



Universitat de Girona

**NOUS COMPLEXOS DE PAL·LADI AMB
LLIGANDS MACROCÍCLICS TRIOLEFÍNICS.
ESTRUCTURA I APLICACIONS**

Judit MASLLORENS LLINÀS

**ISBN: 84-689-8279-2
Dipòsit legal: GI-489-2006**



Universitat de Girona
Departament de Química
Àrea de Química Orgànica

Tesi Doctoral

**NOUS COMPLEXOS DE PAL·LADI AMB LLIGANDS
MACROCÍCLICS TRIOLEFÍNICS.**

Estructura i Aplicacions

Memòria presentada per: **Judit Masllorens i Llinàs**

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

Girona, 2005



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 "*Nous Complexos de Pal·ladi amb Lligands Macrocíclics Triolefínics. Estructura i Aplicacions*" recull el treball realitzat, sota la seva direcció, per la **Judit Masllorens i Llinàs**, Llicenciada en Química, i que constitueix la seva memòria de Tesi Doctoral per aspirar al grau de Doctora en Ciències, especialitat Química.

I perquè així consti, signa el present certificat el dia 21 de Novembre de 2005.

Dra. Anna Roglans i Ribas

A la meva família,

i a en Narcís.

ÍNDIX

CAPÍTOL 1. Introducció general.....	1
1.1. Tendències actuals en catàlisi per pal·ladi(0)	3
1.1.1. Catalitzadors de pal·ladi lliures de fosfines	3
1.1.2. Reaccions catalitzades per pal·ladi.....	5
1.2. Macrocles triazaolefínics de quinze membres i la seva coordinació amb metalls de transició.....	12
1.2.1. Macrocles nitrogenats triolefínics de quinze membres	12
1.2.2. Complexos Pd-olefina. Anàlisi estructural dels complexos de Pd(0) de tipus 5	17
1.2.3. Aplicacions en catàlisi dels complexos de Pd(0) 5	22
1.2.4. Modificacions estructurals dels macrocles triazaolefínics de 15 membres.....	28
CAPÍTOL 2. Acoblaments C-C catalitzats per Pd amb sals de diazoni com a agents arilants	31
2.1. Introducció.....	33
2.1.1. Sals de diazoni com a agents arilants.....	33
2.2. Objectius.	45
2.3. Resultats i discussió.....	46
2.3.1. Obtenció del macrocicle 4bbc	46
2.3.2. Complexació del macrocicle 4bbc amb Pd(0).....	49
2.3.3. Activitat catalítica de 5bbc en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni	50
2.3.4. Activitat catalítica de 5bbc en reaccions de Suzuki amb sals de diazoni	54
2.3.5. Reaccions de Mizoroki-Heck sobre alcohols al·lílics amb sals de diazoni	59
2.4. Conclusions	65
2.5. Part experimental	65
2.5.1. Consideracions generals.....	65
2.5.2. Preparació del macrocicle 4bbc	66
2.5.3. Preparació dels tetrafluoroborats de benzendiazoni, 16.....	72
2.5.4. Activitat catalítica de 5bbc en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni	73
2.5.5. Activitat catalítica de 5bbc en reaccions de Suzuki amb sals de diazoni i trifluoroborats de potassi	78
2.5.6. Reacció de Mizoroki-Heck amb alcohols al·lílics catalitzada per Pd(dba) ₂	84
CAPÍTOL 3. Preparació i caracterització d'estructures polimacrocícliques i els seus complexos homometàl·lics i heterometàl·lics. Aplicacions en catàlisi.....	91
3.1. Introducció.....	93
3.1.1. Química de coordinació de macromolècules	93
3.1.2. Determinació estructural de compostos macromoleculars	96
3.2. Objectius	100
3.3. Resultats i discussió.....	100

3.3.1. Utilització de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina 41 com a espaiador	102
3.3.2. Anàlisi estructural dels derivats macrocíclics triazínics	107
3.3.3. Activitat catalítica del complex bimetal·lic de Pd(0) 48	113
3.3.4. Utilització del clorur de bifenil-4,4'-disulfonil 42 com a espaiador.....	114
3.3.5. Anàlisi estructural dels derivats macrocíclics bifenílics.....	116
3.3.6. Estudis de difusió dels compostos sintetitzats mitjançant PGSE-RMN	118
3.4. Conclusions	120
3.5. Part experimental	121
3.5.1. Consideracions generals.....	121
3.5.2. Preparació de l'aminomacrocicle nitrogenat triolefínic 4bbf.....	122
3.5.3. Utilització de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina 41 com a espaiador.....	126
3.5.4. Estudi de l'activitat catalítica del complex homobimetal·lic 48.....	137
3.5.5. Utilització del clorur de bifenil-4,4'-disulfonil 42 com a espaiador.....	139
CAPÍTOL 4. Preparació de macrocicles insaturats de 15 membres contenint grups NH en l'estructura. Coordinació amb Pd(0) i Pd(II)	145
4.1. Introducció.....	147
4.2. Objectius	148
4.3. Resultats i discussió.....	149
4.3.1. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida 1g	149
4.3.2. Preparació dels macrocicles 4bbg, 4bgg i 4ggg	150
4.3.3. Preparació dels aminomacrocicles per desprotecció dels grups SES.....	156
4.3.4. Estudi de la capacitat coordinant del macrocicle 4bbh	157
4.4. Conclusions	163
4.5. Part experimental	164
4.5.1. Consideracions generals.....	164
4.5.2. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida (SES-NH ₂), 1g.....	165
4.5.3. Preparació d'intermedis per a la síntesi dels macrocicles 4bbg, 4bgg i 4ggg	167
4.5.4. Preparació dels macrocicles 4bbg, 4bgg i 4ggg	173
4.5.5. Preparació dels macrocicles 4bbh, 4bhh i 4hhh per desprotecció dels grups SES.....	178
4.5.6. Estudis de complexació del macrocicle, 4bbh	179
CAPÍTOL 5. Aplicació de l'aminomacrocicle 4bbh a l'extracció, transport i preconcentració de Pd(II) i Pt(IV) continguts en dissolucions aquoses en medi clorur.....	181
5.1. Introducció.....	183
5.1.1. Metalls del grup del platí (MGP).....	183
5.1.2. Recuperació de metalls del grup del platí	184
5.2. Objectius	192
5.3. Resultats i discussió.....	193
5.3.1. Consideracions generals.....	193

5.3.2. Extracció líquid-líquid de Pd(II) i Pt(IV) amb el lligand 4bbh.....	196
5.3.3. Transport dels metalls mitjançant sistemes de membrana líquida suportada (MLS)	203
5.3.4. Preconcentració de Pd(II) mitjançant extracció en fase sòlida	206
5.4. Conclusions	208
CAPÍTOL 6. Conclusions generals.....	211

ABREVIATURES

v (en IR)	freqüència (unitats: cm^{-1})
δ	desplaçament químic (unitats: ppm)
$^{11}\text{B-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de bor-11
$^{13}\text{C-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni-13
$^{19}\text{F-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de fluor-19
$^1\text{H-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
$^{31}\text{P-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de fòsfor-31
abs	absorció
AcOK	acetat potàssic
AE	Anàlisi Elemental
Ag_2CO_3	Carbonat de plata
AgOAc	Acetat de plata
AIBN	azabis(isobutironitril)
ap	aparent
aq	aquós
Ar	aril
ATFA	àcid trifluoroacètic
ATR (en IR)	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
BBN	9-borabiclo[3.3.1]nonà
bmim	1-butil-3-metilimidazole
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
Bu	butil
<i>n</i>-Bu_4NBr	bromur de <i>n</i> -tetrabutilamoni
<i>n</i>-Bu_4NCl	clorur de <i>n</i> -tetrabutilamoni
CaCO_3	carbonat de calci
cat.	catalític
CCP	Cromatografia en Capa Prima
CO_2	diòxid de carboni
col·l.	col·laboradors
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	doblet
dba	dibenzilidenacetona o 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doble doblet
dec (en P.f.)	amb descomposició
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
EI	Impacte Electrònic
eq.	equivalent
ESI-MS	<i>ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry</i>
Et	etil
Et_3N	triètilamina
EtOH	etanol
GC	Cromatografia de Gasos
GC-MS	Cromatografia de Gasos amb detecció per espectrometria de masses
h	hores
HBF_4	àcid fluorobòric
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
ICP-AES	<i>Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry</i>
IR	espectre o espectroscòpia d'infraroig
J	constant d'acoblament
K_2CO_3	carbonat potàssic
KHF_2	hidrogendifluorur de potassi
Lit.	literatura (bibliografia)
LSI	<i>Liquid Secondary Ion</i>

<i>m/z</i>	relació massa/càrrega
M	molar
m	multiplet
MALDI-TOF	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight</i>
Me	metil
MeNCy₂	<i>N,N</i> -diciclohexilmetilamina
MeOH	metanol
MGP	Metalls del Grup del Platí
min	minut
MLS	Membrana Líquida Suportada
NaHCO₃	hidrogencarbonat sòdic
NaNO₂	nitrit sòdic
Na₂SO₄	sulfat sòdic
OAc	anió acetat
OTf	anió triflat
P.f.	punt de fusió
PEG	polietilenglicol
PGSE	<i>Pulse Gradients Spin Echo</i>
Ph	fenil
PM	pes molecular
<i>polim</i>	polimèric
q	quadruplet
red	reduït
rend.	rendiment
R_f	factor de retenció
rpm	revolucions per minut
s	singlet
SES	(2-trimetilsilil)etansulfonil
Sml₂	iodur de samari
SPE	<i>Solid-Phase Extraction</i>
T. amb.	temperatura ambient
t	triplet
TfOH	àcid triflic
THF	tetrahidrofur
v	volum
VC	Voltamperometria Cíclica

PUBLICACIONS

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

- ❖ Stereospecific Synthesis of 3,3-Disubstituted Acrylonitriles by Heck Reaction. Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synthesis*, **2002**, 1903.
- ❖ First Heck Reaction with Arenediazonium Cations with Recovery of Pd-Triolefinic Macrocyclic Catalyst. Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.
- ❖ Novel Homo- and Heterobimetallic Palladium(0) and Platinum(0) Complexes of Olefinic Mono-, Bis- and Tris-macrocyclic Ligands. Masllorens, J.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 2533.
- ❖ The Heck-type Arylation of Allylic Alcohols with Arenediazonium Salts. Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3822.
- ❖ Preparation of 15-Membered Unsaturated N-H Containing Azamacrocycles and their Differential Coordination with Pd(0) and Pd(II). Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Roglans, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10105.
- ❖ Pulse Gradients Spin Echo NMR Studies of Homo- and Heteropolimetallic Palladium(0) and Platinum(0) Complexes of Olefinic Macrocyclic Ligands. Masllorens, J.; Roglans, A.; Parella, T.; Moreno-Mañas, M. En curs de publicació.
- ❖ New applications of azamacrocyclic ligands in ion recognition, transport and preconcentration of palladium and platinum. Masllorens, J.; Roglans, A.; Anticó, E.; Fontàs, C. En curs de publicació.

MATERIAL SUPLEMENTARI

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

- ❖ **Memòria:** memòria de la Tesi Doctoral en format .pdf.
- ❖ **Capítol 2:** Espectres de tots els intermedis per a la preparació del complex de Pd(0) **5bbc** (1 arxiu .pdf que conté els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels compostos caracteritzats).
- ❖ **Capítol 3:** Espectres de tots els intermedis i productes sintetitzats (13 arxius .pdf amb el nom del compost caracteritzat).
- ❖ **Capítol 4:** Espectres dels macrocicles contenint grups NH i dels complexos de Pd(0) i Pd(II) sintetitzats amb el lligand **4bbh** (5 arxius .pdf amb el nom del compost caracteritzat).
- ❖ **Publicacions:** Arxius .pdf de les publicacions resultants del treball d'aquesta memòria.

CAPÍTOL 1. Introducció general

1.1. Tendències actuals en catàlisi per pal·ladi(0)

1.1.1. Catalitzadors de pal·ladi lliures de fosfines

El pal·ladi és un element de transició molt versàtil en el camp de la catàlisi.¹ Aquesta versatilitat es pot explicar com a funció de les característiques pròpies d'aquest element. El pal·ladi, com a membre de la segona fila del grup del níquel, té una mida atòmica bastant gran. Així els compostos que forma són força estables (més estables que els compostos de Ni i menys que els de Pt) i, com a tals, moderadament reactius. El pal·ladi afavoreix fortament els estats d'oxidació 0 i +2, la qual cosa li comporta dues característiques molt importants: en primer lloc, la seva poca tendència a donar processos a un electró, o radicalaris, afavorint la selectivitat de les reaccions en què participa; i en segon lloc, la petita diferència energètica relativa que separa aquests dos estats d'oxidació, i per tant, que permet intercanvis fàcils i reversibles entre ambdós afavorint la seva participació en processos catalítics. Per altra banda, segons la classificació de Pearson,² el pal·ladi és un àtom tou (és un element de transició que forma complexos d^{10} i d^8 de baix estat d'oxidació: 0 i +2) i forma fàcilment complexos a 16 electrons. Això fa que pugui tenir alhora orbitals d no enllaçants plens i buits, i per tant, tindrà tendència a donar processos concertats. Aquest tipus de reactivitat li confereix una gran afinitat per lligands π no polars, com ara alquins, alquens i fins i tot arens. Finalment, el pal·ladi és un element bastant electronegatiu, i per tant, els enllaços C-Pd no són gaire polars. Això li confereix una relativa poca reactivitat enfront de grups funcionals polars, i una gran quimioselectivitat.

En qualsevol cas, aquest gran potencial com a catalitzador no s'ha començat a veure reflectit en aplicacions industrials fins fa molt poc.³ La substitució dels mètodes clàssicament emprats de síntesi orgànica per reaccions catalítiques s'ha vist impulsada per la reducció en el nombre de passos de reacció i, sobretot, en la quantitat de residus que comporta. Tanmateix, perquè una reacció catalítica pugui tenir aplicació pràctica, cal disposar de sistemes catalítics altament actius i productius, i així compensar el cost econòmic del lligand i del catalitzador metàl·lic. Paral·lelament, ha de ser possible el reciclatge i la recuperació de l'espècie catalítica, tant per la viabilitat econòmica com per evitar la contaminació del producte amb lligands i metalls. Generalment, el pal·ladi és estabilitzat per fosfines. Les fosfines són compostos reductors forts i

¹ Per a revisions veure: (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**. (b) *Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Ed.: Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Pergamon Press, New York, **1995**, vol. 12. (c) *Transition Metals for Organic Synthesis*. Ed.: Beller, M.; Bolm, C.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, vol. 1 i 2. (d) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Ed.: Negishi, E.; John Wiley & Sons, New York, **2002**. (e) *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9617-9918. volum enterament dedicat a catalitzadors de Pd: *Development and Application of Highly Active and Selective Palladium Catalysts*.

² Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.

³ (a) Tsuji, J. *Synthesis* **1990**, 739. (b) Beller, M.; Zapf, A.; Maegerlein, W. *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 575. (c) Zapf, A.; Beller, M. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101. Per a una revisió sobre l'aplicació de la reacció de Heck en química fina, veure: (d) De Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086.

acaben donant els seus òxids al final de la reacció. Aquest fet dificulta l'aïllament del producte final de la reacció i pot impedir la recuperació i el reciclatge de l'espècie catalítica. Per altra banda, cal destacar també la toxicitat i l'alt cost econòmic dels lligands fosfina. Per això és important el desenvolupament de nous catalitzadors de pal·ladi lliures de fosfines.

A la literatura hi ha descrites diverses reaccions catalitzades per espècies de pal·ladi que no contenen lligands fosfina.⁴ En particular, els complexos olefínics Pd(dba)₂ o Pd₂(dba)₃·CHCl₃ han estat molt utilitzats. Altres alternatives prometedores per preparar complexos de pal·ladi lliures de fosfines han estat la utilització de carbens heterocíclics estables⁵ o de pal·ladacicles⁶ com a lligands alternatius (**Figura 1**). En aquest darrer cas, alguns autors proposen un cicle catalític que opera a través d'espècies de Pd^{II}-Pd^{IV}, en lloc del mecanisme tradicional de Pd⁰-Pd^{II}.⁷

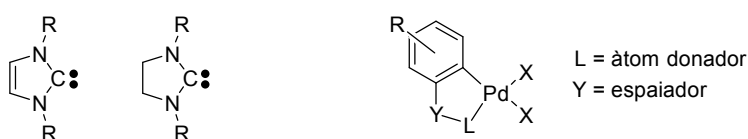


Figura 1. Exemples de lligands carbènics *N*-heterocíclics i pal·ladacicles

Per altra banda, cal destacar que la recuperació i reutilització de catalitzadors organometàl·lics és actualment un punt no resolt. Per solucionar-lo s'han plantejat diverses estratègies.⁸ En aquest punt s'ha de diferenciar entre la catàlisi heterogènia i l'homogènia, i avaluar els avantatges i inconvenients de cada un dels mètodes. Així, mentre que els processos heterogenis són els més emprats en el món industrial, perquè permeten una ràpida i fàcil recuperació del catalitzador, els processos homogenis, tot i presentar una elevada activitat i selectivitat, una bona reproductibilitat i tenir pocs problemes de difusió, han tingut menys aplicació a escala industrial. Per altra banda, cal tenir també en compte que la modificació de

⁴ Malleron, J. L.; Fiaud, J.-C.; Legros J.-Y. *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions: Synthetic Aspects and Catalytic Cycles*, Academic Press, San Diego, **1997**.

⁵ Per a una revisió sobre l'estructura dels complexos carbènics, veure: (a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39. Per a revisions de l'aplicació de lligands carbènics *N*-heterocíclics en catàlisi, veure: (b) Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162. (c) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290. (d) Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69. (e) Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Preysing, D. V.; Schneider, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 229. (f) Peris, E.; Crabtree, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2239. (g) Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247. (h) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.

⁶ Per a revisions significatives de pal·ladacicles, veure: (a) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. (b) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (c) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787. (d) ref. 5e. (e) Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Synthesis* **2004**, 1713. (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055 i les referències que s'hi esmenten.

⁷ Shaw, B. L. *New J. Chem.* **1998**, 77.

⁸ Per a articles de revisió i monografies, veure: (a) Herrmann, W. A.; Cornils, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048. (b) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*. Ed.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**. (c) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. Ed.: Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, vol. 1, 2 i 3.

les propietats dels catalitzadors homogenis vé facilitada pel fet que són d'estructura perfectament coneguda, mentre que això no succeeix en molts dels heterogenis, perquè la catàlisi heterogènia és un fenomen de superfície.

Per reunir en un únic sistema tant els avantatges de la catàlisi homogènia com els de la catàlisi heterogènia, s'han estudiat diverses estratègies basades en l'ancoratge d'un catalitzador homogeni a un suport sòlid o en la seva immobilització en una fase líquida, encaminades a facilitar-ne la recuperació. Pel que fa a l'ancoratge, s'ha emprat una extensa varietat de sistemes polimèrics orgànics^{8a,c} i inorgànics^{8a,9} com a suports sòlids. Amb aquest mètode el catalitzador es pot recuperar mitjançant una simple filtració, com és el cas de la catàlisi heterogènia. Més recentment, s'han desenvolupat estratègies d'immobilització de catalitzadors homogenis en una fase líquida. Així, d'una banda, s'han desenvolupat sistemes bifàsics en els quals el catalitzador està immobilitzat en una de les fases i s'ha aconseguit recuperar-lo mitjançant una separació (decantació) de les fases que contenen el catalitzador, i els reactius i productes de reacció, respectivament. Entre els sistemes bifàsics desenvolupats cal destacar la combinació formada per un dissolvent orgànic i aigua,^{8a,10} i la combinació formada per un dissolvent orgànic i un dissolvent perfluorat.¹¹ D'altra banda, s'ha estudiat la immobilització en fases líquides, com ara els fluids supercrítics o els líquids iònics, medis de reacció benignes des d'un punt de vista mediambiental, per les seves característiques fisicoquímiques. Tanmateix, mentre que la recuperació del catalitzador en el cas d'emprar un fluid supercrític com ara el CO₂ supercrític continua essent un problema,¹² els líquids iònics han demostrat que són eficients com a agents immobilitzants de catalitzadors organometàl·lics, i permeten un fàcil reciclatge i reutilització de l'espècie catalítica.¹³

1.1.2. Reaccions catalitzades per pal·ladi

La síntesi de compostos orgànics mitjançant complexos d'organopal·ladi implica, de forma general, la formació d'enllaços Pd-C, una interconversió de l'intermedi format i el seu posterior trencament (**Esquema 1**). Aquests processos solen ser estequiomètrics en pal·ladi. Així, per tal que el procés global sigui catalític, cal que el catalitzador de pal·ladi es regeneri en les condicions de reacció.

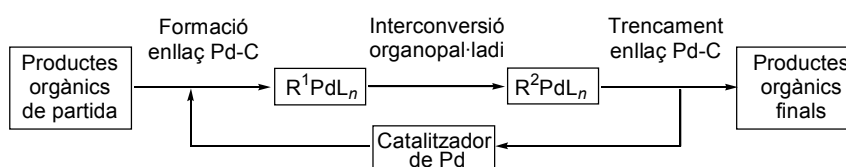
⁹ Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **1998**, 853.

¹⁰ (a) Joó, F.; Kathó, A. *J. Mol. Catal. (A)* **1997**, *116*, 3. (b) Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Eckl, R. W. *J. Mol. Catal. (A)* **1997**, *116*, 27.

¹¹ (a) Cornils, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2057. (b) Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641.

¹² Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 475.

¹³ (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (b) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772. (c) Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (d) Welton, T.; Smith, P. J. *Adv. Organomet. Chem.* **2004**, *51*, 251.

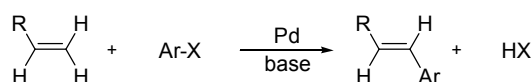


Esquema 1

Sota aquest esquema general s'ha descrit una gran varietat de reaccions catalitzades per pal·ladi, entre les quals dues de les més utilitzades són la reacció de Mizoroki-Heck i l'acoblament creuat de Suzuki. L'enorme potencial d'aquestes metodologies es veu reflectit en l'aplicació que se n'ha fet en el camp dels productes naturals.¹⁴

1.1.2.1. La reacció de Mizoroki-Heck

La reacció de Mizoroki-Heck es defineix de forma clàssica com la reacció entre una olefina i un halur (o triflat) vinílic, arílic o heteroarílic en presència d'una base i sota catàlisi per Pd(0).¹⁵ Com a resultat de la reacció, s'obté l'arilació o alquenilació de l'olefina, tal com es mostra a l'**Esquema 2**.



Esquema 2. Esquema general de la reacció de Heck

Des del seu descobriment, la reacció de Heck ha esdevingut una metodologia indispensable en síntesi orgànica,¹⁶ i en els últims anys, l'interès tant acadèmic com industrial en aquesta reacció ha augmentat a causa del desenvolupament de nous sistemes catalítics més actius i especialment catalitzadors de pal·ladi lliures de lligands,¹⁷ i de l'ús de quantitats de catalitzador cada vegada més baixes.¹⁸

¹⁴ Per a una revisió recent sobre reaccions d'acoblament catalitzades per pal·ladi en síntesi total, veure: Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

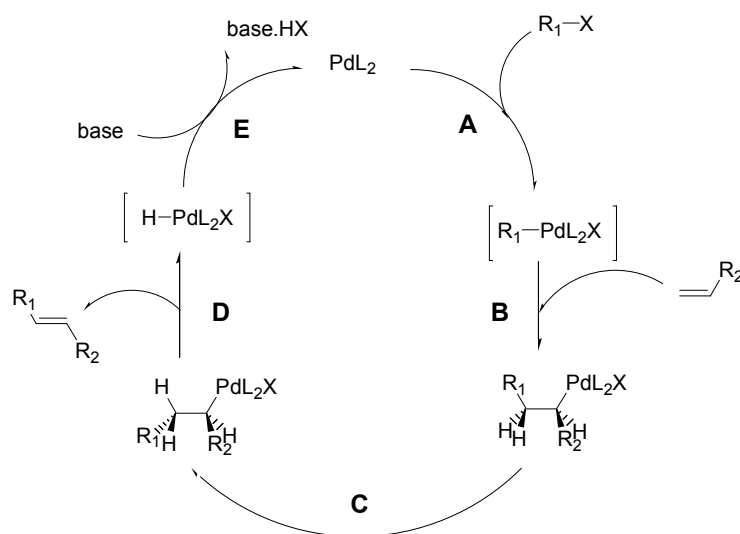
¹⁵ Primers exemples de reaccions de Mizoroki-Heck: (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

¹⁶ Per a articles rellevants i de revisió recents, veure: (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. (b) Heck, R. F. *Org. React.* (N.Y.) **1982**, *27*, 345. (c) Heck, R. F. Vinyl Substitutions with Organopalladium Intermediates. In *Comprehensive Organometallic Synthesis*. Ed.: Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 4, cap. 4.3. (d) De Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379. (e) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (f) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S. Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365. (g) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (h) Genet, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305. (i) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (j) Whitcombe, N. J.; Kuok-Hii, K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449. (k) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (l) De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2a Edició; Wiley, Weinheim, **2004**, vol. 1, cap. 5.

¹⁷ Reetz, M. T.; De Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559.

¹⁸ Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553.

La reactivitat en la reacció de Heck prové de l'habilitat de les espècies de pal·ladi(0) per addicionar-se a diversos enllaços C-X, i la posterior addició dels intermedis RPdX formats a enllaços insaturats. El mecanisme proposat es mostra a l'**Esquema 3**.



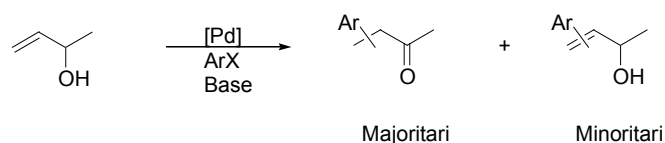
Esquema 3. Mecanisme de la reacció de Mizoroki-Heck

Es postula que el vertader precursor catalític és una espècie de Pd(0) coordinativament insaturada de 14 electrons (PdL_2). En l'etapa **A** (addició oxidativa), l'halur orgànic s'addiciona oxidativament al complex de Pd(0) i es forma un complex de Pd(II) que és el que pateix la inserció de l'olefina (etapa **B**, carbopal·ladació de l'alquè). El procés d'inserció és estereoselectiu en *syn*. El pas següent és el gir de l'enllaç senzill C-C (etapa **C**) de l'intermedi d'alquilpal·ladi(II) per tal de disposar de l'estereoquímica adequada per a la β -eliminació d'hidrogen (etapa **D**), que també és estereoselectiva en *syn*. Finalment, la base actua sobre el complex L_2PdHX per recuperar l'espècie catalítica PdL_2 .

En les reaccions de Mizoroki-Heck s'han de considerar diversos aspectes. Per una banda, els halurs orgànics no poden tenir protons en posició β (per evitar la competència amb la β -eliminació), i per això s'utilitzen halurs d'aril, heteroaril, vinil o benzil. Les olefines més utilitzades són les monosubstituïdes i les 1,1-disubstituïdes, essent més excepcionals els casos en què s'empren olefines 1,2-disubstituïdes i trisubstituïdes, a causa de la seva menor reactivitat.¹⁹ Aquesta reacció té alhora una gran compatibilitat amb molts grups funcionals (Cl, CN, COOMe, COOH, CHO, NO₂, NH₂, NMe₂, OH, SMe, NHCOMe, OCOMe, SO₂).

¹⁹ (a) Amorese, A.; Arcadi, A.; Bernocchi, E.; Cacchi, S.; Cerrini, S.; Fedeli, W.; Ortar, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 813. (b) Sugihara, T.; Takebayashi, M.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5547. (c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6983. (d) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7449. (e) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synlett* **1997**, 1157. (f) Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2101. (g) Gürtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107. (h) Calò V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Lopez, L.; Di Cosmo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6071. (i) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989. (j) Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577. (k) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Synlett* **2002**, 439. (l) Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synthesis*, **2002**, *13*, 1903. (m) Calò, V.; Nacci, A.;

Respecte a la regioselectivitat del procés, és difícil fer prediccions generalitzades. A l'article de revisió de Beletskaya hi ha una discussió detallada sobre aquest aspecte.¹⁶ⁱ Generalment, la reacció es produeix en condicions suaus amb olefines no activades o deficientes en electrons, enllaçant-se el radical orgànic a l'àtom de carboni menys substituït (reacció en la posició β). Les olefines electrònicament neutres o riques en electrons són substrats menys previsibles i la regioselectivitat és més complexa. Entre aquest últim tipus d'olefines hi ha els **alcohols al·lílics**. La primera reacció de Heck sobre alcohols al·lílics va ser publicada simultàniament, però independentment, l'any 1976 pels grups de Heck²⁰ i Chalk,²¹ que van observar que els alcohols al·lílics arilats esperats s'obtenien de forma minoritària, i que majoritàriament s'obtenien els compostos carbonílics arilats corresponents (**Esquema 4**).



Esquema 4. Arilació d'alcohols al·lílics sota catàlisi per Pd(0)

Aquest descobriment va ser interessant ja que les β-aryl cetones són intermedis importants en la síntesi de productes biològicament actius (**Figura 2**), i per tant, el desenvolupament de mètodes sintètics eficaços per a la seva preparació és de gran interès. A partir de les publicacions de Heck i Chalk, la metodologia es va estendre ràpidament i actualment la síntesi de cetones i aldehids β-substituïts per arilació d'alcohols al·lílics està considerablement documentada.²²

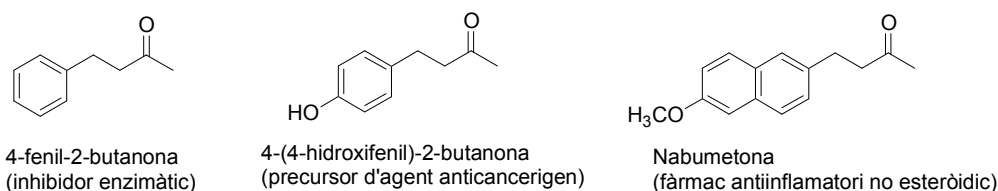


Figura 2

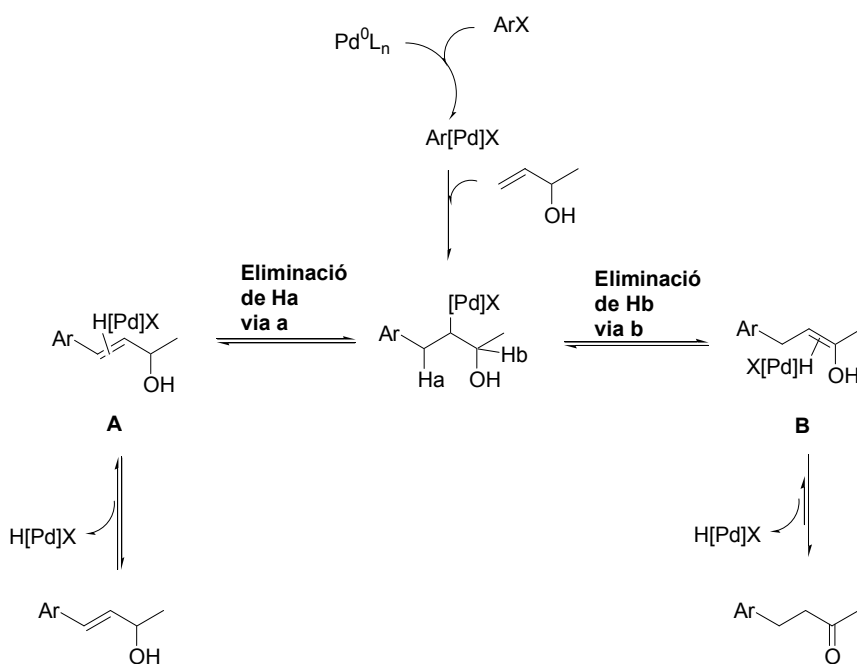
Si ens fixem en el mecanisme representat a l'**Esquema 5**, es proposa que la baixa proporció d'alcohol al·lílic arilat és deguda al fet que la readdició de PdH sobre el complex **A** és més ràpida que la dissociació d'aquest complex per donar l'alcohol β-arilat (via **a**). Per contra, l'equilibri que porta a **B** és desplaçat per la isomerització consecutiva d'aquest enol complexat a la cetona corresponent (via **b**). D'aquesta manera, la formació majoritària del compost carbonílic seria deguda a l'equilibri cetoenòlic, fortament desplaçat cap al compost carbonílic.

Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2929. (n) Mazet, C.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1161. (o) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091. (p) Park, S. B.; Alper, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3209. (q) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *J. Mol. Catal. (A)* **2004**, *214*, 45.

²⁰ Melpolder, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265.

²¹ Chalk, A. J.; Magennis, S. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 273.

²² Per a una revisió recent, veure: Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179.



Esquema 5. Mecanisme postulat per l'arilació d'alcohols al·lílics

Després dels treballs inicials de Heck i Chalk, s'han desenvolupat importants avenços en l'arilació d'alcohols al·lílics. Un dels més significatius va ser introduït per Jeffery l'any 1984, en demostrar que l'addició d'una sal d'amoni quaternària en el medi facilitava l'arilació en aquests substrats.²³ La millora introduïda per Jeffery va ser aprofitada per Muzart i col·l.,²⁴ que van estudiar l'arilació d'alcohols al·lílics en el si de líquids iònics (*n*-Bu₄NBr), essent possible el reciclatge tant del catalitzador com de la sal d'amoni sense pèrdua d'activitat.

Altres avenços importants en l'arilació d'alcohols al·lílics es basen en l'aplicació de nous sistemes catalítics. Així doncs, l'ús de nous lligands per al pal·ladi (carbans, fosfines voluminoses, pal·ladacicles), l'ús de bases diferents de les emprades habitualment (MeNCy₂, piperidina, morfolina) o l'ús de grups sortints menys habituals (triflats, sals de iodoni, sals de diazoni) han permès estendre i millorar la metodologia.²²

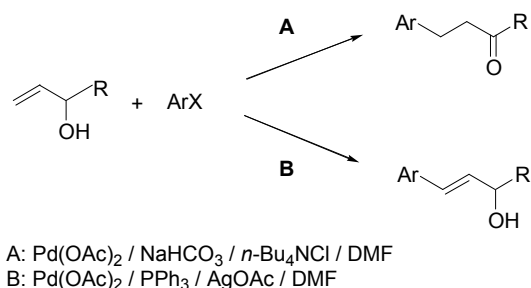
Tot i la formació preferent dels compostos carbonílics arilats, la forma d'invertir la selectivitat a favor de l'obtenció dels alcohols al·lílics arilats ha estat un aspecte també extensament estudiat.²⁵ En aquest sentit, Jeffery va proposar dos sistemes catalítics eficaços, l'un orientant l'arilació cap a la formació de les cetones β-arilades i l'altre cap als alcohols al·lílics β-arilats (**Esquema 6**).^{25a-c} En el primer cas, el pal·ladi és activat per la sal d'amoni quaternària (*n*-Bu₄NCl). Per evitar la isomerització del doble enllaç, se substitueix el bicarbonat sòdic per sals de Ag(I), com ara AgOAc o Ag₂CO₃. L'addició de carbonat de plata(I) per evitar la isomerització

²³ Jeffery, T. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287.

²⁴ Bouquillon, S.; Ganchegui, B.; Estrine, B.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 153.

²⁵ (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6641 (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121. (c) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1133. (d) Kang, S. K.; Jung, K. Y.; Park, C. H.; Namkoong, E. Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6287. (e) Kang, S. K.; Lee, H. W.; Jang, S. B.; Kim, T. H.; Pyun, S. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2604. (f) Jang, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4421.

de dobles enllaços en reaccions d'arilació o vinilació sota catàlisi per Pd(0) d'alquens cíclics va ser demostrada paral·lelament pels grups d'Overman²⁶ i Larock.²⁷ Malgrat tot, l'ús de sals de Ag(I) per obtenir els alcohols al·lílics β-arilats queda restringit a alcohols al·lílics en què el doble enllaç és terminal.



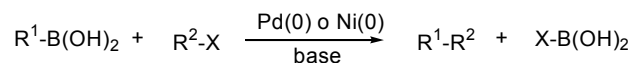
Esquema 6. Selectivitat de la reacció de Heck envers els alcohols al·lílics arilats

En aquest sentit, també han estat importants les contribucions de Cacchi i col·l.,²⁸ que van publicar la vinilació d'alcohols al·lílics amb triflats en presència de trietilamina, i van observar la formació de dos alcohols al·lílics substituïts isomèrics; o la utilització de sals de iodoni hipervalents com a agents arilants per part de Kang, Jang i col·l.,^{25d-f} amb les quals també s'observa la formació selectiva dels alcohols al·lílics β-arilats.

1.1.2.2. L'acoblament creuat de Suzuki

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

L'acoblament creuat de Suzuki (**Esquema 7**) ha trobat una gran aplicació en la síntesi de compostos orgànics. En general R¹ i R² són radicals basats en àtoms de carboni amb hibridació *sp* o *sp*², de manera que els productes que s'obtenen són bifenils, ariletilens o arilacetilens. En aquesta reacció hi pren part el Pd⁰ (o bé el Ni⁰) com a metall catalític i el B com a estequiomètric. El grup X és normalment un halur, però també es poden emprar alcohols (HO-), èters (RO-), triflats (CF₃SO₃-) o sulfurs (HS-), entre altres.



Esquema 7. Esquema general de l'acoblament creuat de Suzuki

²⁶ (a) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130. (b) Abelman, M. M.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328.

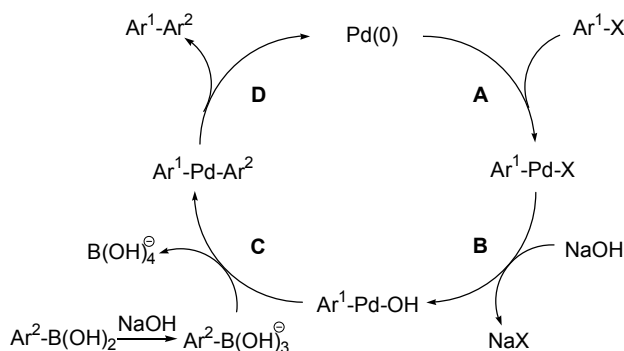
²⁷ (a) Larock, R. C.; Song, H.; Baker, B. E.; Gong, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *28*, 2919. (b) Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2603. (c) Larock, R. C.; Gong, W. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2047.

²⁸ Bernocchi, E.; Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3073.

Des que Suzuki i col·laboradors van aportar els primers exemples d'acoblements d'aquest tipus,²⁹ aquesta reacció s'ha convertit en una opció molt bona de formació d'enllaços C-C.³⁰

Els acoblaments creuats de Suzuki presenten importants avantatges respecte a acoblaments similars catalitzats per pal·ladi que empren altres metalls estequiòmètrics. Per una banda, els compostos d'organobor són fàcils de preparar mitjançant mètodes variats i presenten una baixa toxicitat. Una mostra d'això és la gran quantitat d'àcids i èsters borònics que són assequibles comercialment. A més, els processos d'acoblament que empren compostos d'organobor toleren una àmplia varietat de grups funcionals, i són adequats per a la síntesi de molècules complexes, com són els productes naturals.¹⁴ En aquest sentit, l'acoblament de Stille, on s'utilitza l'estany com a metall estequiomètric, també és compatible amb un gran nombre de grups funcionals, però té com a inconvenient la dificultat de separar els halurs de trialkylestany generats en la reacció. Per contra, les reaccions de Suzuki habitualment es duen a terme en heterofase (dissolvent orgànic / aigua), facilitant l'aïllament de les sals de bor generades, que en el cas d'emprar bases minerals, es trobaran com a borats alcalins en la fase aquosa.

A l'**Esquema 8** es mostra el mecanisme postulat per la reacció de Suzuki en el cas de tenir un àcid borònic i un halur arílic, en què s'han omès els lligands del pal·ladi per fer més clar l'esquema. El primer pas de la reacció és una addició oxidativa del Pd(0) a l'halur orgànic, que dóna lloc a un complex de Pd(II) (etapa **A**, formació de l'enllaç Pd-C). Amb metalls catalítics que tenen un grau d'oxidació baix, s'afavoreix aquesta addició. En aquest moment la base desplaça l'anió halur per donar intermedis més reactius (etapa **B**). A continuació es produeix una reacció de transmetal·lació (etapa **C**, interconversió de l'organopal·ladi), seguida d'una eliminació reductiva per donar el producte d'acoblament amb recuperació del catalitzador (etapa **D**, trencament de l'enllaç Pd-C).



Esquema 8. Mecanisme de l'acoblament creuat de Suzuki

²⁹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Yagui, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (d) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

³⁰ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Eds.: Diederich, F.; Stang, P.J.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 49-97. (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (d) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419.

Mentre que la reacció d'acoblament de Suzuki amb halurs arílics i vinílics ha estat molt estudiada, l'aplicació d'aquest acoblament a substrats alquílics no s'ha desenvolupat fins fa relativament poc. Tot i que Suzuki ja va descriure l'any 1992 l'acoblament de iodurs alquílics amb R-(9-BBN) sota catàlisi per Pd(PPh₃)₄,³¹ no ha estat fins recentment que Fu i col·l. han desenvolupat metodologies més generals per a aquest tipus d'acoblements.³²

1.2. Macrocicles triazaolefínics de quinze membres i la seva coordinació amb metalls de transició

1.2.1. Macrocicles nitrogenats triolefínics de quinze membres

Es coneix com a compost macrocíclic aquella molècula cíclica amb tres àtoms o més potencialment donadors en un anell d'almenys nou membres.³³ La característica principal d'aquest tipus de compostos és que poden formar enllaços coordinants amb centres metàl·lics. La capacitat coordinant de la majoria de compostos macrocíclics descrits a la literatura vé donada pels heteroàtoms presents en l'estructura (N i O principalment, però també S, P o Se), i els parells d'electrons lliures sobre aquests heteroàtoms són els responsables de la coordinació. Tanmateix, es coneixen exemples de lligands que malgrat no contenir àtoms considerats habitualment donadors, sí que contenen dobles o triples enllaços i presenten propietats coordinatives amb diferents centres metàl·lics.

Els compostos macrocíclics tenen diferents aplicacions, totes derivades de la capacitat coordinativa que presenten. Així, s'han emprat en processos de reconeixement molecular i iònic (nombrosos aparells microelectrònics i sensors es basen en l'ús de lligands macrocíclics per a la detecció, amplificació o reconeixement de metalls), en funcions de transport (troben gran aplicació en processos d'extracció selectiva de metalls), en la construcció de models per a metal·loproteïnes, com a reactius o catalitzadors en reaccions, i fins i tot s'han utilitzat en el camp clínic, com a lligands de metalls radioactius per a aplicacions quimioterapèutiques.

³¹ Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.

³² Per als exemples més recents, veure: (a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099. (b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945. (c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910. (d) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. Per a un acoblament amb alquils secundaris, veure: (e) Zhou, J. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340. Per a una revisió recent de catalitzadors per aacoblements amb halurs d'alquil no activats, veure: Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.

³³ (a) Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.-M. *Aspects de la Chimie des Composés Macrocycliques*, InterEditions/Éditions du CNRS, Paris, **1991**. (b) Parker, D. *Macrocyclic Synthesis. A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1996**. (c) Constable, E. C. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Oxford University Press Inc., New York, **1999**.

Aquests aspectes justifiquen àmpliament l'interès dipositat en el camp de la química macrocíclica i supramolecular.³⁴

Dins del mateix context de la química macrocíclica es coneixen molts exemples d'anells de quinze membres que contenen nitrogen.³⁵ Ara bé, macrocicles que a més continguin enllaços olefínics en la seva estructura són poc corrents. Els exemples descrits a la bibliografia contenen només un doble enllaç (**Figura 3**)³⁶ i s'obtenen a partir de reaccions de metàtesi; o bé contenen dos grups metilè entre dos heteroàtoms i provenen, en última instància, d'òxid d'etilè i derivats.³⁷

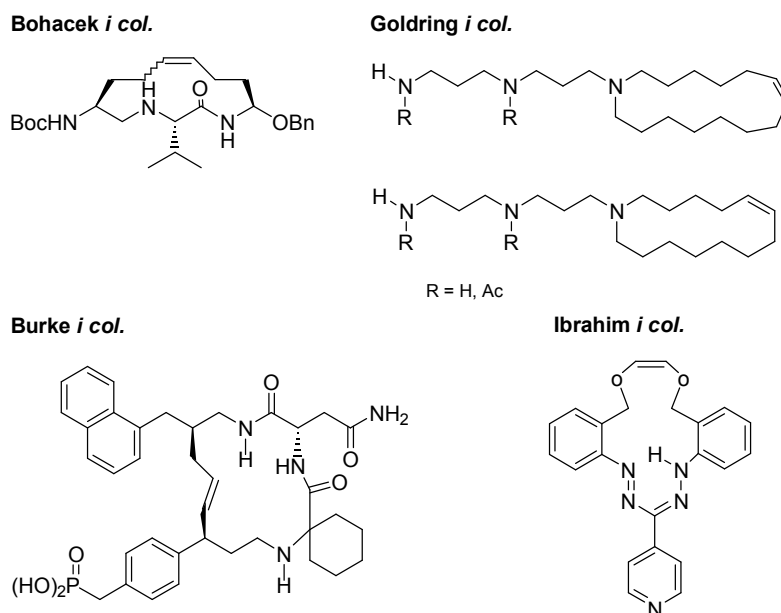


Figura 3. Macrocicles nitrogenats de quinze membres amb un doble enllaç

En el grup de recerca del professor Marcial Moreno-Mañas, de la Universitat Autònoma de Barcelona, amb el qual col·laborem, es va descobrir la inesperada reactivitat d'arilsulfonamides **1** enfront de bis-carbonats **2** sota catàlisi per pal·ladi(0) obtenint-se compostos macrocíclics de deu, quinze i vint membres, juntament amb quantitats menors d'oligòmers lineals i macrocicles d'ordre superior. Sovint el pal·ladi(0), introduït a la reacció com a catalitzador, era recuperat en forma de complex amb l'anell de quinze membres **5** (**Esquema 9**).³⁸

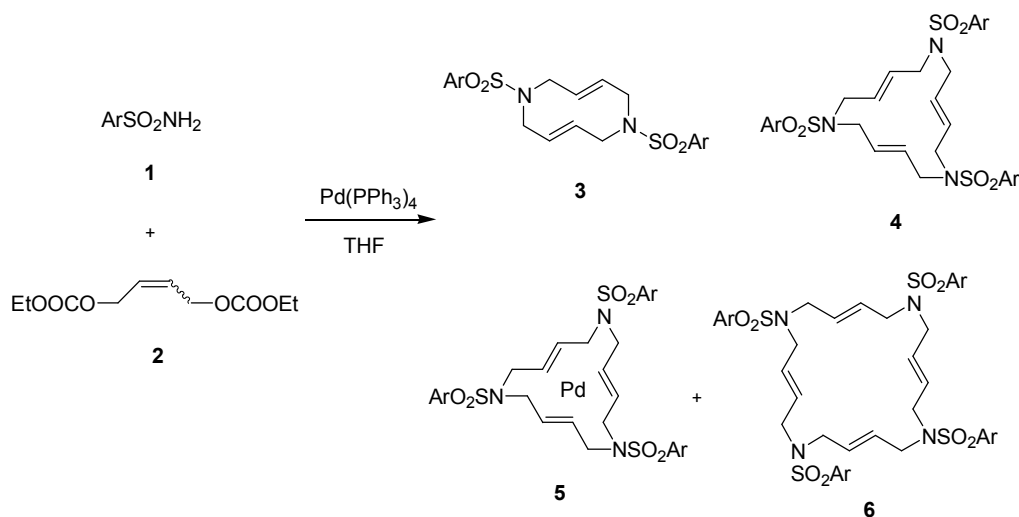
³⁴ (a) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89. (b) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. Eds.: Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F.; Pergamon, Oxford, **1996**.

³⁵ Takemura, H.; Shinmyozu, F.; Inazu, T. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *156*, 183.

³⁶ (a) Ripka, A. S.; Bohacek, R. S.; Rich, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 357. (b) Goldring, W. P. D.; Weiler, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1471. (c) Gao, Y.; Wei, C. Q.; Burke, T. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1617. (d) Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.; Abrar, N. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6971.

³⁷ (a) Houskova, V.; Radk, S.; Zikan, V. *Cesk. Farm.* **1989**, *38*, 219 [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 76875]. (b) Kalinin, V. N.; Okladnoy, D. S.; Schmidhammer, H.; Shilova, O. S. *Mendeleev Commun.* **1996**, 224.

³⁸ Cerezo, S.; Cortès, J.; López-Romero, J.-M.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14885.



Esquema 9. Reacció d'al·lilació sota catàlisi per pal·ladi(0) de diferents arilsulfonamides, **1**, amb el dicarbonat de 2-butè-1,4-diol, **2**

Per elucidar l'estructura d'aquests derivats macrocíclics, l'espectrometria de masses MALDI-TOF va ser una tècnica fonamental, a causa de la similitud de les dades d'IR i de RMN que presentaven els anells macrocíclics de diferent mida.³⁹

Dels resultats obtinguts en aquestes reaccions, el que més va atraure l'atenció va ser la formació del complex de pal·ladi(0) **5**. Vista l'estructura dels lligands macrocíclics triolefínics de tipus **4** i coneixent els nombrosos exemples de complexos en què el nitrogen (a través del seu parell d'electrons lliures) és el responsable de la capacitat coordinant, es podria pensar que aquests macrocicles coordinen el pal·ladi a través dels nitrògens. Tanmateix, també se sap que quan els nitrògens estan protegits amb grups electroatracients, com per exemple grups tosíl, aquests àtoms difícilment tenen capacitat coordinant. Per altra banda, també és coneguda l'excel·lent capacitat coordinant dels dobles enllaços per a alguns metalls de transició. De fet, els macrocicles **4** es poden relacionar estructuralment amb els ciclododeca-1,5,9-trièns, lligands carbocíclics de 12 membres amb coneguda capacitat complexant pel níquel.⁴⁰

El mode de coordinació del pal·ladi(0) en el macrocicle es va determinar mitjançant tècniques de ressonància magnètica nuclear. Es va poder comprovar que les tres olefines del macrocicle són les responsables de la coordinació amb el metall, ja que els senyals corresponents als protons olefínics es desplacen a camps més alts un cop s'ha produït la complexació, a causa de la retrodonació π que es produeix d'un orbital ple del metall ric en electrons (d^{10}) cap a un orbital buit (π^*) de l'alquè. Estudis de difracció de raigs X van corroborar la coordinació del pal·ladi per part de les olefines amb una geometria plana trigonal.

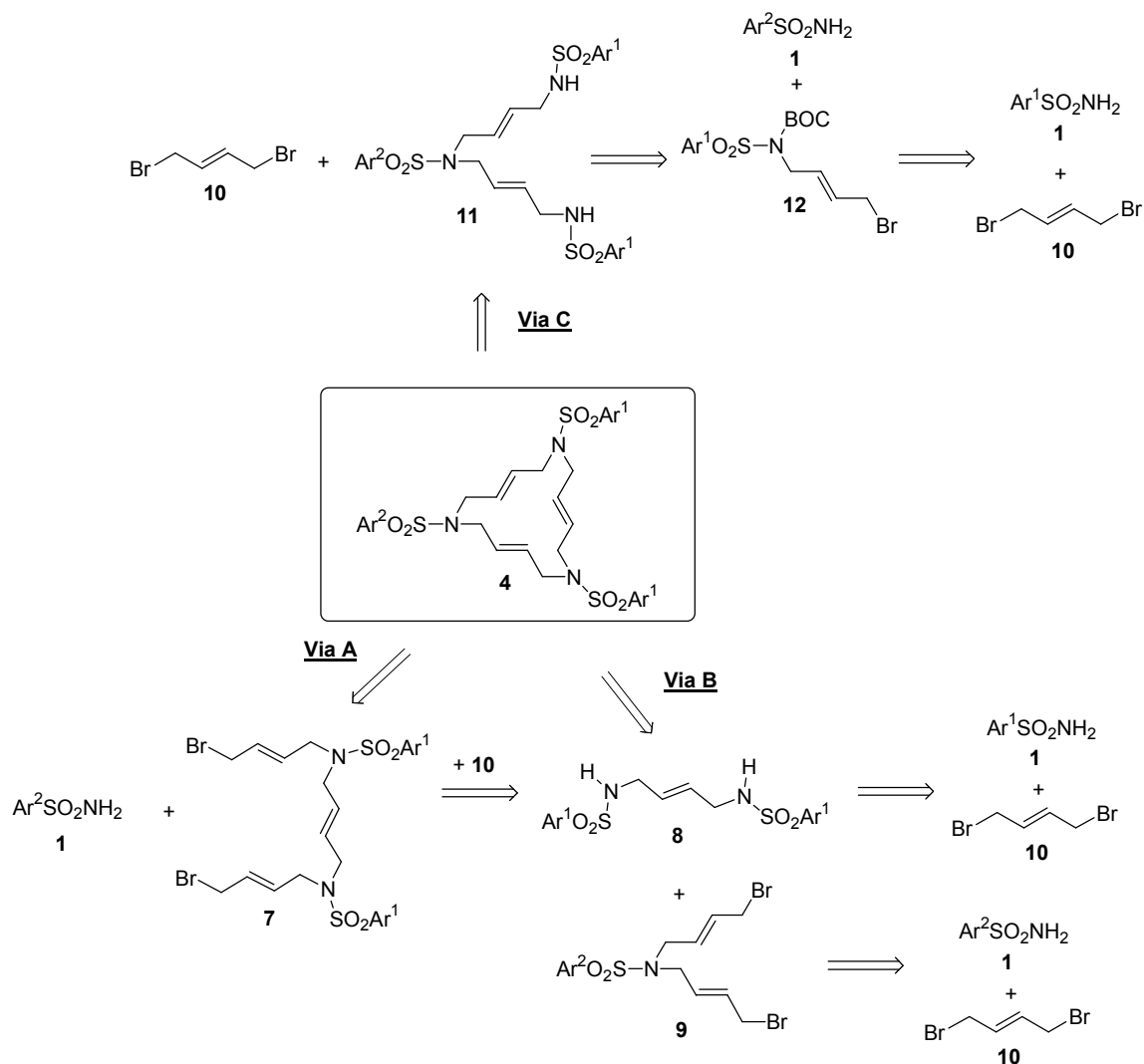
³⁹ Cerezo, S.; Cortès, J.; Galvan, D.; López-Romero, J.-M.; Moreno-Mañías, M.; Pleixats, R.; Avilés, F. X.; Canals, F.; Roglans, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 2359.

⁴⁰ Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185.

Així doncs, podem dir que ens trobem davant d'un nou complex excepcional, pel fet de ser un lligand de 15 membres nitrogenat i triolefínic, de tenir cadenes de quatre àtoms de carboni entre heteroàtoms, que a més contenen una olefina, i de ser el primer descrit on el pal·ladi(0) està coordinativament insaturat i les tres olefines que el coordinen pertanyen a una mateixa molècula, que a més és cíclica.

Un cop coneguda la capacitat coordinant dels macrocicles **4**, es va plantejar com a objectiu interessant la síntesi unívoca dels complexos de tipus **5**. La reacció mitjançant la qual s'havien descobert aquests compostos (**Esquema 9**) no representava un camí de síntesi vàlid per obtenir-los, ja que s'obtenien amb rendiments baixos i era molt difícil aïllar-los del cru de reacció. Es van proposar diferents camins de retrosíntesi dels macrocicles **4**, basats en diferents desconnexions, que estan esquematitzats a l'**Esquema 10**.⁴¹ Cal destacar que en tots els casos els productes de partida són les arilsulfonamides **1** i el precursor olefínic (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**, compostos que són assequibles comercialment o de fàcil preparació.

⁴¹ (a) Cortès, J.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 239. (b) 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 10. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **4**

Així doncs, en el grup d'investigació s'ha preparat una gran varietat de macrocicles **4**.^{41,42} Les arilsulfonamides de partida s'han escollit per tal de donar o modular certes propietats d'aquests macrocicles (**Figura 4**). Les propietats fisicoquímiques dels compostos s'han modulats amb la introducció de sulfonamides, com ara la 2,4,6-trisopropilfenilsulfonamida, que dona al macrocicle gran solubilitat en els dissolvents orgànics més comuns, la 3-perfluorocetilfenilsulfonamida, que confereix al producte solubilitat en dissolvents perfluorats, o la 4-metilfenilsulfonamida, que aporta cristal·linitat als compostos per facilitar l'obtenció de cristalls que es puguin estudiar per raigs X. També s'han introduït substituents que han permès una posterior funcionalització de l'anell, com la 4-vinilfenilsulfonamida, que ha permès la copolimerització amb estirè i divinilbenzè,^{41a} o la 4-fluorofenilsulfonamida, que ha permès la

⁴² (a) Moreno-Mañas, M.; Spengler, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7769. (b) Llobet, A.; Masllorens, E.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Rodríguez, M.; Roglans, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1425. (c) Llobet, A.; Masllorens, E.; Rodríguez, M.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1601. (d) Blanco, B.; Mehdi, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Reye, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8789.

preparació de macrocicles més elaborats per substitució nucleofílica aromàtica.^{42a} També s'ha assajat la immobilització d'aquests macrocicles en materials híbrids orgànic-inorgànics, mitjançant la introducció de grups trialcòxissilil i el posterior ancoratge a gels de sílice mesoporosos o cogelificació pel mètode sol-gel.^{42d} Finalment, per a propòsits electroquímics s'han introduït els grups ferrocenil^{42b} i tienil, i per a aplicacions d'electropolimerització s'ha introduït la (4-pirrol-1-il)fenilsulfonamida com a substituent.^{42c}

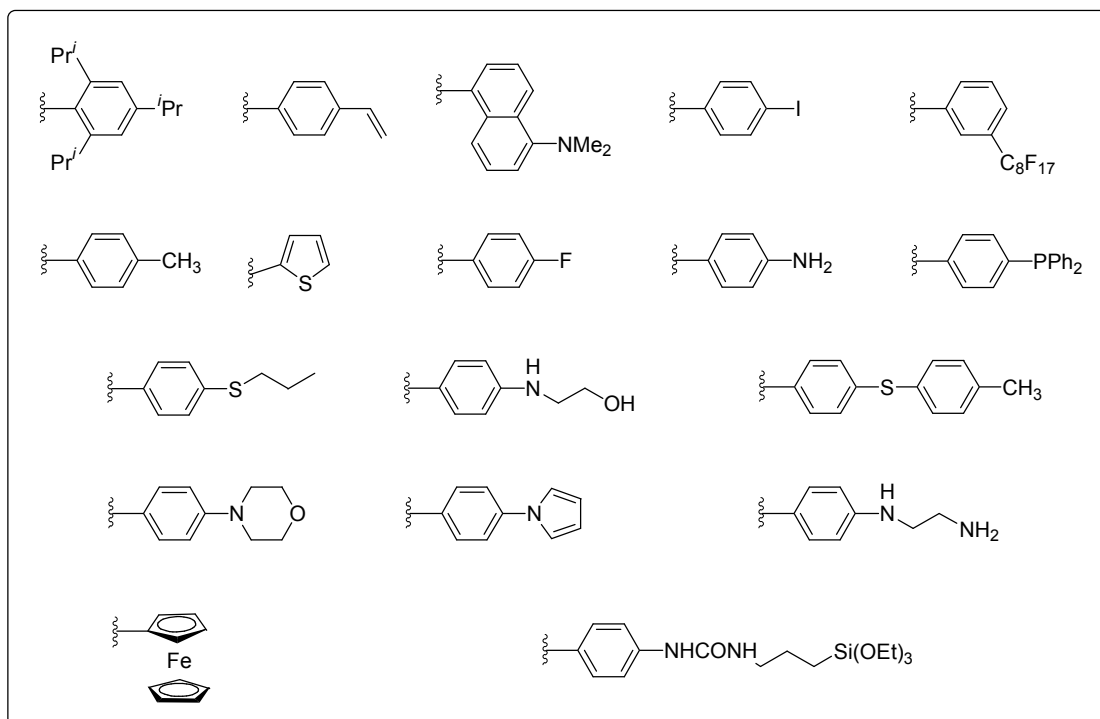


Figura 4. Substituents introduïts en macrocicles de tipus 4

1.2.2. Complexos Pd-olefina. Anàlisi estructural dels complexos de Pd(0) de tipus 5

Fent una ullada a la bibliografia, podem veure que es coneixen pocs complexos de pal·ladi(0) que s'estabilitzin només amb lligands olefínics,⁴³ i a més, molts són únicament estables a baixa temperatura (**Figura 5**). Tot i això, són ben coneguts els complexos de tipus Pd₂(dba)₃S (on S = dissolvent) i Pd₂(dba)₃-dba i les seves propietats catalítiques estan ben demostrades.⁴⁴

⁴³ (a) Itoh, K.; Ueda, J.; Hirai, K.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 877. (b) Green, M.; Howard, J. A. K.; Spencer, J. L.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 271. (c) Hiramatsu, M.; Shiozaki, K.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 246, 203. (d) Krause, J.; Haack, K.-J.; Porschke, K.-R. *Chem. Commun.* **1998**, 1291. (e) Porth, S.; Bats, J. W.; Trauner, D.; Giester, G.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2015. (f) Krause, J.; Cestarcic, G.; Haack, K.-J.; Seevogel, K.; Storm, W.; Porschke, K.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9807. (g) Kluwer, A. M.; Elsevier, C. J.; Bühl, M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3501. (h) Grundl, M. A.; Kennedy-Smith, J. J.; Trauner, D. *Organometallics* **2005**, 24, 2831.

⁴⁴ Per a un estudi estructural, veure: (a) Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065. (b) Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 982. (c)

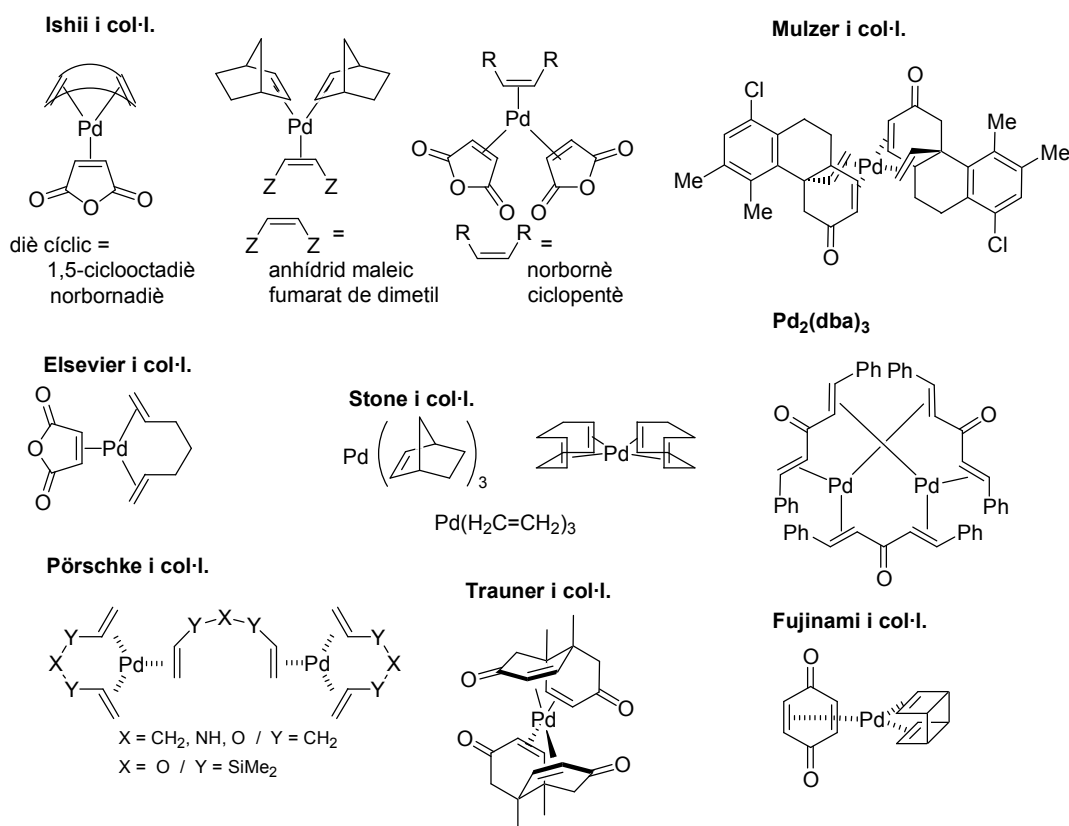
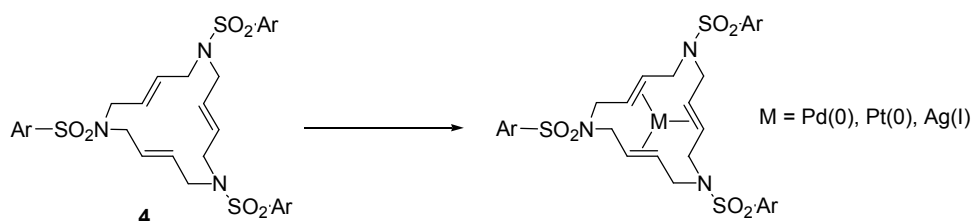


Figura 5. Complexos de pal·ladi(0) amb olefines

Així doncs, la capacitat de complexació dels macrocicles **4** amb diversos metalls de transició era un tema que calia estudiar.⁴⁵ Els complexos formats amb Pd(0) per tractament dels lligands amb tetraquis(trifenilfosfina)pal·ladi(0) o bis(dibenzilidenacetona)pal·ladi(0) van resultar ser molt estables, de la mateixa manera que els complexos de Pt(0), que es van sintetitzar emprant tetraquis(trifenilfosfina)platí(0) com a font de platí(0). Contràriament, els complexos amb Ag(I), preparats partint del tetrafluoroborat de plata(I), van resultar tenir una estabilitat moderada, i en molts casos no es van poder aïllar (**Esquema 11**).

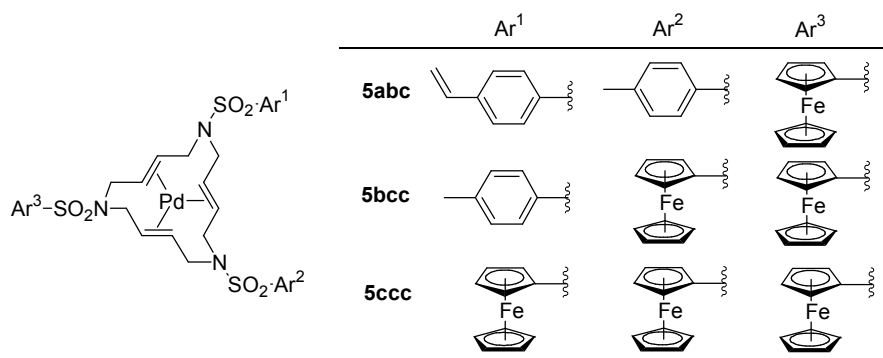


Esquema 11. Reaccions de complexació dels lligands macrocíclics **4**

Pierpoint, C. G.; Mazza, M. C. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1891. (d) Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y.; Bonnet, J. J.; Ibers, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253. (e) Selvakumar, K.; Valentini, M.; Wörle, M.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1999**, *18*, 1207. Per a les propietats catalítiques, veure les revisions de la referència 1.

⁴⁵ Cerezo, S.; Cortès, J.; Lago, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Torrejón, J.; Vallribera, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1999.

Com s'ha comentat anteriorment, la coordinació del pal·ladi a través de les olefines en els complexos de tipus **5** es va comprovar per RMN i va ser demostrada per difracció de raigs X. Recentment, s'ha dut a terme una anàlisi estructural més detallada d'aquests complexos mitjançant espectroscòpia de RMN, difracció de raigs X i càlculs teòrics.⁴⁶ S'han estudiat tres complexos macrocíclics contenint des de tres unitats aríliques iguals fins a tres de diferents (**Esquema 12**).⁴⁷



Esquema 12. Complexos de tipus **5** emprats per la realització d'un estudi estructural detallat i complet

Un compost olefínic sense substituents asimètrics i que no té cap pla de simetria perpendicular al pla del doble enllaç, té dues cares enantiòtiques. Si el doble enllaç del compost olefínic forma un complex de tipus π amb un centre metàl·lic, cadascun dels carbonis insaturats que tingui dos substituents diferents esdevindrà asimètric (**Figura 6**). Així doncs, les olefines monosubstituïdes ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) o 1,1-disubstituïdes ($\text{CH}_2=\text{CRR}'$) donen un únic centre asimètric per efecte de la complexació, mentre que les olefines 1,2-disubstituïdes ($\text{RCH}=\text{CHR}'$) donen dos centres asimètrics, essent ambdós de la mateixa configuració en olefines *trans*, però de configuracions oposades en olefines *cis*.

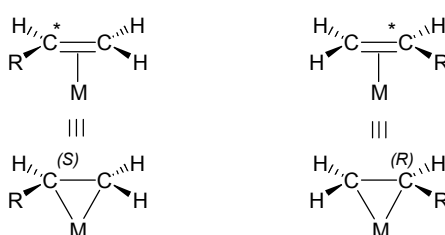


Figura 6. Enantiòmers obtinguts per coordinació d'un metall a una olefina monosubstituïda

⁴⁶ Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Vicente de Julián-Ortiz, J.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J.; Solans, X. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2689.

⁴⁷ La nomenclatura utilitzada en tot el treball per als compostos està formada per un número que indicarà el tipus de compost, seguit d'un nombre variable de lletres que indiquen la naturalesa de les subunitats ArSO_2 que el constitueixen.

Els anells macrocíclics de tipus **4** tenen sis carbonis olefínics que esdevenen centres estereogènics després de la coordinació amb el pal·ladi. Així, els complexos **5**, que esdevenen quirals per efecte de la coordinació, tenen sis centres asimètrics, i per tant, es podria esperar un màxim de 64 estereoisòmers. Tanmateix, l'estereoquímica de cadascun dels dos centres asimètrics generats en cada olefina no és independent de l'altre, i concretament, per una olefina *trans* s'obtenen dos centres asimètrics d'igual configuració. En conseqüència, el sistema té només 3 centres asimètrics independents, quedant així el nombre total d'estereoisòmers possibles reduït a 8. A la **Figura 7** es recullen tots els estereoisòmers possibles agrupats en 4 parelles d'enantiòmers (**A1/A2**, **A3/A4**, **A5/A6**, **A7/A8**). Les parelles d'enantiòmers mostren propietats espectroscòpiques idèntiques. Els enllaços entre el pal·ladi i els diferents àtoms de carboni olefínics de l'anell macrocíclic delimiten tres anells ciclohexànics que contenen cadascun un dels àtoms de nitrogen. Aquests anells poden adoptar conformació *chair* o *twist* i l'estabilitat de cada estereoisòmer depèn directament de la conformació dels tres anells que conté. A la **Figura 7** s'ha indicat la conformació de cada anell amb una *c* si és *chair* i amb una *t* si és *twist*. De totes aquestes estructures, els estereoisòmers **A7** i **A8** (conformació *ttt*) no s'han observat mai, ja que són massa energètics.

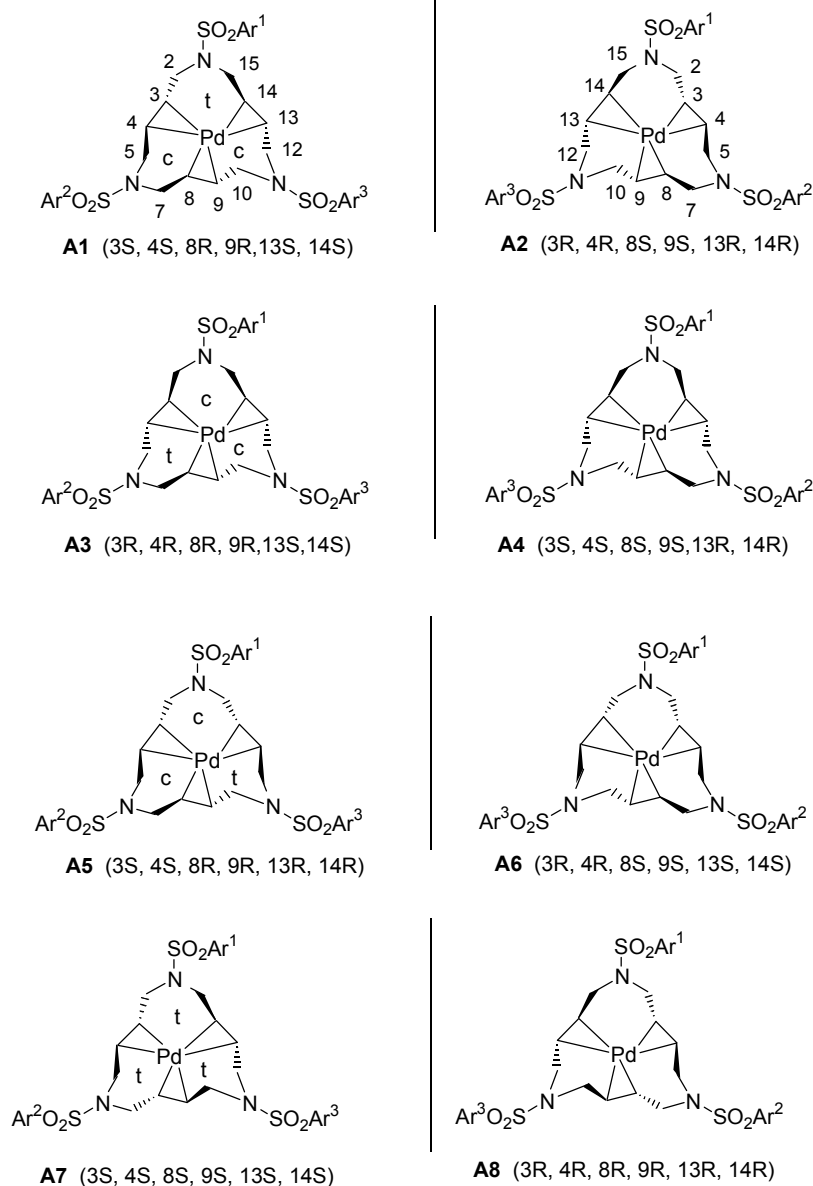


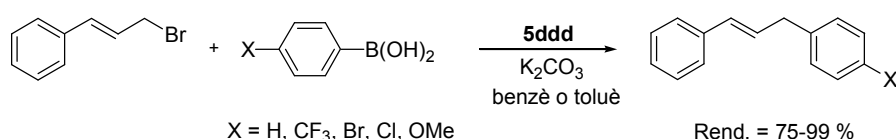
Figura 7. Estereoisòmers dels complexos de pal·ladi(0) **5** agrupats com a parelles d'enantiòmers

La complexitat estereoquímica dels complexos de tipus **5** és funció de la naturalesa igual o diferent dels grups arílics presents en l'anell macrocíclic. En el cas de tenir dues unitats aríliques iguals i una tercera de diferent ($Ar^1 = Ar^2 \neq Ar^3$), que és el cas que trobarem en aquest treball, l'estereoisòmer **A1** es fa idèntic a **A4** i l'**A2** a **A3**. L'isòmer representat per tots ells no presenta cap mena d'element de simetria. Per la seva banda, la parella **A5/A6** presenta simetria C_2 . Aquesta complexitat estereoquímica es veu reflectida en els espectres de protó i carboni. Pel que fa als senyals en l'espectre de carboni, el primer isòmer (**A1 = A4/A2 = A3**) hi contribueix amb sis senyals (no hi ha cap carboni equivalent), mentre que el darrer (**A5/A6**) n'aporta tres, com a conseqüència de la simetria. Així doncs, en els espectres de carboni dels complexos de tipus **5** en què $Ar^1 = Ar^2 \neq Ar^3$, cal esperar nou senyals olefínics diferents (6 + 3).

En resum, s'ha vist que l'elevada complexitat estereoquímica observada en els complexos **5** prové dels diferents isòmers que poden formar-se per complexació del pal·ladi(0) a una o altra cara de cadascuna de les tres olefines implicades en la coordinació.

1.2.3. Aplicacions en catàlisi dels complexos de Pd(0) **5**

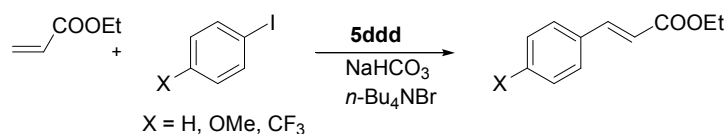
Un cop es va disposar d'aquest nou tipus de complexos de pal·ladi que no eren estabilitzats per fosfines, es va estudiar la seva aplicabilitat en catàlisi. Així, el complex de pal·ladi(0) **5ddd** (Ar = 2,4,6-triisopropilfenil) es va provar com a catalitzador en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki. Inicialment es va escollir com a reacció model l'acoblament entre el bromur de cinnamil i diversos àcids arilborònics substituïts en posició *para* (**Esquema 13**).



Esquema 13. Acoblament creuat de Suzuki utilitzant **5ddd** com a catalitzador

En tots els casos es van obtenir els 1,3-diarilpropens esperats amb rendiments molt bons, i a més, el catalitzador **5ddd** es recuperava inalterat i de forma quantitativa per cromatografia en columna.^{41a}

L'activitat catalítica d'aquest complex **5ddd** també va ser estudiada en la reacció de Heck entre l'acrilat d'etil i diversos iodobenzens substituïts en posició *para*,⁴⁸ sota les condicions de Jeffery,⁴⁹ que permetien treballar en condicions més suaus (**Esquema 14**). Es van obtenir rendiments desiguals d'arilpropenoats d'etil depenent dels efectes electrònics dels diferents substituents X sobre els iodurs d'aril. Tot i que s'entreveia una tendència a recuperar més catalitzador inalterat com més baixa era la temperatura, els temps de reacció necessaris eren massa llargs per ser un procés operatiu. A més, no es deixava d'obtenir en cap cas el lligand **4ddd** descomplexat com a molt majoritari respecte a **5ddd**.



Esquema 14. Obtenció de 3-arilpropenoats d'etil emprant **5ddd** com a catalitzador

Emprant la ferrocenilsulfonamida com a producte de partida es van preparar macrocicles que contenien una, dues i tres unitats de ferrocè i els corresponents complexos amb Pd(0) **5** (**Figura 8**).^{42b}

⁴⁸ Cortès, J. Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola, 2000.

⁴⁹ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

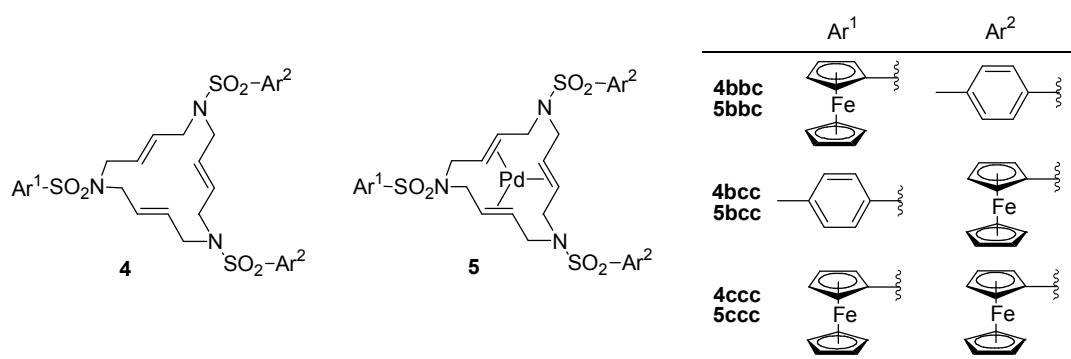


Figura 8

En estudiar les propietats electroquímiques d'aquests sistemes heteropolimetàl·lics (Pd i Fe) mitjançant voltamperometria cíclica (VC), es va observar que les propietats electroquímiques del ferrocè no es veuen alterades a causa de la presència del pal·ladi. Superposant les voltamperometries cícliques del lligand **4bcc** i del complex **5bcc** ($\text{Ar}^1 = 4\text{-metilfenil}$; $\text{Ar}^2 = \text{ferrocenil}$) es pot observar que en presència del pal·ladi l'ona del ferrocè Fe(III/II) es manté invariada (**Figura 9**).

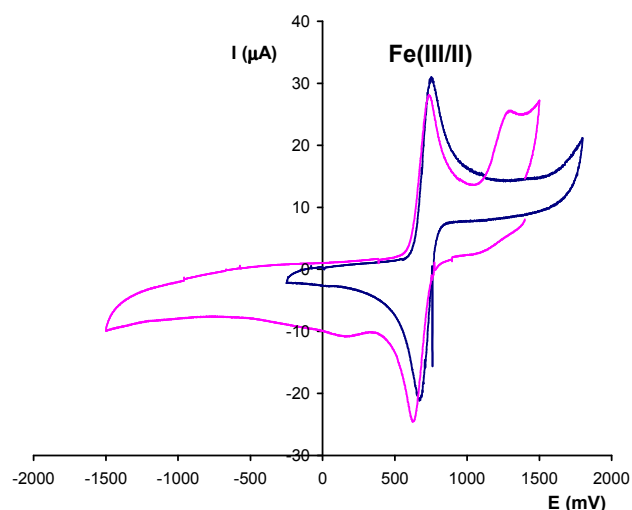


Figura 9. Voltamperometries cícliques del lligand **4bcc** (en blau) i del corresponent complex de pal·ladi(0) **5bcc** (en rosa)

Per intentar estudiar si la/les unitat/s de ferrocè tenien algun efecte en els sistemes macrocíclics, es va realitzar un estudi comparatiu per VC dels complexos ferrocenílics de la **Figura 8** amb un complex relacionat que no conté unitats de ferrocè en l'estructura, com per exemple el complex **5ddd**. A la **Figura 10** es mostra la superposició de les VC dels complexos **5bcc** i **5ddd**.

