



Universitat de Girona

SÍNTESI I REACTIVITAT DE NOUS MACROCICLES NITROGENATS POLIINSATURATS

Iván GONZÁLEZ MOLINA

ISBN: 978-84-692-1447-3

Dipòsit legal: GI-129-2009



UdG

Universitat de Girona

Departament de Química
Àrea de Química Orgànica

Tesi Doctoral

SÍNTESI I REACTIVITAT DE NOUS MACROCICLES NITROGENATS POLIINSATURATS

Memòria presentada per: **Iván González i Molina**

Per optar al grau de: **Doctor en Ciències Químiques**

Girona, 2008.



Universitat de Girona

Departament de Química
Àrea de Química Orgànica

La sotasignant **Anna Roglans i Ribas**, Professora Titular del Departament de Química de la Universitat de Girona,

CERTIFICA, que la memòria que porta per títol "*Síntesi i Reactivitat de nous Macrocicles Nitrogenats Poliinsaturats*" recull el treball realitzat, sota la seva direcció, per l'**Iván González i Molina**, Llicenciat en Química, i que constitueix la seva memòria de Tesi Doctoral per aspirar al grau de Doctor en Ciències, especialitat Química.

I perquè així consti, signa el present certificat el 17 de novembre de 2008.

Dra. Anna Roglans i Ribas.

A la meva família

M'agradaria començar la memòria d'aquesta tesi dedicant unes paraules d'agraïment a totes les persones que han contribuït en la seva realització. En primer lloc, voldria agrair a la meua directora de tesi, la Dra. Anna Roglans, que m'hagi donat l'oportunitat de realitzar aquesta tesi i de formar part del seu grup de recerca. També m'agradaria agrair-li els consells i el suport que m'ha donat tant en l'elaboració d'aquesta memòria com en la resolució de les complicacions que m'han sorgit en el laboratori durant aquest temps.

Voldria fer extensiu el meu agraïment a la Dra. Roser Pleixats i al Dr. Marcial Moreno (1941-2006) de la UAB pels consells que m'han donat en la realització d'aquest treball.

També m'agradaria agrair als serveis d'anàlisi que han fet possible l'elucidació estructural dels compostos obtinguts. A la Dra. Lluïsa Matas i a en Xavi Fontrodona els agraeixo la realització dels espectres de RMN i de les anàlisis de raigs-X, i que hagin estat disposats sempre a donar-me un cop de mà amb la seva experiència. A l'Anna Costa li voldria agrair la realització dels espectres d'ESI-MS, GC-MS i les anàlisis elementals. Agraeixo també al Dr. Jordi Farjas i al Dr. Pere Roura del Departament de Física de la UdG la realització dels termogrames DSC i l'ajuda aportada en la interpretació dels mateixos. De la mateixa manera, voldria agrair al Dr. Teodor Parella del servei de RMN de la UAB la realització dels espectres d'RMN, a en Jordi Benet de l'ICIQ la resolució d'algunes de les estructures de raigs-X i a en Jesús Orduna de l'ICMA la realització d'alguns dels espectres d'ESI-MS. Vull donar les gràcies també als investigadors de l'institut de Ciències dels Materials de Barcelona (ICMAB) que ens han ajudat en algun moment o altre de la tesi a la realització de diversos experiments, com són els Drs. José Vidal i Vega Lloveras (EPR), i també el Dr. Santi Sala.

També m'agradaria donar les gràcies a la Universitat de Girona per haver-me concedit la beca pre-doctoral BR, la qual m'ha permès dedicar-me plenament a la recerca química, i l'ajut a la mobilitat de la UdG, la qual em va permetre realitzar una estada de tres mesos a la Université de Reims Champagne Ardenne (França).

De la meua estada a Reims, voldria agrair al Dr. Jacques Muzart i molt especialment a la Dra. Sandrine Bouquillon que m'haguessin acollit tant bé en el seu grup de recerca i haver-me ajudat en tots els problemes, tant acadèmics com de la vida quotidiana, que em van sorgir durant els tres mesos d'estada. No voldria deixar aquest apartat sense mencionar a tots els companys dels laboratoris de Reims i molt especialment a l'Anna Zawisza i la Caroline Hadad, a les quals els agraeixo tot el suport que em van donar i la seva sincera amistat. Com no, també voldria recordar en aquest moment als amics de fora del laboratori que vaig fer durant la meua estada: Mikel, Piti, Raul, Josete, Katxe, Sonia, Susan, Carlos, Leti, Dani i Baris, als quals els dono les gràcies per haver estat com una segona família per mi.

M'agradaria destacar que durant aquests quatre anys m'he sentit molt ben acollit en el grup de recerca de l'Anna R, i això ha estat en gran mesura gràcies a les meves companyes. Així doncs, m'agradaria agrair a les que han estat les veteranes del grup: l'Anna P, la Judit, l'Ester i l'Anna T, la paciència que han tingut per ensenyar-me les coses i per haver-me aconsellat en molts moments amb la seva experiència, i a les incorporacions més recents: Anna D., Sandra i

Lídia, per la seva alegria i pels bons moments que hem passat junts. M'agradaria fer extensiu aquest agraïment als companys i professors dels laboratoris d'Inorgànica (Quim M, Isabel S, Xavi S, Vero C, Cristina S, Raül X, Anna C, Arnau, Laura G, Isaac, Jordi R, Xavi R, Miquel C, Alfons P, Josep D, Marisa R, Montse R) i del LIPPSO (Vane C, Rafel, Anna D, Ana A, Gemma A, David F, Marta D, Montse T, Gemma M, Tifa, Laura C, Marta P, Montse H, Lidia F i Eduard B), els quals m'han ajudat en els moments que els he necessitat, i també als companys de l'IQC, per les bones estones que em passat dins i fora de la facultat.

Arribat aquest moment, no voldria oblidar-me dels bons amics que vaig fer durant la carrera els quals em van animar a començar aquest treball, com són la Vane R, en Dani A, en Jordi B, en Mike, en Miquel Àngel i la Teresa G.

Finalment, em queda agrair a les persones que més suport m'han donat dia a dia durant tot el temps que ha durat la tesi: els meus pares i la meva germana, als quals els agraeixo de tot cor tot el que han fet per mi.

Moltes gràcies a tots !!

ÍNDEX

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓ | 1 |
| 1.1. Compostos macrocíclics. | 3 |
| 1.1.1. Macrocicles nitrogenats contenint triples enllaços. | 5 |
| 1.2. Reaccions de ciclotrimerització d'alquins..... | 9 |
| 1.2.1. Mecanisme de la ciclotrimerització d'alquins..... | 10 |
| 1.2.2. Ciclotrimerització intramolecular d'alquins. | 12 |
| 1.2.3. Reaccions de ciclotrimerització intramoleculars catalitzades per pal·ladi..... | 14 |
| 1.2.4. Reaccions de ciclotrimerització intramoleculars catalitzades per rodi. | 16 |
| 1.2.5. Reaccions de ciclotrimerització totalment intramoleculars en sistemes tancats..... | 23 |
| 1.3. Complexos de rodi(I) amb lligands carbè..... | 25 |
| 1.3.1. Lligands carbènics <i>N</i> -heterocíclics (NHC)..... | 26 |
| 1.3.2. Síntesi de complexos de metalls de transició amb lligands de tipus carbè. | 29 |
| 1.3.3. Complexos de rodi(I) amb lligands NHC. | 31 |
| 1.4. Endiïns i la ciclació de Bergman. | 35 |
| 1.4.1. Macrocicles nitrogenats contenint sistemes endiïnics..... | 38 |
| 2. OBJECTIUS | 47 |
| 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ..... | 51 |
| 3.1. Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats de quinze baules..... | 53 |
| 3.1.1. Síntesi dels macrocicles nitrogenats triacetilènics de tipus 1..... | 53 |
| 3.1.1.1. Preparació de les arilsulfonamides de partida 21a i 21b. | 55 |
| 3.1.1.2. Preparació del derivat acetilènic 20. | 56 |
| 3.1.1.3. Obtenció dels macrocicles 1a i 1b. | 56 |
| 3.1.1.4. Determinació estructural dels macrocicles 1a i 1b..... | 58 |
| 3.1.2. Síntesi dels macrocicles nitrogenats 2 i 3. | 58 |
| 3.1.2.1. Obtenció dels derivats (Z)-26 i 11c. | 59 |
| 3.1.2.2. Obtenció dels macrocicles 2 i 3. | 60 |
| 3.1.2.3. Determinació estructural dels macrocicles 2 i 3..... | 60 |

| | |
|--|------------|
| 3.2. Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per metalls de transició. | 64 |
| 3.2.1. Reacció de ciclotrimerització de 1a i 3a en sals foses. | 66 |
| 3.2.2. Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per complexos carbènics de rodi(I). | 76 |
| 3.2.2.1. Síntesi de complexos de rodi(I) amb lligands NHC. | 76 |
| 3.2.2.2. Determinació estructural de les sals d'imidazoli 30 i 33. | 83 |
| 3.2.2.3. Determinació estructural dels complexos 9 i 38. | 84 |
| 3.2.2.4. Ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins catalitzada pels complexos carbènics de rodi(I). | 88 |
| 3.3. Síntesi del macrocicle nitrogenat triacetilènic de setze baules. | 92 |
| 3.3.1. Determinació estructural del macrocicle 12. | 96 |
| 3.3.2. Reacció de cicloisomerització del macrocicle 12. | 98 |
| 3.3.2.1. Determinació estructural del derivat 13. | 99 |
| 3.4. Síntesi de macrocicles nitrogenats contenint un sistema endiínic. | 101 |
| 3.4.1. Síntesi de (Z)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, 54. | 102 |
| 3.4.2. Preparació dels macrocicles endiínics de dinou baules, 14 i 15. | 103 |
| 3.4.3. Preparació dels macrocicles endiínics de catorze baules, 16, 17 i 18. | 105 |
| 3.4.4. Determinació estructural dels macrocicles endiínics 14-18. | 106 |
| 3.4.4.1. Estudi de la reactivitat dels macrocicles endiínics 14-18. | 110 |
| 3.5. Estudi de la reactivitat de 1a i 3a en absència de catalitzador. | 114 |
| 3.5.1. Determinació estructural de 66 i 67. | 117 |
| 3.5.2. Estudis mecanístics de la reacció de 1a. | 121 |
| 3.5.3. Estudi cinètic mitjançant DSC. | 127 |
| 4. CONCLUSIONS | 133 |
| 5. PART EXPERIMENTAL | 137 |
| 5.1. Consideracions generals. | 139 |
| 5.2. Síntesi de macrocicles nitrogenats de tipus 1. | 141 |
| 5.2.1. Síntesi del macrocicle 1a. | 141 |
| 5.2.1.1. Preparació de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, 20. | 141 |
| 5.2.1.2. Preparació de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, 21a. | 141 |

| | |
|---|-----|
| 5.2.1.3. Preparació de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfona-mida, 24a.. | 142 |
| 5.2.1.4. Preparació de <i>N</i> -(4-cloro-2-butinil)- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, 22a..... | 142 |
| 5.2.1.5. Preparació de 1,11-bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 25a. | 143 |
| 5.2.1.6. Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 11a..... | 144 |
| 5.2.1.7. Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trif, 1a. | 144 |
| 5.2.2. Síntesi del macrocicle 1b..... | 145 |
| 5.2.2.1. Preparació de ferrocenilsulfonamida, 21b..... | 145 |
| 5.2.2.2. Preparació de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, 24b..... | 146 |
| 5.2.2.3. Preparació de <i>N</i> -(4-cloro-2-butinil)- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, 22b. | 146 |
| 5.2.2.4. Preparació de 1,11-bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 25b..... | 147 |
| 5.2.2.5. Preparació de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 11b.148 | |
| 5.2.2.6. Preparació de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclo-pentadeca-3,8,13-trif, 1b. | 148 |
| 5.3. Síntesi dels macrocicles 2 i 3..... | 149 |
| 5.3.1. Síntesi dels macrocicles 2a i 3a. | 149 |
| 5.3.1.1. Preparació de (<i>Z</i>)-1,4-dibromo-2-butè, (<i>Z</i>)-26..... | 149 |
| 5.3.1.2. Preparació de (<i>Z</i>)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, 2a..... | 150 |
| 5.3.1.3. Preparació de (<i>E</i>)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, 3a..... | 150 |
| 5.3.2. Síntesi dels macrocicles 2c i 3c..... | 151 |
| 5.3.2.1. Preparació de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 24c..... | 151 |
| 5.3.2.2. Preparació de <i>N</i> -(4-cloro-2-butinil)- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 22c. | 152 |
| 5.3.2.3. Preparació de 1,11-bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)-sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 25c..... | 152 |

| | |
|--|-----|
| 5.3.2.4. Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, 11c. | 153 |
| 5.3.2.5. Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, 2c. | 153 |
| 5.3.2.6. Preparació de (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, 3c. | 154 |
| 5.3.3. Reaccions de cicloisomerització en sals foses..... | 155 |
| 5.3.3.1. Reacció de cicloisomerització de 1a en bromur de tetrabutilamoni..... | 155 |
| 5.3.3.2. Reacció de cicloisomerització de 3a en bromur de tetrabutilamoni..... | 156 |
| 5.4. Preparació de complexos de Rh amb lligands NHC..... | 157 |
| 5.4.1. Síntesi dels complexos carbènics de Rh(I) 6 i 7..... | 157 |
| 5.4.1.1. Preparació de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro(1,3-diisopropilimidazol-2-ilidè)rodi(I), 6. | 157 |
| 5.4.1.2. Preparació de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilidè]rodi(I), 7..... | 157 |
| 5.4.2. Intent de síntesi del complex carbènic de Rh(I) 8. | 158 |
| 5.4.2.1. Preparació de 1-(2-cloroetil)imidazole, 35. | 158 |
| 5.4.2.2. Preparació de 1-(2-hidroxietil)imidazole, 37..... | 158 |
| 5.4.2.3. Preparació de 1-{N-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}imidazole, 34..... | 159 |
| 5.4.2.4. Preparació de iodur de 1-{N-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, 33..... | 160 |
| 5.4.2.5. Preparació de iodur de 1-{N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, 31. | 160 |
| 5.4.2.6. Preparació de N,N-bis[(E)-4-bromo-2-butenil](4-metilfenil)sulfonamida, 36... 161 | |
| 5.4.2.7. Preparació de (3E,8E)-10-bromo-1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-dif, 32..... | 161 |
| 5.4.2.8. Preparació de iodur de (5E,10E)-1-{13-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazoli, 30. | 162 |
| 5.4.2.9. Intent de preparació de {(5E,10E)-1-{13-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazol-2-ilidè}iodorodi(I), 8.... | 163 |
| 5.4.2.10. Preparació de {1-{N-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazol-2-ilidè}(η^4 -1,5-ciclooctadiè)iodorodi(I), 9. | 164 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 5.4.3. | Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] emprant els catalitzadors 6, 7 i 9. | 165 |
| 5.4.3.1. | Cicloisomerització de 1a. Procediment general. | 165 |
| 5.4.3.2. | Cicloisomerització de 3a. Procediment general. | 165 |
| 5.4.3.3. | Cicloisomerització de 10. Procediment general. | 166 |
| 5.4.3.4. | Ciclotrimerització entre 11a i 2-butin-1,4-diol. Procediment general. | 167 |
| 5.5. | Síntesi del macrocicle nitrogenat triacetilènic de setze baules, 12. | 167 |
| 5.5.1. | Síntesi dels agents alquilants 41 i 42. | 167 |
| 5.5.1.1. | Preparació de 4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1-butí, 44. | 167 |
| 5.5.1.2. | Preparació de 5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-pentin-1-ol, 45. | 168 |
| 5.5.1.3. | Preparació de 2-pentin-1,5-diol, 46. | 168 |
| 5.5.1.4. | Preparació de 1,5-dibromo-2-pentí, 42. | 169 |
| 5.5.2. | Preparació del macrocicle 12. | 170 |
| 5.5.2.1. | Preparació de <i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)- <i>N,N'</i> -bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2-pentin-1,5-diamina, 49. | 170 |
| 5.5.2.2. | Preparació de <i>N,N'</i> -bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2-pentin-1,5-diamina, 50. | 170 |
| 5.5.2.3. | Preparació de 1,15-dicloro- <i>N,N'</i> -bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-5,11-diazapentadeca-2,7,13-trí, 51. | 171 |
| 5.5.2.4. | Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-3,8,13-trí, 12. | 172 |
| 5.5.3. | Reacció de ciclotrimerització de 12. | 173 |
| 5.6. | Síntesi dels macrocicles nitrogenats endiínics. | 174 |
| 5.6.1. | Síntesi del dibromoderivat 54. | 174 |
| 5.6.1.1. | Preparació de 3-(tetrahidropirani-2-oxi)-1-propí, 59. | 174 |
| 5.6.1.2. | Preparació de (<i>Z</i>)-1,8-bis(tetrahidropirani-2-oxi)-4-octen-2,6-dií, 61. | 175 |
| 5.6.1.3. | Preparació de (<i>Z</i>)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, 54. | 175 |
| 5.6.2. | Síntesi del macrocicles endiínics de dinou baules, 14 i 15. | 176 |
| 5.6.2.1. | Preparació de (<i>Z</i>)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclo-nonadeca-15-en-3,8,13,17-tetraí, 14. | 176 |
| 5.6.2.2. | Preparació de <i>N</i> -[(<i>E</i>)-4-bromo-2-butenil]- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 62. | 177 |

| | |
|---|-----|
| 5.6.2.3. Preparació de (<i>E,E</i>)-1,11-bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, 63. | 177 |
| 5.6.2.4. Preparació de (<i>E,E</i>)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, 53. | 178 |
| 5.6.2.5. Preparació de (<i>3E,8E,15Z</i>)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triaza-ciclonadeca-3,8,15-trien-13,17-dií, 15. | 178 |
| 5.6.3. Síntesi dels macrocicles endiínics de catorze baules, 7, 8 i 9. | 179 |
| 5.6.3.1. Preparació de <i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)- <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)-sulfonil]-2-butin-1,4-diamina, 64. | 179 |
| 5.6.3.2. Preparació de <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butin-1,4-diamina, 55. | 180 |
| 5.6.3.3. Preparació de (<i>Z</i>)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazacicotetradeca-10-en-3,8,12-trií, 7. | 180 |
| 5.6.3.4. Preparació de (<i>Z</i>)- <i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)- <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)-sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (<i>Z</i>)-65. | 181 |
| 5.6.3.5. Preparació de (<i>Z</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (<i>Z</i>)-56. | 182 |
| 5.6.3.6. Preparació de (<i>3Z,10Z</i>)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazacicotetra-deca-3,10-dien-8,12-dií, 8. | 182 |
| 5.6.3.7. Preparació de (<i>E</i>)- <i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)- <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)-sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (<i>E</i>)-65. | 183 |
| 5.6.3.8. Preparació de (<i>E</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (<i>E</i>)-56. | 183 |
| 5.6.3.9. Preparació de (<i>3E,10Z</i>)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazacicotetra-deca-3,10-dien-8,12-dií, 9. | 184 |
| 5.7. Cicloisomerització de 1a, 3a i 10 en absència de catalitzadors. | 185 |
| 5.7.1. Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2,3,3a,4,5,6,8,9b-octahidro-1 <i>H</i> -2,5,8-triazatriindè, 66. | 185 |
| 5.7.2. Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9b-decahidro-1 <i>H</i> -2,5,8-triazatriindè, 67. | 186 |
| 5.7.3. Preparació de 2,4,5,7-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,6,7,8-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, 39. | 187 |

ABREVIATURES

| | |
|-------------------------------|--|
| α (en DSC) | grau de conversió |
| β (en DSC) | velocitat d'escalfament |
| δ | desplaçament químic (unitats: ppm) |
| Δ | escalfor |
| ν (en IR) | freqüència (unitats: cm^{-1}) |
| ^{13}C -RMN | Ressonància Magnètica Nuclear de carboni-13 |
| ^1H -RMN | Ressonància Magnètica Nuclear de protó |
| 2D | bidimensional |
| a (en EPR) | constant d'acoblament |
| A | factor pre-exponencial d'Arrhenius |
| abs | absorció |
| AcOEt | acetat d'etil |
| Ad | adamantil |
| ADN | àcid desoxiribonucleic |
| AE | Anàlisi Elemental |
| ap | aparent |
| apt | <i>Attached Proton Test</i> |
| aq. | aquós |
| Ar | aril |
| ASTM | <i>American Society for testing and material</i> |
| ATR (en IR) | <i>Attenuated Total Reflectance</i> |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil |
| Bn | benzil |
| BOC | <i>tert</i> -butiloxicarbonil |
| Bu | butil |
| <i>n</i> -Bu ₄ NBr | bromur de tetrabutilamoni |
| cat. | catalitzador |
| CCP | Cromatografia en Capa Prima |
| CG | Cromatografia de Gasos |
| CG-EM | Cromatografia de Gasos amb detecció per espectrometria de masses |
| CHD | 1,4-ciclohexadiè |
| COD | 1,5-ciclooctadiè |
| col·l. | col·laboradors |
| COSY | <i>Correlation Spectroscopy</i> |
| Cp | ciclopentadienil |
| Cp* | pentametilciclopentadienil |
| CSA | àcid camforsulfònic |
| dba | dibenzilidenacetona o 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona |
| dd | doble doblet |
| dec (en P.f.) | amb descomposició |
| DEAD | azodicarboxilat de dietil |
| DHP | 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -piran |
| DIAD | azodicarboxilat de diisopropil |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfòxid |
| DSC | <i>Differential Scanning Calorimetry</i> |
| dt | doble triplet |
| E_a | Energia d'activació |
| EDS | <i>Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i> |
| ee. | excés enantiomèric |
| EI | Impacte Electrònic |
| EPR | <i>Electron Paramagnetic Resonance</i> |
| Eq. | equació |

| | |
|-----------------------|--|
| equiv. | equivalent |
| ESI-MS | <i>ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry</i> |
| ESI-TOF-HRMS | <i>ElectroSpray Ionization-Time of Flight-High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| Et | etil |
| Et ₂ O | èter dietílic |
| EtOH | etanol |
| h | hores |
| HCP-TOCSY | Heteronuclear Cross-Polarization – Total Correlation Spectroscopy |
| H ₈ -BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfina)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil |
| HMBC | <i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i> |
| HRMS | <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i> |
| IFSERF | <i>Isotope-Filtered Selective Refocusing</i> |
| <i>i</i> -Pr | isopropil |
| IR | espectre o espectroscòpia d'infraroig |
| <i>J</i> (en RMN) | constant d'acoblament |
| L | l·ligand |
| L* | l·ligand quirai |
| Lit. | literatura (bibliografia) |
| <i>m/z</i> | relació massa/càrrega |
| M | metall de transició |
| m | multiplet |
| <i>m</i> | meta |
| MALDI-TOF-MS | <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight - Mass Spectrometry</i> |
| Me | metil |
| Mes | messitil (2,4,6-trimetilfenil) |
| MeOH | metanol |
| MNP | 2-metilnitrosopropà |
| Ms | messil (metansulfonil) |
| <i>n</i> -Bu | <i>n</i> -Butil |
| NHC | carbó <i>N</i> -heterocíclic |
| NOESY | <i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i> |
| Ns | 2-nitrobenzènsulfonil |
| OAc | anió acetat |
| Oct | octil |
| <i>p</i> | para |
| <i>p</i> -Tol | para-tolil |
| PBN | α-fenil- <i>N-tert</i> -butil nitrona |
| P.f. | punt de fusió |
| Ph | fenil |
| Pm | pes molecular |
| Pr | propil |
| Prof. | professor |
| quant. | quantitatiu |
| <i>rac</i> | racemic |
| rend. | rendiment |
| s | singlet |
| Segphos | 5,5'-bis(difenilfosfina)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole |
| sept | septet |
| sist. | sistema |
| Solphos | 7,7'-bis(difenilfosfina)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bis(2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine) |
| t | triplet |
| T | temperatura |
| t. amb. | temperatura ambient |
| TBAF | fluorur de tetrabutilamoni |
| T _{CB} | temperatura de ciclació de Bergman |
| TEA | triètilamina |

| | |
|--------------------------------|--|
| TEM | <i>Transmission Electronic Microscopy</i> |
| <i>t</i>-Bu | <i>tert</i> -butil |
| TBDMS | <i>tert</i> -butildimetilsilil |
| TFA | àcid trifluoroacètic |
| THF | tetrahidrofuran |
| THP | tetrahidropiran |
| TMS | tetrametilsilà |
| tppts | sal trisòdica de tris(<i>m</i> -sulfonatofenil)fosfina |
| T_p | temperatura de pic |
| Ts | tossil (4-metilfenil) |
| Xyl-H₈-BINAP | 2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfina]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil |

PUBLICACIONS

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

- Transition Metal-Mediated Intramolecular [2+2+2] Cycloisomerizations of Cyclic Triynes and Eneidyne. Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033.
- New Unsaturated Azamacrocyclic Eneidyne: Synthesis, Structural Analysis and Thermal Behavior. González, I.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J.; Roura, P. *Synlett*, **2006**, 3041.
- Palladium and rhodium-catalyzed intramolecular [2+2+2] cycloisomerizations in molten tetrabutylammonium bromide. González, I.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6425.
- Fused Tetracycles with a Benzene or Cyclohexadiene Core: [2+2+2] Cycloadditions on Macrocyclic Systems. Brun, S.; García, L.; González, I.; Torrent, A.; Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4339.

Altres publicacions no recollides en aquesta tesi:

- Heck-type reactions of allylic alcohols. Part IV: (2-Substituted)-1-indanones via 5-*endo-trig* cyclizations. Zawisza, A. M.; Ganhegui, B.; González, I.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *283*, 140.
- Recoverable Homogeneous Palladium(0) Catalyst for Cross-Coupling Reactions of Arenediazonium Salts with Potassium Organotrifluoroborates: Detection of Catalytic Intermediates by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Masllorens, J.; González, I.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 158.

MATERIAL SUPLEMENTARI

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

- **MEMÒRIA:** Memòria de la tesi doctoral en format .pdf.
- **RESULTATS:**
 - **Apartat 3.1.**
 - Espectres: Fitxers .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
 - **Apartat 3.2.**
 - Espectres: Fitxers .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
 - TEM: Fitxers .tif de les imatges HRTEM de les nanopartícules de Pd.
 - **Apartat 3.3.**
 - Espectres: Fitxers .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
 - **Apartat 3.4.**
 - DSC: Fitxers .pdf que contenen els termogrames DSC dels macrocicles.
 - Espectres: Fitxers .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
 - RaigsX: Fitxers .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes.
 - **Apartat 3.5.**
 - DSC: Fitxers .pdf que contenen els termogrames DSC realitzats.
 - Espectres: Fitxers .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels productes sintetitzats i els espectres de correlació 2D $^1\text{H}/^1\text{H}$ i $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.
- **PUBLICACIONS:** Fitxers .pdf de les publicacions resultants del treball d'aquesta memòria.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Compostos macrocíclics.

Els sistemes cíclics es poden classificar segons la seva mida en quatre famílies: cicles petits formats per tres o quatre membres, cicles normals d'entre cinc i set baules, cicles mitjans de vuit a onze baules i cicles grans o macrocicles en que el número d'àtoms que conformen l'anell és superior a onze.

Dins d'aquests quatre tipus, els que han estat més àmpliament estudiats des dels orígens de la química orgànica han estat els cicles normals. Per altra banda, els cicles petits han despertat un gran interès, ja que presenten unes estructures molt tensionades que han estat considerades un desafiament per les teories d'enllaç existents.

La química dels compostos macrocíclics¹ tal com es coneix actualment es va començar a desenvolupar a partir dels anys seixanta. Al 1967 Pedersen² va publicar un treball en el qual es sintetitzaven un total de trenta-tres polièters cíclics de diferents mides. L'interès en aquests compostos va aparèixer per l'habilitat que presentaven per formar complexos estables amb sals d'elements alcalins. Tot i que hi ha treballs previs al de Pedersen en que es descriuen compostos macrocíclics, en cap d'aquests es menciona la formació de complexos estables amb àtoms metàl·lics. Per aquest motiu el treball de Pedersen és considerat com a punt de partida de la química macrocíclica actual.

Després del descobriment de les seves propietats complexants, va augmentar exponencialment l'interès dels compostos macrocíclics en recerca química. Inicialment, la majoria de treballs consistien en la síntesi de nous lligands macrocíclics, afavorint-se d'aquesta manera el desenvolupament de rutes sintètiques molt eficients per a l'obtenció d'anells molt grans. Mitjançant l'optimització de les estratègies sintètiques s'ha aconseguit preparar amb bons rendiments compostos cíclics amb un elevat nombre de baules partint de precursors senzills. Més tard, les investigacions es van centrar en l'estudi de les propietats dels complexos macrocíclics i en la seva aplicació com a receptors en el camp del reconeixement molecular. La modulació de la cavitat interna i de la naturalesa dels àtoms donadors ha permès el disseny d'anells macrocíclics que s'han utilitzat com a receptors selectius de substrats iònics i covalents.^{1a,d,3}

Degut a les bones propietats coordinants de metalls, tant els lligands macrocíclics com els seus complexos han estat àmpliament emprats en tractaments clínics. Els macrocicles són capaços

¹ (a) Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.- M. *Aspects de la Chimie des Composés Macrocycliques*, InterEditions/Editions du CNRS, Paris, **1991**. (b) Parker, D. *Macrocyclic Synthesis. A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford, **1996**. (c) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Lehn, J. M.; Atwood, J. L., Davies, J. E. D., McNicol, D. D., Vögtle, F., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 1-2. (d) Constable, E. C. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Oxford University Press Inc., New York, **1999**.

² Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.

³ Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151.

1. Introducció

de coordinar-se amb metalls radioactius usats en tractaments quimioterapèutics o també poden formar complexos paramagnètics amb lantànids per ser utilitzats com a agents de contrast en la tècnica de diagnosi clínic Imatge per Ressonància Magnètica (MRI).

Per altra banda, el descobriment i l'elucidació estructural de productes d'origen natural ha permès determinar l'estructura macrocíclica de molts compostos presents en una gran varietat d'organismes vius, els quals són determinants per algunes de les seves habilitats. A la **Figura 1** es mostren dos macrocicles amb caràcter amfifílic presents en membranes lipídiques de certs bacteris, els quals els permeten viure en condicions molt rigoroses de temperatura i acidesa.

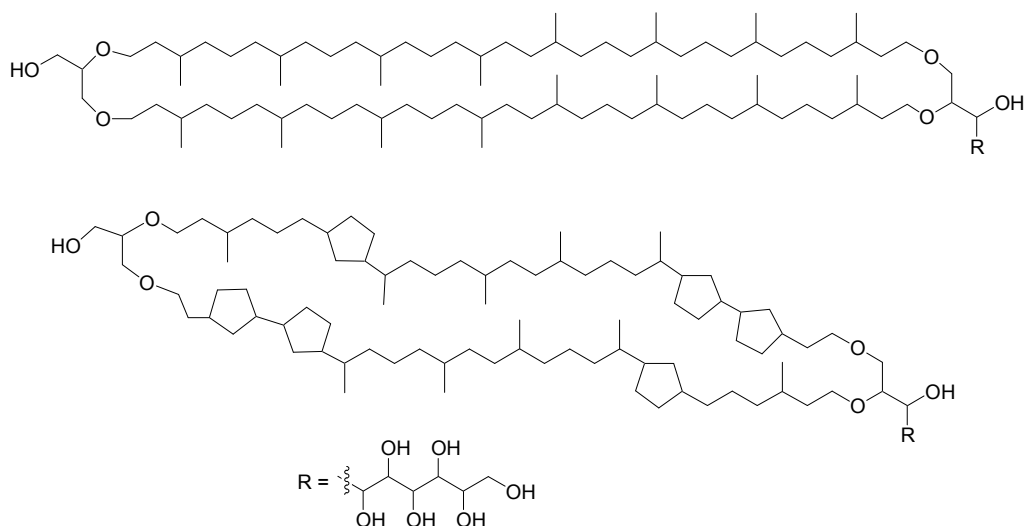


Figura 1. Estructures macrocíclics presents en fonts naturals bacterianes.

Els macrocicles d'origen natural han estat molt usats en medicina tradicional.⁴ A la **Figura 2** es mostra l'estructura de la ciclosporina, la qual es tracta d'un pèptid cíclic, i la rapamicina. Aquests dos compostos han estat aplicats com a agents immunosupressors per trasplantaments d'òrgans. Degut a l'elevada activitat biològica dels compostos macrocíclics naturals, aquests s'han utilitzat com a caps de sèrie per al desenvolupament de nous fàrmacs. Una de les estratègies sintètiques utilitzades per a la preparació de quimioteques consisteix en partir de precursors macrocíclics naturals biològicament actius i introduir sintèticament nous substituents en diverses posicions de l'estructura.

⁴ (a) Shu, Y.- Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053. (b) Yeung, K.- S.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4632. (c) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141. (d) Vuorela, P.; Leinonen, M.; Saikku, P.; Tammela, P.; Rauha, J.- P.; Wennberg, T.; Vuorela, H. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1375.

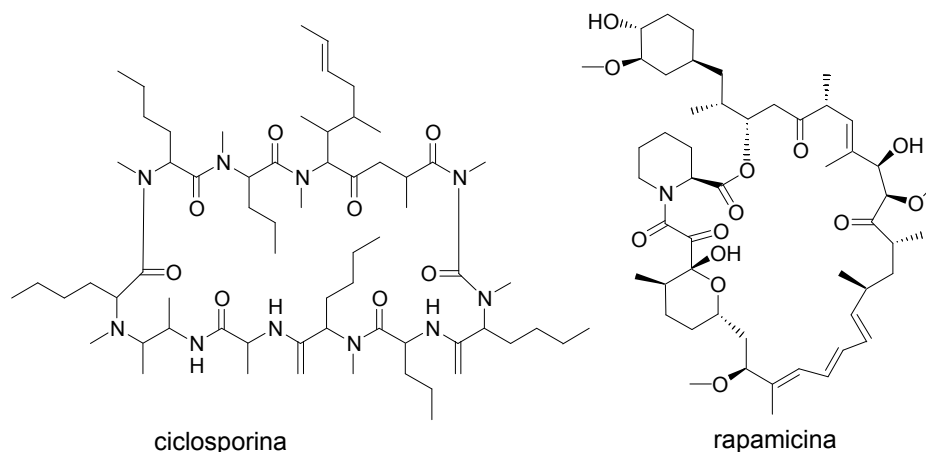


Figura 2. Macrocicles naturals amb aplicacions mèdiques.

1.1.1. Macrocicles nitrogenats contenint triples enllaços.

Dins del camp de la química macrocíclica, els anells nitrogenats contenint triples enllaços en l'estructura són poc corrents (**Figura 3**),⁵ especialment aquells en que la funcionalitat amina es troba en posició propargílica.

⁵ (a) Epsztein, R.; Le Goff, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3203. (b) Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthäler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2883. (c) Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthäler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2887. (d) Gleiter, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 27. (e) Gleiter, R.; Wolfart, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 479. (f) Ritter, J.; Gleiter, R. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2113. (g) Wolfart, V.; Gleiter, R.; Irgartinger, H.; Oeser, T.; Krieger, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2803. (h) Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734. (i) Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108. (j) Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608. (k) Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299. (l) Schmidt, E. M.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1814. (m) Schmidt, E. M.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2818. (n) Sashuk, V.; Ignatowska, J.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7748. (o) Ghalit, N.; Poot, A. J.; Fürstner, A.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2961. (p) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307. (q) Sierra, M. A.; Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Torres, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8787.

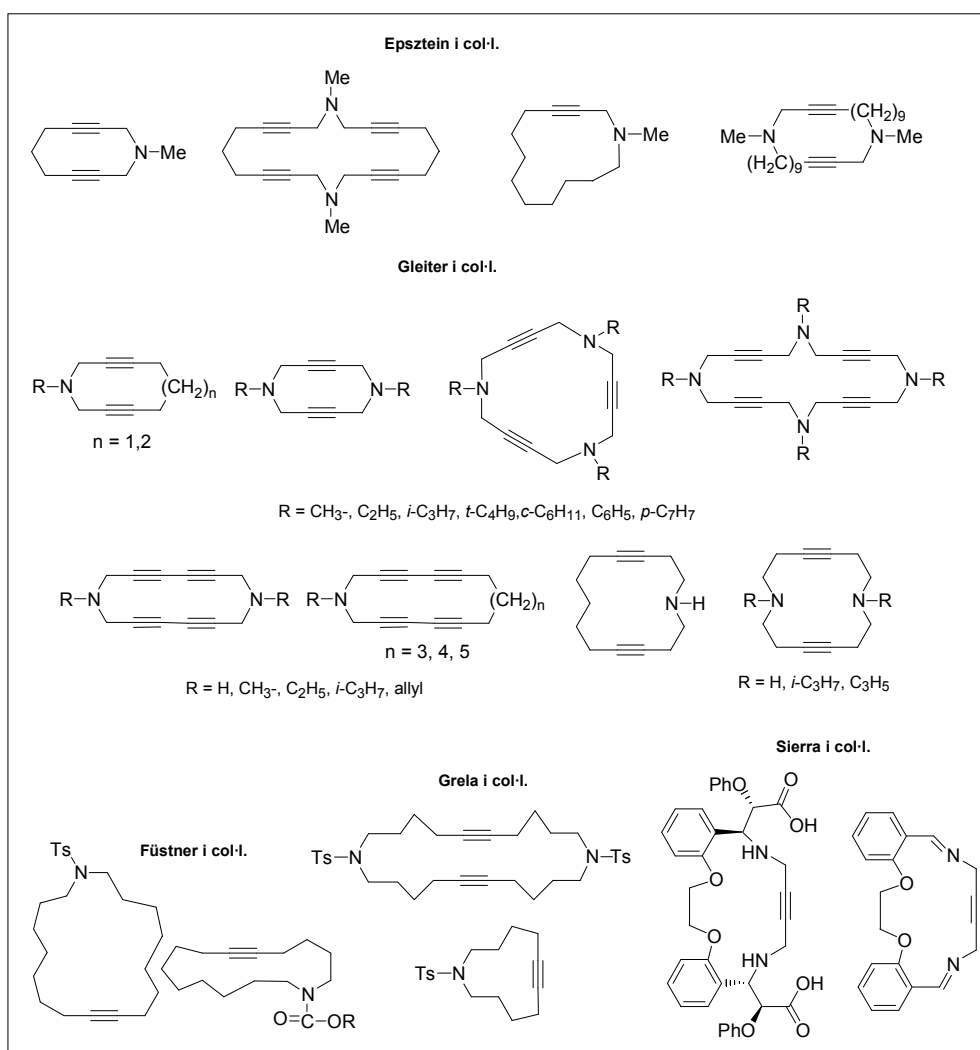
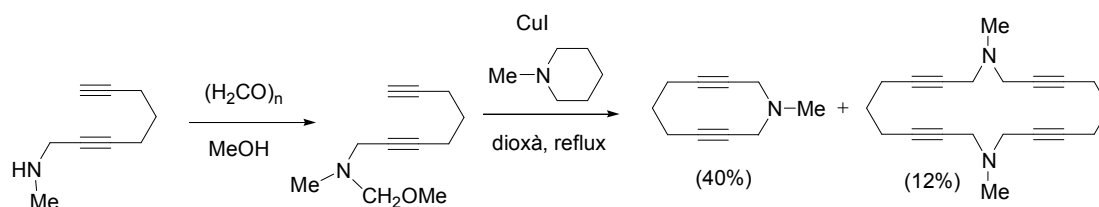


Figura 3. Macrocicles nitrogenats amb triples enllaços.

Des d'un punt de vista sintètic, els azamacrocicles acetilènics que es troben descrits a la literatura poden ser obtinguts mitjançant diferents mètodes:

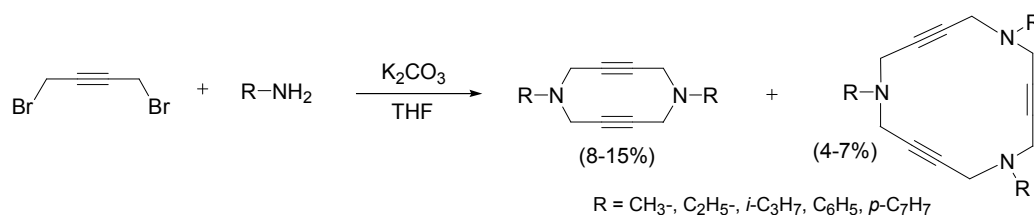
a) A partir d'una amina secundària contenint un acetilè terminal via formació d'un gem-aminoèter, seguida d'una reacció de Mannich modificada.^{5a} Un exemple d'aquest mètode es mostra en l'**Esquema 1**.



Esquema 1. Síntesi de macrocicles nitrogenats di i tetraacetilènics a partir d'una amina secundària.

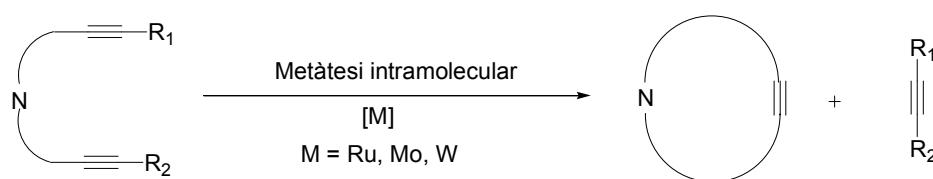
b) Mitjançant una substitució nucleofílica d'alquil o arilamines amb diversos dihalobutins sota condicions d'alta dilució.^{5b-g,l} Amb aquest mètode, en molts casos els rendiments dels corresponents azamacrocicles són baixos. A tall d'exemple, la reacció entre diverses amines

primàries i 1,4-dibromo-2-butí dóna com a productes diazaciclododecadiïns amb rendiments del 8 al 15%. Com a altres productes de la reacció s'obtenen els corresponents trímers amb rendiments baixos del 4 al 7% (**Esquema 2**).



Esquema 2. Preparació d'azamacrocicles acetilènics de deu i quinze baules per substitució nucleofílica.

c) Per reacció de metàtesi intramolecular d'amines secundàries contenint cadenes alquíniques.^{5h-k,n-p} (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntesi d'azamacrocicles mitjançant reacció de metàtesi intramolecular.

d) Per condensació de dialdèhids amb 1,4-diamino-2-butins per obtenir macrocicles acetilènics contenint imines.^{5q}

En els darrers anys, les propietats i potencials aplicacions dels macrocicles amb insaturacions hidrocarbonades rígides han estat motiu de gran interès.⁶ En aquesta línia, Gleiter i col·l. han dut a terme estudis estructurals i conformationals mitjançant difracció de raigs-X, ressonància magnètica nuclear i mètodes computacionals sobre azamacrocicles preparats prèviament pel mateix grup. L'objectiu d'aquest treball era obtenir informació detallada sobre la conformació d'azaheterocicles. Per exemple, s'ha comparat la conformació d'azamacrocicles diacetilènics i tetraacetilènics de deu i catorze baules, respectivament, amb la conformació d'anells heterocíclics saturats de sis baules, com per exemple la piperidina o piperazina (**Figura 4**).

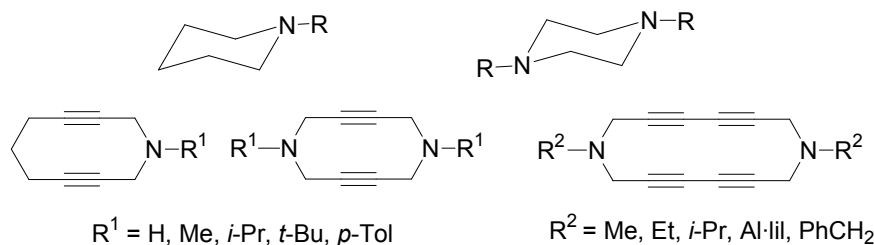


Figura 4. Estructura de la piperidina, piperazina i azamacrocicles diacetilènics i tetraacetilènics de deu i catorze membres.

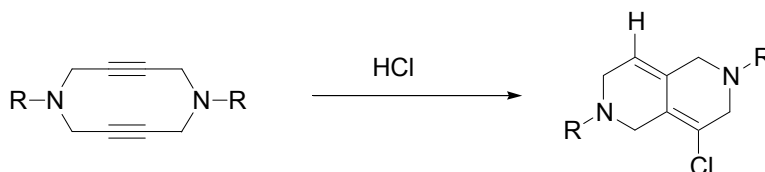
⁶ Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807, i les referències citades en aquest article.

1. Introducció

Mitjançant la introducció de triples enllaços en els azamacrocicles, la tensió torsional entre els grups metilè i les interaccions 1,3-diaxials amb els substituents R units als àtoms de nitrogen es redueixen considerablement, fent d'aquests compostos estructures molt interessants per a estudis conformationals.

És ben coneguda la preferència dels anells de piperidina i piperazina per a adoptar conformacions tipus cadira degut a la seva baixa tensió torsional comparada amb la de tipus vaixell. A més, els substituents units als nitrògens prefereixen situar-se en posicions equatorials per tal de disminuir les interaccions 1,3-diaxials. Per contra, els azamacrocicles acetilènics de deu baules no presenten aquesta tensió torsional, per aquest motiu han estat utilitzats com a models per estudis conformationals d'amines cícliques en absència de tensió torsional entre grups metilènics endocíclics i interaccions 1,3-diaxials.

Aquests macrocicles han estat usats també per l'estudi de reaccions transanul·lars de tancament d'anell des d'un punt de vista teòric i experimental.^{51,m,7} La seva estructura permet una orientació paral·lela dels triples enllaços els quals estan suficientment propers com per experimentar un tancament de l'anell i donar lloc a sistemes policíclics. Experimentalment, aquestes reaccions són induïdes tèrmicament o per tractament amb àcid clorhídric concentrat (**Esquema 4**).

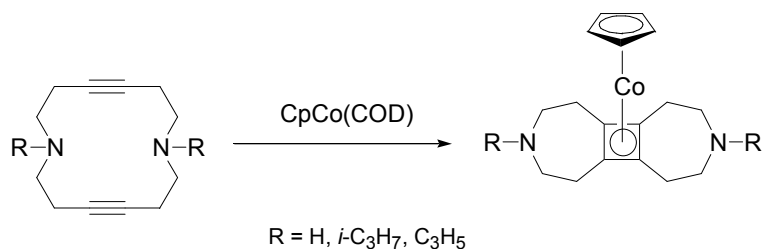


Esquema 4. Exemple de reacció transanul·lar per tractament amb àcid clorhídric.

Altres aplicacions d'azamacrocicles diacetilènics és la formació de complexos ciclobutadiènics de cobalt per reacció amb compostos d'aquest metall.⁸ La cicloaddició d'alquins mitjançant cobalt pot procedir per reacció [2+2] per donar lloc a complexos ciclobutadiènics o per reacció [2+2+2] per obtenir sistemes aromàtics. En el cas dels diins cíclics el camí més afavorit és el que genera complexos ciclobutadiènics (**Esquema 5**). Depenent de la llargada de la cadena entre els dos triples enllaços, es genera un complex ciclobutadiènic per reacció intramolecular o bé un complex intermolecular entre dos macrocicles. En el cas de macrocicles de deu membres, la via més afavorida és la intramolecular.

⁷ (a) Weigl, H.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1541. (b) Ritter, J.; Gleiter, R. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1179. (c) Haberhauer, G.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4664. (d) Esser, B.; Gleiter, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5126.

⁸(a) Haberhauer, G.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6695. (b) Wolfart, V.; Ramming, M.; Gleiter, R.; Nuber, B.; Pritzkow, H.; Rominger, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 499.

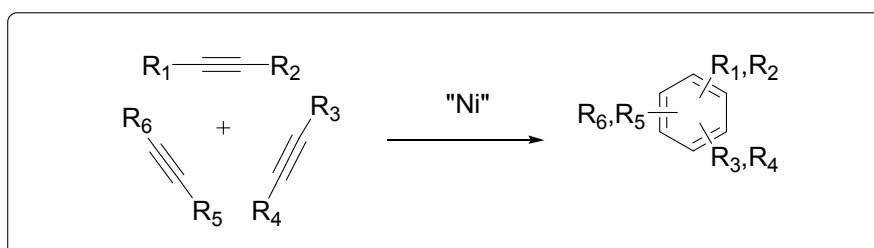


Esquema 5. Exemple de la preparació de complexos ciclobutadiènic de cobalt.

1.2. Reaccions de ciclotrimerització d'alquins.

El desenvolupament de nous processos químics, substrats més reactius i catalitzadors eficients per a la formació d'enllaços carboni-carboni és un tema d'especial importància en química orgànica. En particular, aquelles reaccions de formació d'enllaços C-C en que es generen sistemes cíclics d'elevada complexitat estructural a partir de precursors senzills han estat molt estudiades en els darrers anys. Un exemple d'aquest tipus de reaccions són les cicloaddicions, les quals estan considerades molt útils estratègicament ja que permeten la formació d'una gran varietat de compostos carbocíclics i heterocíclics.

La reacció de ciclotrimerització d'alquins [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. La primera ciclotrimerització de compostos acetilènics va ser publicada l'any 1948 per Reppe i col.l.⁹ emprant catalitzadors de níquel per a formar derivats benzènics substituïts (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reacció de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzada per níquel.

⁹ Reppe, W.; Schweckendiek, W.J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 104.

Després d'aquest primer treball s'han descrit moltes reaccions de ciclotrimerització d'alquins catalitzades per diversos metalls de transició d'entre els quals es poden destacar el Ni, Co, Pd, Rh, Ru, Fe, Zr i Ir.¹⁰ Tot i això, en moltes d'aquestes reaccions es requereixen quantitats estequiomètriques de metall i elevades temperatures de reacció o irradiació perquè els processos siguin eficients. Així doncs, la recerca per aconseguir catalitzadors que permetin treballar eficientment en condicions suaus té un gran interès.

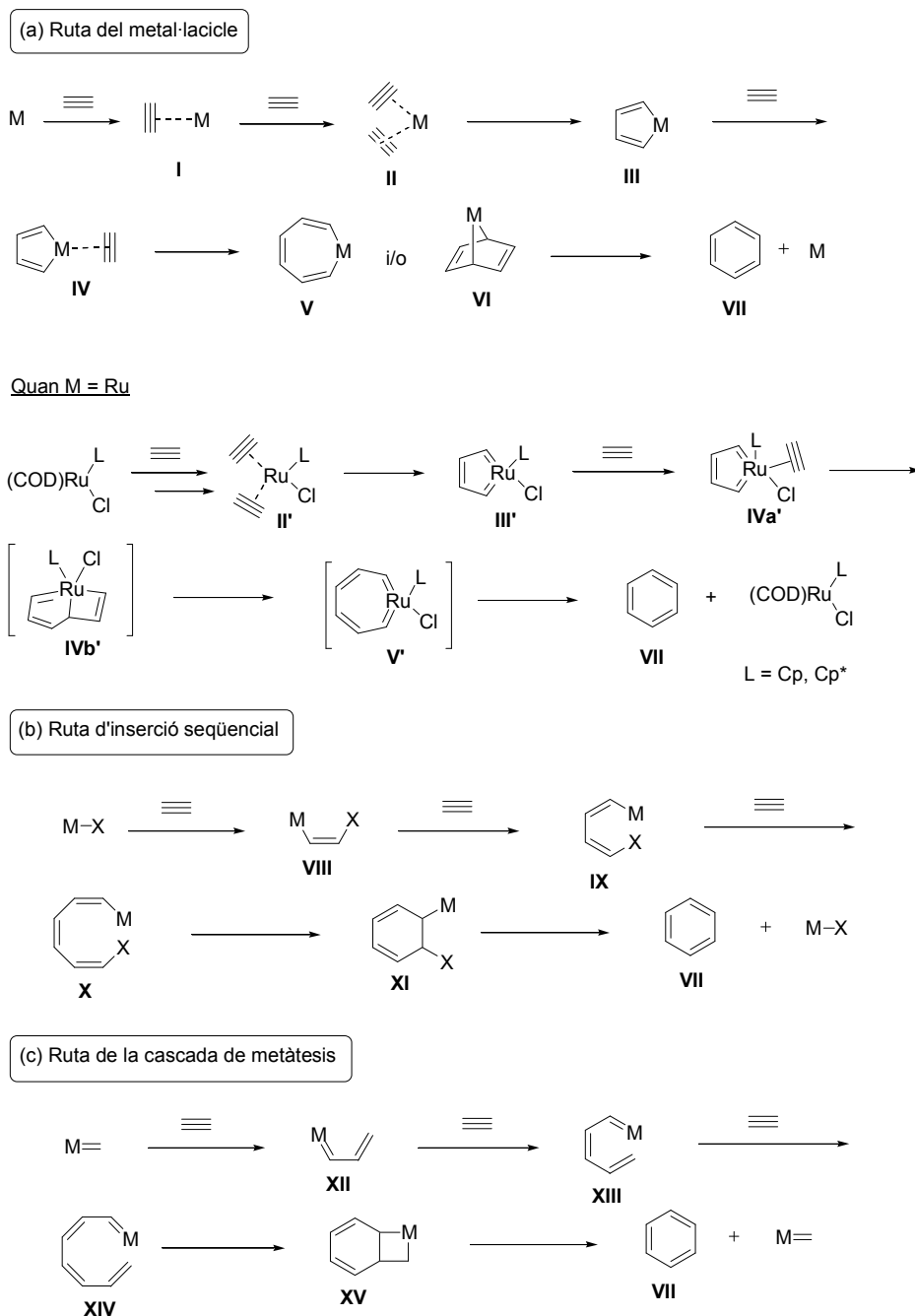
En molts estudis publicats en els darrers anys s'ha incorporat a les reaccions de ciclotrimerització altres insaturacions com per exemple olefines, nitrils, aldèhids, cetones, diòxid de carboni, imines, isocianats i isotiocianats per obtenir els compostos cíclics corresponents.^{10d,f,i} En el cas d'utilitzar olefines la reacció de ciclació dona lloc a 1,3-ciclohexadiens polisubstituïts, els quals són substrats químicament molt versàtils al ser susceptibles de ser emprats en reaccions de Diels-Alder.¹¹

1.2.1. Mecanisme de la ciclotrimerització d'alquins.

Existeixen tres rutes mecanístiques possibles per a la reacció de ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins: (a) ruta del metal·lacicle; (b) ruta d'inserció seqüencial; (c) ruta de la cascada de metàtesis (**Esquema 7**).

¹⁰ Per monografies sobre ciclotrimeritzacions veure: (a) Grotjahn, D.B. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E.W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Hegedus, L., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1995**; Vol. 12, pp 741-770. (b) Schore, N.E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1991**; Vol. 5, pp 1129-1162. Per reviews veure: (c) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307. (d) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (e) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503. (f) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741. (g) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901. (h) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. (i) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. (j) Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539. (k) Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1. (l) Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761.

¹¹ (a) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610. (b) Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Kawaguchi, H.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4310.



Esquema 7. Mecanismes postulats per a la ciclotrimerització d'alquins (M = metall de transició).

La ruta mecanística àmpliament acceptada per la majoria d'autors és la ruta (a),¹² en la qual en una primera etapa té lloc la coordinació d'un acetilè amb el metall per donar lloc a l'espècie I, seguida per la coordinació d'un segon alquí per donar l'espècie II. A continuació es produeix una addició oxidativa del metall per obtenir el metal-laciclopentadiè coordinativament insaturat III, en el qual el metall adopta un estat d'oxidació dues unitats més gran que el precursor. La

¹² (a) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143. (b) Schmid, R.; Kirchner, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2609. (c) Gandon, V.; Agenet, N.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8509. (d) Orian, L.; Stralen, J. N. P.; Bickelhaupt, F. M. *Organometallics* **2007**, *26*, 3816. (e) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860. (f) Kirchner, K. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 337.

coordinació d'un tercer alquí al metal·laciopentadiè dona lloc a l'espècie **IV**, la qual evoluciona per donar el metal·laciocicloheptatriè **V** a través de la inserció de l'alquí o bé el complex bicíclic **VI** com a producte d'una addició Diels-Alder entre el metal·laciopentadiè **IV** i l'alquí coordinat en el pas anterior. Finalment, l'eliminació reductiva del metall dona lloc a l'anell de benzè **VII** i es recupera el catalitzador. La validesa d'aquest cicle catalític ha estat confirmat per l'aïllament de nombrosos complexos metal·lociclopentadiètics de diversos metalls. En molts casos, la posterior reacció amb un alquí dona lloc al derivat cicloaromatitzat esperat. Yamamoto i col·l.^{12a} i Kirchner i col·l.^{12b} han realitzat estudis teòrics en els quals es proposa un mecanisme diferent per la ciclotrimerització d'alquins catalitzada per complexos de ruteni de tipus LRu(COD)Cl. Segons aquests estudis teòrics quan el metall és Ru, en la tercera etapa del mecanisme es genera un intermedi metal·laciopentatriè **III'** en comptes del metal·laciopentadiè **III** (**Esquema 7a**). Un cop coordinada una altra molècula d'alquí a l'intermedi **III'** es postula la formació del rutenabiciclo[3.2.0]heptatriè, **IVb'**. En la següent etapa, el complex **IVb'** evoluciona cap a la formació del rutenacicle de set membres **V'**, i finalment, per eliminació reductiva s'obté el producte desitjat **VII**.

El mecanisme (b) en el qual la ciclotrimerització avança a través de carbometal·lacions seqüencials es postula que té lloc amb complexos que contenen hidrurs o halurs coordinats al metall (**Esquema 7b**).¹³ En la primera etapa, té lloc l'addició en *cis* de M-X sobre un primer alquí per donar lloc a l'espècie **VIII**, seguida de l'addició *cis* seqüencial de dues altres unitats d'alquí generant-se l'intermedi **X**. En la següent etapa, s'obté l'intermedi **XI** per ciclació de **X**. Finalment, la β -eliminació de M-X permet la formació de l'anell benzènic **VII** i la recuperació del catalitzador.

El mecanisme (c) (**Esquema 7c**) es postula per les ciclotrimeritzacions catalitzades pel complex ruteni-carbè de Grubbs.¹⁴ Inicialment, el complex de ruteni s'addiciona al triple enllaç per formar el compost **XII**. A continuació, es produeix la incorporació de dues unitats alquíniques sobre l'intermedi **XII** a través de dues reaccions de metàtesi intramolecular consecutives, generant-se l'intermedi **XIV**. En l'última etapa, una metàtesi de tancament d'anell permet la formació del compost benzènic **VII**.

1.2.2. Ciclotrimerització intramolecular d'alquins.

Tal i com s'ha comentat anteriorment, la ciclotrimerització d'alquins és una eina sintètica molt útil per a la preparació de derivats benzènics polisubstituïts. Aquest procés sintètic presenta un gran avantatge respecte als altres mètodes convencionals de substitució de benzens, tals com la substitució electrofílica aromàtica o la *orto*-metal·lació, ja que permet generar anells aromàtics amb múltiples substituents en un sol pas de reacció. Malgrat aquest potencial

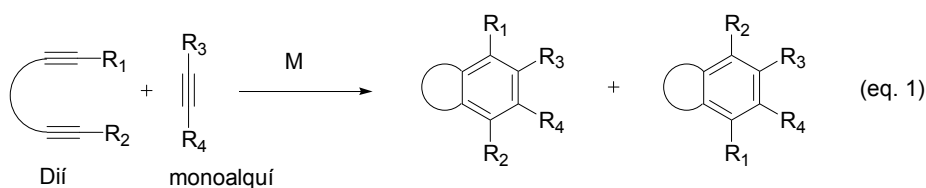
¹³ (a) Ojima, I.; Vu, A. T.; McCullagh, J. V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3230. (b) Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3627.

¹⁴ (a) Peters, J.-U.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1983. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965.

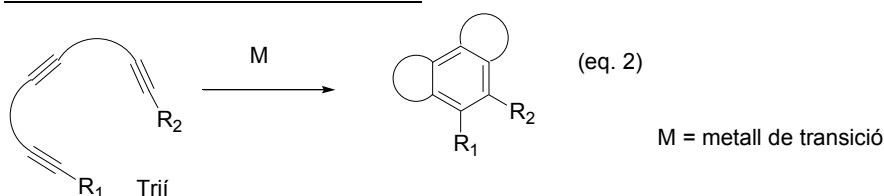
sintètic, la dificultat de controlar la regioselectivitat fa disminuir la seva utilitat en síntesi orgànica. Tot i que s'han aconseguit dur a terme ciclotrimeritzacions de dos i fins i tot tres derivats acetilènics diferents mitjançant la utilització de quantitats estequiomètriques de catalitzador, el control de la regioselectivitat en la versió catalítica és encara un repte a superar.^{10e} Per altra banda, la ciclotrimerització intramolecular ha esdevingut un mètode molt més eficient per a la preparació de derivats aromàtics policíclics fent ús de precursors acíclics.

Les ciclotrimeritzacions intramoleculars es poden dividir en dues categories segons es mostra a l'**Esquema 8**: la reacció parcialment intramolecular, en la qual hi participen un dií i un monoalquí, i la totalment intramolecular¹⁵ en que els tres triples enllaços estan continguts dins de la mateixa molècula. Encara que les reaccions parcialment intramoleculars tenen l'avantatge d'utilitzar compostos assequibles comercialment o fàcils de preparar, el seu principal inconvenient és que el dií pot dimeritzar donant lloc a productes secundaris no desitjats. Per solventar aquest problema, en molts casos és necessari afegir un excés del monoalquí. Per altra banda, la ciclació totalment intramolecular permet la formació dels compostos desitjats de forma molt més selectiva, però en aquest cas la síntesi del precursor acíclic pot esdevenir molt més complexa.

Ciclotrimerització parcialment intramolecular



Ciclotrimerització totalment intramolecular



Esquema 8. Reaccions de ciclotrimerització intramoleculars.

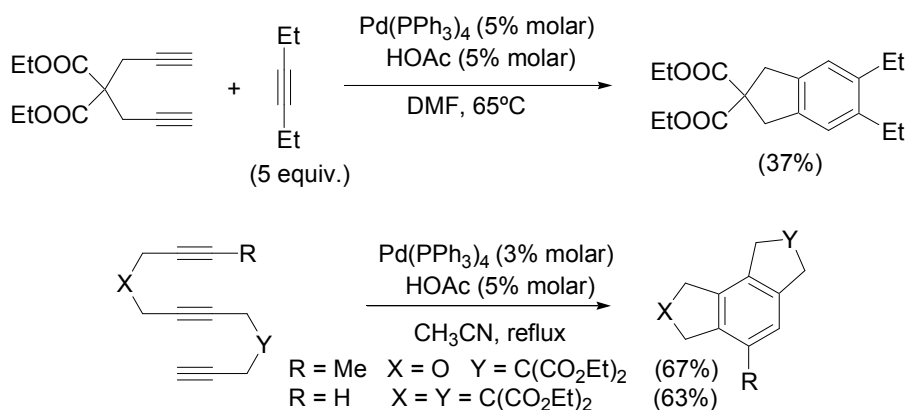
Aquesta tesi tracta de reaccions de ciclotrimerització parcialment i totalment intramoleculars catalitzades per rodi i pal·ladi, per aquest motiu a continuació s'exposen els precedents que es troben descrits a la literatura sobre aquests tipus de reaccions emprant complexos basats en aquests dos metalls de transició.

¹⁵ En els sistemes en que els tres alquins es troben en una mateixa molècula es pot parlar també de cicloisomeritzacions en lloc de ciclotrimeritzacions ja que el producte de partida i el producte final són isomers constitucionals.

1.2.3. Reaccions de ciclotrimerització intramoleculars catalitzades per pal·ladi.

A la literatura s'hi poden trobar diversos exemples de reaccions de ciclotrimerització parcial o totalment intramoleculars catalitzades per complexos de pal·ladi.

L'any 1992, Negishi i col·l.¹⁶ van publicar un estudi sobre reaccions de ciclotrimerització de triins i diins amb monoalquins simètrics. La utilització del sistema catalític format per Pd(PPh₃)₄ i àcid acètic va donar lloc als productes ciclotrimeritzats corresponents amb rendiments de moderats a bons (**Esquema 9**). Els autors postulen la formació del complex (Ph₃P)₂Pd(H)OAc resultant de l'addició de l'àcid acètic al Pd(0) com a verdadera espècie catalítica del procés.

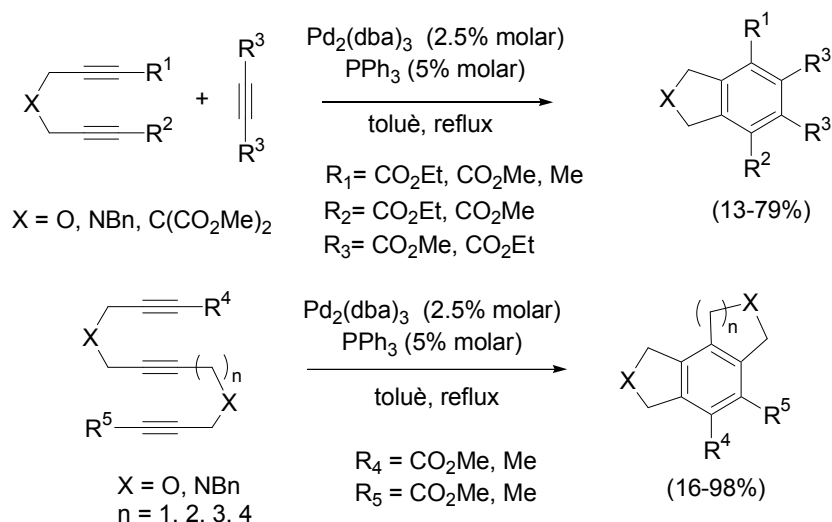


Esquema 9. Primeres reaccions de ciclotrimerització intramoleculars catalitzades per pal·ladi.

Més tard, Yamamoto i col·l.¹⁷ van dur a terme un treball sobre ciclotrimeritzacions catalitzades per Pd₂(dba)₃ i trifenilfosfina (**Esquema 10**). Les reaccions tenien lloc entre substrats 1,6-diínics i monoalquins electrodeficients contenint substituents èster units als triples enllaços. La utilització de monoalquins amb substituents electroacceptors va permetre obtenir els derivats benzènics corresponents amb bons rendiments sense haver d'utilitzar un excés del monoalquí per tal d'evitar l'homociclotrimerització del dí. Aquesta estratègia es va estendre també a compostos triínics deficients en electrons per obtenir derivats ftalats tricíclics amb bons rendiments.

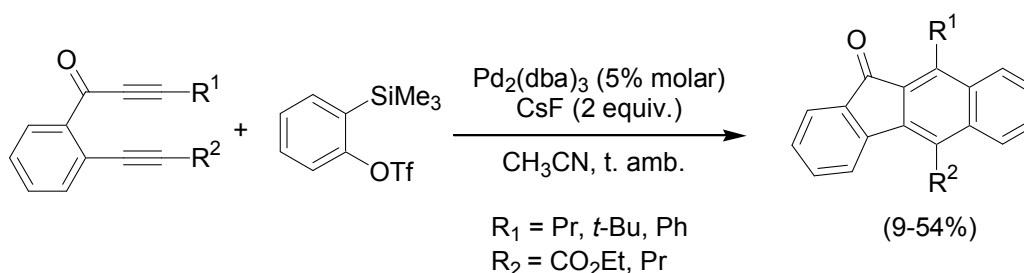
¹⁶ Negishi, E.; Harring, L. S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud, M. M.; Ay, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3253.

¹⁷ (a) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5035. (b) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Nagata, H.; Ando, Y.; Arikawa, Y.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2469.



Esquema 10. Reaccions de ciclotrimerització d'alquins deficients en electrons.

Els 1,6-dialquins també han estat utilitzats en reaccions de ciclotrimerització amb benzins catalitzada per pal·ladi. Peña i col·l.¹⁸ van utilitzar aquest tipus de reacció per a la síntesi de derivats naftalènics (**Esquema 11**). La reacció entre els dialquins i els benzins generats *in situ* a partir de triflats de trimetilsilifenil tenia lloc en presència de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ com a catalitzador de pal·ladi i fluorur de cesi. Els avenços en la recerca dins el camp de la ciclotrimerització de benzins s'han recollit en diversos articles de revisió.¹⁹



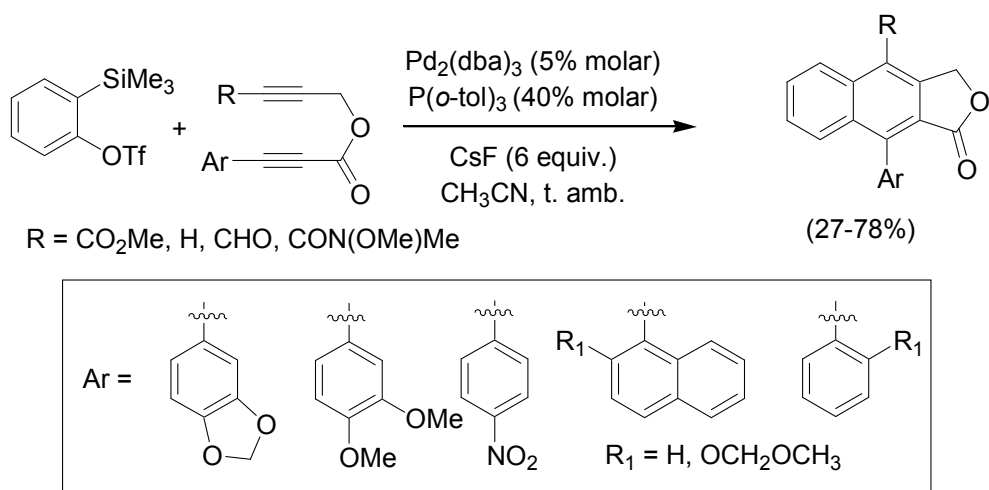
Esquema 11. Ciclotrimerització parcialment intramolecular amb benzins.

Més recentment, l'estratègia desenvolupada per Peña ha estat utilitzada per Sato i col·l.²⁰ per a la preparació de compostos arilnaftalènics (**Esquema 12**). La reacció es va estudiar amb diferents substituents R en l'alquí essent $R = \text{CON}(\text{OMe})\text{Me}$ el que va donar millors resultats (rendiment del 78%). Aquesta metodologia es va emprar per sintetitzar productes naturals contenint estructures arilnaftalèniques.

¹⁸ Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1238.

¹⁹ (a) Pérez, D.; Guitián, E. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 274. (b) Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, 14, 109. (c) Caeiro, J.; Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2466. (d) Romero, C.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5677. (e) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Chem. Rec.* **2007**, 7, 326.

²⁰ (a) Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2436. (b) Sato, Y.; Tamura, T.; Kinbara, A.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 647.



Esquema 12. Preparació d'arilnftalens.

1.2.4. Reaccions de ciclotrimerització intramoleculars catalitzades per rodi.

Versió parcialment intramolecular

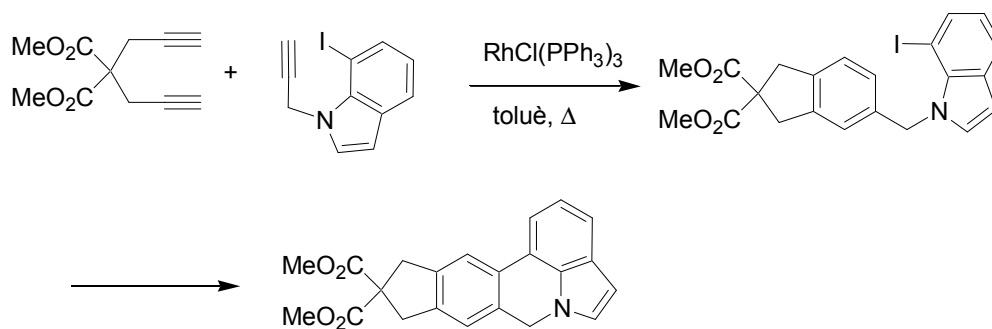
Els complexos de rodi han estat molt utilitzats en reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] intramoleculars d'alquins. La reacció entre 1,6-diïns i monoalquins emprant el catalitzador de Wilkinson [RhCl(PPh₃)₃] es va dur a terme per primera vegada per Grigg i col.²¹ per obtenir derivats benzènics fusionats a anells de cinc baules (**Esquema 13**).



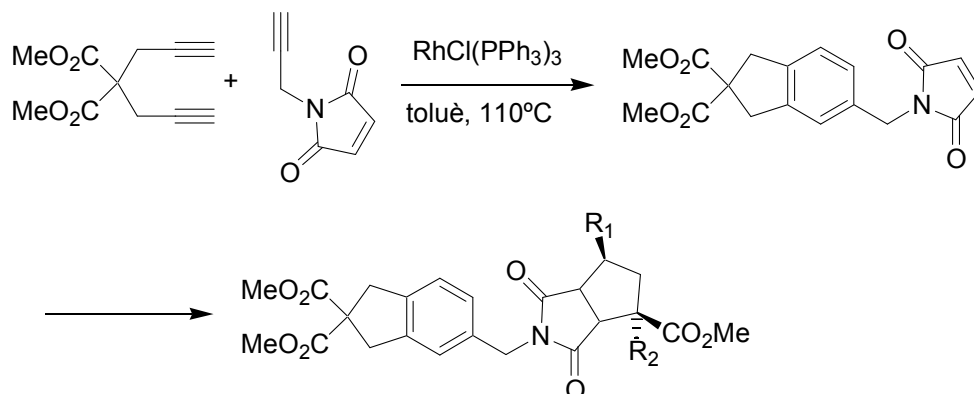
Esquema 13. Ciclotrimerització d'alquins catalitzada pel complex de Wilkinson.

També els mateixos diïns terminals es van ciclotrimeritzar amb acetilens que contenen anells d'indole i de maleimida com a substituents per donar els corresponents compostos policíclics fusionats (**Esquema 14** i **Esquema 15**).

²¹ (a) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691. (b) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1357.

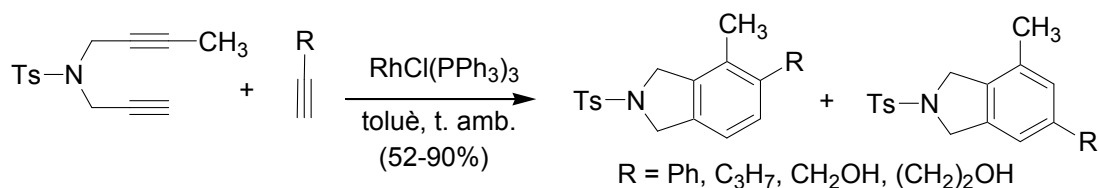


Esquema 14. Preparació d'heterocicles fusionats de tipus fenantrè.



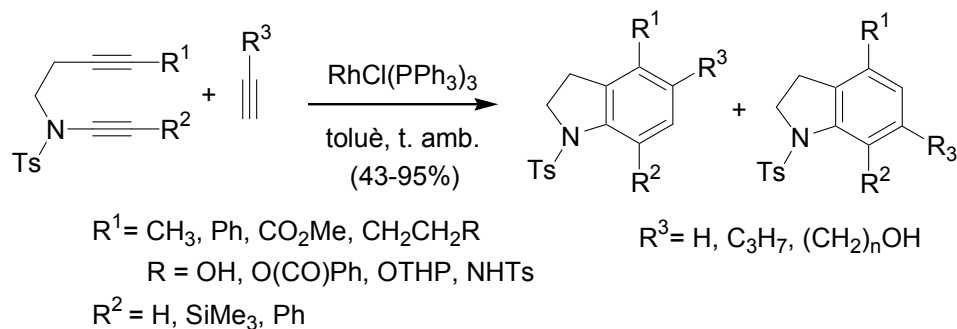
Esquema 15. Preparació de derivats benzènics amb substituents maleimida.