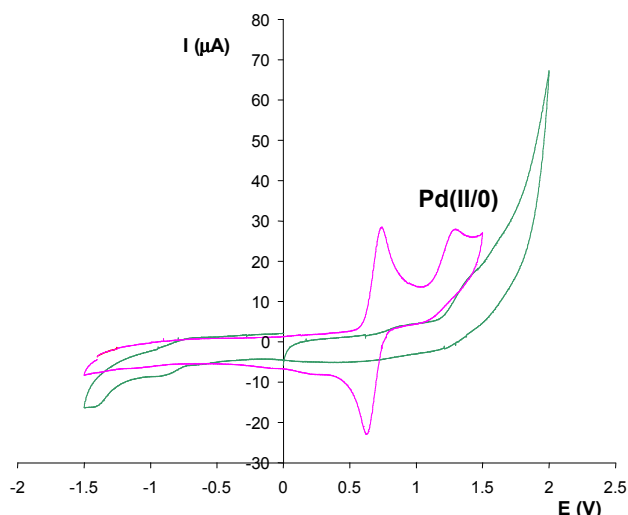
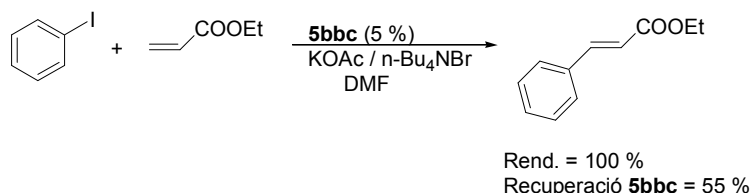


Figura 10. Voltamperometries cíclics dels complexos **5bcc** (en rosa) contenint dues unitats de ferrocè i **5ddd** (en verd) sense cap unitat ferrocènica

Es pot observar que el complex que no té grups ferrocenilics, **5ddd**, gairebé no presenta l'ona corresponent al pal·ladi Pd(II/0), a diferència del complex **5bcc**. Així, es pot concloure que el/s grup/s ferrocenilic en **5bbc**, **5bcc** i **5ccc** són responsables d'induir un augment de la constant heterogènia de transferència electrònica en l'ona del pal·ladi. D'aquesta manera, malgrat que el ferrocè no veu alterades les seves propietats electroquímiques degut a la presència del pal·ladi, sí que influeix en les propietats redox del metall (Pd), convertint-se en un lligand no merament espectador.

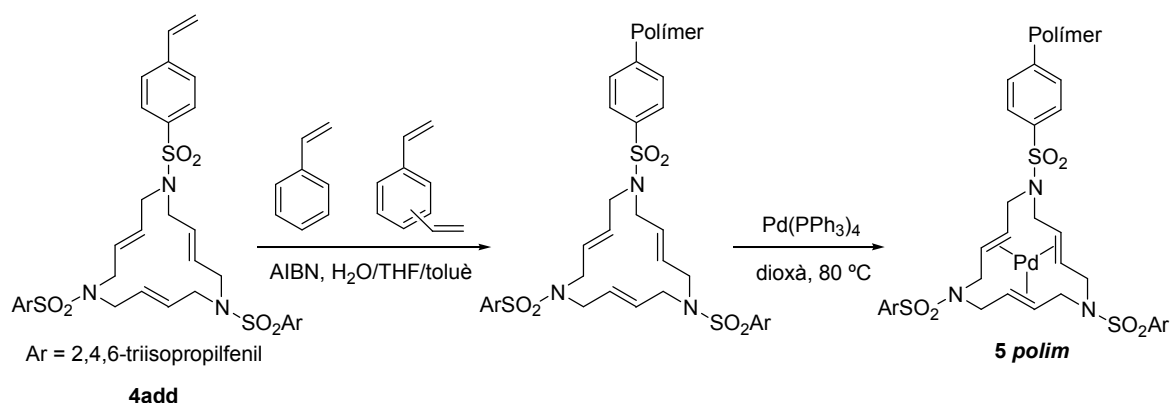
Aquests resultats electroquímics ens van fer plantejar l'estudi del complex **5bbc** com a catalitzador en l'acoblament entre l'acrilat d'etil i el iodobenzè sota les condicions de Jeffery (**Esquema 15**). Es va obtenir el cinnamat d'etil en rendiment quantitatiu i el catalitzador es va poder recuperar en un 55 % complexat,^{42b} amb la qual cosa es van millorar els resultats obtinguts amb **5ddd**.⁴⁸



Esquema 15

Atesa l'activitat catalítica trobada per als complexos macrocíclics **5**, es va pensar a modificar-ne l'estructura per obtenir un catalitzador en fase heterogènia. Es va sintetitzar el macrocicle nitrogenat triolefínic **4add** ($Ar^1 = 4$ -vinilfenil, $Ar^2 = 2,4,6$ -triisopropilfenil), en què un dels grups aril era 4-vinilfenil, i es va dur a terme la copolimerització radicalària en presència d'AIBN del

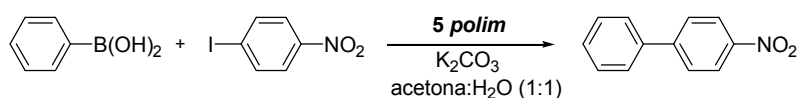
macrocicle amb estirè i divinilbenzè en una relació molar de 10:70:20. El polímer obtingut es va carregar amb Pd(0) per tractament amb Pd(PPh₃)₄ en dioxà a 80 °C (**Esquema 16**).



Esquema 16. Obtenció del complex macrocíclic triolefínic nitrogenat de pal·ladi(0) ancorat a un polímer orgànic

Amb aquest catalitzador polimèric es van efectuar reaccions d'acoblament creuat de Suzuki Csp^3-Csp^2 . El rendiment d'aquestes reaccions utilitzant el catalitzador ancorat a polímer era del mateix ordre que quan s'emprava el catalitzador en fase homogènia. També es va comprovar la fàcil recuperació i reutilització del catalitzador polimèric, ja que simplement es filtrava de la mescla de reacció i es podia utilitzar fins a cinc vegades sense perdre la seva activitat catalítica.^{41a}

Aquest catalitzador macrocíclic polimèric també es va utilitzar en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki Csp^2-Csp^2 (**Esquema 17**). Els resultats van ser molt bons, tant pel que fa als rendiments com a la recuperació del catalitzador.

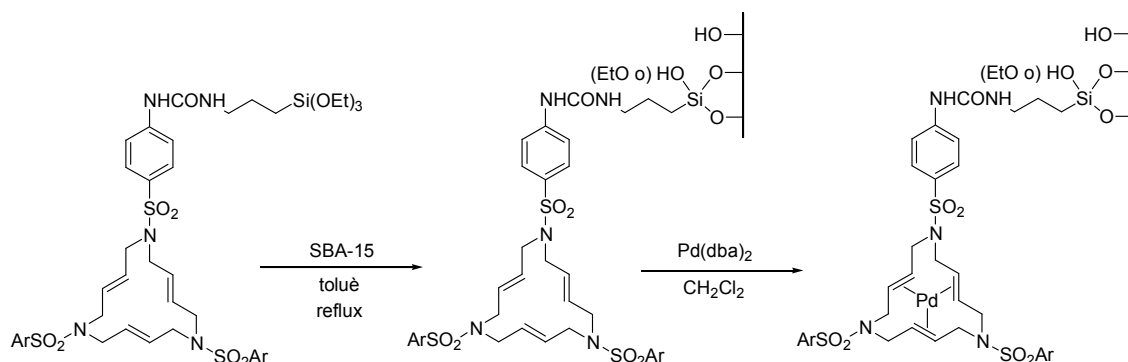


Esquema 17. Acoblament creuat de Suzuki Csp^2-Csp^2 emprant el catalitzador macrocíclic polimèric de pal·ladi(0)

Un altre tipus de suport sòlid molt utilitzat per a la immobilització d'espècies catalítiques són els materials híbrids orgànic-inorgànics.⁵⁰ Mitjançant monòmers convenientment funcionalitzats amb grups trialcoxisilil es van preparar una sèrie de materials híbrids bé pel mètode sol-gel o per ancoratge a gels de sílice mesoporosos. Aquests materials va resultar que eren bons

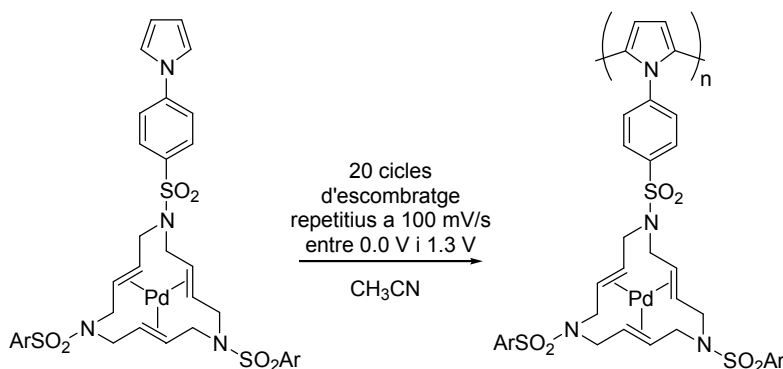
⁵⁰ (a) Lindner, E.; Schneller, T.; Auer, F.; Mayer, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2154. (b) Ying, J. Y.; Mehnert, C. P.; Wong, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 56. (c) Price, P. M.; Clark, J. H.; MacQuarrie, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 101. (d) Abbenhuis, H. C. L. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 25. (e) Wight, A. P.; Davis, M. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589. (f) De Vos, D. E.; Dams, M.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615.

catalitzadors recuperables pels mateixos acoblaments de Suzuki assajats anteriorment, encara que es va observar una certa pèrdua d'activitat en els cicles successius.^{42d}



Esquema 18. Obtenció d'un material híbrid orgànic-inorgànic per ancoratge d'un macrocicle **4** a SBA-15⁵¹ i posterior complexació amb pal·ladi(0)

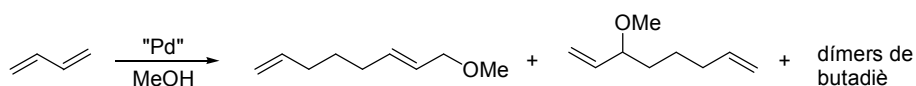
Un altre tipus d'immobilització assajada dins del grup de recerca per als complexos de pal·ladi(0) **5** va ser l'electropolimerització. Així, es van obtenir elèctrodes modificats per electropolimerització de complexos de pal·ladi(0) **5**, convenientment funcionalitzats amb grups pirrole. Els elèctrodes modificats va resultar que eren molt estables i uns catalitzadors heterogenis eficients per les mateixes reaccions d'acoblament creuat que en els casos anteriors (**Esquema 19**).^{42c}



Esquema 19. Obtenció d'elèctrodes modificats per electropolimerització de complexos de pal·ladi(0) funcionalitzats amb grups pirrole

Una altra reacció en què es van assajar com a catalitzadors els complexos de pal·ladi(0) de tipus **5**, en col·laboració amb el grup dels professors Muzart i Hénin de la Universitat de Reims (França), va ser la telomerització de butadiè emprant metanol com a nucleòfil (**Esquema 20**).⁵²

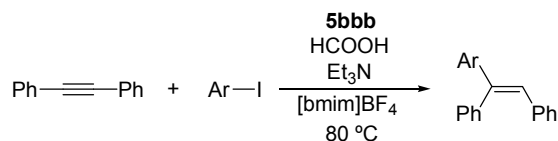
⁵¹ L'SBA-15 és un material de gel de sílice mesoporós i estructurat, preparat emprant un polímer triblock P123 (OE₂₀-OP₇₀-OE₂₀) com a tensioactiu que actua de motlle, al voltant del qual es produeix el procés sol-gel. El material obtingut es caracteritza per una organització hexagonal i té una distribució del diàmetre de porus estreta.



Esquema 20. Reacció de telomerització del butadiè amb metanol.

Es va comprovar que el complex **5ddd** no tenia activitat catalítica si no s'afegia trifenilfosfina a la mescla de reacció. Aquest fet experimental apunta a una espècie de pal·ladi(0) coordinada per fosfines com a veritable espècie catalítica. Tanmateix, sembla que el macrocicle **4ddd** actua com a recuperador del pal·ladi(0) un cop la reacció ja ha acabat, i així evita que el pal·ladi precipiti en el medi de reacció. D'aquesta manera, es va poder reutilitzar el catalitzador fins a 5 vegades si s'hi afegia fosfina de nou cada vegada.

En col·laboració amb el grup del professor Cacchi de la Universitat degli Studi "La Sapienza" (Roma) es van utilitzar complexos de pal·ladi(0) de tipus **5** (en concret el complex **5bbb**: Ar = 4-metilfenil) en reaccions d'hidroarilació d'alquins en el si de líquids iònics (**Esquema 21**).⁵³ Aquesta reacció va donar uns rendiments equiparables en tetrafluoroborat d'1-butil-3-metilimidazole als obtinguts amb el mateix sistema catalític en DMF. A més, la dissolució catalítica iònica es va poder reciclar i reutilitzar en reaccions posteriors. Aquest procés s'ha aplicat a la preparació de 3-arylquinolines a través d'un procés dominat d'arilació i ciclació.



Esquema 21. Hidroarilació d'alquins en líquids iònics

El complex de pal·ladi(0) **5ddd** també ha estat emprat pel professor Suau de la Universidad de Málaga, en un acoblament de Suzuki com a pas clau en la síntesi d'aporfinoïdes. Tot i que els rendiments emprant aquest sistema catalític no han superat el 20 %, sí que s'ha aconseguit recuperar totalment el catalitzador.⁵⁴

⁵² (a) Estrine, B.; Blanco, B.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Moreno-Mañas, M.; Muzart, J.; Pena, C.; Pleixats, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7055. (b) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Spengler, J.; Chevrin, C.; Estrine, B.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 274.

⁵³ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5537.

⁵⁴ Suau, R.; Rico, R.; Nájera, F.; Ortiz-López, F. J.; López-Romero, J. M.; Moreno-Mañas, M.; Roglans, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5725.

1.2.4. Modificacions estructurals dels macrocicles trizaolefínics de 15 membres

Aprofitant les rutes sintètiques desenvolupades que permeten l'accés fàcil i amb alt rendiment als macrocicles **4**, en el grup d'investigació es van preparar altres trizamacroscicles utilitzant precursors olefínics diferents del (*E*)-1,4-dibromo-2-butè. Així, es van preparar anells triolefínics de quinze membres amb configuració (*E,E,Z*) dels dobles enllaços (**Figura 11**) efectuant el tancament amb el (*Z*)-1,4-dibromo-2-butè.⁵⁵ Aquests macroscicles amb configuració (*E,E,Z*) van mostrar un comportament envers la complexació de metalls equivalent al dels macroscicles anàlegs de tipus **4**, és a dir, van formar complexos estables amb pal·ladi(0) i platí(0), i complexos moderadament estables amb plata(I). Una altra modificació estructural introduïda en aquest tipus de macroscicles va ser la substitució de les olefines per grups fenil. Així, utilitzant l' α,α' -dibromo-*o*-xilè es van sintetitzar macroscicles que contenen un i tres grups fenil (**Figura 11**).⁵⁶ Aquest tipus de macroscicles no van presentar propietats coordinants enfront del pal·ladi(0) ni van formar complexos de plata(I) emprant el triflat de plata com a font de plata(I), però sí que van presentar una feble coordinació amb plata(I) en emprar tetrafluoroborat de plata. Tot i això, no va ser possible aïllar aquests complexos per efectuar altres estudis. Quan es van tractar els tribenzomacroscicles amb $\text{Cr}(\text{CO})_6$ es van obtenir complexos de tipus $\text{L}_3\text{Cr}(\text{CO})_3$, segons es va poder comprovar amb experiments d'espectroscòpia IR i espectrometria de masses. Tanmateix, la seva elevada insolubilitat no en va permetre un estudi més profund. Finalment, la substitució del precursor olefínic per un precursor alquínic com l'1,4-dibromo-2-butí va permetre la preparació de macroscicles nitrogenats trialquínics (**Figura 11**). Els macroscicles trialquínics va resultar que coordinaven igualment pal·ladi(0), donant el primer exemple descrit a la literatura de complex trialquínic cíclic de pal·ladi(0). A més, es va poder dur a terme la reacció de cicloisomerització del macroscicle trialquínic catalitzada per Pd(0) per obtenir derivats triazatriindans, estructura isomèrica més estable termodinàmicament.^{57a} Més recentment, s'han sintetitzat macroscicles que contenen dos triples enllaços i un doble enllaç (*trans* o *cis*) en la seva estructura, els quals han estat sotmesos a la reacció de cicloisomerització mitjançant catàlisi per Rh.^{57b}

⁵⁵ Cortès, J.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4337.

⁵⁶ Sebastián, R. M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3382.

⁵⁷ (a) Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A.; Moreno-Mañas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics*, **2004**, *11*, 2762. (b) Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033.

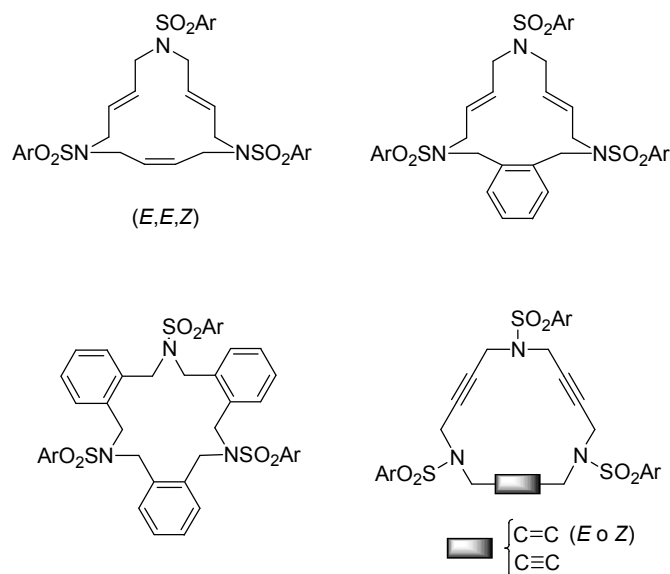


Figura 11. Modificacions sobre l'estructura dels macrocicles de tipus 4

Aprofitant també alguns dels intermedis en la síntesi dels macrocicles 4 i els de la **Figura 11**, dins del grup de recerca s'han posat a punt camins de preparació de macrocicles nitrogenats poliinsaturats d'ordre superior. Així doncs, s'han preparat macrocicles de 20⁵⁸ i 25⁵⁹ baules que contenen diferents unitats arliques en la seva estructura i amb rendiments de moderats a bons (**Figura 12**).

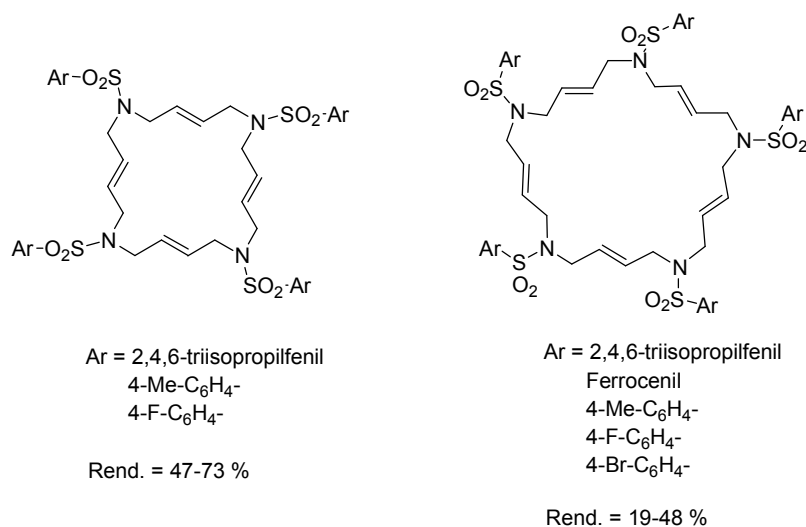


Figura 12. Macrocicles nitrogenats poliolefínic d'ordre superior

⁵⁸ Blanco, B.; Cerezo, S.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Spengler, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9001.

⁵⁹ Blanco, B.; Christensen, J.; Maurel, I.; Pleixats, R.; Serra, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J. *Synthesis* **2005**, 374.

Tots els estudis al voltant dels macrocicles **4** i dels complexos **5** s'han recollit en dos articles de revisió.⁶⁰

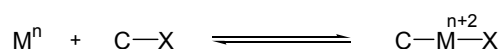
⁶⁰ (a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2004** (part IV), 109 (<http://www.arkat-usa.org>). (b) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Roglans, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3669.

CAPÍTOL 2. Acoblaments C-C catalitzats per Pd amb sals de diazoni
com a agents arilants

2.1. Introducció

2.1.1. Sals de diazoni com a agents arilants

Tal com s'ha comentat en el capítol d'introducció general, les reaccions catalitzades per pal·ladi involucren en un primer pas una etapa de formació de l'enllaç Pd-C (**Esquema 1**). En la majoria dels processos, i aquest és el cas de les reaccions de Mizoroki-Heck i Suzuki, la formació de l'enllaç Pd-C es produeix mitjançant un procés d'addició oxidativa. Aquesta etapa consisteix en un procés concertat en el qual la ruptura de l'enllaç C-X es produeix de forma sincronitzada a la formació dels enllaços M-C i M-X (**Esquema 22**). Contràriament als mecanismes de substitució nucleofílica aromàtica o vinílica, en els quals el pas lent i limitant sol ser l'addició del nucleòfil al sistema insaturat, i per tant, són processos molt sensibles als efectes electrònics dels substituents sobre el sistema insaturat, en l'addició oxidativa el procés resulta molt més sensible a la naturalesa del nucleòfug i a la fortalesa dels enllaços M-C i M-X. Així, el nucleòfug del substrat arilant és un paràmetre de gran importància, i de forma general s'observa l'ordre de reactivitat $I \gg OTf > Br \gg Cl$ en els processos d'addició oxidativa.⁶¹ Aquest ordre és pràcticament invers a l'efecte del grup sortint en les substitucions nucleofíliques aromàtiques o viníliques.



Esquema 22

En els darrers anys, s'estan invertint esforços en la recerca de nous grups sortints, alternatius als clàssics halurs i triflats, amb l'objectiu de trobar substrats més reactius i desenvolupar procediments en condicions més suaus de reacció. De les diverses alternatives assajades, els nucleòfugs que han trobat una aplicació més àmplia han estat les sals de diazoni, que presenten importants **avantatges** respecte als halurs orgànics:

- ✓ S'obtenen de forma fàcil i amb alt rendiment a partir de les anilines,⁶² que són més econòmiques que els derivats halogenats corresponents.
- ✓ El nucleòfug (N₂) present en les sals de diazoni presenta una reactivitat superior als bromurs i iodurs.
- ✓ Permeten condicions de temperatura de reacció més suaus (20-60 °C) que les condicions clàssiques (generalment per sobre de 100 °C).

⁶¹ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.

⁶² (a) Schank, K. *The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, vol. 2. Ed.: Patai, S.; John Wiley & Sons, New York, **1978**. (b) Roe, A. *Org. React.* **1949**, *5*, 193. (c) Wannagat, U.; Hohlstein, G. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1839. (d) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572. (e) Weis, R.; Wagner, K. G.; Hertel, M. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1965.

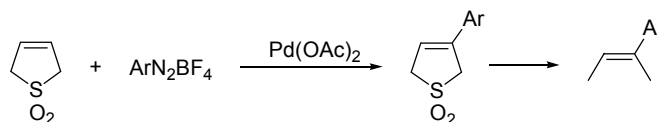
- ✓ No és necessària la presència de base en el medi,⁶³ la qual cosa permet estendre l'aplicabilitat de la reacció a substrats amb grups funcionals sensibles al medi bàsic.
- ✓ L'addició de fosfines en el medi de reacció, o la seva utilització com a lligands pel complex catalític de pal·ladi, va en detriment del procés. De fet es troba descrit a la literatura que les fosfines reaccionen de forma ràpida amb les sals de diazoni al nitrogen β, iniciant reaccions radicals en cadena.⁶⁴ L'absència de fosfines en el medi permet treballar en condicions aeròbies.

Tots aquests avantatges han convertit les sals de diazoni en una alternativa útil als nucleòfugs típicament emprats en les reaccions de Mizoroki-Heck i Suzuki.

2.1.1.1. Reacció de Mizoroki-Heck.

Entre tots els agents arilants alternatius en la reacció de Mizoroki-Heck, les sals de diazoni van ser la primera opció assajada. Van ser introduïdes el 1977 per Kikukawa i col·l.,⁶⁵ i des de llavors han esdevingut una alternativa sintètica valuosa.

Entre els nombrosos avantatges que presenten, la possibilitat de treballar en condicions de reacció suaus n'ha fomentat l'aplicació, particularment en casos en què es treballa amb substrats sensibles. Així, per exemple, les suaus condicions de reacció han permès l'arilació de sulfolens,⁶⁶ precursors directes de 2-aril-1,3-butadiens emprats en reaccions de Diels-Alder, per extrusió tèrmica de SO₂. Per arilar aquests substrats calien temperatures de reacció suaus, per evitar precisament aquesta extrusió de diòxid de sofre (**Esquema 23**).



Esquema 23

Paral·lelament, les sals de diazoni han estat molt emprades en l'arilació de vinilsilans.⁶⁷ En absència de base, els productes d'arildesililació són els que es formen més freqüentment en

⁶³ Aquesta és una observació experimental i no és evident com a partir de l'intermedi d'hidropal·ladi, HPd, es regenera l'espècie de Pd(0). Es postula que en absència de lligands forts, l'intermedi PdH té una acidesa suficient perquè espècies presents en el medi com alcohols (comunament emprats com a dissolvents en aquest tipus de reacció) puguin desprotonar-lo.

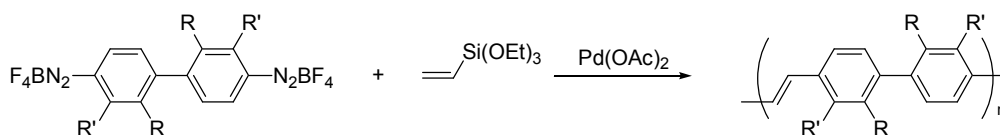
⁶⁴ Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 177.

⁶⁵ (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2207. (c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609. (d) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

⁶⁶ Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 231.

⁶⁷ (a) Kikukawa, K.; Ikenaga, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1983**, 1337. (b) Kikukawa, K.; Ikenaga, K.; Kono, K.; Toritani, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 270, 277. (c) Ikenaga, K.; Kikukawa, K.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1959. (d) Ikenaga, K.; Matsumoto, S.; Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1988**, 873. (e) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S.;

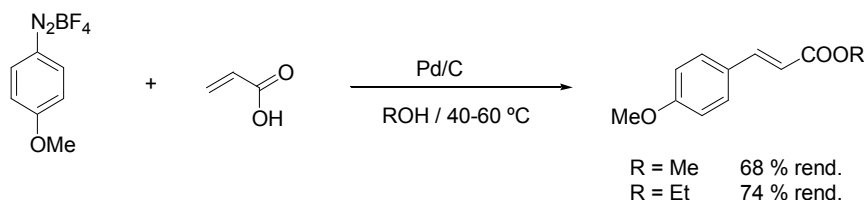
aquest tipus de reacció. Així, el vinyltrimetilsilà s'ha utilitzat com a equivalent a l'etilè, més fàcilment manipulable, per obtenir estirens^{67b} i estilbens,^{67e} i la possibilitat de desplaçar tant l'hidrogen com el grup SiR₃ s'ha utilitzat per preparar polímers policonjugats (**Esquema 24**).^{67f} Així mateix, Naso i col·l. han descrit més recentment l'arildesililació de vinilsilans més complexos per preparar oligòmers^{67g} i polímers conjugats.^{67h}



Esquema 24

De forma similar als vinilsilans, les sals de diazoni han estat emprades per Kikukawa i col·l. en l'arildestannilació⁶⁸ i l'arildegermilació⁶⁹ dels vinilestannans i vinilgermans corresponents.

Com s'ha comentat anteriorment, un dels avantatges de l'ús de sals de diazoni és que no és necessari afegir una base en el medi de reacció. Fins i tot s'ha demostrat que la presència d'una base generalment té un efecte negatiu, ja que augmenta la velocitat de descomposició de la sal de diazoni. Tanmateix, en absència de base, la formació d'àcid causada per la β-H-eliminació pot ser problemàtica quan es treballa amb substrats i productes sensibles al medi àcid. Un exemple seria el que van descriure Beller i col·l. en la reacció de Heck de diversos acrilats catalitzada per Pd/C i utilitzant etanol com a dissolvent.⁷⁰ Es va observar que l'àcid fluorobòric format causava la transesterificació dels acrilats. Tanmateix, es va aprofitar aquest fenomen per descriure la reacció tàndem Heck-esterificació en el cas de l'àcid acrílic en etanol o metanol (**Esquema 25**).



Esquema 25

Posteriorment, i com a solució a aquest problema, Genêt i col·l. van desenvolupar una arilació assistida per base que permet augmentar el ventall d'aplicacions de l'arilació amb sals de diazoni.⁷¹ El procediment desenvolupat utilitza el CaCO₃ com a base suau i heterogènia que

Sadhukhan, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 275. (f) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2235. (g) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Lopez, L. C.; Martinelli, M. G.; Naso, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3878. (h) Ancora, R.; Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; Ragni, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4127.

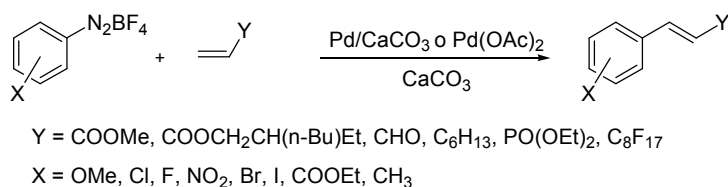
⁶⁸ Kikukawa, K.; Umekawa, H.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 311, C44.

⁶⁹ Ikenaga, K.; Matsumoto, S.; Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1990**, 185.

⁷⁰ Beller, M.; Kühlein, K. *Synlett* **1995**, 441.

⁷¹ (a) Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4815. (b) Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J. P. *Synlett.* **2000**, 201. (c) Darses, S.; Pucheault, M.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1121.

minimitza la degradació de les sals de diazoni i les reaccions laterals, assisteix la β -H-eliminació i neutralitza l'àcid del medi de reacció. La metodologia s'ha emprat per preparar cinnamats,^{71a} per arilar vinilfosfonats,^{71b} i per introduir de forma eficient cadenes perfluorades en compostos aromàtics.^{71c} El mètode és molt robust, tolera condicions aeròbies, la utilització de dissolvents sense purificació prèvia, i pot emprar un catalitzador heterogeni que s'elimina del medi de reacció per simple filtració, de manera que és un bon candidat per a la implementació a gran escala a la indústria (**Esquema 26**).



Esquema 26

També cal destacar que la major reactivitat de les sals de diazoni les ha convertit en una alternativa sintètica valuosa per arilar olefines cícliques (**Taula 1**) que requereixen llargs temps de reacció amb halurs. Així, s'han emprat en processos com l'arilació del camfè (entrada 1),⁷² l'obtenció de butirolactones per arilació del 2,5-dihidrofuran (entrada 2),⁷³ la reacció d'acoblament tricomponent del norbornadiè (entrada 3),⁷⁴ l'arilació estereoespecífica per la cara menys impedida de la fosfolà (entrada 4),⁷⁵ la reacció de Mizoroki-Heck asimètrica del butilsulfinilciclopentè (entrada 5),⁷⁶ o l'obtenció d'oxacicles arilats per arilació d'èters d'enol cíclics (entrada 6).⁷⁷

⁷² Yong, W.; Yi, P.; Zhuangyu, Z.; Hongwen H. *Synthesis* **1991**, 967.

⁷³ Mehta, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625.

⁷⁴ Kang, S. K.; Kim, J. S.; Choi, S. C.; Lim, K. H. *Synthesis* **1998**, 1249.

⁷⁵ Desmazeau, P.; Legros, J. Y.; Fiaud, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6707.

⁷⁶ Priego, J.; Carretero, J. C. *Synlett*, **1999**, 1603.

⁷⁷ Schmidt, B. *Chem. Commun.* **2003**, 1656.

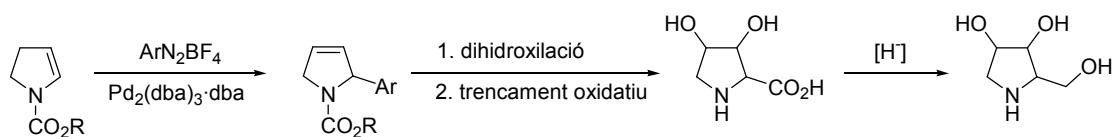
Taula 1. Arilació d'olefines cícliques mitjançant sals de diazoni

Entrada	Reacció d'arilació	Autors
1		Zhuangyu, i col·l. ⁷²
2		Sengupta i col·l. ⁷³
3		Kang i col·l. ⁷⁴
4		Legros, Fiaud i col·l. ⁷⁵
5		Carretero i col·l. ⁷⁶
6		Schmidt ⁷⁷

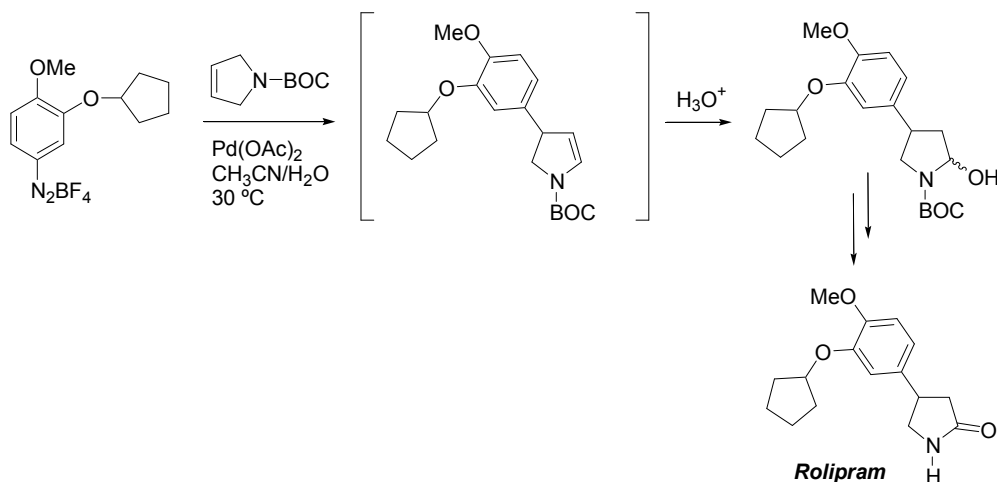
En aquest mateix sentit, Correia i col·l. han estudiat àmpliament l'arilació d'encarbamats cíclics i pirrolines per a la síntesi de productes farmacèutics i naturals contenen prolines diferentment substituïdes com a motiu estructural.⁷⁸ N'és un exemple la síntesi d'una sèrie de prolines 3,4-dihidroxilades i ribitols emprant una estratègia que involucra l'arilació de Mizoroki-Heck d'encarbamats endocíclics amb sals de diazoni, seguit d'un trencament oxidatiu de l'anell aromàtic ric en electrons (**Esquema 27**).^{78f} Més recentment, els mateixos autors han desenvolupat una síntesi pràctica i econòmica de l'inhibidor enzimàtic Rolipram a escala multigram mitjançant l'arilació de la 3-pirrolina amb una sal de diazoni com a pas clau del

⁷⁸ (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. (b) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037. (c) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. (e) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (f) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553. (g) Montes de Oca, A. C. B.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003** (part X), 390 (<http://www.arkat-usa.org>). (h) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Montes de Oca, A. C. B.; Dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.

procés (**Esquema 28**). Aquesta reacció ha servit també per preparar 4-aril pirrolidones i àcids β -aril- γ -aminobutírics (derivats GABA).^{78h}

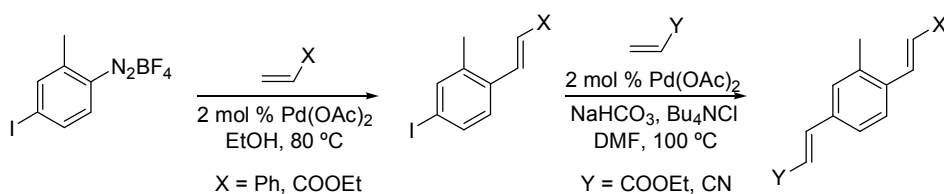


Esquema 27



Esquema 28

Aprofitant la superior reactivitat de les sals de diazoni respecte als corresponents derivats halogenats, també s'han sintetitzat molècules complexes mitjançant reaccions de Mizoroki-Heck diferencials,⁷⁹ tal com es mostra a l'**Esquema 29**. Així mateix, s'han preparat altres divinilbenzens simètrics i asimètrics a partir de sals de carboxibenzendiazoni, aprofitant la diferent reactivitat de les sals de diazoni i els clorurs d'àcid.⁸⁰



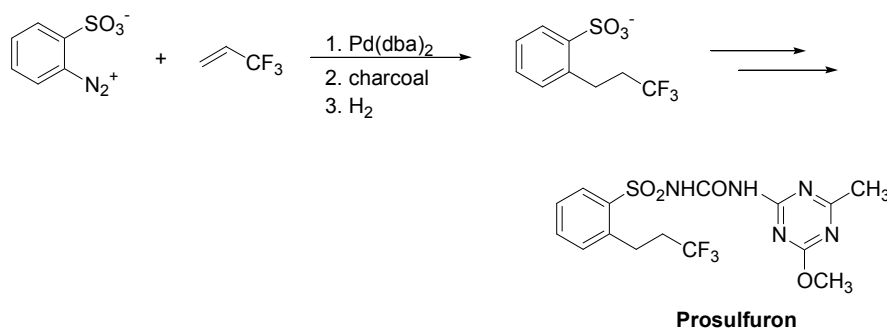
Esquema 29

Els avantatges de les sals de diazoni com a agents arilants es posen de manifest en l'aplicació industrial que se n'ha fet. Un dels primers exemples d'acoblament de Mizoroki-Heck implementat a escala industrial va ser la reacció entre una sal d'arildiazoni i trifluoropropè per a

⁷⁹ Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 715.

⁸⁰ Wang, C.; Tan, L.-S.; He, J.-P.; Hu, H.-W.; Xu, J.-H. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 773.

la síntesi de l'herbicida Prosulfuron (**Esquema 30**).⁸¹ Mitjançant la combinació de tres passos sintètics (diazotització, olefinació i hidrogenació) en un sol pas de reacció i obtenint un rendiment global superior al 96 %, el procés va resultar econòmicament viable. La seqüència sintètica va ser desenvolupada per Baumeister, Blaser i col·l. de l'empresa Ciba-Geigy, i actualment es porta a terme a escala de multitonnes a l'empresa Syngenta.



Esquema 30. Síntesi de l'herbicida Prosulfuron

Malgrat els avantatges sintètics i operacionals exposats fins a aquest moment, les reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni també presenten **inconvenients**:

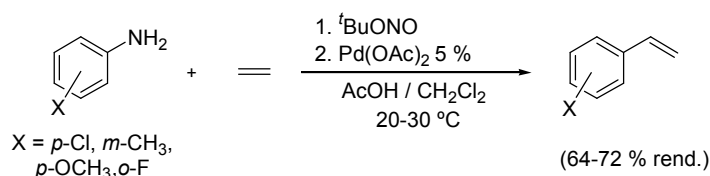
- ✗ La relativa inestabilitat de les sals de diazoni limita les condicions de reacció aplicables.
- ✗ Perquè el procés sigui eficient calen grans quantitats de catalitzador (1-5 % molar).

La inestabilitat de les sals de diazoni s'ha intentat solucionar des de diferents punts de vista. D'una banda s'ha estudiat l'efecte dels diferents contraions en l'estabilitat de les sals.⁸² S'ha observat que els tetrafluoroborats presenten una major estabilitat^{82a} i es poden aïllar i emmagatzemar en forma seca, de manera que actualment són les sals d'utilització més comuna. També s'ha estudiat l'ús d'altres contraanions alternatius, com els trifluoroacetats.^{82b} Una altra línia en què s'ha treballat és la generació *in situ* de les sals de diazoni en el medi de reacció, la qual cosa possibilita processos tàndem en què la diazotització i la reacció d'arilació es poden dur a terme sense aïllament de la sal.⁸³ Un exemple és el que descriuen Beller i col·l.^{83d} en l'obtenció d'estirens a partir d'anilines (**Esquema 31**).

⁸¹ (a) Bader, R. R.; Baumeister, P.; Blaser, H. U. *Chimia* **1996**, *50*, 99. (b) Baumeister, P.; Seifert, G.; Steiner, H. (Ciba-Geigy AG), EP Patent 584043 (**1992**) [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 322 928n].

⁸² (a) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2213. (b) Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357.

⁸³ Per a diferents condicions del procés tàndem, veure: (a) Akiyama, F.; Miyazaki, H.; Kaneda, K.; Teranishi, S.; Fujiwara, Y.; Abe, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2359. (b) Kikukawa, K.; Maemura, K.; Kiseki, Y.; Wada, F.; Matsuda, T.; Giam, C.S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4885. (c) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1943. (d) Beller, M.; Fischer, H.; Kühlein, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8773. Per a aplicacions a la síntesi, veure: (e) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4475.



Esquema 31

Pel que fa a la ineficiència catalítica del procés, s'ha treballat també des de diferents punts de vista. Per una banda, s'ha estudiat l'aplicabilitat de catalitzadors heterogenis. En aquest sentit, Beller i col·l.⁷⁰ han estudiat diferents catalitzadors heterogenis i han obtingut bons resultats pel que fa a la conversió. Malgrat la fàcil separació del catalitzador del medi de reacció, no es va aconseguir reutilitzar-lo. També cal recordar el sistema catalític de Genêt i col·l.⁷¹ emprant el típic catalitzador d'hidrogenació, Pd/CaCO₃, amb gran èxit sintètic però sense estudiar-ne la reutilització.

D'altra banda, s'han buscat nous sistemes catalítics, diferents dels clàssics Pd(dba)₂ i Pd(OAc)₂, més actius en aquest tipus de reaccions.⁸⁴ En aquest sentit, s'han descrit dos exemples que utilitzen lligands carbènics: el d'Andrus i col·l.,^{84a} que amb l'ús de *N,N*-bis(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazoli i Pd(OAc)₂ i sense necessitat d'addicionar base, ni tan sols per formar l'espècie carbènica de pal·ladi, han aconseguit excel·lents rendiments, han pogut abaixar la càrrega de catalitzador fins a un 0,1 % sense disminuir el rendiment i han desenvolupat una metodologia tàndem efectiva partint de les anilines corresponents. Beller i col·l.^{84b} han emprat un catalitzador de monocarbèpal·ladi(0) amb bons resultats emprant un 0,5 % de catalitzador. Més recentment, Chen, Yang i col·l.^{84c} han descrit la utilització d'un lligand derivat de la tiourea en aquest tipus de processos (**Figura 13**).

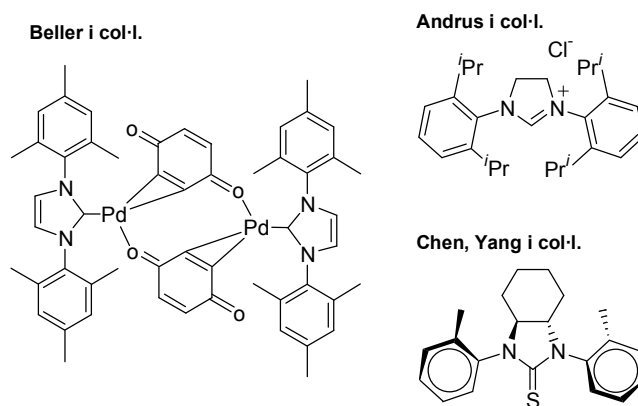
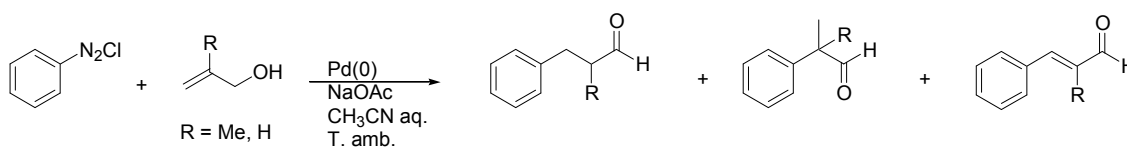


Figura 13

⁸⁴ (a) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079. (b) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3901. (c) Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 221.

2.1.1.1.1. Reacció de Mizoroki-Heck amb alcohols al·lílics

La majoria de casos descrits d'arilació d'alcohols al·lílics utilitzen iodurs d'aril o vinil, i en menys mesura bromurs, com a agents arilants.⁸⁵ Un estudi meticulós ha revelat només tres casos en què s'han emprat sals de diazoni en l'arilació d'aquests substrats. Els primers exemples van ser publicats per Kikukawa i col·l.^{65a,d} quan el descobriment de la reacció de Mizoroki-Heck era molt recent. Concretament, van publicar l'arilació d'alcohols al·lílics primaris utilitzant clorurs d'arildiazoni en acetonitril aquós, a temperatura ambient i en presència d'acetat de sodi com a base (**Esquema 32**). En aquestes condicions, l'arilació del 2-metil-2-propè-1-ol (R = Me) va proporcionar l'aldehid β-arilat en 64 % de rendiment, i es va observar una petita proporció (3 %) d'aldehid α-arilat.^{65a} Per altra banda, en l'arilació de l'alcohol al·lílic (R = H) es van obtenir rendiments inferiors al 41 % de mesclades de cinnamaldehyd (producte de reducció de l'alcohol al·lílic), i aldehids α- i β- arilats.^{65a,d}



Esquema 32

A partir de llavors van passar vint anys fins que va aparèixer un nou exemple d'arilació d'alcohols al·lílics amb sals de diazoni. Cai i col·l. van publicar un article en llengua xinesa en què utilitzaven tetrafluoroborats d'arildiazoni en l'arilació d'alcohols al·lílics secundaris.⁸⁶ Les condicions de reacció implicaven la utilització de Pd(OAc)₂ com a catalitzador, etanol com a dissolvent i una temperatura de 60 °C. En aquestes condicions les cetones β-arilades es van obtenir en rendiments no superiors al 60 %.

2.1.1.2. Reacció d'acoblament creuat de Suzuki

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

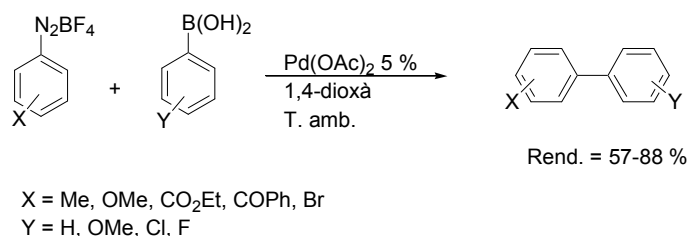
L'any 1996 Genêt i col·l. van desenvolupar per primera vegada un sistema eficient per a l'acoblament d'àcids arilborònics i sals de diazoni (**Esquema 33**).^{87a} Van observar que les sals de diazoni oferien els mateixos avantatges que s'havien observat en la reacció de Mizoroki-

⁸⁵ Els compostos carbonílics obtinguts com a producte són generalment inestables a les altes temperatures necessàries quan es treballa amb bromurs. En aquests casos la utilització d'alcohols al·lílics protegits com a reactius millora els resultats: Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1367.

⁸⁶ Hu, R.-H.; Liu, X.-L.; Cai, M.-Z. *Jiangxi Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban.* **2001**, 25, 246; *Chem. Abstr.* 136, 355024.

⁸⁷ (a) Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3857. (b) Darses, S.; Jeffery, T.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genêt, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 1095.

Heck, és a dir, que permetien condicions de reacció molt suaus i simples. Les reaccions transcorrien de forma efectiva a temperatura ambient i sense necessitat de lligands fosfina ni de base en el medi. Posteriorment, els mateixos autors van ampliar el camp d'aplicació de la metodologia a altres àcids aril i alquenilborònics.^{87b}



Esquema 33. Primeres reaccions de Suzuki amb sals de diazoni

A partir de llavors, van aparèixer nous protocols per a la utilització de les sals de diazoni en reaccions de Suzuki. Sengupta i col·l. van publicar la reacció de Suzuki sobre àcids arilborònics *orto*-substituïts, emprant Pd(OAc)₂ en el si de metanol com a dissolvent i a reflux.^{88a} Aquestes condicions de reacció, que requerien una quantitat important de catalitzador en el medi (Pd(OAc)₂, 10 %), van ser posteriorment utilitzades pels mateixos autors en reaccions de Suzuki diferencials amb sals de iodoarildiazoni,⁷⁹ i en la reacció entre l'àcid benzenborònic i sals de bisarildiazoni.^{88b}

Un inconvenient important en aquest tipus de reaccions és la baixa eficiència catalítica del sistema emprat: generalment es requereixen elevades quantitats de catalitzador (5-10 %). Per millorar aquest aspecte, alguns sistemes que havien donat excel·lents resultats en la reacció de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni van ser posteriorment aplicats pels mateixos autors a la reacció de Suzuki amb àcids borònics (veure la **Figura 13**).^{84b,c,89} D'aquesta manera, els sistemes carbènics descrits per Beller^{84b} i Andrus⁸⁹ van resultar ser altament eficaços en reaccions de Suzuki amb càrregues de catalitzador del 0,1 %, mentre que el sistema de Chen, Yang i col·l.^{84c} requeria un 1 % de catalitzador en el medi.

Si ens centrem ara en el reactiu d'organobor, tradicionalment els organoborans utilitzats en la reacció de Suzuki han estat els àcids o èsters borònics. Els èsters arilborònics s'han emprat recentment en reaccions de Suzuki amb sals de diazoni,⁹⁰ però es requereixen condicions de reacció més dràstiques que pels àcids borònics: presència de CsF com a base en el medi,^{90a} o bé reflux d'etanol.^{90b} Aquests substrats, tant àcids com èsters borònics, presenten com a inconvenient la seva relativa estabilitat, deguda a l'orbital vacant en l'àtom de bor que pot ser atacat per l'oxigen o l'aigua produint-se la descomposició del reactiu. Una solució a aquest

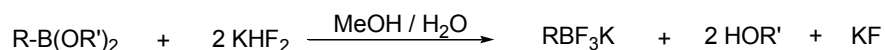
⁸⁸ (a) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3405. (b) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S.; Guha, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 407.

⁸⁹ Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761.

⁹⁰ (a) Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6271. (b) Jo, J. H.; Chi, C. J.; Höger, S.; Wegner, G.; Yoon, D. Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2681.

problema va aparèixer els anys seixanta amb la utilització dels organotrifluoroborats de potassi (RBF_3K).⁹¹

Els organotrifluoroborats de potassi presenten importants **avantatges** en relació amb els àcids i èsters borònics. En primer lloc, es poden preparar de forma senzilla en gran quantitat i són completament estables a l'aire i la humitat, a diferència de la major part dels compostos d'organobor. Així doncs, es poden emmagatzemar indefinidament a temperatura ambient sense observar-se descomposició. La seva preparació, segons van descriure Vedejs i col·l.,⁹² és senzilla a partir dels corresponents àcids o èsters borònics per tractament amb KHF_2 en metanol aquós, i és compatible amb molts grups funcionals (**Esquema 34**). A més, a diferència dels àcids borònics, els organotrifluoroborats són compostos monomèrics, de manera que la determinació de l'estequiometria és senzilla. Finalment, en relació amb els èsters borònics, les reaccions amb organotrifluoroborats presenten una major economia d'àtoms, i la producció exclusiva de subproductes inorgànics representa un avantatge important en la purificació dels productes obtinguts en les reaccions d'acoblament. Per recristal·lització amb acetonitril o acetona/èter dietílic es poden aïllar els trifluoroborats purs, ja que les sals inorgàniques (KF , KHF_2) són insolubles en aquests dissolvents.



Esquema 34. Preparació dels organotrifluoroborats de potassi

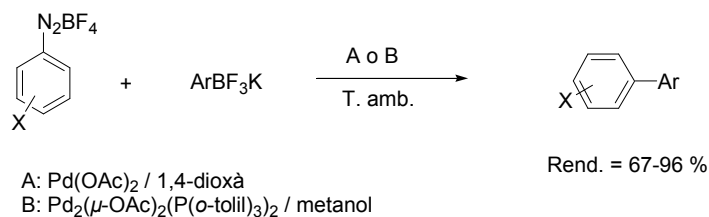
Com a altres característiques, cal destacar que els organotrifluoroborats presenten generalment solubilitat elevada en dissolvents polars com ara metanol, acetonitril, acetona, DMF o DMSO, però són totalment insolubles en dissolvents no polars com ara diclorometà, dietil èter i hidrocarburs. Pel que fa a la puresa de les sals, es pot determinar fàcilment mitjançant RMN de ^{11}B i ^{19}F . L'espectre de ^{11}B presenta generalment un quadriplet 1:3:3:1 de $\delta = -2,5$ a $+7$ ppm, corresponent a l'acoblament de l'àtom de ^{11}B a 3 àtoms de fluor equivalents (BF_3), donant una indicació de la substitució en l'àtom de bor. En l'espectre de ^{19}F s'observa un quadriplet 1:1:1:1 de $\delta = -160$ a -130 ppm, corresponent a l'acoblament del ^{19}F amb l'àtom de ^{11}B , que presenta un spin = 3/2.

Els organotrifluoroborats de potassi han trobat aplicació en nombroses reaccions catalitzades per metalls de transició,⁹¹ entre les quals hi ha la reacció de Suzuki. Els primers exemples de reaccions de Suzuki emprant organotrifluoroborats de potassi van ser publicats per Genêt i col·l.⁹³ l'any 1997. Van demostrar que la reacció entre diversos ariltrifluoroborats i sals d'arildiazoni transcorria amb rendiments elevats a temperatura ambient i en absència de base en el medi, utilitzant dos sistemes catalítics diferents (**Esquema 35**).

⁹¹ Per a revisions recents, veure: (a) Darses, S.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49.

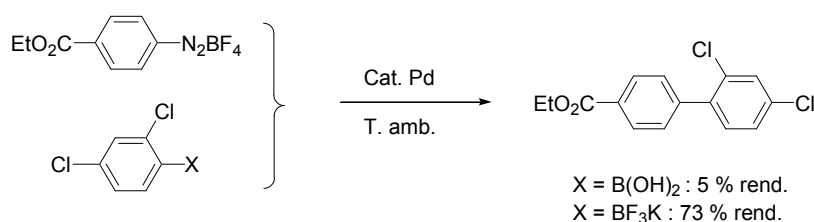
⁹² Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020.

⁹³ Darses, S.; Genêt, J. P.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393.



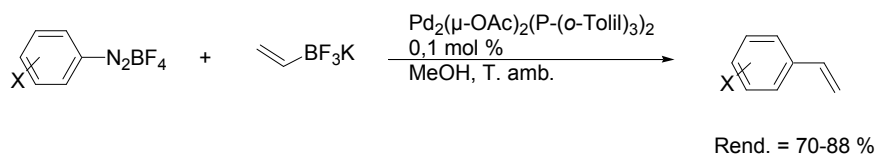
Esquema 35. Acoblament de sals de diazoni i ariltrifluoroborats

En aquestes condicions, es va demostrar que la reactivitat dels ariltrifluoroborats era superior a la dels àcids borònics corresponents, sobretot en treballar amb substrats impeditos (**Esquema 36**).^{93,94}



Esquema 36. Comparació de reactivitats entre RBF₃K i RB(OH)₂

Posteriorment, Genêt i col·l. van estendre la metodologia a alqueniltrifluoroborats de potassi,^{94,95} entre els quals el viniltrifluoroborat de potassi va resultar ser un agent vinilant molt eficaç per a les sals de diazoni, obtenint-se bons rendiments d'estirens fins i tot amb baixes càrregues de catalitzador (0,1 %) (**Esquema 37**).⁹⁵



Esquema 37. Vinilació de sals de diazoni

Recentment, aquest acoblament s'ha aplicat per primera vegada a (polifluorofenil)trifluoroborats de potassi.⁹⁶ Tanmateix, els rendiments de biarils obtinguts són moderats en comparació als obtinguts amb derivats no fluorats, a causa de la menor reactivitat i estabilitat que presenten els derivats fluorats.

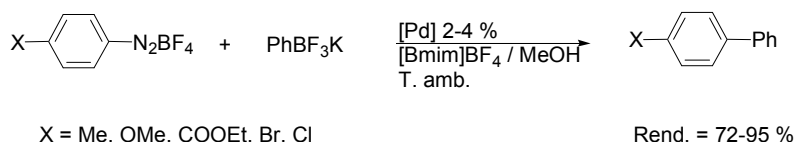
Finalment, s'ha de destacar que, molt recentment, Mastroilli i col·l.⁹⁷ han publicat la utilització de líquids iònics com a dissolvents en la reacció d'acoblament creuat entre sals de diazoni i organotrifluoroborats de potassi. Les condicions de reacció optimitzades van implicar la utilització de [Bmim]BF₄/MeOH (X_{MeOH} = 0,5) com a dissolvent, un azapal·ladacicle dinuclear com a catalitzador i a temperatura ambient (**Esquema 38**).

⁹⁴ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

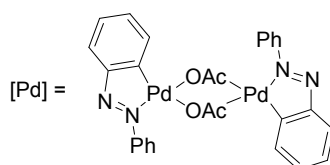
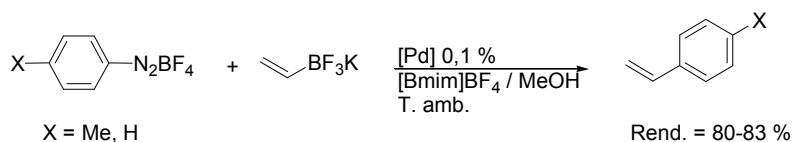
⁹⁵ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5045.

⁹⁶ Frohn, H.-J.; Adonin, N. Y.; Bardin, V. V.; Starichenko, V. F. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 117, 115.

⁹⁷ Gallo, V.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Paolillo, R.; Taccardi, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 582.



Reciclatge (X = Me):
 1r cicle: 100 % conv. / 72 % rend.
 2n cicle: 94 % conv. / 46 % rend.

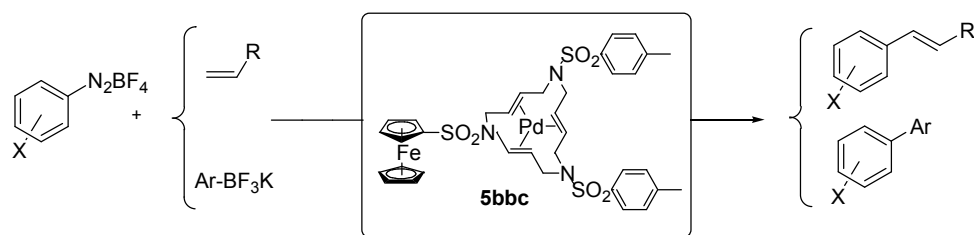


Esquema 38. Reacció de Suzuki en el si de líquids iònics

En estudiar el reciclatge del sistema catalític format pel líquid iònic i el catalitzador en la reacció entre el tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni i el feniltrifluoroborat de potassi, es va veure que era necessari un excés inicial de sal de diazoni del 20 %, respecte al trifluoroborat, per evitar la desactivació del catalitzador en forma de Pd negre. Així, en el segon cicle la conversió resultava gairebé quantitativa (94 %), tot i que amb una disminució considerable del rendiment. Es tracta del primer exemple publicat de reciclatge del sistema catalític en la reacció de Suzuki amb sals de diazoni.

2.2. Objectius.

Malgrat que les reaccions catalitzades per pal·ladi disposen en l'actualitat de bons catalitzadors homogenis amb excel·lent activitat, encara hi ha un aspecte important que s'ha de millorar: la recuperació i reutilització de l'espècie catalítica. En aquest sentit, tal com s'ha comentat en el capítol d'introducció general, els complexos de tipus **5** s'havien provat com a catalitzadors en reaccions clàssiques catalitzades per pal·ladi, posant un èmfasi especial en la seva recuperació i reutilització. Per això ens vam proposar estudiar l'activitat catalítica del complex **5bbc** en reaccions de Mizoroki-Heck i Suzuki emprant sals de diazoni com a agents arilants (**Esquema 39**). Cal destacar que fins aleshores, ni per la reacció de Mizoroki-Heck ni per la reacció de Suzuki emprant sals de diazoni, no hi havia descrit a la literatura cap sistema catalític que fos recuperat i reutilitzat.



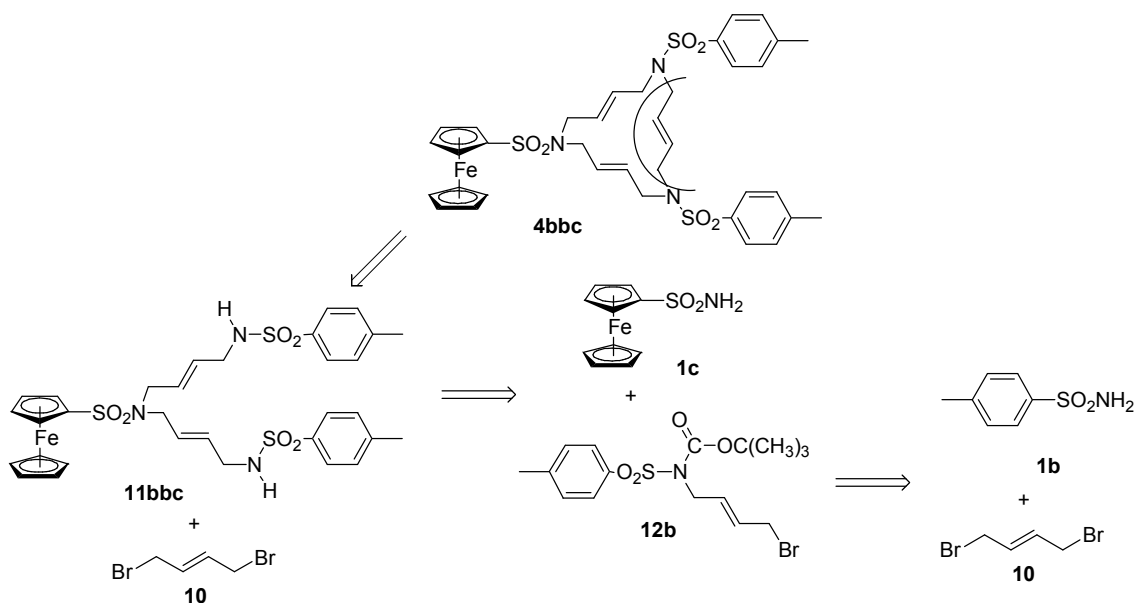
Esquema 39

Un segon objectiu que ens vam plantejar en col·laboració amb el grup dels professors Muzart i Hénin de la Universitat de Reims, va ser estendre la metodologia de la reacció de Mizoroki-Heck emprant **5bbc** com a catalitzador a l'arilació d'alcoholis al·lílics, ja que la literatura descriu pocs casos sobre l'arilació d'aquest tipus d'olefines amb sals de diazoni.

2.3. Resultats i discussió

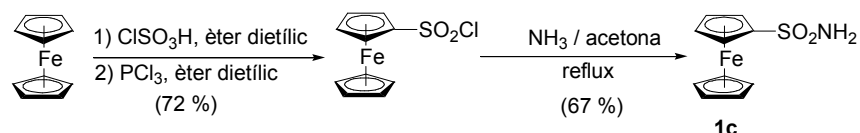
2.3.1. Obtenció del macrocicle **4bbc**

Com s'ha comentat en la introducció general, els macrocicles de tipus **4** es poden preparar mitjançant tres rutes sintètiques diferents (**Esquema 10**), l'eficàcia i rendiment de les quals és funció de la naturalesa dels grups aril escollits.^{41b} Cal esmentar que en tots els camins sintètics es parteix de productes assequibles comercialment o molt fàcils de preparar. En el cas del macrocicle **4bbc**, la millor ruta, i per tant la utilitzada en aquest treball, es mostra de forma retrosintètica a l'**Esquema 40**. Aquesta via consisteix en la preparació del derivat de tipus **11bbc**, que ja conté les tres unitats aríliques i dues cadenes olefíniques. El compost **11bbc** provindria de la doble al·lilació de la ferrocenilsulfonamida **1c** amb el derivat *N*-BOC protegit **12b**. **12b** es podria preparar per reacció entre la 4-metilfenilsulfonamida **1b** i el (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**, dos compostos assequibles comercialment. El pas final de la síntesi seria la ciclació del derivat **11bbc** amb una molècula de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**.



Esquema 40. Anàlisi retrosintètica del macrocicle **4bbc**

La ferrocenilsulfonamida **1c** no és un producte assequible comercialment. Aquest compost, es va preparar segons el mètode descrit a la literatura i va consistir en dues etapes (**Esquema 41**). En un primer pas de reacció, el ferrocè es va tractar amb àcid clorosulfònic en el si d'èter dietílic i un tractament posterior amb triclorur de fòsfor, per donar el clorur de ferrocenilsulfonil amb un 72 % de rendiment.⁹⁸ En una segona etapa, es va transformar el clorur de ferrocenilsulfonil a ferrocenilsulfonamida **1c** per tractament amb amoníac en el si d'acetona a reflux, i es va obtenir el producte amb un 67 % de rendiment.⁹⁹

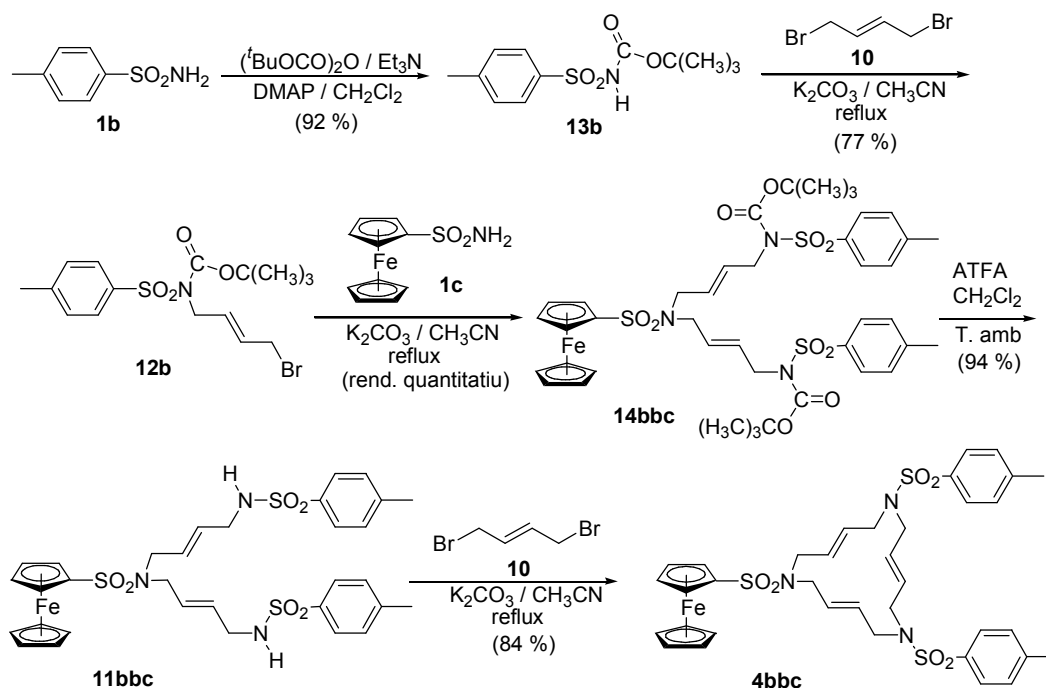


Esquema 41. Obtenció de la ferrocenilsulfonamida **1c**

Un cop vam tenir els reactius de partida a les mans, ens vam plantejar la síntesi del macrocicle **4bbc** segons la desconexió representada a l'**Esquema 40**. El camí sintètic que vam seguir per obtenir-lo es detalla a l'**Esquema 42**.

⁹⁸ Slocum, D. W.; Achermann, W. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1982**, *12*, 397.

⁹⁹ Knox, G.-R.; Pauson, P.-L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 692.


Esquema 42. Preparació del macrocicle **4bbc**

La síntesi s'inicia amb la protecció de la 4-metilfenilsulfonamida **1b** amb el grup *tert*-butiloxicarbonil, seguint les condicions descrites a la bibliografia per a aquest compost,¹⁰⁰ que són lleuger excés de carbonat de di-*tert*-butil, trietilamina com a base i *N,N*-4-dimetilaminopiridina en quantitat catalítica en el si de diclorometà. Aquesta protecció ens va servir per poder obtenir, en el següent pas, exclusivament la monoal·lilació de la *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **13b**.

L'al·lilació de la *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **13b** es va fer mitjançant tractament amb un excés de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10** i amb carbonat potàssic anhidre en el si d'acetonitril a reflux. En aquesta reacció calia treballar amb un excés de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè (4 eq) per evitar que una molècula d'aquest compost bifuncional reaccionés amb dues molècules de sulfonamida (una per cada extrem) i donés el derivat (*E,N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butè-1,4-diamina. En les condicions descrites es va aconseguir aïllar un 77 % de rendiment de l'*N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida **12b**.

A continuació es va dur a terme la doble al·lilació de la ferrocenilsulfonamida **1c** amb el derivat **12b** emprant carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril. Amb una relació molar de reactius 1 a 2 (**1c/12b**) es va obtenir quantitativament el producte desitjat, (*E,E*)-1,11-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **14bbc**.

¹⁰⁰ Neustadt, B.-R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 379.

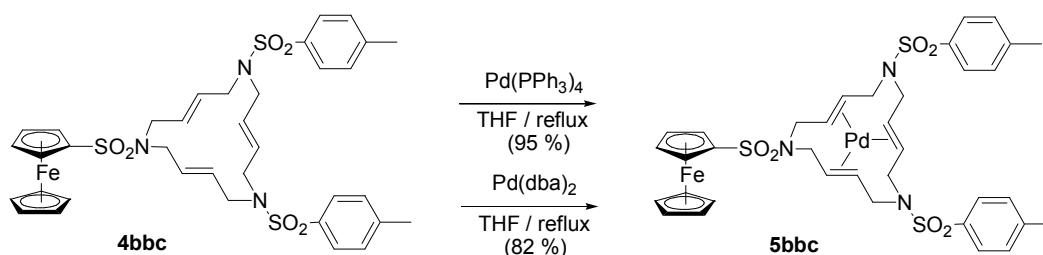
El compost **14bbc** es va desprotegir amb àcid trifluoroacètic en diclorometà (1:1, v/v) a temperatura ambient, i es va obtenir el derivat **11bbc** amb un 94 % de rendiment. El darrer pas de reacció, és a dir la reacció de ciclació, va consistir en la reacció 1 a 1 entre **11bbc** i el (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10** en presència de carbonat potàssic i acetonitril a reflux. El macrocicle objectiu **4bbc** es va obtenir amb un 84 % de rendiment.

El rendiment global de cinc passos va ser del 56 %.

2.3.2. Complexació del macrocicle **4bbc** amb Pd(0)

Un cop sintetitzat el lligand macrocíclic **4bbc**, el pas següent consistia en la seva complexació amb Pd(0). Els mètodes descrits per a aquest tipus de reacció es basen en el fet de posar en contacte el lligand amb una font de pal·ladi. Per als complexos sintetitzats anteriorment s'havien assajat diverses fonts de pal·ladi: Pd(PPh₃)₄ i Pd(dba)₂ com a fonts de Pd(0), i PdCl₂ com a font de Pd(II), i en aquest últim cas va ser necessari utilitzar un reductor *in situ*. S'havia constatat que l'eficàcia de la complexació era similar per a ambdues fonts de pal·ladi(0), però la dificultat d'aïllament del producte final limitava l'aplicabilitat del Pd(dba)₂ en alguns casos.

Per al cas del lligand amb una unitat de ferrocè **4bbc**, les dues fonts de pal·ladi(0) havien donant resultats satisfactoris, tal com es pot veure a l'**Esquema 43**.^{42b,101} Així doncs, es van utilitzar indistintament en la complexació del lligand macrocíclic **4bbc**.



Esquema 43. Obtenció del complex de Pd(0) **5bbc**

En la complexació de **4bbc** amb Pd(PPh₃)₄ com a font de pal·ladi i en el si de THF a reflux immediatament s'estableix una competència entre els lligands trifenilfosfina i **4bbc** pel Pd(0), que a mesura que les fosfines es van oxidant i van perdent la seva capacitat coordinant es decanta cap a la presència exclusiva del complex **5bbc**. Un cop completada la complexació es va separar el complex **5bbc** de l'òxid de trifenilfosfina mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, i es va obtenir el complex de Pd(0) **5bbc** amb un rendiment del 95 %.

En la complexació amb Pd(dba)₂, una font de pal·ladi lliure de fosfines, l'aïllament del complex **5bbc** es va fer també mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice. Per al nostre tipus de substrat no hi va haver problemes d'aïllament del complex ja que els coeficients R_f de la

¹⁰¹ Pla-Quintana, A. Tesi doctoral, Universitat de Girona, Girona, **2004**.

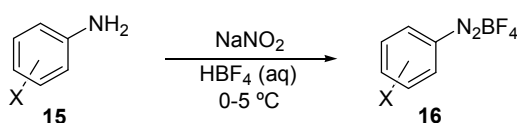
dibenzilidenacetona (dba) i **5bbc** són suficientment diferents. Tanmateix, el rendiment obtingut (82 %) no va ser tan elevat com en el cas de la tetraquis(trifenilfosfina)pal·ladi(0).

2.3.3. Activitat catalítica de **5bbc** en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni

Tal com s'ha comentat en la introducció general, els complexos de Pd(0) de tipus **5**, amb diferents unitats aríliques, s'havien provat com a catalitzadors en reaccions de Mizoroki-Heck amb iodurs d'aril.⁴⁸ Els resultats obtinguts havien estat bons pel que fa als rendiments, però no havien estat tan òptims pel que fa a la recuperació del catalitzador. En cap cas no s'havia deixat d'obtenir el lligand macrocíclic **4** en una proporció important respecte al complex **5**. Els millors resultats obtinguts van ser una recuperació del catalitzador **5bbc** del 55 % en la reacció entre el iodobenzè i l'acrilat d'etil (veure l'**Esquema 15**).^{42b} En el procés d'optimització de la reacció anterior es va veure que la recuperació del catalitzador millorava en treballar a temperatures baixes i amb temps de reacció curts.

A la introducció s'han comentat els avantatges de les sals de diazoni com a alternativa als halurs d'aril. Un d'aquests avantatges és la seva alta reactivitat, així com també les suaus condicions de temperatura a les que té lloc la reacció. Així doncs, ens vam proposar estudiar la capacitat catalítica del complex de pal·ladi(0) **5bbc** en l'arilació d'olefines amb sals de diazoni, per poder treballar a temperatura ambient i així intentar recuperar d'una manera quantitativa el nostre catalitzador.

El primer que calia fer era preparar les sals de diazoni. La diazotització es va dur a terme mitjançant un dels mètodes descrits a la literatura, basat en el tractament de les corresponents anilines comercials **15** amb nitrit sòdic en presència de l'ió tetrafluoroborat.^{62b} En tots els casos les sals de diazoni es van obtenir amb bons rendiments (**Taula 2**). Es va escollir el tetrafluoroborat com a contraió de la sal de diazoni, perquè estabilitza la sal i permet aïllar-la en forma seca. D'aquesta manera els tetrafluoroborats d'arildiazoni corresponents es van poder emmagatzemar durant setmanes a -20°C.

Taula 2. Preparació dels tetrafluoroborats d'arildiazoni

Entrada	X	Producte	Rendiment (%)
1	H	16a	86
2	<i>p</i> -NO ₂	16b	100
3	<i>o</i> -NO ₂	16c	57
4	<i>p</i> -C(CH ₃) ₃	16d	89
5	<i>p</i> -CH ₃	16e	69
6	<i>m</i> -CH ₃	16f	88
7	<i>o</i> -CH ₃	16g	87
8	<i>p</i> -F	16h	76
9	<i>p</i> -OCH ₃	16i	72

Un cop preparats els tetrafluoroborats d'arildiazoni **16** es va estudiar l'activitat catalítica del complex **5bbc** en la reacció de Mizoroki-Heck. Després d'una certa experimentació, les condicions de reacció optimitzades implicaven la utilització d'etanol com a dissolvent, treballar a temperatura ambient i un excés d'olefina al medi (sal de diazoni/olefina: 1/1,5). D'aquesta manera, el seguiment de la reacció es va fer mitjançant el despreniment de nitrogen generat per reacció de la sal de diazoni, donant-se la reacció per acabada en cessar l'evolució. Es va observar també que les reaccions es podien dur a terme en atmosfera oberta sense afectar el procés.

Les condicions optimitzades es van aplicar a tota una sèrie de substrats. Els resultats es mostren a la **Taula 3**.

Pel que fa al tetrafluoroborat de *m*-metilbenzendiazoni **16f**, el rendiment moderat obtingut del producte **19f** (entrada 4), així com també el fet que la reacció no es doni amb l'estirè, podria ser degut a la major inestabilitat d'aquesta sal.

Respecte a la quantitat de catalitzador utilitzada, per l'acrilat de *tert*-butil un 5% del complex **5bbc** va ser suficient per obtenir bons rendiments i recuperacions totals del catalitzador. Per a l'estirè, aquesta quantitat de catalitzador proporcionava bones conversions, però en general es requerien temps de reacció més llargs, la qual cosa dificultava la recuperació total del complex (entrades 7, 10 i 13). L'addició d'una base al medi no va millorar la recuperació del catalitzador, sinó que va provocar la disminució del rendiment de la reacció a causa de la descomposició de la sal de diazoni, tal com s'ha comentat en la introducció (entrada 8). Per millorar la recuperació del complex **5bbc** en aquests darrers casos, es va requerir un 10 % de catalitzador (entrades 9, 14 i 17), i en algun cas fins i tot una quantitat més gran (entrades 12, 15 i 16). La necessitat d'un percentatge tan elevat de **5bbc** no és un fet que ens preocupés gaire, ja que cal considerar que el catalitzador es recupera totalment, i per tant, es reutilitza íntegrament en la majoria dels casos estudiats.

La reacció va ser altament regio i estereoselectiva, obtenint-se com a únic producte de la reacció d'arilació l'olefina 1,2-disubstituïda amb estereoquímica *trans*. Únicament per l'arilació de l'estirè amb la sal de diazoni contenint el grup *p*-NO₂ **16b** (entrades 10, 11 i 12) es va obtenir el *p*-nitroestilbè **20b** com a mescla dels dos isòmers *E* i *Z*, tot i que l'isòmer *E* esperat va ser molt majoritari. S'ha de destacar que en augmentar la quantitat de catalitzador utilitzada, i per tant en reduir-se el temps de reacció, la isomerització també va disminuir fins a *E/Z* de 93/7.

Paral·lelament a l'estudi de l'arilació de les olefines **17** i **18**, Anna Pla va estudiar l'arilació de l'acrilat d'etil i va estendre l'arilació de l'acrilat de *tert*-butil, estudiant també la reacció des d'un punt de vista mecanístic.¹⁰² Cal destacar que aquests resultats constitueixen el primer sistema catalític descrit a la literatura en el qual s'assoleix una total recuperació i reutilització del catalitzador en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni.¹⁰³

També s'ha de comentar que posteriorment als nostres resultats, Kabalka i col·l.¹⁰⁴ han publicat un treball en el qual duen a terme la reacció de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni en el si d'un líquid iònic, concretament el BmimPF₆, aconseguint bons rendiments i assolint el reciclatge de l'espècie catalítica fins a quatre vegades sense pèrdua d'activitat.

També posteriorment als estudis mecanístics realitzats per Anna Pla,^{102,103} Eberlin i col·l. han publicat la descripció d'un cicle catalític detallat per a la reacció de Mizoroki-Heck amb sals de

¹⁰² Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Arkivoc* **2005**, (part IX), 51 (<http://www.arkat-usa.org>).

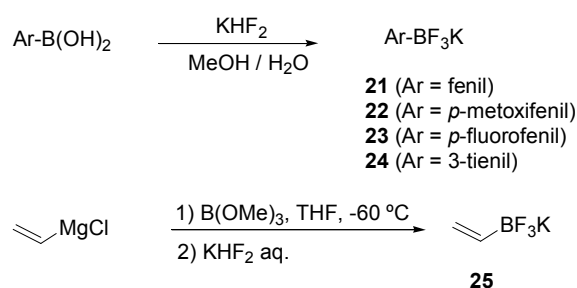
¹⁰³ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.

¹⁰⁴ Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2775.

Per aquest motiu, i considerant la major estabilitat i bona reactivitat dels organotrifluoroborats de potassi (RBF_3K) amb sals de diazoni reflectida a la bibliografia, ens vam plantejar estudiar la reacció de Suzuki emprant aquests derivats d'organobor, esperant que d'aquesta manera fos possible recuperar el catalitzador **5bbc**.

En primer lloc, calia preparar els organotrifluoroborats de potassi. Els derivats arílics i heteroarílics **21-24** es van preparar segons el mètode descrit per Vedejs i col·l.,⁹² i lleugerament modificat posteriorment per Genêt i col·l.,⁹⁴ que consisteix en la reacció de l'àcid borònic corresponent amb KHF_2 en metanol aquós i a temperatura ambient (**Taula 5**). El viniltrifluoroborat de potassi **25** es va preparar segons el procediment descrit per Genêt i col·l.,⁹⁵ que consisteix en el tractament del clorur de vinilmagnesi amb trimetilborat a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, seguit de l'addició *in situ* de KHF_2 aquós (**Taula 5**). Els rendiments obtinguts van ser bons en tots els casos.

Taula 5. Preparació dels organotrifluoroborats de potassi (RBF_3K)



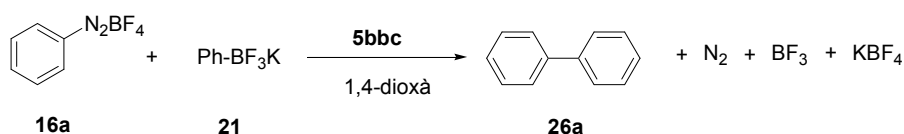
Entrada	Producte	Rend. (%)
1	21	98
2	22	100
3	23	100
4	24	80
5	25	78

Un cop preparats els trifluoroborats de potassi, el pas següent era estudiar l'activitat catalítica del complex de Pd(0) **5bbc** en la reacció de Suzuki amb aquests substrats emprant sals de diazoni. En primer lloc, es van optimitzar les condicions de reacció. Es va escollir com a model la reacció entre el tetrafluoroborat de benzendiazoni **16a** i el feniltrifluoroborat de potassi **21**. A la literatura, els dissolvents comunament emprats en aquest tipus de reaccions són el metanol i l'1,4-dioxà, dissolvents en els quals el catalitzador **5bbc** és soluble. De totes maneres, en treballar amb metanol, s'observava la descomplexació del catalitzador en el medi de reacció i no era possible recuperar-lo. Així doncs, el dissolvent escollit va ser l'1,4-dioxà, donant-se la reacció en suspensió, a causa de la baixa solubilitat d'ambdós reactius.¹⁰⁶ Un cop escollit el dissolvent, la resta de paràmetres es van optimitzar treballant amb un excés de trifluoroborat al

¹⁰⁶ En intentar millorar la solubilitat dels reactius afegint una petita proporció de metanol o aigua al medi s'observava una disminució del rendiment de la reacció.

medi (**16a/21**: 1/1,2), i per tant, les reaccions es van seguir mitjançant l'evolució de nitrogen deguda a la reacció de la sal de diazoni (**Taula 6**).

Taula 6. Optimització de les condicions de reacció



Entrada ^a	Catalitzador 5bbc (%)	T (°C)	t (h) ^b	Rend. 26a (%) ^c	Recuperació catalitzador (%) (% 5bbc :% 4bbc) ^d
1	5	T.amb.	17	63	100 (100:0)
2	5	50	2.5	45	100 (88:12)
3	10	T.amb.	21.5	62	100 (100:0)
4 ^e	5	T.amb.	17	60	100 (100:0)

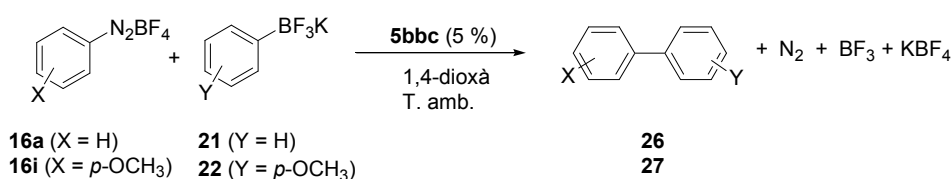
a) Reaccions realitzades sota atmosfera de nitrogen i amb dissolvent anhidre. b) Les reaccions se segueixen per despreniment de nitrogen acoblant el sistema a un bombollejador. c) Producte aïllat per cromatografia en columna. d) Catalitzador aïllat per cromatografia en columna. La proporció entre el complex de Pd(0) **5bbc** i el lligand lliure **4bbc** s'ha determinat mitjançant ¹HMRN. e) Reacció realitzada sota atmosfera oberta i amb dissolvent no anhidre.

La temperatura de reacció va resultar ser un paràmetre important. A temperatura ambient es va obtenir un rendiment moderat de bifenil **26a**, i el catalitzador es va recuperar de forma quantitativa i completament complexat, tot i els llargs temps de reacció (entrada 1). Per contra, en escalfar a 50 °C per intentar reduir el temps de reacció, el rendiment disminuïa i el catalitzador es recuperava parcialment descomplexat (entrada 2). Pel que fa a la proporció de catalitzador, es va veure que augmentant la càrrega a 10 % no s'observava cap millora en el rendiment (entrada 3). Aquests estudis es van efectuar sota atmosfera de nitrogen i amb dissolvent anhidre, però es va poder comprovar que duent a terme la reacció oberta a l'aire i amb dissolvent sense anhidritzar s'obtenia un resultat similar (entrada 4).

Posteriorment, a causa dels llargs temps de reacció i de la insolubilitat dels reactius, es va pensar que una part de la sal de diazoni possiblement es descomponia abans de poder reaccionar. Per això es va efectuar la reacció afegint progressivament la sal de diazoni al medi (0,5 eq/h fins a 2 eq respecte al trifluoroborat). Aquest procediment tampoc no va millorar els resultats.

Finalment, es va estudiar l'efecte de la concentració en diferents casos (**Taula 7**), i es va veure que s'obtenien millors rendiments i recuperacions del catalitzador quan la quantitat d'1,4-dioxà en el medi era més gran.

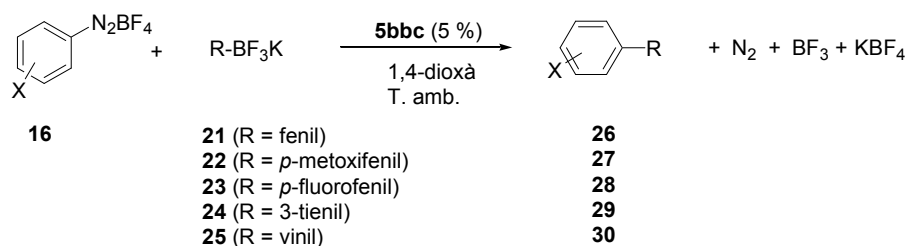
Taula 7. Efecte de la concentració en la reacció de Suzuki



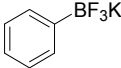
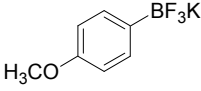
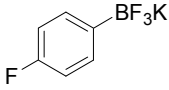
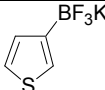
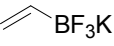
Entrada	16	ArBF ₃ K	mL dioxà/mmol 16	t (h)	Prod.	Rend. (%)	Recuperació catalitzador (%) (%5bbc:%4bbc)
1	16a	21	23	17	26a	63	100 (100:0)
2	16a	21	6	20	26a	55	92 (100:0)
3	16i	21	23	19	26i	43	100 (100:0)
4	16i	21	6	22	26i	37	83 (100:0)
5	16a	22	23	17	27a	63	100 (100:0)
6	16a	22	6	24	27a	54	100 (100:0)

Així doncs, es va decidir dur a terme les reaccions amb un 5 % del catalitzador **5bbc**, en 1,4-dioxà (23 mL/mmol de sal de diazoni), a temperatura ambient i amb un excés de trifluorborat de potassi al medi. Les condicions optimitzades es van aplicar a tota una sèrie de substrats. Els resultats es recullen a la **Taula 8**.¹⁰⁷

Taula 8. Reacció de Suzuki amb sals de diazoni i trifluoroborats de potassi



¹⁰⁷ Cal mencionar que en aquestes condicions la reacció entre l'àcid benzenborònic i el tetrafluorborat de diazoni **16a** no es produïa.

Entrada	16	RBF ₃ K	t (h)	Prod.	Rend. (%)	Recuperació catalitzador (%) (%5bbc:%4bbc)
1	16a (X=H)		17	26a	63	100 (100:0)
2	16i (X=p-OCH ₃)	21	17	26i	63	100 (100:0)
3	16b (X=p-NO ₂)	21	17	26b	69	100 (100:0)
4	16h (X=p-F)	21	19.5	26h	35	100 (100:0)
5	16d (X=p-C(CH ₃) ₃)	21	16	26d	43	100 (100:0)
6	16e (X=p-CH ₃)	21	19	26e	39	100 (100:0)
7	16f (X=m-CH ₃)	21	19	26f	30	100 (100:0)
8	16g (X=o-CH ₃)	21	19	26g	23	100 (100:0)
9	16a (X=H)		19	27a = 26i^c	43	100 (100:0)
10	16e (X=p-CH ₃)	22	18	27e	40	100 (100:0)
11	16a (X=H)		17	28a = 26h^c	54	100 (100:0)
12 ^a	16i (X=p-OCH ₃)	23	17	28i	42	100 (100:0)
13	16a (X=H)		19	29a	24	100 (97:3)
14	16i (X=p-OCH ₃)	24	18.5	29i	24	100 (96:4)
15	16b (X=p-NO ₂)		3	30b	59	100 (100:0)
16 ^b	16d (X=p-C(CH ₃) ₃)	25	3.5	30d	43	100 (95:5)
17 ^b	16i (X=p-OCH ₃)	25	3	30i	41	100 (95:5)
18 ^b	16e (X=p-CH ₃)	25	3.5	30e	36	100 (96:4)

a) S'observen traces dels productes d'homoacoblament per GC-MS. b) S'obté com a subproducte una mescla d'isòmers de doble arilació en rendiments del 21 % (entrada 16), 1 % (entrada 17) i 12 % (entrada 18). c) El 4-metoxibifenil i el 4-fluorobifenil s'obtenen mitjançant dues reaccions de Suzuki diferents en funció del reactiu sobre el qual es troba el substituent metoxi o fluoro. Per aquest motiu els pertoquen dos números diferents. A pesar d'això, els anomenarem **26i** i **26h**.

En general, es pot veure a la taula que per als diferents trifluoroborats de potassi assajats els rendiments obtinguts van ser moderats. Malgrat tot, en tots els casos es va poder recuperar quantitativament, per cromatografia en columna o bé per precipitació i filtració (entrades 16-18), el catalitzador **5bbc** completament complexat, la qual cosa en possibilitava la reutilització.

Els aril i heteroariltrifluoroborats de potassi **21-24** van requerir temps de reacció bastant llargs (16-19.5 h) en comparació amb el viniltrifluoroborats de potassi **25** (3-3.5 h), més reactiu, tal com es descriu a la bibliografia. A pesar d'aquesta major reactivitat, els rendiments obtinguts van ser similars als obtinguts amb la resta de derivats arílics. Cal destacar, però, que per al viniltrifluoroborats de potassi, a banda del producte d'acoblament creuat esperat, es van poder aïllar mesclades d'isòmers de doble arilació en rendiments considerables de fins al 21 % (entrades 16-18). Per la seva banda, el (3-tienil)trifluoroborats de potassi **24** va proporcionar rendiments molt baixos tot i reaccionar amb les sals de diazoni que millors resultats havien donat amb els altres derivats d'organobor.

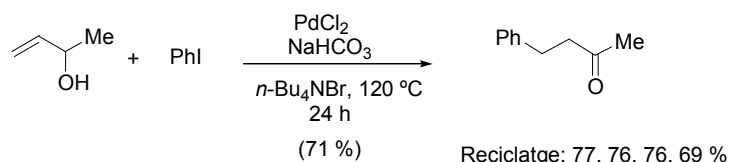
Pel que fa a la naturalesa del substituent sobre la sal de diazoni, o l'ariltrifluoroborats de potassi en el cas dels derivats arílics, es pot veure que no té gaire influència ni en els rendiments ni en la recuperació del catalitzador. Cal destacar que, a diferència de les reaccions de Mizoroki-Heck, la sal de diazoni amb el substituent *p*-OCH₃ **16i** va ser una de les sals que va donar millors resultats en els acoblaments de Suzuki. A més, en el cas de treballar amb trifluoroborats arílics (**21-23**) es pot observar que, en funció del reactiu sobre el qual es troba el substituent, un mateix producte es pot obtenir en diferents rendiments. Aquest fet s'ha comprovat per als productes **26i** i **26h** (comparar les entrades 2 i 9; 4 i 11).

Finalment, la posició del substituent sobre l'anell aromàtic, i per tant l'impediment estèric, sí que té efecte en el rendiment de la reacció, i s'obtenen rendiments més alts en el sentit *orto* < *meta* < *para* (entrades 6-8).

2.3.5. Reaccions de Mizoroki-Heck sobre alcohols al·lílics amb sals de diazoni

L'experiència del grup dels professors Muzart i Hénin, de la Universitat de Reims (França), en la química dels alcohols al·lílics és àmplia. Si ens centrem en la reacció de Mizoroki-Heck,^{24,108} Muzart i col·l. han descrit recentment²⁴ un sistema catalític eficaç i reciclable per a la reacció d'arilació d'alcohols al·lílics primaris i secundaris amb iodurs d'aril, en el si de líquids iònics del tipus bromur de *n*-tetrabutilamoní (*n*-Bu₄NBr). Les temperatures requerides són, però, elevades (80 °C-130 °C) i és necessària la presència de base en el medi (NaHCO₃), observant-se la formació selectiva dels compostos carbonílics β-arilats (**Esquema 45**).

¹⁰⁸ (a) Bouquillon, S.; Humbel, S.; Létinois-Halbes, U.; Hénin, F.; Motti, E.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 377. (b) Catellani, M.; Deledda, S.; Ganchev, B.; Hénin, F.; Motti, E.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 473.



Esquema 45. Arilació d'alcohols al·lílics amb iodurs d'aril en el si de líquids iònics

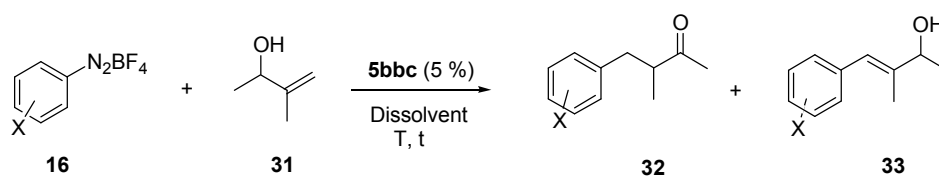
Aprofitant la seva experiència amb aquest tipus d'olefines riques en electrons, i els pocs casos descrits d'arilació d'alcohols al·lílics emprant sals de diazoni,^{65a,d,86} durant una estada predoctoral de tres mesos a Reims (França) ens vam plantejar estendre la metodologia de la reacció de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni catalitzada pel complex **5bbc** a alcohols al·lílics com a substrats olefínics, esperant la possible recuperació del catalitzador. D'aquesta manera s'obtidria una metodologia per a l'arilació d'alcohols al·lílics en condicions de reacció suaus, en què seria també possible el reciclatge de l'espècie catalítica.

En primer lloc, calia optimitzar les condicions de reacció (**Taula 9**). Es va prendre com a model l'arilació del 3-metilbut-3-en-2-ol **31**, el qual havia estat preparat, d'acord amb la bibliografia,¹⁰⁹ per Benjamin Ganchequi en la seva tesi doctoral.¹¹⁰ Utilitzant les mateixes condicions que en l'arilació de l'estirè i l'acrilat de *tert*-butil: etanol com a dissolvent i un 5 % del complex **5bbc** a temperatura ambient,¹⁰³ es va obtenir una barreja de dos productes, la cetona β-arilada **32a** i l'alcohol al·lílic β-arilat **33a**, en rendiment baix (entrada 1). En THF no es va observar reacció, mentre que en metanol el rendiment de la cetona va millorar, sobretot quan la reacció es duia a terme a 45 °C, tot i que es continuava obtenint una petita proporció de l'alcohol **33a** (entrades 2 i 3). La utilització de la sal de diazoni **16e** (X = *p*-CH₃) en metanol a 45 °C va proporcionar de forma selectiva la cetona **32e** (entrada 4). Altres experiments en metanol a 45 °C, utilitzant un excés de sal de diazoni respecte a l'alcohol al·lílic, ja que proporcionava millors resultats (comparar les entrades 3 i 5; 4 i 6), va donar les corresponents cetones **32** en rendiments de fins al 72 % (entrades 5-8). Malauradament, i a diferència de les olefines emprades anteriorment, en tots els casos assajats s'observava la descomplexació de **5bbc** en el curs de la reacció, tot i que es recuperava quantitativament el lligand lliure **4bbc**.

¹⁰⁹ Derouet, D.; Cauret, L.; Brosse, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3767.

¹¹⁰ Ganchequi, B. Tesi doctoral, Université de Reims, **2004**.

Taula 9. Optimització de les condicions de reacció



Entrada ^a	16	Relació 16/31	Dissolvent	T (°C)	t ^b	Productes (rend. %) ^c
1	16a (X=H)	1/1	EtOH	T. amb.	4.25 h	32a (21), 33a (11)
2	16a (X=H)	1/1	MeOH	T. amb.	3.5 h	32a (31), 33a (10)
3	16a (X=H)	1/1	MeOH	45	40 min	32a (46), 33a (<3)
4	16e (X=p-CH ₃)	1/1	MeOH	45	40 min	32e (51)
5	16a (X=H)	1,5/1	MeOH	45	1 h	32a (51)
6	16e (X=p-CH ₃)	1,5/1	MeOH	45	1 h	32e (72)
7	16d (X=p-C(CH ₃) ₃)	1,5/1	MeOH	45	1 h	32d (60)
8	16h (X=p-F)	1,5/1	MeOH	45	1 h	32h (47)

a) Reaccions realitzades en atmosfera oberta. b) Les reaccions se segueixen per CCP. c) Productes aïllats per cromatografia en columna.

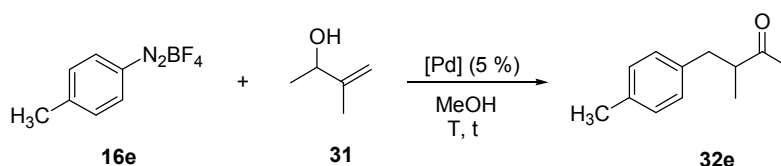
Davant la impossibilitat de recuperar el catalitzador **5bbc** i poder-lo reciclar, ens vam plantejar la utilització d'una font de pal·ladi més simple (Taula 10). Com s'ha comentat en la introducció, a la literatura hi ha només tres exemples descrits d'arilació d'alcohols al·lílics amb sals de diazoni.^{65a,d,86} En l'article xinès,⁸⁶ Cai i col·l. descriuen l'obtenció de la cetona **32e** amb un 58 % de rendiment per acoblament de la sal de diazoni **16e** amb l'alcohol al·lílic **31** en etanol, a 60 °C i utilitzant Pd(OAc)₂ com a catalitzador. A les nostres mans, la mateixa reacció en idèntiques condicions va conduir a l'obtenció de **32e** en només un 13 % de rendiment. Un resultat similar es va obtenir utilitzant metanol com a dissolvent o utilitzant un excés de **16e** i incrementant la quantitat de catalitzador a 5 % (entrada 1). La utilització d'altres catalitzadors de Pd(II), PdCl₂ i PdCl₂(CH₃CN)₂, en metanol a 50 °C durant 2 hores, va donar **32e** en rendiments del 35 % i 39 % respectivament (entrades 2 i 3).

Seguidament es van estudiar diversos catalitzadors de Pd(0). Dels dos catalitzadors heterogenis assajats, el Pd/C va resultar ineficient (entrada 4), i emprant nanopartícules de pal·ladi¹¹¹ es va obtenir **32e** amb un 38 % de rendiment (entrada 5). Amb Pd(PPh₃)₄, es va obtenir un rendiment baix de producte, que es justificaria per la incompatibilitat de fosfines i sals de diazoni que s'ha comentat en la introducció (entrada 6). Els millors resultats es van obtenir utilitzant Pd(dba)₂ com a catalitzador. A 50 °C es va obtenir la cetona **32e** amb un 69 % de rendiment, i amb temps de reacció més llargs aquest catalitzador també permetia treballar a temperatura ambient, però el rendiment era lleugerament inferior (entrades 7 i 8). Es va intentar

¹¹¹ Le Bras, J.; Mukherjee, D. K.; González, S.; Tristany, M.; Ganchev, B.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Hélin, F.; Muzart, J. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 1550.

disminuir la quantitat de Pd(dba)₂ emprada a 3 %, però es va observar una disminució considerable del rendiment. A causa de la sensibilitat al medi àcid dels alcohols i carbonils, es va pensar que l'addició d'una base feble en el medi (Cs₂CO₃), per neutralitzar l'HBF₄ format per reacció de la sal de diazoni, podria millorar els resultats. Lluny d'aquest fet, es va produir la descomposició de la sal de diazoni en presència de la base i no es va observar formació de producte.

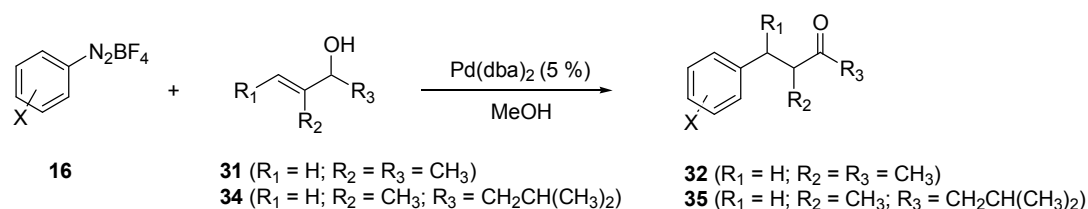
Taula 10. Estudi de catalitzadors per la reacció d'arilació d'alcohols al·lílics amb sals de diazoni



Entrada	[Pd] (5 %)	T (°C)	t (h)	Rend. 32e (%)
1	Pd(OAc) ₂	50	2	3
2	PdCl ₂	50	2.5	35
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	50	2	39
4	Pd/C	50	2	-
5	Pd _N	50	5	38
6	Pd(PPh ₃) ₄	50	2	21
7	Pd(dba) ₂	50	2	69
8	Pd(dba) ₂	T. amb.	15.5	60

Les condicions de reacció elegides sota catàlisi per Pd(dba)₂ es van aplicar a una sèrie de sals de diazoni i alcohols al·lílics. En primer lloc, es van estudiar els alcohols al·lílics secundaris **31** i **34**¹¹² (R₃ ≠ H), que també havia estat preparat per Benjamin Ganchevui.¹¹⁰ Els resultats obtinguts es recullen a la **Taula 11**.

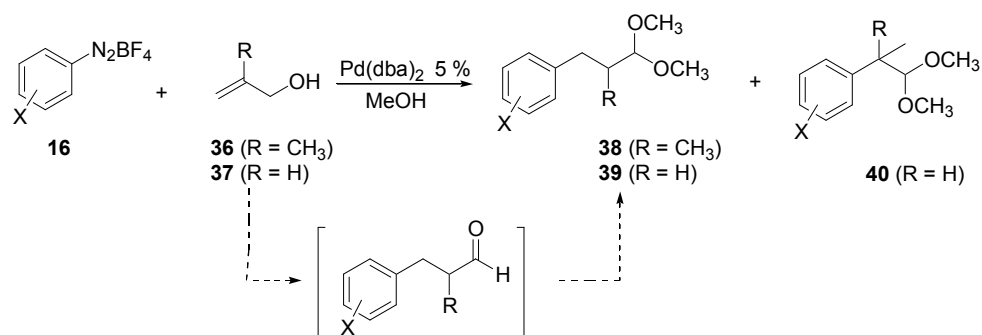
¹¹² Alberola, A.; Cermeno, F. A.; Turina, I. *Anal. de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica* **1980**, 76(3), 233.

Taula 11. Reacció de Mizoroki-Heck entre alcohols al·lílics secundaris i sals de diazoni

Entrada	16	Alcohol al·lílic	T (°C)	t (h)	Producte	Rend. (%)
1	16a (X=H)		T. amb.	24	32a	33
2			50	2	32a	43
3	16e (X= <i>p</i> -CH ₃)	31	T. amb.	15,5	32e	60
4			50	2	32e	69
5	16d (X= <i>p</i> -C(CH ₃) ₃)	31	T. amb.	23	32d	63
6	16h (X= <i>p</i> -F)	31	T. amb.	24	32h	49
7	16b (X= <i>p</i> -NO ₂)	31	T. amb.	25	32b	52
8	16i (X= <i>p</i> -OCH ₃)	31	T. amb.	28,5	32i	18
9	16a (X=H)		T. amb.	6,5	35a	59
10	16e (X= <i>p</i> -CH ₃)	34	T. amb.	7,25	35e	65
11	16d (X= <i>p</i> -C(CH ₃) ₃)	34	T. amb.	7,5	35d	72
12			50	2,5	35d	83
13	16h (X= <i>p</i> -F)	34	T. amb.	7,5	35h	65
14			50	2,5	35h	75

De forma general, es pot veure que amb gairebé totes les sals de diazoni estudiades es va obtenir selectivament la cetona β-arilada **32** o **35** amb rendiments de moderats a bons. Només la sal de diazoni amb substituent *p*-OCH₃ **16i** va donar un rendiment baix de producte (entrada 8). L'efecte negatiu d'aquesta sal ja havia estat observat per Kikukawa i col·l.,^{65a} així com també en l'arilació dels acrilats d'etil i *tert*-butil i l'estirè catalitzada per **5bbc**.¹⁰³ A diferència, però, de les observacions de Kikukawa i col·l., la sal de diazoni **16b** (X = *p*-NO₂) va resultar eficient en l'arilació de **31** i es va obtenir un rendiment moderat de producte (entrada 7). Cal destacar també que en dur a terme la reacció a 50 °C, el rendiment augmentava un 10 % aproximadament respecte al rendiment obtingut a temperatura ambient (comparar les entrades 1 i 2; 3 i 4; 11 i 12; 13 i 14).

Seguidament, es van estudiar els alcohols al·lílics primaris **36** i **37**, ambdós comercials, pels quals s'esperava la formació dels aldehids arilats com a productes de reacció. En dur a terme l'arilació es van aïllar els acetals corresponents, evidenciant clarament la formació de l'aldehid com a intermedi de reacció (**Esquema 46**).



En les condicions de reacció utilitzades, en què el metanol actua de dissolvent, la formació dels acetals en treballar amb alcohols al·lílics primaris està totalment justificada, i es produeix catalitzada per l'àcid fluorobòric (HBF_4) generat en reaccionar la sal de diazoni, i que no és neutralitzat a causa de l'absència de base en el medi. Així doncs, per al 2-metilprop-2-en-1-ol **36** es va obtenir selectivament l'acetal β -arilat **38**, mentre que per a l'alcohol al·lílic **37**, es va observar també la formació minoritària de l'acetal α -arilat **40**.

Els resultats obtinguts en l'arilació dels alcohols al·lílics primaris es recullen a la **Taula 12**.

Taula 12. Reacció de Mizoroki-Heck entre alcohols al·lílics primaris i sals de diazoni

Entrada	16	Alcohol al·lílic	T (°C)	t (h)	Productes (rend. %)
1	16a (X=H)		T. amb.	10	38a (61)
2		36	50	2	38a (67)
3	16b (X= <i>p</i> -NO ₂)	36	T. amb.	9	38b (79)
4			50	2	38b (83)
5	16i (X= <i>p</i> -OCH ₃)	36	T. amb.	9	38i (53)
6			50	2	38i (60)
7	16a (X=H)		T. amb.	9	39a/40a (32; 87/13) ^a
8		37	50	2	39a/40a (40; 84/16) ^a
9	16b (X= <i>p</i> -NO ₂)	37	T. amb.	9	39b (73)/ 40b (12)
10			50	2	39b (76)/ 40b (13)
11	16i (X= <i>p</i> -OCH ₃)	37	T. amb.	9	39i/40i (34; 62/38) ^a
12			50	2	39i/40i (40; 62/38) ^a

a) Mescla inseparable. Relació **39/40** determinada mitjançant ¹HRMN.

La reacció es va estudiar amb tres sals de diazoni diferents, **16a** (X=H), **16b** (X=*p*-NO₂) i **16i** (X=*p*-OCH₃), que ja havien estat estudiades per Kikukawa i col·l. en l'arilació dels alcohols al·lílics **36** i **37**, catalitzada per LiPdCl₃ en acetonitril.^{65a} En els seus estudis, s'obtenien baixos rendiments de productes en el cas de la sal de diazoni **16i** i no s'observava reacció en utilitzar la sal **16b**. Kikukawa i col·l., a més, obtenien com a productes de reacció els aldehids corresponents, ja que el dissolvent emprat era acetonitril.

Es pot observar a la taula que l'arilació del 2-metilprop-2-en-1-ol **36** sota les nostres condicions de reacció es va produir selectivament sobre l'àtom de carboni no substituït de l'alquè, i es van obtenir els acetals **38** en rendiments de moderats a bons per a les tres sals de diazoni. En

aquest cas, treballant a 50 °C també es va comprovar que milloraven els rendiments. Per l'alcohol al·lílic **37** es va obtenir per totes tres sals de diazoni una barreja de dos productes, l'acetal β -arilat **39** com a majoritari i l'acetal α -arilat **40** com a producte minoritari. Únicament en el cas de la sal de diazoni **16b** els dos productes es van poder separar per cromatografia en columna, mentre que en els altres casos la proporció dels dos compostos en la mescla es va determinar per integració en l'espectre de protó $^1\text{H-RMN}$. Es va comprovar que els resultats també milloraven en treballar a 50 °C, tot i que la proporció dels dos productes es mantenia constant. A diferència de Kikukawa i col·l., les sals de diazoni **16b** i **16i** van proporcionar bons resultats.

Tots aquests resultats s'han publicat recentment.¹¹³

2.4. Conclusions

- Com a conclusions d'aquest capítol podem dir, en primer lloc, que el complex ferrocenilic de Pd(0) **5bbc** és catalíticament actiu en arilacions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni, i constitueix el primer sistema catalític descrit a la literatura per aquest tipus de substrats en què s'assoleix una total recuperació i reutilització del catalitzador.
- El complex **5bbc** ha resultat també eficient en l'acoblament creuat de Suzuki amb sals de diazoni emprant trifluoroborats de potassi, i també ha estat possible la seva recuperació quantitativa. En la literatura es descriu únicament un cas, molt recent i posterior al nostre treball, en què s'aconsegueix reciclar el sistema catalític emprant líquids iònics.⁹⁷
- I finalment, el complex de Pd(0) **5bbc** és també actiu en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni sobre substrats olefínics rics en electrons, com són els alcohols al·lílics. Per altra banda, en aquest cas la seva recuperació no ha estat possible. Per aquest motiu s'ha decidit treballar amb un catalitzador més simple, Pd(dba)₂, que ha permès dur a terme la reacció en condicions igualment suaus i amb bons resultats, essent un dels pocs sistemes efectius descrits per l'arilació d'alcohols al·lílics, tant primaris com secundaris, amb sals de diazoni.

2.5. Part experimental

2.5.1. Consideracions generals

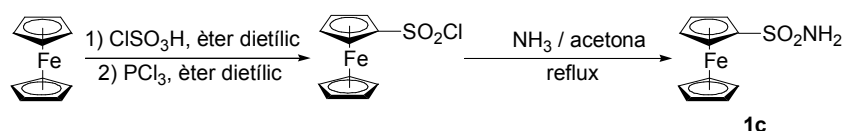
Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han enregistrat en un espectrofotòmetre model Mattson-Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, utilitzant un sistema de reflexió únic ATR com a accessori de mostreig. Els espectres de ressonància magnètica nuclear (**RMN**) s'han enregistrat al *Servei*

¹¹³ Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3822.

d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona en un aparell Bruker DPX-200 (^1H (200 MHz) i ^{13}C (50 MHz)), i a la *Université de Reims* en un espectròmetre Bruker AC 250 (^1H (250 MHz) i ^{13}C (62.5 MHz)). En tots els espectres enregistrats s'ha utilitzat CDCl_3 com a dissolvent i tetrametilsilà com a referència interna. Els cromatogrames de gasos (**GC**) s'han enregistrat en un cromatògraf model Hewlett-Packard 5890 acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3396, amb una columna HP-5 (*cross-linked* 5 % Ph Me silica) de 25 m x 0,2 mm x 0,33 μm . Les condicions específiques utilitzades han estat: temp. injector 250 $^\circ\text{C}$; temp. detector 270 $^\circ\text{C}$; temp. inicial del forn 100 $^\circ\text{C}$; temps inicial 1 minut; gradient de 12 $^\circ\text{C}/\text{min}$. i temperatura final del forn 250 $^\circ\text{C}$. Els espectres de masses per ionització per electrospai (**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'electrospai. S'ha treballat en mode d'ionització positiu (ESI(+)) amb un voltatge de la font de 30 kV i emprant àcid fòrmic per protonar les mostres. Els espectres de masses per impacte electrònic (**EI**) s'han enregistrat a la *Universitat de Girona* en un aparell de la casa ThermoQuest Finnigan, model Trace GC 2000 series i a la *Université de Reims*. La cromatografia de capa prima (**CCP**) s'ha efectuat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0,20 mm de gruix. Per a les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35 μm - 70 μm . Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell IA9200 de la marca Electrothermal, i en cap cas no han estat corregits.

2.5.2. Preparació del macrocicle 4bbc

2.5.2.1. Preparació de la ferrocenilsulfonamida, 1c

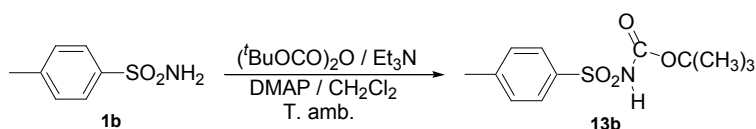


En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inerta d'argó, s'introdueixen 6.01 g (31.7 mmol) de ferrocè i 150 mL d'èter dietílic anhidre. La mescla de reacció es refreda en un bany d'aigua-gel fins a 0 $^\circ\text{C}$ i a continuació s'addicionen, molt lentament, 3 mL (44.7 mmol) d'àcid clorosulfònic. Es manté la mescla sota atmosfera inerta d'argó i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 40 h, tot el producte de partida ha reaccionat. S'hi addicionen 8.0 mL (89.9 mmol) de triclorur de fòsfor i es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient durant 24 hores més. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un sòlid pastós de color fosc. Aquest residu es dissol en acetat d'etil (75 mL) i es renta amb H_2O (3 x 50 mL) i amb una dissolució saturada de NaCl (3 x 50 mL). A continuació s'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 6.45 g (72 % rend.) de clorur de ferrocenilsulfonil (producte poc estable i sensible a la llum). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClFeO}_2\text{S}$; **PM:** 284.543 g/mol; **^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ**

(ppm): 4.49 (s, 5H), 4.63 (m, 2H), 4.89 (m, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 284 ([M]⁺, 62), 220 (33), 184 (46), 158 (43), 156 (100).

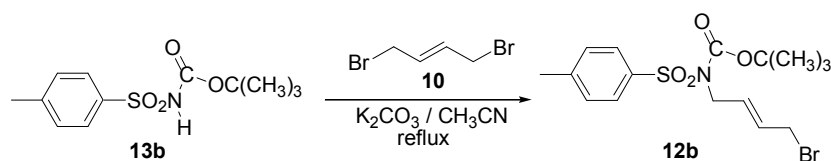
En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 6.45 g (22.7 mmol) del clorur de ferrocenilsulfonil i es dissolen en la mínima quantitat d'acetona. A continuació s'afegeixen lentament 65 mL (863.5 mmol) d'amoniac. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 h, es dona per finalitzada la reacció. Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient i s'hi afegeix aigua per fer precipitar el producte. Es filtra el sòlid precipitat i s'obtenen 4.05 g (67 % rend.) de ferrocenilsulfonamida **1c**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₁FeNO₂S; **PM:** 265.112 g/mol; **P.f.:** 174-175 °C (etanol) (P.f lit 175 °C)⁹⁹; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3330, 3253, 2920, 1327, 1139; **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); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 67.5, 69.5, 70.2, 96.2; **CG-MS (m/z, %):** 265 ([M]⁺, 100), 137 (50).

2.5.2.2. Preparació de *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **13b**



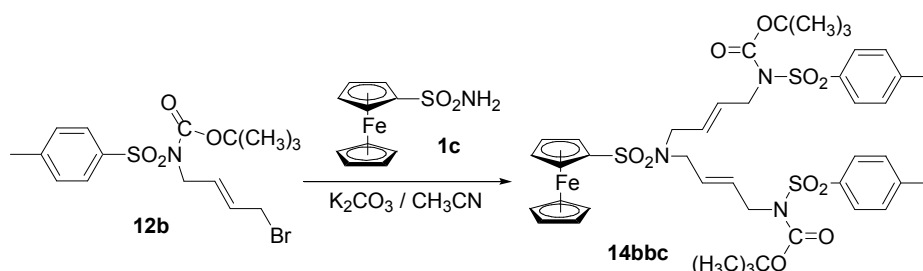
En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 10.0 g (57.8 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida **1b**, 8.8 mL (63.5 mmol) de trietilamina, 0.69 g (5.6 mmol) de *N,N*-4-dimetilaminopiridina i 75 mL de diclorometà. A continuació s'addicionen 14.92 g (68.4 mmol) de di-*tert*-butildicarbonat dissolts en 120 mL de diclorometà. El seguiment de la reacció es fa per CCP. Transcorregudes 4.5 h es dona per finalitzada la reacció. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es redissol en acetat d'etil (100 mL). La fase orgànica es renta amb àcid clorhídric 1 N (3 x 40 mL), H₂O (3 x 50 mL) i dissolució saturada de NaCl (3 x 50 mL). S'asseca amb MgSO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 14.56 g (92 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **13b**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₇NO₄S; **PM:** 271.329 g/mol; **P.f.:** 115-116 °C (P.f lit. 117-119 °C)¹⁰⁰; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3225, 1750, 1439, 1340, 1234, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.6, 27.7, 84.0, 128.1, 129.4, 135.9, 144.6, 149.4; **CG-MS (m/z, %):** 171 ([M-COOC(CH₃)₃]⁺, 85), 155 (80), 91 (100).

2.5.2.3. Preparació de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **12b**



En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 4.01 g (14.8 mmol) de *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **13b**, 12.79 g (58.0 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**, 10.20 g (73.1 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 100 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 6 h 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 cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (8.8/1.2). S'obtenen 4.63 g (77 % rend.) d'un sòlid blanquinós que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **12b**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₂₂BrNO₄S; **PM:** 404.326 g/mol; **P.f.:** 64-66 °C (P.f lit. 64-66 °C)^{41b}; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2981, 2932, 1720, 1355, 1153; **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' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.5, 27.7, 31.5, 47.1, 84.4, 128.0, 129.1, 129.9, 130.0, 136.8, 144.2, 150.5; **ESI-MS (m/z):** 467-469 [M+Na+CH₃CN]⁺, 442-444 [M+K]⁺, 421-423 [M+NH₄]⁺, 404-406 [M+H]⁺.

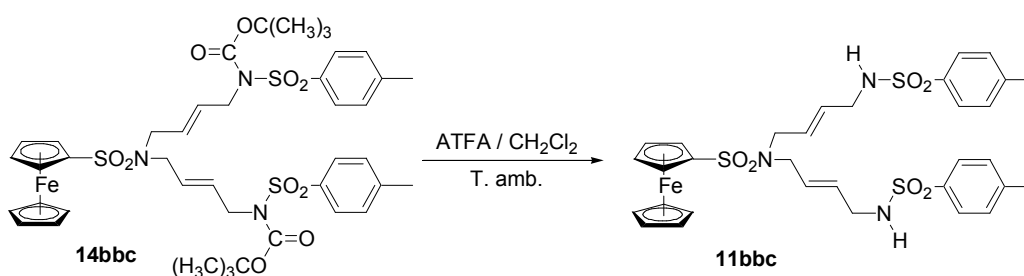
2.5.2.4. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **14bbc**



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.29 g (1.1 mmol) de ferrocenilsulfonamida **1c**, 0.90 g (2.2 mmol) de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida **12b**, 1.00 g (7.2 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 15 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 7 h, 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 redissol en acetat d'etil (15 mL). La fase orgànica es renta amb

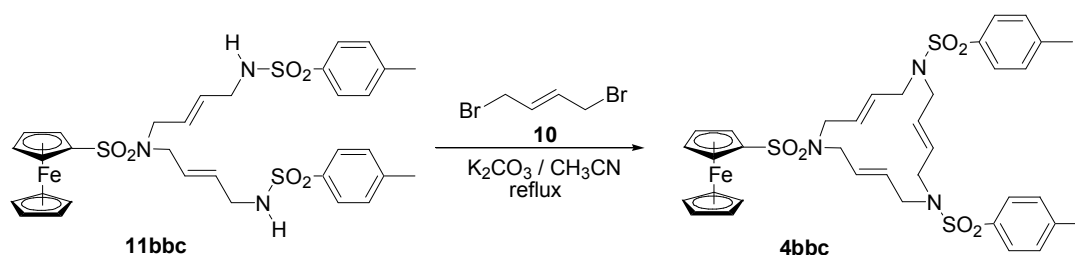
H₂O (3 x 10 mL) i amb una dissolució saturada de NaCl (3 x 10 mL). S'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.34 g (100 % rend.) d'un producte oliós que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **14bbc**. **Fórmula molecular:** C₄₂H₅₃FeN₃O₁₀S₃; **PM:** 911.928 g/mol; **P.f.:** 55-57 °C (hexà); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2975, 2926, 1723, 1351, 1275, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.44 (s, 6H), 3.71 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.40 (s, 5H), 4.34-4.40 (m, 2H+4H), 4.60 (t ap, J = 1.9 Hz, 2H), 5.48-5.77 (m, 4H), 7.31 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H), 7.76 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.6, 27.9, 47.5, 48.0, 68.6, 70.6, 70.7, 84.2, 87.7, 128.0, 128.4, 129.2, 129.4, 137.2, 144.1, 150.6; **ESI-MS (*m/z*):** 934 [M+Na]⁺, 911 [M]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 55.32; H, 5.86; N, 4.61; S, 10.55; experimental: C, 55.63 i 55.50; H, 6.01 i 5.99; ; N, 4.39 i 4.39; S, 9.96 i 9.80.

2.5.2.5. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **11bbc**



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.20 g (1.3 mmol) de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **14bbc**, 10 mL d'àcid trifluoroacètic (ATFA) (128.5 mmol) i 10 mL de diclorometà. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 2 h, es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. Com que no s'elimina la totalitat de l'àcid, es redissol el residu obtingut en acetat d'etil (15 mL) i es fan rentats amb H₂O (3 x 10 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.88 g (94 % rend.) d'una escuma taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **11bbc**. **Fórmula molecular:** C₃₂H₃₇FeN₃O₆S₃; **PM:** 711.695 g/mol; **P.f.:** 46-49 °C (hexà); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3279, 2919, 1323, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 3.46-3.56 (m, 8H), 4.39 (s, 5H), 4.40-4.42 (m, 2H), 4.56-4.57 (m, 2H), 4.73 (t ap, J = 6.3 Hz, 2H), 5.47-5.52 (m, 4H), 7.30 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H), 7.73 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.5, 44.3, 48.7, 68.6, 70.5, 70.7, 87.1, 127.1, 128.2, 129.2, 129.7, 136.9, 143.5; **ESI-MS (*m/z*):** 734 [M+Na]⁺, 711 [M]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 54.01; H, 5.24; N, 5.90; S, 13.52; experimental: C, 54.50 i 54.46; H, 5.43 i 5.45; N, 5.64 i 5.62; S, 13.16 i 13.22.

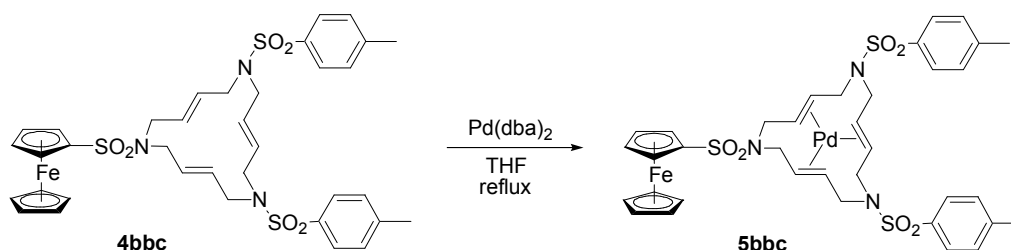
2.5.2.6. Preparació de (*E,E,E*)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbc**



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, embut d'addició compensada i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.42 g (3.0 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 35 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a 80 °C durant uns minuts. A continuació s'addiciona durant 2 hores una dissolució de 0.32 g (0.4 mmol) de (*E,E*)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **11bbc**, 0.10 g (0.4 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**, i 90 mL d'acetonitril. El seguiment de la reacció es fa per CCP i es dona per finalitzada al cap de 24 h. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (7/3). Després d'una digestió amb hexà s'obtenen 0.34 g (84 % rend.) d'un sòlid de color taronja pàl·lid que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè **4bbc**. **Fórmula molecular:** C₃₆H₄₁FeN₃O₆S₃; **PM:** 763.771 g/mol; **P.f.:** 195-197 °C (acetat d'etil / hexà); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2922, 2859, 1338, 1151; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 6H), 3.55-3.66 (m, 12H), 4.39 (t ap, J = 1.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 5H), 4.57 (t ap, J = 1.8 Hz, 2H), 5.53-5.55 (m, 6H), 7.31 (m, 4H), 7.65 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.5, 50.5, 50.6, 50.7, 68.6, 70.6, 70.8, 86.2, 127.2, 129.0, 129.4, 129.6, 129.8, 136.1, 143.5; **ESI-MS (m/z):** 786 [M+Na]⁺, 781 [M+NH₄]⁺, 764 [M+H]⁺, 763 [M]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 56.61; H, 5.41; N, 5.50; S, 12.59; experimental: C, 56.57 i 56.47; H, 5.29 i 5.39; N, 5.50 i 5.42; S, 12.21 i 12.22.

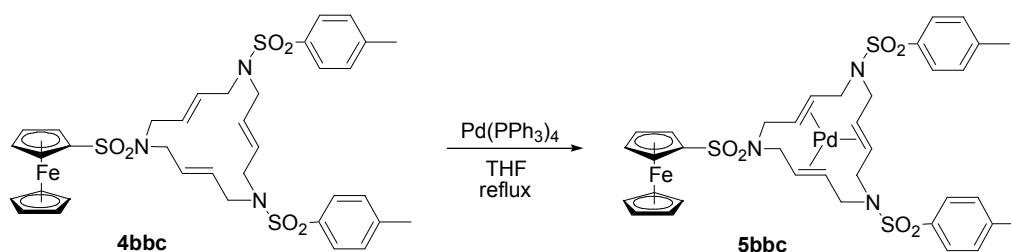
2.5.2.7. Preparació del complex de Pd(0), **5bbc**

2.5.2.7.1. Emprant Pd(dba)₂ com a font de Pd



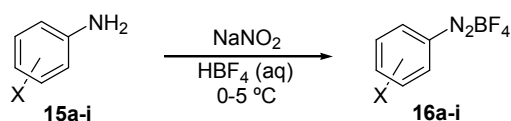
En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.64 g (0.8 mmol) de (*E,E,E*)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-11-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè **4bbc**, 0.69 g (1.2 mmol) de Pd(dba)₂ i 20 mL de THF. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 17 h 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 cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen 0.60 g (82 % rend.) d'un sòlid de color taronja pàl·lid que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièpal·ladi(0) **5bbc**. **Fórmula molecular:** C₃₆H₄₁FeN₃O₆PdS₃; **PM:** 870.171 g/mol; **P.f.:** 127-129 °C (dec) (acetat d'etil / hexà); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2918, 1333, 1157, 901, 655; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.50-1.70 (m, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.76 (t ap, J = 12 Hz, 2H), 3.03 (q ap, J = 12Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.41 (s, 5H), 4.32-4.80 (m, 4H(Cp)+6H), 7.26 (m, 4H), 7.68 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.4, 45.1, 48.1, 48.2, 49.3, 49.4, 68.3, 68.4, 70.6, 70.7, 78.1, 78.2, 78.3, 78.4, 78.6, 78.7, 82.5, 82.6, 82.9, 85.4, 85.8, 126.9, 127.1, 129.7, 129.8, 135.3, 136.0, 143.3, 143.5; **ESI-MS (m/z):** 892 [M+Na]⁺, 887 [M+NH₄]⁺, 869 [M]⁺, 781 [M-Pd+NH₄]⁺, 764 [M-Pd+H]⁺, 763 [M-Pd]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 49.69; H, 4.75; N, 4.83; S, 11.05; experimental: C, 49.50 i 49.66; H, 4.84 i 4.87; N, 4.45 i 4.47; S, 10.03 i 10.12.

2.5.2.7.2. Emprant Pd(PPh₃)₄ com a font de Pd



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i obert a l'aire, s'introdueixen 0.04 g (0.05 mmol) de (*E,E,E*)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-11-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè **4bbc**, 0.08 g (0.07 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)pal·ladi(0) i 10 mL de THF. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 24 h s'afegeix 0.03 g (0.02 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)pal·ladi(0) més i es torna a deixar la mescla en agitació a reflux. Passades 48 h es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtra. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (8/2). S'obtenen 0.04 g (95 % rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièpal·ladi(0) **5bbc**.

2.5.3. Preparació dels tetrafluoroborats de benzendiazoni, 16



2.5.3.1. Procediment general. Preparació del tetrafluoroborat de benzendiazoni, 16a (X = H)

En un vas de precipitats de 50 mL de capacitat es dissolen 2.5 mL (27.0 mmol) d'anilina **15a** en 19 mL d'una mescla 1:1 d'aigua i àcid fluorobòric al 50 %. La dissolució es refreda en un bany d'aigua-gel. A continuació s'addiciona gota a gota una dissolució d'1.91 g (27.11 mmol) de NaNO₂ en 4 mL d'aigua, procurant que la temperatura de la mescla de reacció no superi els 5 °C. Un cop finalitzada l'addició es deixa la mescla en agitació 10 minuts dins el bany d'aigua-gel. Es filtra el precipitat format i es renta amb àcid fluorobòric al 5 % (5 mL), etanol fred (10 mL) i èter dietílic fred (3 x 10 mL). S'obtenen 4.5 g (86 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica com a tetrafluoroborat de benzendiazoni **16a**. El producte es guarda sota atmosfera d'argó i a una temperatura de -20°C. **P.f.:** 100-101 °C (dec) (Lit.: 100 °C).^{62b}; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3107, 2294, 1570, 1022.

2.5.3.2. Tetrafluoroborat de *p*-nitrobenzendiazoni, 16b (X = *p*-NO₂)

Sòlid groc (100 % rend.); **P.f.:** 146-147 °C (dec) (Lit.: 142 °C)¹¹⁴; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3117, 2306, 1538, 1030.

2.5.3.3. Tetrafluoroborat de *o*-nitrobenzendiazoni, 16c (X = *o*-NO₂)

Sòlid groc (57 % rend.); **P.f.:** 121-122 °C (dec) (Lit.: 135 °C)^{62b}; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3103, 2292, 1547, 1053.

2.5.3.4. Tetrafluoroborat de *p*-*tert*-butilbenzendiazoni, 16d (X = *p*-C(CH₃)₃)

Sòlid blanc (89 % rend.); **P.f.:** 84-85 °C (dec) (Lit.: 91 °C)¹¹⁴; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3108, 2274, 1575, 1032.

¹¹⁴ Bahr, J. L.; Yang, J.; Kosynkin, D. V.; Bronikowski, M. J.; Smalley, R. E.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6536.

2.5.3.5. Tetrafluoroborat de *p*-metilbenzendiazoni, **16e** (X = *p*-CH₃)

Sòlid blanc (69 % rend.); P.f.: 104-105 °C (dec) (Lit.: 110 °C)^{62b}; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3113, 2288, 1581, 1009.

2.5.3.6. Tetrafluoroborat de *m*-metilbenzendiazoni, **16f** (X = *m*-CH₃)

Sòlid rosat (88 % rend.); P.f.: 89-90 °C (dec) (Lit.: 108 °C)^{62b}; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3089, 2296, 1026, 791.

2.5.3.7. Tetrafluoroborat de *o*-metilbenzendiazoni, **16g** (X = *o*-CH₃)

Sòlid blanc (87% rend.); P.f.: 88-89 °C (dec) (Lit.: 106 °C)^{62b}; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3103, 2280, 1023, 768.

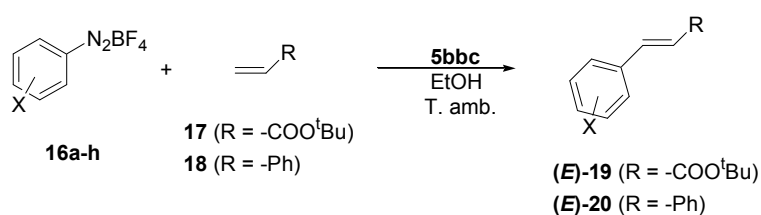
2.5.3.8. Tetrafluoroborat de *p*-fluorobenzendiazoni, **16h** (X = *p*-F).

Sòlid blanc (76 % rend.); P.f.: 153-154 °C (dec) (Lit.: 154 °C)^{62b}; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3117, 2295, 1580, 1012.

2.5.3.9. Tetrafluoroborat de *p*-metoxibenzendiazoni, **16i** (X = *p*-OCH₃)

Sòlid blanc (85 % rend.); P.f.: 132-133 °C (dec) (Lit.: 139 °C)^{62b}; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3117, 2263, 1580, 1282, 1031, 1001.

2.5.4. Activitat catalítica de **5bbc** en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni



2.5.4.1. Procediment general. Preparació de (*E*)-4-nitrocinnamat de *tert*-butil, (*E*)-**19b**

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i en un bany d'aigua-gel, s'introdueixen 0,086 g (0,34 mmol) de tetrafluoroborat de *p*-nitrobenzendiazoni **16b** i 0,0150 g (0,017 mmol) del catalitzador de Pd(0) **5bbc**. A continuació s'addicionen 6 mL d'etanol a 0 °C i 0,08 mL (0,517 mmol) d'acrilat de *tert*-butil **17**. Es deixa la mescla en agitació

fora del bany d'aigua-gel fins que s'assoleix temperatura ambient, i l'agitació es continua tot seguint el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 2 hores i 45 minuts cessa el despreniment de nitrogen i es dona per finalitzada la reacció. Al cru de reacció s'addiciona una dissolució saturada de bicarbonat sòdic (15 mL) i la mescla resultant s'extreu amb diclorometà (2×15 mL). Els extractes orgànics es renten amb H₂O (2×15 mL), s'assequen amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1). S'obtenen 0,090 g (100 % rend.) de (*E*)-4-nitrocinnamat de *tert*-butil (**E**-19b) com un sòlid blanquinós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 99 % segons ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₅NO₄; **PM:** 249,26 g/mol; **P.f.:** 146-147 °C (P.f lit 155-157 °C)¹¹⁵; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 1705, 1514, 1310, 1152; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.55 (s, 9H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.65 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.7 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.9, 82.0, 124.8, 125.3, 129.2, 141.2, 141.6, 149.0, 165.9; **CG-MS (m/z, %):** 249 ([M]⁺, 3), 194 (92), 176 (100), 146 (11), 57 (90).

2.5.4.2. Preparació de (*E*)-2-nitrocinnamat de *tert*-butil, (**E**-19c)

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.066 g (77 % rend.) de (*E*)-2-nitrocinnamat de *tert*-butil, (**E**-19c), com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 84 % per ¹H-RMN). El producte es purifica per microdestil·lació al buit i s'obté un sòlid blanc. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₅NO₄; **PM:** 249.26 g/mol; **P.f.:** 67-68 °C (n-hexà); **P.eb.:** 160 °C / 5 mmHg; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 2982, 1700, 1520, 1328, 1289, 1211, 1151, 983, 791, 748; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.54 (s, 9H), 6.30 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.53 (sextuplet, J = 4.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97-8.05 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.7, 81.8, 125.4, 125.9, 129.7, 130.7, 131.3, 134.0, 139.3, 149.0, 165.6; **CG-MS (m/z, %):** 176 ([M-OC(CH₃)₃]⁺, 5), 147 ([M-COOC(CH₃)₃]⁺, 13), 120 (18), 102 (44), 91 (71), 77 (72), 65 (99), 57 (100); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 62.64; H, 6.06; N, 5.62; experimental: C, 62.66 i 62.72; H, 6.08 i 6.28; N, 5.41 i 5.34.

2.5.4.3. Preparació de (*E*)-4-*tert*-butilcinnamat de *tert*-butil, (**E**-19d)

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.089 g (100 % rend.) de (*E*)-4-*tert*-butilcinnamat de *tert*-butil, (**E**-19d), com un oli incolor. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 97% per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₇H₂₄O₂;

¹¹⁵ Gillespie, K. M.; Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P.; Westmoreland, I.; Thickitt, C. P.; Scott, P. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 3450.

PM: 260,37 g/mol; **P.f.:** 36.5-37.5 °C; **P.eb.:** 165 °C / 5mmHg; **IR (neat) ν (cm^{-1}):** 2964, 1708, 1150; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.32 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 6.33 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 28.9, 31.9, 35.5, 81.0, 120.0, 126.5, 128.5, 132.6, 144.1, 154.1, 167.2; **CG-MS (m/z , %):** 260 ($[\text{M}]^+$, 18), 204 (68), 189 (100), 161 (26), 57 (47); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 78.42; H, 9.29; experimental: C, 78.10 i 77.97; H, 9.34 i 9.46.

2.5.4.4. Preparació de (*E*)-3-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19f¹¹⁵

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.052 g (69 % rend.) de (*E*)-3-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19f, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 88 % per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$; **PM:** 218,29 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1}):** 2976, 1708, 1151; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.54 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.35 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.14-7.31 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.9, 28.9, 81.0, 120.6, 125.8, 129.2, 129.3, 131.4, 135.3, 139.1, 144.3, 167.0; **CG-MS (m/z , %):** 218 ($[\text{M}]^+$, 38), 162 ($[\text{M-C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 100), 145 ($[\text{M-OC}(\text{CH}_3)_3$, 77), 115 ($[\text{M-COOC}(\text{CH}_3)_3$, 55), 57 (64).

2.5.4.5. Preparació de (*E*)-2-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19g¹¹⁶

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.53 g (71 % rend.) de (*E*)-2-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19g, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 95 % per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$; **PM:** 218,29 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1}):** 2976, 1708, 1150; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.54 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 6.29 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 16$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.4, 28.9, 81.1, 121.8, 126.9, 127.0, 130.3, 131.4, 134.3, 138.1, 141.9, 167.1; **CG-MS (m/z , %):** 218 ($[\text{M}]^+$, 26), 162 ($[\text{M-C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 36), 144 ($[\text{M-OC}(\text{CH}_3)_3$, 76), 116 ($[\text{M-COOC}(\text{CH}_3)_3$, 100), 57 (46).

2.5.4.6. Preparació de (*E*)-4-fluorocinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19h

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.072 g (94 % rend.) de (*E*)-4-fluorocinnamat de *tert*-butil, (*E*)-19h, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 98 % per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2$; **PM:** 222,26 g/mol; **P.f.:** 47.5-48.5 °C (P.f lit 44-46 °C)¹¹⁵; **IR (neat) ν (cm^{-1}):** 2981, 1697, 1638,

¹¹⁶ De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G. DSM N. V., Neth. PCT Int. Appl. NL 1017138, 2001.

1509, 1147; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.53 (s, 9H), 6.28 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.8, 81.2, 116.6 (d, ²J_{CF} = 21.7 Hz, 2C), 120.6 (d, ⁵J_{CF} = 2.1 Hz, 1C), 130.4 (d, ³J_{CF} = 8.4 Hz, 2C), 131.6 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, 1C), 142.8, 164.4 (d, ¹J_{CF} = 249.1 Hz, 1C), 166.8; **CG-MS (m/z, %):** 222 ([M]⁺, 2), 166 ([M-C(CH₃)₃]⁺, 60), 149 ([M-OC(CH₃)₃]⁺, 56), 121 ([M-COOC(CH₃)₃]⁺, 51), 101([M-COOC(CH₃)₃-F]⁺, 100), 75 (67), 57 (75).

2.5.4.7. Preparació de (E)-estilbè, (E)-20a

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.031 g (97% rend.) de (E)-estilbè, (E)-20a, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 98 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₂; **PM:** 180,25 g/mol; **P.f.:** 123-124 °C (P.f lit 124 –125 °C)¹¹⁷; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 3023, 2921, 1494, 1452; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.11 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.50-7.54 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 127.2, 128.2, 129.3, 138.0; **CG-MS (m/z, %):** 181 ([M]⁺, 20), 179 (100), 165 (45), 89 (35).

2.5.4.8. Preparació de (E)-4-nitroestilbè, (E)-20b

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.026 g (100 % rend.) de (E)-4-nitroestilbè, (E)-20b, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 95 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₁NO₂; **PM:** 225,25 g/mol; **P.f.:** 151-153 °C (P.f lit 154.5-155.7 °C)¹¹⁸; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 2920, 1590, 1503, 1336; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.34–7.46 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.61 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.8 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 124.8, 127.0, 127.5, 127.7, 129.5, 129.6, 134.0, 136.9, 144.6, 147.5; **CG-MS (m/z, %):** 225 ([M]⁺, 100), 178 (92), 152 (72), 89 (50), 76 (48).

2.5.4.9. Preparació de (E)-4-tert-butilestilbè, (E)-20d

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.039 g (96 % rend.) de (E)-4-tert-butilestilbè, (E)-20d, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 95 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₀; **PM:** 236,36

¹¹⁷ *Handbook of Chemistry and Physics*, 64rd ed; CRC Press Inc.; Boca Raton, 1983-1984.

¹¹⁸ Kikukawa, K.; Maemura, K.; Kiseki, Y.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4885.

g/mol; **P.f.:** 95-97 °C (P.f lit 96-98°C)¹¹⁹; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 2953, 1503, 1469; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.38 (s, 9H), 7.08 (s, 2H), 7.24-7.53 (m, 9H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 32.0, 35.3, 126.3, 127.0, 127.1, 128.1, 128.6, 129.2, 129.3, 135.3, 138.2, 151.4; **CG-MS (m/z, %):** 236 ([M]⁺, 86), 221 (100), 178 (76), 91 (70).

2.5.4.10. Preparació de (E)-4-metilestilbè, (E)-20e

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.017 g (99 % rend.) de (E)-4-metilestilbè, **(E)-20e**, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 95 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₄; **PM:** 194.28 g/mol; **P.f.:** 115-116 °C (P.f lit 119-120 °C)¹²⁰; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 3023, 2915, 1593, 1510, 1448; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.35 (s, 3H), 7.06 (s, 2H), 7.14-7.51 (m, 9H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.9, 127.1, 127.2, 128.1, 128.4, 129.3, 130.1, 135.3, 138.2, 138.3; **CG-MS (m/z, %):** 194 ([M]⁺, 72), 178 (100), 165 (38), 89 (34), 76 (20).

2.5.4.11. Preparació de (E)-2-metilestilbè, (E)-20g

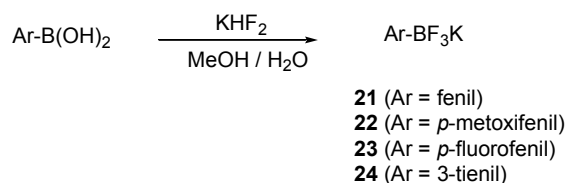
Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.127 g (38 % rend.) de (E)-2-metilestilbè, **(E)-20g**, com un oli incolor. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 93 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₄; **PM:** 194.28 g/mol; **P.f.:** 31-32 °C (P.f lit 30-32 °C)¹²⁰; **P.eb.:** 150 °C / 5 mmHg; **IR (neat) ν (cm⁻¹):** 2924, 1597, 1496, 1460; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 3H), 7.00 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.15-7.42 (m, 7H), 7.51-7.62 (m, 3H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 20.6, 126.1, 126.9, 127.3, 128.2, 128.3, 129.4, 130.7, 131.1, 136.5, 137.1, 138.4; **CG-MS (m/z, %):** 194 ([M]⁺, 74), 178 ([M-CH₃]⁺, 100), 115 (44).

¹¹⁹ Smith, J. G.; Oliver, E.; Boettger, T. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 1577.

¹²⁰ Ohta, A.; Tonomura, Y.; Odashima, H.; Fujiwara, N.; Shimazaki, M. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1199.

2.5.5. Activitat catalítica de 5bbc en reaccions de Suzuki amb sals de diazoni i trifluoroborats de potassi

2.5.5.1. Preparació dels trifluoroborats de potassi



2.5.5.1.1. Procediment general. Preparació del feniltrifluoroborat de potassi, **21**⁹⁴

En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.00 g (8.20 mmol) d'àcid fenilborònic i 2.5 mL de metanol. A continuació, s'hi addiciona lentament una dissolució de 2.11 g (27.06 mmol) de KHF₂ en 6 mL d'aigua. La suspensió resultant s'agita 10 minuts a temperatura ambient i el dissolvent s'evapora a sequedat. El sòlid blanc obtingut s'extreu amb diverses porcions d'acetona i la combinació de fases orgàniques s'evapora a sequedat. El sòlid obtingut es purifica per recristal·lització amb una mescla d'acetona i èter dietílic i s'obtenen 1.50 g (100 % rend.) del feniltrifluoroborat de potassi **21**. **Fórmula molecular:** C₆H₅BF₃K; **PM:** 184.01 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.99-7.17 (m, 3H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H); **¹¹B-RMN (128.38 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.76 (q, J_{B-F} = 53 Hz); **¹⁹F-RMN (235 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** (-142.3)-(-143.8) (abs ampla).¹²¹

2.5.5.1.2. Preparació de (4-metoxifenil)trifluoroborat de potassi, **22**⁹⁴

Sòlid blanc. **Fórmula molecular:** C₇H₇BF₃KO; **PM:** 214.04 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 3.72 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H); **¹¹B-RMN (128 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.71 (q, J_{B-F} = 46 Hz); **¹⁹F-RMN (235 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** (-141.7)-(-143.0) (abs. ampla).

2.5.5.1.3. Preparació de (4-fluorofenil)trifluoroborat de potassi, **23**⁹⁴

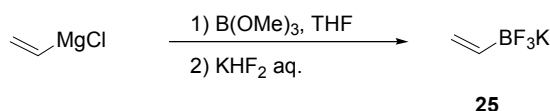
Sòlid blanc. **Fórmula molecular:** C₆H₄BF₄K; **PM:** 202.00 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.85 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H); **¹¹B-RMN (128 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.65 (q, J_{B-F} = 50 Hz); **¹⁹F-RMN (235 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** (-141.9)-(-143.5) (abs. ampla).

¹²¹ Tots els espectres de ¹⁹F s'han enregistrat emprant com a referència externa CFCI₃.

2.5.5.1.4. Preparació de (3-tienil)trifluorborat de potassi, **24**⁹⁴

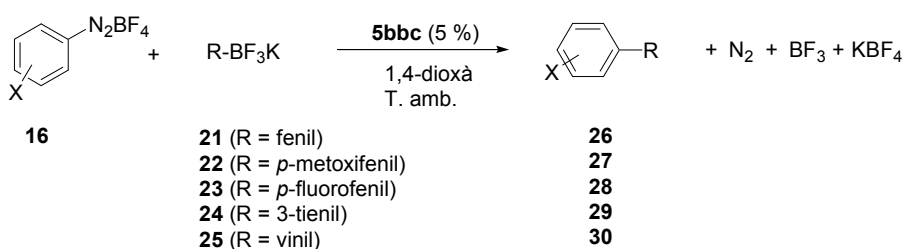
Sòlid blanc. **Fórmula molecular:** C₄H₃BF₃KS; **PM:** 190.04 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 7.10-7.17 (m, 2H), 7.19 (abs. ampla, 1H); **¹¹B-RMN (128 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 6.10 (q, J_{B-F} = 50 Hz); **¹⁹F-RMN (235 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** (-138.7)-(-140.4) (abs. ampla).

2.5.5.1.5. Preparació del viniltrifluorborat de potassi, **25**⁹⁵



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 2 mL (17.8 mmol) de trimetilborat i 12 mL de THF anhidre. La dissolució es refreda a -60 °C (bany CHCl₃/N₂) i a continuació s'hi addicionen lentament 7 mL (11.9 mmol) de dissolució de clorur de vinilmagnesi 1.7 M en THF. Un cop finalitzada l'addició, la mescla s'agita 30 minuts a -60°C, es porta a temperatura ambient i es deixa en agitació 30 minuts més. Seguidament, la mescla es refreda a 0 °C i s'hi addicionen 5.58 g (71.4 mmol) de KHF₂ i 12 mL d'aigua gota a gota. La suspensió resultant s'agita a temperatura ambient durant 30 minuts i el dissolvent s'evapora a sequedat. El sòlid blanc obtingut s'extreu amb diverses porcions d'acetona bullent i la combinació de fases orgàniques s'evapora a sequedat. El sòlid obtingut es purifica per recristal·lització amb una mescla d'acetona i èter dietílic i s'obtenen 1.25 g (79 % rend.) del viniltrifluorborat de potassi **25**. **Fórmula molecular:** C₂H₃BF₃K; **PM:** 133.96 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 5.10-5.28 (abs. ampla, 1H), 5.28-5.45 (m, 1H), 5.77-5.96 (m, 1H); **¹¹B-RMN (128 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** 5.87 (q, J_{B-F} = 53 Hz); **¹⁹F-RMN (235 MHz, acetona-d₆) δ (ppm):** (-142.3)-(-143.8) (abs. ampla).

2.5.5.2. Reacció de Suzuki



2.5.5.2.1. Procediment general. Preparació de bifenil, **26a**⁸⁹

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i tapat de la llum, s'introdueixen 0,066 g (0,34 mmol) de tetrafluorborat de benzendiazoni **16a**, 0,076 g (0,41 mmol) de feniltrifluorborat de potassi **21** i 0,015 g (0,017 mmol) del catalitzador de Pd(0) **5bbc**. A continuació s'hi addicionen 8 mL d'1,4-dioxà i la suspensió es deixa en agitació a

temperatura ambient tot seguint el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 17 hores cessa el despreniment de nitrogen i es dona per finalitzada la reacció. La mescla de reacció es dilueix amb diclorometà o èter dietílic (10 mL) i es renta amb dissolució saturada de clorur de sodi (15 mL) i aigua (2×15 mL). La fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1). S'obtenen 0,034 g (63 % rend.) de bifeníl, **26a**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3) es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % segons ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₀; **PM:** 154.21 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.22-7.48 (m, 6H), 7.50-7.62 (m, 4H); **CG-MS (m/z, %):** 154 ([M]⁺, 100), 76 (79).

2.5.5.2.2. Preparació de 4-metoxibifenil, **26i**¹²²

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.040 g (63 % rend.) de 4-metoxibifenil, **26i**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂O; **PM:** 184,24 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.82 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21–7.60 (m, 7H); **CG-MS (m/z, %):** 184 ([M]⁺, 100), 169 (94), 141 (89), 115 (88).

2.5.5.2.3. Preparació de 4-nitrobifenil, **26b**¹²²

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.048 g (69 % rend.) de 4-nitrobifenil, **26b**, com un sòlid grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₂H₉NO₂; **PM:** 199,21 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.38-7.56 (m, 3H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 199 ([M]⁺, 99), 169 (51), 152 (100).

2.5.5.2.4. Preparació de 4-fluorobifenil, **26h**

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.021 g (35 % rend.) de 4-fluorobifenil, **26h**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₂H₉F; **PM:** 172,20 g/mol; **P.f.:** 72-73 °C (P.f lit. 74.5 °C)¹¹⁷; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.65 (m, 7H); **CG-MS (m/z, %):** 172 ([M]⁺, 100), 85 (51).

¹²² Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, 1763.

2.5.5.2.5. Preparació de 4-*tert*-butilbifenil, **26d**⁸⁹

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.031 g (43 % rend.) de 4-*tert*-butilbifenil, **26d**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₆H₁₈; **PM:** 210,32 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.36 (s, 9H), 7.22-7.62 (m, 9H); **CG-MS (m/z, %):** 210 ([M]⁺, 77), 195 (100), 167 (78), 152 (52), 83 (51).

2.5.5.2.6. Preparació de 4-metilbifenil, **26e**⁸⁹

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.023 g (39 % rend.) de 4-metilbifenil, **26e**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂; **PM:** 168,24 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.38 (s, 3H), 7.24 (m, 9H); **CG-MS (m/z, %):** 168 ([M]⁺, 100), 152 (80), 82 (44).

2.5.5.2.7. Preparació de 3-metilbifenil, **26f**⁸⁹

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.017 g (30 % rend.) de 3-metilbifenil, **26f**, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂; **PM:** 168,24 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 3H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 6H), 7.53-7.65 (m, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 168 ([M]⁺, 100), 152 (65), 83 (31).

2.5.5.2.8. Preparació de 2-metilbifenil, **26g**⁸⁹

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.013 g (23 % rend.) de 2-metilbifenil, **26g**, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂; **PM:** 168,24 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.27 (s, 3H), 7.20-7.46 (m, 9H); **CG-MS (m/z, %):** 168 ([M]⁺, 100), 152 (82), 83 (41).

2.5.5.2.9. Preparació de 4-metoxibifenil, **27a = 26i**

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.027 g (43 % rend.) de 4-metoxibifenil, **26i**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN).

2.5.5.2.10. Preparació de 4'-metil-4-metoxibifenil, 27e¹²²

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.027 g (40 % rend.) de 4'-metil-4-metoxibifenil, **27e**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₄O; **PM:** 198,26 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.37 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 198 ([M]⁺, 100), 183 (86), 155 (53).

2.5.5.2.11. Preparació de 4-fluorobifenil, 28a = 26h

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.032 g (54 % rend.) de 4-fluorobifenil, **26h**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN).

2.5.5.2.12. Preparació de 4'-fluoro-4-metoxibifenil, 28i¹²³

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.029 g (42 % rend.) de 4'-fluoro-4-metoxibifenil, **28i**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₁FO; **PM:** 202,23 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.83 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36-7.55 (m, 4H); **CG-MS (m/z, %):** 202 ([M]⁺, 99), 187 (97), 159 (100), 133 (89).

2.5.5.2.13. Preparació de 3-feniltiofè, 29a¹²⁴

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.013 g (24 % rend.) de 3-feniltiofè, **29a**, com un sòlid blanc. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 97 % per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₁₀H₈S; **PM:** 160,23 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.25-7.46 (m, 6H), 7.53-7.64 (m, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 160 ([M]⁺, 100), 115 (68).

2.5.5.2.14. Preparació de 3-(4-metoxifenil)tiofè, 29i¹²⁴

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.016 g (24 % rend.) de 3-(4-metoxifenil)tiofè, **29i**, com un sòlid blanc.

¹²³ Ueda, M.; Saitoh, A.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13079.

¹²⁴ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 327.

Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 96 % per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{OS}$; **PM:** 190,26 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.83 (s, 3H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (abs. ampla, 3H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %):** 190 ($[\text{M}]^+$, 100), 175 (99), 147 (73).

2.5.5.2.15. Preparació de 4-nitroestirè, 30b¹¹⁷

Mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (9/1) s'aïllen 0.030 g (59 % rend.) de 4-nitroestirè, **30b**, com un oli grogós. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7/3), es recupera el catalitzador quantitativament (puresa del 100 % per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$; **PM:** 149,15 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 5.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 17.4$ i 10.8 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %):** 149 ($[\text{M}]^+$, 100), 119 (88), 103 (80), 91 (91), 77 (95).

2.5.5.2.16. Procediment general. Preparació de 4-*tert*-butilestirè, 30d¹²⁵

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i tapat de la llum s'introdueixen 0.115 g (0,46 mmol) de tetrafluoroborat de *p-tert*-butilbenzendiazoni **16d**, 0.074 g (0.41 mmol) de viniltrifluoroborat de potassi **25** i 0.020 g (0,023 mmol) del catalitzador de Pd(0) **5bbc**. A continuació s'addicionen 8 mL d'1,4-dioxà, la suspensió es deixa en agitació a temperatura ambient i se segueix el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 3.5 hores, cessa el despreniment de nitrogen i es dona per finalitzada la reacció. La mescla de reacció es dilueix amb èter dietílic (10 mL) i es renta amb una dissolució saturada de clorur de sodi (15 mL) i aigua (2×15 mL). La fase orgànica s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El producte s'aïlla del cru de reacció mitjançant microdestil·lació en un forn de boles i s'obté 0.032 g (43% rend.) de 4-*tert*-butilestirè, **30d**, com un oli incolor. El residu es dissol en diclorometà i el catalitzador **5bbc** precipita en el medi per addició d'hexà. D'aquesta manera es recupera el catalitzador quantitativament per filtració (puresa del 95 % segons $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}$; **PM:** 160.26 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.32 (s, 9H), 5.19 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 17.6$ i 10.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 4H); **CG-MS (m/z , %):** 160 ($[\text{M}]^+$, 72), 145 (98), 117 (100), 105 (69), 91 (61), 77 (53).

2.5.5.2.17. Preparació de 4-metoxiestirè, 30i⁹⁵

El producte s'aïlla del cru de reacció mitjançant microdestil·lació en un forn de boles i s'obté 0.019 g (41 % rend.) de 4-metoxiestirè, **30i**, com un oli incolor. El residu es dissol en diclorometà i el catalitzador **5bbc** precipita en el medi per addició d'hexà. D'aquesta manera es

¹²⁵ Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075.

recupera el catalitzador quantitativament per filtració (puresa del 95 % segons $^1\text{H-RMN}$).

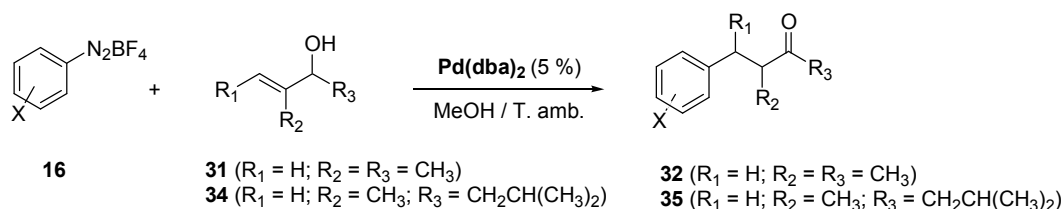
Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$; **PM:** 134.18 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.81 (s, 3H), 5.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 17.6$ i 10.8 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %):** 134 ($[\text{M}]^+$, 100), 119 (89), 91 (96), 65 (63).

2.5.5.2.18. Preparació de 4-metilestirè, **30e**¹¹⁷

El producte s'aïlla del cru de reacció mitjançant microdestil·lació en un forn de boles i s'obté 0.029 g (36 % rend.) de 4-metilestirè, **30e**, com un oli incolor. El residu es dissol en diclorometà i el catalitzador **5bbc** precipita en el medi per addició d'hexà. D'aquesta manera es recupera el catalitzador quantitativament per filtració (puresa del 96 % segons $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** C_9H_{10} ; **PM:** 118.18 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.34 (s, 3H), 5.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 17.6$ i 10.8 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %):** 118 ($[\text{M}]^+$, 100), 91 (58).

2.5.6. Reacció de Mizoroki-Heck amb alcohols al·lílics catalitzada per $\text{Pd}(\text{dba})_2$

2.5.6.1. Alcohols al·lílics secundaris



2.5.6.1.1. Procediment general. Preparació de 3-metil-4-(4-metilfenil)butan-2-ona, **32e**

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.216 g (1.05 mmol) de tetrafluoroborat de *p*-metilbenzendiazoni **16b** i 0.020 g (0,035 mmol) de $\text{Pd}(\text{dba})_2$. A continuació s'hi addicionen 20 mL de metanol i 0.060 mL (0,701 mmol) de 3-metilbut-3-en-2-ol **31**. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i se segueix el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 15.5 hores, es dona per finalitzada la reacció (seguiment per CCP revelant amb àcid fosfomolíbdic). S'addiciona una dissolució saturada de bicarbonat sòdic (15 mL) i la mescla resultant s'extreu amb diclorometà (2×15 mL). Els extractes orgànics es renten amb H_2O (2×15 mL), s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (99/1). S'obtenen 0.074 g (60 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 3-metil-4-(4-metilfenil)butan-2-ona **32e**. **Fórmula molecular:**

$C_{12}H_{16}O$; **PM**: 176.26 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1})**: 2926, 1713, 1515, 1457, 1359, 1163, 1112; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 7.5$ and 13.3Hz, 1H), 2.80 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 6.7$ i 13.3Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 16.6, 21.4, 29.3, 38.9, 49.3, 129.2, 129.5, 136.2, 137.0, 212.9; **CG-MS (m/z , %)**: 176 ($[M]^+$, 38), 161 ($[M-CH_3]^+$, 20), 133 ($[M-COCH_3]^+$, 14), 105 (100), 91 (23), 77 (22), 43 (34). **Anàlisi elemental**: calculat: C, 81.77; H, 9.15; experimental: C, 81.96; H, 9.12.