Witulski i col·l.²² han pogut comprovar que el catalitzador de Wilkinson també és efectiu per a la síntesi de 2,3-dihidroindoles^{22a} i 2,3-dihidroisindoles^{14b} substituïdes. L'1,6-dif de l'**Esquema 16** continent una 4-metilfenilsulfonamida en posició propargílica reacciona a temperatura ambient amb un excés d'un alquí terminal en presència del catalitzador de Wilkinson per donar lloc a 2,3-dihidroisindoles substituïdes. La mateixa estratègia sintètica va servir per a preparar 2,3-dihidroindoles substituïdes en diverses posicions de l'anell aromàtic (**Esquema 17**). La regioselectivitat en ambdós processos sintètics depèn de la demanda estèrica dels substituents del monoalquí, essent sempre majoritària la proporció de l'isòmer *meta* respecte a l'*orto*.



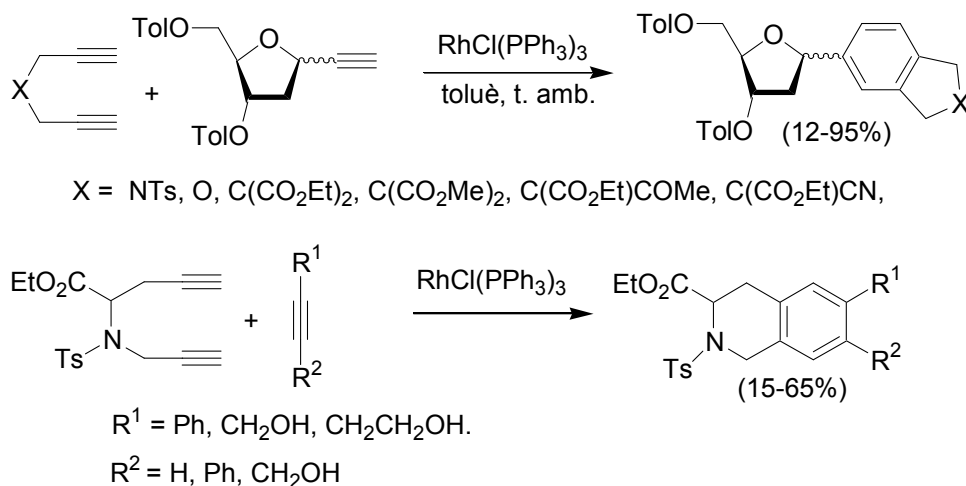
Esquema 16. Preparació de derivats 2,3-dihidroisindole per ciclotrimerització amb Rh.

²² (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (b) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (c) Witulski, B.; Zimmermann, A. *Synlett* **2002**, 1855.



Esquema 17. Preparació de derivats 2,3-dihidroindole per ciclotrimerització amb Rh.

El catalitzador de Wilkinson ha demostrat ser també molt eficaç per la síntesi de C-arilglicòsids i de derivats benzènics d'aminoàcids no-naturals (**Esquema 18**), derivats aromàtics amb grups funcionals difícils d'incorporar mitjançant altres rutes sintètiques.^{23,24}



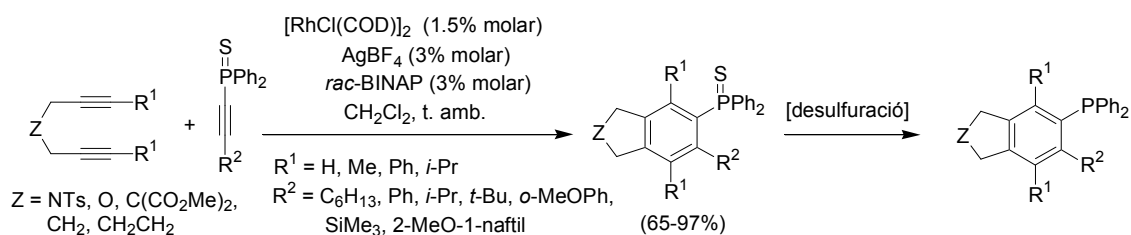
Esquema 18. Preparació de C-arildesoxiriboses i d'aminoàcids bicíclics per ciclotrimerització amb Rh.

Un altre sistema catalític que ha donat bons resultats per a aquest tipus de reaccions és el format per $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ i el lligand racèmic BINAP.²⁵ Aquest sistema ha permès preparar els sulfurs de les fosfines voluminoses de l'**Esquema 19**, les quals mitjançant un procés de desulfuració donen lloc a les fosfines corresponents.

²³ Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.

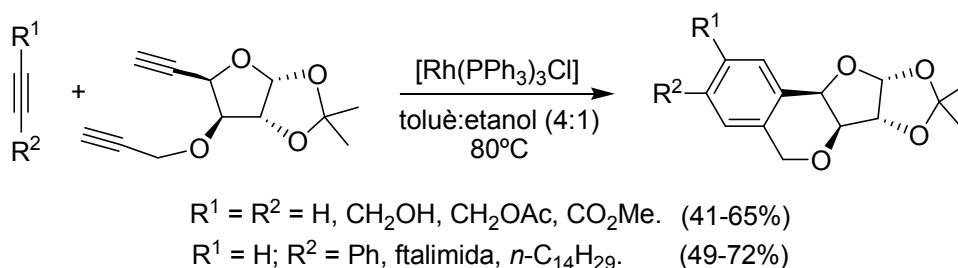
²⁴ (a) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3561. (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1413. (c) Kotha, S.; Mohanraja, K.; Durani, S. *Chem. Commun.* **2000**, 1909. (d) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3375. (e) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2291. (f) Kotha, S.; Banerjee, S. *Synthesis* **2007**, 1015.

²⁵ (a) Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6996. (b) Clayden, J.; Moran, w. *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1028.



Esquema 19. Preparació de fosfines aríliques voluminoses per ciclotrimerització d'alquínifosfines sulfurades.

En una publicació recent, Ramana i col·l.²⁶ han dut a terme una ciclotrimerització [2+2+2] catalitzada per Rh entre un dialquí terminal que conté un anell de glicòsid a l'estructura i diversos monoalquins com a pas clau en la síntesi de derivats isocromans (**Esquema 20**). Aquests compostos presenten un gran interès degut a les seves conegudes propietats analgèsiques, relaxants, antidepressives, antiinflamatòries, antihistamíniques, anticoagulants i antihipertensives.



Esquema 20. Síntesi de derivats d'isocromans.

Durant els darrers anys, la recerca dins del camp de les ciclotrimeritzacions d'alquins s'ha enfocat cap al desenvolupament de nous sistemes catalítics que permetin la síntesi regio- i enantioselectiva de derivats benzènics, degut a que aquest tipus de reaccions presenten una major utilitat sintètica. Un dels grups de recerca que més esforços ha dedicat a assolir aquests objectius ha estat el de Tanaka.²⁷ La metodologia desenvolupada per aquest grup ha consistit en la utilització del catalitzador format per $[Rh(COD)_2]BF_4$ i difosfines de tipus BINAP (**Figura 5**). Aquest sistema catalític ha permès l'obtenció regioselectiva de ciclofans amb rendiments de moderats a bons a partir de cadenes diíniques de diferents llargades i monoalquins (**Esquema 21**).

²⁶ Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 445.

²⁷ (a) Per un article de revisió recent: Tanaka, K. *Synlett* **2007**, 1977. (b) Nishida, G., Suzuki, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3489. (c) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522. (d) Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1307. (e) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 831.

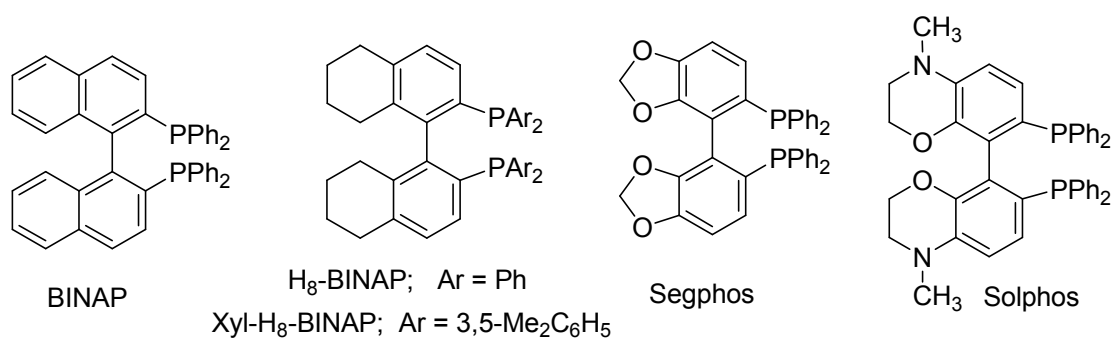
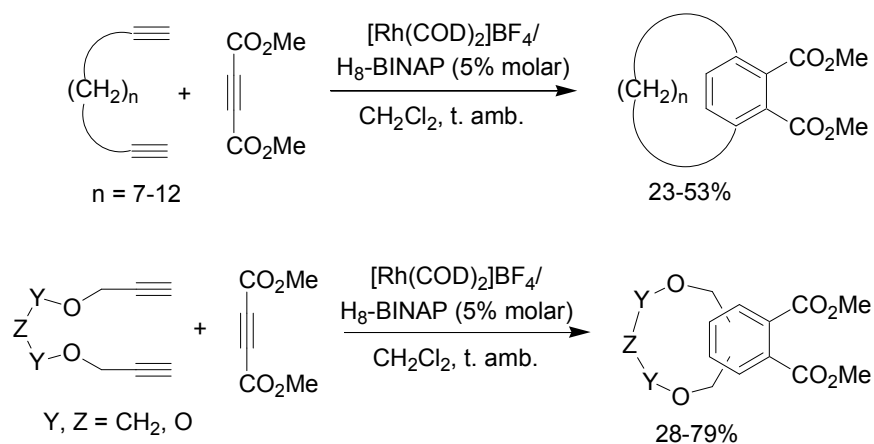
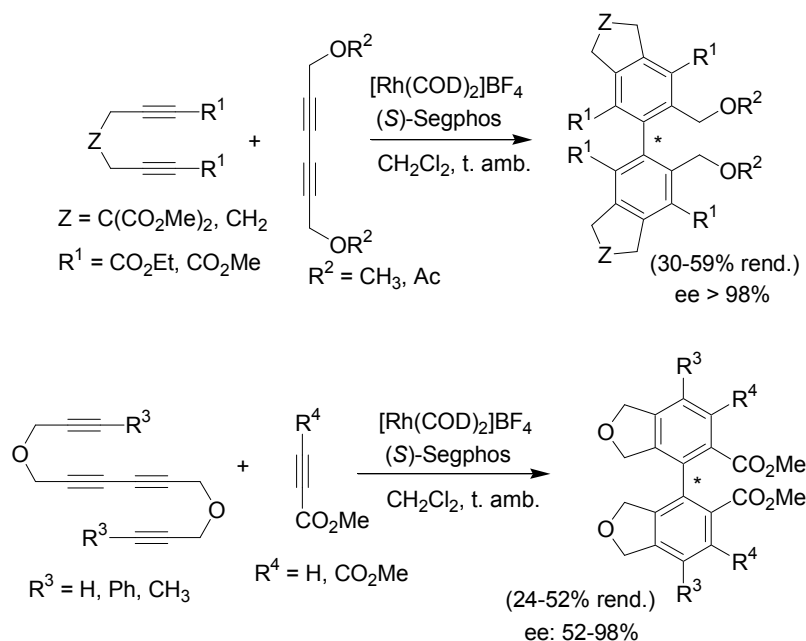


Figura 5. Difosfines emprades per Tanaka.

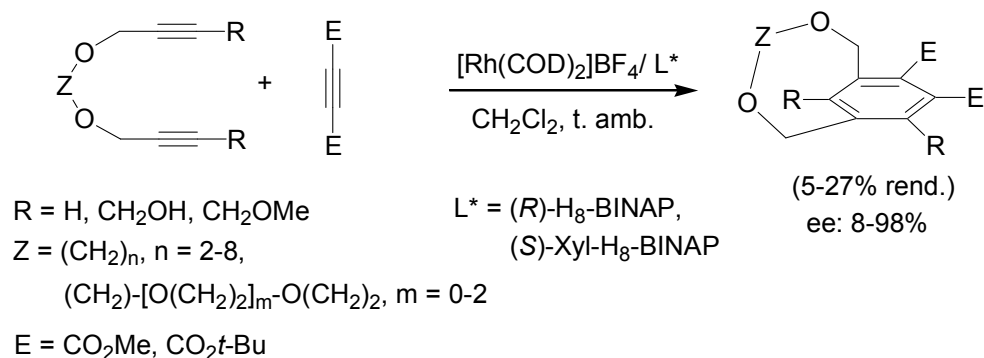


Esquema 21. Síntesi de ciclofans mitjançant cicloaddició intramolecular [2+2+2].

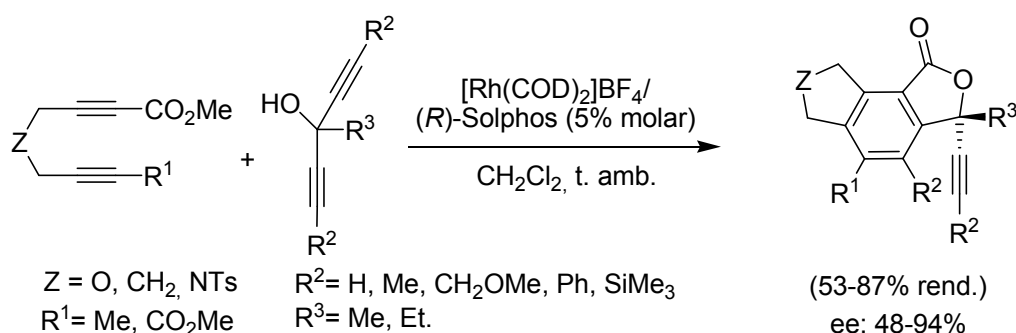
L'ús de les fosfines de la **Figura 5** en la seva versió quiral ha permès als mateixos autors preparar enantioselectivament compostos amb quiralitat axial (**Esquema 22**),^{27b} planar (**Esquema 23**),^{27c,e} i central (**Esquema 24**)^{27d} amb excel·lents excessos enantiomèrics.



Esquema 22. Síntesi enantioselectiva de bifenils amb quiralitat axial.



Esquema 23. Síntesi enantioselectiva de ciclofans amb quiralitat planar.



Esquema 24. Síntesi enantioselectiva de falides tricíclics fusionades amb quiralitat central.

Paral·lelament als treballs realitzats per Tanaka, Hsung i col·l.²⁸ han emprat la mateixa metodologia per preparar enantioselectivament anilides diaríliques amb quiralitat axial.

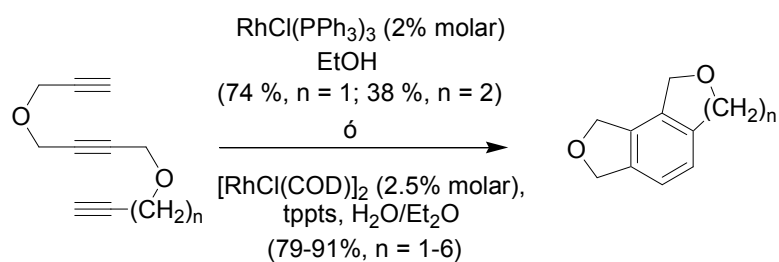
Versió totalment intramolecular

Grigg i col·l.²¹ van ser els pioners en descriure la ciclotrimerització totalment intramolecular de trialkins catalitzada per Rh(I) (**Esquema 25**). Aquests autors van observar que la llargada de la cadena influeix en la reactivitat de la molècula. Així doncs, quan $n = 1$ la reacció té lloc amb un 2% molar de catalitzador en tres hores a temperatura ambient per donar lloc al derivat benzènic corresponent amb un 74% de rendiment. Per altra banda, quan $n = 2$, la reacció té lloc a reflux d'etanol durant 3 dies i el rendiment disminueix fins al 38%.

La ciclotrimerització dels triins de l'**Esquema 25** també s'ha dut a terme en el medi bifàsic aigua-eter.²⁹ La utilització d'un catalitzador soluble en un medi aquós tal com el format per $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ i la sal trisòdica de tris(*m*-sulfonatofenil)fosfina (tppts) ha permès l'obtenció de derivats benzènics fusionats a anells de 6 a 10 baules amb bons rendiments. Els autors postulen que l'efectivitat d'aquest mètode rau en la baixa solubilitat del substrat orgànic en aigua la qual produeix que aquest compost estigui molt diluït en la fase aquosa, on té lloc la catàlisi.

²⁸ (a) Tracey, M. R.; Oppenheimer, J.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8629. (b) Oppenheimer, J.; Hsung, R. P.; Figueroa, R.; Johnson, W. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969.

²⁹ Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.



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

Aquest tipus de reaccions de cicloaromatització han estat també utilitzades com a mètode per a la preparació de productes naturals.³⁰ A la **Figura 6** s'hi mostren alguns exemples.

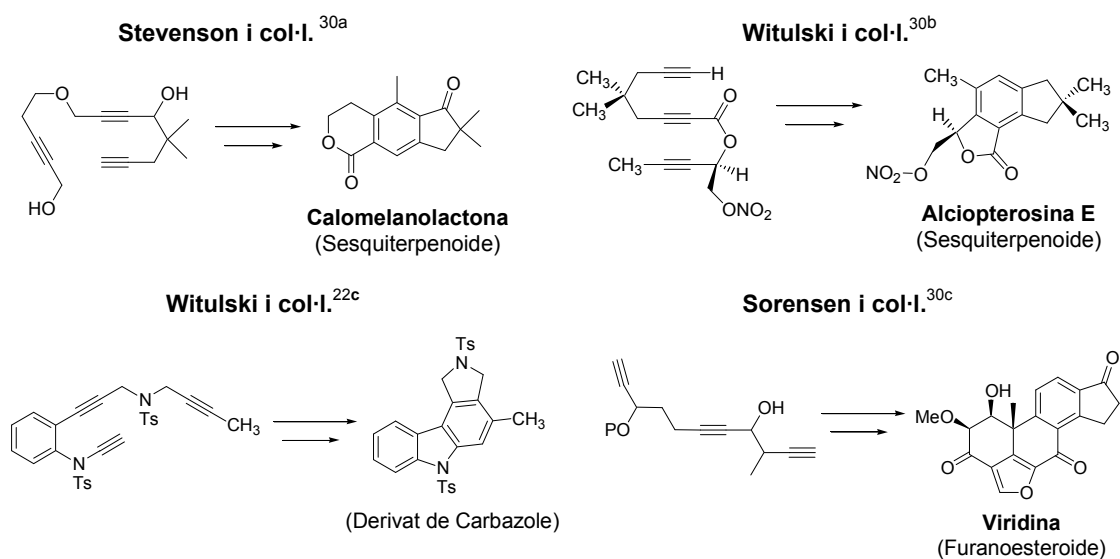
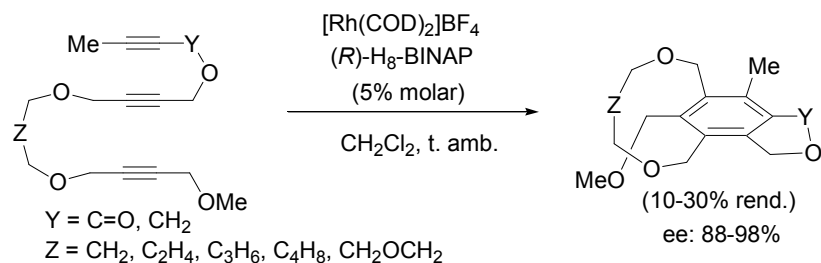


Figura 6. Síntesi de productes naturals per cicloisomeritzacions de diferents triins.

Més recentment, Tanaka i col·l.^{27c} seguint amb els seus estudis de ciclotrimerització [2+2+2] enantioselectives han preparat derivats de ciclofans amb quiralitat planar amb elevats excessos enantiomèrics tot i que en baixos rendiments (**Esquema 26**). En aquest estudi, la fosfina quiral que ha resultat ser més eficient ha estat la (*R*)-H₈-BINAP.

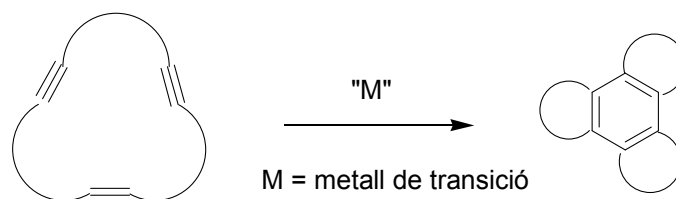


Esquema 26. Cicloisomerització de trialquins per formar ciclofans amb quiralitat planar.

³⁰ (a) Neeson, S. J.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6239. (b) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N. D. *Chem. Commun.* **2002**, 2984. (c) Anderson, E. A.; Alexanian, E. J.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998.

1.2.5. Reaccions de ciclotrimerització totalment intramoleculars en sistemes tancats.

Tal i com s'ha comentat anteriorment, la ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins en la seva versió parcial o totalment intramolecular és una eina sintètica molt eficient i selectiva per preparar anells benzènics fusionats a altres anells. Sintèticament, la reacció de ciclotrimerització totalment intramolecular de sistemes cíclics contenint tres triples enllaços en l'estructura permet la formació selectiva de compostos tetracíclics fusionats en una sola etapa de reacció (**Esquema 27**).



Esquema 27. Ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins en sistemes tancats.

Tot i l'atractiu sintètic d'aquesta estratègia, gairebé no es coneixen casos de reaccions de ciclotrimerització de triples enllaços en sistemes macrocíclics. Vollhardt,³¹ en un article publicat l'any 1976, va preparar 1,5,9-ciclododecatrí (Figura 7) el qual va resultar inert a la llum, a condicions d'elevada pressió i d'elevada temperatura, a condicions fortament àcides i a la presència del catalitzador de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. El mateix autor va postular la incapacitat de l'anell trínic per formar el derivat benzènic corresponent com una conseqüència de la tensió de l'intermedi metal·laciclopentadiènic que es generaria durant la reacció.

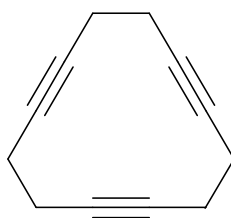


Figura 7. Estructura del 1,5,9-ciclododecatrí.

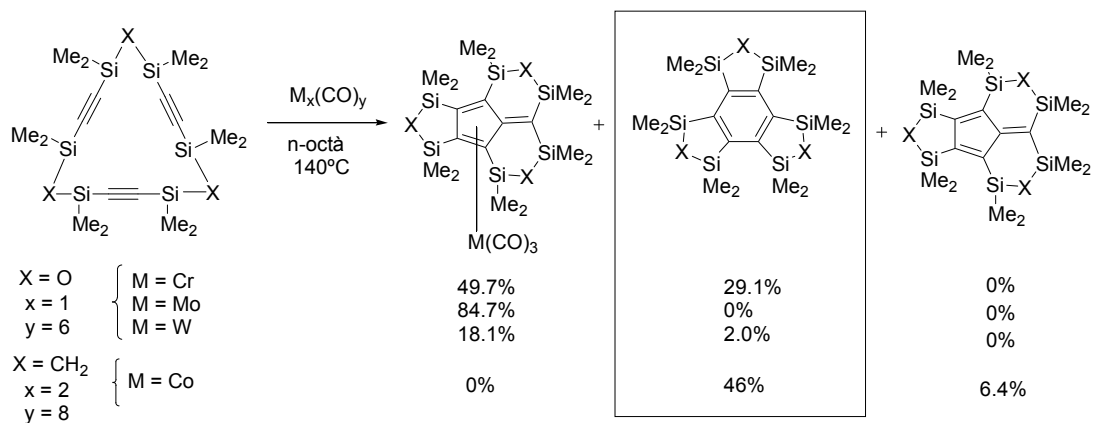
L'únic treball en que es va aconseguir estudiar la ciclotrimerització de compostos macrocíclics contenint alquins a l'estructura va ser publicat per Sakurai i col·l.³² Aquest grup van portar a terme la ciclotrimerització de triins cíclics contenint grups disiloxans ($\text{Me}_2\text{Si-O-SiMe}_2$) o disilmetilens ($\text{Me}_2\text{Si-CH}_2\text{-SiMe}_2$) enllaçant les unitats acetilèniques (**Esquema 28**). La reacció

³¹ Barkovich, A. J.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2667.

³² (a) Sakurai, H.; Nakadaira, Y.; Hosomi, A.; Eriyama, Y.; Hiram, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8315. (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 327. (c) Ebata, K.; Matsuo, T.; Inoue, T.; Otsuka, Y.; Kabuto, C.; Sekiguchi, A.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1996**, 1053.

1. Introducció

d'aquests macrocicles es va dur a terme en presència de complexos hexacarbonílics de metalls del grup 6 ($M(CO)_6$, $M = Cr, Mo$ i W) o del complex de cobalt $Co_2(CO)_8$ obtenint-se els derivats cicloisomeritzats amb baixos rendiments i juntament amb compostos fulvènics i els complexos corresponents.



Esquema 28. Cicloisomerització de compostos macrocíclics sililats.

1.3. Complexos de rodi(I) amb lligands carbè.

Es coneix com a carbè aquell compost neutre que conté un àtom de carboni divalent amb sis electrons en la seva capa de valència.³³ D'aquests sis electrons, dos són no compartits i poden estar distribuïts en dos orbitals no enllaçants donant lloc a les quatre configuracions electròniques mostrades a la **Figura 8**.

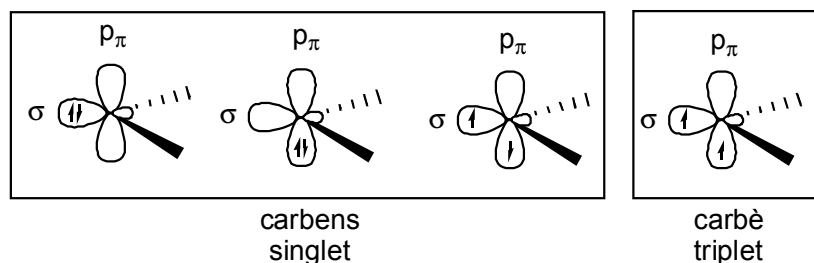


Figura 8. Configuracions electròniques dels carbens.

Segons la seva multiplicitat d'espín, els compostos carbènics es poden classificar en triplets i singlets. Els carbens singlet, els quals tenen els dos electrons amb espín antiparal·lel, poden presentar caràcter nucleofílic i electrofílic, mentre que els carbens triplet, els electrons dels quals tenen espín paral·lel, es comporten com a biradicals. La multiplicitat d'un carbè en el seu estat fonamental depèn de la diferència energètica entre els orbitals σ i p_{π} . Com més gran sigui la diferència energètica entre els dos orbitals, més afavorit serà l'estat fonamental singlet, que és el més fàcil d'estabilitzar. Mentre que els carbens triplet únicament es poden estabilitzar mitjançant substituents amb molta demanda estèrica, els carbens singlet s'estabilitzen molt eficaçment mitjançant substituents amb efectes electrònics inductius o mesomèrics. Els substituents electroacceptors per efecte inductiu, com ara els halurs, són capaços de retirar densitat electrònica de l'orbital σ dels carbens singlets. Tot i això, els substituents que tenen una major influència en l'estabilitat dels carbens de tipus singlet són aquells que presenten efecte mesomèric, ja siguin donadors o acceptors de tipus π . Un tipus de grups funcionals que han demostrat augmentar dramàticament l'estabilitat dels carbens són els dialquilamino. Els substituents dialquilamino, degut al seu caràcter donador π , són capaços de cedir densitat electrònica sobre l'orbital p_{π} buit del carbè, a la vegada que per efecte inductiu del nitrogen, retiren densitat electrònica de l'orbital ple σ (**Figura 9**).

³³ (a) Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162. (b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

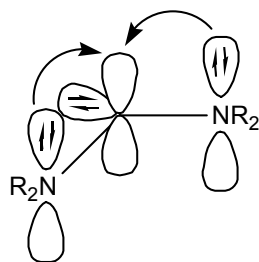


Figura 9. Efecte electrònic estabilitzador dels substituents dialquilamino.

1.3.1. Lligands carbènics *N*-heterocíclics (NHC).

Un tipus de diaminocarbè que està atraient molt l'atenció en els darrers anys són els carbens *N*-heterocíclics (NHC) degut a les bones propietats que presenten com a lligands de complexos de metalls de transició. Aquesta família de lligands inclou una gran varietat de compostos derivats d'anells heterocíclics (**Figura 10**), tot i que els que han estat més àmpliament utilitzats en la síntesi de complexos han estat els derivats de sals d'imidazoli i de 4,5-dihidroimidazoli.

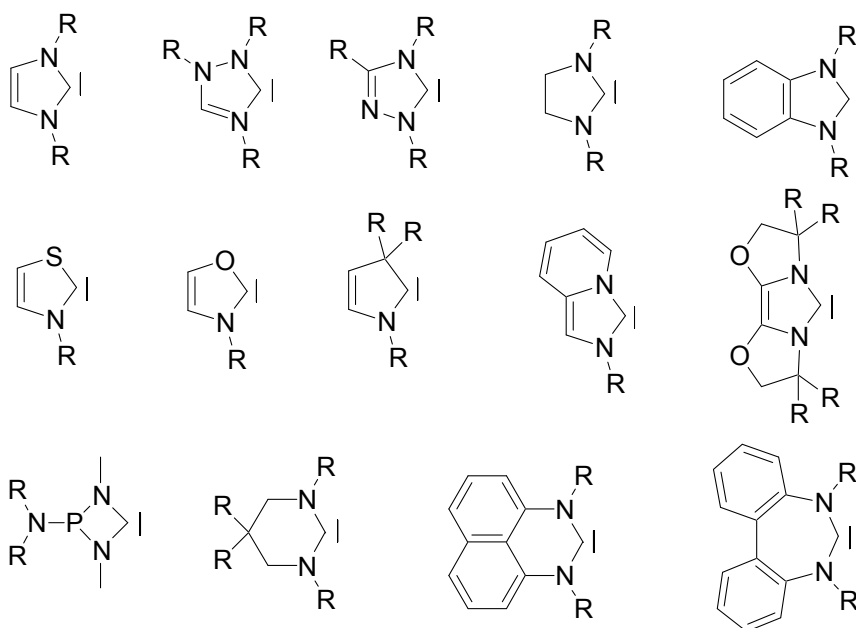
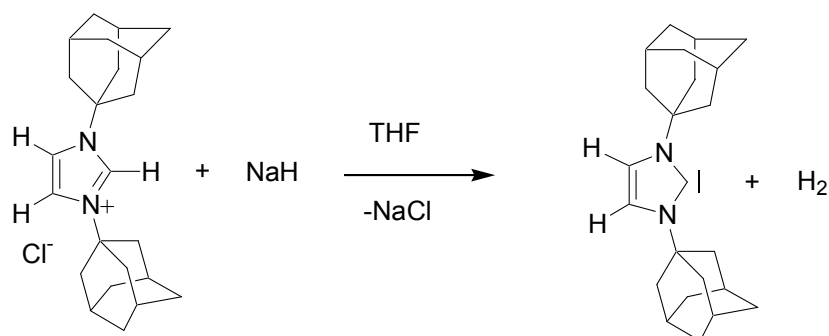


Figura 10. Estructures de carbens *N*-heterocíclics.

Els primers carbens *N*-heterocíclics derivats de sals d'imidazoli foren descrits per Öfele l'any 1968.³⁴ Tot i que en estat lliure els NHC són espècies molt reactives, la seva coordinació amb certs metalls de transició va permetre obtenir complexos estables que es van poder aïllar i caracteritzar, encara que el carbè lliure no va poder ser aïllat. Per aquest motiu es va pensar que els NHC eren intermedis de reacció altament inestables, els quals no podien tenir cap aplicació com a lligands pel disseny de nous catalitzadors homogenis.

³⁴ Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42.

L'any 1991 Arduengo i col·l.³⁵ van aconseguir preparar el primer carbè *N*-heterocíclic lliure suficientment estable com per ser caracteritzat per difracció de raigs-X. Aquest carbè va ser obtingut en rendiments gairebé quantitius per desprotonació del clorur de 1,3-di-1-adamantilimidazoli amb hidrur de sodi (**Esquema 29**). El mateix autor va postular que l'estabilitat d'aquest carbè deriva de la combinació de factors estèrics i electrònics. Per una part, la presència de grups R molt voluminosos (grups adamantil) sobre els nitrògens de l'anell d'imidazoli, minimitza l'aproximació d'espècies que puguin reaccionar amb el parell d'electrons solitari del carbè. Per altra banda, es postula que els factors electrònics són deguts al sistema N=C=N el qual cedeix densitat electrònica via donació π a l'orbital vacant del carboni carbènic, produint-se l'estabilització d'aquest orbital.

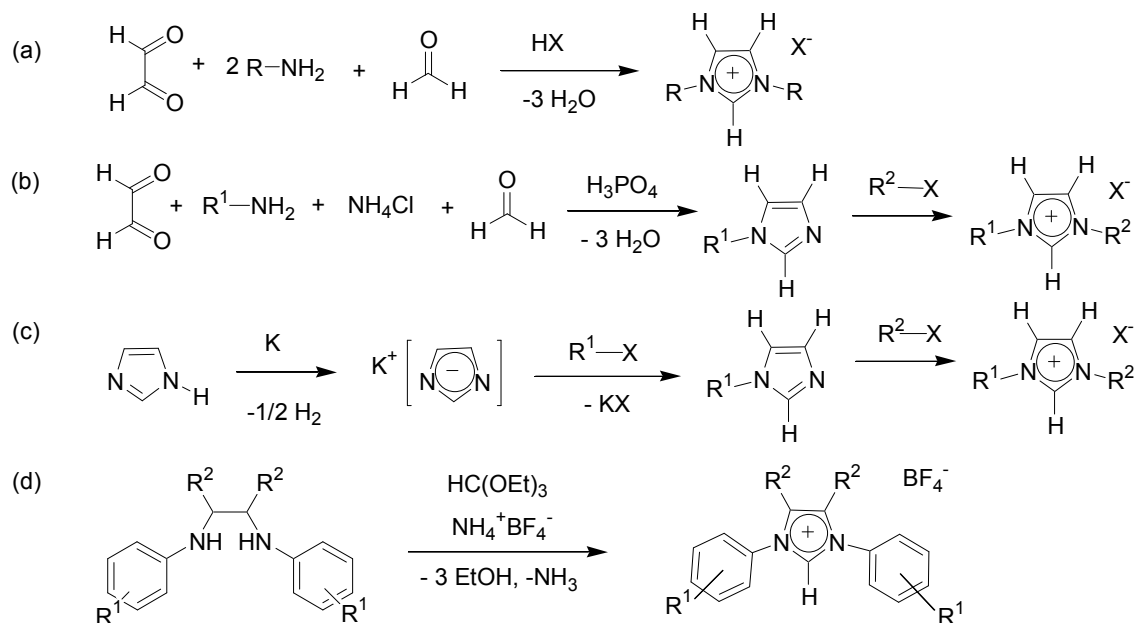


Esquema 29. Primer carbè lliure estable aïllat per Arduengo.

Tal i com es mostra en el mètode descrit per Arduengo, l'estratègia general per a la preparació de carbens de tipus NHC consisteix en la síntesi d'una sal d'imidazoli seguida de la desprotonació de la mateixa mitjançant bases fortes com ara hidrurs de sodi o potassi o *tert*-butòxid potàssic. A l'**Esquema 30** s'hi mostren els mètodes generals que hi ha descrits a la literatura per a la preparació de sals d'imidazoli com a precursors de carbens.

³⁵ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

1. Introducció



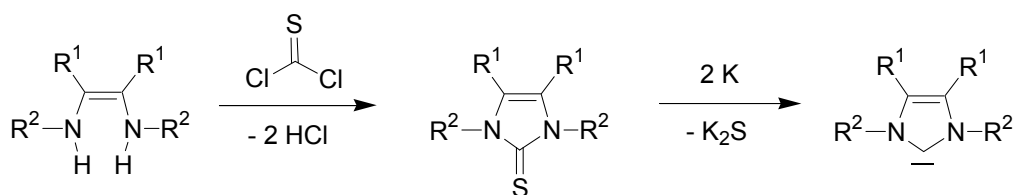
Esquema 30. Rutes sintètiques per a la preparació de sals d'imidazoli.

El mètode (a) (**Esquema 30a**) consisteix en una reacció multicomponent en la qual dos equivalents d'una amina primària es fan condensar amb glioxal aquós i formaldehid a pH àcid per formar sals d'imidazoli simètriques. La preparació de sals d'imidazoli amb diferents substituents R^1 i R^2 sobre els nitrògens es pot dur a terme mitjançant una variació del mètode anterior (**Esquema 30b**), el qual consisteix en generar en una primera etapa un anell d'imidazole *N*-alquilat. L'alquilació de l'altre nitrogen de l'imidazole mitjançant un halur d'alquil R^2 -X dona lloc a la sal d'imidazoli asimètrica.

La ruta sintètica (c) (**Esquema 30c**) utilitza com a precursor l'anell d'imidazole el qual és tractat amb potassi metàl·lic per generar la sal potàssica de l'imidazole. Aquesta es fa reaccionar en primer lloc amb un equivalent d'halur d'alquil i l'anell d'imidazole *N*-alquilat resultant es fa reaccionar amb un segon equivalent d'un altre halur d'alquil donant lloc a una sal d'imidazoli amb dos substituents R^1 i R^2 diferents.

Finalment, el mètode (d) (**Esquema 30d**) consisteix en el tractament d'una 1,2-diamina amb trietil ortoformiat i un equivalent de tetrafluoroborat d'amoni per donar lloc a sals d'imidazoli arilades.

Un altre mètode també utilitzat per a la síntesi de carbens NHC consisteix en la preparació d'una tiourea cíclica mitjançant una reacció de condensació i la posterior reducció d'aquesta amb potassi (**Esquema 31**).



Esquema 31. Preparació de NHC per reducció de tiourees amb potassi.

1.3.2. Síntesi de complexos de metalls de transició amb lligands de tipus carbè.

En els darrers anys, els carbens de tipus NHC derivats de sals d'imidazoli han despertat un gran interès degut a l'elevada eficiència que han mostrat els seus complexos metàl·lics en catàlisi homogènia. Tot i això, no ha estat fins fa pocs anys que aquest tipus de lligands s'han utilitzat en aquest camp degut a que els lligands que tradicionalment hi han jugat un paper predominant han estat les fosfines. Durant els darrers anys han aparegut un elevat nombre d'estudis en els quals s'ha posat de manifest que els lligands NHC presenten unes propietats molt semblants a les de les fosfines més riques electrònicament, és a dir són molt bons donadors σ però amb poc caràcter acceptor π . Tanmateix, en estudis recents s'ha observat que la interacció π dels NHC pot variar segons la riquesa electrònica del metall al qual es troben coordinats.³⁶

La utilització d'un tipus o altre de lligand presenta un conjunt d'avantatges i inconvenients, els més rellevants dels quals es comenten a continuació.

Les fosfines terciàries (PR_3) es caracteritzen pel fet de ser un dels pocs tipus de lligands en els quals les propietats electròniques i estèriques poden ser modulades de manera sistemàtica i previsible canviant els grups R. Tolman,³⁷ a l'any 1970 va publicar dos treballs en els quals es proposava la utilització de dos paràmetres experimentals ν i θ per tal de quantificar els efectes electrònics i estèrics d'un elevat nombre de fosfines trisubstituïdes. Les fosfines, a més a més, poden actuar com a lligands quelats (difosfines o trifosfines) i la seva coordinació al metall té lloc de forma simple, sense requerir activació prèvia. Per contrapartida, la preparació d'aquest tipus de lligands és complexa (tot i que molts d'aquests són actualment comercials) i requereix de la utilització de precursors altament tòxics. Pel que fa a la seva aplicació en el camp de la catàlisi, és important mencionar que sovint cal addicionar lligand en excés i que la labilitat de l'enllaç P-C en limita l'aplicabilitat, ja que impedeix la utilització de temperatures de reacció elevades. A més, les fosfines són compostos reductors forts, inestables a condicions aeròbies per formació dels òxids corresponents.

Els lligands NHC són fàcils de preparar a partir de precursors no tòxics. A més, són fàcilment modificables i poden actuar com a lligands bidentats i fins i tot tridentats. Per altra banda, no és necessària l'addició de lligand en excés per induir activitat catalítica i, com que tenen un fort caràcter donador σ , formen enllaços molt forts, fet que genera catalitzadors molt més estables a l'aire i a la temperatura que els que contenen lligands fosfina. Tanmateix, i a diferència d'aquests últims, la coordinació dels lligands NHC al metall requereix d'una activació prèvia.

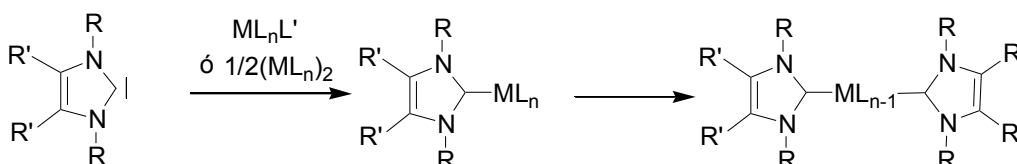
³⁶ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874 i referències citades en aquest article.

³⁷ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953. (b) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956.

1. Introducció

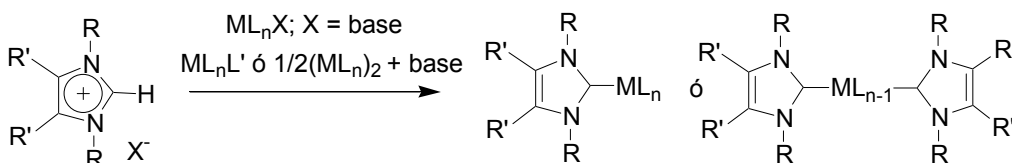
A la literatura s'hi poden trobar diversos mètodes^{33b,38} per a la preparació d'aquests complexos carbènics, utilitzant en la majoria de casos sals d'imidazoli com a precursors.

Després que Arduengo aconseguís aïllar el primer NHC estable, aquest tipus de compostos han estat molt emprats en la síntesi de complexos de metalls de transició (**Esquema 32**). Degut a la seva habilitat per formar enllaços M-C molt forts, el lligand carbènic és capaç de substituir un o fins i tot dos lligands en complexos organometàl·lics de tipus ML_nL' o bé dissociar complexos dinuclears de tipus $(ML_n)_2$ per donar lloc als complexos carbènics corresponents.^{38b}



Esquema 32. Preparació de complexos metàl·lics a partir de lligands NHC lliures.

La inestabilitat o la dificultat de manipulació d'alguns carbens ha donat lloc al desenvolupament d'altres mètodes de preparació dels seus complexos metàl·lics amb els quals no és necessari l'aïllament del carbè lliure. Així doncs, els complexos carbènics també es poden obtenir per desprotonació *in situ* de la sal d'imidazoli corresponent en presència de complexos organometàl·lics tals com ML_nX o ML_nL' (**Esquema 33**). En aquest cas, cal utilitzar una base externa que permeti la desprotonació de la sal d'imidazoli o bé un complex organometàl·lic amb un lligand amb propietats bàsiques.

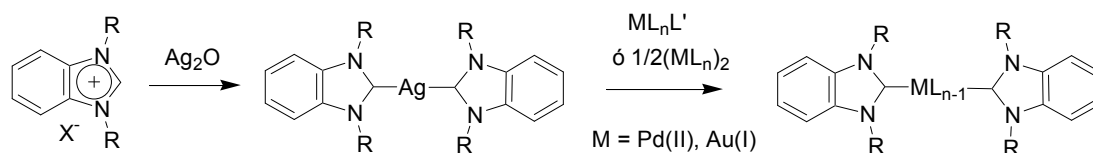


Esquema 33. Preparació de carbens per desprotonació *in situ* de la sal d'imidazoli.

Lin i col·l.^{39a} van publicar un treball en el qual es feia reaccionar sals de benzoimidazoli amb òxid de plata(I) per formar els corresponents complexos (**Esquema 34**). Els complexos aïllats van servir per transferir el lligand carbènic a altres centres metàl·lics, com ara Pd(II) i Au(I) mitjançant una reacció de transmetal·lació. Aquesta metodologia ha estat extesa satisfactòriament per a la preparació de carbens d'altres metalls com per exemple de Rh(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pt(II), Ru(II) i Ir(I).^{39b}

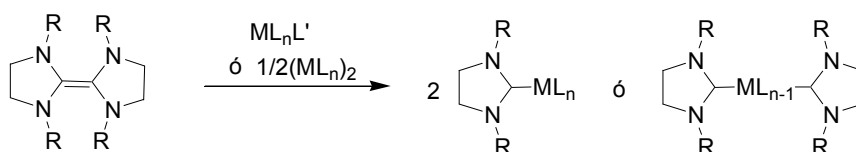
³⁸ (a) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12. (b) Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815.

³⁹ (a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, 17, 972. (b) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 642.



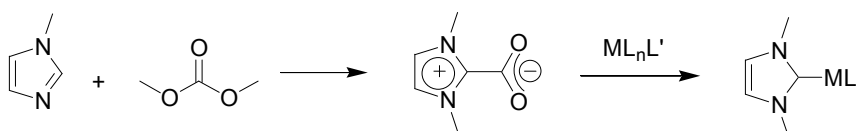
Esquema 34. Preparació de complexos carbènics per transmetal·lació.

Altres mètodes també emprats per preparar complexos carbènics consisteixen en la inserció d'un compost organometàl·lic al doble enllaç C=C d'un dímer de bis(imidazolidin-2-ilidè) (**Esquema 35**) o bé en l'addició oxidativa de l'enllaç N-C(H)-N d'una sal d'imidazoli a complexos metàl·lics.⁴⁰



Esquema 35. Preparació de complexos carbènics per inserció.

Una estratègia sintètica duta a terme recentment per Crabtree i col·l.⁴¹ consisteix en la preparació de carboxilats de 2-imidazoli com a agents de transferència de carbens (**Esquema 36**). Aquests derivats presenten la característica de transferir satisfactòriament un NHC a diversos metalls de transició com per exemple Rh, Ir, Ru, Pt i Pd per donar lloc als complexos corresponents.



Esquema 36. Preparació de complexos carbènics mitjançant NHC-CO₂.

1.3.3. Complexos de rodi(I) amb lligands NHC.

Són molts els complexos carbènics de rodi preparats a la literatura i els quals s'han emprat com a catalitzadors eficients en una gran diversitat de reaccions. Els complexos de Rh(I) que es tractaran en aquesta tesi contindran, a més del lligand NHC carbènic, un lligand de tipus olefina. Per aquest motiu, només s'exposaran a continuació els mètodes de preparació descrits a la literatura d'aquest tipus de complexos mixtes de Rh(I).

⁴⁰ Gründemann, S.; Albrecht, M.; Kovacevic, A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2163.

⁴¹ (a) Voutchkova, A. M.; Appelhans, L. N.; Chianese, A. R.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17624. (b) Voutchkova, A. M.; Feliz, M.; Clot, E.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12834.

1. Introducció

El primer mètode que va aparèixer a la literatura per a preparar aquest tipus de compostos va ser publicat per Herrmann i col·l. l'any 1996.^{42a,b} La metodologia⁴² implicava la preparació d'un NHC lliure el qual es feia reaccionar amb el compost dinuclear $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ per generar el complex monocarbènic corresponent. Aquest mètode ha estat utilitzat per carbens amb substituents voluminosos en els nitrògens, com els que es mostren a l'**Esquema 37a**. Una modificació d'aquest mètode va consistir en fer reaccionar una sal d'imidazoli, com a precursor del carbè lliure, amb el complex $[\text{Rh}(\text{OEt})(\text{COD})]_2$ (**Esquema 37b**).⁴³ En aquest cas, no calia que el carbè fos aïllat prèviament i la desprotonació de la sal d'imidazoli tenia lloc per la presència del lligand etòxid de naturalesa bàsica.

El tercer mètode implica la desprotonació de la sal d'imidazoli mitjançant la utilització d'una base forta externa com per exemple *tert*-butòxid potàssic (**Esquema 37b**).^{44,42d}

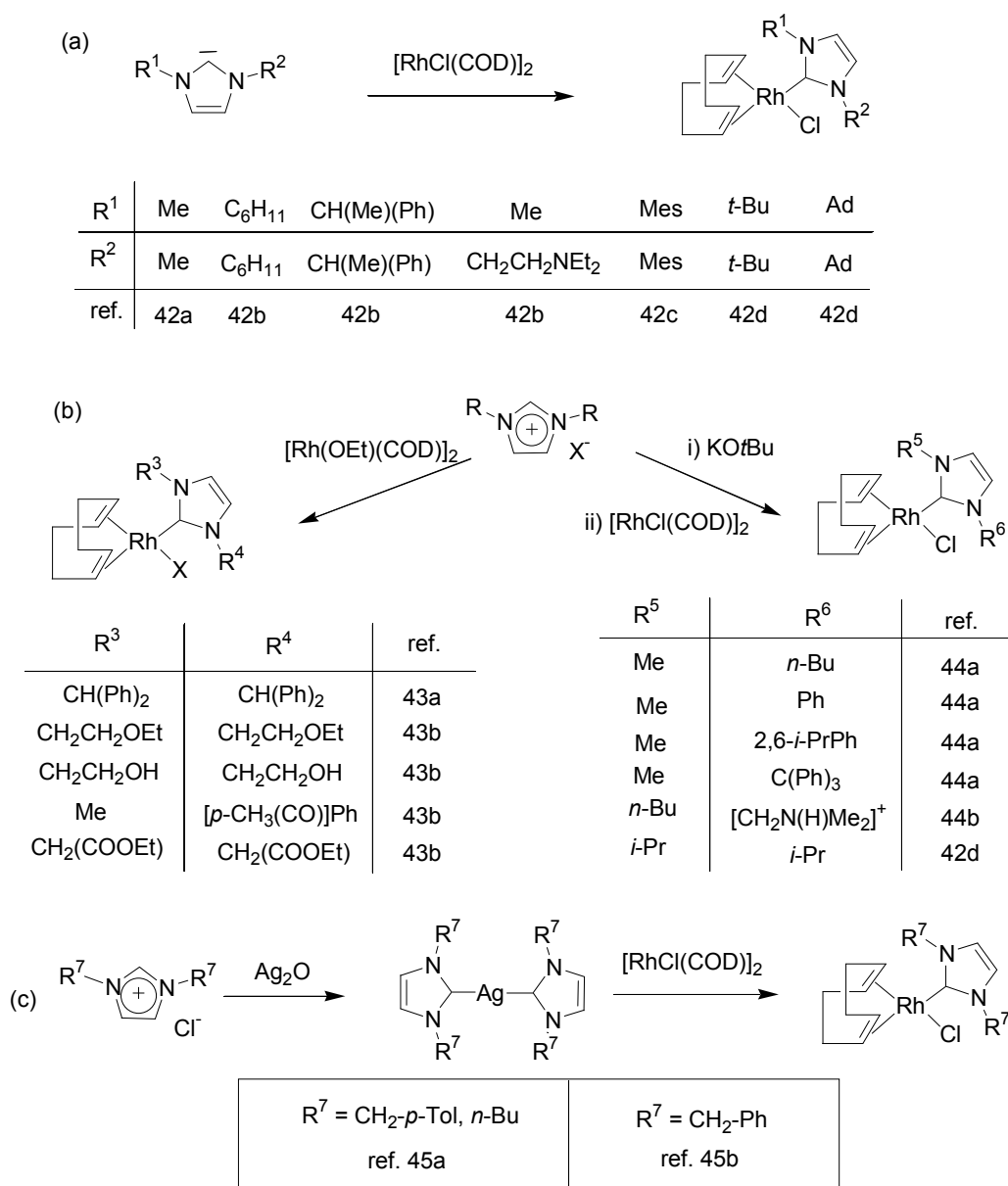
Finalment, un dels mètodes que més s'ha generalitzat en els darrers anys ha estat la transmetal·lació de complexos de plata(I).³⁹ Tal i com es detalla a l'**Esquema 37c** l'intercanvi de l'àtom de plata per rodi(I) té lloc emprant $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$.⁴⁵

⁴² (a) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772. (b) Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Gooßen, L. J.; Artus, G. R. *J. Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627. (c) Seayad, A. M.; Selvakumar, K.; Ahmed, M.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1679 (d) Frey, G. D.; Rentzsch, C. F.; Preysing, D.; Scherg, T.; Mühlhofer, M.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5725.

⁴³ (a) Köcher, C.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 261. (b) Herrmann, W. A.; Gooßen, L. J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547*, 357.

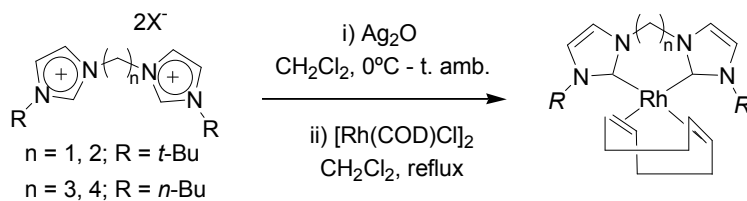
⁴⁴ (a) Park, K. H.; Kim, S. Y.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4341. (b) Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Gierz, V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 224.

⁴⁵ (a) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, M. C.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663. (b) Bittermann, A.; Härter, P.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. D.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2079.



Esquema 37. Mètodes de síntesi de complexos carbènics de rodi(I).

Un altre tipus de lligands NHC molt emprats recentment són els lligands biscarbènics. La síntesi dels seus complexos de rodi es du a terme mitjançant una transmetal·lació amb el corresponent complex de plata (**Esquema 38**). Els lligands biscarbènics han permès la preparació de nous complexos l'estabilitat dels quals s'ha vist millorada a causa de l'efecte quelat.



Esquema 38. Síntesi de complexos quelats de rodi(I).

1. Introducció

Els complexos de rodi(I) amb lligands carbènics, han estat emprats com a catalitzadors eficients en reaccions d'hidrosil·lilació,^{42a,g,j,42,46} hidrogenació,^{45a,47} hidroformilació,^{45d,48} hidroboració^{42d,47a} i hidroaminometilació.^{45,48b} Tot i això, en la literatura no hi apareix cap exemple de reacció de ciclotrimerització [2+2+2] d'acetilens catalitzada per un complex d'aquest tipus.

⁴⁶ (a) Rivera, G.; Crabtree, R. H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 222, 59. (b) Zeng, J. Y.; Hsieh, M.-H.; Lee, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5662. (c) Poyatos, M.; Maisse-François, A.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2006**, 25, 2634.

⁴⁷ (a) Grasa, G. A.; Moore, Z.; Martin, K. L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Paquet, V.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 658, 126. (b) Allen, D. P.; Crudden, C. M.; Calhoun, L. A.; Wang, R. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3203. (c) Herrmann, W. A.; Frey, G. D.; Herdtweck, E.; Steinbeck, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1677.

⁴⁸ (a) Chen, A. C.; Ren, L.; Decken, A.; Crudden, C. M. *Organometallics* **2000**, 19, 3459. (b) Teuma, E.; Loy, M.; Berre, C.; Etienne, M.; Daran, J.-C.; Kalck, P.; *Organometallics* **2003**, 22, 5261.

1.4. Endiïns i la ciclació de Bergman.

El descobriment de fragments químics que donen lloc a noves reactivitats obre nous camps d'interès dins la química. Un exemple d'això són els endiïns, compostos que es caracteritzen estructuralment per tenir un nucli insaturat constituït per dos grups acetilènics conjugats a un doble enllaç. El doble enllaç d'aquest sistema insaturat pot formar part d'un anell ja sigui saturat, aromàtic o heteroaromàtic.

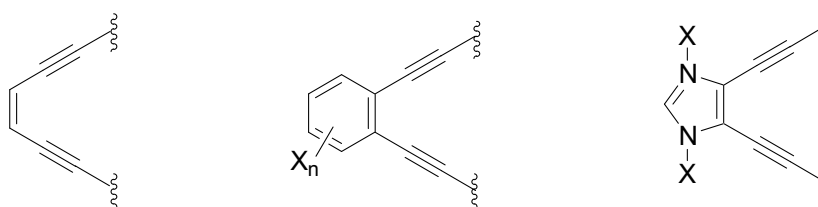
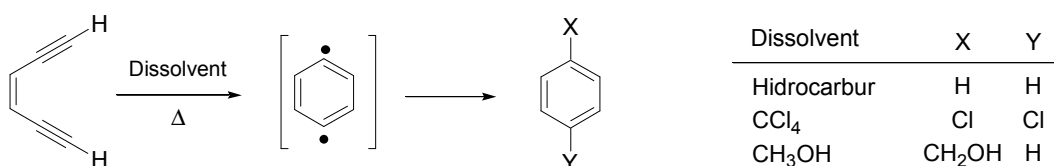


Figura 11. Exemples d'estructures de sistemes endiïnics.

La reactivitat d'aquests sistemes conjugats poliinsaturats va ser estudiada per primer cop per Bergman a l'any 1972.⁴⁹ En aquest treball, el compost endiïníc (*Z*)-3-hexen-1,5-diï es va escalfar en solució, observant-se la formació de benzè o dels derivats benzènics corresponents ($X = \text{Cl}, \text{CH}_2\text{OH}; Y = \text{Cl}, \text{H}$) depenent del dissolvent emprat. Bergman va postular la formació d'un intermedi biradicalari com a responsable de l'abstracció de radicals procedents de les molècules de dissolvent i de la formació dels productes corresponents.



Esquema 39. Reacció de ciclació de Bergman.

Estudis posteriors realitzats pel mateix autor han donat lloc a evidències de la naturalesa biradicalària de l'intermedi de la reacció. En un d'aquests estudis, Bergman⁵⁰ va observar que quan es feia reaccionar un endiï en presència de l'agent donador de radicals 1,4-ciclohexadiè (CHD), s'obtenia el producte corresponent a la reacció de cicloaromatització amb millors rendiments que quan no s'utilitzava aquest compost. A més, també es va detectar que el rendiment de la reacció augmentava considerablement al incrementar-se la concentració de l'agent atrapador de radicals. Aquest fet posa de manifest la formació de l'espècie biradicalària

⁴⁹ (a) Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660. (b) Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25.

⁵⁰ (a) Lockhart, T. P.; Comita, P. B.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4082. (b) Lockhart, T. P.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4091.

1. Introducció

1,4-didehidrobenzè durant el procés, la qual ha estat corroborada en estudis teòrics i experimentals més recents.⁵¹

Els compostos endiínics i la corresponent ciclació de Bergman han rebut un gran interès després del descobriment a l'any 1987 de dos nous antibiòtics antitumorals, la calicheamicina γ_1^I i l'esperamicina A₁, que contenen un sistema endiínic unit a una estructura cíclica (**Figura 12**).⁵² Posteriorment van aparèixer altres productes naturals del mateix tipus com són la dinemicina A i el cromòfor C-1027 amb iguals propietats. El biradical 1,4-didehidrobenzè format per ciclació de Bergman de la unitat endiínica té l'habilitat d'extreure àtoms d'hidrogen de les cadenes d'ADN provocant-hi lesions irreversibles. Així doncs, el sistema endiínic present en aquests compostos és la part de la molècula responsable de la seva elevada activitat anticarcinogènica.

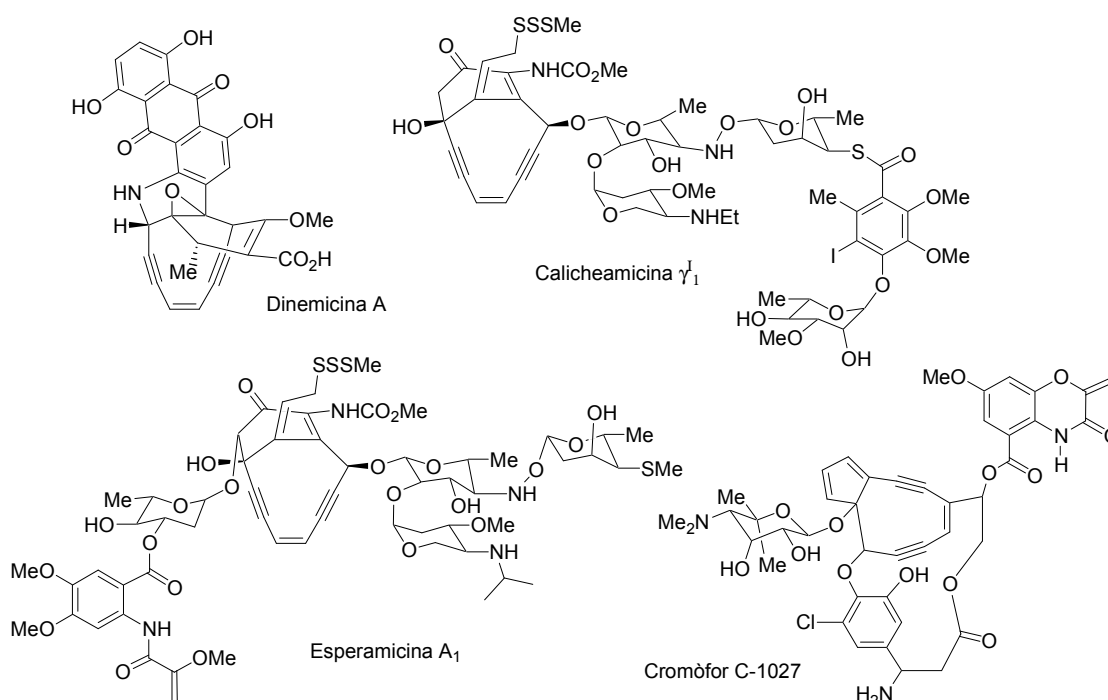


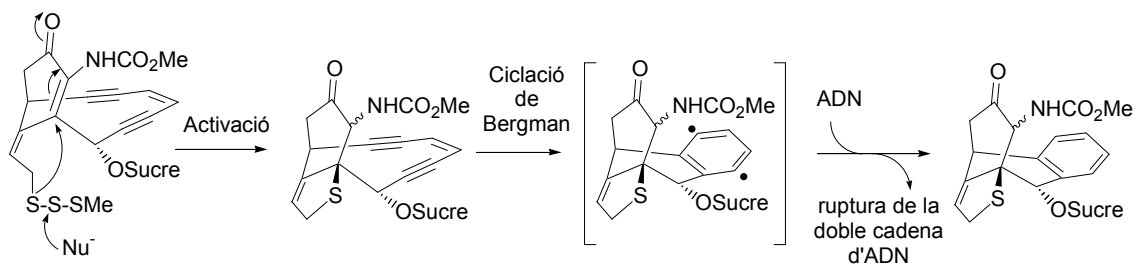
Figura 12. Estructura dels antibiòtics naturals endiínics.

Aquests antibiòtics, a part de la cadena endiínica també contenen en l'estructura una unitat encarregada de la unió de l'antibiòtic amb la cadena d'ADN i un grup funcional capaç d'estabilitzar la unitat endiínica envers la ciclació de Bergman en condicions fisiològiques. Aquestes dues parts de la molècula són imprescindibles perquè es pugui desenvolupar el mecanisme d'acció causant de l'activitat antitumoral d'aquests compostos, el qual té lloc de la

⁵¹ (a) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502. (b) Schreiner, P. R.; Navarro-Vazquez, A.; Prall, M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 29.

⁵² Per articles de revisió d'antibiòtics endiínics naturals, veure: (a) Nicolaou, K. C.; Dai, W.- M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387. (b) Nicolaou, K. C.; Dai, W.- M.; Tsay, S.- C.; Estevez, V. A. Wrasidlo, W. *Science* **1992**, *256*, 1172. (c) Nicolaou, K. C. Smith, A. L. *Pure and Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1271. (d) Grimsson, J. W.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453. (e) Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739.

següent manera: la molècula d'endí s'intercala en el solc menor de la cadena d'ADN i a continuació té lloc un procés d'activació de l'antibiòtic. Aquest procés, el qual pot desencadenar-se per atac nucleofílic sobre la part de la molècula encarregada d'estabilitzar l'endí o per bioreducció, permet que la unitat endiínica adopti la geometria necessària perquè tingui lloc la ciclació de Bergman a temperatura fisiològica, formant-se així el biradical corresponent. Els nombrosos estudis que s'han realitzat sobre l'activitat biològica de compostos cíclics endiínics senzills, han servit per confirmar que el sistema endiínic és el responsable de la ruptura de la cadena d'ADN.



Esquema 40. Mecanisme d'acció de la calicheamicina.

L'elevada activitat biològica dels endiins naturals ha fet que en els darrers anys hagin aparegut a la literatura nombrosos treballs sintètics i teòrics on s'estudia la reactivitat de models senzills d'aquests antibiòtics naturals per tal de millorar les aplicacions clíniques. Dels resultats obtinguts en diversos estudis, Nicolaou va postular que la distància entre carbonis acetilènics terminals (anomenada distància cd) és un paràmetre que correlaciona amb la facilitat en que té lloc la ciclació de Bergman en sistemes monocíclics senzills.⁵³ Així doncs, aquells endiins en que la distància cd es troba en el rang 3.20-3.31Å cicloaromatitzen espontàniament a temperatura ambient.

Per altra banda, Magnus i Snyder⁵⁴ van proposar que la diferència d'energia tensional entre l'estat de transició corresponent a la reacció de Bergman i l'endí serveix per predir la reactivitat de sistemes endiínics més complexes d'una forma acurada. Així doncs, com més petita és aquesta diferència d'energia, més reactiu és l'endí.

Apart dels efectes geomètrics, la influència dels efectes electrònics en la ciclació de Bergman també ha estat objecte d'estudi.⁵⁵ L'efecte que produeix la incorporació d'un anell aromàtic formant part del doble enllaç de l'endí ha estat un dels més estudiats ja que molts anàlegs d'aquest tipus han estat sintetitzats. Dels corresponents estudis de reactivitat s'ha observat que aquest tipus d'endiins presenten una energia d'activació més elevada que els derivats no

⁵³ Nicolaou, K. C.; Zuccarello, G.; Ogawa, Y.; Schweiger, E. J.; Kumazawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866.

⁵⁴ (a) Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7630. (b) Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5367. (c) Magnus, P.; Fortt, S.; Pitterna, T.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4986.

⁵⁵ (a) Klein, M.; Walenzyk, T.; König, B. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 945. (b) Rawat, D. S.; Zaleski, J. M. *Synlett* **2004**, 393.

aromàtics. A més, la incorporació de grups electrodonadors o electroatracients a la posició vinílica, o a la posició *orto* de l'anell aromàtic en els derivats benzofusionats, causa efectes importants en la cinètica i en la termodinàmica del procés. Dels treballs computacionals i sintètics realitzats es pot concloure que grups σ -electroacceptors en posició vinílica inhibeixen la ciclació, mentre que els σ -electrodonadors produeixen l'efecte contrari. Per altra banda, els substituents units a la posició terminal de l'alquí també poden afectar substancialment la ciclació de Bergman. Els grups σ -electroacceptors com ara OH i OR situats en aquesta posició són capaços de disminuir la barrera d'activació de la reacció.

Tot i la potent activitat antitumoral dels endiins naturals, la seva elevada toxicitat ha anat en detriment de l'aplicació d'aquests en tractaments clínics. Per aquest motiu, recentment la recerca que s'ha realitzat en aquest camp ha derivat cap al disseny d'endiins que disposin d'una subunitat que disminueixi la seva reactivitat envers a cèl·lules no cancerígenes.⁵⁶ Mitjançant un mecanisme d'activació es generen endiins molt reactius en determinades condicions. Les estratègies més emprades per la regulació de l'activitat dels endiins impliquen:

- (a) La conversió d'endiins acíclics a estructures cícliques o metal·lacíclics. La complexació de sistemes oberts amb espècies metàl·liques ha esdevingut un mecanisme molt eficaç per tal d'incrementar la reactivitat dels endiins.⁵⁷
- (b) La introducció d'anells petits fusionats, els quals confereixen una elevada tensió a l'estructura disminuint la reactivitat de l'endí. El procés d'activació té lloc per obertura d'aquests anells sota diverses condicions.
- (c) La transformació de sistemes macrocíclics molt grans en anells més petits, els quals són més reactius que els seus precursors a temperatura fisiològica.

La iniciació d'aquest mecanisme d'activació té lloc a través d'una variació del pH del medi, d'un atac nucleofílic o bé d'un procés químic de tipus reducció-oxidació o fotoquímic. Ja que les cèl·lules tumorals presenten un pH més àcid que les normals, l'activació dels endiins mitjançant un augment de l'acidesa del medi és un dels mecanismes més desitjats per afavorir la selectivitat dels endiins.

1.4.1. Macrocicles nitrogenats contenint sistemes endiínics.

En els darrers anys el disseny d'endiins macrocíclics contenint heteroàtoms en l'anell principal ha esdevingut objecte d'interès pel descobriment de nous antibiòtics antitumorals. Concretament, els azaendiins presenten algunes característiques diferencials respecte als que només contenen àtoms de carboni o altres heteroàtoms. Per exemple, tenen la possibilitat d'incorporar cadenes laterals sobre l'àtom de nitrogen que poden actuar com activadors o bé

⁵⁶ Kar, M.; Basak, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2861.

⁵⁷ (a) König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 381. (b) Basak, A.; Mandal, S.; Bag, S. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4077.

com a regió de reconeixement i unió a l'ADN. A la vegada, els azaendiins presenten distàncies C-N més curtes que les corresponents distàncies C-C i per tant poden incrementar la velocitat de la ciclació. Un altre aspecte important dels azaendiins és que presenten una baixa tensió torsional comparada amb la dels seus homòlegs carbocíclics.

Un grup de recerca que ha estat molt interessat en la síntesi i l'estudi del comportament d'azaendiins ha estat el de Basak i col·l. En un treball publicat l'any 2000, s'hi detalla la preparació d'una sèrie de macrocicles endiínics contenint un, dos i fins i tot quatre àtoms de nitrogen a l'estructura (**Figura 13**).^{57b,58} El pas clau comú per a la síntesi d'aquests macrocicles consisteix en un acoblament de Sonogashira catalitzat per pal·ladi, el qual dona lloc a la unitat endiínica. En aquest treball es va determinar també la reactivitat dels macrocicles sintetitzats. Tal i com era d'esperar, els anells més petits (més tensionats) van resultar molt més reactius que els que tenien un número de baules més gran. A més, es va investigar la influència que té la complexació amb metalls en la reacció de cicloaromatització. Així doncs, pels macrocicles que no tenen les amines protegides en forma de sulfonamida, la formació del complex corresponent amb coure feia disminuir considerablement la temperatura de la ciclació de Bergman.

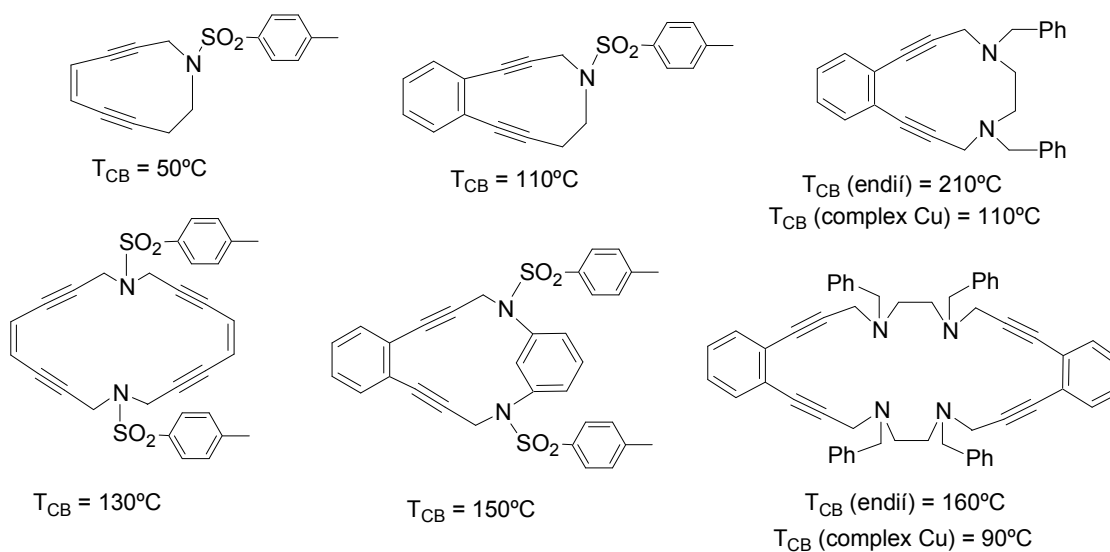


Figura 13. Macrocicles nitrogenats endiínics (CB = Ciclació de Bergman).

Altres estudis de l'efecte de la complexació de macrocicles azaendiínics amb metalls en la barrera d'activació de la ciclació de Bergman han estat duts a terme per Zaleski i col·l.⁵⁹ i per Basak.⁶⁰ A la **Figura 14** hi apareixen les temperatures de ciclació pels macrocicles lliures i pels complexos respectius de Cu, Zn i Ni. En la majoria de casos es va observar que la complexació

⁵⁸ (a) Basak, A.; Shain, J. C.; Khamrai, U. K.; Rudra, K. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1955. (b) Roy, S. K.; Basak, A. *Chem. Commun.* **2006**, 1646.

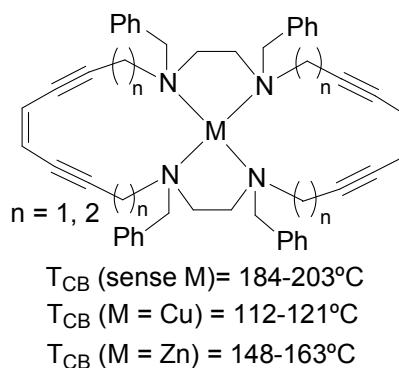
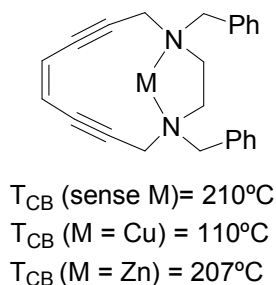
⁵⁹ (a) Chandra, T.; Pink, M.; Zaleski, J. M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5878. (b) Bhattacharyya, S.; Clark, A. E.; Pink, M.; Zaleski, J. M. *Chem. Commun.* **2003**, 1156.

⁶⁰ Kar, M.; Basak, A.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 117.

1. Introducció

dels macrocicles donava lloc a canvis conformacionals que provocaven una important disminució de la temperatura de cicloaromatització de la unitat endiínica comparada amb la del macrocicle sense complexar.

Zaleski i col·l.



Basak i col·l.

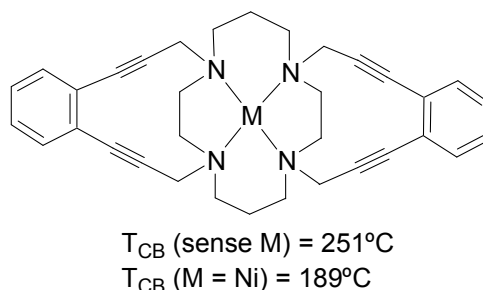


Figura 14. Complexos azamacrocíclics endiínics.