2.5.6.1.2. Preparació de 4-fenil-3-metilbutan-2-ona, 32a¹²⁶

Oli incolor. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{14}O$; **PM**: 162.23 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1})**: 3028, 2970, 2932, 1713, 1603, 1496, 1454, 1360, 1165, 1109; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.49 (dd, $J = 7.5$ i 13.3Hz, 1H), 2.76 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 6.7$ i 13.3Hz, 1H), 7.06-7.24(m, 5H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 16.7, 29.3, 39.3, 49.2, 126.7, 128.9, 129.4, 140.1, 212.6; **CG-MS (m/z , %)**: 162 ($[M]^+$, 34), 147 ($[M-CH_3]^+$, 25), 119 ($[M-COCH_3]^+$, 16), 91 (100), 65 (17), 43 (48).

2.5.6.1.3. Preparació de 3-metil-4-(4-*tert*-butilfenil)butan-2-ona, 32d¹²⁷

Oli incolor. **Fórmula molecular**: $C_{15}H_{22}O$; **PM**: 218.34 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1})**: 2964, 2871, 1714, 1514, 1460, 1362, 1269, 1163, 1108; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 7.6$ i 13.3Hz, 1H), 2.82 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 6.5$ i 13.3Hz, 1H), 7.04-7.12(m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 16.9, 29.4, 32.0, 35.0, 38.9, 49.4, 125.9, 129.2, 137.1, 149.6, 212.1; **GC-MS (m/z , %)**: 218 ($[M]^+$, 33), 203 ($[M-CH_3]^+$, 100), 147 ($[M-COCH_3]^+$, 69), 131 (42), 117 (36), 91 (30), 57 (32), 43 (41), 5 (85).

2.5.6.1.4. Preparació de 4-(4-fluorofenil)-3-metilbutan-2-ona, 32h

Oli incolor. **Fórmula molecular**: $C_{11}H_{13}FO$; **PM**: 180.22 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1})**: 2971, 2933, 1713, 1604, 1510, 1459, 1361, 1222, 1159, 1098; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 7.3$ i 13.4Hz, 1H), 2.80 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 6.9$ i 13.4Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 16.7, 29.3, 38.4, 49.3, 115.6 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 130.7 (d, $^3J_{CF} = 7.7$ Hz), 135.7 (d, $^4J_{CF} = 3.2$ Hz), 161.9 (d, $^1J_{CF} = 242.6$ Hz), 212.4; **CG-MS (m/z , %)**: 180 ($[M]^+$, 39), 165 ($[M-CH_3]^+$, 44), 137 ($[M-COCH_3]^+$, 21), 109 (100), 83 (23), 43 (89); **Anàlisi elemental**: calculat: C, 73.31; H, 7.27; experimental: C, 72.96; H, 7.62.

¹²⁶ Oi, S.; Moro, M.; Ito, H.; Honma, Y.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91.

¹²⁷ Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synthesis* **1988**, 228.

2.5.6.1.5. Preparació de 3-metil-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona, 32b

Sòlid groc pàl·lid. **Fórmula molecular:** $C_{11}H_{13}O_3N$; **PM:** 207.23 g/mol; **P. f.:** 64 °C; **IR (neat) v (cm^{-1}):** 2971, 2930, 1703, 1602, 1508, 1345, 1319, 1279, 1162, 1109; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.14 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 7.0 i 13.4Hz, 1H), 2.87 (sext, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 7.1 i 13.5Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 17.4, 29.6, 39.0, 49.1, 124.5, 130.6, 147.4, 148.5, 211.9; **GC-MS (m/z, %):** 207 ($[M]^+$, 2), 192 ($[M-CH_3]^+$, 3), 165 (5), 136 (11), 115 (70), 89 (100), 78 (82), 63 (52); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 63.76 ; H, 6.32; N, 6.76; experimental: C, 63.86; H, 6.37; N, 6.71.

2.5.6.1.6. Preparació de 2,5-dimetil-1-fenilhexan-3-ona, 35a

Oli incolor. **Fórmula molecular:** $C_{14}H_{20}O$; **PM:** 204.31 g/mol; **IR (neat) v (cm^{-1}):** 2957, 2930, 2871, 1711, 1604, 1496, 1454, 1366, 1144, 1032; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 0.75 (dd, J = 1.5 i 6.5Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.89-2.27 (m, 3H), 2.45 (dd, J = 7.3 i 13.2 Hz, 1H), 2.74 (sext, J = 6.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 7.0 i 13.2Hz, 1H), 7.02-7.24 (m, 5H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 15.0, 21.1, 21.2, 22.7, 37.5, 46.9, 49.6, 124.7, 126.9, 127.6, 138.4, 212.5; **CG-MS (m/z, %):** 222 ($[M+NH_4]^+$, 100), 205 ($[M+H]^+$, 91), 147 (24), 91 (38), 85 (34); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 82.30; H, 9.87; experimental: C, 82.14; H, 10.36.

2.5.6.1.7. Preparació de 2,5-dimetil-1-(4-metilfenil)hexan-3-ona, 35e

Oli incolor. **Fórmula molecular:** $C_{15}H_{22}O$; **PM:** 218.34 g/mol; **IR (neat) v (cm^{-1}):** 2957, 2930, 2871, 1712, 1515, 1458, 1366, 1035; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 0.84 (d, J = 6.4Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00-2.38 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 7.4 i 13.3 Hz, 1H), 2.77 (sext, J = 7.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.9 i 13.3Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 16.7, 21.4, 23.0, 23.1, 24.5, 38.9, 48.8, 51.4, 129.3, 129.5, 136.0, 137.1, 214.4; **CG-MS (m/z, %):** 218 ($[M]^+$, 61), 161 ($[M-CH_2CH(CH_3)_2]^+$, 64), 133 (70), 117 (36), 105 (100), 85 (92), 77 (31), 57 (84), 41 (51); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 82.52; H, 10.16; experimental: C, 82.65; H, 10.67.

2.5.6.1.8. Preparació de 2,5-dimetil-1-(4-tert-butilfenil)hexan-3-ona, 35d

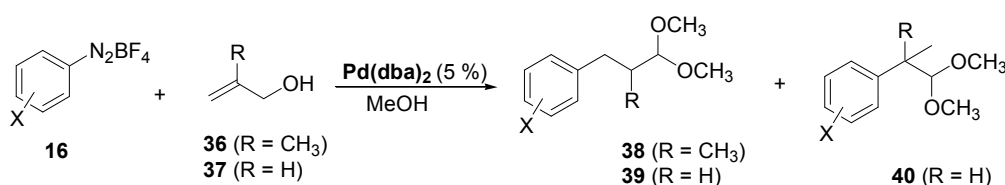
Oli incolor. **Fórmula molecular:** $C_{18}H_{28}O$; **PM:** 260.42 g/mol; **IR (neat) v (cm^{-1}):** 2960, 2870, 1712, 1515, 1460, 1365, 1269, 1109, 1034; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 0.82 (d, J = 6.5Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.98-2.34 (m, 3H), 2.51 (dd, J = 7.3 i 13.2 Hz, 1H), 2.79 (sext, J = 6.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.9 i 13.1Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H); **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 16.8, 22.9, 23.0, 24.5, 31.8, 34.8, 38.9, 48.7, 51.4, 125.7, 129.1, 137.2, 149.4, 214.5; **CG-MS (m/z, %):** 260 ($[M]^+$, 6), 245 ($[M-CH_3]^+$,

14), 203 ($[M-CH_2CH(CH_3)_2]^+$, 8), 175 (9), 159 (6), 147 (36), 131 (12), 117 (31), 91 (22), 85 (48), 57 (100); **Anàlisi elemental**: calculat: C, 83.02; H, 10.84; experimental: C, 83.29; H, 11.04.

2.5.6.1.9. Preparació de 2,5-dimetil-1-(4-fluorofenil)hexan-3-ona, 35h

Oli incolor. **Fórmula molecular**: $C_{14}H_{19}FO$; **PM**: 222.30 g/mol; **IR (neat) ν (cm^{-1})**: 2959, 2872, 1711, 1603, 1510, 1460, 1367, 1223, 1158, 1104, 1036; **1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.99-2.35 (m, 3H), 2.51 (dd, $J = 7.0$ i 13.3Hz, 1H), 2.77 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.3$ i 13.3Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 16.9, 22.9, 23.0, 24.5, 38.5, 48.9, 51.5, 115.5 (d, $^2J_{CF} = 21.0$ Hz), 130.8 (d, $^3J_{CF} = 7.8$ Hz), 136.0 (d, $^4J_{CF} = 3.2$ Hz), 161.9 (d, $^1J_{CF} = 242.1$ Hz), 214.1; **GC-MS (m/z , %)**: 240 ($[M+NH_4]^+$, 100), 223 ($[M+H]^+$, 59), 165 (30), 109 (82), 85 (78); **Anàlisi elemental**: calculat: C, 75.64; H, 8.61; experimental: C, 75.90; H, 8.69.

2.5.6.2. Alcohols al·lílics primaris



2.5.6.2.1. Preparació de 3-fenil-2-metilpropionaldehid dimetil acetal, 38a¹²⁸

Oli incolor. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{18}O_2$; **PM**: 194.27 g/mol; **P. eb.**: 100 °C / 0.75 mmHg; **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2931, 2829, 1453, 1105, 1059, 701, 630; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 9.4$ i 13.4Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 4.5$ i 13.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) 7.08-7.32 (m, 5H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 14.6, 38.5, 38.8, 54.8, 55.0, 109.0, 126.5, 128.9, 129.9, 141.4; **GC-MS (m/z , %)**: 162 ($[M-OCH_3]^+$, 80), 147 ($[M-OCH_3-CH_3]^+$, 56), 131 ($[M-2OCH_3]^+$, 73), 115 (38), 91 (87), 75 (100), 65 (55).

2.5.6.2.2. Preparació de 2-metil-3-(4-nitrofenil)propionaldehid dimetil acetal, 38b

Oli grogós. **Fórmula molecular**: $C_{12}H_{17}NO_4$; **PM**: 239.27 g/mol; **P. eb.**: 145 °C / 0.75 mmHg; **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2916, 2845, 1601, 1519, 1346; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 9.6$ i 13.4Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 4.5$ i 13.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 14.6, 38.4, 38.5, 54.7, 55.3, 108.6, 124.0, 130.5, 146.9, 149.5; **GC-MS (m/z , %)**: 208 ($[M-OCH_3]^+$, 30), 192 ($[M-OCH_3-CH_3]^+$, 20), 136 (19), 115

¹²⁸ Dorsky, J.; Easter Jr., Wm. M. US Patent 2976327 (1961).

(29) 89 (49), 75 (100); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 60.24; H, 7.16; N, 5.85; experimental: C, 60.39; H, 7.38; N, 5.77.

2.5.6.2.3. Preparació de 2-metil-3-(4-metoxifenil)propionaldehid dimetil acetal, 38i

Oli incolor. **Fórmula molecular:** $C_{13}H_{20}O_3$; **PM:** 224.30 g/mol; **P. eb.:** 125 °C / 0.75 mmHg; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2933, 2829, 1611, 1512, 1247, 1041; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 9.2 i 13.4Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 4.6 i 13.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H) 6.82 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6Hz, 2H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 14.3, 37.6, 38.3, 54.5, 54.7, 55.6, 108.7, 114.0, 130.5, 133.0, 158.2; **GC-MS (m/z, %):** 224 ($[M^+]$, 20), 192 ($[M-OCH_3]^+$, 90), 177 (78), 161 (70), 121 (100), 91 (46), 75 (98); **Anàlisi elemental:** calculat: C, 69.61; H, 8.99; experimental: C, 69.52; H, 9.33.

2.5.6.2.4. Preparació de 3-fenilpropionaldehid dimetil acetal, 39a, i 2-fenilpropionaldehid dimetil acetal, 40a¹²⁹

39a: Oli incolor. **Fórmula molecular:** $C_{11}H_{16}O_2$; **PM:** 180.24 g/mol; **P. eb.:** 95-105 °C / 0.75 mmHg; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2930, 2827, 1124, 1056; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.86-1.96 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.36 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.08-7.32 (m, 5H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 31.5, 34.8, 53.4, 104.5, 126.5, 129.0, 142.3; **GC-MS (m/z, %):** 148 ($[M-OCH_3]^+$, 55), 117 ($[M-2OCH_3]^+$, 36), 91 (93), 75 (100), 65 (17).

2.5.6.2.5. Preparació de 3-(4-nitrofenil)propionaldehid dimetil acetal, 39b

Oli grogós. **Fórmula molecular:** $C_{11}H_{15}NO_4$; **PM:** 225.24. g/mol; **P. eb.:** 135 °C / 0.75 mmHg; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2919, 2848, 1601, 1519, 1345, 1124, 1057; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.85-2.00 (m, 2H), 2.79 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 8.15 (d, J = 8.7Hz, 2H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 31.1, 34.0, 53.4, 103.9, 124.1, 129.6, 147.0, 150.0; **GC-MS (m/z, %):** 194 ($[M-OCH_3]^+$, 37), 162 (30), 136 (43), 89 (42), 75 (100). **Anàlisi elemental:** calculat: C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22; experimental: C, 58.75 i 58.76; H, 6.45 i 6.51; N, 5.87 i 5.87.

2.5.6.2.6. Preparació de 2-(4-nitrofenil)propionaldehid dimetil acetal, 40b

Oli grogós. **Fórmula molecular:** $C_{11}H_{15}NO_4$; **PM:** 225.24 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2924, 2831, 1600, 1518, 1344, 1055; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.00-3.22 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.36 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H); 8.15 (d,

¹²⁹ (39a) Hon, Y. S.; Lee, C. F.; Chen, R. J.; Huang, Y. F. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 2829.; (39a i 40a) Shimizu, K.; Hayashi, E.; Hatamachi, T.; Kodama, T.; Kitayama, Y. *Tet. Lett.* **2004**, 45, 5135.

J = 8 Hz, 2H); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.1, 43.7, 54.9, 55.7, 108.7, 124.0, 129.6, 147.3, 151.3; GC-MS (m/z , %): 194 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 48), 115 (22), 103 (26), 75 (100).

2.5.6.2.7. Preparació de 3-(4-metoxifenil)propionaldehid dimetil acetal, 39i, i 2-(4-metoxifenil)propionaldehid dimetil acetal, 40i¹³⁰

39i: Oli incolor. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$; **PM:** 210.27 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2917, 2842, 1611, 1511, 1245, 1126, 1045; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.82-1.97 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.83 (m, 2H); 7.13 (m, 2H); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.1, 34.0, 53.4, 103.9, 124.1, 129.6, 147.0, 150.0; **GC-MS (m/z , %):** 210 ($[\text{M}^+]$, 20), 178 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 82), 147 ($[\text{M}-2\text{OCH}_3]^+$, 78), 121 (100), 91 (48), 75 (79).

¹³⁰ (39i) Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7888.; (40i) Honda, Y.; Sakai, M.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.* **1985**, *8*, 1153.

CAPÍTOL 3. Preparació i caracterització d'estructures
polimacrocícliques i els seus complexos homometàl·lics i
heterometàl·lics. Aplicacions en catàlisi

3.1. Introducció

3.1.1. Química de coordinació de macromolècules

La química de coordinació de macromolècules ha experimentat un gran desenvolupament en els últims anys esdevenint un camp d'investigació capdavanter gràcies, entre altres, a la síntesi i complexació de diferents tipus de macrocicles, com ara èters corona,^{34b} criptands,^{34b} esferands,¹³¹ porfirines¹³² i ftalocianines.¹³³ Molts d'aquests derivats macrocíclics s'han utilitzat, per exemple, com a sensors, com a catalitzadors, com a agents de diagnòstic (*imaging agents*), en funcions de transport o per entendre i mimetitzar les interaccions presents en la naturalesa.^{34b}

Un aspecte que s'ha de destacar és que els macrocicles funcionalitzats capaços de coordinar ions metàl·lics ofereixen la possibilitat de sintetitzar complexos polimetàl·lics amb elevada complexitat estructural. Entre altres aspectes, els complexos metàl·lics polinuclears presenten el potencial de combinar les capacitats dels diferents centres metàl·lics, amb la qual cosa s'obtenen - si ens centrem en el camp de la catàlisi - catalitzadors més efectius. Malgrat això, la preparació de lligands amb dos o més centres de coordinació diferents no és senzilla, i la coordinació de dos ions metàl·lics diferents a lligands idèntics o similars que formen part de la mateixa molècula és un procés difícil. Generalment, s'obtenen barreges de productes la separació dels quals és molt laboriosa. Així doncs, el desenvolupament d'una síntesi controlada de complexos heterometàl·lics és un concepte interessant en la química de coordinació macromolecular.

La síntesi de derivats polimacrocíclics requereix comunament la utilització d'espaiadors com a base per construir l'estructura macromolecular. En aquest context, els sistemes heterocíclics perhalogenats, en els quals tots els àtoms de carboni de l'anell estan enllaçats a un halogen, són de gran utilitat.¹³⁴ A la **Figura 14** se'n mostren dos exemples.

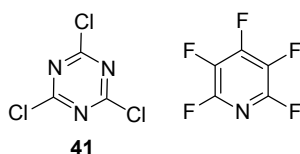


Figura 14

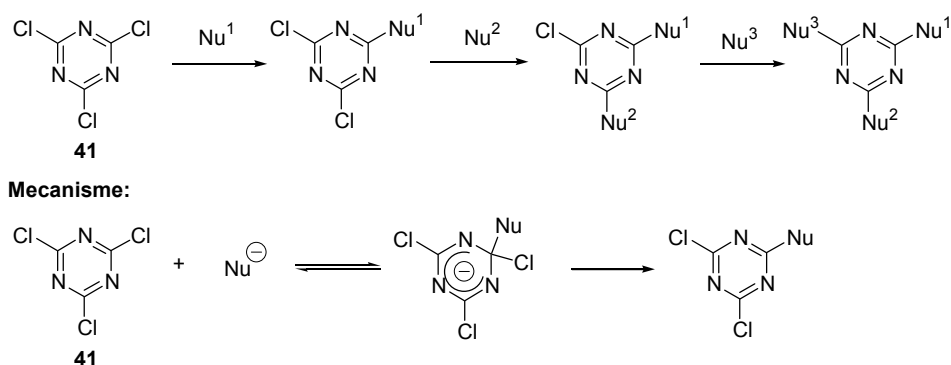
¹³¹ Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 1039.

¹³² *The Porphyrin handbook*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., ed.; Academic Press, San Diego, CA, **2000**.

¹³³ *Phthalocyanines, Properties and Applications*, Leznoff, C. C.; Lever, A. B. P., ed.; VCH, New York, **1989-1996**; vol. 1-4.

¹³⁴ Sandford, G. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1464.

Un dels compostos més utilitzats és la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **41**, que ha permès construir derivats macrocíclics diversos i estructures complexes per substitució nucleofílica aromàtica successiva dels diferents àtoms de clor (**Esquema 47**).¹³⁴ Aquest fet fa possible la preparació de compostos amb tres substituents diferents si els tres nucleòfils elegits són diferents. Cal destacar, però, que després de cada substitució nucleofílica els àtoms de clor restants en l'anell de triazina són menys reactius i es requereixen condicions cada vegada més dràstiques per substituir-los. El reemplaçament dels àtoms de clor per nucleòfils es produeix mitjançant un procés d'addició-eliminació mitjançant complexos de tipus Meisenheimer (**Esquema 47**).



Esquema 47. Substitució seqüencial dels àtoms de clor del derivat triazínic **41**

Un exemple interessant és el publicat recentment per Panza i col·l., en què introdueixen unitats tan diferents com un carborà, un sucre i un aminoàcid en la mateixa molècula (**Figura 15**).¹³⁵ Altres exemples en què s'ha emprat la triclorotriazina **41** com a producte de partida en la preparació de macrocicles i estructures més complexes també es mostren a la **Figura 15**. Anelli i col·l. van ser els primers d'utilitzar aquest derivat triazínic en la preparació de polioxapoliazaheterofans per connexió de dues unitats de triazina amb una, dues o tres cadenes pont.¹³⁶ Més recentment, Lowe i col·l. han publicat la síntesi de derivats macrocíclics basats en anells de triazina espaiats per diverses diamines, amb aplicació com a receptors moleculars.¹³⁷ Posteriorment, Comba i col·l. han descrit la síntesi de complexos homometàl·lics i heterometàl·lics, dinuclears i trinuclears (Ni^{II} i Cu^{II}), tot i que amb rendiments baixos. En aquest cas, però, l'espaiador utilitzat no és la triclorotriazina **41**, sinó la melamina, que conté grups NH_2 en lloc de clors sobre els carbonis de l'anell.¹³⁸ La formació de les corresponents estructures polimacrocícliques es produeix mitjançant una reacció de Mannich. El derivat de triazina **41** també ha estat utilitzat per Simanek i col·l. en la construcció de dendrímers mitjançant

¹³⁵ Ronchi, S.; Prospero, D.; Compostella, F.; Panza, L. *Synlett* **2004**, 1007.

¹³⁶ (a) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 194. (b) Anelli, P. L.; Lunazzi, L.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4197.

¹³⁷ (a) Löwik, D. W. P. M.; Lowe, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1837. (b) Löwik, D. W. P. M.; Lowe, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2825. (c) Yang, X.; Lowe, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1359.

¹³⁸ (a) Comba, P.; Lampeka, Y. D.; Nazarenko, A. Y.; Prikhod'ko, A. I.; Pritzkow, H.; Taraszewska, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1871. (b) Comba, P.; Lampeka, Y. D.; Nazarenko, A. Y.; Prikhod'ko, A. I.; Pritzkow, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1464. (c) Comba, P.; Lampeka, Y. D.; Lötzbeyer, L.; Prikhod'ko, A. I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 34.

reaccions iteratives amb diferents diamines.¹³⁹ Un altre exemple remarcable de Carofiglio i col·l. es basa en la preparació de dímers porfirina-porfirina (complexades amb Zn) amb una unitat de triazina com a pont. Tanmateix, la preparació del trímer, per introducció d'una tercera unitat de porfirina, no va ser possible, a causa de la baixa nucleofília del grup amina contingut en l'anell porfirínic.^{140a}

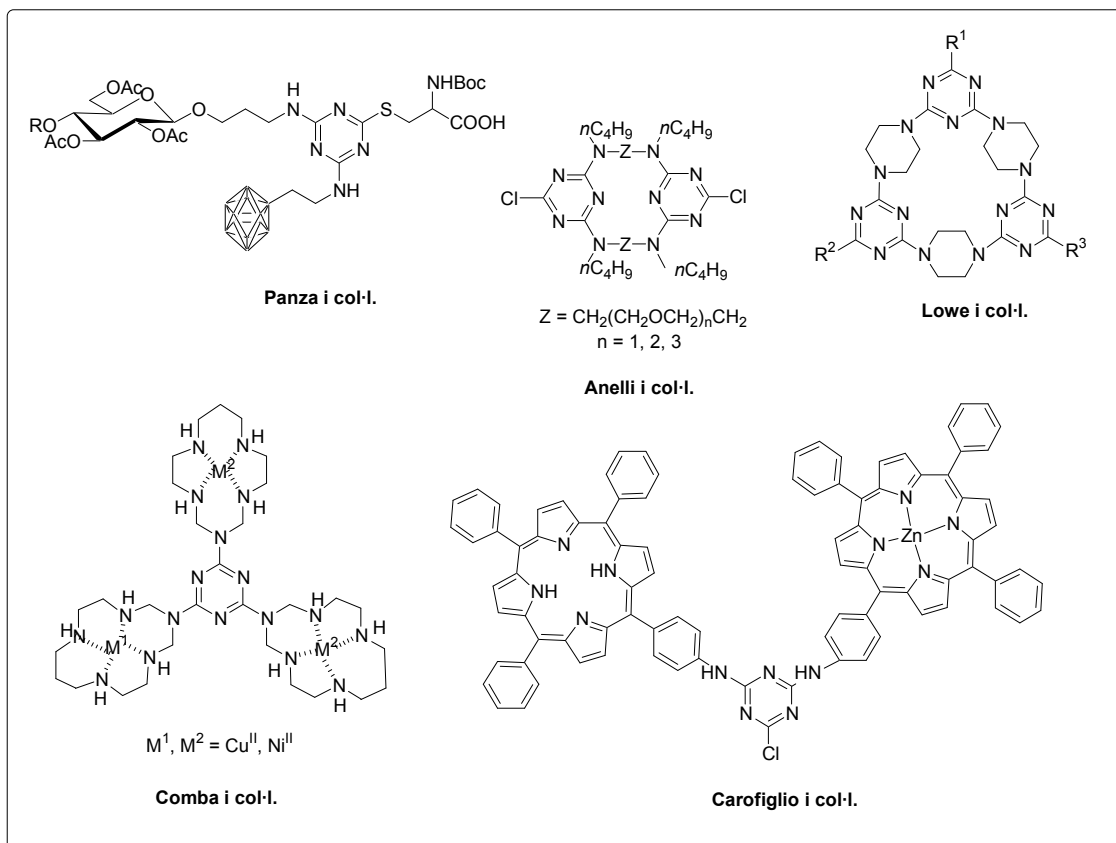


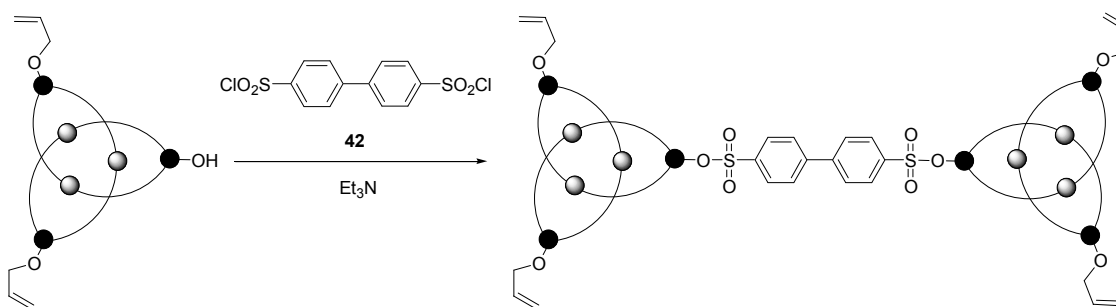
Figura 15. Exemples d'estructures macromoleculares que contenen anells de triazina

Un altre espaiador interessant que s'ha utilitzat per construir derivats macromoleculares és el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42**. En aquest cas, els monòmers s'acoblen a l'espaiador mitjançant una reacció d'acilació sobre els clorurs de sulfonil. Un exemple que s'ha de destacar és la preparació d'estructures amb cadenes entrelligades (*knotans*) lineals, ramificades i cícliques, publicada per Vögtle i col·l.¹⁴¹ A l'**Esquema 48** es mostra un exemple de dímer lineal. Mitjançant la desprotecció selectiva dels grups al·lílics i la reacció posterior amb noves unitats d'espaiador i monòmer és possible el creixement de l'estructura.

¹³⁹ (a) Steffensen, M. B.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2359. (b) Steffensen, M. B.; Simanek, E. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5178.

¹⁴⁰ (a) Carofiglio, T.; Varotto, A.; Tonellato, U. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8121. (b) Per a un exemple similar emprant ftalocianines, veure: Ceyhan, T.; Korkmaz, M.; Kutluay, R.; Bekaroglu, O. *J. Porphyrins and Phthalocyanines* **2004**, *8*, 1383.

¹⁴¹ (a) Lukin, O.; Recker, J.; Böhmer, A.; Müller, W. M.; Kubota, T.; Okamoto, Y.; Nieger, M.; Fröhlich, R.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 442. (b) Lukin, O.; Kubota, T.; Okamoto, Y.; Kaufmann, A.; Vögtle, F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2804.



Esquema 48. Estructura dimèrica preparada utilitzant el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42**

3.1.2. Determinació estructural de compostos macromoleculars

La química macromolecular presenta una elevada complexitat estructural, cosa que dificulta sovint la determinació de l'estructura dels compostos sintetitzats mitjançant tècniques habituals. Aquesta problemàtica s'accentua quan es tracta d'estructures construïdes per repetició d'unitats monomèriques, ja que mitjançant RMN no és possible determinar el nombre d'unitats de monòmer que les constitueixen. En aquests casos, són molt útils les tècniques d'espectrometria de masses, i concretament, les que impliquen una ionització en condicions suaus (ESI-MS, MALDI-TOF-MS, LSI-MS), ja que eviten la fragmentació i permeten observar el pic molecular de la majoria de compostos.¹⁴²

3.1.2.1. Espectrometria de masses

L'espectrometria de masses és una de les tècniques analítiques instrumentals més antigues. En els primers anys d'aquesta espectrometria, el nombre de compostos que es podia analitzar quedava limitat per les severes condicions de temperatura en què es produïa la ionització i per la volatilitat requerida dels compostos a analitzar. Com a resultat de la necessitat de desenvolupar una tècnica que permetés un ampli rang de compostos a analitzar, a mitjans dels anys vuitanta, Fenn i col·l.¹⁴³ van aplicar la ionització per *electrosprai* (ESI) a l'espectrometria de masses. La tècnica de l'*electrosprai* consisteix a transferir ions presents en solució a la fase gas. La importància de la tècnica resultant, ESI-MS (*ElectroSpray Ionization – Mass Spectrometry*), rau en la possibilitat d'ionitzar substrats altament polars i no volàtils. El gran valor d'aquesta tècnica en l'estudi de macromolècules biològiques va ser reconegut amb el premi Nobel de Química l'any 2002 per al seu descobridor, J. B. Fenn.

¹⁴² Monografies sobre espectrometria de masses: (a) *Electrospray Ionization Mass Spectrometry; Fundamentals, Instrumentation and Applications*. Ed.: Cole, R. B.; Wiley-Interscience, New York, **1997**. (b) Willoughby, R.; Sheehan, E.; Mitrovich, S. *A Global View of LC/MS*, Global View Publishing, Pittsburgh, **1998**. (c) De Hoffmann, E.; Stroobant, V. *Mass Spectrometry. Principles and Applications*. John Wiley & Sons, LTD, Chichester, **2003**.

¹⁴³ (a) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science*, **1989**, *246*, 64. (b) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, *9*, 37.

La ionització per electrosprai (ESI) consisteix a passar una solució de l'analit a través d'un capil·lar metàl·lic (*insert*) al qual s'aplica un potencial alt (típicament entre 3 kV i 5 kV). L'efecte de l'intens camp elèctric generat fa que la solució surti del capil·lar generant un esprai (boira de gotes altament carregades) que, a través d'una zona de gradient de potencial i de pressió (*cone*), arriba a l'analitzador de masses. En aquesta transició cap a l'analitzador, la mida de les gotes es va reduint mitjançant processos d'evaporació del dissolvent i/o subdivisió de les gotes, a causa de la gran densitat de càrrega que tenen. A mesura que les gotes carregades es fan petites, són transferides a la fase gas. D'aquesta manera s'obtenen ions completament desolvatats que, finalment, entren a l'analitzador de masses.

La tècnica d'ionització suau MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*) es basa en la utilització d'una matriu sòlida que es barreja amb l'analit. L'efecte de la matriu consisteix a absorbir la major part de l'energia incident, minimitzant el dany sobre la mostra, i incrementar l'eficiència de la transferència energètica del làser a l'analit. Per a compostos de pes molecular baix (per sota de 500 g/mol) els espectres MALDI-TOF sovint són complicats, a causa de la presència d'ions de la matriu, fent difícil l'anàlisi de les molècules. Alguns compostos poden ser ionitzats en absència de matriu, però els senyals obtinguts són menys intensos i la ionització requereix una potència làser més alta.

La LSI-MS (*Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry*) és una tècnica d'ionització en què la mostra es dissol en una matriu líquida no volàtil. A la pràctica, la matriu més utilitzada és el glicerol. Es tracta d'una tècnica en què es bombardeja la mostra amb rajos d'ions suficientment energètics per causar danys a nivell de superfície, generant-se els ions que seran accelerats cap a l'analitzador.

Malgrat els avantatges que presenta l'espectrometria de masses, cal considerar que no tots els compostos resisteixen una ionització suau sense fragmentar-se, i no tots els compostos metàl·lics són estables com a ions en dissolució per poder fer la mesura.

3.1.2.2. Estudis de difusió mitjançant espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear. PGSE-RMN

La mesura de coeficients de difusió translacionals per RMN és actualment un mètode complementari o alternatiu a l'espectrometria de masses, quan aquesta no és aplicable.¹⁴⁴ La tècnica, coneguda com a PGSE (*Pulse Gradients Spin Echo*),¹⁴⁵ permet determinar la mida molecular dels compostos en solució. En general, mitjançant l'estudi de les propietats translacionals de les molècules es pot determinar el seu coeficient de difusió (D), i s'obté així informació sobre la mida molecular. Les impureses no són problemàtiques, ja que s'avaluen

¹⁴⁴ Per a una revisió, veure: Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520.

¹⁴⁵ (a) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1997**, *9*, 299. (b) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197.

pics individualment. Per aquest mateix motiu, es poden analitzar mescles de compostos, fins i tot isòmers, només cal que cadascun dels compostos presenti algun senyal aïllat identificable.

En els experiments PGSE la caiguda de la intensitat de senyal de cada compost en una sèrie d'espectres 1D pot relacionar-se amb el coeficient de difusió mitjançant l'equació de Stejskal-Tanner (**Equació 1**).¹⁴⁶

$$\ln \frac{I}{I_0} = -(\gamma\delta)^2 G^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D \quad (1)$$

on I és la intensitat d'un senyal en un experiment determinat, I_0 és la intensitat del senyal en un experiment enregistrat sense gradients, γ és la constant giromagnètica del nucli estudiat (normalment protó), δ és la duració del gradient de camp magnètic, G és la intensitat del gradient emprada en cada experiment, Δ és el temps de difusió i D és el coeficient de difusió.

El valor del coeficient de difusió s'obté, generalment i de forma directa, mesurant el pendent de la recta en la relació lineal anterior. El coeficient de difusió es pot relacionar amb la mida molecular d'acord amb l'equació de Stokes-Einstein (**Equació 2**). Aquesta equació assumeix que la molècula que difon és esfèrica amb un cert radi hidrodinàmic (r_H), que correspon al radi efectiu de la molècula més el dissolvent unit a ella.

$$D = \frac{KT}{6\Pi\eta r_H} \quad (2)$$

on K és la constant de Boltzmann, T és la temperatura i η és la viscositat del dissolvent emprat. D'aquesta manera, si el coeficient de difusió és gran, el moviment de la molècula és més ràpid i, per tant, el seu radi és menor.

Tradicionalment, aquesta tècnica s'ha utilitzat en la determinació del coeficient de difusió d'una gran varietat de compostos de pes molecular variable, per exemple polímers, però no ha estat fins fa poc que ha començat a esdevenir una eina poderosa en química organometàl·lica.^{144,147} Entre altres aplicacions, ha aportat evidència de la formació de parells iònics en solució,^{147c-j} de la formació d'agregats^{147k} o de la determinació de la mida molecular d'estructures

¹⁴⁶ Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 282.

¹⁴⁷ Per a revisions, veure: (a) Pregosin, P. S.; Anil Kumar, P. G.; Fernández, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2977. (b) Valentini, M.; Rüegger, H.; Pregosin, P. S.; *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2833. Per a exemples concrets, veure: (c) Mo, H.; Pochapsky, T. C. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 4485. (d) Zuccaccia, C.; Bellachioma, G.; Cardaci, G.; Macchioni, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 4663. (e) Anil Kumar, P. G.; Pregosin, P. S.; Goicoechea, J. M.; Whittlesey, M. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 2956. (f) Macchioni, A.; Romani, A.; Zuccaccia, C.; Guglielmetti, G.; Querci, C. *Organometallics* **2003**, *22*, 1526. (g) Martínez-Viviente, E.; Pregosin, P. S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2209. (h) Zuccaccia, D.; Sabatini, S.; Bellachioma, G.; Cardaci, G.; Clot, E.; Macchioni, A. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5465. (i) Beck, S.; Geyer, A.; Brintzinger, H.-H. *Chem. Commun.* **1999**, 2477. (j) Stahl, N. G.; Zuccaccia, C.; Jensen, T. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5256. (k) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228. (l) Olenyuk, B.; Levin, M. D.; Whiteford, J. A.; Shield, J. E.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10434. (m) Valentini, M.; Pregosin, P. S.; Rüegger, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2551. (n) Ribas, X.; Dias, J. C.; Morgado, J.; Wurst, K.; Almeida, M.; Parella, T.; Veciana, J.; Rovira, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4049.

complexes.^{147l-n} En aquest sentit, aquesta tècnica és molt útil quan es treballa amb compostos similars formats per repetició d'una mateixa unitat, com per exemple compostos oligomèrics o dendrímèrics, ja que ens permet determinar-ne la mida molecular i, per tant, l'estat de creixement. A tall d'exemple, Pregosin i col·l. han aplicat la PGSE-RMN a l'estudi dels dendrímèrics ferrocènics que es mostren a la **Figura 16**.^{147m}

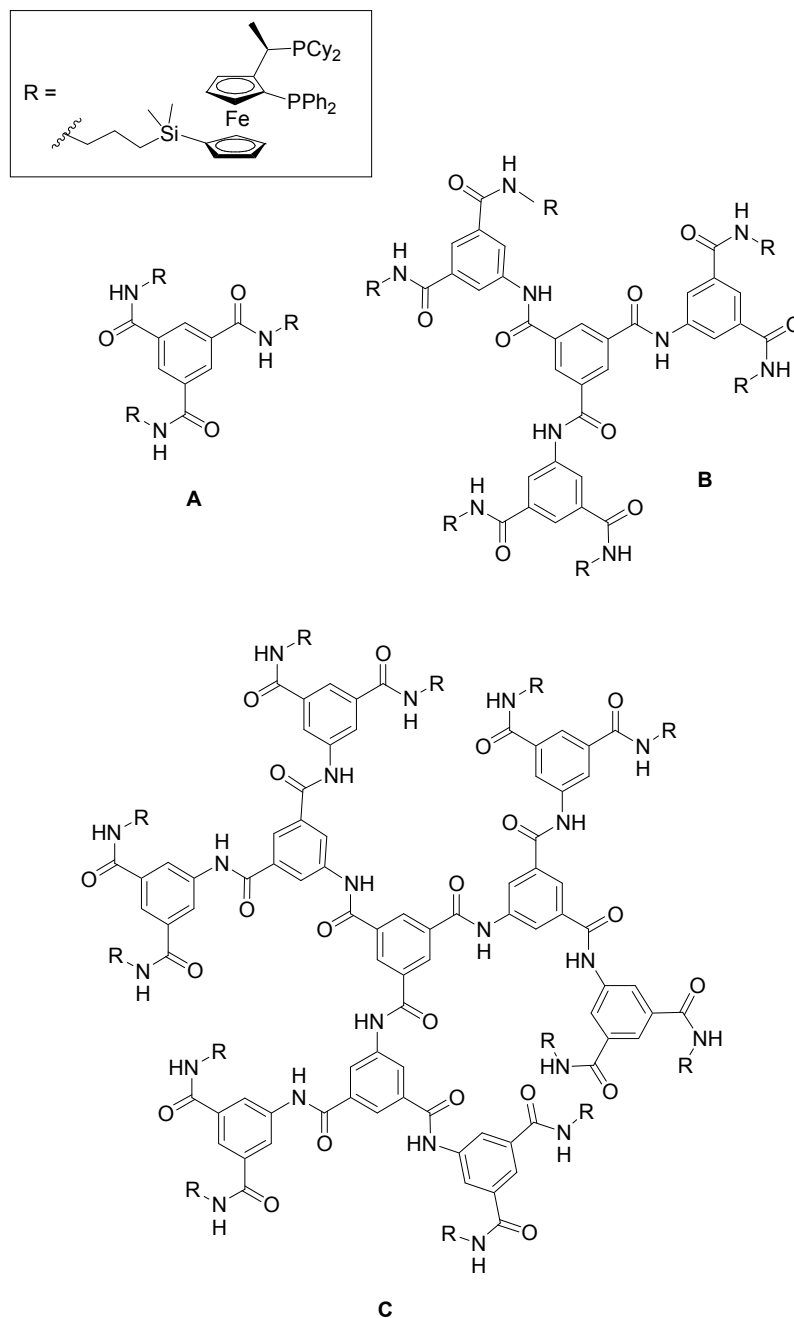
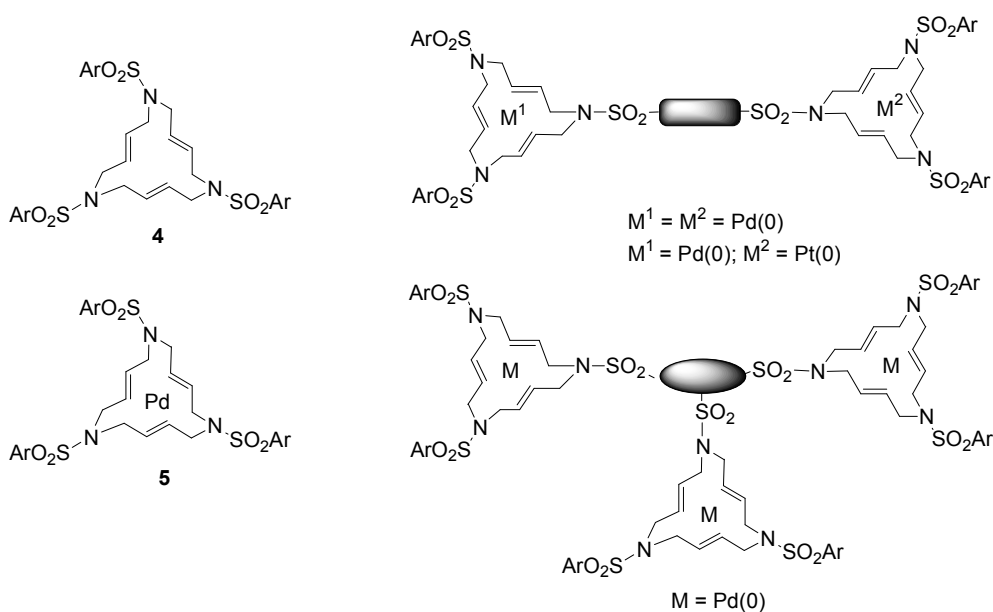


Figura 16. Dendrímèrics de ferrocè estudiats mitjançant PGSE-RMN

3.2. Objectius

L'eficàcia dels complexos macrocíclics de Pd(0) de tipus **5** com a catalitzadors en reaccions de formació d'enllaços C-C s'ha comentat en els capítols anteriors. Per altra banda, en la introducció s'ha vist que la combinació de diferents entitats metàl·liques en una mateixa estructura macromolecular pot suposar una millora en l'activitat catalítica del compost. Així doncs, l'objectiu que ens vam plantejar en aquest capítol va ser, en primer lloc, la preparació i caracterització de lligands polimacrocíclics contenint diferents unitats de triazamacrocicles **4**. Un cop preparades aquestes macromolècules amb diferents llocs de coordinació, ens vam proposar estudiar-ne la complexació amb metalls de transició, per preparar compostos tant homometàl·lics com heterometàl·lics (**Esquema 49**), així com la seva determinació estructural.



Esquema 49

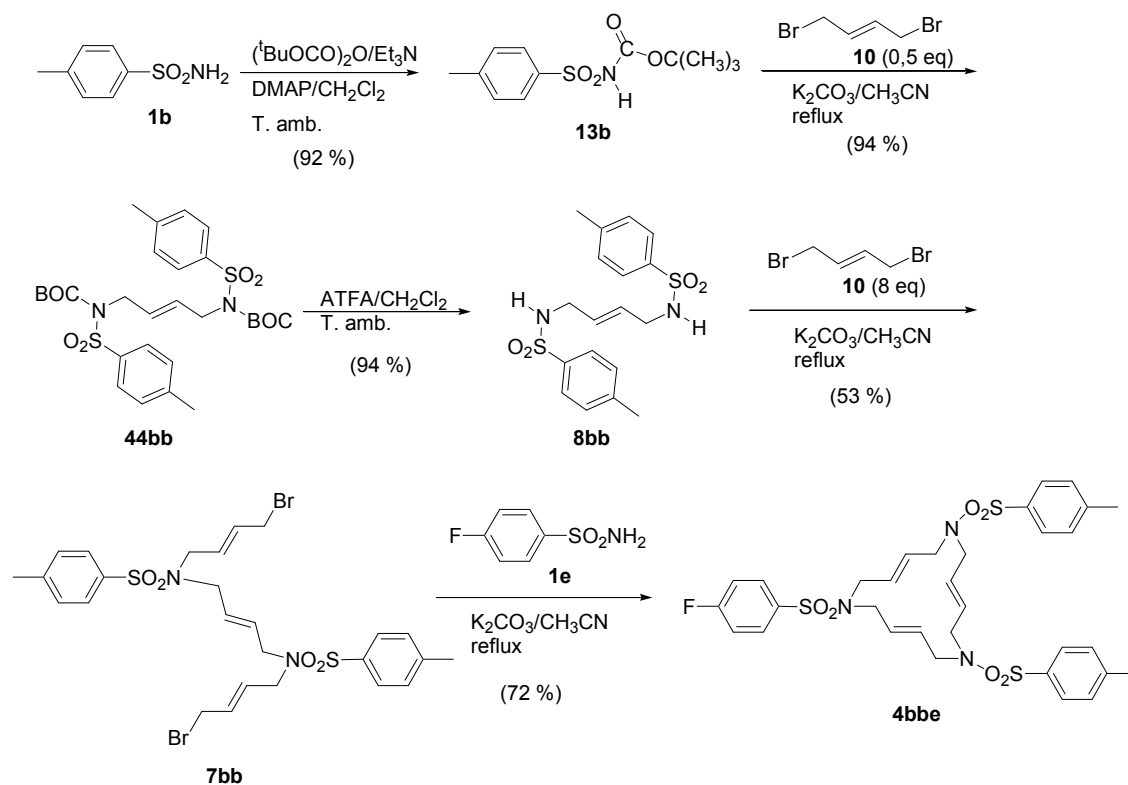
Finalment, ens vam plantejar estudiar l'activitat catalítica dels complexos polinuclears de Pd(0) en reaccions de formació d'enllaços C-C, fent un èmfasi especial en la seva recuperació i reutilització.

3.3. Resultats i discussió

Per preparar els derivats polimacrocíclics, es va decidir assajar com a espaiadors el derivat triazínic **41** i el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42**, que permetrien introduir tres i dues unitats triazamacrocíclics, respectivament. Primerament, però, calia sintetitzar un derivat macrocíclic que contingués un grup nucleofílic en l'estructura, capaç de reaccionar amb els dos espaiadors.

Tal com s'ha comentat en la introducció general, una de les sulfonamides que s'han introduït en els macrocicles per poder dur a terme modificacions estructurals posteriors és la 4-fluorofenil sulfonamida **1e**.^{42a} En aquest sentit, mitjançant la substitució nucleofílica aromàtica de l'àtom de

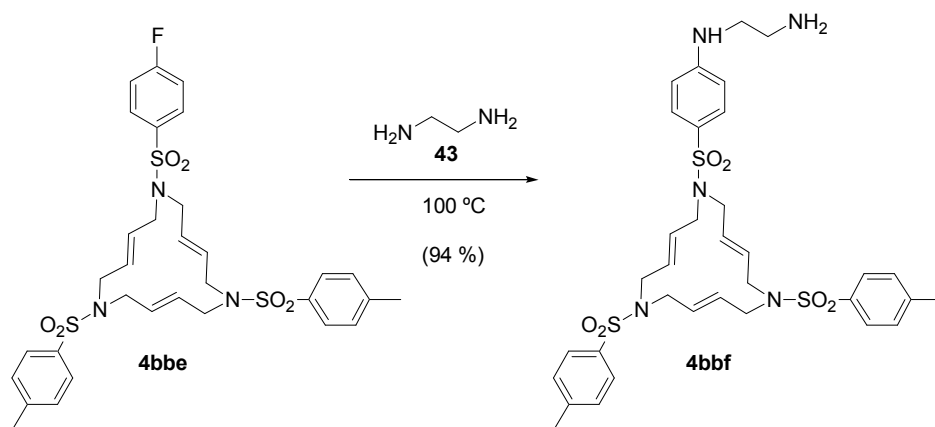
fluor amb 1,2-etilendiamina, **43**, es podria obtenir un macrocicle que contingues un grup amino terminal nucleofílic. Així doncs, per obtenir el macrocicle desitjat, primerament es va sintetitzar el macrocicle **4bbe** ($\text{Ar}^1 = 4\text{-metilfenil}$; $\text{Ar}^2 = 4\text{-fluorofenil}$), mitjançant una de les rutes descrites anteriorment,⁴¹ que es mostra a l'**Esquema 50**.



Esquema 50. Preparació del macrocicle **4bbe**

La síntesi s'inicia amb la protecció de la 4-metilfenilsulfonamida **1b** amb el grup *tert*-butiloxicarbonil,¹⁰⁰ com s'ha vist anteriorment (**Esquema 42**). En el pas següent, es fan reaccionar dos equivalents de la sulfonamida protegida **13b** amb mig equivalent de *trans*-1,4-dibromo-2-butè **10**, en el si d'acetonitril i en presència de carbonat potàssic. D'aquesta manera, s'obté el derivat **44bb** amb un 94 % de rendiment. El compost **44bb** es desprotegeix emprant àcid trifluoroacètic i diclorometà (1:1, v/v) a temperatura ambient, i s'obté el derivat **8bb** amb un 94 % de rendiment. Seguidament, es fa reaccionar el compost **8bb** amb un gran excés de **10** per al·lilar els dos grups sulfonamida i obtenir així el derivat **7bb**. El darrer pas de reacció, és a dir, la reacció de ciclació, va consistir en la reacció 1 a 1 entre **7bb** i la 4-fluorofenilsulfonamida **1e**, en presència de carbonat potàssic i en el si d'acetonitril a reflux. El macrocicle objectiu, **4bbe**, es va obtenir amb un 72 % de rendiment.

Un cop preparat el macrocicle **4bbe**, es va dur a terme la substitució nucleofílica aromàtica escalfant aquest compost a 100 °C amb un excés d'etilendiamina, **43** (**Esquema 51**). D'aquesta manera, l'aminomacrocicle **4bbf** ($\text{Ar}^1 = 4\text{-metilfenil}$; $\text{Ar}^2 = 4\text{-(2-aminoetilamino)fenil}$) es va obtenir amb un 94 % de rendiment. El rendiment global de sis passos va ser del 29 %.



Esquema 51. Preparació de l'aminomacrocycle **4bbf**

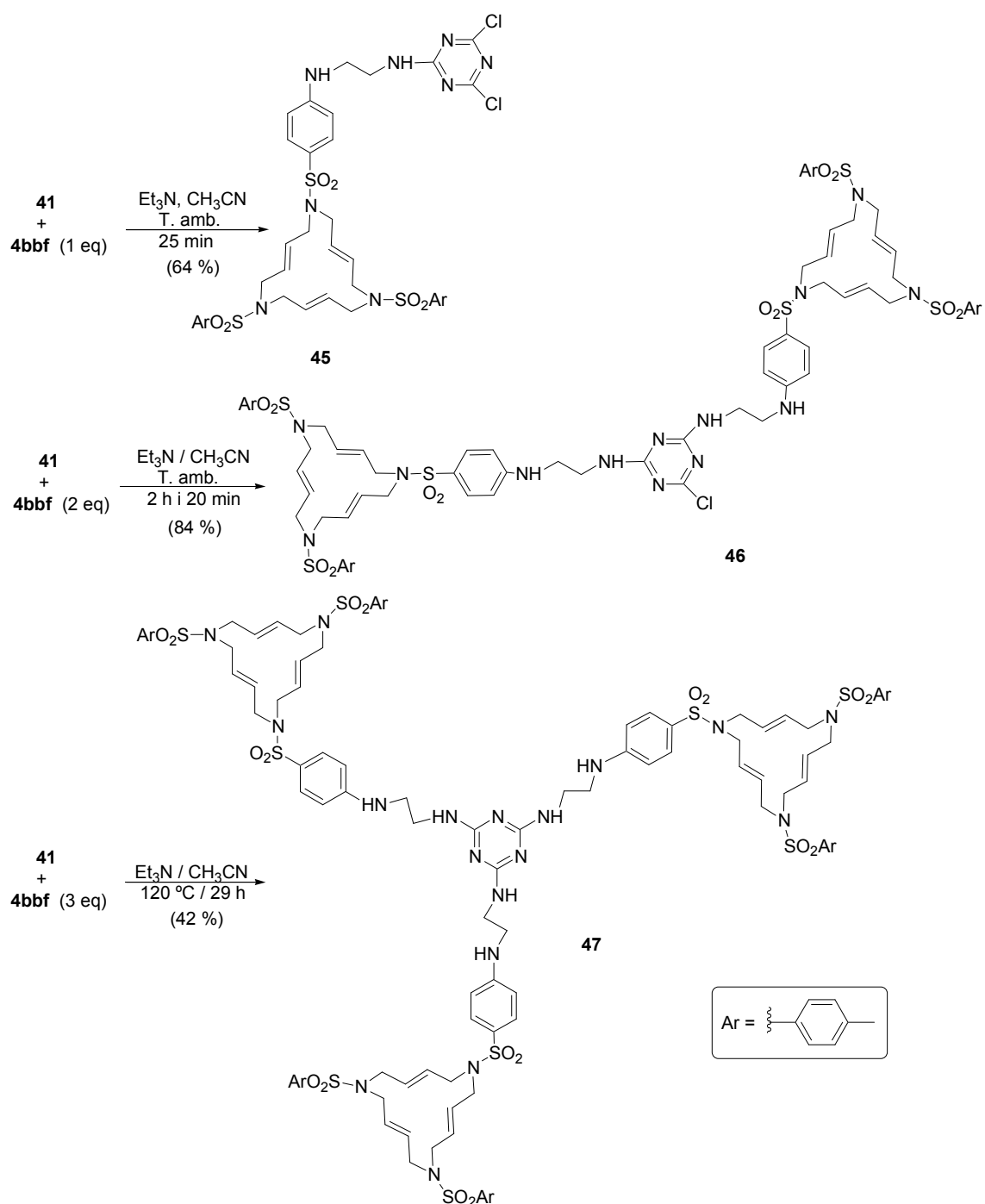
A continuació, ens vam plantejar la síntesi dels derivats polimacrocíclics per reacció de **4bbf** amb els espaiadors escollits.

3.3.1. Utilització de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **41** com a espaiador

3.3.1.1. Preparació dels lligands polimacrocíclics

La introducció dels anells macrocíclics sobre el derivat triazínic **41** es podia plantejar de dues maneres diferents. Per una banda, els derivats monomacrocíclic, bismacrocíclic i trismacrocíclic es podien obtenir per reacció directa d'un equivalent de triazina amb un, dos i tres equivalents de **4bbf**, respectivament. Ara bé, també es podia pensar a reemplaçar seqüencialment cada àtom de clor de la triazina, i obtenir el derivat trismacrocíclic a partir del bismacrocíclic, i aquest a partir del monomacrocíclic.

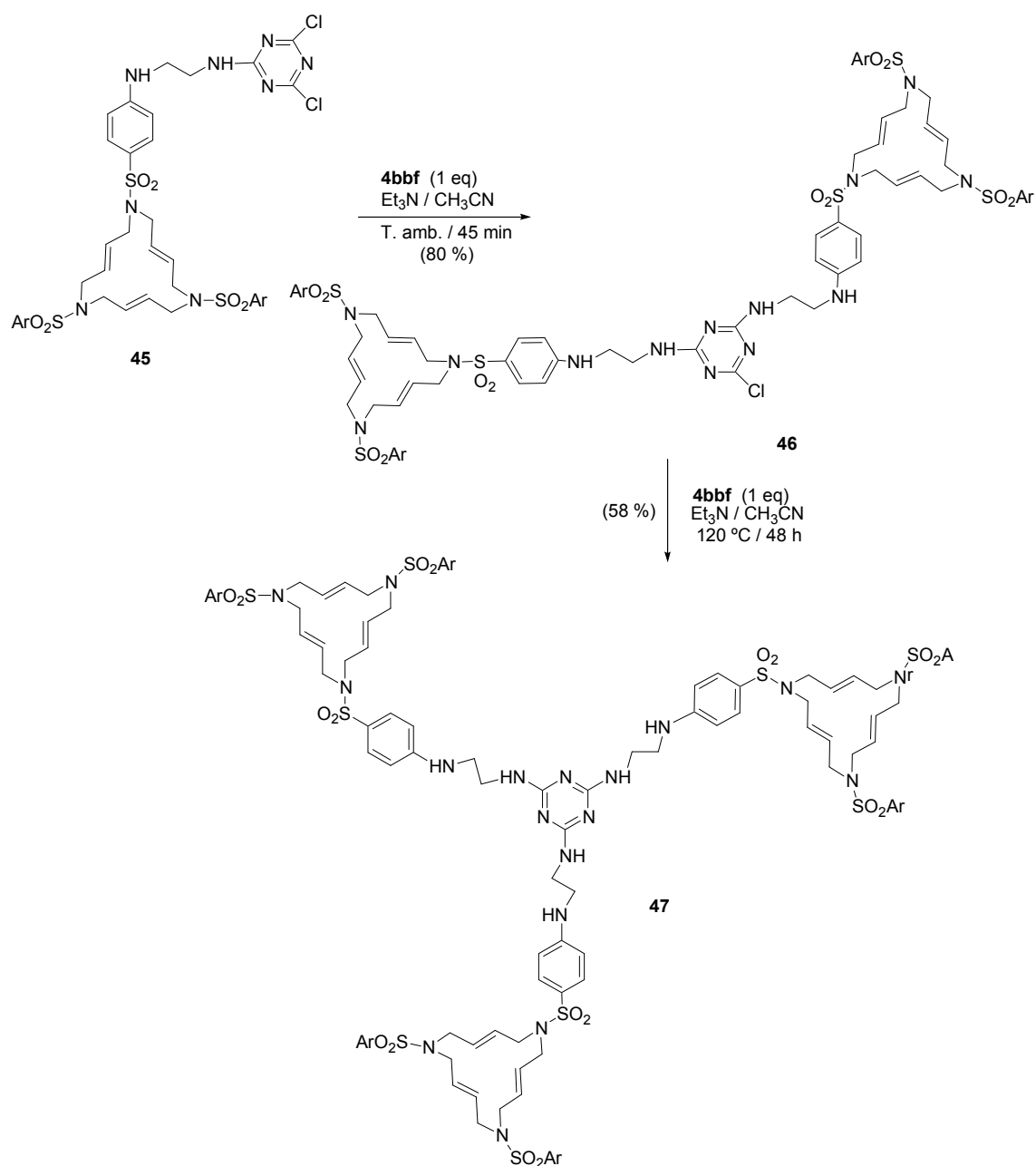
En primer lloc, es va assajar la síntesi directa. Els resultats obtinguts es mostren a l'**Esquema 52**. Es pot veure que els derivats monomacrocíclic **45**, bismacrocíclic **46** i trismacrocíclic **47** es van poder preparar satisfactòriament, i amb rendiments de moderats a bons, per reacció de la triclorotriazina **41** amb un, dos i tres equivalents, respectivament, de **4bbf**. Les condicions de reacció van implicar la presència de trietilamina com a base en el si d'acetonitril. Cal destacar que, com calia esperar, es requerien condicions de reacció més dràstiques de temperatura i temps de reacció com més unitats macrocíclics es volia introduir. Així doncs, mentre que els dos primers àtoms de clor es van poder reemplaçar a temperatura ambient, únicament incrementant el temps de reacció, la introducció d'una tercera unitat macrocíclica va requerir llargs temps de reacció i una temperatura de 120 °C. Els tres compostos es van poder purificar fàcilment per cromatografia en columna.



Esquema 52. Síntesi de polímacrocíclics derivats de la triazina¹⁴⁸

Un cop vist que la triclortriazina **41** presentava diferències de reactivitat significatives dels tres enllaços C-Cl, ens vam plantejar la síntesi seqüencial corresponent, emprant les condicions experimentals determinades en la síntesi directa. D'aquesta manera, com es mostra a l'**Esquema 53**, el derivat trismacrocíclic **47** es va poder obtenir a partir de **46**, i el derivat bismacrocíclic **46** a partir de **45**, per introducció d'un equivalent del monòmer **4bbf** en cada pas.

¹⁴⁸ Per simplificar les estructures, el grup 4-metilfenil s'indicarà com a *Ar* al llarg de tot el capítol.



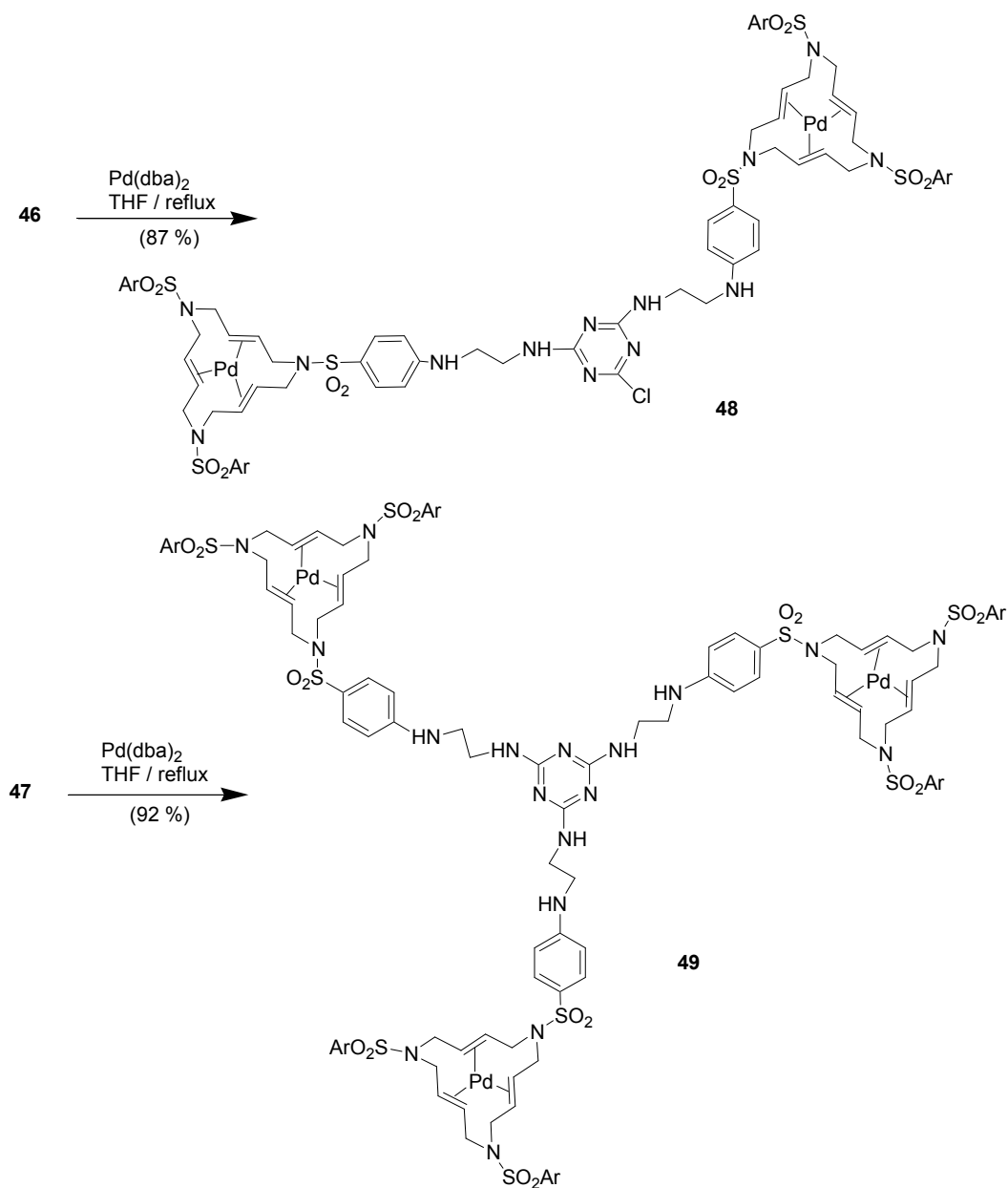
Esquema 53. Síntesi seqüencial del trisacrocicle **47**

3.3.1.2. Complexació dels lligands polimacrocíclics **46** i **47** amb metalls de transició

Un cop preparats els derivats polimacrocíclics **46** i **47**, ens vam plantejar d'estudiar-ne la complexació amb metalls de transició.

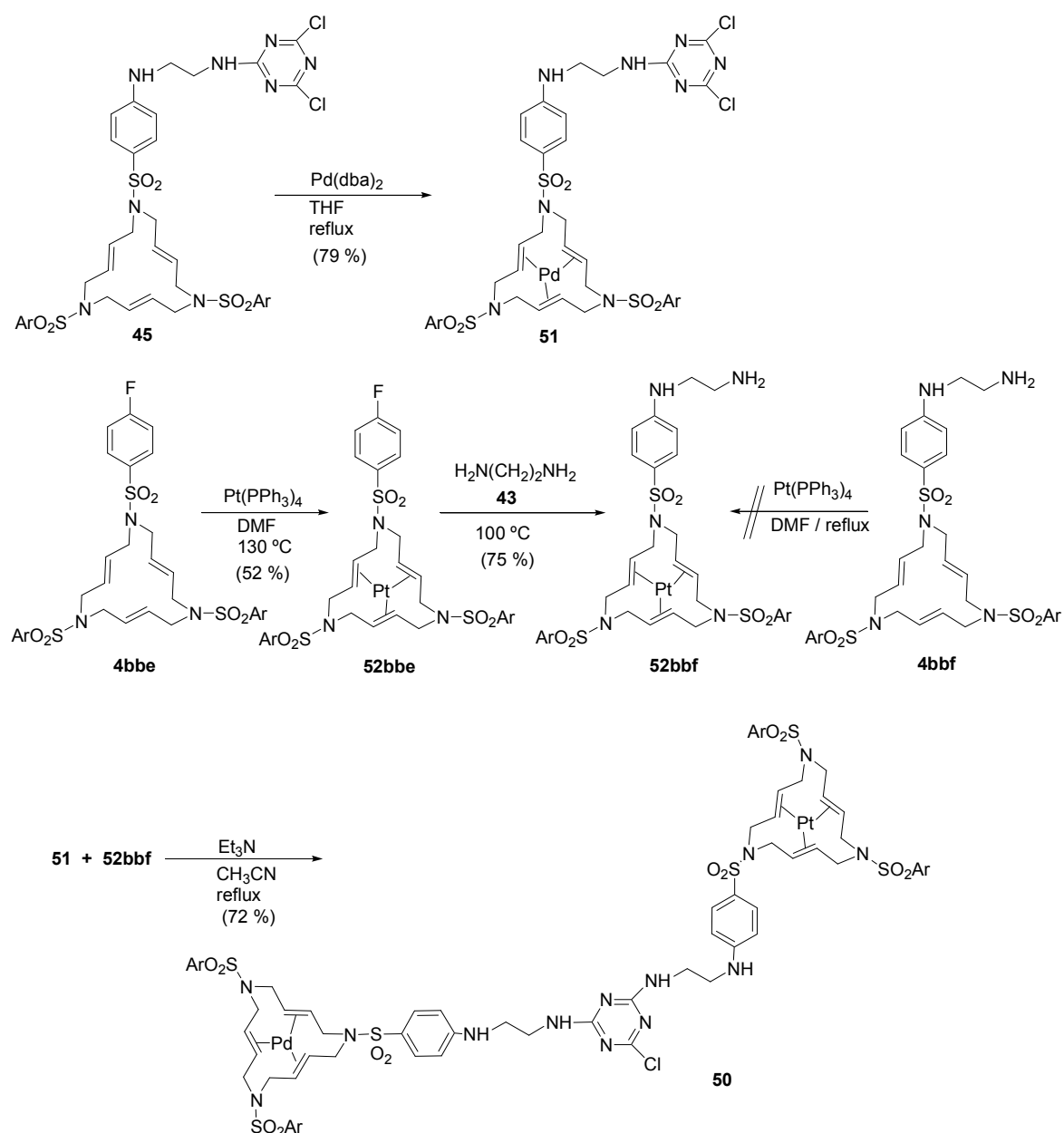
En primer lloc, es van sintetitzar els corresponents compostos homometàl·lics de Pd(0) per reacció dels lligands amb bis(dibenzilidenacetona)pal·ladi(0) com a font de pal·ladi, en el si de THF a reflux. Tal com es mostra a l'**Esquema 54**, es van obtenir com a únics productes de

reacció els complexos homobimetàl·lic **48** i homotrimetàl·lic **49** en rendiments excel·lents i amb totes les unitats macrocícliques complexades.



Esquema 54. Síntesi de complexos homometàl·lics de Pd(0).

La preparació del compost heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **50** no va ser tan senzilla. La seva síntesi es mostra a l'**Esquema 55**. En primer lloc, es va preparar el complex de Pd(0) **51** per reacció del macrocicle **45** amb $\text{Pd}(\text{dba})_2$, obtenint-se amb un 79 % de rendiment. Llavors el que calia era obtenir el complex de Pt(0) del lligand macrocíclic **4bbf**, per fer-lo reaccionar, un cop sintetitzat, amb el derivat triazínic **51** i així obtenir el complex heterobimetàl·lic corresponent.



Esquema 55. Síntesi del complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **50**

Tanmateix, la síntesi del complex **52bbf** no va ser senzilla. Els intents de complexació del lligand **4bbf** amb $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ en el si de DMF a reflux no van tenir èxit.¹⁴⁹ Com a alternativa, es va pensar a introduir el Pt(0) en el lligand **4bbe**, que no conté grups amino, i dur a terme posteriorment sobre aquest la substitució nucleofílica amb etilendiamina. D'aquesta manera, per reacció del macrocicle **4bbe** amb $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ en el si de DMF a $130\text{ }^\circ\text{C}$, es va poder obtenir el complex de Pt(0) **52bbe** amb un 52 % de rendiment, després de quatre dies de reacció. Un

¹⁴⁹ En la complexació dels lligands de tipus **4** amb $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ s'estableix una competència entre els lligands trifenilfosfina i el macrocicle pel Pt(0), que a mesura que les fosfines es van oxidant i van perdent la seva capacitat coordinant es decanta cap a la presència exclusiva del complex **52**. Per al lligand **4bbf**, es creu que els grups amino de la cadena d'etilendiamina competeixen amb les olefines de l'anell per la coordinació del platí.

cop preparat aquest compost, es va fer reaccionar amb etilendiamina a 100 °C i es va produir la substitució nucleofílica, obtenint-se el complex macrocíclic de Pt(0) **52bbf** amb un 75 % de rendiment. Cal destacar que és la primera vegada que es du a terme una reacció química que modifiqui l'estructura dels nostres complexos. En aquest cas concret, el complex resisteix les dràstiques condicions de reacció (etilendiamina com a dissolvent i a 100 °C) sense produir-se descomplexació.

Un cop preparats els complexos monometàl·lics de Pd(0) **51** i Pt(0) **52bbf**, la síntesi del complex heterobimetàl·lic va consistir en la reacció d'ambdós en relació estequiomètrica, en presència de trietilamina i acetonitril a reflux. El complex heterobimetàl·lic **50** es va obtenir amb un 72 % de rendiment i no es va observar descomplexació de cap dels dos metalls.

3.3.2. Anàlisi estructural dels derivats macrocíclics triazínics

3.3.2.1. Lligands macrocíclics triazínics **45**, **46** i **47**

La determinació estructural dels lligands sintetitzats no va ser senzilla. Els lligands monomacrocíclic **45**, bismacrocíclic **46** i trismacrocíclic **47** presenten espectres de RMN molt similars als descrits pels macrocicles individuals de tipus **4**,⁴¹ de manera que és complicat determinar el nombre d'unitats macrocícliques presents en cada compost. Com a exemple, a la **Figura 17** es mostren els espectres de ¹H-RMN del lligand bismacrocíclic **46** i del lligand trismacrocíclic **47**. Els espectres, enregistrats en CDCl₃, presenten dos senyals amples: a 3.50-3.75 ppm corresponent als grups metilè (CH₂) interns, i a 5.53-5.57 ppm corresponent als protons olefínics (CH) dels macrocicles, respectivament. Els espectres presenten també dos senyals amples al voltant de 3.30 i 3.60 ppm, corresponents als quatre protons metilènics (CH₂) de les unitats d'etilendiamina.

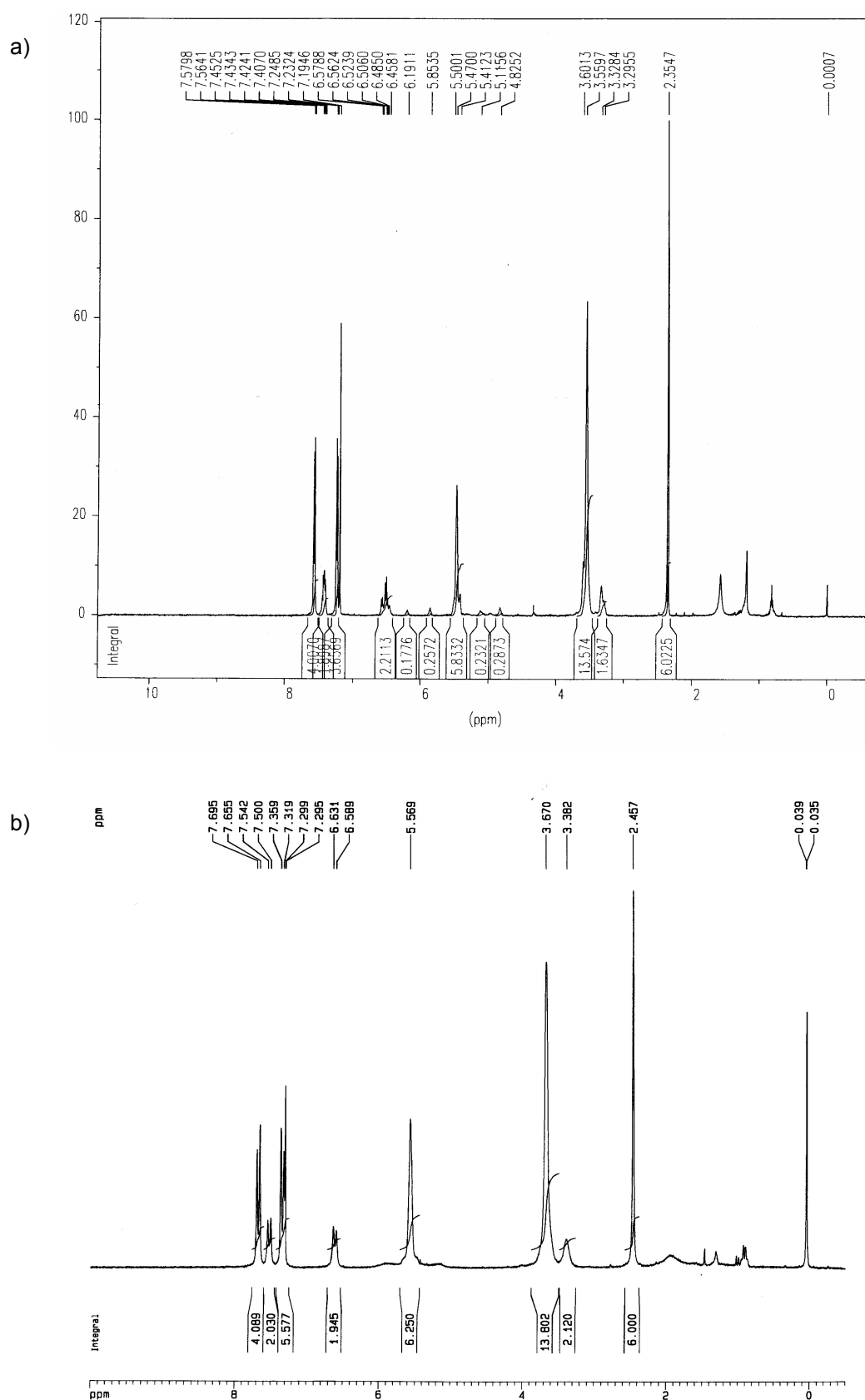


Figura 17. Espectres de ^1H -RMN dels lligands a) bismacroicíclic **46** i b) trismacroicíclic **47**

A causa de la semblança dels espectres de ^1H -RMN, i com que no va ser possible obtenir cristalls per dur a terme difracció de raigs X, l'*espectrometria de masses* va resultar ser la millor

tècnica analítica per caracteritzar aquests compostos. A la **Taula 13** es mostra un resum dels pics observats per a cada compost amb les diferents tècniques utilitzades.

Taula 13. Pics observats en els espectres de masses per als lligands macrocíclics sintetitzats

Entrada	Producte	Massa calculada [M] ^a	Pics observats	
			ESI-MS	MALDI-TOF-MS
1	45	860	861 [M+H] ⁺ 883 [M+Na] ⁺ 899 [M+K] ⁺	
2	46	1539	1540 [M+H] ⁺ 770 [(M+2H)/2] ²⁺	1540 [M+H] ⁺ 1562 [M+Na] ⁺ 1578 [M+K] ⁺
3	47	2215	1109 [(M+2H)/2] ²⁺	2216 [M+H] ⁺ 2238 [M+Na] ⁺ 2254 [M+K] ⁺

a) Massa calculada del pic més abundant de la distribució isotòpica.

L'espectrometria de masses amb ionització per electrospai (ESI-MS) va permetre detectar els compostos **45** i **46**, per als quals es va poder observar el pic molecular: **45** (m/z 861 [M+H]⁺) i **46** (m/z 1540 [M+H]⁺). A tall d'exemple, a la **Figura 18** es mostra l'espectre corresponent al lligand bismacrocíclic **46**, juntament amb la distribució isotòpica teòrica del pic [M]⁺. Per al derivat bismacrocíclic es va observar també l'ió dicarregat a m/z 770, corresponent a [(M+2H)/2]²⁺. El derivat trismacrocíclic **47** presenta un pes molecular major que el rang de masses del detector de l'aparell de què disposem al nostre departament. De totes maneres, sí que es va detectar per ESI-MS el pic corresponent a l'ió dicarregat [(M+2H)/2]²⁺ a m/z 1109. La massa del compost **47** es va corroborar per espectrometria de masses MALDI-TOF, observant-se el pic molecular a m/z 2216 [M+H]⁺.

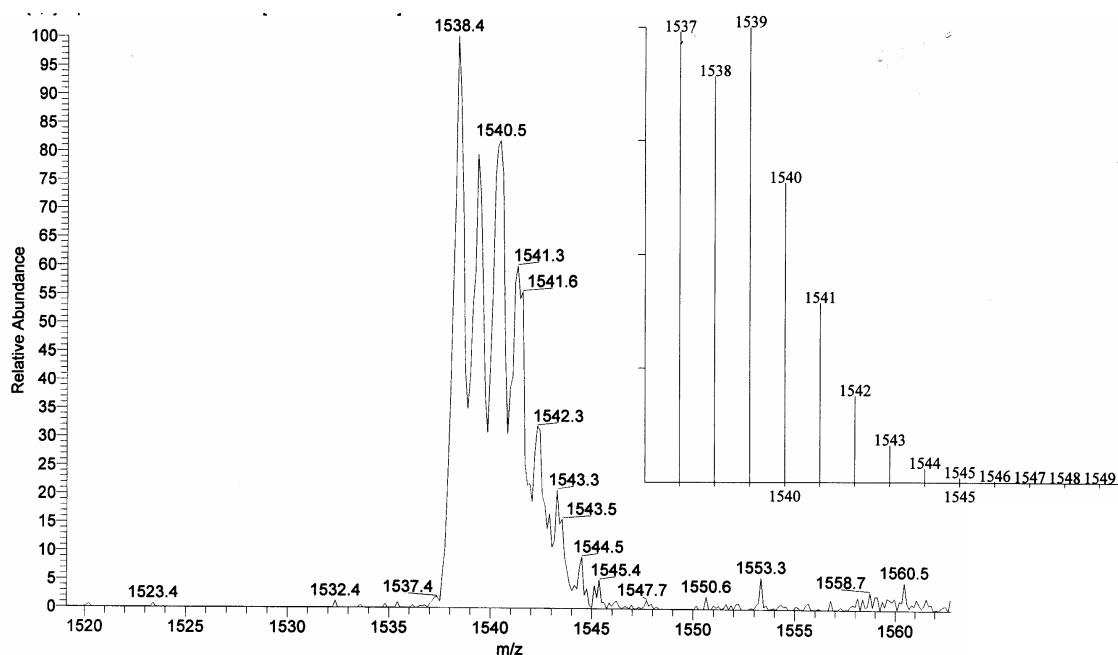


Figura 18. Espectre ESI-MS del lligand bismacrocíclic **46** i distribució isotòpica teòrica del pic [M]⁺

Els tres derivats macrocíclics van donar, a més, anàlisi elemental correcta.