Un dels focus d'investigació de Basak i col·l. ha estat aconseguir activar endiïns benzo-fusionats, els quals cicloaromatitzen a temperatures molt més elevades que els anàlegs no benzènics. Per aquest motiu, s'han sintetitzat⁶¹ macrocicles de deu baules en els quals hi ha substituents electroacceptors en diferents posicions de l'estructura (**Figura 15**). L'estudi de la reactivitat d'aquests macrocicles va corroborar que aquest tipus de substituents són capaços de fer disminuir la barrera d'activació de la reacció de Bergman. Tot i això, l'increment més destacat en la reactivitat va tenir lloc amb la desprotecció de l'amina i la posterior protonació. D'aquesta manera es va aconseguir que el derivat corresponent fos actiu a temperatura ambient.

⁶¹ (a) Basak, A.; Mandal, S.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 873. (b) Basak, A.; Kar, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 4532.

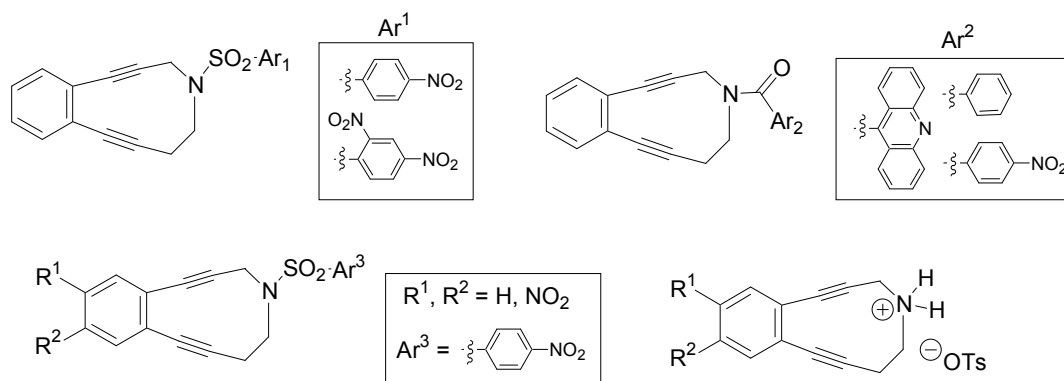
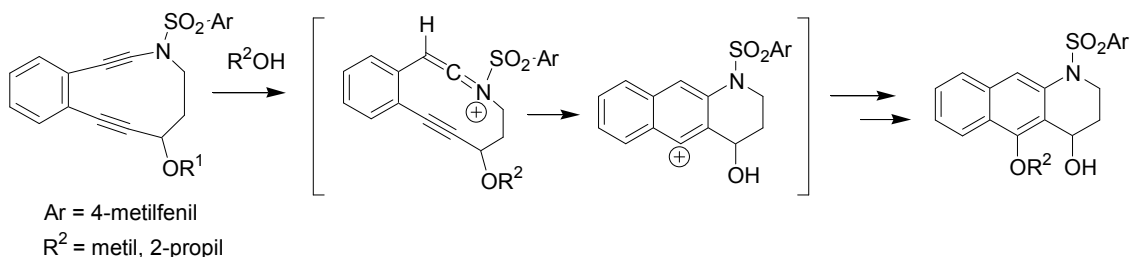


Figura 15. Endiins macrocíclics de deu baules contenint substituents electroacceptors.

Seguint amb la mateixa línia de recerca de Basak, Popik i col·l.⁶² han preparat endiins cíclics de deu baules amb l'àtom de nitrogen unit directament a l'alquí i han investigat la seva reactivitat en dissolvents de diferent polaritat. La cicloaromatització d'aquests compostos emprant dissolvents polars com per exemple metanol o 2-propanol va donar lloc a derivats que no podien provenir d'un intermedi biradicalari. A més, la cinètica del procés es veia incrementada per la presència d'àcid en el medi. Els autors d'aquest treball van postular un mecanisme polar via la formació d'intermedis catiónics, el darrer dels quals és atrapat pel dissolvent en l'etapa final del mecanisme (**Esquema 41**).



Esquema 41. Ciclació de Bergman mitjançant un mecanisme polar.

Tal i com s'ha explicat anteriorment, un dels aspectes més importants a tenir en compte a l'hora de dissenyar nous endiins és la incorporació en l'estructura d'un grup funcional que estabilitzi l'endií a temperatura fisiològica i el faci reactiu a través d'un mecanisme d'activació adequat. En els endiins naturals s'ha observat que la presència de dobles enllaços en estructures bicíclics permet inhibir la ciclació de Bergman. Per tal d'estudiar l'efecte de la presència d'una olefina en l'estructura, Basak⁶³ va preparar l'endií fusionat a l'anell de dihidropiridazindiona de la **Figura 16** i el seu anàleg saturat. La reactivitat d'aquests dos macrocicles es va investigar confirmant que la presència de l'olefina en l'anell heterocíclic fa augmentar considerablement l'estabilitat de l'endií.

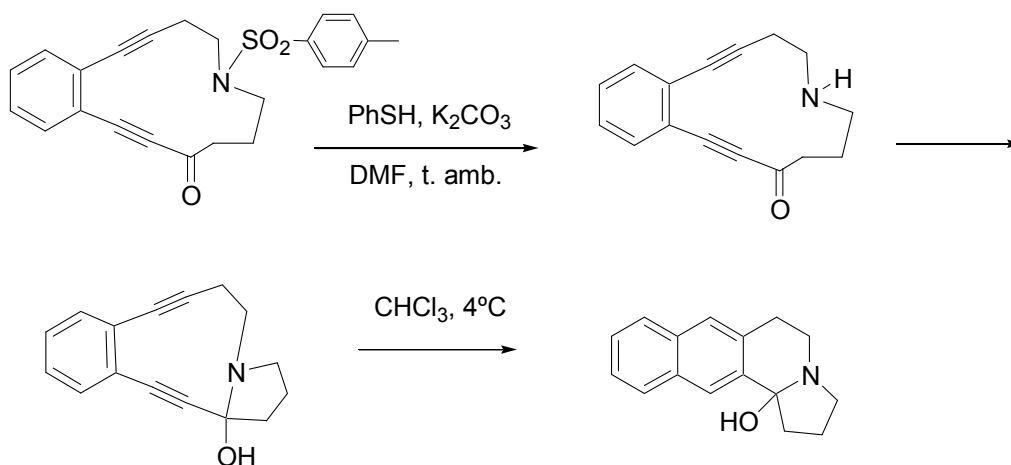
⁶² Poloukhine, A.; Popik, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12062.

⁶³ Basak, A.; Bag, S. S.; Majumder, P. A.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6927.



Figura 16. Macrocicles endiàmics contenint un anell de dihidropiridazindiona.

Un altre cas encara més interessant descrit també per Basak i col·l.⁶⁴ consistia en l'activació d'un azaendií macrocíclic de tretze baules estable a temperatura ambient mitjançant una reacció de ciclació transannular (**Esquema 42**). L'eliminació de la sulfonamida en la primera etapa del procés donava lloc a l'amina lliure, la qual immediatament atacava al grup carbonílic generant d'aquesta manera un bicicle inestable. Aquest intermedi donava la ciclació de Bergman a només 4°C.



Esquema 42. Procés d'activació transannular.

Un tipus d'azaendiins macrocíclics que han estat molt estudiats són aquells que estan fusionats a un anell petit formant bicicles (**Figura 17**). Dels resultats obtinguts en diversos estudis⁶⁵ s'ha demostrat que els petits anells de β -lactama són capaços d'estabilitzar macrocicles endiàmics molt inestables a temperatura ambient. Per altra banda, quan té lloc la hidròlisi bàsica de la β -lactama, es produeix un alliberament de la tensió de la molècula permetent que la cicloaromatització tingui lloc a temperatura ambient. En canvi, quan els anells fusionats al macrocicle endiàmic són menys tensionats, com per exemple els anells de cinc baules de pirrolidina o pirrolidinona, es produeix un increment en la reactivitat respecte a la del monocicle.⁶⁶

⁶⁴ Basak, A.; Roy, S. K.; Mandal, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 132.

⁶⁵ (a) Basak, A.; Khamrai, U. K.; Malik, U. *Chem. Commun.* **1996**, 749. (b) Banfi, L.; Guanti, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1543. (c) Basak, A.; Mandal, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4241.

⁶⁶ Roy, B.; Basak, A. *Synlett* **2006**, 2804.

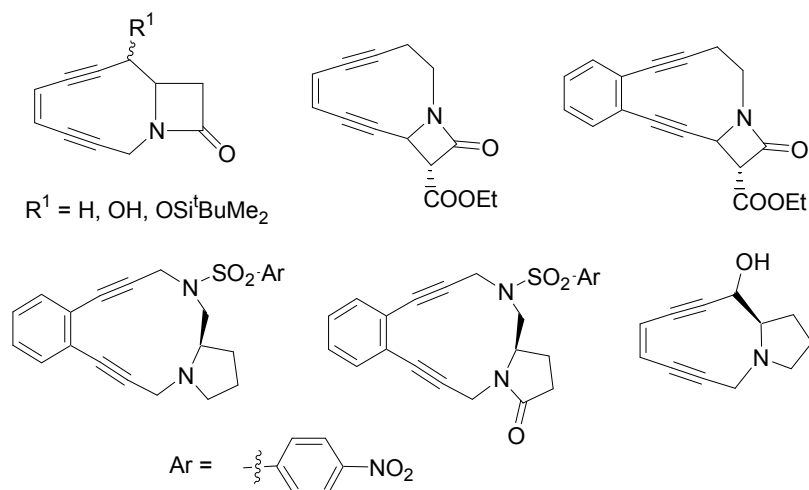
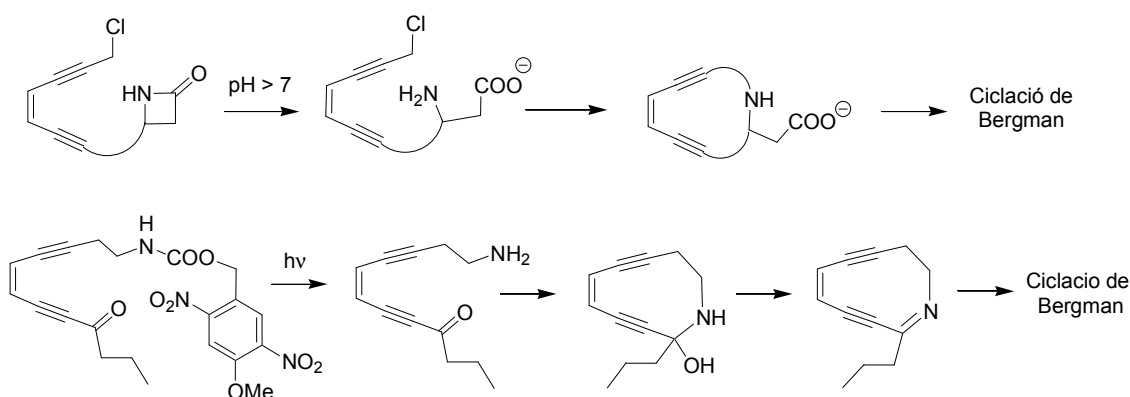


Figura 17. Estructures endiíniques bicícliques.

Una altra estratègia per obtenir endiïns més selectius envers a cèl·lules tumorals consisteix en la preparació *in situ* d'un macrocicle altament reactiu a partir d'un precursor acíclic. A l'**Esquema 43** hi apareixen dues molècules acícliques contenint una amina protegida i una posició electrofílica en l'estructura.⁶⁷ El mecanisme d'activació, en ambdós casos consisteix en l'eliminació del grup protector de l'amina seguit d'una reacció de ciclació per generar el macrocicle corresponent.



Esquema 43. Formació *in situ* de macrocicles azaendiínics de deu baules.

Reitz i col·l.⁶⁸ han incorporat una unitat endiínica a aminoàcids i dipèptids formant anells de deu i dotze baules, respectivament (**Figura 18**). La introducció de subestructures peptídiques presenta la possibilitat de millorar l'especificitat d'aquests antibiòtics per a uns determinats receptors. Les proves de reactivitat realitzades en els anells de deu baules amb diferents substituents en l'amina van donar els productes cicloaromatitzats corresponents en bons rendiments emprant condicions tèrmiques en presència o absència d'irradiació de microones.

⁶⁷ (a) Basak, A.; Khamrai, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2475. (b) Basak, A.; Bdour, H. M.; Shain, J. C.; Mandal, S.; Rudra, K. R.; Nag, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1321.

⁶⁸ Du, Y.; Creighton, C. J.; Yan, Z.; Gauthier, D. A.; Dahl, J. P.; Zhao, B.; Belkowski, S. M.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5936.

1. Introducció

Per altra banda, el dipèptid cíclic de dotze baules va resultar inert a la ciclació sota diverses condicions.

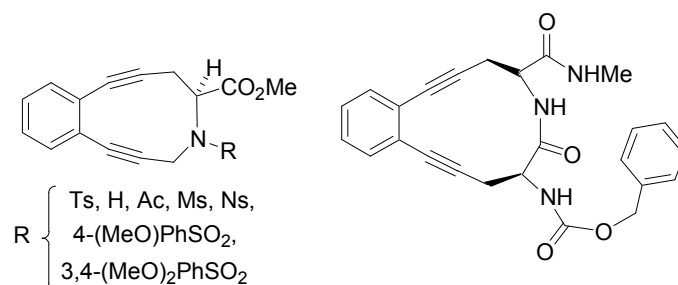
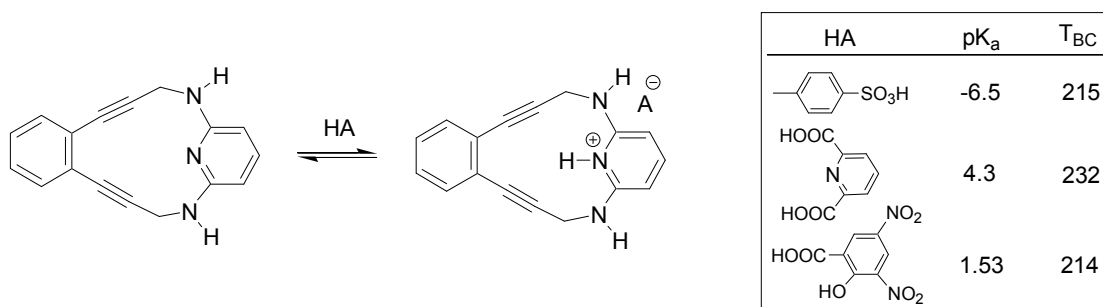


Figura 18. Endiïns amb aminoàcids i dipèptids en l'anell.

La incorporació de grups funcionals sensibles al pH del medi com ara els grups amino té un elevat interès en el disseny d'antibiòtics més selectius ja que les cèl·lules tumorals presenten un grau d'acidesa major que les cèl·lules normals. Tenint en compte aquest fet, Basak⁶⁹ va preparar un macrocicle fusionat a un anell de piridina per tal de determinar la variació de la reactivitat dels endiïns amb l'acidesa del medi. L'endií de l'**Esquema 44** es va fer reaccionar amb àcids orgànics de diferent fortalesa i es va observar que a l'augmentar el grau de protonació del nitrogen piridínic es produeix una disminució de la temperatura de cicloaromatització.



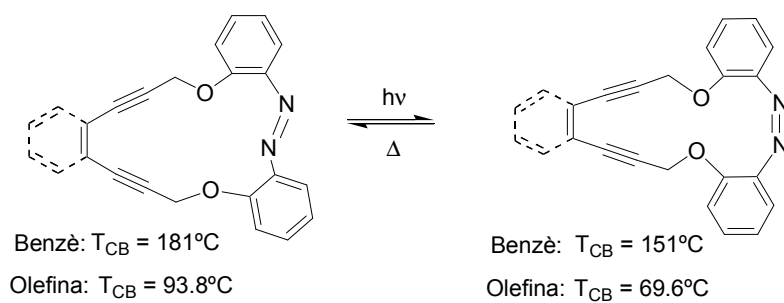
Esquema 44. Protonació d'azamacrocicles contenint anells de piridina.

Els grups funcionals azo són coneguts per presentar dues formes geomètriques *Z* i *E*, l'interconversió de les quals es pot produir fotoquímicament o tèrmica. Ja que s'ha observat que la ciclació de Bergman es molt sensible a canvis conformacionals de l'estructura, la incorporació d'aquest tipus de funcions en un endií podria ser capaç de controlar la reactivitat de la molècula. Un exemple d'això són els macrocicles preparats per Basak⁷⁰ que es mostren a l'**Esquema 45**. La conformació més estable tèrmicament per aquest azoendií és la *E*, la qual isomeritza a la forma *Z* mitjançant irradiació ultravioleta. A més, l'isòmer *Z* pot tornar a isomeritzar a l'*E* a través d'un procés tèrmic (60°C). L'estudi de la reactivitat d'ambdós isòmers

⁶⁹ Basak, A.; Kar, M.; Mandal, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2061.

⁷⁰ Kar, M.; Basak, A.; Bhattacharjee, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5392.

va confirmar la influència de la geometria del grup azo en la reactivitat de l'endií, essent l'isòmer Z el més reactiu.

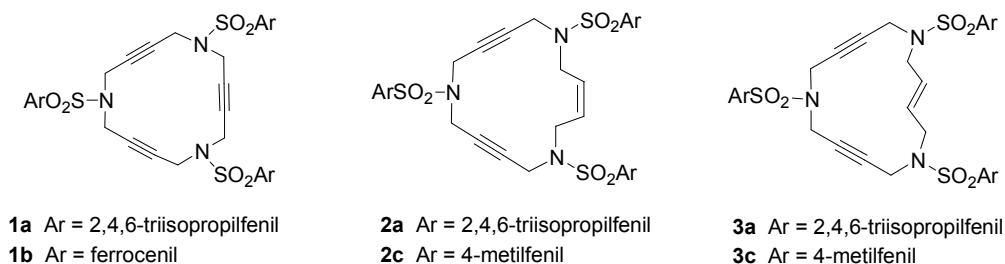


Esquema 45. Macrocicles endiínics amb grup funcional azo.

2. OBJECTIUS

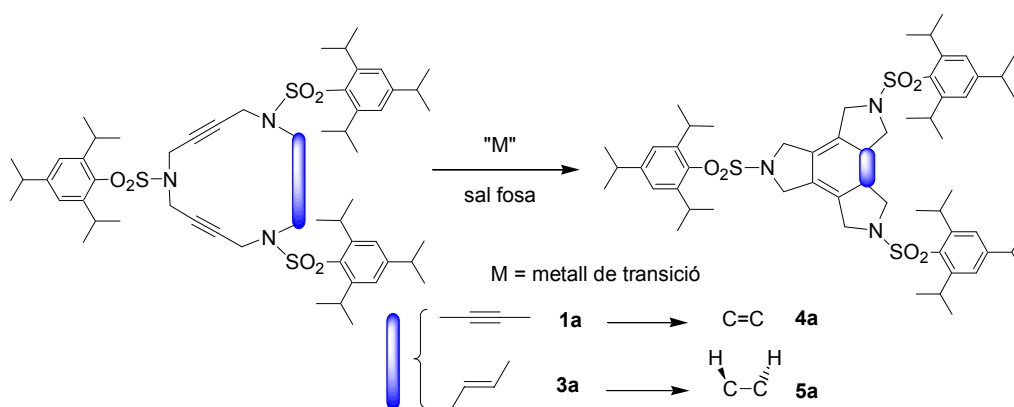
Tenint en compte els precedents descrits al *capítol 1*, els objectius que ens vam plantejar per aquesta tesi doctoral van ser els següents:

- Preparació de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats de quinze baules de tipus **1**, **2** i **3**, per tal d'estudiar-los en reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per metalls de transició.



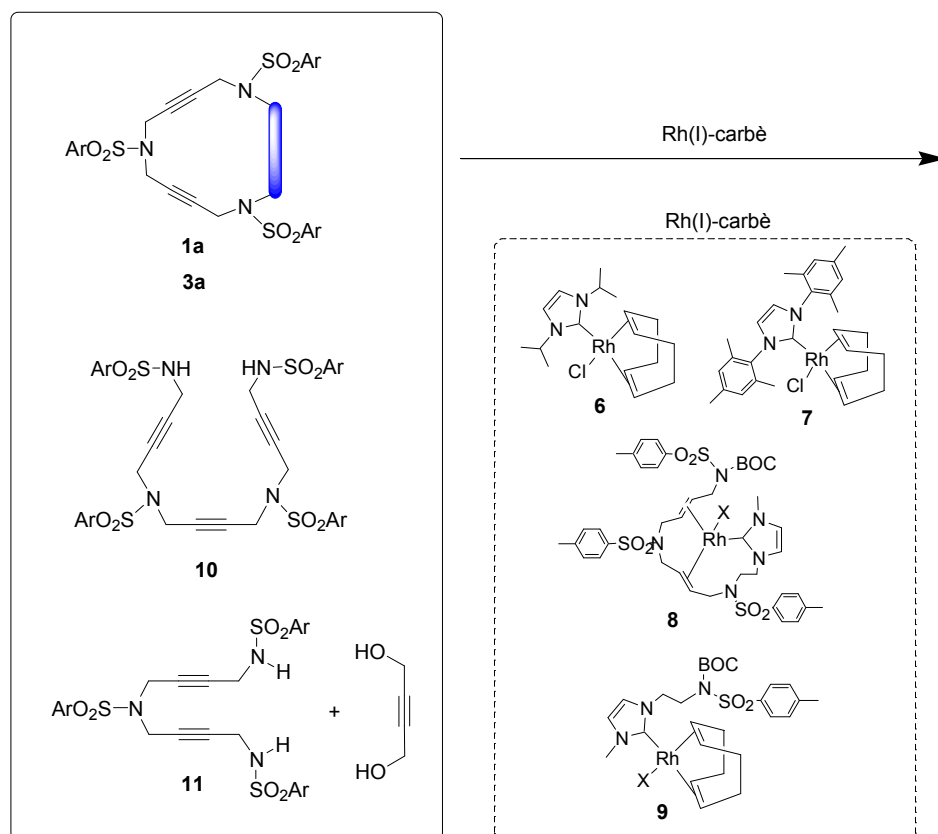
- Estudi de reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per metalls de transició.

2.1. Inicialment, A. Torrent, membre del grup de recerca de la Dra. Anna Roglans, va estudiar la reacció de ciclotrimerització [2+2+2] dels macrocicles descrits a l'apartat anterior, optimitzant les condicions de reacció en dissolvents orgànics convencionals. En aquesta tesi, un segon objectiu es va centrar en l'estudi de la reacció de ciclotrimerització [2+2+2] dels mateixos sistemes macrocíclics però en el si d'un medi no-convencional, tal com les sals foses.

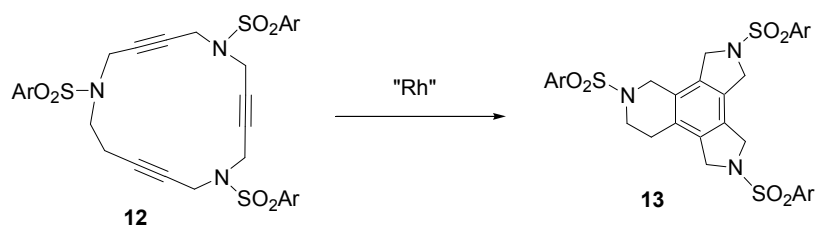


2.2. Síntesi dels complexos de rodi(I) **6**, **7**, **8** i **9** contenint lligands carbènics derivats de l'imidazole. Estudi de la seva aplicació com a catalitzadors en reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] dels macrocicles **1a** i **3a** i dels sistemes acetilènics oberts relacionats, **10** i **11**.

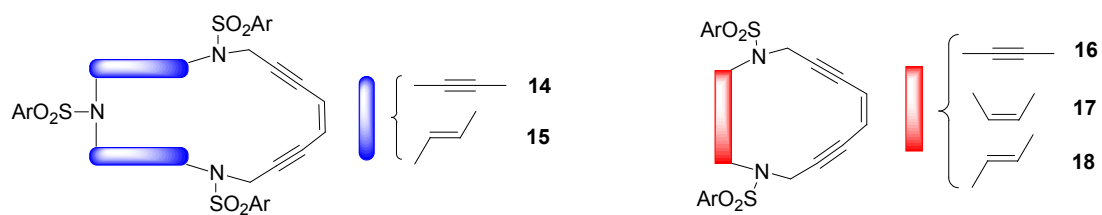
2. Objectius



2.3. Preparació d'un nou macrocicle triacetilènic de setze baules, **12**, i estudi posterior de la seva reacció de ciclotrimerització [2+2+2].



3. Preparació de macrocicles nitrogenats de tipus **14**, **15**, **16**, **17** i **18** contenant un sistema endiínic. Estudis de la seva reactivitat.



3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats de quinze baules.

3.1.1. Síntesi dels macrocicles nitrogenats triacetilènic de tipus 1.

Tal i com s'ha comentat a la *Introducció*, la síntesi eficient de nous sistemes macrocíclics i les seves diverses aplicacions és un tema de rellevant importància en el camp de la síntesi orgànica. Per això, en els darrers anys, el grup de recerca de la UAB (Prof. M. Moreno[†], R. Pleixats i A. Vallribera) amb la col·laboració del nostre grup a la UdG ha dedicat esforços a la posada a punt de camins de síntesi de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats contenint tots ells cadenes de quatre àtoms de carboni unides entre si mitjançant nitrògens protegits en forma d'arilsulfonamida (**Figura 19**).⁷¹ Cal destacar que els nitrògens d'aquest conjunt de macrocicles estan situats en posicions al·líiques o benzíliques i que la diferent naturalesa de les unitats aríliques és la responsable de donar i modular les propietats fisico-químiques dels macrocicles.

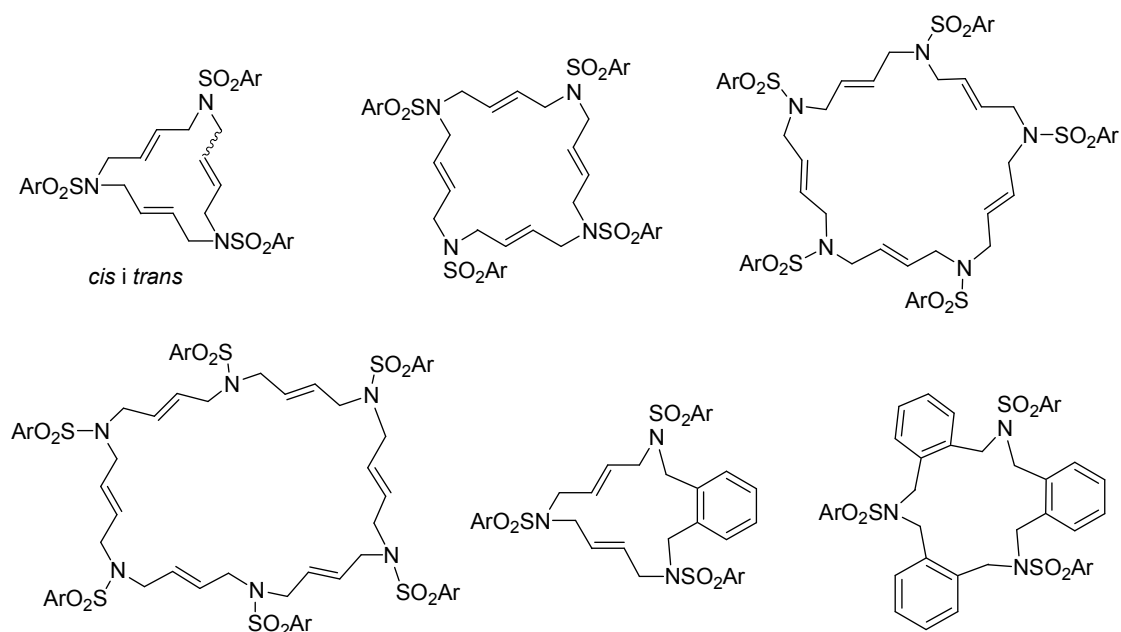


Figura 19. Macrocicles nitrogenats poliinsaturats sintetitzats en el grup de recerca.

El fet de disposar d'una estratègia sintètica eficient i dirigida per a la preparació de macrocicles amb diverses insaturacions va impulsar que, en el grup de recerca, es prosseguís amb aquest camp d'investigació preparant macrocicles nitrogenats de quinze baules de tipus **1** contenint

⁷¹ (a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2004**, (IV), 109. (<http://www.arkat-usa.org>) (b) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Roglans, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3669. (c) Blanco, B.; Christensen, J.; Maurel, I.; Pleixats, R.; Serra, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J. *Synthesis*, **2005**, 374. (d) Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2997.

3. Resultats i discussió

tres triples enllaços a la seva estructura (**Figura 20**),⁷² per tal d'explorar la reactivitat que aquestes insaturacions proporcionaven als anells corresponents.

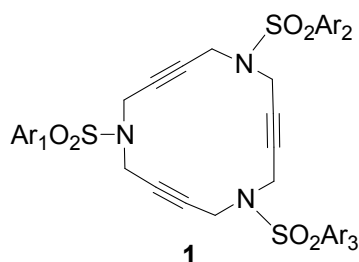
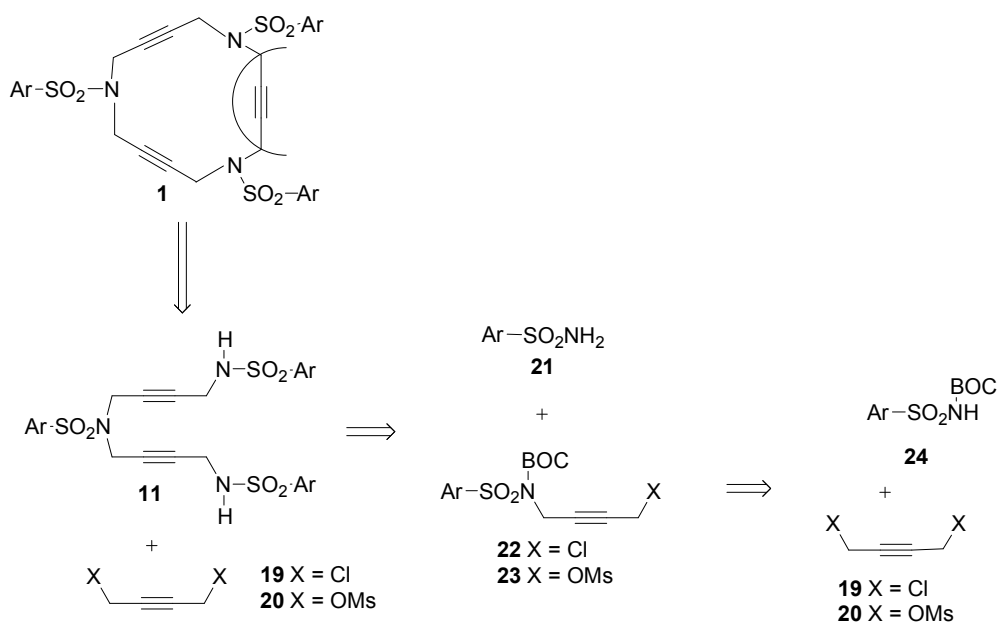


Figura 20. Macrocicles nitrogenats triacetilènics de tipus 1.

L'anàlisi retrosintètica que es va proposar per la preparació d'aquests macrocicles **1** va ser la que es representa a l'**Esquema 46**.



Esquema 46. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles de tipus 1.

Aquesta via sintètica consisteix en la preparació dels derivats **11** que ja contenen les 3 unitats aríliques i dues cadenes acetilèniques. El pas final és la ciclació de **11** amb un equivalent del butí **19** o **20**. L'intermedi **11** es prepara per doble alquilació de la sulfonamida **21** amb el compost electrofílic **22** o **23**, cadascun dels quals contenen una cadena acetilènica. Els intermedis **22** i **23** s'obtenen en la primera etapa de la síntesi per alquilació de l'arilsulfonamida BOC-protegida **24** amb l'agent alquilant **19** o **20**. En una etapa prèvia s'obté **24** a partir de la sulfonamida **21**, assequible comercialment o fàcilment sintetitzable, i l'agent protector dicarbonat de di-*tert*-butil. Les arilsulfonamides de partida **21** es van escollir per tal de modular

⁷² Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A.; Moreno-Mañas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 2762.

les propietats d'aquests macrocicles. Per exemple, el macrocicle que conté tres unitats de 4-metilfenilsulfonamida presenta una elevada cristal·linitat que el fa susceptible de ser estudiat per difracció de raigs-X. En contrapartida, els substituents 4-metilfenil també confereixen insolubilitat a la molècula, fet que dificulta la seva caracterització i manipulació posterior. Per aquest motiu, en aquesta tesi doctoral ens vam plantejar introduir sulfonamides amb altres substituents arílics, com ara la (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida i la ferrocenilsulfonamida per tal d'intentar incrementar la solubilitat dels macrocicles corresponents de quinze baules en dissolvents orgànics convencionals (**Figura 21**).

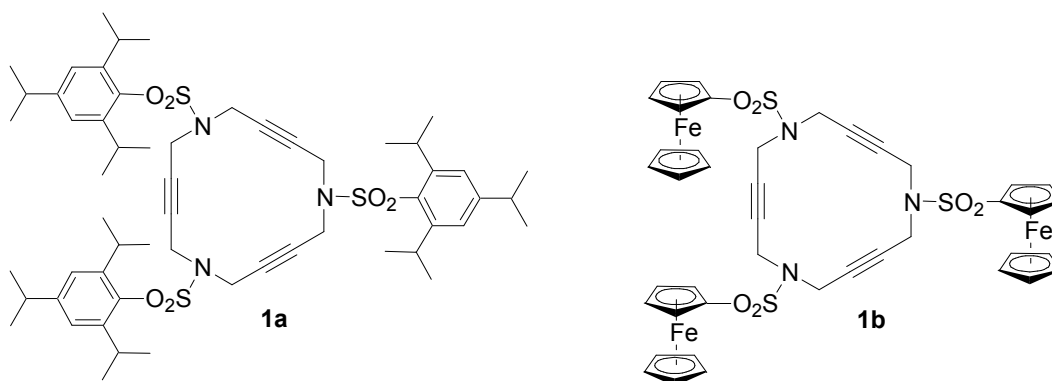
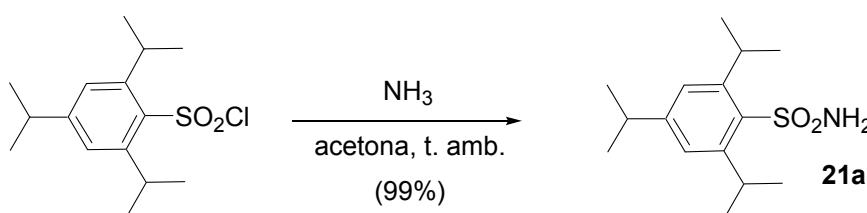


Figura 21. Macrocicles de tipus 1.⁷³

3.1.1.1. Preparació de les arilsulfonamides de partida **21a** i **21b**.

La (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida **21a**, tot i ser assequible comercialment es va sintetitzar a partir d'un precursor molt més econòmic, el clorur de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl (**Esquema 47**). Aquest clorur de sulfonyl es va fer reaccionar amb excés d'amoniac en el si d'acetona a temperatura ambient per obtenir la (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida **21a** amb un rendiment quantitatiu.



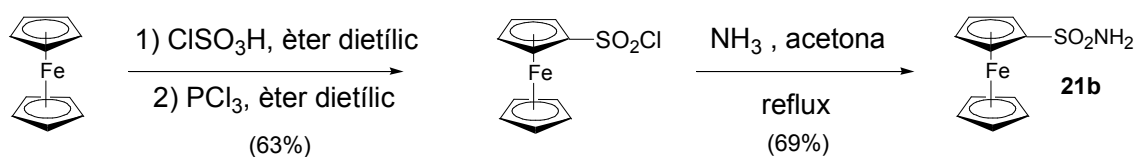
Esquema 47. Preparació de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida **21a**.

La ferrocenilsulfonamida **21b** no és un compost assequible comercialment i es va preparar seguint el mètode descrit a la literatura el qual va consistir en dues etapes (**Esquema 48**). En un primer pas de reacció, el ferrocè es va tractar amb àcid clorosulfònic en el si d'èter dietílic i posteriorment amb triclorur de fòsfor per donar el clorur de ferrocenilsulfonyl amb un 63% de

⁷³ La nomenclatura utilitzada en tot el treball per alguns intermedis i compostos macrocíclics està composta per un número que indica el tipus de compost, seguit d'una lletra que indica la naturalesa de les subunitats Ar que el constitueixen: a=2,4,6-triisopropilfenil, b=ferrocenil, c=4-metilfenil.

3. Resultats i discussió

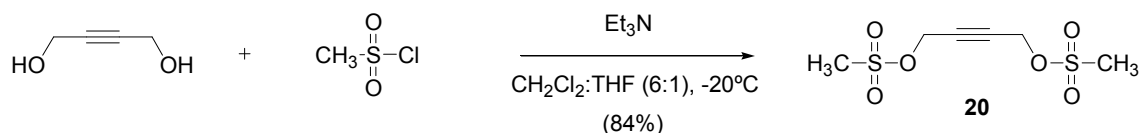
rendiment.⁷⁴ En una segona etapa, es va dur a terme el tractament del clorur de ferrocenilsulfonil amb amoníac en el si d'acetona a reflux per obtenir la ferrocenilsulfonamida **21b** amb un 69% de rendiment.⁷⁵



Esquema 48. Preparació de la ferrocenilsulfonamida **21b**.

3.1.1.2. Preparació del derivat acetilènic **20**.

El compost 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí **20** tampoc és assequible comercialment i es va preparar segons el mètode descrit a la literatura⁷⁶. Es va fer reaccionar 2-butin-1,4-diol amb clorur de metansulfonil, trietilamina com a base, en el si d'una mescla de CH₂Cl₂ i THF a -20 °C, obtenint-se **20** amb un 84% de rendiment (**Esquema 49**).



Esquema 49. Preparació de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **20**.

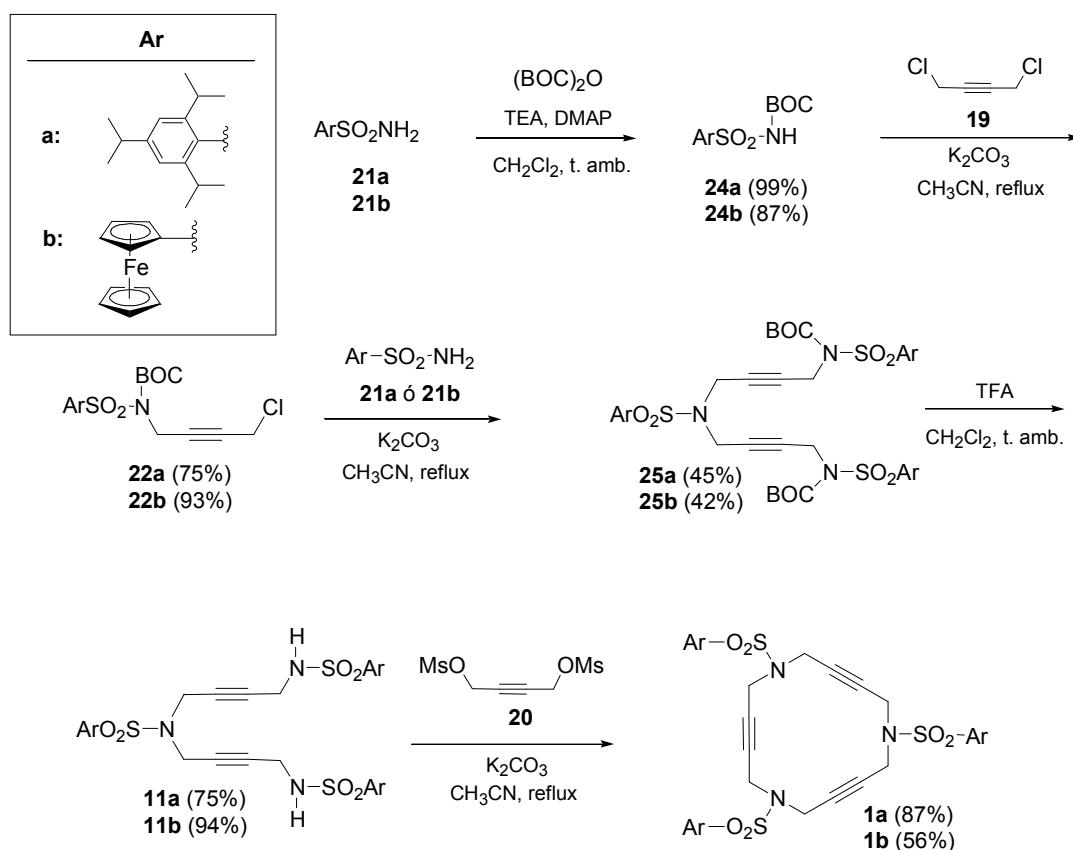
3.1.1.3. Obtenció dels macrocicles **1a** i **1b**.

Un cop preparats els productes de partida, es va prosseguir amb la síntesi dels compostos **1a** i **1b** segons la ruta sintètica descrita a l'**Esquema 50**.

⁷⁴ Slocum, D.- W.; Achermann, W. *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1982**, 12, 397.

⁷⁵ Knox, G.- R.; Pauson, P.- L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 692.

⁷⁶ Alcalde, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1925.

Esquema 50. Preparació dels macrocicles **1a** i **1b**.

La síntesi es va iniciar amb la protecció de la sulfonamida **21**, amb el grup *tert*-butiloxicarbonil, emprant un lleuger excés de dicarbonat de di-*tert*-butil, trietilamina com a base i 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en quantitat catalítica en el si de diclorometà. D'aquesta manera es van obtenir els derivats **24a** i **24b** amb un 99% i un 87% de rendiment, respectivament. Aquesta protecció ens va servir per, en el següent pas, poder obtenir exclusivament la monoalquilació de **24**. L'alquilació de la sulfonamida protegida **24** es va realitzar mitjançant tractament amb un excés de 1,4-dicloro-2-butí, **19**, i carbonat potàssic anhidre en el si d'acetonitril a reflux. En aquest pas calia treballar amb un excés del reactiu **19** (4 equiv.) per evitar que una molècula d'aquest compost bifuncional reaccionés amb dues de sulfonamida, una per cada extrem. En les condicions descrites, es va aconseguir aïllar un 75% de rendiment del derivat **22a** i un 93% de rendiment de **22b**. A continuació es va fer reaccionar **22** amb mig equivalent de la sulfonamida de partida **21**, emprant carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux. El següent pas de la síntesi va consistir en la desprotecció de l'intermedi **25** amb un excés d'àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, aïllant-se el derivat **11a** o **11b** amb rendiments del 75 i 94%, respectivament. En l'última etapa de la síntesi, pel tancament del macrocicle, es va fer reaccionar **11** amb 1 equivalent de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí **20**, en presència de carbonat potàssic i acetonitril a reflux. El rendiment obtingut per aquesta última reacció va ser de 87% pel macrocicle **1a** i 56% per **1b**.

El rendiment global de cinc etapes va ser d'un 22% pel macrocicle **1a** i d'un 19% per **1b**.

3.1.1.4. Determinació estructural dels macrocicles **1a** i **1b**.

Els macrocicles **1a** i **1b** van ser caracteritzats mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com són l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni. A més, els macrocicles **1a** i **1b** van donar anàlisis elementals correctes.

Aquests macrocicles es van analitzar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) donant en tots els casos el pic molecular (**Taula 1**). Per altra banda, els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni van posar de manifest l'elevada simetria d'aquestes molècules, les quals presenten un eix de rotació C_3 i tres plans de simetria (**Taula 1**). Així doncs, els dotze protons metilènics (CH_2) apareixen en l'espectre de protó com a un únic senyal en forma de singlet a δ 4.05 ppm pel macrocicle **1a** i δ 3.79 ppm per **1b**. De la mateixa manera, en l'espectre de carboni els sis carbonis metilènics absorbeixen a δ 37.1 i 38.3 ppm per **1a** i **1b**, respectivament mentre que els senyals corresponents als carbonis acetilènics ho fan a δ 80.0 i 79.7 ppm.

Taula 1. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **1a** i **1b**.

| Macrocicle | ESI-MS (<i>m/z</i>) | 1H -RMN δ (ppm) | ^{13}C -RMN δ (ppm) | |
|------------|---|---------------------------|------------------------------|----------------|
| | | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -C \equiv C- |
| 1a | 1000 [M+H] ⁺ 1017 [M+NH ₄] ⁺ | 4.05 (12H) | 37.1 | 80.0 |
| 1b | 946 [M+H] ⁺ 968 [M+Na] ⁺ 984 [M+K] ⁺ | 3.79 (12H) | 38.3 | 79.7 |

3.1.2. Síntesi dels macrocicles nitrogenats **2** i **3**.

Veient els bons resultats obtinguts en la síntesi dels azamacrocicles triacetilènics de 15 membres de tipus **1**, ens vam proposar utilitzar la mateixa via sintètica per preparar nous macrocicles nitrogenats de quinze membres amb un doble i dos triples enllaços a la seva estructura (**2** i **3**) (**Figura 22**). Podem veure que els macrocicles **2** i **3** contenen dos triples enllaços i un doble enllaç d'estereoquímica *cis* i *trans* respectivament. Com a sulfonamida de partida es va emprar, a més de la (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, la qual fa augmentar la solubilitat dels macrocicles, la 4-metilfenilsulfonamida per tal de simplificar els espectres de RMN en la zona alifàtica.

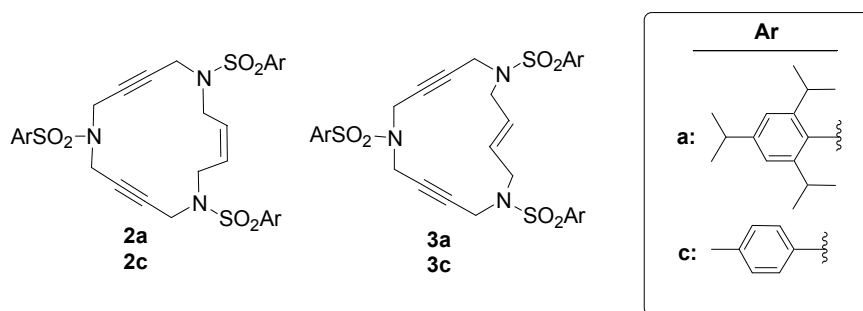
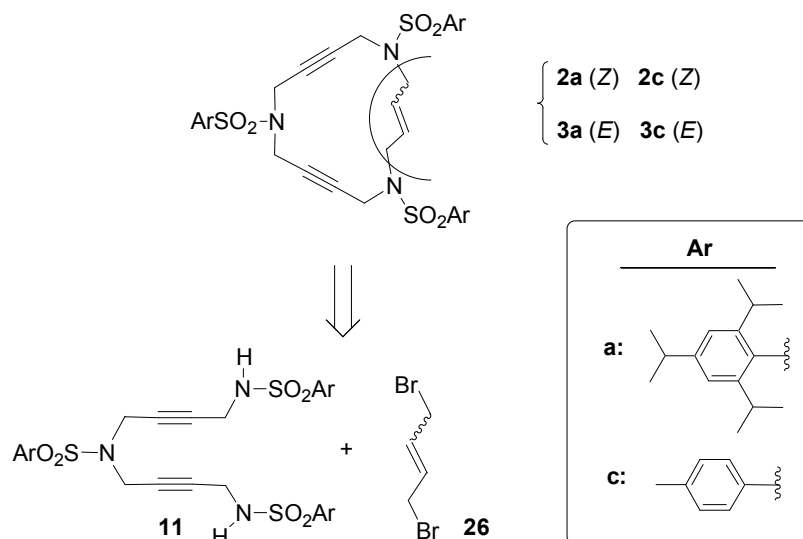


Figura 22. Macrocicles nitrogenats de tipus 2 i 3.

Per preparar els macrocicles **2** i **3**, únicament va caldre modificar el darrer pas de la síntesi dels macrocicles **1** per tal d'incorporar a l'estructura una cadena olefínica amb estereoquímica *cis* o *trans* en comptes d'una cadena alquínica. Així doncs, la ciclació va tenir lloc entre l'intermedi **11** i l'agent al·lilant 1,4-dibromo-2-butè, **26**.

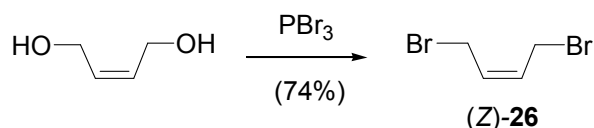


Esquema 51. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **2** i **3**.

3.1.2.1. Obtenció dels derivats (Z)-**26** i **11c**.

Prèviament a la síntesi d'aquests macrocicles, es va preparar l'agent al·lilant dibromat (Z)-**26**, el qual a diferència del isòmer *trans*, no és assequible comercialment. La preparació d'aquest reactiu es va dur a terme segons un mètode descrit a la literatura.⁷⁷ Es va tractar el compost comercial (Z)-2-buten-1,4-diol amb excés de tribromur de fòsfor en absència de dissolvent obtenint el compost desitjat (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-**26**, amb un 74% de rendiment (Esquema 52).

⁷⁷ Feigenbaum, A; Lehn, J.- M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1, 198.

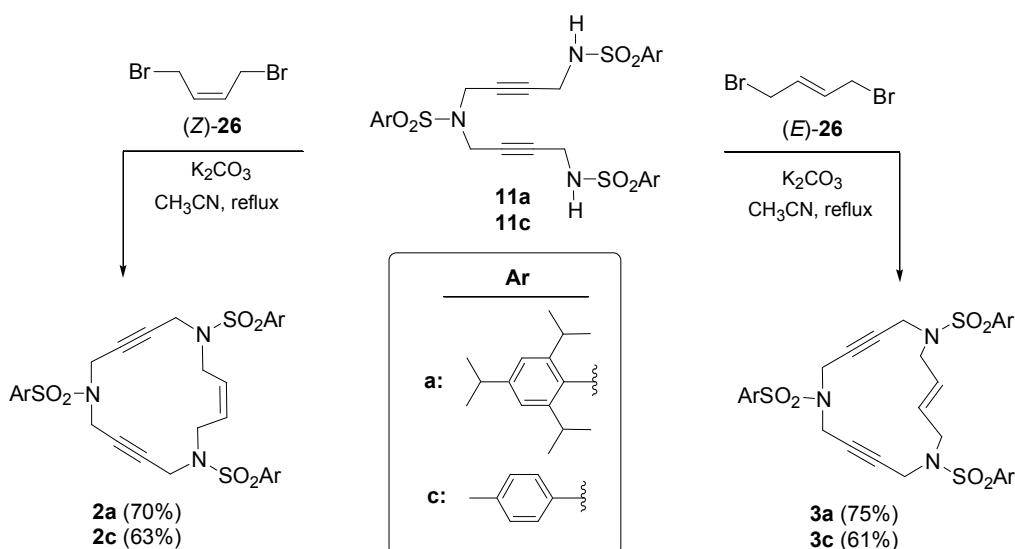


Esquema 52. Preparació del compost (Z)-26.

El compost **11c** (Ar = 4-metilfenil) va ser preparat per Anna Torrent⁷² seguint el mateix esquema sintètic que el descrit a l'**Esquema 50**.

3.1.2.2. Obtenció dels macrocicles 2 i 3.

Per a la preparació d'aquests macrocicles, únicament va caldre ciclar els corresponents derivats **11** prèviament sintetitzats, amb els dibromurs olefínics *cis* i *trans* respectivament. Per l'obtenció dels macrocicles **2** es va fer reaccionar el derivat **11a** o **11c** amb l'olefina (Z)-26, carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux obtenint-se els macrocicles **2a** i **2c** amb rendiments del 70% i 63% respectivament. Es van emprar les mateixes condicions per la ciclació de **11a** i **11c** amb el dibromat olefínic (E)-26, obtenint-se els macrocicles **3a** i **3c** amb un 75 i 61% de rendiment.



Esquema 53. Preparació dels macrocicles 2 i 3.

El rendiment global de cinc etapes de síntesi pels macrocicles **2a** i **2c** va ser del 18 i 19%, respectivament. Pels macrocicles **3a** i **3c**, el rendiment global corresponent va ser del 19 i 18%, respectivament.

3.1.2.3. Determinació estructural dels macrocicles 2 i 3.

L'elucidació estructural dels macrocicles **2** i **3** es va dur a terme mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com són l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni. A més, els quatre macrocicles van donar anàlisis elementals correctes.

L'espectre de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) obtingut pels quatre macrocicles mostra els pics corresponents al pic molecular $[M+H]^+$ (**Taula 2**).

Els macrocicles **2** i **3** tenen els tres substituents arílics de la sulfonamida iguals els quals els hi proporcionen una elevada simetria. Els macrocicles **2** presenten un pla de simetria mentre que els macrocicles **3** presenten un eix de simetria C_2 . Així doncs, a l'espectre de 1H -RMN els dotze protons metilènics dels macrocicles **2c**, **3a** i **3c** absorbeixen en forma de tres senyals de quatre protons cadascun a δ entre 3.58-4.20 ppm. D'aquests tres senyals, n'hi ha un en forma d'absorció ampla que apareix a camps més alts ($\delta \sim 3.6$ -3.9 ppm) i que correspon als protons que es troben al costat del doble enllaç. Els altres dos sistemes metilènics, els quals es troben al costat d'un triple enllaç, apareixen a l'espectre en forma de singlets a camps més baixos (δ 3.77-4.04 ppm). En l'espectre del macrocicle **2a** els dotze protons metilènics es divideixen en dos senyals. De la mateixa manera que amb els macrocicles anteriors, els CH_2 situats al costat de l'olefina absorbeixen a camps més alts (δ 3.91 ppm), mentre que els altres protons metilènics apareixen en forma d'absorció ampla a δ 3.90-4.20 ppm. Pels quatre macrocicles, els protons olefínics apareixen a δ 5.34–6.01 ppm en forma de triplet o d'absorció ampla (**Taula 2**).

A l'espectre de ^{13}C -RMN s'observen tres pics corresponents als sis carbonis metilènics a $\delta \sim 36$ -49 ppm. Els quatre carbonis acetilènics donen dos senyals a δ entre 79.0 i 81.0 ppm i els dos carbonis olefínics donen un únic pic a $\delta \sim 130$ ppm (**Taula 2**).

Taula 2. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **2** i **3**.

| Macrocicle | ESI-MS (m/z) | 1H -RMN δ (ppm) | | ^{13}C -RMN δ (ppm) | | | |
|------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|----------------|-------|------|
| | | -CH ₂ - | -CH=CH- | -CH ₂ - | -C \equiv C- | -C=C- | |
| 2a | 1002 $[M+H]^+$ | 3.91 (4H) | 5.65 (2H) | 35.8 | 80.1 | 130.3 | |
| | 1019 $[M+NH_4]^+$ | 3.90-4.20 (8H) | | 37.4 | | | 80.4 |
| 2c | 666 $[M+H]^+$ 683 $[M+NH_4]^+$ | 3.58 (4H) | 5.46 (2H) | 36.6 | 79.3 | 130.2 | |
| | | 3.77 (4H) | | 38.7 | | | 80.0 |
| | | 3.89 (4H) | | 43.1 | | | |
| 3a | 1002 $[M+H]^+$ | 3.87 (4H) | 5.98 (2H) | 36.8 | 79.9 | 130.8 | |
| | | 3.98 (4H) | | 37.8 | | | 80.7 |
| | | 4.01 (4H) | | 49.3 | | | |
| 3c | 666 $[M+H]^+$ 683 $[M+NH_4]^+$ | 3.61 (4H) | 5.34-5.45 (2H) | 36.8 | 79.0 | 128.8 | |
| | | 3.81 (4H) | | 37.7 | | | 79.2 |
| | | 3.94 (4H) | | 49.3 | | | |

La confirmació de la configuració del doble enllaç present en els macrocicles **2** i **3**, ha estat resultat d'una col·laboració amb el Dr. Teodor Parella del *Servei de Ressonància Magnètica*

3. Resultats i discussió

Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. El càlcul dels valors de les constants d'acoblament entre protons no equivalents units a una mateixa olefina és un mètode molt utilitzat per conèixer la geometria de sistemes olefínics, essent els isòmers *trans* els que presenten un valor de constant d'acoblament més gran que els *cis*. Tanmateix, en compostos olefínics en que els protons del doble enllaç són equivalents, com és el cas dels nostres macrocicles **2** i **3**, les constants d'acoblament corresponents no són visibles a partir de l'espectre de protó convencional. Per resoldre aquests tipus de sistemes, el Dr. Parella ha desenvolupat dos nous mètodes anomenats IFSERF (acrònim anglès *Isotope-Filtered SElective ReFocusing*) i HCP (*Heteroneuclear Cross-Polarization*) que permeten mesurar acuradament constants d'acoblament entre protons equivalents.⁷⁸ Fent ús de la tècnica IFSERF es va obtenir un valor de J entre protons olefínics de 11 Hz pel macrocicle **2a** (procedent de la ciclació amb l'olefina (*Z*)-**26**), i un valor de 15.2 Hz pel macrocicle **3a** obtingut a partir de l'olefina (*E*)-**26**.

A la **Figura 23** es mostren els espectres 2D IFSERF d'aquests macrocicles amb les J corresponents.

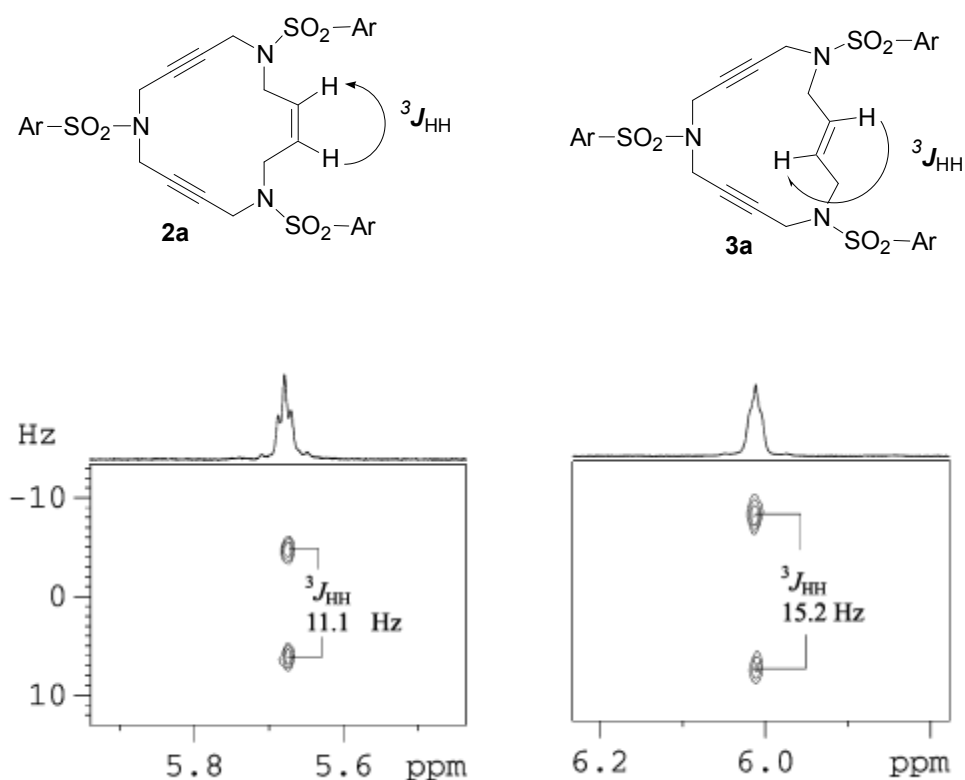


Figura 23. Espectres 2D IFSERF dels macrocicles **2a** i **3a**.

Mitjançant la tècnica 1D HCP-TOCSY es va poder mesurar també un valor de J entre protons olefínics. Aquest mètode va ser desenvolupat pel Dr. Teodor Parella per tal de millorar

⁷⁸ (a) Nolis, P.; Roglans, A.; Parella, T. *J. Magn. Reson.* **2005**, *173*, 305. (b) Nolis, P.; Roglans, A.; Parella, T. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 979.

l'anterior, de manera que es pogués utilitzar en unes condicions més generals i millorar també la precisió. Així doncs, emprant aquesta tècnica es van obtenir uns valors de J semblants als obtinguts mitjançant IFSERF, els quals són de ~ 11 Hz pel macrocicle **2a** i de ~ 15.8 Hz en el cas del macrocicle **3a**. Els espectres 1D HCP-TOCSY es mostren a la **Figura 24** amb les J corresponents.

Per veure en detall la base teòrica d'aquestes dues tècniques de RMN es pot consultar les referències 78a i 78b.

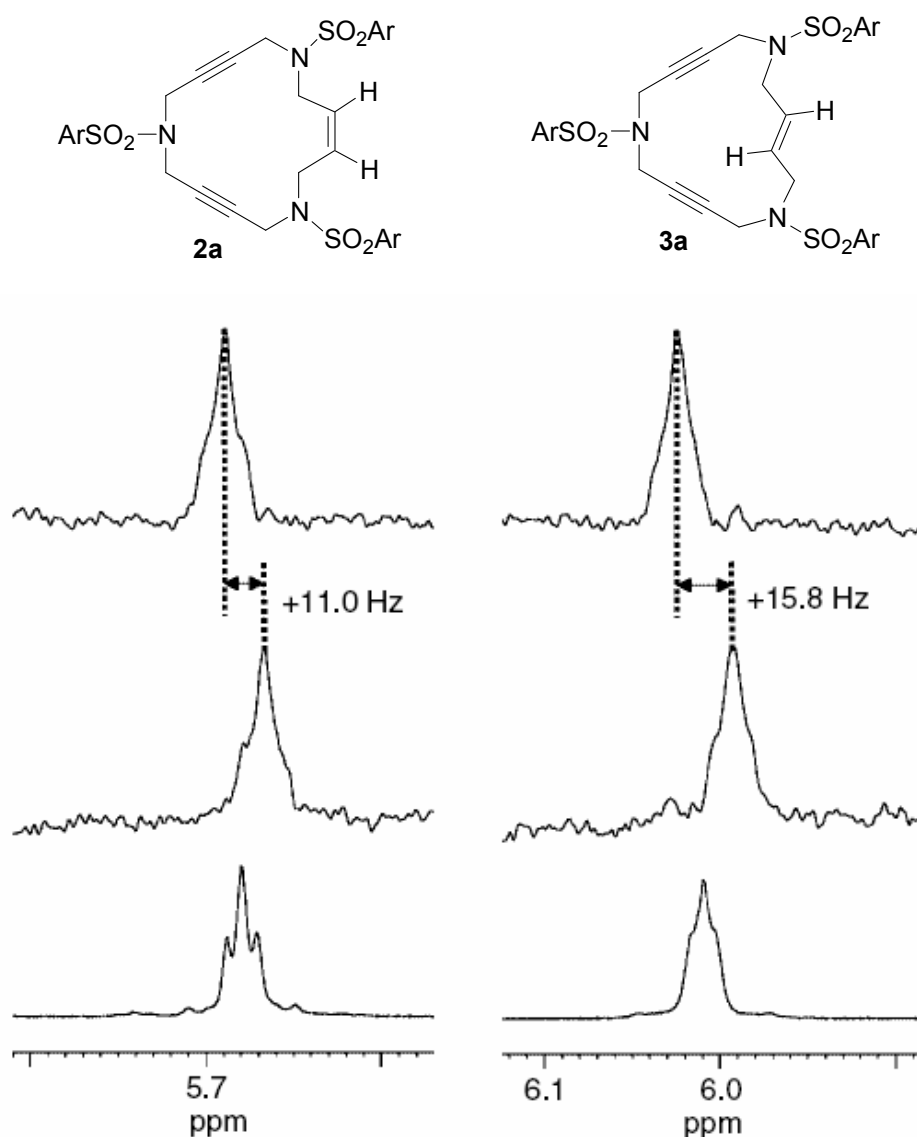


Figura 24. Espectres 1D HCP-TOCSY pels macrocicles **2** i **3**.

Així doncs, d'aquests resultats es pot concloure, tal com era d'esperar, que en l'etapa de ciclació per formar els macrocicles **2** i **3** es manté la configuració de l'olefina **26**.

3.2. Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per metalls de transició.

A la *Introducció* s'ha parlat dels avantatges de les reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins catalitzades per metalls de transició per formar sistemes aromàtics polisubstituïts. D'entre els substrats que es poden utilitzar en aquests processos, els que presenten menys problemes de regioselectivitat són aquells en que les tres insaturacions estan presents en la mateixa estructura (ciclotrimeritzacions totalment intramoleculares). Malgrat això, la ciclotrimerització de sistemes totalment tancats, els quals semblarien ser estructures ideals per aquest tipus de reaccions, no ha estat pràcticament estudiada ni descrita a la literatura. Els productes d'aquesta reacció, formats per un nucli benzènic fusionat a tres anells carbo o heterocíclics, presenten interès en diversos camps de la química. Per exemple el triindà (triciclopentabenzè, C₁₅H₁₈) presenta aplicacions en l'estabilització de complexos organometàl·lics. Així, els complexos de tecneci amb triindà han estat testats en tècniques de diagnòsi clínic.⁷⁹ Per altra banda, el triindà ha estat proposat com a possible intermedi en la preparació de sumanens, els quals són unitats presents en el C₆₀.⁸⁰ A la literatura es descriuen algunes rutes per a la preparació del triindà i d'anàlegs tetracíclics amb un nucli benzènic, però la majoria d'aquests camins porten a la formació només de productes simètrics.⁸¹ Recentment, Ma i col·l. han descrit la síntesi de derivats benzènics tetrafusionats asimètrics mitjançant reaccions de Mizoroki-Heck⁸² o de Suzuki-Miyaura,⁸³ tot i que la síntesi és molt laboriosa.

Per altra banda, compostos de tipus triindànic contenint un nitrogen unit en els anells fusionats han trobat aplicació en la síntesi de zeolites⁸⁴ i triimides melítiques.⁸⁵

En el nostre grup de recerca ens vam proposar investigar la ciclotrimerització en sistemes totalment tancats, és a dir, en sistemes cíclics. Anna Torrent,^{72,86} durant la seva tesi doctoral, va iniciar aquest estudi amb la cicloisomerització dels macrocicles de tipus **1** emprant diversos

⁷⁹ Wester, D. W.; Coveney, J. R.; Nosco, D. L.; Robbins, M. S.; Dean, R. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3284.

⁸⁰ Gupta, H. K.; Lock, P. E.; McGlinchey, M. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 3628.

⁸¹ (a) Li, Z.; Sun, W.-H.; Jin, X.; Shao, C. *Synlett* **2001**, 1947. (b) Lambert, C.; Nöll, G.; Schmäzlin, E.; Meerholz, K.; Bräuchle, C. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2129. (c) Choi, H.-J.; Park, Y. S.; Yun, S. H.; Kim, H.-S.; Cho, C. S.; Ko, K.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 795.

⁸² Ma, S.; Ni, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8280.

⁸³ Ma, S.; Ni, B.; Lin, S.; Liang, Z. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5389.

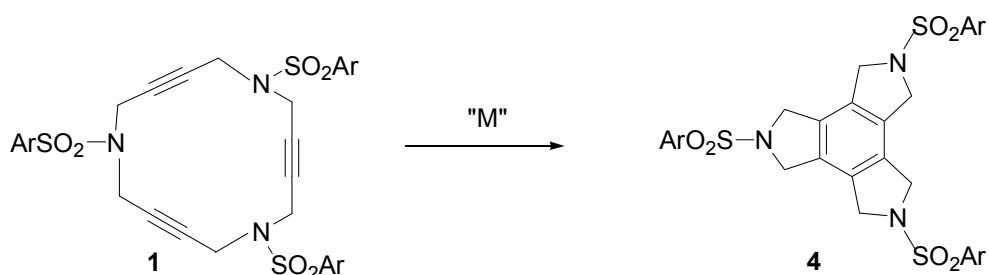
⁸⁴ (a) Lawton, S. L.; Rohrbaugh, W. J. *Science* **1990**, *247*, 1319. (b) Harris, R. K.; Parkinson, J.; Samadi-Maybodi, A.; Smith, W. *Chem. Commun.* **1996**, 593. (c) Harris, R. K.; Samadi-Maybodi, A.; Smith, W. *Zeolites* **1997**, *19*, 147. (d) Sabater, M. J.; Sastre, G. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 4520.

⁸⁵ (a) McMenimen, K. A.; Hamilton, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6453. (b) Park, L. Y.; Hamilton, D. G.; McGehee, E. A.; McMenimen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10586. (c) Carroll, J. B.; Gray, M.; McMenimen, K. A.; Hamilton, D. G.; Rotello, V. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3177.

⁸⁶ (a) Torrent, A. Tesi doctoral, Universitat de Girona, 2007. (b) Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033.

catalitzadors basats en metalls de transició per a l'obtenció de triazatriindans de tipus **4**. A la **Taula 3** es mostra, a tall d'exemple, alguns dels resultats obtinguts amb els sistemes catalítics emprats. El catalitzador que va donar millors resultats va ser el que conté Rh (entrades 5 i 6). En tots els casos es van obtenir rendiments molt bons de producte final emprant només quantitats catalítiques del complex i temperatures de 65°C. Quan es van emprar altres metalls en quantitats catalítiques, els rendiments del derivat benzènic van ser inferiors. Així doncs, quan es va emprar un 5% molar del complex de cobalt $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, es va obtenir el compost aromatitzat amb rendiments moderats (entrada 1). Emprant quantitats estequiomètriques del catalitzador es va aconseguir doblar el rendiment (entrada 2). Amb un 7% molar del catalitzador de Grubbs, en el qual el ruteni és el centre metàl·lic, es va obtenir el producte **4** amb baix rendiment (entrada 3). L'increment de la quantitat de catalitzador no va permetre millorar els resultats (entrada 4). Emprant un catalitzador de Pd (entrades 7 i 8) va caldre treballar en quantitats estequiomètriques de complex per tal d'obtenir rendiments moderats del producte cicloisomeritzat.

Taula 3. Reaccions de cicloisomerització de macrocicles **1** amb diversos metalls de transició.



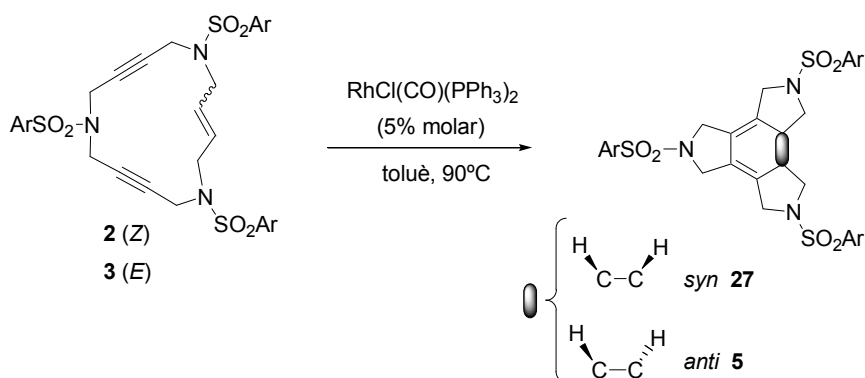
| Entrada | Macrocicle | Catalitzador (% molar) | Condicions de reacció | Temps de reacció (h) | Rend. (%) |
|---------|------------|--|-----------------------|----------------------|-----------|
| 1 | 1a | $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (5) | <i>n</i> -Decà, 140°C | 3.5 | 44 |
| 2 | 1a | $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (100) | <i>n</i> -Decà, 140°C | 1 | 88 |
| 3 | 1a | Cat. de Grubbs (7) | Toluè, reflux | 22 | 36 |
| 4 | 1a | Cat. de Grubbs (20) | Toluè, reflux | 22 | 36 |
| 5 | 1a | $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (5) | Toluè, 65°C | 18 | 96 |
| 6 | 1a | $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (1) | Toluè, 65°C | 72 | 80 |
| 7 | 1b | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110) | Toluè, reflux | 24 | 65 |
| 8 | 1a | $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110) | Toluè, reflux | 24 | 54 |





Amb aquests bons resultats obtinguts i per tal d'expandir la metodologia a altres substrats, es va decidir provar la cicloisomerització de **2** i **3** els quals tenen dos triples enllaços i un doble enllaç a l'estructura. La ciclotrimerització d'aquests endiins cíclics **2** i **3** dona lloc a derivats

3. Resultats i discussió

ciclohexadiènic fusionats a altres anells que són potencials components en reaccions de Diels-Alder. La reacció va tenir lloc amb el catalitzador de Wilkinson modificat, $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, el qual havia donat resultats molt satisfactoris pels macrocicles de tipus **1**. A la **Taula 4** es mostren els rendiments obtinguts en la reacció dels macrocicles **2** i **3**. Posteriorment, es va provar la cicloisomerització de **2** i **3** amb el catalitzador $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ obtenint-se rendiments similars.

Taula 4. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **2** i **3**.



| Entrada | Macrocicle | Producte | Ar | Temps de reacció (h) | Rend. (%) |
|---------|------------|------------|---|----------------------|-----------|
| 1 | 2a | 27a |  | 18 | 68 |
| 2 | 2c | 27c |  | 23 | 79 |
| 3 | 3a | 5a |  | 25 | 80 |
| 4 | 3c | 5c |  | 24 | 98 |

Les reaccions esquematitzades a la **Taula 3** i **Taula 4** representen el primer cas descrit a la literatura de ciclotrimeritzacions [2+2+2] catalitzades per metalls de transició de sistemes totalment tancats.⁸⁶

3.2.1. Reacció de ciclotrimerització de **1a** i **3a** en sals foses.

Amb els bons resultats obtinguts en la ciclotrimerització de sistemes macrocíclics, vam pensar que una manera de millorar-los seria dissenyar una metodologia que permetés recuperar el catalitzador al final del procés. D'aquesta manera, s'aconseguiria que el sistema catalític pogués ser utilitzat en diverses reaccions consecutives, concedint així avantatges econòmics i

ambientals al procés. Una estratègia que podia oferir aquesta possibilitat implica la utilització de sals foses o líquids iònics com a medis de reacció.⁸⁷

Un líquid iònic o una sal fosa és un compost iònic que és líquid a una determinada temperatura. D'entre aquests dos tipus de dissolvents iònics, els que han rebut més atenció en els darrers anys són els líquids iònics. Dins d'aquesta categoria s'hi inclouen aquells compostos iònics que es caracteritzen per tenir un punt de fusió inferior a 100°C, tot i que molts d'aquests són líquids fins i tot a temperatures inferiors a la temperatura ambient. Per altra banda, els solvents iònics amb punts de fusió superiors a 100°C se'ls anomena sals foses. Aquests dos tipus de dissolvents no convencionals presenten unes propietats molt interessants si es comparen amb els dissolvents orgànics tradicionals: baixa pressió de vapor, elevada estabilitat tèrmica, elevada capacitat per dissoldre compostos orgànics i inorgànics i immiscibilitat amb dissolvents orgànics poc polars. A més d'aquestes propietats, la seva habilitat per immobilitzar metalls en el seu interior fa que la recuperació de catalitzadors metàl·lics en processos catalítics sigui una de les seves aplicacions més interessants. Totes aquestes propietats han fet que els líquids iònics i les sals foses s'hagin considerat dissolvents respectuosos amb el medi ambient.

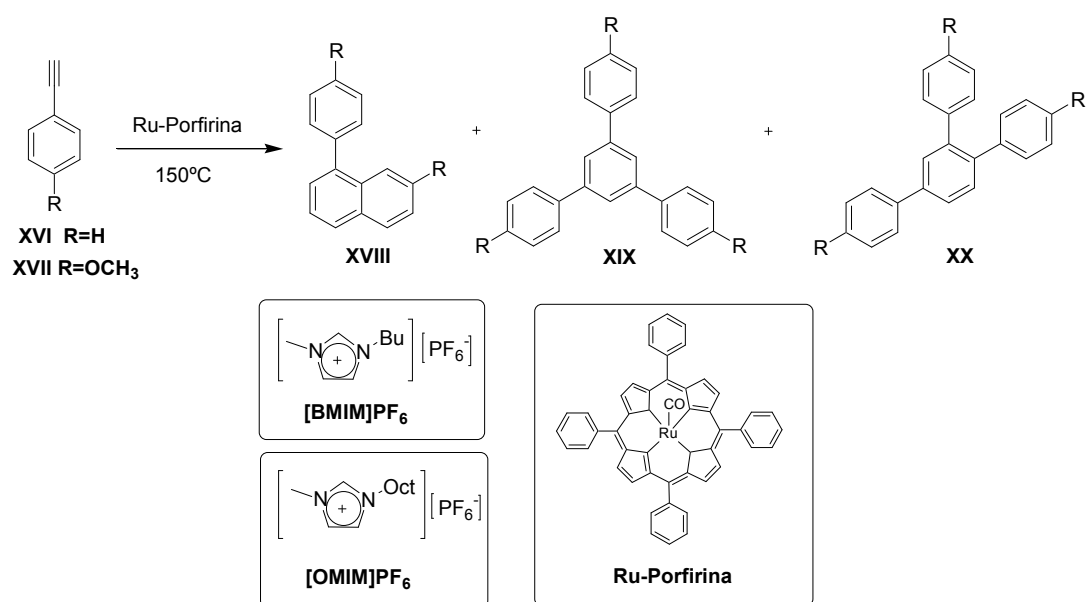
A la literatura s'hi poden trobar diversos tipus de processos catalítics en els quals el metall es troba immobilitzat en el si d'un líquid iònic o d'una sal fosa, com per exemple dimeritzacions, polimeritzacions, hidrogenacions, telomeritzacions de diens, carbonilacions, oxidacions i reaccions d'acoblament C-C o metàtesi.⁸⁷

Pel que fa a la reacció de ciclotrimerització d'alquins, únicament es coneix un cas en que es faci servir un líquid iònic com a medi de reacció.⁸⁸ En aquest treball publicat per Conte i Tagliatesta, els substrats **XVI** o **XVII** són escalfats a 150°C en hexafluorofosfat de 1-butil-3-metilimidazoli {[BMIM]PF₆} o hexafluorofosfat de 1-octil-3-metilimidazoli {[OMIM]PF₆} en presència d'un catalitzador de ruteni(II) (**Esquema 54** i **Taula 5**). Mitjançant aquest sistema catalític, es van obtenir els derivats ciclotrimeritzats **XIX** i **XX** com a productes minoritaris amb baixos rendiments, mentre que el compost majoritari va ser el derivat naftalènic **XVIII**. Aquest deriva d'una reacció de cicloadició [4+2] entre dues molècules de **XVI** o **XVII**. El catalitzador i el líquid iònic van ser reutilitzats fins a 4 vegades sense perdre activitat catalítica (entrades 3-6).

⁸⁷ Per articles de revisió, veure: (a) Sundermeyer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 222. (b) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (c) Olivier, H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 285. (d) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *Clean Prod. Processes* **1999**, *1*, 223. (e) Wassercheid, P.; Keim, Wilhelm. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772. (f) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399. (g) Olivier-Bourbigou, H.; Magma, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 419 (h) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. *Catal. Today* **2002**, *74*, 157. (i) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (j) Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459. (k) Muzart, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 275. (l) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791 (m) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615.

⁸⁸ Conte, V.; Elakkari, E.; Floris, B.; Mirruzzo, V.; Tagliatesta, P. *Chem. Commun.* **2005**, 1587.

3. Resultats i discussió



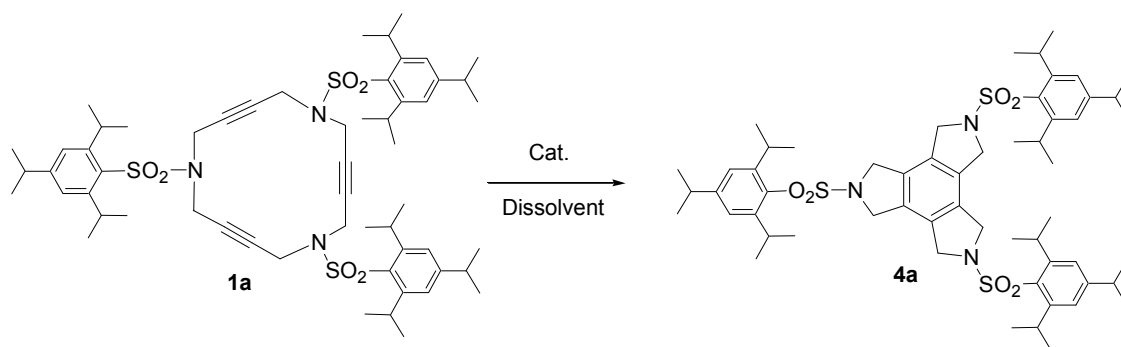
Esquema 54. Reacció de ciclotrimerització d'alquins en dissolvents iònics.

Taula 5. Reacció de ciclotrimerització d'alquins en dissolvents iònics.

| Entrada | Substrat | Dissolvent | Rend. XVIII (%) | Rend. XIX (%) | Rend. XX (%) |
|----------------|-------------|-----------------------|-----------------|---------------|--------------|
| 1 | XVI | [BMIM]PF ₆ | 32 | 17 | 30 |
| 2 | XVI | [OMIM]PF ₆ | 60 | 6 | 9 |
| 3 ^a | XVI | [OMIM]PF ₆ | 56 | 6 | 8 |
| 4 ^a | XVI | [OMIM]PF ₆ | 53 | 7 | 8 |
| 5 ^a | XVI | [OMIM]PF ₆ | 57 | 6 | 7 |
| 6 ^a | XVI | [OMIM]PF ₆ | 53 | 6 | 7 |
| 7 | XVII | [BMIM]PF ₆ | 21 | traces | traces |
| 8 | XVII | [OMIM]PF ₆ | 67 | traces | traces |

^a Reciclatge del sistema catalític.

Tenint en compte que pràcticament no hi havia precedents de ciclotrimeritzacions en aquest tipus de dissolvents ens vam plantejar estudiar la reacció de cicloisomerització del macrocicle **1a** emprant sals foses com a medis de reacció. Per tal de dur a terme aquest nou projecte vam establir una col·laboració amb el grup de recerca del Prof. Jacques Muzart de la *Université de Reims Champagne-Ardenne* (França, estada pre-doctoral de tres mesos), grup expert en la utilització de líquids iònics i sals foses en reaccions catalitzades per metalls de transició.^{87k} A la **Taula 6** es mostren els resultats obtinguts i les condicions emprades.

Taula 6. Cicloisomerització del macrocicle **1a** en dissolvents iònics.

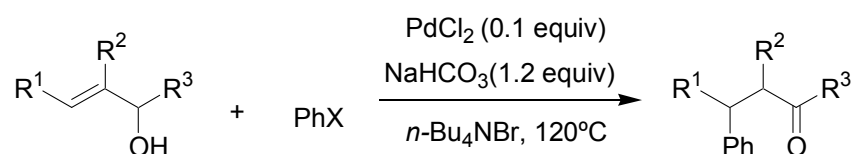
| Entrada | Catalitzador (% molar) | Condicions de reacció | Temps de reacció (h) | Rend. (%) | Mètode |
|---------|---|--------------------------------------|----------------------|-----------|--------|
| 1 | RhCl(PPh ₃) ₃ (5) | [BMIM]PF ₆ , 85°C | 48 | 0 | - |
| 2 | RhCl(PPh ₃) ₃ (5) | [BMIM]BF ₄ , 85°C | 48 | 0 | - |
| 3 | RhCl(PPh ₃) ₃ (5) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 7 | 80 | A |
| 4 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 39 | A |
| 5 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 24 | A |
| 6 | RhCl(PPh ₃) ₃ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 3 | 82 | A |
| 7 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 61 | A |
| 8 | PdCl ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 | 72 | A |
| 9 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 40 | A |
| 10 | PdCl ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 | 36 | B |
| 11 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 66 | B |
| 12 | PdCl ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 | 86 | C |
| 13 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 36 | C |
| 14 | Pd(OAc) ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 | 74 | C |
| 15 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 35 | C |
| 16 | PdCl ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 | 60 | D |
| 17 | Reciclatge | Reciclatge | 24 | 25 | D |
| 18 | PdCl ₂ (10) | <i>n</i> -Bu ₄ NBr, 130°C | 24 + 48 | 73 | C |

En primer lloc, ja que el complex de Wilkinson havia donat bons resultats per la reacció en dissolvents orgànics, vam decidir provar aquest catalitzador en el si de [BMIM]PF₆

3. Resultats i discussió

(hexafluorofosfat de 1-butil-3-metilimidazoli) i [BMIM]BF₄ (tetrafluoroborat de 1-butil-3-metilimidazoli). Aquests dos líquids iònics són assequibles comercialment i han estat àmpliament utilitzats en diversos tipus de reaccions. Emprant aquests dissolvents i escalfant la mescla de reacció a 85°C durant dos dies en presència d'un 5% molar del catalitzador de Wilkinson únicament es va observar la recuperació del macrocicle de partida (entrades 1 i 2).

Veient els mals resultats obtinguts amb aquests dos líquids iònics, ens vam plantejar provar altres tipus de dissolvents. En el grup de Reims s'han estudiat diverses reaccions catalitzades per pal·ladi en dissolvents no convencionals. Un dels dissolvents que els ha donat millors resultats en quant a conversions i recuperació del catalitzador ha estat el bromur de tetrabutilamoni (*n*-Bu₄NBr) en estat fos (**Esquema 55**).⁸⁹



Esquema 55. Exemple de reacció catalitzada per pal·ladi en *n*-Bu₄NBr fos com a dissolvent.

Fent ús de la seva experiència, vam decidir provar la ciclotrimerització emprant aquesta sal fosa com a dissolvent (entrades 3-18). Així, el macrocicle **1a** es va escalfar a 130°C en una mescla de *n*-Bu₄NBr fos i el complex de Wilkinson (5% molar). En aquestes condicions, la reacció es va completar en set hores, obtenint-se un 80% de rendiment del producte desitjat **4a** (entrada 3).

La separació de **4a** del sistema catalític constituït pel metall i la sal fosa va ser complicada degut a la baixa solubilitat del producte cicloisomeritzat en dissolvents orgànics. El mètode que s'utilitza en la majoria de treballs descrits a la literatura consisteix en l'extracció del producte de reacció emprant un dissolvent poc polar com per exemple l'èter dietílic, el qual no dissol les sals foses. La insolubilitat del producte **4a** en aquest dissolvent orgànic va fer impossible la utilització d'aquest mètode. Un altre mètode (mètode A) que es va provar va consistir en l'addició d'aigua al cru de reacció, la qual és capaç de dissoldre la sal d'amoni deixant el producte orgànic en forma de precipitat. Així, amb una simple filtració s'aconsegueix la separació del sistema format pel catalitzador i *n*-Bu₄NBr del producte de reacció. Amb aquest mètode, seguit d'una purificació mitjançant cromatografia en columna, es va aïllar el producte **4a** amb un rendiment del 80% (entrada 3). El sistema catalític va ser recuperat de la solució aquosa després d'evaporar-ne l'aigua i assecar-se sota buit i es va reutilitzar en dues reaccions successives. En el primer reciclatge el rendiment va disminuir fins a un 39% (entrada 4) i en el

⁸⁹ (a) Bouquillon, S.; Ganchequi, B.; Estrine, B.; Hémin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 153. (b) Ganchequi, B.; Bouquillon, S.; Hémin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6641. (c) Ganchequi, B.; Bouquillon, S.; Hémin, F.; Muzart, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 65. (d) Le Bras, J.; Mukherjee, D. K.; González, S.; Tristany, M.; Ganchequi, B.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Hémin, F.; Muzart, J. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1550.

segon el rendiment va ser del 24% (entrada 5). Ja que la quantitat de producte format anava disminuint considerablement en cadascuna de les reutilitzacions del catalitzador, ens vam plantejar augmentar la càrrega de catalitzador fins al 10% molar. D'aquesta manera, en la primera reacció el rendiment va ser del 82%, però en la primera reutilització, el rendiment va tornar a disminuir fins al 61% (entrades 6 i 7).

Davant de la pèrdua d'activitat observada en cadascun dels processos de reciclatge, ens vam plantejar la utilització d'un altre metall com ara pal·ladi, el qual havia donat bons resultats en les reaccions assajades pel grup de Reims i també en les nostres reaccions de cicloisomerització. Així, es va dur a terme la cicloisomerització de **1a** en les mateixes condicions però emprant clorur de pal·ladi(II) (10% molar) en comptes del complex de Wilkinson. Emprant aquest catalitzador i el mètode A com a mètode d'extracció, el producte es va obtenir amb un 72% de rendiment (entrada 8). La mescla de catalitzador i *n*-Bu₄NBr recuperada va ser reutilitzada en una segona reacció donant lloc a **4a** amb un rendiment del 40% (entrada 9).

Una possible explicació al descens constant de l'activitat catalítica podia ser la pèrdua de catalitzador durant l'etapa de separació de producte i catalitzador. Per aquest motiu, el següent pas que ens vam plantejar va ser provar altres mètodes per dur a terme aquest procés més eficaçment. El següent mètode que vam provar (mètode B) va consistir en l'extracció del producte emprant acetat d'etil com a dissolvent. El mètode va consistir en les següents etapes: (i) addició d'acetat d'etil a la mescla de reacció, (ii) agitació de la mescla a temperatura ambient durant 10 minuts, (iii) decantació del sobrenedant i (iv) evaporació del dissolvent i purificació del residu mitjançant cromatografia en columna. Aquest mètode va demostrar no ser suficientment efectiu per a extreure el producte del cru de reacció (entrada 10). Tot i així, l'elevat rendiment obtingut en el reciclatge (entrada 11) sembla indicar que aquest mètode produeix menys pèrdua de catalitzador que l'anterior.

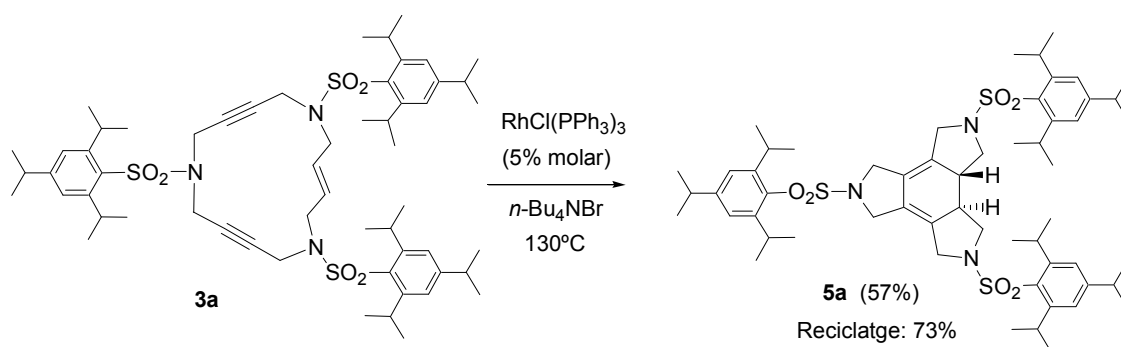
Un altre mètode que es va assajar (mètode C) va consistir en una extracció líquid-líquid emprant com a dissolvents clorur de metilè i aigua. El producte de la reacció s'obtenia de la fase orgànica després de l'evaporació del dissolvent i purificació del residu obtingut. Mitjançant aquest mètode, es va aconseguir aïllar el producte **4a** amb un 86% de rendiment (entrada 12), demostrant que aquest dissolvent orgànic extreia molt eficaçment el producte. Per altra banda, el sistema catalític recuperat de la fase aquosa es va reutilitzar en una nova reacció presentant una activitat catalítica molt baixa (36% rend., entrada 13). La utilització d'aquest mètode en una reacció emprant acetat de pal·ladi(II) en comptes de PdCl₂ va donar resultats equivalents (entrada 14 i 15). D'aquests resultats es podria concloure que el clorur de metilè dissolia part del sistema catalític a més del producte de reacció i per tant no és un mètode adequat per recuperar el catalitzador.

Finalment, el mètode D va consistir també en una extracció líquid-líquid, però emprant com a dissolvents orgànics una mescla de clorur de metilè i acetat d'etil. Aquest mètode va resultar ser poc eficaç tant per l'extracció del producte com per la recuperació del catalitzador (entrades 16 i 17).

3. Resultats i discussió

Per tal de corroborar que la disminució de l'activitat catalítica en el reciclatge era causada pel mètode d'extracció i no per un procés de desactivació del propi catalitzador, es va realitzar la següent prova: es va dur a terme la cicloisomerització de **1a** en les condicions anteriors (PdCl_2 i $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$). Un cop es va completar la reacció, es va addicionar la mateixa quantitat de **1a**. En finalitzar la reacció, es va emprar el mètode C pel tractament de la mescla de reacció aïllant-se el producte **4a** amb un 73% de rendiment (entrada 18). La comparació d'aquest rendiment amb l'obtingut a les entrades 12 i 13 (rend. combinat 60%) va confirmar que l'etapa de recuperació del sistema catalític és la responsable de la pèrdua d'activitat.

Aquesta metodologia es va voler estendre també a la cicloisomerització del compost **3a**, la reactivitat del qual havia estat estudiada prèviament per A. Torrent en dissolvents orgànics convencionals.⁸⁶ Així, es va dur a terme la reacció del macrocicle **3a** en $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ a 130°C emprant el catalitzador de Wilkinson (5% molar). En aquestes condicions i emprant com a mètode d'extracció el B, es va aconseguir aïllar el producte cicloisomeritzat amb un 57% de rendiment. Una segona cicloisomerització amb el sistema catalític recuperat de la reacció anterior va donar un rendiment de **5a** del 73%.



Esquema 56. Cicloisomerització de **3a** en sals fosfes.

En el grup de recerca del Prof. Muzart, en un dels seus treballs van detectar nanopartícules de $\text{Pd}(0)$ quan es portava la mescla de PdCl_2 i $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ a 120°C .^{89d} Quan el $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ s'escalfava a elevades temperatures, es descomposava parcialment donant com a producte tributilamina. Es postula que el pal·ladi, inicialment en estat d'oxidació +2, en presència d'aquesta amina es reduïa a pal·ladi metàl·lic, el qual és el constituent de les nanopartícules detectades. Donat que en les nostres reaccions de ciclotrimerització (**Taula 6**) un dels sistemes catalítics emprats és precisament una barreja de $\text{PdCl}_2/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ens va fer pensar en la possibilitat de que es formessin nanopartícules en el si de la nostra reacció.

Una nanopartícula metàl·lica es defineix com una partícula d'entre 1 i 100 nm de diàmetre que està formada per l'agrupament d'un petit nombre d'àtoms. Aquests *nanoclusters* d'àtoms metàl·lics presenten unes propietats úniques derivades de l'elevada relació entre la seva àrea superficial i el seu volum. Molts autors han suggerit que aquestes partícules poden actuar com a catalitzadors molt eficients degut a l'elevat nombre d'àtoms que es troben en la seva superfície i que per tant estan disponibles per interaccionar amb els substrats dels processos químics. Tot i això, aquestes partícules metàl·liques són inestables respecte a l'aglomeració, la

qual dóna lloc al metall macroscòpic (*bulk*), més estable termodinàmicament. En molts casos, aquesta agregació porta a la pèrdua de les propietats associades a l'estat col·loïdal de la partícula. Així doncs, en el cas de ser usades com a catalitzadors, dóna lloc a una pèrdua significativa d'activitat.

Per tal de mantenir-se aïllades, aquestes espècies requereixen d'agents estabilitzants que contrarestin les forces de Van der Waals responsables de l'atracció entre si. Una classe d'estabilitzants que han estat molt utilitzats són les sals d'amoni quaternàries. Aquestes sals generen una capa d'anions al voltant dels *nanoclusters* metàl·lics que produeix una repulsió electrostàtica entre partícules, evitant així l'aglomeració (**Figura 25**).

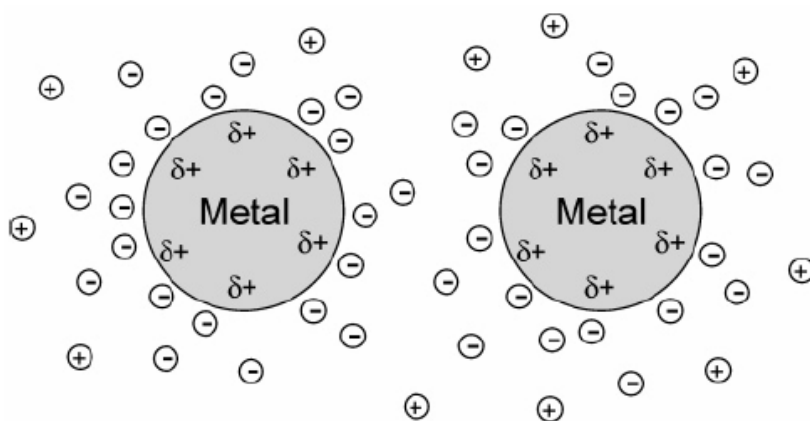


Figura 25. Estabilització de nanopartícules mitjançant sals d'amoni quaternàries.

Dues tècniques emprades molt freqüentment per a la detecció i caracterització de nanopartícules són la microscòpia electrònica de transmissió (TEM) i espectroscòpia d'energia dispersiva de raigs-X (EDS).

La TEM permet l'observació directa, sobre una superfície fluorescent, de la imatge formada pels electrons que travessen una fina capa de material objecte d'observació. Amb les imatges obtingudes mitjançant aquesta tècnica es pot mesurar exactament el diàmetre de la partícula metàl·lica i a més es pot observar la seva forma, estructura i morfologia. L'alta densitat electrònica que presenten els *nanoclusters* metàl·lics dóna un gran contrast i això els fa sensibles a l'anàlisi per TEM. La preparació de la mostra únicament requereix de la dissolució d'aquesta amb un dissolvent orgànic i la deposició d'una gota d'aquesta dissolució sobre una reixeta de microscòpia. Un cop té lloc l'evaporació del dissolvent, la mostra ja està a punt per ser observada.

En la Microscòpia Electrònica de Transmissió d'Alta Resolució (HRTEM, *High Resolution Electron Microscopy*), l'obertura del diafragma del microscopi és més gran i la imatge és el resultat de la interferència dels feixos d'electrons transmesos amb un o més feixos d'electrons difractats per la mostra. Per tant, la imatge té més bona resolució i ens permet mesurar partícules més petites amb més precisió que la microscòpia electrònica convencional.

Per tal de determinar qualitativament la composició del material observat amb el microscopi electrònic es pot fer servir l'espectroscòpia d'energia dispersiva de raigs-X (EDS). Aquesta

3. Resultats i discussió

tècnica espectroscòpica detecta els raigs-X emesos per la mostra quan aquesta és bombardejada amb un feix d'electrons. L'energia dels raigs-X emesos per la mostra depèn dels elements que la constitueixen. A l'espectre obtingut hi apareixen els pics característics de cadascun dels elements que componen la mostra.

Així doncs, ens vam proposar examinar mitjançant HRTEM i EDS el sistema catalític format per PdCl₂ i *n*-Bu₄NBr abans i després de que tingués lloc la reacció a 130°C per tal de determinar si s'havien generat nanopartícules i si aquestes es mantenen fins al final del procés. Així, es va preparar una mescla de 0.005 mmol de PdCl₂ en 1 g de la sal fosa a 130°C i es va agitar durant 15 minuts. A continuació, es va prendre una fracció de la mescla per ser analitzada i es va procedir amb l'addició del macrocicle **1a**. Un cop finalitzada la reacció (24 hores), es va fer el tractament d'aquesta mitjançant el mètode C i les dues fraccions recollides es van analitzar per HRTEM. La preparació de les mostres per l'anàlisi va consistir en l'evaporació d'una gota d'una solució del sistema catalític en clorur de metilè sobre una reixeta de microscòpia.

L'observació al microscopi electrònic d'ambdues mostres va confirmar la presència de partícules de forma esfèrica d'elevada densitat d'uns quants nanòmetres de diàmetre. La posterior anàlisi d'aquestes partícules amb EDS va indicar que estaven compostes per Pd. A la **Figura 26** i **Figura 27** es mostren imatges HRTEM representatives i els histogrames de distribució de les nanopartícules observades abans i després de la reacció, respectivament.

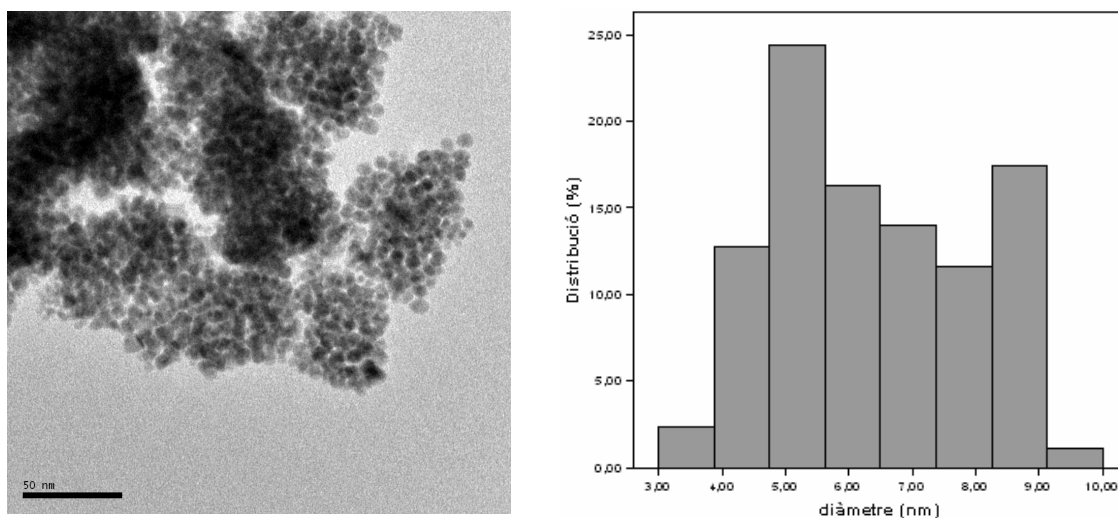


Figura 26. Imatge HRTEM i histograma de distribució de les nanopartícules abans de la catàlisi (mostra A).

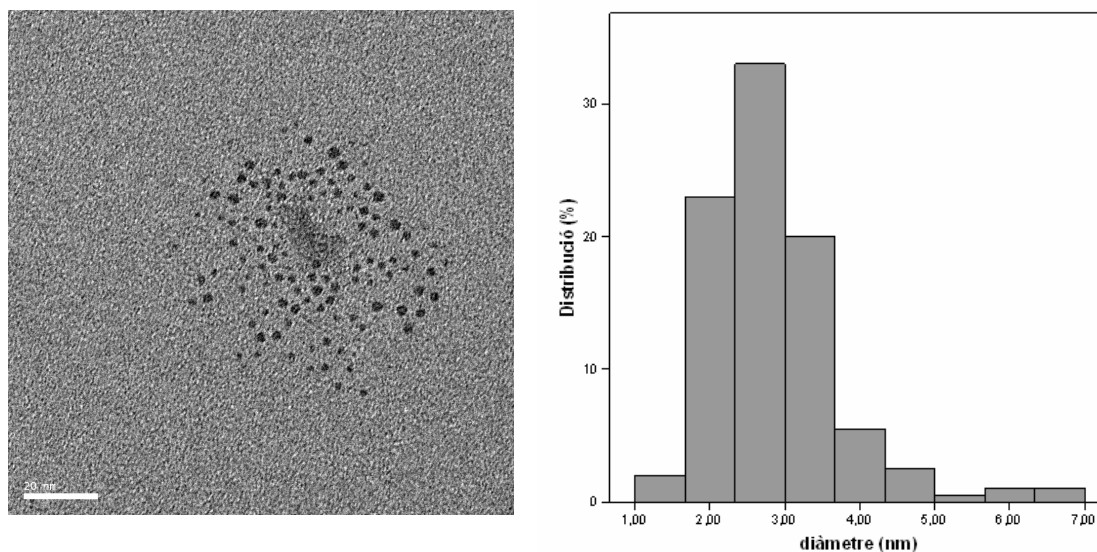


Figura 27. Imatge HRTEM i histograma de distribució de les nanopartícules després de la catàlisi (mostra B).

A partir de les imatges HRTEM es va poder determinar el diàmetre mig de les nanopartícules observades. El programa *Gatan Digital* va permetre mesurar manualment el diàmetre de cada nanopartícula i a continuació es va calcular la mitjana i la desviació estàndard. Per la mostra A (abans de la catàlisi) el diàmetre mig de les nanopartícules determinat va ser de 6.4 ± 1.5 nm d'un total de 90 partícules mesurades. Les nanopartícules observades per la mostra B (després de la catàlisi) presentaven una mida molt més petita que en la mostra A, descendint el diàmetre mesurat fins a 2.8 ± 0.8 nm (177 mesures).

Un aspecte que també cal tenir en compte és el grau d'aglomeració de les partícules ja que pot influir en la seva activitat com a catalitzadors. Tal i com es mostra en la **Figura 27**, al finalitzar la reacció les nanopartícules es troben aïllades, mentre que abans de la catàlisi (**Figura 26**) aquestes estaven agrupades formant agregats.

Per tal de confirmar que aquestes nanopartícules de Pd(0) eren les espècies catalítiques actives de la reacció, vam assajar la reacció de ciclotrimerització de **1a** amb clorur de pal·ladi(II) emprant toluè a reflux com a dissolvent en comptes de la sal fosa. En aquestes condicions, no es va detectar la formació del producte **4a**. Aquest fet pot ser una evidència de que les nanopartícules actuen com a catalitzador de la reacció ja que en absència d'un agent estabilitzador que permeti la seva formació, la reacció no té lloc.

Aquests resultats han estat publicats en un *Tetrahedron Letters* a l'any 2007.⁹⁰

⁹⁰ González, I.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6425.

3.2.2. Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] catalitzades per complexos carbènics de rodi(I).

3.2.2.1. Síntesi de complexos de rodi(I) amb lligands NHC.

Les fosfines terciàries s'han emprat des de fa molt de temps com a lligands en catàlisi metàl·lica homogènia. Tot i això, els complexos corresponents generalment no són estables a l'aire a causa de l'elevada tendència a l'oxidació de les fosfines en presència d'oxigen atmosfèric. Un cop oxidades, les fosfines perden la seva capacitat coordinant i provoquen que disminueixi l'activitat del catalitzador i la possibilitat de recuperació d'aquest al final de la reacció.

El complex de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, és un dels catalitzadors que s'ha utilitzat més en les reaccions clàssicament catalitzades per Rh(I). Aquest complex conté tres lligands trifenilfosfina en la seva esfera de coordinació. En el nostre grup de recerca, el catalitzador de Wilkinson s'ha emprat en la reacció de ciclotrimerització dels nostres macrocicles donant lloc als compostos desitjats amb bons rendiments, tal i com s'ha vist a l'*apartat 3.2.1*. Per altra banda, una alternativa a les fosfines que està guanyant terreny en els darrers anys són els carbens *N*-heterocíclics (NHC). Tal i com s'ha explicat a la *Introducció*, aquests lligands presenten la característica de formar enllaços molt forts amb metalls de transició, els quals afavoreixen la formació de complexos molt estables i com a conseqüència potencialment reciclables. Per altra banda, aquests lligands tenen unes propietats electròniques molt semblants a les fosfines, presentant un fort caràcter σ -donor.

Tot i l'ús que s'ha fet darrerament dels NHC, pràcticament no es troben exemples a la literatura de reaccions de ciclotrimerització catalitzades per complexos amb lligands d'aquesta classe i dels casos que hi ha descrits, cap d'ells utilitza rodi(I) com a metall coordinant.⁹¹ Per tal de poder comparar l'eficiència catalítica de complexos amb lligands carbènics amb els que contenen lligands fosfina en reaccions de ciclotrimerització d'alquins, ens vam plantejar preparar diferents complexos carbènics de Rh(I) i emprar-los en les reaccions de ciclotrimerització dels nostres substrats macrocíclics. Els complexos preparats van ser els que es mostren a la **Figura 28**. En un principi es va pensar en utilitzar els complexos senzills i monocarbènics de Rh(I), **6** i **7**, ambdós prèviament descrits a la literatura.^{42c,d} En aquests l'àtom metàl·lic coordina a un carbè monodentat i a un lligand diolefínic 1,5-ciclooctadiè (COD). En un segon pas es va decidir preparar un nou complex de Rh(I), **8**, on el rodi coordina amb un lligand tridentat que conté les dues olefines i el carbè en la mateixa estructura formant un complex quelat. L'efecte quelat proporciona als compostos de coordinació corresponents una elevada estabilitat, la qual és una qualitat molt desitjable a l'hora de dissenyar catalitzadors reutilitzables. Una manera d'introduir les dues olefines en el lligand carbènic seria emprar els

⁹¹ (a) Saino, N.; Kogure, D.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3065. (b) Saino, N.; Kogure, D.; Kase, K.; Okamoto, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3129.

intermedis sulfonamídics que s'havien emprat en el grup per la síntesi de macrocicles olefínics (**Figura 19**).

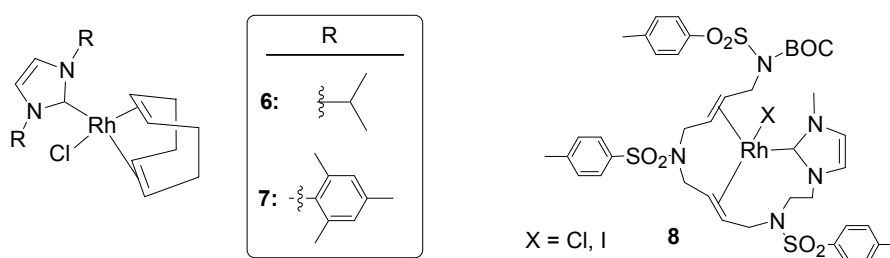


Figura 28. Complexos de rodi contenint lligands NHC.

Per la preparació dels complexos **6** i **7** es van fer servir respectivament les sals d'imidazoli **28** i **29** (**Figura 29**) com a precursors del lligand carbènic. Aquestes sals, les quals són assequibles comercialment, contenen dos grups isopropil o bé dos grups messitil units als nitrògens de l'anell carbènic. Es van triar dos substituents amb diferent demanda estèrica per tal d'estudiar l'efecte del volum dels substituents en l'activitat catalítica dels complexos formats.

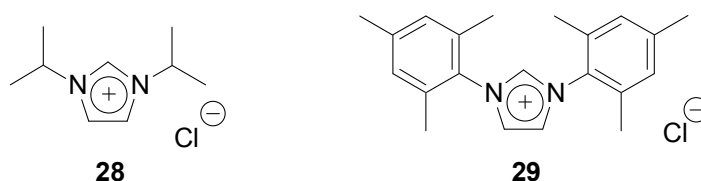
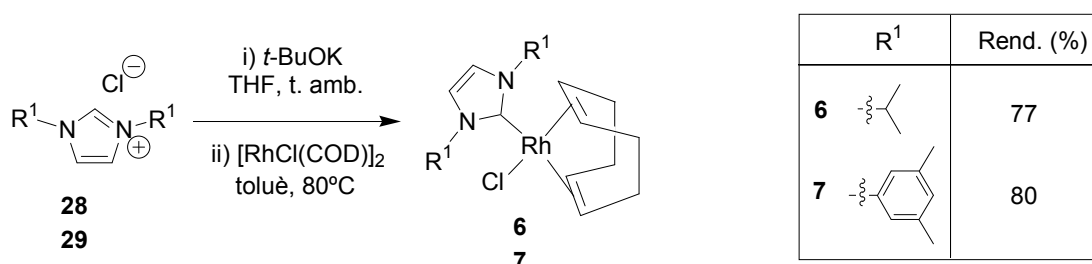


Figura 29. Sals d'imidazoli **28** i **29**.

Per tal d'obtenir els complexos **6**^{42d} i **7**^{42c} vam fer servir el mètode de preparació descrit a la literatura. Aquest mètode consisteix en la desprotonació de la sal d'imidazoli **28** o **29** emprant *tert*-butòxid potàssic com a base en el si de THF a temperatura ambient. El NHC generat *in situ* en aquestes condicions es fa reaccionar amb el complex $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ en toluè a 80°C per donar lloc als complexos **6** i **7** amb rendiments del 77 i 80%, respectivament (**Esquema 57**). Les dades espectroscòpiques d'ambdós complexos es corresponien amb les descrites a la literatura.



Esquema 57. Síntesi dels complexos **6** i **7**.

El complex **8** es va intentar preparar emprant com a precursor la sal d'imidazoli **30**.

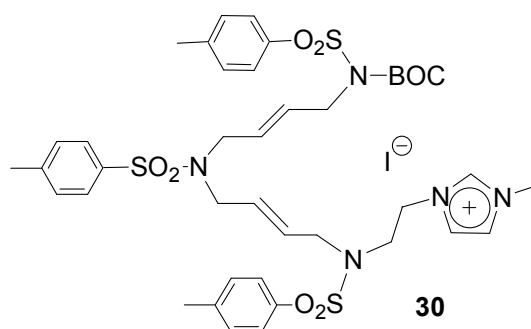
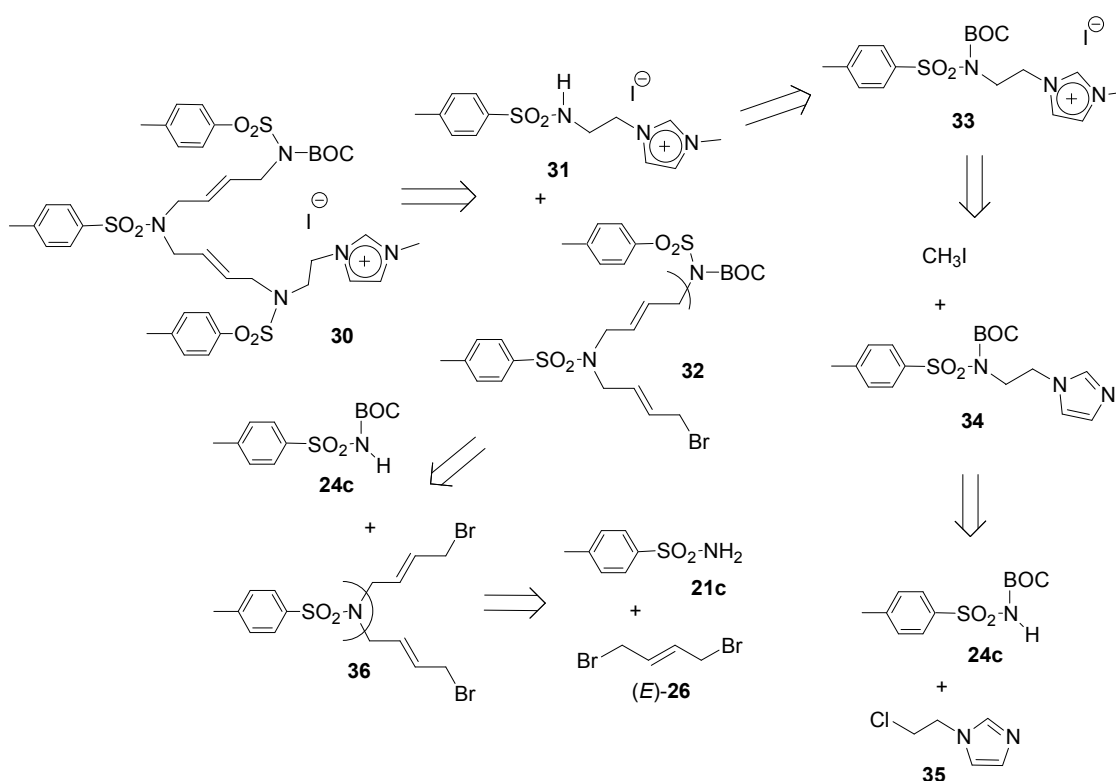


Figura 30. Estructura de la sal d'imidazoli **30**.

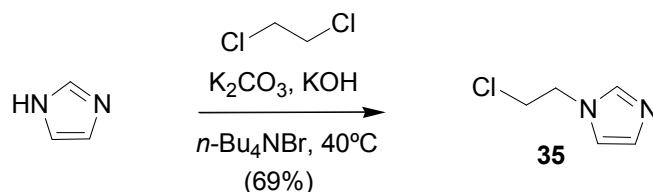
La preparació de la sal d'imidazoli **30** es va dur a terme mitjançant la retrosíntesi mostrada a l'**Esquema 58**.



Esquema 58. Anàlisi retrosintètica del compost **30**.

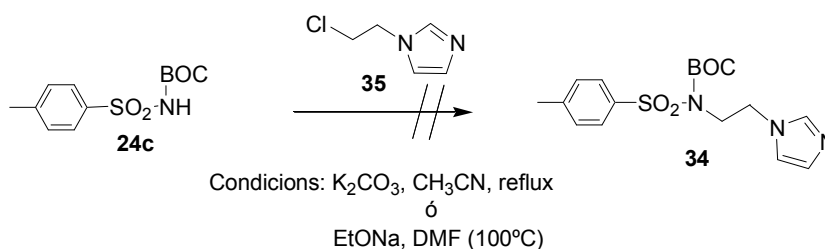
L'anàlisi retrosintètica proposada es basa en la preparació del compost **32** contenint dues sulfonamides i dues cadenes olefiniques, una de les quals amb una posició electròfila al·fílica. La reacció de **32** amb la sal d'imidazoli **31** donaria lloc al compost **30**. El compost **31** es prepararia a partir de la desprotecció del compost sulfonamídic BOC-protegit **33**. El derivat **33** s'obtidria mitjançant una *N*-metilació amb iodometà de l'intermedi **34** que conté un anell d'imidazoli i una sulfonamida. El compost **34** provindria de l'alquilació de la sulfonamida BOC-protegida **24c** amb el derivat d'imidazoli *N*-substituint **35**. Per altra banda, el compost **32** es generaria a partir de la reacció del dibromoderivat **36** amb una única molècula de la sulfonamida **24c**. Finalment, **36** s'obtidria de la doble alquilació de la sulfonamida **21c** amb l'agent al·lilant dibromat (*E*)-**26**.

El 2-cloroetilimidazole, **35**, no és assequible comercialment i es van haver de preparar mitjançant un mètode descrit a la literatura⁹² (**Esquema 59**). Es va fer reaccionar l'imidazole amb un gran excés de 1,2-dicloroetà, el qual actua a la vegada com a agent alquilant i dissolvent de reacció, en presència de carbonat potàssic, hidròxid potàssic i quantitats catalítiques de bromur de tetrabutilamoni. En aquestes condicions es va aconseguir aïllar el derivat **35** amb un 69% de rendiment.



Esquema 59. Síntesi del derivat **35**.

Un cop preparat el derivat **35** es va procedir amb la síntesi del compost **30**. Inicialment, es va intentar l'alquilació de la sulfonamida **24c** emprant el cloroderivat **35** com a agent alquilant (**Esquema 60**). Malauradament, emprant les condicions habituals d'alquilació que són carbonat potàssic a reflux d'acetonitril no es va aconseguir obtenir el compost desitjat recuperant-se únicament del cru de reacció el producte de partida inalterat. La utilització d'una base més forta com és l'etòxid sòdic i l'escalfant fins a 100°C va donar els mateixos resultats.

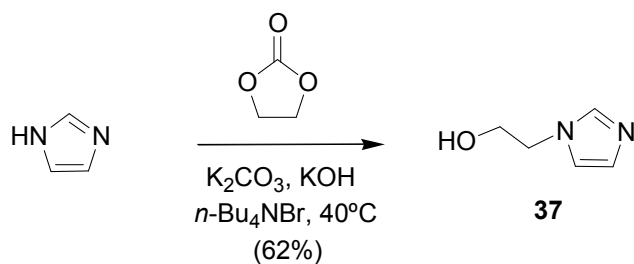


Esquema 60. Intent de preparació de l'intermedi **34**.

Davant de la baixa electrofília que presentava el cloroderivat **35**, vam decidir recórrer a les condicions de Mitsunobu que tant bon resultat van donar per la síntesi del macrocicle **12**, tal com s'explicarà a l'*apartat* 3.3. Primer de tot, calia preparar el derivat d'imidazoli **37**, el qual conté el grup hidroxil que permet l'alquilació de la sulfonamida en les condicions de Mitsunobu. El compost **37**⁹³ es va obtenir mitjançant una reacció entre l'imidazole i carbonat d'etilè, en el si de toluè a reflux (**Esquema 61**). Aquest mètode va donar lloc a un 62% de rendiment del producte desitjat.

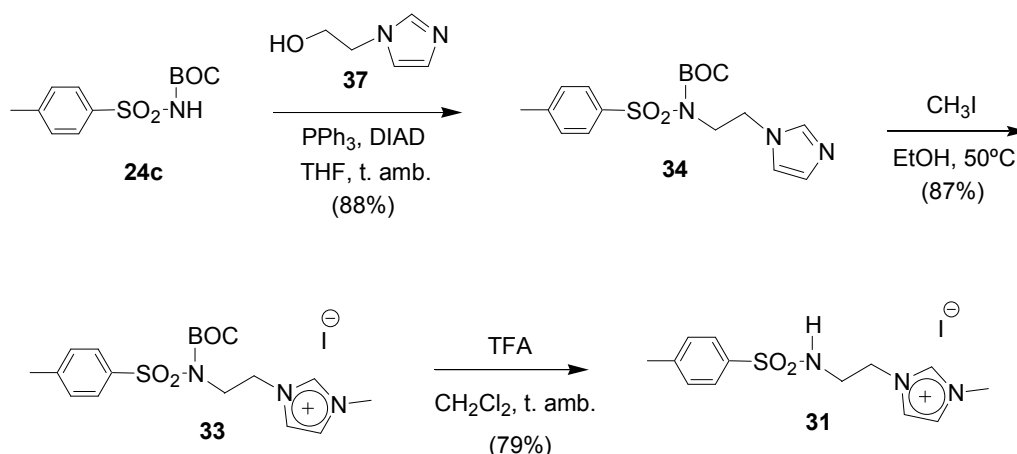
⁹² Bogdal, D.; Jaskot, K. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 3341.

⁹³ Girijavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K.; Pinto, P. A.; Versace, R. W. *Patent europea* EP 0118875, 1984.



Esquema 61. Preparació de l'hidroxiderivat d'imidazoli, **37**.

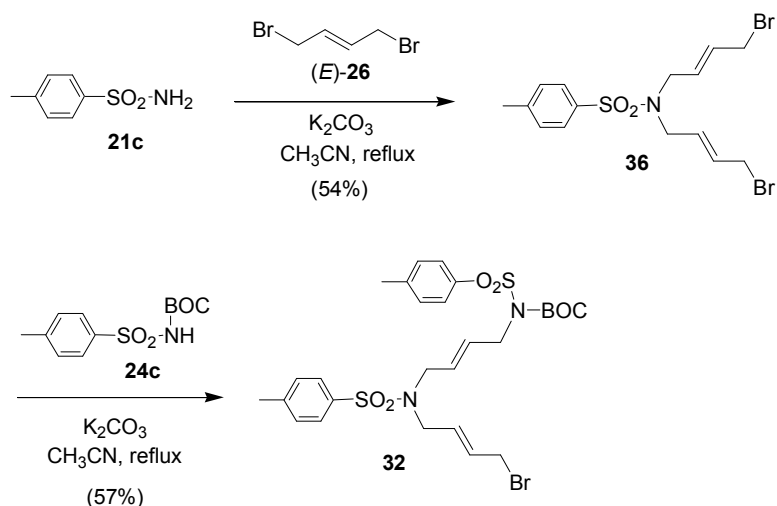
A continuació, es va provar l'alquilació de la sulfonamida BOC-protegida **24c** emprant l'hidroxiderivat **37**, en presència de trifenilfosfina i azodicarboxilat de diisopropil (DIAD) en THF a temperatura ambient (**Esquema 62**). En aquest cas, es va aconseguir aïllar el derivat **34** en un 88% de rendiment. En el següent pas sintètic, el derivat **34** es va fer reaccionar amb iodometà en el si d'etanol a 50°C donant lloc al compost **33** amb un rendiment del 87%. Finalment, el compost **31** es va obtenir per eliminació del grup BOC del derivat **33**. Aquesta reacció de desprotecció es va dur a terme amb un excés d'àcid trifluoroacètic en diclorometà a temperatura ambient.



Esquema 62. Síntesi del compost **31**.

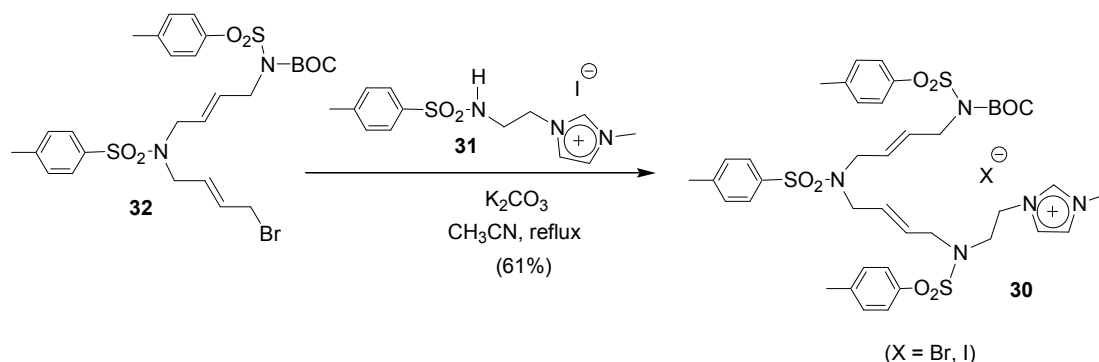
Paral·lelament a la preparació de **31**, es va dur a terme la síntesi de l'intermedi **32**, la qual va tenir lloc en dues etapes tal com es detalla a l'**Esquema 63**. En la primera etapa tenia lloc la reacció de la sulfonamida **21c** amb 8 equivalents de 1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**26**, emprant carbonat potàssic com a base i acetonitril a reflux. D'aquesta manera es va obtenir el compost **36** amb un 54% de rendiment. Aquest compost havia estat descrit prèviament en el grup del Prof. M. Moreno-Mañas.⁹⁴ A continuació, es va fer reaccionar el derivat **36** amb mig equivalent de la BOC-sulfonamida **24c**, donant lloc al derivat monobromat **32** amb un 57% de rendiment.

⁹⁴ Cerezo, S.; Cortès, J.; Galvan, D.; Lago, E.; Marchi, C.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Torrejón, J.; Vallribera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 329.



Esquema 63. Síntesi de l'intermedi 32.

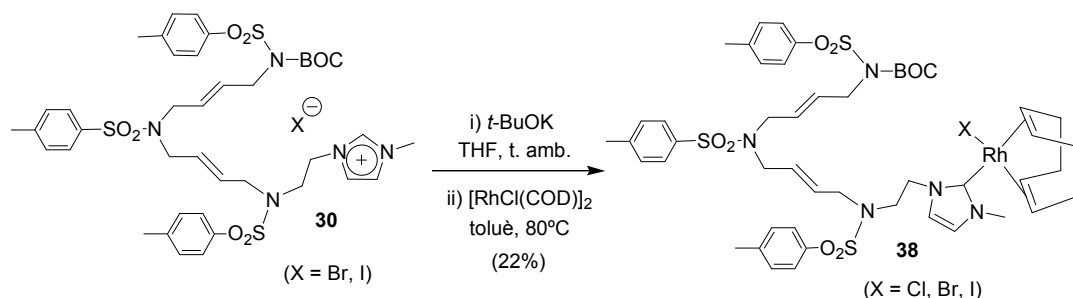
Un cop preparats els intermedis necessaris **31** i **32**, es va sintetitzar el compost **30**, tal com es mostra a l'**Esquema 64**.



Esquema 64. Síntesi del compost 30.

La reacció equimolar entre **32** i **31** va tenir lloc en presència de base i a reflux d'acetonitril. El compost **30** es va obtenir amb un rendiment del 61%. El rendiment global de quatre passos de síntesi per preparar **30** partint del compost **24c** va ser del 37%.

Un cop sintetitzat el precursor del lligand carbènic **30**, es va intentar preparar el complex de rodi(I) **8**, emprant el mateix mètode que pels complexos **6** i **7**. Malauradament, el producte que es va formar en aquest cas va ser el complex **38** (**Esquema 65**) en el qual el rodi únicament complexa amb el lligand tridentat a través del NHC, quedant les dues olefines descoordinades. Aquest fet ens va fer pensar que aquestes olefines no eren capaces de desplaçar el lligand COD del complex dinuclear de rodi.



Esquema 65. Complexació del lligand carbènic **30**.

Per tal de solventar aquest problema es va intentar realitzar modificacions del mètode anterior. Una de les proves que es va fer va consistir en bombollejar H₂ a una dissolució del complex [RhCl(COD)]₂ en toluè, prèviament a la l'addició del lligand, per tal d'hidrogenar el COD i aconseguir així que descoordinés del metall. Desafortunadament, en aquestes condicions es va tornar a obtenir el complex **38**, indicant així que el procés d'hidrogenació del lligand COD no havia tingut lloc. La utilització d'altres fonts de rodi que no continguessin lligands bidentats fortament coordinants com ara RhCl₃·3H₂O, RhCl(PPh₃)₃ o [RhCl(CO)]₂ va donar lloc a productes de descomposició sense aconseguir l'obtenció del complex desitjat.

Finalment, es va assajar la via de la transmetal·lació mitjançant la formació d'un complex de plata(I) (*Capítol 1*, **Esquema 34**). Es va intentar generar el complex Ag-NHC per reacció del derivat d'imidazoli **30** amb Ag₂O en clorur de metilè a temperatura ambient i en absència de llum sense observar-se reacció. Per altra banda, quan es va escalfar la mescla a reflux es van obtenir productes de descomposició, probablement degut a la inestabilitat del complex format.

Davant la impossibilitat d'obtenir el complex **8** desitjat, es va decidir no continuar explorant altres vies de preparació.

Ja que disposàvem de l'intermedi **33**, el qual es tracta d'un precursor d'un lligand NHC, ens vam plantejar preparar el complex **9** format per un lligand COD, un lligand cloro o iodo i un NHC.

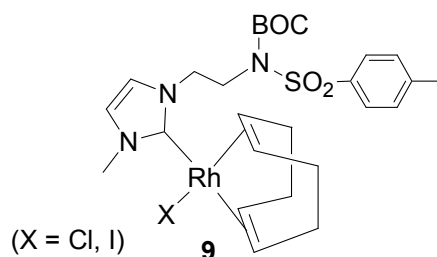
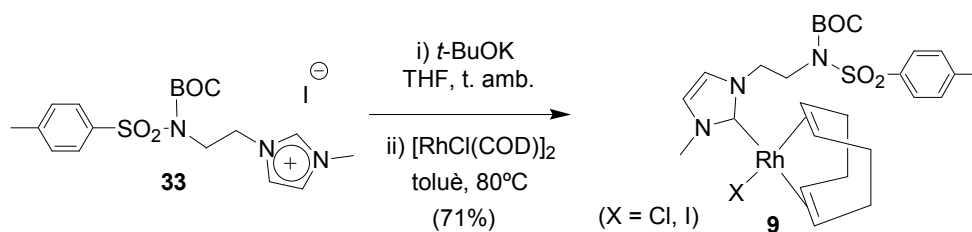


Figura 31. Estructura del complex **9**.

La síntesi del complex **9** es va dur a terme mitjançant el mateix mètode que per **6** i **7**. En aquest cas es va obtenir el complex de rodi amb un rendiment mínim del 71% (per X = I). Com que en el cru de reacció hi són presents dos ions halur X amb capacitats coordinants, el complex **9** que s'obté amb aquest mètode conté ambdós lligands (X = Cl i I, veure l'apartat 3.2.2.3)

Esquema 66. Síntesi del complex **9**.

3.2.2.2. Determinació estructural de les sals d'imidazoli **30** i **33**.

L'anàlisi estructural dels derivats **30** i **33** es va dur a terme mitjançant les tècniques espectroscòpiques de RMN de protó i carboni i l'espectrometria de masses d'alta resolució amb ionització per *electrospray* (ESI-HRMS).

Els derivats **30** i **33** són compostos carregats positivament i per tant no els cal formar un adducte amb una espècie catiònica per poder ser detectats per l'espectrometre de masses. Així doncs, en l'espectre de masses d'ambdues molècules es va detectar el pic corresponent a l'espècie $[M - I]^+$. L'espectrometria de masses d'alta resolució, a més permet mesurar les masses exactes de les espècies que apareixen a l'espectre. Això va permetre corroborar l'obtenció dels compostos **30** i **33** per comparació del valor de m/z observat amb l'esperat (Taula 7).

Els espectres de RMN de **30** i **33** van confirmar la presència de l'anell d'imidazoli en les estructures corresponents (Taula 7). L'espectre ¹H-RMN de **33** mostra dues absorcions amples a δ 7.39 i 7.49 ppm corresponents als protons del sistema CH=CH i un singlet ample a δ 10.03 ppm que s'assigna al protó de la unitat N-CH=N, mentre que a l'espectre de **30**, aquests senyals apareixen a δ 7.19 i 7.58 ppm pel sistema CH=CH i a δ 10.05 ppm pel protó restant. Altres senyals que caldria destacar són els dels substituents units a l'anell d'imidazoli. Els protons del sistema CH₂CH₂ surten en forma de triplet a δ 4.33 i 4.82 ppm pel compost **33** i a δ 3.53 i 4.62 ppm per **30**. El grup metil unit a l'altre àtom de nitrogen apareix en forma de singlet a δ 4.08 i a δ 3.97 ppm, respectivament. Finalment, també s'observen a l'espectre de **30** els senyals corresponents als metilens i a les olefines de les cadenes al·líliques els quals ressonen en els rangs de δ 3.65-4.33 ppm i δ 5.45-5.80 ppm.

En l'espectre de ¹³C-RMN també s'hi detecten els pics corresponents a l'anell d'imidazoli. En aquest cas, els pics a δ 123.8 i 124.0 ppm, pel derivat **33** i a δ 123.2 i 124.2 ppm per **30** s'assignen al sistema CH=CH. El senyal del sistema N-CH=N apareix a δ 138.0 ppm per **33** i a δ 138.8 ppm per **30**. El substituent *N*-metil del compost **33** apareix a δ 37.7 i a δ 36.9 ppm per **30**. L'altre substituent de l'anell heterocíclic, la cadena CH₂CH₂, absorbeix a δ 48.3 i 50.4 ppm per **33**. Pel derivat **30**, aquests senyals apareixen juntament amb els metilens de les cadenes al·líliques a δ 48.4-52.3 ppm. Finalment, les olefines d'aquest darrer compost absorbeixen a δ 128.3-131.6 ppm.

Taula 7. Dades espectroscòpiques de **30** i **33**.

| Compost | Sistema | ¹ H-RMN | ¹³ C-RMN | ESI-HRMS |
|-----------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| 33 | Anell d'Imidazoli | 7.39 (1H) | 123.8 | [M -I] ⁺ 380.1634; Calculat: 380.1639 |
| | | 7.49 (1H) | 124.0 | |
| | | 10.03 (1H) | 138.0 | |
| | N-CH ₃ | 4.08 (3H) | 37.7 | |
| | N-CH ₂ CH ₂ | 4.33 (2H) | 48.3 | |
| 4.82 (2H) | | 50.4 | | |
| 30 | Anell d'Imidazoli | 7.19 | 123.2 | [M -I] ⁺ 826.2973; Calculat: 826.2973 |
| | | 7.58 | 124.2 | |
| | | 10.05 | 138.8 | |
| | N-CH ₃ | 3.97 | 36.9 | |
| | N-CH ₂ CH ₂ | 3.53 | 48.4-52.3 | |
| | | 4.62 | | |
| CH ₂ | 3.65-4.33 | | | |
| Olefines | 5.45-5.80 | 128.3-131.6 | | |

3.2.2.3. Determinació estructural dels complexos **9** i **38**.

L'anàlisi estructural dels complexos **9** i **38** es va realitzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, de les quals cal destacar la RMN de protó i carboni i l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS).

A l'espectre de masses del complex **9** s'hi van detectar els pics amb X = Cl i I corresponents als adductes amb sodi [M(Cl)+Na]⁺ = 648 i [M(Cl)+K]⁺ = 664 i potassi [M(I)+Na]⁺ = 740 i [M(I)+K]⁺ = 756. D'aquesta manera, es va confirmar que aquest complex contenia lligands cloro i iodo en la seva esfera de coordinació. Amb aquesta tècnica, però, no es va poder conèixer la proporció de molècules amb lligand cloro i iodo, ja que no permet quantificar.

Comparant l'espectre de protó de **9**, el qual conté el lligand carbènic complexat, amb el del compost **33**, precursor del NHC, s'hi poden observar algunes diferències que indiquen l'obtenció del complex metàl·lic carbènic. Una de les variacions més destacables i que millor confirma la formació del carbè és l'absència del senyal a δ 10.03 ppm corresponent al protó N-CH=N de l'anell d'imidazoli que apareixia en l'espectre del compost **33**. Per altra banda, els altres dos senyals de l'anell heteroaromàtic que absorben a δ 7.39 i 7.49 ppm, en el complex es desplacen lleugerament a camps més alts (δ 6.85 i 7.02 ppm). També s'observen desplaçaments significatius en els senyals de la cadena CH₂CH₂, els quals ressonen a δ 4.33 i 4.82 ppm pel compost **33** mentre que en el complex apareixen a δ ~ 3.5 i 5.3 ppm.

L'espectre de ^{13}C -RMN va proporcionar també informació estructural molt valuosa respecte al complex de rodi(I) format. L'aparició d'un senyal de carboni quaternari en forma de doblet a δ 183.7 ppm va corroborar la formació del carboni carbènic. A més, el valor de la constant d'acoblament d'aquest doblet (49.0 Hz), similar als valors de $J_{\text{Rh-C}}$ de complexos carbènics descrits a la literatura,⁴² va confirmar la coordinació del carbè al centre metàl·lic. Els altres dos carbonis del lligand carbènic apareixen a δ 121.9 i 123.3 ppm. Finalment, cal destacar també els senyals corresponents als carbonis olefínics del lligand COD, els quals apareixen també en forma de doblets a δ 72.0 i 72.5 ppm ($J_{\text{Rh-C}} = 14.2$ Hz) i a 97.0 i 98.1 ppm ($J_{\text{Rh-C}} = 6.6$ Hz).

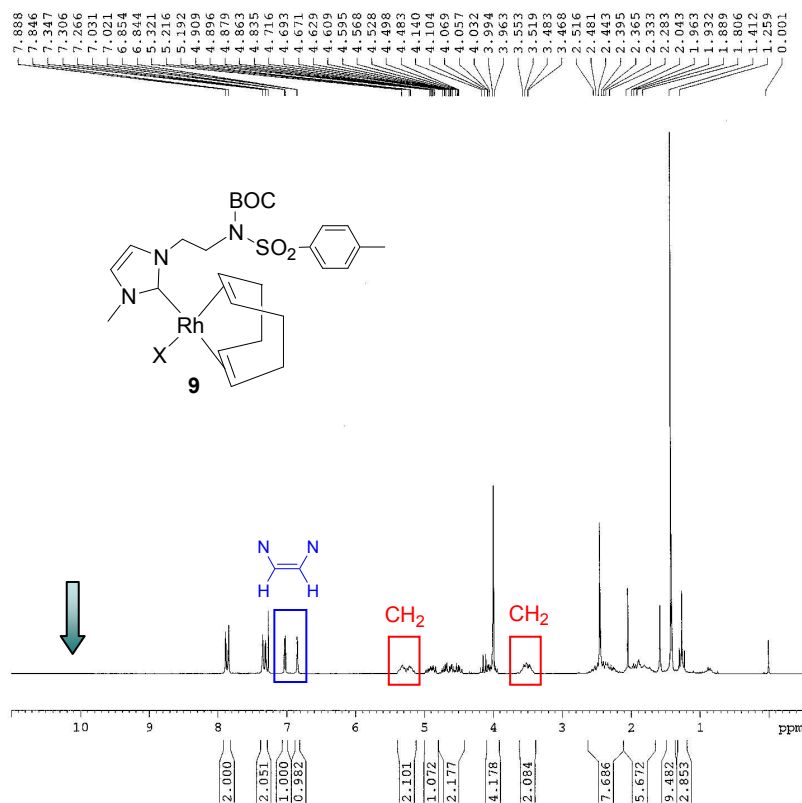


Figura 32. Espectre de ^1H -RMN del complex **9**.

3. Resultats i discussió

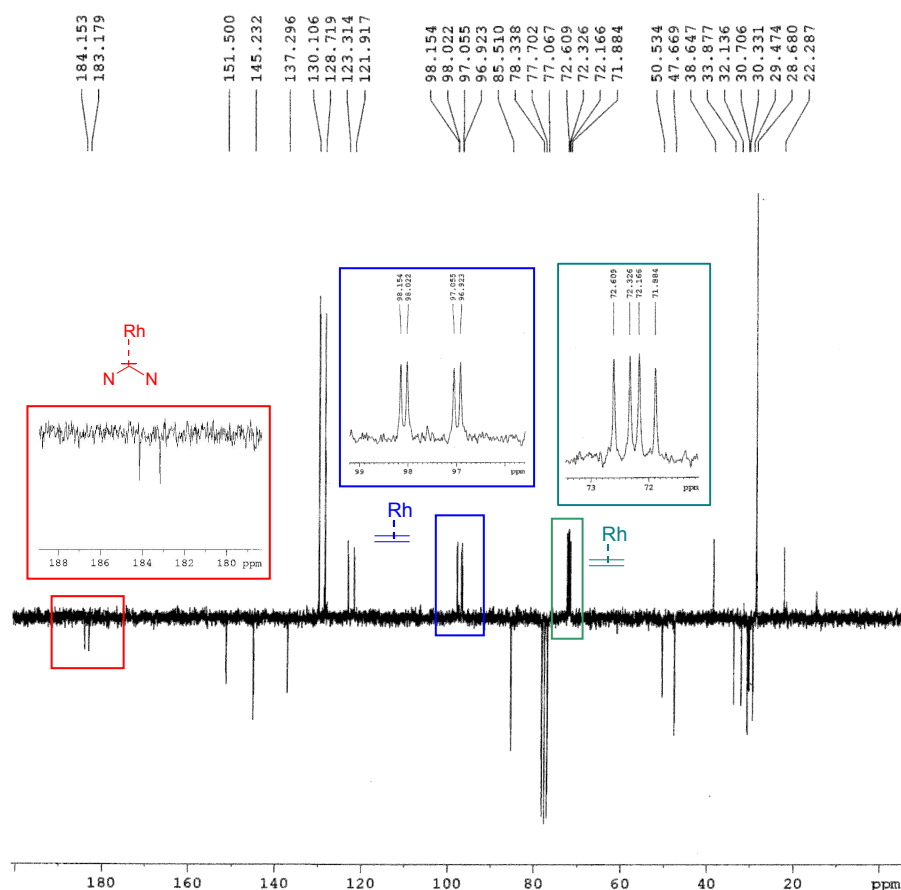
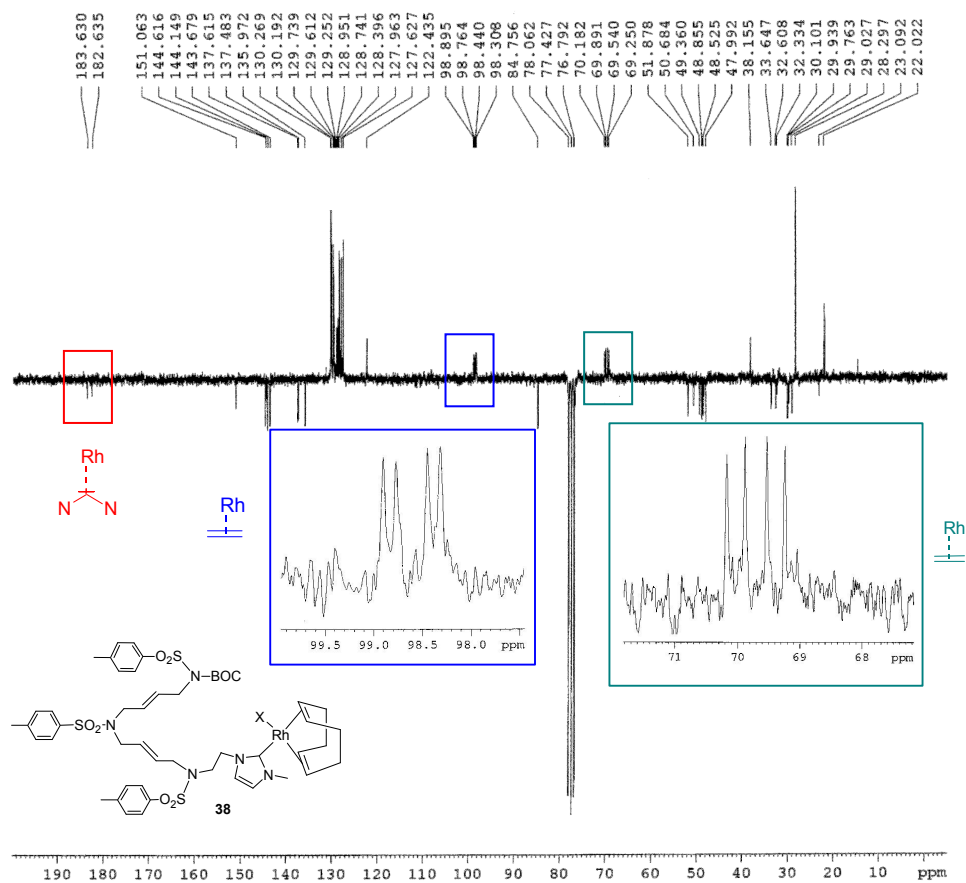


Figura 33. Espectre de ^{13}C -RMN del complex **9**.

Per altra banda, en l'espectre de masses realitzat al complex **38** es va detectar el pic de l'espècie $[\text{M} - \text{X}]^+ = 1036$ ($\text{X} = \text{Cl}$ o I). En aquest espectre, però, no s'hi va observar cap pic que pogués ser assignat al complex **8** o a qualsevol espècie relacionada amb aquest.

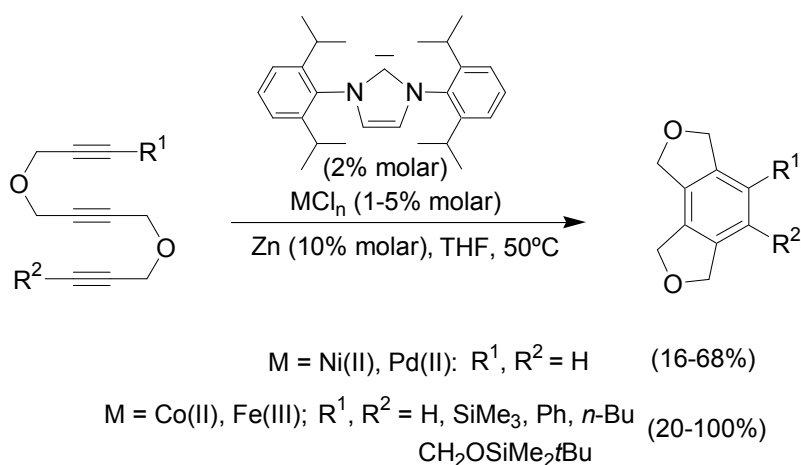
A l'espectre de ^1H -RMN del complex **38**, no es va detectar l'aparició d'un singlet a $\delta \sim 10$ ppm atribuïble al sistema $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$ de l'anell d'imidazoli. Aquest fet era indicatiu de que s'havia format el carbè corresponent.

L'espectre de ^{13}C -RMN va ser també decisiu en la determinació estructural de **38**. La presència d'un doblet a camps baixos (δ 183.1 ppm) amb una constant d'acoblament de 50.1 Hz indicava, de la mateixa manera que en el complex **9**, la formació del lligand NHC i la seva coordinació al metall. A més a més, també s'hi van observar els doblets corresponents als carbonis olefínics del lligand COD coordinat al rodi a δ 69.4 i 70.0 ppm ($J_{\text{Rh-C}} = 14.6$ Hz) i a 98.4 i 98.8 ppm ($J_{\text{Rh-C}} = 6.6$ Hz). Per altra banda, no es va detectar cap variació significativa en els desplaçaments químics dels senyals olefínics corresponents nostre lligand complexat respecte als del derivat d'imidazoli **30**, fet que indicava que les dues olefines del nostre lligand no coordinaven al metall. Aquestes dues dades van corroborar que el lligand COD encara era present en l'estructura impedit la coordinació del rodi amb les olefines del nostre lligand.

Figura 34. Espectre de ^{13}C -RMN del complex 38.

3.2.2.4. Ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins catalitzada pels complexos carbènics de rodi(I).

A la introducció s'ha parlat de les bones propietats que presenten els carbens *N*-heterocíclics com a lligands de catalitzadors lliures de fosfines. Tot i això, les reaccions de ciclotrimerització d'alquins emprant aquest tipus de lligands han estat poc estudiades. Recentment, Okamoto i col·l.⁹¹ han descrit la ciclotrimerització de triins catalitzada per una sal metàl·lica MCl_n ($M = Fe, Co, Ni$ i Pd), un carbè d'imidazoli i Zn en pols. D'entre aquestes sals, les que van resultar més efectives van ser les de Fe i Co , amb les quals es van arribar a obtenir els derivats benzènics amb rendiments quantitius. A més, la metodologia va ser aplicada també a substrats contenint diversos grups funcionals. El autors van proposar que la reacció era catalitzada per espècies metàl·liques de baix estat d'oxidació generades per reducció amb Zn en pols de les sals metàl·liques. A l'**Esquema 67** es detallen les condicions de la reacció i els rendiments obtinguts.



Esquema 67. Ciclotrimerització de triins emprant lligands carbènics.

Louie i col·l. també descriuen reaccions de ciclotrimerització de diins amb isocianats^{95a} i nitrils^{95b} sota catàlisi per Ni i lligands carbènics per obtenir els derivats de 2-piridones i piridines corresponents amb bons rendiments.

Tot i aquests exemples puntuals, no es troben descrits a la literatura casos de ciclotrimerització d'alquins en que es faci servir un catalitzador o precatalitzador de rodi(I) amb lligands NHC. Per tal de poder comparar l'activitat catalítica dels complexos de rodi(I) contenint lligands fosfina (catalitzador de Wilkinson) amb la dels que contenen lligands NHC, ens vam plantejar utilitzar els complexos **6**, **7** i **9** sintetitzats com a catalitzadors d'aquest tipus de reaccions.