3.3.2.2. Complexos macrocíclics triazínics de Pd(0) i Pt(0) **48**, **49** i **50**

Els complexos homometàl·lics **48** i **49**, i heterometàl·lic **50**, preparats a partir dels lligands anteriors, són només parcialment solubles en els dissolvents orgànics més comuns, i pràcticament insolubles en hexà, èter dietílic i etanol. Aquesta baixa solubilitat va dificultar l'enregistrament dels espectres de RMN. Un dels dissolvents que millor dissolen aquests complexos és el DMSO, però presenta un inconvenient important: amb el temps l'àtom metàl·lic es descomplexa del lligand i precipita com a M(0).

Tal com s'ha comentat en la introducció general,^{45,46,60} la coordinació d'un centre metàl·lic als tres dobles enllaços d'un macrocicle de tipus **4** produeix canvis importants en els espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN, respecte als corresponents lligands lliures. Aquest fet és conseqüència dels diferents isòmers que es poden formar per coordinació del metall a una o altra cara de cadascuna de les tres olefines implicades.⁴⁶ Això fa que un gran nombre de senyals apareguin solapats en un rang estret de desplaçament químic (δ), per a cada àtom de protó o de carboni, fent difícil una assignació precisa. Un estudi meticulós de RMN ha permès la comprensió estructural dels complexos monomèrics, tals com **51**, **52bbe** i **52bbf**.⁴⁶ Ara bé, la complexitat de les estructures polinuclears **48**, **49** i **50** fa que els seus espectres de RMN siguin molt més complicats i, per tant, que la tècnica ens aporti poca informació estructural. A més, per als nostres complexos, a més dels senyals amples procedents dels macrocicles, també apareixen els senyals dels grups etilendiamina (-NH-CH₂-CH₂-NH-), cosa que augmenta la complexitat espectral. A la **Figura 19** es mostra, com a exemple, l'espectre de ¹H-RMN del complex homobimetàl·lic de Pd(0) **48**. Comparant els espectres del lligand bismacrocíclic **46** (**Figura 17**) i el complex homobimetàl·lic **48** que se'n deriva, es poden veure els canvis que es produeixen a causa de la coordinació del centre metàl·lic a la cavitat macrocíclica.

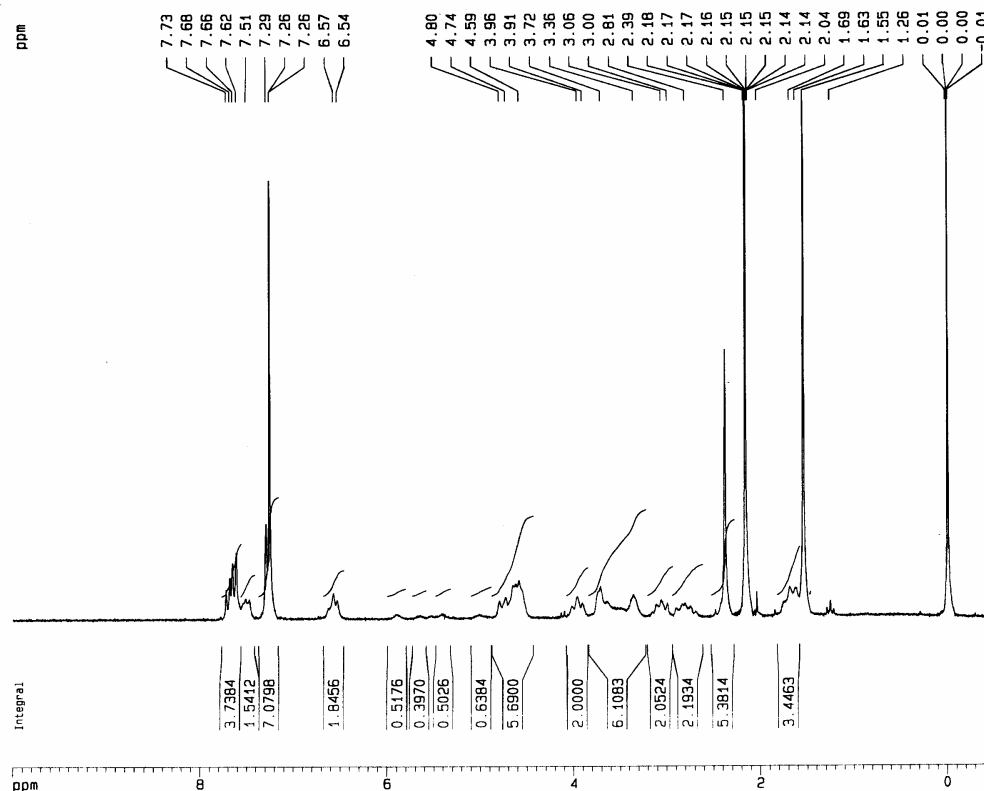


Figura 19. ^1H -RMN del complex homobimetal·lic de Pd(0) **48**

Així doncs, de nou, la tècnica més útil per identificar els complexos de Pd(0) i Pt(0) va ser l'*espectrometria de masses*. Les espècies que contenen aquests metalls es poden identificar fàcilment mitjançant la distribució isotòpica característica que presenten els àtoms de pal·ladi i platí. Les abundàncies isotòpiques dels clústers es van comparar amb els valors calculats mitjançant el programa *Isoform*. A la **Taula 14** es mostra un resum dels pics observats per a cada compost en les diferents tècniques utilitzades.

Taula 14. Pics observats en els espectres de masses dels complexos sintetitzats

Entrada	Prod.	Massa calculada [M] ^a	Pics observats		
			ESI-MS	MALDI-TOF-MS	LSI-MS
1	51	968	969 [M+H] ⁺ 861 [M-Pd+H] ⁺		
2	52bbe	868	869 [M+H] ⁺		
3	52bbf	908	909 [M+H] ⁺		
4	48	1751		1644 [M-Pd+H] ⁺ 1668 [M-Pd+Na] ⁺ 1561 [M-2Pd+Na] ⁺ 1577 [M-2Pd+K] ⁺	1751 [M] ⁺
5	49	2536		2239 [M-3Pd+Na] ⁺ 2256 [M-3Pd+K] ⁺	2237 [M+H] ⁺
6	50	1839		1754 [M-Pd+Na] ⁺ 1560 [M-Pd-Pt+Na] ⁺ 1576 [M-Pd-Pt+K] ⁺	1839 [M] ⁺

a) Massa calculada del pic més abundant de la distribució isotòpica

Només els complexos monomèrics **51**, **52bbe** i **52bbf** es van poder analitzar per ESI-MS, mentre que els complexos polinuclears **48**, **49** i **50** presenten pesos moleculars massa elevats per al rang de masses del detector de l'aparell utilitzat. Amb espectrometria de masses MALDI-TOF es van detectar pics corresponents a espècies amb macrocicles lliures, és a dir, en què el metall ha sortit de la cavitat macrocíclica. Probablement, la descomplexació dels metalls es produeix en el procés de ionització del MALDI-TOF. Els pics moleculars es van poder detectar, però, mitjançant la tècnica LSI-MS. A la **Figura 20** es mostra l'espectre obtingut per al complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **50**. A banda de l'espectrometria de masses, es van obtenir les anàlisis elementals correctes dels tres nous complexos, però malauradament no es van poder obtenir monocristalls adequats per difracció de raigs X.

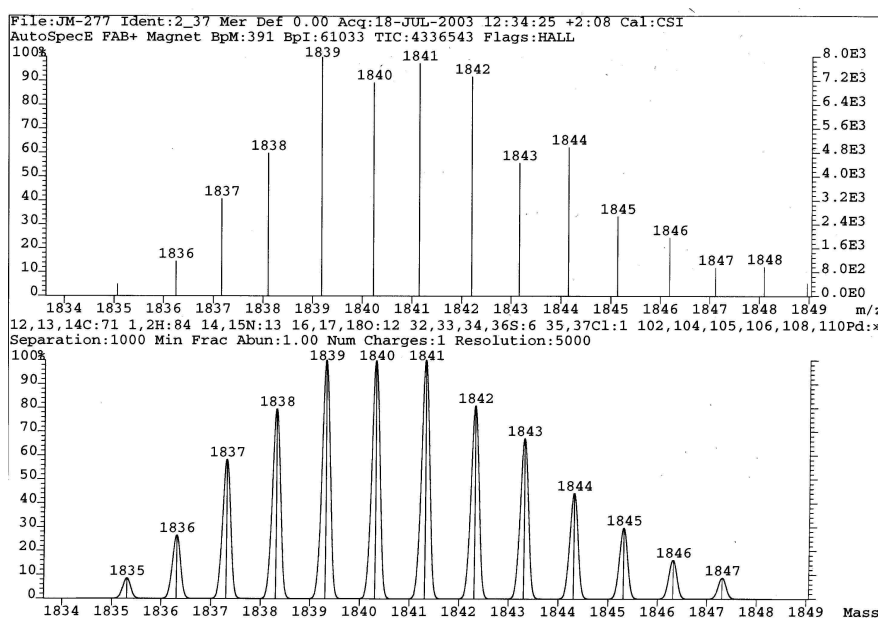


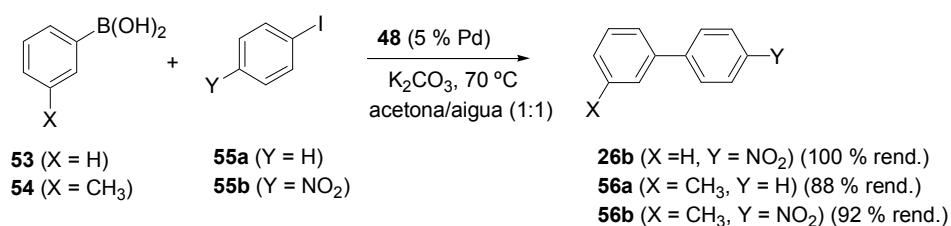
Figura 20. Espectre LSI-MS del complex heterobimetàl·lic **50**

3.3.3. Activitat catalítica del complex bimetal·lic de Pd(0) **48**

Els complexos monomacroscíclics de Pd(0) de tipus **5** han demostrat que són catalitzadors eficaços i recuperables en reaccions de formació d'enllaços C-C, com ara acoblaments de Suzuki i reaccions de Mizoroki-Heck.^{60,103} Un dels avantatges que presenten aquests complexos de Pd(0) és que es poden recuperar quantitativament al final de la reacció mitjançant cromatografia en columna.

Els complexos polimetal·lics de Pd(0) **48** i **49** són estructures molt més robustes i insolubles que els corresponents compostos monomèrics de tipus **5**. Així doncs, calia provar la seva activitat catalítica i la possibilitat de recuperar el complex per una simple filtració, evitant així la cromatografia en columna. Inicialment, es va escollir com a catalitzador per a aquests estudis el complex homobimetal·lic de Pd(0) **48**.

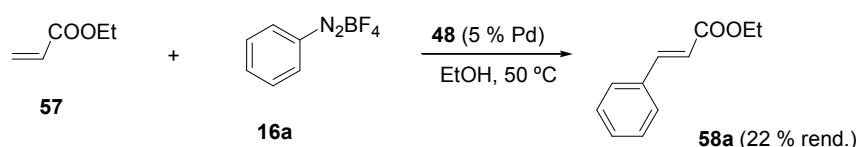
La seva activitat catalítica es va estudiar, en primer lloc, en la reacció d'acoblament creuat de Suzuki entre els àcids fenilborònics **53** i **54** i els iodobenzens **55a,b** (**Esquema 56**). Les condicions de reacció que es van emprar van comportar la utilització d'un 5 % de pal·ladi, carbonat potàssic com a base i en el si d'una mescla d'acetona i aigua (1:1) a 70 °C. D'aquesta manera, els bifenils corresponents es van obtenir amb bons rendiments (88-100 %).



Esquema 56. Reacció de Suzuki emprant el complex **48** com a catalitzador

Un cop acabada la reacció, el catalitzador bimetal·lic **48** es va poder recuperar per simple filtració. Ja hem comentat anteriorment que els complexos polimetal·lics presentaven baixa solubilitat en dissolvents orgànics comuns. D'aquesta manera, l'addició d'èter dietílic a la mescla de reacció, un cop refredada a temperatura ambient, va comportar la precipitació del complex **48**, i la seva recuperació quantitativa va ser possible per filtració. Mitjançant ¹H-RMN es va comprovar que no hi havia hagut descomplexació.

Seguidament, es va assajar el complex **48** com a catalitzador en la reacció de Mizoroki-Heck entre l'acrilat d'etil **57** i el tetrafluoroborat de benzendiazoni **16a** (**Esquema 57**). Les condicions de reacció que es van emprar inicialment van ser les mateixes que s'havien utilitzat en el capítol anterior amb el complex **5bbc** com a catalitzador,¹⁰³ que són etanol com a dissolvent i a temperatura ambient. En aquestes condicions de reacció, només es van obtenir productes de partida. Escalfant la mescla a 50 °C es va obtenir el cinnamat d'etil **58a** amb un 22 % de rendiment. Refredant posteriorment la mescla de reacció a 0 °C, es va poder recuperar quantitativament el catalitzador precipitat per filtració i no es va observar descomplexació mitjançant ¹H-RMN.



Esquema 57. Reacció de Mizoroki-Heck emprant el complex **48** com a catalitzador

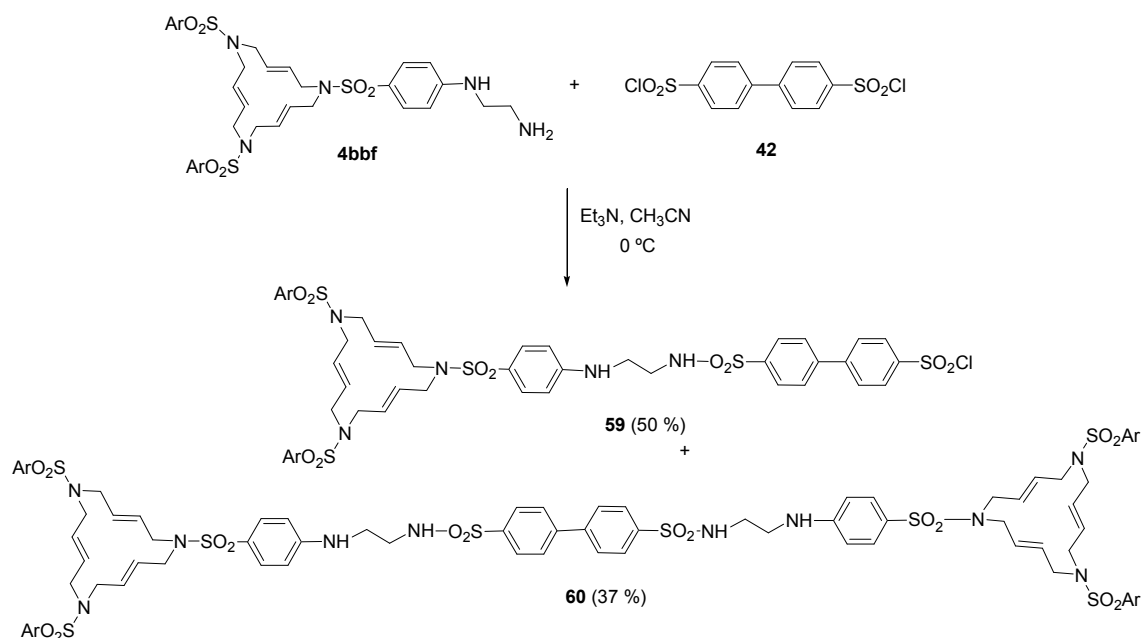
Tot i la millora aconseguida amb el complex homobimetal·lic **48** respecte a la facilitat de recuperació del catalitzador, en veure que l'activitat catalítica no millorava la dels corresponents complexos monometal·lics de tipus **5**, no es va continuar l'estudi amb més profunditat.

3.3.4. Utilització del clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42** com a espaiador

3.3.4.1. Preparació dels lligands macrocíclics **59** i **60**

La preparació dels derivats monomacrocíclic i bismacrocíclic utilitzant el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42** es va dur a terme emprant trietilamina com a base i en el si d'acetonitril.

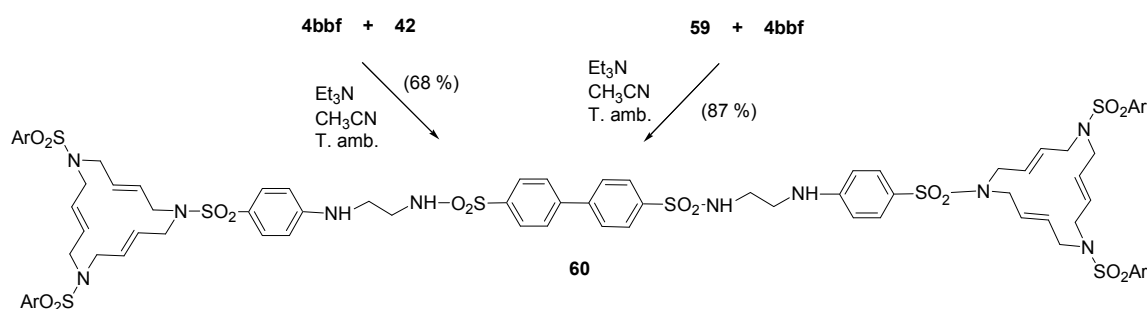
Després de diverses proves, les millors condicions per obtenir majoritàriament el derivat monomacrocíclic **59** van implicar l'addició lenta d'un equivalent del macrocicle **4bbf** a una dissolució de l'espaiador **42** i trietilamina en acetonitril i a 0 °C (**Esquema 58**). Malgrat tot, es va obtenir el monomacrocicle **59** amb un rendiment moderat del 50 %, juntament amb el bismacrocicle **60** com a producte minoritari (37 % de rendiment). Tots els intents per millorar el rendiment de **59** van ser infructuosos. Els compostos **59** i **60** es van poder separar fàcilment per cromatografia en columna.



Esquema 58. Preparació dels derivats monomacrocíclic **59** i bismacrocíclic **60**

Per a la síntesi del bismacrocycle **60**, es van assajar dues rutes diferents (**Esquema 59**). Per una banda, la síntesi directa per reacció d'un equivalent de l'espaiador **42** amb dos equivalents de **4bbf** en presència de trietilamina i en el si d'acetonitril a temperatura ambient. D'aquesta manera, en només 35 minuts de reacció, es va obtenir el bismacrocycle com a producte únic amb un 68 % de rendiment. La segona ruta va consistir en la reacció estequiomètrica entre el monomacrocycle **59** i **4bbf** en les mateixes condicions de reacció, i es va obtenir el derivat **60** amb un 87 % de rendiment.

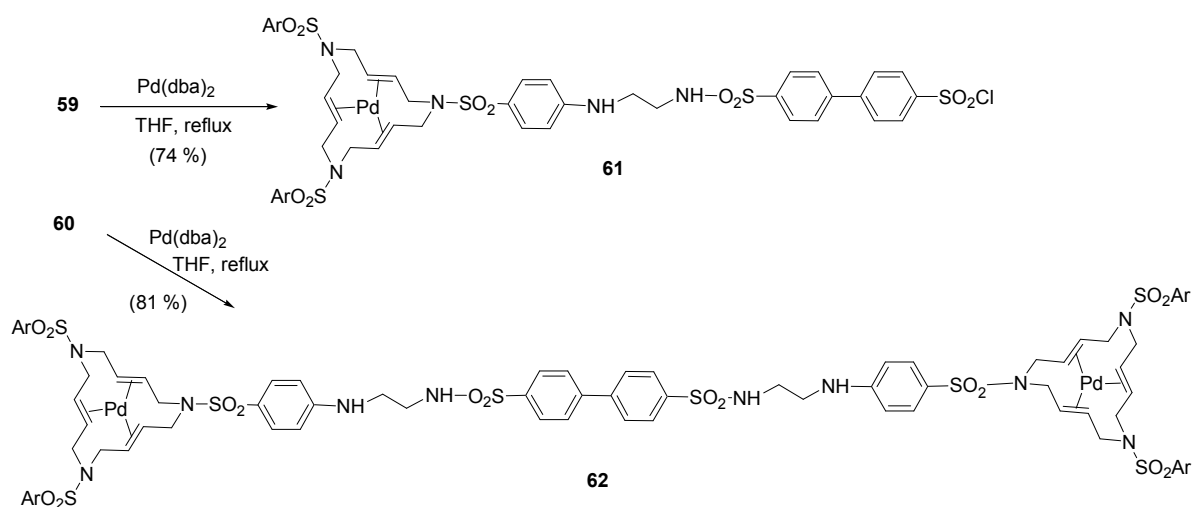
Així doncs, la síntesi seqüencial de **60** també va ser possible. La introducció del primer macrocycle va requerir una temperatura de 0 °C, mentre que el segon es va poder introduir a temperatura ambient.



Esquema 59. Preparació del bismacrocycle **60**

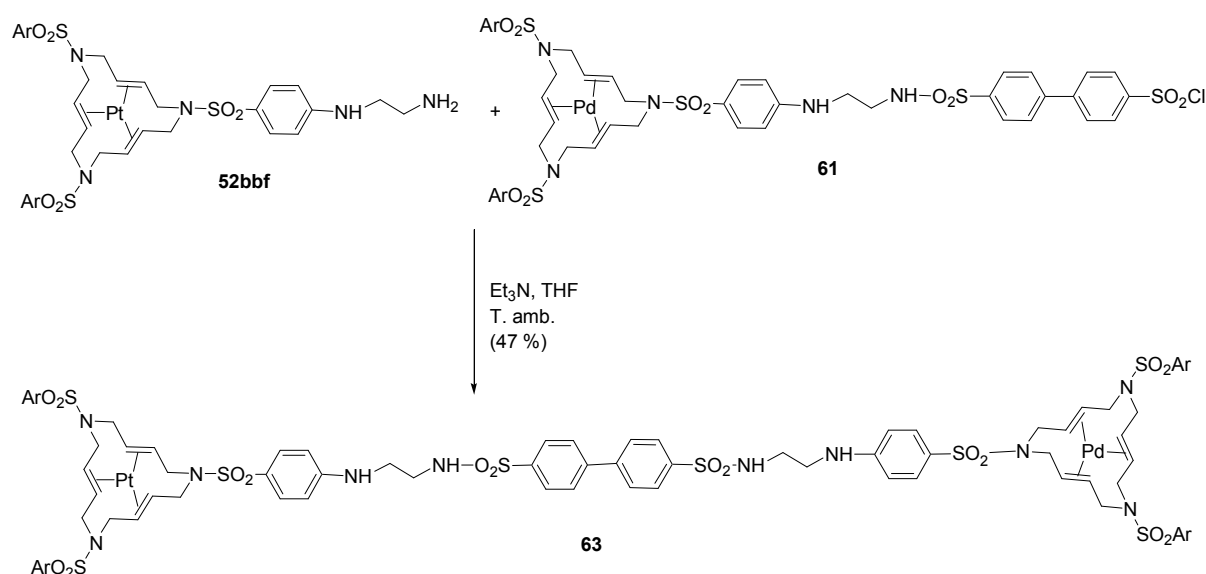
3.3.4.2. Complexació dels lligands macrocíclics **59** i **60** amb metalls de transició

Els complexos de pal·ladi(0) es van preparar, respectivament, per reacció dels dos derivats macrocíclics **59** i **60** amb Pd(dba)₂ en el si de THF a reflux. D'aquesta manera, es van obtenir els complexos monometàl·lic **61** i homobimetàl·lic **62** amb un 74 % i amb un 81 % de rendiment, respectivament (**Esquema 60**).



Esquema 60. Obtenció dels complexos de Pd(0) **61** i **62**

Per altra banda, el complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) es va preparar per reacció estequiomètrica entre el complex de Pt(0) **52bbf**, que ja s'havia utilitzat en el cas de la triazina (veure l'**Esquema 55**), i el complex de Pd(0) **61**. Les condicions de reacció van comportar la utilització de trietilamina com a base, THF com a dissolvent, per solubilitzar els complexos, i a temperatura ambient. D'aquesta manera, el complex heterobimetàl·lic **63** es va obtenir amb un 47 % de rendiment i no es va observar descomplexació de les unitats macrocícliques (**Esquema 61**).



Esquema 61. Preparació del complex heterobimetàl·lic **63**

3.3.5. Anàlisi estructural dels derivats macrocíclics bifenílics

En aquest cas també podem dir que, si ens fixem únicament en la part macrocíclica, la ressonància magnètica nuclear ens aporta poca informació per caracteritzar tant els lligands macrocíclics, **59** i **60**, com els corresponents complexos sintetitzats, **61**, **62** i **63**. A diferència de la triazina, però, el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42** és un espaiador que conté protons aromàtics en l'estructura i, per tant, es pot saber mitjançant $^1\text{H-RMN}$ si el macrocicle o els macrocicles introduïts estan units o no a l'espaiador. Mitjançant la simetria dels senyals aromàtics, podem saber, a més, si tenim el derivat monomacrocíclic **59** o bismacrocíclic **60**, ja que els senyals de les dues unitats feníliques de l'espaiador només són simètrics en el cas del derivat bismacrocíclic. Aquest fet es pot apreciar a la **Figura 21**.

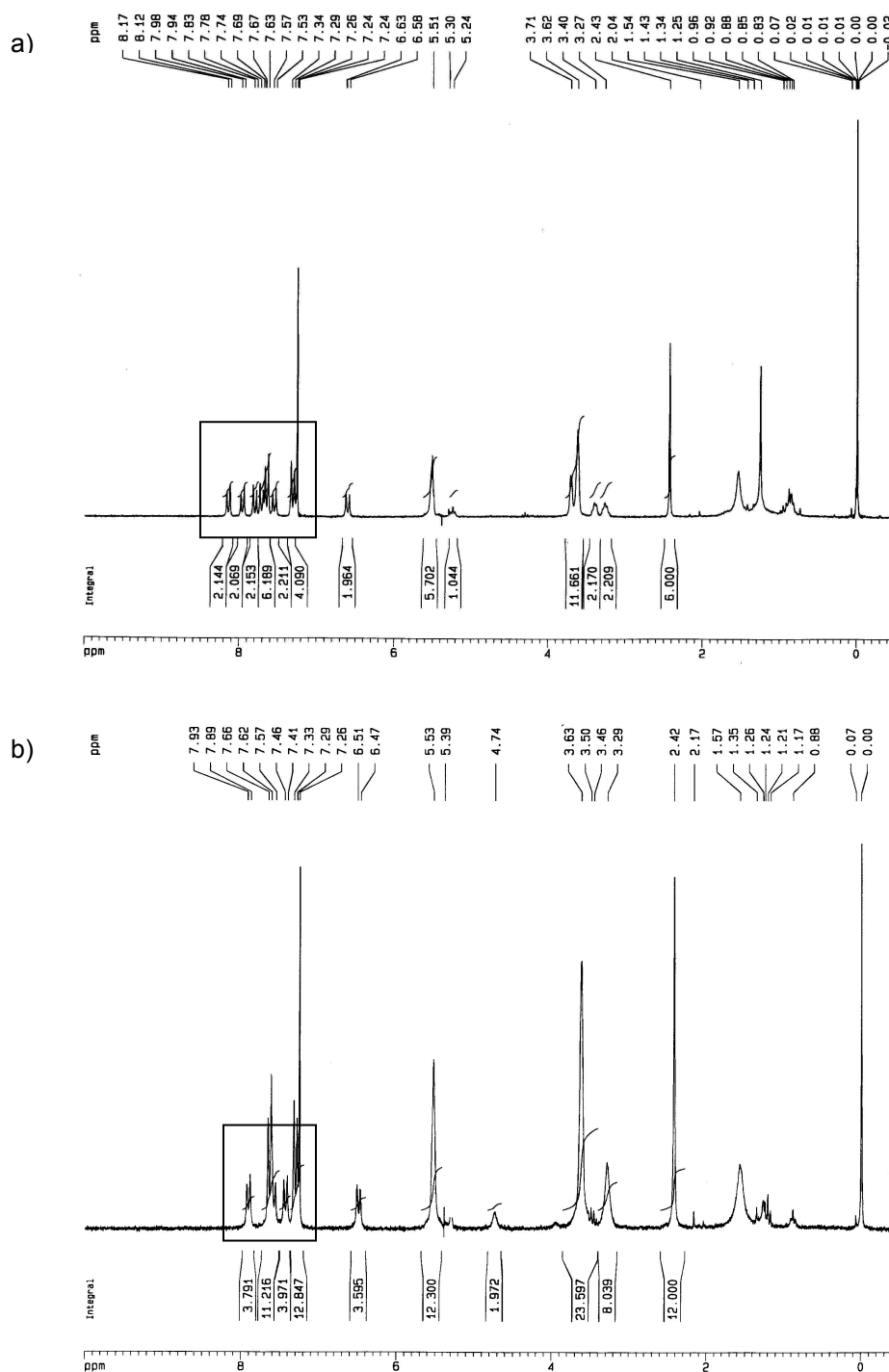


Figura 21. Espectres de ^1H -RMN dels lligands a) monomacrocíclic **59** i b) bismacrocíclic **60**

De la mateixa manera que per als lligands, per als complexos sintetitzats, **61**, **62** i **63**, la ressonància magnètica nuclear també ens permet saber si ens trobem davant d'un monòmer o d'un dímer macrocíclic. En aquests casos, però, l'espectrometria de masses va ser una tècnica de gran utilitat per determinar els àtoms metàl·lics que contenia cada compost, sobretot en el cas dels complexos homobimetàl·lic **62** i heterobimetàl·lic **63**, i per tant, per a obtenir una anàlisi

estructural completa. Es va utilitzar una tècnica o altra en funció del pes molecular del compost. A la **Taula 15** es mostra un resum dels pics observats amb les diferents tècniques emprades.

Taula 15. Pics observats en els espectres de masses dels lligands i complexos sintetitzats

Entrada	Producte	Massa calculada [M] ^a	Pics observats	
			ESI-MS	LSI-MS
1	59	1027	1028 [M+H] ⁺	
2	60	1705	853 [(M+2H)/2] ²⁺	1706 [M+H] ⁺
3	61	1135	1136 [M+H] ⁺	
4	62	1918	960 [(M+2H)/2] ²⁺	1919 [M+H] ⁺
5	63	2007		2008 [M+H] ⁺

a) Massa calculada del pic més abundant de la distribució isotòpica

Per als compostos monomacrocíclics **59** i **61**, tant lligand com complex de Pd(0), es va observar el pic molecular [M+H]⁺ mitjançant espectrometria de masses ESI. La resta de compostos, **60**, **62** i **63**, presenten un pes molecular massa elevat per al rang de masses del nostre detector, i es van analitzar mitjançant espectrometria LSI. En tots tres casos es va detectar el pic molecular [M+H]⁺. De totes maneres, per ESI-MS del lligand bismacrocíclic **60** i el complex homobimetàl·lic de Pd(0) **62**, es van poder observar els pics corresponents a les espècies dicarregades [(M+2H)/2]²⁺.

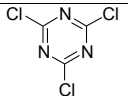
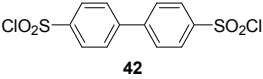
3.3.6. Estudis de difusió dels compostos sintetitzats mitjançant PGSE-RMN

La determinació estructural dels lligands i complexos polimacrocíclics sintetitzats no ha estat evident mitjançant les tècniques habituals. Com que no ha estat possible obtenir cristalls adequats d'aquests compostos per a realitzar difracció de raigs X, les tècniques d'espectrometria de masses amb ionització suau han estat fonamentals per caracteritzar-los.

Com s'ha vist en la introducció, una tècnica útil per determinar la mida molecular d'una sèrie de compostos similars, formats per repetició d'una unitat monomèrica comuna, és la PGSE-RMN. En el nostre cas, en què la unitat monomèrica comuna a tots els compostos és una unitat macrocíclica de tipus **4**, aquesta tècnica ens permetrà saber si ens trobem davant d'estructures monomacrocícliques, bismacrocícliques o trismacrocícliques, i potser fins i tot distingir entre lligands lliures i complexos. D'aquesta manera, obtindrem informació complementària als estudis d'espectrometria de masses i de RMN convencionals, per corroborar l'estructura i tenir una caracterització més detallada dels derivats polimacrocíclics. Aquest estudi també serà d'utilitat com a eina de correlació en treballs posteriors dins el grup de recerca, enfocats, per exemple, a la síntesi d'estructures dendrímèriques dels triazamacrocicles.

A la **Taula 16** es recullen les dades obtingudes mitjançant PGSE-RMN dels coeficients de difusió per als diferents lligands i complexos sintetitzats.

Taula 16. Coeficients de difusió determinats mitjançant PGSE-RMN

Producte	Espaiador	Nombre de macrocicles (metall/s)	Pes molecular (PM)	Coefficient de difusió (D) (m/s)
4bbe	-	1	673,83	1,288E-09
52bbe		1(Pt)	868,92	1,259E-09
4bbf		1	713,92	8,511E-10
52bbf		1(Pt)	909,01	1,000E-09
45	 41	1	861,97	8,128E-10
51		1 (Pd)	968,37	8,128E-10
46		2	1539,38	7,244E-10
48		2 (Pd)	1752,18	6,310E-10
50		2 (Pd,Pt)	1840,88	6,310E-10
47		3	2216,80	5,370E-10
49		3 (Pd)	2536,06	4,467E-10
59	 42	1	1028,73	8,710E-10
61		1 (Pd)	1135,15	8,318E-10
60		2	1706,07	6,310E-10
62		2 (Pd)	1918,98	4,571E-10
63		2 (Pd,Pt)	2007,67	5,495E-10

A la **Figura 22** es mostra la representació gràfica del coeficient de difusió (D) dels derivats estudiats en funció del seu pes molecular (PM).

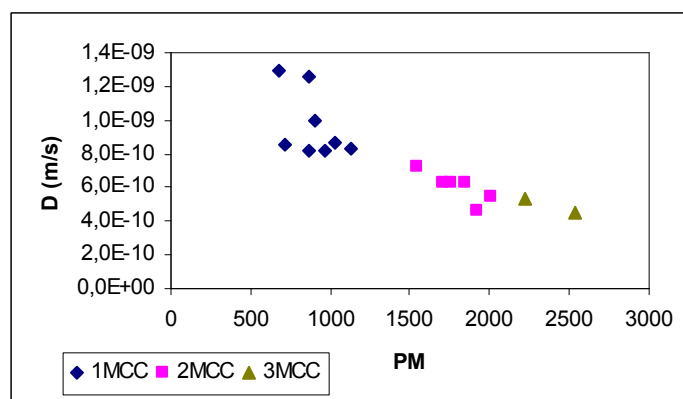
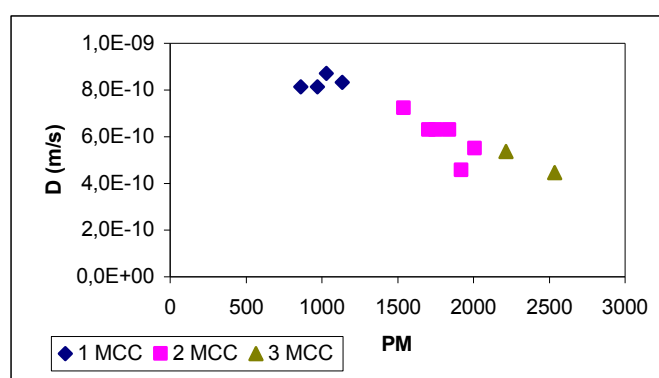


Figura 22

En general, es pot veure que es compleix el fet que en augmentar la mida molecular dels compostos, i per tant el nombre d'unitats macrocíclics, el coeficient de difusió disminueix. Així doncs, els compostos monomacroscíclics difonen més ràpidament que els bismacroscíclics, i aquests més ràpidament que els trismacroscíclics. Si ens fixem ara en els complexos metàl·lics, es pot observar que els seus coeficients de difusió són molt similars als dels lligands corresponents, i que la naturalesa de l'àtom metàl·lic introduït té poc efecte en el coeficient de difusió. Es pot dir, doncs, que la introducció d'un àtom metàl·lic, Pd(0) o Pt(0), a l'interior d'una cavitat macroscíclica no produeix canvis gaire significatius, i per tant, és difícil diferenciar entre lligands i complexos. Una explicació podria ser el fet que la superfície de contacte, i per tant el

volum, entre lligand i complex no varia significativament, de manera que el moviment és semblant tot i l'increment en el pes molecular.

Una altra dada que es desprèn del gràfic és que per als derivats monomacrocíclics s'observa una dispersió important. Aquesta observació es pot explicar a causa d'una major influència de les diferències estructurals, ja que una de les unitats de sulfonamida del macrocicle canvia de forma important d'un derivat a l'altre. De fet, si en la representació gràfica es consideren únicament els derivats monomacrocíclics que estan units a l'espaiador corresponent (**45** i **51**; **59** i **61**), i s'obvia la resta, la dispersió és molt menys important i s'obté una relació gairebé lineal entre el coeficient de difusió i el PM dels compostos (**Figura 23**).



$$D = (-3.10^{-13})PM + 1.10^{-9} \quad (R^2 = 0.88)$$

Figura 23

Aquesta relació lineal serà de gran utilitat per la determinació estructural de compostos polimacrocíclics relacionats amb els estudiats en aquest capítol. De forma pràctica, un cop sintetitzat el compost, es determinaria el coeficient de difusió mitjançant PGSE-RMN, i mitjançant la relació lineal anterior, s'obtingria un valor aproximat del seu PM, i per tant, una estimació del nombre d'unitats macrocíclics que conté.

Així doncs, mitjançant PGSE-RMN, a més d'obtenir informació addicional per caracteritzar els derivats polimacrocíclics sintetitzats en aquest capítol, s'ha obtingut una eina útil per a posteriors treballs en el grup de recerca encaminats a la preparació de molècules més complexes a partir d'unitats macrocíclics de tipus **4**, com ara estructures dendrímèriques.

3.4. Conclusions

- Com a conclusions d'aquest capítol, es pot dir que s'han preparat, de forma senzilla i amb bons rendiments, estructures polimacrocíclics que contenen fins a tres unitats macrocíclics idèntiques, a partir de dos espaiadors diferents. Per al cas del derivat triazínic **41**, s'han pogut reemplaçar seqüencialment els tres àtoms de clor, requerint-se condicions de reacció cada vegada més dràstiques, mentre que per al clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42** la síntesi seqüencial ha resultat més complicada, tot i ser possible.

- ♦ La complexació posterior dels lligands polimacrocíclics preparats ha permès obtenir complexos tant homometàl·lics de Pd(0) com heterometàl·lics de Pd(0) i Pt(0), amb bons rendiments i sense obtenir mesclades de productes.
- ♦ La caracterització dels lligands i complexos sintetitzats no ha estat fàcil a causa de la semblança dels seus espectres de RMN. Les tècniques d'espectrometria de masses amb ionització suau han estat fonamentals per a la caracterització ja que han permès determinar la massa dels diferents compostos preparats.
- ♦ En estudiar l'activitat catalítica del complex homobimetàl·lic de Pd(0) **48** en reaccions habituals de formació d'enllaços C-C, s'ha vist que en acoblaments creuats de Suzuki amb iodurs d'aril presenta una activitat comparable a la dels complexos monomacrocíclics. A diferència d'aquests, però, i a causa de la baixa solubilitat de **48** en dissolvents orgànics comuns, s'ha pogut recuperar del medi per precipitació i simple filtració, fent senzilla la seva reutilització. En canvi, en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni, la seva activitat no ha estat gaire bona.
- ♦ Finalment, els estudis mitjançant PGSE-RMN dels lligands i complexos sintetitzats en aquest capítol, han permès obtenir dades complementàries a les obtingudes per espectrometria de masses per a la caracterització dels compostos. A més, s'ha obtingut una eina útil per a la determinació estructural de derivats polimacrocíclics complexos relacionats amb els sintetitzats en aquest capítol.

Els estudis realitzats amb la tricolorotriazina **41** com a espaiador han estat publicats,¹⁵⁰ i la preparació de complexos polimacrocíclics mitjançant el clorur de bifenil-4,4'-disulfonil **42** i els estudis mitjançant PGSE-RMN estan en curs de publicació.¹⁵¹

3.5. Part experimental

3.5.1. Consideracions generals

Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han enregistrat en un espectrofotòmetre model Mattson-Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, utilitzant un sistema de reflexió únic ATR com a accessori de mostreig. 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 ¹³C (50 MHz)), i al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un aparell Bruker AC250 (¹H (250 MHz) i ¹³C (62.5 MHz)), o Bruker AVANCE 500 (¹H (500MHz) i ¹³C (100MHz)). Els espectres de masses amb ionització per electrospai (**ESI-MS**) s'han enregistrat a la

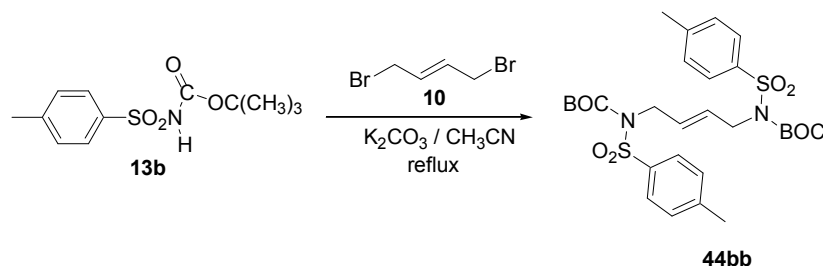
¹⁵⁰ Masllorens, J.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 2533.

¹⁵¹ Pulse Gradients Spin Echo NMR Studies of Homo- and Heteropolymetallic Palladium(0) and Platinum(0) Complexes of Olefinic Macrocyclic Ligands. Masllorens, J.; Roglans, A.; Parella, T.; Moreno-Mañas, M. En curs de publicació.

Universitat de Girona en un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar Navigator (FinniganAQA) equipat amb font d'ionització d'electrosprai. S'ha treballat en mode d'ionització positiu (ESI(+)) amb un voltatge de la font de 30 kV i emprant àcid fòrmic per protonar les mostres. Els espectres de masses **MALDI-TOF** (*Matrix-assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight*) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un espectròmetre Ultraflex (Bruker Daltonics A. G.). Els espectres de masses **LSI** (*liquid secondary ion*) han estat enregistrats a la *Universidad de Zaragoza* en un espectròmetre VG-Autospec EBE. Les anàlisis elementals han estat determinades al *Servei d'Anàlisi de la Universitat de Girona*. La cromatografia en capa prima (**CCP**) s'ha efectuat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix. Per a les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35-70 μm . Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell IA9200 de la marca Electrothermal, i en cap cas no han estat corregits.

3.5.2. Preparació de l'aminomacrocycle nitrogenat triolefínic 4bbf

3.5.2.1. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, 44bb



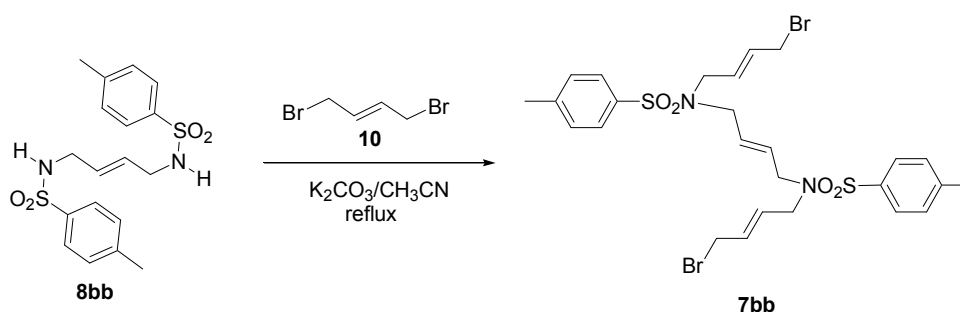
En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 8.16 g (30.0 mmol) de *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **13b**, 12.36 g (89.4 mmol) de carbonat potàssic i 180 mL d'acetonitril. S'escalfa la suspensió a 70 °C durant 20 minuts i llavors s'hi addicionen 3.12 g (15.0 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 16 h es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i s'obtenen 8.38 g (94 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina **44bb**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$; **PM:** 594.73 g/mol; **P.f.:** 132-134 °C (P.f lit. 130-132 °C)^{41b}; **IR (KBr) ν (cm^{-1}):** 2985, 1732, 1348, 1288, 1153; **¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.40 (s, 6H), 4.47 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 5.91 (s ample, 2H), 7.28 (part AA' del sistema AA'BB', J = 7.3 Hz, 4H), 7.80 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.8 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.4, 27.7, 47.3, 84.2, 128.0, 128.9, 129.2, 136.9, 144.0, 150.5. **ESI-MS (m/z):** 595 [M+H]⁺, 483.

3.5.2.2. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, **8bb**



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.49 g (4.19 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis(tert-butiloxycarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina **44bb**, 10 mL d'àcid trifluoroacètic (ATFA) (128.5 mmol) i 10 mL de diclorometà. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 2 h es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. Com que no s'elimina tot l'àcid, es redissol el residu obtingut en acetat d'etil (20 mL) i es fan rentats amb H₂O (3 x 15 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.56 g (94 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina **8bb**. **Fórmula molecular:** C₂₁H₂₂N₂O₄S₂; **PM:** 394.50 g/mol; **P.f.:** 145-147 °C (P.f lit. 148-149 °C)^{41b}; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3275, 1430, 1324, 1156, 1089, 1037; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.47 (s, 6H), 3.52 (m, 4H), 4.49 (s. ample, 2H), 5.52 (m, 2H), 7.33 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.0 Hz, 4H), 7.80 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.0, 43.8, 126.6, 127.7, 129.6, 137.7, 142.6; **ESI-MS (m/z):** 789 [2M+H]⁺, 395 [M+H]⁺.

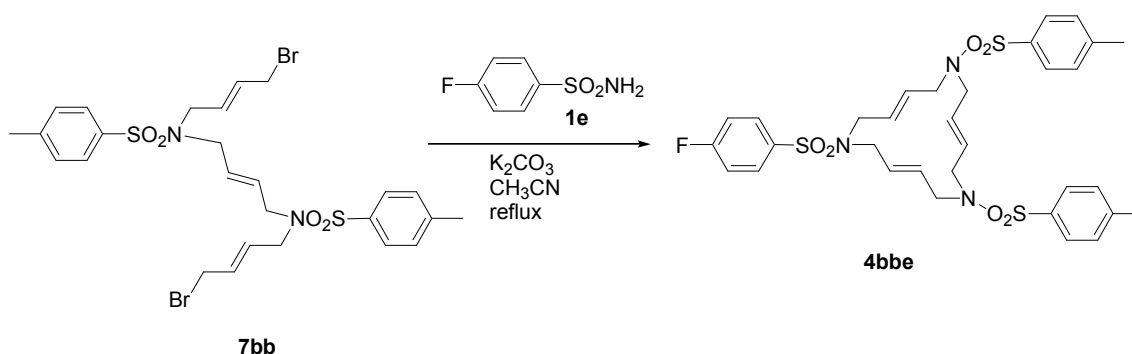
3.5.2.3. Preparació de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,14-dibromo-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, **7bb**



En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 1.56 g (3.95 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina **8bb**, 7.00 g (32.72 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè **10**, 2.60 g (18.62 mmol) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. S'escalfa la suspensió a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 24 h 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 obtingut es

cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescleres d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (7:3). S'obtenen 1.38 g (53 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *(E,E,E)*-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,14-dibromo-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè **7bb**. **Fórmula molecular:** $C_{26}H_{32}Br_2N_2O_4S_2$; **PM:** 660.48 g/mol; **P.f.:** 112-113 °C (P.f lit. 112 °C)^{41b}; **IR (KBr) ν (cm^{-1}):** 2898, 1340, 1307, 1158, 1092; **¹H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.48 (s, 6H), 3.76 (m, 8H), 3.92 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.47-5.49 (m, 2H), 5.53 (m, 2H), 5.80 (m, 2H), 7.32 (part AA' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H), 7.70 (part BB' del sistema AA'BB', J = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 21.4, 31.4, 48.1, 48.3, 127.0, 129.0, 129.5, 129.7, 130.4, 136.6, 143.5; **ESI-MS (m/z):** 661 [M+H]⁺, 678 [M+NH₄]⁺, 683 [M+Na]⁺.

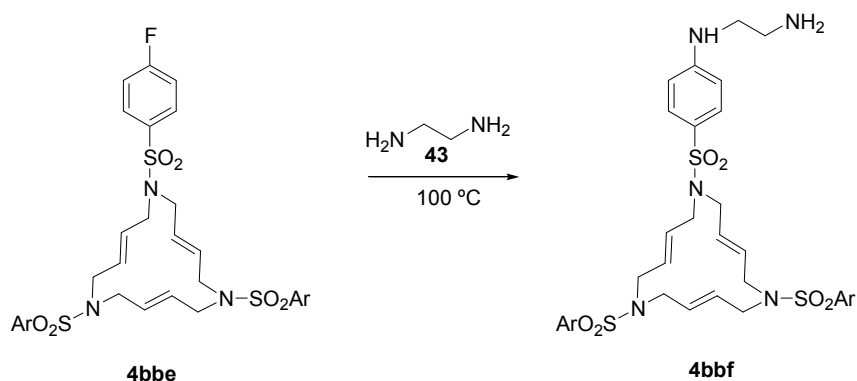
3.5.2.4. Preparació de *(E,E,E)*-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbe**



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.11 g (0.61 mmol) de 4-fluorobenzensulfonamida, **1e**, 0.34 g (2.42 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 40 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a 70 °C durant uns minuts. A continuació, s'hi addicionen 0.40 g (0.61 mmol) de *(E,E,E)*-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,14-dibromo-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè **7bb**. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 15 hores, es dona per finalitzada la reacció. Seguidament, 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 eluint amb mescleres d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (8:2) fins a (6:4). S'obtenen 0.29 g (72 % rend.) d'un sòlid blanc cristal·lí que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *(E,E,E)*-1-(4-fluorofenilsulfonyl)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè **4bbe**. **Fórmula molecular:** $C_{32}H_{36}N_3O_6S_3F$; **PM:** 673.83 g/mol; **Pf (°C):** 177-178 °C (n-hexà/acetat d'etil); **IR (KBr) ν (cm^{-1}):** 2922, 1336, 1159; **¹H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 3.68 (s ample, 12H), 5.59 (s ample 6H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.32 (d, ³J(H,H) = 7.8 Hz, 4H), 7.66 (d, ³J(H,H) = 8 Hz, 4H), 7.76-7.83 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 21.5, 50.5, 50.7, 50.8, 116.5 (d, ²J_{CF} = 22.3 Hz), 127.1, 129.0, 129.5, 129.7 (d, ³J_{CF} = 9.3 Hz), 129.8, 135.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz), 136.0, 143.6, 165.1 (d, ¹J_{CF} = 253.2 Hz);

ESI-MS (m/z): 674 [M+H]⁺, 691 [M+NH₄]⁺, 696 [M+Na]⁺, 712 [M+K]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 57.04; H, 5.38; N, 6.24; experimental: C, 56.68 i 56.92; H, 5.29 i 5.31; N, 6.24 i 6.26.

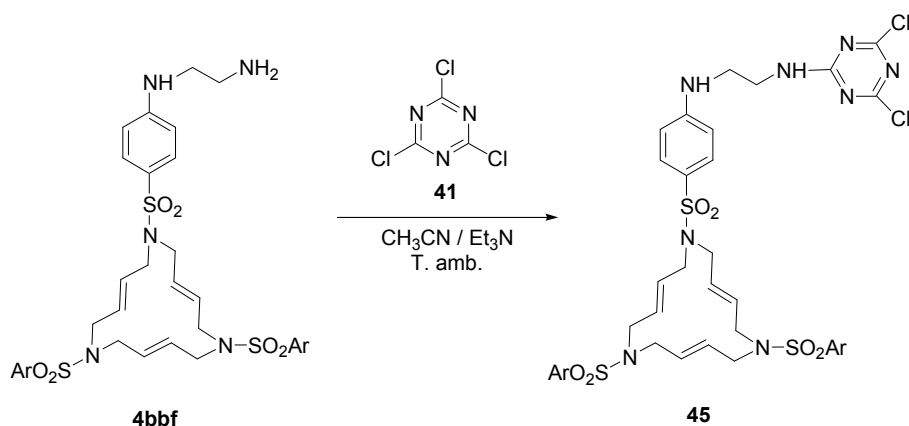
3.5.2.5. Preparació de *(E,E,E)*-1-[4-(2-aminoetilamino)fenil]sulfonil-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclo-pentadeca-3,8,13-triè, **4bbf**



En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0,50 g (0.74 mmol) de *(E,E,E)*-1-(4-fluorofenilsulfonil)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclo-pentadeca-3,8,13-triè, **4bbe**, i 6 mL d'1,2-etilendiamina, **43**. S'escalfa la mescla a 100 °C i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 15 hores, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient i s'hi addiciona aigua fins que no s'observa l'aparició de més precipitat. Es filtra el sòlid format i es renta amb aigua i hexà. S'obtenen 0.50 g (94 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *(E,E,E)*-1-[4-(2-aminoetilamino)fenil]sulfonil-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclo-pentadeca-3,8,13-triè **4bbf**. **Fórmula molecular:** C₃₄H₄₃N₅O₆S₃; **PM:** 713.92 g/mol; **Pf (°C):** 86-88 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3385, 2919, 1597, 1327, 1148; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.44 (s ample, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.97 (t, ³J(H,H) = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.66 (s ample, 12H), 4.81 (s ample, 1H), 5.55 (s ample, 6H), 6.61 (d, ³J(H,H) = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, ³J(H,H) = 8 Hz, 4H), 7.53 (d, ³J(H,H) = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, ³J(H,H) = 8 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 41.4, 46.2, 51.3, 51.4, 112.5, 125.9, 127.8, 129.6, 129.9, 130.0, 130.5, 136.7, 144.2, 152.6; **ESI-MS (m/z):** 714 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** C₃₄H₄₃N₅O₆S₃·H₂O: calculat: C, 55.79; H, 6.19; N, 9.57; S, 13.14; experimental: C, 55.11 i 55.45; H, 5.95 i 5.96; N, 9.48 i 9.48; S, 13.18 i 13.27.

3.5.3. Utilització de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **41** com a espaiador.

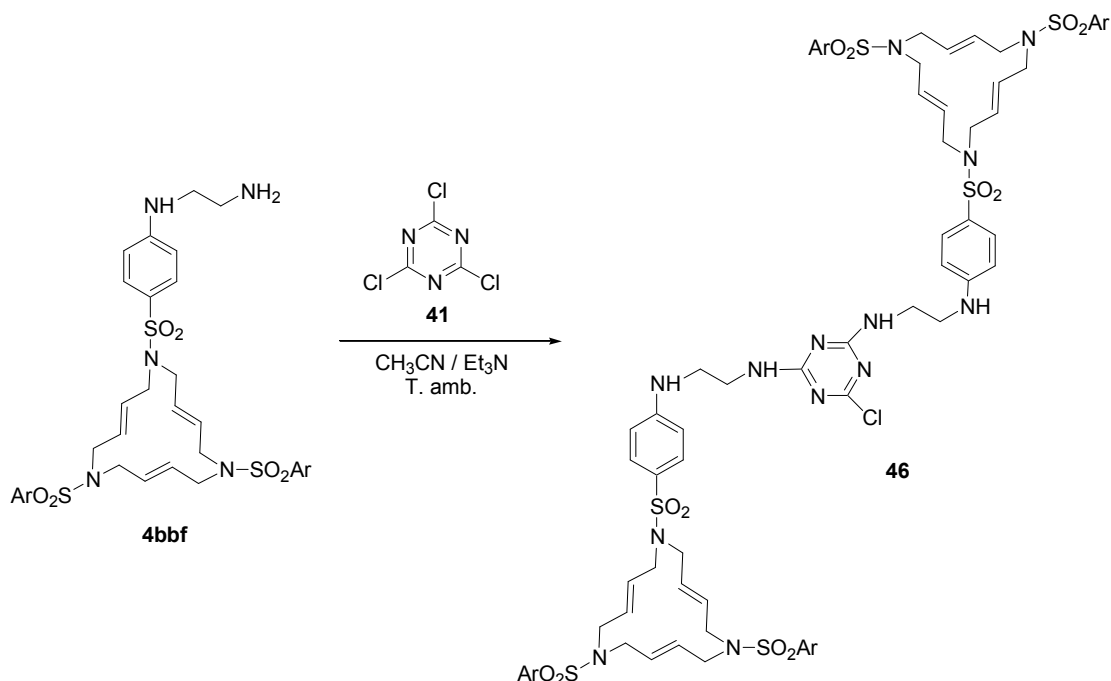
3.5.3.1. Preparació de *(E,E,E)*-1-((4-[N-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)aminoetil amino]fenil)sulfonyl)-6,11-bis-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopenta deca-3,8,13-triè, **45**



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.075 g (0.11 mmol) de macrocicle **4bbf** i 0.020 g (0.11 mmol) de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, **41**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.07 mL (0.52 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 25 min, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (6:4) fins a (4:6). S'obtenen 0.058 g (64 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *(E,E,E)*-1-((4-[N-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)aminoetil amino]fenil)sulfonyl)-6,11-bis-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **45**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_3$; **PM:** 861.97 g/mol; **Pf (°C):** 102-104 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3386, 2922, 1591, 1553, 1514, 1322, 1235, 1149, 1090, 546; **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.45 (s, 6H), 3.49 (s ample, 2H), 3.65-3.68 (m, 12H), 3.74 (m, 2H), 4.82 (s ample, 1H), 5.57 (s, 6H), 6.67 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (abs ample, 1H), 7.34 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.05$ Hz, 4H), 7.54 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.5$, $^4\text{J}(\text{H,H}) = 2.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.05$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.2, 41.1, 42.9, 51.4, 112.6, 126.4, 127.8, 129.7, 129.9, 130.0, 130.2, 130.5, 136.5, 144.3, 151.9, 166.8, 170.5, 171.5; **ESI-MS (m/z):** 861 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 883 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 899 $[\text{M}+\text{K}]^+$; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 51.56; H, 4.91; N, 13.00; experimental: C, 51.47 i 51.34; H, 4.78 i 4.79; N, 12.50 i 12.51.

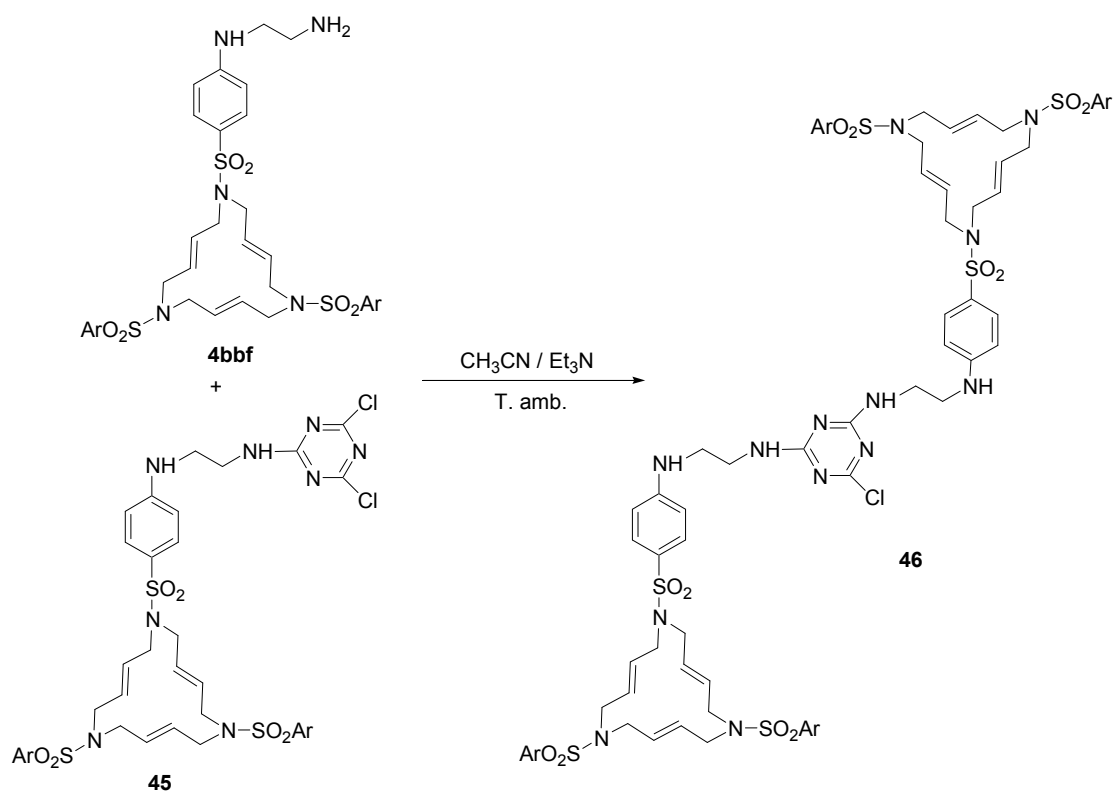
3.5.3.2. Preparació del lligand bismacroclíctic monoclorotriazina **46**

3.5.3.2.1. Síntesi directa



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.080 g (0.11 mmol) de macrocicle **4bbf** i 0.010 g (0.06 mmol) de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, **41**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.08 mL (0.56 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 2 h i 20 min, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (4:6) fins a (1:9). S'obtenen 0.072 g (84 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat bismacroclíctic **46**. **Fórmula molecular:** $C_{71}H_{84}ClN_{13}O_{12}S_6$; **PM:** 1539.38 g/mol; **Pf (°C):** 125-127 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3386, 3261, 2924, 1599, 1553, 1329, 1153; **1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.44 (s, 12H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 24H), 3.61-3.69 (m, 4H), 4.92 (abs ample, 1H), 5.21 (abs ample, 1H), 5.50-5.60 (m, 12H), 5.94 (abs ample, 1H), 6.27 (abs ample, 1H), 6.57-6.67 (m, 4H), 7.33 (d, $^3J(H,H) = 8$ Hz, 8H), 7.49-7.54 (m, 4H), 7.66 (d, $^3J(H,H) = 8$ Hz, 8H); **^{13}C -RMN (50 MHz, acetona- D_6) δ (ppm):** 21.4, 40.4, 43.1, 51.2, 51.3, 112.4, 126.5, 128.0, 129.9, 130.0, 130.3, 130.7, 137.8, 144.2, 153.0, 167.3, 169.4, 169.9; **ESI-MS (m/z):** 1540 $[M+H]^+$, 770 $[(M+2H)/2]^{2+}$; **MALDI-TOF (m/z):** 1540 $[M+H]^+$; 1562 $[M+Na]^+$; 1578 $[M+K]^+$; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 55.40; H, 5.50; N, 11.83; S, 12.50; experimental: C, 55.40 i 56.11; H, 5.81 i 5.77; N, 11.47 i 11.44; S, 12.18 i 12.36.

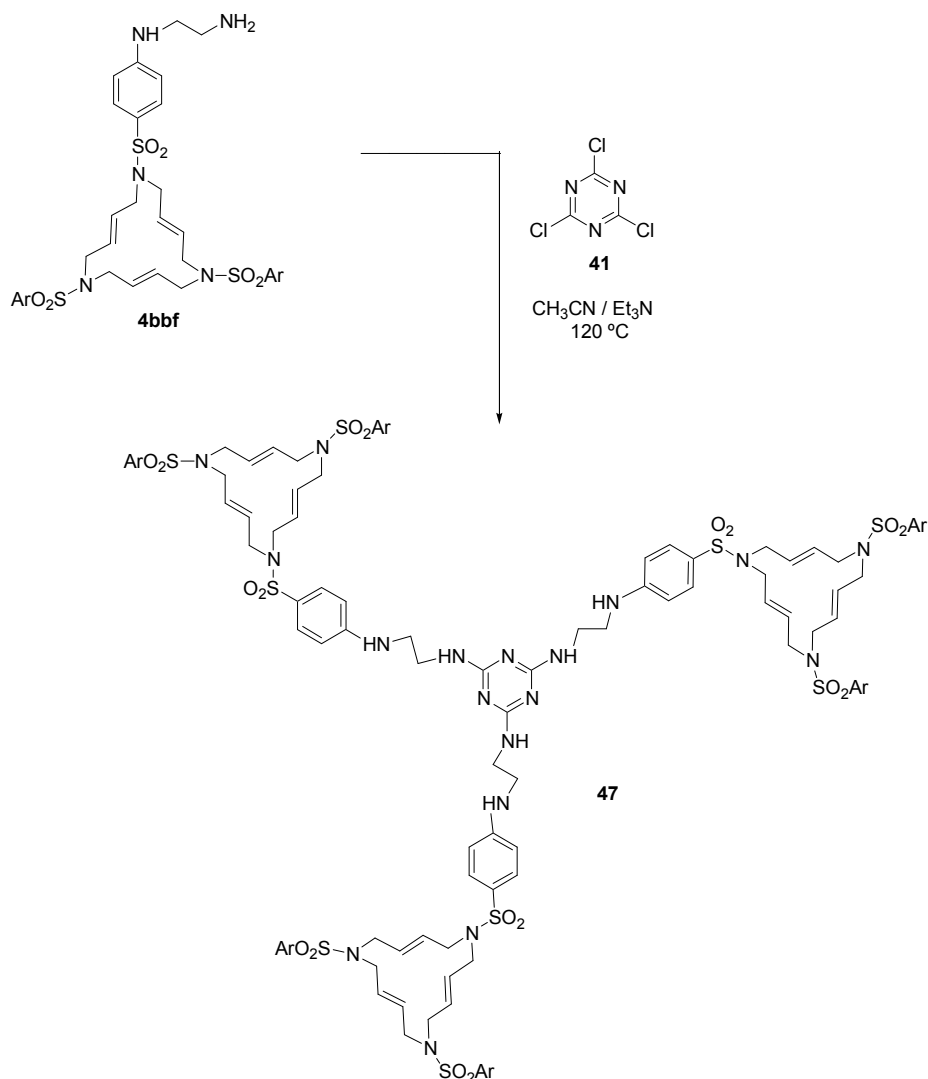
3.5.3.2.2. Síntesi seqüencial



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.075 g (0.087 mmol) de derivat monomacrocíclic **45** i 0.062 g (0.087 mmol) de macrocicle **4bbf**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.12 mL (0.56 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 45 min, es dóna per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice utilitzant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (4:6) fins a (1:9). S'obtenen 0.11 g (80 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat bismacrocíclic **46**.

3.5.3.3. Preparació del derivat trismacrocíclic de la triazina 47

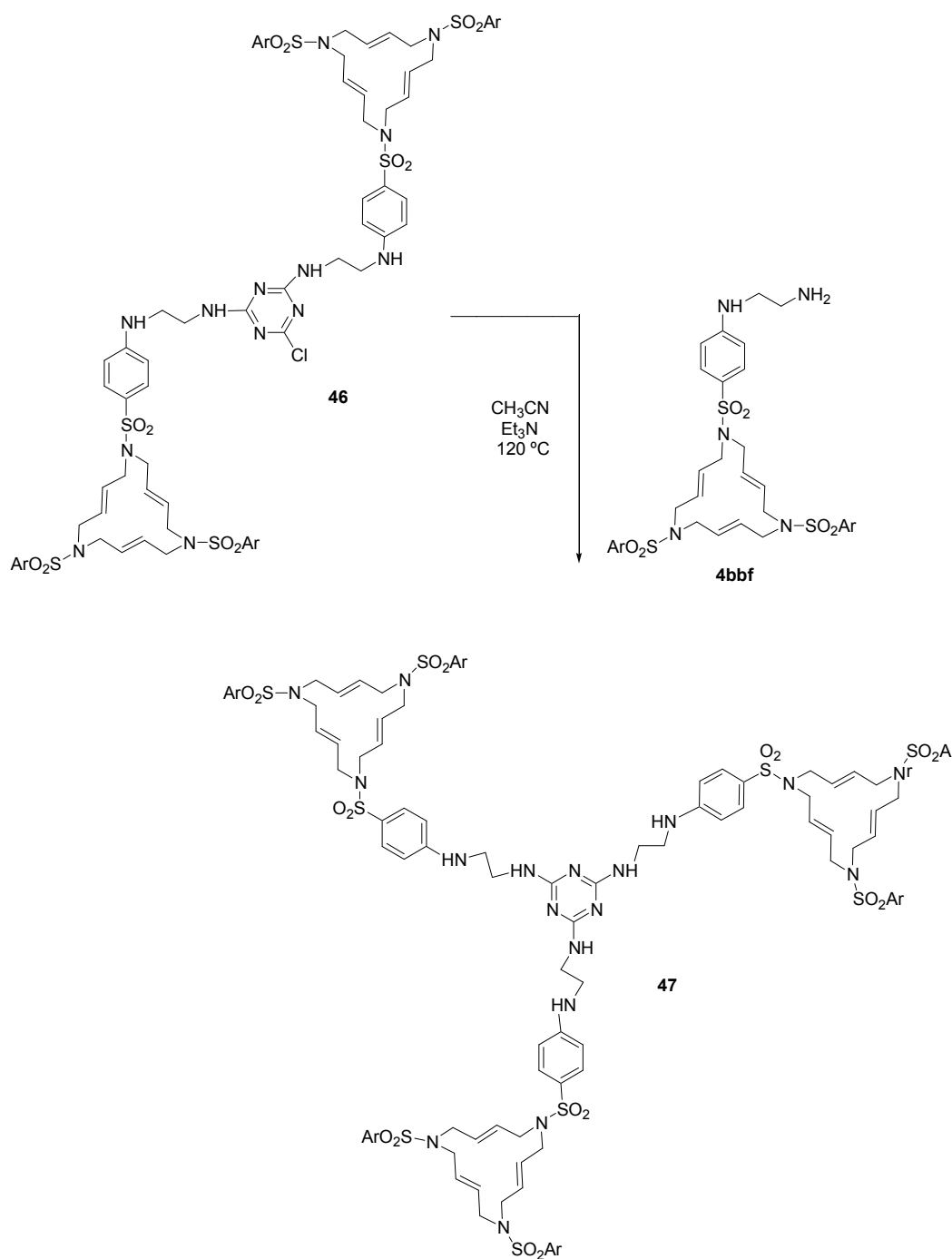
3.5.3.3.1. Síntesi directa



En un tub tancat de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.080 g (0.11 mmol) de macrocicle **4bbf** i 0.007 g (0.04 mmol) de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, **41**. Es desgasifica la mescla i s'hi addicionen 0.05 mL (0.37 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. S'escalfa la mescla a 120°C i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 29 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles de dissolvents de polaritat creixent des d'hexà i acetat d'etil (1:9) fins a acetat d'etil i diclorometà (9.5:0.5). S'obtenen 0.035 g (42 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat trismacrocíclic **47**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{105}\text{H}_{126}\text{N}_{18}\text{O}_{18}\text{S}_9$; **PM:** 2216.80 g/mol; **Pf ($^\circ\text{C}$):** 127-129 $^\circ\text{C}$ (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3394, 2923, 1598, 1511, 1328, 1149; **^1H -RMN (500 MHz, acetona- D_6) δ (ppm):** 2.43 (s, 18H), 3.35-3.42 (m, 6H), 3.60-3.65 (m, 6H), 3.65-3.72 (s ample, 36H), 5.55 (abs ample, 18H), 6.20 (abs ampla, 2H), 6.36 (abs ampla, 1H), 6.45 (abs ampla, 1H), 6.53 (abs

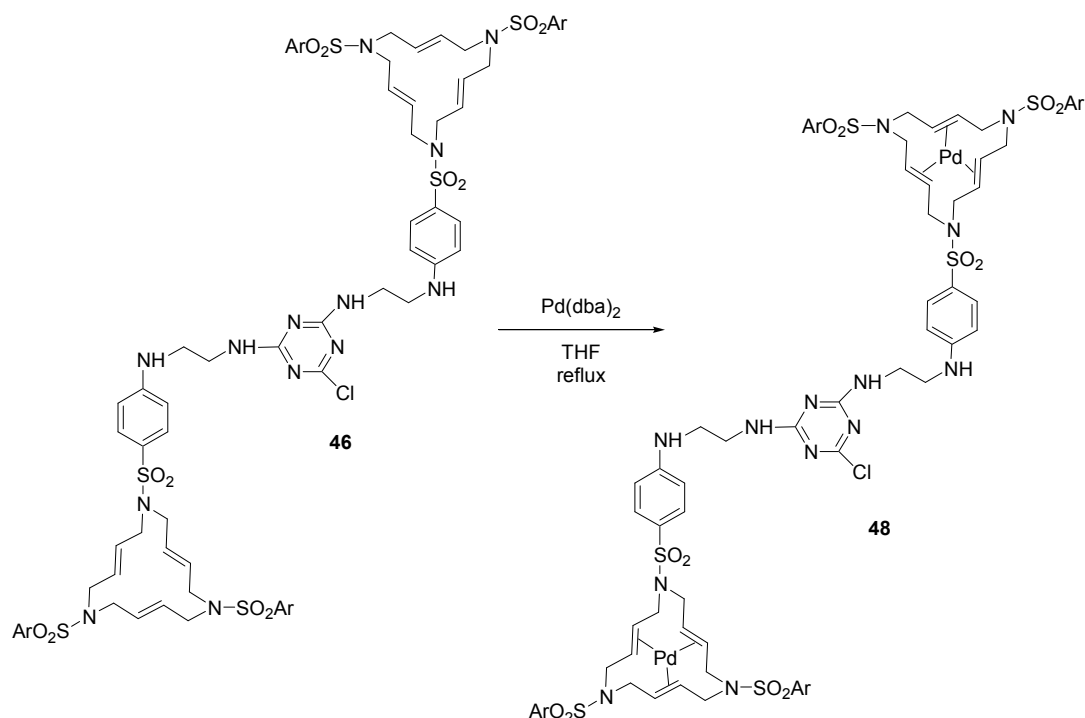
ampla, 1H), 6.76 (abs ampla, 6H), 7.43 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.15$ Hz, 12H), 7.51 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 6H), 7.72 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.15$ Hz, 12H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, acetona- D_6) δ (ppm): 21.4, 40.2, 44.6 (abs ampla, 6C), 51.2, 112.3, 126.1, 128.0, 129.8, 130.0, 130.2, 130.7, 137.8, 144.2, 153.2, 167.4; **ESI-MS** (m/z): 1109 [(M+2H)/2] $^{2+}$; **MALDI-TOF** (m/z): 2216 [M+H] $^+$, 2238 [M+Na] $^+$, 2254 [M+K] $^+$; **Anàlisi elemental**: per $\text{C}_{105}\text{H}_{126}\text{N}_{18}\text{O}_{18}\text{S}_9 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$: calculat: C, 56.09; H, 5.67; N, 11.16; S, 12.77; experimental: C, 55.84 i 56.14; H, 5.81 i 5.75; N, 10.74 i 10.72; S, 12.33 i 12.67.

3.5.3.3.2. Síntesi seqüencial



En un tub tancat de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.035 g (0.022 mmol) de derivat bismacroclílic **46** i 0.016 g (0.022 mmol) de macrocicle **4bbf**. Es desgasifica la mescla i s'hi addicionen 0.013 mL (0.09 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. S'escalfa la mescla a 120 °C i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 48 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles de dissolvents de polaritat creixent des d'hexà i acetat d'etil (1:9) fins a acetat d'etil i diclorometà (9.5:0.5). S'obtenen 0.029 g (58 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat trismacroclílic **47**.

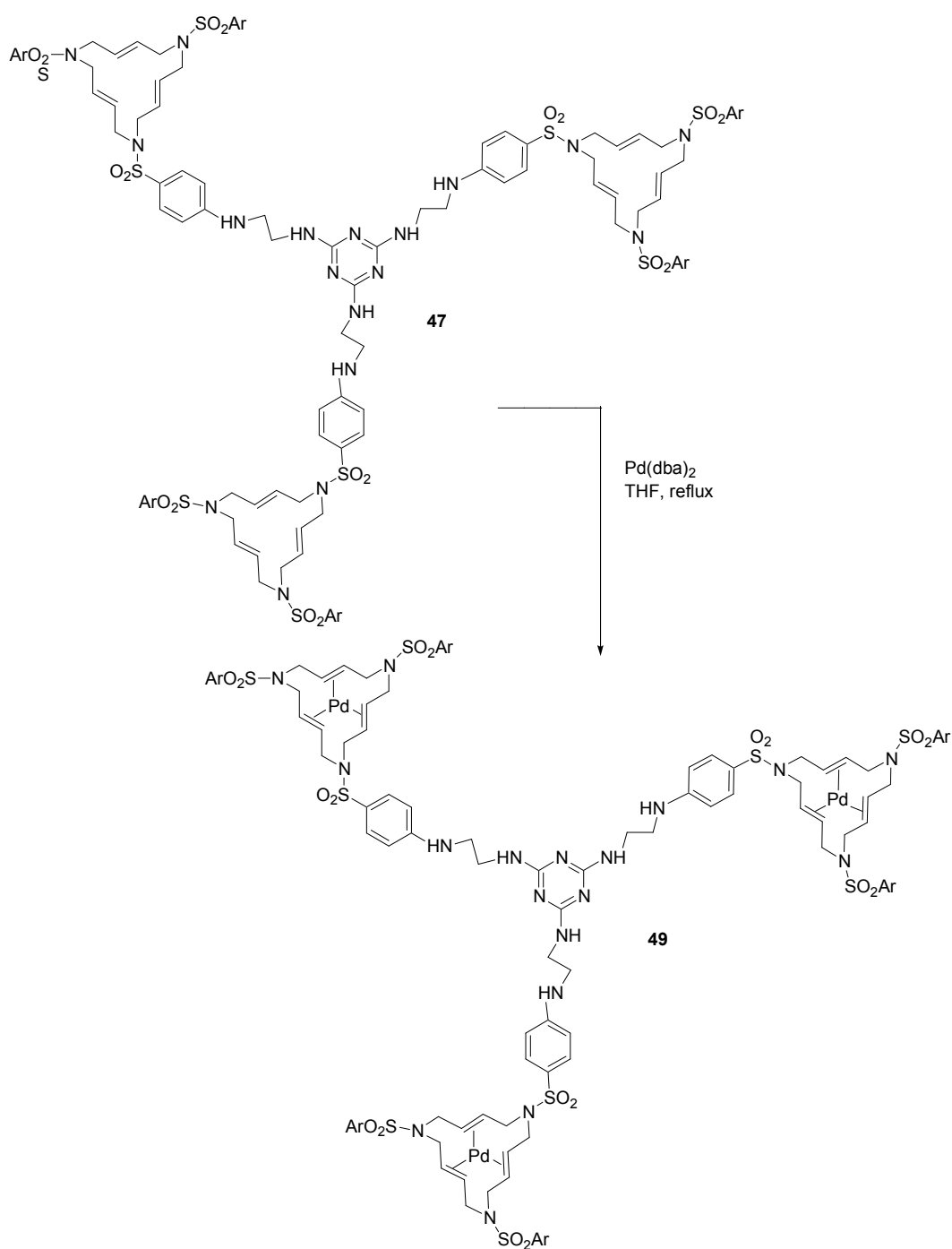
3.5.3.4. Preparació del complex homobimetal·lic de Pd(0) **48**



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.040 g (0.026 mmol) de derivat bismacroclílic **46**, 0.039 g (0.068 mmol) de Pd(dba)₂ i 6 mL de THF. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 18 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (5:5) fins a (1:9). S'obtenen 0.039 g (87 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex homobimetal·lic **48**. **Fórmula molecular:** C₇₁H₈₄ClN₁₃O₁₂S₆Pd₂; **PM:** 1752.18 g/mol; **Pf (°C):** 216-218 °C (dec) (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3386, 2923, 1598, 1574, 1331, 1152; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.58-1.90 (m, 8H), 2.39 (s, 12H), 2.65-2.93 (m, 4H), 2.93-3.20 (m, 4H), 3.20-3.80 (m, 12H), 3.86-4.11

(m, 4H), 4.50-4.82 (m, 12H), 5.02 (s ample, 1H), 5.43 (s ample, 1H), 5.65 (s ample, 1H), 5.90 (s ample, 1H), 6.50-6.65 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 8H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.60-7.76 (m, 8H); ¹³C-RMN (62.5 MHz, acetona-D₆) δ (ppm): 21.3, 40.4 (m), 43.2 (m), 46.0, 49.1, 50.2, 78.5, 78.9, 79.1, 79.4, 83.2, 83.3, 83.9, 112.3, 127.9, 128.0, 129.9, 130.0, 130.6, 130.7, 136.8, 137.2, 144.2, 153.0, 165.5, 167.6, 168.2; LSI-MS (m/z): 1751 [M]⁺; Anàlisi elemental: calculat: C, 48.67; H, 4.83; N, 10.39; S, 10.98; experimental: C, 48.77 i 48.73; H, 5.08 i 4.98; N, 9.94 i 9.94; S, 10.61 i 10.71.