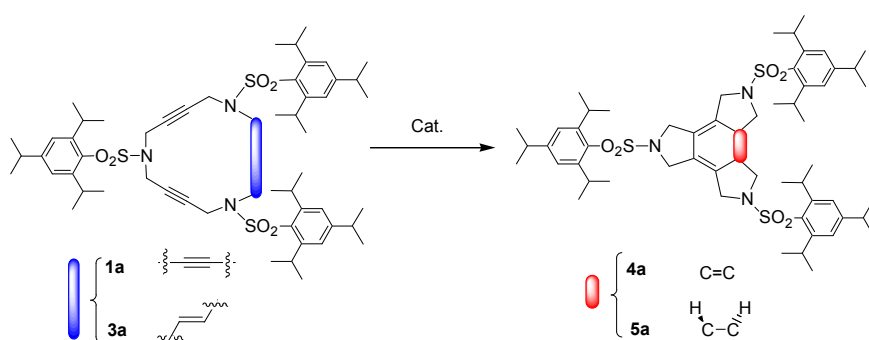
En primer lloc, es va estudiar la reactivitat dels macrocicles **1a** i **3a**, la qual havia estat estudiada anteriorment per A. Torrent emprant el catalitzador $RhCl(PPh)_3$ (**Taula 8**). L'estudi es

⁹⁵ (a) Duong, H. A.; Cross, M. J.; Louie, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11438. (b) McCormick, M. M.; Duong, H. A.; Zuo, G.; Louie, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5030.

va iniciar amb la cicloisomerització del macrocicle **1a** emprant el catalitzador **6**. La reacció es va realitzar en el si de diclorometà a temperatura ambient obtenint-se rendiments excel·lents però es van requerir temps de reacció molt llargs (entrada 1). A continuació es va canviar el dissolvent per toluè i l'escalfament de la reacció fins a 50°C va permetre reduir considerablement el temps necessari per exhaurir el producte de partida (entrada 2). En el cas del complex **7**, la reacció es va haver d'escalfar fins a 90°C per tal que es consumís completament el substrat de partida (entrada 3), mentre que amb el complex **9** en toluè a temperatura ambient i després de 4 dies de reacció es va obtenir el producte desitjat amb bon rendiment (entrada 4).

La reacció del macrocicle **3a** es va dur a terme amb els complexos **6** i **9** a 50°C obtenint-se rendiments excel·lents del producte ciclootrimeritzat (entrades 5 i 6).

Taula 8. Cicloisomerització dels macrocicles **1a** i **3a** emprant els complexos carbènics de Rh(I), **6**, **7** i **9**.



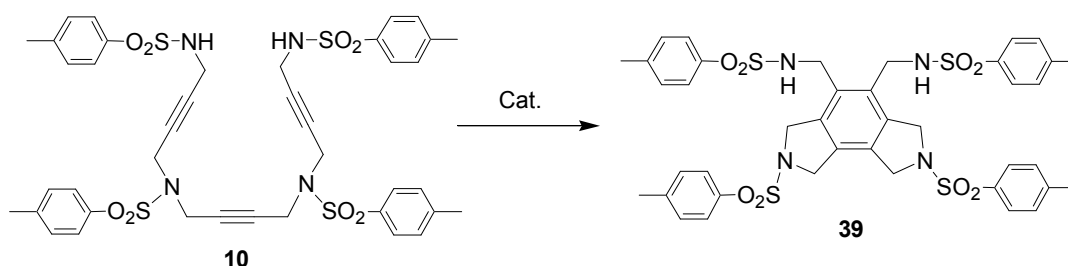
| Entrada | Compost | Catalitzador (% molar) | Condicions de reacció | Temps de reacció (dies) | Rend. (%) |
|------------------|-----------|----------------------------|---|-------------------------|-----------|
| 1 | 1a | 6 (5) | CH ₂ Cl ₂ , t. amb. | 7 | 90 |
| 2 | 1a | 6 (5) | Toluè, 50°C | 2 | 98 |
| 3 | 1a | 7 (5) | Toluè, 90°C | 1 | 97 |
| 4 | 1a | 9 (5) | Toluè, t. amb. | 4 | 90 |
| 5 | 3a | 6 (5) | Toluè, 50°C | 3 | 98 |
| 6 | 3a | 9 (5 + 5) | Toluè, 50°C | 4 | 97 |
| 7 ^{86b} | 1a | RhCl(PPh) ₃ (5) | Toluè, 65°C | 1 | 96 |
| 8 ^{86b} | 3a | RhCl(PPh) ₃ (5) | Toluè, 90°C | 1 | 80 |

Comparant els rendiments obtinguts emprant els complexos **6**, **7** i **9** que contenen un lligand NHC amb els que es van obtenir amb el complex de Wilkinson (entrades 7 i 8) es pot dir que els primers presenten una activitat catalítica comparable a la del complex de Wilkinson.

3. Resultats i discussió

Veient els bons resultats obtinguts amb els complexos carbènics de Rh(I) per a la ciclootrimerització de substrats macrocíclics, ens vam disposar a estudiar l'activitat d'aquests catalitzadors en sistemes triínics oberts, els quals, tal com ha demostrat A. Dachs en la seva tesi doctoral,⁹⁶ presenten una reactivitat més baixa que els sistemes totalment tancats. Així, el compost **10**, anàleg obert als macrocicles triacetilènics de tipus **1**, es va fer reaccionar en toluè a 90°C emprant un 5% molar de **6**, **7** i **9** (Taula 9). Amb tots tres catalitzadors, el derivat cicloisomeritzat **39** va ser obtingut amb bons rendiments (entrades 1, 2 i 3), superant lleugerament els resultats obtinguts amb el catalitzador de Wilkinson (entrada 4).

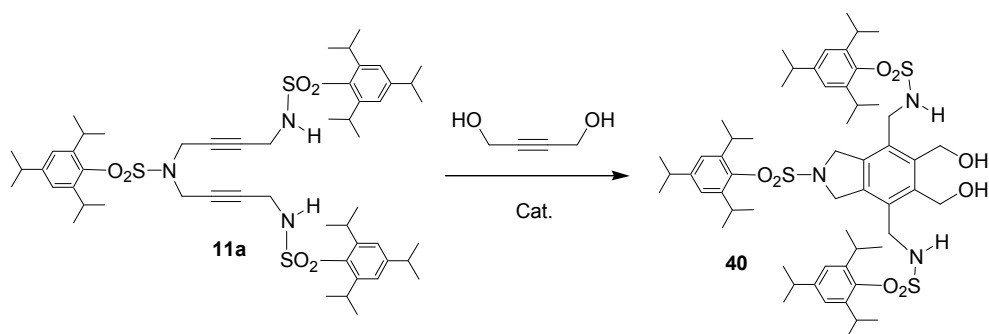
Taula 9. Ciclootrimerització del compost **10** emprant els catalitzadors **6**, **7** i **9**.



| Entrada | Catalitzador (% molar) | Condicions de reacció | Temps de reacció (dies) | Rend. (%) |
|-----------------|--|-----------------------|-------------------------|-----------|
| 1 | 6 (5) | Toluè, 90°C | 1 | 66 |
| 2 | 7 (5) | Toluè, 90°C | 1 | 76 |
| 3 | 9 (5) | Toluè, 90°C | 3 | 76 |
| 4 ⁹⁶ | RhCl(PPh ₃) ₃ (5) | Toluè, 85°C | 1 | 62 |

Finalment, ens vam plantejar utilitzar aquests complexos carbènics en la reacció parcialment intramolecular entre substrats diínics i monoalquins, la qual amb el catalitzador de Wilkinson únicament havia donat rendiments moderats (entrada 4, Taula 10). La reacció entre el dí **11a** i 2-butin-1,4-diol utilitzant el complex **7** va tenir lloc en toluè a 65°C, donant el compost **40** amb un 46% de rendiment (entrada 1). Així doncs, amb aquest catalitzador es va aconseguir un rendiment de producte ciclootrimeritzat equivalent a l'obtingut amb el complex de Wilkinson, emprant les mateixes condicions de temperatura. Per altra banda, quan es van emprar els catalitzadors **6** i **9** va caldre escalfar la reacció fins a 90°C per tal que aquesta es completés. En aquest cas, el producte **40** es va generar amb rendiments del 61 i 56%, respectivament (entrades 2 i 3), els quals són lleugerament superiors als obtinguts amb el catalitzador de Wilkinson.

⁹⁶ Dachs, A. Tesi doctoral, Universitat de Girona, 2008.

Taula 10. Ciclotrimerització entre **11a** i 2-butin-1,4-diol emprant els complexos **6**, **7** i **9**.

| Entrada | Catalitzador (% molar) | Condicions de reacció | Temps de reacció (h) | Rend. (%) |
|------------------|--|-----------------------|----------------------|-----------|
| 1 | 7 (5) | Toluè, 65°C | 48 | 46 |
| 2 | 6 (5) | Toluè, 90°C | 24 | 61 |
| 3 | 9 (5) | Toluè, 90°C | 14 | 56 |
| 4 ^{86a} | RhCl(PPh ₃) ₃ (5) | Toluè, 65°C | 7 | 43 |

A partir de tots els resultats obtinguts en aquest estudi es pot concloure que els complexos monocarbènics **6**, **7** i **9**, presenten una activitat catalítica comparable a la del complex de Wilkinson i per tant, aquests complexos poden ser una alternativa viable als complexos de rodi amb lligands fosfina tradicionalment emprats en reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] d'alquins. Per altra banda, comparant l'eficiència catalítica de cadascun dels complexos carbènics es pot concloure que aquesta depèn en gran mesura del substrat.

3.3. Síntesi del macrocicle nitrogenat triacetilènic de setze baules.

En els apartats 3.1 i 3.2 d'aquesta tesi s'han sintetitzat azamacrocicles triacetilènics de quinze membres de tipus **1** i se n'ha estudiat les reaccions de ciclootrimerització [2+2+2] catalitzades per diferents complexos basats en metalls de transició^{72,86b} i en diferents medis de reacció.⁹⁰ Els derivats benzènics formats en aquestes reaccions de ciclootrimerització contenen tres anells de cinc baules fusionats a l'anell de benzè central. En alguns dels exemples de reaccions de ciclootrimerització intramoleculars descrits a la literatura^{21b} es parla de la influència de la mida dels anells fusionats a la unitat benzènica en els rendiments obtinguts. En la majoria de casos, s'obtenen millors resultats en les reaccions on els anells són de cinc baules. A l'augmentar la mida dels anells, els rendiments solen ser més baixos i es requereixen temperatures de reacció més elevades. Per tal d'investigar la influència de la mida dels anells formats en la reactivitat de sistemes macrocíclics, ens vam proposar preparar un nou macrocicle triacetilènic de setze baules **12** (**Figura 35**), el qual per cicloisomerització originaria un anell de sis baules i dos anells de cinc baules fusionats al benzè.

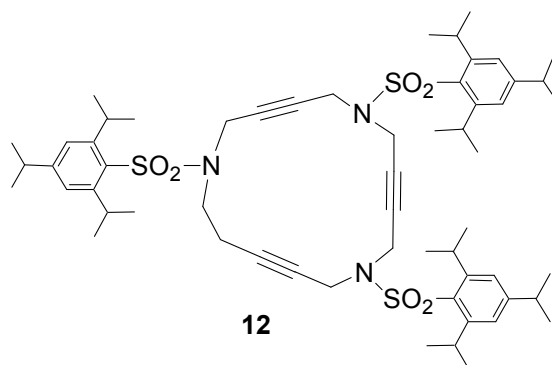
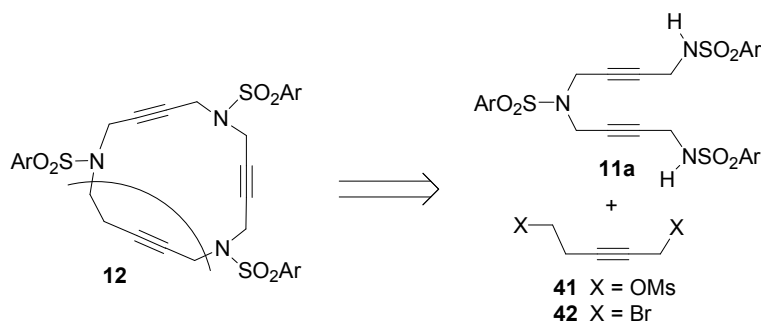


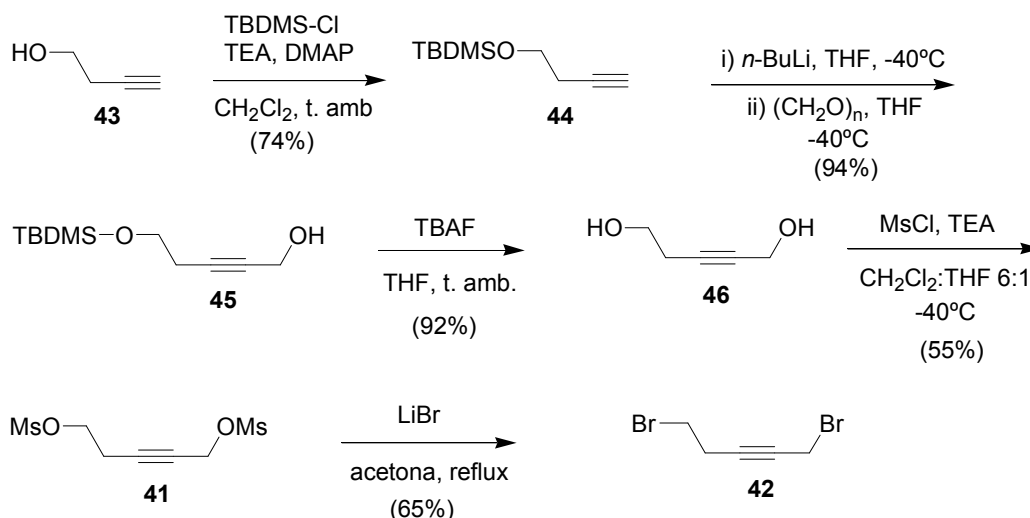
Figura 35. Estructura del macrocicle **12**.

La preparació del macrocicle **12** es va plantejar seguint el mateix esquema retrosintètic emprat pels macrocicles de quinze baules (**Esquema 68**). La cadena acetilènica de cinc carbonis s'introdueix en el darrer pas de la síntesi, en el pas de ciclació, emprant com a agent alquilant el derivat de butí **41** o **42**.



Esquema 68. Anàlisi retrosintètica del macrocicle **12**.

Els agents alquilants **41** i **42** no són assequibles comercialment i es van preparar a partir d'una ruta sintètica descrita,⁹⁷ la qual es representa a l'**Esquema 69**.



Esquema 69. Preparació dels agents alquilants **41** i **42**.

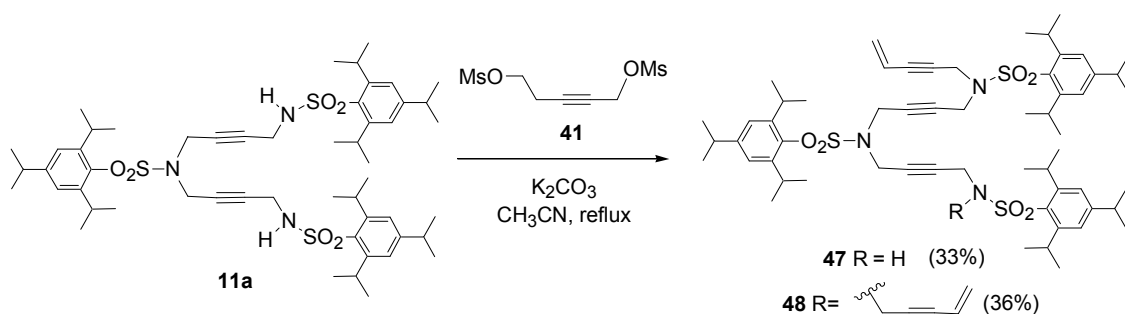
La síntesi s'inicià amb la protecció del grup alcohol del compost assequible comercialment 3-butin-1-ol **43**, amb lleuger excés de clorur de *tert*-butildimetilsilil, trietilamina com a base i *N,N*-dimetilaminopiridina en quantitat catalítica en el si de clorur de metilè, obtenint-se el compost 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butí, **44** amb un 74% de rendiment. En la següent etapa es va fer reaccionar el compost **44** amb *n*-butilliti com a base en el si de THF a -40 °C. D'aquesta manera, es va preparar *in situ* l'acetilur corresponent a **44**, el qual per reacció amb paraformaldehid va donar lloc al derivat 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-pentin-1-ol **45** amb un 94% de rendiment. La desprotecció de **45** va tenir lloc amb fluorur de tetrabutilamoní com agent desil·lilant en THF a temperatura ambient obtenint-se 2-pentin-1,5-diol **46** amb un 92% de rendiment. Un cop generat el diol **46**, es va continuar la síntesi per tal de preparar els compostos dimesilat **41** i dibromat **42**. Així doncs, es va tractar **46** amb 2 equivalents de clorur de metansulfonil, trietilamina com a base en una mescla de clorur de metilè i THF a -40 °C, obtenint-se 1,5-bis(metansulfoniloxi)-2-pentí **41** amb un 55% de rendiment. La preparació del derivat dibromat **42**, es va dur a terme per tractament de **41** amb un excés de bromur de liti en acetona a reflux. En aquestes condicions, es va aïllar el 1,5-dibromo-2-pentí, **42**, amb un 65% de rendiment.

La preparació del macrocicle de setze baules **12** es va dur a terme mitjançant la reacció de ciclació del derivat **11a**, prèviament sintetitzat pels macrocicles de tipus **1** (**Esquema 50**), amb l'agent alquilant **41**, carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux. Malauradament, en comptes del macrocicle desitjat **12** es van obtenir els compostos **47** i **48** amb rendiments del 33 i 36%, respectivament (**Esquema 70**). La mateixa reacció de ciclació emprant el dibromoderivat **42** va donar resultats equivalents. Aquest fet va ser degut a la diferent reactivitat

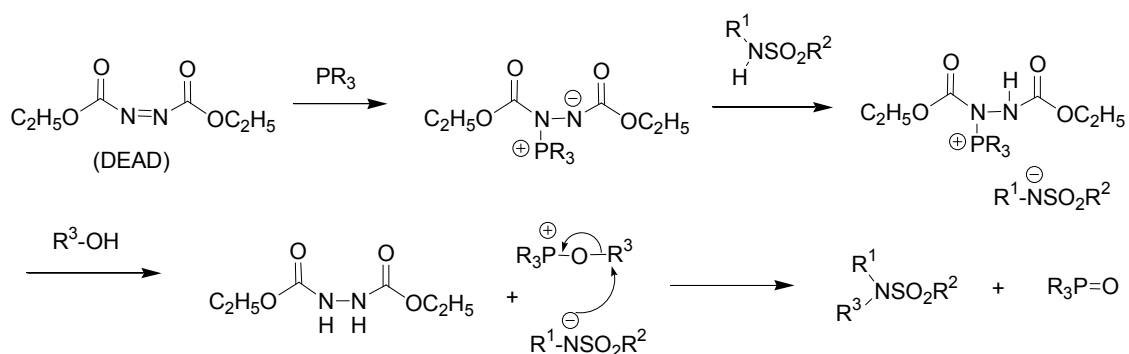
⁹⁷ Efskind, J.; Römming, C.; Undheim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2697.

3. Resultats i discussió

dels dos grups X (X = OMs, Br) situats en posició propargílica i homopropargílica dels derivats **41** i **42**. Mentre que l'extrem propargílic únicament pot patir un procés de substitució nucleofílica, l'extrem homopropargílic, al contenir protons en posició β , a la vegada pot sofrir un procés de β -eliminació. Així doncs, en presència de base i a reflux va tenir lloc l'alquilació de la sulfonamida per l'extrem propargílic de **41** i **42** i l'eliminació de HX per la posició homopropargílica.



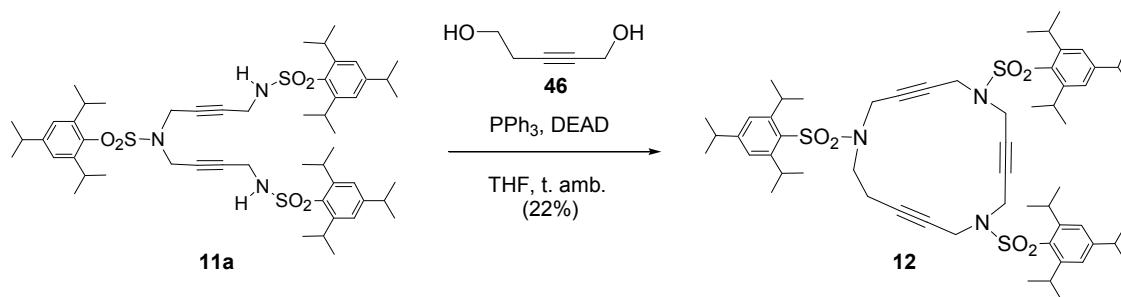
Davant de l'inconvenient que ens va sorgir, vam buscar altres mètodes que ens permetessin tancar el macrocicle sense haver d'utilitzar base ni haver d'escalfar la reacció. La reacció de Mitsunobu⁹⁸ per alquilar sulfonamides en medi neutre i a temperatura ambient podria ser una bona via alternativa. En aquest tipus d'alquilacions es fa servir una sal d'alcoixifosfoni com a agent alquilant, la qual és generada *in situ* per tractament de l'alcohol corresponent amb azodicarboxilat de dietil (DEAD) i trifenilfosfina. L'espècie formada d'aquesta manera és susceptible de patir un desplaçament nucleofílic per donar lloc a la sulfonamida alquilada. Com a subproductes d'aquesta reacció s'obté òxid de trifenilfosfina i l'hidrazina corresponent al dicarboxilat de dietil. A l'**Esquema 71** es mostra el mecanisme pel qual transcorre la reacció.



Així doncs, vam decidir emprar una reacció de Mitsunobu per generar el macrocicle desitjat (**Esquema 72**). Es va fer reaccionar el derivat **11a** amb un equivalent de 2-pentin-1,5-diol **46**, precursor en la síntesi del dimesilat **41** i del dibromat **42**, (veure **Esquema 69**) en presència de

⁹⁸ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

trifenilfosfina i DEAD, en el si de THF a temperatura ambient. En aquest cas es va aconseguir aïllar el macrocicle **12** amb un rendiment baix del 22%.



Esquema 72. Preparació del macrocicle **12**.

Ragnarsson i col.l.⁹⁹ a l'any 1991 van publicar un treball en el qual s'estudiava la influència dels valors de pK_a de diverses sulfonamides amb el rendiment obtingut en la reacció de Mitsunobu de les mateixes. En aquest treball es va observar que les sulfonamides que tenien un pK_a més baix, és a dir amb un NH més àcid, donaven la reacció de Mitsunobu amb millors rendiments.

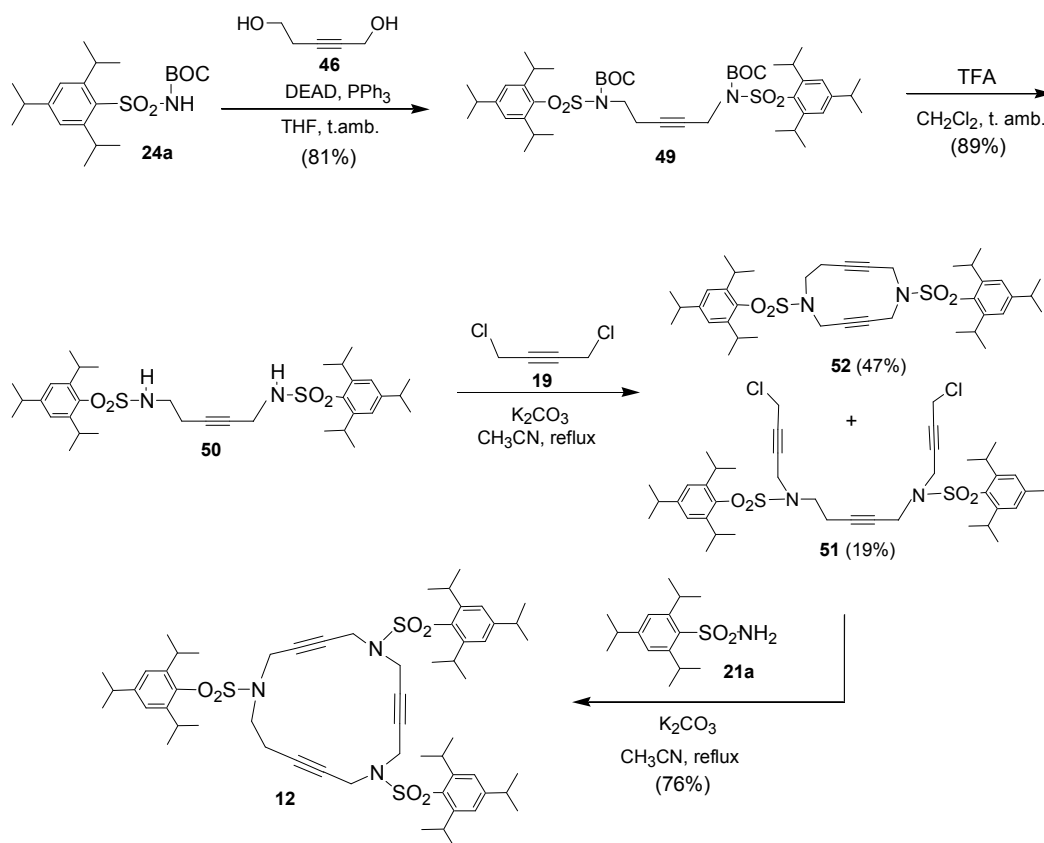
Tenint en compte aquest estudi i per tal d'intentar millorar el rendiment global de la síntesi del macrocicle **12**, vam decidir modificar la ruta sintètica introduint la cadena de cinc carbonis en la primera etapa de síntesi. Així doncs, es va iniciar la preparació de **12** amb la reacció de Mitsunobu entre la sulfonamida BOC-protegida **24a** i el compost 2-pentin-1,5-diol **46**. La nova ruta sintètica es mostra a l'**Esquema 73**. La presència d'un segon grup electroacceptor unit al nitrogen sulfonamídic, tal com el grup carbonil del BOC, podia fer augmentar l'acidesa de la sulfonamida i com a conseqüència millorar el rendiment de la reacció. Així doncs, la reacció entre **24a** i **46** en les condicions de Mitsunobu va donar lloc al derivat **49** amb un 81% de rendiment. D'aquesta manera, tal i com es va preveure, aquesta reacció va donar millors resultats que en el cas de la ciclació de l'**Esquema 72**.

Un cop introduïda la cadena de 2-pentí en la primera etapa, es va continuar la síntesi amb la desprotecció de **49** amb àcid trifluoroacètic i diclorometà a temperatura ambient. El producte **50** va ser aïllat amb un rendiment del 89%. En el següent pas de síntesi, es va fer reaccionar **50** amb un excés de 1,4-dicloro-2-butí, **19** (8 equiv.), emprant carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux. En aquesta reacció es va obtenir l'intermedi **51** amb un 19% de rendiment juntament amb l'anell d'onze baules **52** amb un 47% de rendiment. Els dos productes van ser fàcilment separats per cromatografia en columna. Malgrat obtenir-se el producte desitjat només amb un 19% de rendiment i competir la formació de l'anell d'onze baules, no es va fer cap intent d'optimitzar la reacció i la síntesi de **12** es va seguir amb el compost **51** obtingut.

L'últim pas de la síntesi va consistir en una ciclació del dicloroderivat **51** amb un equivalent de la sulfonamida **21a**, per obtenir el macrocicle objectiu **12** amb un 76% de rendiment.

⁹⁹ Koppel, I.; Koppel, J.; Degerbeck, F.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7172.

3. Resultats i discussió



Esquema 73. Preparació del macrocicle **12**.

El rendiment global de quatre passos per l'obtenció del macrocicle **12** va ser del 10%.

3.3.1. Determinació estructural del macrocicle **12**.

L'anàlisi estructural del macrocicle **12** es va realitzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com són la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni i l'espectrometria de masses. A més, l'anàlisi elemental del macrocicle **12** va ser consistent amb l'estructura proposada.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) s'hi van detectar els pics corresponents al pic molecular més protó $[M+H]^+$ = 1014, sodi $[M+Na]^+$ = 1036 i potassi $[M+K]^+$ = 1052.

El compost **12** no presenta cap element de simetria. A l'espectre de ¹H-RMN (**Figura 36**) els protons dels cinc sistemes metilènics que es troben al costat d'una sulfonamida i un triple enllaç, al presentar entorns químics semblants, apareixen tots en forma de singlet ample a $\delta \sim 4$ ppm. Per altra banda, els altres dos metilens es desdoblen a camps més alts formant dos senyals ben diferenciats: els protons H_A que es troben al costat de la sulfonamida apareixen en forma de triplet a δ 3.57 ppm, mentre que H_B ressonen a δ 2.52 ppm en forma d'absorció ampla.

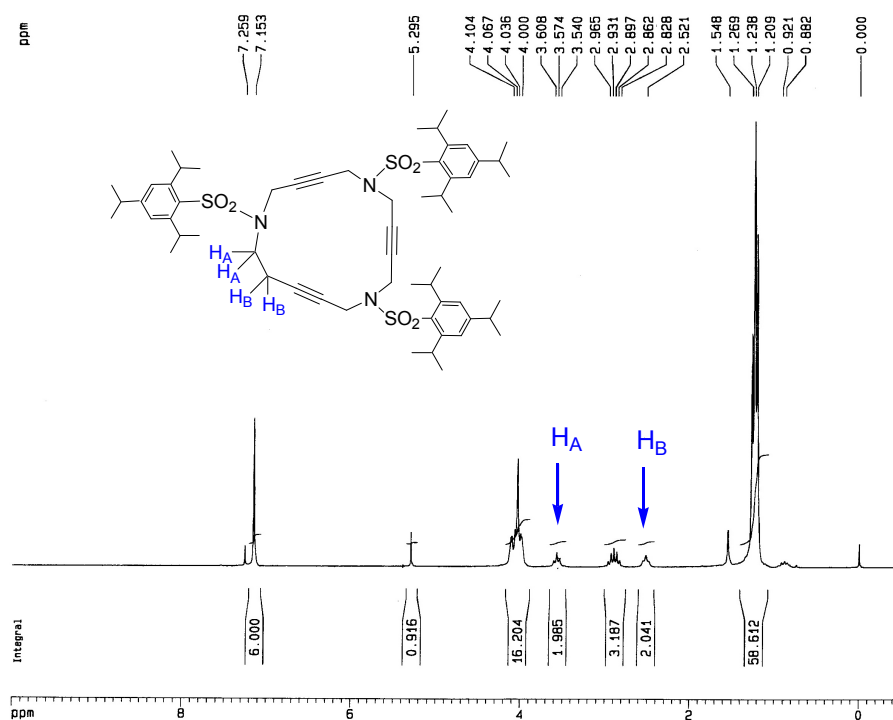


Figura 36. Espectre de ¹H-RMN del compost 12.

En l'espectre de ¹³C-RMN (**Figura 37**) és on es veu més accentuada l'asimetria de la molècula. Per tal de fer l'assignació dels quatre carbonis C₁-C₄, es va emprar un espectre de correlació ¹H/¹³C HMBC. Els dos pics que s'assignen als carbonis metilènics C₁ i C₂ (**Figura 37**) són els que apareixen a δ 44.9 i 19.3 ppm, respectivament. Els altres cinc sistemes metilènics situats al costat d'un nitrogen i un acetilè apareixen agrupats al rang δ 36.2-37.6 ppm. En els carbonis del triple enllaç també s'observa un comportament similar. Així doncs, els dos carbonis C₃ i C₄ de la cadena de 2-pentí apareixen a δ 84.1 i 76.4 ppm, respectivament, mentre que els quatre carbonis acetilènics de les dues cadenes de 2-butí ressonen a δ 79.0-80.7 ppm.

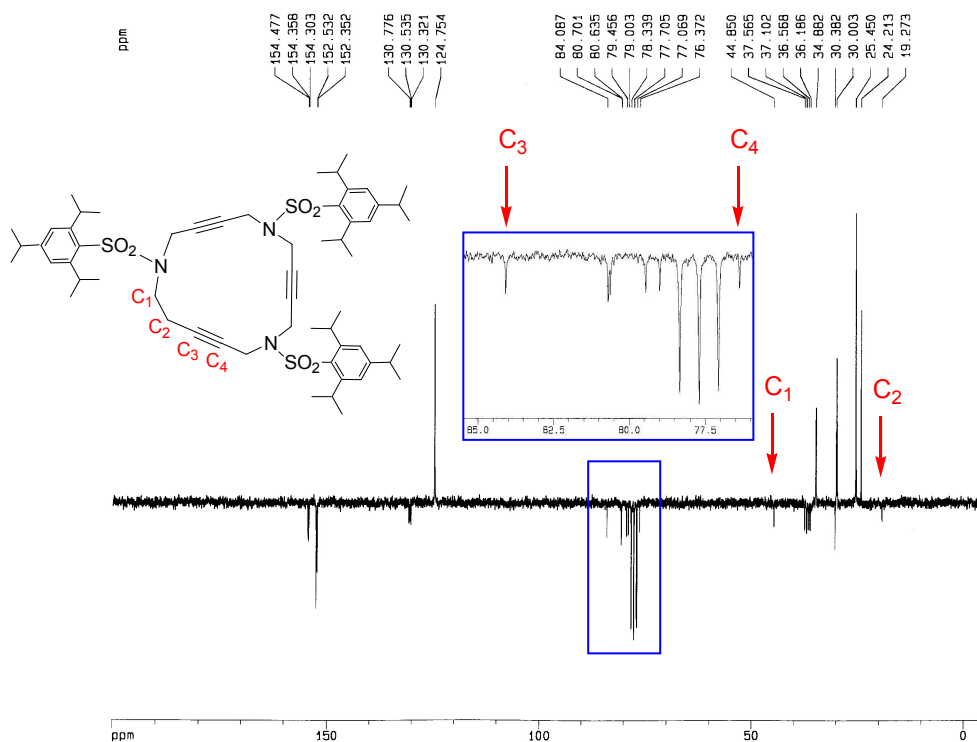
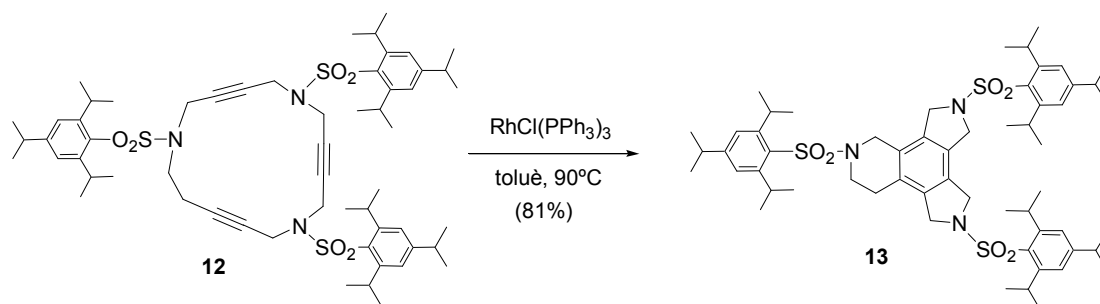


Figura 37. Espectre de ¹³C-RMN del compost **12**.

3.3.2. Reacció de cicloisomerització del macrocicle **12**.

La cicloisomerització de **12** es va dur a terme emprant el mateix sistema catalític que s'havia optimitzat pels macrocicles de quinze baules. Així doncs, **12** es va tractar amb un 5% molar de catalitzador de Wilkinson en el si de toluè a 90°C durant 28 hores. Amb aquestes condicions es va obtenir el derivat cicloisomeritzat **13** amb un 81% de rendiment (**Esquema 74**). Aquest resultat així com altres obtinguts posteriorment per S. Brun i L. Garcia en les seves tesis doctorals on han ciclomeritzat satisfactòriament macrocicles endiínics de setze i disset baules,¹⁰⁰ han servit per constatar que el sistema catalític format pel complex de Wilkinson i toluè és capaç de dur a terme satisfactòriament la cicloisomerització [2+2+2] en sistemes cíclics poliinsaturats de diverses mides. La mida dels anells fusionats al benzè no sembla que influeixi en l'efectivitat del procés en els nostres sistemes macrocíclics.

¹⁰⁰ Brun, S.; Garcia, L., González, I.; Torrent, A.; Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4339.



Esquema 74. Reacció de cicloisomerització del macrocicle **12**.

3.3.2.1. Determinació estructural del derivat **13**.

Per caracteritzar estructuralment el derivat cicloisomeritzat **13** es van utilitzar les tècniques espectroscòpiques habituals, d'entre les quals cal destacar la RMN de protó i carboni i l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS).

A l'espectre de masses es van poder detectar els pics corresponents als adductes del pic molecular: $[M+H]^+ = 1014$, $[M+Na]^+ = 1036$ i $[M+K]^+ = 1052$.

Per altra banda, comparant l'espectre de ^1H -RMN del derivat **13** amb el del seu precursor, es poden observar variacions importants (**Figura 38**). Les senyals que més varien són les que corresponen a les unitats metilèniques. En l'espectre del macrocicle, els cinc metilens que es troben al costat d'una sulfonamida i un acetilè absorbeixen en forma de singlet ample a δ 4.04 ppm, mentre que en el del derivat cicloisomeritzat aquests protons donen lloc a 3 senyals diferenciats que apareixen a δ 4.49, 4.39 i 4.12 ppm. Els altres pics metilènics corresponents a H_A i H_B es desplacen lleugerament des de δ 3.57 i 2.52 ppm fins a δ 3.49 i 2.69 ppm, respectivament.

A l'espectre de ^{13}C -RMN (**Figura 39**) els senyals que més es desplacen respecte al compost **12**, i per tant que donen més informació són els corresponents als carbonis sp^2 del nou anell de benzè format. Aquests carbonis en el producte de partida presenten hibridació sp i ressonen a δ 84.0-76.3 ppm, en canvi en el derivat cicloisomeritzat, aquests senyals apareixen a la zona aromàtica, en el rang de δ 127.4-136.1 ppm. Els senyals metilènics també varien considerablement. En el macrocicle apareixen set absorcions metilèniques: cinc agrupades a δ 36.2-37.6 ppm i dues més a δ 19.3 i 44.8 ppm. En canvi, en el derivat cicloisomeritzat només apareixen cinc absorcions en el rang de δ 52.0-26.7 ppm.

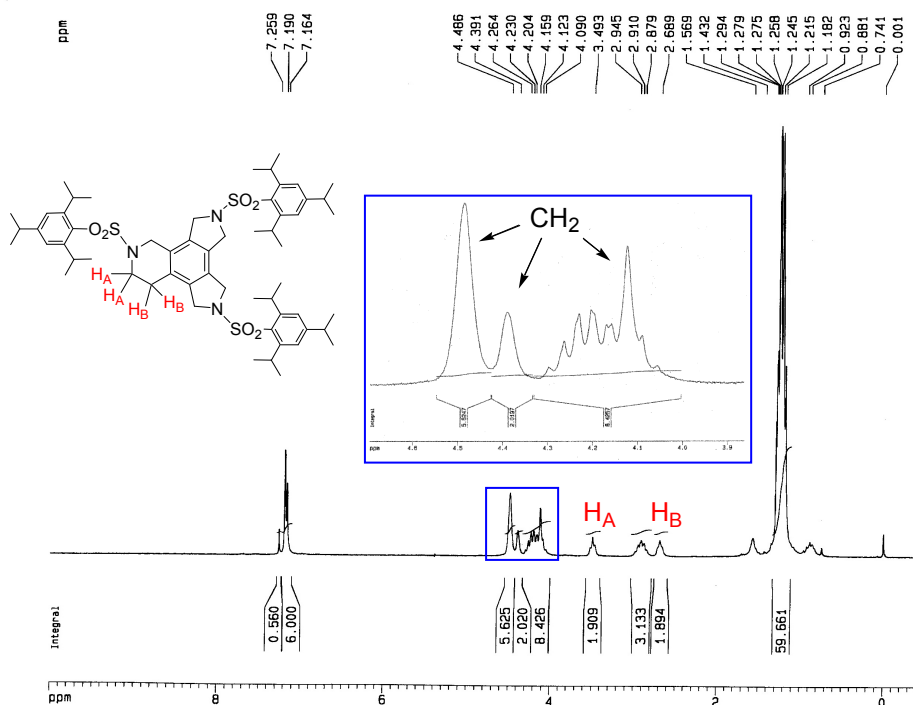


Figura 38. Espectre de ¹H-RMN de 13.

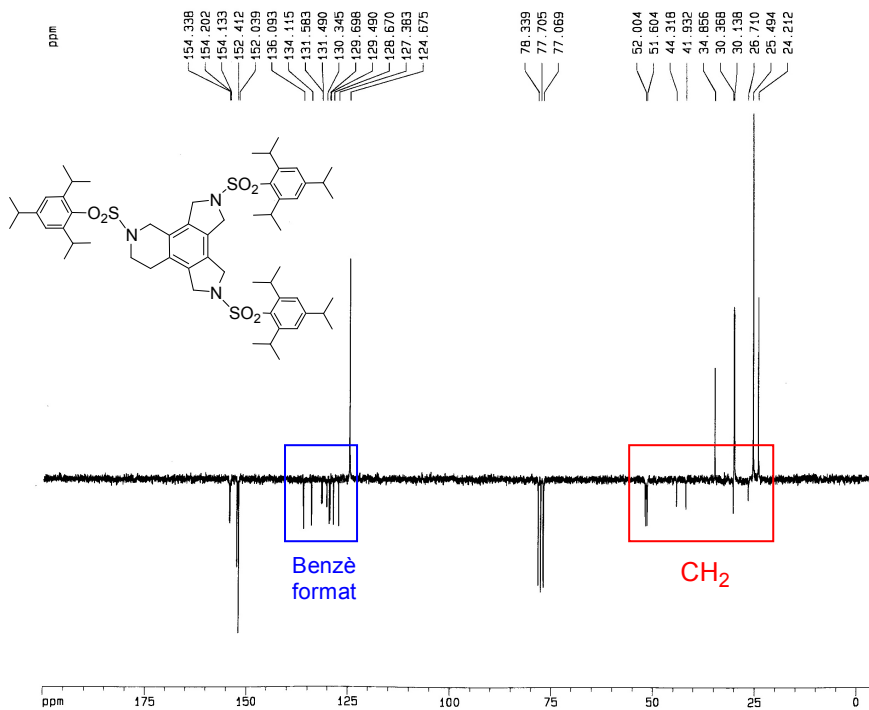


Figura 39. Espectre de ¹³C-RMN de 13.

3.4. Síntesi de macrocicles nitrogenats contenint un sistema endiínic.

En el primer capítol d'aquesta tesi s'ha explicat la transcendència que han tingut els compostos que presenten un sistema (Z)-endiínic en l'estructura després del descobriment de la reactivitat característica d'aquest tipus de sistemes i la seva potencial aplicació com a antibiòtics antitumorals. L'activitat biològica dels compostos endiínics rau en la seva habilitat per formar biradicals de tipus 1,4-didehidrobenzè mitjançant la reacció de ciclació de Bergman, essent aquests biradicals els responsables de trencar les cadenes d'ADN de les cèl·lules tumorals. Així doncs, quant més reactius siguin els endiíns envers la ciclació de Bergman, major serà la seva activitat anticarcinogènica. Un dels aspectes que es té en compte a l'hora de dissenyar endiíns amb elevada reactivitat és la rigidesa estructural. Els endiíns que tenen una energia tensional més semblant a la de l'estat de transició de la ciclació de Bergman, generalment són més reactius que aquells en que aquesta diferència energètica és major.

Aprofitant que disposavem d'uns camins de síntesi eficients per preparar macrocicles contenint diverses insaturacions, les quals confereixen certa rigidesa a la molècula, ens vam plantejar preparar els macrocicles de 19 baules, **14** i **15**, que contenen un nucli endiínic a l'estructura a més de dues altres insaturacions, o bé dos triples enllaços o bé dos dobles enllaços d'estereoquímica *trans*, i així poder estudiar la seva reactivitat envers la ciclació de Bergman. Per tal d'investigar la influència de la mida del macrocicle en la reactivitat, també es van preparar tres macrocicles de catorze baules, **16**, **17** i **18** contenint, a més del nucli endiínic, un triple enllaç o bé un doble enllaç amb estereoquímica *cis* o *trans* (**Figura 40**).

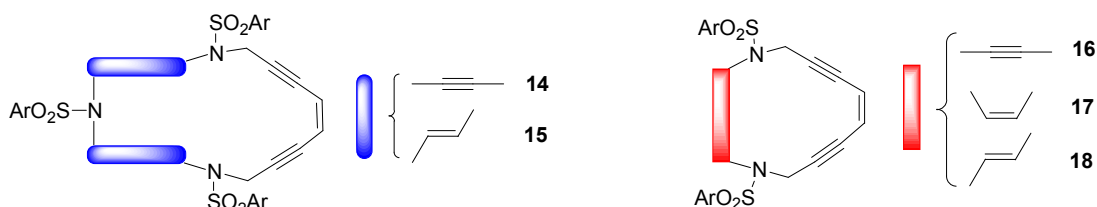
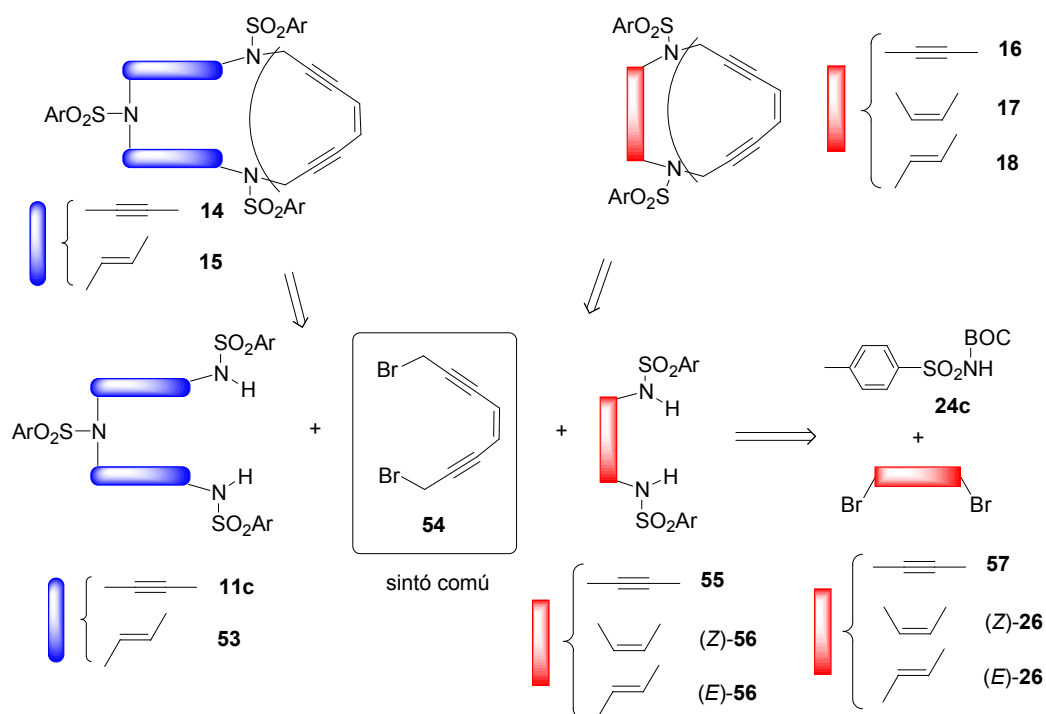


Figura 40. Azamacrocicles endiínics de dinou i catorze baules.

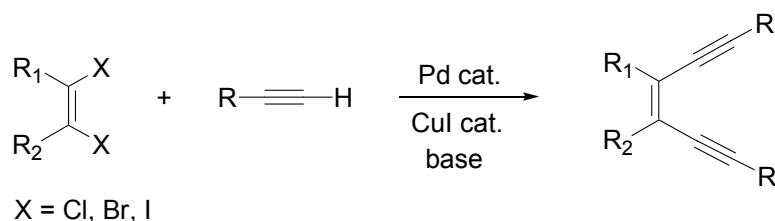
L'anàlisi retrosintètica pels cinc macrocicles endiínics **14-18** es mostra a l'**Esquema 75**. La introducció del sintó endiínic tindria lloc a través d'una ciclació entre un compost disulfonamídic que conté una (**55**, (Z)-**56** i (E)-**56**) o bé dues insaturacions (**11c** i **53**) amb 1,8-dibromo-4-octen-2,6-dí, **54**. Els compostos **55** i **56** provindrien de l'alquilació de la sulfonamida BOC-protegida **24c** amb el compostos dibromats **57** o **26**.



Esquema 75. Anàlisi retrosintètica per la preparació dels macrocicles endiínics.

3.4.1. Síntesi de (Z)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**.

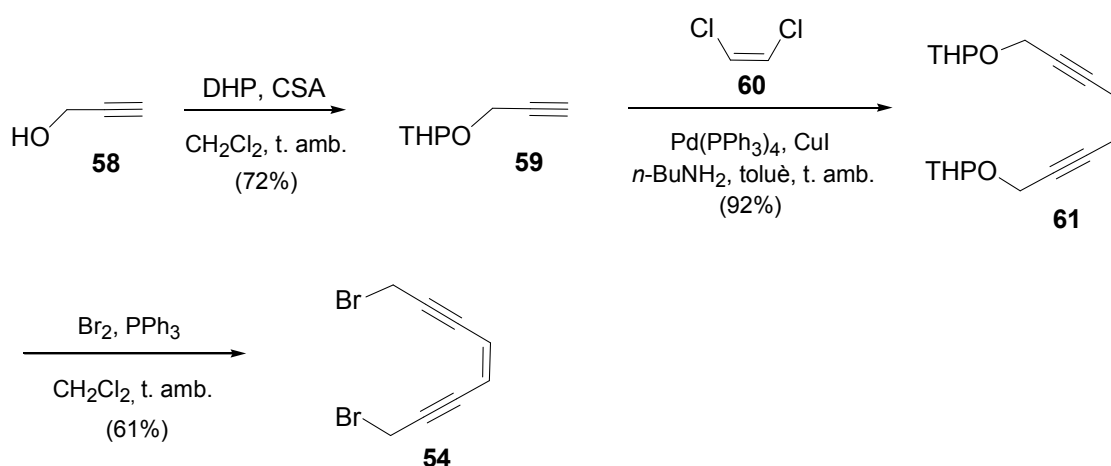
En la literatura apareixen diverses metodologies per a la construcció del sintó endiínic.^{52d} Un dels mètodes més àmpliament utilitzat per l'obtenció d'endiins consisteix en l'acoblament catalitzat per pal·ladi de dihaloalquens amb acetilens terminals, es a dir, emprant una reacció de Sonogashira (**Esquema 76**). Molts dels estudis que s'han realitzat entorn a la síntesi d'endiins, s'han basat en millorar aquest tipus de reaccions d'acoblament.



Esquema 76. Preparació de sistemes endiínics per acoblament de Sonogashira.

A l'**Esquema 77** es mostra la ruta sintètica descrita a la literatura¹⁰¹ per preparar **54**, sintó endiínic que es requereix per la preparació dels macrocicles objectiu.

¹⁰¹ König, B.; Pitsch, W.; Dix, I.; Jones, P. G. *Synthesis* **1996**, 446.

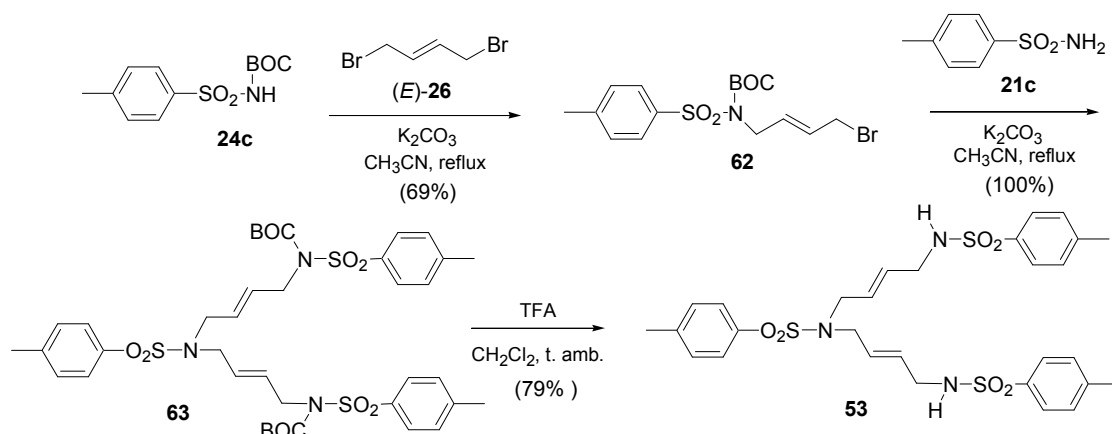


Esquema 77. Preparació del compost endiínic **54**.

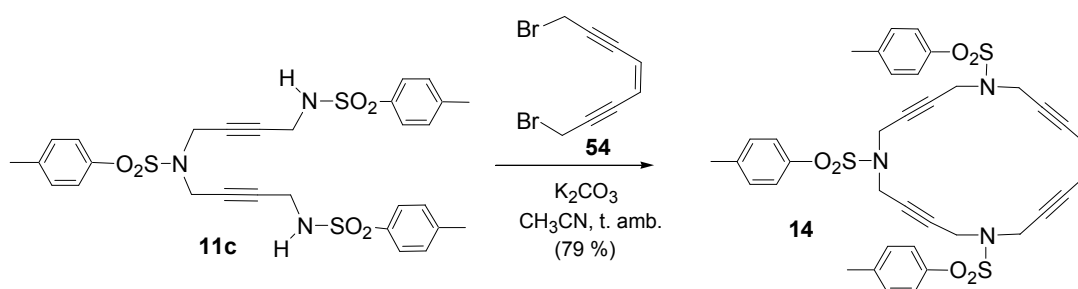
La síntesi del compost **54** s'inicià amb la protecció de l'alcohol propargílic **58** amb el grup protector tetrahidropiranyl (THP). En aquest primer pas es va tractar **58** amb un lleuger excés de 3,4-dihidro-2*H*-piran (DHP) i quantitats catalítiques d'àcid camforsulfònic (CSA) en el si de clorur de metilè i es va obtenir el derivat **59** amb un 72% de rendiment. A continuació, es va portar a terme la reacció clau de la síntesi: l'acoblament del 1,2-dicloroetilè **60** amb dos equivalents de l'acetilè terminal **59** sota catalisi per pal·ladi i coure. El corresponent acoblament sp-sp^2 de Sonogashira es va dur a terme emprant quantitats catalítiques de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i CuI en presència de butilamina en el si de toluè a temperatura ambient. El derivat endiínic 1,8-bis(tetrahidropiranyl-2-oxi)-4-octen-2,6-dií, **61**, es va obtenir amb un 92% de rendiment. La bromació de **61** es va dur a terme per tractament amb un lleuger excés de brom i trifenilfosfina en el si de clorur de metilè a temperatura ambient, aïllant-se el 1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**, amb un 61% de rendiment.

3.4.2. Preparació dels macrocicles endiínics de dinou baules, **14** i **15**.

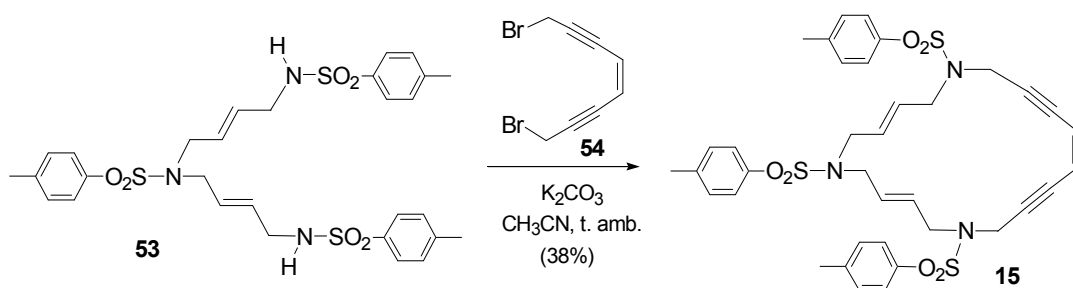
La preparació del compost **53** es va dur a terme a partir de la via sintètica descrita pels macrocicles triolefínics de quinze baules originaris del grup de recerca del Prof. Moreno-Mañas.⁹⁴ Aquesta ruta segueix la mateixa estratègia que per la preparació de l'homòleg diacetilènic **11** (**Esquema 50**). L'agent alquilant utilitzat en aquest cas és l'(*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**26**, producte assequible comercialment. Els rendiments corresponents a cada pas de síntesi es mostren a l'**Esquema 78**.

Esquema 78. Ruta sintètica per a la preparació de **53**.

Els azaendiins cíclics de dinou baules **14** i **15** es van obtenir a través de la reacció de macrociclació entre el derivat **54** i els intermedis **11c** i **53**, respectivament. Es va prendre la precaució de realitzar la reacció de tancament d'anell a temperatura ambient per tal d'evitar que els macrocicles endiínics poguessin cicloaromatitzar a l'escalfar al mateix temps que s'anaven formant. Així doncs, el compost **11c** es va fer reaccionar amb un lleuger excés del dibromoderivat **54** en presència de carbonat potàssic com a base i acetonitril a temperatura ambient. D'aquesta manera es va obtenir el macrocicle **14** amb un 79% de rendiment (**Esquema 79**).

Esquema 79. Síntesi del macrocicle **14**.

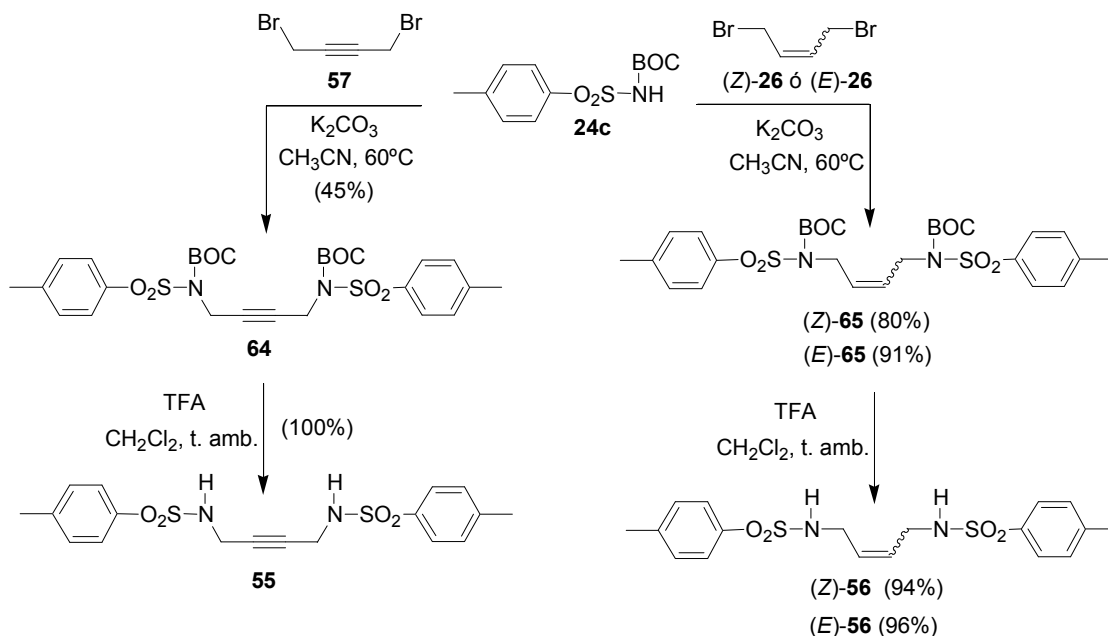
Les mateixes condicions de reacció es van emprar per la ciclació del derivat **53** donant lloc al macrocicle **15** amb un 38% de rendiment (**Esquema 80**).

Esquema 80. Síntesi del macrocicle **15**.

El rendiment global de cinc passos va ser del 23% pel macrocicle **14** i del 21% pel macrocicle **15**.

3.4.3. Preparació dels macrocicles endiínics de catorze baules, **16**, **17** i **18**.

Per la preparació dels macrocicles endiínics de 14 baules **16**, **17** i **18** prèviament es van haver de preparar els intermedis **55**, (Z)-**56** i (E)-**56**. A l'**Esquema 81** es representen les dues etapes que constitueixen cadascuna de les rutes sintètiques emprades.

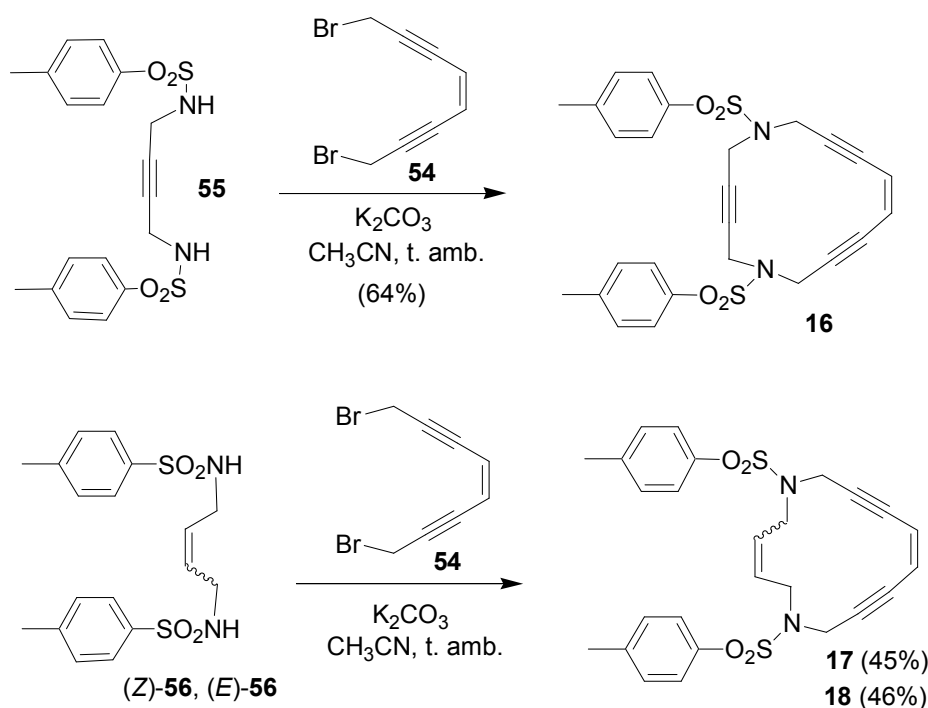


Esquema 81. Preparació dels intermedis **55**, (Z)-**56** i (E)-**56**.

La síntesi del derivat **55** s'inicià fent reaccionar la sulfonamida BOC-protegida **24c** amb mig equivalent del dibromoderivat **57**, emprant carbonat potàssic com a base i acetonitril a 60°C. Així, es va obtenir el compost **64**, que conté una cadena acetilènica substituïda amb un grup sulfonamida per cada extrem, amb un rendiment del 45%. En el segon pas de la síntesi es van eliminar els grups protectors de **64** amb un excés d'àcid trifluoroacètic en diclorometà a temperatura ambient, generant-se el compost desitjat **55** amb rendiment quantitatiu.

La síntesi dels derivats olefínics **56** amb estereoquímica *cis* i *trans* segueix el mateix esquema sintètic emprat per **55** (**Esquema 81**). En aquest cas es va utilitzar el compost **26** amb estereoquímica *cis* o *trans*. La desprotecció dels intermedis **65** dona lloc als derivats (Z)-**56** i (E)-**56** amb rendiments del 94% i 96% respectivament.

La preparació dels macrocicles **16**, **17** i **18** es va realitzar per ciclació del derivat dibromat endiínic **54** amb les respectives bisulfonamides **55** i **56** en presència de K_2CO_3 i acetonitril a temperatura ambient. A l'**Esquema 82** es mostren els rendiments obtinguts en cada cas.



Esquema 82. Preparació dels macrocicles endiínics **16**, **17** i **18**.

El rendiment global de quatre passos va ser del 29, 34 i 40% pels macrocicles **16**, **17** i **18**, respectivament.

3.4.4. Determinació estructural dels macrocicles endiínics 14-18.

La caracterització estructural dels macrocicles endiínics de dinou baules, **14** i **15**, i dels de catorze baules **16-18**, es va realitzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com són la RMN de protó i carboni i l'espectrometria de masses (ESI-MS). A més, els cinc macrocicles van donar anàlisis elementals correctes i les seves estructures van ser confirmades mitjançant anàlisi per difracció de raigs-X.

L'espectre de masses de cadascun dels cinc macrocicles va mostrar el corresponent pic molecular (**Taula 11**).

Els cinc macrocicles presenten un alt grau de simetria que simplifica substancialment els espectres de RMN obtinguts. En els espectres de ^1H -RMN dels cinc macrocicles endiínics sintetitzats (**Taula 11**) hi apareix un singlet en el rang de δ 5.40-5.68 ppm corresponent als dos protons olefínics equivalents de la unitat endiínica fet que corrobora la presència d'aquesta unitat en cadascun dels macrocicles. Els altres protons olefínics presents en les estructures dels macrocicles **15**, **17** i **18** absorbeixen dins del rang de δ 5.42-5.87 ppm. Per altra banda, els grups metilènics units al sistema endiínic ressonen al voltant de δ 4.04-4.23 ppm mentre que els altres metilens apareixen a camps més alts (δ 3.65–4.02 ppm).

Taula 11. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **14-18**.

| Macrocicle | ESI-MS (<i>m/z</i>) | ¹ H-RMN δ (ppm) | | ¹³ C-RMN δ (ppm) | | | | |
|------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|-----------|----------------|
| | | -CH ₂ - | -CH=CH- | -CH ₂ - | -C≡C- | -CH=CH- | | |
| 14 | 714 [M+H] ⁺ | 3.81 (4H) | 5.55 (2H) | 36.9 | 79.0 | 120.8 | | |
| | 731 [M+NH ₄] ⁺ | 3.99 (4H) | | 37.6 | 79.1 | | | |
| | 736 [M+Na] ⁺ | 4.04 (4H) | | 37.9 | 83.6 ^a | | | |
| | 752 [M+K] ⁺ | | | | 89.6 ^a | | | |
| 15 | 718 [M+H] ⁺ | 3.65 (4H) | 5.40 (2H) ^a | 37.3 | 79.5 | 119.8 ^a | | |
| | 740 [M+Na] ⁺ | 3.75 (4H) | 5.42-5.60 (2H) | 48.1 | 84.2 | 133.6 | | |
| | 756 [M+K] ⁺ | 4.14 (4H) | 5.60-5.78 (2H) | 51.7 | 89.6 | | | |
| 16 | 493 [M+H] ⁺ | 4.02 (4H) | 5.68 (2H) | 38.5 | 79.5 | 121.1 | | |
| | 510 [M+NH ₄] ⁺ | | | 39.0 | 83.8 ^a | | | |
| | 515 [M+Na] ⁺ | | | | 90.4 ^a | | | |
| | 531 [M+K] ⁺ | | | | | | | |
| 17 | 495 [M+H] ⁺ | 3.96 (4H) | 5.53 (2H) ^a | 37.5 | 84.1 | 122.0 ^a | | |
| | 512 [M+NH ₄] ⁺ | | | 43.3 | 90.1 | 130.0 | | |
| | 517 [M+Na] ⁺ | | | | | | 4.23 (4H) | 5.57 (2H) |
| | 533 [M+K] ⁺ | | | | | | | |
| 18 | 495 [M+H] ⁺ | 3.79-3.83 (4H) | 5.63 (2H) ^a | | | | 39.1 | 83.2 |
| | 512 [M+NH ₄] ⁺ | | | 50.8 | 91.3 | 129.8 | | |
| | 517 [M+Na] ⁺ | | | | | | 4.14 (4H) | 5.80-5.87 (2H) |
| | 533 [M+K] ⁺ | | | | | | | |

^asenyal corresponent al nucli endiínic.

Els espectres de ¹³C-RMN també van ajudar a confirmar la incorporació de la unitat endiínica a l'estructura. Els carbonis acetilènics corresponents a aquesta part de la molècula donen lloc a dos pics a δ ~ 84 i 90 ppm mentre que el senyal de l'olefina apareix dins del rang de δ 120.9-122.0 ppm. A camps més alts (δ 36.9–51.7 ppm), hi apareixen els pics assignats als carbonis metilènics.

La determinació estructural dels macrocicles **14-18** es va completar amb la tècnica de difracció de raigs-X. Aquesta tècnica, a més de confirmar l'estructura de cadascun dels macrocicles, va permetre mesurar la distància entre els carbonis acetilènics terminals del nucli endiínic (anomenada distància *cd*). Tal i com s'ha explicat al primer capítol, aquesta distància s'ha considerat un paràmetre relacionat amb la reactivitat de ciclació dels endiïns. Nicolaou va postular que per tal que un endií cicloaromatitzi a temperatura ambient, la seva distància *cd* s'ha de trobar dins del rang de 3.2-3.3 Å.⁵³

A la **Figura 41** i a la **Figura 42** s'hi poden observar, a tall d'exemple, els diagrames ORTEP dels macrocicles **14** i **17**. A partir d'aquestes estructures es va observar que el sistema endiínic

3. Resultats i discussió

es manté pràcticament coplanar presentant un angle dihedre de 1.02° i 2.37° , respectivament. El valor de la distància cd mesurat és d'aproximadament 4.46 \AA , pel macrocicle **14** i de 4.097 \AA pel macrocicle **17**. Aquestes distàncies s'allunyen significativament del valor postulat per Nicolaou. Aquest resultat està en concordança amb el fet que els macrocicles **14-18** siguin estables a temperatura ambient en dissolució i en estat sòlid.

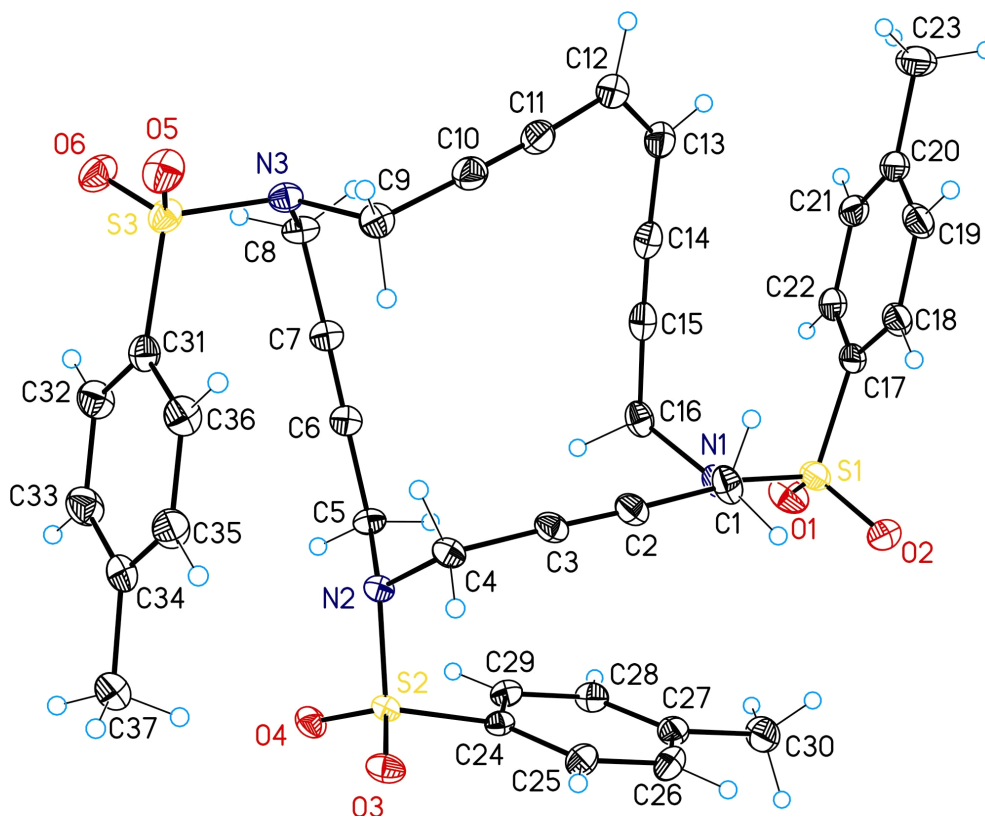


Figura 41. Diagrama ORTEP de l'estructura del macrocicle **14**.

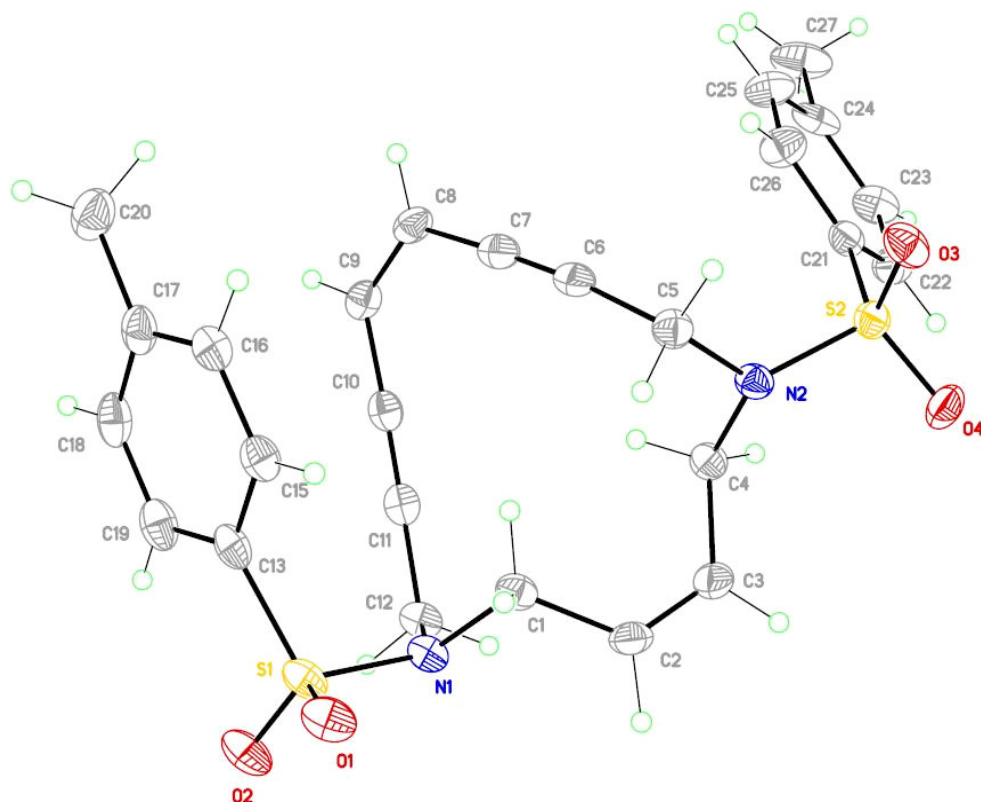


Figura 42. Diagrama ORTEP de l'estructura del macrocicle **17**.

A la **Taula 12** s'hi mostren els valors dels angles dihedres i distàncies *cd* mesurats pels cinc macrocicles. El macrocicle **16** va cristal·litzar donant lloc a dues estructures amb conformacions espacials diferents entre si, presentant cadascuna d'aquestes estructures un valor de distància *cd* i d'angle dihedre diferent.

Taula 12. Distàncies *cd* i angles dihedres pels endiïns **14-18**.

| Macrocicle | Distància <i>cd</i> (Å) | Angle dihedre (°) |
|------------|-------------------------|-------------------|
| 14 | 4.46 | 1.02 |
| 15 | 4.52 | 0.57 |
| 16 | 4.19/4.29 | 1.52/0.50 |
| 17 | 4.10 | 2.37 |
| 18 | 4.01 | 1.36 |

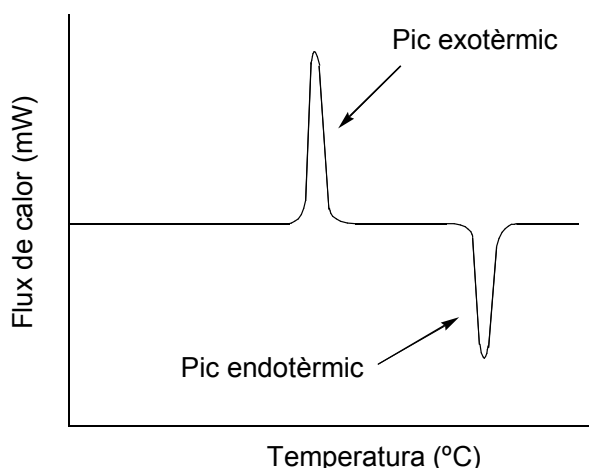
3.4.4.1. Estudi de la reactivitat dels macrocicles endiínics 14-18.

Un cop vam tenir sintetitzats i caracteritzats els cinc macrocicles, vam decidir estudiar la seva reactivitat tèrmica envers la ciclació de Bergman en dissolució de toluè a 110°C en presència de l'agent donador de radicals 1,4-ciclohexadiè (CHD). En cap cas es va observar la formació del derivat cicloaromatitzat corresponent. A excepció del macrocicle **15**, el qual va descomposar en les condicions de reacció, els altres endiíns es van recuperar inalterats després de 24 hores d'escalfament.

Una tècnica habitualment utilitzada per a l'estudi de la ciclació de Bergman de sistemes endiínics és la calorimetria diferencial de rastreig (DSC, acrònim anglès *Differential Scanning Calorimetry*).¹⁰² La DSC es una tècnica termoanalítica que mesura el flux de calor necessari per a mantenir una diferència de temperatura nul·la entre una mostra i una substància de referència inerta quan aquestes són sotmeses a un programa de temperatura.

Durant el transcurs d'un experiment de DSC, la substància estudiada pot patir transformacions físiques o químiques a mesura que la temperatura augmenta amb el temps. En cas que aquests processos siguin endotèrmics, l'instrument calorimètric subministra la quantitat de calor requerida a la mostra perquè mantingui la mateixa temperatura que la referència. Un exemple d'aquest tipus de procés és la fusió d'una substància sòlida. En el cas que es produeixi un procés exotèrmic, per exemple una cristallització, la quantitat de calor que l'aparell subministrarà a la mostra serà menor que per la referència. Com a resultat d'un experiment DSC s'obté una gràfica (termograma) en la qual s'hi representa el flux de calor intercanviat enfront de la temperatura d'escombrat. A la **Gràfica 1** s'hi pot observar un exemple de termograma en el qual hi apareix un pic associat a un procés endotèrmic i un associat a un procés exotèrmic. La reacció de Bergman que té lloc en els endiíns es tracta d'un procés exotèrmic i per tant mitjançant aquesta tècnica es pot conèixer la temperatura a la qual té lloc aquesta transformació en estat sòlid per un programa de temperatura donat.

¹⁰² Per la base teòrica de la tècnica, veure: (a) Clas, S.- D.; Dalton, C. R.; Hancock, B. C. *Pharm. Sci. Technol. Today* **1999**, 2, 311. (b) Höhne, G. W. H.; Hemminger, W. F.; Flammersheim, H.- J. *Differential Scanning Calorimetry* 2a edició, Berlin, **2003**. (c) L'vov, B. V. *Thermal Decomposition of Solids and Melts: New thermochemical Approach to the Mechanism, Kinetics and Methodology*, Springer, Berlin, **2007**. Per alguns exemples d'anàlisi calorimètrica d'endiíns mitjançant DSC, veure: König, B.; Rütters, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3501 i referències: 59, 60, 63, 69, 70 d'aquesta tesi.



Gràfica 1. Exemple d'un termograma obtingut mitjançant DSC.

Així doncs, es va establir una col·laboració amb el Dr. Pere Roura del *Grup de Recerca de Materials i Termodinàmica* (GRMT) del departament de física de la UdG, grup expert en DSC, per tal de dur a terme l'anàlisi tèrmica mitjançant DSC del cinc macrocicles endiínics sintetitzats. A la **Taula 13** es mostra un resum de les temperatures de ciclació trobades i les distàncies *cd* mesurades a partir de les estructures de raigs-X.

Taula 13. Temperatures de ciclació i distàncies *cd* pels cinc macrocicles.

| Macrocycle | Temperatura Ciclació (°C) | Punt de fusió (°C) | Distància <i>cd</i> (Å) |
|------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 14 | 166 | 162-163 | 4.46 |
| 15 | ^a | 168-170 | 4.52 |
| 16 | 179 | 173-174 | 4.19/4.29 |
| 17 | 142 | 148-149 | 4.10 |
| 18 | 179 | 177-178 | 4.01 |

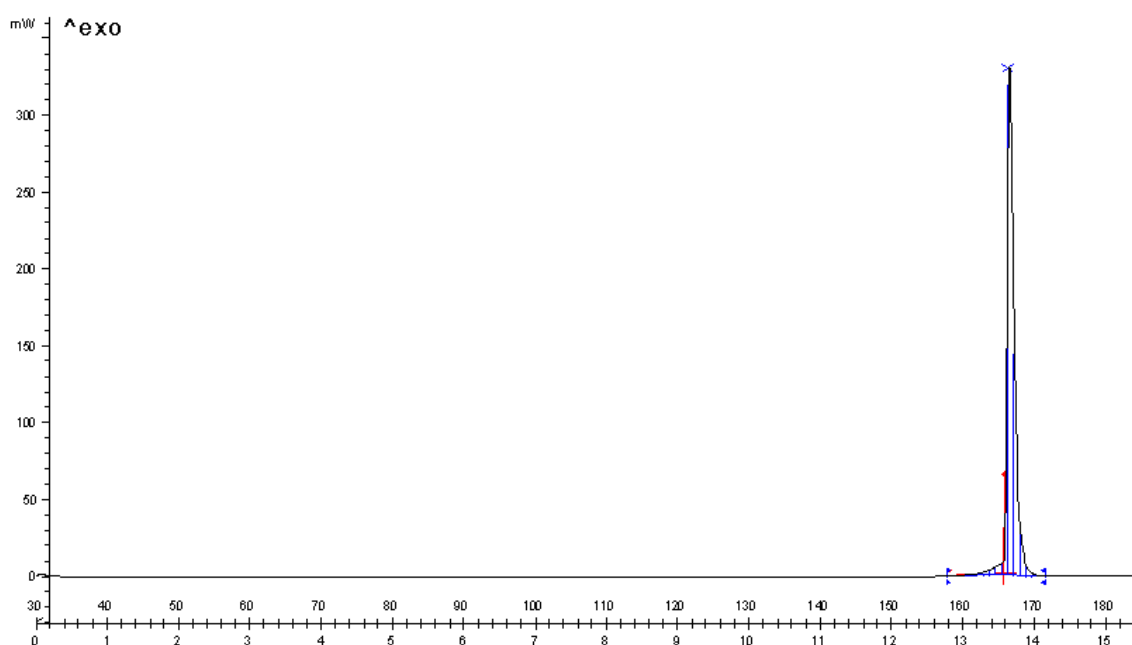
^a En aquesta mostra es va detectar un pic exotèrmic a 190°C atribuït a una descomposició.

Els macrocicles **14-18** van ser sotmesos a un programa de temperatura, començant a 30°C i escalfant a una velocitat de 10°C/min fins a 200 o 300°C, depenent de la mostra. En els termogrames obtinguts per cadascun dels macrocicles es va detectar una banda exotèrmica corresponent a una transformació estructural. Un segon cicle d'escalfament amb absència de senyals tèrmics va servir per constatar que les bandes detectades corresponen a processos irreversibles i no a processos físics reversibles. Per descartar l'opció de que aquests pics poguessin correspondre a processos de descomposició, es va pesar la mostra abans i després de cada experiment sense observar-se pèrdua de massa excepte pel macrocicle **15**. Per tant, els pics exotèrmics detectats en els macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** es van poder assignar al procés de cicloaromatització de Bergman. En canvi, la banda observada pel macrocicle **15**, al tenir

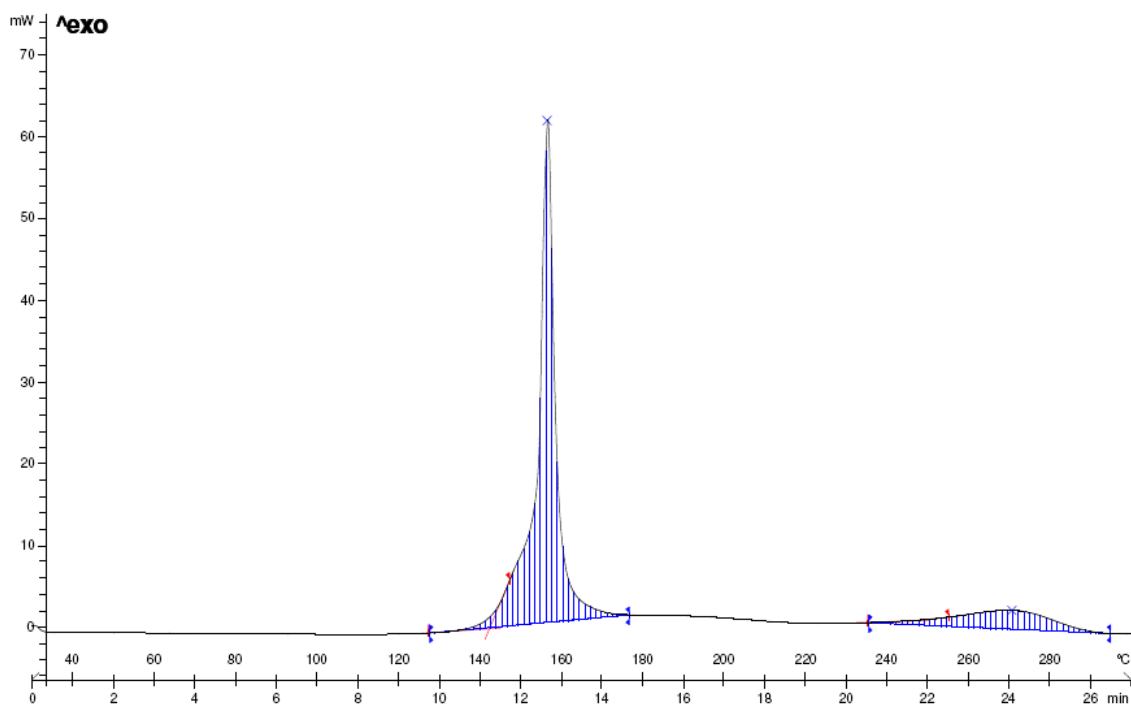
3. Resultats i discussió

associada una pèrdua de massa, es va assignar a un procés de descomposició. La inestabilitat del macrocicle **15** s'adiu amb les proves realitzades en solució. Així doncs, la temperatura de ciclació de Bergman que es va obtenir pels macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** mitjançant aquesta tècnica es troba en el rang de 142-179°C, essent el macrocicle **17** el que presentava una temperatura de ciclació més baixa i **16** i **18** els de temperatura de ciclació més elevada. Paral·lelament, es va determinar la temperatura de fusió de cadascun dels cinc macrocicles endiínics mitjançant un aparell de punt de fusió convencional observant-se que la fusió dels macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** i la respectiva ciclació de Bergman tenien lloc a temperatures molt semblants (**Taula 13**). Aquest fet indica que la ciclació dels macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** es produeix a mesura que té lloc la fusió dels mateixos i per tant la temperatura de la ciclació de Bergman d'aquests macrocicles està influenciada pel corresponent procés de fusió.

A tall d'exemple, a les **Gràfiques 2 i 3** es mostren els termogrames obtinguts pels macrocicles **14** i **17**, respectivament.



Gràfica 2. Termograma obtingut pel macrocicle **14** mitjançant DSC.



Gràfica 3. Termograma obtingut pel macrocicle **17** mitjançant DSC.

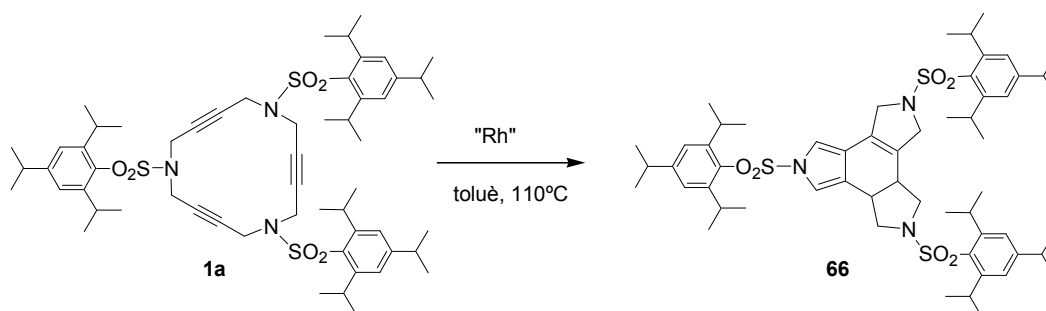
Si ens fixem en els valors de distància cd que apareixen a la **Taula 13**, podem veure que aquests s'allunyen significativament dels valors postulats per Nicolaou perquè tingui lloc una ciclació de Bergman a temperatura ambient (3.2.-3.3Å). Aquest fet explicaria l'elevada temperatura a la qual cal escalfar les mostres perquè la reacció tingui lloc. Per altra banda, si es comparen els valors de distància cd mesurats pels macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** amb les temperatures de ciclació corresponents, es detecta que la distància cd no correlaciona amb la reactivitat en els nostres macrocicles, ja que el macrocicle **18** és el que presenta la distància cd més curta però la seva temperatura de ciclació és la més elevada. Aquest resultat pot ser explicat pel fet que les temperatures de la ciclació dels macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** determinades per DSC es veuen condicionades pels respectius processos de fusió i no correlacionen amb els paràmetres estructurals.

Els resultats d'aquest treball han estat publicats en la revista *Synlett* a l'any 2006.¹⁰³

¹⁰³ González, I.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J.; Roura, P. *Synlett* **2006**, 3041.

3.5. Estudi de la reactivitat de **1a** i **3a** en absència de catalitzador.

Un dels objectius que s'ha perseguit en el grup de recerca objecte d'altres tesis doctorals ha estat la utilització de complexos basats en metalls de transició com a catalitzadors fàcilment recuperables i reutilitzables. En el cas de les reaccions de cicloisomerització, aquest objectiu es va assolir parcialment amb la utilització de les sals fosfes com a medis de reacció. El fet que no s'aconseguís mantenir totalment l'activitat del sistema catalític, va fer que busquéssim altres catalitzadors que fossin més fàcils de recuperar i reutilitzar. En un intent d'emprar un complex de rodi(I) carbènic ancorat a sílice, catalitzador cedit per la Dra. Pleixats de la UAB,¹⁰⁴ com a catalitzador per a la cicloisomerització es va tractar el macrocicle triacetilènic **1a** amb el catalitzador de Rh i en el si de toluè a reflux. Com a producte de la reacció en comptes d'obtenir-se el derivat aromatitzat **4a** s'obtenia un isòmer constitucional d'aquest, el derivat **66** (**Esquema 83**). Si ens fixem en l'estructura de **66**, aquesta conté dos dobles enllaços en un dels anells nitrogenats de cinc baules formant un anell de pirrole i una tercera olefina en l'anell central, mentre que en el derivat **4a**, les tres olefines es troben en l'anell central de sis membres formant un benzè. Aquest canvi en la reactivitat dels macrocicles ens va fer sospitar que aquests catalitzadors no eren suficientment actius per a dur a terme la reacció de ciclotrimerització [2+2+2], i que el metall podia no intervenir en el procés. Per tal de confirmar aquesta hipòtesi es va escalfar el macrocicle **1a** a reflux de toluè en absència de metall. En aquest cas, es va obtenir novament el derivat **66** amb un 30% de rendiment.

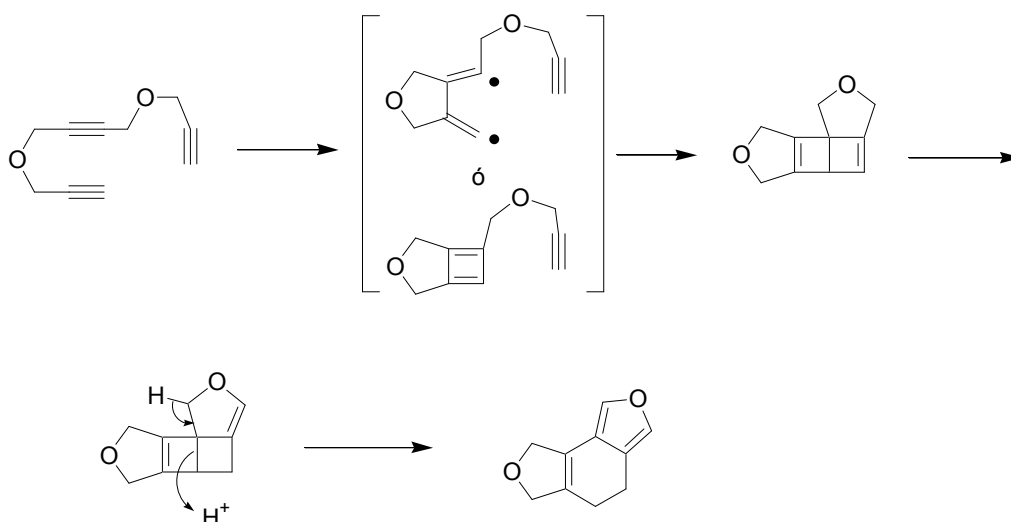


Esquema 83. Reacció del macrocicle **1a**.

Buscant casos similars a la literatura, vam trobar un estudi publicat per Ley i col·l.¹⁰⁵ en que s'investigava la reactivitat de diversos sistemes triïnics a 200°C emprant irradiació per microones i, com en el nostre cas, en absència de catalitzador. En aquest estudi, es va observar que per la majoria de substrats s'obtenia el derivat aromàtic que és habitual en les reaccions catalitzades per metalls, però per determinats triïns es va detectar la formació de derivats anàlegs a **66**. Aquests autors van proposar que la reacció podia tenir lloc a través del mecanisme mostrat a l'**Esquema 84**.

¹⁰⁴ Trilla, M. Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, 2008.

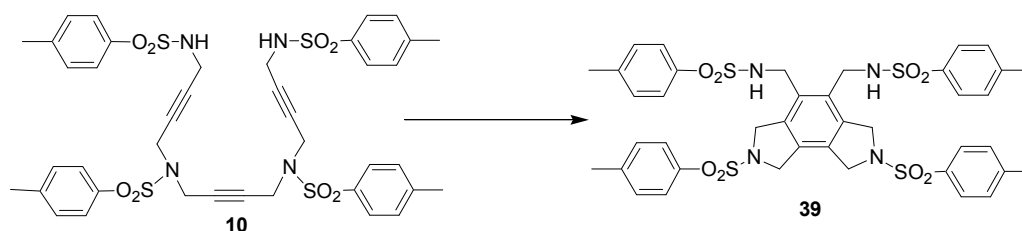
¹⁰⁵ Saaby, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3365.



Esquema 84. Mecanisme proposat per Ley per l'obtenció de derivats furànics.

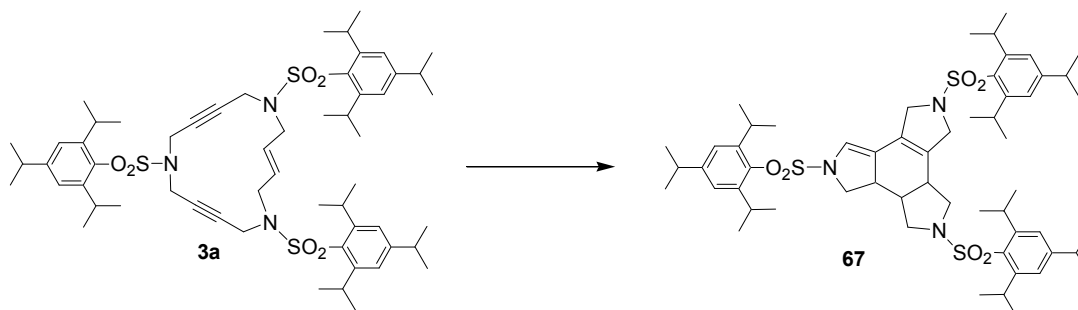
Per tal de determinar si el mecanisme de reacció transcorria a través d'un mecanisme radicalari, tal i com postulava Ley, vam decidir emprar 1,4-ciclohexadiè (CHD). En cas que durant la reacció es generés el biradical de l'**Esquema 84**, aquest seria atrapat mitjançant un radical hidrogen subministrat pel CHD. Així, es va assajar la reacció de **1a** en toluè a reflux en presència d'un gran excés de CHD. En aquestes condicions es va aconseguir millorar el rendiment del compost **66** fins al 77%. Aquest fet, ens va fer pensar que possiblement el mecanisme havia d'implicar la formació de radicals.

En l'estudi que va realitzar Ley s'empraven triàquins oberts com a substrats, els quals en la majoria de casos donaven lloc als derivats benzènics corresponents. Com que en el grup es disposava del compost triínic obert **10**,^{86a} vam decidir estudiar la reactivitat d'aquest en absència de catalitzador, tal com havíem fet amb el macrocicle **1a** (**Taula 14**). Així, vam escalfar el compost **10** en toluè a reflux en presència i en absència de CHD i en tots dos casos únicament vam aconseguir recuperar el substrat de partida inalterat (entrades 1 i 2). Al tractar-se d'un substrat obert, els quals solen ser menys reactius, vam pensar que probablement la temperatura de reflux del toluè no era suficient perquè es donés la reacció i a continuació vam assajar la reacció en DMF a 150°C. Quan es va provar la reacció en absència de CHD, únicament es van obtenir productes de descomposició (entrada 3), mentre que en presència del donador de radicals, es va obtenir un 28% de rendiment del producte benzènic **39** (entrada 4). Aquest resultat era coherent amb els resultats obtinguts per Ley i semblava indicar que el fet que el compost **1a** fos macrocíclic influïa en el tipus de producte que es formava.

Taula 14. Cicloisomerització de **10** en absència de metall.

| Entrada | Condicions de reacció | Temps de reacció (h) | Producte |
|---------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1 | Toluè, reflux | 25 | 10 |
| 2 | CHD, toluè, reflux | 32 | 10 |
| 3 | DMF, 150°C | 32 | Descomposició |
| 4 | CHD, DMF, 150°C | 24 | 39 (28% rend.) |

Per tal de continuar estudiant la reacció de cicloisomerització en absència de catalitzador i intentar aconseguir més evidències de la formació de radicals durant el transcurs de la reacció, vam decidir estudiar la reactivitat del macrocicle **3a** (Taula 15). Novament, quan aquest compost es va escalfar a reflux de toluè en absència de metall, es va obtenir un compost diferent al que es forma en presència del catalitzador de Wilkinson. En aquest cas, es va obtenir el compost **67** que conté un anell de dihidropirrole amb un rendiment del 45% (entrada 1). De la mateixa manera que amb el macrocicle **1a**, quan es va dur a terme la reacció en presència de CHD, el rendiment va augmentar considerablement fins al 76% (entrada 2). També es va assajar la reacció en DMF a 150°C, sense observar-se cap canvi en el rendiment obtingut, però sí en el temps de reacció, el qual es va reduir fins a la meitat (entrada 3).

Taula 15. Cicloisomerització del macrocicle **3a** en absència de metall.

| Entrada | Condicions de reacció | Temps de reacció (dies) | Rend. (%) |
|---------|-----------------------|-------------------------|-----------|
| 1 | Toluè, reflux | 6 | 45 |
| 2 | CHD, toluè, reflux | 6 | 76 |
| 3 | CHD, DMF, 150°C | 3 | 75 |

Amb aquestes dades experimentals a les mans, les quals ens portaven a pensar en l'existència d'un mecanisme radicalari, vam decidir aprofundir més en l'estudi mecanístic d'aquesta reacció de cicloisomerització mitjançant la tècnica de ressonància paramagnètica electrònica i estudiar la cinètica de la reacció mitjançant calorimetria diferencial de rastreig, estudis que detallarem després de descriure la determinació estructural dels productes obtinguts.

3.5.1. Determinació estructural de **66** i **67**.

Els compostos **66** i **67** van ser caracteritzats mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, com són l'espectrometria de masses d'alta resolució amb ionització per *electrospray* (ESI-HRMS) i la RMN de protó i carboni. A més, per tal de realitzar l'assignació dels senyals així com per conèixer la posició de les insaturacions en l'estructura ens vam ajudar d'experiments de correlació $^1\text{H}/^1\text{H}$ i $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

A l'espectre d'ESI-MS d'alta resolució dels compostos **66** i **67** es van detectar els pics corresponents als adductes amb protó, sodi i potassi. Aquestes dades ens van servir per saber que els nous productes generats són isòmers constitucionals dels precursors corresponents.

Els compostos **66** i **67** no contenen cap element de simetria en l'estructura i això es veu reflectit en els seus espectres de ^1H i ^{13}C -RMN, els quals presenten un elevat nombre de senyals de difícil assignació. Per tal de poder caracteritzar aquests dos compostos ens vam ajudar dels espectres de correlació $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY i NOESY i $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC i HMBC. A continuació s'explicarà com es van realitzar les assignacions dels protons dels espectres de RMN de protó i de carboni. Començarem pel compost **66**.

A l'espectre de protó (**Figura 43**) s'observen dues senyals en forma de singlet a δ 6.79 i 6.88 ppm, els quals, per desplaçament químic són atribuïbles a H_1 o H_{12} . A $\delta \sim 3.0\text{-}4.3$ ppm és on apareixen tots els protons alifàtics de tipus CH i CH_2 corresponents a l'esquelet tetracíclic fusionat. Mitjançant l'espectre HSQC es va determinar que els senyals a δ 3.02 i 3.68 ppm i a δ 3.02 i 3.74 ppm, són atribuïbles a protons metilènics diastereotòpics ja que cadascuna d'aquestes parelles de protons correlacionen amb un mateix senyal de carboni. Els senyals a δ 4.09 ppm i a δ 4.28 ppm també corresponen a metilens amb protons diastereotòpics, però en aquest cas els dos protons metilènics presenten un desplaçament químic idèntic. Per altra banda, els senyals a δ 3.17 i 3.60 ppm corresponen als dos protons H_7 i H_{10} units a carbonis terciaris ja que cadascun d'aquests únicament correlaciona amb un carboni. En aquest cas,

3. Resultats i discussió

l'espectre NOESY ens va servir per assignar aquests dos senyals. El senyal a δ 3.60 ppm correlaciona amb un dels protons pirròlics, concretament el de δ 6.88 ppm. L'únic C-H proper a l'espai a un protó pirròlic és H_{10} que per tant s'assigna al senyal a δ 3.60 ppm i el senyal a 6.88 ppm correspon per tant a H_{12} . Així doncs, els altres senyals a δ 3.17 ppm i a δ 6.79 ppm s'assignen a H_7 i H_1 , respectivament.

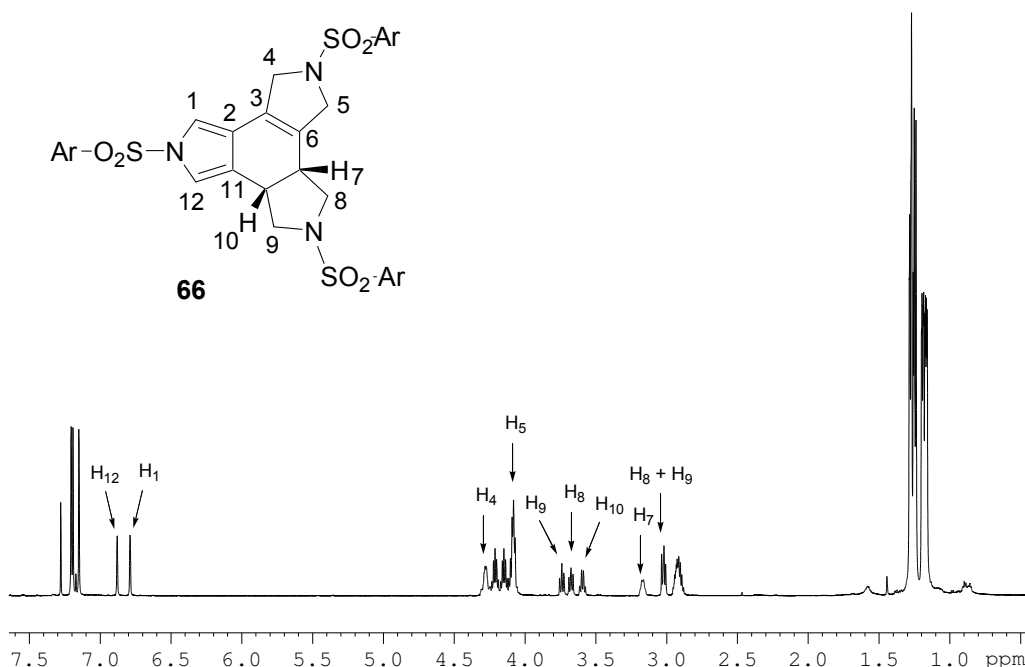


Figura 43. Espectre de ^1H -RMN del compost **66**.

A l'espectre COSY el senyal H_{10} correlaciona amb els protons metilènics que apareixen a δ 3.02 i 3.68 ppm, els quals són atribuïbles a H_9 . Tal com era d'esperar, H_{10} també s'acobla amb el senyal corresponent a H_7 , ja que aquests dos protons estan units a carbonis enllaçats entre si. Finalment, H_7 s'acobla amb els senyals metilènics a δ 3.02 i 3.74 ppm, assignables a H_8 .

L'espectre NOESY va permetre assignar els altres dos senyals metilènics. El senyal H_7 correlaciona amb el pic a δ 4.09 ppm, assignable a H_5 . Així, l'altre senyal a δ 4.28 ppm s'atribueix a H_4 .

L'assignació dels carbonis de tipus CH_2 i CH (**Figura 44**) del sistema tetracíclic fusionat es va realitzar mitjançant l'espectre HSQC. Així, tots els carbonis que estan units a hidrògens es van assignar mitjançant HSQC. L'assignació dels carbonis quaternaris olefínics C_2 , C_3 , C_6 i C_{11} es va obtenir de l'espectre HMBC. Així, el pic que apareix a δ 121.8 ppm correlaciona amb H_9 i per tant, es pot atribuir a C_{11} ja que és l'únic carboni quaternari que es troba a menys de quatre enllaços de H_9 . Seguint el mateix raonament, el pic a δ 129.8 ppm s'assigna a C_6 ja que correlaciona amb H_8 . Per altra banda, la correlació existent entre H_{12} i el senyal a δ 117.6 ppm ens indica que aquest darrer correspon a C_2 . Finalment, l'últim senyal olefínic que ressona a δ 124.7 ppm correspon a C_3 .

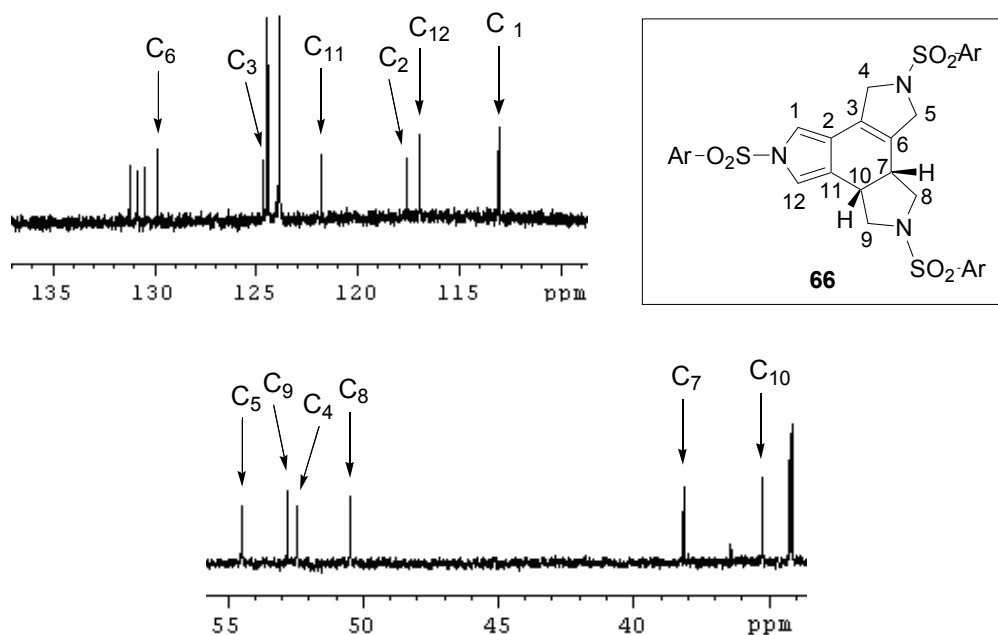


Figura 44. Assignació dels carbonis de l'estructura tetracíclica de **66**.

A continuació es mostrarà com es va realitzar l'assignació dels senyals dels espectres de RMN de protó i carboni corresponents al sistema tetracíclic fusionat del compost **67**. A l'espectre de ^1H -RMN de **67** (**Figura 45**) el protó de l'anell de dihidropirrole H_1 apareix a δ 6.33 ppm mentre que els protons alifàtics de tipus CH i CH_2 es troben agrupats a l'interval de δ 2.35-4.25 ppm. Mitjançant l'espectre HSQC s'observa que els protons corresponents als CH_2 són els que absorbeixen a δ 2.91 i 3.52, a δ 3.25 i 3.76, a δ 3.27 i 3.49, a δ 4.05 i a δ 4.11 i 4.17 ppm. Per altra banda, els tres protons units a carbonis terciaris (CH) de l'estructura apareixen a δ 2.40, 2.91 i 3.12 ppm. D'aquests tres senyals, el que apareix a δ 3.12 ppm correlaciona, en l'espectre HSQC, amb el senyal a δ 41.9 ppm de l'espectre de carboni. A l'espectre HMBC, aquest senyal de carboni CH correlaciona amb H_1 i per tant es pot assignar a C_{11} ja que és l'únic carboni terciari que es troba a menys de quatre enllaços de H_1 . Així, el senyal a δ 3.12 ppm es pot atribuir a H_{11} ja que correlaciona amb C_{11} en l'espectre HSQC. Un cop assignat H_{11} , es van assignar els altres protons mitjançant els espectres de correlació $^1\text{H}/^1\text{H}$. A l'espectre COSY H_{11} s'acobla amb els protons metilènics diastereotòpics que absorbeixen a δ 3.25 i 3.76 ppm atribuïbles a H_{12} i amb el protó terciari a δ 2.40 ppm, assignat a H_{10} . Per altra banda, H_{10} correlaciona amb els protons metilènics a δ 3.27 i 3.49 ppm i per tant s'atribueixen a H_9 i amb el protó a δ 2.91 ppm corresponent a H_7 . Finalment, H_7 s'acobla amb els senyals a δ 3.52 i 2.91 ppm assignables a H_8 . En l'espectre NOESY H_7 correlaciona amb el senyal a δ 4.05 ppm, el qual s'atribueix a H_5 . Així, els protons H_4 corresponen als senyals que apareixen en l'espectre de protó a δ 4.11 i 4.17 ppm.

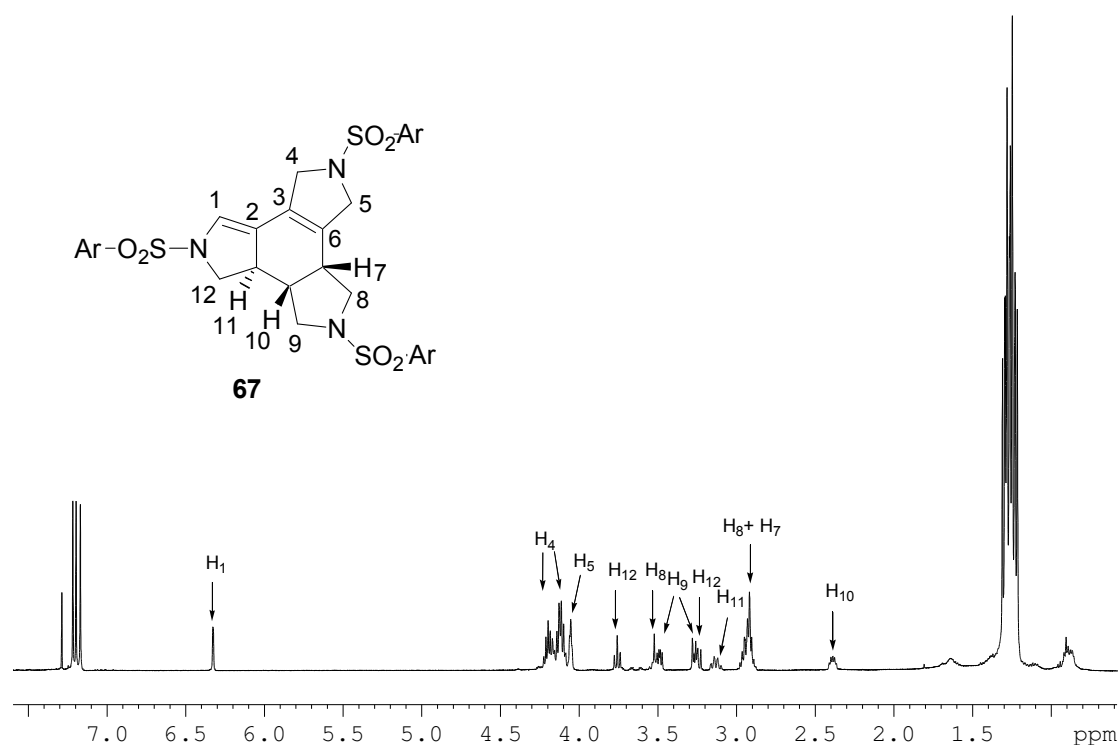


Figura 45. Espectre de ^1H -RMN del compost **67**.

Els senyals de l'espectre ^{13}C -RMN de **67** es van assignar mitjançant els espectres de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. L'espectre HSQC va permetre assignar tots els pics corresponents a carbonis de tipus CH i CH_2 presents en l'estructura tetracíclica fusionada. D'aquests destacarem el carboni de l'anell dihidroimidazoli C_1 , el qual apareix a δ 123.3 ppm. Els carbonis quaternaris amb hibridació sp^2 C_2 , C_3 i C_6 es van determinar mitjançant l'espectre HMBC. Així, H_8 correlaciona amb el pic que absorbeix a δ 131.2 ppm, i per tant aquest senyal es pot assignar a C_6 . H_5 correlaciona amb el pic que apareix a δ 116.2 ppm atribuïble a C_3 . Finalment, l'altre carboni sp^2 que queda, C_2 , correspon al pic a δ 126.1 ppm. A la **Figura 46** s'hi mostren les assignacions dels senyals de l'espectre de RMN de carboni.

Mitjançant aquest estudi de RMN es va poder determinar la configuració relativa dels centres quirals presents en les estructures dels compostos **66** i **67**. Així es va poder veure que la reacció de cicloisomerització activada tèrmicament de **1a** i **3a** té lloc de forma altament diastereoselectiva, ja que en cada cas es forma un diastereoisòmer d'entre tots els possibles.

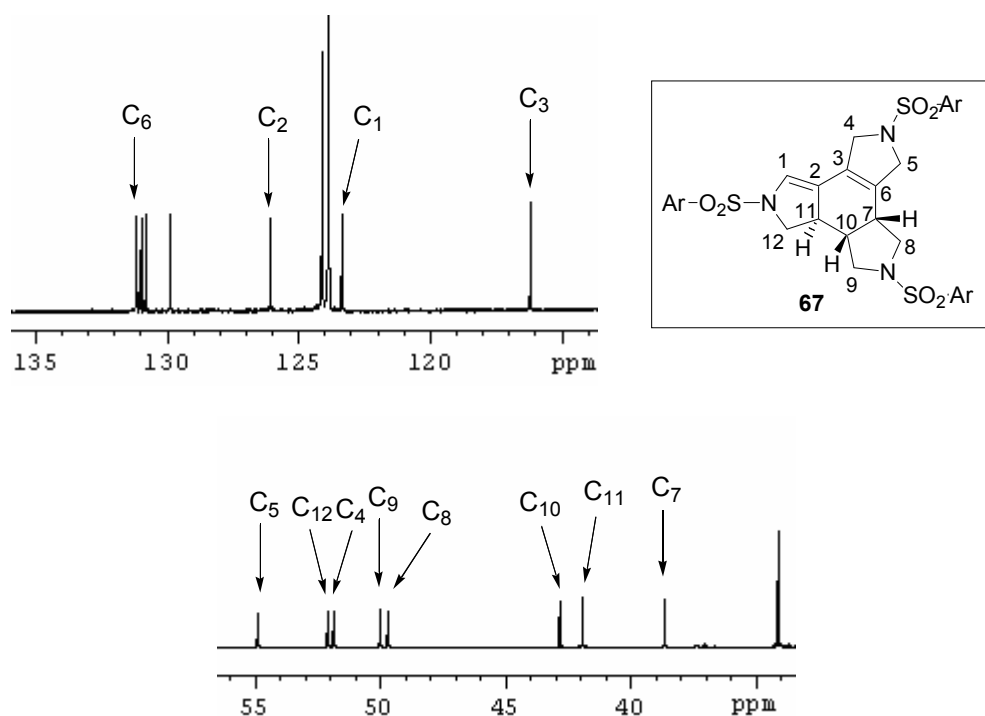


Figura 46. Assignació dels carbonis de l'estructura tetracíclica fusionada de **67**.

3.5.2. Estudis mecanístics de la reacció de **1a**.

L'estudi de la reacció del macrocicle **1a** mitjançant ressonància paramagnètica electrònica (EPR) es va realitzar en col·laboració amb el Dr. José Vidal Gancedo i la Dra. Vega Lloveras de l'*Institut de Ciències dels Materials de Barcelona (ICMAB)*.

L'EPR és una tècnica espectroscòpica en la qual una radiació de la freqüència de microones és absorbida per espècies químiques que tenen un o més electrons desaparellats quan aquestes estan sotmeses a un camp magnètic extern. Cadascun dels electrons desaparellats presenta dos nivells energètics d'espín (α i β) amb moments magnètics $m_s = +1/2$ i $m_s = -1/2$, els quals en interaccionar amb el camp magnètic extern generen dos nivells energètics diferents (**Figura 47**). La diferència d'energia entre els dos nivells és proporcional al camp magnètic aplicat i segueix la següent equació: $\Delta E = g_e \mu_B B_0$, essent el factor $g_e = 2.0023$ per un electró lliure, μ_B el magnetó de Bohr (9.274096×10^{-21} erg/gauss) i B_0 el camp magnètic extern. Així, quan la radiació $h\nu$ amb la qual és irradiada la mostra té un valor d'energia equiparable a la diferència energètica entre els dos nivells d'espín, és a dir quan es compleix la condició de ressonància $\Delta E = h\nu = g_e \mu_B B_0$, es produeix una absorció de la radiació, de la qual se'n deriva el corresponent espectre d'EPR.

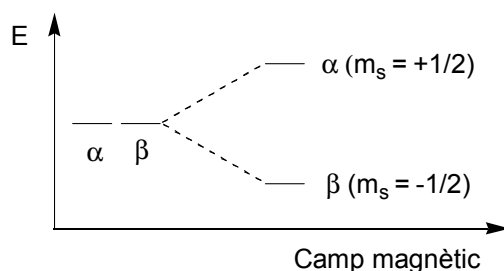


Figura 47. Desdoblament dels nivells energètics d'espín d'un electró.

La posició relativa d'una senyal en l'espectre d'EPR s'expressa mitjançant el factor g . Aquest valor proporciona informació sobre l'estructura electrònica del centre paramagnètic. Per exemple, per un electró lliure el factor g equival a g_e i val 2.0023. Tot i això, un electró desaparellat en una molècula no només interacciona amb el camp magnètic extern B_0 sinó que a més respon al camp magnètic generat pels àtoms i molècules que es troben al seu voltant. Així, el camp magnètic efectiu B_{eff} al qual està exposat l'electró desaparellat segueix la següent equació: $B_{\text{eff}} = B_0(1-\sigma)$, essent σ un paràmetre que inclou l'efecte dels camps magnètics locals. Substituint aquesta expressió a l'equació de ressonància, tenim que $h\nu = g_e\mu_B B_{\text{eff}} = g_e\mu_B B_0(1-\sigma)$. Així, a partir d'aquesta equació s'obté que el factor g correspon al producte $g_e(1-\sigma)$.

De la mateixa manera que en RMN, l'electró desaparellat, a través del seu moment magnètic, interacciona amb els espíns de nuclis propers produint un desdoblament dels nivells energètics α i β en altres subnivells. Conseqüentment, el senyals que s'observen en l'espectre presenten diverses línies, la multiplicitat de les quals depèn del moment magnètic dels nuclis amb que l'electró en estudi interacciona. El número de línies en que es divideix cada senyal es pot calcular a partir de l'equació següent: $2nI + 1$, on n és el número de nuclis equivalents i I és el moment magnètic de cadascun dels nuclis. Per exemple, quan l'electró està proper a un àtom de nitrogen ($I_N = 1$), el número de línies que cal esperar és 3 i per tant, en l'espectre s'observa un triplet. El valor de l'espai present entre dues de les línies en que es divideix un senyal d'EPR està relacionat amb el grau d'interacció entre l'electró i el nucli i s'anomena constant d'acoblament hiperfina. Aquesta constant, en el cas de sistemes isotròpics, en els quals el senyal no depenen de l'orientació de la molècula respecte al camp magnètic extern, es representa amb la lletra a i s'expressa amb unitats de camp magnètic. Per tal de designar la constant d'acoblament en sistemes anisotròpics s'utilitza la lletra b .

Per dur a terme aquest estudi espectroscòpic es van reproduir les condicions de reacció dins d'un tub d'EPR, escalfant-lo a dins la màquina a 100°C i es van enregistrar espectres d'EPR en diversos intervals de temps. Es va preparar una dissolució del macrocicle **1a** en toluè (concentració 5×10^{-3} M) i es va monitoritzar la reacció durant un període de 242 minuts (4 hores), sense que es detectés la formació de cap radical. Això pot indicar que no es formen radicals o que no són detectables.

Perquè un radical pugui ser detectat mitjançant aquesta tècnica espectroscòpica, el seu temps de vida mitja ha de ser relativament llarg. En el nostre cas vam suposar que a causa de

l'elevada temperatura a la qual calia realitzar els experiments (100°C), l'estabilitat dels radicals que esperàvem observar es veuria disminuïda substancialment impedit la seva detecció. Per aquest motiu, vam decidir utilitzar la tècnica del *spin trapping*.¹⁰⁶ Els *spin traps* o atrapadors d'espín són substàncies que reaccionen ràpidament amb radicals donant lloc a adductes radicalaris molt estables, els quals són més susceptibles de ser detectats per EPR i a més també poden proporcionar informació sobre el tipus de radical atrapat. En el present estudi es va decidir utilitzar dos atrapadors d'espín diferents: el 2-metilnitrosopropà (MNP) i la α -fenil-*N*-*tert*-butil nitrona (PBN) (**Figura 48**). El primer pot proporcionar molta informació sobre la naturalesa del radical atrapat, però és poc estable a altes temperatures. Per altra banda, el PBN proporciona menys informació espectroscòpica però és molt estable tèrmicament.

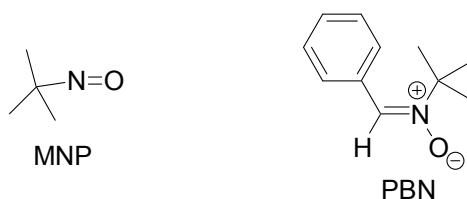


Figura 48. Estructura dels atrapadors d'espín MNP i PBN.

A continuació, es va preparar una nova dissolució del macrocicle **1a** en toluè (5×10^{-3} M) i s'hi va afegir un excés de l'atrapador MNP (8×10^{-2} M). Es va seguir per EPR l'evolució del procés durant 337 minuts. A partir dels 17 minuts de reacció es van començar a detectar espècies radicalàries, l'espectre de les quals es mostra a la **Figura 49**.

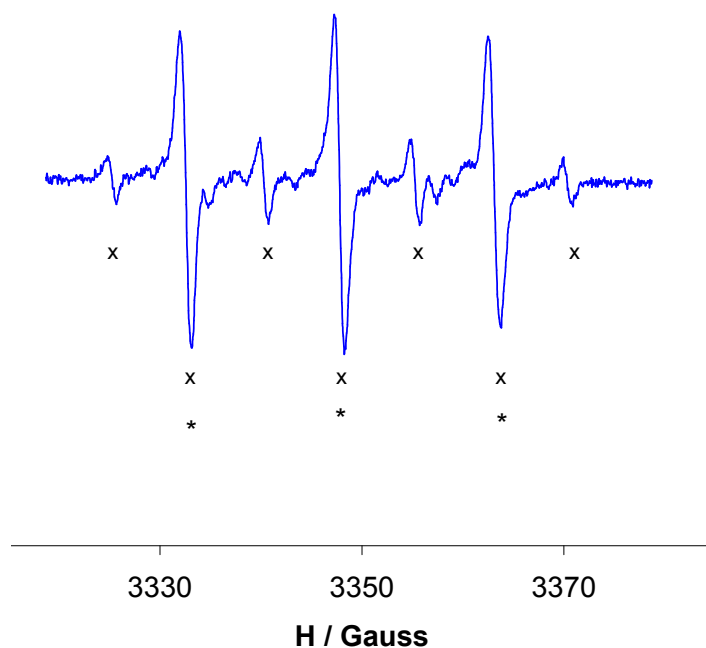
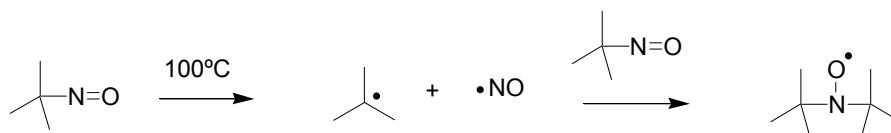


Figura 49. Espectre d'EPR del macrocicle **1a** amb l'atrapador d'espín MNP.

¹⁰⁶ Janzen, E. G. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 31.

3. Resultats i discussió

Aquest espectre indica l'atrapament de dos radicals diferents que estan centrats en la mateixa posició. Per una banda, la descomposició del MNP amb la temperatura genera un radical *tert*-butil, el qual és atrapat per una molècula de MNP sense descomposar, donant lloc a l'adducte radicalari de l'**Esquema 85**. Com que el *tert*-butil és un radical centrat en un carboni que no disposa de protons (radical terciari), l'electró desaparellat de l'adducte format amb MNP només es pot acoblar amb el nitrogen, i per això en l'espectre s'observen tres línies amb intensitats relatives 1:1:1 (la constant d'acoblament amb el nitrogen és $a_N = 15.2$ G, l'amplada de línia és de 1.1 G i el factor g és 2.0062). Aquestes tres línies estan indicades a la **Figura 49** amb un asterisc. Per confirmar que aquest radical prové de la descomposició de l'MNP i no té res a veure amb la reacció que s'estudia, es va realitzar un blanc utilitzant únicament MNP i toluè (en absència del macrocicle) i es va observar també un espectre de tres línies amb constants d'acoblament $a_N = 15.3$ G, amplada de línia de 1.0 G i el factor g de 2.0061, confirmant-se així que el radical atrapat prové de la descomposició de MNP i que la seva formació és independent de la presència de macrocicle.



Esquema 85. Formació i atrapament amb MNP del radical *tert*-butil.

L'altre radical que s'atrapa presenta el mateix factor g , és a dir que està centrat en el mateix punt (**Figura 49**, línies indicades amb una creu). Pel tipus de senyals que s'observen en l'espectre tant podria correspondre a un adducte de l'MNP amb un radical primari ($\cdot\text{CH}_2\text{-R}$) com secundari ($\cdot\text{CH-R(R')}$), tal i com es mostra en la **Figura 50b1** i **b2**. Tot i així, els valors de constant d'acoblament que caldria esperar en ambdós casos són diferents. En el cas de tractar-se d'un adducte amb un radical primari (b1), la constant d'acoblament seria de 7.4 G, mentre que amb un radical secundari la constant a_H valdria 15.1 G.

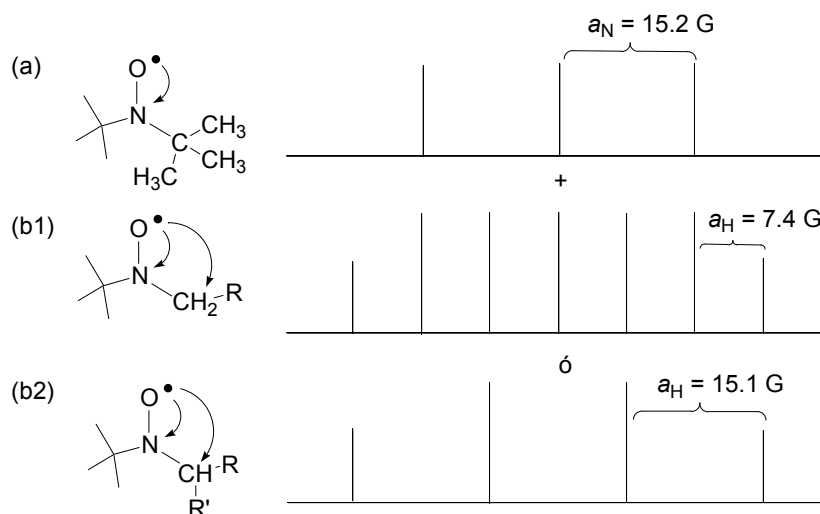
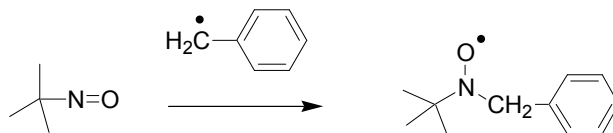


Figura 50. Espectres predits dels adductes amb radicals *tert*-butil (a), primari (b1) i secundari (b2).

Per tal de discernir entre aquests dos casos, es va recórrer als valor de constants d'acoblament que apareixen a la literatura. Quan el MNP atrapa un radical primari (cas b1), les constants d'acoblament amb l'H es troben entre 5 i 11 G, mentre que quan reacciona amb un de secundari (b2), aquestes constants valen entre 1.5 i 3 G.¹⁰⁷ Comparant aquests valors amb els experimentals, es pot descartar el cas d'un radical secundari ja que el valor de a_H experimental no s'ajusta amb els de la literatura. En canvi, la constant d'acoblament experimental per un radical primari sí que es troba dins de l'interval bibliogràfic.

A més, es sap que si el radical atrapat és del tipus $\cdot\text{CH}_2$ -aril les constants tenen un valor d'entre 7-10 G, en canvi per un radical $\cdot\text{CH}_2$ -alquil són de 9-11 G.¹⁰⁷ Per tant, tenint en compte la constant a_H de 7.4 G, el radical atrapat podria ser un CH_2 -aril. En aquest sentit, les constants d'acoblament del radical benzil $\cdot\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ de $a_N = 14.3$ G i $a_H = 7.3$ G (en toluè), es correspon bé amb les obtingudes experimentalment: $a_N = 15.2$ G i $a_H = 7.4$ G. Així, semblaria que l'adducte format podria provenir del radical benzil (**Esquema 86**) generat a partir del toluè però que només es forma quan hi ha el macrocicle.



Esquema 86. Reacció de formació del l'adducte radicalari detectat amb MNP.

Aquest resultat es va confirmar emprant l'altre atrapador d'espín, el PBN, que és menys sensible a la temperatura. Per tal d'estudiar l'estabilitat d'aquest compost amb la temperatura, es va escalfar a 100°C durant 262 minuts una solució de PBN en toluè (5×10^{-2} M) i es van enregistrar espectres al llarg del temps sense que s'observés cap senyal significativa. Així aquest atrapador, a diferència del MNP, no descomposava al ser escalfat a 100°C. Tot seguit, es va fer el seguiment de la reacció del macrocicle **1a** (5×10^{-3} M) per EPR durant 273 minuts emprant PBN (5×10^{-2} M) i toluè. A partir dels 13 minuts de reacció es va detectar la formació d'un adducte radicalari, l'espectre del qual es mostra a la **Figura 51**.

¹⁰⁷ Buettner, G. R. *Free Radical Bio. Med.* **1987**, 3, 259.

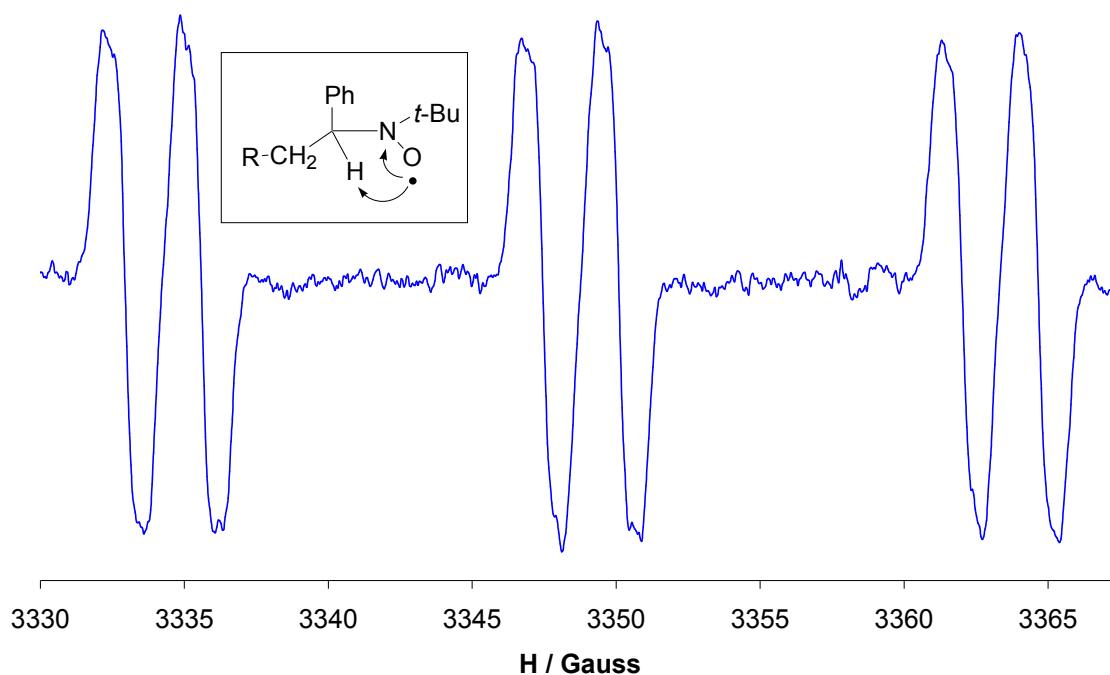
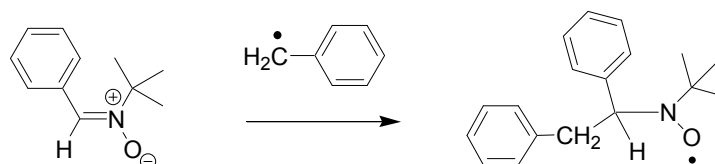


Figura 51. Espectre d'EPR dels macrocicle **1a** amb l'atrapador d'espín PBN.

L'espectre d'EPR observat consta d'un doble triplet degut a l'acoblament de l'electró amb el nitrogen i amb l'hidrogen del propi atrapador amb constants d'acoblament de $a_N = 14.5$ G i $a_H = 2.7$ G amb una amplada de línia de 1.2 G i $g = 2.0061$ (**Figura 51**). De la mateixa manera que amb l'atrapador MNP, les constants d'acoblament observades s'ajusten molt bé a les bibliogràfiques per un adducte entre PBN i el radical benzil ($a_N = 14.4$ G i $a_H = 2.8$ G en toluè).¹⁰⁷



Esquema 87. Reacció de formació de l'adducte radicalari detectat amb PBN.

A més, si ens fixem bé en l'espectre, observem que cada línia sembla que es desdobli en tres. Això significaria que l'electró desaparellat s'acobleria també amb dos hidrògens del radical atrapat. Per tal de confirmar això, es va realitzar la simulació d'una de les sis línies de l'espectre que s'obtidria de l'acoblament amb 2 hidrògens del radical atrapat (**Figura 52**). En l'espectre simulat també s'hi detecten els mateixos desdoblaments de línies observats a la **Figura 51**, confirmant-se així que el radical atrapat és un radical primari.

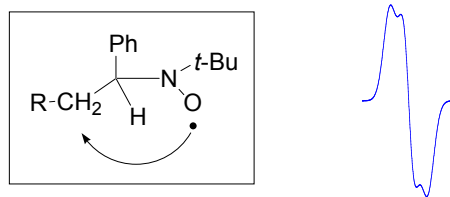


Figura 52. Simulació d'una de les sis línies obtingudes d'un adducte entre un radical primari i PBN.

Així doncs, aquest estudi d'EPR realitzat tant amb MNP i PBN sembla indicar que per tal que la reacció del macrocicle **1a** avanci i s'obtingui el producte **66**, és necessària la presència de radicals hidrogen, els quals són extrets del toluè per donar lloc al radical benzil detectat. Aquest resultat és compatible amb el fet que el rendiment de la reacció millori substancialment quan s'afegeix un donador de radicals més fort que el toluè, com és el cas del CHD.

3.5.3. Estudi cinètic de la cicloisomerització de **1a** i **3a** mitjançant DSC.

Tal i com s'ha explicat a l'apartat 3.4.4.1 la calorimetria diferencial de rastreig (DSC) permet analitzar els intercanvis de calor entre una mostra inerta (referència) i una mostra a estudiar quan aquests es sotmeten a un programa de temperatura controlat. Aquesta tècnica termoanalítica, a més, també ofereix la possibilitat de determinar l'energia d'activació (E_a) i el terme preexponencial (A) en processos activats tèrmicament, on la velocitat de transformació té una dependència de tipus Arrhenius (**eq. 3**) amb la velocitat d'escalfament, emprant un mètode isoconversional^{108,109} com per exemple el mètode de Kissinger.¹¹⁰

$$k(T) = Ae^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (\text{eq. 3})$$

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha) \quad (\text{eq. 4})$$

Kissinger va demostrar que per reaccions que segueixen una cinètica senzilla (**eq. 4**) i d'Arrhenius, es compleix la relació que es mostra a l'**eq. 5** quan la mostra s'escalfa a velocitat constant β , essent T_p la temperatura en que la velocitat de transformació és màxima (temperatura de pic), α el grau de conversió de la reacció i $f'(\alpha)$ un paràmetre que depèn del model cinètic i que generalment val (-1).¹⁰⁹

$$\ln \frac{\beta}{T_p^2} = -\frac{E_a}{R} \frac{1}{T_p} + \ln \left[\frac{-R}{E_a} Af'(\alpha) \right] \quad (\text{eq. 5})$$

¹⁰⁸ Sbirrazzuoli, N.; Girault, Y.; Elégant, L. *Thermochim. Acta* **1997**, 293, 25.

¹⁰⁹ Farjas, J.; Roura, P. *AIChE J.* **2008**, 54, 2145.

¹¹⁰ Kissinger, H. E. *Anal. Chem.* **1957**, 29, 1702.

3. Resultats i discussió

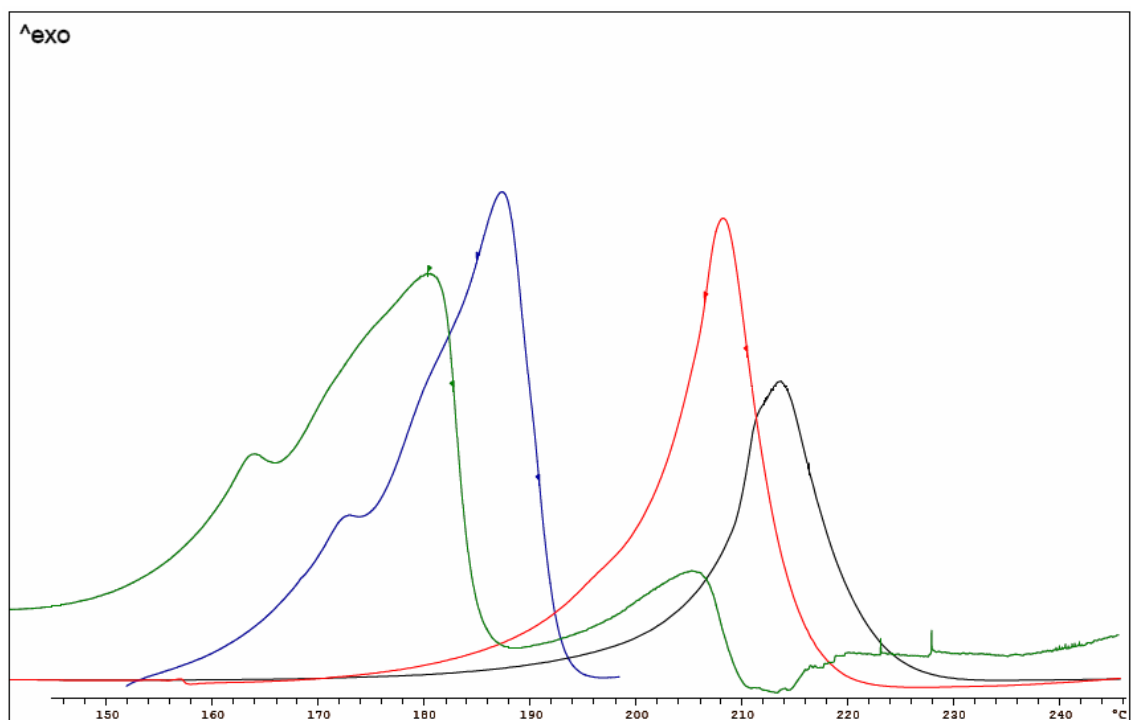
En representar el $\ln(\beta/T_p^2)$ enfront a $1/T_p$, s'obté una recta, el pendent de la qual és $-(E_a/R)$. Per tant, si mesurem la temperatura de pic en experiències realitzades a diferent velocitat d'escalfament, podem determinar l'energia d'activació del procés.

Davant la possibilitat de poder estudiar la cinètica de les reaccions químiques que ofereix la DSC, vam decidir establir una col·laboració amb els doctors P. Roura i J. Farjas del *Grup de Recerca en Materials i Termodinàmica* (GRMT) del departament de física de la UdG, els quals són experts en DSC, per tal d'aprofundir en l'estudi de la cicloisomerització tèrmica dels macrocicles **1a** i **3a**.

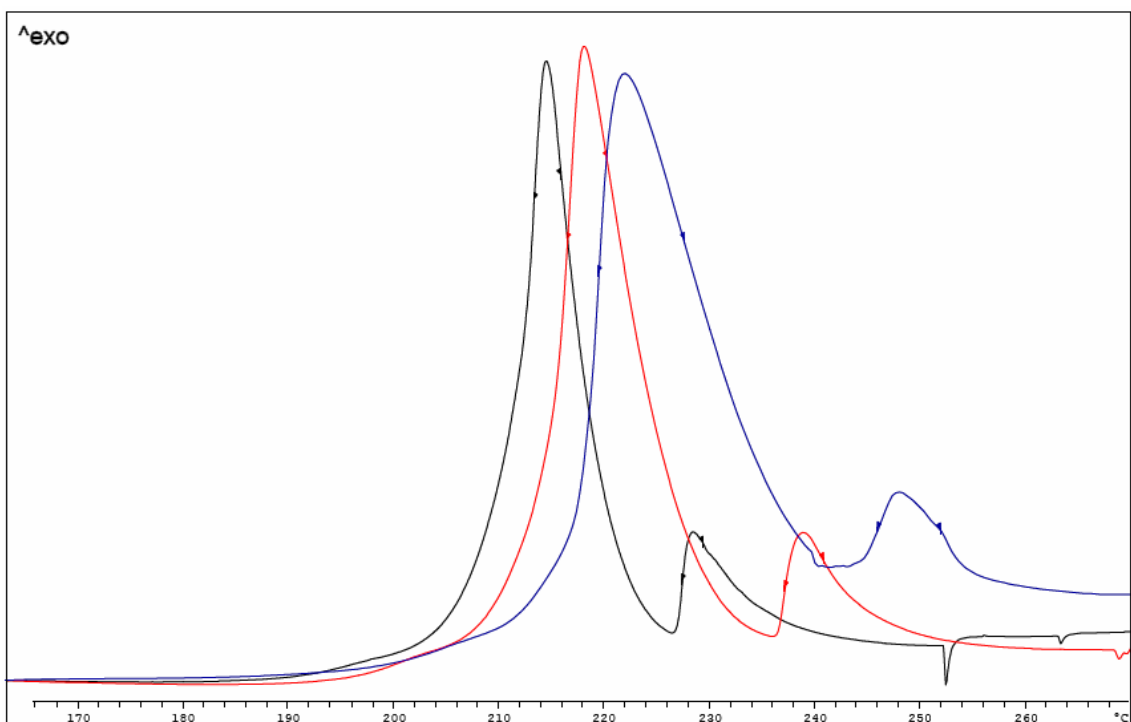
Inicialment, es van analitzar tèrmicament ambdós compostos emprant una velocitat d'escalfament de 10°C/min. El termograma que es va obtenir pel macrocicle **1a** mostrava un pic exotèrmic complex a 208.28°C (**Gràfica 4**). Pel macrocicle **3a**, apareixien dos pics exotèrmics: un de molt intens a 218.40°C i un segon menys intens a 239.86°C (**Gràfica 5**). En ambdues mostres es va pesar el gressol abans i després de l'experiment detectant-se una pèrdua de massa considerable, la qual sol anar associada a processos de descomposició. Per tal de discernir si aquests pics corresponien a processos de descomposició o a la reacció de cicloisomerització que es volia investigar es va fer servir la termogravimetria (TG). Aquesta tècnica mesura el canvi de massa que pateix una mostra quan aquesta és sotmesa a un programa controlat de temperatura. Ambdues mostres van ser analitzades mitjançant TG detectant-se que la pèrdua de massa no és atribuïble als pics observats en DSC pel macrocicle **1a** ni al primer pic de **3a**, sinó a altres processos que es produeixen a temperatures més elevades. Per tant es poden assignar aquests dos pics detectats a processos que no impliquen descomposició. Per tal de poder assignar aquests pics a les reaccions de formació de **66** i **67**, els dos macrocicles es van sotmetre a un nou tractament tèrmic en el qual aquests eren escalfats dins l'aparell DSC fins a la temperatura de pic i s'extreien immediatament del forn. Tot seguit el contingut dels gressols era dissolt i analitzat mitjançant RMN de protó. En els espectres de protó obtinguts es van detectar els senyals corresponents als productes ciclats **66** i **67**, respectivament.

Un cop assignades aquestes bandes a les cicloisomeritzacions estudiades, es van realitzar experiments a diferents velocitats d'escalfament. En incrementar la velocitat d'escalfament de l'experiment fins a 20°C/min es va observar com el pic de la reacció es desplaçava fins a 214.27°C, pel macrocicle **1a** i fins a 221.48°C per **3a**. El macrocicle **1a** es va escalfar a velocitats més baixes de $\beta = 1^\circ\text{C}/\text{min}$ i $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$, observant-se en ambdós experiments l'aparició de pics complexes amb màxims a 180.58°C i 187.37°C, respectivament. L'aparició de pics complexes podria ser indicatiu de que ens trobem davant d'un mecanisme complex durant el qual es generen intermedis relativament estables. Les diferents etapes del mecanisme apareixen com a pics en el termograma que poden ser superposats o no dependents de β .

El macrocicle **3a** es va escalfar també a una velocitat més baixa ($\beta = 5^\circ\text{C}/\text{min}$), detectant-se en aquest cas el procés a 214.74°C.

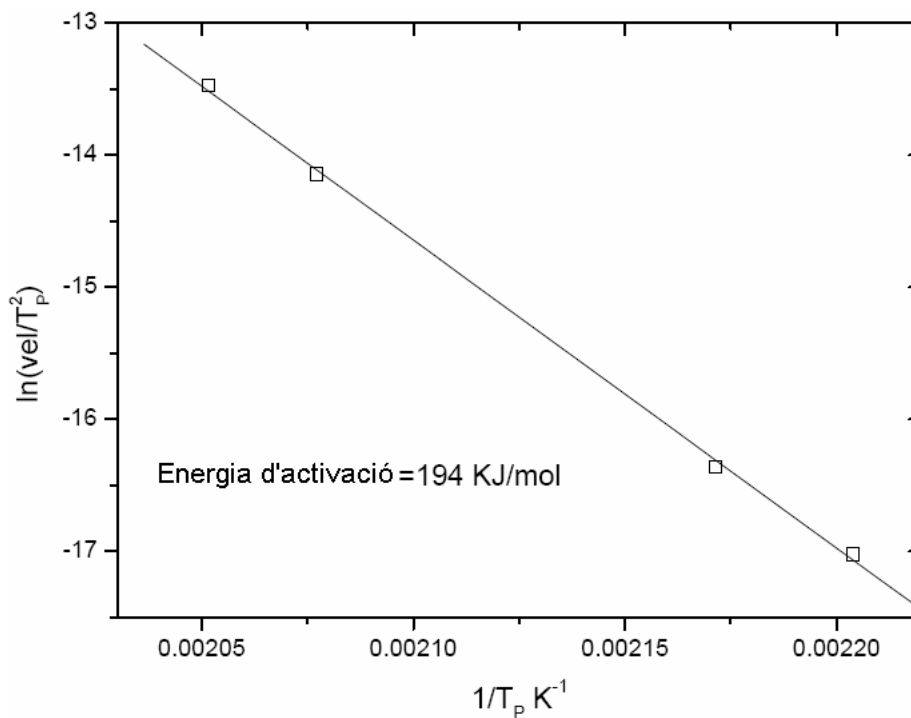


Gràfica 4. Termograma DSC del macrocicle **1a**. Experiments realitzats a $\beta = 0.5$ (línia verda), 1.0 (línia blava), 10 (línia vermella) i $20^\circ\text{C}/\text{min}$ (línia negra).

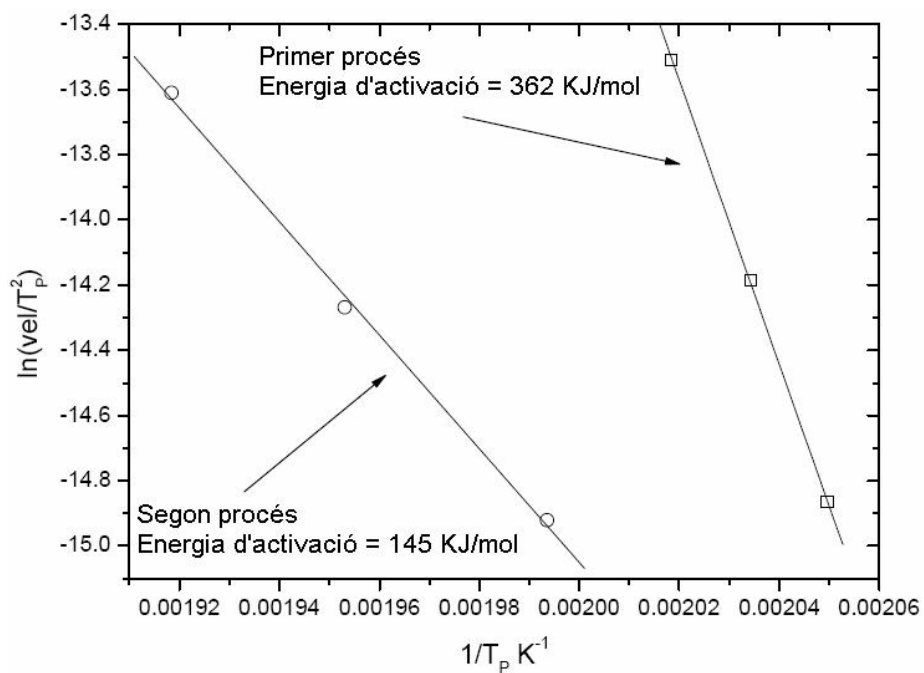


Gràfica 5. Termograma DSC del macrocicle **3a**. Experiments realitzats a $\beta = 5$ (línia negra), 10 (línia vermella) i $20^\circ\text{C}/\text{min}$ (línia blava).

Un cop obtingudes les dades experimentals necessàries, es va prosseguir amb la representació del diagrama de Kissinger pels macrocicle **1a** (**Gràfica 6**) i **3a** (**Gràfica 7**).



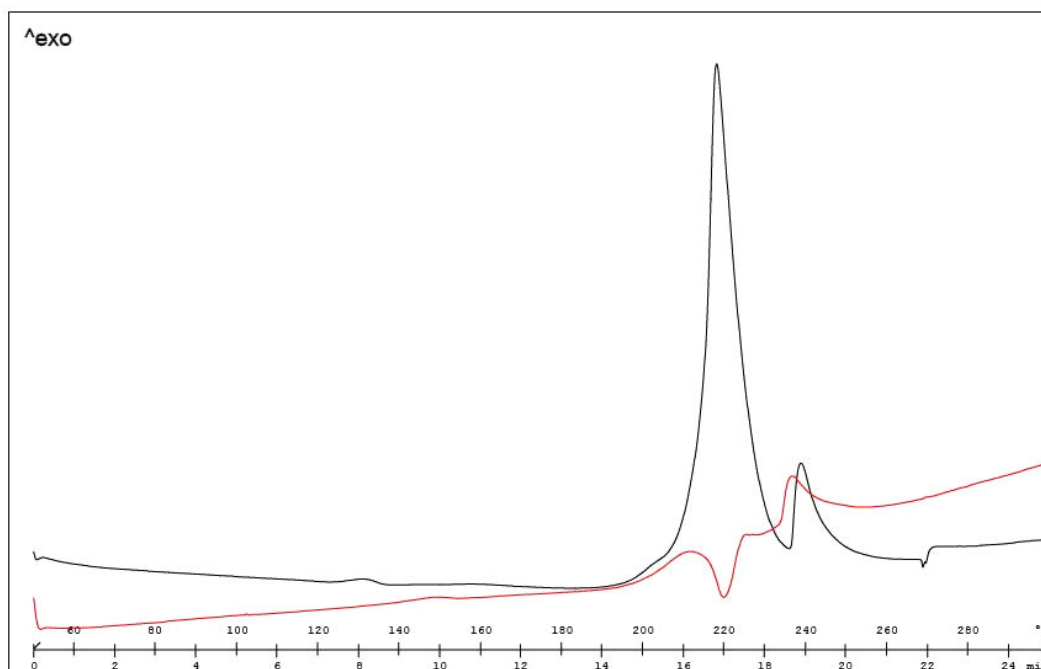
Gràfica 6. Diagrama de Kissinger pel macrocicle **1a**.



Gràfica 7. Diagrama de Kissinger pel macrocicle **3a**.

A partir del pendent de la recta que passa pels punts representats en els diagrames, es van obtenir les energies d'activació, les quals tenien valors de 194 KJ/mol pel macrocicle **1a** i de 362 KJ/mol per **3a**. Aquesta última és molt elevada i no té sentit físic. Això pot ser degut a que aquest procés no segueix una relació de tipus Arrhenius o que es veu afectat per algun altre procés. Per tal de discernir entre aquestes dues possibilitats vam estudiar el comportament tèrmic del producte de la reacció, es a dir del compost **67** (**Gràfica 8**). En el termograma

d'aquest compost, obtingut emprant una $\beta = 10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, s'observa que en la mateixa posició on es detectava la banda de la reacció del macrocicle **3a**, hi apareix un pic endotèrmic atribuïble a la fusió de **67**. Així doncs, el producte de la reacció fon a la mateixa temperatura que té lloc la reacció. El fet que la reacció tingui lloc simultàniament amb la fusió, fa que no es pugui determinar l'energia d'activació associada al procés.



Gràfica 8. Termogrames DSC del macrocicle **3a** (línia negra) i del compost **67** (línia vermella).

Els estudis realitzats ens permeten concloure que els nostres sistemes macrocíclics poden sofrir un procés de cicloisomerització activada tèrmicament que dona productes isomèrics als obtinguts en la cicloisomerització catalitzada per metalls de transició. El fet que l'addició d'un donador de radicals tal com el CHD faci augmentar el rendiment, conjuntament amb la detecció de radicals benzil mitjançant EPR en el si de la reacció, ens permet postular que la reacció té lloc a través d'un mecanisme radicalari. Per tal d'aprofundir en l'estudi mecanístic d'aquest procés tèrmic s'ha decidit dur a terme un estudi de RMN el qual pot permetre detectar la formació d'altres intermedis no radicalaris implicats en el mecanisme. En el moment en que es va decidir iniciar el procediment de revisió d'aquesta tesi doctoral no es disposava dels resultats d'aquest nou estudi i per aquest motiu, no ha estat possible incloure'ls en aquesta memòria. Els resultats obtinguts en aquest estudi mecanístic de RMN podran ser contrastats amb les dades cinètiques obtingudes mitjançant DSC pel macrocicle **1a** i les conclusions que es derivin es recolliran en una futura publicació.

4. CONCLUSIONS

- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament els macrocicles nitrogenats de quinze baules, **1a** i **1b**, contenint tres triples enllaços i **2** i **3**, contenint dos triples enllaços i un doble enllaç amb estereoquímica *cis* i *trans* a l'estructura. Els rendiments globals obtinguts en cinc passos de síntesi oscil·len entre el 18 i 22%.
- S'ha estudiat la reacció de cicloisomerització [2+2+2] dels macrocicles **1a** i **3a** en bromur de tetrabutilamoní en estat fos com a medi de reacció i emprant catalitzadors basats en rodi i pal·ladi. Per ambdós substrats macrocíclics s'han obtingut els derivats cicloisomeritzats corresponents amb bons rendiments. El sistema catalític format pel metall i la sal fosa ha estat recuperat mitjançant diferents mètodes d'extracció i ha estat reutilitzat en una segona reacció de cicloisomerització. Els rendiments obtinguts amb el sistema catalític recuperat han estat condicionats pel mètode d'extracció emprat i generalment han estat significativament inferiors als obtinguts en la primera reacció.
- El sistema catalític format per pal·ladi i *n*-Bu₄NBr ha estat analitzat mitjançant microscòpia electrònica de transmissió d'alta resolució (HRTEM) i espectroscòpia d'energia dispersiva de raigs-X (EDS), observant-se que en el si de la sal fosa s'havien format nanopartícules de Pd(0), les quals s'han proposat com a espècies catalítiques actives del procés.
- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament els complexos de rodi(I) amb lligands de tipus carbè *N*-heterocíclic (NHC) i olefínics **6**, **7** i **9**. La formació d'aquests complexos s'ha dut a terme per desprotonació de la sal d'imidazoli corresponent amb *t*-butòxid de potassi i posterior reacció amb el complex dimèric [Rh(COD)Cl]₂.
- La preparació del complex **8** on el rodi es troba coordinat per dues olefines i un NHC no ha estat possible. L'intent de preparació de **8** emprant la mateixa metodologia que per preparar **6**, **7** i **9** ha donat lloc a un complex en que únicament l'anell de NHC coordina amb el metall.
- Els complexos **6**, **7** i **9** s'han assajat com a catalitzadors en la reacció de cicloisomerització [2+2+2] dels macrocicles **1a** i **3a** i del substrat triínic **10**, i en la ciclotrimerització parcialment intramolecular entre el dialquí **11a** i 2-butin-1,4-diol. Els rendiments d'aquestes reaccions són comparables als obtinguts emprant el complex de Wilkinson, demostrant-se doncs que els lligands de tipus NHC són lligands alternatius a les fosfines en aquestes reaccions de ciclotrimerització.
- S'ha preparat satisfactòriament l'azamacrocicle de setze baules triacetilènic **12** amb un rendiment global de cinc passos de reacció del 10%. El pas clau de la síntesi ha estat una reacció de Mitsunobu entre la sulfonamida **24c** i 2-pentin-1,5-diol.
- La cicloisomerització [2+2+2] del macrocicle **12** emprant el catalitzador de Wilkinson ha estat investigada, obtenint-se el derivat cicloisomeritzat amb bons rendiments, podent concloure que la cicloisomerització [2+2+2] de sistemes macrocíclics es pot dur a terme

4. Conclusions

satisfactòriament amb el catalitzador de Wilkinson tenint poca influència la mida dels anells formats fusionats al benzè.

- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament cinc nous azamacrocicles endiínics de dinou i catorze baules, **14-18**, contenint en l'estructura un nucli endiínic, a més d'altres insaturacions. Els rendiments globals de quatre passos de síntesi oscil·len entre el 21 i el 40%.
- L'estructura dels macrocicles endiínics, **14-18**, ha estat determinada mitjançant difracció de raigs-X. A partir de les estructures de raigs-X s'ha pogut mesurar la distància *cd* entre carbonis acetilènics terminals del nucli endiínic, essent en tots els casos superior a 4 Å.
- S'ha investigat la reactivitat dels macrocicles endiínics, **14-18**, envers la ciclació de Bergman mitjançant la tècnica DSC. Els macrocicles **14**, **16**, **17** i **18** han resultat ser moderadament reactius, mostrant temperatures de ciclació que oscil·len entre 142 i 179°C. La moderada reactivitat d'aquests endiíns s'ha atribuït a l'elevada distància *cd* que presenten.
- En l'estudi de les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **1a** i **3a** s'ha observat que, quan el sistema catalític no és actiu, la reacció transcorre activada tèrmicament donant productes de reacció isomèrics, **66** i **67**. També s'ha observat que quan es du a terme la reacció en presència d'un agent donador de radicals H com és el CHD, els productes **66** i **67** s'obtenen amb major rendiment. Aquests productes cicloisomeritzats han estat caracteritzats completament mitjançant tècniques espectroscòpiques bidimensionals de RMN. A més, s'ha pogut determinar la formació d'un sol diastereoisòmer dels possibles i per tant la reacció té lloc de forma altament diastereoselectiva.
- S'ha estudiat el mecanisme de la reacció de cicloisomerització del macrocicle **1a** en absència de catalitzador metàl·lic mitjançant la tècnica espectroscòpica EPR. S'ha detectat la formació d'un radical benzil en el transcurs de la reacció, el qual s'ha proposat que prové de l'extracció d'un radical H del dissolvent de reacció (toluè).
- S'ha estudiat la cinètica de la reacció de cicloisomerització dels macrocicles **1a** i **3a** en estat sòlid mitjançant la tècnica calorimètrica DSC. L'energia d'activació que s'ha obtingut pel macrocicle **1a** ha estat de 194 KJ/mol. Pel macrocicle **3a**, aquesta energia d'activació no s'ha pogut determinar degut al solapament del procés de cicloisomerització amb la fusió del producte.
- Per tal de poder proposar un mecanisme per la cicloisomerització de **1a** i **3a** es preveu emprar altres experiments que permetin determinar els intermedis pels quals transcorre la reacció.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. Consideracions generals.

ESPECTROSCOPIA

Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear: Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un aparell Bruker DPX-200 (^1H (200 MHz) i ^{13}C (50 MHz)) i al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un aparell Bruker AVANCE 500 (^1H (500 MHz) i ^{13}C (125 MHz)). A pràcticament tots els espectres enregistrats s'ha fet servir CDCl_3 com a dissolvent i tetrametilsilà com a referència interna.

Espectroscòpia de ressonància paramagnètica electrònica: Els espectres de ressonància paramagnètica electrònica (EPR) s'han enregistrat a l'*Institut de Ciències dels Materials de Barcelona* en un aparell Bruker ELEXIS E500.

Espectroscòpia d'infraroig: Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat a la *Universitat de Girona* en un espectrofotòmetre model Mattson-Galaxy Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, utilitzant un sistema de reflexió únic ATR com a accessori de mostreig.

ESPECTROMETRIA

Espectrometria de masses per impacte electrònic: Els espectres de masses per impacte electrònic (EI) s'han enregistrat a la *Universitat de Girona* en un aparell ThermoQuest Finnigan, model Trace GC 2000 series.

Espectrometria de masses amb ionització per *electrospray*: Els espectres de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) s'han enregistrat a la *Universitat de Girona* en un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar Navigator (FinniganAQA) equipat amb font d'ionització d'*electrospray*. S'ha treballat en mode d'ionització positiu (ESI(+)) amb un voltatge de la font de 30 kV i emprant, en alguns casos, àcid trifluoroacètic o àcid fòrmic per protonar les mostres.

Espectrometria de masses d'alta resolució: Els espectres de masses d'alta resolució s'han enregistrat a la *Unidade de Espectrometria de Masas (RIAIDT) de la Universidad de Santiago de Compostela* en un espectròmetre Micromass Autospec i en el *Instituto de Ciències de los Materiales de Aragón de la Universidad de Zaragoza* en un espectròmetre Bruker MicroTOF-Q amb un analitzador híbrid quadropol- temps de vol. S'ha treballat en mode d'ionització positiu (ESI(+)) i emprant, en alguns casos, formiat sòdic per ionitzar les mostres.

CROMATOGRAFIA

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

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

ANÀLISIS ELEMENTALS

Les anàlisis elementals (AE) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un analitzador CHNS-O EA-1108 de Fisons.

DIFRACCIÓ DE RAIGS-X

Les difraccions de raigs-X s'han realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca* de la Universitat de Girona en un difractòmetre Bruker SMART amb detector Apex CCD i a la *Unitat de Difracció de Raigs-X de l'Institut Català d'Investigació Química* de Tarragona en un difractòmetre Bruker-Nonius amb detector Appex 2 4K CCD.

CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE RASTREIG (DSC)

Els termogrames s'han enregistrat en el *Parc Científic i Tecnològic de Barcelona* (UB) i en el *Departament de Física* de la *Universitat de Girona* en ambdós casos emprant aparells DSC-822e Mettler Toledo, corrent de nitrogen (50mL/min) i gressols d'alumini de 40 µL de capacitat.

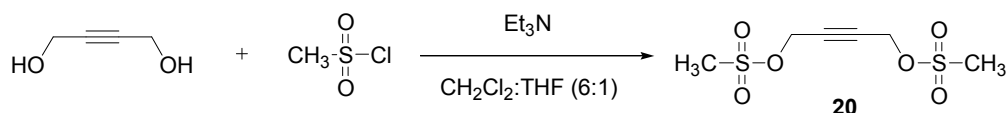
MICROSCÒPIA ELECTRÒNICA DE TRANSMISSIÓ (TEM)

Les imatges de TEM s'han realitzat en el *Servei de Microscòpia* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en un microscopi electrònic de transmissió marca JEOL model JEM 2011 de 200 Kv de potència i una resolució de 0.14-0.19 nm equipat amb un microanalitzador de raigs-X EDS INCA.

5.2. Síntesi de macrocicles nitrogenats de tipus 1.

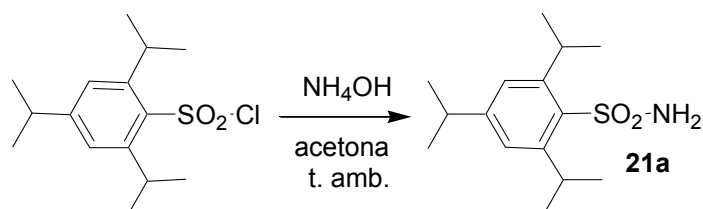
5.2.1. Síntesi del macrocicle 1a.

5.2.1.1. Preparació de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **20**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 5.03 g (57.50 mmols) de 2-butin-1,4-diol i 145 mL d'una mescla de CH₂Cl₂:THF (6:1). El baló es submergeix dins un bany refrigerat a -20 °C (CCl₄/N₂ líquid). A continuació s'addiciona lentament 11.18 mL de clorur de metansulfonil i 20 mL de trietilamina. Es deixa la reacció agitant a -20°C i es segueix per cromatografia en capa prima (CCP). Transcorreguts 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. Es deixa augmentar la temperatura de la reacció lentament fins a temperatura ambient. Tot seguit s'extreu la mescla amb aigua (3x75 mL), s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 11.84 g (84% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **20**. **Fórmula molecular:** C₆H₁₀O₆S₂; **Pm:** 242.267 g/mol; **P.f.:** 72-74 °C (Lit. P.f. 73-74 °C);⁷⁶ **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3030, 2948, 2324, 1371, 1333, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.13 (s, 6H), 4.91 (s, 4H).

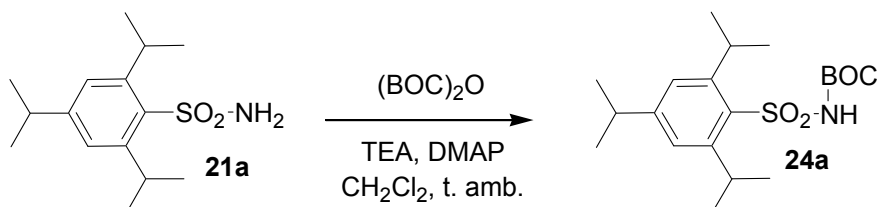
5.2.1.2. Preparació de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **21a**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 5.00 g (16.52 mmol) de clorur de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil, la mínima quantitat d'acetona perquè es dissolgui i 40 mL d'hidròxid amònic concentrat. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 1 hora (seguiment per CCP). A continuació s'extreu el cru amb CH₂Cl₂ i HCl (2x20 mL). S'extreu la fase orgànica amb solució de NaCl saturada (3x20 mL) i s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda. S'obtenen 4.55 g (98% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **21a**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₂₅NO₂S; **PM:** 302.86 g/mol; **P.f.:**

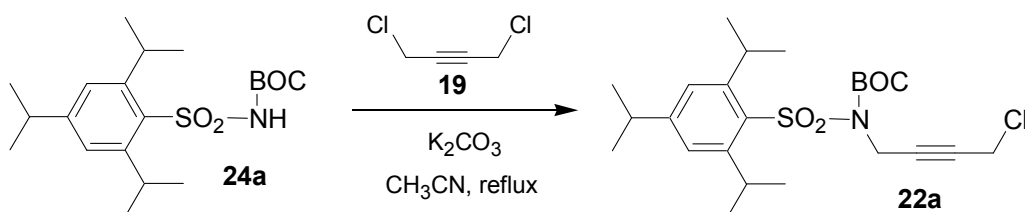
103-106 (lit. P.f. 113-116°C);¹¹¹ ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.8, 12 H) 2.90 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.84 (abs ampla, 2H), 7.17 (s, 2H).

5.2.1.3. Preparació de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **24a**.



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 3.50 g (12.35 mmol) de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **21a**, 2.1 mL (14.84 mmol) de trietilamina, 0.15 g (1.24 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina i 30 mL de CH₂Cl₂. S'hi afegeix lentament 2.86 g (12.86 mmol) de di-*tert*-butil dicarbonat dissolts en 30 mL de CH₂Cl₂. A continuació s'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. Es fan rentats del cru amb HCl 1 N (3x20 mL) i solució saturada de clorur sòdic (3x10 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es filtra. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda. S'obtenen 4.69 g (99% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **24a**. **Fórmula molecular:** C₂₀H₃₃NO₄S; **PM:** 383.55 g/mol; **P.f.:** 143-145 (lit. P.f. 139-141°C);⁹⁴ ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 12 H), 1.31 (s, 9H), 2.92 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.14 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.41 (abs ampla, 1H).

5.2.1.4. Preparació de *N*-(4-cloro-2-butil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **22a**.

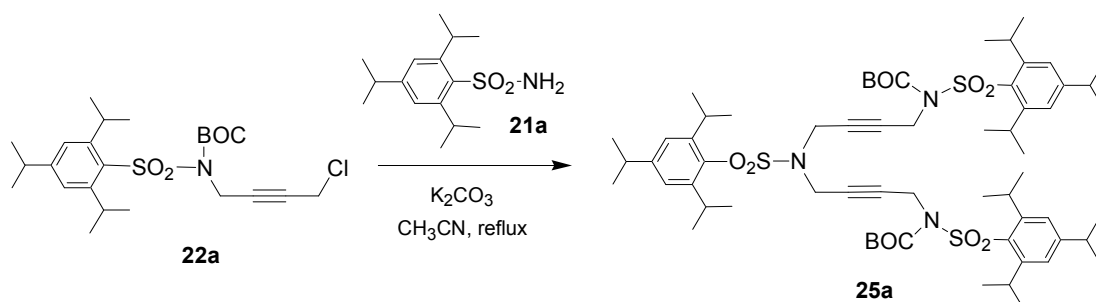


En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 4.37 g (11.73 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **24a**, 4.5 mL (46.93 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **19**, 8.13 g (58.66 mmol) de carbonat potàssic i 200 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació

¹¹¹ Producte assequible comercialment: Lancaster, ref. 8445.

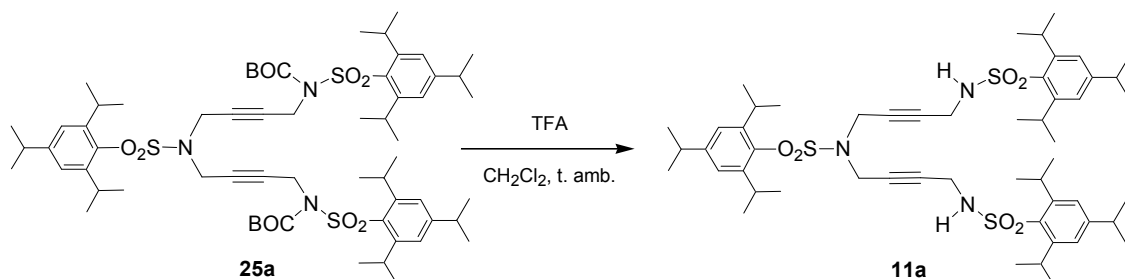
es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el producte oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetal d'etil (24:1) com a eluent. S'obtenen 4.02 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)-sulfonamida, **22a**. **Fórmula molecular:** C₂₄H₃₆ClNO₄S; **PM:** 470.07 g/mol; **P.f.:** 61-63°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2961, 1719, 1333, 1148; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.24 (d, *J* = 6.7, 12H) 1.25 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.7, 6H), 2.91 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.91 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.3, 25.2, 28.5, 30.1, 31.0, 34.9, 35.0, 78.8, 82.1, 85.1, 124.3, 133.9, 151.2, 151.3, 154.2; **ESI-MS (*m/z*):** 487 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 61.32; H, 7.72; N, 2.98; S, 6.82. Experimental: C, 61.56; H, 7.84; N, 2.98; S, 6.52.

5.2.1.5. Preparació de 1,11-bis(*tert*-butiloxycarbonil)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25a**.



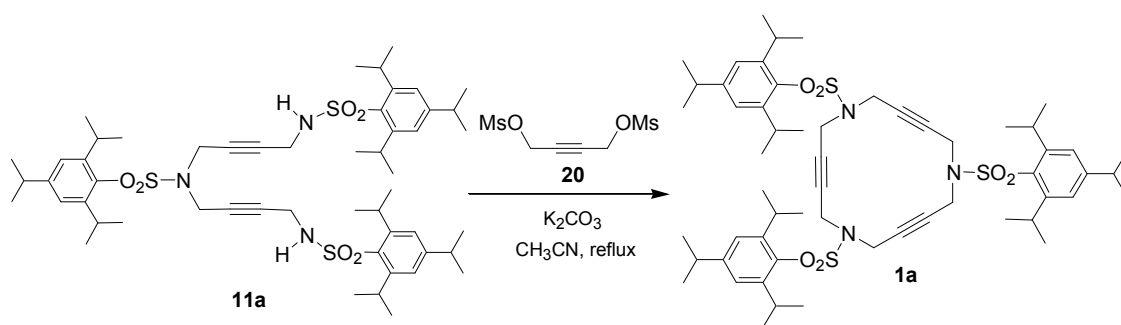
En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 3.83 g (8.15 mmol) de *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **22a**, 1.16 g (4.08 mmol) de (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **21a**, 4.65 g (32.62 mmol) de carbonat potàssic i 160 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (24:1) com a eluent. S'obtenen 2.12 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,11-bis(*tert*-butiloxycarbonil)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25a**. **Fórmula molecular:** C₆₃H₉₅N₃O₁₀S₃; **PM:** 1150.64 g/mol; **P.f.:** 107-109°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2963, 1730, 1336, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.23 (s, 18H), 1.18-1.34 (m, 54H), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.93 (sept, *J* = 6.7 Hz, 4H), 4.00-4.16 (m, 4H+2H), 4.55 (abs ampla, 4H), 7.13 (s, 4H), 7.17 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.3, 25.2, 25.5, 28.5, 30.0, 30.4, 34.9, 35.1, 35.9, 77.5, 81.0, 84.8, 124.2, 124.7, 131.0, 134.2, 151.1, 151.2, 152.6, 153.9, 154.0; **ESI-MS (*m/z*):** 1150 [M+H]⁺, 1167 [M+NH₄]⁺, 1172 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 65.76; H, 8.32; N, 3.65. Experimental: C, 65.89 i 65.83; H, 8.69 i 8.64; N, 3.64 i 3.62.

5.2.1.6. Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11a**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.89 g (1.64 mmol) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25a**, 10 mL (129.8 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 10 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. Es redissol el residu amb 15 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb NaHCO₃ (3x10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic (10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (15:1 fins a 13:1) com a eluent. S'obtenen 1.18 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11a**. **Fórmula molecular:** C₅₃H₇₉N₃O₆S₃; **PM:** 950.41 g/mol; **P.f.:** 70-72° C; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3296, 2960, 1320, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.15-1.29 (m, 54H), 2.90 (sept, *J* = 7 Hz, 3H), 3.70-3.85 (m, 8H), 3.96 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.10 (sept, *J* = 6.7 Hz, 4H) 4.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.16 (s, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.1, 24.2, 25.4, 25.5, 30.0, 30.3, 33.5, 34.8, 35.6, 78.9, 80.6, 124.5, 130.4, 132.6, 151.1, 152.4, 153.7, 154.4. **ESI-MS (*m/z*):** 950 [M+H]⁺, 967 [M+NH₄]⁺. **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 66.98; H, 8.38; N, 4.42; S, 10.12. Experimental: C, 66.70; H, 8.75; N, 4.38; S, 9.89.

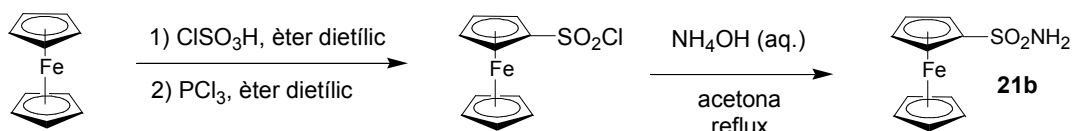
5.2.1.7. Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triaza-ciclopentadeca-3,8,13-trií, **1a**.



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.01 g (1.06 mmol) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundecà-3,8-dií, **11a**, 0.76 g (5.31 mmol) de carbonat de potassi i 70 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addicionen 0.31 g (1.28 mmol) de 1,4-bis(metansulfonyloxi)-2-butí, **20**, dissolts en 60 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (24:1 fins a 15:1) com a eluent. S'obtenen 0.93 g (87% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1a**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₁N₃O₆S₃; **PM:** 1000.47 g/mol; **P.f.:** 197-199° C (dec.); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2958, 1316, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.10-1.30 (m, 54H), 2.89 (sept, J = 7 Hz, 3H), 4.05 (abs ampla, 18H), 7.15 (s ample, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.4, 30.0, 34.9, 37.1, 80.0, 124.7, 130.4, 152.5, 154.4; **ESI-MS (m/z):** 1000 [M+H]⁺, 1017 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₁N₃O₆S₃·AcOEt (1088.57g/mol): C, 67.30; H, 8.24; N, 3.86. Experimental: C, 67.58 i 67.61; H, 8.29 i 8.36; N, 4.26 i 4.19.

5.2.2. Síntesi del macrocicle **1b**.

5.2.2.1. Preparació de ferrocenilsulfonamida, **21b**.



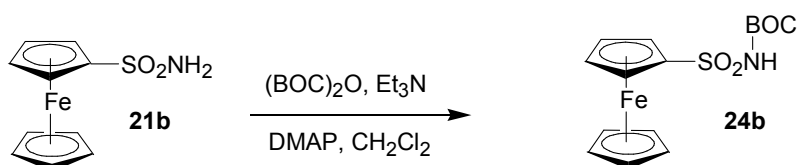
En un baló de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 8.1 g (42.7 mmols) de ferrocè i 200 ml d'èter dietílic. Es refreda la mescla en un bany d'aigua-gel fins a 0°C i a continuació s'addicionen molt lentament 4 mL (59.58 mmols) d'àcid clorosulfònic. La mescla s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment de la reacció per CCP. Al cap de 1 hora i 30 minuts s'hi addicionen 9.8 mL (112.32 mmols) de triclorur de fòsfor i es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es dissol en 100 mL d'acetat d'etil. Es renta amb aigua (3x75 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. A continuació s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 7.67 g (63% rend.) de clorur de ferrocenilsulfonyl (producte poc estable i sensible a la llum).⁷⁴ **Fórmula molecular:** C₁₀H₉ClFeO₂S; **Pm:** 284.543 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.49 (s, 5H), 4.63(m, 2H), 4.89 (m, 2H).

En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 7.67 g (29.96 mmols) de clorur de ferrocenilsulfonyl i es dissolen en la mínima quantitat d'acetona. A

5. Part experimental

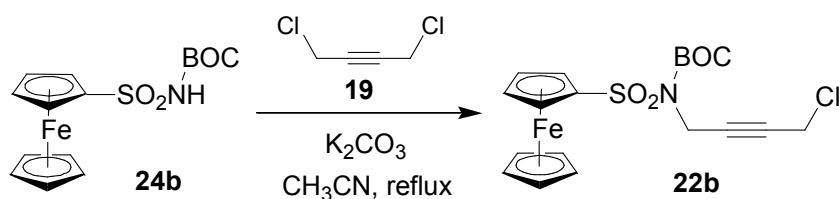
continuació s'afegeixen lentament 100 mL de solució aquosa d'hidròxid amònic i s'escalfa la mescla a reflux. Es fa el seguiment per CCP i al cap de 4 hores es dona per finalitzada la reacció. Seguidament es refreda el cru de reacció i s'hi afegeix aigua per tal de fer precipitar el producte. Es filtra el sòlid precipitat obtenint-se 4.90 g (69% rend.) d'un compost que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a ferrocenilsulfonamida, **21b**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₁FeNO₂S; **PM:** 265.112 g/mol; **P.f.:** 174-175 °C (Lit. P.f. 175 °C),⁷⁵ **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.44 (s, 5H), 4.45 (t ap, J = 1.5 Hz, 2H), 4.67 (s ample, 2H), 4.74 (t ap, J = 1.9 Hz, 2H).

5.2.2.2. Preparació de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **24b**.¹¹²



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.33 g (1.24 mmols) de ferrocenilsulfonamida, **21b**, 0.23 mL (1.63 mmols) de trietilamina, 0.02 g (0.16 mmols) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina i 6 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient fins que s'ha dissolt la major part del sòlid. A continuació s'hi afegeixen lentament 0.31 g (1.39 mmols) de di-*tert*-butil dicarbonat dissolts en 7 mL de clorur de metilè. Es fa el seguiment per CCP i al cap de 22 hores es dona per finalitzada la reacció. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es dissol amb d'acetat d'etil (25 mL) i es fan rentats amb àcid clorhídric 1 N (3x25 mL) i aigua (3x15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.44 g (96% rend.) d'un sòlid espumós taronja que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **24b**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₉FeNO₄S; **PM:** 365.23 g/mol; **P.f.:** 149-151°C; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.42 (s, 9H), 4.39 (s, 5H), 4.42-4.45 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 7.05 (s ample, 1H).

5.2.2.3. Preparació de *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **22b**.

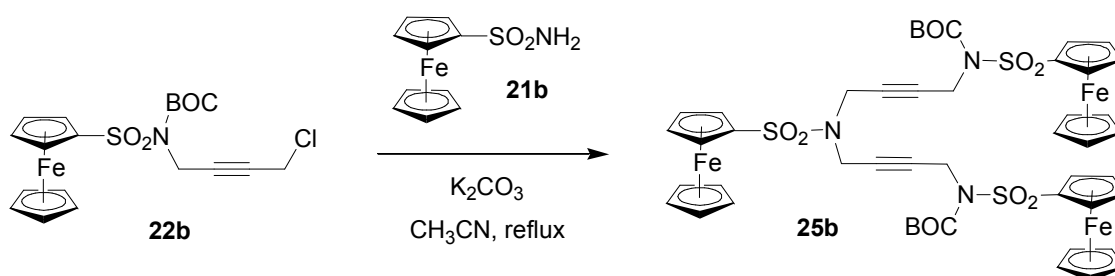


En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 2.66 g (7.30 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **24b**, 2.9 mL

¹¹² Llobet, A.; Masllorens, E.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Rodríguez, M.; Roglans, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1425.

(29.2 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **19**, 5.15 g (36.48 mmol) de carbonat potàssic i 125 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu oliós resultant es dissol amb acetat d'etil i s'extreu amb H₂O (3x20 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. S'obtenen 3.05 g (93% rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenil-sulfonamida, **22b**. **Fórmula molecular:** C₁₉H₂₂ClFeNO₄S; **PM:** 451.75 g/mol; **P.f.:** 110-112 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2978, 1723, 1365, 1143; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.45 (s, 9H), 4.09 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.43 (s, 5H), 4.51 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.85 (t, *J* = 2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.7, 31.0, 36.9, 71.0, 71.4, 71.7, 78.6, 82.6, 85.2, 87.2, 151.2; **ESI-MS (*m/z*):** 451 [M]⁺, 452 [M+H]⁺, 469 [M+NH₄]⁺, 490 [M+K]⁺, 515 [M+Na+CH₃CN]⁺. **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 50.52; H, 4.91; N, 3.10; S, 7.10. Experimental: C, 51.08 i 50.96; H, 5.21 i 5.24; N, 3.14 i 3.10; S, 7.11 i 7.25.

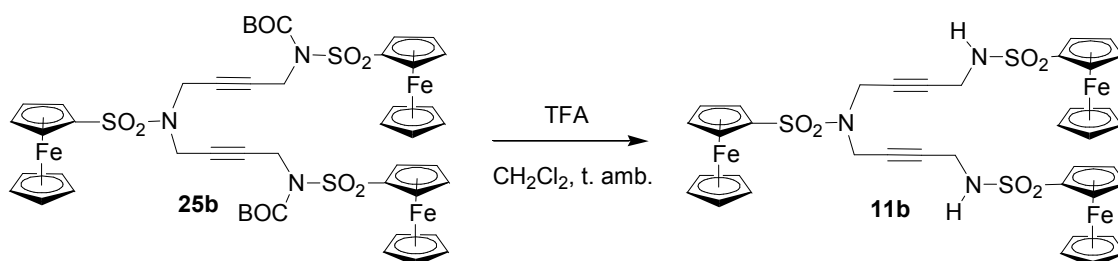
5.2.2.4. Preparació de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25b**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 2.36 g (9.39 mmol) de *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **22b**, 0.76 g (4.69 mmol) de ferrocenilsulfonamida, **21b**, 2.95 g (28.16 mmol) de carbonat potàssic i 100 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 23 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 1.19 g (42% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25b**. **Fórmula molecular:** C₄₈H₅₃Fe₃N₃O₁₀S₃; **PM:** 1095.68 g/mol; **P.f.:** 169-171 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2981, 1719, 1345, 1138; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.43 (s, 18H), 3.91(s ample, 4H), 4.32 (s ample, 4H), 4.39 (s, 5H), 4.43 (s, 10 H), 4.46 (abs ampla, 6H), 4.62 (abs ampla, 2H), 4.80 (abs ampla, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.7, 36.7, 37.0, 70.1, 70.9, 71.3, 71.4, 71.5, 71.7, 76.8, 82.0, 85.1, 85.7, 87.3, 151.2; **ESI-MS (*m/z*):** 1095 [M]⁺, 1118 [M+Na]⁺; **Anàlisi**

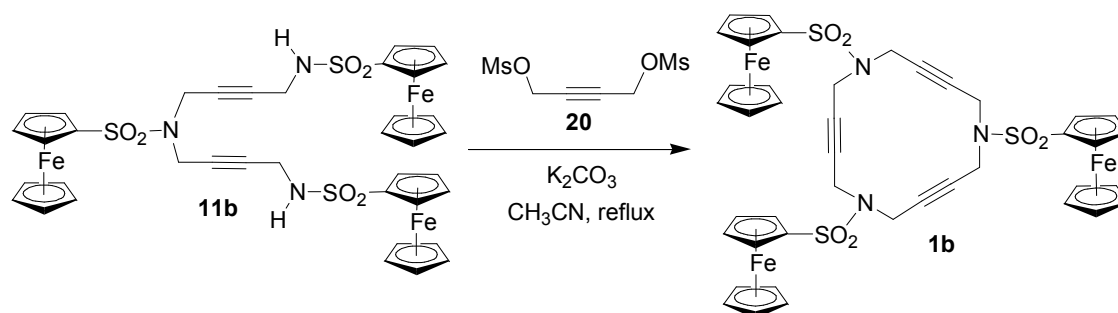
Elemental: Calculat: C, 52.62; H, 4.88; N, 3.84; S, 8.79. Experimental: C, 52.64 i 52.69; H, 4.91 i 4.87; N, 3.80 i 3.80; S, 8.60 i 8.59.

5.2.2.5. Preparació de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11b**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.13 g (1.03 mmol) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris(ferrocenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25b**, 3 mL (38.9 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 3 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i es redissol el residu amb acetat d'etil (15 mL). Es fan rentats amb solució saturada de NaHCO₃ (3x10 mL) i amb solució saturada de NaCl (10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.87g (94% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11b**. **Fórmula molecular:** C₃₈H₃₇Fe₃N₃O₆S₃; **PM:** 895.45 g/mol; **P.f.:** 211-213° C (dec.); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3263, 3112, 1322, 1134; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 3.69 (abs ampla, 4H), 3.81 (abs ampla, 4H), 4.43 (s, 5H), 4.44 (s, 10H), 4.54 (abs ampla, 6H), 4.67 (abs ampla, 4H), 4.72 (abs ampla, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 31.8, 35.9, 68.2, 69.0, 70.0, 70.1, 70.5, 76.1, 81.5, 84.3, 88.0; **ESI-MS (m/z):** 896 [M+H]⁺, 913 [M+NH₄]⁺, 918 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 50.97; H, 4.16; N, 4.69; S, 10.74. Experimental: C, 50.77 i 50.90; H, 4.26 i 4.33; N, 4.39 i 4.43; S, 10.19 i 10.30.

5.2.2.6. Preparació de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1b**.



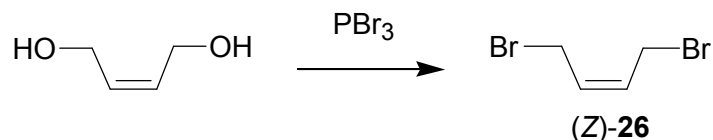
En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.71 g (0.80 mmol) de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundeca-

3,8-dif, **11b**, 0.56 g (4.00 mmol) de carbonat potàssic i 50 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addicionen 0.23 g (0.96 mmol) de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **20**, dissolts amb 35 mL d'acetonitril. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (6:4 fins a 1:1) com a eluent. S'obtenen 0.43 g (56% rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trif, **1b**. **Fórmula molecular:** C₄₂H₃₉Fe₃N₃O₆S₃; **PM:** 945.51 g/mol; **P.f.:** 203-205° C (dec.); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2922, 1346, 1135; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.78 (s, 12H), 4.35-4.45 (abs ampla, 21H), 4.56 (abs ampla, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 38.3, 70.0, 71.2, 71.5, 79.7, 85.5; **ESI-MS (m/z):** 946 [M+H]⁺, 968 [M+Na]⁺, 984 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 53.35; H, 4.16; N, 4.44; S, 10.17. Experimental: C, 53.02 i 53.10; H, 4.17 i 4.18; N, 4.34 i 4.30; S, 9.97 i 10.02.

5.3. Síntesi dels macrocicles 2 i 3.

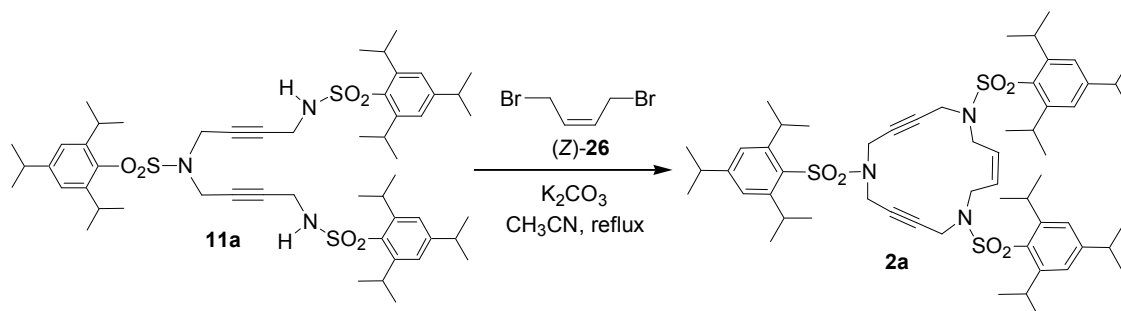
5.3.1. Síntesi dels macrocicles 2a i 3a.

5.3.1.1. Preparació de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-26.



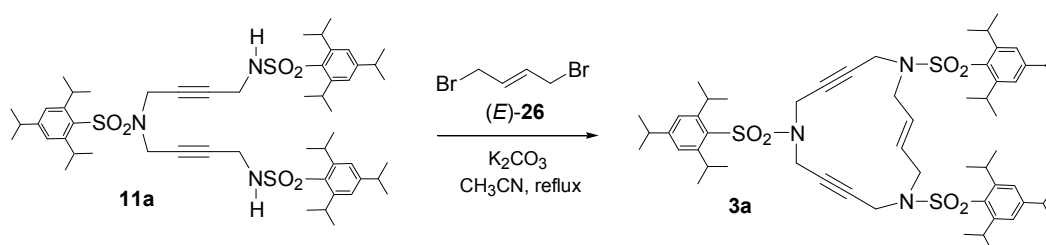
En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.5 mL (26.60 mmol) de tribromur de fòsfor. El baló es refreda a 0°C i s'hi addicionen lentament 1.86 mL (22.7 mmol) de 2-buten-1,4-diol. La reacció s'agita a 0°C durant 3 hores (seguiment per CCP). A continuació s'hi afegeixen molt lentament 2 ml d'aigua freda. La solució aquosa resultant s'extreu amb clorur de metilè (3x10 mL) i es fan rentats de la fase orgànica amb solució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 3.58 g (74% rend.) d'un líquid que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-26. **Fórmula molecular:** C₄H₆Br₂; **PM:** 213.91 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.98-4.07 (m, 4H), 5.83-5.93 (m, 2H).⁷⁷

5.3.1.2. Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, 2a.



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.10 g (0.11 mmol) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **11a**, 0.073 g (0.53 mmol) de carbonat potàssic i 7 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addicionen 0.027 g (0.13 mmol) de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-**26**, dissolts en 6 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i hexà (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.074 g (70% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, **2a**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **PM:** 1002.49 g/mol; **P.f.:** 246-248° C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 1318, 1151; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.19-1.30 (m, 54H), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.90-4.20 (m, 8H+6H), 5.65 (abs ampla, 2H), 7.15 (s, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.3, 25.5, 25.6, 30.1, 35.0, 35.9, 37.5, 42.3, 80.2, 80.5, 124.8, 130.4, 130.8, 152.5, 152.6, 154.4, 154.5; **ESI-MS (*m/z*):** 1002 [M+H]⁺, 1019 [M+NH₄]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M+Na]⁺: 1024.5336. Experimental: 1024.5308.

5.3.1.3. Preparació de (E)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, 3a.

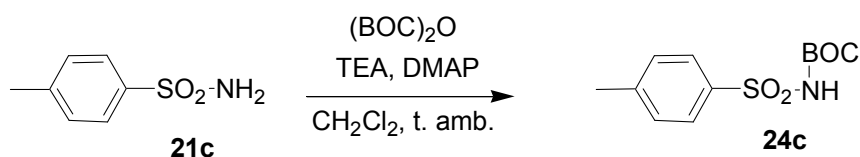


En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.40 g (0.42 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **11a**, 0.30 g (2.10 mmols) de carbonat

potàssic i 40 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.11 g (0.49 mmols) de (*E*)-1,4-dibromobutè, (*E*)-**26**, en 40 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per CCP i transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.32 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, **3a**. **Formula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.49 g/mol; **P.f.:** 218-220°C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 2929, 1461, 1363, 1317, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.20-1.30 (m, 54H), 2.89 (m, 3H), 3.87 (abs ampla, 4H), 3.98 (s, 4H), 4.01 (s, 4H), 4.03-4.20 (m, 6H), 5.98 (abs ampla, 2H), 7.15 (s, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 29.9, 30.0, 34.9, 36.8, 37.7, 49.3, 79.9, 80.7, 124.7, 124.8, 130.4, 130.8, 130.9, 152.4, 152.6, 154.1, 154.4; **ESI-MS (m/z):** 1002 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₃N₃O₆S₃·Et₂O (1076.61 g/mol): C, 68.05; H, 8.71; N, 3.90; S, 8.94. Experimental: C, 67.87 i 67.55; H, 9.06 i 8.99; N, 4.19 i 4.16; S, 9.04 i 8.95.

5.3.2. Síntesi dels macrocicles **2c** i **3c**.

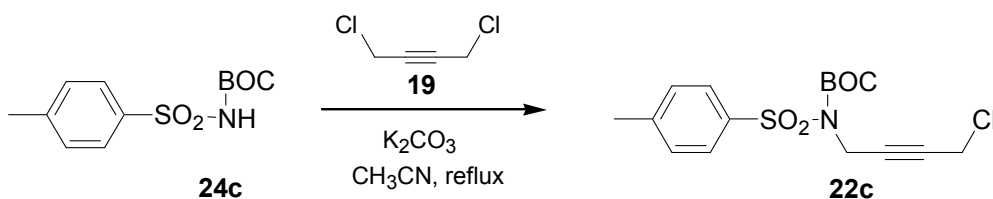
5.3.2.1. Preparació de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**.¹¹³



En un baló de dues boques 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 10.01 g (58.46 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **21c**, 10.58 mL (75.14 mmols) de trietilamina, 0.71 g (5.81 mmols) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina i 125 mL de clorur de metilè. A continuació s'afegeixen lentament 14.16 g (63.58 mmols) de di-*tert*-butil dicarbonat dissolts en 125 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es fan rentats del cru amb HCl 1 N (3x50 mL) i solució saturada de clorur sòdic (3x50 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es filtra. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda. S'obtenen 15.60 g (99% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₇NO₄S; **Pm:** 271.329 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H).^{86a}

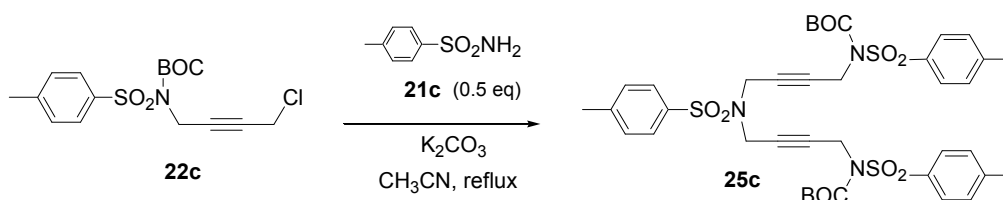
¹¹³ Neustadt, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 379.

5.3.2.2. Preparació de *N*-(4-cloro-2-butínil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)-sulfonamida, **22c**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 5.00 g (18.43 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 7.3 mL (73.71 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **19**, 13.00 g (92.06 mmol) de carbonat potàssic i 200 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el líquid resultant es refreda a 0°C. Els cristall groguencs formats es filtren en placa. S'obtenen 4.46 g (68% rend.) d'un sòlid grogós que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-(4-cloro-2-butínil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **22c**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₂₀ClNO₄S; **PM:** 357.85 g/mol; **P.f.:** 119-121°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2989, 1715, 1355, 1146; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.37 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.5, 31.0, 36.5, 79.1, 82.5, 85.7, 128.9, 129.9, 137.2, 145.2, 150.8; **ESI-MS (m/z):** 358 [M+H]⁺, 375 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 53.70; H, 5.63; N, 3.91; S, 8.96. Experimental: C, 53.57 i 53.69; H, 6.08 i 5.74%; N, 3.90 i 3.79%; S, 9.62 i 9.97%.

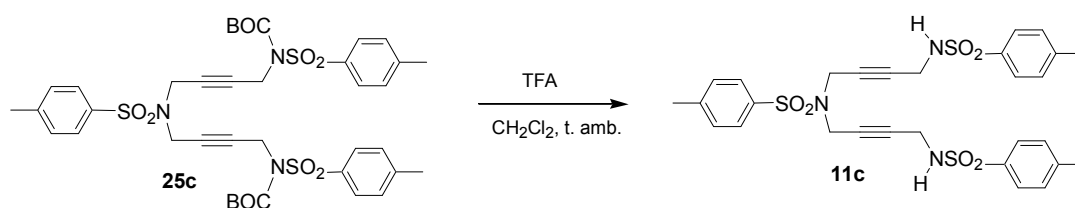
5.3.2.3. Preparació de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)-sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25c**.^{86a}



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 4.20 g (11.94 mmols) de *N*-(4-cloro-2-butínil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **22c**, 1.03 g (5.97 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **21c**, 5.05 g (35.81 mmols) de carbonat potàssic i 150 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 18 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 2.49 g (51%

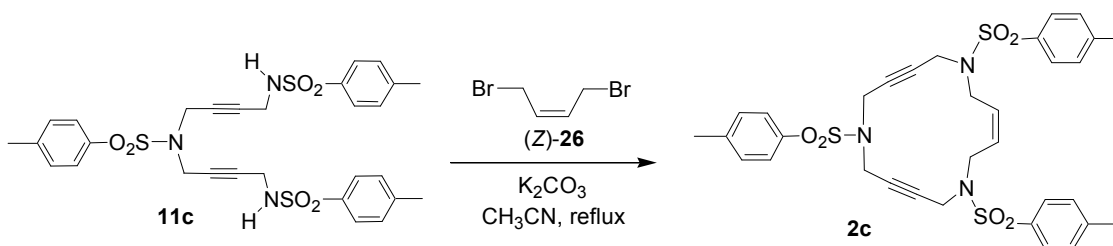
rend.) d'un sòlid escumós incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25c**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₄₇N₃O₁₀S₃; **Pm:** 814.00 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 4.15 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 7.31-7.37 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 6H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H).

5.3.2.4. Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11c**.^{86a}



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.49 g (3.07 mmols) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25c**, 15 mL (194.7 mmols) d'àcid trifluoroacètic (TFA) i 15 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb acetat d'etil (25 mL) i es renta amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3x10 mL), amb aigua (3x10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.62 g (86% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11c**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₁N₃O₆S₃; **Pm:** 613.77 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.80 (s, 4H), 4.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 6H), 7.60 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H).

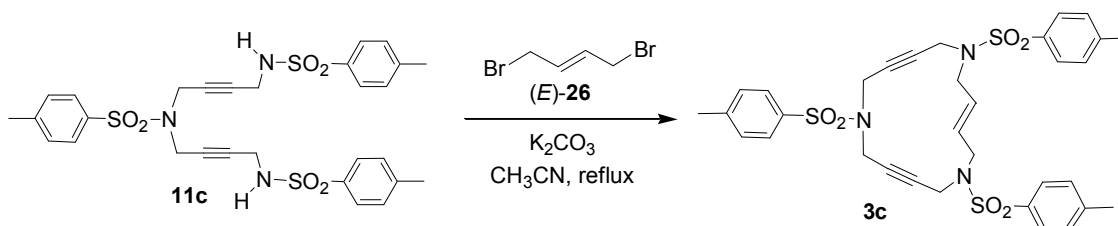
5.3.2.5. Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **2c**.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.30 g (0.49 mmol) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-1,6,11-

trizaundeca-3,8-dii, **11c**, 0.34 g (2.46 mmol) de carbonat potassic i 20 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'addicionen lentament 0.12 g (0.56 mmol) de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-**26**, dissolts en 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es recristal·litza emprant mesclades de cloroform i èter dietílic. S'obtenen 0.20 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,6,11-tris(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, **2c**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **PM:** 665.85 g/mol; **P.f.:** 194-196° C (dec.); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3029, 2928, 1332, 1155; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 3.58 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 5.46 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.16 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 4H), 7.43 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 36.6, 38.7, 43.1, 79.3, 80.0, 128.3, 128.4, 130.2, 130.3, 136.7, 144.8; **ESI-MS (m/z):** 666 [M+H]⁺, 683 [M+NH₄]⁺; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per [M+Na]⁺: 668.1580. Experimental: 688.1563.

5.3.2.6. Preparació de (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, **3c**.

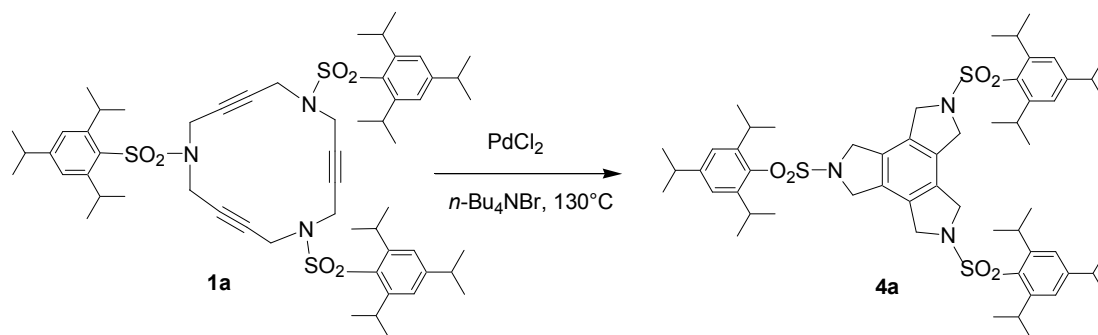


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.30 g (0.49 mmol) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-1,6,11-trizaundecan-3,8-dii, **11c**, 0.34 g (2.46 mmol) de carbonat potassic i 20 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'addicionen 0.12 g (0.56 mmol) de (E)-1,4-dibromo-2-butè, (E)-**26**, dissolts en 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia pressió a través de gel de sílice emprant mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1). S'obtenen 0.20 g (62% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dii, **3c**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **PM:** 665.85g/mol; **P.f.:** 210-212° C; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3065, 2917, 1336, 1156; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 3.61 (d, J = 4 Hz, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 5.34-5.45 (m, 2H), 7.27 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 4H), 7.60 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.5 Hz,

2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.9, 21.0, 36.8, 37.7, 49.3, 79.0, 79.2, 127.2, 127.5, 128.8, 129.7, 135.2, 136.1, 143.7; **ESI-MS** (m/z): 666 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 683 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat: C, 59.53; H, 5.30; N, 6.31; S, 14.45. Experimental: C, 59.26; H, 5.34; N, 6.22; S, 14.08.

5.3.3. Reaccions de cicloisomerització en sals foses.

5.3.3.1. Reacció de cicloisomerització de 1a en $\text{PdCl}_2/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$.



En un tub Schlenk de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.9 mg (0.005 mmol) de PdCl_2 i 1,0 g de bromur de tetrabutilamoni. La mescla s'escalfa a 130°C sota buit fins la fusió del $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ i sota atmòsfera d'argó durant 15 minuts. A continuació s'hi addicionen 0.050 g (0.050 mmol) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1a**. La mescla de reacció s'agita a 130°C i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es fa el tractament del cru emprant un dels següents mètodes:

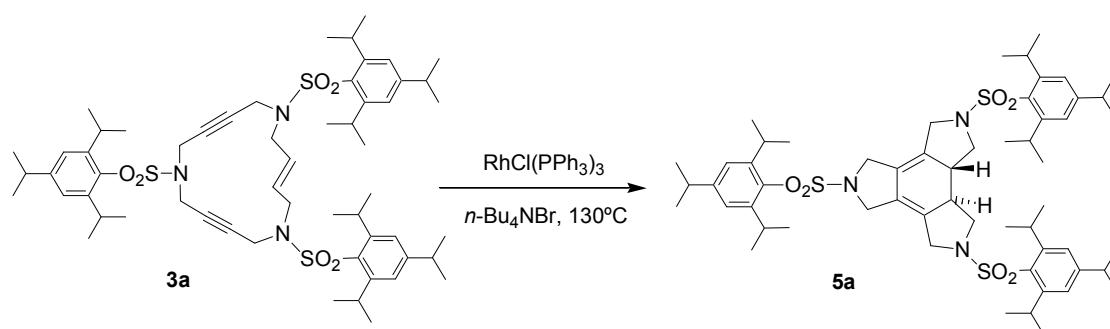
- Mètode A: s'afegeix aigua al cru de reacció (10 mL) i el precipitat obtingut es filtra i es renta amb aigua (2x10 mL). El filtrat es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant s'asseca sota buit. El precipitat es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.036 g (72% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2,5,8-triazatriindà, **4a**.⁸⁶
Fórmula molecular: $\text{C}_{57}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 1000.47 g/mol; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20-1.29 (m, 54H), 2.92 (sept, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.21 (sept, $J = 6.6$ Hz, 6H), 4.48 (s, 12H), 7.19 (s, 6H).

- Mètode B: s'afegeix acetat d'etil al cru de reacció (3x10 mL) i s'agita la suspensió resultant a temperatura ambient. Es decanta la fase líquida i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.021 g (36% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2,5,8-triazatriindà, **4a**.

5. Part experimental

- Mètode C: es dissol el cru de reacció amb clorur de metilè (10 mL) i es renta amb aigua (3x20 mL). El dissolvent de la fase aquosa es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant s'asseca sota buit. La fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.043 g (86% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **4a**.
- Mètode D: es dissol el cru de reacció amb una mescla de clorur de metilè i acetat d'etil (1:1; 10 mL) i es renta amb aigua (5x20 mL). El dissolvent de la fase aquosa es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant s'asseca sota buit. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.030 g (60% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **4a**.

5.3.3.2. Reacció de cicloisomerització de **3a** en RhCl(PPh₃)₃/*n*-Bu₄NBr.



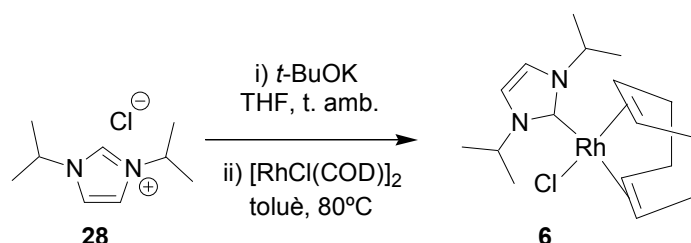
En un tub Schlenk de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.4 mg (0.0015 mmol) de RhCl(PPh₃)₃ i 0,70 g de bromur de tetrabutilamoni. La mescla s'escalfa a 130°C sota buit fins fusió del *n*-Bu₄NBr i sota atmòsfera d'argó durant 15 minuts. A continuació s'hi addicionen 0.030 g (0.030 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopenta-deca-3-en-8,13-dií, **3a**. La mescla de reacció s'agita a 130°C i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. S'afegeix acetat d'etil al cru de reacció (3x10 mL) i s'agita la suspensió resultant a temperatura ambient. Es decanta la fase líquida i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.017 g (57% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopenta-deca-3-en-8,13-dií, **5a**.⁸⁶

Fórmula molecular: C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.49 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.18-1.32 (m, 54H), 2.84-3.10 (m, 7H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 8H), 4.07-4.25 (m, 6H), 7.17 (s, 6H).

5.4. Preparació de complexos de Rh amb lligands NHC.

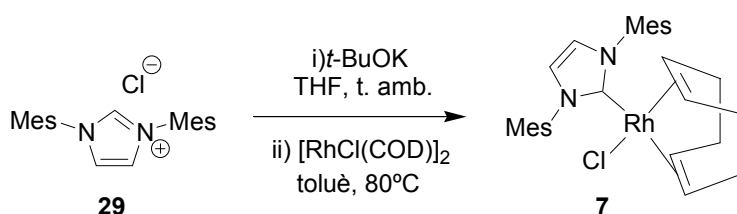
5.4.1. Síntesi dels complexos carbènics de Rh(I) 6 i 7.

5.4.1.1. Preparació de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro(1,3-diisopropilimidazol-2-ilidè)rodi(I), 6.^{42d}



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.050 g (0.265 mmol) de clorur de 1,3-diisopropilimidazol, **28**. Es desgasifica i es dissol amb 10 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. A continuació, s'hi addicionen 0.031 g (0.278 mmol) de *tert*-butòxid potàssic en 15 mL de THF i s'agita la mescla a temperatura ambient. Al cap d'una hora s'hi addicionen 0.058 g (0.119 mmol) de bis[cloro(η^4 -1,5-ciclooctadiè)rodi(I)] en 10 mL de toluè i s'escalfa la mescla de reacció a 80°C. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 18 hores es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.073 g (77% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro(1,3-diisopropilimidazol-2-ilidè)rodi(I), **6**. **Fórmula molecular:** C₁₇H₂₈ClN₂Rh; **Pm:** 398.78 g/mol; **Pf:** 201-203°C (dec.); **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.85-2.07 (m, 4H), 2.35-2.57 (m, 4H), 3.32 (abs ampla, 2H), 5.00 (abs ampla, 2H), 5.74 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H).

5.4.1.2. Preparació de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilidè]rodi(I), 7.^{42c}

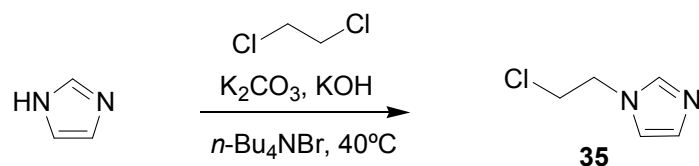


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.102 g (0.293 mmol) de clorur de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol, **29**. Es desgasifica i es dissol amb 10 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. A continuació,

s'hi addicionen 0.035 g (0.312 mmol) de *tert*-butòxid potàssic en 15 mL de THF i s'agita la mescla a temperatura ambient. Al cap d'una hora s'hi addicionen 0.066 g (0.132 mmol) de bis[cloro(η^4 -1,5-ciclooctadiè)]rodi(I)] en 10 mL de toluè i s'escalfa la mescla de reacció a 80°C. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 4 hores es dóna per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.118 g (80% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilidè]]rodi(I), **7**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₆ClN₂Rh; **Pm:** 550.97 g/mol; **Pf:** 210-212°C (dec.); **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.45-1.67 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.12 (s ample, 6H), 2.39 (s ample, 12H), 3.29 (abs ampla, 2H), 4.53 (abs ampla, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.04 (abs ampla, 4H).

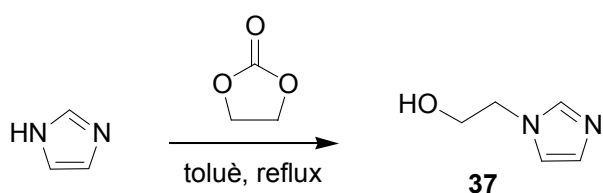
5.4.2. Intent de síntesi del complex carbènic de Rh(I) **8**.

5.4.2.1. Preparació de 1-(2-cloroetil)imidazole, **35**.⁹²



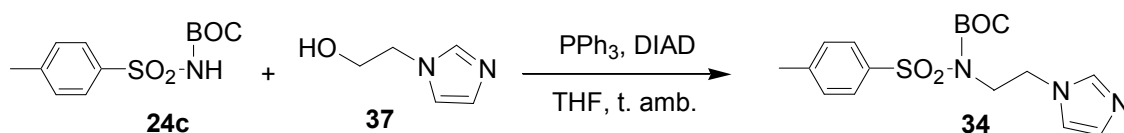
En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.125 g (0.388 mmol) de bromur de tetrabutilamoni, 6.32 g (112.63 mmol) d'hidròxid potàssic, 4.67 g (33.79 mmol) de carbonat potàssic i 46 mL de 1,2-dicloroetà. La mescla s'escalfa a 40°C durant 15 minuts i s'afegeixen 1.15 g (16.90 mmol) d'imidazole. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 4 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'acetat d'etil i metanol de polaritat creixent (15:0 a 15:1) com a eluent. S'obtenen 1.53 g (69% rend.) d'un líquid groguenc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1-(2-cloroetil)imidazole, **35**. **Fórmula molecular:** C₅H₇ClN₂; **Pm:** 130.58 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.99 (s ample, 1H), 7.08 (s ample, 1H), 7.53 (s ample, 1H).

5.4.2.2. Preparació de 1-(2-hidroxietil)imidazole, **37**.⁹³



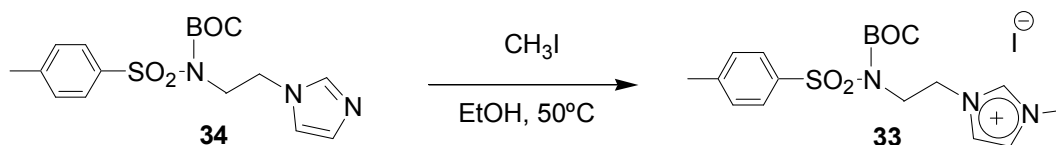
En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.61 g (8.96 mmol) d'imidazole i 1.00 g (11.35 mmol) de carbonat d'etilè. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 4 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i l'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè, èter dietílic i metanol (7:2:1) com a eluent. S'obtenen 0.62 g (62% rend.) d'un oli incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1-(2-hidroxietil)imidazole, **37**. **Fórmula molecular:** C₅H₈N₂O; **Pm:** 112.13 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3116, 2922, 1511; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.77-3.90 (m, 2H), 3.95-4.06 (m, 2H), 5.09 (s ample, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 50.5, 61.7, 120.1, 128.8, 137.8; **CG-MS (m/z, %):** 112 (100, M⁺), 81 (100, M⁺-CH₂OH).

5.4.2.3. Preparació de 1-{N-(*tert*-butiloxicarbonil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}imidazole, **34**.



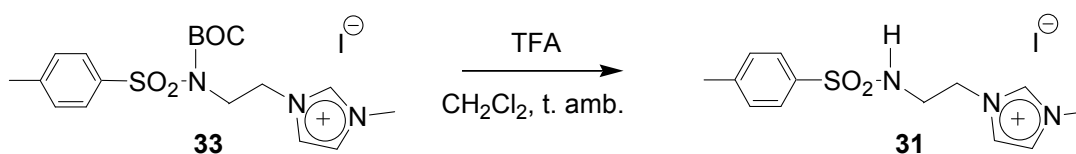
En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.33 g (1.22 mmol) de *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 0.35 g (1.34 mmol) de trifenilfosfina i 0.15 g (1.34 mmol) de 1-(2-hidroxietil)imidazole, **37**. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció es refreda a 0°C i s'hi addicionen 0.26 mL (1.34 mmol) de DIAD. A continuació s'agita la mescla a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorreguda 1 hora es dóna per finalitzada la reacció. 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, acetat d'etil i metanol (10:9:1) com a eluent. S'obtenen 0.39 g (88% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}imidazole, **34**. **Fórmula molecular:** C₁₇H₂₃N₃O₄S; **Pm:** 365.45 g/mol; **Pf:** 123-125°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2994, 1728, 1349, 1141; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.31 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.02 (s ample, 1H), 7.10 (s ample, 1H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s ample, 1H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.4, 47.1, 47.8, 85.8, 120.1, 128.6, 130.0, 130.2, 137.3, 145.4, 151.2; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per [M+H]⁺: 366.1482. Experimental: 366.1481.

5.4.2.4. Preparació de iodur de 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **33**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.50 g (1.37 mmol) de 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}imidazole, **34**, i 0.11 mL (1.78 mmol) de iodometà. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 8 mL d'etanol absolut prèviament desgasificat. A continuació s'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 25 hores es dona per finalitzada la reacció. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cristallització emprant una mescla d'etanol i èter (1:1). S'obtenen 0.60 g (87% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a iodur de 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **33**. **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₆IN₃O₄S; **Pm:** 507.39 g/mol; **Pf:** 227-228°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3103, 2978, 1724, 1336, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.33 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (abs ampla, 1H), 7.49 (abs ampla, 1H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.03 (s ampla, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 28.5, 37.7, 48.3, 50.4, 86.4, 123.8, 124.0, 128.5, 130.2, 136.5, 138.0, 145.7, 151.2; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M -I]⁺: 380.1639. Experimental: 380.1634.

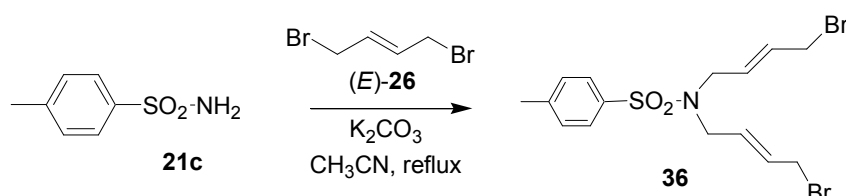
5.4.2.5. Preparació de iodur de 1-{*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **31**.



En un baló de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'hi introdueixen 0.30 g (1.01 mmol) de iodur de 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **33**, 0.86 mL (11.16 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 3 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i amb corrent de N₂ s'elimina l'excés d'àcid trifluoroacètic. El residu resultant es purifica mitjançant cristallització emprant mesclades d'èter i acetonitril. S'obtenen 0.19 g (79% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a iodur de 1-{*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **31**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₈IN₃O₂S; **Pm:** 407.27 g/mol; **Pf:** 117-119°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3070, 1681, 1316, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.49 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.50 (part

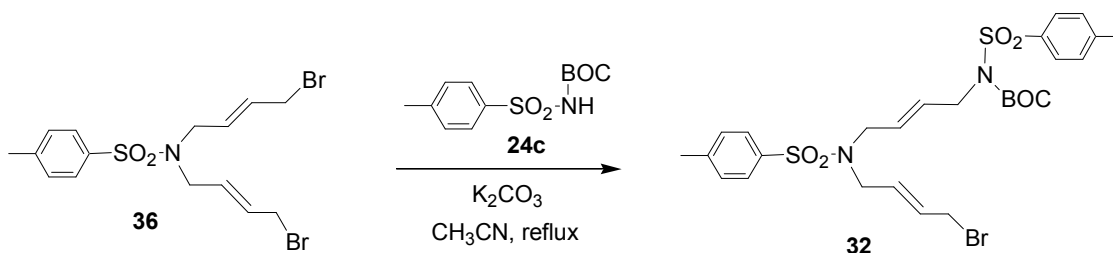
AA' sist. AA'BB', $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.77 (s ample, 2H), 7.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 9.17 (s ample, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.9, 35.7, 42.2, 48.8, 122.5, 123.5, 126.4, 129.7, 136.9, 137.1, 142.9; ESI-TOF-HRMS (m/z): Calculat per $[\text{M} - \text{I}]^+$: 280.1114. Experimental: 280.1117.

5.4.2.6. Preparació de *N,N*-bis[(*E*)-4-bromo-2-butenil](4-metilfenil)sulfonamida, **36**.⁹⁴



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.50 g (8.76 mmol) de (4-metilfenil)sulfonamida, **21c**, 6.05 g (43.77 mmol) de carbonat potàssic, 11.24 g (52.55 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**26**, i 60 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:1:2) com a eluent. S'obtenen 2.07 g (54% rend.) d'un oli que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N,N*-bis[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$; **Pm:** 437.19 g/mol; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 3.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 5.57 (dt, $J_{\text{trans}} = 15.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.82 (dt, $J_{\text{trans}} = 15.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 2H).

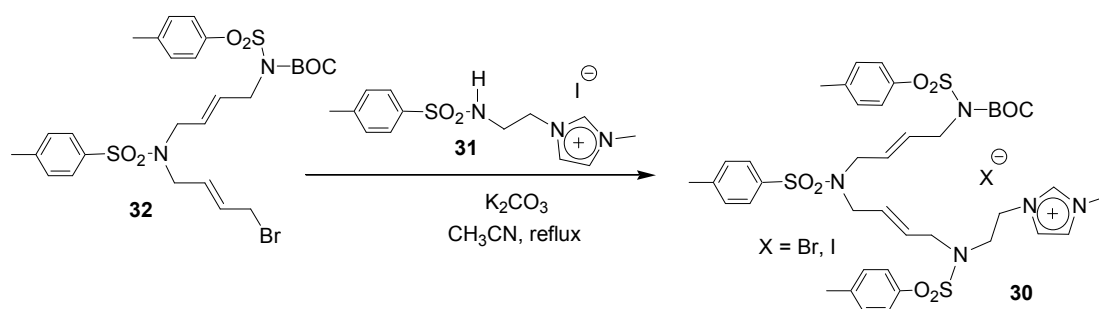
5.4.2.7. Preparació de (3*E*,8*E*)-10-bromo-1-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-diè, **32**.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 2.00 g (4.57 mmol) de *N,N*-bis[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**, 0.95 g (6.87 mmol) de carbonat potàssic i 30 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i s'hi addicionen 0.62 g (2.29 mmol) de *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, en 35 mL d'acetonitril. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es

refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:2:1) com a eluent. S'obtenen 0.82 g (57% rend.) d'un solid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (3*E*,8*E*)-10-bromo-1-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-diè, **32**. **Fórmula molecular:** C₂₇H₃₅BrN₂O₆S₂; **Pm:** 627.61 g/mol; **Pf:** 79-81°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2919, 1725, 1349, 1152; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.33 (s, 9H), 2.44 (s, 6H), 3.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.47-5.64 (m, 2H), 5.66-5.90 (m, 2H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 22.3, 28.5, 32.1, 48.3, 48.5, 49.0, 85.1, 127.8, 128.6, 128.9, 130.0, 130.2, 130.5, 130.9, 131.4, 137.7, 137.9, 144.1, 144.9, 151.3; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M+Na]⁺: 649.1012. Experimental: 649.1008.

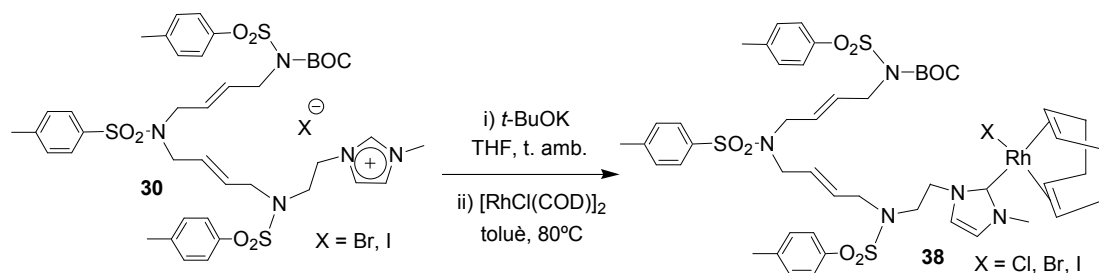
5.4.2.8. Preparació de iodur de (5*E*,10*E*)-1-{13-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazoli, **30**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.23 g (0.37 mmol) de (3*E*,8*E*)-10-bromo-1-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-diè, **32**, 0.15 g (0.37 mmol) de 1-{*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-metilimidazoli, **31**, 0.15 g (1.09 mmol) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorreguda 1 hora es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres de clorur de metilè, acetat d'etil i metanol (6:3:1) com a eluent. S'obtenen 0.21 g (61% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a iodur de (5*E*,10*E*)-1-{13-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazoli, **30**. **Fórmula molecular:** C₄₀H₅₂IN₅O₈S₃; **Pm:** 953.97 g/mol; **Pf:** 50-52°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2925, 1723, 1686, 1337, 1153; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.30 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.60-3.81 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.45-5.80 (m, 4H), 7.20 (s ample, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 7.58 (s ample, 1H), 7.60-7.77 (m, 6H), 10.05 (s ample, 1H); **¹³C-RMN**

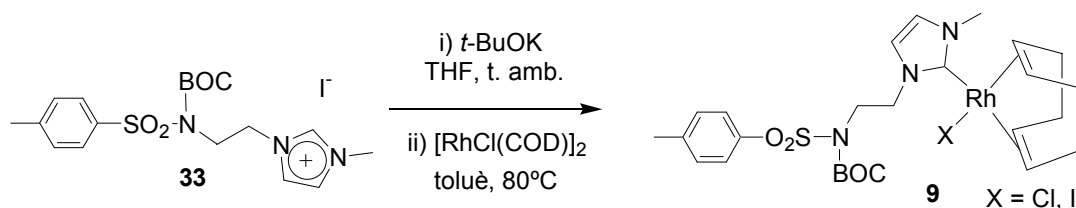
(50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.1, 22.2, 28.5, 36.9, 48.4, 48.9, 49.4, 49.5, 50.2, 52.3, 85.2, 123.2, 124.2, 127.8, 128.0, 128.3, 128.5, 128.7, 130.0, 130.6, 130.7, 130.9, 131.6, 135.2, 137.0, 137.7, 138.8, 144.4, 144.8, 145.1, 151.3; **ESI-TOF-HRMS (m/z)**: Calculat per [M - I]⁺: 826.2973. Experimental: 826.2973.

5.4.2.9. Intent de preparació de {(5E,10E)-1-{13-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazol-2-ilidè}iodorodi(I), 8.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.052 g (0.054 mmol) de iodur de {(5E,10E)-1-{13-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazol-2-ilidè}iodorodi(I), **30**. Es desgasifica i es dissol amb 7 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. A continuació, s'hi addicionen 0.0064 g (0.057 mmol) de *tert*-butòxid potàssic en 5 mL de THF i s'agita la mescla a temperatura ambient. Al cap d'una hora, s'hi addicionen 0.012 g (0.024 mmol) de bis[cloro(η⁴-1,5-ciclooctadiè)rod(i)] en 5 mL de toluè i s'escalfa la mescla de reacció a 80°C. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorregudes 9 hores es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.012 g (22% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a {(5E,10E)-1-{13-(*tert*-butiloxicarbonil)-3,8,13-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3,8,13-triazatrideca-5,10-dienil}-3-metilimidazol-2-ilidè}(η⁴-1,5-ciclooctadiè)-iodorodi(I), **38**. **Fórmula molecular**: C₄₈H₆₄IN₅O₈S₃Rh; **Pm**: 1164.20 g/mol; **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 21.9, 22.0, 28.3, 29.9, 30.1, 32.6, 33.6, 38.2, 48.0, 48.5, 48.9, 49.4, 50.7, 51.9, 69.4 (d, *J* = 14.6 Hz), 70.0 (d, *J* = 14.6 Hz), 84.8, 98.4 (d, *J* = 6.6 Hz), 98.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 122.4, 122.5, 127.6, 128.0, 128.4, 128.7, 129.0, 129.3, 129.6, 129.7, 130.2, 130.3, 136.0, 137.5, 137.6, 143.7, 144.1, 144.6, 151.1, 183.1 (d, *J* = 50.1 Hz); **ESI-TOF-HRMS (m/z)**: Calculat per [M - X]⁺ (X = Cl o I): 1036.2894. Experimental: 1036.2852.

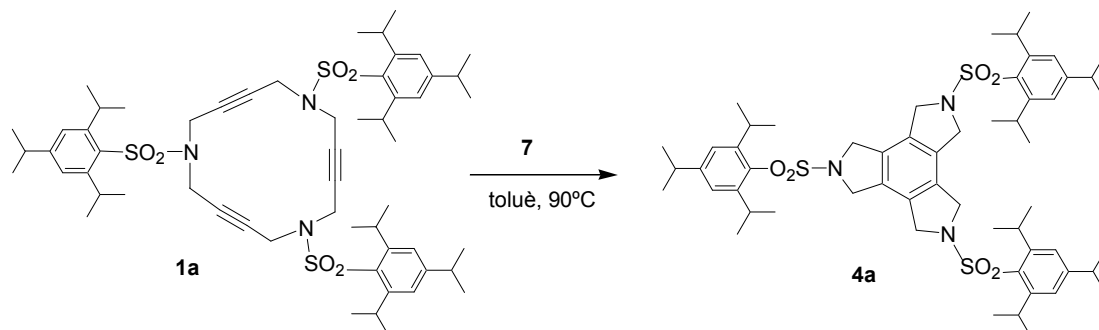
5.4.2.10. Preparació de {1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-aminoetil}-3-metilimidazol-2-ilidè}(η⁴-1,5-ciclooctadiè)iodorodi(I), **9**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.041 g (0.079 mmol) de 1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-aminoetil}-3-metilimidazole, **33**. Es desgasifica i es dissol amb 7 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. A continuació s'hi addicionen 0.0093 g (0.083 mmol) de *tert*-butòxid potàssic en 10 mL de THF i s'agita la mescla a temperatura ambient. Al cap d'una hora s'hi addicionen 0.018 g (0.036 mmol) de bis[cloro(η⁴-1,5-ciclooctadiè)rodi(I)] en 5 mL de toluè i s'escalfa la mescla de reacció a 80°C. Es fa el seguiment de la reacció per CCP i transcorreguda 1 hora es dóna per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.037 g (71% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a {1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-aminoetil}-3-etilimidazol-2-ilidè}(1,5-ciclooctadiè)iodorodi(I), **9**. **Fórmula molecular:** C₂₆H₃₇IN₃O₄SRh; **Pm:** 717.47 g/mol; **Pf:** 79-80°C; **IR (ATR) v(cm⁻¹):** 2925, 1726, 1357, 1155; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.41 (s, 9H), 1.64-2.10 (m, 4H), 2.20-2.60 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.40-3.62 (m, 2H), 3.91- 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.44-4.76 (m, 2H), 4.83-5.00 (m, 1H), 5.14-5.40 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.7, 29.5, 30.7, 32.1, 33.9, 38.6, 47.7, 50.5, 72.0 (d, *J* = 14.2 Hz), 72.5 (d, *J* = 14.2 Hz), 85.5, 97.0 (d, *J* = 6.6 Hz), 98.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 121.9, 123.3, 128.7, 130.1, 137.3, 145.2, 151.5, 183.7 (d, *J* = 49.0 Hz); **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per [M -X]⁺ (X = Cl o I): 590.1554. Experimental: 590.1557.

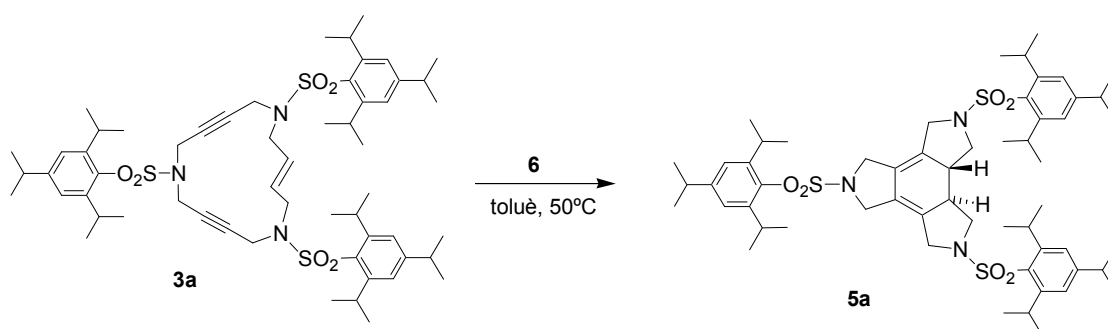
5.4.3. Reaccions de ciclotrimerització [2+2+2] emprant els catalitzadors 6, 7 i 9.

5.4.3.1. Cicloisomerització de 1a. Procediment general.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.075 g (0.075 mmol) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)-sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **1a**, i 0.0021 g (0.0037 mmols) de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilidè]rodi(I), **7**. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a 90°C i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores 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 emprant mesclures de diclorometà i hexà (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.072 g (97% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-2,5,8-triazatriindà, **4a**.⁸⁶ **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₁N₃O₆S₃; **Pm:** 1000.47 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.20-1.29 (m, 54H), 2.92 (sept, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.21 (sept, *J* = 6.6 Hz, 6H), 4.48 (s, 12H), 7.19 (s, 6H).

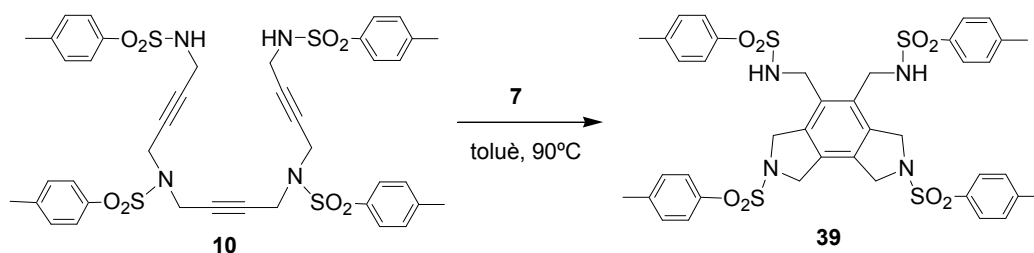
5.4.3.2. Cicloisomerització de 3a. Procediment general.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.086 g (0.085 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diyè, **3a**, i 0.0017 g (0.0043 mmols) de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro(1,3-diisopropilimidazol-2-ilidè)rodi(I), **6**. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a 50°C i es fa el seguiment per

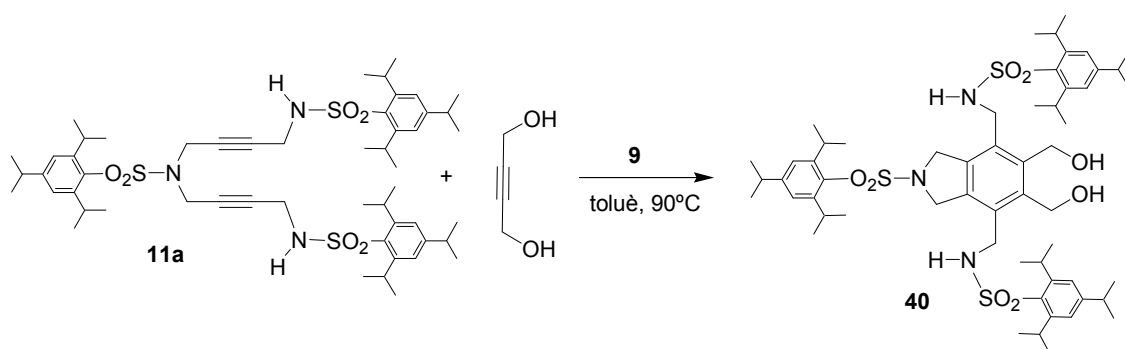
CCP. Transcorregudes 72 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres de diclorometà i hexà (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.084 g (98% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *trans*-2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **5a**.⁸⁶ **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.49 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.18-1.32 (m, 54H), 2.84-3.10 (m, 7H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 8H), 4.07-4.25 (m, 6H), 7.17 (s, 6H).

5.4.3.3. Cicloisomerització de 10. Procediment general.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.090 g (0.084 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetrazahexadeca-3,8,13-trií, **10**, i 0.0023 g (0.0042 mmols) de (η^4 -1,5-ciclooctadiè)cloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazol-2-ilidè]rodi(I), **7**. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es segueix per CCP. Transcorregudes 24 hores 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 obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (20:1 fins a 10:1) com a eluent. S'obtenen 0.068 g (76% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,4,5,7-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,6,7,8-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, **39**. **Fórmula molecular:** C₄₀H₄₂N₄O₈S₄; **Pm:** 835.05 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3301, 3267, 2921, 1328, 1156; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.33 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 4.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 4.34 (s ample, 4H), 4.47 (s ample, 4H), 7.03 (part AA' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.40 (part BB' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.56 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.85 (part BB' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H); **¹³C-RMN (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 20.8, 20.9, 51.7, 52.3, 126.0, 127.6, 128.9, 129.5, 129.9, 130.0, 130.5, 132.8, 136.2, 137.4, 142.2, 143.8; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per [M+H]⁺: 835.1958. Experimental: 835.1940.

5.4.3.4. Ciclotrimerització entre 11a i 2-butin-1,4-diol. Procediment general.^{86a}

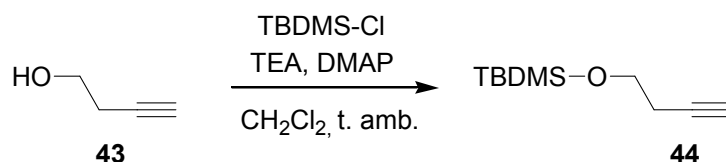


En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.060 g (0.063 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11a**, 0.006 g de 2-butin-1,4-diol (0.13 mmols) i 0.002 g (0.005 mmols) de {1-{*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-aminoetil}-3-etilimidazol-2-ilidè}(η⁴-1,5-ciclooctadiè)-iodorodi(I), **9**. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 12 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 17 hores 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 obtingut 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 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 0.036 g (56% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 4,7-bis{*N*-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]aminometil}-5,6-dihidroximetil-2-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]isoindolina, **40**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₅N₃O₈S₃; **Pm:** 1036.509 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.17-1.30 (m, 54H), 2.91 (sept, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.22 (s ample, 2H), 3.94-4.26 (m, 10H), 4.61 (s, 4H), 4.80 (s ample, 4H), 5.30 (abs ampla, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.18 (s, 2H).

5.5. Síntesi del macrocicle nitrogenat triacetilènic de setze baules, 12.

5.5.1. Síntesi dels agents alquilants 41 i 42.

5.5.1.1. Preparació de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butí, 44.⁹⁷

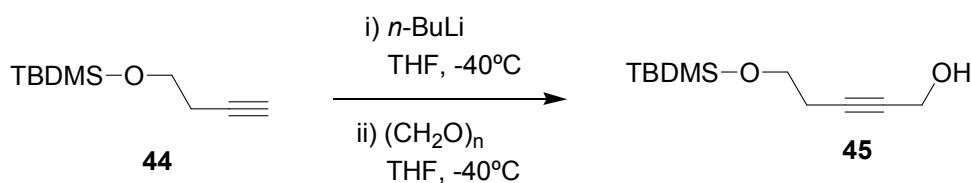


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.7 mL (22.55 mmol) de 3-butin-1-ol, **43**, 0.41 g (3.38 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina i 3.8 mL (27.06 mmol) de trietilamina. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 65 mL de clorur de metilè anhidre prèviament desgasificat. A continuació s'hi addicionen 3.85 g (24.80 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil dissolts en 7 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per

5. Part experimental

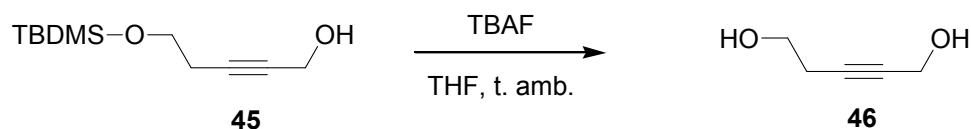
finalitzada la reacció. A continuació s'hi addicionen 50 mL d'èter dietílic i es fan rentats amb solució saturada de clorur amònic (3x20 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. L'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 2.69 g (74% rend.) d'un líquid groc pàl·lid que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butí, **44**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₂₀SiO; **PM:** 184.35 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2930, 2858, 1107, 836; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 7.1 i 2.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

5.5.1.2. Preparació de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-pentin-1-ol, **45**.⁹⁷



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.49 g (8.11 mmol) de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butí, **44**. Es desgasifica i es dissol amb 30 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. La dissolució es refreda fins a -40°C. A continuació s'hi addicionen 5.7 mL (8.51 mmol) d'una solució de *n*-butilliti (1.5 M en hexà) i s'agita durant 15 minuts. A continuació, la mescla es transfereix a través d'una cànula a un baló de 100 mL que conté una suspensió de 0.77 g (24.33 mmol) de paraformaldèhid en 15 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. La mescla s'agita a -40°C durant una hora i es deixa pujar progressivament la temperatura fins a temperatura ambient. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). A continuació s'hi addicionen 30 mL d'èter dietílic i es fan rentats amb solució saturada de clorur sòdic (3x15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. L'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 1.63 g (94% rend.) d'un líquid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-pentin-1-ol, **45**. **Fórmula molecular:** C₁₁H₂₂O₂Si; **PM:** 214.38 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3339, 2929, 2857, 1103, 836; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.081 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.65 (s ample, 1H), 2.44 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (abs ampla, 2H).

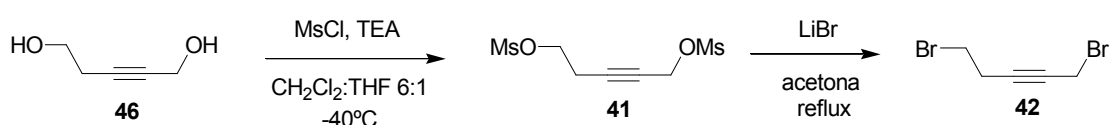
5.5.1.3. Preparació de 2-pentin-1,5-diol, **46**.⁹⁷



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.62 g (7.57 mmol) de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-pentin-1-ol, **45**. Es desgasifica i es dissol amb

45 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. La dissolució s'agita a 0°C. A continuació s'hi addicionen 9.9 mL (9.9 mmol) d'una solució de TBAF (1 M en THF). Es manté l'agitació a 0°C durant 30 minuts i posteriorment a temperatura ambient. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i l'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i metanol (15:1) com a eluent. S'obtenen 0.76 g (92% rend.) d'un líquid que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2-pentín-1,5-diol, **46**. **Fórmula molecular:** C₅H₈O₂; **PM:** 100.13 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3361, 2927, 2857, 2150, 1047, 1015; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.48 (tt, *J* = 6.1 i 2.1 Hz, 2H), 3.54 (s ample, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H).

5.5.1.4. Preparació de 1,5-dibromo-2-pentí, **42**.⁹⁷



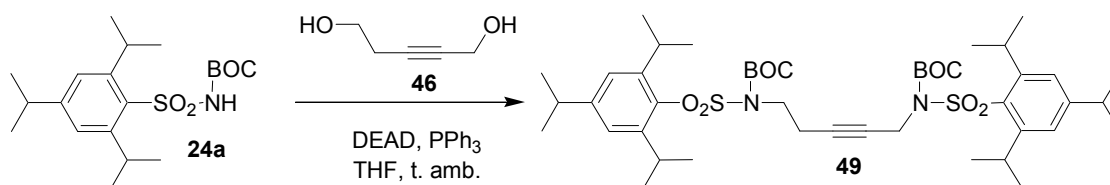
En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.31 g (3.09 mmol) de 2-pentín-1,5-diol, **46**, i 12 mL d'una mescla de clorur de metilè:THF (6:1). La dissolució es refreda fins a -40°C. A continuació s'hi addicionen lentament 0.53 mL (6.81 mmol) de clorur de metansulfonil i 1.05 mL (7.42 mmol) de trietilamina. Es manté l'agitació a -40°C durant 1 hora i es deixa augmentar progressivament la temperatura fins a temperatura ambient. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). A continuació es fan rentats del cru de reacció amb HCl 1 N (2x15 mL) i aigua destil·lada (15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. L'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i metanol de polaritat creixent (30:1 fins a 25:1) com a eluent. S'obtenen 0.44 g (55% rend.) d'un líquid que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,5-bis(metansulfoniloxi)-2-pentí, **41**. **Fórmula molecular:** C₇H₁₂S₂O₆; **PM:** 256.30 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2964, 1346, 1170; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.75 (tt, *J* = 6.5 Hz i 2.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.11(s, 3H), 4.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H).

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat s'introdueixen 0.68 g (7.78 mmol) de LiBr. Es desgasifica i s'hi addicionen 20 mL d'acetona anhidre prèviament desgasificada. A continuació s'hi afegeixen a través d'una cànula 0.50 g (1.95 mmol) de 1,5-bis(metansulfoniloxi)-2-pentí, **41**, en 5 mL d'acetona anhidre prèviament desgasificada. S'agita la mescla de reacció a reflux durant 3 hores i es fa el seguiment per CCP. A continuació es filtra el sòlid incolor format i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol l'oli obtingut amb 15 mL d'èter dietílic i es fan rentats amb aigua (3x15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut es purifica mitjançant

cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclades de hexà i acetat d'etil (40:1) com a eluent. S'obtenen 0.29 g (66% rend.) d'un oli que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,5-dibromo-2-pentí, **42**. **Fórmula molecular:** C₅H₈Br₂; **PM:** 225.91 g/mol; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2917, 1270, 1211; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.82 (tt, *J* = 7.1 i 2.2 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H).

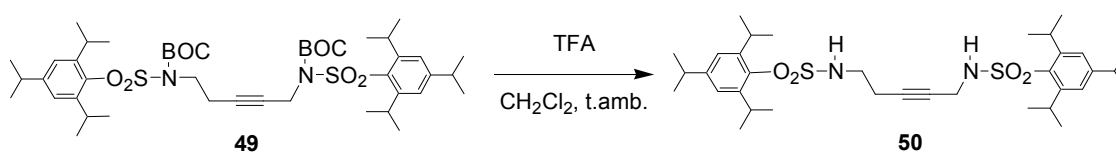
5.5.2. Preparació del macrocicle **12**.

5.5.2.1. Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2-pentin-1,5-diamina, **49**.



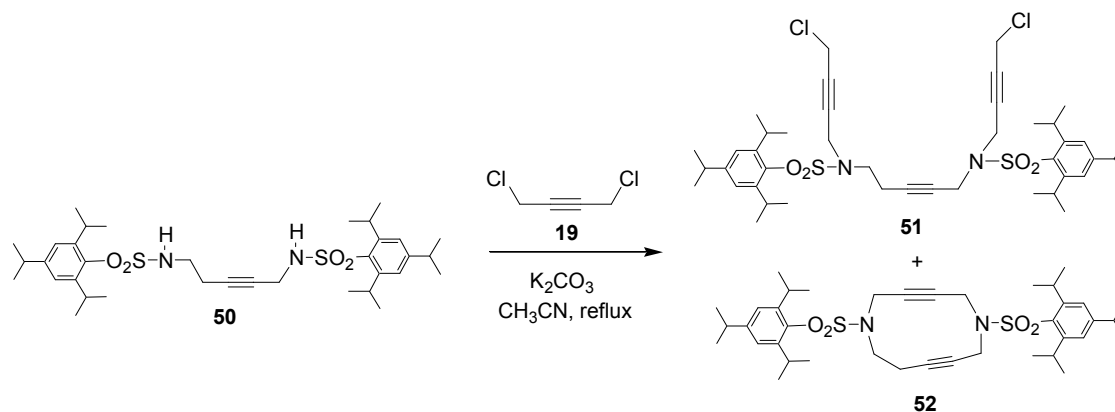
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.00 g (2.61 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **24a**, 0.13 g (1.31 mmol) de 2-pentin-1,5-diol, **46**, i 0.89 g (3.39 mmol) de trifenilfosfina. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 20 mL de THF anhidre prèviament desgasificat. La mescla s'agita a 0° C. A continuació s'hi addicionen lentament 0.53 mL (3.39 mmol) d'azodicarboxilat de dietil (DEAD) i s'agita a temperatura ambient. Transcorregudes 22 hores es dona per finalitzada la reacció (seguint per CCP). A continuació el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclades d'hexà i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.89 g (81% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2-pentin-1,5-diamina, **49**. **Fórmula molecular:** C₄₅H₇₀N₂O₈S₂; **PM:** 831.18 g/mol; **P.f.:** 119-121 °C; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2965, 2163, 1726, 1336, 1148; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.16-1.32 (m, 54H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.91 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.75-4.10 (m, 2H + 2H + 2H), 4.57 (s ample, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.14 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 20.5, 24.3, 25.1, 25.3, 28.4, 28.5, 30.0, 34.9, 35.3, 44.8, 77.4, 80.5, 84.5, 84.7, 124.1, 124.2, 134.2, 134.8, 150.8, 151.2, 151.4, 151.5, 153.9, 154.0. **ESI-MS (*m/z*):** 853 [M+Na]⁺, 869 [M+K]⁺. **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 65.03; H, 8.49; N, 3.37; S, 7.72. Experimental: C, 64.94; H, 8.86; N, 3.46; S, 7.10.

5.5.2.2. Preparació de *N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2-pentin-1,5-diamina, **50**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.80 g (0.98 mmol) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2-pentin-1,5-diamina, **49**, 4 mL (51.9 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 6 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorreguda 1 hora es dona per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. Es dissol el residu amb 10 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3x10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic (3x10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.55g (89% rend.) d'un sòlid incolor que es purifica mitjançant una digestió amb hexà i que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com *N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2-pentin-1,5-diamina, **50**. **Fórmula molecular:** C₃₅H₅₄N₂O₄S₂; **PM:** 630.95 g/mol; **P.f.:** 153-155 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3267, 2960, 1323, 1143; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 24H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 2H + 2H), 3.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 4.11 (sept, *J* = 6.7 Hz, 4H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.16 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 20.7, 24.2, 25.5, 30.2, 30.3, 33.6, 34.8, 41.9, 77.6, 82.2, 124.5, 133.0, 150.9, 151.1, 153.5, 153.6; **ESI-MS (*m/z*):** 631 [M+H]⁺. **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M+H]⁺: 631.3598. Experimental: 631.3583.

5.5.2.3. Preparació de 1,15-dicloro-*N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-5,11-diazapentadeca-2,7,13-trií, **51**.

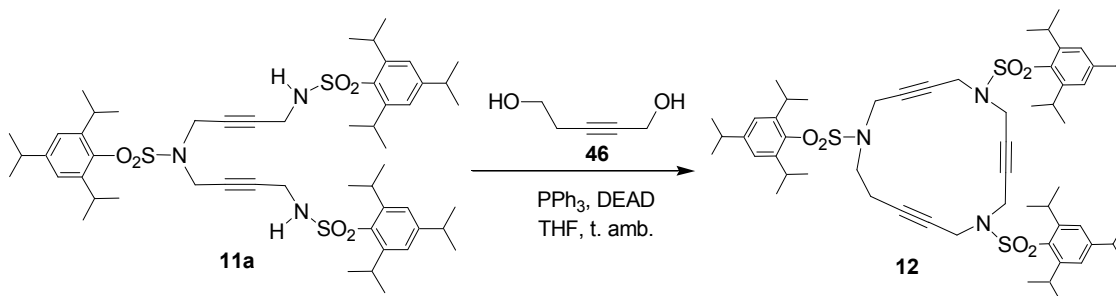


En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.50 g (0.79 mmol) de *N,N'*-bis(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl-2-pentin-1,5-diamina, **50**, 0.65 mL (6.60 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **19**, 0.98 g (7.09 mmol) de carbonat potàssic i 75 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 23 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. 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 mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.12 g (19% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,15-dicloro-*N,N'*-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-5,11-diazapentadeca-2,7,13-trií, **51**. **Fórmula molecular:**

$C_{43}H_{60}Cl_2N_2O_4S_2$; **PM:** 803.99 g/mol; **P.f.:** 79-81 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2960, 1315, 1151; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.18-1.30 (m, 36H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.09 (abs ampla, 8H + 4H), 7.16 (s, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 19.0, 24.2, 25.4, 30.0, 30.8, 30.9, 34.8, 35.7, 36.1, 36.9, 45.4, 76.0, 80.5, 80.7, 80.9, 81.1, 83.1, 130.7, 131.1, 152.3, 152.5, 154.2, 154.3; **MALDI-TOF (m/z):** 825 $[M+Na]^+$, 841 $[M+K]^+$. **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 64.24; H, 7.52; N, 3.48; S, 7.98. Experimental: C, 64.51 i 64.79; H, 7.93 i 7.61; N, 3.58 i 3.69; S, 7.37 i 7.42. Amb la mateixa polaritat, a continuació s'elueix un segon compost (0.25 g, 47% rend.) que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com a 1,6-bis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6-diazacicloundeca-3,8-dií, **52**. **Fórmula molecular:** $C_{39}H_{56}N_2O_4S_2$; **PM:** 681.01 g/mol; **P.f.:** 210-212 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2960, 2163, 1305, 1146; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.17-1.30 (m, 36H), 2.32 (abs ampla, 2H), 2.65-3.00 (m, 2H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.73 (abs ampla, 2H), 3.88-4.31 (m, 2H + 2H + 4H), 7.11-7.20 (m, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 21.1, 24.2, 25.5, 25.6, 30.0, 30.1, 34.9, 38.5, 39.0, 40.7, 48.7, 77.3, 81.0, 81.9, 86.0, 124.7, 124.9, 130.3, 130.8, 152.5, 152.8, 154.2, 154.6; **MALDI-TOF (m/z):** 703 $[M+Na]^+$, 719 $[M+K]^+$.

5.5.2.4. Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-3,8,13-trií, **12**.

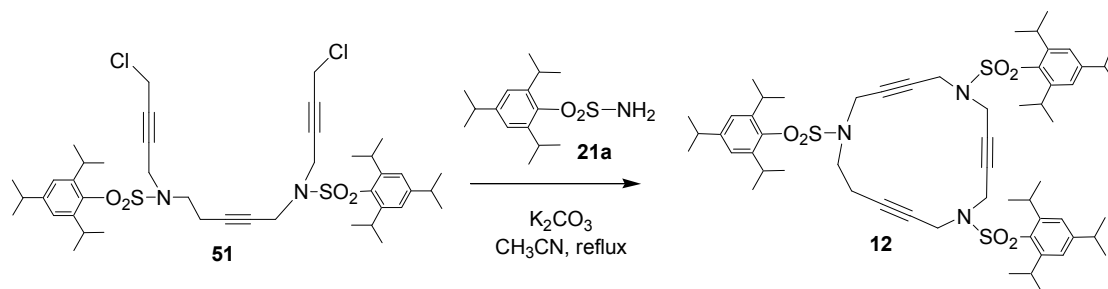
• Via A:



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.10 g (0.11 mmol) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11a**, 0.01 g (0.11 mmol) de 2-pentín-1,5-diol, **46**, i 0.07 g (0.27 mmol) de trifenílfosfina. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de tetrahidrofuran anhidre prèviament desgasificat. La mescla s'agita a 0° C. A continuació s'hi addicionen lentament 0.043 mL (0.27 mmol) de DEAD i s'agita a temperatura ambient. Transcorregudes 42 hores es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). A continuació el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetal d'etil de polaritat creixent (12:1 fins a 8:1) com a eluent. S'obtenen 0.02 g (22% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-3,8,13-trií, **12**. **Fórmula molecular:** $C_{58}H_{83}N_3O_6S_3$; **PM:** 1014.49 g/mol; **P.f.:** 195-197°C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2960, 1320, 1152; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 36H), 1.25 (d, $J =$

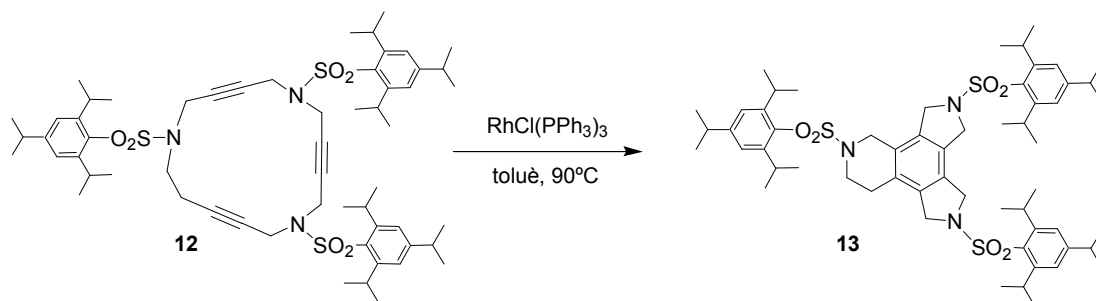
6.0 Hz, 18H), 2.52 (abs ampla, 2H), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.92-4.13 (m, 6H), 4.04 (s ampla, 10H), 7.15 (s, 6H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.3, 24.2, 25.4, 30.0, 34.9, 36.2, 36.6, 37.1, 37.6, 44.9, 76.4, 79.0, 79.5, 80.6, 80.7, 84.1, 124.8, 130.3, 130.5, 130.8, 152.4, 152.5, 154.3, 154.4, 154.5; **ESI-MS** (m/z): 1014 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1031 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1036 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1052 $[\text{M}+\text{K}]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{58}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (1046.54 g/mol): C, 67.71; H, 8.38; N, 4.02; S, 9.19. Experimental: C, 68.02 i 67.92; H, 8.19 i 8.36; N, 4.13 i 4.15; S, 9.04 i 9.15.

• **Via B:**



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.026 g (0.09 mmol) de 2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, **21a**, 0.080 g (0.56 mmol) de carbonat de potassi i 8 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addicionen 0.07 g (0.09 mmol) de 1,15-dicloro-*N,N'*-bis[2,4,6-(triisopropilfenil)sulfonyl]-5,11-diazapentadeca-2,7,13-trí, **51**, dissolts en 12 mL d'acetonitril. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. 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 mesclures d'hexà i acetat d'etil (15:1) com a eluent. S'obtenen 0.07 g (76% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclohexadeca-3,8,13-trí, **12**.

5.5.3. Reacció de ciclotrimerització de **12**.



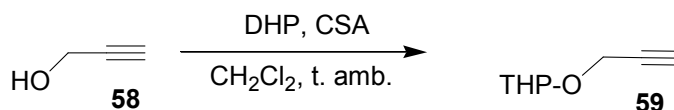
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.050 g (0.049 mmol) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-3,8,13-trí, **12** i 0.0023 g (0.0025 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodii(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La

mescla de reacció s'escalfa a 90°C i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 28 hores 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 emprant mesclures de diclorometà i hexà de polaritat creixent (10:1 fins a 12:1) com a eluent. S'obtenen 0.041 g (81% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,6,9-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidropirroló-[3,4-*f,h*]isoquinolina, **13**. **Fórmula molecular:** C₅₈H₈₃N₃O₆S₃; **PM:** 1014.49 g/mol; **P.f.:** 235-237 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2958, 1315, 1151; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.13-1.32 (m, 54H), 2.69 (abs ampla, 2H), 2.80-3.10 (m, 3 H), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.03-4.031 (m, 6H), 4.12 (s ample, 2H), 4.39 (s ample, 2H), 4.49 (s ample, 6H), 7.16 (s, 2H), 7.19 (s, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 26.7, 30.1, 34.9, 41.9, 44.3, 51.6, 52.0, 124.6, 124.7, 127.4, 128.7, 129.5, 129.7, 130.3, 131.5, 131.6, 134.1, 136.1, 152.0, 152.4, 154.1, 154.2, 154.3; **ESI-MS (*m/z*):** 1014 [M+H]⁺, 1036 [M+Na]⁺, 1052 [M+K]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M+H]⁺: 1014.5517. Experimental: 1014.5515.

5.6. Síntesi dels macrocicles nitrogenats endiínics.

5.6.1. Síntesi del dibromoderivat **54**.

5.6.1.1. Preparació de 3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-1-propí, **59**.¹¹⁴

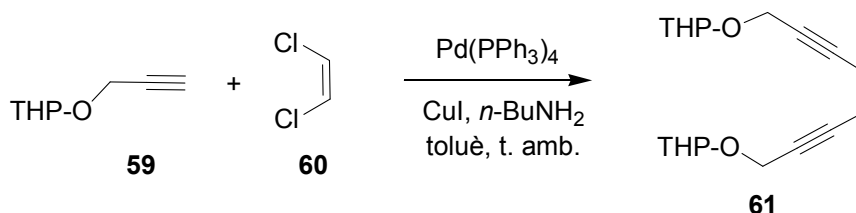


En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix 1.50 g (26.76 mmol) d'alcohol propargílic, **58**, i 2.91 mL (32.11 mmol) de 3,4-dihidro-2*H*-piran. Es desgasifica la mescla i s'addicionen 7.5 mL de clorur de metilè anhidre prèviament desgasificat. Es refreda la mescla a -40°C i s'addiciona en dues porcions, 0.124 g (0.535 mmol) d'àcid camforsulfònic (CSA) en 4 mL de clorur de metilè. La mescla s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 27 hores es dona per finalitzada la reacció. Al cru de reacció s'hi addicionen 5 mL de solució saturada de NaHCO₃ i es renta amb clorur de metilè (3x5 mL). La fase orgànica es renta amb solució saturada de NaCl (3x5 mL), s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. L'oli resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (40:1) com a eluent. S'obtenen 2.72 g (72% rend.) d'un líquid groc que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 3-(tetrahidropiranil-2-oxi)-1-propí, **59**. **Fórmula molecular:** C₈H₁₂O₂; **PM:** 140.18 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2943, 2360, 1027; **¹H-**

¹¹⁴ Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5340.

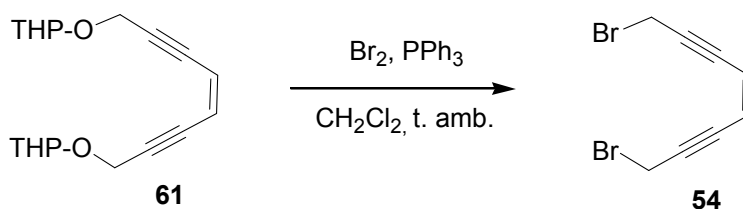
RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.47-1.95 (m, 6H), 2.37-2.42 (m, 1H), 3.48- 3.59 (m, 1H), 3.75-3.91 (m,1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.79-4.85 (abs ampla, 1H).

5.6.1.2. Preparació de (Z)-1,8-bis(tetrahidropirani-2-oxi)-4-octen-2,6-dií, **61**.¹⁰¹



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.94 g (13.90 mmol) de 3-(tetrahidropirani-2-oxi)-1-propí, **59**, 0.19 g (0.17 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)pal·ladi(0), 0.19 g (0.99 mmol) de CuI i 4.1 mL (41.39 mmol) de *n*-butilamina. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 25 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. A continuació es refreda a 0°C i s'hi addicionen 0.5 mL (0.64 g, 6.62 mmol) de (Z)-1,2-dicloroetilè, **60**. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores s'afegeixen 0.37 g (2.65 mmol) de 3-(tetrahidropirani-2-oxi)-1-propí, 0.076 g (0.066 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) pal·ladi(0) i 0.076 (0.42 mmol) de CuI. Transcorregudes 48 hores es dóna per finalitzada la reacció (seguiment per CCP). 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 mesclures d'hexà i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 1.87 g (93% rend.) d'un oli que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,8-bis(tetrahidropirani-2-oxi)-4-octen-2,6-dií, **61**. **Fòrmula molecular:** C₁₈H₂₄O₄; **PM:** 304.38 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2920, 2850, 1200, 747; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.40-1.95 (m, 12H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.78-3.93 (m, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.87 (abs ampla, 2H), 5.85 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 19.7, 26.0, 30.9, 55.3, 62.6, 83.6, 93.6, 97.3, 120.1.

5.6.1.3. Preparació de (Z)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**.¹⁰¹



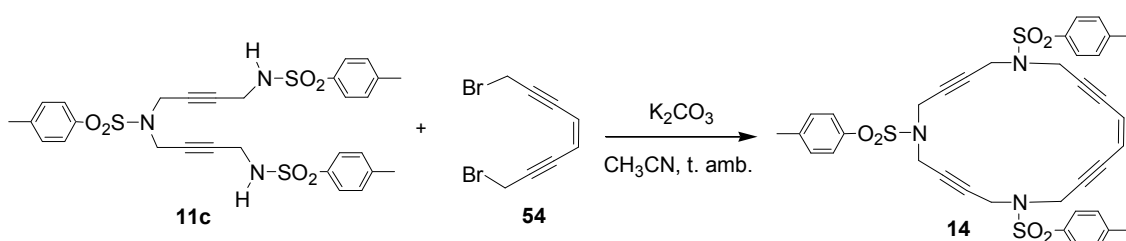
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.65 g (2.46 mmol) de trifenilfosfina. Es desgasifica i es dissol amb 2 mL de clorur de metilè anhidre prèviament desgasificat. S'agita la dissolució a 0°C i s'hi addicionen 0.13 mL (0.39 g, 2.46 mmol) de brom. Es manté l'agitació a 0°C durant 10 minuts. A continuació es transfereix a través d'una cànula 0.25 g (0.82 mmol) de (Z)-1,8-bis(tetrahidropirani-2-oxi)-4-octen-2,6-dií, **61**, dissolts en 2 mL de clorur de metilè i s'agita la mescla de reacció a temperatura ambient durant 5 hores (seguiment per CCP). Del cru de reacció es redueix el volum a la meitat i es refreda a

5. Part experimental

0°C. Es filtra el sòlid precipitat i el filtrat es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (40:1) com a eluent. S'obtenen 0.13 g (61% rend.) d'un oli que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**. **Fórmula molecular:** C₈H₆Br₂; **PM:** 261.94 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 2852, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.14 (s, 4H), 5.91 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 15.5, 84.2, 92.9, 120.8; **CG-EM (m/z, %):** 262 (M⁺, 10), 181 (M⁺-Br, 35), 102 (M⁺-Br₂, 100).

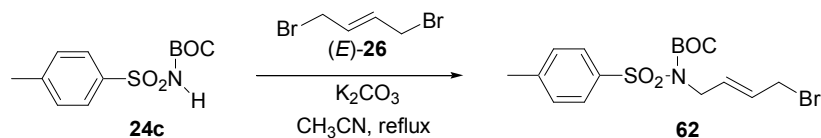
5.6.2. Síntesi del macrocicles endiínics de dinou baules, **14** i **15**.

5.6.2.1. Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclononadeca-15-en-3,8,13,17-tetraí, **14**.



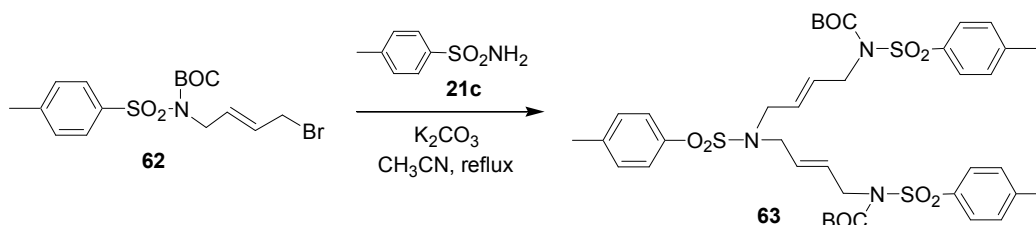
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.10 g (0.16 mmol) de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **11c**, 0.11 g (0.81 mmol) de carbonat de potassi i 10 mL d'acetonitril. A continuació s'addicionen lentament 0.05 g (0.19 mmol) de 1,8-dibromo-4-octèn-2,6-dií, **54**, dissolts en 3 mL d'acetonitril. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 8 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la 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 (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.092 g (79% rend.) d'un sòlid incolor cristal·lí que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclononadeca-15-en-3,8,13,17-tetraí, **14**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₃₅N₃O₆S₃; **PM:** 713.90 g/mol; **P.f.:** 160-162°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2924, 2852, 2164, 1346, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 5.55 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, part AA' sist. AA'BB', 6H), 7.65 (d, part BB' sist. AA'BB', J = 7.8 Hz, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 22.3, 36.9, 37.6, 37.9, 79.0, 79.1, 83.6, 89.6, 120.8, 128.5, 128.6, 130.3, 130.4, 135.3, 145.0, 145.2; **MALDI-TOF (m/z):** 736 [M+Na]⁺, 752 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 62.25; H, 4.94; N, 5.89; S, 13.48. Experimental: C, 62.19 i 61.76; H, 5.27 i 5.37; N, 5.82 i 5.84; S, 12.97 i 13.43.

5.6.2.2. Preparació de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **62**.⁹⁴



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 4.00 g (14.74 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 16.61g (58.96 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**26**, 6.11 g (44.22 mmol) de carbonat potàssic i 100 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el producte oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetal d'etil (9:1) com a eluent. S'obtenen 4.13 g (69% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **62**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₂₂BrNO₄S; **Pm:** 404.326 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.36 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 5.82-6.07 (m, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H).

5.6.2.3. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **63**.⁹⁴

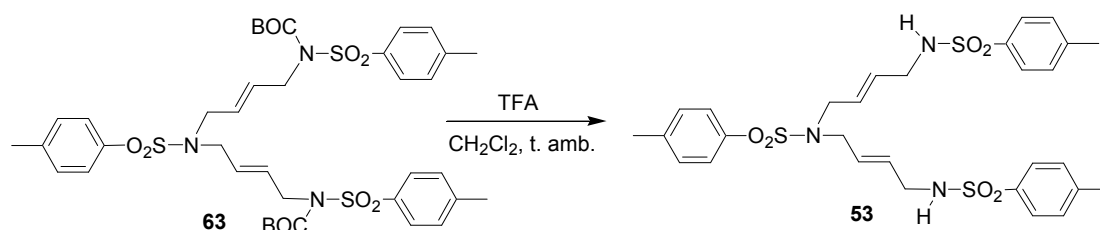


En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.87 g (5.11 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida **21c**, 4.13 g (10.22 mmols) de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **62** i 8.42 g (61.94 mmols) de carbonat potàssic en 150 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 4.17 g (rend. quantitatiu) d'una escuma incolora que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **63**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₅₁N₃O₁₀S₃; **Pm:** 818.0 g/mol; **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s,

5. Part experimental

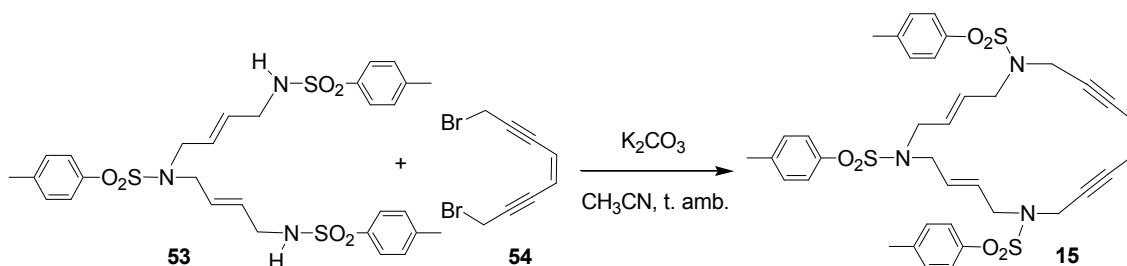
18H), 2.43 (s, 9H), 3.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 5.5-5.8 (m, 4H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 4H).

5.6.2.4. Preparació de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **53**.⁹⁴



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 4.17 g (5.10 mmols) de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **63**, 20 mL d'àcid trifluoroacètic (128.5 mmol) i 20 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en acetat d'etil (15 mL) i es fan rentats amb solució saturada de NaHCO₃ (3x15 mL) i amb aigua (2x15 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 2.50 g (79% rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **53**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 617.81 g/mol; **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H) 5.14 (abs ampla, 2H), 5.35-5.60 (m, 4H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', $J = 7.8$ Hz, 6H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 2H) 7.73 (part BB' sist. AA'BB', $J = 6.6$ Hz, 4H).

5.6.2.5. Preparació de (3*E*,8*E*,15*Z*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triaza-ciclonadeca-3,8,15-trien-13,17-dií, **15**.

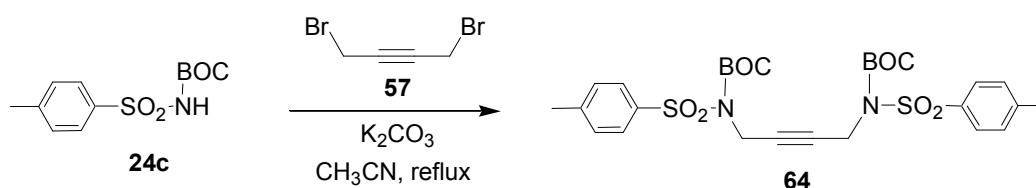


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.25 g (0.41 mmol) de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **53**, 0.45 g (1.94 mmol) de carbonat de potassi i 20 mL d'acetonitril. A continuació s'addicionen lentament 0.12 g (0.46 mmol) de 1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**, dissolts en 3 mL d'acetonitril. S'agita la

mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la 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 (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.11 g (38% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclona-deca-3,8,15-trien-13,17-dií, **15**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₃₉N₃O₆S₃; **PM:** 717.92 g/mol; **P.f.:** 168-170 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 1335, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.65 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.75 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.14 (s, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.42-5.60 (m, 2H), 5.60-5.78 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.63 (d, part BB' sist. AA'BB', J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, part BB' sist. AA'BB', J = 8.6 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 37.3, 48.1, 51.7, 84.2, 89.6, 119.8, 127.7, 128.4, 130.1, 130.5, 133.5, 136.0, 136.6, 144.3, 144.4; **ESI-MS (m/z):** 718 [M+H]⁺, 740 [M+Na]⁺, 756 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₇H₃₉N₃O₆S₃·0.57H₂O (728.20): C, 61.03; H, 5.56; N, 5.77; S, 13.21. Experimental: C, 60.58 i 60.69; H, 5.74 i 5.76; N, 5.79 i 5.78; S, 13.20 i 12.88.

5.6.3. Síntesi dels macrocicles endiínics de catorze baules, **16**, **17** i **18**.

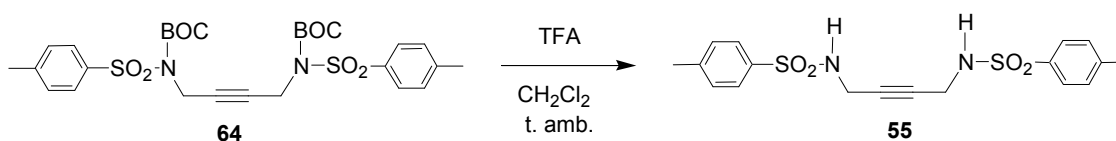
5.6.3.1. Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **64**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.01 g (3.69 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 0.39 g (1.84 mmol) de 1,4-dibromo-2-butí, **57**, 2.50 g (18.10 mmol) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 8 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.49 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **64**. **Fórmula molecular:** C₂₈H₃₆N₂O₈S₂; **Pm:** 592.73 g/mol; **Pf:** 148-150°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2984, 1729, 1345, 1157, 1139; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.30 (s, 18H), 2.39 (s, 6H), 4.70 (s, 4H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 4H), 7.93 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 28.5, 36.3, 80.0, 85.6, 128.8, 130.1, 137.2, 145.0, 150.9; **ESI-MS (m/z):** 610 [M+NH₄]⁺, 615 [M+Na]⁺, 631 [M+K]⁺, 651 [M+NH₄+CH₃CN]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat:

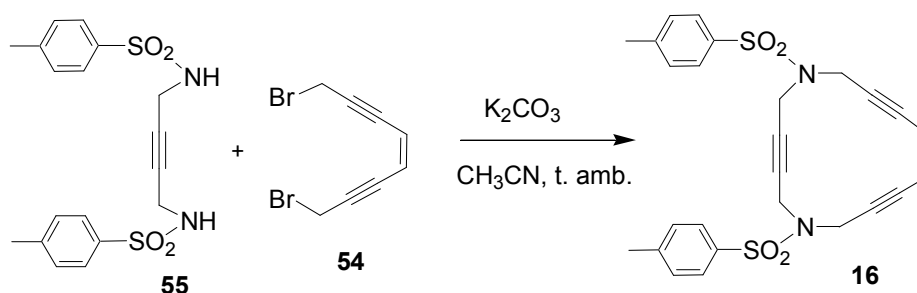
C, 56.74; H, 6.12; N, 4.73; S, 10.82. Experimental: C, 56.66 i 56.58; H, 6.27 i 6.58; N, 4.78 i 4.76, S, 10.40 i 10.30.

5.6.3.2. Preparació de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **55**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.46 g (0.78 mmol) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **64**, 2.2 mL (28.08 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 5 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i es redissol el residu resultant amb clorur de metilè (30 mL). Es fan rentats amb solució saturada de NaHCO₃ (3x10 mL) i amb solució saturada de NaCl (10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.30 g (98% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **55**. **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₀N₂O₄S₂. **Pm:** 392.49 g/mol; **Pf:** 206-208°C; **IR (ATR) ν(cm⁻¹):** 3285, 3245, 1322, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.46 (s, 6H), 3.54 (s, 4H), 7.46 (part AA' sist. AA'BB', J = 7.6 Hz, 4H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', J = 7.6 Hz, 4H), 7.97 (t, J = 5.3 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 20.9, 31.9, 79.0, 126.7, 129.4, 137.5, 142.7; **ESI-MS (m/z):** 393 [M+H]⁺, 410 [M+NH₄]⁺, 415 [M+Na]⁺, 431 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₁₈H₂₀N₂O₄S₂·1/2H₂O: C, 53.85; H, 5.27; N, 6.98; S, 15.97. Experimental: C, 53.57 i 53.54; H, 5.07 i 5.25; N, 6.91 i 6.90, S, 15.70 i 15.88.

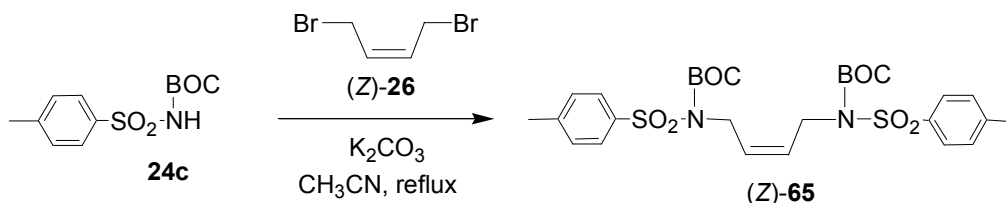
5.6.3.3. Preparació de (*Z*)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazaciclottedradeca-10-en-3,8,12-trií, **16**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.19 g (0.48 mmol) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **55**, 0.40 g (2.90 mmol) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. A continuació s'hi addicionen 0.14 g (0.53 mmol) de (*Z*)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, **54**, dissolts en 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per

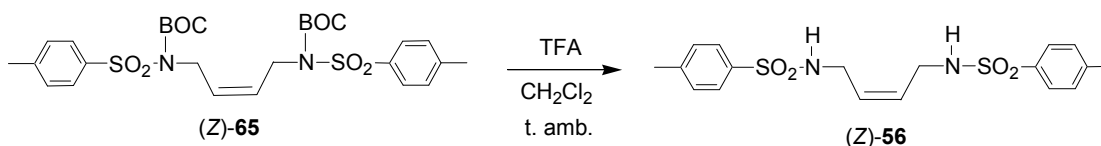
finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:2:1) com a eluent. S'obtenen 0.15 g (64% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazaciclottedradeca-10-en-3,8,12-trií, **16**. **Fórmula molecular:** C₂₆H₂₄N₂O₄S₂; **Pm:** 492.61 g/mol; **Pf:** 173-174°C (dec.); **IR (ATR) v(cm⁻¹):** 2925, 1343, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 4.02 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 5.68 (s, 2H), 7.27 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.1 Hz, 4H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.1 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 38.5, 39.0, 79.5, 83.8, 90.4, 121.1, 128.6, 130.1, 135.8, 144.6; **ESI-MS (m/z):** 493 [M+H]⁺, 510 [M+NH₄]⁺, 515 [M+Na]⁺, 531 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 63.39; H, 4.91; N, 5.69; S, 13.02. Experimental: C, 63.79 i 63.49; H, 5.08 i 5.08; N, 5.62 i 5.58; S, 12.78 i 12.74.

5.6.3.4. Preparació de (Z)-N,N'-bis(tert-butiloxicarbonil)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-65.



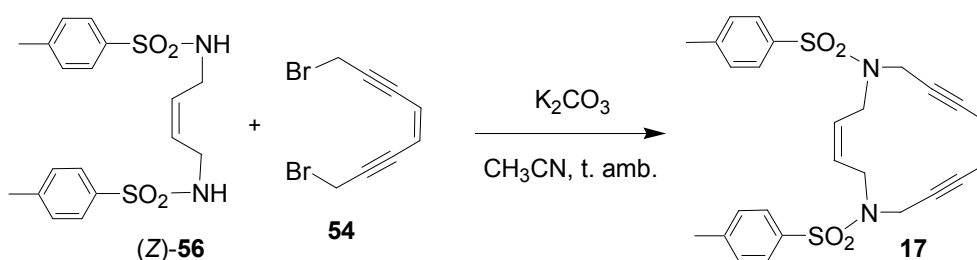
En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.84 g (3.08 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 0.33 g (1.54 mmol) de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-**26**, 2.13 g (15.41 mmol) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres de clorur de metilè i hexà (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.73 g (80% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-N,N'-bis(tert-butiloxicarbonil)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-**65**. **Fórmula molecular:** C₂₈H₃₈N₂O₈S₂; **Pm:** 594.74 g/mol; **Pf:** 98-100°C; **IR (ATR) v(cm⁻¹):** 2982, 1727, 1347, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.33 (s, 18H), 2.44 (s, 6H), 4.65 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 5.78 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 4H), 7.80 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.3 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.6, 44.4, 85.1, 128.6, 129.3, 129.9, 137.9, 144.8, 151.5; **ESI-MS (m/z):** 612 [M+NH₄]⁺, 617 [M+Na]⁺, 633 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 56.55; H, 6.44; N, 4.71; S, 10.78. Experimental: C, 56.93 i 56.76; H, 6.74 i 6.87; N, 4.70 i 4.70; S, 10.60 i 10.68.

5.6.3.5. Preparació de (Z)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-56.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'hi introdueixen 0.60 g (1.01 mmol) de (Z)-N,N'-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-65, 2.8 mL (36.3 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 4 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dóna per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es redissol amb clorur de metilè (20 mL). Es fan rentats amb solució saturada de NaHCO₃ (3x10 mL) i amb solució saturada de NaCl (10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.37 g (94% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (Z)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-56.⁷⁷ **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₂N₂O₄S₂; **Pm:** 394.51 g/mol; **P.f.:** 107-109°C; **IR (ATR) ν(cm⁻¹):** 3281, 3252, 2921, 1331, 1152. **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 3.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 5.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.42 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H).

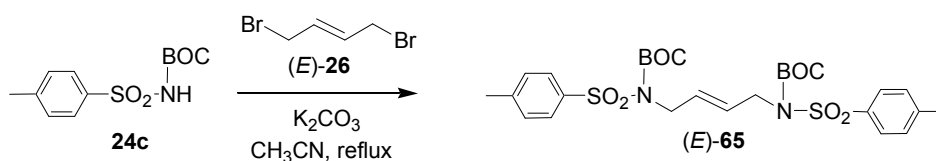
5.6.3.6. Preparació de (3Z,10Z)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazaciclodeca-3,10-dien-8,12-dií, 17.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.24 g (0.61 mmol) de (Z)-N,N'-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, (Z)-56, 0.44 g (3.14 mmol) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. A continuació s'hi addicionen 0.19 g (0.71 mmol) de (Z)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dií, 54, dissolts en 20 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:2:1) com a eluent. S'obtenen 0.14 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (3Z,10Z)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-diazaciclodeca-3,10-

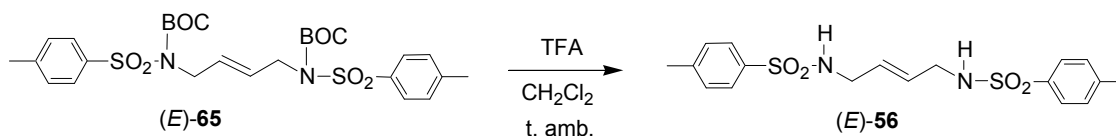
dien-8,12-dif, **17**. **Fórmula molecular:** $C_{26}H_{26}N_2O_4S_2$. **Pm:** 494.63 g/mol; **Pf:** 148-149°C (dec.); **IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 2900, 1329, 1157; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.41 (s, 6H), 3.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 4.23 (s, 4H), 5.53 (s, 2H), 5.57 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.27 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.68 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.2, 37.5, 43.3, 84.1, 90.2, 122.0, 128.3, 130.0, 130.2, 136.3, 144.4; **ESI-MS (m/z):** 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 512 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 517 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 533 $[\text{M}+\text{K}]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 63.13; H, 5.30; N, 5.66; S, 12.97. Experimental: C, 62.74 i 62.91; H, 5.65 i 5.60; N, 5.64 i 5.70, S, 13.03 i 13.03.

5.6.3.7. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-65.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.00 g (3.69 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **24c**, 0.39 g (1.84 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-26, 2.50 g (18.10 mmol) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 4 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es renta amb metanol calent (20 mL) i es filtra. S'obté 1.00 g (91% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-65. **Fórmula molecular:** $C_{28}H_{38}N_2O_8S_2$; **Pm:** 594.71 g/mol; **P.f.:** 141-143°C (Lit. P.f. 130-132 °C),⁹⁴ **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3):** 1.32 (s, 18H), 2.40 (s, 6H), 4.43-4.52 (abs ampla, 4H), 5.87-5.95 (m, 2H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.80 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 4H).

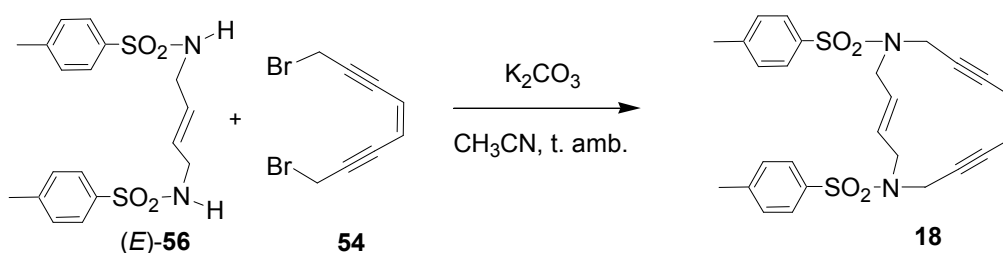
5.6.3.8. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-56.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'hi introdueixen 1.00 g (1.68 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-65, 5 mL (64.9 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 7 mL de clorur de metilè. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 hores es dóna per finalitzada la reacció. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i es redissol el residu resultant amb clorur de metilè (20 mL). Es fan rentats amb solució saturada de NaHCO_3 (3x10

mL) i amb solució saturada de NaCl (10 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.63 g (96% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-**56**. **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₂N₂O₄S₂; **Pm:** 394.51 g/mol; **P.f.:** 150-152°C (Lit. P.f. 148-149 °C);⁹⁴ **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃):** 2.43 (s, 6H), 3.46 (abs ampla, 4H), 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.48 (abs ampla, 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 4H).

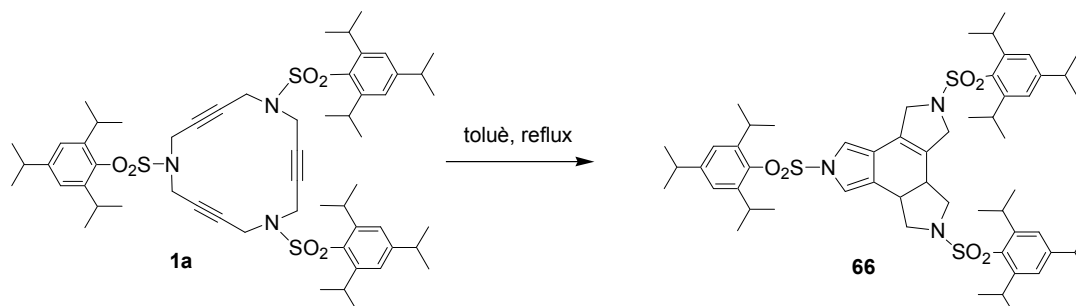
5.6.3.9. Preparació de (3*E*,10*Z*)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazaciclottedeca-3,10-dien-8,12-dí, **18**.



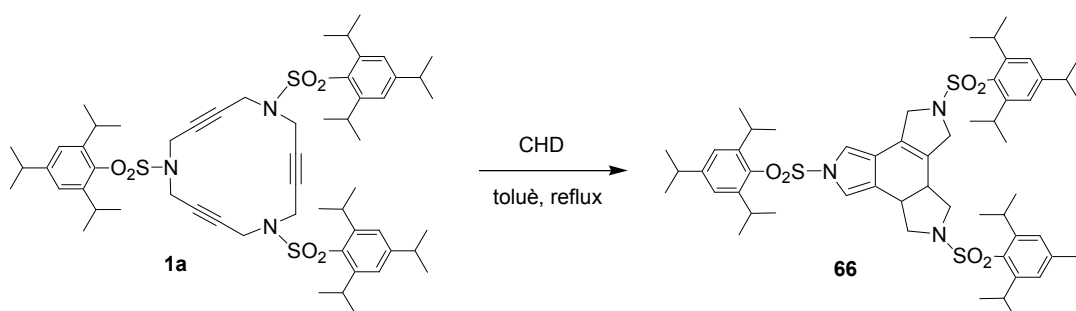
En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.20 g (0.51 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, (*E*)-**56**, 0.43 g (3.04 mmol) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. A continuació s'hi addicionen 0.16 g (0.60 mmol) de (*Z*)-1,8-dibromo-4-octen-2,6-dí, **54**, dissolts en 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:2:1) com a eluent. S'obtenen 0.12 g (46% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a (3*E*,10*Z*)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazaciclottedeca-3,10-dien-8,12-dí, **18**. **Fórmula molecular:** C₂₆H₂₆N₂O₄S₂; **Pm:** 494.63 g/mol; **Pf:** 177-178°C (dec.); **IR (ATR) ν(cm⁻¹):** 2928, 1328, 1158; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 6H), 3.79-3.83 (m, 4H), 4.14 (s, 4H), 5.63 (s, 2H), 5.80-5.87 (m, 2H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 39.1, 50.8, 83.2, 91.3, 120.9, 128.3, 129.8, 130.2, 136.6, 144.3; **ESI-MS (m/z):** 495 [M+H]⁺, 512 [M+NH₄]⁺, 517 [M+Na]⁺, 533 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat: C, 63.13; H, 5.30; N, 5.66; S, 12.97. Experimental: C, 62.71; H, 5.50; N, 5.68; S, 13.05.

5.7. Cicloisomerització de 1a, 3a i 10 en absència de catalitzadors.

5.7.1. Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,4,5,6,8,9b-octahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, 66.



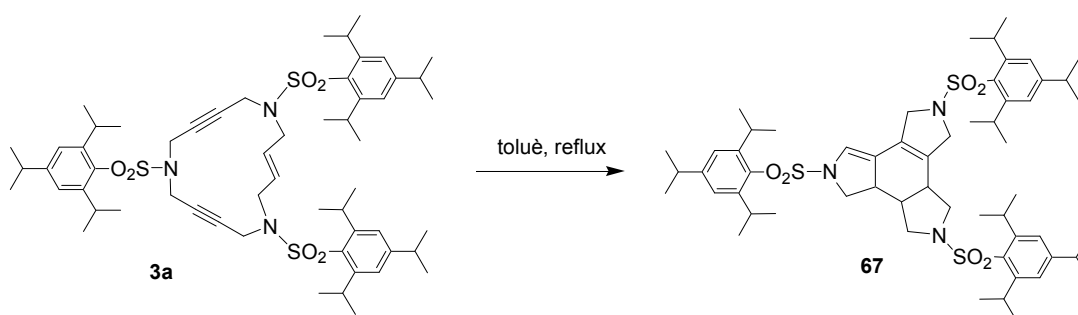
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.035 g (0.035 mmols) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1a**. Es desgasifica i es dissol amb 8 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 30 hores 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 emprant mescles d'hexà, diclorometà i acetat d'etil (60:40:2) com a eluent. S'obtenen 0.011 g (30% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,4,5,6,8,9b-octahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, **66**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₁N₃O₆S₃; **Pm:** 1000.47 g/mol; **Pf:** 216-218°C; **IR (ATR) ν(cm⁻¹):** 2955, 1311, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.10-1.33 (m, 54H), 2.78-3.07 (m, 5H), 3.03-3.24 (m, 1H), 3.43-3.82 (m, 3H), 3.96-4.38 (m, 10H), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (abs ampla, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.19 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.1, 24.2, 25.3, 25.4, 25.5, 30.0, 30.1, 30.3, 34.8, 34.9, 36.0, 38.9, 51.2, 53.1, 53.5, 55.2, 113.8, 117.7, 118.3, 122.5, 124.5, 124.6, 125.1, 125.4, 130.5, 131.2, 131.6, 132.0, 151.9, 152.0, 152.2, 153.9, 154.0, 155.5; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per [M+H]⁺: 1000.5360. Experimental: 1000.5322.



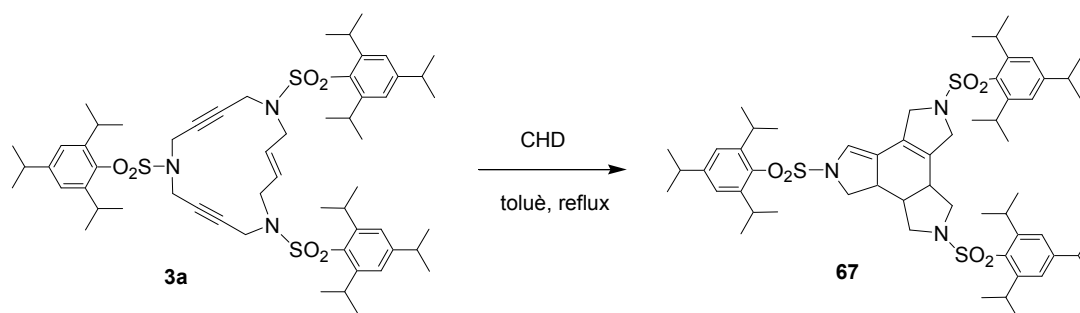
En un reactor a pressió de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.049 g (0.049 mmols) de 1,6,11-tris(2,4,6-triisopropilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-

trif, **1a**, i 0.095 mL (1.00 mmols) de 1,4-ciclohexadiè. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 60 hores 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 emprant mescles d'hexà, diclorometà i acetat d'etil (60:40:2) com a eluent. S'obtenen 0.038 g (77% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,4,5,6,8,9b-octahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, **66**.

5.7.2. Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9b-decahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, **67**.

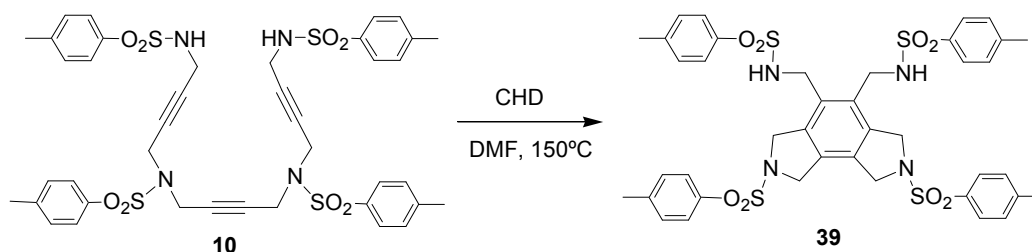


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.041 g (0.041 mmols) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, **3a**. Es desgasifica i es dissol amb 8 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorreguts 6 dies 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 emprant mescles de diclorometà i hexà (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.019 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9b-decahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, **67**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.49 g/mol; **Pf:** 222-223°C (dec); **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.11-1.37 (m, 54H), 2.36 (quint aparent, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.78-3.05 (m, 5H), 3.05-3.32 (m, 3H), 3.46 (dd, *J* = 10.2 i 5.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.74 (t aparent, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.97-4.28 (m, 10H), 6.30 (abs ampla, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.19 (s, 2H); **¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 23.5, 23.6, 24.7, 24.8, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 34.1, 34.2, 38.7, 41.9, 42.8, 49.7, 50.0, 51.9, 52.1, 54.9, 116.2, 123.4, 123.9, 124.1, 126.1, 129.9, 130.8, 131.0, 131.2, 151.1, 151.2, 151.3, 153.3, 153.4, 153.8; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per [M+Na]⁺: 1024.5336. Experimental: 1024.5290.



En un reactor a pressió de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.062 g (0.062 mmols) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **3a**, i 0.113 mL (1.24 mmols) de 1,4-ciclohexadiè. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 12 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorreguts 6 dies 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 emprant mescleres de diclorometà i hexà (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.048 g (78% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,3,3a,3b,4,5,7,8,9,9b-decahidro-1*H*-2,5,8-triazatriindè, **67**.

5.7.3. Preparació de 2,4,5,7-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,6,7,8-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, **39**.



En un reactor a pressió de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.041 g (0.049 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-triazahexadeca-3,8,13-trií, **10**, i 0.092 mL (0.98 mmols) de 1,4-ciclohexadiè. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 8 mL de DMF prèviament desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 24 hores 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 emprant mescleres de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (20:1 fins a 10:1) com a eluent. S'obtenen 0.011 g (28% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica a partir de les seves dades espectroscòpiques com a 2,4,5,7-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,6,7,8-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, **39**. **Fórmula molecular:** C₄₀H₄₂N₄O₈S₄; **Pm:** 835.05 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.33 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 4.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 4.34 (s ample, 4H), 4.47

5. Part experimental

(s ample, 4H), 7.03 (part AA' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.40 (part BB' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.56 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.85 (part BB' sist. AA'BB', $J = 7.7$ Hz, 4H);