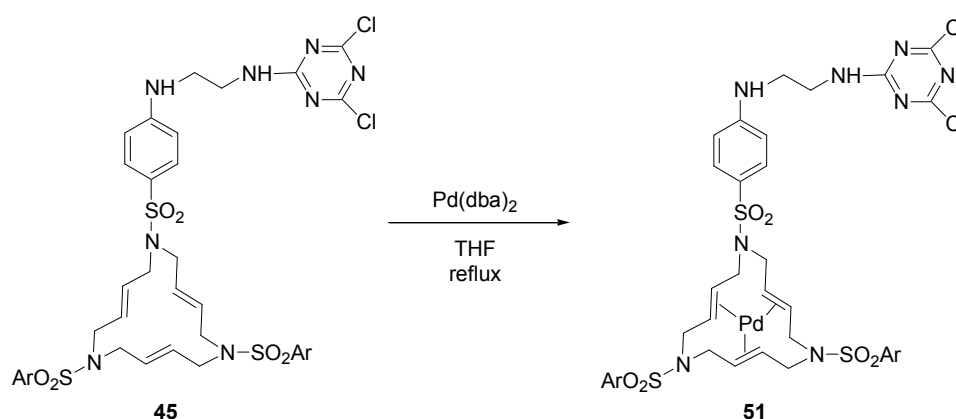
3.5.3.5. Preparació del complex homotrimetàlic de Pd(0) 49



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.064 g (0.029 mmol) de derivat trismacrocíclic **47**, 0.044 g (0.113 mmol) de Pd(dba)₂ i 10 mL de THF. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 15 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles de dissolvents de polaritat creixent des d'hexà i acetat d'etil (5:5) fins a acetat d'etil i diclorometà (9.5:0.5). S'obtenen 0.068 g (92 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex homotrimetàl·lic **49**. **Fórmula molecular:** C₁₀₅H₁₂₆N₁₈O₁₈S₉Pd₃; **PM:** 2536.06 g/mol; **Pf (°C):** 203-205 °C (dec) (n-hexà); **IR (ATR) v(cm⁻¹):** 3388, 2923, 1598, 1573, 1326, 1150; **¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.51-1.76 (m, 12H), 2.35-2.40 (m, 18H), 2.78-2.90 (m, 6H), 3.15 (abs ampla, 6H), 3.42 (abs ampla, 6H), 3.59 (abs ampla, 12H), 3.70 (abs ampla, 6H), 3.95 (abs ampla, 6H), 4.48-4.61 (m, 12H), 4.69-4.75 (m, 6H), 6.60-6.65 (m, 6H), 7.28-7.35 (m, 12H), 7.45-7.59 (m, 6H), 7.65-7.72 (m, 12H); **¹³C-RMN (100 MHz, CHCl₃) δ (ppm):** 21.5, 39.8 (abs ampla), 42.5 (abs ampla), 45.2, 48.3, 49.5, 50.7, 78.2, 78.6, 82.5, 82.8, 83.1, 111.9, 124.3 (abs ampla), 125.5 (abs ampla), 127.0, 127.1, 129.2, 129.8, 135.2, 135.4, 136.0, 143.4, 143.5, 151.6 (abs ampla), 162.4, 162.9, 164.6; **LSI-MS:** 2537 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₁₀₅H₁₂₆O₁₈N₁₈S₉·CH₂Cl₂: calculat: C, 48.57; H, 4.92; N, 9.62; S, 11.01; experimental: C, 48.77 i 48.51; H, 4.98 i 4.96; N, 9.24 i 9.20; S, 11.07 i 10.84.

3.5.3.6. Preparació del complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **50**

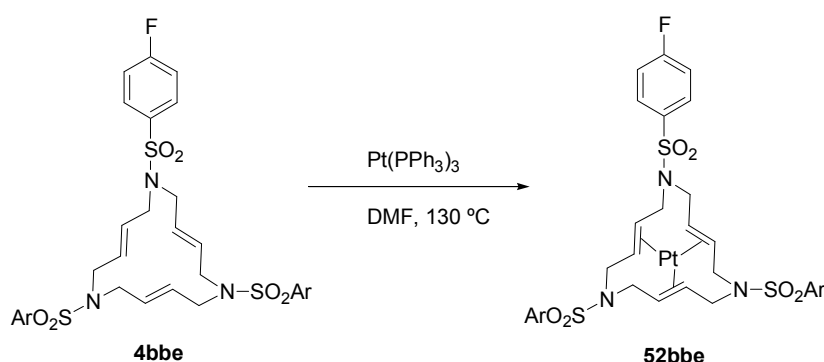
3.5.3.6.1. Preparació de (*E,E,E*)-1-((4-[*N*-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)aminoetilamino]fenil)sulfonyl)-6,11-bis-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièpal·ladi(0), **51**



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.078 g (0.091 mmol) de derivat monomacrocíclic **45**, 0.068 g (0.118 mmol) de Pd(dba)₂ i 8 mL de THF. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 3 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient,

es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetal d'etil de polaritat creixent des de (6:4) fins a (5:5). S'obtenen 0.069 g (79 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex de Pd(0) **51**. **Fórmula molecular:** $C_{37}H_{42}Cl_2N_8O_6S_3Pd$; **PM:** 968.39 g/mol; **Pf (°C):** 155-157 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3383, 2925, 1592, 1552, 1515, 1324, 1152. **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.60-1.80 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.67-2.95 (m, 2H), 2.95-3.17 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.87-4.08 (m, 2H), 4.46-4.82 (m, 6H), 6.11 (abs ampla, 1H), 6.62 (d, $^3J(H,H) = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.55 (d, $^3J(H,H) = 8.8$ Hz, 2H), 7.57-7.78 (m, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.1, 41.0, 42.9, 45.8, 48.9, 50.1, 78.9, 79.0, 79.2, 79.4, 83.2, 83.3, 83.8, 112.5, 125.1, 127.6, 127.7, 129.6, 130.0, 130.5, 130.6, 135.7, 135.8, 136.5, 144.2, 144.3, 151.9, 166.8, 170.4, 171.4; **ESI-MS (m/z):** 969 $[M+H]^+$; **Anàlisi elemental:** per $C_{37}H_{42}O_6N_8S_3Cl_2Pd \cdot CHCl_3$: calculat: C, 41.96; H, 3.98 ; N, 10.30; S, 8.84; experimental: C, 42.59 i 42.39; H, 3.99 i 3.94; N, 10.28 i 10.14; S, 9.15 i 9.18.

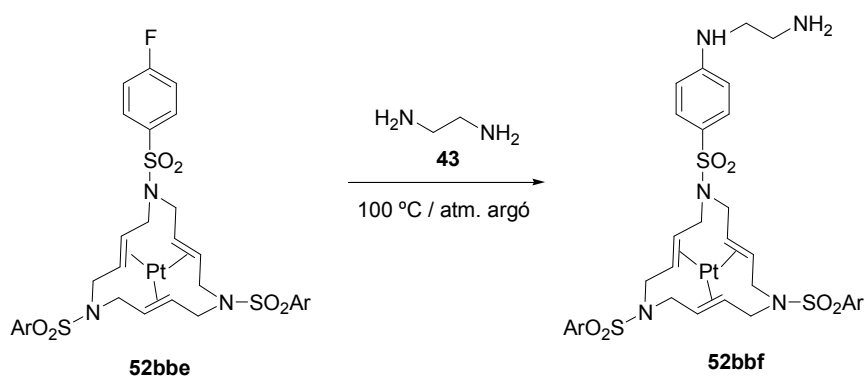
3.5.3.6.2. Preparació de (E,E,E)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièplatí(0), **52bbe**



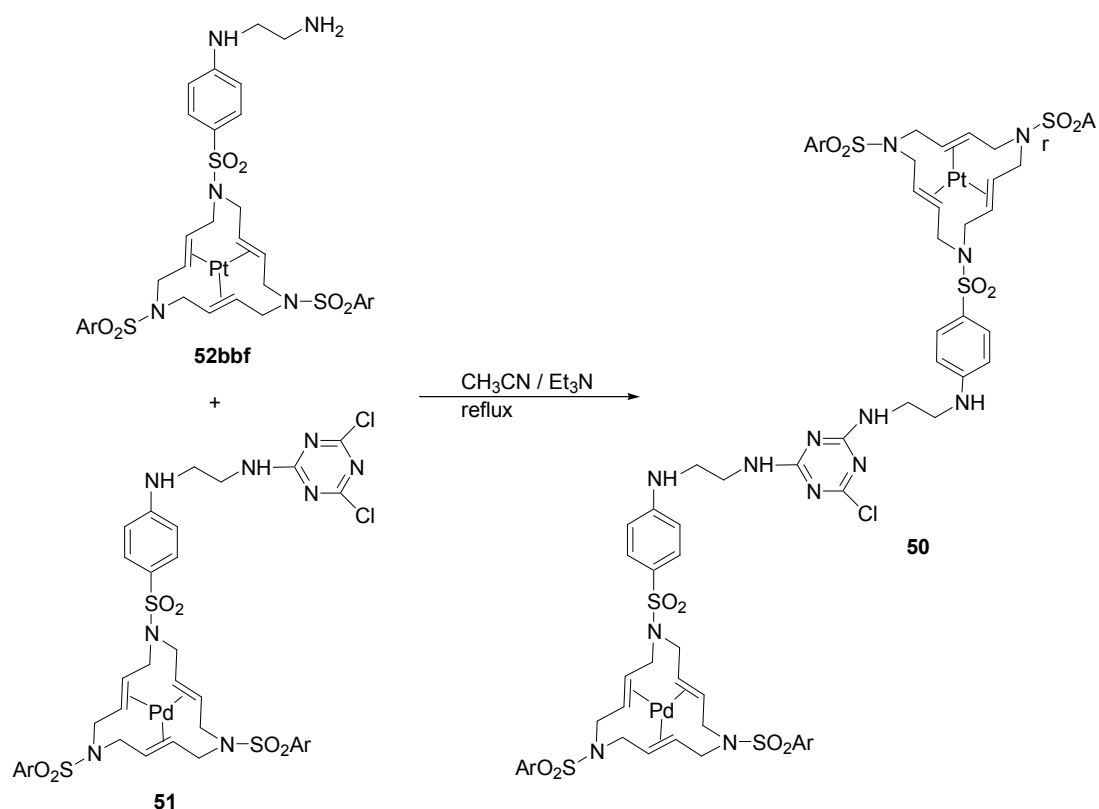
En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.050 g (0.074 mmol) de (E,E,E)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbe**, 0.150 g (0.111 mmol) de $Pt(PPh_3)_4$ i 3 mL de DMF. S'escalfa la mescla a 130 °C i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 4 dies, es dóna 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 cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (7:3). S'obtenen 0.034 g (52 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex de platí(0) **52bbe**. **Fórmula molecular:** $C_{32}H_{36}FN_3O_6S_6Pt$; **PM:** 868.92 g/mol; **Pf (°C):** 175-177 °C (n-hexà/EtOAc); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2923, 1340, 1162. **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.22-1.50 (m, 4H), 2.10 (t, $^3J(H,H) = 11.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.99 (t, $^3J(H,H) = 12.3$ Hz, 2H), 3.13-3.74 (m, 4H), 4.24-4.80 (m, 4H), 5.03 (d, $^3J(H,H) = 13.6$ Hz, 2H), 7.10-7.38 (m, 6H), 7.50-7.98 (m, 6H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.1, 45.0, 47.8, 49.2, 63.0, 63.4, 63.5, 63.7, 63.9, 64.2, 69.3, 69.8,

70.0, 117.1 (d, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz), 127.7, 127.9, 130.5 (m), 135.0 (d, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz), 135.6 (m), 136.7, 144.1, 144.3, 165.8 (d, $^1J_{CF} = 253.4$ Hz); **ESI-MS (m/z):** 869 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₃₂H₃₆O₆N₃S₃FPt·CH₂Cl₂: calculat: C, 41.55; H, 4.01; N, 4.40; S, 10.08; experimental: C, 41.80 i 41.55; H, 4.11 i 4.03; N, 4.30 i 4.27; S, 10.18 i 9.96.

3.5.3.6.3. Preparació de (*E,E,E*)-1-[4-(2-aminoetilamino)fenil]sulfonil-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièplatí(0), **52bbf**



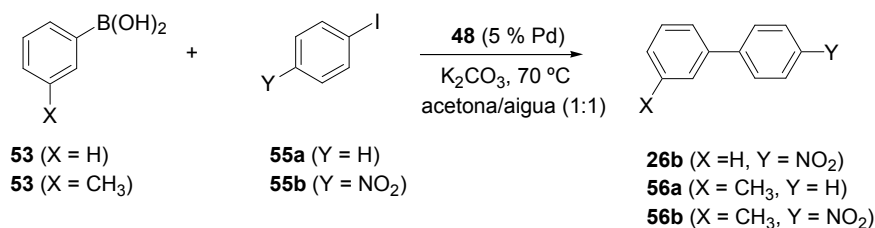
En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.025 g (0.029 mmol) de l'(*E,E,E*)-1-(4-fluorofenilsulfonil)-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièplatí(0), **52bbe**, i 3 mL d'1,2-etilendiamina, **43**, desgasada. S'escalfa la mescla a 100 °C i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 3.75 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient i s'hi addiciona aigua fins que no s'observa l'aparició de més precipitat. Es filtra el sòlid format, es renta amb aigua i es redissol en diclorometà (5 mL). Es fan rentats amb H₂O (2 × 5 mL), la fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.019 g (75 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1-[4-(2-aminoetilamino) fenil]sulfonil-6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièplatí(0), **52bbf**. **Fórmula molecular:** C₃₄H₄₃N₅O₆S₃Pt; **PM:** 909.01 g/mol; **Pf (°C):** 126-128 °C (dec); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3380, 2923, 1597, 1329, 1152; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.34-1.46 (m, 4H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.86-3.12 (m, 4H), 3.13-3.30 (m, 4H), 3.25-3.55 (m, 2H), 4.37-4.80 (m, 4H), 4.80-5.21 (d, $^3J_{(H,H)} = 12.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $^3J_{(H,H)} = 8$ Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.52 (d, $^3J_{(H,H)} = 8$ Hz, 2H), 7.62-7.74 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 41.3, 45.0, 46.1, 47.9, 49.2, 63.0, 63.3, 63.5, 63.8, 64.3, 69.4, 69.6, 70.2, 112.5, 112.6, 124.8, 127.7, 127.9, 129.8, 130.0, 130.5, 135.7, 135.8, 136.7, 144.1, 144.3, 152.4; **ESI-MS (m/z):** 909 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 44.92; H, 4.77; N, 7.70 ; S, 10.58; experimental: C, 45.00 i 44.50; H, 4.99 i 4.94; N, 7.12 i 7.07; S, 10.14 i 9.87.

3.5.3.6.4. Preparació del complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **50**

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.037 g (0.041 mmol) de complex de Pt(0) **52bbf** i 0.035 g (0.037 mmol) de complex de Pd(0) **51**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.03 mL (0.20 mmol) de trietilamina dissolts en 10 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. S'escalfa la suspensió a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 1.5 h, es dóna 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 cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (4:6) fins a (1:9). S'obtenen 0.049 g (72 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex heterobimetàl·lic **50**. **Fórmula molecular:** C₇₁H₈₄ClN₁₃O₁₂S₆PdPt; **PM:** 1840.88 g/mol; **Pf (°C):** 187-189 °C (dec)(n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3387, 2924, 1598, 1574, 1329, 1152; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.34-1.46 (m, 4H(Pt)), 1.40-1.90 (m, 4H(Pd)), 2.00-2.22 (m, 2H(Pt)), 2.38 (s, 12H), 2.55-3.35 (m, 4H(Pd)+4H(Pt)), 3.25-3.82 (m, 6H(Pd)+6H(Pt)), 3.93 (m, 2H(Pd)), 4.30-4.80 (m, 4H(Pd)+4H(Pt)), 4.75-5.22 (m, 2H(Pd)+2H(Pt)), 5.84 (s ample, 2H), 6.37 (s ample, 2H), 6.57 (m, 4H), 7.27 (m, 8H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.60-7.75 (m, 8H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 40-41 (m), 42-43 (m), 45.8, 48.2, 49.0, 50.2, 63-65 (m), 68-70 (m), 78-79 (m), 83-84 (m), 112.4 (m), 127.7, 127.8, 129.9-130.5 (m), 131.4, 135-137 (m), 144.1, 144.3, 152.2, 165-168 (m); **LSI-MS:** 1839 [M]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 46.32; H, 4.60; N, 9.89; S, 10.45; experimental: C, 46.75 i 46.45; H, 4.83 i 4.82; N, 9.99 i 9.91; S, 10.36 i 10.44.

3.5.4. Estudi de l'activitat catalítica del complex homobimetàl·lic **48**

3.5.4.1. Acoblament creuat de Suzuki



3.5.4.1.1. Procediment general. Preparació de 4-nitrobifenil, **26b**

En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.010 g (0.0057 mmol, 0.0114 mmol Pd) del complex homobimetàl·lic de Pd(0) **48**, 0.058 g (0.228 mmol) de 4-iodonitrobenzè **55b**, 0.043 g (0.342 mmol) d'àcid benzenborònic **53** i 0.079 g (0.57 mmol) de carbonat potàssic. A continuació, s'afegeix 1 mL d'acetona/aigua (1:1) i s'escalfa la mescla fins a 70 °C. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia de gasos (CG). Al cap de 1.5 h, es dona per finalitzada la reacció. Es refreda la mescla a temperatura ambient i s'hi addiciona aigua (3 mL) i èter dietílic (3mL). El complex **48** precipita en el medi i es recupera per simple filtració sense descomplexació (determinació per ¹H-RMN). Es separa la fase orgànica del filtrat i s'evapora a sequedat. El residu resultant es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1). S'obtenen 0.046 g (100 % rend.) de 4-nitrobifenil **26b** com un sòlid grogós. **Fórmula molecular:** C₁₂H₉NO₂; **PM:** 199.21 g/mol; **Pf (°C):** 111-112 °C (P.f. lit: 109-111 °C)¹²². **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.40-7.55 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H). **GC-MS (m/z, %):** 199 ([M]⁺, 100), 152 (99).

3.5.4.1.2. Preparació de 3-metil-4'-nitrobifenil, **56a**

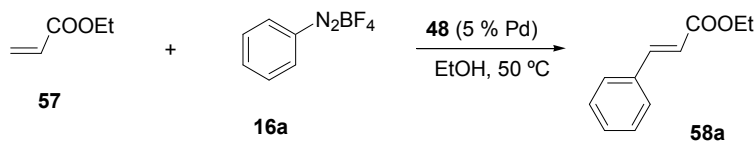
Oli incolor (88 % rend.). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂; **PM:** 168.24 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.41 (s, 3H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H), 7.50-7.62 (m, 2H); **GC-MS (m/z, %):** 168 ([M]⁺, 100), 152 (77).

3.5.4.1.3. Preparació de 3-metilbifenil, **56b**

Sòlid grogós (92 % rend.). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₁NO₂; **PM:** 213.23 g/mol; **Pf (°C):** 57-58 °C (P.f. lit: 59-60 °C)¹⁵²; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H); **GC-MS (m/z, %):** 213 ([M]⁺, 100), 183 (79), 165 (84), 152 (90).

¹⁵² Qian, Y.; Vogt, A.; Sebti, S. M.; Hamilton, A. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 217.

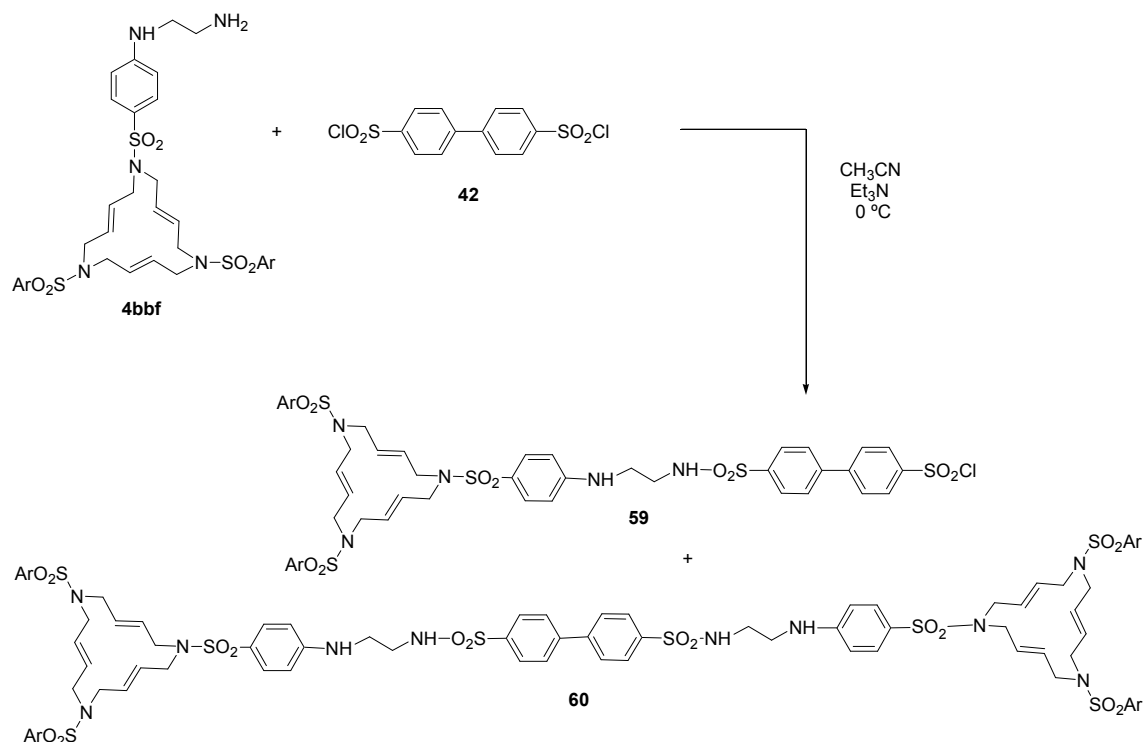
3.5.4.2. Reacció de Heck. Preparació del (*E*)-cinnamat d'etil, **58a**



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.010 g (0.0057 mmol, 0.0114 mmol Pd) de complex homobimetàl·lic de Pd(0) **48**, 0.044 g (0.228 mmol) de tetrafluoroborat de benzendiazoni **16a** i 4 mL d'etanol. A continuació s'hi afegeixen 0.050 mL (0.457 mmol) d'acrilat d'etil **57** i s'escalfa la mescla fins a 50 °C. El seguiment de la reacció es fa pel despreniment de N₂ mitjançant una bureta de gasos. Al cap d'una hora, es dona per finalitzada la reacció. Es refreda la mescla a temperatura ambient i, finalment, en un bany d'aigua-gel fins precipitació total del catalitzador **48**, que es recupera per simple filtració amb un 95 % de complexació (determinació per ¹H-RMN). El filtrat s'evapora a sequedat i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1). S'obtenen 0.0088 g (22 % rend.) de (*E*)-cinnamat d'etil, **58a**, com a oli incolor. **Fórmula molecular:** C₁₁H₁₂O₂; **PM:** 176.21 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1708, 1635, 1309, 1169; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.68 (d, J = 16 Hz, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.2, 60.3, 118.2, 127.8, 128.7, 130.1, 134.4, 144.4, 166.8; **GC-MS (m/z, %):** 176 ([M]⁺, 42), 147 (40), 131 (70), 103 (100).

3.5.5. Utilització del clorur de bifeníl-4,4'-disulfonil **42** com a espaiador

3.5.5.1. Preparació dels derivats bifenildisulfonil monomacrocíclic **59** i bifenildisulfonamida bismacrocíclic **60**

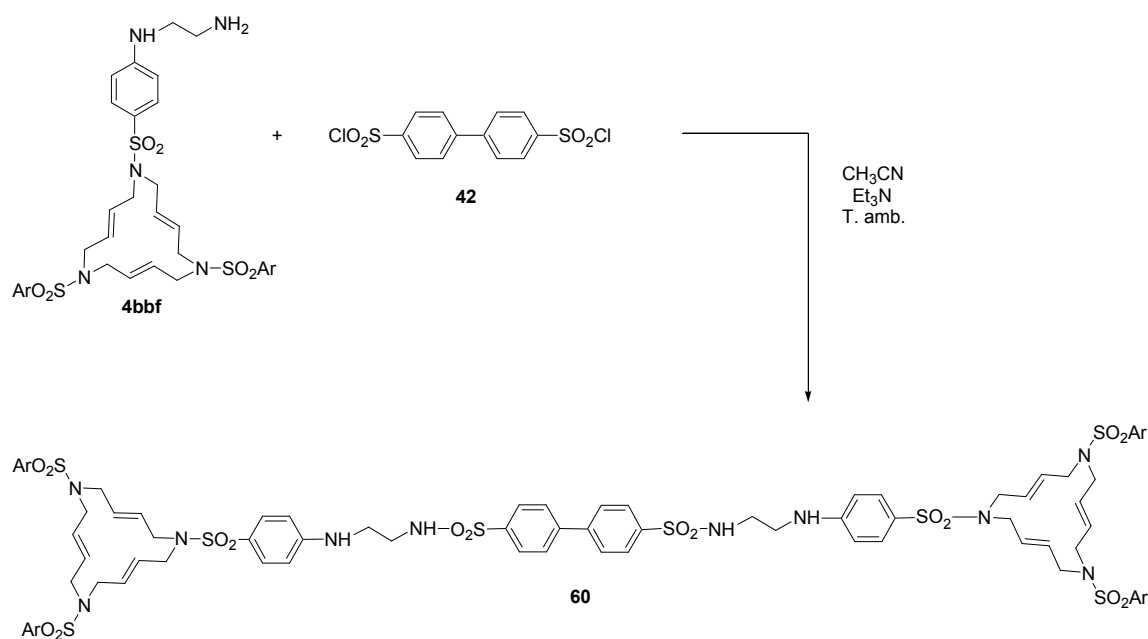


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.038 g (0.10 mmol) de clorur de bifeníl 4,4'-disulfonil **42**. Es desgasa, es submergeix el baló en un bany d'aigua-gel i s'hi addicionen 0.05 mL (0.35 mmol) de trietilamina dissolts en 5 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. A continuació, s'addiciona lentament una dissolució a $0\text{ }^\circ\text{C}$ de 0.05 g (0.07 mmol) d'aminomacrocycle **4bbf** en 5 mL d'acetonitril desgasat i anhidre, i es deixa reaccionar durant una hora (seguiment per CCP). Seguidament, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil (4:6), obtenint-se 0.036 g (50 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat monomacrocíclic **59**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{ClN}_5\text{O}_{10}\text{S}_5$; **PM:** 1028.73 g/mol; **Pf** ($^\circ\text{C}$): 129-131 $^\circ\text{C}$ (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3385, 3278, 2923, 1598, 1328, 1152; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 3.27 (t ap, 2H), 3.40 (t ap, 2H), 3.62 (s ample, 8H), 3.71 (s ample, 4H), 5.25 (s ample, 1H), 5.51 (s ample, 6H), 6.60 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 4H), 7.54 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 4H), 7.71 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.2, 42.6, 43.7, 51.2, 51.4, 112.7, 126.9, 127.8, 128.5, 128.6, 128.9, 129.3, 129.9, 130.0, 130.1, 130.6, 136.5, 141.0, 143.5, 144.4, 144.6, 146.8, 151.9; **ESI-MS (m/z):** 1028 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 53.71; H, 4.90; N, 6.81; experimental: C, 53.69 i 53.78;

H, 5.17 i 5.13; N, 6.54 i 6.54. Augmentant la polaritat fins a utilitzar únicament acetat d'etil com a eluent s'obtenen 0.022 g (37 % rend.) d'un sòlid blanc que es purifica per precipitació amb n-hexà i diclorometà, i s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat bismacrocíclic **60**. **Fórmula molecular:** C₈₀H₉₂N₁₀O₁₆S₈; **PM:** 1706.07 g/mol; **Pf (°C):** 130-132 °C (n-hexà/CH₂Cl₂); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3381, 3286, 2925, 1598, 1326, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 12H), 3.29 (s ample, 8H), 3.63 (s ample, 24H), 4.74 (s ample, 2H), 5.53 (s ample, 12H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 8H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.61 (m, 12H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 42.6, 43.4, 51.4, 112.6, 126.0, 127.8, 128.4, 128.6, 129.8, 130.0, 130.2, 130.6, 136.5, 140.3, 143.9, 144.4, 152.0; **ESI-MS (m/z):** 853 [(M+2H)/2]²⁺; **LSI-MS (m/z):** 1706 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₈₀H₉₂N₁₀O₁₆S₈·½ CH₂Cl₂: calculat: C, 55.29; H, 5.36; N, 8.01; experimental: C, 55.14 i 55.26; H, 5.50 i 5.47; N, 7.77 i 7.75.

3.5.5.2. Preparació del derivat bifenildisulfonamida bismacrocíclic **60**

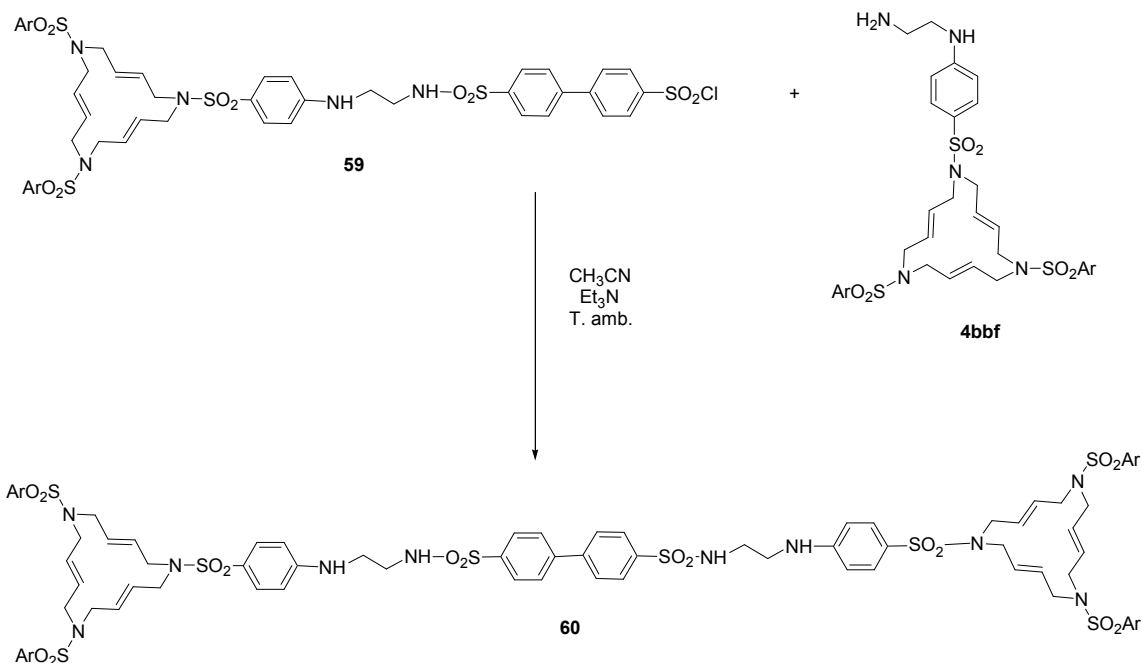
3.5.5.2.1. Síntesi directa



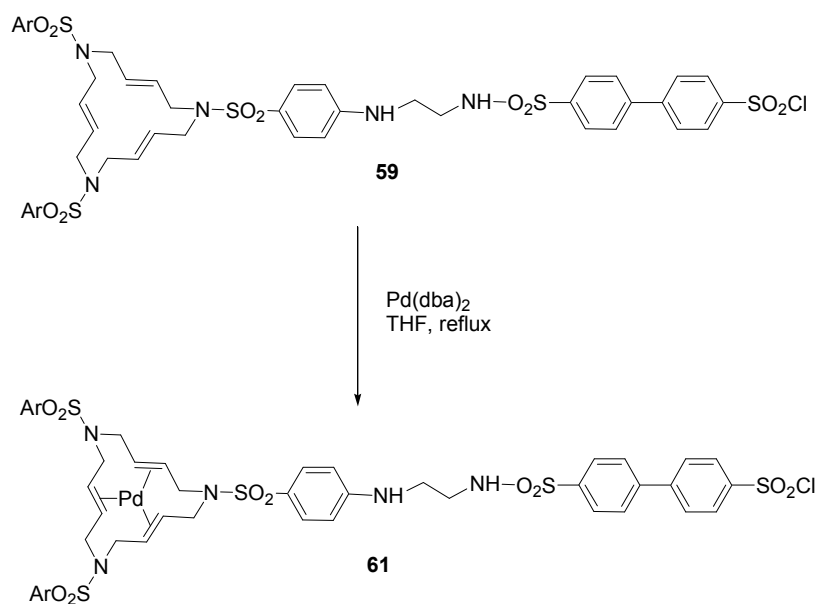
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.150 g (0.21 mmol) d'aminomacrocycle **4bbf** i 0.038 g (0.11 mmol) de clorur de bifeníl 4,4'-disulfonil **42**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.15 mL (1.08 mmol) de trietilamina dissolts en 18 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es dona la reacció per acabada al cap de 35 minuts (seguiment per CCP). A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (2:8) fins a (0:10). D'aquesta manera s'obtenen 0.122 g (68 % rend.) d'un sòlid

blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat bismacrocíclic **60**.

3.5.5.2.2. Síntesi seqüencial

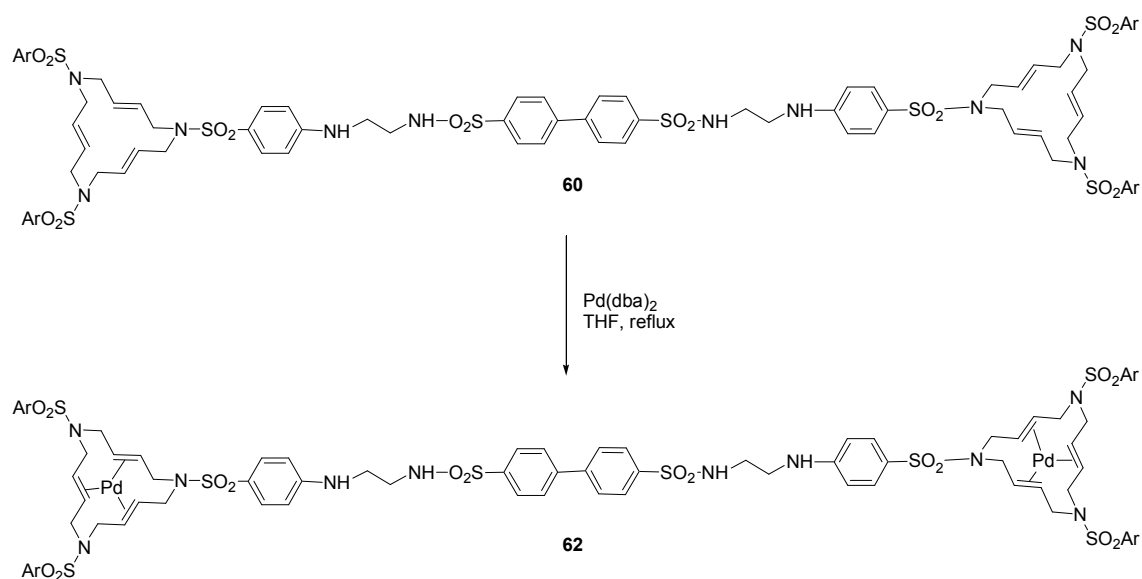


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.020 g (0.019 mmol) de derivat monomacrocíclic **59** i 0.016 g (0.022 mmol) d'aminomacrocycle **4bbf**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.014 mL (0.100 mmol) de trietilamina dissolts en 5 mL d'acetonitril desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es dona la reacció per acabada al cap de 45 min (seguiment per CCP). A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (4:6) fins a (0:10). D'aquesta manera s'obtenen 0.029 g (87 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el derivat bismacrocíclic **60**.

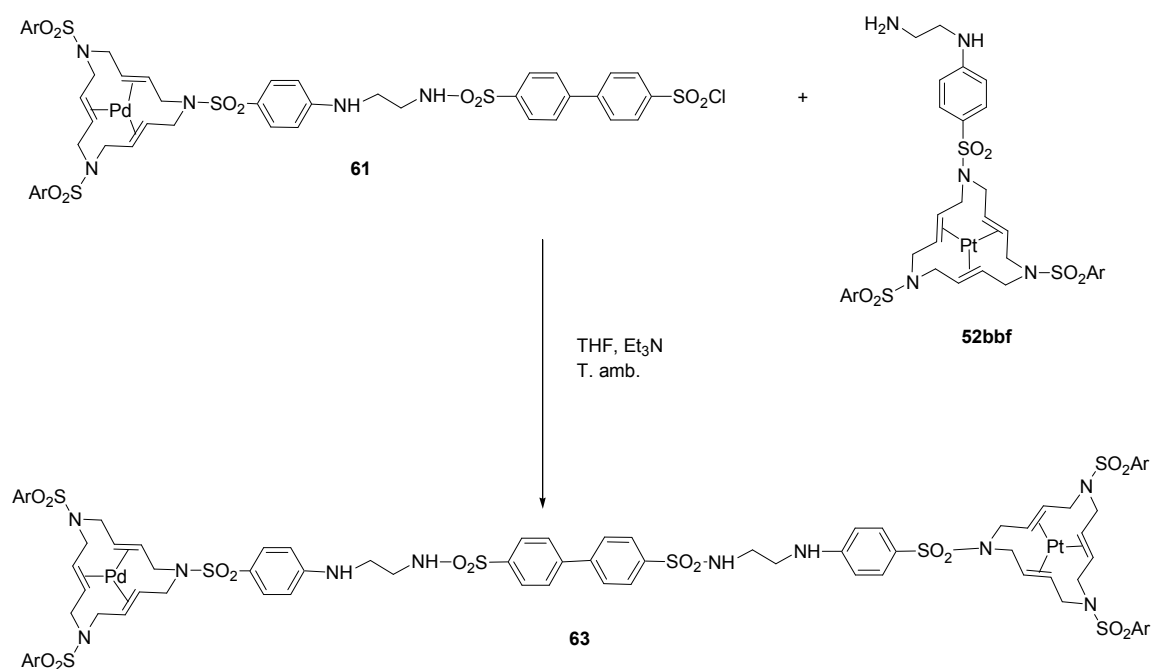
3.5.5.3. Preparació del complex monomacrocíclic de Pd(0) **61**

En un baló de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.037 g (0.036 mmol) de derivat monomacrocíclic **59**, 0.027 g (0.047 mmol) de Pd(dba)₂ i 4 mL de THF. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 2.25 h, es dona per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (5:5) fins a (4:6). S'obtenen 0.0305 g (74 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex monomacrocíclic de Pd(0) **61**. **Fórmula molecular:** C₄₆H₅₀ClN₅O₁₀S₅Pd; **PM:** 1135.15 g/mol; **Pf (°C):** 184-186 °C (dec) (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 1598, 1327, 1153; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.50-1.90 (m, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.81 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.10-3.35 (m, 4H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.95 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 4.45-4.85 (m, 6H), 5.40 (s ample, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 42.7, 43.7, 45.8, 48.9, 50.2, 78.9, 79.0, 79.1, 79.2, 79.3, 79.5, 83.3, 83.4, 83.8, 112.7, 125.7, 127.7, 127.8, 128.5, 129.0, 129.3, 129.9, 130.5, 135.9, 136.0, 136.7, 140.8, 143.6, 144.1, 144.3, 144.6, 146.7, 151.7; **ESI-MS (m/z):** 1028 [M-Pd]⁺, 1136 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 48.67; H, 4.44; N, 6.17; experimental: C, 48.85 i 48.25; H, 4.90 i 4.99; N, 5.60 i 6.02.

3.5.5.4. Preparació del complex homobimetàl·lic de Pd(0) **62**



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.052 g (0.030 mmol) de derivat bismacrocíclic **60**, 0.046 g (0.079 mmol) de Pd(dba)_2 i 8 mL de THF. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 2.75 h, es dóna per finalitzada la reacció. A continuació, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mescles de polaritat creixent des d'hexà i acetat d'etil (6:4) fins a acetat d'etil i diclorometà (9:1). S'obtenen 0.0475 g (81 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques com el complex homobimetàl·lic de Pd(0) **62**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{80}\text{H}_{92}\text{N}_{10}\text{O}_{16}\text{S}_8\text{Pd}_2$; **PM:** 1918.9 g/mol; **Pf (°C):** 195-197 °C (dec) (n-hexà/ CH_2Cl_2); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3385, 3278, 2923, 1598, 1328, 1152; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.40-1.85 (m, 4H), 2.36 (s ample, 12H), 2.55-2.90 (m, 4H), 2.90-3.15 (m, 4H), 3.24 (s ample, 4H), 3.68 (s ample, 4H), 3.75-4.05 (m, 4H), 4.37-4.85 (m, 12H), 6.38-6.52 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 8H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.50-7.75 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 8H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.8, 44.1, 45.2, 47.5, 50.5, 51.6, 80.1, 80.2, 80.5, 80.6, 80.7, 81.0, 84.9, 85.6, 113.5, 126.8, 129.4, 129.5, 129.9, 130.1, 131.8, 138.4, 138.5, 139.2, 143.5, 145.2, 145.3, 145.4, 154.1; **ESI-MS (m/z):** 960 $[(\text{M}+2\text{H})/2]^{2+}$; **LSI-MS (m/z):** 1919 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anàlisi elemental:** per $\text{C}_{80}\text{H}_{92}\text{N}_{10}\text{O}_{16}\text{S}_8\text{Pd}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: calculat: C, 48.54; H, 4.72; N, 6.99; experimental: C, 47.93 i 48.12; H, 4.70 i 4.77; N, 6.56 i 6.70.

3.5.5.5. Preparació del complex heterobimetàl·lic de Pd(0) i Pt(0) **63**

En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 0.044 g (0.048 mmol) de complex de Pt(0) **52bbf** i 0.053 g (0.047 mmol) de complex monomacrocíclic de Pd(0) **61**. Es desgasca la mescla i s'hi addicionen 0.07 mL (0.50 mmol) de trietilamina dissolts en 20 mL de THF desgasat i anhidre. Es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient i es dona la reacció per finalitzada al cap de 2.25 h (seguiment per CCP). A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es cromatografia a pressió a través de gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (3:7) fins a (0:10). D'aquesta manera s'obtenen 0.0442 g (47 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el complex heterobimetàl·lic **63**. **Fórmula molecular:** C₈₀H₉₂N₁₀O₁₆S₈PdPt; **PM:** 2007.6 g/mol; **Pf (°C):** 187-189 °C (dec) (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3377, 3285, 2925, 2856, 1598, 1325, 1152, 1092, 586, 548; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.20-1.80 (m, 4H(Pd) + 4H(Pt)), 1.90-2.25 (m, 2H(Pt)), 2.38 (s, 12H), 2.50-3.20 (m, 4H(Pd) + 4H(Pt)), 3.10-3.45 (m, 10H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 2H), 4.40-5.10 (m, 6H(Pd) + 6H(Pt)), 5.31 (s ample, 2H), 6.32-6.58 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 10H), 7.37-7.55 (m, 4H), 7.55-7.78 (m, 10H), 7.80-8.00 (m, 4H); **LSI-MS (m/z):** 2008 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 47.86; H, 4.62; N, 6.98; experimental: C, 47.11 i 47.43; H, 4.55 i 4.49; N, 6.85 i 6.77.

CAPÍTOL 4. Preparació de macrocicles insaturats de 15 membres
contenint grups NH en l'estructura. Coordinació amb Pd(0) i Pd(II)

4.1. Introducció

Una característica comuna de tots els macrocicles nitrogenats triolefínics de tipus **4** preparats en el grup de recerca és que tenen els tres àtoms de nitrogen protegits en forma de sulfonamida. Per efecte del grup protector, el parell electrònic no enllaçant sobre el nitrogen està deslocalitzat, i per tant, difícilment presenta capacitat coordinant. Aquest fet limita considerablement les possibles aplicacions d'aquest tipus de lligands, si es considera que la capacitat coordinant de la majoria de compostos macrocíclics descrits a la literatura vé donada pels heteroàtoms presents en l'anell.¹⁵³ A més, la importància dels azamacrocicles en química de coordinació de metalls de transició és ben coneguda.¹⁵³

Així doncs, per ampliar les aplicacions dels macrocicles **4**, una possibilitat seria desprotegir els grups sulfonil per obtenir les corresponents amines lliures. La literatura descriu nombrosos mètodes per realitzar aquest tipus de desproteccions, en funció de la sulfonamida emprada.¹⁵⁴ En el grup de recerca del professor Moreno-Mañas, amb el qual col·laborem, s'havia intentat trencar l'enllaç N-SO₂ en el derivat macrocíclic nitrogenat representat a la **Figura 24**.¹⁵⁵ Els primers esforços es van dur a terme sobre l'anell protegit amb el grup 4-metilfenilsulfonil, però les diferents condicions de desprotecció assajades no van tenir èxit. Finalment, es va optar per la 2-nitrofenilsulfonamida com a grup protector, ja que l'enllaç N-SO₂ es pot trencar de forma més suau emprant tiolats com a nucleòfils. Malgrat això, es va obtenir un rendiment molt baix de diamina producte (15 %).

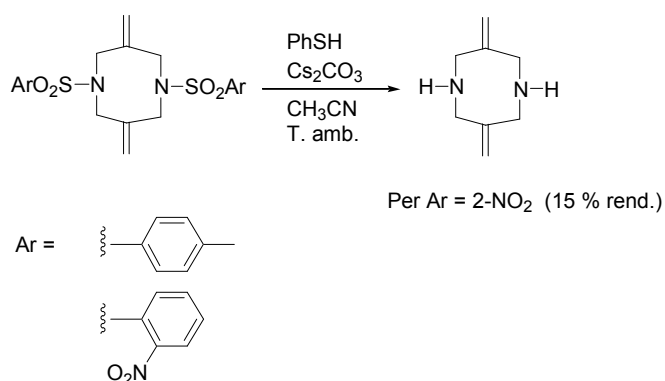


Figura 24. Intents de dessulfonilació

Fent una ullada a la bibliografia, l'any 1986 Weinreb i col·l. van introduir un nou grup protector d'amines en forma de sulfonamides. Es tracta del grup 2-(trimetilsilil)etansulfonil (SES).¹⁵⁶ Aquest grup protector presenta la particularitat de poder ser fàcilment desprotegit per β-

¹⁵³ Per a una revisió recent sobre azamacrocicles, veure: Hubin, T. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 27.

¹⁵⁴ Per a una revisió de reaccions de dessulfonilació, veure: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.

¹⁵⁵ Cerezo, S. Tesi doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola, **2000**.

¹⁵⁶ Weinreb, S. M.; Demko, D. M.; Lesse, T. A.; Demers, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2099.

temporal, que serà desprotegit un cop preparat el macrocicle, i una altra sulfonamida com a grup protector permanent, i per tant, estable en les condicions de desprotecció del grup SES. La sulfonamida escollida va ser la 4-metilfenilsulfonamida, **1b**, ja que sol aportar cristal·linitat als productes obtinguts.

Així doncs, en un primer pas ens vam plantejar la síntesi dels macrocicles totalment protegits **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**, mitjançant les rutes habituals. Un cop preparats, el pas següent seria desprotegir de forma selectiva els grups SES davant dels grups 4-metilfenilsulfonyl. D'aquesta manera s'obtidrien els azamacrocicles insaturats, contenint grups amino lliures, que es mostren a la **Figura 25**.

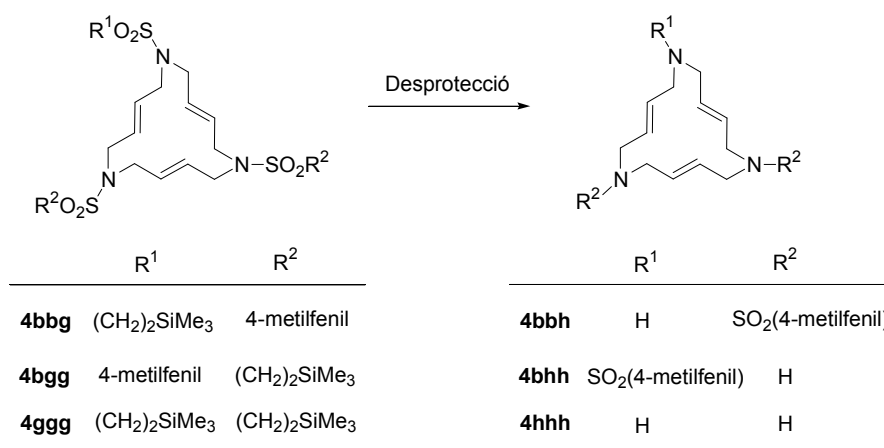


Figura 25

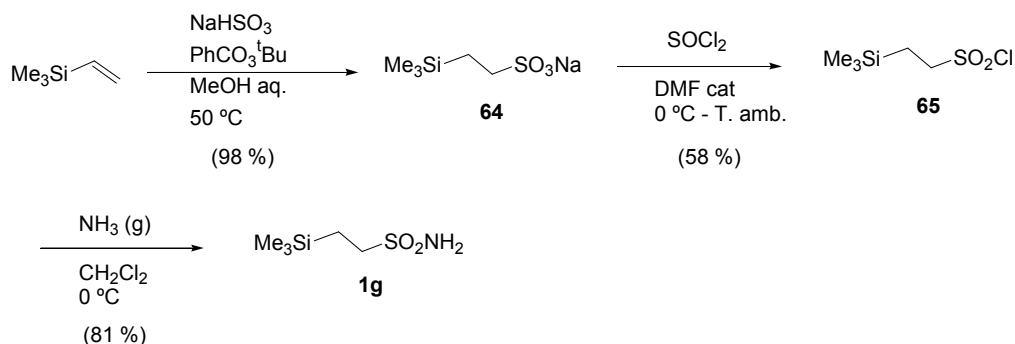
Finalment, s'estudiarien les propietats coordinants dels nous macrocicles amb metalls de transició, per comparar-les amb les dels macrocicles totalment protegits i estudiar-ne les possibles aplicacions.

4.3. Resultats i discussió

4.3.1. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g**

La 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g** no és un producte assequible comercialment. La seva preparació es va dur a terme, d'acord amb la bibliografia,^{159b,160} en tres passos de reacció. La ruta sintètica es representa a l'**Esquema 63**.

¹⁶⁰ Weinreb, S. M.; Chase, C. E.; Wipf, P.; Venkatraman, S. *Org. Synth.* **1997**, 75, 161.

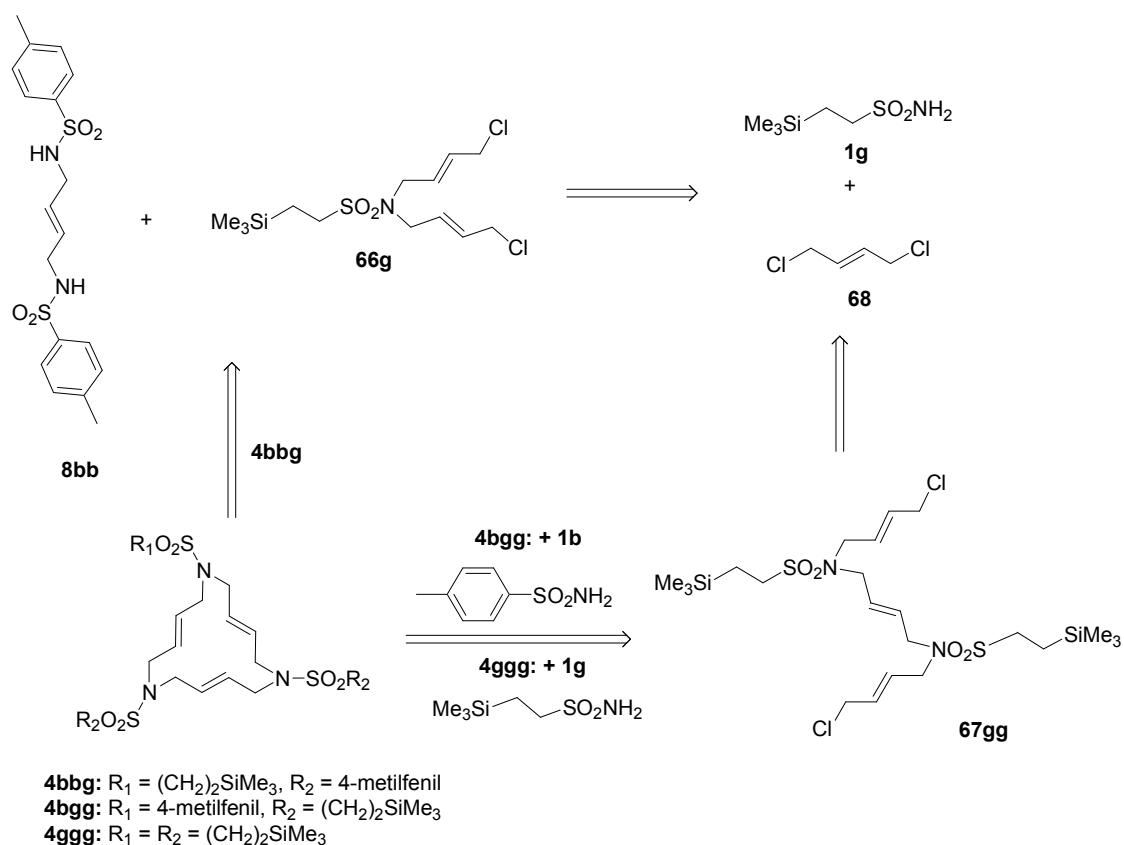


Esquema 63. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g**

La síntesi s'inicia amb la reacció radicalària en metanol aquós entre el viniltrimetilsilà i bisulfít sòdic, en presència d'una quantitat catalítica de perbenzoat de *tert*-butil i a $50\text{ }^\circ\text{C}$. D'aquesta manera, en tres dies de reacció, s'obté el derivat sulfonat **64** amb un 98 % de rendiment. A continuació, aquest compost es tracta a $0\text{ }^\circ\text{C}$ amb un excés de clorur de tionil, utilitzant *N,N*-dimetilformamida de forma catalítica per promoure la reacció, i la mescla es deixa arribar a temperatura ambient. Així, s'obté el clorur de 2-(trimetilsilil)etansulfonil **65** com un oli groc amb un 58 % de rendiment. Finalment, mitjançant el tractament amb amoníac gas en el si de diclorometà a $0\text{ }^\circ\text{C}$, s'obté la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g** amb un 81 % de rendiment. El rendiment global de tres passos de reacció va ser del 46 %.

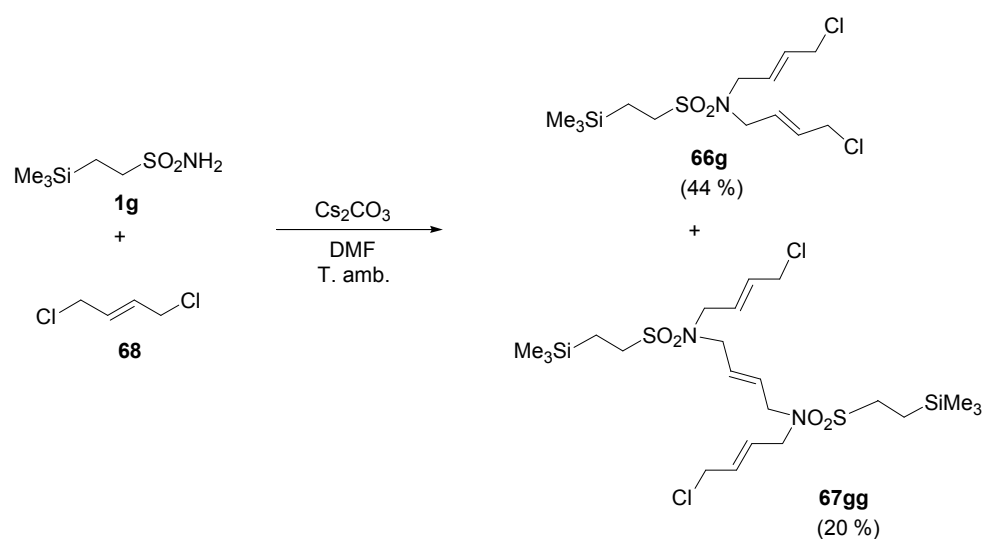
4.3.2. Preparació dels macrocicles **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**

Un cop sintetitzada la sulfonamida **1g**, es van preparar els macrocicles **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**. En primer lloc, es va considerar la seva síntesi mitjançant la ruta més curta i senzilla, que consisteix a preparar simultàniament els derivats *N,N'*-bis[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-(2-trimetilsilil)etansulfonamida **66g** i (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè **67gg**. A partir d'aquests dos derivats es poden preparar els tres macrocicles objectiu tal com es mostra a l'anàlisi retrosintètica de l'**Esquema 64**. El macrocicle **4bbg** provindria de la reacció de ciclació entre el derivat **66g** i la disulfonamida **8bb**, mentre que els macrocicles **4bgg** i **4ggg** s'obtidrien per ciclació del derivat **67gg**, que conté dues unitats de sulfonamida i tres cadenes olefíniques, amb les sulfonamides **1b** i **1g**, respectivament.



Esquema 64. Anàlisi retrosintètica per la preparació dels macrocicles **4** continent grups SES

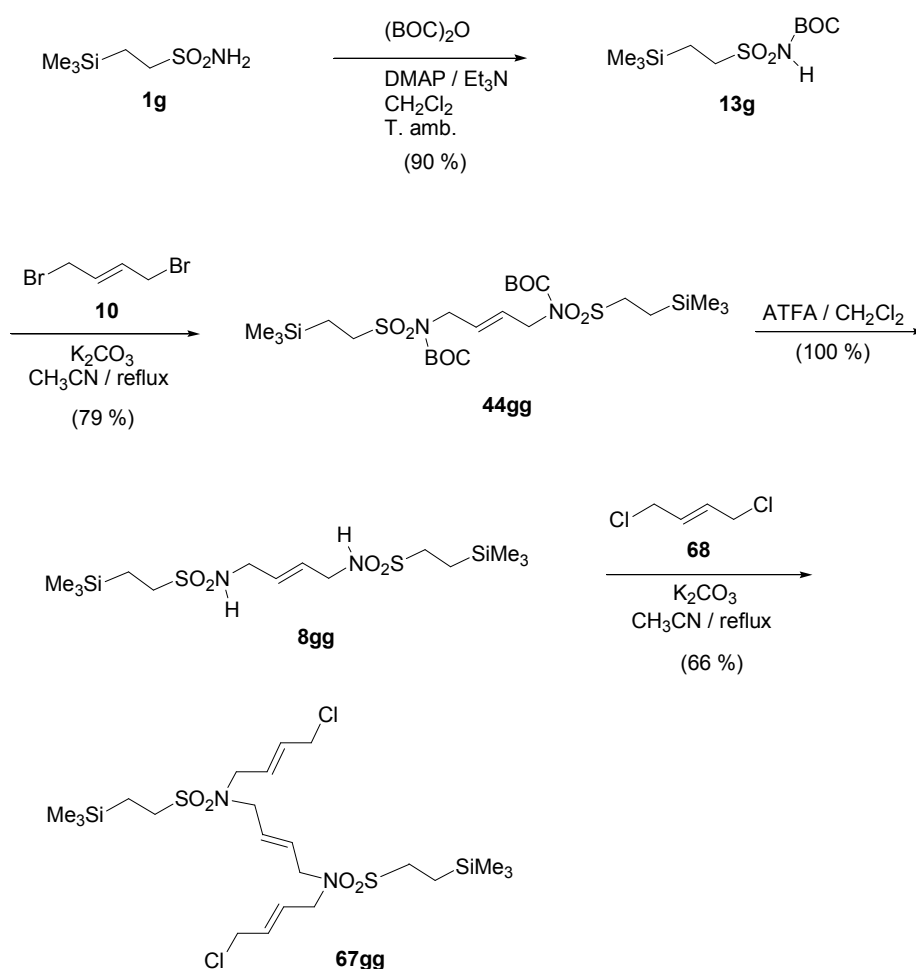
Els derivats **66g** i **67gg** es van preparar de forma directa per reacció de la 2-(trimetilsilil) etansulfonamida **1g** amb un gran excés de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**, que és un producte assequible comercialment. Les condicions de reacció van implicar la utilització de DMF com a dissolvent, carbonat de cessi com a base i a temperatura ambient (**Esquema 65**). Aquestes condicions havien donat bons resultats en la preparació de poliazamacrocicles saturats emprant el grup protector SES.¹⁵⁹



Esquema 65. Preparació dels derivats **66g** i **67gg**

D'aquesta manera, en sis hores de reacció es va obtenir una mescla dels dos compostos, que es va poder separar per cromatografia en columna. Es va obtenir com a majoritari el compost **66g**, amb un 44 % de rendiment, i com a minoritari el derivat **67gg**, amb un 20 % de rendiment. Així doncs, en un sol pas de reacció es van obtenir els dos intermedis necessaris per preparar els macrocicles. Malgrat això, el baix rendiment obtingut per al derivat **67gg**, intermedi per a la preparació dels macrocicles **4bgg** i **4ggg**, ens va portar a plantejar-nos una ruta alternativa per millorar els resultats.

D'acord amb la bibliografia, el grup BOC es pot desprotegir en presència del grup SES simplement emprant una baixa proporció d'àcid trifluoroacètic en el medi.¹⁶¹ Conegut aquest fet, el derivat **67gg** es va preparar mitjançant la ruta descrita a l'**Esquema 66**.



Esquema 66. Síntesi seqüencial de **67gg**

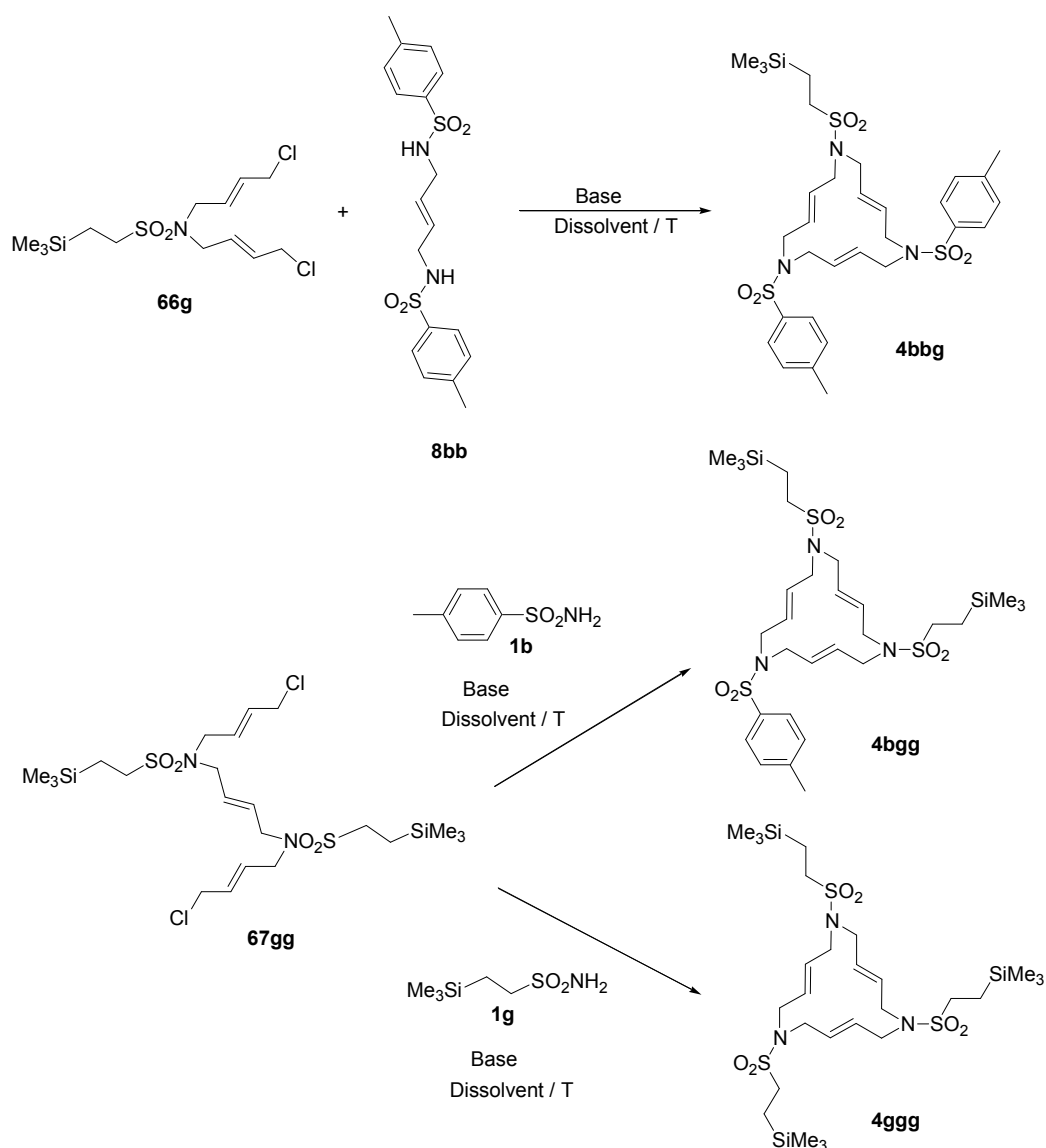
La síntesi s'inicia amb la protecció de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g** amb el grup *tert*-butiloxicarbonil en les condicions comentades anteriorment.¹⁰⁰ En el pas següent es fan reaccionar dos equivalents del derivat **13g** amb un equivalent de *trans*-1,4-dibromo-2-butè, **10**,

¹⁶¹ (a) Campbell, J. A.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2900. (b) Pak, J. K.; Guggisberg, A.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8035. (c) Pak, J. K.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2300. (d) Pak, J. K.; Hesse, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8200.

en el si d'acetonitril a reflux i en presència de carbonat potàssic. D'aquesta manera s'obté el derivat **44gg**, per reacció del compost dibromat bifuncional amb dues molècules de sulfonamida. A continuació, la desprotecció dels grups BOC del compost **44gg** s'aconsegueix, de forma suau, mitjançant l'addició seqüencial de petites quantitats d'àcid trifluoroacètic a una dissolució del compost en diclorometà a temperatura ambient.^{156,161} D'aquesta manera, s'obté el derivat **8gg** amb un 100 % de rendiment, i no s'observa desprotecció dels grups SES. Seguidament, es fa reaccionar el compost **8gg** amb un gran excés de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**, per al·lilar els dos grups sulfonamida, obtenint-se el compost **67gg** desitjat.

El rendiment global per al derivat **67gg** mitjançant aquesta ruta de quatre passos de reacció va ser del 47 %, i per tant, malgrat ser una síntesi de més passos, es va millorar el rendiment obtingut en la síntesi directa.

Un cop preparats els intermedis necessaris **66g** i **67gg**, es van sintetitzar els macrocicles **4** tal com es representa a l'**Esquema 67**.



Esquema 67. Síntesi dels macrocicles protegits

El macrocicle **4bbg** es va obtenir per reacció de quantitats equimolars del derivat **66g** i la disulfonamida **8bb**, preparada en el capítol anterior (veure l'**Esquema 50**). Per altra banda, a partir de l'intermedi **67gg** es van poder obtenir els dos macrocicles restants, **4bgg** i **4ggg**, per reacció, també equimolar, amb la 4-metilfenilsulfonamida **1b** i la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g**, respectivament. En tots els casos es van assajar dues condicions de reacció diferents: les que s'empren habitualment per preparar els macrocicles de tipus **4**, és a dir carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux, i les condicions descrites per preparar poliazamacrocicles utilitzant el grup protector SES, que són carbonat de cessi en el si de DMF a temperatura ambient. Els resultats obtinguts es recullen a la **Taula 17**.

Taula 17. Preparació dels macrocicles **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**

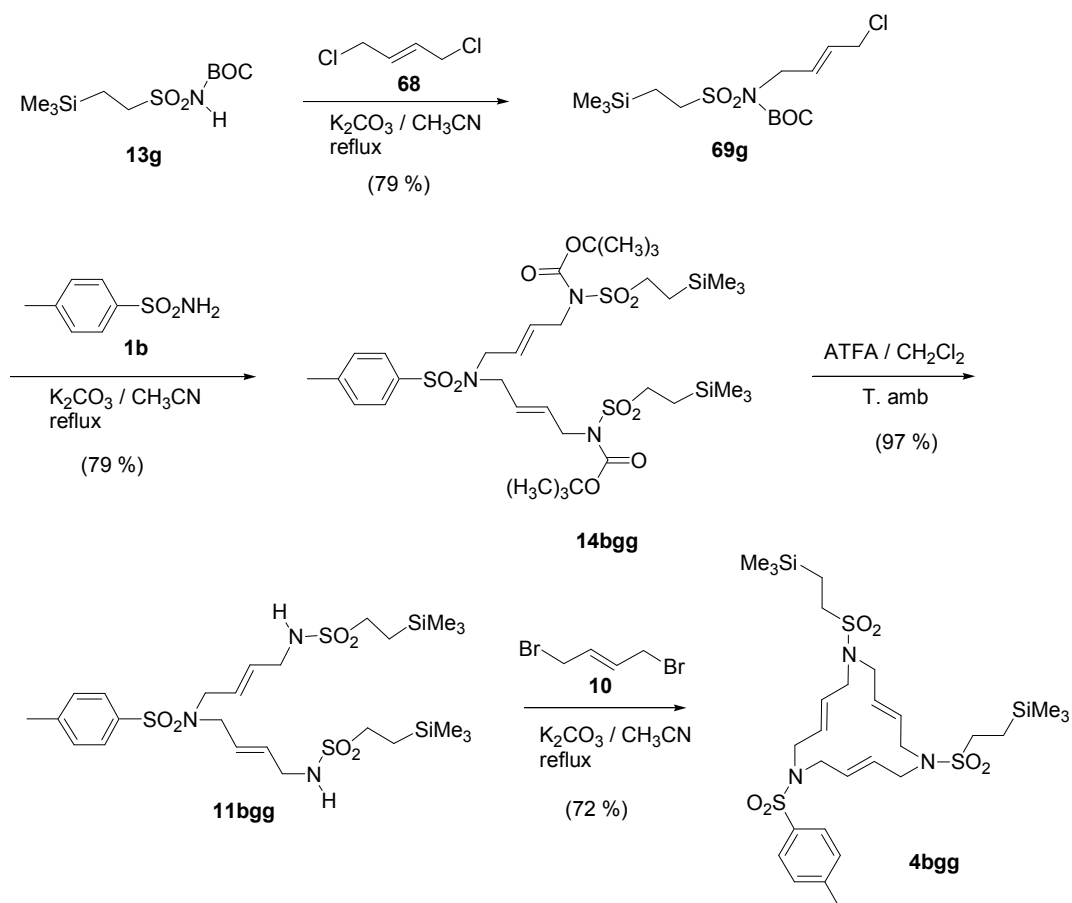
Entrada	Macrocicle	Base	Solvent	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	4bbg	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	reflux	15	39 ^a
2		Cs ₂ CO ₃	DMF	T. amb.	4.25	51
3	4bgg	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	reflux	6	45
4		Cs ₂ CO ₃	DMF	T. amb.	24	55
5	4ggg	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	reflux	24	78
6		Cs ₂ CO ₃	DMF	T. amb.	6	45
7		Cs ₂ CO ₃	DMF	80	2	58

a) S'obté com a subproducte el macrocicle de 30 membres (7 % de rendiment)

Es pot veure que els rendiments obtinguts en les diferents condicions de reacció són similars per als macrocicles **4bbg** i **4bgg**, tot i que són lleugerament superiors els que s'obtenen emprant Cs₂CO₃ en el si de DMF a temperatura ambient (entrades 2 i 4). Per altra banda, per al macrocicle amb tres grups SES, **4ggg**, s'obté un rendiment considerablement superior treballant amb acetonitril a reflux (entrada 5). En aquest cas, es va estudiar també l'efecte de la temperatura, duent a terme la reacció en DMF a 80 °C per veure si millorava el rendiment. El producte es va obtenir amb un rendiment lleugerament superior (comparar entrades 6 i 7), tot i que no es va igualar en cap cas el resultat obtingut amb acetonitril a reflux (entrada 5).

Si es consideren les millors condicions de reacció per a cada macrocicle, es pot determinar el rendiment global de la seva preparació, sabent que l'intermedi **66g** es va obtenir amb un 44 % de rendiment en un únic pas de reacció (**Esquema 65**), i que l'intermedi **67gg** es va obtenir amb un 47 % de rendiment en quatre passos de reacció (**Esquema 66**). Així doncs, el rendiment global per al macrocicle **4bbg** va ser del 22 % en dos passos de reacció, mentre que per als macrocicles **4bgg** i **4ggg** va ser del 26 % i del 37 %, respectivament, en cinc passos de reacció.

Finalment, per intentar millorar el rendiment global dels macrocicles obtinguts, es va assajar per a un d'ells, **4bgg**, una de les rutes sintètiques alternatives per preparar macrocicles de tipus **4** (**Esquema 68**).^{41b}



Esquema 68. Preparació alternativa del macrocicle **4bpg**

La síntesi s'inicia amb la *N-tert*-butiloxicarbonil-(2-trimetilsilil)etansulfonamida **13g**,¹⁰⁰ que es monoal·lila mitjançant el tractament amb un excés de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**, en presència de carbonat potàssic i en el si d'acetonitril a reflux. En aquesta reacció cal treballar amb un excés de *trans*-1,4-dicloro-2-butè (4 eq) per evitar que una molècula d'aquest compost bifuncional reaccioni amb dues molècules de sulfonamida (una per cada extrem) donant el derivat (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina. En les condicions descrites, es va aïllar el compost *N*-[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(2-trimetilsilil)etansulfonamida **69g** amb un 79 % de rendiment.

A continuació, es va dur a terme la doble al·lilació de la 4-metilfenilsulfonamida **1b** amb el derivat **69g**, emprant carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril. Amb una relació molar de reactius 1 a 2 (**1b/12g**), es va obtenir el producte desitjat, (*E,E*)-1,11-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **14bpg**, amb un 79 % de rendiment.

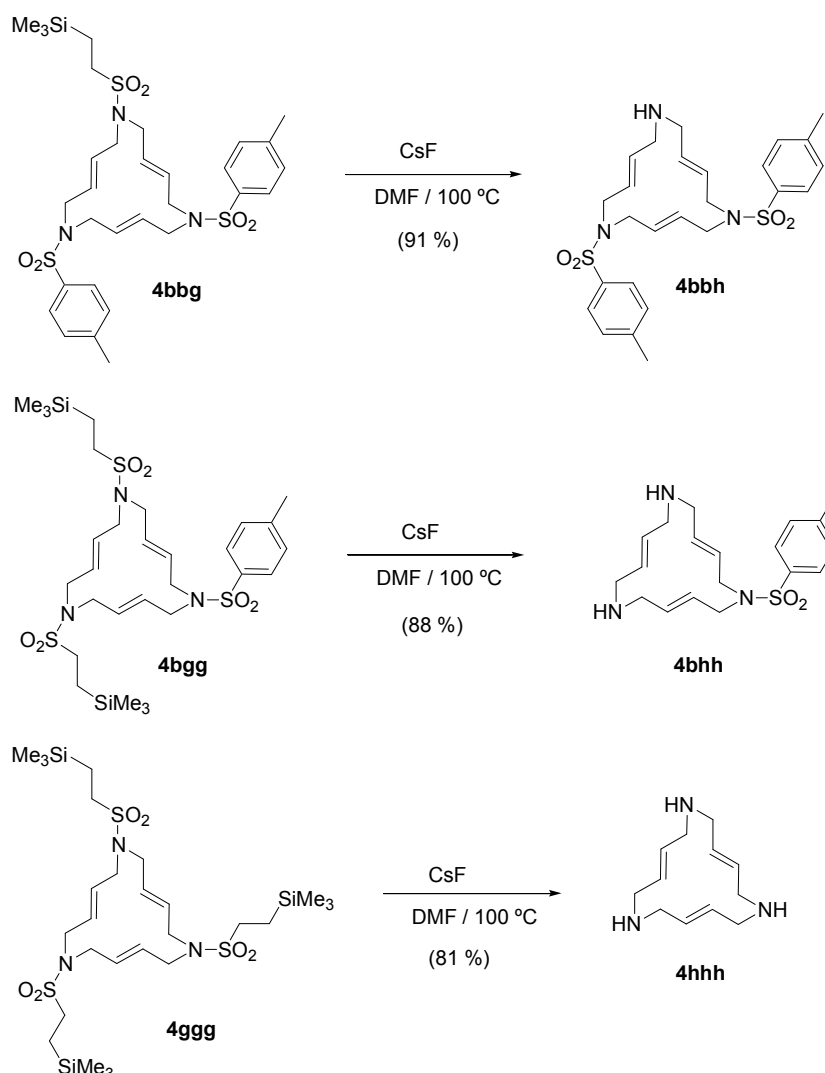
Els grups BOC del derivat **14bpg** es van desprotegir, de nou, mitjançant l'addició seqüencial de petites quantitats d'àcid trifluoroacètic a una dissolució del compost en diclorometà a temperatura ambient, i es va obtenir el derivat **11bpg** amb un 97 % de rendiment. El darrer pas de reacció, és a dir, la reacció de ciclació, va consistir en la reacció 1 a 1 entre **11bpg** i el *trans*-

1,4-dibromo-2-butè, **10**, en presència de carbonat potàssic i en el si d'acetonitril a reflux. El macrocicle objectiu **4bgg** es va obtenir amb un 72 % de rendiment.

El rendiment global de cinc passos per a la preparació del macrocicle **4bgg** va ser del 39 %, i per tant, es va millorar el rendiment obtingut mitjançant la ruta anterior (26 %), també de cinc passos de reacció.

4.3.3. Preparació dels aminomacrocicles per desprotecció dels grups SES

Un cop preparats els macrocicles **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**, es van intentar desprotegir de forma selectiva els grups SES per obtenir els macrocicles **4bbh**, **4bhh** i **4hhh**, contenint un, dos i tres grups amino lliures en l'estructura, respectivament. Per fer-ho, es van emprar les condicions descrites a la bibliografia per a la desprotecció del grup (2-trimetilsilil)etansulfonil, que impliquen la utilització de fluorur de cessi en el si de DMF anhidre i a 100 °C.¹⁵⁹ Els resultats obtinguts es mostren a l'**Esquema 69**.



Esquema 69. Obtenció dels macrocicles **4bbh**, **4bhh** i **4hhh** per desprotecció dels grups SES

En tots tres casos la desprotecció es va produir de forma molt neta, ja que els subproductes originats són volàtils. Així doncs, un cop finalitzada la reacció, i per simple evaporació del dissolvent i posterior filtració sobre celite, es va observar la formació única dels macrocicles desprotegits **4bbh**, **4bhh** i **4hhh**, en forma d'amina lliure directament. Per obtenir una mostra d'alta puresa, aquests compostos es van purificar posteriorment mitjançant diferents tècniques, en funció de la polaritat que presenten. Per al macrocicle menys polar **4bbh**, que conté un sol grup amino en l'estructura, la purificació es va dur a terme per cromatografia en columna amb gel de sílice, eluint amb una mescla de diclorometà i metanol (9.5:0.5), i es va obtenir el macrocicle **4bbh** com un sòlid blanc. El macrocicle amb dues amines lliures **4bhh**, de polaritat major, va ser purificat per digestió amb diclorometà i es va obtenir també en forma de sòlid blanc. I finalment, el macrocicle **4hhh**, que conté tres grups amino en l'estructura, es va purificar per microdestil·lació al buit i es va obtenir com un oli incolor.

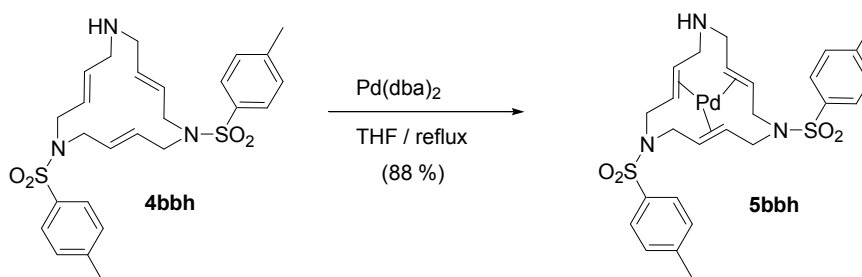
Així doncs, el grup (2-trimetilsilil)etansulfonil va permetre preparar amb bons rendiments triazamacrocicles de 15 membres de tipus **4** contenint dobles enllaços i grups amino lliures en l'estructura.

4.3.4. Estudi de la capacitat coordinant del macrocicle **4bbh**

Un cop obtinguts els macrocicles amb grups amino lliures, es va estudiar la seva capacitat coordinant del pal·ladi en diferents estats d'oxidació, Pd(0) i Pd(II), per veure quin paper tenen els grups amino en la coordinació. Per fer aquests estudis es va escollir el macrocicle **4bbh**, ja que presenta una solubilitat més elevada en dissolvents orgànics. Tots els intents per preparar complexos de pal·ladi amb els macrocicles **4bhh** i **4hhh** van ser infructuosos, a causa de la seva elevada insolubilitat en qualsevol tipus de dissolvent.

4.3.4.1. Complexació amb Pd(0)

En primer lloc, es va estudiar la complexació amb Pd(0). De forma anàloga a com s'havia dut a terme la complexació per a altres macrocicles, es va tractar el macrocicle **4bbh** amb Pd(dba)₂ en el si de THF a reflux. El producte format es va purificar per cromatografia en columna eluint amb una mescla de EtOAc, CH₂Cl₂ i MeOH (8:1:1). Un cop aïllat el producte, es va poder veure mitjançant RMN que el macrocicle **4bbh** té el mateix comportament que la resta de macrocicles de tipus **4** davant d'una font de Pd(0): el metall entra dins la cavitat macrocíclica i són les olefines les responsables de la coordinació (**Esquema 70**).



Esquema 70. Complexació de **4bbh** amb Pd(0)

Si es comparen els espectres de ^1H -RMN del lligand lliure **4bbh** i del complex **5bbh** (**Figura 26**), s'observa que el senyal a 5.69 ppm, que correspon als 6 protons olefínics del macrocicle **4bbh**, es desplaça a camps més alts per efecte de la coordinació amb el metall. A més, augmenta la complexitat espectral respecte al lligand lliure, ja que els senyals, tant dels grups CH com CH_2 , del macrocicle es desdoblen a causa dels diferents estereoisòmers que es generen per coordinació del Pd(0) a una o altra cara de cada olefina. Passa el mateix en els espectres de ^{13}C -RMN.⁴⁶

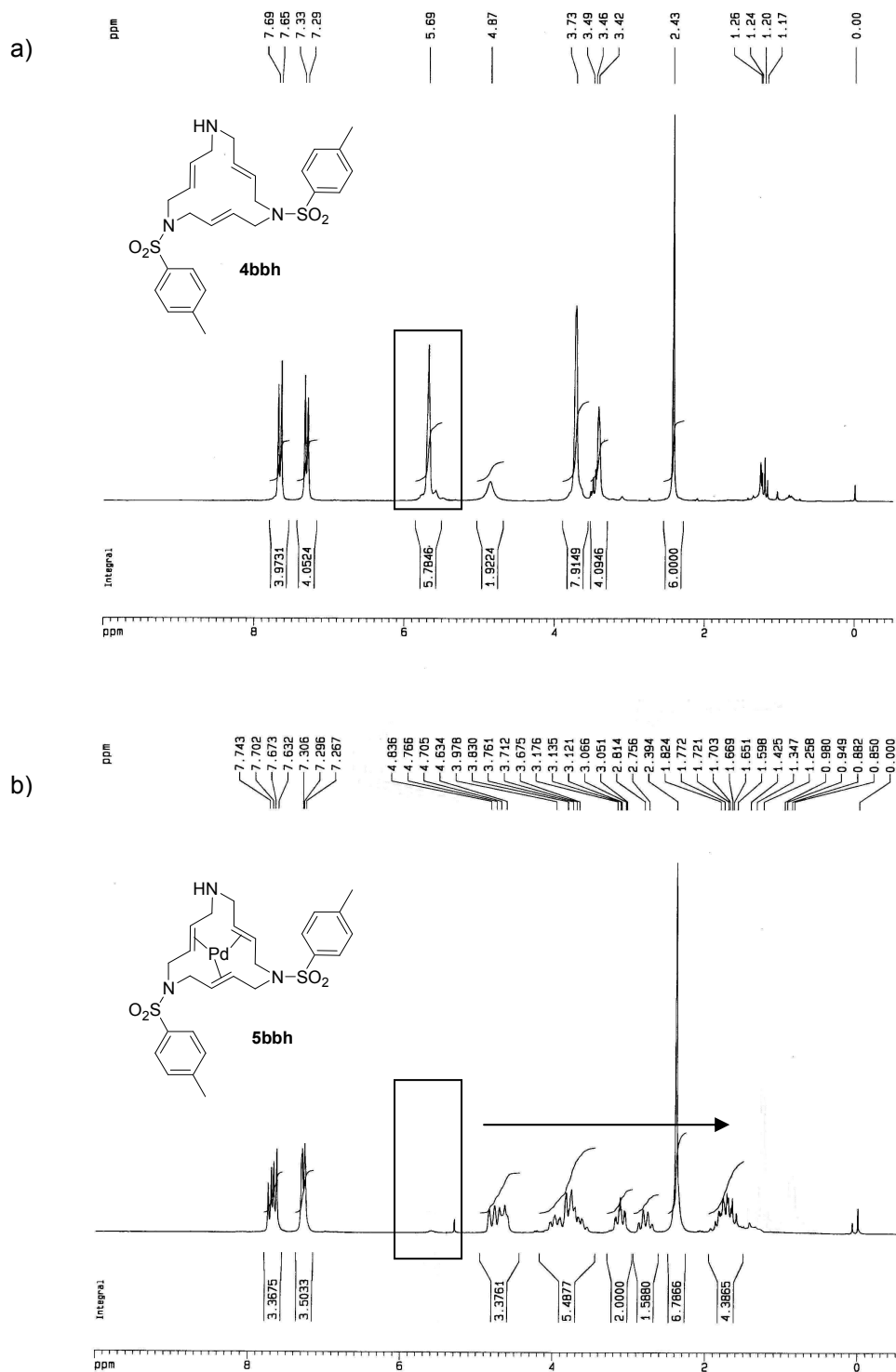


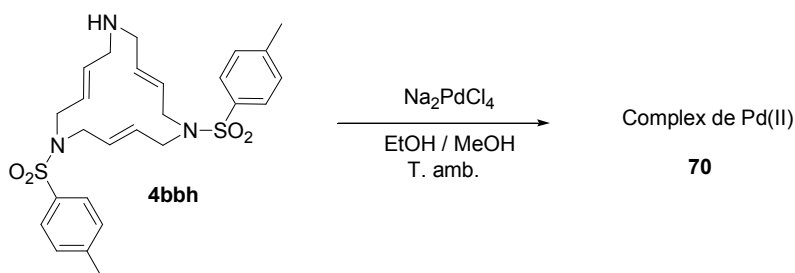
Figura 26. Espectres de ^1H -RMN a) del lligand **4bbh** i b) del complex **5bbh**

Així doncs, es pot dir que en el complex de Pd(0) **5bbh** el grup amino no sembla tenir influència en la coordinació amb el metall.

El complex **5bbh** va ser caracteritzat també mitjançant ESI-MS, observant-se el pic molecular $[M+H]^+$ amb la distribució isotòpica corresponent a un àtom de pal·ladi en l'estructura, i va donar anàlisi elemental correcta.

4.3.4.2. Complexació amb Pd(II)

Seguidament, es va estudiar la complexació del lligand **4bbh** amb una font de Pd(II) (**Esquema 71**). Es va dissoldre el lligand en una mescla d'etanol i metanol a temperatura ambient, i a continuació s'hi va addicionar lentament una dissolució de tetracloropal·ladat de sodi (Na_2PdCl_4) en metanol. Durant l'addició, es va observar la formació d'un precipitat groc en solució, que va ser aïllat del medi per filtració.



Esquema 71. Complexació de **4bbh** amb una font de Pd(II)

Mitjançant ressonància magnètica nuclear del compost aïllat, s'apreciaven canvis respecte a l'espectre del lligand lliure **4bbh**. A la **Figura 27** es mostra l'espectre de ^1H -RMN del compost aïllat. En primer lloc, es pot observar que els protons olefínics, que apareixen a 5.69 ppm per al lligand lliure, no es desplacen a camps més alts, com passa amb els complexos de Pd(0) **5** (**Figura 26**). Únicament donen una multiplicitat més gran, però continuen ressonant en el rang de 5.5 ppm a 5.9 ppm. Això ens indica que en aquest cas la coordinació amb el metall no es produeix a través de les olefines.

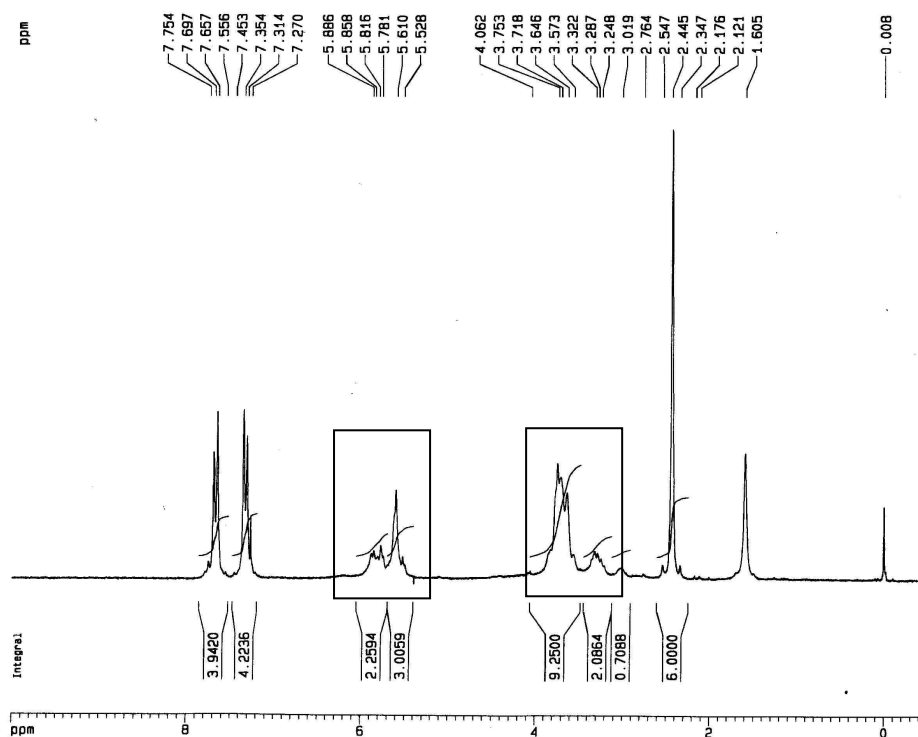


Figura 27. Espectre de ^1H -RMN del complex amb Pd(II) **70**

Si s'observa amb detall l'espectre del lligand **4bbh** (espectre (a) de la **Figura 26**), es pot veure que els senyals corresponents als protons metilènics (CH_2) del macrocicle apareixen com a dos singlets. A 3.73 ppm apareixen els 4 CH_2 (8H) més allunyats de l'amina lliure, mentre que els 2 CH_2 (4H) adjacents al grup amino s'observen com un singlet a 3.42 ppm. En formar-se el complex amb Pd(II), els protons metilènics del macrocicle es veuen lleugerament afectats, ja que s'observa el desdoblament dels dos senyals, que per a **4bbh** apareixen com a singlets. De totes maneres, els canvis més grans afecten els CH_2 adjacents al grup amino del macrocicle. Concretament, el senyal a 3.42 ppm es desdobra en dos senyals de 2H cadascun, un dels quals apareix solapat amb l'absorció ampla de la resta de grups metilènics del macrocicle.¹⁶²

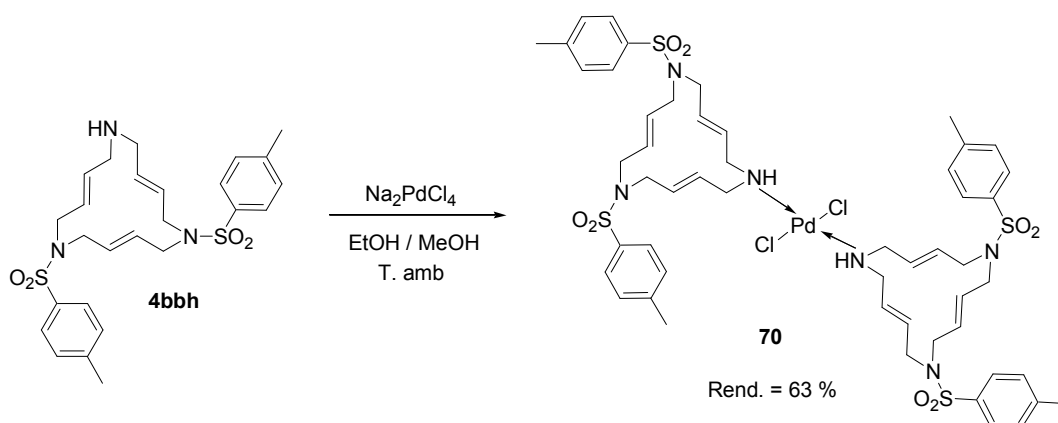
Aquest fet s'observa més clarament en els espectres de ^{13}C -RMN. A la **Taula 18** es recullen els senyals observats per als àtoms de carboni CH i CH_2 del macrocicle **4bbh** i del complex de Pd(II) **70**. Es pot observar que per als carbonis olefínics (CH) no es produeixen canvis significatius, mentre que per als metilènics (CH_2) el senyal corresponent als 2 CH_2 adjacents al grup amino passa de 49.1 ppm, en el macrocicle lliure **4bbh**, a 54.7 ppm, quan es produeix la complexació amb Pd(II). Aquest fet indica que el responsable de la coordinació del metall és el grup amino del macrocicle.

¹⁶² Aquesta observació s'ha corroborat mitjançant RMN bidimensional (HMQC).

Taula 18. Comparació dels senyals de ^{13}C -RMN

^{13}C -RMN 4bbh		^{13}C -RMN 70	
CH	CH ₂	CH	CH ₂
129.4	49.1	128.3	51.4
130.4	51.4	130.4	51.9
131.1	51.9	132.3	54.7

Segons la teoria del camp cristal·lí,¹⁶³ el Pd(II) té tendència a formar compostos amb geometria pla-quadrada. Una de les famílies importants de complexos que forma amb lligands monodentats són els complexos de tipus PdX₂L₂ (X = Cl, Br; L = NH₃, NR₃, RCN, py, PR₃, SR₂). A més, se sap que quan la síntesi parteix de l'espècie PdCl₄²⁻, s'obtenen generalment els complexos amb geometria *trans* com a productes de reacció. Així doncs, considerant els lligands presents en el medi en les condicions de reacció, es va proposar com a estructura per al nostre complex la que es mostra a l'**Esquema 72**, en què l'àtom metàl·lic es troba coordinat pels parells electrònics lliures dels grups amino de dues unitats macrocíclicues **4bbh** diferents, i l'esfera de coordinació es completa amb dos àtoms de clor, essent el complex de 16 electrons neutre. Aquesta estructura estaria d'acord amb les dades aportades per la ressonància magnètica nuclear.

**Esquema 72.** Estructura del complex de Pd(II) **70**

Per confirmar la geometria *trans* del complex seria necessari obtenir un cristall adequat per realitzar difracció de raigs X. Tot i els nombrosos esforços, això no va ser possible. A més de les dades obtingudes per RMN, l'estructura es va poder corroborar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per electrospai (ESI-MS), en què es va observar el pic corresponent a l'espècie [M-Cl]⁺ a *m/z* 1173, que presenta la distribució isotòpica corresponent a un àtom de pal·ladi en l'estructura. A la **Figura 28** es mostra l'espectre obtingut i la distribució isotòpica teòrica determinada per l'espècie [M-Cl]⁺ mitjançant el programa *Isoform*. A més, el complex **70** va donar anàlisi elemental correcta.

¹⁶³ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*, Pergamon Press, Oxford, **1984**.

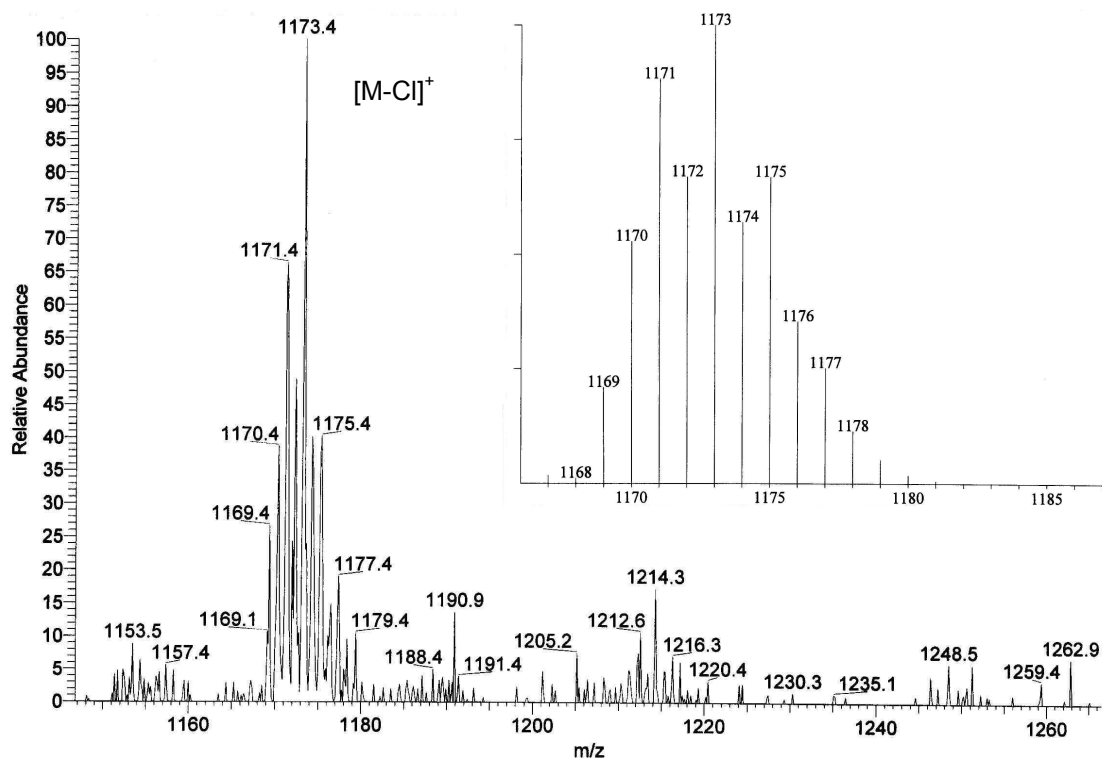


Figura 28. Espectre d'ESI-MS del complex **70** i distribució isotòpica teòrica de l'espècie $[M-Cl]^+$

Cal destacar que, per comparar el comportament del macrocicle **4bbh** amb el dels macrocicles de tipus **4** amb els tres nitrògens protegits en forma de sulfonamida, es va assajar la complexació amb Pd(II), seguint el mateix procediment, per al macrocicle **4bbb** (Figura 29).^{41b} En aquest cas, no es va observar complexació i es va recuperar el lligand **4bbb** totalment inalterat, cosa que indica que el grup amino lliure és essencial per a la coordinació de Pd(II).

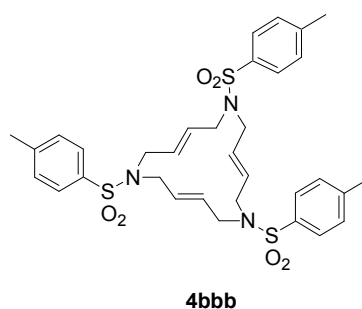


Figura 29

4.4. Conclusions

- Com a conclusions d'aquest capítol es pot dir que la utilització de la 2-(trimetilsilil)etan sulfonamida **1g** com a sulfonamida de partida ha permès preparar satisfactòriament els nous macrocicles nitrogenats **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**, amb rendiments globals del 22 % (dos

passos de reacció), 39 % (cinc passos de reacció) i 37 % (cinc passos de reacció), respectivament.

- ♦ El grup 2-(trimetilsilil)etansulfonil (SES) s'ha pogut desprotegir de forma neta i selectiva davant del grup 4-metilfenilsulfonil, obtenint-se els macrocicles **4bbh**, **4bhh** i **4hhh** amb excel·lents rendiments. Aquests macrocicles representen el primer exemple d'anells de 15 membres triolefínics que contenen grups amino lliures en l'estructura.
- ♦ Finalment, s'ha estudiat la capacitat coordinant del macrocicle **4bbh** amb Pd(0) i Pd(II). De forma anàloga a altres macrocicles de tipus **4** estudiats, el Pd(0) s'introdueix en la cavitat macrocíclica, i són les tres olefines les responsables de la coordinació amb el metall. Així doncs, es forma el complex de Pd(0) **5bbh** i el grup amino no sembla tenir efecte en la coordinació. Per altra banda, i a diferència dels macrocicles **4** totalment protegits, amb Pd(II) es forma el complex bismacrocíclic **70**, en què el grup amino de l'anell és el responsable de la coordinació amb el metall.

Aquests resultats s'han publicat recentment.¹⁶⁴

4.5. Part experimental

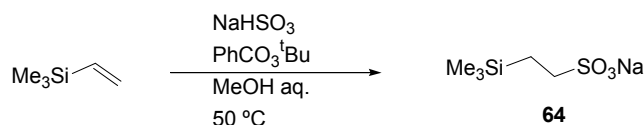
4.5.1. Consideracions generals

Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han enregistrat en un espectrofotòmetre model Mattson-Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, utilitzant un sistema de reflexió únic ATR com a accessori de mostreig. 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 ¹³C (50 MHz)). Els espectres de masses amb ionització per electrospai (**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'electrospai. S'ha treballat en mode d'ionització positiu (ESI(+)), amb un voltatge de la font de 30 kV i emprant àcid fòrmic per protonar les mostres. Els espectres de masses d'alta resolució (**ESI-TOF-HRMS**) s'han enregistrat a RIAIDT, *Unidade de Espectrometria de Masas de la Univesridade de Santiago de Compostela* en un aparell Bruker Biotof II ESI-TOF en mode d'ionització positiu i utilitzant NaOH com a calibrant intern. La cromatografia en capa prima (**CCP**) s'ha efectuat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix. Per a les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35-70 µm. 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 Fisions. Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell IA9200 de la marca Electrothermal, i en cap cas no han estat corregits.

¹⁶⁴ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Roglans, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10105.

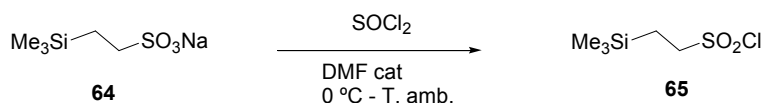
4.5.2. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida (SES-NH₂), 1g

4.5.2.1. Preparació de 2-(trimetilsilil)etansulfonat sòdic, 64



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 9.75 mL (61.23 mmol) de viniltrimetilsilà, 25 mL de metanol i 0.24 mL (1.22 mmol) de perbenzoat de *tert*-butil. A aquesta dissolució en agitació s'hi afegeix una dissolució de 12.46 g (116.26 mmol) de bisulfít sòdic en 25 mL d'aigua. La mescla s'escalfa a 50 °C i amb el temps s'observa la formació d'una suspensió blanca (la temperatura s'ha de mantenir en tot moment per sota de 55 °C que és el punt d'ebullició del viniltrimetilsilà). La reacció es dona per acabada al cap de tres dies. Es refreda la mescla a temperatura ambient, es traspassa a un baló de 250 mL i es destil·la l'azeòtrop format pel metanol i l'aigua, addicionant-hi més metanol (2 x 10 mL) per acabar d'eliminar l'aigua residual. Al sòlid blanc resultant s'hi afegeix metanol (150 mL), s'agita la suspensió vigorosament durant 15 minuts, es filtra a través de celite i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. La celite utilitzada s'agita de nou amb metanol (150 mL) i el filtrat s'afegeix a l'anterior. Aquesta operació es repeteix una altra vegada. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'asseca al buit obtenint-se 12.24 g (98 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(trimetilsilil)etansulfonat sòdic, **64**.¹⁶⁰ **Fórmula molecular:** C₅H₁₃O₃SSiNa; **PM:** 204.29 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1248, 1192, 1167, 1041, 832, 754, 572; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.08 (s, 9H), 0.88-0.97 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.5, 12.0, 46.6.

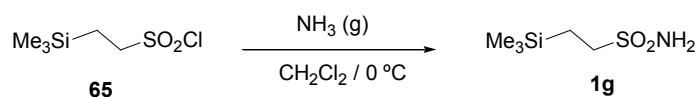
4.5.2.2. Preparació del clorur de 2-(trimetilsilil)etansulfonil (SES-Cl), 65



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, s'introdueixen 12.24 g (59.91 mmol) de 2-(trimetilsilil)etansulfonat sòdic, **64**, triturat prèviament fins a obtenir una pols ben fina. El sistema es connecta a un bombollejador i es purga amb argó. El sòlid es refreda a 0 °C en un bany d'aigua gel i s'hi afegeixen molt lentament, a través de l'embut d'addició, 50 mL (682.36 mmol) de clorur de tionil (la temperatura s'ha de mantenir en tot moment per sota de 10 °C per evitar la formació d'anhídrid sulfònic). S'observa el despreniment de diòxid de sofre gas. És essencial mantenir una forta agitació durant l'addició del clorur de tionil per assegurar el refredament i la dispersió correcta de la sal sulfonada. Un cop completada l'addició, s'hi afegeixen gota a gota 0.9 mL

(11.75 mmol) de DMF i es deixa que la mescla assoleixi temperatura ambient. La reacció es dóna per acabada al cap de 17 hores (seguiment per ^1H -RMN). El clorur de tionil en excés es destil·la a pressió reduïda i s'hi addiciona hexà (2 x 15 mL) per assistir a l'evaporació del clorur de tionil residual. La pasta groga resultant s'agita amb hexà (150 mL) durant 15 minuts i es filtra a través de celite, rentant-la amb més hexà (150 mL). Seguidament, es destil·la l'hexà a pressió reduïda i s'obtenen 6.94 g (58 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a clorur de 2-(trimetilsilil)etansulfonil, **65**.¹⁶⁰ **Fórmula molecular:** $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{SSi}$; **PM:** 200.80 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2955, 2906, 1366, 1253, 1171, 836; **^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.13 (s, 9H), 1.28-1.37 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H); **^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** -1.4, 12.6, 64.1.

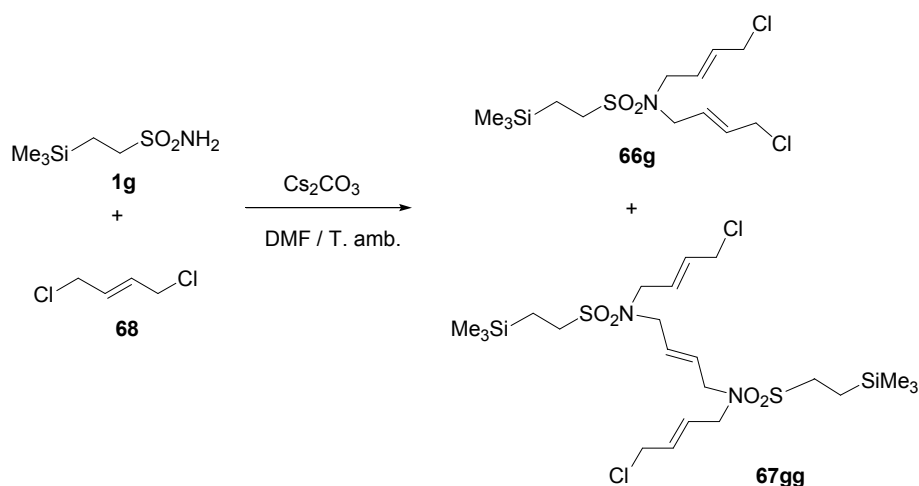
4.5.2.3. Preparació de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida (SES-NH₂), **1g**



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i connectat a una trampa amb una dissolució d'HCl 1M, s'introdueixen 1.73 g (8.61 mmol) de clorur de 2-(trimetilsilil)etansulfonil, **65**, i 16 mL de diclorometà. La solució es refreda a 0 °C en un bany d'aigua gel i es bombolleja amoníac gas mantenint una forta agitació. La reacció es dóna per acabada al cap de mitja hora (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic) i seguidament es filtren les sals formades. El filtrat es renta amb aigua i dissolució saturada de clorur de sodi, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 1.26 g (81 % rend.) d'un sòlid cristal·lí de color crema que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(trimetilsilil)etansulfonamida, **1g**.^{159b} **Fórmula molecular:** $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SSi}$; **PM:** 181.33 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3315, 3226, 2953, 2901, 1327, 1310, 1271, 1246, 1183, 1147, 1131, 859, 829, 741; **^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.08 (s, 9H), 1.04-1.13 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 4.98 (abs ampla, 2H); **^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** -2.0, 10.9, 51.5.

4.5.3. Preparació d'intermedis per a la síntesi dels macrocicles 4bbg, 4bgg i 4ggg

4.5.3.1. Preparació directa dels precursors 66g i 67gg

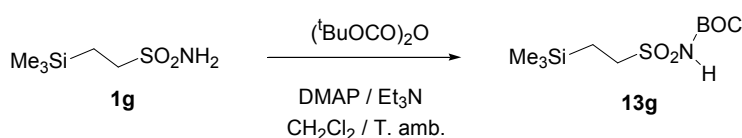


En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.20 g (1.10 mmol) de 2-(trimetilsilil)etansulfonamida, **1g**, 0.87 g (2.65 mmol) de carbonat de cessi i 7 mL de DMF. A aquesta suspensió en agitació s'hi afegixen 0.48 mL (4.41 mmol) de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**, i la mescla s'agita a temperatura ambient. La reacció es dona per acabada al cap de sis hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, s'addiciona diclorometà (20 mL) al residu obtingut i es filtren les sals. A continuació, el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1), obtenint-se 0.17 g (44 % rend.) d'un oli grogós que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-(2-trimetilsilil)etan sulfonamida, **66g**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₂₅Cl₂NO₂SSi; **PM:** 358.39 g/mol; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2954, 2920, 2851, 1331, 1251, 1140, 895; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.09 (s, 9H), 0.99-1.08 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 4.09 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 5.70-5.95 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.9, 44.4, 48.7, 50.1, 130.0, 131.0; **ESI-MS (m/z):** 358 [M+H]⁺, 375 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 43.57; H, 7.03; N, 3.91; S, 8.95; experimental: C, 43.57; H, 7.54; N, 4.12; S, 8.44. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (8:2), s'obtenen 0.066 g (20 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonyl]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè **67gg**. **Fórmula molecular:** C₂₂H₄₄Cl₂N₂O₄S₂Si₂; **PM:** 591.80 g/mol; **Pf (°C):** 79.5 - 80.5 (n-hexà); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2951, 2915, 2851, 1321, 1247, 1142, 1124; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.09 (s, 18H), 0.98-1.07 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.88 (d, J = 4.2 Hz, 8H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 5.60-5.95 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 11.0, 44.4, 48.6, 49.1, 50.0, 130.0, 130.3, 131.0; **ESI-MS (m/z):** 591-593

$[M+H]^+$, 608-610 $[M+NH_4]^+$; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 44.65; H, 7.49; N, 4.73; S, 10.84; experimental: C, 44.34 i 44.33; H, 7.85 i 7.88; N, 4.68 i 4.66; S, 10.38 i 10.32.

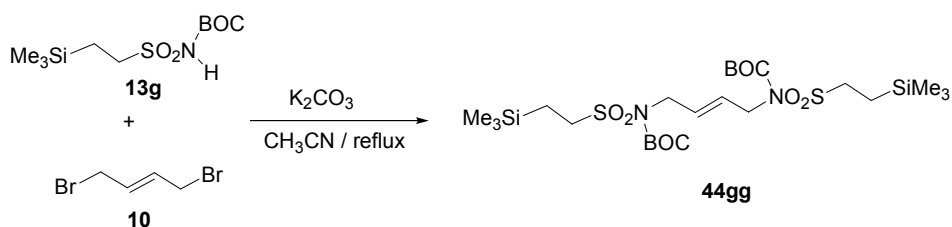
4.5.3.2. Preparació de (E,E,E)-N,N'-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dibromo-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, 67gg

4.5.3.2.1. Preparació de N-tert-butiloxicarbonil-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, 13g



En un baló de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.63 g (3.47 mmol) de 2-(trimetilsilil)etansulfonamida, **1g**, 0.04 g (0.35 mmol) de DMAP, 0.64 mL (4.55 mmol) de trietilamina i 6 mL de diclorometà. La suspensió s'agita durant uns minuts a temperatura ambient i llavors s'hi afegeixen lentament, a través de l'embut d'addició, 0.85 g (3.83 mmol) de (BOC)₂O en 6 mL de diclorometà. La reacció es dona per acabada al cap de 5.25 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es renta la fase aquosa amb àcid clorhídric 1 M (10 mL) i aigua (10 mL), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.88 g (90 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a N-tert-butiloxicarbonil-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **13g**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₂₃NO₄SSi; **PM:** 281.44 g/mol; **Pf (°C):** 79-81 °C (n-hexà) (P.f. Lit.: 82-82.5 °C)¹⁶⁵; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3258, 2984, 2956, 1710, 1432, 1341, 1245, 1130; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 9H), 0.99-1.08 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 3.27-3.36 (m, 2H), 7.66 (s, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.5, 10.8, 28.4, 49.9, 84.6, 150.6; **ESI-MS (m/z):** 299 $[M+NH_4]^+$, 580 $[2M+NH_4]^+$.

4.5.3.2.2. Preparació de (E)-N,N'-bis(tert-butoxicarbonil)-N,N'-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, 44gg

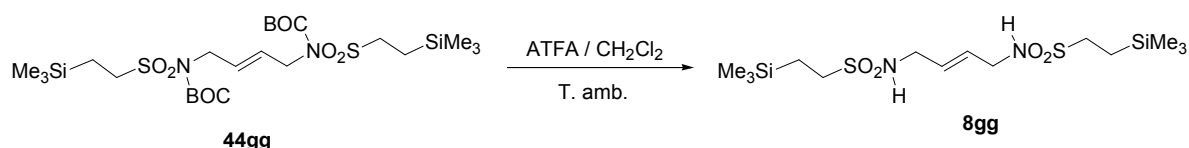


En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.74 g (2.63 mmol) de N-tert-butiloxicarbonil-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **13g**,

¹⁶⁵ Campbell, J. A.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2900.

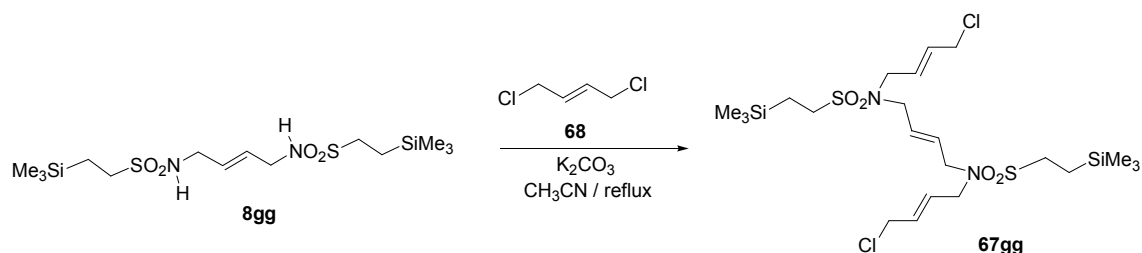
0.28 g (1.31 mmol) de *trans*-1,4-dibromo-2-butè, **10**, 0.66 g (4.77 mmol) de carbonat potàssic i 10 mL d'acetonitril. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dona per acabada al cap de 27 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1), obtenint-se 0.64 g (79 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **44gg**. **Fórmula molecular:** C₂₄H₅₀N₂O₈S₂Si₂; **PM:** 614.96 g/mol; **Pf (°C):** 120-121 °C (n-hexà); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2954, 2901, 1723, 1346, 1252, 1137; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.07 (s, 18H), 0.93-1.02 (m, 4H), 1.52 (s, 18H), 3.35-3.44 (m, 4H), 4.24 (abs ampla, 4H), 5.78 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.9, 28.6, 48.0, 51.5, 85.0, 129.5, 152.0; **ESI-MS (m/z):** 632 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 46.87; H, 8.20; N, 4.56; S, 10.43; experimental: C, 47.03 i 47.02; H, 8.53 i 8.33; N, 4.51 i 4.50; S, 10.21 i 10.17.

4.5.3.2.3. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **8gg**



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.41 g (0.67 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **44gg**, i 6 mL de diclorometà. A continuació, s'hi addicionen 0.31 mL (4.02 mmol) d'àcid trifluoroacètic i es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient durant 21 hores. Llavors s'hi afegeixen 0.47 mL (6.10 mmol) més d'àcid trifluoroacètic i la reacció es dona per acabada al cap de 24 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es renta la fase aquosa amb dissolució saturada de bicarbonat sòdic (10 mL) i aigua (10 mL), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.28 g (100 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **8gg**. **Fórmula molecular:** C₁₄H₃₄N₂O₄S₂Si₂; **PM:** 414.73 g/mol; **Pf (°C):** 119.5-120.5 °C (CH₂Cl₂ / n-hexà); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3283, 2954, 2901, 1310, 1248, 1134, 1030; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 18H), 0.97-1.06 (m, 4H), 2.90-2.99 (m, 4H), 3.72 (abs ampla, 4H), 4.98 (s ample, 2H), 5.78 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.3, 11.2, 45.3, 49.9, 129.8.; **ESI-MS (m/z):** 415 [M+H]⁺, 432 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 40.54; H, 8.26; N, 6.75; S, 15.46; experimental: C, 40.56 i 40.84; H, 8.34 i 8.53; N, 6.73 i 6.72; S, 15.36 i 15.14.

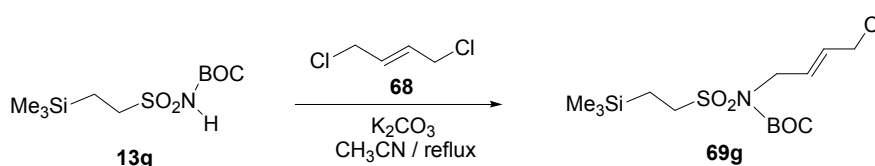
4.5.3.2.4. Preparació de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, 67gg



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.43 g (5.86 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **8gg**, 3.64 g (26.34 mmol) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a 70 °C uns 10 minuts i llavors s'hi afegeixen 5.43 mL (49.72 mmol) de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dona per acabada al cap de 18 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El producte es precipita del residu obtingut amb una barreja de diclorometà, acetat d'etil i hexà, obtenint-se 2.28 g (66 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, **67gg**.

4.5.3.3. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, 11bgg

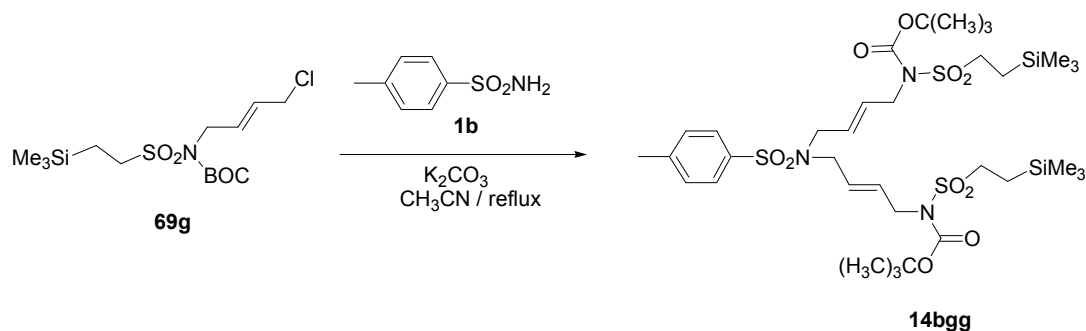
4.5.3.3.1. Preparació de *N*-[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 69g



En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 3.32 g (11.80 mmol) de *N-tert*-butiloxicarbonil-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **13g**, 5.15 mL (47.16 mmol) de *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **68**, 8.14 g (58.90 mmol) de carbonat potàssic i 80 mL d'acetonitril. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dona per acabada al cap de 6.25 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (15:1), obtenint-se 3.44 g (79 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **69g**. **Fórmula**

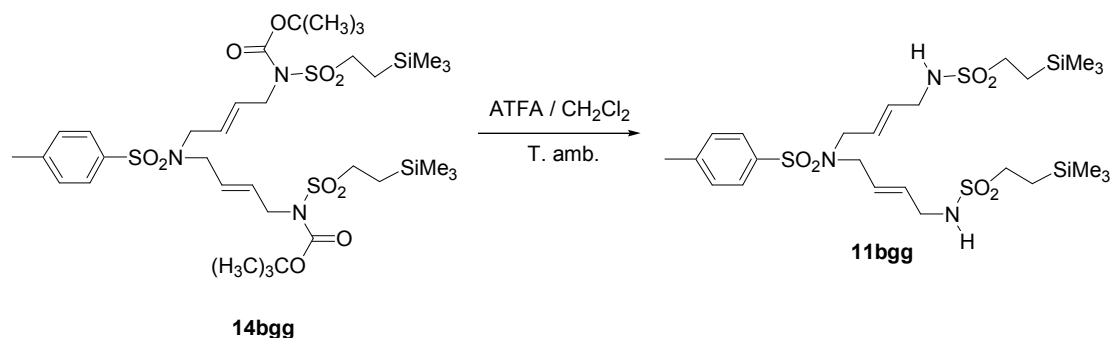
molecular: C₁₄H₂₈ClNO₄SSi; **PM:** 369.98 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2978, 2955, 2163, 1727, 1355, 1252, 1136; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.09 (s, 9H), 0.95-1.04 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 3.38-3.47 (m, 2H), 4.08 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.85-5.92 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 11.2, 28.7, 44.7, 47.7, 51.5, 85.2, 130.3, 130.4, 152.0; **ESI-MS (m/z):** 370 [M+H]⁺, 387 [M+NH₄]⁺.

4.5.3.3.2. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **14b_{gg}**



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.29 g (6.19 mmol) de *N*-[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **69g**, 0.54 g (3.15 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **1b**, 2.62 g (18.96 mmol) de carbonat potàssic i 60 mL d'acetonitril. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dóna per acabada al cap de 19 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1), obtenint-se 2.06 g (79 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **14b_{gg}**. **Fórmula molecular:** C₃₅H₆₃N₃O₁₀S₃Si₂; **PM:** 838.25 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2976, 2953, 1723, 1349, 1250, 1155, 1133; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 18H), 0.90-0.99 (m, 4H), 1.51 (s, 18H), 2.42 (s, 3H), 3.33-3.45 (m, 4H), 3.77 (d, J = 6 Hz, 4H), 4.17 (d, J = 6 Hz, 4H), 5.45-5.70 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 11.0, 22.2, 28.6, 48.1, 48.5, 51.5, 85.0, 127.8, 128.5, 130.4, 130.7, 137.8, 143.9, 152.0; **ESI-MS (m/z):** 855 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** C₃₅H₆₃N₃O₁₀S₃Si₂·2Et₂O: calculat: C, 52,35; H, 8.48; N, 4.26; experimental: C, 52.50 i 51.58; H, 8.62 i 8.82; N, 4.63 i 4.83.

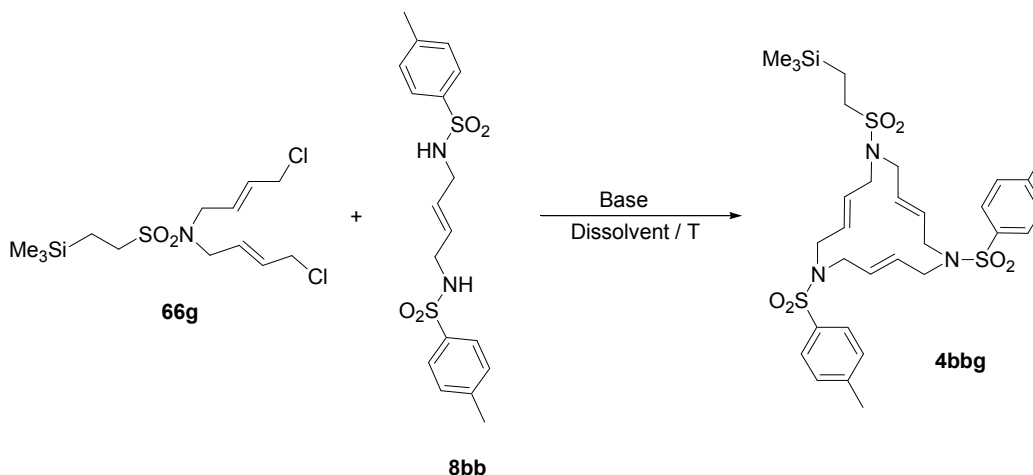
4.5.3.3.3. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **11bgg**



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.97 g (2.35 mmol) de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **14bgg**, i 30 mL de diclorometà. A continuació, s'hi addicionen 1.08 mL (14.08 mmol) d'àcid trifluoroacètic i es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. Llavors s'hi afegixen 1.63 mL (21.12 mmol) més d'àcid trifluoroacètic i la reacció es dona per acabada al cap de 24 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es renta la fase aquosa amb dissolució saturada de bicarbonat sòdic (30 mL) i aigua (30 mL), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.45 g (97 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **11bgg**. **Fórmula molecular:** C₂₅H₄₇N₃O₆S₃Si₂; **PM:** 638.02 g/mol; **Pf (°C):** 123-124 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν(cm⁻¹):** 3280, 2954, 2924, 1314, 1249, 1155, 1134; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.09 (s, 18H), 0.99-1.08 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.92-3.01 (m, 4H), 3.68-3.79 (m, 8H), 4.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.64-5.72 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.9, 22.0, 44.9, 49.7, 49.8, 127.7, 128.3, 130.4, 131.1, 137.1, 144.4; **ESI-MS (m/z):** 638 [M+H]⁺, 655 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 47.06; H, 7.42; N, 6.59; experimental: C, 46.78; H, 7.85; N, 6.33.

4.5.4. Preparació dels macrocicles 4bbg, 4bgg i 4ggg

4.5.4.1. Preparació de *(E,E,E)*-1,6-bis(4-metilfenilsulfonil)-11-[(2-trimetilsilil)etan sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, 4bbg



4.5.4.1.1. Utilitzant carbonat de cessi en el si de DMF a temperatura ambient

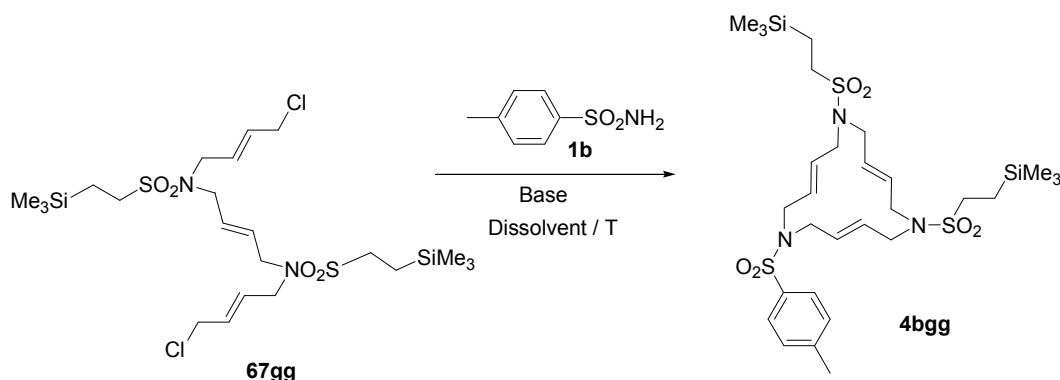
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.27 g (0.75 mmol) de *N,N'*-bis[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **66g**, 0.30 g (0.75 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butè-1,4-diamina, **8bb**, 0.67 g (2.03 mmol) de carbonat de cessi i 15 mL de DMF. La suspensió s'agita a temperatura ambient i la reacció es dóna per acabada al cap de 4.25 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, s'addiciona diclorometà (30 mL) al residu obtingut i es filtren les sals. A continuació, el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (8:2), obtenint-se 0.26 g (51 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6-bis(4-metilfenilsulfonil)-11-[(2-trimetilsilil)etan sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbg**. Una fracció pura per anàlisi elemental s'obté per digestió amb hexà i èter dietílic. **Fórmula molecular:** C₃₁H₄₅N₃O₆S₃Si; **PM:** 679.98 g/mol; **Pf (°C):** 118-120 °C (hexà/èter dietílic); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2953, 2923, 2855, 1328, 1250, 1155, 1090; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 9H), 0.95-1.04 (m, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.72 (s ample, 8H), 3.81 (s ample, 4H), 5.64 (s ample, 6H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.8, 22.0, 48.5, 50.8, 51.3, 51.4, 127.7, 130.1, 130.2, 130.4, 136.7, 144.1; **ESI-MS (m/z):** 680 [M+H]⁺, 697 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₃₁H₄₅N₃O₆S₃Si·Et₂O: calculat: C, 55.74; H, 7.35; N, 5.57; S, 12.76; experimental: C, 55.71 i 55.63; H, 7.42 i 7.38; N, 5.76 i 5.75; S, 12.64 i 13.06.

4.5.4.1.2. Utilitzant carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux

En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.17 g (5.50 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butè-1,4-diamina, **8bb**, 2.05 g (14.85 mmol) de carbonat potàssic i 60 mL d'acetonitril. S'escalfa la suspensió a 70 °C durant 10 minuts i llavors s'hi addicionen 1.97 g (5.50 mmol) de *N,N'*-bis[(*E*)-4-cloro-2-butenil]-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **66g**, en 40 mL d'acetonitril. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dona per acabada al cap de 15 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (9:1), obtenint-se 1.45 g (39 % rend) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6-bis(4-metilfenilsulfonil)-11-[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbg**. Augmentant la polaritat fins a hexà i acetat d'etil (7:3), s'obtenen 0.28 g (7 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el macrocicle de 30 membres (*E,E,E,E,E,E*)-1,6,16,21-tetra(4-metilfenilsulfonil)-11,26-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11,16,21,26-hexaaza ciclopentadeca-3,8,13,18,23,28-hexaè. **Fórmula molecular:** C₆₂H₉₀N₆O₁₂S₆Si₂; **PM:** 1359.98 g/mol; **Pf (°C):** 81-82 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2952, 2921, 1328, 1250, 1154, 1091, 545; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 18H), 0.90-1.05 (m, 4H), 2.45 (s, 12H), 2.86-2.94 (m, 4H), 3.71 (s, 24H), 5.54-5.66 (m, 12H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 8H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 8H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.9, 22.1, 49.1, 49.5, 49.8, 127.8, 130.0, 130.1, 130.2, 130.4, 136.8, 144.2; **ESI-MS (m/z):** 1359 [M+H]⁺, 1381 [M+Na]⁺, 1397 [M+K]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 54.76; H, 6.67; N, 6.18; S, 14.15; experimental: C, 54.30 i 54.63; H, 6.95 i 7.04; N, 6.06 i 6.06; S, 13.58 i 13.83.

4.5.4.2. Preparació de (*E,E,E*)-1-(4-metilfenilsulfonil)-6,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bgg**

4.5.4.2.1. Per reacció de **67gg** i 4-metilfenilsulfonamida **1b**



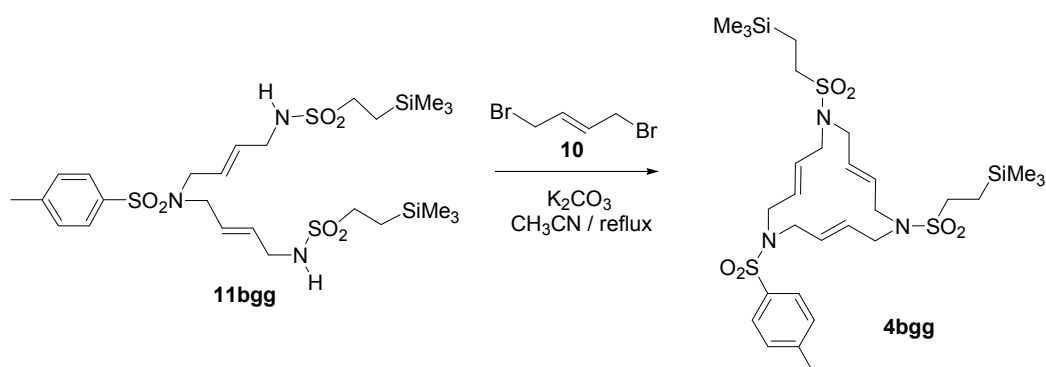
4.5.4.2.1.1. Utilitzant carbonat de cessi en el si de DMF a temperatura ambient

En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.77 g (1.30 mmol) de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetra deca-2,7,12-triè, **67gg**, 0.22 g (1.28 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **1b**, 1.70 g (5.2 mmol) de carbonat de cessi i 50 mL de DMF. La suspensió s'agita a temperatura ambient i la reacció es dóna per acabada al cap de 24 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, s'addiciona diclorometà (50 mL) al residu obtingut i es filtren les sals a través de celite. A continuació, el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (8:2), obtenint-se 0.49 g (55 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1-(4-metilfenilsulfonil)-6,11-bis[(2-trimetilsilil)etan sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bgg**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₅₁N₃O₆S₃Si₂; **PM:** 690.10 g/mol; **Pf (°C):** 113-114 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2954, 2904, 1330, 1250, 1157, 1136; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 18H), 0.95-1.04 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 4H), 3.75 (s ample, 4H), 3.84 (s ample, 8H), 5.70 (s ample, 6H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.4, 10.9, 22.1, 48.5, 51.0, 51.5, 127.7, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 136.8, 144.1; **ESI-MS (m/z):** 690 [M+H]⁺, 707 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₂₉H₅₁N₃O₆S₃Si₂·CH₃OH: calculat: C, 50.47; H, 7.45; N, 6.09; S, 13.94; experimental: C, 49.84 i 49.63; H, 7.92 i 8.09; N, 5.91 i 5.92; S, 13.28 i 13.34; **HRMS:** m/z calculat per (M+Na): 712.237, experimental: 712.2387.

4.5.4.2.1.2. Utilitzant carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux

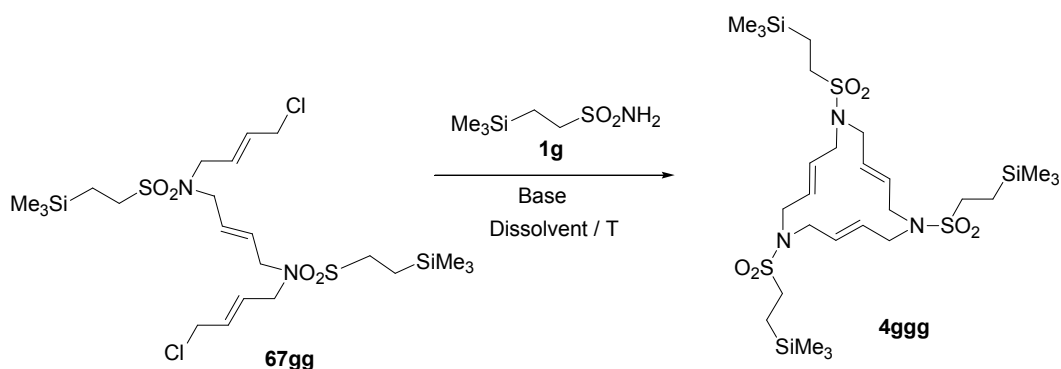
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.087 g (0.51 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **1b**, 0.28 g (2.03 mmol) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a 70 °C durant 10 minuts i llavors s'addicionen 0.30 g (0.51 mmol) de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetra deca-2,7,12-triè, **67gg**, en 10 mL d'acetonitril. Es porta la suspensió a reflux i la reacció es dóna per acabada al cap de 6 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (8:2), obtenint-se 0.16 g (45 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1-(4-metilfenilsulfonil)-6,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bgg**.

4.5.4.2.2. Per reacció de **11bgg** i *trans*-1,4-dibromo-2-butè, **10**



En un baló de 500 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, embut d'addició compensada i refrigerant de reflux, s'introdueixen 1.39 g (2.18 mmol) de (*E,E*)-1,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-6-(4-metilfenil)sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **11bgg**, 1.51 g (10.92 mmol) de carbonat potàssic i 180 mL d'acetonitril. La suspensió es porta a reflux uns minuts i llavors s'hi afegeix lentament, a través de l'embut d'addició, una dissolució de 0.48 g (2.24 mmol) de *trans*-1,4-dibromo-2-butè, **10**, en 150 mL d'acetonitril. Un cop acabada l'addició, es continua l'agitació i la reacció es dona per acabada al cap de 22 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (8:2), obtenint-se 1.08 g (72 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1-(4-metilfenilsulfonil)-6,11-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bgg**.

4.5.4.3. Preparació de (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triaza ciclopentadeca-3,8,13-triè, **4ggg**



4.5.4.3.1. Utilitzant carbonat de cessi en el si de DMF a temperatura ambient

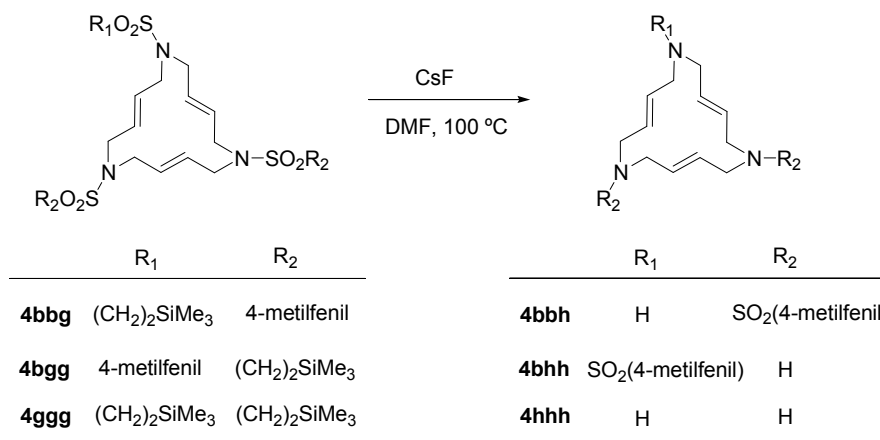
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.13 g (0.22 mmol) de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, **67gg**, 0.04 g (0.22 mmol) de 2-(trimetilsilil)etansulfonamida, **1g**, 0.29

g (0.89 mmol) de carbonat de cessi i 10 mL de DMF. La suspensió s'agita a temperatura ambient i la reacció es dóna per acabada al cap de 6 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, s'addiciona diclorometà (20 mL) al residu obtingut i es filtren les sals. A continuació, el dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (8:2), obtenint-se 0.069 g (45 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopenta deca-3,8,13-triè, **4ggg**. **Fórmula molecular:** C₂₇H₅₇N₃O₆S₃Si₃; **PM:** 700.21 g/mol; **Pf (°C):** 150.5-151.5 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2955, 2926, 1328, 1249, 1134; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.06 (s, 27H), 0.95-1.04 (m, 6H), 2.86-2.95 (m, 6H), 3.88 (abs ampla, 12H), 5.76 (abs ampla, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** -1.3, 11.0, 48.7, 51.3, 130.9; **ESI-MS (m/z):** 699 [M+H]⁺, 717 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi elemental:** calculat: C, 46.31; H, 8.21; N, 6.00; experimental: C, 46.44 i 46.60; H, 8.49 i 8.50; N, 5.92 i 5.91.

4.5.4.3.2. Utilitzant carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux

En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.24 g (1.32 mmol) de 2-(trimetilsilil)etansulfonamida, **1g**, 0.59 g (4.28 mmol) de carbonat potàssic i 30 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a 70 °C durant 10 minuts i llavors s'hi addicionen 0.63 g (1.06 mmol) de (*E,E,E*)-*N,N'*-bis[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,14-dicloro-5,10-diazatetradeca-2,7,12-triè, **67gg**, en 20 mL d'acetonitril. La suspensió es porta a reflux i la reacció es dóna per acabada al cap de 24 hores (seguiment per CCP revelant amb una dissolució aquosa de permanganat potàssic). Seguidament, es filtren les sals formades i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent des de (9:1) fins a (8:2), obtenint-se 0.58 g (78 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopenta deca-3,8,13-triè, **4ggg**.

4.5.5. Preparació dels macrocicles 4bbh, 4bhh i 4hhh per desprotecció dels grups SES



4.5.5.1. Procediment general. Preparació de (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopenta deca-3,8,13-triè, 4bbh

En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera d'argó, s'introdueixen 1.10 g (1.62 mmol) de (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonil)-11-[(2-trimetilsilil)etansulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbg**, 2.49 g (16.25 mmol) de fluorur de cessi (assecat prèviament sota buit dues hores) i 30 mL de DMF seca (3 mL / 100 mg de substrat). La suspensió s'agita a 100 °C i la reacció es dona per acabada al cap de 3.25 hores (seguiment per CCP i ¹H-RMN fins que desapareixen els senyals del grup SES). Seguidament, es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient, s'hi addiciona 1 mL de metanol i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'addiciona diclorometà (50 mL) al residu obtingut i es filtra a través de celite. A continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla de diclorometà i metanol de polaritat (9.5:0.5), obtenint-se 0.76 g (91 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbh**. **Fórmula molecular:** C₂₆H₃₃N₃O₄S₂; **PM:** 515.68 g/mol; **Pf (°C):** 144-145 °C (n-hexà); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2922, 2852, 1331, 1154, 1090; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 3.42 (s ample, 4H), 3.73 (s ample, 8H), 4.87 (s ample, 1H), 5.69 (s ample, 6H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 4H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 49.1, 51.4, 51.9, 127.8, 129.4, 130.3, 130.4, 131.1, 136.8, 144.1; **ESI-MS (m/z):** 516 [M+H]⁺; **Anàlisi elemental:** per C₂₆H₃₃N₃O₄S₂·1/2 MeOH: calculat: C, 59.86; H, 6.63; N, 7.90; S, 12.06; experimental: C, 59.99 i 59.80; H, 6.71 i 6.83; N, 8.00 i 8.01; S, 11.87 i 12.00.

4.5.5.2. (*E,E,E*)-1-(4-metilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbh**

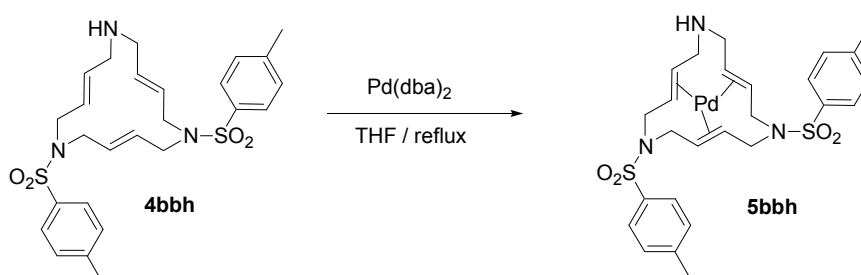
Sòlid grogós (88 % rend.). **Fórmula molecular:** C₁₉H₂₇N₃O₂S; **PM:** 361.50 g/mol; **Pf (°C):** 91.5-92.5 °C (n-hexà); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3361, 3251, 2890, 1323, 1150, 1088; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 8H), 3.74 (d, J = 5 Hz, 4H), 5.50-5.75 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 51.0, 51.5, 51.8, 127.6, 127.8, 130.4, 131.6, 134.4, 137.2, 143.9; **ESI-MS (m/z):** 362 [M+H]⁺; **HRMS:** m/z calculat per (M+H): 362.1900; experimental: 362.1892.

4.5.5.3. (*E,E,E*)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4hhh**

Oli incolor (81 % rend.). **Fórmula molecular:** C₁₂H₂₁N₃; **PM:** 207.32 g/mol; **Peb (°C):** 175-185 °C / 3 mmHg; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3293, 2907, 2822; **¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 3.20-3.27 (m, 12 H), 4.40-4.42 (m, 1H), 5.55-5.70 (m, 6H), 5.95-5.97 (m, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, MeOH-d) δ (ppm):** 51.7, 132.7; **ESI-MS (m/z):** 208 [M+H]⁺, 249 [M+CH₃CN+H]⁺, 415 [2M+H]⁺; **HRMS:** m/z calculat per (M+H): 208.1810, experimental: 208.1803.

4.5.6. Estudis de complexació del macrocicle, **4bbh**

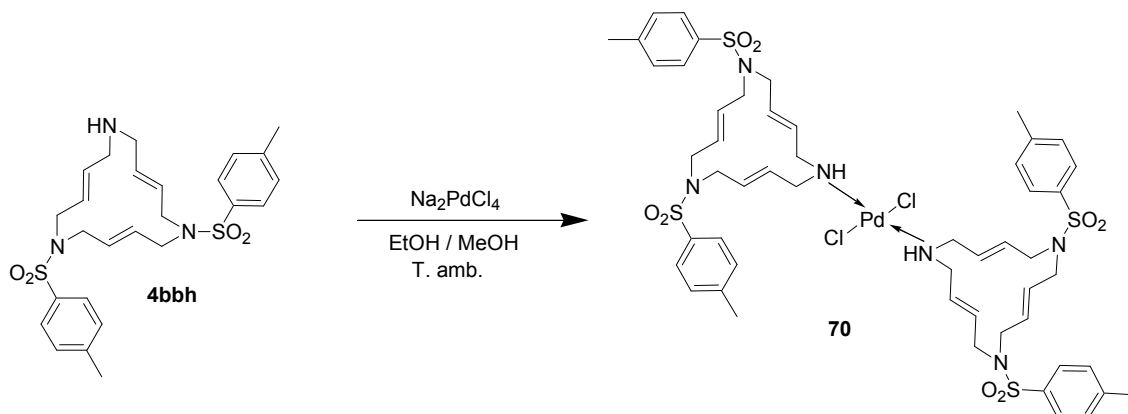
4.5.6.1. Complexació amb una font de Pd(0): Pd(dba)₂



En un baló de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.14 g (0.27 mmol) de (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbh**, 0.16 g (0.28 mmol) de Pd(dba)₂ i 14 mL de THF. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i la reacció es dóna per acabada al cap de 3.5 hores (seguiment per CCP). Seguidament, es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia amb gel de sílice eluint amb una mescla d'acetat d'etil, diclorometà i metanol de polaritat (8:1:1), obtenint-se 0.15 g (88 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trièpalladi(0), **5bbh**. Una fracció pura per anàlisi elemental s'obté per precipitació amb una mescla d'hexà i cloroform. **Fórmula molecular:** C₂₆H₃₃N₃O₄S₂Pd; **PM:** 622.10 g/mol; **Pf (°C):** 150-152 °C (dec) (n-hexà); **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2918, 2871, 1329, 1156, 1093; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ**

(ppm): 1.55-1.95 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.80 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.13 (td, J = 13.0 i 2.8 Hz, 2H), 3.53-4.10 (m, 6H), 4.55-4.87 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.60-7.75 (m, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.0, 45.8, 46.0, 48.8, 49.1, 50.2, 50.3, 77.6, 78.0, 79.1, 81.4, 81.7, 82.5, 127.5, 127.6, 130.3, 130.4, 135.9, 136.6, 143.8, 143.9; **ESI-MS** (m/z): 516 $[\text{M-Pd+H}]^+$, 622 $[\text{M+H}]^+$; **Anàlisi elemental**: per $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Pd} \cdot 1/2 \text{CHCl}_3$: calculat: C, 46.68; H, 4.95; N, 6.16; S, 9.40; experimental: C, 46.63 i 46.76; H, 5.21 i 5.26; N, 5.93 i 5.93; S, 9.17 i 9.32.

4.5.6.2. Complexació amb una font de Pd(II): Na_2PdCl_4



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.100 g (0.19 mmol) de (*E,E,E*)-1,6-bis-(4-metilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **4bbh**, 20 mL d'etanol i 6 mL de metanol. La mescla s'agita fins que el sòlid es dissol totalment. A continuació s'addiciona gota a gota una dissolució de 0.058 g (0.19 mmol) de tetracloropal·ladat sòdic en 3 mL de metanol, i s'observa la formació d'un precipitat groc en suspensió. Un cop acabada l'addició, es deixa la mescla en agitació uns 10 min, es refreda al congelador fins que la precipitació és total i es filtra el sòlid rentant-lo amb metanol fred. S'obtenen 0.074 g (63 % rend) d'un sòlid groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-(*E,E,E*)-diclorobis[1,6-bis(4-metilfenilsulfonyl)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè] pal·ladi(II), **70**. Una fracció pura per anàlisi elemental s'obté per precipitació amb una mescla d'hexà i cloroform. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_4\text{Pd}$; **PM**: 1208.69 g/mol; **Pf** ($^{\circ}\text{C}$): 137-139 $^{\circ}\text{C}$ (dec); **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2922, 2854, 1332, 1155, 1091; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (s, 12H), 3.00 (s ample, 2H), 3.15-3.45 (m, 4H), 3.50-3.90 (m, 20H), 5.40-5.95 (m, 12H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 8H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 8H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.2, 51.4, 51.9, 54.7, 127.9, 128.3, 130.4, 130.6, 132.3, 136.6, 136.7, 144.4; **ESI-MS** (m/z): 1031 $[2\text{Lligand+H}]^+$, 1173 $[\text{M-Cl}]^+$; **Anàlisi elemental**: per $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_4\text{Cl}_2\text{Pd} \cdot \text{CHCl}_3$: calculat: C, 47.93; H, 5.08; N, 6.33; S, 9.66; experimental: C, 47.87 i 47.76; H, 5.49 i 5.46; N, 6.23 i 6.20; S, 9.36 i 9.34.

CAPÍTOL 5. Aplicació de l'aminomacrocicle **4bbh** a l'extracció,
transport i preconcentració de Pd(II) i Pt(IV) continguts en
dissolucions aquoses en medi clorur

5.1. Introducció

5.1.1. Metalls del grup del platí (MGP)

Els metalls englobats amb el nom de metalls del grup del platí són Pt, Pd, Rh, Ir, Ru i Os. Aquests elements són escassos en la superfície terrestre i la seva producció mundial està molt localitzada en explotacions de Sud-àfrica, Rússia i, en menor extensió, del Canadà. Antigament, aquests metalls s'utilitzaven en joieria, però actualment, gràcies a les propietats extraordinàries que presenten, han adquirit una gran importància tecnològica. Són metalls amb punts de fusió elevats, energia de sublimació i potencials d'ionització grans, són dúctils i mal-leables i tenen caràcter noble.¹⁶⁶ Totes aquestes propietats n'han potenciat l'ús en la indústria electrònica, en la fabricació d'utilitatge de laboratori, en odontologia, en materials espacials i també com a catalitzadors, sigui d'automòbils o en la indústria química.¹⁶⁷ Cal considerar, però, que el valor elevat que presenten aquests metalls, juntament amb la seva escassetat, ha provocat un gran interès en el desenvolupament de processos per a la seva recuperació i reciclatge, fent un èmfasi especial en la seva separació.¹⁶⁸

Un dels usos més importants del platí, el pal·ladi i el rodi es troba en la fabricació dels catalitzadors d'automòbils. La seva funció és reduir l'emissió de gasos tòxics que provenen d'una combustió incompleta, oxidant completament el CO i els hidrocarburs a CO₂, i els òxids de nitrogen a nitrogen molecular i aigua. Aquests metalls són els components actius dels catalitzadors, els quals es troben finament dispersats en un suport inert d'alúmina. D'altra banda, si bé gràcies a l'ús d'aquest tipus de catalitzadors s'ha aconseguit que un 90 % dels gasos més tòxics produïts en la combustió es converteixin en gasos no contaminants per al medi ambient, s'ha evidenciat que aquests són una font de contaminació de metalls del grup del platí que s'ha de considerar. Els gasos d'escapament contenen material finament particulat procedent de l'abrasió i el deteriorament de la superfície del catalitzador. Com a conseqüència d'això, el platí i els altres metalls es dipositen a les carreteres, així com al terra i a la vegetació adjacent a aquestes. La toxicitat d'aquests metalls ha fet necessari desenvolupar mètodes de preconcentració per obtenir més sensibilitat i fer possible la seva anàlisi acurada en concentracions baixes, així com per separar l'anàlisi de la matriu i evitar interferències.

¹⁶⁶ Lee, J. D. *Concise Inorganic Chemistry 4a ed.*, Chapman & Hall, Singapur, **1991**.

¹⁶⁷ Harley, F. R., *Chemistry of the Platinum Group Metals. Recent Developments*. Elsevier, Amsterdam, **1991**.

¹⁶⁸ Per a una revisió recent sobre processos de preconcentració i separació de pal·ladi i platí, veure: Godlewska-Zylkiewicz, B. *Microchim. Acta*. **2004**, 147, 189.

5.1.2. Recuperació de metalls del grup del platí

El principal problema que apareix en tractar amb aquests metalls és que la seva química en dissolució és molt complexa, i el seu comportament químic és molt similar, la qual cosa fa que la seva separació i posterior determinació no sigui una tasca fàcil.¹⁶⁹

Els mètodes convencionals de separació de platí, pal·ladi i rodi estableixen diferents etapes de precipitacions i dissolucions de la mostra. El principal inconvenient que comporten aquests mètodes és que són poc selectius i no totalment quantitius.¹⁷⁰ Per aquesta raó, s'han estudiat processos alternatius per millorar l'eficàcia del procés de separació dels metalls preciosos. Entre aquests processos, l'aplicació de mètodes d'extracció ha significat una millora en el grau de separació, rendiment, flexibilitat, versatilitat, estalvi de temps i possibilitat d'operar en continu, respecte als mètodes tradicionals. Això ha afavorit que aquesta metodologia hagi substituït les tècniques habituals emprades per a la recuperació dels MGP.¹⁷¹

5.1.2.1. Extracció líquid-líquid. Química en medi aquós dels metalls del grup del platí

L'extracció amb dissolvents o extracció líquid-líquid és una tècnica de separació basada en la transferència d'un solut entre dues fases immiscibles (aquosa i orgànica) posades en contacte. Es tracta d'un procés en equilibri que sol constar de dues etapes, i es pot descriure mitjançant l'**Equació 3**.¹⁷² Generalment es requereix la presència d'un agent extractant (L) en la fase orgànica per facilitar l'extracció o augmentar-ne la selectivitat.



En una primera etapa, anomenada extracció, el metall M és transferit a una fase orgànica en forma d'un complex ML. El procés requereix que la posició d'equilibri en l'**Equació 3** estigui desplaçada cap a la dreta. La segona etapa, anomenada de retroextracció, és la inversa de la primera, és a dir, el metall és transferit des de la fase orgànica fins a una fase aquosa, i per tant, ara el procés requereix el desplaçament de la posició d'equilibri cap a l'esquerra. Aquesta segona etapa permet recuperar el metall i reutilitzar el dissolvent, així com l'extractant.

A banda de la senzillesa del procés, ja hem dit que un dels problemes que s'ha de considerar per als metalls del grup del platí és que presenten una química en solució molt complexa, que en dificulta la separació. La característica més destacada és que presenten estats d'oxidació

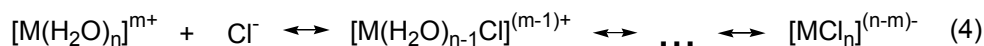
¹⁶⁹ (a) Beamish, F. E.; Van Loon, J. C. *Recent Advances in the Analytical Chemistry of the Noble Metals*, Pergamon Press, Oxford, **1972**. (b) Edwards, R. I.; De Riele, W. A. M. *Handbook of Solvent Extraction*, Lo, T.; Baird, M. H. I.; Hanson, C. Eds., Wiley Interscience, New York, **1983**. (c) Al-Bazi, S. J.; Chow, A. *Talanta* **1984**, *31*, 815.

¹⁷⁰ Savitskii, E. M. *Handbook of Precious Metals*, Hemisphere Publishing Corporation, London, **1989**.

¹⁷¹ (a) Demopoulos, G. P. *Journal of Metals*, June, *13*, **1986**. (b) Flett, D. S. *Proceedings of the International Solvent Extraction Conference ISEC'86*, Munich, vol. I, I-3, **1986**.

¹⁷² Les espècies en fase orgànica s'indiquen amb una línia a la part superior.

molt variats i tenen una gran tendència a formar complexos, malgrat que acostumen a ser cinèticament molt inerts.¹⁷³ En solució es poden formar aquoclorocomplexos, però la presència d'ions clorur en el medi pot desplaçar les molècules d'aigua per formar el clorocomplex corresponent segons l'**Equació 4**.



La posició de l'equilibri dependrà de l'element i de l'estat d'oxidació. En el cas del pal·ladi i el platí, l'equilibri es desplaça sempre cap a la formació del clorocomplex, i es facilita així l'extracció del metall cap a una fase orgànica.

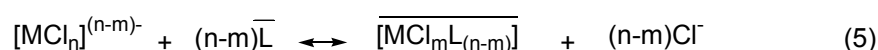
Segons la naturalesa de l'espècie metàl·lica extreta, es poden considerar tres mecanismes d'extracció diferents. Així, podem parlar de sistemes amb formació de complexos, sistemes amb associació d'ions i sistemes amb solvatació.¹⁷⁴

El grup d'**extractants formadors de complexos** està constituït per compostos que contenen grups donadors capaços de formar complexos estables amb els ions metàl·lics.

Els **sistemes amb associació d'ions** es produeixen quan la càrrega elèctrica de l'ió que es vol extreure es neutralitza a través de la formació d'un enllaç electrostàtic o parell iònic. En el cas dels metalls del grup del platí, que es troben en dissolució aquosa en forma d'anions (clorocomplexos), interessen els bescanviadors aniònics. Aquests extractants són normalment molècules d'elevat pes molecular protonades, com ara sals d'amoni quaternàries.

L'**extracció per solvatació** es dona quan reactius orgànics neutres solvaten els clorocomplexos dels metalls presents en dissolució. Per als metalls del grup del platí, els reactius més eficaços solen ser compostos orgànics que contenen àtoms de S, com per exemple tioèters, a causa de la gran afinitat que presenten aquests metalls pel S.

Dels tres tipus d'agents extractants, els formadors de complexos són molt més específics que els que actuen per altres mecanismes, ja que es forma un enllaç directe entre la molècula d'extractant i el metall. Així doncs, permeten aconseguir separacions molt selectives. Per produir-se l'extracció, el clorocomplex del metall ha de substituir algun dels clorurs de la seva esfera de coordinació. Cal considerar, però, que generalment la velocitat de formació dels complexos d'aquests metalls és molt lenta, i per tant, en alguns casos els factors cinètics poden fer inviablable el procés. Dins els metalls del grup del platí, la cinètica d'intercanvi del lligand segons l'**Equació 5** és més favorable quan el metall és el pal·ladi.



¹⁷³ Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry* 6a ed., Wiley-Interscience, New York, **1999**.

¹⁷⁴ Ritcey, G. M.; Ashbrook, A. W. *Solvent Extraction. Principles and Applications to Process Metallurgy*. Parts I i II. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, **1984**.

En general, es pot suggerir la següent classificació dels clorocomplexos dels metalls nobles segons la seva estabilitat.¹⁷⁵

Inerts: Os(VI), Pt(VI), Ir(III)

Moderadament inerts: Pt(II), Rh(III), Ir(IV)

Moderadament làbils: Ru(III), Ru(IV)

Làbils: Pd(II), Au(III)

Aquests metalls presenten una tendència elevada a formar complexos amb lligands nucleofílics, essent els més estables els formats amb lligands que contenen àtoms fortament donadors del tipus N, O o S. Cal considerar, però, que un bon agent extractant ha de formar un complex moderadament estable amb el metall perquè tant el procés d'extracció com de retroextracció siguin possibles. Si el complex és massa estable, com és el cas de complexos amb lligands que contenen S, la retroextracció del metall és problemàtica.

5.1.2.1.1. Limitacions de l'extracció líquid-líquid

Malgrat la simplicitat i la diversitat d'aplicacions, la tècnica d'extracció líquid-líquid presenta alguns inconvenients. Una de les limitacions més importants, especialment a escala industrial, és l'elevat consum de dissolvent i reactius orgànics. Aquest fet comporta dues problemàtiques: per una banda, el preu dels reactius dissenyats per a la separació de metalls en restringirà l'ús a aquells que siguin econòmicament favorables, i per altra banda, la interacció de dissolvents orgànics amb dissolucions aquoses, així com l'ús mateix de dissolvents, és tant una font de contaminació del medi com una pèrdua econòmica. A més, la discontinuïtat dels processos d'extracció i retroextracció limita les possibilitats d'aplicació dels sistemes líquid-líquid a aquells que tinguin rendiments considerables.

Aquests factors fan que per optimitzar els processos d'extracció líquid-líquid sigui necessari minimitzar el volum de dissolvents i la quantitat de reactius emprats. Entre les noves possibilitats hi ha les tècniques de membranes líquides (ML) i les extraccions en fase sòlida (SPE).

5.1.2.2. Processos de separació mitjançant membranes. Membranes líquides suportades (MLS)

Una membrana es pot definir com una barrera semipermeable entre dues fases.¹⁷⁶ La membrana ha d'actuar de barrera i impedir el contacte entre les fases, limitant el moviment o transport de molècules a través d'ella de forma molt específica. La naturalesa semipermeable

¹⁷⁵ Cleare, M. J.; Charlesworth, P.; Bryson, D. J. *J. Chem. Technol. Biot.* **1979**, 29, 210.

¹⁷⁶ Noble, R. D.; Way, J. D. *Liquid Membranes. Theory and Applications*, ACS Symposium Series 347, Washington DC, **1987**.

de la membrana és essencial per assegurar que la separació es produeixi, ja que si totes les espècies presents es poguessin moure a través d'ella a la mateixa velocitat no hi hauria separació.¹⁷⁷

Un tipus especial de membranes són les membranes líquides, que consisteixen en una dissolució orgànica situada entre dues dissolucions aquoses. La primera és la solució de càrrega, on inicialment hi ha les espècies químiques que cal transportar (metalls del grup del platí en forma de complexos aniónics, en el nostre cas), i la segona és la receptora o de retroextracció, que rep les espècies un cop transportades a través de la membrana líquida. La força impulsora del transport del solut a través de la membrana és la diferència de potencial químic del solut en les dues interfases de la membrana, que pot expressar-se en molts casos com un gradient de concentracions. El transport de les espècies a través de la membrana es produeix mitjançant la simultaneïtat dels processos d'extracció i retroextracció, i per tant, és un procés cinètic en el qual no s'arriba a assolir l'equilibri entre les diferents espècies que intervenen en el procés, a diferència de l'extracció líquid-líquid.

Per millorar el transport del solut, es pot incloure una molècula portadora a la membrana. Es parla de *transport facilitat*. Aquesta molècula portadora ha d'interaccionar selectivament i reversiblement amb el solut. La reversibilitat de la reacció provoca un augment del flux del solut a través de la membrana líquida.

Hi ha diversos tipus de membranes líquides, segons si contenen únicament fases líquides o bé si inclouen un suport polimèric. En el present treball, s'utilitzen **membranes líquides suportades** (MLS), en les quals l'extractant és dispersat o impregnat en una làmina de suport sòlid, inert i microporós. La membrana líquida es prepara immobilitzant la solució orgànica, composta generalment pel portador i el dissolvent orgànic, en els porus del suport sòlid on queda retinguda per capil·laritat.

En la descripció de cadascun dels components dels sistemes de MLS intervenen diferents paràmetres, tant físics com químics, que afectaran la transferència del solut a través de la membrana i, en conseqüència, influiran en la seva eficiència. A continuació es detallen tots els paràmetres que intervenen en la descripció d'un sistema de transport amb membrana líquida suportada.¹⁷⁸

¹⁷⁷ Mulder, M. *Basic Principles of Membrane Technology*, Kluwer Academic Pub., Dordrecht, **1991**.

¹⁷⁸ Fontàs, C. Tesi doctoral, Universitat de Girona, **2001**.

Taula 19. Paràmetres que afecten la permeació del solut a través de la MLS

Solució de càrrega	Fase orgànica	Solució de retroextracció	Paràmetres físics
Tipus de solut	Tipus d'extractant	Tipus de contra/co-ió	Velocitat d'agitació de la fase de càrrega
Concentració del solut	Dissolvent	Concentració del contra/co-ió	Velocitat d'agitació de la fase de retroextracció
Valor de pH	Modificador	Valors de pH	Àrea de contacte de la MLS
Tipus de tampó i concentració	Tipus de suport	Tipus de tampó i concentració	Geometria de la MLS
Força iònica	Concentració dels reactius orgànics	Força iònica	

Un dels primers factors que s'ha de tenir en compte en termes de permeabilitat i estabilitat de la membrana és el tipus de **suport polimèric** emprat per contenir la membrana líquida. En general, els requeriments que ha de complir són els següents:¹⁷⁹

Porositat elevada. Atès que el solut només és transportat a través dels porus impregnats de dissolució orgànica, una elevada porositat significa una gran àrea efectiva per a la transferència de massa.

Mida dels porus. Els porus petits i homogenis afavoreixen membranes més estables ja que les forces capil·lars són més grans i es minimitza la pèrdua de membrana líquida. Ara bé, si la mida dels porus és massa petita, s'obstaculitza el procés de difusió.

Parets primes. L'augment del gruix del suport polimèric implica un augment de la resistència a la difusió i, conseqüentment, una disminució de la permeabilitat. Malgrat això, un suport massa prim comporta una ràpida inestabilització de la membrana líquida.¹⁸⁰

El *material del suport polimèric* ha de ser químicament compatible amb la membrana líquida i amb les dissolucions aquoses amb les quals estarà en contacte. Els polímers hidrofòbics de tipus polipropilè són els més utilitzats, ja que presenten una alta resistència i baix cost.

Un altre factor important en l'estabilitat de la membrana és l'elecció del **dissolvent orgànic**. En general, el dissolvent orgànic ha de presentar baixa solubilitat en aigua,¹⁸¹ elevada tensió superficial i punt d'ebullició elevat. La literatura també descriu que els dissolvents aromàtics produeixen una degradació més ràpida tant de la membrana com del suport polimèric,¹⁸² a causa de la seva baixa tensió superficial, i per tant, es consideren més adequats els dissolvents alifàtics.¹⁸³

¹⁷⁹ Schulz, *Desalination*, **1988**, 68, 191.

¹⁸⁰ Elhassadi, A. A.; Do, D. D. *Sep. Sci. Technol.* **1986**, 21, 285.

¹⁸¹ Deblay, P.; Delepine, S.; Minier, M.; Renon, H. *Sep. Sci. Technol.* **1991**, 26, 97.

¹⁸² Fontàs, C.; Salvadó, V.; Hidalgo, M. *J. Membr. Sci.* **2003**, 223, 39.

¹⁸³ (a) Takeuchi, H.; Takahashi, K.; Goto, W. *J. Membr. Sci.* **1987**, 34, 19. (b) Barnes, D. E.; Marshall, G. D.; Van Staden, J. F. *Sep. Sci. Technol.* **1995**, 30, 751.

Altres paràmetres descrits a la literatura que afecten l'estabilitat de la membrana són el tipus d'**agent portador utilitzat**¹⁸⁴ i la mateixa preparació de la membrana.¹⁸⁵ Els extractants o portadors haurien de presentar una gran capacitat de càrrega del solut, una alta selectivitat envers el solut d'interès, una elevada solubilitat en la fase orgànica i solubilitat nul·la en les fases aquoses amb què estan en contacte. A més, les velocitats d'extracció i retroextracció del solut han de ser acceptables. Si es donés el cas que la velocitat del procés de retroextracció fos significativament inferior a la d'extracció, les espècies extretes s'acumularien en la fase membrana i no hi hauria separació. Quan es produeix aquesta situació, es diu que es produeix la saturació de la membrana.¹⁸⁶

Tot i les característiques ideals que acabem de descriure, generalment l'elecció de l'extractant i el dissolvent orgànic es basa en els resultats obtinguts en estudis previs mitjançant extracció líquid-líquid.

L'avaluació del funcionament d'una MLS es fa a partir de la seva *permeabilitat* i *selectivitat* envers el solut que ha de ser transportat, i també en termes d'*estabilitat*. De totes maneres, el paràmetre més emprat per determinar el flux total del solut és el *coeficient de permeabilitat* P (cm min^{-1}).¹⁸⁷ Aquest transport es pot interpretar com una successió de diferents etapes en les quals una o més espècies difonen a través de la membrana, mentre que les reaccions químiques es produeixen a les interfases membrana - solució de càrrega i membrana - solució de retroextracció (**Figura 30**).

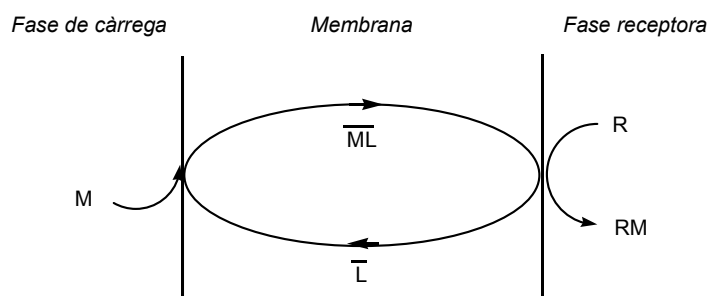


Figura 30. Diagrama del transport a través d'una MLS (M: ió metàl·lic; L: agent portador; R: agent retroextractant)

A partir del tractament matemàtic aplicant la llei de Fick per a la difusió i assumint gradients de concentració lineals, quan les reaccions interfacials són molt ràpides, el flux a través de la membrana J es pot expressar mitjançant l'**Equació 6**.

$$J = -\frac{dC}{dt} \cdot \frac{V}{Q} \quad (6)$$

¹⁸⁴ Chiarizia, R. *J. Membr. Sci.* **1991**, 55, 65.

¹⁸⁵ Yang, X. -J.; Fane, T. *J. Membr. Sci.* **1997**, 133, 269.

¹⁸⁶ Wang, Y.; Wang, D. *Sep. Sci. Technol.* **1992**, 27, 341.

¹⁸⁷ Danesi, P. R. *Sep. Sci. Technol.* **1984-1985**, 19, 857.

On V (cm^3) és el volum de la fase aquosa de càrrega, Q (cm^2) és l'àrea efectiva de la membrana i C és la concentració de l'analit en la fase de càrrega a un temps t (s). La integració de l'equació del flux ens proporciona l'**Equació 7**.

$$\ln \frac{C}{C_0} = -\frac{Q}{V} \cdot P \cdot t \quad (7)$$

On C_0 és la concentració inicial de l'espècie en la fase de càrrega i P el valor del coeficient de permeabilitat del sistema. D'aquesta manera, es pot obtenir el valor de P a partir del pendent de la representació lineal del $\ln(C/C_0)$ en front del temps (t). El coeficient de permeabilitat és independent del temps i engloba els paràmetres químics i de difusivitat característics de cada ió metàl·lic que és transportat a través d'una MLS en contacte amb una determinada solució de càrrega.

5.1.2.2.1. Avantatges i limitacions de les MLS

Les tècniques que empren membranes líquides suportades (MLS) han adquirit una importància considerable en molts camps,¹⁸⁸ com per exemple, en separacions biològiques, separacions de gasos, eliminació de contaminants, separació i recuperació de metalls, etc.¹⁸⁹ L'avantatge de les MLS respecte a l'extracció líquid-líquid tradicional és que es poden aconseguir alts factors de separació en un sol pas, ja que els processos d'extracció i retroextracció es produeixen simultàniament. A més, es poden utilitzar extractants molt cars o de síntesi complexa, ja que la quantitat d'agent portador necessària és molt baixa. Altres característiques importants són que la correcta selecció de les condicions físicoquímiques del sistema permet aconseguir una alta selectivitat en la separació d'espècies, i que el sistema comporta un baix cost, tant pel que fa als materials i a l'operació com al consum energètic.

Desafortunadament, l'aplicació de les membranes líquides suportades a gran escala és encara molt limitada, a causa de la baixa estabilitat i el curt temps de vida de la membrana.¹⁹⁰ Aquesta inestabilitat és deguda a la pèrdua de dissolvent orgànic i/o agent extractant de la fase membrana, i pot ser originada tant pels materials que componen la membrana com per les condicions d'operació.^{183b} Així doncs, aquests factors s'han d'elegir amb cura per millorar el temps de vida dels sistemes de MLS.

5.1.2.3. Extracció en fase sòlida (SPE)

L'extracció en fase sòlida és una tècnica de preparació de mostres que permet aïllar determinats analits d'una fase mòbil mitjançant la seva adsorció en una fase sòlida, i eluir-los

¹⁸⁸ Bartsch, R. A.; Douglas Way, J. *Chemical Separation with Liquid Membranes*, ACS Symposium Series 642, Washington DC, **1999**.

¹⁸⁹ De Gyves, J.; Rodríguez de San Miguel, E. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 2182.

¹⁹⁰ Neplenbroek, A. M.; Bargeman, D.; Smolders, C. A. *J. Membr. Sci.* **1992**, *67*, 121.

posteriorment amb un dissolvent apropiat.¹⁹¹ El volum emprat en l'elució sol ser inferior al volum de mostra original, permetent així la concentració dels analits.

Generalment, els experiments d'extracció en fase sòlida es duen a terme emprant petites columnes o cartutxos empaquetats amb l'adsorbent adequat. Els adsorbents més comunament utilitzats estan basats en sílica modificada, contenint grups orgànics C_8 o C_{18} , o resines polimèriques de poliestirè, poliestirè-divinilbenzè (DVB) o cel·lulosa. La naturalesa d'aquest material i els grups funcionals addicionals introduïts determinaran el mode d'utilització dels adsorbents.

Des de les primeres aplicacions d'extracció en fase sòlida a mitjans dels anys setanta, aquesta tècnica s'ha potenciat com a alternativa a l'extracció líquid-líquid, a causa dels avantatges que ofereix. En primer lloc, és una tècnica més ràpida i de manipulació més senzilla, que permet una fàcil automatització del procés. A més, implica la utilització de volums menors de dissolvents orgànics, cosa que redueix la contaminació, i finalment, permet assolir factors de preconcentració elevats dels analits, molt important per a la seva anàlisi quan es troben en concentracions baixes.

El procés d'extracció en fase sòlida es pot dividir en quatre etapes (**Figura 31**): (I) condicionament, (II) aplicació de la mostra i adsorció dels analits, (III) rentat i eliminació d'interferències i (IV) elució dels analits.

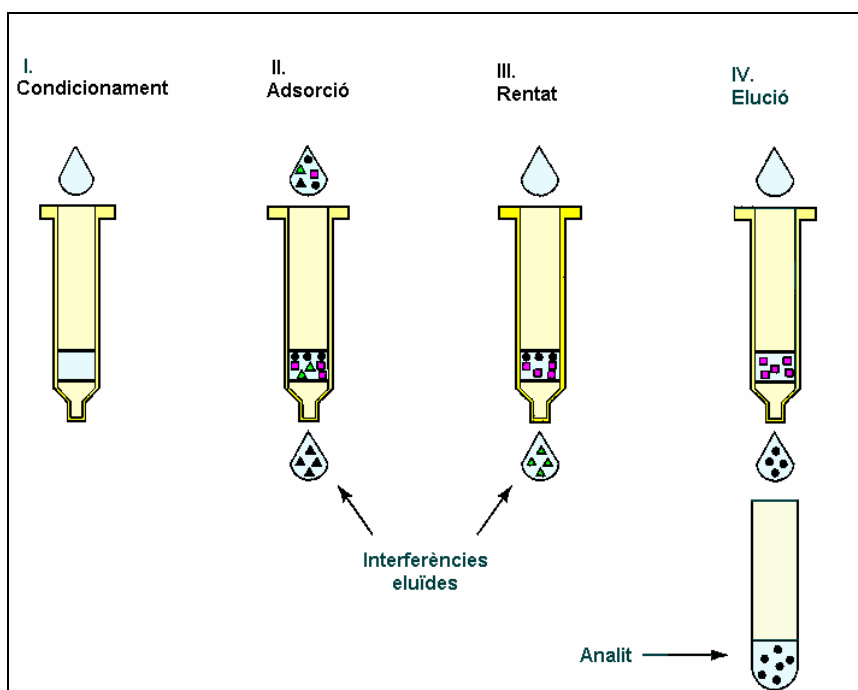


Figura 31. Etapes del procés d'extracció en fase sòlida

¹⁹¹ Poole, C. F. *Trends in Analytical Chemistry* **2003**, 22, 362.

El condicionament de la columna (I) té com a objectiu la solvatació dels grups funcionals de l'adsorbent perquè aquest sigui compatible amb la mostra mitjançant el pas d'un o més dissolvents. En aquesta fase també s'extreu l'aire present en la columna i els espais buits s'omplen amb el dissolvent. Generalment, el dissolvent de condicionament és metanol seguit d'aigua o d'una solució tamponada. S'ha de procurar que la fase sòlida no s'assequi en el procés perquè el mecanisme d'adsorció sigui efectiu.

En la segona etapa (II), s'ha d'aconseguir retenir els analits dins la columna mentre es va introduint la mostra a flux constant. Durant el transcurs d'aquesta operació, alguns components de la matriu poden quedar retinguts, però d'altres pot ser que no experimentin cap tipus d'adsorció, amb la qual cosa s'obté una certa purificació. Els mecanismes d'adsorció que es poden donar inclouen interaccions de Van der Waals o hidrofòbiques, ponts d'hidrogen, forces dipol-dipol, bescanvi iònic... Per a la preconcentració dels metalls del grup del platí s'han investigat diferents adsorbents sòlids amb diferents mecanismes de retenció dels ions metàl·lics.¹⁶⁸ Un dels mecanismes més selectius, com ja s'ha comentat anteriorment, és la formació de complexos. Àtoms com el nitrogen (present en amines, grups azo o amides) i el sofre (present en tiols, tiocarbamats o tioèters) són capaços de coordinar el Pd i el Pt, i aquests complexos es poden utilitzar per a la preconcentració d'aquests metalls. Així doncs, la immobilització de lligands orgànics en la superfície d'un adsorbent mitjançant interaccions químiques (adsorbents funcionalitzats) o bé físiques (adsorbents impregnats) és de gran utilitat per augmentar la selectivitat del sistema.

Seguidament, l'adequada elecció del dissolvent de rentat (III) permet extreure els interferents de la matriu coadsorbits en la fase sòlida sense eluir els analits d'interès. I finalment, l'objectiu de l'etapa d'elució (IV) és extreure els analits del sòlid extractant per a la seva posterior anàlisi. La consideració més important a l'hora d'escollir l'eluent és que permeti l'elució completa dels analits en el mínim volum possible per afavorir la preconcentració.

5.2. Objectius

En el capítol anterior s'ha vist que el lligand macrocíclic **4bbh**, que conté un grup amino lliure en la seva estructura, forma un complex estable amb Pd(II) (veure **Esquema 72**). Aquesta interacció entre el lligand i el Pd(II) ens va fer plantejar la possibilitat d'avaluar l'aplicació d'aquest lligand com a agent en l'extracció, transport i preconcentració de metalls nobles, com ara Pd(II) i Pt(IV), continguts en dissolucions aquoses en medi clorur.

En aquest sentit, l'objectiu que ens vam plantejar va consistir, en primer lloc, a optimitzar les condicions mitjançant extracció líquid-líquid. En aquest punt, i per comprovar que la presència del grup amino lliure és necessària per al transport dels metalls, ens vam plantejar fer un estudi comparatiu amb el lligand **4bbb**, que conté tots els àtoms de N protegits en forma de sulfonamida (**Figura 32**).

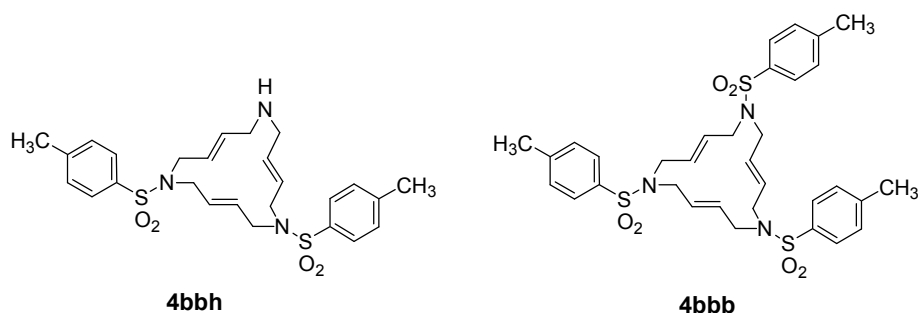


Figura 32

Un cop optimitzades les condicions, el segon objectiu seria implementar el sistema líquid-líquid en un sistema de membrana líquida suportada en configuració laminar, per avaluar el transport dels metalls i estudiar la selectivitat del lligand **4bbh**.

Finalment, ens vam plantejar la immobilització del lligand **4bbh** a un adsorbent sòlid per intentar aplicar el sistema a la preconcentració de Pd(II) present en dissolucions aquoses a baixes concentracions.

5.3. Resultats i discussió

5.3.1. Consideracions generals

En els diferents estudis efectuats s'han emprat els aparells i procediments experimentals que es descriuen a continuació.

5.3.1.1. Processos d'extracció líquid-líquid

Els estudis d'extracció líquid-líquid es van dur a terme agitant volums iguals d'ambdues fases (5-10 mL) en tubs de vidre de 25 mL de capacitat tancats amb taps de tefló. Els tubs de vidre es van agitar mitjançant un agitador rotatori Dinco a una velocitat constant de 40 rpm. Un cop finalitzat el contacte entre les dues fases, se separaven per aspiració de la fase orgànica, centrifugant-les prèviament mitjançant una centrífuga Mixtasel, Selecta. Per conèixer l'efectivitat del procés, s'analitzava la fase aquosa abans i després d'estar en contacte amb la dissolució extractant. La quantitat de metall extret es calcula per diferència amb la inicial.

Els agents extractants avaluats van ser els lligands macrocíclics **4bbh** i **4bbb** (Figura 32). Es van preparar dissolucions orgàniques contenint el lligand en concentració $4 \cdot 10^{-4}$ M i en diferents dissolvents.

Es van fer estudis per al Pd(II) i per al Pt(IV), treballant en ambdós casos amb una concentració de metall de $6 \cdot 10^{-5}$ M, a pH 2 i ajustant la força iònica a 0,1 M, 0,5 M i 1 M amb NaCl. Per preparar aquestes dissolucions es prenia la quantitat necessària d'una dissolució *stock* de Pd(II) o Pt(IV) de 500 ppm en HCl 1M (preparades a partir de PdCl₂ i K₂PtCl₆), el pH s'ajustava

addicionant el volum adient d'una dissolució d'HCl 0,982 M estandarditzada i la força iònica a partir d'una dissolució saturada de 0,2242 g/(g dissolució) de NaCl.

Totes les experiències es van dur a terme a temperatura ambient (23 ± 2 °C).

5.3.1.2. Processos de transport mitjançant membranes líquides suportades en configuració laminar

Els estudis de transport dels metalls a través de sistemes de membrana líquida suportada en configuració laminar es van efectuar utilitzant una cel·la de metacrilat que consta de dos compartiments connectats a través d'una finestra circular de 3,8 cm de diàmetre, on es col·loca la membrana, tal com es mostra a la **Figura 33**. La membrana separa les dissolucions aquoses de càrrega i receptora, que han d'estar en constant agitació perquè el transport sigui efectiu.

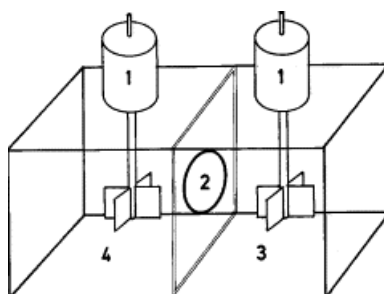


Figura 33. Esquema de la cel·la utilitzada en els experiments de MLS en configuració laminar (1: motors d'agitació; 2: membrana; 3: dissolució receptora; 4: dissolució de càrrega)

Les membranes líquides suportades es van preparar per impregnació d'un suport sòlid inert Durapore de PVDF (difluorur de polivinil) amb la dissolució orgànica escollida en cada cas. Les característiques físiques del suport sòlid són: 125 µm de gruix, porositat del 75 % i 0,2 µm de diàmetre de porus. El temps d'impregnació era d'uns vint minuts i a continuació es col·locava el suport a la finestra circular, entre la fase de càrrega i la fase receptora. El volum de les dues dissolucions aquoses era en tots els experiments de 190 mL, i l'agitació es mantenia constant a 800 rpm. L'instant en què es connecta el sistema d'agitació d'aquestes solucions es pren com a temps zero. El seguiment del metall es va dur a terme extraient mostres periòdicament, tant de la dissolució de càrrega com de la receptora, durant un període de 5-7 hores per poder determinar la variació de la concentració de metall en funció del temps. El suport polimèric no es va reutilitzar en cap cas.

Les condicions experimentals utilitzades en els sistemes de MLS van ser:

- ♦ *Fase de càrrega:* metall a una concentració $6 \cdot 10^{-5}$ M, a pH 2 i força iònica 0,5 M.
- ♦ *Fase membrana:* lligand a una concentració $5 \cdot 10^{-3}$ M o 10^{-2} M, dissolt en anetole.
- ♦ *Fase receptora:* es van assajar diversos compostos a pH 2.

El seguiment del transport dels metalls a través de la membrana es va fer analitzant les mostres de la solució de càrrega i de la receptora recollides periòdicament.

5.3.1.3. Preconcentració de Pd(II) mitjançant extracció en fase sòlida

Els estudis de preconcentració de Pd(II) es van dur a terme utilitzant un cartutx de sílica C18 AccuBond SPE ODS-C18 (500 mg / 3 mL) Agilent Technologies, que es va modificar amb el lligand **4bbh** de la manera següent: mitjançant l'ajuda d'una bomba peristàltica Gilson (Pacisa, Spain) per impulsar les dissolucions a un cabal constant d'1 mL min⁻¹, l'adsorbent es va rentar en primer lloc amb 3 mL de metanol i 4 mL de diclorometà per eliminar els contaminants. Llavors es va introduir una dissolució que contenia 5 mg del lligand **4bbh** en 5 mL de diclorometà i, finalment, es va rentar l'adsorbent amb 3 mL d'aigua. D'aquesta manera s'havia impregnat el cartutx amb 5 mg de **4bbh**.

Un cop activat el cartutx, l'adsorció i elució de Pd(II) es va fer seguint el procediment general següent: per a l'adsorció, volums de 25 mL, 50 mL o 100 mL de dissolució de càrrega contenint de 0,4 a 1,2 ppm de Pd(II) (pH 3, NaCl 10⁻³ M) es van passar a través de l'adsorbent modificat, amb un flux constant d'1 mL min⁻¹. La quantitat de metall adsorbit es va determinar per diferència de concentració entre la dissolució inicial i la dissolució un cop passada a través del cartutx. Després de l'adsorció, el Pd(II) es va recuperar per elució amb porcions de 2 mL de diferents eluents.

5.3.1.4. Mètode d'anàlisi

Els metalls, Pd(II) i Pt(IV), s'han analitzat mitjançant un espectròmetre d'emissió atòmica amb plasma induït per alta freqüència (ICP-AES), model 3410 amb minitorxa, Applied Research Laboratories.

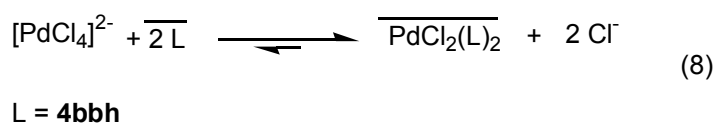
En l'anàlisi de Pd(II) s'han utilitzat patrons en un interval de 0,567 ppm a 8,337 ppm de concentració. S'ha obtingut una recta de calibratge amb un coeficient de correlació de 0,999575. La longitud d'ona de mesura per al Pd ha estat de 340,458 nm.

En l'anàlisi de Pt(IV) s'han utilitzat patrons en un interval de 0,534 ppm a 13,863 ppm de concentració. S'ha obtingut una recta de calibratge amb un coeficient de correlació de 0,999098. La longitud d'ona de mesura per al Pt ha estat de 214,423 nm.

5.3.2. Extracció líquid-líquid de Pd(II) i Pt(IV) amb el lligand **4bbh**

Abans d'estudiar els sistemes de membrana líquida suportada, es van dur a terme experiments d'extracció líquid-líquid per investigar l'efectivitat del lligand **4bbh** en l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) i optimitzar-ne les condicions.

A partir de l'estequiometria del complex aïllat entre **4bbh** i Pd(II) (veure l'**Esquema 72**), es pot postular com a reacció d'extracció l'**Equació 8**, en què el Pd(II) ha de perdre dos clorurs de la seva esfera de coordinació per coordinar-se amb dues molècules de lligand. D'aquesta reacció d'extracció es pot deduir que la concentració de clorurs present en el medi pot tenir una influència important en el procés d'extracció.



5.3.2.1. Efecte del dissolvent orgànic

En primer lloc, era necessari elegir el dissolvent orgànic més adient. Com a principals característiques, el dissolvent orgànic ha de ser immiscible amb dissolucions aquoses, i el lligand **4bbh** ha de presentar solubilitat elevada en ell. Un cop escollits els dissolvents que complien aquestes característiques, calia estudiar el percentatge d'extracció de metall assolit pel lligand dissolt en cada dissolvent (o mescla de dissolvents miscibles entre ells). L'estudi es va realitzar per al Pd(II).

Les condicions experimentals van ser:

- ♦ Dissolució aquosa: [Pd(II)] $6 \cdot 10^{-5}$ M, 1 M NaCl, pH 2.
- ♦ Dissolució orgànica: [**4bbh**] $4 \cdot 10^{-4}$ M en diversos dissolvents.
- ♦ Temps de contacte: 2 hores.

Els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 20**.

Taula 20. Percentatge d'extracció líquid-líquid en funció del dissolvent orgànic

Dissolvent	% Extracció Pd(II)
Toluè / 7 % dodecanol	72 ^a
Anetole	81
CH ₂ Cl ₂	43
CHCl ₃	10

a) Formació d'una tercera fase

Com es pot observar, els dissolvents en què el lligand **4bbh** ofereix un percentatge més alt d'extracció de Pd(II), sense observar-se la formació de terceres fases (formació d'un compost insoluble), són l'anetole i el diclorometà.

Tanmateix, abans d'estudiar el sistema amb més profunditat calia avaluar l'efecte dels dos dissolvents en l'extracció. Per això es va decidir fer un blanc d'extracció per als dos metalls, Pd(II) i Pt(IV), emprant com a fase orgànica únicament anetole o diclorometà, i amb temps d'agitació de 2 hores. Mentre que el diclorometà no tenia efecte ni en l'extracció de Pd(II) ni de Pt(IV), es va observar que l'anetole era responsable de l'extracció d'un 20 % del Pd(II) present en la fase aquosa, mentre que l'extracció de Pt(IV) era nul·la. L'extracció de Pd(II) s'explicaria per l'estructura de l'anetole (**Figura 34**), que presenta un grup metoxi, i per tant, un àtom donador capaç d'interaccionar amb el metall.¹⁹² Així doncs, el lligand **4bbh** era responsable de la major part de l'extracció de Pd(II), però l'anetole tenia un efecte que s'havia de considerar.

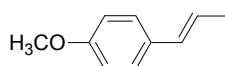


Figura 34. Estructura de l'anetole

D'aquesta manera, els estudis posteriors es van dur a terme emprant els dos dissolvents.

5.3.2.2. Cinètica d'extracció

Per avaluar la variació de l'extracció de Pd(II) amb el temps, es van dur a terme una sèrie d'experiments en què el temps de contacte va variar entre 10 minuts i 24 hores. Aquest estudi es va realitzar per dos concentracions de clorurs diferents: 0,5 M i 1 M, i per als dos dissolvents orgànics seleccionats. En tots els casos la dissolució orgànica va ser una dissolució del lligand **4bbh** de concentració $4 \cdot 10^{-4}$ M.

Els resultats es mostren a la **Taula 21** i gràficament per a cada dissolvent a la **Figura 35**.

Taula 21. Cinètica d'extracció de Pd(II) per part de **4bbh** segons el dissolvent orgànic

Temps	% Extracció Pd(II) (CH ₂ Cl ₂)		% Extracció Pd(II) (anetole)	
	NaCl 0,5M	NaCl 1M	NaCl 0,5M	NaCl 1M
10 min	50	-	100	-
30 min	69	-	100	-
1 h	80	-	100	-
2 h	88	43	100	81
3 h	89	-	-	-
5 h	-	78	100	82
24 h	96	74	100	80

¹⁹² Jabbari, A.; Mohammadi, J.; Shamsipur, M. *Microchemical Journal* **1999**, 63, 218.

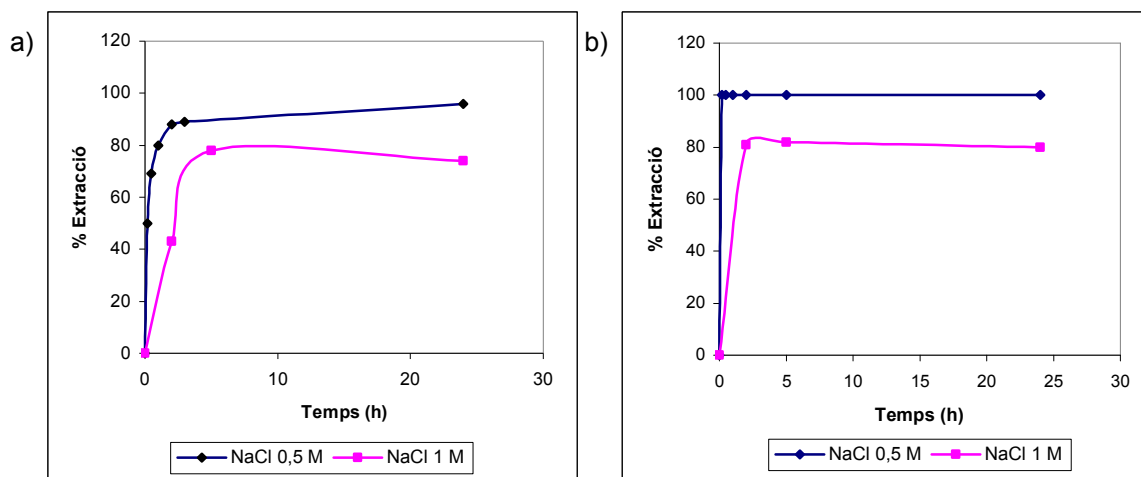


Figura 35. Cinètica d'extracció de Pd(II) emprant com a dissolvent a) diclorometà i b) anetole

En aquests gràfics es pot veure que la concentració de clorurs en el medi, tal com s'havia predit (**Equació 8**), té efecte en el percentatge d'extracció. En ambdós dissolvents el comportament és similar. Quan el Pd(II) es troba en medi NaCl 0,5 M, l'extracció és més ràpida i s'assoleixen percentatges d'extracció més elevats, fins i tot quantitius amb anetole, amb temps més curts de contacte entre les fases. En canvi, l'extracció en medi NaCl 1 M no arriba a ser quantitativa passades 24h.

Així doncs, el pas següent va consistir a estudiar l'efecte de la concentració de clorurs en la fase aquosa en l'extracció dels metalls.

5.3.2.3. Efecte de la concentració de clorurs en l'extracció líquid-líquid

Per determinar l'efecte de la concentració de clorurs, es va avaluar l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) en l'interval comprès entre NaCl 0,1 M - 1 M. Per poder comparar els resultats, en tots els casos el temps de contacte entre les fases va ser de 2 hores. En primer lloc, es van avaluar els metalls de forma individual emprant com a agent extractant el macrocicle **4bbh** en els dos dissolvents orgànics. Posteriorment, es va fer un estudi comparatiu per als dos lligands **4bbh** i **4bbb**.

5.3.2.3.1. Estudi dels metalls individuals

A la **Taula 22** es mostren els resultats obtinguts per l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) amb el lligand **4bbh** en funció de la concentració de clorurs.

Taula 22. Percentatge d'extracció en funció de la concentració de clorurs

[NaCl] (M)	% Extracció (CH ₂ Cl ₂)		% Extracció (anetole)	
	Pd(II)	Pt(IV)	Pd(II)	Pt(IV)
0,1	100	93	100	88
0,5	88	64	100	67
1	43	47	81	54

Es pot veure que el lligand **4bbh** és un bon agent extractant tant per Pd(II) com per Pt(IV). Per ambdós metalls s'observa un marcat efecte de la concentració de clorurs en els dos dissolvents estudiats. En general, els percentatges més alts d'extracció s'assoleixen a concentracions de clorurs baixes al medi. En el cas del Pd(II), aquest fet s'explicaria perquè concentracions de clorurs elevades desplacen l'equilibri en l'**Equació 8** en sentit contrari a la formació del complex extraïble. Aquests resultats revelarien, a més, un mecanisme d'extracció per Pt(IV) similar al descrit per Pd(II).

Si ens fixem en les dades d'extracció amb concentració 1 M de clorurs per als dos dissolvents, es veu clarament l'efecte de l'anetole en l'extracció de Pd(II). En canvi, l'extracció de Pt(IV) no es veu afavorida per l'anetole, ja que el percentatge d'extracció és similar a l'obtingut amb diclorometà. De fet, aquest comportament davant els dos metalls ja s'havia vist inicialment en els blancs.

A la **Figura 36** es representen les dades de forma gràfica. En els dos dissolvents estudiats el comportament del lligand és similar i l'extracció de Pd(II) és generalment superior a la de Pt(IV).

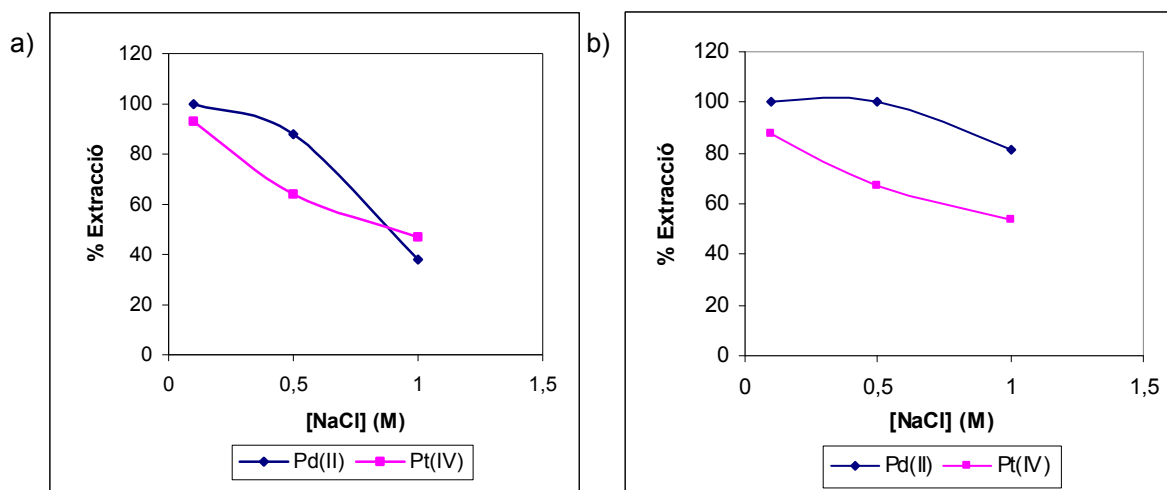


Figura 36. Extracció de Pd(II) i Pt(IV) en funció de la concentració de clorurs a) en diclorometà i b) en anetole

5.3.2.3.2. Comparació dels dos lligands

En aquest punt, es va dur a terme la comparació entre els dos lligands **4bbh** i **4bbb** per veure si realment el grup amino lliure és essencial per a la interacció amb el Pd(II). En aquest cas, el dissolvent emprat va ser el diclorometà, ja que permet veure l'extracció real deguda als lligands, sense efecte del dissolvent.

Els resultats es mostren a la **Taula 23**.

Taula 23. Comparació de **4bbh** i **4bbb** en l'extracció de Pd(II)

[NaCl] (M)	% Extracció Pd(II)	
	4bbh	4bbb
0,1	100	22
0,5	88	24
1	43	20

Es pot veure que el lligand **4bbb** presenta uns percentatges d'extracció de Pd(II) molt baixos i independents de la concentració de clorurs al medi, contràriament al lligand **4bbh**. Aquest fet es pot atribuir, tal com s'ha apuntat anteriorment, a què els grups 4-metilfenilsulfonyl, que protegeixen els àtoms de N del lligand **4bbb**, atrauen els parells electrònics lliures d'aquests fent que la interacció amb el Pd(II) no estigui tan afavorida. En el cas de **4bbh**, un dels àtoms de N té el parell electrònic lliure disponible, que seria el màxim responsable de la coordinació amb el metall.

A la **Figura 37** es mostra la representació gràfica de l'extracció de cada lligand en funció de la concentració de clorurs.

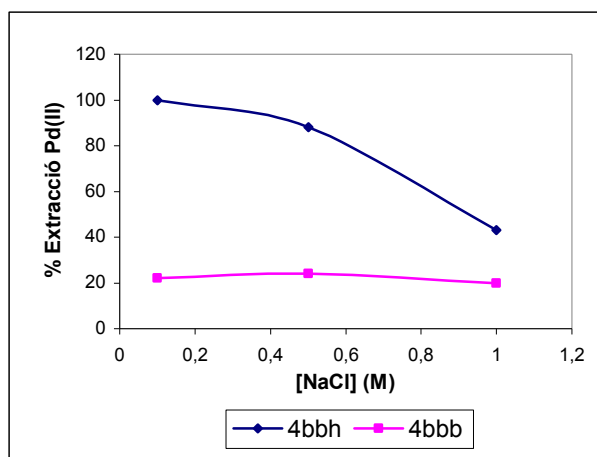


Figura 37. Comparació de l'extracció de Pd(II) per part dels lligands **4bbh** i **4bbb**

5.3.2.3.3. Estudi de la selectivitat del lligand **4bbh** enfront dels dos metalls. Extracció de Pd(II) i Pt(IV) de mesclades sintètiques i reals.

Un cop estudiats els metalls de forma individual, ens vam plantejar estudiar el comportament del lligand **4bbh** davant una dissolució aquosa contenint Pd(II) i Pt(IV) en la mateixa concentració. Aquest estudi ens va permetre veure si el lligand presenta selectivitat per algun dels metalls. L'estudi es va fer novament emprant els dos dissolvents i amb una concentració de clorurs en la fase aquosa de 0,5 M.

Les condicions experimentals van ser:

- Dissolució aquosa: [Pd(II)] i [Pt(IV)] $6 \cdot 10^{-5}$ M, 0,5 M NaCl, pH 2.
- Dissolució orgànica: [**4bbh**] $4 \cdot 10^{-4}$ M en anetole o CH_2Cl_2 .
- Temps de contacte: 2 hores

Els resultats es recullen a la **Taula 24**.

Taula 24. Estudi de l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) en una dissolució conjunta

Dissolvent	% extracció Pd(II)	% extracció Pt(IV)
CH_2Cl_2	49	60
anetole	94	51

En diclorometà, l'extracció dels dos metalls és gairebé equivalent, i per tant, podem dir que el lligand **4bbh** no presenta selectivitat. Per contra, sembla que emprant anetole com a dissolvent augmenta la selectivitat del sistema pel Pd(II). En els blancs ja s'ha vist que l'anetole intervé en l'extracció de Pd(II), però no de Pt(IV), així que es podria considerar el responsable de l'augment de selectivitat (efecte sinèrgic).

Un cop conegut aquest fet i que la concentració de clorurs en el medi és un factor important per a l'extracció d'ambdós metalls, es va decidir estudiar l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) d'una mescla conjunta a diferent concentració de clorurs, emprant el lligand **4bbh** dissolt en anetole com a dissolució orgànica. D'aquesta manera, es podria veure si la concentració de clorurs en el medi té efecte en la selectivitat de l'extracció pel Pd(II) (**Taula 25**).

Taula 25. Efecte de la concentració de clorurs en l'extracció emprant **4bbh** en anetole

[NaCl] (M)	% extracció Pd(II)	% extracció Pt(IV)
0,1	100	64
0,5	94	51
1	100	26

Efectivament, es pot veure que en augmentar la concentració de clorurs en la fase aquosa, la selectivitat del sistema format pel lligand **4bbh** en anetole pel Pd(II) respecte al Pt(IV) augmenta. Aquest fet es podria explicar, assumint el mateix mecanisme d'extracció per als dos metalls, si considerem que el cloroanió PtCl_6^{2-} (forma en què es troba el Pt(IV) en medi clorur)

és més inert que el corresponent cloroanió de Pd(II) (PdCl_4^{2-}),¹⁷⁵ i per tant, amb una concentració elevada de clorurs en el medi (1 M) les condicions són menys favorables per la pèrdua de lligands clorur necessària per passar a la fase orgànica.

Així doncs, es pot concloure que emprant anetole com a dissolvent per al lligand **4bbh** s'afavoreix la seva selectivitat pel Pd(II) en presència de Pt(IV), i que aquesta selectivitat es veu encara més afavorida amb una concentració de clorurs elevada en la fase aquosa.

Per avaluar l'efectivitat del sistema d'extracció proposat, es va utilitzar una dissolució dels metalls obtinguda per digestió àcida d'un catalitzador d'automòbil esgotat. La concentració dels metalls en la dissolució resultant era de $6 \cdot 10^{-5}$ M de Pd(II) i $6 \cdot 10^{-5}$ M de Pt(IV), continguts en una matriu molt complexa d'elevades concentracions d'altres metalls (Al, Fe, Pb...), així com un $\text{pH} < 0$ i una concentració de clorurs 1 M.

A la **Taula 26** es mostren els percentatges d'extracció assolits pel lligand **4bbh** dissolt en els dos dissolvents estudiats.

Taula 26. Estudi d'una mostra real

Dissolvent	% extracció Pd(II)	% extracció Pt(IV)
CH_2Cl_2	21	19
anetole	81	3

En aquest cas, l'extracció de Pd(II) i Pt(IV) per part del lligand **4bbh** dissolt en diclorometà va ser molt baixa, cosa que s'explicaria per les dràstiques característiques de la mostra estudiada (pH , $[\text{Cl}^-]$, interferència d'altres cations metàl·lics de la matriu). Per contra, en anetole es va observar una excel·lent extracció de Pd(II), mentre que el Pt(IV) no es va extreure. L'extracció del Pd(II) s'explica per l'efecte conjunt d'extractant **4bbh** i dissolvent, que es mostren efectius fins i tot en aquestes condicions tan dràstiques. En el cas del Pt(IV), com ja s'havia vist, l'elevada concentració de clorurs impedeix la seva extracció.

5.3.2.4. Recuperació del metall extret

Un cop estudiada l'extracció dels metalls amb el lligand **4bbh**, calia estudiar la seva recuperació o retroextracció. Un bon agent extractant ha d'interaccionar de forma estable amb el metall, però aquesta interacció no ha de ser tan forta que n'impedeixi l'alliberació posterior, i per tant, la recuperació.

Pensant en l'aplicació del lligand **4bbh** al transport de metalls amb membranes líquides suportades, el diclorometà, tot i oferir bons resultats en els assajos líquid-líquid, és un dissolvent orgànic d'elevada volatilitat, i per tant, no és adequat per a aquest tipus d'estudis. Per aquest motiu, l'anetole va ser el dissolvent orgànic escollit per als experiments de MLS, i per tant, els estudis de retroextracció es van efectuar amb aquest dissolvent.

Es van assajar diversos reactius com a agents retroextractants: bescanviadors iònics com el perclorat i el nitrat, així com lligands que formen complexos molt estables amb aquests metalls, com el tiocianat o la tiourea.

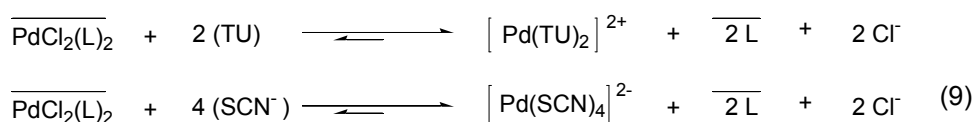
Els resultats obtinguts es recullen a la **Taula 27**.

Taula 27. Percentatge de metall recuperat en funció de l'agent retroextractant

Dissolució receptora	% Pd recuperat	% Pt recuperat
<i>Tiourea 0,3 M</i>	100	98
<i>Tiocianat 0,5 M</i>	90	10
<i>Perclorat 0,5 M</i>	0	12
<i>Nitrat 0,5 M</i>	-	13

De les diferents dissolucions de retroextracció provades, els lligands formadors de complexos van proporcionar bons resultats de recuperació dels metalls, mentre que els bescanviadors iònics van fallar. Aquest fet era d'esperar en el cas del Pd(II), si es considera la reacció d'extracció postulada anteriorment (**Equació 8**). Dels dos lligands estudiats, la tiourea va donar un percentatge de recuperació quantitatiu per als dos metalls. Per contra, el tiocianat presentava un percentatge de recuperació de Pd(II) molt més alt que de Pt(IV).

Vistos aquests resultats, la reacció de retroextracció pel Pd(II) amb tiourea o tiocianat seria la que es mostra a l'**Equació 9**.



L = **4bbh**

Equació 9. Reacció de retroextracció de Pd(II) amb tiourea (TU) i tiocianat

5.3.3. Transport dels metalls mitjançant sistemes de membrana líquida suportada (MLS)

Prenent com a base els resultats obtinguts en els experiments d'extracció líquid-líquid, seguidament es va estudiar el transport de Pd(II) i Pt(IV) mitjançant sistemes de MLS. La fase de càrrega contenia els metalls en medi NaCl 0,5 M i la fase membrana estava constituïda pel lligand **4bbh** dissolt en anetole.

Inicialment, es va estudiar cada metall de forma individual per llavors fer un estudi conjunt amb dissolucions contenint els dos metalls.

5.3.3.1. Transport de Pd(II)

Segons els resultats que es mostren a la **Taula 27**, la dissolució aquosa que dóna un percentatge més alt de recuperació de Pd(II) és la dissolució de tiourea 0,3 M. Per tant, per estudiar el sistema de membrana, es van fixar els paràmetres següents:

- ♦ *Fase de càrrega*: [Pd(II)] $6 \cdot 10^{-5}$ M, 0,5 M NaCl, pH 2.
- ♦ *Fase membrana*: membrana impregnada de dissolució orgànica d'anetole, [4bbh] $5 \cdot 10^{-3}$ M.
- ♦ *Fase receptora*: solució de tiourea 0,3 M, pH 2.

En aquestes condicions el transport no va ser efectiu. Aquest fet es pot explicar com a conseqüència del transport de la tiourea cap a la fase de càrrega a través de l'anetole, ja que es va observar el canvi de color de la fase de càrrega, d'incolore a groc, degut a la complexació del Pd(II) per part de la tiourea. Aquest complex colorejat és molt estable i per això el Pd(II) no podia ser extret pel lligand **4bbh**.

Seguidament, es va provar una dissolució de tiocianat com a agent retroextractant, ja que en els estudis líquid-líquid havia proporcionat bones recuperacions de Pd(II), tot i que no de Pt(IV).

- ♦ *Fase receptora*: solució de tiocianat 0,5 M, pH 2.

En aquest cas el transport de Pd(II) a través de la membrana va ser possible, tal com es mostra a la **Figura 38**, en què es representa el percentatge de Pd(II) present en la fase de càrrega i en la fase receptora en funció del temps. Es pot observar que el percentatge de Pd(II) en la fase de càrrega va disminuint amb el temps i el metall va passant cap a la fase receptora.

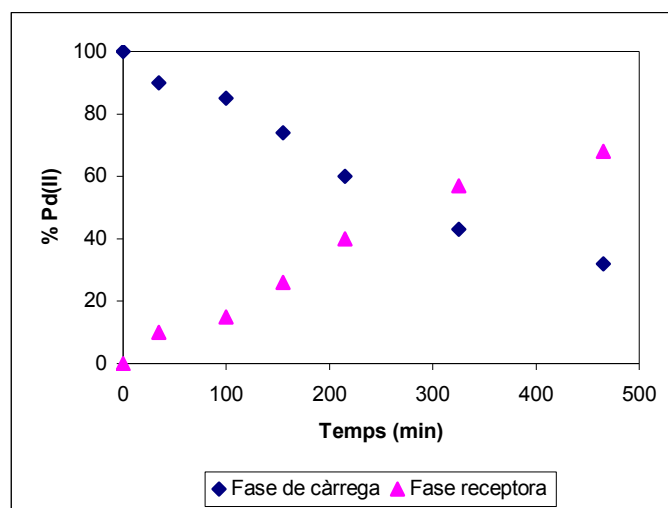


Figura 38. Percentatge de Pd(II) en la fase de càrrega i en la fase receptora en funció del temps

El transport de metalls a través d'una membrana ve descrit pel valor del coeficient de permeabilitat (P), que es pot calcular a partir de l'**Equació 7**. A la **Figura 39** es mostra la representació gràfica del $\ln(C/C_0)$ en funció del temps. A partir del pendent de la recta

obtinguda, i considerant que $V = 190 \text{ cm}^3$ i $Q = 8,5 \text{ cm}^2$, es va determinar un valor del coeficient de permeabilitat pel Pd(II) de $P = 0,055 \text{ cm min}^{-1}$.

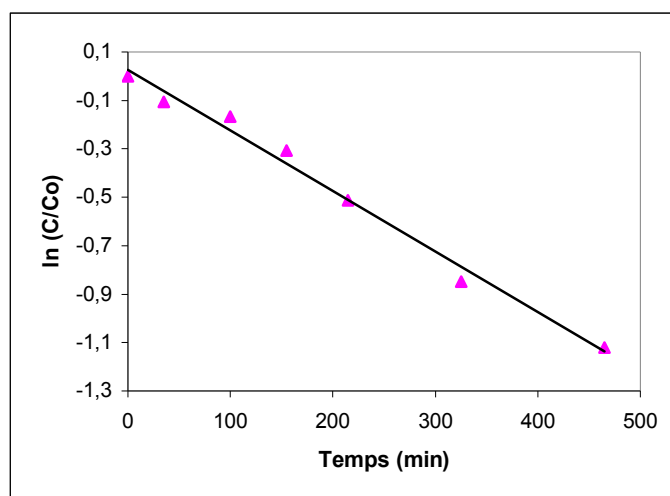


Figura 39. Resultats obtinguts pel transport de Pd(II) emprant el macrocicle **4bbh** en anetole

5.3.3.2. Transport de Pt(IV)

Per al Pt(IV) també es va provar el tiocianat com a fase receptora. Es van fixar les condicions següents:

- ♦ *Fase de càrrega:* [Pt(IV)] $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0,5 M NaCl, pH 2.
- ♦ *Fase membrana:* membrana impregnada de dissolució orgànica d'anetole, [4bbh] $5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.
- ♦ *Fase receptora:* solució de tiocianat 0,5 M, pH 2.

En aquest cas el transport de Pt(IV) a través de la membrana no va ser efectiu.

5.3.3.3. Separació de Pd(II) i Pt(IV)

En estudiar els metalls de forma individual, es va veure que emprant tiocianat com a agent de retroextracció es produïa el transport de Pd(II) a través de la MLS, però en canvi el Pt(IV) no era transportat. Aquest fet ens oferïa la possibilitat de separar selectivament els dos metalls presents en una mateixa solució de càrrega. Les condicions experimentals van ser les següents:

- ♦ *Fase de càrrega:* [Pd(II)] i [Pt(IV)] $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0,5 M NaCl, pH 2.
- ♦ *Fase membrana:* membrana impregnada de dissolució orgànica d'anetole, [4bbh] 10^{-2} M .
- ♦ *Fase receptora:* solució de tiocianat 0,5 M, pH 2.

A la **Figura 40** es mostra la representació gràfica del $\ln(C/C_0)$ respecte al temps per als dos metalls.

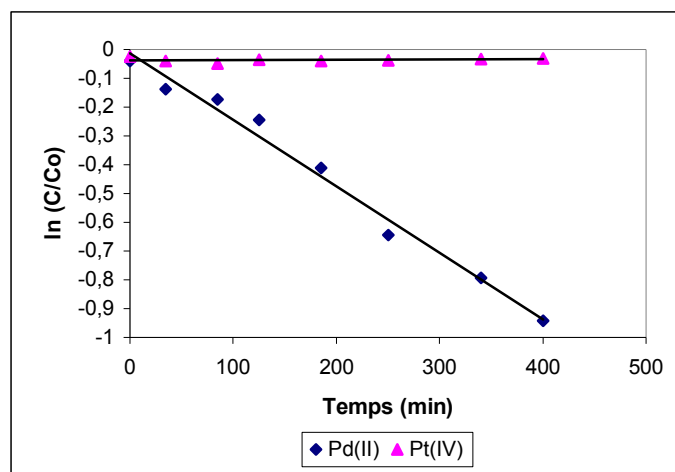


Figura 40. Separació de Pd(II) d'una mescla de Pd(II) i Pt(IV)

Es pot observar que el Pd(II) és transportat a través de la membrana amb un valor del coeficient de permeabilitat semblant a l'obtingut en cas de tenir-lo sol en la solució de càrrega ($P = 0,051 \text{ cm min}^{-1}$), mentre que el Pt(IV) no és transportat. Així doncs, el lligand **4bbh** transporta de manera selectiva el Pd(II) respecte al Pt(IV), utilitzant com a fase receptora una dissolució de tiocianat.

5.3.4. Preconcentració de Pd(II) mitjançant extracció en fase sòlida

Les aplicacions de preconcentració són de gran importància per l'anàlisi de metalls que es troben en concentracions molt baixes. Per aquest motiu, un cop vista la capacitat del lligand **4bbh** per a l'extracció i el transport de Pd(II), es va decidir estudiar la seva aplicació a la preconcentració d'aquest metall.

Aquest estudi es va efectuar mitjançant cartutxos de sílica C18 modificats amb 5 mg del lligand **4bbh**, tal com s'ha comentat anteriorment. Un cop modificat l'adsorbent, es van estudiar els processos d'adsorció i elució de Pd(II).

5.3.4.1. Adsorció de Pd(II)

En primer lloc, calia determinar l'adsorció de Pd(II) deguda al propi adsorbent, per comparar-la amb l'aconseguida un cop modificat aquest amb el lligand **4bbh** (Taula 28).

Taula 28. Efecte de **4bbh** en l'adsorció de Pd(II)

4bbh (mg)	Pd(II) inicial (mg)	Adsorció de Pd(II) (%)
0	0,024	13,6
5	0,024	100
	0,126	100

Es pot veure que l'adsorbent sense funcionalitzar únicament és capaç de retenir un 13,6 % del Pd(II) total introduït, mentre que l'adsorció de Pd(II) per part del cartutx modificat amb **4bbh** és quantitativa. Els estudis efectuats indiquen, a més, que la capacitat del cartutx modificat amb 5 mg de **4bbh** és d'almenys 0,126 mg de Pd(II).

5.3.4.2. Elució de Pd(II)

Un cop adsorbit el Pd(II) en el cartutx, es va assajar la seva recuperació amb porcions de 2 mL de diferents eluents, tal com es mostra a la **Taula 29**. Es van assajar els eluents formadors de complexos que havien donat bons resultats en els estudis líquid-líquid, tiocianat i tiourea.

Taula 29. Recuperació de Pd(II) en funció de l'eluent

Eluent	% recuperació Pd(II)			
	Primers 2 mL	Segons 2 mL	Tercers 2 mL	Total recuperat (%)
NaSCN 0,5 M, pH 2	0	-	-	-
Tiourea 0,3 M, pH 2	36,4 %	3,2 %	3,7 %	43,3 %
Tiourea 0,5 M, HCl 1 M	92,0 %	7,2 %	1,3 %	100,5 %

Es va observar que una dissolució de tiourea de concentració 0,5 M en medi HCl 1 M permetia recuperar de forma quantitativa tot el Pd(II) adsorbit. I el que és més significatiu, la recuperació de pràcticament tot el Pd(II) es va aconseguir amb la primera fracció de 2 mL d'eluent introduïda. En canvi, emprant una dissolució de tiourea 0,3 M a pH 2 només es va eluir un 43 % del Pd(II) total adsorbit, després d'introduir tres porcions de 2 mL d'eluent. L'elució acumulativa de Pd(II) en funció del volum d'eluent introduït es mostra a la **Figura 41**.

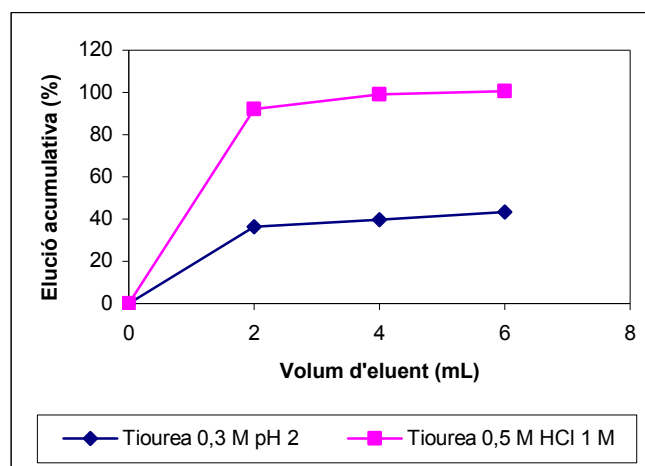


Figura 41. Elució acumulativa de Pd(II) per les dues dissolucions de tiourea assajades

En aquest cas, el tiocianat no va ser un bon eluent. L'explicació podria ser que es tracta d'un procés dinàmic en què, a banda de la pròpia afinitat entre metall i lligand, hi ha altres factors que poden afectar l'elució i que s'han de considerar, com per exemple, el cabal de circulació de la solució a través del cartutx. Això no succeeix en l'extracció líquid-líquid en què es deixa arribar el sistema a l'equilibri.

5.3.4.3. Aplicació a la preconcentració de Pd(II)

Vista l'efectivitat dels sistemes d'adsorció i elució estudiats, es va voler avaluar el mètode en termes de preconcentració de Pd(II), quan aquest es troba en concentracions molt baixes. La preconcentració del metall s'aconsegueix quan el volum d'elució emprat per a la recuperació del metall és inferior al volum de dissolució inicial de càrrega.

Generalment, el paràmetre que es determina és el de *factor de preconcentració* $F(c)$. De forma teòrica, la preconcentració màxima que es pot assolir és sempre el quocient entre els volums inicial i d'elució. Per determinar el valor experimental de $F(c)$ és necessari conèixer la concentració de Pd(II) en la dissolució inicial i la seva concentració en la dissolució d'elució. D'aquesta manera, el factor de preconcentració es determina segons l'**Equació 10**.

$$F(c)_{\text{exp}} = \frac{[\text{Pd(II)}]_{\text{recup}}}{[\text{Pd(II)}]_{\text{inicial}}} \quad (10)$$

A la **Taula 30** es recullen els factors de preconcentració assolits en els experiments efectuats emprant 2 mL de dissolució de tiourea 0,5 M en HCl 1 M com a eluent. Es pot observar que en els dos casos el factor de preconcentració experimental és molt pròxim al valor teòric esperat.

Taula 30. Determinació del factor de preconcentració $F(c)$.

V_{inicial} (mL)	$[\text{Pd(II)}]_{\text{inicial}}$ (ppm)	$V_{\text{elució}}$ (mL)	$[\text{Pd(II)}]_{\text{recuperat}}$ (ppm)	$F(c)_{\text{teòric}}$	$F(c)_{\text{exp.}}$
25	0,957	2	10,628	12,5	11
50	0,455	2	10,531	25	23

Així doncs, la immobilització del lligand **4bbh** a un adsorbent sòlid ha permès la preconcentració eficient de Pd(II), emprant una dissolució de tiourea com a eluent.

5.4. Conclusions

Com a conclusions d'aquest capítol es pot dir que:

- ♦ El lligand **4bbh**, que conté un grup amino lliure en la seva estructura, dissolt en diclorometà o anetole, és un agent extractant eficaç tant per Pd(II) com per Pt(IV) en medi clorur, afavorint-se l'extracció a concentracions de clorur baixes en la fase aquosa.
- ♦ Emprant diclorometà com a dissolvent, el lligand no presenta selectivitat per cap dels metalls en una mescla conjunta. Per altra banda, en emprar anetole com a dissolvent orgànic la selectivitat pel Pd(II) augmenta, essent més important a concentracions de clorur elevades.
- ♦ Per comparació amb el lligand **4bbb**, s'ha demostrat que el grup amino lliure del macrocicle **4bbh** és el màxim responsable de la coordinació amb el Pd(II).

-
- ♦ El lligand **4bbh** dissolt en anetole ha permès també el transport de Pd(II) en un sistema de membrana líquida suportada emprant una dissolució de tiocianat com a dissolució receptora. En aquestes condicions, el transport de Pt(IV) ha estat nul. La selectivitat del sistema de membrana pel Pd(II) respecte al Pt(IV) s'ha demostrat utilitzant com a fase de càrrega una dissolució contenint els dos metalls.
 - ♦ Finalment, mitjançant la modificació d'un cartutx de sílica C18 amb el lligand **4bbh** i emprant tiourea com a eluent, ha estat possible la preconcentració eficient de Pd(II). Aquest fet és de gran importància per l'anàlisi de dissolucions aquoses amb un contingut baix de metall.

Els resultats obtinguts es troben en curs de publicació.¹⁹³

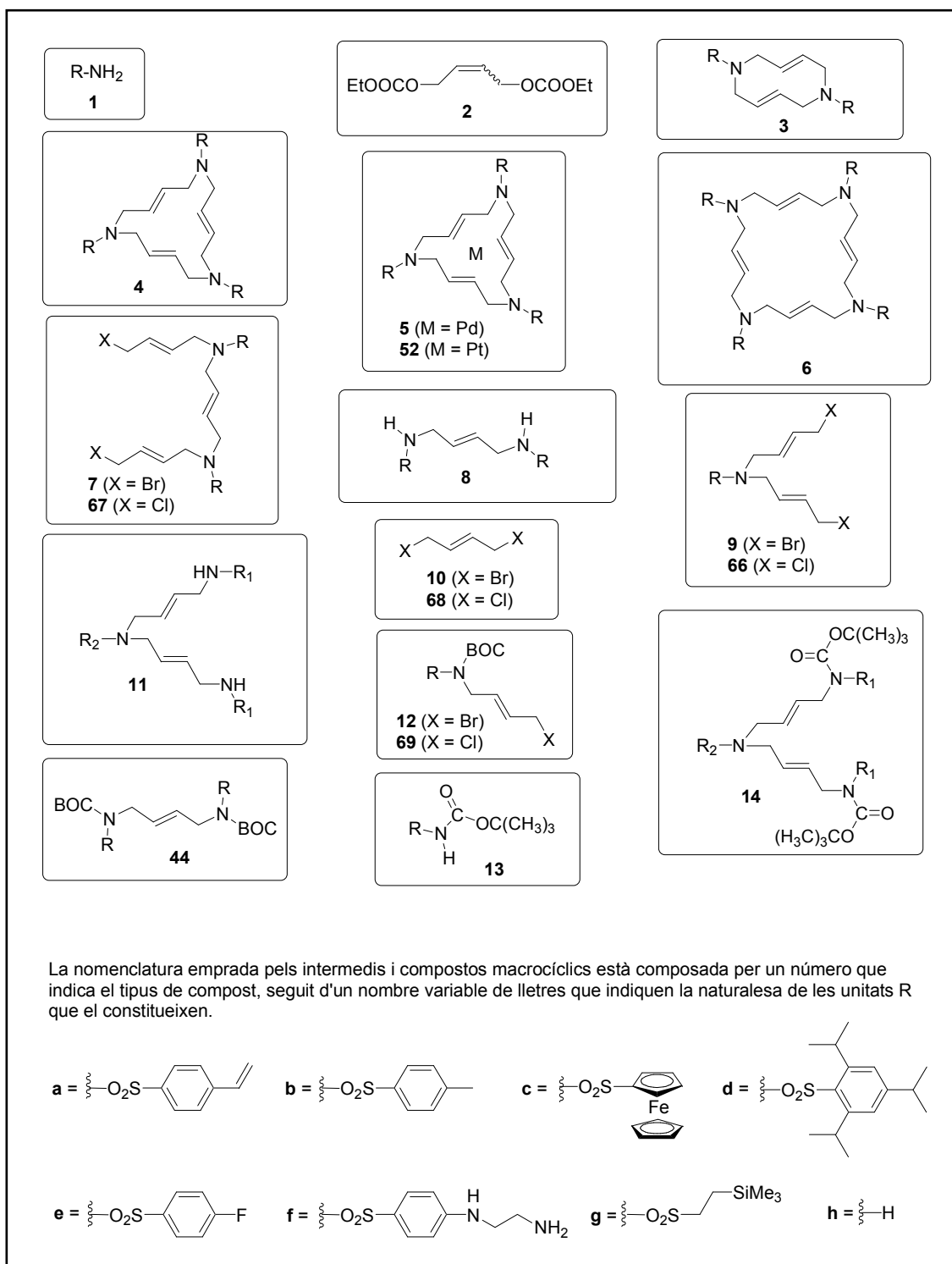
¹⁹³ New applications of azamacrocyclic ligands in ion recognition, transport and preconcentration of palladium and platinum. Masllorens, J.; Roglans, A.; Anticó, E.; Fontàs, C. En curs de publicació.

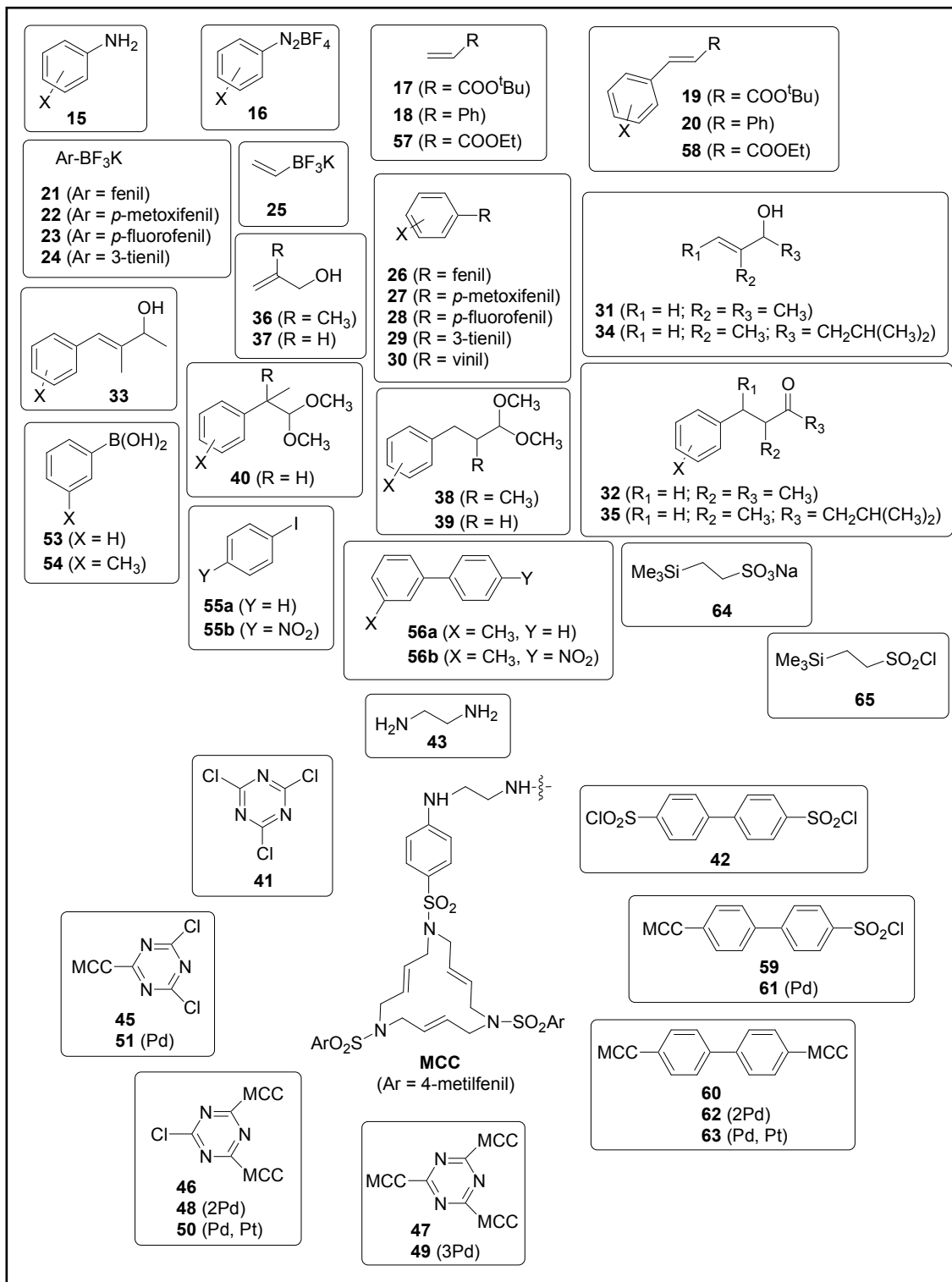
CAPÍTOL 6. Conclusions generals

- ♦ S'ha demostrat que el complex ferrocenílic de pal·ladi(0) **5bbc** és catalíticament actiu en arilacions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni, i constitueix el primer sistema catalític descrit a la literatura per aquest tipus de substrats en què s'assoleix una total recuperació i reutilització del catalitzador.
- ♦ El complex **5bbc** també ha resultat eficient com a catalitzador en reaccions de Suzuki. La seva recuperació quantitativa ha estat possible en el cas d'utilitzar sals de diazoni i trifluoroborats de potassi com a derivats d'organobor.
- ♦ S'ha vist també que el complex **5bbc** és actiu en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni sobre substrats olefínics rics en electrons, com són els alcohols al·lílics. En aquest cas, però, la seva recuperació no ha estat possible. La utilització d'un catalitzador més simple, Pd(dba)₂, ha permès dur a terme la reacció en condicions igualment suaus i amb bons resultats, essent un dels pocs sistemes efectius descrits per a l'arilació d'alcohols al·lílics, tant primaris com secundaris, amb sals de diazoni.
- ♦ S'han preparat satisfactòriament estructures polimacrocícliques contenint fins a tres unitats macrocícliques idèntiques, a partir de dos espaiadors diferents. La 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, **41**, ha permès el reemplaçament seqüencial dels tres àtoms de clor, requerint-se condicions de reacció cada vegada més dràstiques; mentre que per al clorur de bifenil-4,4'-disulfonil, **42**, la síntesi seqüencial ha resultat més complicada.
- ♦ La complexació dels lligands polimacrocíclics preparats ha permès obtenir complexos tant homometàl·lics de pal·ladi(0), com heterometàl·lics de pal·ladi(0) i platí(0), amb bons rendiments i sense obtenir-se mesclades de productes.
- ♦ La caracterització dels lligands i complexos sintetitzats no ha estat fàcil a causa de la semblança dels seus espectres de RMN. Les tècniques d'espectrometria de masses amb ionització suau han estat fonamentals per a la seva caracterització.
- ♦ S'ha estudiat l'activitat catalítica del complex homobimetàl·lic de pal·ladi(0) **48**. En acoblaments creuats de Suzuki amb iodurs d'aril presenta una activitat comparable a la dels complexos monomacrocíclics de tipus **5**. A diferència d'aquests, i a causa de la seva baixa solubilitat en dissolvents orgànics clàssics, s'ha pogut recuperar del medi per precipitació i simple filtració, fent senzilla la seva reutilització. En canvi, en reaccions de Mizoroki-Heck amb sals de diazoni la seva activitat no ha estat gaire bona.
- ♦ Un estudi dels lligands i complexos sintetitzats mitjançant PGSE-RMN, ha permès obtenir dades complementàries a les obtingudes mitjançant espectrometria de masses per a la caracterització dels compostos. S'ha obtingut així una eina útil per a la determinació estructural de derivats polimacrocíclics complexos relacionats amb els sintetitzats.

- ♦ La utilització de la 2-(trimetilsilil)etansulfonamida **1g** ha permès preparar satisfactòriament els macrocicles nitrogenats **4bbg**, **4bgg** i **4ggg**, amb rendiments globals del 22 % (dos passos de reacció), 39 % (cinc passos de reacció) i 37 % (cinc passos de reacció), respectivament.
- ♦ El grup 2-(trimetilsilil)etansulfonil (SES) s'ha desprotegit de forma neta i selectiva davant el grup 4-metilfenilsulfonil, obtenint-se els macrocicles **4bbh**, **4bhh** i **4hhh**, amb excel·lents rendiments. Aquests macrocicles representen el primer exemple d'anells de 15 membres triolefínics contenint grups amino lliures en l'estructura.
- ♦ S'ha estudiat la capacitat coordinant del macrocicle **4bbh** amb pal·ladi(0) i pal·ladi(II). De forma anàloga a altres macrocicles de tipus **4**, el pal·ladi(0) s'introdueix en la cavitat macrocíclica i són les tres olefines les responsables de la coordinació amb el metall, mentre que el grup amino no sembla tenir efecte en la coordinació. Per altra banda, i a diferència dels macrocicles **4** totalment protegits, amb pal·ladi(II) es forma el complex bismacrocíclic **70**, en què són els grups amino els responsables de la coordinació amb el metall.
- ♦ S'ha estudiat l'aplicació del lligand **4bbh** com a agent en l'extracció de pal·ladi(II) i platí(IV) en medi clorur. S'ha vist que, dissolt en diclorometà o anetole, és un agent extractant eficaç per als dos metalls, i que l'extracció s'afavoreix a concentracions de clorur baixes en la fase aquosa.
- ♦ Emprant diclorometà com a dissolvent, el lligand no presenta selectivitat per cap dels metalls en una mescla conjunta. Per altra banda, en dissoldre'l en anetole la selectivitat pel pal·ladi(II) augmenta, essent més important a concentracions de clorur elevades.
- ♦ Per comparació amb el lligand **4bbb**, s'ha demostrat que el grup amina lliure del macrocicle **4bbh** és el màxim responsable de la coordinació amb el pal·ladi(II).
- ♦ El lligand **4bbh** dissolt en anetole ha permès el transport de pal·ladi(II) en un sistema de membrana líquida suportada emprant una dissolució de tiocianat com a dissolució receptora. En aquestes condicions, el transport de platí(IV) ha estat nul. La selectivitat del sistema de membrana pel pal·ladi(II) respecte al platí(IV) s'ha demostrat utilitzant com a fase de càrrega una dissolució contenint els dos metalls.
- ♦ La modificació d'un cartutx de sílica C18 amb el lligand **4bbh** i la utilització de tiourea com a eluent, han permès la preconcentració eficient de pal·ladi(II). Aquest fet és de gran importància per l'anàlisi de dissolucions aquoses amb un contingut baix de metall.

ÍNDIX DE MOLÈCULES





... i no voldria girar l'última pàgina sense expressar el meu sincer agraïment a totes aquelles persones que han fet possible que aquest treball sigui una realitat. Passats aquests quatre anys, m'adono de les moltes coses positives que aquesta experiència m'ha aportat a nivell professional, però sobretot a nivell personal. Per aquest motiu, voldria donar el meu agraïment, en primer lloc, a la Dra. Anna Roglans per haver-me permès realitzar la Tesi Doctoral sota la seva direcció, i pel seu suport. Així mateix, voldria fer extensiu el meu agraïment al Dr. Marcial Moreno-Mañas i a la Dra. Roser Pleixats, de la Universitat Autònoma de Barcelona, pels bons consells que m'han donat en tot aquest temps.

Cal destacar que el present treball no hagués estat possible sense la contribució de diversos serveis d'anàlisi, als quals voldria agrair la seva eficiència. Voldria donar les gràcies, en primer lloc, a la Dra. Lluïsa Matas, a en Xevi Fontrodona i al Dr. Teo Parella per la realització dels espectres de RMN. Al Dr. Francesc Canals per l'enregistrament dels espectres MALDI-TOF, i a la Dra. Raquel Andreu per l'ajuda en la realització dels espectres LSI-MS. Tampoc no voldria oblidar-me de l'Anna Costa, a qui agraeixo l'enregistrament dels espectres de GC-MS i les anàlisis elementals, així com l'ajut que sempre ha estat disposada a donar-me.

També voldria agrair als professors Jacques Muzart i Françoise Hémin, i molt especialment a la Dra. Sandrine Bouquillon, de la Université de Reims, l'oportunitat que em van donar de treballar durant tres mesos en el seu grup d'investigació. Aquesta estada va suposar una experiència molt enriquidora en molts aspectes. No em voldria oblidar tampoc de les bones amistats que vaig fer a Reims, dins i fora de la universitat, que van aconseguir que em sentís com a casa.

M'agradaria també donar les gràcies a la Dra. Clàudia Fontàs i a la Dra. Enriqueta Anticó, de l'àrea de Química Analítica, per la seva imprescindible ajuda en la meua curta, però profitosa, immersió en el seu món. Clàudia, ha estat un plaer treballar al teu costat.

Val a dir, però, que els que realment mereixen el meu agraïment, per tots els moments que hem compartit dins i fora de les parets de la UdG, són tots els companys que han treballat al meu costat i que he tingut la sort de conèixer. Heu estat un suport imprescindible, sobretot en els moments baixos, i un exemple a seguir. M'enduc un bon record de tots vosaltres i us desitjo el millor dels futurs. Espero que l'amistat continuï...

Voldria fer extensiu el meu agraïment als companys del grup de la UAB, en especial a la Belén i a la Mar, per l'ajuda i els favors que no han dubtat a fer-me les vegades que els he molestat, que no han estat poques.

Als meus amics de sempre i als que he anat trobant al llarg del camí, amb qui he compartit moments inoblidables. Vull agrair-vos l'amistat i els ànims que m'heu donat, així com el munt de coses que he après al vostre costat, entre elles que qui té un amic té un tresor. Em considero afortunada de tenir-vos al meu costat.

I finalment, a qui més he d'agrair és a la meva família. Als meus pares, que sempre han procurat el millor per a mi i han fet el que ha estat a les seves mans per ajudar-me, a les meves germanes, la Mònica, l'Ester i l'Anna, i als meus avis. Sense vosaltres no hauria arribat mai on sóc ara. Tampoc no m'oblido dels meus cunyats, que per a mi ja són família, i que fan de cada reunió familiar una festa; ni dels "nens", que em fan somriure fins i tot quan no en tinc ganes.

I diuen que el millor es deixa pel final... a en Narcís li vull donar les gràcies per estimar-me tal com sóc, tot i els meus defectes, i pels enormes esforços que ha fet, des que ens vam conèixer, per aconseguir que una capricorn amb els peus massa ben posats a terra aprengui a somiar i a mirar les coses des d'un altre punt de vista. Gràcies per entendre'm i fer-me costat sempre.

De tot cor, moltes gràcies a tots.

La realització d'aquesta Tesi Doctoral s'ha dut a terme al Departament de Química (Àrea de Química Orgànica) de la Universitat de Girona, gràcies a una beca predoctoral per la Formació de Professorat Universitari (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD).