



Universitat de Girona

**SÍNTESI DE NOUS MACROCICLES
NITROGENATS POLIINSATURATS. ESTUDIS
DE COORDINACIÓ I REACTIVITAT**

Anna TORRENT PALOMERAS

ISBN: 978-84-690-7476-3

Dipòsit legal: GI-848-2007



Universitat de Girona

Departament de Química
Àrea de Química Orgànica

Tesi Doctoral

**SÍNTESI DE NOUS MACROCICLES NITROGENATS
POLIINSATURATS.
ESTUDIS DE COORDINACIÓ I REACTIVITAT**

Memòria presentada per

Anna Torrent i Palomeras

Per optar al grau de

Doctora en Ciències Químiques

Girona, 2007



Universitat de Girona

Departament de Química

Àrea de Química Orgànica

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

CERTIFICA, que la memòria que porta per títol "*Síntesi de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats. Estudis de coordinació i reactivitat.*" recull el treball realitzat, sota la seva direcció, per l'**Anna Torrent i Palomeras**, Llicenciada en Química, i que constitueix la seva memòria de Tesi Doctoral per aspirar al grau de Doctora en Ciències (menció de Doctor Europeu), especialitat Química.

I perquè així consti, signa el present certificat el dia 1 de Febrer de 2007.

Dra. Anna Roglans i Ribas

Abans de començar, m'agradaria dedicar aquestes pàgines a la gent que ha estat durant aquests quatre anys al meu costat, fent possible la realització d'aquest treball. En primer lloc voldria agrair a la meua directora de tesi, la Dra. Anna Roglans i Ribas, que em donés l'oportunitat de realitzar aquesta tesi doctoral sota la seva direcció, així com la confiança que ha dipositat en mi i l'ajuda que he rebut per part seva en tot moment, tant en la realització d'aquesta memòria com en els problemes que m'han sorgit durant aquest temps.

També voldria agrair a la Dra. Roser Pleixats i molt especialment al Dr. Marcial Moreno-Mañás (1941-2006), de la Universitat Autònoma de Barcelona, els consells i aportacions que m'han donat i que m'han estat de gran ajuda per portar a terme aquest treball.

L'estudi de RMN i de raigs-X dels diferents complexos de pal·ladi ha estat realitzat pel Dr. Teodor Parella i el Dr. Jordi Benet-Buchholz, respectivament, als quals agraeixo la seva dedicació i l'ajuda aportada sempre que ho he necessitat.

La realització d'aquest treball ha estat possible gràcies al suport econòmic del Departament d'Educació i Universitats de la Generalitat de Catalunya i del Fons Social Europeu mitjançant una beca predoctoral per la Formació de Personal Investigador (FI). Durant aquests quatre anys també ha estat possible la realització d'una estada predoctoral a la universitat de Roma "La Sapienza" gràcies a una beca per estades per a la recerca fora de Catalunya (BE) de la Generalitat de Catalunya.

Per la determinació estructural dels diferents compostos obtinguts durant la realització d'aquesta tesi doctoral ha estat necessària la utilització de diferents serveis d'anàlisi, als responsables dels quals agraeixo la seva eficàcia i ajuda. Voldria agrair a la Dra. Lluïsa Matas i al Dr. Teodor Parella l'ajuda en la resolució dels espectres de RMN i a en Xevi Fontrodona i al Dr. Jordi Benet-Buchholz la resolució de les estructures de raigs-X. També m'agradaria agrair a l'Anna Costa l'enregistrament dels espectres d'ESI-MS, CG-MS i les anàlisis elementals, però sobretot la seva disposició a ajudar-me en tot moment.

Vull agrair de forma molt especial al Prof. Sandro Cacchi, de la Universitat de "La Sapienza" de Roma (Itàlia), l'oportunitat de treballar en el seu grup d'investigació durant els tres mesos de la meua estada predoctoral, així com també agrair l'ajuda rebuda per part del Dr. Giancarlo Fabrizi i la resta de companys del grup de recerca. També m'agradaria agrair als amics que vaig conèixer fora del laboratori els bons moments que vam passar junts.

En aquest punt, m'agradaria agrair a la gent amb qui he compartit el treball diari durant aquests quatre anys. Als meus companys de grup (l'Anna Pla, la Judit, l'Ester, l'Iván, l'Anna Dachs, la Lídia i la Sandra) els vull agrair les bones estones que hem passat al laboratori o al despatx, així com la seva ajuda sempre que ho he necessitat, però sobretot l'amistat que ha sorgit entre nosaltres que espero que ens porti molt lluny. Voldria fer extensiu el meu agraïment a la resta de companys i professors, sempre disposats a donar-me un cop de mà, amb els que he compartit bons moments tant dins com fora del laboratori.

També m'agradaria agrair als professors i companys de la Universitat Autònoma de Barcelona l'ajuda que he rebut sempre que els ho he demanat.

No voldria oblidar-me dels amics que he tingut durant tot aquest temps al costat, ja siguin els de tota la vida (la Txell, la Marta, la Irene i la Mariona) o bé els que he anat coneixent durant el camí (l'Ester, en David, l'Edgar, en Robert, l'Anna B., en Jordi, l'Anna P., l'Anna D. i l'Agustí), i molt especialment als meus companys de carrera (la Bàrbara, l'Albert i la Marisa), els quals potser no m'han ajudat directament amb el treball, però sí a fer-lo més amè. A tots ells els hi agraeixo els instants inoblidables que hem passat junts i la seva gran amistat, sempre els tinc a prop quan els necessito, gràcies.

Em queda però agrair a la part més important, a la meva família. Als meus pares, que sempre han confiat en mi i m'han donat la seva ajuda i suport, als meus germans i cunyats que sempre m'han escoltat i aconsellat i als meus nebots que són capaços de fer desaparèixer qualsevol problema amb un simple somriure. A tots ells els hi agraeixo el seu recolzament en tot, la seva paciència i les bones estones compartides en família.

I finalment no podria acabar sense agrair a la persona més important i que he tingut sempre al meu costat. A tu Albert et vull agrair la teva paciència i capacitat per fer-me veure les coses des d'un altre punt de vista, que tant m'ha ajudat en aquells moments difícils. Ara que comencem una nova vida junts voldria donar-te les gràcies per fer-me costat en tot i estimar-me tal com sóc, però sobretot per fer-me tan feliç.

A tots vosaltres, moltes gràcies.

“Portem una ànima d’èter lligada a un tros de plom”

Santiago Rusiñol

A la meva família,

i a l’Albert.

ABREVIATURES

v (en IR)	freqüència (unitats: cm^{-1})
δ	desplaçament químic (unitats: ppm)
Δ	escalfor
$h\nu$	radiació lumínica
^{13}C-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni-13
^1H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
1D	monodimensional
2D	bidimensional
abs.	absorció
acac	acetilacetona
AE	Anàlisi Elemental
AgOTf	Triflat de plata
ap	aparent
apt	<i>Attached Proton Test</i>
aq.	aquós
Ar	aril
ATR (en IR)	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
b	conformació <i>boat</i>
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
Bu	butil
<i>n</i>-Bu₄NBr	bromur de <i>n</i> -tetrabutilamoní
c	conformació <i>chair</i>
cat.	catalitzador
CCP	Cromatografia en Capa Prima
CG	Cromatografia de Gasos
CG-EM	Cromatografia de Gasos amb detecció per espectrometria de masses
Cp	ciclopentadiè
Cp*	pentametilciclopentadiè
CP-MAS	<i>Cross-Polarization - Magic Angle Spinning</i>
COD	1,5-ciclooctadiè
col.l.	col·laboradors
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
Cy	ciclohexil
d	doblet
dba	dibenzilidenacetona o 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doblet doblet
dec (en P.f.)	amb descomposició
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIAD	azodicarboxilat de diisopropil
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
dt	doblet triplet
ee.	excés enantiomèric
EI	Impacte Electrònic
eq.	equivalent
equa.	equació
ESI-MS	<i>ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry</i>
ESI-TOF-HRMS	<i>ElectroSpray Ionization-Time of Flight-High Resolution Mass Spectrometry</i>
Et	etil
et al.	<i>et alii</i> (i altres)
EtOAc	acetat d'etil
Et₂O	èter dietílic
EtOH	etanol
h	hores

HCP-TOCSY	Heteronuclear Cross-Polarization – Total Correlation Spectroscopy
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
IFSERF	<i>Isotope-Filtered Selective Refocusing</i>
<i>i</i>Pr	<i>Iso-propil</i>
IR	espectre o espectroscòpia d'infraroig
J	constant d'acoblament
L*	l·ligand quirial
Lit.	literatura (bibliografia)
<i>m/z</i>	relació massa/càrrega
M	metall de transició
m	multiplet
<i>m</i>	meta
MALDI-TOF-MS	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight - Mass Spectrometry</i>
Me	metil
MeOH	metanol
min.	minut
Ms	messil
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i>
OAc	anió acetat
OTf	anió triflat
<i>p</i>	para
P.f.	punt de fusió
Ph	fenil
Pm	pes molecular
Pr	propil
Prof.	professor
quant.	quantitatiu
rend.	rendiment
r.t.	<i>room temperature</i>
s	singlet
(S)-BINAP	(S)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
(S)-(-)-BOP	(S)-2-(difenilfosfino)-2'-benzyloxy-1,1'-binaphthyl
sept	septet
sist.	sistema
(S,S)-MeDUPHOS	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimethylphospholano)benzene
(S)-(-)-MOP	(S)-2-(difenilfosfino)-2'-alkoxy-1,1'-binaphthyl
(S)-Xyl-P-Phos	(S)-2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis[di(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-3,3'-bipyridine
T	temperatura
T. amb.	temperatura ambient
t	triplet
<i>t</i>	conformació <i>twist</i>
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
toIBINAP	2,2'-bis(di-4-tolilfosfina)-1,1'-binaftil
^tBu	<i>tert</i> -butil
TFA	àcid trifluoroacètic
THF	tetrahidrofuran
TMS	tetrametilsilà
tppts	<i>tris(m-sulfonatophenyl)phosphine trisodium salt</i>
Ts	tossil
UV	espectre o espectroscopia d'ultraviolat

ÍNDIX

1	INTRODUCTION	1
1.1	Macrocyclic compounds	3
1.1.1	Nitrogen-containing 15-membered olefinic macrocycles.....	4
1.1.2	Nitrogen-containing acetylenic macrocycles	9
1.2	Palladium(0) complexes with unsaturated ligands	14
1.2.1	Palladium(0) complexes with olefins	14
1.2.2	Palladium(0) complexes with 15-membered triolefinic macrocycles. Synthesis and applications	17
1.2.3	Palladium(0) complexes with 15-membered triolefinic macrocycles. Structural analysis.....	18
1.2.4	Palladium(0) complexes with alkynes.....	23
1.3	Alkyne cyclotrimerization reaction	29
1.3.1	The cyclotrimerization reaction: The mechanism	30
1.3.2	Intramolecular cyclotrimerization reactions	32
1.3.3	Completely intramolecular cycloisomerization reactions.....	33
2	OBJECTIVES	45
3	RESULTATS I DISCUSSIÓ	51
3.1	Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats	53
3.1.1	Síntesi de macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres de tipus 1	53
3.1.2	Obtenció de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dobles i triples enllaços de tipus 13, 14 i 15.....	63
3.1.3	Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dos triples enllaços i un doble enllaç substituït de tipus 20, 21 i 22.....	71
3.1.4	Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats de 20 i 25 membres de tipus 25, 26 i 27.....	77
3.2	Complexació dels macrocicles de 15 membres amb pal·ladi(0). Estudi estructural	85
3.2.1	Estudi de la complexació dels macrocicles de 15 membres de tipus 1, 13, 14 i 15 amb pal·ladi(0)	85

3.3	Reactivitat dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats	101
3.3.1	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres..	101
3.3.2	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 20 i 25 membres.....	118
3.3.3	Intents de funcionalització dels macrocicles nitrogenats de quinze membres de tipus 20, 1 i 15.....	125
3.4	Estudis mecanístics de la reacció de ciclotrimerització	131
3.4.1	Espectrometria de masses amb ionització per electrospray: un mètode suau d'ionització.....	131
3.4.2	Estudis mecanístics de la reacció de ciclotrimerització.....	134
3.5	Reaccions de cicloisomerització [2 + 2 + 2] enantioselectives.....	145
3.5.1	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de tipus 13, 21 i 22	146
4	SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	149
5	PART EXPERIMENTAL.....	157
5.1	Consideracions generals	159
5.2	Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats.....	161
5.2.1	Síntesi de macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres, de tipus 1.....	161
5.2.2	Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dobles i triples enllaços de tipus 13, 14 i 15.....	176
5.2.3	Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dos triples enllaços i un doble enllaç substituït de tipus 20, 21 i 22.....	183
5.2.4	Síntesi dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats de 20 i 25 membres de tipus 25, 26 i 27.....	188
5.3	Complexació dels macrocicles de 15 membres amb pal·ladi(0).....	200
5.3.1	Síntesi de complexos de pal·ladi (0), de tipus 32.....	200
5.3.2	Síntesi de complexos de pal·ladi (0) de tipus 33 i 34.....	203
5.3.3	Síntesi del complex de pal·ladi (0) de tipus 35.....	206
5.4	Reactivitat dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats	207
5.4.1	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres de tipus 1.....	207
5.4.2	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres de tipus 13 i 14.....	214

5.4.3	Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres de tipus 21 i 22.....	217
5.4.4	Reacció de cicloisomerització del macrocicle nitrogenat de 25 membres de tipus 27.....	219
5.4.5	Intent de funcionalització de macrocicles.....	220
5.5	Estudis mecanístics de la reacció de ciclotrimerització	222
5.5.1	Reacció de ciclotrimerització dels derivats 8 i 9 amb el 2-butin-1,4-diol catalitzades per rodi(I).....	222
5.5.2	Estudi mecanístic de la reacció de ciclotrimerització mitjançant ESI-MS.	224
5.6	Reaccions de cicloisomerització [2 + 2 + 2] enantioselectives.....	225
5.6.1	Procediment general de la reacció de cicloisomerització enantioselectiva.....	225

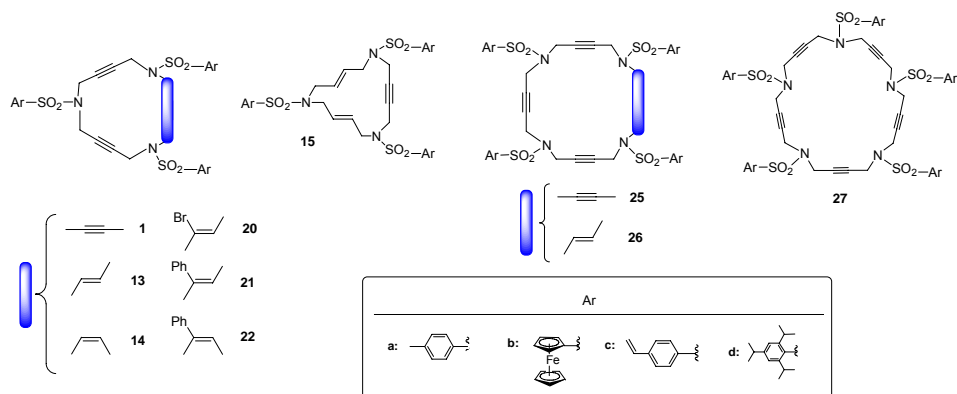
RESUMS GRÀFICS

1. Introduction

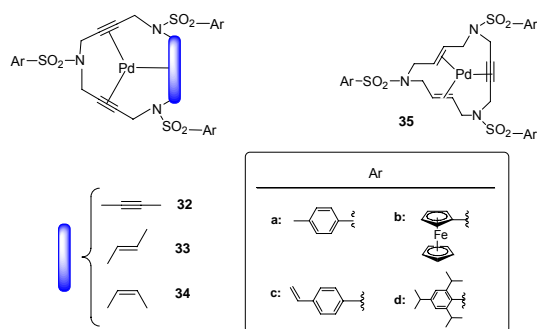
2. Objectives

3. Resultats

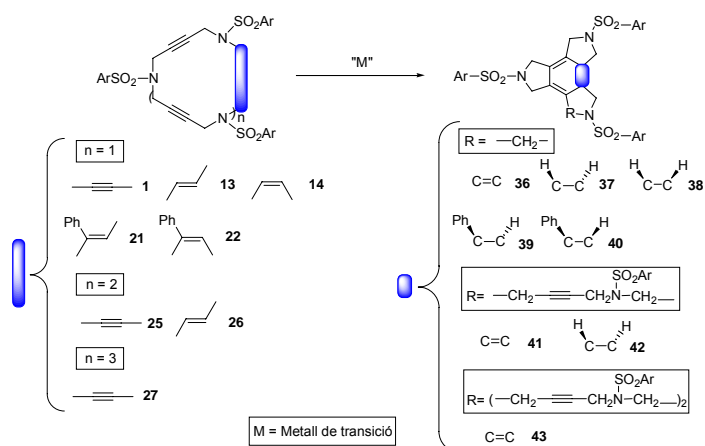
3.1. Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats



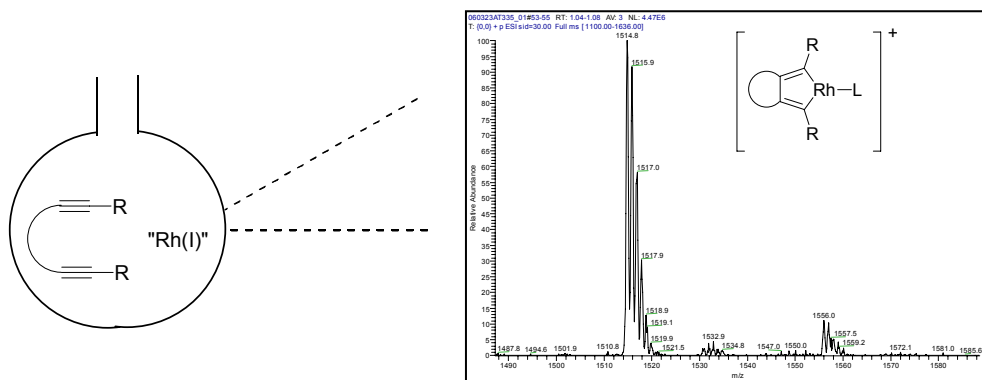
3.2. Complexació dels macrocicles de 15 membres amb pal·ladi(0). Estudi estructural



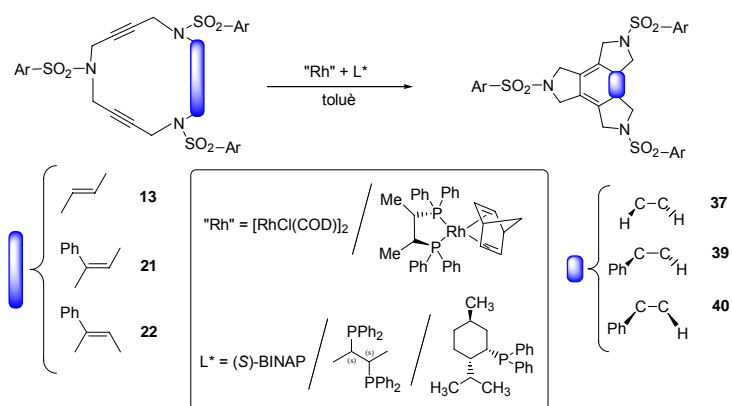
3.3. Reactivitat dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats



3.4. Estudis mecanístics de la reacció de ciclotrimerització



3.5. Reaccions de cicloisomerització [2 + 2 + 2] enantioselectives



4. Summary and conclusions

5. Part experimental

PUBLICACIONS

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

- *Synthesis of Nitrogen-Containing 15-Membered Triacetylenic Macrocycles. Stable Complex with Palladium(0)*. Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A. Moreno-Mañas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 2762.
- *Transition Metal-Mediated Intramolecular [2+2+2] Cycloisomerization of Cyclic Triynes and Eneidyne*s. Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033.
- *Chiral and Stable Palladium(0) Complexes of Polyunsaturated Aza-macrocyclic Ligands: Synthesis and Structural Analysis*. Pla-Quintana, A.; Torrent, A.; Dachs, A.; Roglans, A.; Pleixats, R.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 5612.

MATERIAL SUPLEMENTARI

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

- **MEMÒRIA:**

Memoria de la tesi doctoral en format .pdf.

- **RESULTATS:**

- APARTAT 3.1

- Espectres: Arxius .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
- Arxius CIF: Arxius .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes pels macrocicles.

- APARTAT 3.2

- Espectres: Arxius .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
- Arxius CIF: Arxius .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes pels complexos de pal·ladi(0).

- APARTAT 3.3

- Espectres: Arxius .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
- Arxius CIF: Arxius .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes pels compostos cicloisomeritzats.

- APARTAT 3.4

- Espectres: Arxius .pdf que contenen els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR i MS dels intermedis i productes sintetitzats.
- Estudis EIS-MS: Arxiu .pdf que conté els espectres més rellevants de l'estudi mecanístic de la reacció de ciclotrimerització per ESI-MS.

- APARTAT 3.5

- Cromatogrames HPLC: Arxiu .pdf amb els cromatogrames de HPLC dels productes obtinguts amb excés enantiomèric.

- **PUBLICACIONS:**

Arxius .pdf de les publicacions resultants del treball d'aquesta memòria.

1 INTRODUCTION

1.1 Macrocyclic compounds

In coordination chemistry, a good working definition of macrocycles is of a cyclic molecule containing three or more potential donor atoms in a ring of at least nine atoms.¹ By this criterion, ethylene oxide, 1,4-dithiane, cyclotetradecane, cyclooctatetraene are not considered to be macrocycles, whereas molecules such as cyclam, porphyrin, 1,4,7-trithiacyclononane and dibenzo-18-crown-6 fit the definition and can be considered to be macrocyclic molecules (Figure 1.1).

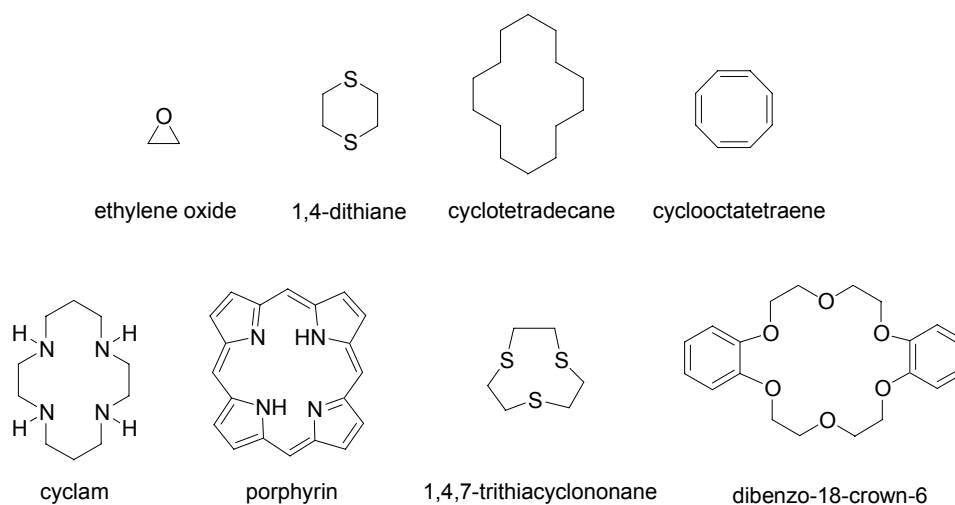


Figure 1.1. Some examples of cyclic molecules.

Although the definition is pragmatic and empirical, it essentially means that a macrocyclic ligand is capable of binding a metal centre within the central cavity. If the cyclic molecule is too small, or if there are no donor atoms, it does not fit this criterion.

The coordination behaviour of macrocycles is no different in principle from that of open-chain polydentate ligands, although in practice, the unusual and often unexpected properties of the systems justify their being given special treatment.

In the last thirty years, coordination compounds of macrocyclic ligands have been the subject of several investigations. Initially, much of the impetus was in the synthesis of macrocyclic ligands and complexes and this led to the development of highly efficient synthetic routes to large ring compounds. It is remarkable that high yields of such large rings can be prepared specifically. Above all, when the synthetic routes have been optimized unusually large molecules may be prepared in high yields from small molecule precursors.

¹ (a) Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.-M. *Aspects de la Chimie des Composés Macrocycliques*, InterEditions/Editions du CNRS, Paris, **1991**. (b) Parker, D. *Macrocyclic Synthesis. A Practical Approach*. Ed., Oxford University Press, Oxford, **1996**. (c) Constable, E.C. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Oxford University Press Inc., New York, **1999**.

Later investigations centred on the properties of the macrocyclic complexes themselves. Most macrocyclic complexes were both kinetically and thermodynamically more stable than analogous compounds with non-cyclic ligands, a finding which led to considerable research being done into understanding the origins of these effects.

Macrocyclic compounds can present different applications depending on their properties, some of which are commented below:

a) The high thermodynamic and kinetic stability of macrocyclic complexes of transition metals makes them attractive for use as catalysts.

b) The high stability of the macrocyclic complexes has given them a wide range of technological applications. Particular interest has centred on the use of macrocyclic ligands for the selective extraction of metals and the development of hydrometallurgical methods to replace conventional, but environmentally damaging, pyrometallurgy. Furthermore, numerous microelectronic devices and sensors based on the use of macrocyclic ligands for the detection, amplification, or recognition of metal ions have been proposed or fabricated. In the more sophisticated devices, the binding of a metal ion triggers certain mechanical or optical changes within the system.

c) The clinical use of macrocyclic ligands is of great interest. The ligands have been found to bind radioactive metals for chemotherapeutic applications or form paramagnetic complexes with lanthanoids for use as imaging agents.

d) The development of synthetic macrocyclic chemistry has resulted in an increased understanding of the functions and properties of naturally occurring biological macrocycles. Hence, their stability has also been used in the construction of models for metalloproteins in an attempt to synthesize compounds which will behave in a similar manner to biological molecules.

Given the importance and breadth of these applications, the synthesis, full characterization and the properties of the macrocyclic compounds are important topics in supramolecular chemistry.²

1.1.1 Nitrogen-containing 15-membered olefinic macrocycles

Although nitrogen-containing 15-membered macrocycles are commonplace,^{1,3} nitrogen-containing 15-membered macrocycles featuring internal double bonds are exceptional. The few known examples contain only one double bond and the key step for their preparation is

² (a) Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89. (b) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. Eds.: Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; McNicol, D.D.; Vögtle, F.; Pergamon, Oxford, **1996**; Vol. 1-2.

³ For a review on nitrogen-bridged macrocycles see: Takemura, H.; Shinmyozu, T.; Unazu, T. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 156, 183.

methathesis reaction.⁴ The other examples have two methylene groups between two heteroatoms and are prepared from ethylene oxide and their derivatives⁵ (**Figure 1.2**).

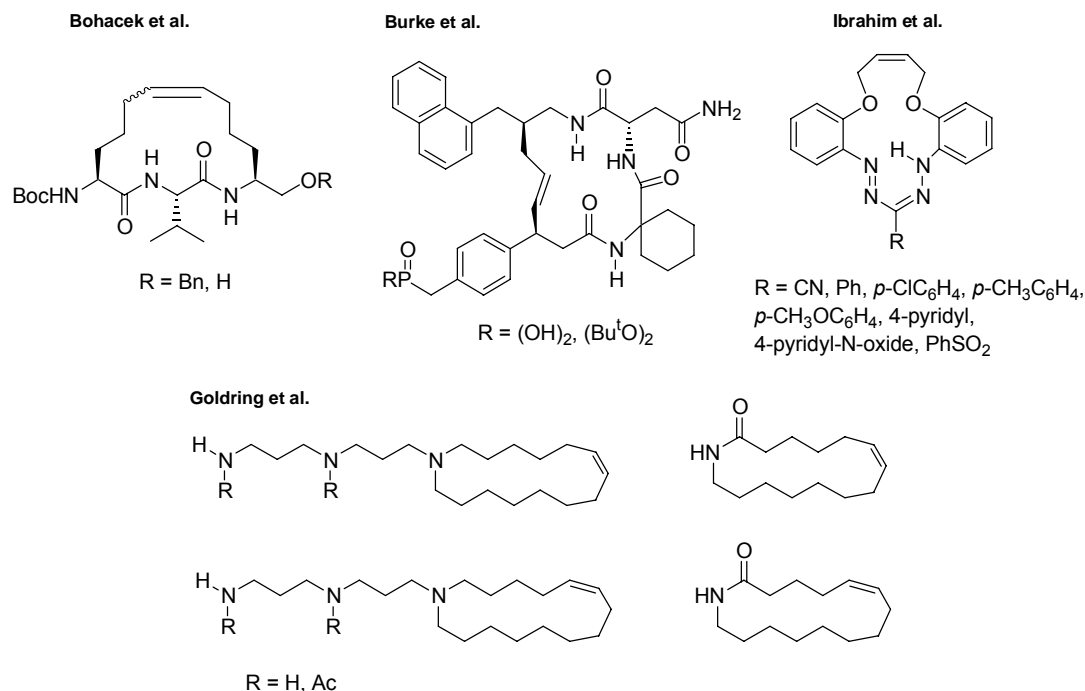


Figure 1.2. Examples of nitrogen-containing 15-membered olefinic macrocycles.

The group of Prof. Marcial Moreno-Mañas, at the Autonomous University of Barcelona, described in 1998 the formation of (*E,E,E*)-1,6,11-tris(arylsulfonyl)-1,6,11-triazacyclopentadeca-3,8,13-trienes **IV** by non-selective palladium(0)-catalyzed Tsuji-Trost allylation of arenesulfonamides **I** with 2-butene-1,4-diol dicarbamates **II** (**Scheme 1.1**).⁶ Compounds **IV** were present in the complicated reaction mixtures together with 10- and 20-membered rings and higher macrocycles, as well as open-chain oligomers. In some cases, all palladium(0) introduced as a catalyst was recovered in the form of a complex with **IV** giving palladium(0)-complex **V**.

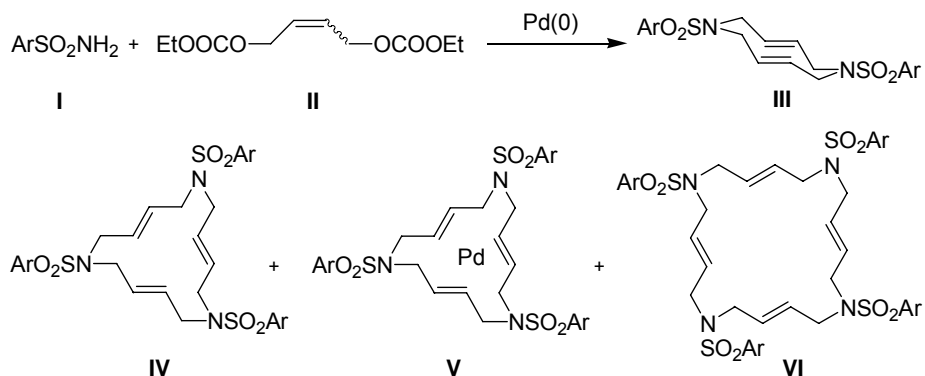
The structural elucidation of these macrocyclic compounds was not a trivial matter as some of them presented similar IR and ¹H/¹³C-RMN spectra. However, MALDI-TOF mass spectrometry has proved to be a rapid and accurate method for the detection and identification of these

⁴ (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.

⁵ (a) Houskova, V.; Radk, S.; Zikan, V. *Cesk. Farm.* **1989**, *38*, 219. (b) Kalinin, V.N.; Okladnoy, D.S.; Schmidhammer, H.; Shilova, O.S. *Mendeleev Commun.* **1996**, 224.

⁶ Cerezo, S.; Cortès, J.; López-Romero, J.-M.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14885.

compounds. In the case of lineal oligomers, MALDI-TOF-MS has also allowed structural information to be obtained about both the sequence of the repeating units and the end groups.⁷



Scheme 1.1. Formation of medium and large macrocycles in a palladium(0)-catalyzed Tsuji-Trost reaction.

The formation of the palladium(0) complex **V** was surprising. Since in compound **IV** the nitrogen atoms have no ability to coordinate due to lone pair conjugation with the SO₂ group, its whole coordination capacity is due to the three ring olefinic bonds.

In fact, macrocycles **IV** can be structurally related to the 12-membered carbocyclic cyclododeca-1,5,9-triene which have a rich coordination chemistry, and their nickel(0) complexes have played a fundamental role in catalysis and in organonickel chemistry.⁸

The coordination of the palladium(0) with the macrocyclic ligand was determined by NMR analysis. The strong upfield shift of olefinic signals due to the complexation with the metal are normal for olefin-palladium(0) complexes such as palladium bis(dibenzylidene)acetone.⁹ Strong evidence for the structure of palladium(0)-complex **V** was obtained by X-ray diffraction analysis. The middle point of the olefinic bonds and the metal centre are all situated in the same plane and thus the coordination of the metal is planar trigonal. In addition, palladium(0) complexes **V** proved to be air and moisture-stable compounds.

The complexing ability of macrocyclic ligand **IV** towards palladium(0), and the possibility of using these complexes as catalysts in classical carbon-carbon bond formation reactions catalyzed by palladium, prompted the development of different synthetic pathways for this kind

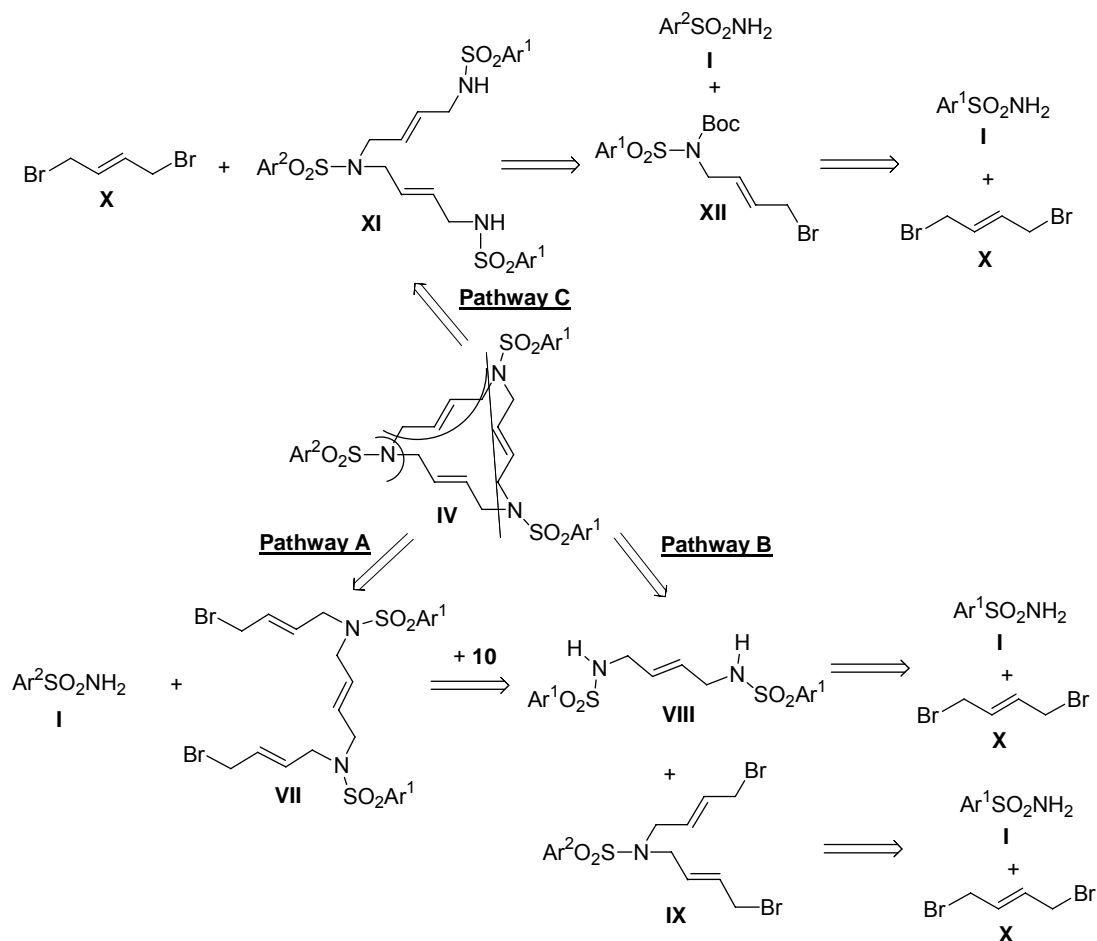
⁷ Cerezo, S.; Cortès, J.; Galvan, D.; Lòpez-Romero, J.-M.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Avilés, F.X.; Canals, F.; Roglans, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 2359.

⁸ (a) Wilke, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185. (b) Brauer, D.J.; Krüger, C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 397. (c) Pörschke, K.-R.; Kleimann, W.; Tsay, Y.-H.; Wilke, G. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1267. (d) Taube, R.; Wache, S.; Sieler, J.; Kempe, R. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *456*, 131. (e) Taube, R.; Wache, S.; Sieler, J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 335. (f) Brauer, D.J.; Krüger, C.; Sekutowski, J.C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 249.

⁹ Keasey, A.; Mann, B.E.; Yates, A.; Maitlis, P.M. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 117.

of molecules.¹⁰ Clearly, the palladium-catalyzed reaction shown in **Scheme 1.1** could not be considered as being an efficient synthesis for these 15-membered azamacrocycles.

Three different disconnections for the synthesis of these macrocycles **IV** are possible. Retrosynthetic analyses are given in **Scheme 1.2**. It is important to stress that in all the cases the starting materials, arenesulfonamides, **I**, and *trans*-1,4-dibromo-2-butene, **X**, are either commercially available or easy to prepare.



Scheme 1.2. Retrosynthetic analysis for macrocycles **IV**.

¹⁰ (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.

Our research group has prepared a great variety of different macrocycles **IV**^{10,11} by pathways A, B or C of **Scheme 1.2**. Several arenesulfonamides were chosen so as to confer, enhance or modulate certain physical and chemical properties of the macrocycles (**Figure 1.3**). The presence of three isopropyl groups in benzenesulfonyl moiety (**d**) improves the solubility of compounds in classical organic solvents.^{10a,11a} The introduction of perfluorinated long chains (**e**) was proposed as a way of improving its solubility in perfluorinated solvents.^{10b} The introduction of long fluorinated (**l**) and polyoxyethylenated (**m**) chains in the macrocycles was investigated to palladium(0) nanoparticle stabilizers.¹¹ⁱ The use of only one methyl substituent (**a**) increases crystallinity and permits X-ray diffraction studies.^{10b} Some sulfonamides allow the functionalization of the ring to continue. 4-Vinylphenylsulfonamide (**c**), which can copolymerize with styrene and divinylbenzene^{10a} and 4-fluorophenylsulfonamide (**f**), which allows aromatic nucleophilic substitution reactions are examples of this.^{11b} Specifically, a fluoride atom can be displaced by ethylenediamine (**i**) and a subsequent reaction with a 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine ring (**j**) makes it possible to obtain different molecular structures with two or three units of macrocycles **IV**.^{11d} They can also be immobilized by organic-inorganic hybrid materials, using trialkoxysilil groups (**k**) in the macrocycle, which are later anchored in silica gels or cogelification by the sol-gel method.^{11e,g} Due to their interest in electrochemical studies, ferrocenylsulfonamide^{11f} (**b**) and (4-pirrol-1-il)phenylsulfonamide^{11c} (**g**) have been introduced in the macrocycles. Finally, the 2-(trimethylsilylethyl)sulfonyl group (**h**) acts as a nitrogen protecting group which can easily be eliminated under mild reaction conditions and offers us the opportunity to prepare different types of unsaturated azamacrocycles.^{11h}

¹¹ (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.; Spengler, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7769. (c) Llobet, A.; Masllorens, E.; Rodríguez, M.; Roglans, A.; Benet-Buchholz, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1601. (d) Masllorens, J.; Roglans, A.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 2533. (e) Blanco, B.; Brissart, M.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *297*, 117. (f) Llobet, A.; Masllorens, E.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Rodríguez, M.; Roglans, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1425. (g) Blanco, B.; Mehdi, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Reye, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8789. (h) Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Roglans, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10105. (i) Serra-Muns, A.; Soler, R.; Badetti, E.; de Mendoza, P.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1584. For reviews see: (j) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2004**, (IV), 109. (<http://www.arkat-usa.org>) (k) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3669.

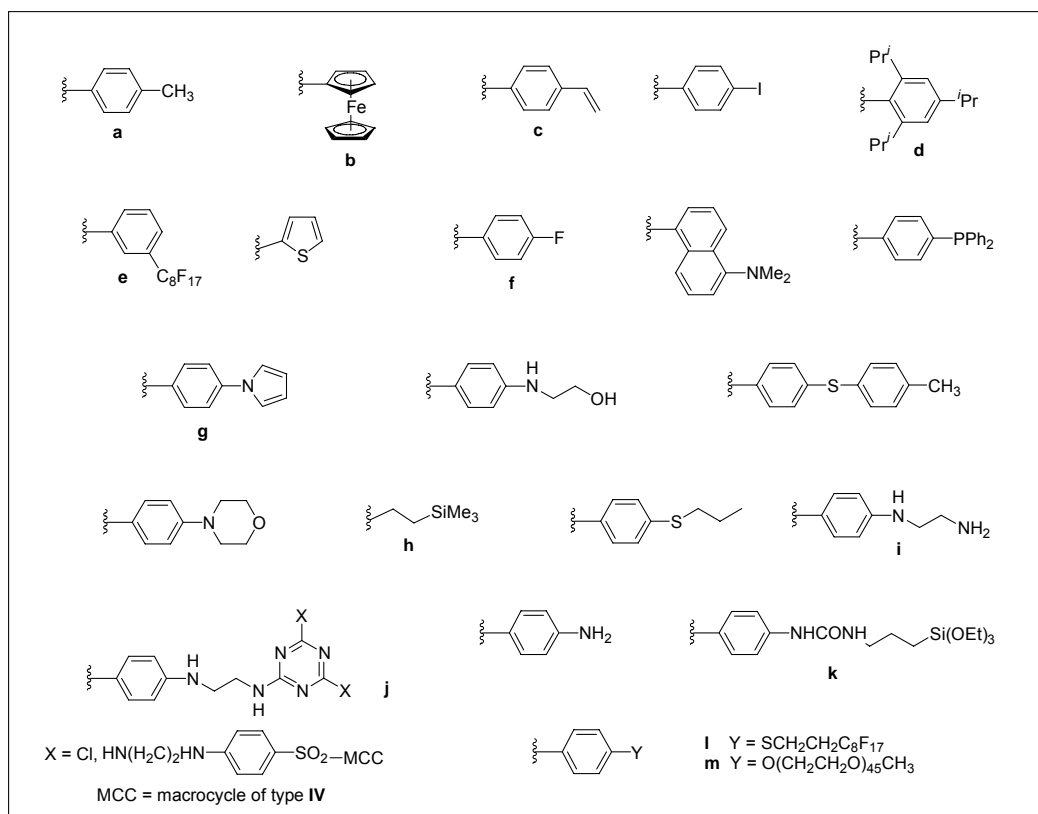


Figure 1.3. Substituents introduced in macrocycles IV.

1.1.2 Nitrogen-containing acetylenic¹² macrocycles

Nitrogen-containing cycloalkynes, especially with the amine functionality in the propargylic position, are rare and no clearly efficient synthetic route has been published.¹³ Some examples of acetylenic azamacrocycles reported in the literature are shown in Figure 1.4.

¹² Throughout this thesis, alkyne and acetylene are used synonymously.

¹³ (a) Epsztein, R.; Le Goff, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3203. (b) Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthaler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2883. (c) Gleiter, R.; Ritter, J.; Irgartinger, H.; Lichtenthaler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2887. (d) Gleiter, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 27. (e) Gleiter, R.; Wolfart, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 479. (f) Ritter, J.; Gleiter, R. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 2113. (g) Wolfart, V.; Gleiter, R.; Irgartinger, H.; Oeser, T.; Krieger, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2803. (h) Schmidt, E.M.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1814. (i) Schmidt, E.M.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2818. (j) Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1734. (k) Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11108. (l) Furstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2608. (m) Furstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C.W. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5299. (n) Ghalit, N.; Poot, A.J.; Furstner, A.; Rijkers, D.T.S.; Liskamp, R.M.J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2961. (o) Furstner, A.; Davies, P.W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307. (p) Sashuk, V.; Ignatowska, J.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7748. (q) Sierra, M.A.; Pellico, D.; Gómez-Gallego, M. Mancheno, M.J.; Torres, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8787.

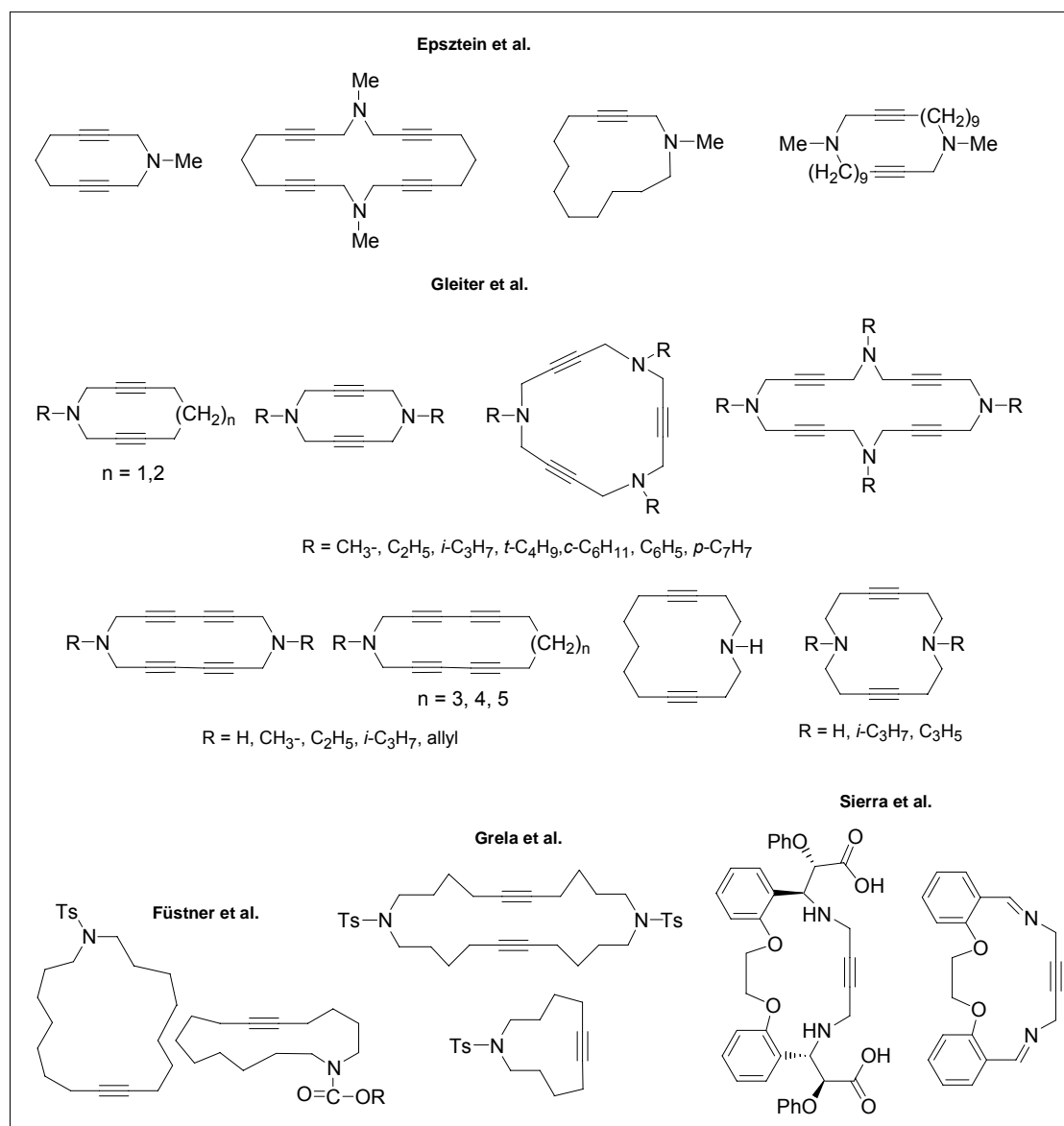
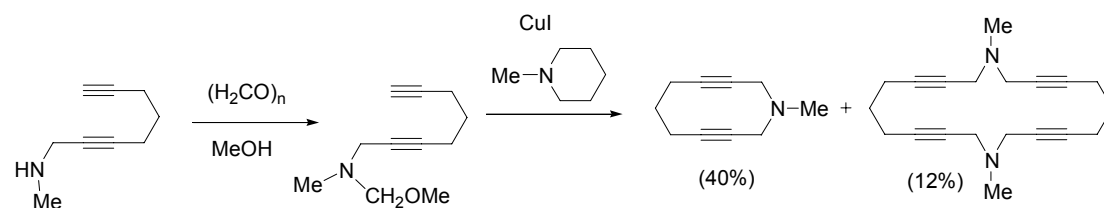


Figure 1.4. Examples of nitrogen-containing acetylenic macrocycles.

The preparation of the described acetylenic azamacrocycles can be achieved by different synthetic methods:

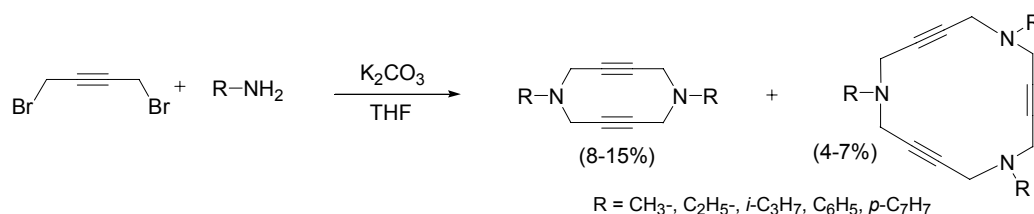
a) From terminal acetylenic secondary amines via the derived gem-aminoethers following a modified Mannich reaction.^{13a} An example is given in **Scheme 1.3**.



Scheme 1.3. Synthesis of di- and tetraacetylenic azamacrocycles.

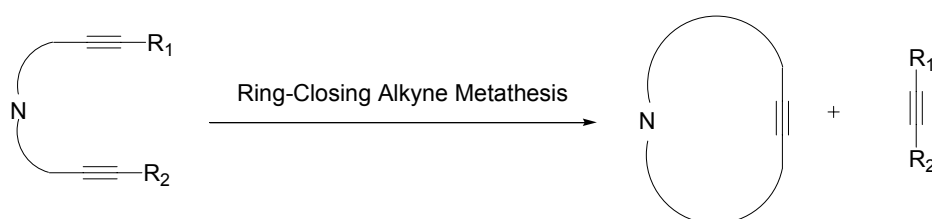
b) By a nucleophilic substitution reaction of alkyl- or arylamines with several dihalobutynes under dilution conditions.^{13b-i}

However, in most cases the yields of the corresponding azamacrocycles are low. As an example, the four-component reaction between several primary amines and 1,4-dibromo-2-butyne afforded diazacyclodecadiynes with only 8-15% yield. As side products, the corresponding trimers were also obtained in 4-7% yield (**Scheme 1.4**).



Scheme 1.4. Synthesis of triacetylenic azamacrocycles from nucleophilic substitution reactions.

c) By ring closing metathesis reaction of alkynes^{13j-p} (**Scheme 1.5**).



Scheme 1.5. Synthesis of acetylenic azamacrocycles from ring closing alkyne metathesis.

d) By condensation of dialdehydes with 1,4-diamino-2-butyne to afford acetylenic macrocyclic imines.^{13q}

The novel properties and potential applications of macrocycles with rigid unsaturated hydrocarbon backbones have attracted great interest in recent years.¹⁴ Gleiter is undertaking structural and conformational studies of some of the azamacrocycles that have previously been prepared by means of X-ray diffraction, NMR experiments and theoretical methods. The aim of his work is to gain further information in the field of conformational analysis of azaheterocycles. As an example, the conformation of 10-membered diacetylenic and 14-membered tetraacetylenic azamacrocycles was compared with the conformation of simple saturated six-membered heterocycles such as piperidine and piperazine (**Figure 1.5**).

¹⁴ Zhao, D.; Moore, J.S. *Chem. Commun.* **2003**, 807, and references cited therein.

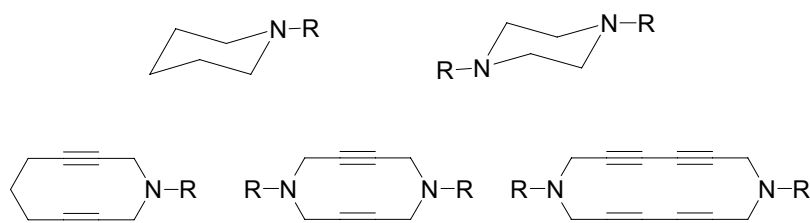
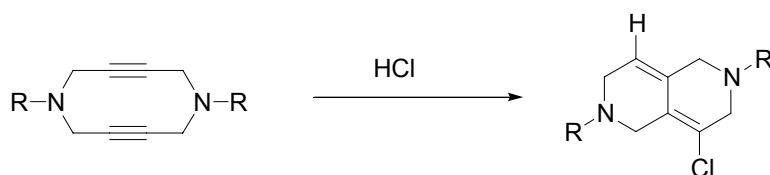


Figure 1.5. Structure of piperidine, piperazine, 10-membered diacetylenic and 14-membered tetracetylenic azamacrocycles.

By introducing triple bonds in the azamacrocycles, the torsional strain between the CH₂ groups as well as the 1,3-interactions are considerably reduced, making them interesting model compounds for conformational studies.

Piperidine and piperazine prefer a *chair* conformation given that the torsional strain is lower than in a *twist* conformation. Moreover, substituents at the nitrogen atoms prefer an equatorial orientation as 1,3-synaxial and vicinal interactions between endocyclic methylene groups and substituents or between lone pairs are minimum. Hence, acetylenic azamacrocycles were used to investigate the effects of having no torsional strain between endocyclic methylene groups and no synaxial 1,3-interactions.^{13h,i,15}

These macrocycles can also be used to study transannular ring closure reactions from an experimental and theoretical point of view.^{13h,i,16} Their structure permits a parallel orientation of the triple bonds which is sufficiently close as to be able to expect transannular ring closure to a polycyclic system. Experimentally, these reactions can be induced by heat or treatment with concentrated hydrochloric acid (**Scheme 1.6**).



Scheme 1.6. Example of a transannular reaction by treatment with hydrochloric acid.

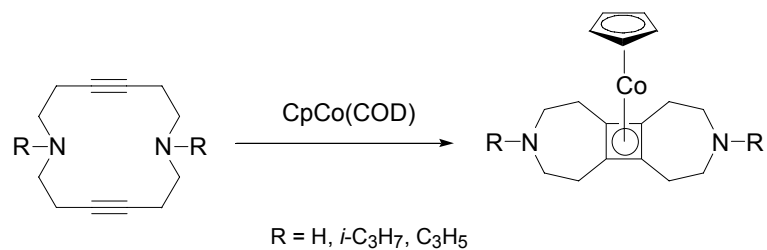
A further application of diacetylenic azamacrocycles is to form cyclobutadiene cobalt complexes in reaction with cobalt compounds.¹⁷ The cobalt-mediated cycloaddition of alkynes proceeds either in a [2 + 2] fashion to yield cyclobutadiene complexes or [2 + 2 + 2] to give aromatic systems. In the case of cyclic diynes the cyclobutadiene complexes is the preferred pathway

¹⁵ (a) Ritter, J.; Gleiter, R.; Irgartinger, H.; Oeser, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10599. (b) Hövermann, K.; Ritter, J.; Rominger, F.; Nuber, B.; Gleiter, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2291.

¹⁶ (a) Weigl, H.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1541. (b) Ritter, J.; Gleiter, R. *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1179. (c) Haberhauer, G.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4664. (d) Esser, B.; Gleiter, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5126.

¹⁷ (a) Wolfart, V.; Ramming, M.; Gleiter, R.; Nuber, B.; Pritzkow, H.; Rominger, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 499. (b) Haberhauer, G.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6695.

(**Scheme 1.7**). Depending on the length of the chain between the triple bonds, either a tricyclic intramolecular cyclobutadiene complex is obtained or an intermolecular complex between two macrocycles. The latter path was preferred in the case of ten-membered macrocycles, while larger rings favoured the intramolecular path.



Scheme 1.7. Example of the preparation of a cyclobutadiene cobalt complex.

1.2 Palladium(0) complexes with unsaturated ligands

1.2.1 Palladium(0) complexes with olefins

Palladium(0) complexes containing alkenes as the only ligands are not as common and widespread in the literature as zerovalent palladium-phosphine complexes.¹⁸ The examples described in the literature¹⁹ are shown in **Figure 1.6**.

Olefin-stabilized palladium complexes¹⁹ generally suffer from low stability due to the ease with which olefins are displaced or dissociated from the metal, and this may explain their underexploitation as spectator ligands²⁰ (ligands coordinated to the metal during catalysis possibly influencing its catalytic properties) in palladium-catalyzed reactions. Exceptions to this are the well-known Pd₂(dba)₃ (**Figure 1.6e**), which has been widely used as a catalyst and precatalyst in many palladium-catalyzed transformations.²¹ A further more recent exception is the description of a chiral palladium(0) tetraolefin complex (**Figure 1.6h**), which shows catalytic activity in enyne cyclization processes.^{19h}

¹⁸ (a) Davies, J.A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 9, *Palladium-Carbon π -Bonded Complexes*; Abel, E.W., Stone, F.G.A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, **1995**; pp 291-290. (b) Hartley, F.R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 799. (c) Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics. A Concise Introduction*. VCH-Weinheim, **1992**.

¹⁹ (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.; Pörschke, 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.; Cestarić, G.; Haack, K.-J.; Seevogel, K.; Storm, W.; Pörschke, 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. For structural studies of Pd₂(dba)₃S see: (i) Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065. (j) Moseley, K.; Maitlis, P.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 982. (k) 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. (l) Selvakumar, K.; Valentini, M.; Wörle, M.; Pregosin, P.S. *Organometallics* **1999**, *18*, 1207.

²⁰ (a) Hegedus, L.S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito, **1999**. (b) Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3364.

²¹ (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) For a whole volume dedicated to palladium catalysts: *Development and Application of Highly Active and Selective Palladium Catalysts*, *Tetrahedron* **2005**, *61*.

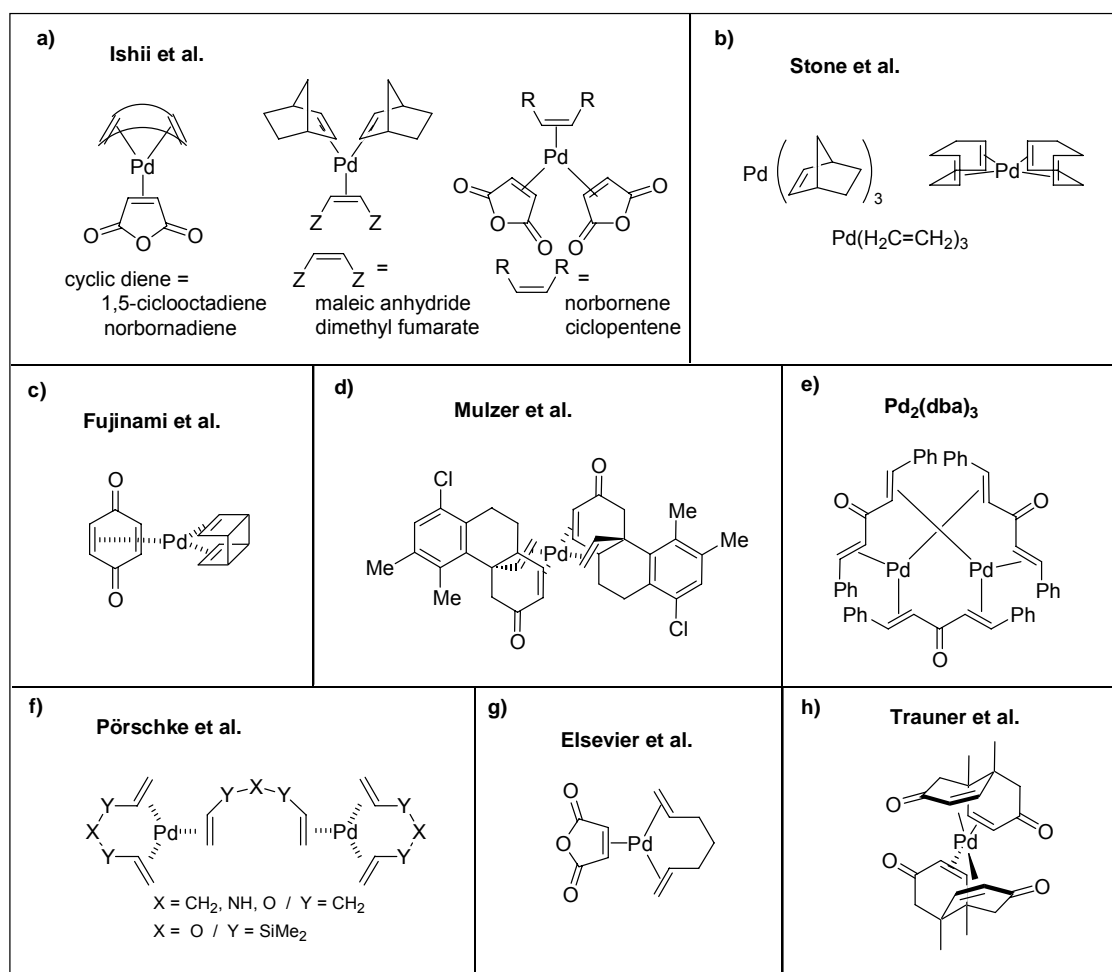


Figure 1.6. Structure of palladium(0) olefin complexes.

Olefin-palladium complexes are well described by the Dewar-Chatt-Duncanson model²² which is now generally accepted for metal-olefin π complexes (**Figure 1.7**).

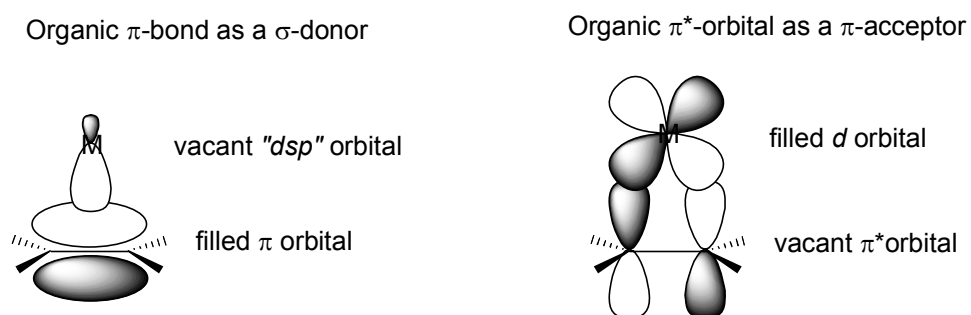


Figure 1.7. Details of π -bonding.

²² (a) Dewar, M.J.S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71. (b) Chatt, J.; Duncanson, L.A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

Alkenes form σ -donor bonds by overlap of their filled π -bonding orbitals with the vacant “ dsp ” hybrid orbitals of the metal. In addition, filled d orbitals of the metal can overlap with the vacant π^* -antibonding orbital of the ligand, back donating electron density from the metal to the ligand. Thus, unsaturated organic ligands can act as π -acceptors, decreasing the electron density on the metal.

Due to these two modes of bonding (σ -donation and π -accepting “back bonding”), metals can act as an electron sink for ligands, either supplying or accepting electron density. As a consequence, the electron density on the metal, and hence its reactivity, can be modulated by varying the ligands around the metal. This offers an important method to fine-tune the reactivity of organometallic reagents.²³

The importance of the two modes of bonding depends on the electrophilicity of the metal. With electrophilic metals, such as platinum(II) or palladium(II), olefins are primarily σ -donor ligands, and the C=C bond length in such complexes is virtually the same as for the free olefins. With electron-rich metals, such as palladium(0), substantial back bonding results, the olefin C-C bond is lengthened, and the hybridization at the olefinic carbons changes towards sp^3 .

On the other hand, an olefinic compound without asymmetric substituents, and without symmetry planes perpendicular to the plane of the double bond, becomes asymmetric upon coordination to the metal²⁴ (**Figure 1.8**). When a π -complex is formed between a double bond of an olefinic compound and a metallic centre, each one of the olefin unsaturated carbons with different substituents becomes asymmetric. Therefore, monosubstituted ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) or 1,1-disubstituted ($\text{CH}_2=\text{CRR}'$) olefins have only one asymmetric centre after coordination, while 1,2-disubstituted olefins ($\text{RCH}=\text{CHR}'$) have two asymmetric centres, which have the same configuration in *trans* olefins but the opposite configuration in *cis* olefins. This stereoisomerism is more apparent if the olefin-palladium(0) complex is represented as palladacyclopropane (**Figure 1.8**).

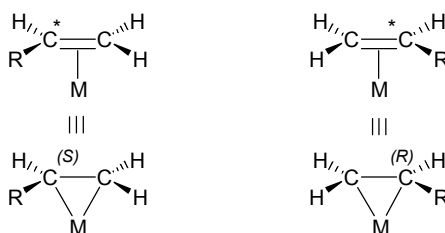


Figure 1.8. Stereoisomers resulting from metal coordination to monosubstituted olefins.

Based on this chirality introduced into an olefin upon coordination, several structural analyses of chiral palladium(0)-olefin complexes have been reported. Pörschke et al.^{19f} describe a complete

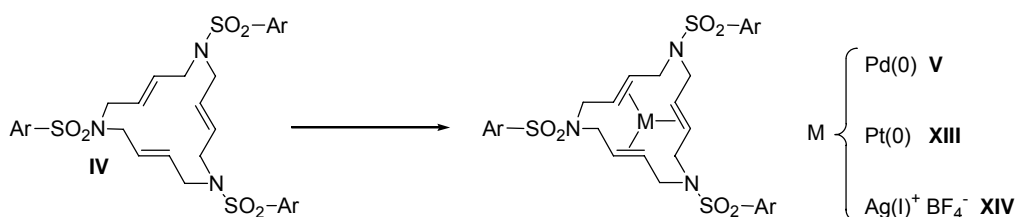
²³ Jones, R. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 785.

²⁴ a) Paiaro, G.; Panunzi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5148. b) Paiaro, G. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A* **1970**, *6*, 319.

structural analysis of dinuclear homoleptic $M_2(1,6\text{-diene})_3$ chiral complexes (**Figure 1.6f**), which are obtained as diastereomeric mixtures. Pregosin et al.¹⁹ⁱ describe the formation of isomers for $Pd_2(dba)_3$ in solution and report a more exact solid-state structure. Furthermore, our own research group recently published a structural study of palladium complexes of the triolefinic macrocycles **IV** (**Scheme 1.1**), as will be commented in section 1.2.3.²⁵

1.2.2 Palladium(0) complexes with 15-membered triolefinic macrocycles. Synthesis and applications

As has been commented in section 1.1.1, a large variety of 15-membered triolefinic azamacrocycles of type **IV** (**Scheme 1.2**) containing different aryl units were prepared in the group of Prof. Moreno-Mañas. The coordination ability of all-*trans* triazatriolefinic macrocycles with transition metals through the three double bonds were also studied (**Scheme 1.8**). The palladium complexes **V** were obtained either by ligand-exchange using $Pd(PPh_3)_4$ or $Pd_2(dba)_3$ as sources of metal or by in situ reduction of $PdCl_2$ with hydrazine in the presence of the macrocycle.^{11j,k,26} One of the most remarkable properties of these palladium(0) complexes was their high air- and moisture-stability, moreover, all of them can be purified by column chromatography on silica gel. Excellent results were obtained with $Pt(PPh_3)_4$ to prepare platinum complexes **XIII**, and less stable silver complexes **XIV** were prepared from $AgBF_4$.^{11j,k,26}



Scheme 1.8. Synthesis of palladium(0), platinum(0) and silver(I) complexes.

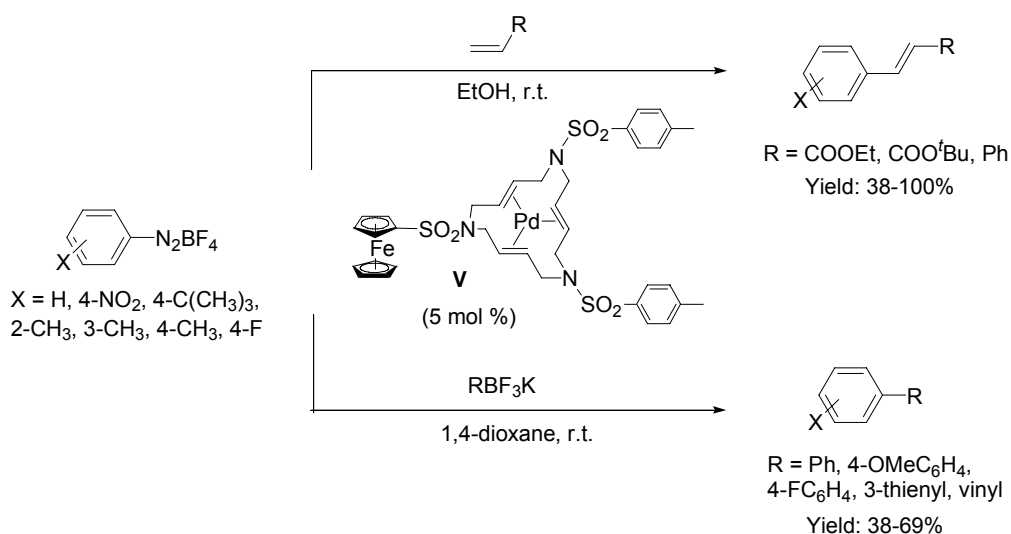
Of the different transition metal complexes that our research group has prepared, we were especially interested in the palladium(0)-complexes because they were considered as good candidates to be used as catalysts in certain organic reactions traditionally catalyzed by palladium species. Indeed, palladium(0)-complexes **V** demonstrated their catalytic activity in

²⁵ 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.

²⁶ 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.

Mizoroki-Heck reactions,²⁷ Suzuki-type cross-couplings,^{10a,11c,f,28} telomerization of butadiene^{11a,29} and hydroarylation of alkynes.³⁰

One of our contributions in this area was to use palladium(0)-complex **V** containing a ferrocenylsulfonamide unit as a high active and recoverable catalyst for Mizoroki-Heck olefination and Suzuki-type cross-couplings using aryl diazonium tetrafluoroborates as electrophilic counterparts. The reactions were performed under aerobic conditions at room temperature to give the coupling products in excellent yields (**Scheme 1.9**).^{27,28,31} In all the reactions performed so far, palladium(0) complex **V** was quantitatively recovered by column chromatography.



Scheme 1.9. Mizoroki-Heck olefination and Suzuki-type cross-couplings of aryl diazonium tetrafluoroborates using palladium(0) complex **V** as catalyst.

1.2.3 Palladium(0) complexes with 15-membered triolefinic macrocycles. Structural analysis

As palladium(0) complexes of 15-membered azamacrocyclic ligands were shown to be excellent recoverable catalysts in several carbon-carbon forming reactions, it was necessary to obtain a good understanding of the structure of these complexes. The structural characteristics of these complexes have been studied in solution by NMR spectroscopy and in the solid state by X-ray

²⁷ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.

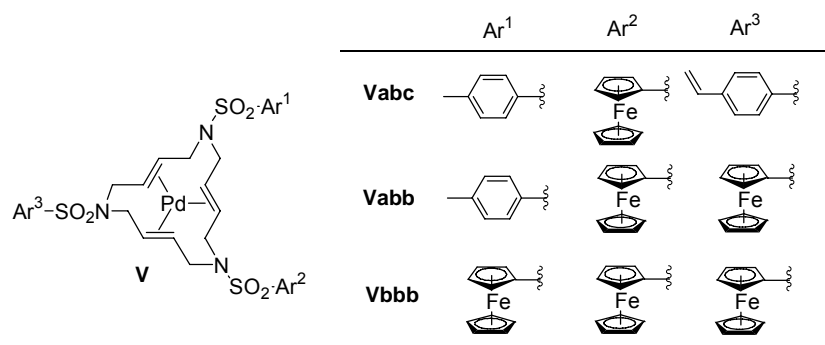
²⁸ Masllorens, J.; González, I.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 158.

²⁹ 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.

³⁰ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5537.

³¹ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

diffraction analysis. **Scheme 1.10** shows the three different palladium(0)-complexes of type **V** which have been extensively analysed.



Scheme 1.10. Pd(0)-Complexes **V**³² used in structural studies.

The general structure of all possible stereoisomers, resulting from the coordination of the metal centre to the two olefin faces of each double bond in the macrocycle, is depicted in **Figure 1.9**. Given that the six olefinic carbon atoms become stereogenic upon coordination of the double bonds to the palladium(0),²⁴ the whole complex is chiral. Theoretically, it should be possible to form 64 stereoisomers as there are six asymmetric carbon atoms; however, and because all three double bonds are *trans*, the stereochemistry of one of the double-bond carbon atoms determines the stereochemistry of its partner, with the result that there are only three independent asymmetric centres. Therefore, only eight possible stereoisomers are feasible and these are grouped into four pairs of enantiomers (**A1/A2**, **A3/A4**, **A5/A6**, and **A7/A8** in **Figure 1.9**), in which each pair exhibits identical NMR spectroscopic properties.

³² Throughout this thesis, the nomenclature for the compounds is given by a number for the type of compound and a letter for each of the aryl substituents in the nitrogen. In **Scheme 1.10**, **a**, Ar = 4-methylphenyl; **b**, Ar = ferrocenyl; **c**, Ar = 4-vinylphenyl.

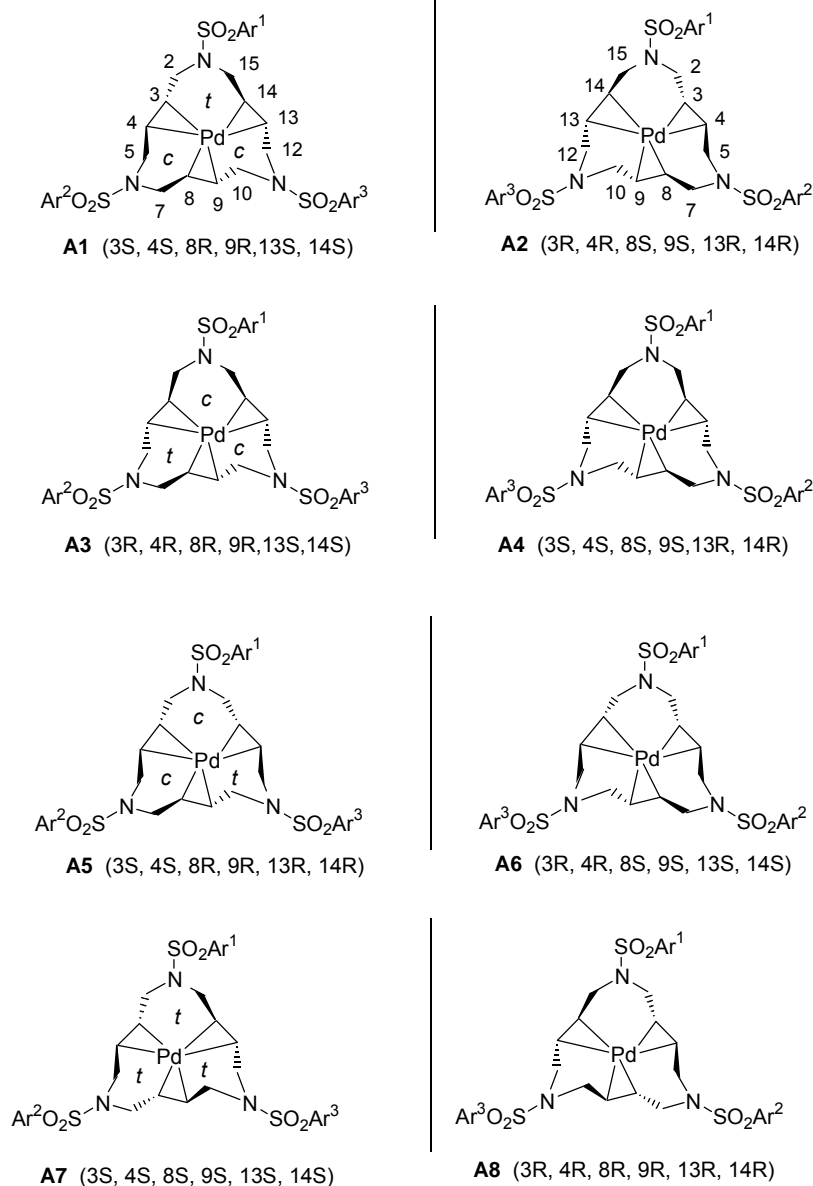


Figure 1.9. Stereoisomers for palladium(0) complexes **V** displayed as pairs of enantiomers.

The structure of these complexes can be regarded as alternated and fused three- and six-membered rings, in which the palladium belongs to each of these rings. The stability of the isomers depend on the conformation of the three six-membered rings, which can adopt different conformations.³³ Due to the *trans* configuration of the original double bond, the corresponding

³³ Cyclohexanic rings can present different conformations. The most stable is the *chair* conformation (symmetry group D_{3d}). The least stable is the *boat* conformation (symmetry group C_{2v}). During the inversion of different *chair* conformations an intermediate *twist* conformation is obtained (symmetry group D_2), which is more stable than the *boat* conformation but less stable than the *chair* conformation.



three-membered ring have also a *trans* configuration. This suggests that only two different distributions are possible: one with an energetically favourable *chair-chair-twist* (*cct*) conformation, and the other, which has not been detected experimentally, with an unfavourable *twist-twist-twist* (*ttt*) conformation (**Figure 1.10**).



Figure 1.10. Simplified model structures for *cct* and *ttt* conformations.

The substitution pattern at the nitrogen position in the ligand moiety defines the equivalence and, therefore, the symmetry of the various potential isomers. Thus, in the case of different substituents, different stereoisomers with different symmetry elements are possible (**Table 1.1**).

Table 1.1. Symmetry elements of the different stereoisomers of **Figure 1.9** as a function of the substitution pattern.

Stereoisomers	$Ar^1 = Ar^2 = Ar^3$	$Ar^1 = Ar^2 \neq Ar^3$	$Ar^1 \neq Ar^2 \neq Ar^3$
A1/A2	C_2 axis ^[a]	none ^[b]	none
A3/A4	C_2 axis ^[a]	none ^[b]	none
A5/A6	C_2 axis ^[a]	C_2 axis	none
A7/A8 ^[c]	C_3 axis + 3 C_2 axes	C_2 axis	none

[a] **A1**, **A4**, and **A6** are the same molecule. [b] **A1** and **A4** are the same molecule. [c] Not observed experimentally.

The nature of the palladium-containing three-membered ring is confirmed by the upfield proton and carbon chemical shift observed for the pseudo-olefinic centres (around $\delta = 2.75 - 4$ and 78-83 ppm, respectively). The rigidity of the palladium-containing six-membered rings is sufficiently high as to avoid fluxional behaviour and to permit easy differentiation between axial and equatorial protons. The overall *cct* conformation is confirmed by the presence of downfield olefinic resonances at $\delta = 82-83$ ppm ($\delta = 2.80$ ppm for the proton), belonging to the *twist* conformation, and two similar upfield resonances at around $\delta = 78-79$ ppm ($\delta = 4.10$ ppm and 3.9 ppm for protons), belonging to the *chair* conformations. This is also corroborated by the chemical shifts of the methylene groups, for which clear differentiation is observed between axial ($\delta = 1.5-1.6$ ppm) and equatorial ($\delta = 4.6-4.65$ ppm) positions in the case of the *chair* conformation, whereas resonances at $\delta = 3.05-3.07$ and 4.5-4.7 ppm in the corresponding pseudoaxial and equatorial positions, respectively, are observed in the *twist* conformation.

In the particular case of $Ar^1 = Ar^2 = Ar^3$ the compound consists of a pair of spectroscopically identical enantiomers with C_2 symmetry (see **Table 1.1**). This is confirmed in the ^{13}C NMR spectrum (**Figure 1.11A**) by the presence of one separate resonance at $\delta = 82.5$ ppm (*twist* conformation; 1H NMR: $\delta = 2.72$) and two close upfield resonances at $\delta = 78.0$ and 78.3 ppm (*chair* conformation; 1H NMR: $\delta = 3.65$ and 3.88 ppm, respectively) of the same intensity. In the 1H NMR spectrum (**Figure 1.11B**), a total of 12 signals were expected. These are, however, only partially resolved. The *ttt* isomer with D_3 symmetry that should give rise to one olefinic ^{13}C NMR signal is clearly not present in solution.

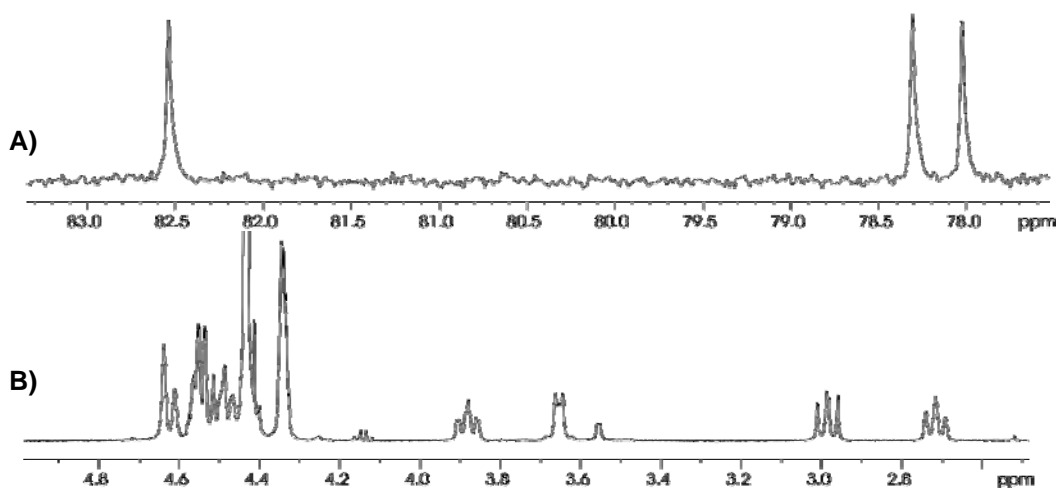


Figure 1.11. A) Expanded region of the ^{13}C NMR spectra (125.6 MHz). B) Aliphatic region of the 1H NMR spectra (500 MHz).

The crystal structure of the palladium(0) complexes were determined by performing single-crystal X-ray diffraction analysis. The olefinic *trans* double bonds are coordinated to the palladium atom in a trigonal planar coordination geometry. The distances from the three double bonds to the palladium atom are nearly identical. The C-C bond lengths in the olefins are also elongated upon coordination with the palladium. After complexation, the double bonds have fixed orientations with the palladium-alkene bond that are approximately perpendicular to the plane of the olefin.

In the case of $Ar^1 = Ar^2 = Ar^3$, the crystal structure is shown in **Figure 1.12**. As can be seen in **Table 1.1**, only two different pairs of enantiomers are possible (**A1/A2** and **A7/A8**). This complex crystallizes in a chiral space group in which one of the double bonds is disordered in two inverted positions in a 60:40 ratio. The two disordered positions correspond to the two different faces of the olefin coordinated to the palladium(0) atom. Both enantiomers **A1** and **A2** are obtained by selecting each of the two disordered positions of the double bond, thus both compounds crystallize in the same crystal. Therefore, interchange of the disordered double bonds does not significantly modify the external morphology of the molecule. The chirality of the crystal is not derived from the palladacyclopropane rings, but from the asymmetrically fixed positions of the ferrocene substituents in the solid state. The C_2 symmetry detected in solution

using NMR spectroscopy is broken in the solid state by the fixed positions of the nitrogen substituents. The enantiomeric pair **A7/A8** was not detected by X-ray crystal analysis.

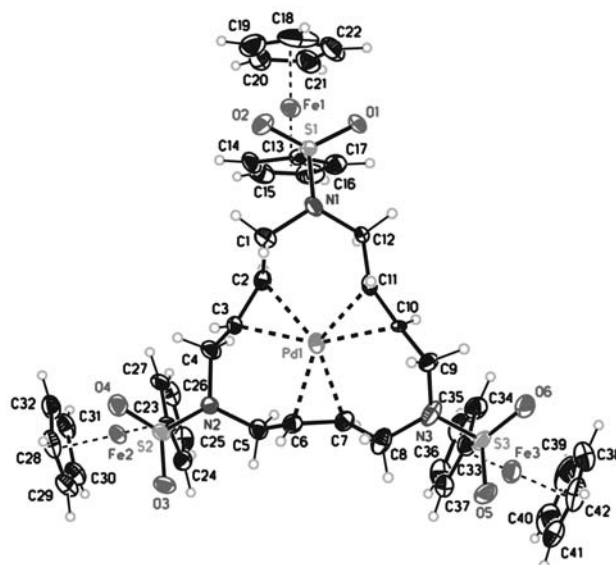


Figure 1.12. Ortep plot (50%) obtained from X-ray crystallographic structural analysis of complex **V** with $Ar^1 = Ar^2 = Ar^3 = \text{ferrocenyl}$.

1.2.4 Palladium(0) complexes with alkynes

The ability of transition metals to bind to π -systems of alkynes is well-known.^{18,34} The bonding in acetylene complexes is similar to that in olefin complexes,³⁵ which is described in the Dewar-Chatt-Duncanson model.²² Therefore, alkynes have the possibility of interacting with filled d-orbitals via one of their π^* -orbitals. In fact, it seems appropriate to describe also the metal-acetylene bond as a metallacyclopropene since the alkyne formally occupies two coordination sites (**Figure 1.13**).

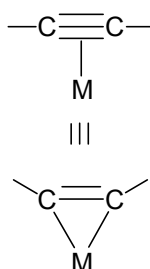


Figure 1.13. The metal-acetylene bond shown as a metallacyclopropene.

³⁴ Sappa, E.; Tiripicchio, A.; Braunstein, P. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 203.

³⁵ Frenking, G.; Fröhlich, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717.

In the context of macrocyclic chemistry, several different organometallic complexes of phenylacetylene macrocycles (called cyclynes) have been reported by Youngs since 1985.³⁶ This kind of macrocycles can display a wide range of properties, including an ability to form host-guest complexes. In particular, a variety of organometallic species in which the π electron-rich cyclyne participates as the ligand have been prepared (**Figure 1.14**).

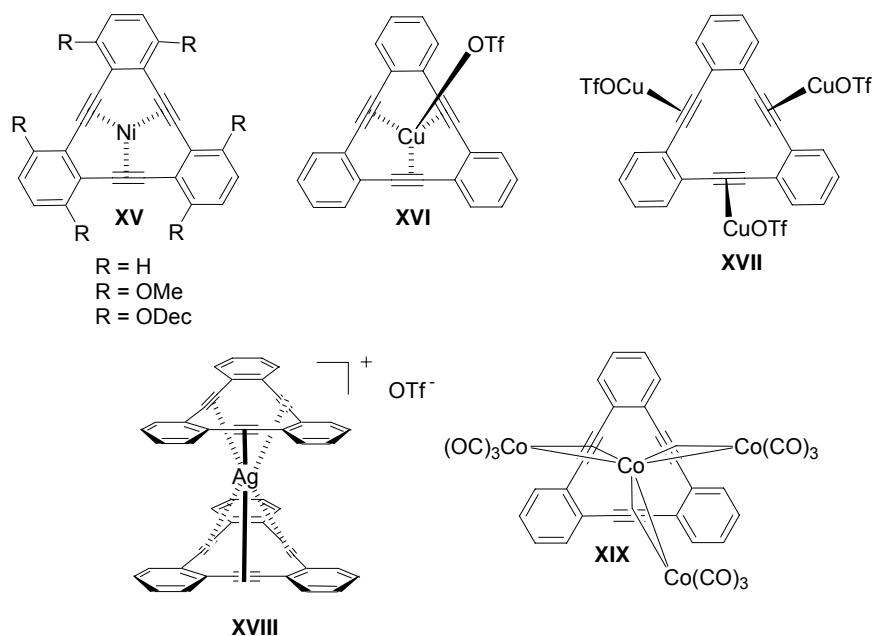


Figure 1.14. Organometallic complexes of cyclynes.

The reaction of cyclynes with $Ni(COD)_2$ in benzene afforded Ni-complexes **XV**, all exhibiting internal cavitation of the metal and coordination to all three ethynyl moieties by π alkyne/transition metal bonding interactions. Mononuclear and trinuclear cofacial Cu-complexes **XVI** and **XVII** were obtained from treatment of saturated and stoichiometric benzene solutions of $[Cu_2(C_6H_6)(OTf)_2]$ and cycline respectively. Sandwich complex **XVIII** was obtained from the treatment of cyclyne with half an equivalent of $AgOTf$. Complex **XVIII** was found to dissociate in solution, although the sandwich complex formed is sufficiently stable as to be characterized by NMR spectroscopy³⁷. Finally, the reaction of cyclyne with $Co_2(CO)_8$ furnished the 66-electron *cluster* **XIX**, which was characterized by X-ray crystallography. The authors inferred that the binding of cobalt to the macrocycle resembled the postulated transition state of a metal-mediated $[2 + 2 + 2]$ cyclotrimerization of alkynes.

³⁶ For monographs and reviews see: (a) *Acetylene Chemistry*, Eds.: Diederich, F.; Stang, P.J.; Tykwinski, R.R. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) Youngs, W.J.; Tessier, C.A.; Bradshaw, J.D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153. (c) Spittler, E.L.; Johnson II, C.A.; Haley, M.M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5344.

³⁷ Iyoda, M.; Vorasingha, A.; Kuwatani, Y.; Yoshida, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4701.

With regards to palladium(0)-alkyne complexes, only a few have been isolated and characterized. Of these, several stable palladium(0)-alkyne complexes containing phosphines have been reported³⁸ (Figure 1.15).

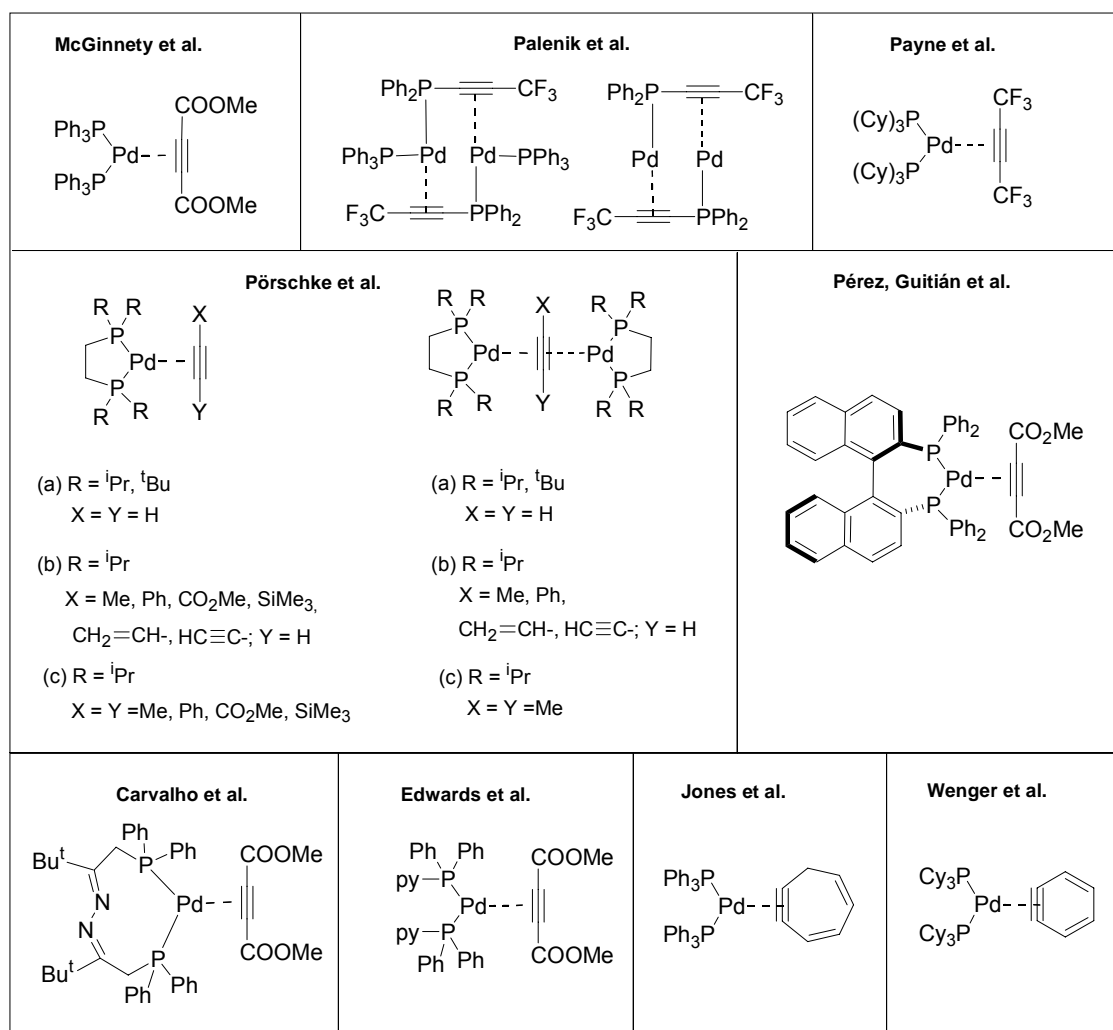


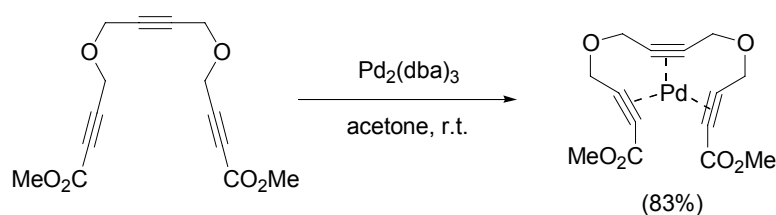
Figure 1.15. Palladium(0)-alkyne complexes containing phosphine ligands.

In all the complexes shown in **Figure 1.15**, the coordination geometry of the metal atom is essentially trigonal-planar and the two acetylenic carbon atoms are equidistant from the palladium.

³⁸ (a) McGinney, J.A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1038. (b) Jacobson, S.; Carty, A.J.; Mathew, M.; Palenik, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4330. (c) Farrar, D.H.; Payne, N.C. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *220*, 239. (d) Krause, J.; Bonrath, W.; Pörschke, K.-R. *Organometallics* **1992**, *11*, 1158. (e) Schager, F.; Bonrath, W.; Pörschke, K.-R.; Kessler, M.; Krüger, C.; Seevogel, K. *Organometallics*, **1997**, *16*, 4276 and references cited therein. (f) Carvalho, M.F.N.N.; Galvao, A.M.; Pombeiro, A.J.L.; Cermák, J.; Sabata, S.; Vojtíšek, P.; Podlaha, J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 318. (g) Dervisi, A.; Edwards, P.G.; Newman, P.D.; Tooze, R.P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 523. (h) Klosin, J.; Abboud, K.A.; Jones W.M. *Organometallics*, **1996**, *15*, 2465. (i) Retbøll, M.; Edwards, A.J.; Rae, A.D.; Willis, A.C.; Bennett, M.A.; Wenger, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8348. (j) Caeiro, J.; Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466.

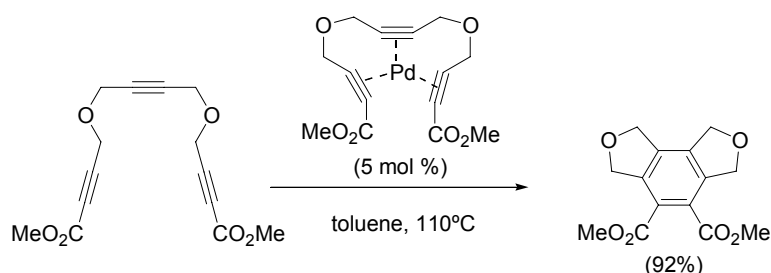
The substituents of the alkyne ligand adopt a *cis*-orientation projecting away from the metal. The alkyne C-C bond length lies between the typical values for uncoordinated alkynes and alkenes. In addition, DFT calculations reported by Cacchi and Norrby, proved that the stability of alkyne complexes and the bending effect depend on the electronic nature of the alkynes.³⁹ Hence, alkynes substituted with electron withdrawing groups generate more stable complexes presenting a bent structure. On the other hand, electron donating substituents of the alkyne destabilize the complex adopting a nearly linear structure. Therefore, backbonding is the most important contribution to bond strength.

In 2000, Yamamoto et al.⁴⁰ described the palladium(0) complex of a linear 1,6,11-triynes (**Scheme 1.11**) representing the first palladium(0) complex containing alkynes as the only ligands.



Scheme 1.11. Formation reaction of palladium(0) complex of a linear 1,6,11-triynes.

This complex was obtained with an 83% yield by stoichiometric reaction of the triyne with $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in acetone at room temperature. In addition, the palladium(0)-triyne complex was confirmed to be an efficient catalyst precursor for the cyclization of the triyne ligand (**Scheme 1.12**).



Scheme 1.12. Cyclization of triyne ligand catalyzed by triyne palladium(0) complex.

The structure of this triyne palladium(0) complex was confirmed by X-ray diffraction analysis. The palladium atom and the three alkyne moieties are placed on almost the same plane. The distances from the palladium atom to the centres of the central and terminal alkynes are 2.11 and 2.05 Å, respectively, and the bend-back angles are 26.5°, 23°, and 22.9°, respectively.

³⁹ Ahlquist, M.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Norrby, P.-O. *Chem. Commun.* **2005**, 4196.

⁴⁰ (a) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Arikawa, Y.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *Organometallics* **2000**, *19*, 2403. (b) Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Nagata, H.; Ando, Y.; Arikawa, Y.; Tatsumi, K.; Itoh, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2469.

These values show that the back-donations from the palladium(0) to each alkyne moiety are of little significance in comparison to the known palladium(0) alkyne complexes, where the distance from the palladium atom to the centre of alkyne is between 2.03-2.05 Å and the bend-back angles are around 40°. ^{38a-c,e-i} The authors postulated that such weak back-donation might be ascribed to the dispersion of the back-bonding electrons to the three alkyne moieties.

Finally, Yamamoto et al.⁴¹ also described the first palladium(0) complex of a linear *trans*-enediynes diester shown in **Figure 1.16**.

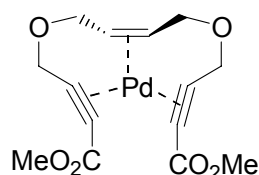
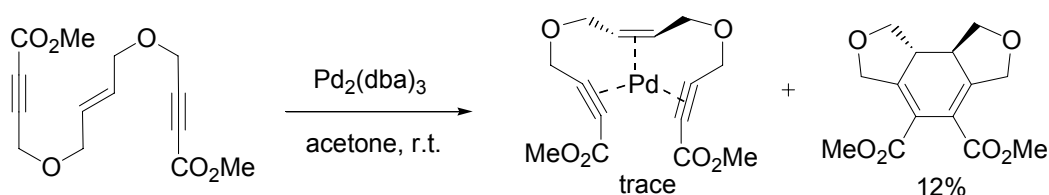


Figure 1.16. Structure of palladium(0) complex of a linear enediyne.

This complex was obtained only in traces and mixed with a 12% yield of cyclized product when *trans*-enediyne was treated with stoichiometric amounts of Pd₂(dba)₃ in acetone at room temperature (**Scheme 1.13**).



Scheme 1.13. Reaction formation of enediyne palladium(0) complex.

Enediyne palladium(0) complex was characterized by comparison of its spectral data with those of the triyne complex (**Scheme 1.11**), because no single-crystal suitable for X-ray diffraction study was obtained. In the IR spectra, the C≡C stretching vibration appeared at around 2000 cm⁻¹ in the ligand and fell to around 1970 cm⁻¹ in the complex. In the ¹³C NMR spectrum the alkyne and alkene carbons were observed at δ 77.74 and 83.36 (C≡C) and 129.06 (C=C) in the ligand, while they moved to δ 77.21 and 88.22 (C≡C) and 94.08 (C=C) in the complex.

The enediyne presents an olefin with *trans* geometry. As was commented in section 1.2.1, a disubstituted olefin presents two chiral centres after palladium(0) complexation, but there is only one independent asymmetric centre as the stereochemistry of one of double-bond carbon atoms determines the stereochemistry of its partner. Hence, after complexation with palladium(0), a pair of enantiomers should be formed. However, the authors ignore this fact (**Figure 1.17**).

⁴¹ Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6697.

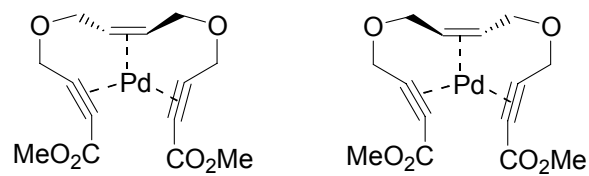
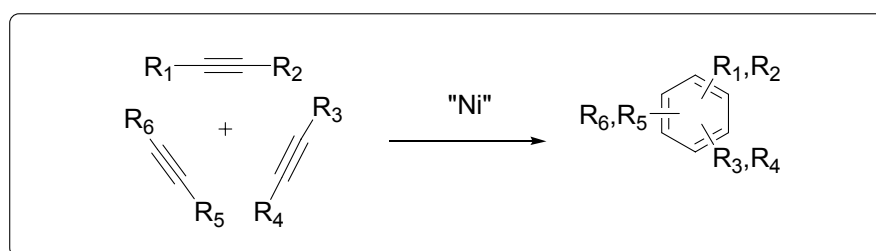


Figure 1.17. Pair of enantiomers of palladium(0) enediyne complex.

1.3 Alkyne cyclotrimerization reaction

The development of novel reactions, useful reagents, and efficient catalysts to enable the formation of carbon-carbon bonds is an important activity in organic chemistry. Reactions which form multiple bonds, rings and/or stereocentres are particularly important tools for the efficient assembly of complex molecular structures. In this respect, cycloaddition reactions are considered to be really useful when more than one carbon-carbon or carbon-heteroatom bond is formed.

Strategically, [2 + 2 + 2] cycloaddition involving alkynes, in which three carbon-carbon bonds are formed in one step, is one of the most elegant methods for the construction of polycyclic aromatics, which have important academic and industrial uses. In 1948, Reppe et al.⁴² described the first transition metal catalyzed version of this transformation under nickel catalysis to obtain substituted benzene derivatives (**Scheme 1.14**).



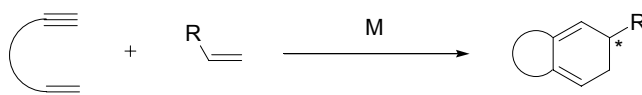
Scheme 1.14. [2 + 2 + 2] alkyne cycloaddition reaction catalyzed by Ni.

After this discovery, alkyne cyclotrimerization reaction catalyzed by transition-metals becomes one of the most used methods to obtain substituted benzenes.⁴³ Since then, numerous transition-metal catalysts based on Ni, Co, Pd, Cr, Rh, Ru, Fe, Zr, Nb, Ir and Ta have been found to promote alkyne cyclotrimerizations. However, many of these processes need stoichiometric amounts of the transition metal and high reaction or irradiation temperatures to be efficient. It is clear therefore that the discovery of mild reaction conditions and more efficient catalytic systems is of great interest in organic synthesis.

⁴² Reppe, W.; Schweckendiek, W.J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 104.

⁴³ For monographs on cyclotrimerization reactions see: (a) Schore, N.E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., Paquette, L.A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1991; Vol. 5, pp 1129-1162. (b) Grotjahn, D.B. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E.W., Stone, F.G.A., Wilkinson, G., Hegedus, L., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, pp 741-770. For reviews see: (c) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741. (d) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (e) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 503. (f) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901. (g) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49. (h) Vollhardt, K.P.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539. (i) Schore, N.E. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081. (j) Vollhardt, K.P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 1. (k) Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761. (l) Chopade, P.R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307.

In recent years cyclotrimerization reactions have been modified to incorporate olefins, nitriles, isocyanates, aldehydes and ketones, carbon dioxide, imines, and diimides to deliver useful end products.^{43c,d,f-k} In a particular case of the incorporation of an olefin molecule in this kind of reaction, polysubstituted 1,3-cyclohexadienes can be obtained (**Scheme 1.15**). These compounds are attractive for their use as reagents in the Diels-Alder reaction, which provides a rich and diverse chemistry. Moreover, the catalytic and enantioselective construction of various stereocentres is of great importance in organic synthesis and the synthetic versatility of such transformations becomes apparent when after cyclotrimerization reactions, chiral centres can be obtained.

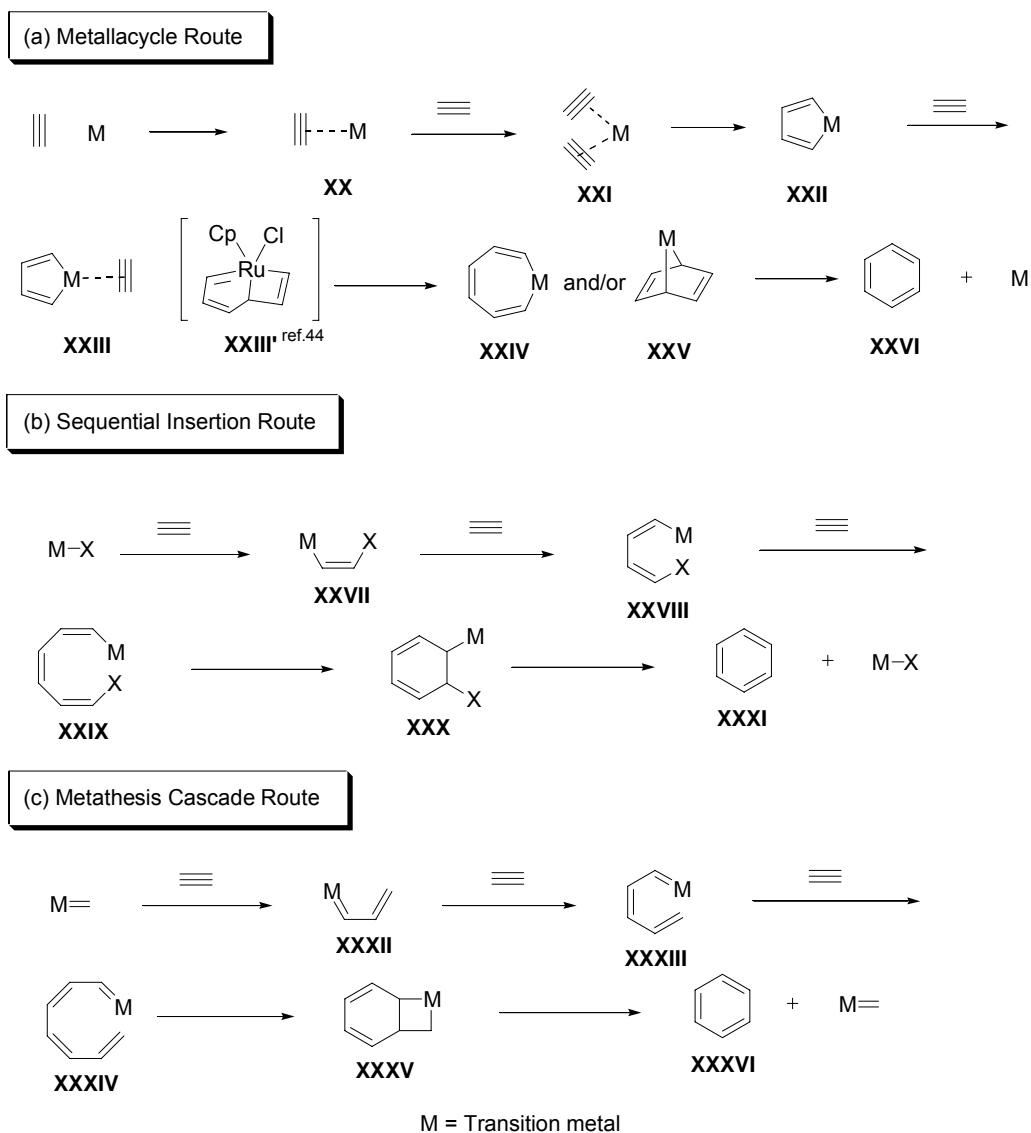


Scheme 1.15. Cyclotrimerization reactions with olefins.

With the development of various catalysts these applications continue to grow. A significant number of reports have recently focused on the application of the alkyne cyclotrimerization reaction for the construction of new carbo- and heterocyclic frameworks which are of use in the synthesis of natural products and complex polycyclic aromatic compounds.⁴³

1.3.1 *The cyclotrimerization reaction: The mechanism*

Transition-metal-catalyzed alkyne cyclotrimerizations can be broadly divided into the following three categories on the basis of their postulated reaction mechanisms (**Scheme 1.16**): a) Metallacycle route; b) Sequential insertion route; c) Metathesis cascade route.



Scheme 1.16. Possible mechanisms of alkyne cyclotrimerization.

The most widely accepted mechanism is the metallacycle route, shown in the general **Scheme 1.16a**.^{43f,h,i} Initially, one alkyne moiety displaces a ligand on the metal to form alkyne complex **XX**, followed by a second alkyne coordination to form compound **XXI**. Oxidative coupling may occur to give the coordinatively unsaturated metallacyclopentadiene **XXII**, in which the metal adopts a formal oxidation state two units higher than in its precursor **XXI**. Complex **XXII** may then coordinate a third molecule of alkyne to give **XXIII**, which proceeds to generate either an alkyne-insertion to form the metallacycloheptatriene **XXIV**, when there is an alkyne insertion, or a Diels-Alder type addition to furnish bicyclic complex **XXV**. Finally, the benzene ring **XXVI** is formed by the reductive elimination of the metal, and the catalyst (M) is recovered. A myriad of metallacyclopentadiene complexes relevant to cyclotrimerization have been isolated to date, and some of them actually gave aromatic products upon treatment with alkynes. On the basis of

recent DFT calculations performed by Yamamoto et al.,⁴⁴ a novel mechanism was proposed for CpRuCl-catalyzed alkyne cyclotrimerization. The rate-determining step is the oxidative cyclization, which produces a ruthenacycle intermediate (type **XXII**, **Scheme 1.16a**). The key feature of this mechanism is the isomerization from ruthenacyclopentadiene(alkyne) complex (type **XXIII**) to ruthenabicyclo[3.2.0]heptatriene (**XXIII'**), which gives rise to seven-membered type **XXIV** ruthenacycle.

On the other hand, a sequential carbometalation mechanism operates in cyclotrimerizations catalyzed by transition-metal hydrides or halides M-X, shown in **Scheme 1.16b**.⁴⁵ Initially, there is a *cis*-addition of the M-X to the alkyne to form the intermediate **XXVII**, followed by consecutive *cis*-addition of this intermediate to another two alkynes to form the specie **XXIX**. The intermediate **XXX** is formed after cyclization of compound **XXIX**. Benzene derivative **XXXI** is obtained after β -elimination of M-X and the catalyst is recovered.

In addition to these well-known precedents, a metathesis cascade using Grubbs' ruthenium carbene complex proved to be effective for the cyclization of triyne (**Scheme 1.16c**).⁴⁶ This mechanism consists in an initial intermolecular reaction, ruthenium carbene complex adds to the triple bond to get the compound **XXXII**. This intermediate undergoes an intramolecular metathesis reaction *via* **XXXIII** to produce a conjugated carbene complex **XXXIV**. The final ring-closing olefin metathesis step leads to the formation of the aromatic system **XXXV**, which should provide a strong driving force for the overall reaction cascade.

1.3.2 Intramolecular cyclotrimerization reactions

Due to the atom efficiency and convergent nature of the cyclotrimerization approach, this process has been considered as having advantages in the construction of highly substituted benzene rings over conventional strategies based on electrophilic aromatic substitutions or *ortho*-metalation techniques. Despite such synthetic potential, the difficulty in controlling pair- and regio- selectivity diminishes its utility in organic synthesis. Although the pair-selective cyclotrimerizations of two or three different alkyne components have been accomplished using stoichiometric transition-metal reagents, the catalytic control of both chemo- and regio-selectivity has still been a formidable challenge. However, the intramolecular cyclotrimerization approach has been demonstrated as being a more successful and applicable method for the assembly of polycyclic aromatic frameworks from acyclic precursors.

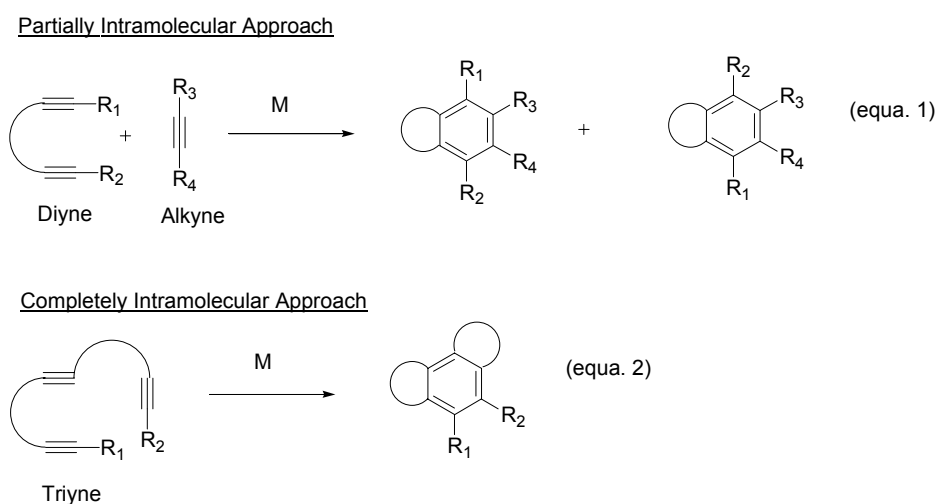
Intramolecular cyclotrimerizations fall into two distinct categories as shown in **Scheme 1.17**. The partially intramolecular approach *via* the cycloaddition of a diyne with a monoalkyne (equa.

⁴⁴ Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143.

⁴⁵ (a) Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3627. (b) Ojima, I.; Vu, A.T.; McCullagh, J.V.; Kinoshita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3230.

⁴⁶ (a) Peters, J-U.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1983. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J.M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965.

1), and the completely intramolecular cyclization of a triyne (equa. 2).⁴⁷ While the partially intramolecular methods have the advantage of using readily accessible diynes and monoalkynes, the dimerization of the diyne component is a serious drawback. Thus, a considerable excess of monoalkyne is generally required to prevent such a side reaction. On the other hand, the cyclization of triynes afforded the desired products with complete selectivity, but the preparation of a triyne substrate possessing the necessary substituents or functional groups at the desired positions often needs lengthly synthetic operations.



Scheme 1.17. Intramolecular cyclotrimerization reactions.

This thesis will be focused on the particular case of completely intramolecular cyclotrimerization reactions, so different precedents described in the literature about this kind of systems will be shown.

1.3.3 *Completely intramolecular cycloisomerization reactions*

The different transition-metals used in the cycloisomerization reaction of these triyne systems are discussed here.

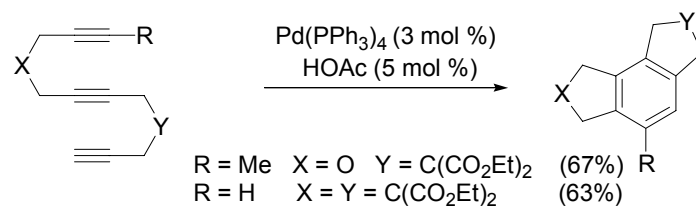
1.3.3.1 Palladium based catalysts

Several examples of totally intramolecular [2 + 2 + 2] alkyne cycloaddition reactions have been studied using different palladium(0) complexes as catalysts.

Negishi et al.,⁴⁸ in a paper based on cyclic cascade carbopalladation reactions, described the cycloisomerization reaction of several triynes in the presence of Pd(PPh₃)₄ (**Scheme 1.18**).

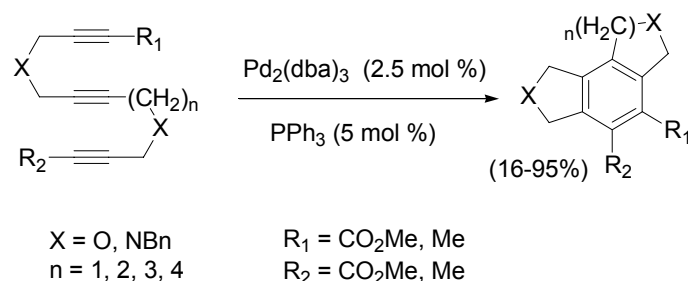
⁴⁷ In the systems where three alkynes are located in the same molecule, the term *cycloisomerization* can be used instead of *cyclotrimerization*.

⁴⁸ Negishi, E.; Harring, L.S.; Owczarczyk, Z.; Mohamud, M.M.; Ay, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3253.



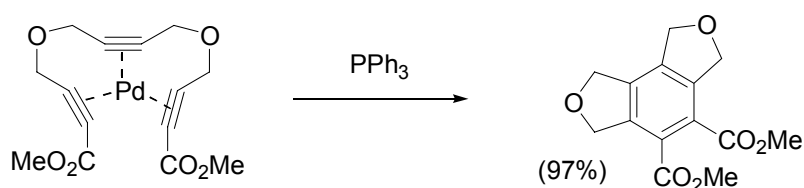
Scheme 1.18. Cycloisomerization reaction catalyzed by palladium(0).

More recently, Yamamoto et al.^{40,49} studied the palladium(0)-catalyzed intramolecular [2 + 2 + 2] alkyne cycloisomerization with electron-deficient triynes (**Scheme 1.19**). As a general trend, the cyclization process depends on electronic and steric effects of the triyne substituents. The cyclization of triynes with ester substituents gave better results and the steric hindrance around the central alkyne moiety slowed the conversion rates.



Scheme 1.19. Cycloisomerization reaction of triyne derivatives catalyzed by $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

In the study by Yamamoto referred to in Section 1.2.4., a stoichiometric reaction of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ with a triyne diester was conducted at room temperature to furnish a palladium(0) triyne complex, which represents the first palladium(0) trisalkyne compound described in the literature (**Scheme 1.11**). The novel palladium(0)-complex was able to catalyze the triyne cyclization (**Scheme 1.12**) and the isolated triyne complex treated with triphenylphosphine at room temperature afforded the benzene derivative (**Scheme 1.20**).



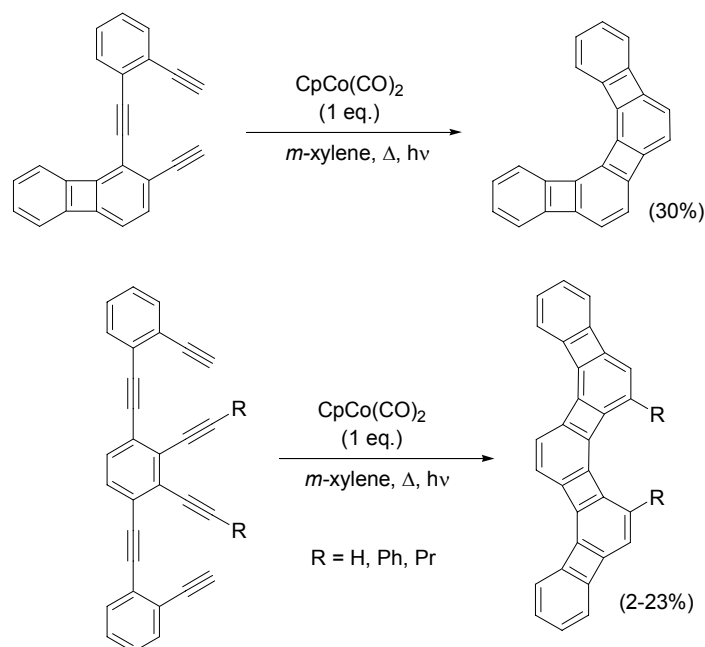
Scheme 1.20. Cycloisomerization reaction of palladium(0) triyne complex.

⁴⁹ Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5035.

1.3.3.2 Cobalt based catalysts

The CpCoL₂ system has proved to be the most promising catalyst for the alkyne cyclotrimerization since the pioneering work of Yamazaki and Hagihara.⁵⁰ In this context, the group of Vollhardt et al. developed a synthetic strategy involving an intramolecular cycloisomerization of a trialkyne for the synthesis of both several natural products^{43h} and theoretically interesting molecules.⁵¹

The work of Vollhardt is based on the synthesis of phenylenes, which have been the object of intense study by both theoretical and synthetic chemists due to their unique combination of aromatic and antiaromatic properties.⁵² Some examples are shown in **Scheme 1.21**. The triyne and the hexayne derivatives were employed as substrates for the cobalt-catalyzed cyclization using stoichiometric amounts of cobalt.



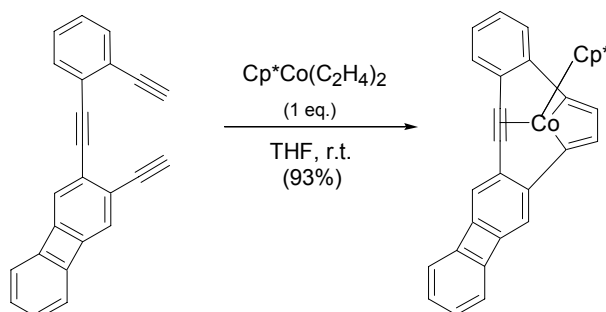
Scheme 1.21. [2 + 2 + 2] Cycloisomerization reaction catalyzed by CpCo(CO)₂.

⁵⁰ Yamazaki, H.; Hagihara, N. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *7*, 22. (b) Yamazaki, H.; Hagihara, N.; *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 431.

⁵¹ (a) Schmidt-Radde, R.H.; Vollhardt, K.P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9713. (b) Diercks, R.; Eaton B.E.; Gürtzgen, S.; Jalisatgi, S.; Matzger, A.J.; Radde, R.H.; Vollhardt, K.P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247. (c) Eickmeier, C.; Holmes, D.; Junga, H.; Matzger, A.J.; Scherhag, F.; Shim, M.; Vollhardt, K.P.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 800. (d) Dosa, P.I.; Whitener, G.D.; Vollhardt, K.P.C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2075. (e) Bong, D.T.Y.; Gentric, L.; Holmes, D.; Matzger, A.J.; Scherhag, F.; Vollhardt, K.P.C. *Chem. Commun.* **2002**, 278. (f) Han, S.; Bond, A.D.; Disch, R.L.; Holmes, D.; Schulman, J.M.; Teat, S.J.; Vollhardt, K.P.C.; Whitener, G.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223. (g) Han, S.; Anderson, D.R.; Bond, A.D.; Chu, H.V.; Disch, R.L.; Holmes, D.; Schulman, J.M.; Teat, S.J.; Vollhardt, K.P.C.; Whitener, G.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3227. (e) Bruns, D.; Miura, H.; Vollhardt, K.P.C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 549. (f) Bong, D.T.Y.; Chan, E.W.L.; Diercks, R.; Dosa, P.I.; Haley, M.M.; Matzger, A.J.; Miljanić, O.Š.; Vollhardt, K.P.C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2249.

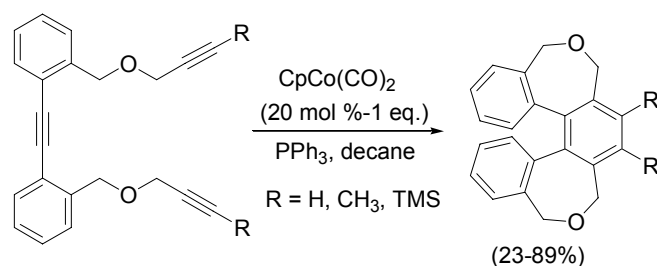
⁵² Vollhardt, K.P.C.; Mohler, D.L. In *Advances in Strain in Organic Chemistry*; Halton, B., Ed.; JAI: London, 1996; pp 121.

During the study, the investigators succeeded in isolating a metallacyclopentadiene(alkyne) and η^4 -alkyne complexes^{51b,d} for the first time. The structures of these compounds are closely related to intermediates **XXIII** and **XXV** (**Scheme 1.16a**) in the mechanism of cyclotrimerization reaction of alkynes (**Scheme 1.22**).



Scheme 1.22. Structure of metallacyclopentadiene(alkyne) complex.

Stará and Starý et al.⁵³ applied the [2 + 2 + 2] cycloisomerization of aromatic triynes to the synthesis of helicenes, which are thought to play an important role as chiral building blocks or functional entities in various branches of chemistry. An example of this kind of synthesis is shown in **Scheme 1.23**.

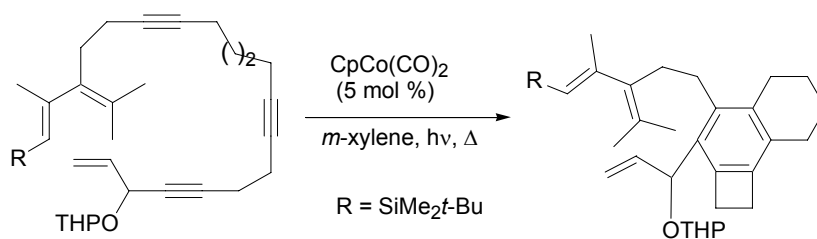


Scheme 1.23. Helicene synthesis by [2 + 2 + 2] cycloisomerization.

A new combination of a cobalt(I)-mediated cycloisomerization and a [4 + 2] cyclization was envisaged by Malacria et al.⁵⁴ to synthesize taxoid derivatives. The key intramolecular cycloisomerization was carried out in the presence of catalytic amounts of $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (**Scheme 1.24**).

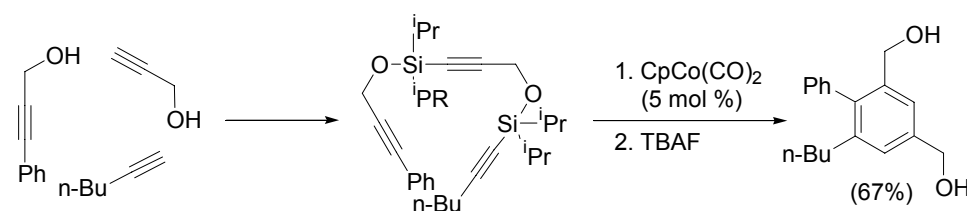
⁵³ (a) Stará, I.G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Šaman, D.; Tichý, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046. (b) Teplý, F.; Stará, I.G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Vyskočil, S.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193. (c) Stará, I.G.; Alexandrová, Z.; Teplý, F.; Sehnal, P.; Starý, I.; Šaman, D.; Buděšínský, M.; Cvačka, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2547. (d) Stará, I.G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, S.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.

⁵⁴ (a) Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027. (b) Chouraqui, G.; Petit, M.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1413. (c) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209.



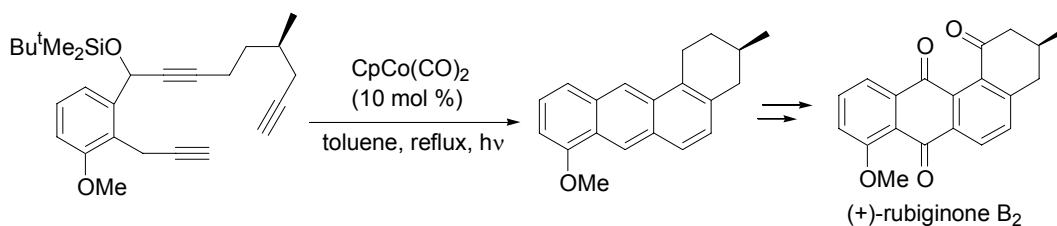
Scheme 1.24. Cobalt-mediated cyclization in the taxoid synthesis.

The chemo- and regioselective problem of intermolecular cobalt(I)-catalyzed [2 + 2 + 2] cyclizations of three different alkynes was also investigated by Malacria et al.^{54c,55} They used silylated tethers in the sequence cyclization followed by the displacement of the silicon group to obtain polysubstituted arenes as a unique cycloadduct in high yields (**Scheme 1.25**).



Scheme 1.25. Cobalt(I)-mediated cyclotrimerization of silylated alkyne tethers.

The asymmetric total synthesis of an angucyclinone antibiotics, (+)-rubiginone B₂, was also achieved by a key step consisting of a completely intramolecular cyclotrimerization under cobalt catalysis (**Scheme 1.26**).^{56a,b} More recently, the same authors reported the total synthesis of the natural antibiotic (-)-8-O-methyltetrangomycin using also a cobalt-mediated [2 + 2 + 2] cycloaddition of a triyne system.^{56c}



Scheme 1.26. Cyclotrimerization reaction in (+)-rubiginone B₂ synthesis.

Previous reports have shown that the nature of ligand L in CpCoL_2 influences the starting behaviour of the catalyst: when the ligands are too stabilizing, initiation of the catalyst is retarded whereas when the stabilizing effect of the ligands is too weak, the complex tends to undergo decomposition reactions. To overcome this problem, the generation of an active

⁵⁵ Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1519.

⁵⁶ (a) Kalogerakis, A.; Groth, U. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 843. (b) Kalogerakis, A.; Groth, U. *Synlett* **2003**, *12*, 1886. (c) Kesenheimer, J.C.; Groth, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2507.

catalyst in situ by reduction of cobalt(II) halides in the presence of substrate has recently been tested. $\text{CoI}_2\text{-Mn-PPh}_3$ was developed as a catalytic system for the intramolecular [2 + 2 + 2] cyclization of triynes and enediynes by Malacria et al.⁵⁷ N-heterocyclic carbene/ CoCl_2/Zn and iminomethylpyridine/ $\text{CoCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Zn}$ were also described, respectively, as novel cyclopentadienyl- and carbonyl-free cobalt catalytic systems in intramolecular cyclootrimerization of triynes by Okamoto et al.⁵⁸ Sugihara et al.⁵⁹ described a cobalt carbonyl *cluster* which catalyzed intramolecular cycloisomerization of alkynes producing good yields of substituted benzene derivatives.

1.3.3.3 Ruthenium based catalysts

Ruthenium carbene complexes, examples of which are first and second generation Grubbs' catalysts (**Figure 1.18**), have been widely used in olefin metathesis reactions.⁶⁰ However, only a few examples of alkyne cyclootrimerization catalyzed by ruthenium catalysts have been described.

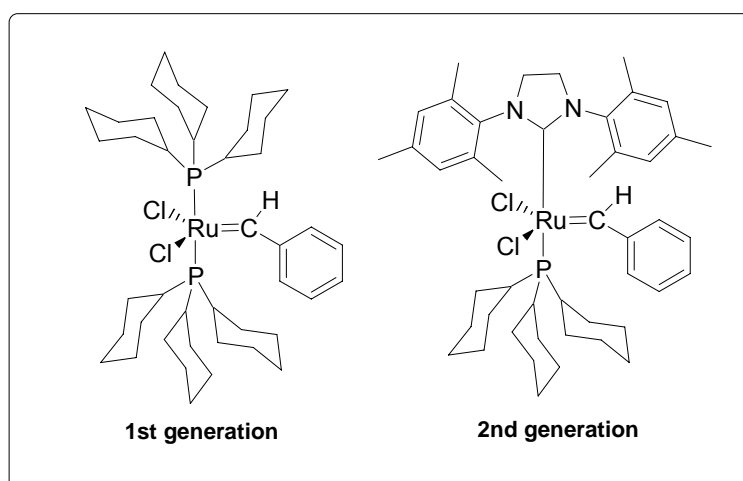


Figure 1.18. Examples of first and second generation Grubbs' catalysts.

Belchert et al.^{46a} described the first catalytic metathesis process for the isomerization of triynes and tetraynes to benzene derivatives using first generation Grubbs' catalyst (**Scheme 1.27**) in which the formation of annulated five-membered rings is more favoured than six-membered rings. The tetraacetylenic compound would seem to have the potential to be converted into

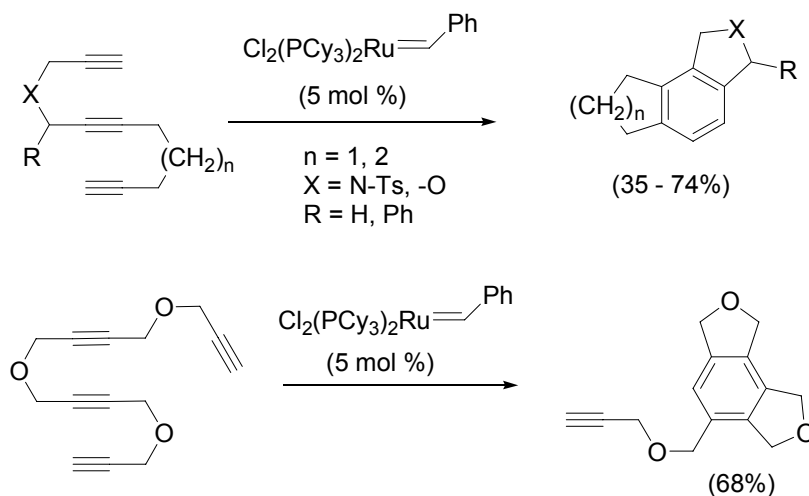
⁵⁷ Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 64.

⁵⁸ (a) Saino, N.; Kogure, D.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3065. (b) Saino, N.; Amemiya, F.; Tanabe, E.; Kase, K.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1439.

⁵⁹ Sugihara, T.; Wakabayashi, A.; Nagai, Y.; Takao, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Commun.* **2002**, 576.

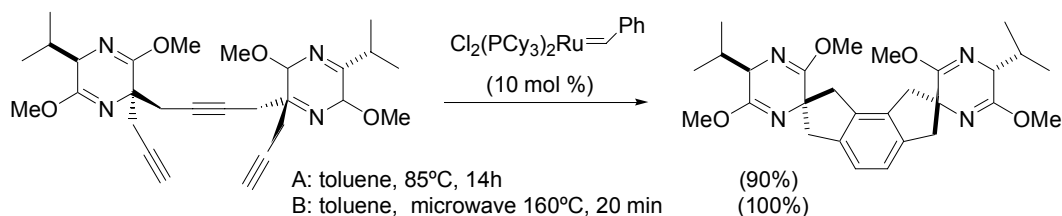
⁶⁰ For reviews on metathesis reaction see: (a) Grubbs, R.H.; Miller, S.J.; Fu, G.C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (c) Trnka, T.M.; Grubbs, R.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (d) Deiters, A.; Martin, S.F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (e) McReynolds, M.D.; Dougherty, J.M.; Hanson, P.R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239. (f) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42.

either a cyclooctatetraene or a pentasubstituted benzene, however only the benzene derivative was obtained.



Scheme 1.27. Metathesis process for the cycloisomerization of triynes.

More recently, Undheim et al.⁶¹ reported a Ru(II)-catalyzed ring-closing metathesis cascade reaction of appropriately substituted triynes which is the key step in the synthesis of *as*-indacene-bridged bis(α -amino acid) derivatives (**Scheme 1.28**). The reaction was optimized both by using conventional heating (A) and by microwave conditions (B).

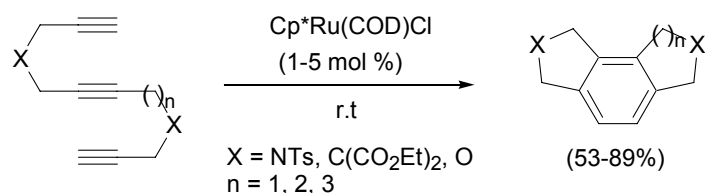


Scheme 1.28. Construction of *as*-indacene-bridged bis(α -amino acid) derivative catalyzed by ruthenium.

The trialkyne was prepared stereoselectively from a chiral auxiliary by the initial construction of an alkyne bridge and the subsequent introduction of a propargyl group to each of the chiral auxiliary moieties. Highly constrained trialkyne underwent a cascade of a RCM sequence in the presence of ruthenium catalyst to afford the pentacyclic product.

Yamamoto et al.⁴⁴ developed a new catalytic protocol for alkyne cyclotrimerization using a ruthenium(II) complex ($\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}$) as a catalyst precursor which is active at room temperature (**Scheme 1.29**). This study developed a milder catalytic process for the cyclotrimerization than previously known catalytic systems which required heating or irradiation. Moreover, this is a catalytic system which is compatible with a wide range of functional groups.

⁶¹ a) Hoven, G.B.; Efskind, J.; Rømming, C.; Undheim, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2459. b) Efskind, J.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837.

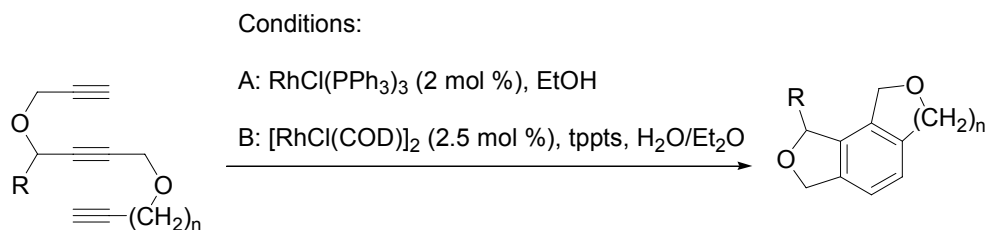


Scheme 1.29. Ru(II)-catalyzed cyclization of triynes.

1.3.3.4 Rhodium based catalysts

Rhodium is another transition metal which is promising as a promoter of alkyne cyclotrimerization. **Table 1.2** summarizes the results of the cycloisomerization of a series of triynes. Grigg et al.⁶² were the first to describe the intramolecular cyclotrimerization of several triynes catalyzed by Wilkinson's catalyst ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) (**Table 1.2**, entries 1 and 2). These authors also find that the length of the chain influences the reactivity of the molecule. Hence, when $n = 1$ the reaction proceeded with 2 mol % of catalyst in 3 hours at room temperature to give a 74% yield of the corresponding benzene derivative. Whereas, when $n = 2$, the reaction took place in boiling ethanol for 3 days and the yield decrease to 38%.

Table 1.2. Rh(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of triynes.



Entry	Conditions	n	R	Time (h)	Yield (%)
1	A	1	H	3	74
2	A	2	H	72	38
3	B	1	H	3	79
4	B	2	H	10	93
5	B	3	H	19	84
6	B	4	H	19	88
7	B	5	H	19	91
8	B	6	H	22	89
9	B	3	CH_3	19	85

⁶² (a) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691. (b) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1357.

The synthesis of medium- and large-sized ring systems via intramolecular cyclization often requires high dilution conditions or the use of a slow addition technique to prevent intermolecular reactions. To address this issue, an aqueous-organic two-phase system was successfully applied to the Rh(I)-catalyzed triyne cyclization by Oshima et al.⁶³ A water-soluble rhodium catalyst, prepared in situ from $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ and the trisodium salt of tris(*m*-sulfonatophenyl)phosphine (tppts), demonstrated its efficiency in the triyne cyclizations at room temperature to give rise to 6- to 10-membered ring products in 84-93% yield (**Table 1.2**, entries 3 to 9). Remarkably, no side products due to intermolecular reactions were observed.

Rh(I)-catalyzed $[2 + 2 + 2]$ cycloisomerization of triynes has been used as in an efficient method for the synthesis of different natural products.⁶⁴ The key step of the synthesis of the molecules shown in **Figure 1.19**, is a rhodium catalyzed intramolecular cycloaddition from the corresponding triyne.

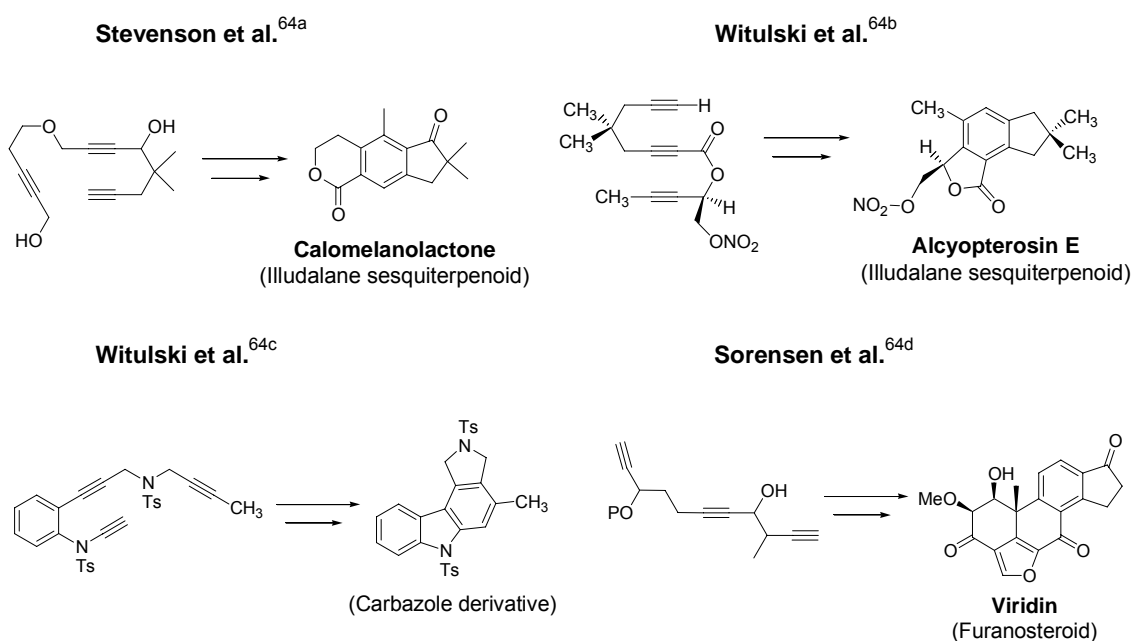


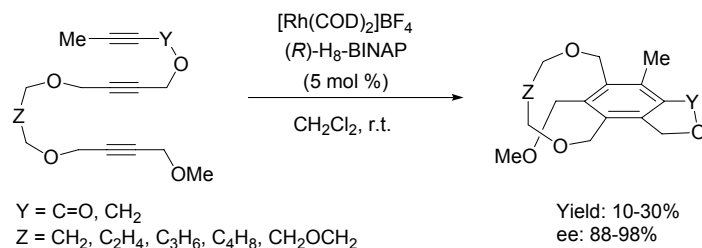
Figure 1.19. Synthesis of different natural products by Rh(I)-catalyzed cycloisomerization.

More recently, the first catalytic enantioselective synthesis of planar-chiral metacyclophanes by means of the cationic rhodium(I)/(*R*)-H₈-BINAP complex-catalyzed alkyne cyclotrimerization has been achieved by Tanaka et al.⁶⁵ (**Scheme 1.30**).

⁶³ Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.

⁶⁴ (a) Neeson, S.J.; Stevenson, P.J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6239. (b) Witulski, B.; Zimmermann, A.; Gowans, N.D. *Chem. Commun.* **2002**, 2984. (c) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (d) Anderson, E.A.; Alexanian, E.J.; Sorensen, E.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998.

⁶⁵ Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522.

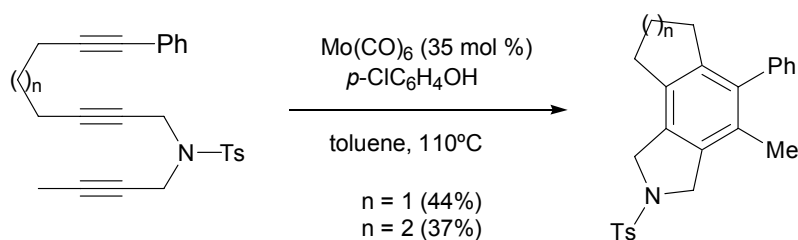


Scheme 1.30. Enantioselective synthesis of planar-chiral metacyclophanes.

1.3.3.5 Other metal based catalysts

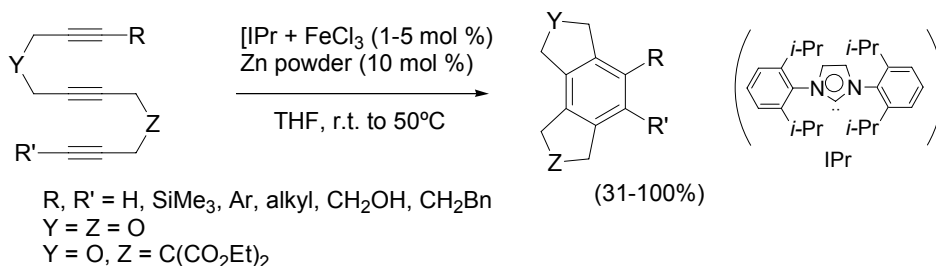
Other metal complexes have also been used in [2 + 2 + 2] completely intramolecular cycloisomerization processes.

Mori et al.⁶⁶ described the intramolecular trialkyne cycloisomerization catalyzed by Mo(CO)₆-*p*-ClC₆H₄OH catalyst (**Scheme 1.31**). The molybdenum complex had previously been used for Mortreux et al.⁶⁷ as an effective catalyst for alkyne metathesis.



Scheme 1.31. Cycloisomerization reaction catalyzed by molybdenum catalyst.

In the same study where Okamoto et al.^{58a} described the efficient cyclotrimerization of triynes using a catalytic amount of zinc powder, N-heterocyclic carbene and CoCl₂, FeCl₃ was also used as a transition metal salt with excellent results (**Scheme 1.32**).

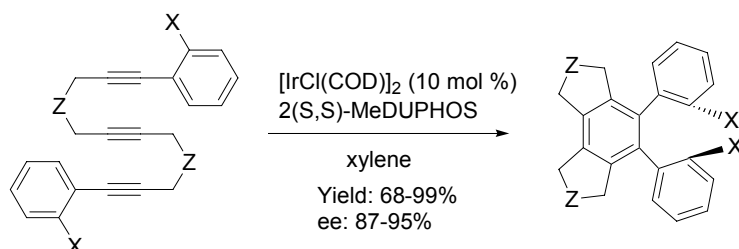


Scheme 1.32. Intramolecular cyclotrimerization of triynes catalyzed by FeCl₃.

⁶⁶ Nishida, M.; Shiga, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8606.

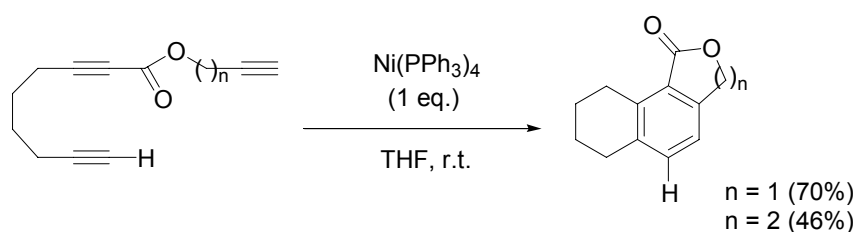
⁶⁷ (a) Mortreux, A.; Balanchard, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 787. (b) Mortreux, A.; Dy, N.; Balanchard, M.; Lubochinsky, B. *J. Mol. Catal.* **1977**, *2*, 73.

More recently, Shibata et al.⁶⁸ published the enantioselective intramolecular [2 + 2 + 2] cycloaddition of triynes for the synthesis of atropisomeric chiral *ortho*-diarylbenzene derivatives catalyzed by iridium complexes (**Scheme 1.33**). *S,S*-MeDUPHOS proved to be the most efficient of the different chiral bis-phosphines which were tested.



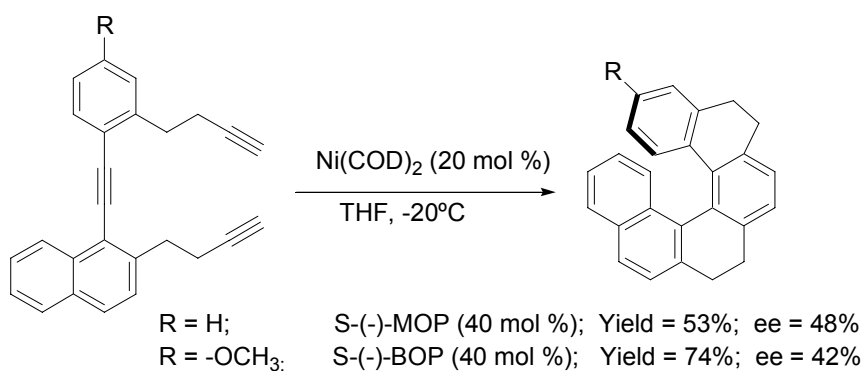
Scheme 1.33. Enantioselective cycloisomerization catalyzed by iridium.

The synthesis of tetralin lactones from the corresponding triynes using nickel(0) catalyst was described by Smith et al.⁶⁹ (**Scheme 1.34**).



Scheme 1.34. Synthesis of tetralin lactones by nickel(0)-catalyzed cycloisomerization reaction.

Stará and Satrý et al.^{53b,d} also reported the asymmetric synthesis of helicene in the presence of Ni(COD)₂ catalyst using different chiral monophosphine ligands (**Scheme 1.35**).



Scheme 1.35. Enantioselective cycloisomerization catalyzed by nickel.

⁶⁸ Shibata, T.; Tsuchikama, K.; Otsuka, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 614.

⁶⁹ Bhatarah, P.; Smith, E.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2163.

1.3.3.6 Cycloisomerization of macrocyclic triynes

As has previously been commented, completely intramolecular alkyne cycloisomerization is a good method to obtain polycyclic benzenes and a wide variety of papers have been published about this reaction. However, nowhere in the literature is a single remarkable transition-metal-catalyzed cycloisomerization reaction of a macrocyclic triyne to be found. In a 1977 review of the cobalt-catalyzed cyclooligomerization of acetylenes by Vollhardt the broad possibilities of this method were clearly suggested.^{43j} The same author's group synthesized 1,5,9-cyclododecatriyne (**Figure 1.20**), which turned out to be inert to light, pressure, acid, and transition-metal catalysts such as $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. The inability of macrocyclic triyne to close on exposure to $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ was postulated by the author as being the result of strain.

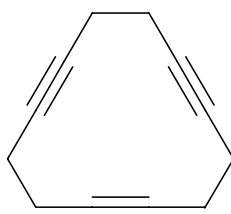
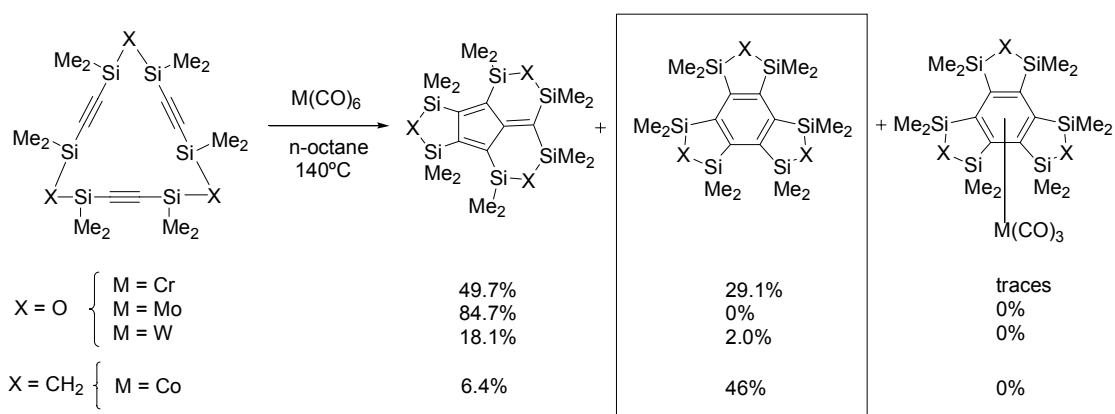


Figure 1.20. Structure of 1,5,9-cyclododecatriyne.

Sakurai et al.⁷⁰ have made the only report of an intramolecular cycloisomerization of an azamacrocyclic triyne. The intramolecular cyclization of 15-membered macrocyclic polyacetylenes tethered by disiloxane ($-\text{SiMe}_2-\text{O}-\text{SiMe}_2-$) or disilalkylene ($-\text{SiMe}_2-\text{CH}_2-\text{SiMe}_2-$) bridges was studied with several transition metals. The results show that only low yields of the corresponding benzene derivative was obtained and this was mixed with other isomers (**Scheme 1.36**).



Scheme 1.36. Cycloisomerization reactions of silamacrocycles.

⁷⁰ (a) Sakurai, H.; Nakadaira, Y.; Hosomi, A.; Eriyama, Y.; Hirama, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8315. (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 327. (c) Ebata, K.; Matsuo, T.; Inoue, T.; Otsuka, Y.; Kabuto, C.; Sekiguchi, A.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1996**, 1053.

2 OBJECTIVES

2. OBJECTIVES

Taking into account the precedents which have been outlined in Chapter 1, the following objectives were established for this thesis:

2.1 Preparation of new nitrogen-containing polyunsaturated macrocycles

The synthesis and properties of macrocyclic compounds are important areas of investigation in supramolecular chemistry. Synthetic approaches to making these compounds usually have the disadvantages of low yields, polymer formation during the macrocyclization step, the need for considerably dilution, and the use of the template effect. As has been said in the *Introduction*, nitrogen-containing cycloalkynes, especially with the amine functionality in the propargylic position, are uncommon and no clearly efficient synthetic route has been published. Furthermore, the novel properties and potential applications of macrocycles with rigid unsaturated hydrocarbon backbones have attracted great interest in recent years.

Hence, the first objective was to find an efficient and simple method of synthesis of a new family of polyunsaturated 15-, 20-, and 25-membered azamacrocycles containing double and triple bonds in their structure (**Figure 2.1**). Different arenesulfonamides were introduced to vary the properties of these macrocycles.

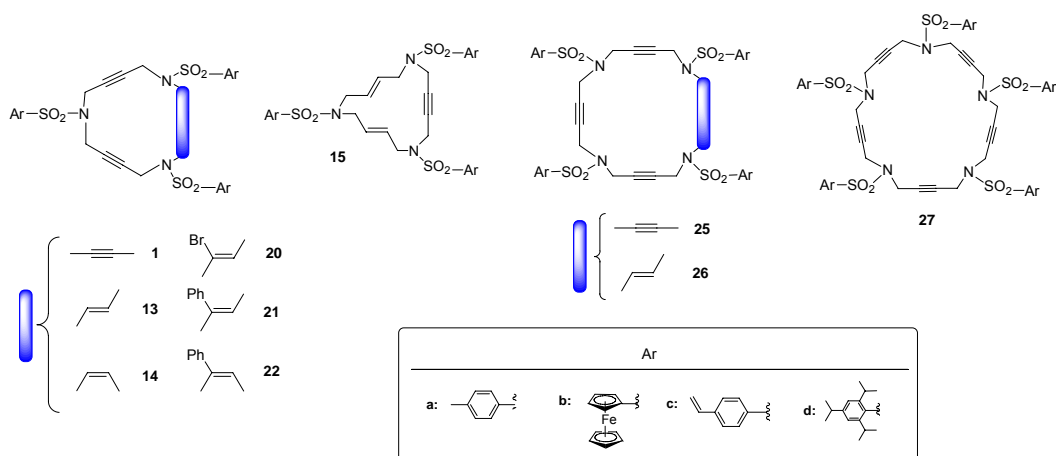


Figure 2.1. Structure of the polyunsaturated azamacrocycles.

2.2 Studies of the complexation of 15-membered macrocycles with palladium(0). Structural analysis of the resulting palladium(0) complexes.

A complete structural analysis of triolefinic palladium(0) complexes has been performed, as has previously been stated. These compounds exhibit peculiar spectroscopic behaviour intimately linked to the stereochemical complexity of the complex which is derived from the different isomers formed by the complexation of the metal to either of the two faces of the three olefins involved.

2. Objectives

Palladium alkyne complexes have received considerable attention as intermediates in a variety of alkyne oligomerizations. However, few alkyne complexes have been isolated and characterized. Even more scarce are palladium complexes that are simultaneously stabilized by alkenes and alkynes.

Therefore, the second objective consisted in synthesizing different 15-membered triacetylenic palladium(0) complexes (of type **32**), diacetylene/monolefinic palladium(0) complexes (of type **33** and **34**), and monoacetylene/diolefinic palladium(0) complexes (of type **35**)

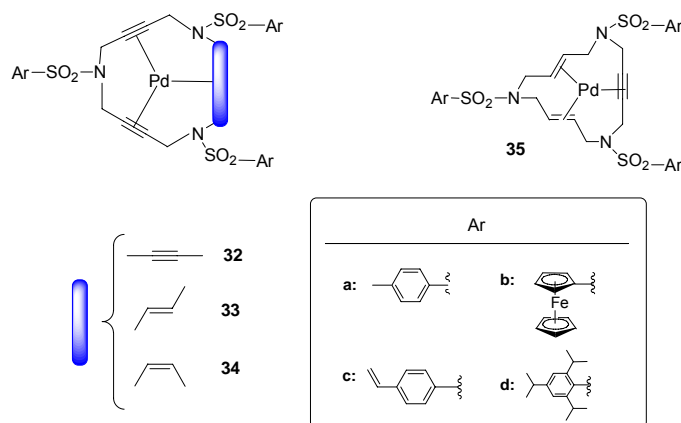


Figure 2.2. Macrocyclic palladium(0) complexes.

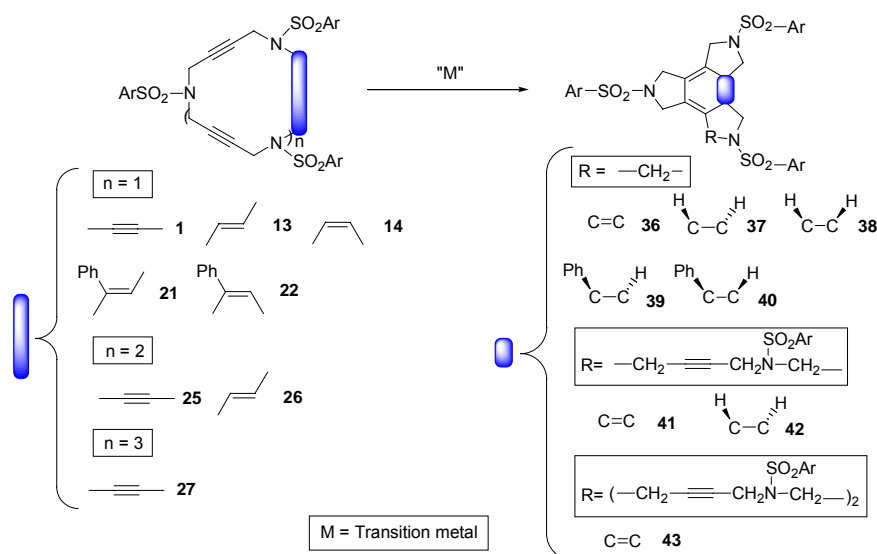
After the synthesis of these palladium(0) complexes, our third objective was to perform a complete structural study by means of NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis.

2.3 Studies of the reactivity of nitrogen-containing polyunsaturated macrocycles

2.3.1 Cycloisomerization reactions

[2 + 2 + 2] Cycloisomerization reactions of acetylenes catalyzed by transition metal complexes are an attractive and interesting tool for the synthesis of a variety of polysubstituted benzene derivatives in a very easy one-pot process. Many transition metal complexes have been reported to be efficient catalysts for these transformations. However, only one example of cycloisomerization of cyclotriynes into tricyclic benzene derivatives in low yields has been reported.

Hence, the fourth objective consisted in studying this kind of reactions with 15-, 20-, and 25-membered macrocycles using different transition metals (**Scheme 2.1**).



Scheme 2.1. Cycloisomerization reactions of polyunsaturated azamacrocycles.

2.3.2 Functionalization of azamacrocycles

The fifth objective consisted in functionalizing bromoenediynes macrocycles **20** (Figure 2.1) using a Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction or Grignard reagents. The alkyne functionalization of macrocycles **1** and **15** (Figure 2.1) by hydroarylation reactions was also studied.

2.4 Studies of the mechanism of cycloisomerization reaction

Of the different mechanisms that have been postulated to explain the cyclotrimerization reaction, the most widely accepted is that a metallacycle intermediate is involved.

ElectroSpray Ionization-Mass Spectrometry (ESI-MS), which has been used to study reaction mechanisms, was chosen to further out sixth objective of studying the cyclotrimerization reaction mechanism and identifying the different species involved.

3 RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1 Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats

3.1.1 Síntesi de macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres de tipus 1

En primer lloc ens vam proposar dur a terme la síntesi de macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres de tipus 1, contenint diferents unitats aríliques. En concret ens vam plantejar preparar els macrocicles **1aaa**, **1aab**, **1abc** (**Figura 3.1**) que es caracteritzen per contenir 3 unitats aríliques iguals (**1aaa**), dues d'iguals i una de diferent (**1aab**) i tres de diferents (**1abc**).

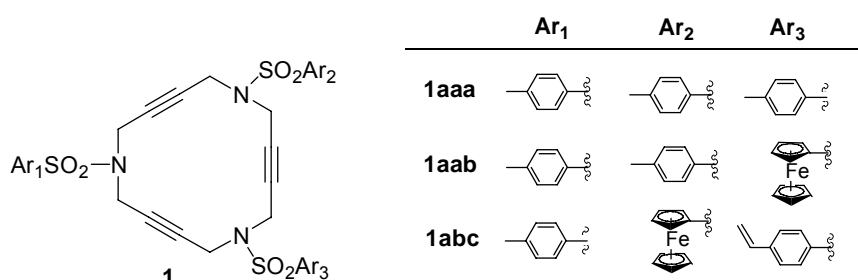
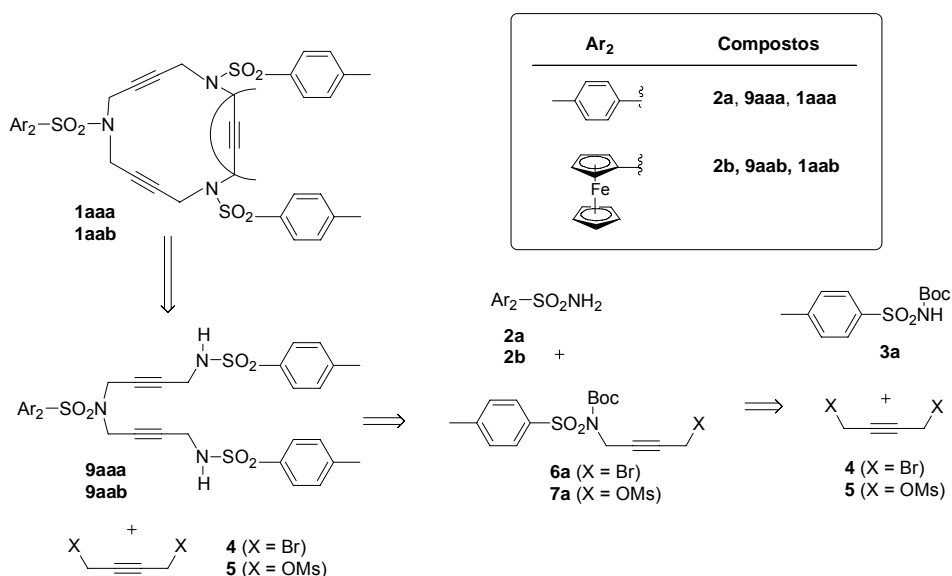


Figura 3.1. Macrocicles objectiu de tipus 1.

Es van escollir les tres unitats aríliques que es mostren a la **Figura 3.1** perquè ja havien estat introduïdes amb èxit en els macrocicles triolefínics i se'n coneixien les seves propietats. En concret, es va emprar la 4-metilfenilsulfonamida per tal de donar cristal·linitat als diferents macrocicles i així poder obtenir cristalls adequats per a la difracció de raigs-X. També es va escollir la ferrocenilsulfonamida que a part de donar coloració taronja als compostos, ja s'havia introduït eficaçment en els macrocicles triolefínics per propòsits electroquímics.

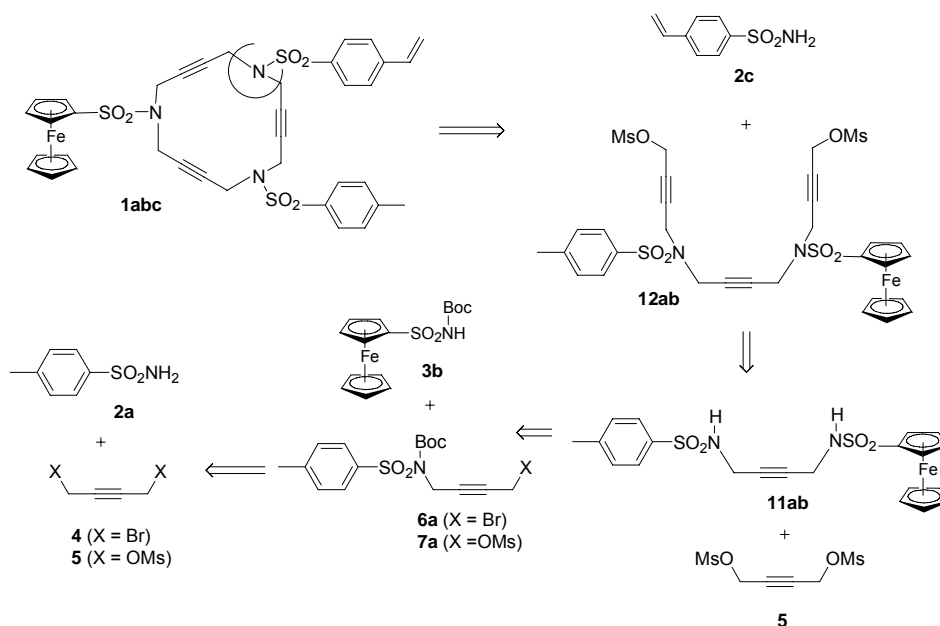
Tal com s'ha comentat a la introducció, els macrocicles nitrogenats triolefínics de 15 membres es poden sintetitzar mitjançant diferents vies sintètiques (veure **Scheme 1.2** del capítol d'*Introducció*), l'eficàcia i el rendiment de les quals està relacionada amb la naturalesa dels grups aril escollits.¹⁰ Per la preparació dels anàlegs triacetilènics es van seguir les mateixes desconnexions. Així doncs, pels macrocicles **1aaa** i **1aab** es va escollir com a millor camí de preparació el que es mostra de forma retrosintètica a l'**Esquema 3.1**.



Esquema 3.1. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **1aaa** i **1aab**.

Aquesta via sintètica consisteix en la preparació dels derivats **9** que ja contenen les 3 unitats aríliques i dues cadenes acetilèniques. Els compostos **9** provenen de la doble alquilació de l'arilsulfonamida **2** amb el derivat electrofílic N-Boc protegit **6a** o **7a**, amb una relació estequiomètrica de 1 a 2. Els compostos **6a** i **7a** poden provenir de la reacció de la 4-metilfenilsulfonamida N-Boc protegida **3a** amb un excés d'un dels derivats bifuncionals **4** o **5**. En el cas d'emprar la sulfonamida **2a**, el compost **9** conté tres unitats aríliques iguals i en el cas de partir d'una sulfonamida diferent, tal com la ferrocenilsulfonamida **2b**, el derivat **9** conté una sulfonamida diferent a les altres dues. El pas final de la síntesi consisteix en la ciclació dels compostos **9** amb un equivalent del butí **4** o **5** corresponent.

Per tal de preparar macrocicles amb 3 unitats aríliques diferents, com és el cas de **1abc**, va caldre una altra desconexió retrosintètica, la qual es mostra a l'**Esquema 3.2**.



Esquema 3.2. Anàlisi retrosintètica del macrocicle **1abc**.

Aquesta ruta sintètica consisteix en l'obtenció del compost **12ab**, el qual conté dues unitats ariliques diferents i tres cadenes acetilèniques. Aquest derivat **12ab** prové de la doble alquilació de la bis-sulfonamida **11ab** amb 2 equivalents de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**. El producte **11ab** s'obté mitjançant l'alquilació de la sulfonamida N-Boc protegida **3b** amb els derivats **6a** o **7a**, la preparació dels quals ja s'ha comentat anteriorment. La ciclació del compost **12ab** té lloc mitjançant la reacció amb una tercera arilsulfonamida diferent, en concret la 4-vinilfenilsulfonamida **2c**.

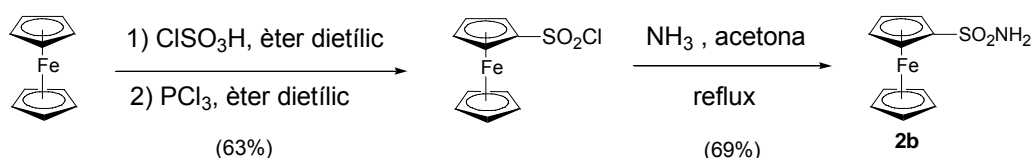
3.1.1.1 Preparació de les arilsulfonamides de partida **2b** i **2c**

La ferrocenilsulfonamida, **2b**, i la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**, no són productes assequibles comercialment i per tant va ser necessària la seva preparació. La ferrocenilsulfonamida, **2b**, es va preparar seguint el mètode descrit a la literatura el qual va consistir en dues etapes que es mostren a l'**Esquema 3.3**. En un primer pas de reacció, el ferrocè es va tractar amb àcid clorosulfònic en el si d'èter dietílic amb un posterior tractament amb triclorur de fòsfor per donar el clorur de ferrocenilsulfonil amb un 63 % de rendiment.⁷¹ En una segona etapa, es va dur a terme el tractament del clorur de ferrocenilsulfonil amb amoníac en el si d'acetona a reflux per obtenir la ferrocenilsulfonamida, **2b**, amb un 69 % de rendiment.⁷²

⁷¹ Slocum, D.-W.; Achermann, W. *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1982**, *12*, 397.

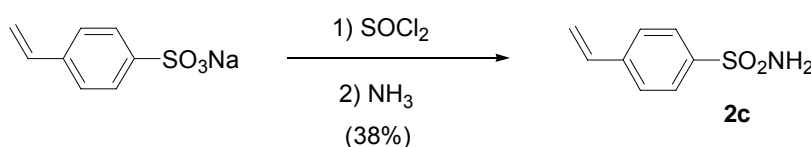
⁷² Knox, G.-R.; Pauson, P.-L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 692.

3. Resultats i discussió



Esquema 3.3. Obtenció de la ferrocenilsulfonamida, **2b**.

La 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**, també es va preparar seguint un mètode descrit a la literatura^{10a} (**Esquema 3.4**). En primer lloc es va fer reaccionar el 4-vinilfenilsulfonat sòdic comercial amb clorur de tionil per tal d'obtenir el clorur de 4-vinilfenilsulfonil que, sense aïllar-lo, es va tractar amb amoníac concentrat per donar la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**, amb un rendiment global de dos passos del 38%.

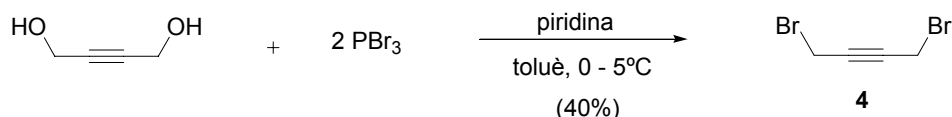


Esquema 3.4. Obtenció de la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**.

3.1.1.2 Preparació dels derivats acetilènics de partida 4 i 5

Els agents alquilants d'estructura general X-CH₂-C≡C-CH₂-X, tals com el 1,4-dibromo-2-butí, **4**, i el 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, tampoc són productes comercials i es van haver de preparar.

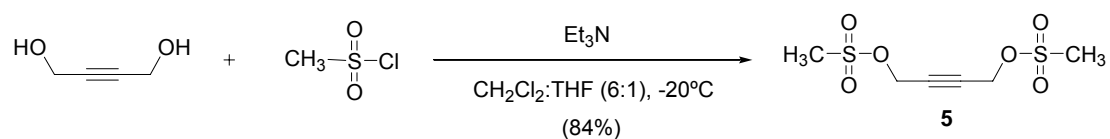
A la literatura es troba descrita la preparació del 1,4-dibromo-2-butí, **4**,⁷³ la qual es basa en tractar el 2-butin-1,4-diol amb dos equivalents de PBr₃ en el si de toluè a 0°C. En aquesta reacció es genera àcid bromhídric que s'addiciona al triple enllaç del producte de reacció **4**, donant quantitats considerables del producte tribromat, 1,3,4-tribromo-2-butè. Per tal d'evitar la formació d'aquest producte secundari, vam modificar el mètode de síntesi afegint piridina en el medi, amb la finalitat de neutralitzar l'àcid bromhídric format. D'aquesta manera es va evitar la formació del compost tribromat i es va obtenir el 1,4-dibromo-2-butí, **4**, amb un 40% de rendiment (**Esquema 3.5**).



Esquema 3.5. Preparació del 1,4-dibromo-2-butí, **4**.

⁷³ Johnson, A. W. *J. Chem. Soc.* **1946**, 1009.

En el cas del 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí⁷⁴, **5**, es va fer reaccionar el 2-butin-1,4-diol amb clorur de metansulfonil, trietilamina com a base, en el si d'una mescla de CH₂Cl₂ i THF a menys 20 °C, obtenint-se el derivat **5** amb un 84 % de rendiment (**Esquema 3.6**).



Esquema 3.6. Preparació del 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**.

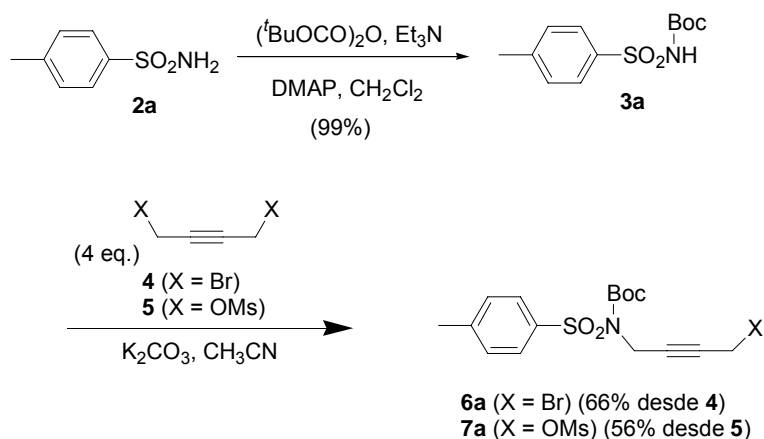
3.1.1.3 Preparació dels intermedis comuns 6a i 7a

Tal com s'observa als **Esquema 3.1** i **Esquema 3.2**, els intermedis **6a** i **7a** són comuns a la síntesi dels tres macrocicles **1aaa**, **1aab** i **1abc**. La seva preparació es mostra a l'**Esquema 3.7**.

La síntesi es va iniciar amb la protecció de la 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, amb el grup *tert*-butiloxicarbonil, seguint les condicions descrites a la bibliografia per a aquest compost⁷⁵, que són lleuger excés de di-*tert*-butiloxicarbonat, trietilamina com a base i *N,N*-dimetilaminopiridina en quantitat catalítica en el si de clorur de metilè. Aquesta protecció ens va servir per, en el següent pas, poder obtenir exclusivament la monoalquilació de la *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**. L'alquilació de **3a** es va realitzar mitjançant el tractament amb un excés de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, amb carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux. En aquesta reacció calia treballar amb un excés de 1,4-dibromo-2-butí (4 eq.) per evitar que una molècula d'aquest compost bifuncional reaccionés amb dues molècules de sulfonamida (una per cada extrem). En les condicions descrites es va aconseguir aïllar la *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**, amb un 66% de rendiment. En aquest darrer pas també es va provar la reacció amb un excés de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, ja que així evitàvem l'ús de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, que és un producte lacrimogen i molt irritant. D'aquesta manera es va obtenir el compost **7a** amb un 56% de rendiment.

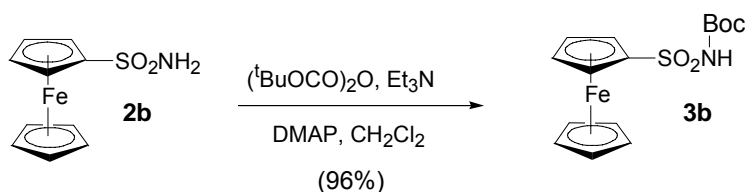
⁷⁴ Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1925.

⁷⁵ Neustadt, B.-R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 379.

Esquema 3.7. Preparació dels intermedis comuns **6a** i **7a**.

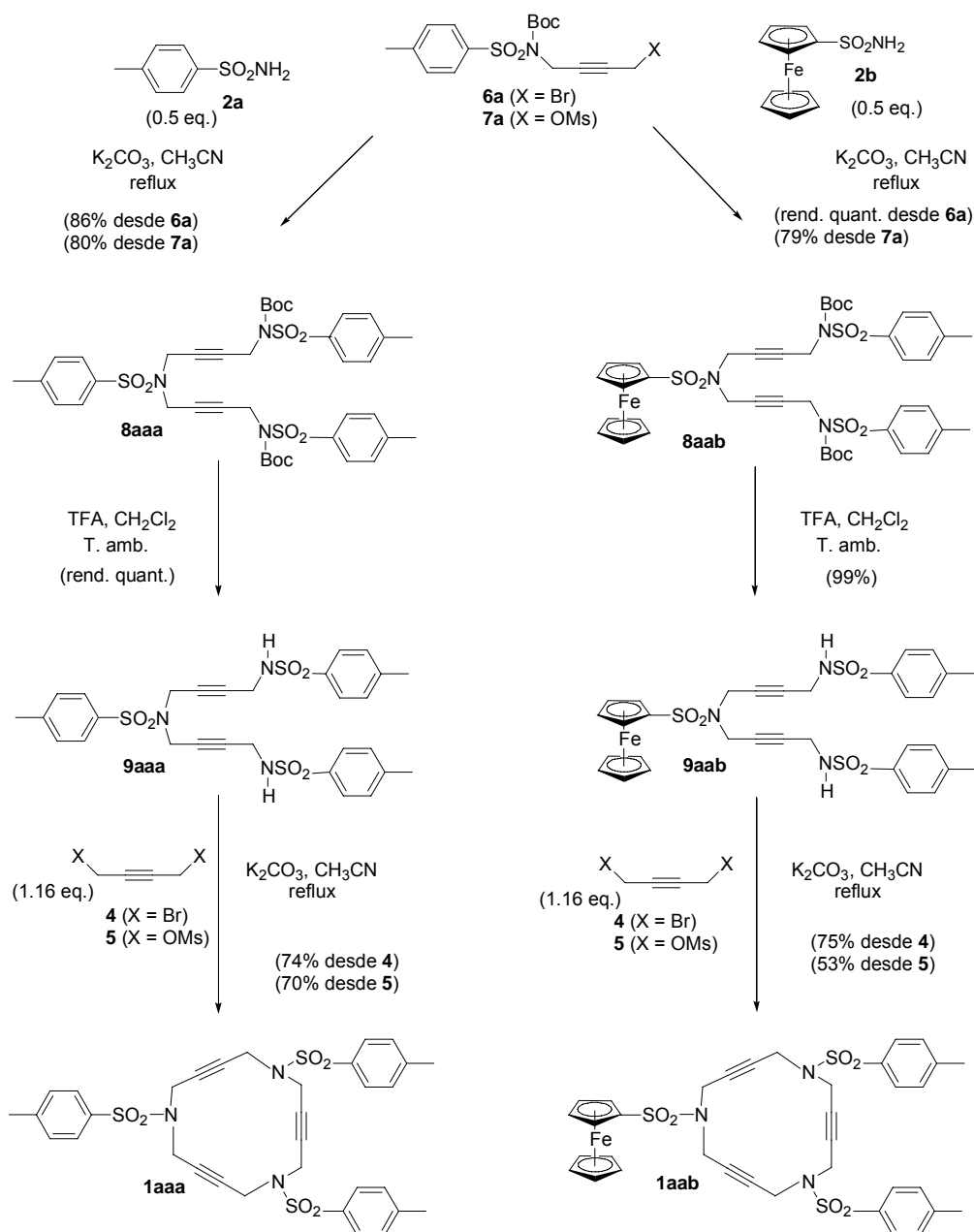
3.1.1.4 Preparació de l'intermedi **3b**

Per a la síntesi del macrocicle **1abc** va caldre protegir la ferrocenilsulfonamida, **2b**, amb el grup *tert*-butiloxicarbonil. La protecció es va dur a terme segons les condicions descrites a la bibliografia per altres sulfonamides⁷⁵ obtenint-se la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil) ferrocenilsulfonamida, **3b**, amb un 96% de rendiment (**Esquema 3.8**).

Esquema 3.8. Obtenció de la ferrocenilsulfonamida Boc-protegida **3b**.

3.1.1.5 Síntesi dels macrocicles **1aaa** i **1aab**

La preparació dels macrocicles **1aaa** i **1aab** es va dur a terme segons es detalla a l'**Esquema 3.9**.



Esquema 3.9. Esquema sintètic dels macrocicles **1aaa** i **1aab**.

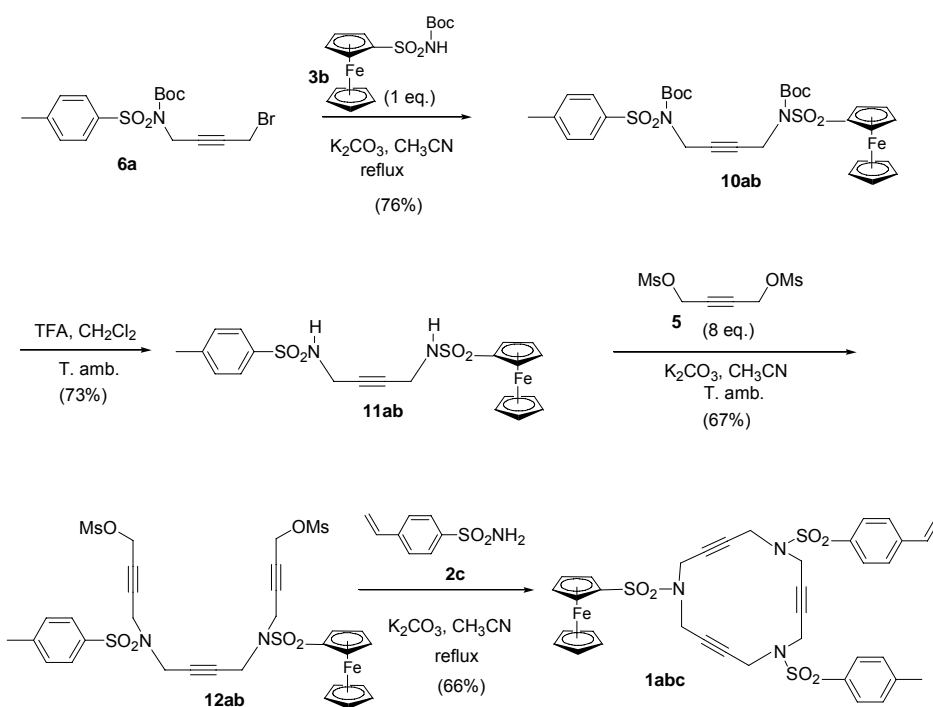
La síntesi del macrocicle **1aaa** es va iniciar fent reaccionar el compost **6a** o **7a** amb mig equivalent de la 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, emprant carbonat potàssic com a base i en el si d'acetonitril a reflux, per obtenir l'intermedi **8aaa** amb un 86% de rendiment quan es va partir de **6a** i un 80% de rendiment quan es va fer a partir de **7a**. El següent pas de reacció va consistir en l'eliminació dels grups *tert*-butiloxicarbonil del compost **8aaa** amb àcid trifluoroacètic i clorur de metilè a temperatura ambient per donar el derivat **9aaa** amb un rendiment quantitatiu. El tancament del macrocicle es va portar a terme per tractament de **9aaa** amb un lleuger excés de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, o 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, carbonat potàssic com a base i acetonitril a reflux. El macrocicle **1aaa** es va obtenir amb un 74% de rendiment utilitzant el reactiu **4** i un 70% de rendiment partint de **5**.

3. Resultats i discussió

Si ens fixem en l'**Esquema 3.9**, la síntesi del macrocicle **1aab** només es diferencia en un punt de la síntesi del macrocicle **1aaa**, que és el primer pas de reacció. En el cas del macrocicle **1aab**, és en aquest primer pas on s'introdueix la unitat arílica diferent, que en el nostre cas és la del ferrocè. Així doncs, es van fer reaccionar els compostos **6a** i **7a** amb la ferrocenilsulfonamida, **2b**, per obtenir el producte **8aab** amb un rendiment quantitatiu quan es va partir de **6a** i un 79% de rendiment quan es va emprar **7a**. En aquest punt, **8aab** ja consta de dues unitats aríliques iguals i una diferent. Els passos de desprotecció i formació del macrocicle es van portar a terme seguint la mateixa metodologia que pel cas anterior. Així el macrocicle **1aab** es va obtenir amb un 75% de rendiment quan es va partir de **4** i un 53% de rendiment quan es va utilitzar el compost **5**.

3.1.1.6 Síntesi del macrocicle **1abc**

Per la síntesi del macrocicle amb tres unitats aríliques diferents, **1abc**, el camí sintètic es va modificar respecte a les vies anteriors i és el representat a l'**Esquema 3.10**.



Esquema 3.10. Esquema sintètic del macrocicle **1abc**.

La síntesi del macrocicle **1abc** es va iniciar fent reaccionar el compost **6a** amb un equivalent de la ferrocenilsulfonamida Boc-protégida **3b** emprant carbonat potàssic com a base i en el si d'acetonitril a reflux. Es va obtenir l'intermedi **10ab** amb un 76% de rendiment. El següent pas de reacció va consistir en l'eliminació dels grups *tert*-butiloxicarbonil del compost **10ab** amb àcid trifluoroacètic i clorur de metilè a temperatura ambient per donar la bis-sulfonamida **11ab** amb un 73% de rendiment. A continuació es va fer reaccionar el compost **11ab** amb un excés de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, per donar el derivat **12ab**. La reacció de ciclació es va

portar a terme fent reaccionar el compost **12ab** amb 1 equivalent de la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**, obtenint-se el macrocicle **1abc** amb un 66% de rendiment.

3.1.1.7 Estudi estructural dels macrocicles de tipus 1

Els macrocicles de tipus **1** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Els tres macrocicles es van analitzar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) donant en tots els casos els *clusters* corresponents al pic molecular (**Taula 3.1**). Es pot observar que el macrocicle **1abc**, que conté una unitat de ferrocè a la seva estructura, genera ions de tipus $[M]^+$. Això és degut a que el mateix capil·lar metàl·lic de l'*electrospray* actua d'elèctrode en una reacció redox provocant la ionització per oxidació de substrats rics en electrons, com és el cas concret del ferrocè. També és habitual que aquests processos d'oxidació coexisteixin amb els processos de protonació donant lloc a mescles dels pics $[M]^+$ i $[M + H]^+$. Aquest fenomen el veurem també més endavant a altres compostos que contenen ferrocè a la seva estructura.

Taula 3.1. Dades espectroscòpiques dels macrocicles de tipus 1.

Macrocicle	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)	¹³ C-RMN δ (ppm)	
		-CH ₂ -	-CH ₂ -	-C≡C-
1aaa	664 $[M + H]^+$	3.96 (12H)	37.6	78.9
	681 $[M + NH_4]^+$			
	686 $[M + Na]^+$			
	702 $[M + K]^+$			
1aab	758 $[M + H]^+$	3.73 (4H)	38.2	79.4
	775 $[M + NH_4]^+$	3.88 (8H)	38.8	79.5
	780 $[M + Na]^+$			79.7
	796 $[M + K]^+$			
1abc	769 $[M]^+$	3.72 (4H)	38.1	79.3
	792 $[M + Na]^+$	3.87 (4H)	38.2	79.4
	808 $[M + K]^+$	38.4	79.5	
		38.5	79.7	
		38.6	79.8	
		38.7	79.9	

Degut a l'elevada simetria del macrocicle **1aaa**, el qual presenta tres plans de simetria i un eix C₃, els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni són molt senzills. En el cas de l'espectre de ¹H-RMN, els dotze protons metilènics de l'anell apareixen a δ ~ 3.96 ppm

3. Resultats i discussió

en forma de singlet i en l'espectre de ^{13}C -RMN, els mateixos sis carbonis metilènics donen un únic senyal a $\delta \sim 37.6$ ppm. Els sis carbonis acetilènics donen també un únic senyal a $\delta \sim 78.9$ ppm (**Taula 3.1**).

Les diferents unitats aríliques en els macrocicles **1aab** i **1abc** trenquen l'elevada simetria de l'anell provocant el desdoblament dels dotze protons metilènics en varies absorcions amples entre $\delta \sim 3.7$ i 3.9 ppm. Aquest fet també es reflexa en els espectres de ^{13}C -RMN, en els quals el macrocicle **1aab**, que presenta només un pla de simetria i un eix C_2 , dóna dos senyals a $\delta \sim 38.2$ i 38.8 ppm pels sis carbonis metilènics i el macrocicle **1abc**, sense cap element de simetria, en dóna sis de diferents al voltant de 38 ppm, una per cada carboni metilènic. També, en el macrocicle **1aab** s'observen tres senyals diferents pels carbonis acetilènics entre $\delta \sim 79.4$ i 79.7 ppm, mentre que pel macrocicle **1abc** s'observen sis senyals entre $\delta \sim 79.3$ i 79.9 ppm degut a que els sis carbonis acetilènics són tots diferents (**Taula 3.1**).

Els espectres de ressonància magnètica nuclear dels macrocicles **1aab** i **1abc** també es caracteritzen pels senyals típics de la unitat de ferrocè. En els espectres de ^1H -RMN, els protons dels dos anells de ciclopentadienil donen un singlet a $\delta \sim 4.40$ ppm corresponent a 7 protons i un triplet a $\delta \sim 4.55$ ppm corresponent als 2 protons en posició *orto* respecte el grup SO_2 . Per altra banda en els espectres de ^{13}C -RMN s'observen quatre senyals dels carbonis del ferrocè entre $\delta \sim 68$ i 86 ppm.

L'estructura del macrocicle **1aaa** també es va poder determinar mitjançant anàlisi de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió de pentà en una solució del macrocicle en clorur de metilè. El diagrama Ortep d'aquest compost es mostra a la **Figura 3.2**.

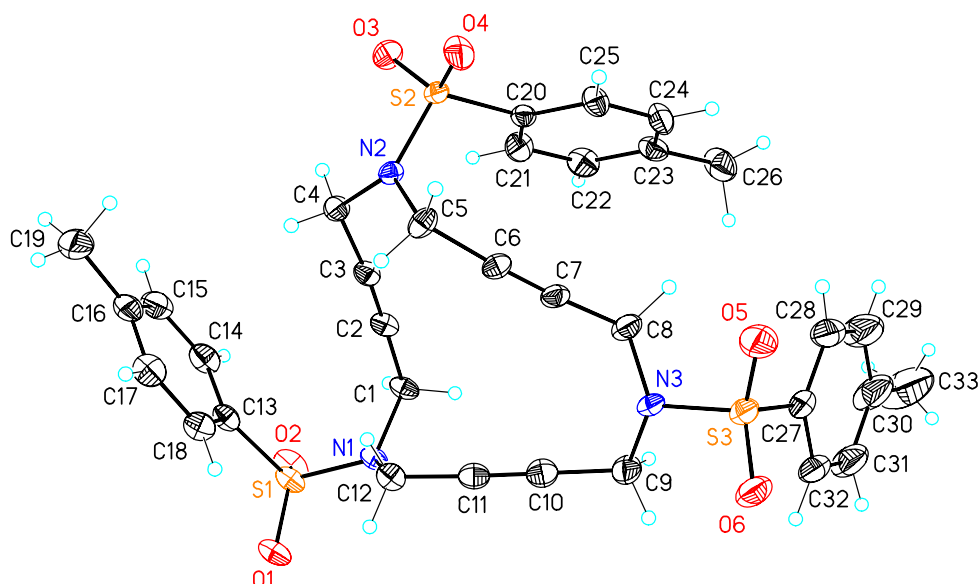


Figura 3.2. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del macrocicle **1aaa**.

Es pot veure a la figura com la molècula mostra una estructura desordenada, on els tres triples enllaços lineals es troben col·locats en diferents plans a l'espai. Els àtoms de nitrogen es troben

desplaçats respecte la linealitat que formen els triples enllaços fent que els tres substituents (4-metilfenil)sulfonyl s'orientin en diferents direccions.

3.1.2 *Obtenció de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dobles i triples enllaços de tipus 13, 14 i 15*

Un cop optimitzats els camins de preparació dels azamacrocicles triacetilènics de 15 membres de tipus **1**, ens vam proposar estendre la metodologia a la síntesi de nous macrocicles nitrogenats amb dobles i triples enllaços a la seva estructura com els que es mostren a la **Figura 3.3**. Podem veure que els macrocicles **13** i **14** contenen dos triples enllaços i un doble enllaç d'estereoquímica *trans* i *cis* respectivament, i el macrocicle **15** conté un triple enllaç i dos dobles enllaços d'estereoquímica *trans*. En aquest cas, els macrocicles **13**, **14** i **15** contenen tres unitats aríliques iguals. Com a sulfonamides de partida es van emprar la 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, per tal de conferir cristallinitat en els macrocicles i la 2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, **2d**, per tal d'augmentar la seva solubilitat en els dissolvents orgànics més comuns.

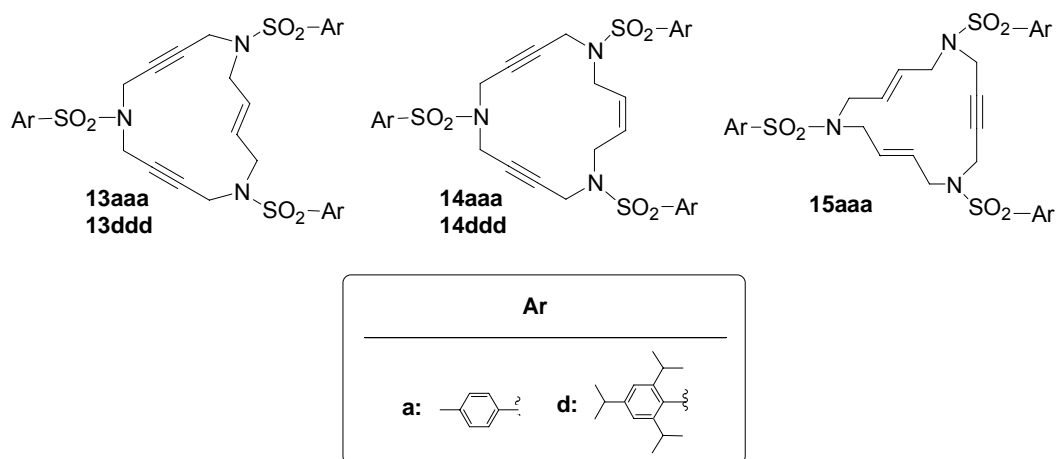
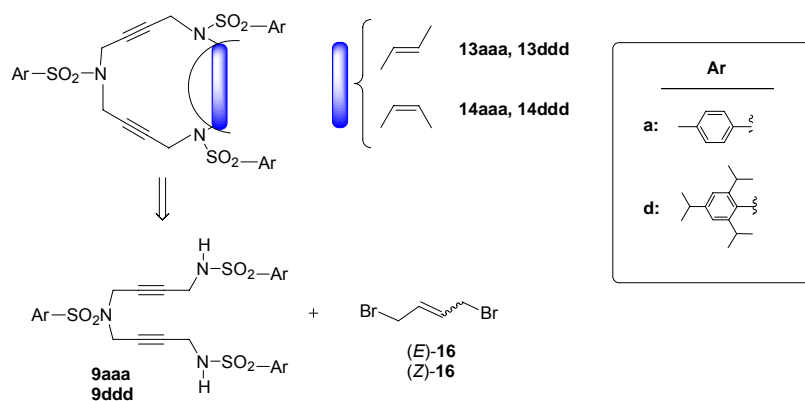


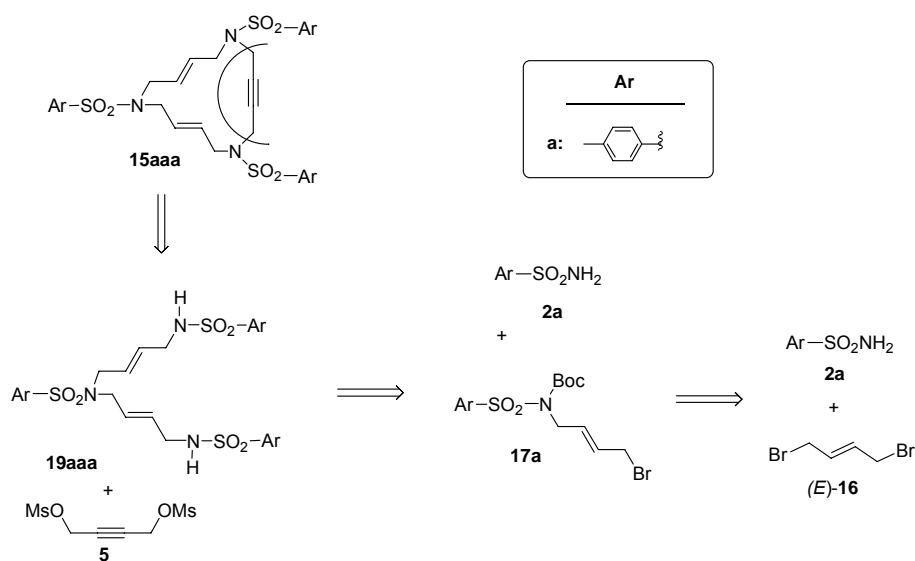
Figura 3.3. Macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dobles i triples enllaços.

Els macrocicles **13** i **14** es podrien preparar a partir de la mateixa ruta sintètica que els macrocicles triacetilènics **1aaa** i **1aab** (**Esquema 3.1**), però emprant, en el pas final de ciclació, un agent al·lilant olefínic de diferent estereoquímica *trans* o *cis*. D'aquesta manera s'obtidrien azamacrocicles de 15 baules amb dos triples enllaços i un doble enllaç. L'anàlisi retrosintètica per aquests compostos, fent ús de l'intermedi **9** prèviament preparat (**Esquema 3.9**), és la que es mostra a l'**Esquema 3.11**.



Esquema 3.11. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **13** i **14**.

La ruta sintètica pel macrocicle **15** segueix el mateix esquema que pels macrocicles anteriorment sintetitzats però invertint l'ordre d'introducció de les dues cadenes insaturades. Així doncs, es parteix del derivat olefinic, (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, en els primers passos de síntesi i es cicla amb el derivat acetilènic corresponent. D'aquesta manera es poden obtenir macrocicles amb dos dobles enllaços i un triple enllaç. L'anàlisi retrosintètica per aquests compostos és la que es mostra a l'**Esquema 3.12**.



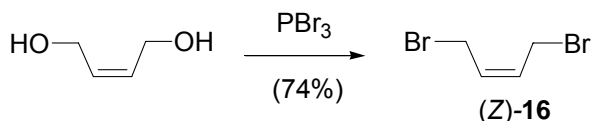
Esquema 3.12. Anàlisi retrosintètica del macrocicle **15**.

3.1.2.1 Preparació del derivat olefinic de partida (*Z*)-16

L'agent alquilant dibromat (*Z*)-16, que a diferència de l'isòmer *trans* no és assequible comercialment, es va preparar segons un mètode descrit a la literatura⁷⁶. Es va tractar el compost comercial (*Z*)-2-buten-1,4-diol amb excés de tribromur de fòsfor en absència de

⁷⁶ Feigenbaum, A; Lehn, J-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1, 198.

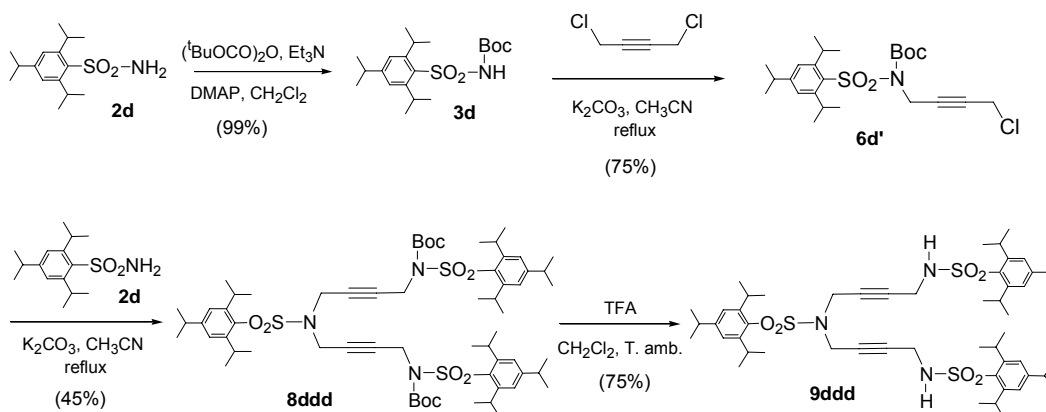
dissolvent per obtenir el compost desitjat (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-**16**, amb un 74% de rendiment (**Esquema 3.13**).



Esquema 3.13. Preparació del derivat dibromat olefínic (Z)-**16**.

3.1.2.2 Preparació de l'intermedi **9ddd**

La preparació del compost **9ddd** la va dur a terme un altre membre del grup⁷⁷ i es va preparar seguint la ruta sintètica optimitzada per l'obtenció d'aquest tipus de compostos i que ja ha estat comentada anteriorment (**Esquema 3.9**). Els diferents passos de reacció per la síntesi de **9ddd** es mostren a l'**Esquema 3.14**. En aquest cas s'observa com en el segon pas de síntesi es va emprar un tercer agent alquilant, en concret el 1,4-dicloro-2-butí, producte assequible comercialment, per tal d'evitar l'efecte irritant del 1,4-dibromo-2-butí, **4**, i la preparació del 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, emprats anteriorment. Malgrat tot, la utilització del 1,4-dicloro-2-butí no va millorar els resultats donant lloc a la formació de més subproductes.



Esquema 3.14. Preparació de l'intermedi **9ddd**.

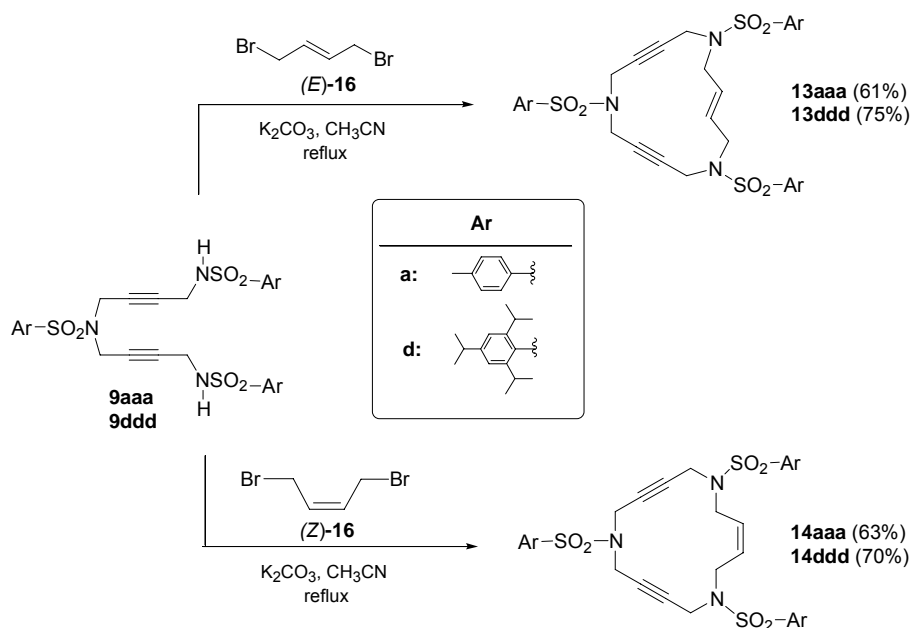
3.1.2.3 Síntesi dels macrocicles **13** i **14**

Per a la preparació d'aquests macrocicles (**Esquema 3.15**), únicament va caldre ciclar els corresponents derivats **9** prèviament sintetitzats, amb els dibromurs olefínics *trans* i *cis* respectivament. Per l'obtenció dels macrocicles **13** es va fer reaccionar el derivat **9aaa** o **9ddd** amb l'olefina (E)-**16**, carbonat potàssic com a base en acetonitril a reflux, obtenint-se els macrocicles **13aaa** i **13ddd** amb rendiments del 61% i 75% respectivament. Es van emprar les

⁷⁷ González, I. Treball de Recerca, Universitat de Girona, Girona, 2005.

3. Resultats i discussió

mateixes condicions per la ciclació de **9aaa** i **9ddd** amb el dibromat olefínic (*Z*)-**16**, obtenint-se els macrocicles **14aaa** i **14ddd** amb un 63% i 70% de rendiment, respectivament.



Esquema 3.15. Preparació dels macrocicles **13aaa**, **13ddd**, **14aaa** i **14ddd**.

3.1.2.4 Estudi estructural dels macrocicles 13 i 14

Els macrocicles **13** i **14** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la resonància magnètica nuclear de protó i carboni.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) s'observen per tots quatre macrocicles els pics corresponents a l'ió $[M+H]^+$ (Taula 3.2).

Els macrocicles **13** i **14** tenen els tres substituents arílics de la sulfonamida iguals conferint-els-hi una elevada simetria. Els macrocicles **13** presenten un eix de simetria C_2 i els macrocicles **14** presenten un pla de simetria. Així doncs, a l'espectre de 1H -RMN els dotze protons metilènics de l'anell es divideixen en tres senyals de quatre protons cadascun a δ entre 3.58 – 4.07 ppm, un en forma d'absorció ample corresponent als protons que es troben al costat del doble enllaç, el qual apareix a $\delta \sim 3.61$ i 3.89 ppm pels macrocicles **13** i a $\delta \sim 3.58$ i 3.93 ppm pels macrocicles **14**, i els altres dos senyals en forma de singlet. Per altra banda, els protons olefínics apareixen en forma de triplet a $\delta \sim 5.30$ – 6.00 ppm (Taula 3.2).

A l'espectre de ^{13}C -RMN s'observen tres senyals corresponents als sis carbonis metilènics. Els quatre carbonis acetilènics donen dos senyals a δ entre 79.0 i 81.0 ppm i els dos carbonis olefínics donen un únic senyal a $\delta \sim 130$ ppm (Taula 3.2).

Taula 3.2. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **13** i **14**.

Macrocicle	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH ₂ -	-CH=CH-	-CH ₂ -	-C≡C-	-C=C-
13aaa	666 [M + H] ⁺ 683 [M + NH ₄] ⁺	3.61 (4H)	5.34-5.45 (2H)	36.8	79.0 79.2	129.7
		3.81 (4H)		37.7		
		3.94 (4H)		49.3		
13ddd	1002 [M + H] ⁺	3.89 (4H)	6.01 (2H)	36.8	79.9 80.7	130.8
		4.01 (4H)		37.7		
		4.04 (4H)		49.3		
14aaa	666 [M + H] ⁺ 683 [M + NH ₄] ⁺	3.58 (4H)	5.46 (2H)	36.6	79.3 80.0	130.2
		3.77 (4H)		38.7		
		3.89 (4H)		43.1		
14ddd	1002 [M + H] ⁺ 1019 [M + NH ₄] ⁺	3.93 (4H)	5.68 (2H)	35.9	80.2 80.5	130.4
		4.03 (4H)		37.5		
		4.07 (4H)		42.3		

Tal com s'observa a la **Taula 3.2**, els dos macrocicles **13** i **14** presenten uns espectres de protó i carboni molt semblants. Es per això que la determinació de la configuració del doble enllaç present en aquests macrocicles ha estat resultat d'una col·laboració amb el Dr. Teodor Parella del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. El càlcul dels valors de les constants d'acoblament entre protons no equivalents units a una mateixa olefina és un mètode molt utilitzat per conèixer la geometria de sistemes olefínics, essent els isòmers *trans* els que presenten un valor de constant d'acoblament més gran que els *cis*. Tot i això, en el cas dels nostres macrocicles **13** i **14** aquesta constant d'acoblament no és visible a partir de l'espectre de protó convencional degut a la simetria que presenten les olefines d'aquests compostos, un eix C₂ pel compost **13** i un pla de simetria pel compost **14**. Per resoldre aquests tipus de sistemes, el Dr. Parella ha desenvolupat dos nous mètodes anomenats IFSERF (de l'anglès Isotope-Filtered SElective ReFocusing) i HCP (de l'anglès Heteroneuclear Cross-Polarization) que permet la mesura precisa de constants d'acoblament entre protons equivalents.⁷⁸

Així doncs, fent ús de la tècnica espectroscòpica IFSERF es va obtenir un valor de *J* entre protons olefínics de ~ 15.2 Hz pel macrocicle **13ddd** obtingut a partir de l'olefina (*E*)-**16**, i un valor de ~ 11 Hz pel macrocicle **14ddd**, procedent de la ciclació amb l'olefina (*Z*)-**16**. A la

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

Figura 3.4 es mostren els espectres 2D IFSERF d'aquests macrocicles amb les J corresponents.

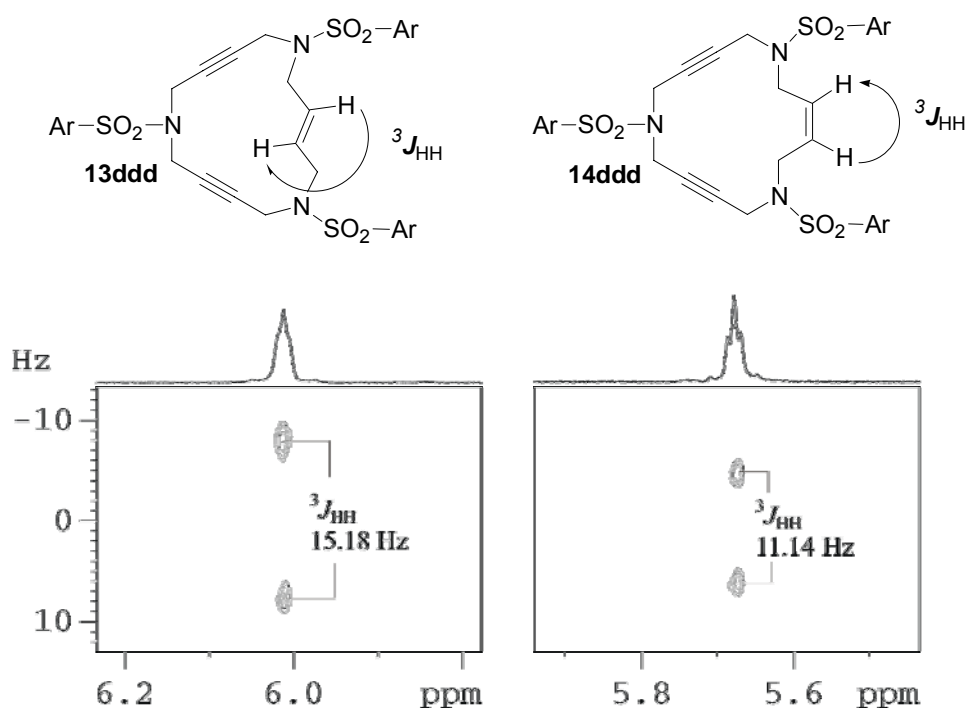


Figura 3.4. Espectres 2D IFSERF dels macrocicles **13ddd** i **14ddd**.

Mitjançant la tècnica 1D HCP-TOCSY es va poder mesurar també un valor de J entre protons olefínics. Aquest mètode es va desenvolupar per tal de millorar l'anterior, de manera que es pogués utilitzar en unes condicions més generals i millorar també la precisió. Així doncs, emprant aquesta tècnica es van obtenir uns valors de J similars als obtinguts mitjançant IFSERF, els quals són de $\sim 15.8 \text{ Hz}$ en el cas del macrocicle **13ddd** i de $\sim 11 \text{ Hz}$ pel macrocicle **14ddd**. Els espectres 1D HCP-TOCSY es mostren a la **Figura 3.5** amb les J corresponents.

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

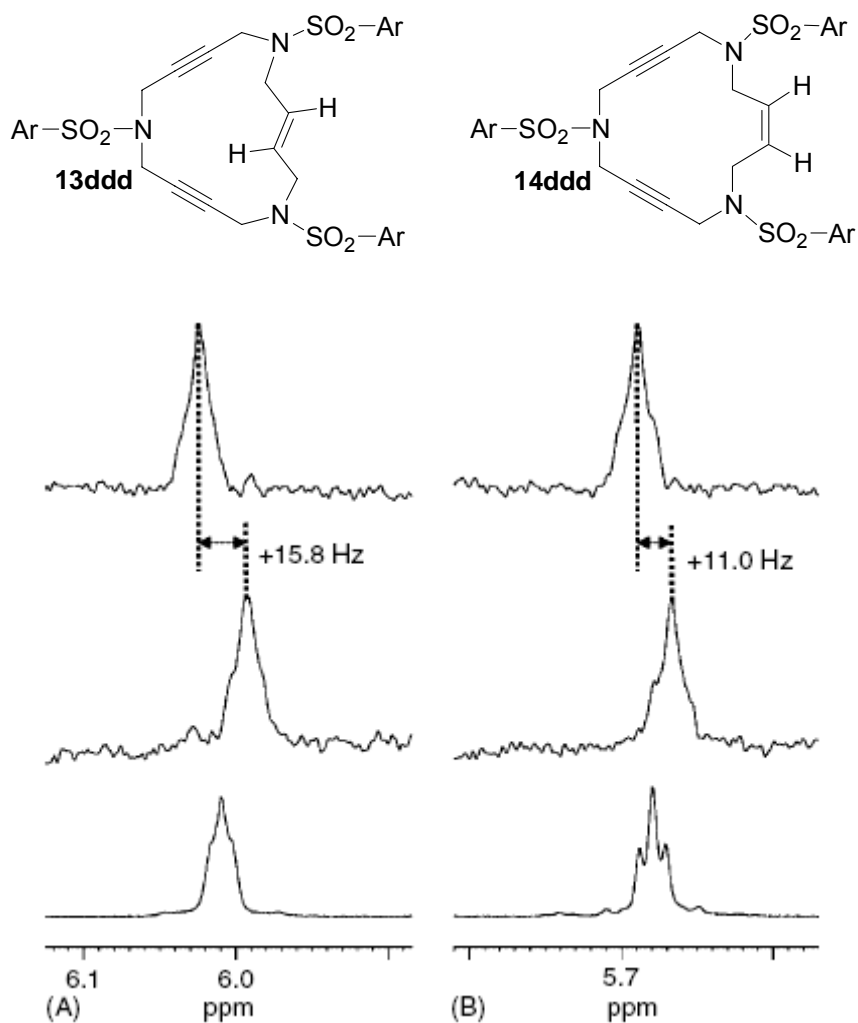
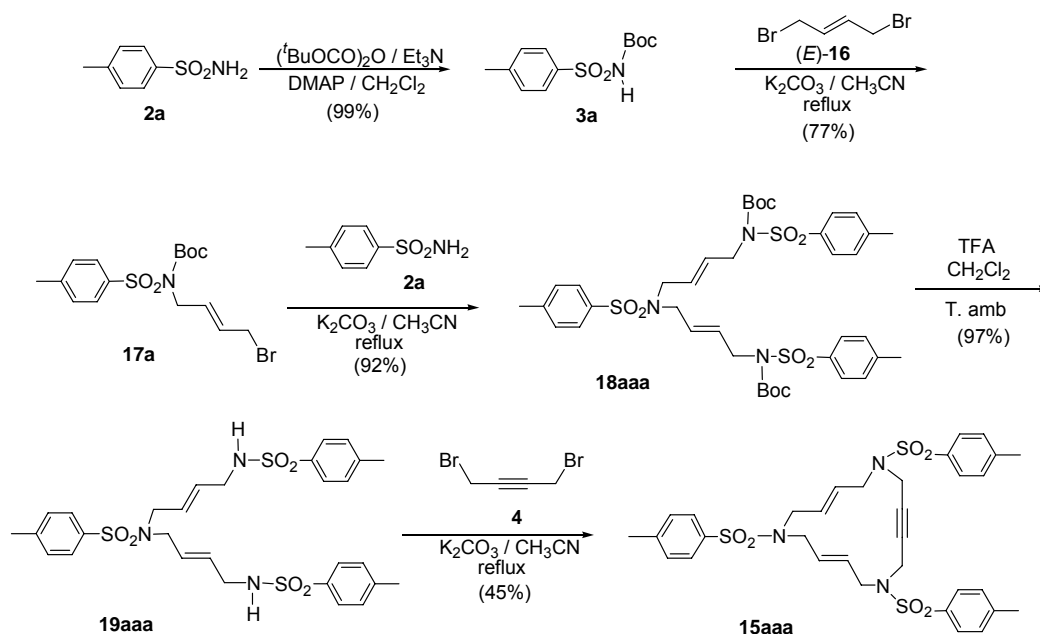


Figura 3.5. Espectres 1D HCP-TOCSY pels macrocicles **13ddd** i **14ddd**.

Així doncs, d'aquests resultats es pot concloure, tal com era d'esperar, que en l'etapa de ciclació per formar els macrocicles **13** i **14** es manté la configuració de l'olefina **16**.

3.1.2.5 Síntesi del macrocicle **15aaa**

El camí sintètic que vam seguir per obtenir el macrocicle amb un triple enllaç i dos dobles enllaços d'estereoquímica *trans*, **15aaa**, es detalla a l'**Esquema 3.16**.

Esquema 3.16. Preparació del macrocicle **15aaa**.

La síntesi es va iniciar amb la protecció de la 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, amb el grup *tert*-butiloxicarbonil, obtenint el *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**, amb un 99% de rendiment. A continuació es va fer reaccionar la sulfonamida protegida, **3a**, amb un excés de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**16**, i carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux per obtenir la sulfonamida monoalquilada *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **17a**, amb un rendiment del 77%. Seguidament es va dur a terme la doble alquilació de la 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, amb el derivat **17a** emprant carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril. Amb una relació molar de reactius 1 a 2 (**2a/17a**) es va obtenir el producte desitjat, (*E,E*)-1,11-(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenil sulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **18aaa**, amb un 92% de rendiment. El compost **18aaa** es va desprotegir amb àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, obtenint-se el derivat **19aaa**. El darrer pas de reacció, és a dir la reacció de ciclació, va consistir en la reacció 1 a 1 entre **19aaa** i el 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en presència de carbonat potàssic i acetonitril a reflux. El macrocicle objectiu **15aaa** es va obtenir amb un 45 % de rendiment en l'etapa de ciclació.

3.1.2.6 Estudi estructural del macrocicle **15aaa**

El macrocicle **15aaa** es va caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni.

Aquest macrocicle va ser analitzat mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) i es va observar el *cluster* corresponent al pic molecular $[M + H]^+$, així com adductes amb amoni, sodi i potassi (**Taula 3.3**).

Taula 3.3. Dades espectroscòpiques del macrocicle **15**.

Macrocicle	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH ₂ -	-CH=CH-	-CH ₂ -	-C≡C-	-C=C-
15aaa	668 [M + H] ⁺	3.61 (4H)	5.30-5.70	38.4	80.0	132.1
	685 [M + NH ₄] ⁺	3.68 (4H)	(4H)	50.7		
	690 [M + Na] ⁺	3.88 (4H)		51.4		
	706 [M + K] ⁺					

El macrocicle **15aaa** presenta un eix de simetria C₂ que travessa el triple enllaç i la sulfonamida oposada a aquest. Per això a l'espectre de ¹H-RMN s'observen dos doblets a δ ~ 3.61 i 3.68 ppm de quatre protons cadascun corresponents als vuit protons metilènics que es troben al costat del doble enllaç, i un singlet de quatre protons a δ ~ 3.88 ppm, corresponents als quatre protons metilènics que es troben al costat del triple enllaç. També s'observa que els quatre protons olefínics apareixen a δ ~ 5.30 - 5.70 ppm en forma de multiplet (**Taula 3.3**).

Per altra banda, a l'espectre de carboni s'observen dos senyals dels quatre carbonis metilènics que es troben al costat del doble enllaç a δ ~ 50.7 i 51.4 ppm i un senyal dels dos carbonis metilènics que es troben al costat del triple enllaç a δ ~ 38.4 ppm. També s'observa el senyal dels carbonis quaternaris del triple enllaç a δ ~ 80.0 ppm, mentre que els dos senyals dels quatre carbonis olefínics apareixen solapats a δ ~ 132.1 ppm (**Taula 3.3**).

3.1.3 Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dos triples enllaços i un doble enllaç substituït de tipus 20, 21 i 22

Un cop sintetitzats els macrocicles **1**, **13**, **14** i **15**, el que ens vam plantejar a continuació va ser trencar la simetria que presentaven els macrocicles **13** i **14** sintetitzant macrocicles nitrogenats contenint dos triples enllaços i un doble enllaç amb un substituent. Es va pensar en introduir un substituent fenílic i un àtom de brom. Aquest darrer permetria la posterior funcionalització del macrocicle. A la **Figura 3.6** es mostren els diferents macrocicles objectiu.

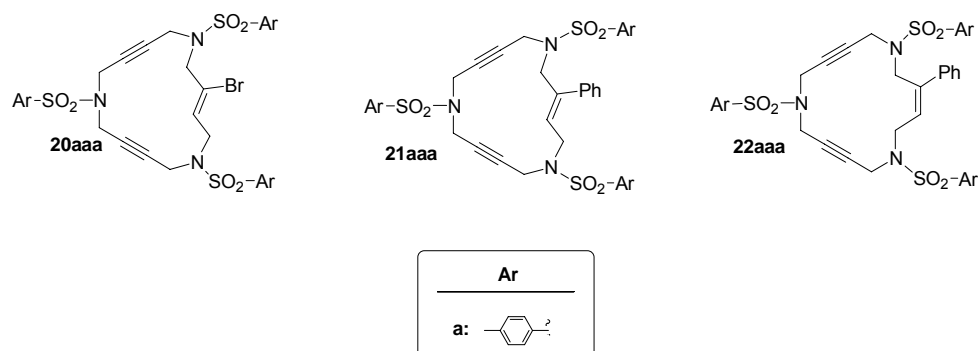
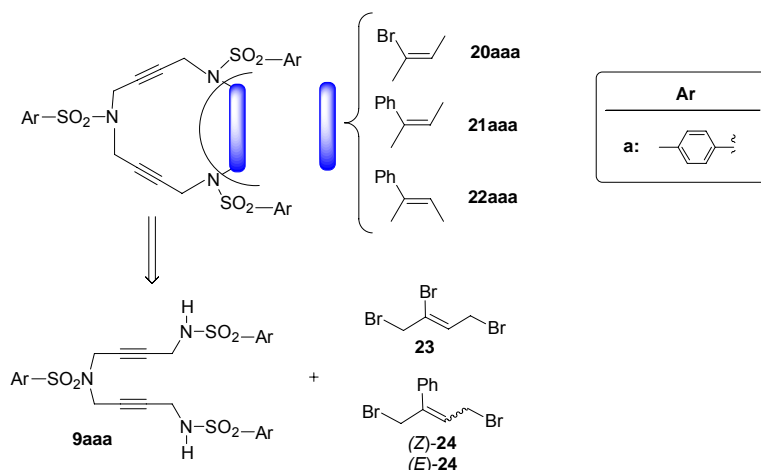


Figura 3.6. Macrocicles nitrogenats de 15 membres continent dos triples enllaços i un doble enllaç trisubstituit.

Els macrocicles **20**, **21** i **22** es poden preparar emprant el derivat **9aaa** (prèviament obtingut per la síntesi dels macrocicles **1aaa** i **1aab**, veure l'**Esquema 3.9**) i ciclant amb el derivat tribromat olefínic **23**, o els compostos dibromats (*Z*)-**24** i (*E*)-**24** corresponents. L'anàlisi retrosintètica per aquests compostos es mostra a l'**Esquema 3.17**.



Esquema 3.17. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **20aaa**, **21aaa** i **22aaa**.

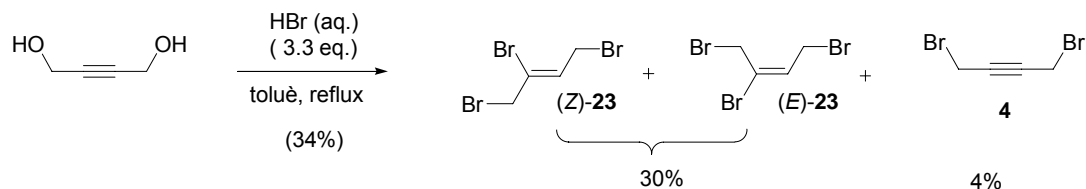
3.1.3.1 Preparació dels derivats olefínics de partida **23**, (*Z*)-**24** i (*E*)-**24**

Prèviament al tancament del macrocicle va caldre preparar els derivats bromats olefínics corresponents, ja que no són assequibles comercialment. La preparació d'aquests reactius es va dur a terme segons mètodes descrits a la literatura.⁷⁹

El (*Z*)-1,2,4-tribromo-2-butè es va preparar fent reaccionar el 2-butin-1,4-diol amb un excés d'àcid bromhídric en el si de toluè a reflux (**Esquema 3.18**).^{79a} Amb aquestes condicions de

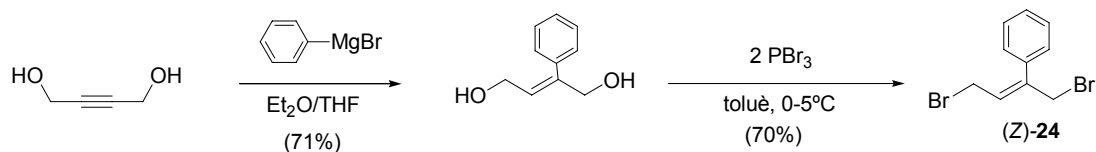
⁷⁹ (a) Katsura, A.; Nippon Gosei Kagaku Kogyo K. K., Japan JP 04069350, **1992**. (b) De Silva, A.N.; Francis, C.L.; Ward, D. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1657. (c) Oh, C.H.; Jung, H.H.; Kim, K.S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805.

reacció es va obtenir una barreja de tres productes, el (*E*) i (*Z*)-1,2,4-tribromo-2-butè i el 1,4-dibromo-2-butí, **4**, amb un rendiment global del 34%. La mescla (*Z*)/(*E*) es va separar del butí **4** mitjançant una destil·lació, aconseguint-se la barreja (*Z*)/(*E*) pura en una relació de 87/13. Malauradament va ser impossible separar els dos estereoisòmers (*E*) i (*Z*).



Esquema 3.18. Preparació del compost 1,2,4-tribromo-2-butè, **23**.

Per la preparació del compost (*Z*)-**24** es va partir del producte comercial 2-butin-1,4-diol i es va fer reaccionar amb el bromur de fenilmagnesi, preparat prèviament, obtenint-se el (*Z*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol amb un 71% de rendiment.^{79b} En el següent pas de reacció es va tractar el (*Z*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol amb dos equivalents de tribromur de fòsfor en el si de toluè obtenint-se el (*Z*)-1,4-dibromo-2-fenil-2-butè amb un 70 % de rendiment (**Esquema 3.19**).

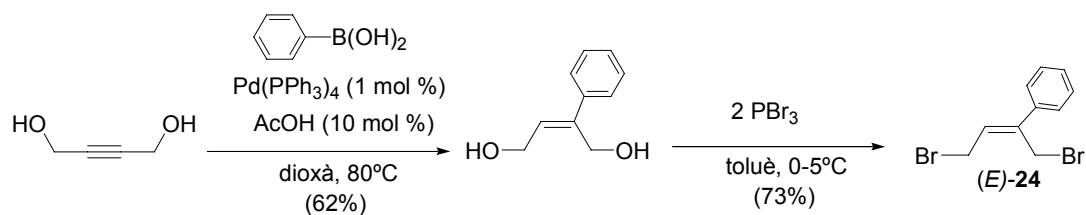


Esquema 3.19. Preparació del compost (*Z*)-**24**.

Per altra banda, el compost (*E*)-**24** es va intentar preparar mitjançant un mètode descrit a la literatura per Oh i col·l.^{79c} que consisteix en hidroarilar el 2-butin-1,4-diol amb àcid fenilborònic mitjançant catalisi per pal·ladi i en presència d'àcid acètic. Malauradament, emprant les condicions de l'article no vam ser capaços de reproduir la reacció. El grup del Prof. Cacchi de la Universitat de La Sapienza de Roma és expert en reaccions d'hidroarilació sobre triples enllaços.^{30,80} És per aquest motiu, que durant la meua estada de tres mesos al seu grup de recerca, vam intentar optimitzar les condicions d'aquesta reacció. Després d'una extensa experimentació, es va trobar que augmentant la quantitat d'àcid fenilborònic fins a 2 equivalents i disminuint la quantitat de catalitzador de pal·ladi fins al 1%, el compost desitjat (*E*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol s'obtenia amb un 62% de rendiment. En el següent pas de reacció es va tractar el (*E*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol amb dos equivalents de tribromur de fòsfor en el si de toluè obtenint-se el producte desitjat (*E*)-1,4-dibromo-2-fenil-2-butè (**Esquema 3.20**).

⁸⁰ Referències seleccionades: (a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Verdecchia, M. *Synlett* **2006**, 909. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *J. Mol. Catal.* **2004**, 214, 57. (c) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4099. (d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L.; Pace, P. *Synlett* **1997**, 1367. (e) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L.; Pace, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10225. (f) Ahlquist, M.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12785.

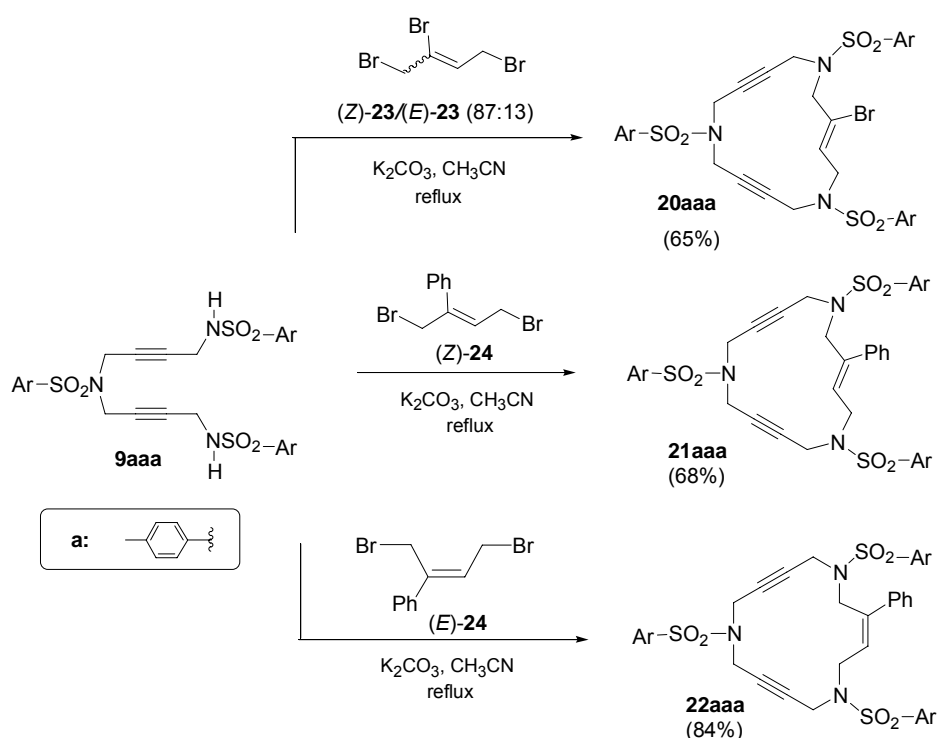
3. Resultats i discussió



Esquema 3.20. Preparació del compost (E)-24.

3.1.3.2 Síntesi dels macrocicles 20, 21 i 22

Un cop preparats els agents al·lilants bromats es va portar a terme la reacció de ciclació per tal d'obtenir els tres macrocicles objectiu. La síntesi es mostra a l'Esquema 3.21.



Esquema 3.21. Reacció de ciclació per l'obtenció dels macrocicles 20, 21 i 22.

La formació del macrocicle **20aaa** va tenir lloc fent reaccionar el compost **9aaa** amb la mescla (Z)/(E) del derivat tribromat **23** obtinguda anteriorment, emprant carbonat potàssic com a base i acetonitril a reflux. D'aquesta reacció només es va poder aïllar, mitjançant cromatografia en columna, el macrocicle desitjat **20aaa** amb un 65% de rendiment.

Per a la preparació del macrocicle **21aaa** es va fer reaccionar el derivat **9aaa** amb l'olefina (Z)-**24**, en presència de carbonat potàssic com a base i acetonitril a reflux, obtenint-se el compost desitjat amb un rendiment del 68%. Per altra banda, es van emprar les mateixes condicions per la reacció de ciclació del derivat **9aaa** amb l'olefina (E)-**24**, obtenint-se el macrocicle **22aaa** amb un 84% de rendiment.

3.1.3.3 Estudi estructural dels macrocicles 20, 21 i 22

Els macrocicles de tipus **20**, **21** i **22** també es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals com l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni i en alguns casos la difracció de raigs-X.

L'anàlisi d'aquests macrocicles mitjançant l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) va donar en tots els casos els *clusters* corresponents al pic molecular $[M+H]^+$ (Taula 3.4).

Taula 3.4. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **20**, **21** i **22**.

Macrocicle	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)			
		-CH ₂ -	-CH=CH-	-CH ₂ -	-C≡C-	-C=C-	
20aaa	744 [M + H] ⁺	3.78-3.87	5.90 (1H)	37.1	78.7	122.1	
		(10H)		38.6			79.2
		4.03 (2H)		39.8			80.1
				51.3			80.9
				55.7			
21aaa	742 [M + H] ⁺ 759 [M + NH ₄] ⁺	3.65-3.95	5.59 (1H)	37.0	79.0	128.7	
		(10H)		38.6			79.2
		4.06 (2H)		38.7			80.0
				39.8			81.4
				49.0			
22aaa	742 [M + H] ⁺ 759 [M + NH ₄] ⁺ 764 [M + Na] ⁺	3.60-3.63	5.74 (1H)	35.9	79.6	128.8	
		(4H)		37.2			79.9
		3.75 (2H)		38.3			80.1
		3.89 (2H)		38.5			80.2
		4.02 (2H)		44.1			
		4.14 (2H)		44.2			

Els macrocicles **20**, **21** i **22** no presenten cap element de simetria i és per aquest motiu que aquests compostos mostren uns espectres de protó i carboni més complexes que els anteriors. Pel macrocicle **20aaa**, a l'espectre de ¹H-RMN s'observa que deu dels dotze protons metilènics s'agrupen en forma de multiplet a δ ~ 3.78-3.87 ppm i els altres dos protons surten en forma de singlet a δ ~ 4.03 ppm, mentre que el protó olefínic apareix en forma de triplet a δ ~ 5.90 ppm. A l'espectre de ¹³C-RMN s'observen cinc senyals a δ ~ 37.1, 38.6, 39.8, 51.3, 55.7 ppm corresponents als carbonis metilènics. També s'observen quatre senyals a δ ~ 78.7, 79.2, 80.1,

3. Resultats i discussió

80.9 ppm dels quatre carbonis acetilènics i els dos carbonis olefínics donen dos senyals a $\delta \sim 122.1$ i 131.4 ppm (**Taula 3.4**).

Per altra banda, pel macrocicle **21aaa** a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ s'observa un comportament similar al compost **20aaa**, on deu dels dotze protons metilènics apareixen en forma de multiplet a $\delta \sim 3.65$ - 3.95 ppm i a $\delta \sim 4.06$ ppm s'observen els altres dos protons metilènics. El protó olefínic també apareix en forma de triplet a $\delta \sim 5.59$ ppm.

A l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del macrocicle **22aaa** els dotze protons metilènics es desdoblen en cinc senyals: un multiplet de quatre protons que apareix a $\delta \sim 3.60$ - 3.63 ppm i dos absorcions amples de dos protons a $\delta \sim 3.75$ i 4.02 ppm, un doblet a $\delta \sim 3.89$ ppm i un singlet a $\delta \sim 4.14$ ppm. El senyal del protó olefínic apareix a $\delta \sim 5.74$ ppm donant un triplet.

Tal com es mostra a la **Taula 3.4**, els espectres de $^{13}\text{C-RMN}$ dels macrocicles **21aaa** i **22aaa** segueixen el mateix comportament que l'espectre de $^{13}\text{C-RMN}$ del macrocicle **20aaa**.

La configuració del doble enllaç del compost **20aaa** va ser confirmada per anàlisi de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per evaporació lenta d'una mescla del macrocicle en acetat d'etil, clorur de metilè i hexà. A la **Figura 3.7** es pot veure que el macrocicle conté dues cadenes lineals amb triples enllaços i una cadena on trobem un doble enllaç amb un brom i un hidrogen, els quals es troben en disposició *trans*.

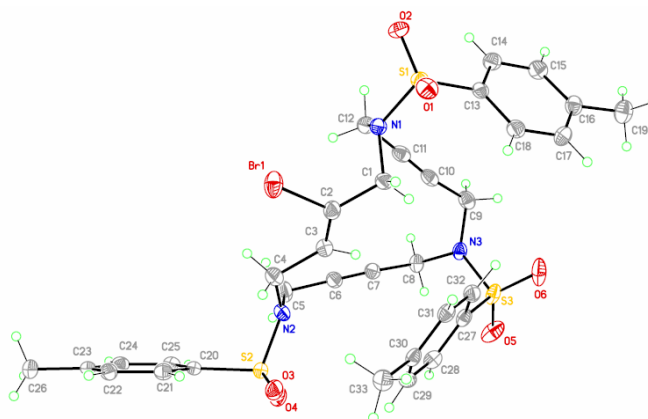


Figura 3.7. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del macrocicle **20aaa**.

La configuració del doble enllaç dels compostos **21aaa** i **22aaa** també es va poder confirmar mitjançant difracció de raig-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir, en tots dos casos, mitjançant difusió de pentà en una dissolució del macrocicle en clorur de metilè. A la **Figura 3.8** s'observa que els dos compostos presenten les dues cadenes dels triples enllaços lineals i que la cadena del doble enllaç conté un fenil i un hidrogen com a substituents en disposició *trans*, en el cas del macrocicle **21aaa**, i en disposició *cis*, en el cas del macrocicle **22aaa**. L'estructura d'aquest últim compost presenta l'anell aromàtic del doble enllaç altament desordenat de manera que l'estructura que es presenta és el millor model que s'ha obtingut.

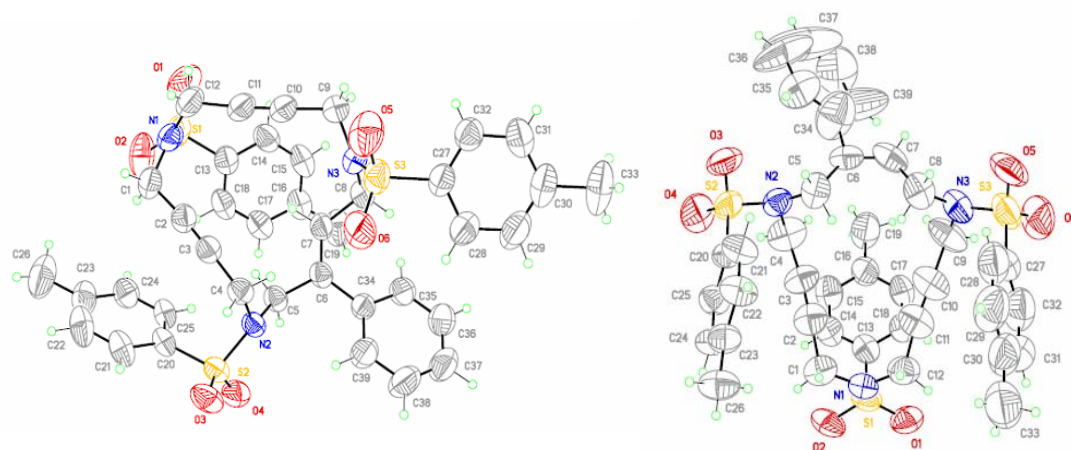


Figura 3.8. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura dels macrocicles **21aaa** i **22aaa**.

3.1.4 Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats de 20 i 25 membres de tipus **25**, **26** i **27**

Un cop optimitzats els camins de síntesi per una àmplia varietat d'azamacrocicles de 15 membres amb diferents insaturacions, ens vam plantejar estendre la metodologia a la preparació de macrocicles d'ordre superior, tals com macrocicles de 20 i 25 membres com els que es mostren a la **Figura 3.9**.

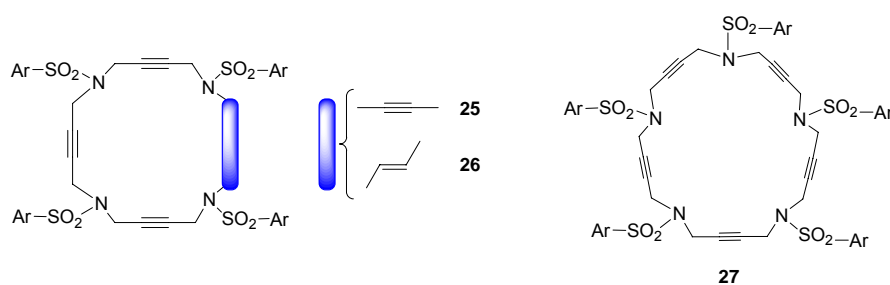
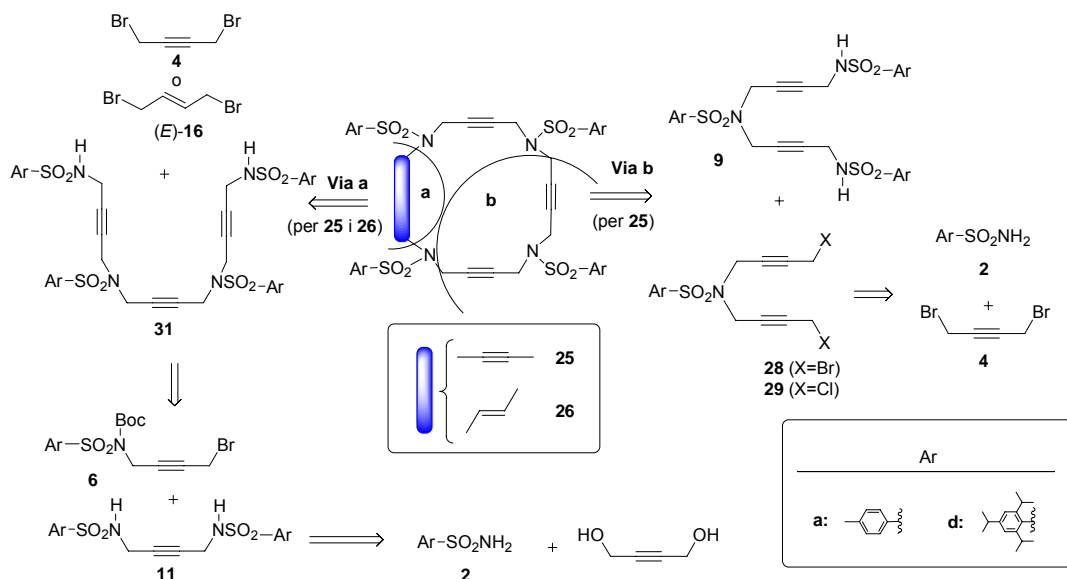


Figura 3.9. Azamacrocicles poliinsaturats de 20 i 25 membres.

Pels macrocicles de 20 baules de tipus **25** amb quatre triples enllaços a la seva estructura ens vam plantejar dues possibles rutes sintètiques (a) i (b), les quals es mostren a l'**Esquema 3.22**. Pels macrocicles de tipus **26**, en els quals una de les insaturacions és un doble enllaç, només és possible la ruta sintètica (a). Aquesta via sintètica (a) consisteix en la preparació del derivat **31** que ja conté les 4 unitats aríliques i tres cadenes acetilèniques. El compost **31** s'obté fent reaccionar la bis-sulfonamida **11** amb dos equivalents del derivat acetilènic N-Boc protegit **6**, descrit anteriorment. El compost **11** prové de la reacció de Mitsunobu entre el 2-butin-1,4-diol i la sulfonamida **2**. El pas final és la ciclació d'aquests derivats **31** amb un equivalent de 1,4-dibromo-2-butí per l'obtenció del macrocicle **25** i amb un equivalent de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè per l'obtenció del macrocicle **26**. Per altra banda la via sintètica (b) consisteix en la ciclació del derivat **9**, preparat anteriorment, amb el dihalo compost **28** o **29** el qual té dues cadenes

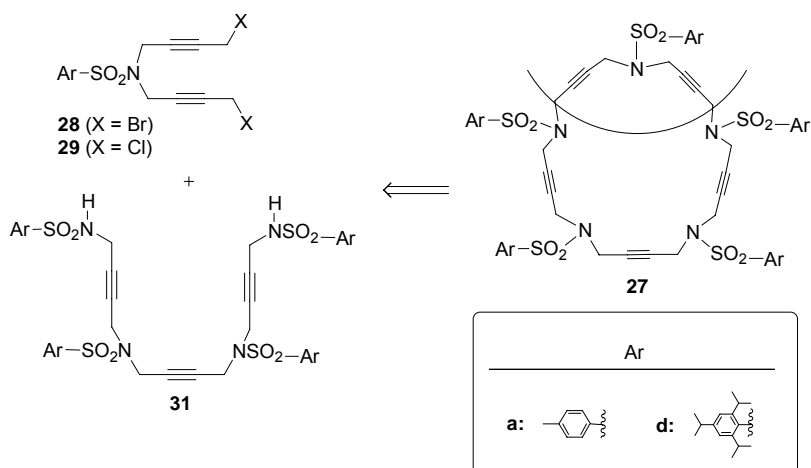
3. Resultats i discussió

acetilèniques i una unitat arílica. La preparació d'aquests compostos té lloc mitjançant la reacció d'estequiometria 2 a 1 entre el dihaloalquí corresponent i l'arilsulfonamida.



Esquema 3.22. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **25** i **26**.

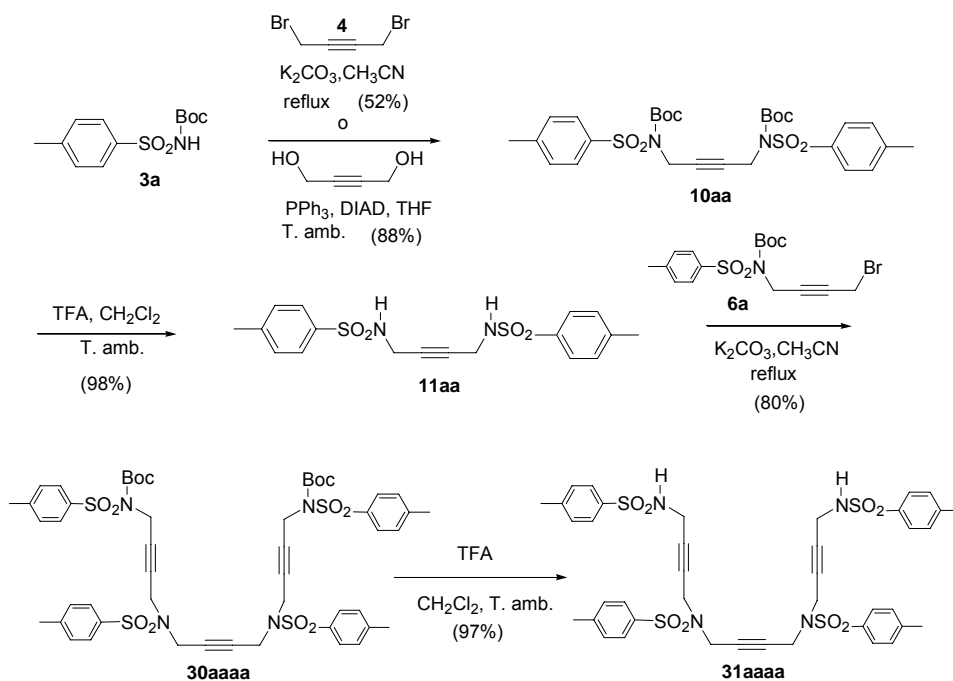
Si ens fixem en els intermedis **31** i **28/29** que es plantegen a l'anàlisi retrosintètica de l'**Esquema 3.22**, la seva condensació pot conduir a l'obtenció dels macrocicles objectiu de 25 baules de tipus **27** (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles de tipus **27**.

3.1.4.1 Preparació de l'intermedi 31

El compost **31** que ja conté 3 cadenes acetilèniques i 4 unitats aríliques és un intermedi comú a la síntesi dels macrocicles de 20 baules per la ruta (a) i dels macrocicles de 25 baules. La seva preparació es mostra a l'**Esquema 3.24**.



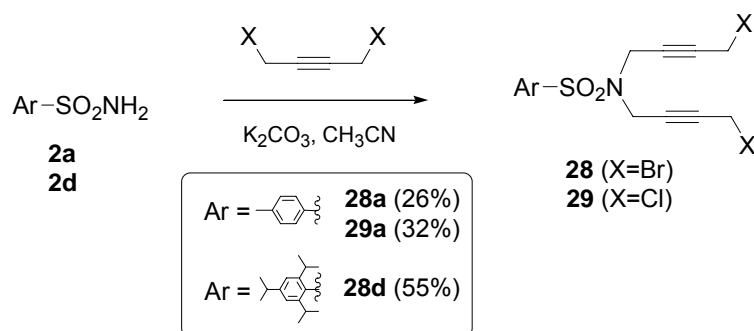
Esquema 3.24. Síntesi de l'intermedi **31aaaa**.

El compost **10aa** es va preparar segons dos mètodes de síntesi diferents. Un primer mètode va consistir en la reacció de dos equivalents de la 4-metilfenilsulfonamida N-Boc protegida **3a** amb un equivalent del 1,4-dibromo-2-butí, **4**, obtenint-se el derivat **10aa** amb un rendiment del 52%. Aquest rendiment es va millorar fins al 88% mitjançant una reacció de Mitsunobu entre la 4-metilfenilsulfonamida N-Boc protegida **3a** i el 2-butin-1,4-diol. A banda de millorar el rendiment, aquesta reacció permet treballar a temperatura ambient i emprar directament el 2-butin-1,4-diol, producte assequible comercialment. El compost **10aa** es va tractar amb un excés d'àcid trifluoroacètic en clorur de metilè per obtenir el derivat desprotegit **11aa**. El tractament de la bis-sulfonamida **11aa** amb dos equivalents del derivat bromat **6a** preparat prèviament (veure **Esquema 3.7**) va conduir a l'obtenció del producte **30aaaa** amb un 80% de rendiment. El compost **31aaaa** es va obtenir amb un 97% de rendiment quan es va desprotegir el derivat **30aaaa** amb àcid trifluoroacètic.

3.1.4.2 Preparació dels intermedis 28 i 29

Els intermedis **28** i **29** han de servir per preparar els macrocicles de 20 baules per la ruta sintètica alternativa (b) i per preparar els macrocicles de 25 baules.

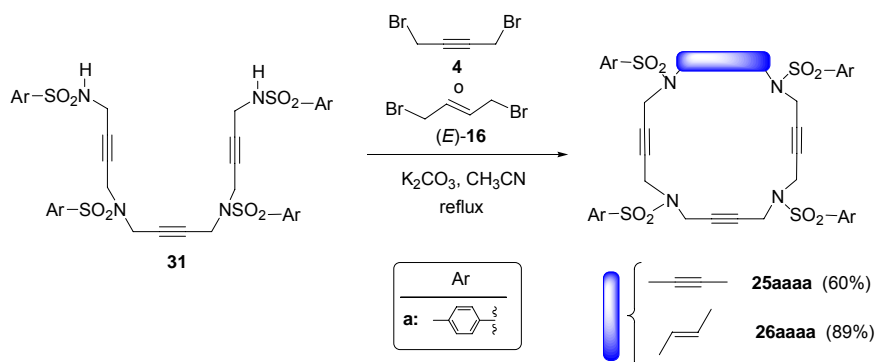
Els intermedis **28a**, **28d** i **29a** es van preparar seguint el camí sintètic que es mostra a l'**Esquema 3.25**.

Esquema 3.25. Síntesi dels intermedis **28** i **29**.

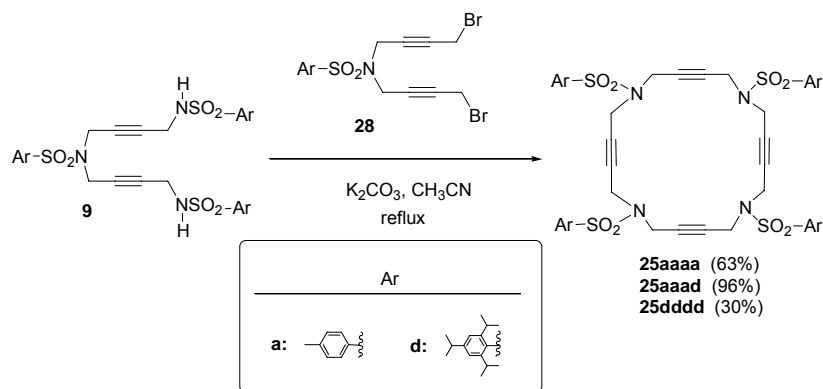
Els intermedis **28** i **29** s'obtingueren fent reaccionar la sulfonamida **2** corresponent amb dos equivalents del 1,4-dihalo-2-alkuí. Els compostos es van obtenir amb rendiments moderats.

3.1.4.3 Síntesi dels macrocicles de 20 baules **25** i **26**

A partir de l'intermedi **31** es van preparar els macrocicles de 20 baules **25** i **26** segons reaccions de ciclació que es mostren a l'**Esquema 3.26**.

Esquema 3.26. Reacció de ciclació per obtenir els macrocicles **25** i **26** mitjançant la ruta (a).

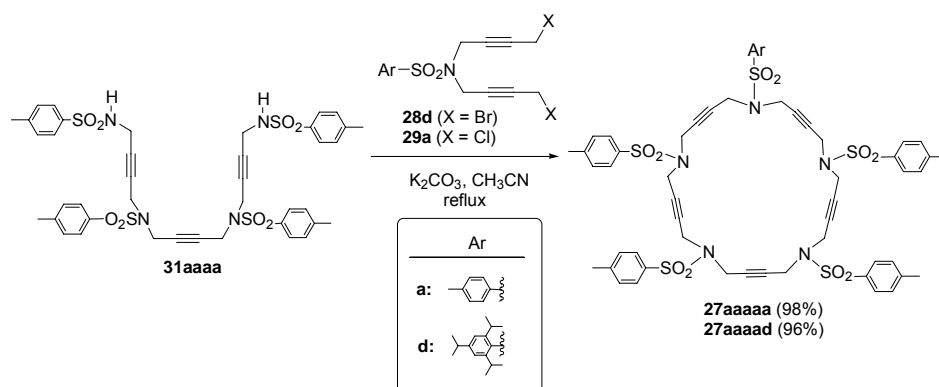
Els macrocicles tetraacetilènics **25** es van preparar alternativament mitjançant la condensació entre el derivat **9** i el dibromat **28** emprant K_2CO_3 com a base en el si d'acetonitril a reflux (**Esquema 3.27**).



Esquema 3.27. Reacció de ciclació per obtenir els macrocicles **25** mitjançant la ruta (b).

3.1.4.4 Síntesi dels macrocicles de 25 membres **27**

La reacció de condensació per obtenir els macrocicles pentaacetilènics de 25 membres entre el compost **31aaaa** i el derivat **28d** o **29a**, es va dur a terme emprant K_2CO_3 com a base en el si d'acetonitril a reflux. Els macrocicles **27** es van obtenir amb molt bons rendiments (**Esquema 3.28**).



Esquema 3.28. Reacció de ciclació per obtenir els macrocicles **27**.

3.1.4.5 Estudi estructural dels macrocicles **25**, **26** i **27**

Els macrocicles de tipus **25**, **26** i **27** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la resonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Per aquests macrocicles es van emprar dues tècniques d'espectrometria de masses diferents: l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) i l'espectrometria de masses *Matrix Assisted Laser Desorption* (MALDI-MS). En tots els casos es van observar els *clusters* corresponents al pic molecular $[M + H]^+$ (**Taula 3.5**).

Taula 3.5. Dades espectroscòpiques dels macrocicles de tipus **25**, **26** i **27**.

Macrocycle	ESI-MS (<i>m/z</i>) o MALDI (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH ₂ -	-CH=CH-	-CH ₂ -	-C≡C-	-C=C-
25aaaa	MALDI (<i>m/z</i>) 885 [M + H] ⁺	No realitzat	No realitzat	34.52	78.05	-----
25aaad	ESI-MS (<i>m/z</i>) 1221 [M + H] ⁺	3.75-4.20 (16H)	-----	34.9 35.7 36.0 37.6	78.9 79.7 79.9 80.3	-----
25dddd	ESI-MS (<i>m/z</i>) 1333 [M + H] ⁺	4.11 (16H)	-----	35.7	79.8	-----
26aaaa	ESI-MS (<i>m/z</i>) 887 [M + H] ⁺	3.55-3.62 (4H) 3.69 (4H) 3.72-3.80 (8H)	5.54 (2H)	37.0 37.1 37.7 49.8	78.8 80.5	130.4
27aaaaa	MALDI (<i>m/z</i>) 1106 [M + H] ⁺ 1128 [M + Na] ⁺ 1144 [M + K] ⁺	3.77 (20H)	-----	36.9	78.9	-----
27aaaad	MALDI (<i>m/z</i>) 1218 [M + H] ⁺ 1240 [M + Na] ⁺ 1256 [M + K] ⁺	3.65-4.10 (20H)	-----	34.8 35.5 36.9 37.0 37.1	78.7 78.8 79.0 79.3 79.9	-----

Els macrocicles **25aaaa** i **25dddd** presenten una elevada simetria ja que tenen quatre plans de simetria i un eix C₄. Així doncs, aquests macrocicles mostren uns espectres de ressonància magnètica nuclear senzills. Malauradament, el macrocicle **25aaaa** va resultar ser molt insoluble en els dissolvents orgànics més comuns i només es va poder caracteritzar mitjançant l'espectre de ressonància magnètica nuclear de ¹³C en estat sòlid (CP-MAS). Aquest espectre mostra un senyal pels vuit carbonis metilènics a δ ~ 34.52 ppm i un senyal pels vuit carbonis acetilènics a δ ~ 78.05 ppm. El macrocicle **25dddd** es va caracteritzar mitjançant ressonància magnètica nuclear de protó i carboni. A l'espectre de ¹H-RMN s'observa un singlet a δ ~ 4.11 ppm corresponent als setze protons metilènics. A l'espectre de ¹³C-RMN apareixen dos senyals a δ ~ 35.7 i 79.8 ppm que corresponen respectivament als vuit carbonis metilènics i als vuit

carbonis acetilènics. Per altra banda, el macrocicle **25aaad** presenta un eix C_2 i un pla de simetria. En aquest cas, a l'espectre de ^1H -RMN s'observa que els setze protons metilènics apareixen en forma de multiplet a $\delta \sim 3.75\text{-}4.20$ ppm. A l'espectre de ^{13}C -RMN s'observen quatre senyals corresponents als vuit carbonis metilènics a $\delta \sim 34.9, 35.7, 36.0$ i 37.6 ppm i quatre senyals més corresponents als vuit carbonis acetilènics a $\delta \sim 78.9, 79.7, 79.9$ i 80.3 ppm (**Taula 3.5**).

El macrocicle **26aaaa** també presenta un eix C_2 que travessa el doble enllaç i el triple enllaç oposat a aquest. En aquest cas, a l'espectre de ^1H -RMN els setze protons metilènics de l'anell es desdoblen en tres multiplets entre $\delta \sim 3.5$ i 3.8 ppm. El dos protons olefínics apareixen a $\delta \sim 5.54$ ppm en forma de triplet. A l'espectre de ^{13}C -RMN s'observen quatre senyals dels vuit carbonis metilènics que apareixien a $\delta \sim 37.0, 37.1$ i 37.7 ppm els tres que es troben al costat dels triples enllaços i a $\delta \sim 49.8$ ppm els que es troben al costat del doble enllaç. Dels sis carbonis acetilènics esperariem observar un total de tres senyals, però a l'espectre només se'n veuen dos a $\delta \sim 79.8$ i 80.5 ppm, mentre que els dos carbonis olefínics donen un únic senyal a $\delta \sim 130.4$ ppm (**Taula 3.5**).

El macrocicle de 25 membres **27aaaaa** presenta també una elevada simetria, ja que conté un eix C_5 i cinc plans de simetria. És per aquest motiu que aquest macrocicle també dona uns espectres de protó i carboni senzills. A l'espectre de ^1H -RMN s'observa un senyal pels vint protons metilènics a $\delta \sim 3.77$ ppm, mentre que a l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa un senyal pels deu carbonis metilènics a $\delta \sim 36.9$ ppm i un senyal pels deu carbonis acetilènics a $\delta \sim 78.9$ ppm. Per altra banda, el macrocicle **27aaaad** presenta un eix C_2 i un pla de simetria que travessen la sulfonamida diferent i el triple enllaç oposat. Així doncs, a l'espectre de ^1H -RMN s'observa que els vint protons metilènics apareixen en forma de multiplet a $\delta \sim 3.65\text{-}4.10$ ppm. A l'espectre de ^{13}C -RMN tan els carbonis metilènics com els acetilènics donen cinc senyals (**Taula 3.5**).

Mitjançant la difusió de pentà en una solució del compost **25aaaa** en clorur de metilè es van aconseguir els cristalls del macrocicle adequats per la difracció de raigs-X, de manera que aquest compost també va poder ser determinat mitjançant aquesta tècnica. El diagrama Ortep d'aquest compost es mostra a la **Figura 3.10**.

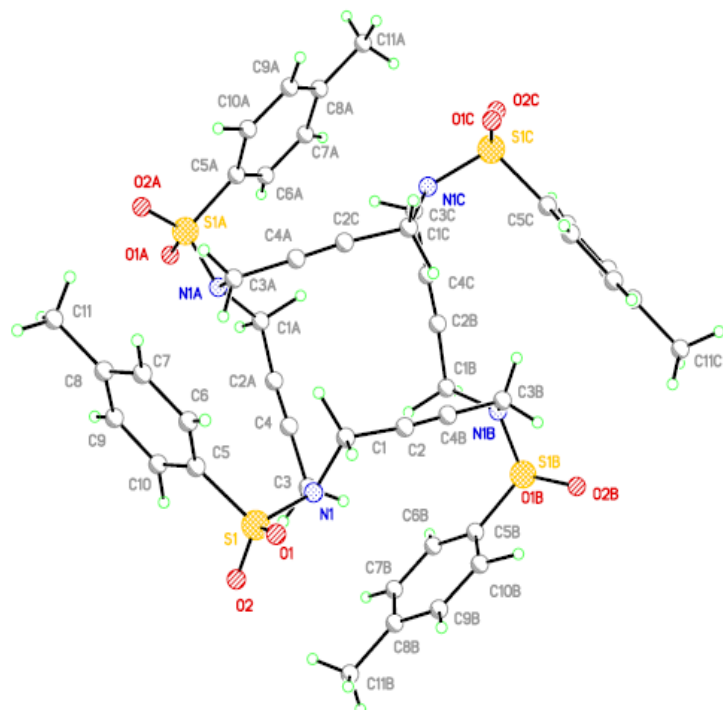


Figura 3.10. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del macrocicle **25aaaa**.

A la figura s'observa que la molècula presenta els quatre triples enllaços lineals col·locats en diferents plans. Els substituents (4-metilfenil)sulfonyl s'orienten en diferents direccions disposats de tal manera que recorden una mena d'hèlix.

3.2 Complexació dels macrocicles de 15 membres amb pal·ladi(0). Estudi estructural

3.2.1 Estudi de la complexació dels macrocicles de 15 membres de tipus 1, 13, 14 i 15 amb pal·ladi(0)

Tal com s'ha comentat a l'apartat d'*Introducció*, els macrocicles nitrogenats triolefínics de quinze membres (IV) són excel·lents lligands de pal·ladi(0) i generen els complexos de tipus V (Figura 3.11) en els quals els tres dobles enllaços del lligand macrocíclic (IV) són els responsables de la coordinació amb el metall.

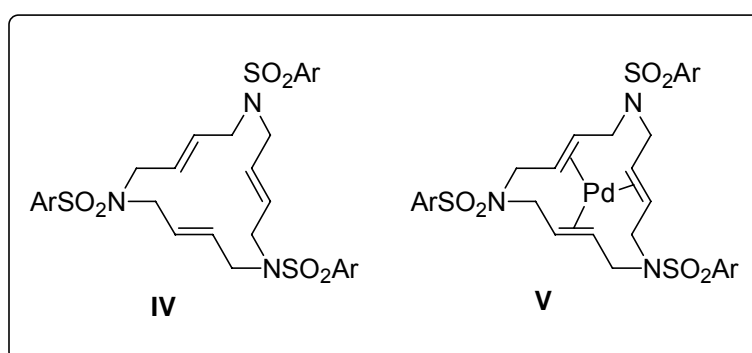


Figura 3.11. Complexos de pal·ladi(0) (V) amb lligands macrocíclics triolefínics de 15 membres (IV).

Per tal d'extendre l'habilitat que presenten aquests lligands azamacrocíclics insaturats de coordinar pal·ladi(0), ens vam plantejar l'estudi de la complexació dels macrocicles de 15 membres amb triples enllaços 1, i triples i dobles enllaços 13, 14 i 15 amb diferents metalls de transició.

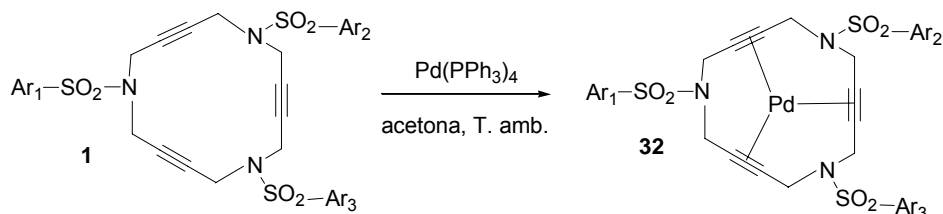
3.2.1.1 Complexació dels macrocicles de tipus 1 amb pal·ladi(0)

La complexació dels lligands macrocíclics triolefínics amb pal·ladi(0) es basa en posar en contacte el lligand amb una font de pal·ladi(0). Pels complexos de tipus V sintetitzats anteriorment s'havien assajat diverses fonts de pal·ladi tals com Pd(PPh₃)₄ i Pd₂(dba)₃ com a fonts de Pd⁰, i PdCl₂ com a font de Pd^{II}, essent necessari en aquest últim cas la reducció *in situ* del Pd^{II} a Pd⁰ amb hidrazina. S'havia constatat que l'eficàcia de la complexació era similar per totes les fonts de pal·ladi, però la dificultat d'aïllament del producte final limitava l'aplicabilitat de la Pd₂(dba)₃ en alguns casos.^{11j,k}

Pel cas dels macrocicles de tipus 1, es va decidir provar com a font de pal·ladi la *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0). Així doncs, la complexació dels diferents macrocicles 1 es va dur a terme amb quantitats estequiomètriques de Pd(PPh₃)₄ en acetona a temperatura ambient, tal com es mostra a l'**Esquema 3.29**. En aquesta reacció s'estableix una competència entre els

3. Resultats i discussió

l·ligands trifenilfosfina i els enllaços acetilènics del macrocicle. A mesura que les fosfines es van oxidant als seus respectius òxids i conseqüentment van perdre la seva capacitat coordinant, la reacció es decanta cap a la presència exclusiva del complex **32**. Un cop completada la complexació es van separar els diferents compostos de l'òxid de trifenilfosfina mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, obtenint-se en tots els casos provats els complexos de pal·ladi(0) **32** amb rendiments moderats.



Esquema 3.29. Reacció de complexació dels macrocicles **1**.

A la **Taula 3.6** es mostren els complexos sintetitzats. Els macrocicles de les entrades 4 i 5, **1bbb** i **1ddd**, van ser preparats per un altre membre del grup de recerca.⁷⁷

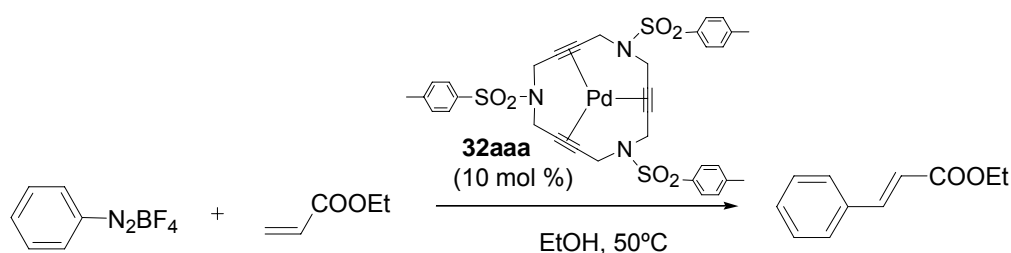
Taula 3.6. Reacció de complexació dels macrocicles **1aaa**, **1aab**, **1abc**, **1bbb** i **1ddd**.

Entrada	Macrocicle	Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃	Complex Pd(0)	Rendiment (%)
1	1aaa				32aaa	56
2	1aab				32aab	37
3	1abc				32abc	41
4	1bbb				32bbb	44
5	1ddd				32ddd	40

Tal com hem vist a la *Introducció*, els complexos de Pd(0) **V** (**Figura 3.11**) es van utilitzar com a catalitzadors en reaccions clàssiques de formació d'enllaços carboni-carboni, tals com els acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura,^{10a,11c,f,28} les reaccions de Mizoroki-Heck,²⁷ la telomerització del butadiè^{11a,29} i la hidroarilació d'alquins.³⁰

En el nostre cas també es va provar si els complexos triacetilènics **32** eren bons catalitzadors en aquest tipus de reaccions. Es va decidir provar la reacció de Mizoroki-Heck emprant sals de diazoni com a substrats arilants, ja que aquests compostos presenten alguns avantatges com

la seva elevada reactivitat i les condicions suaus de temperatura en les quals té lloc la reacció. D'aquesta manera, es va realitzar la reacció entre el tetrafluoroborat de benzendiazoni i l'acrilat d'etil emprant un 10% molar de catalitzador **32aaa** (**Esquema 3.30**). En primer lloc es va portar a terme la reacció amb etanol a temperatura ambient, condicions optimitzades en el cas dels complexos **V**²⁷, però pràcticament no es va obtenir producte. És per aquest motiu que es va decidir escalfar la reacció fins a 50°C, però es va observar que el complex **32aaa** no era prou estable en aquestes condicions de reacció ja que durant el procés tenia lloc la descomplexació amb posterior pèrdua del catalitzador. A més, el producte d'acoblament s'obtenia en rendiments molt baixos de l'ordre del 30%. Un cop vista la poca estabilitat i efectivitat d'aquests complexos en comparació amb els seus homòlegs **V**, es va decidir no portar a terme més estudis en aquesta direcció.

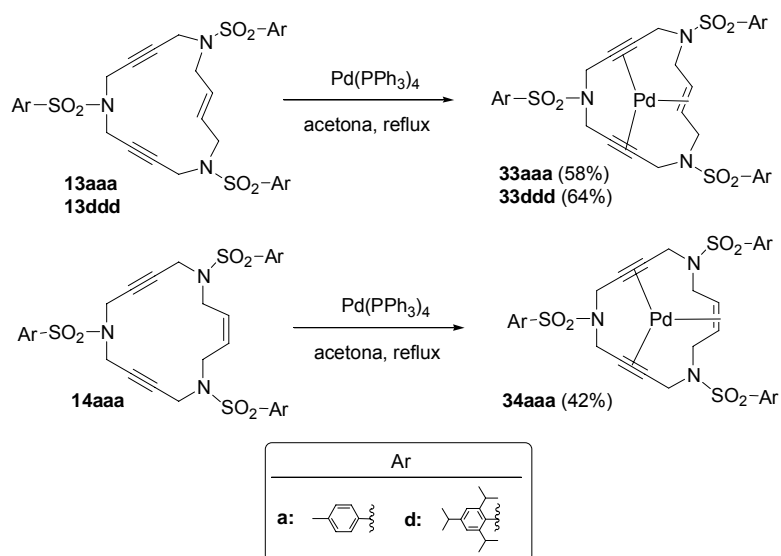


Esquema 3.30. Reacció de Mizoroki-Heck catalitzada pel complex **32aaa**.

3.2.1.2 Complexació dels macrocicles de tipus 13 i 14 amb pal·ladi(0)

Seguidament es va decidir estudiar la complexació dels macrocicles **13** i **14** amb pal·ladi(0). Es va pensar que aquests macrocicles també podien ser bons lligands de pal·ladi(0) ja que havíem observat que els macrocicles que només tenien dobles enllaços i els que només tenien triples enllaços eren bons lligands coordinants de pal·ladi.

Tal com es mostra a l'**Esquema 3.31**, els macrocicles **13** i **14** van ser tractats amb quantitats estequiomètriques de *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0) en acetona a reflux, per tal d'obtenir els respectius complexos de pal·ladi(0) **33** i **34**.



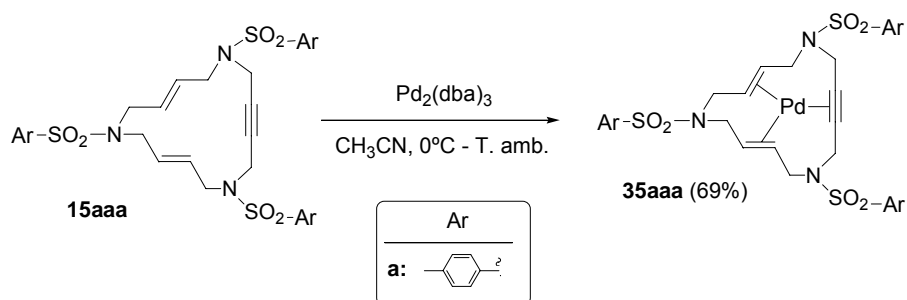
Esquema 3.31. Reacció de complexació dels macrocicles **13** i **14**.

Tal com es pot observar, en tots els casos provats es van obtenir els complexos de pal·ladi(0) de tipus **33** i **34** amb rendiments de bons a moderats.

3.2.1.3 Complexació dels macrocicles de tipus 15 amb pal·ladi(0)

A continuació ens vam proposar portar a terme la complexació amb pal·ladi(0) dels macrocicles **15**. En aquest cas es va decidir canviar la font de pal·ladi(0) i emprar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. En el cas d'utilitzar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, el complex obtingut presentava un factor de retenció molt similar a l'òxid de trifenilfosfina i feia difícil la seva purificació.

Així doncs, tal com es mostra a l'**Esquema 3.32**, el macrocicle **15aaa** es va tractar amb quantitats estequiomètriques de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en el si d'acetonitril desde 0°C fins a temperatura ambient. El complex de pal·ladi(0) **35** es va obtenir amb un rendiment del 69%.



Esquema 3.32. Reacció de complexació del macrocicle **15aaa**.

En aquest punt cal comentar que els complexos de pal·ladi(0) **32**, **33**, **34** i **35** són sòlids cristal·lins, estables a l'aire i a la humitat. Tots ells han estat completament caracteritzats mitjançant les tècniques espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C i

d'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) i algun d'ells mitjançant difracció de raigs-X.

Cal destacar que els productes **32**, **33**, **34** i **35** són els primers complexos de pal·ladi(0) descrits a la literatura amb un lligand macrocíclic que conté triples enllaços.

3.2.1.4 Estudi estructural dels complexos de pal·ladi(0)

Un cop sintetitzats els complexos de pal·ladi amb els diferents azamacrocicles poliinsaturats ens vam proposar realitzar un estudi estructural complet d'aquests compostos. Tal com s'ha comentat a l'apartat d'*Introducció*, la complexitat estereoquímica d'aquests compostos està relacionada amb els diferents isòmers que es poden formar degut a la complexació del metall amb cada una de les dues cares de les olefines involucrades. Així doncs, el nombre d'isòmers que poden presentar els diferents complexos de pal·ladi(0) vindrà donat pel nombre d'olefines que contenen, essent els derivats trialquínics **32** els que presenten menys complexitat estructural.

La incorporació del nucli de pal·ladi en els anells macrocíclics introdueix una gran rigidesa en l'estructura global del compost. Després de la coordinació amb el pal·ladi, els àtoms de carboni alquènics del lligand presenten una hibridació parcialment sp^3 degut a la retrodonació. Aquest fet fa que la conformació dels anells pal·ladaciclohexànics formats es puguin definir com a *chair*, *twist* o *boat*, tal com s'ha comentat anteriorment. Quan el lligand és un alquí, aquest presenta una hibridació parcialment sp^2 després de la coordinació, de manera que els pal·ladaciclohexens formats poden presentar una conformació *chair*, *twist* o *boat* distorsionada.

3.2.1.5 Estudi estructural dels complexos de pal·ladi(0) 32

Els complexos de pal·ladi(0) **32** no presenten cap olefina a la seva estructura i per tant, es forma només un únic compost.

Els complexos **32** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Aquests complexos **32** es van analitzar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant els *clusters* que es mostren a la **Taula 3.7**. Cal destacar que les espècies que contenen pal·ladi són clarament identificables mitjançant la característica distribució de bandes del *cluster*, deguda als sis isòtops abundants del pal·ladi (^{102}Pd (1.02%), ^{104}Pd (11.14%), ^{105}Pd (22.33%), ^{106}Pd (27.33%), ^{108}Pd (26.46%) i ^{110}Pd (11.72%)). Al llarg de tot el treball, per tots els complexos de pal·ladi es donarà el valor corresponent al pic més abundant del *cluster*.

Els compostos **32** que contenen ferrocè a la seva estructura presenten també el pic corresponent a la massa $[\text{M}]^+$.

Taula 3.7. Dades espectroscòpiques dels complexos de tipus **32**.

Complex	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)	¹³ C-RMN δ (ppm)	
		-CH ₂ -	-CH ₂ -	-C≡C-
32aaa	707 [M + H] ⁺ 792 [M + Na] ⁺	4.37 (12H)	36.4	74.1
32aab	863 [M] ⁺	4.10-4.28 (12H)	37.4 37.5 37.6	74.9 75.2 75.4
32abc	898 [M + Na] ⁺	4.05-4.11 (4H) 4.21-4.25 (4H) 4.27-4.34 (4H)	37.3 37.4 37.5 37.6 37.7 37.8	74.6 74.7 74.9 75.1 75.6 75.7
32bbb	1051 [M] ⁺	4.14 (12H)	37.5	75.4
32ddd	1123 [M + NH ₄] ⁺	4.34 (12H)	36.0	75.5

Els espectres de protó i de carboni realitzats per a cada compost d'aquesta sèrie es comporten de manera similar. Així doncs, es comentaran a continuació els espectres dels compostos **1aaa** i **32aaa** per tal de veure com varien els senyals al passar del lligand macrocíclic al complex de pal·ladi(0). A la **Figura 3.12** es mostren els desplaçaments químics de ¹H-RMN i ¹³C-RMN del macrocicle **1aaa** i del complex **32aaa**.

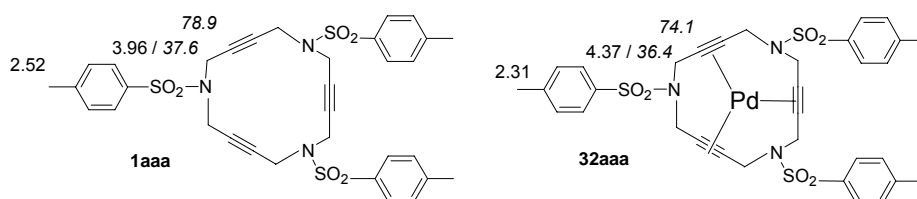


Figura 3.12. Desplaçaments dels senyals de ¹H-RMN i ¹³C-RMN (en cursiva) del macrocicle **1aaa** i del complex **32aaa**.

En els espectres de protó observem que el senyal dels 12 protons metilènics de l'anell en el macrocicle es desplacen a camps més baixos quan té lloc la complexació amb el pal·ladi. Així doncs, aquests 12 protons metilènics apareixen en forma de singlet a δ ~ 3.96 ppm en el macrocicle **1aaa**, i en canvi, en el complex de pal·ladi(0), **32aaa**, aquests es desplacen a δ ~ 4.37 ppm.

A l'espectre de ^{13}C -RMN també observem algunes variacions, tot i que cal destacar que no són molt significatives. Els sis carbonis acetilènics que en el macrocicle **1aaa** apareixen a $\delta \sim 78.9$ ppm, en el complex de pal·ladi(0) es desplacen únicament 5 ppm a camps més alts. La variació dels sis carbonis metilènics del complex **32aaa** és encara més petita respecte el desplaçament químic dels carbonis metilènics del macrocicle. Aquests apareixen a $\delta \sim 37.6$ ppm en el macrocicle i $\delta \sim 36.4$ ppm en el complex de pal·ladi(0).

A la **Taula 3.7** es mostren els desplaçaments químics de la resta de complexos de tipus **32**.

L'estructura del complex **32aaa** també va ser confirmada per difracció de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió de pentà en una solució del complex en clorur de metilè. El diagrama Ortep de l'estructura del compost **32aaa** es mostra a la **Figura 3.13**.

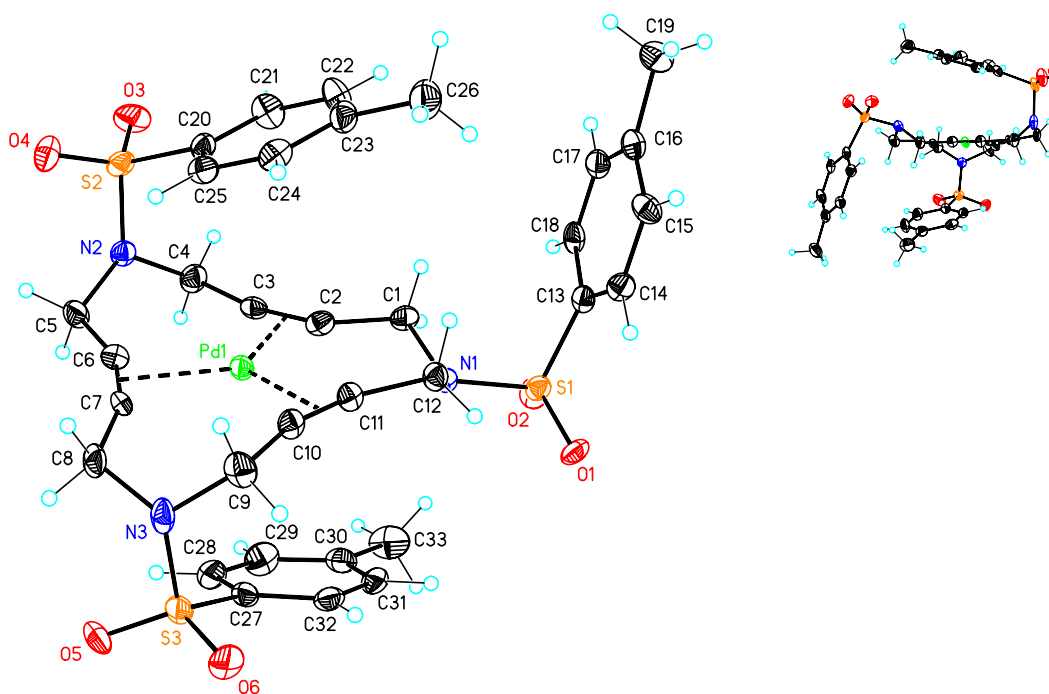


Figura 3.13. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **32aaa**.

A l'estructura de la molècula s'observa que els tres triples enllaços són els responsables de la complexació amb l'àtom metàl·lic. Aquests es troben en el mateix pla que el pal·ladi donant lloc a una coordinació plana trigonal. Les distàncies de l'àtom de pal·ladi al centre dels enllaços acetilènics són idèntiques. A causa de la interacció amb el pal·ladi, els àtoms de carboni de l'enllaç acetilènic estan desviats cap al centre de la molècula formant un angle aproximadament de 22° respecte de la linealitat esperada pels triples enllaços substituïts. Aquest valor és similar al trobat en el complex de pal·ladi del lligand 1,6,11-triínic (**Scheme 1.11**) descrit per Yamamoto.⁴⁰ També com a conseqüència de la complexació, els triples enllaços s'han allargat 0.051 \AA respecte el lligand lliure. Curiosament, a l'empaquetament del cristall s'observa com

dos dels anells aromàtics es col·loquen a sobre i a sota de la part central de la molècula formant una mena de *sandwich*.

3.2.1.6 Estudi estructural dels complexos de pal·ladi(0) **33** i **34**

Els anells macrocíclics **13** i **14** tenen dos carbonis olefínics que esdevenen estereogènics després de la coordinació amb el pal·ladi. Així, els complexos **33** i **34**, que esdevenen quirals per efecte de la coordinació, contenen dos centres asimètrics i, per tant, es podria esperar un màxim de quatre estereoisòmers. Tanmateix, l'estereoquímica de cada un dels dos centres asimètrics generats en l'olefina no és independent de l'altre, i concretament, tal i com s'ha comentat en la *Introducció*, per una olefina *trans* s'obtenen dos centres asimètrics d'igual configuració (cas dels complexos **33**) i per una olefina *cis* s'obtenen dos centres asimètrics de configuració oposada (cas del complex **34**). En conseqüència, aquests sistemes tenen només un centre asimètric independent i per tant, el nombre total de possibles estereoisòmers queda reduït a dos.

La simetria global dels complexos **33** i **34** és consistent amb la geometria del doble enllaç. Així, el complex de pal·ladi(0) **33** que presenta un eix C_2 perpendicular a l'alquè i que intersecta el metall i la sulfonamida oposada, dóna lloc a un parell d'enantiòmers **A1/A2**, tal com es pot observar a la **Figura 3.14**.

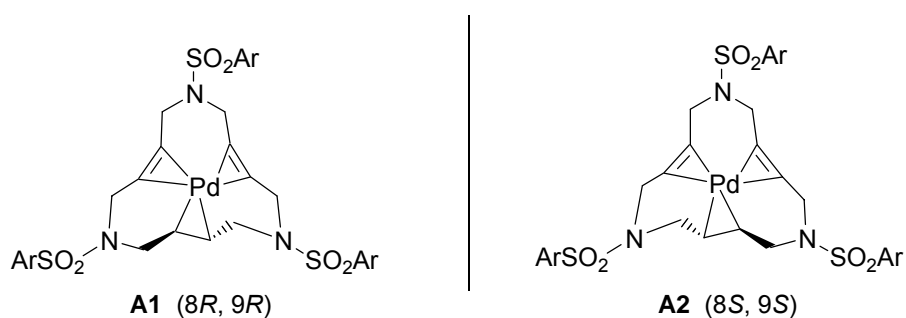


Figura 3.14. Estereoisòmers **A1/A2** dels complexos de pal·ladi(0) **33**.

En canvi, el complex de pal·ladi (0), **34**, que presenta un pla de simetria perpendicular al pla del doble enllaç, dóna lloc a una forma *meso* **B1/B2**, tal com es pot veure a la **Figura 3.15**. Així doncs, en aquest cas no es genera quiralitat en el complex després de la coordinació amb el metall.

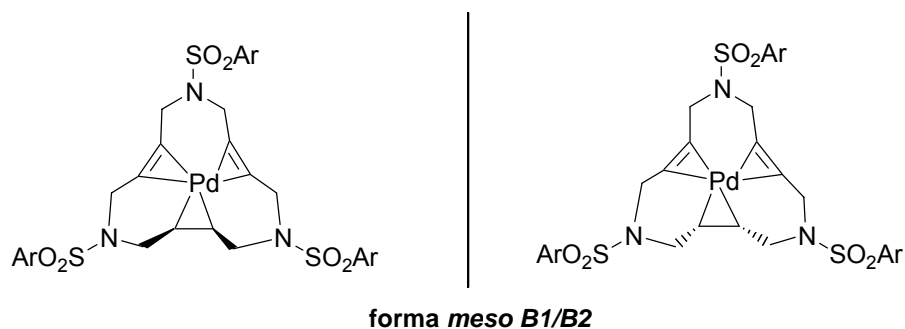


Figura 3.15. Forma *meso* B1/B2 dels complexos de pal·ladi(0) **34**.

La incorporació del nucli de pal·ladi en els anells macrocíclics introdueix una gran rigidesa en l'estructura global dels complexos **33** i **34**. Tant aquesta rigidesa com la formació dels diferents estereoisòmers dels complexos **33** i **34** han estat observades en solució. La rigidesa dels complexos es manifesta en l'absència de variacions en el desplaçament químic tal com mostren els protons metilènics diastereotòpics, en l'absència de pics creuats d'intercanvi químic en l'espectre NOESY en un ampli rang de temperatura, i en els desplaçaments químics clarament definits.

L'estructura d'aquests complexos es pot entendre com la unió de tres anells ciclohexànics, dos anells ciclopropènics i un anell ciclopropànic fusionats. Els desplaçaments químics de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN pels compostos **33aaa** i **34aaa** són els que es mostren a la **Figura 3.16**.

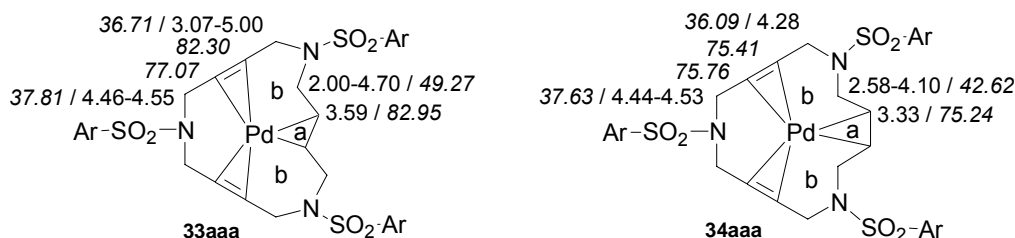


Figura 3.16. Desplaçaments dels senyals de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN (en cursiva) dels complexos **33aaa** i **34aaa**.

La naturalesa de l'anell ciclopropànic (a) contenint pal·ladi es va confirmar pel desplaçament a camps alts dels senyals de protó i carboni dels centres pseudo-olefínics, que apareixen al voltant de $\delta \sim 3.5$ ppm ($\delta = 3.59$ ppm per **33aaa** i $\delta = 3.33$ per **34aaa**) pels senyals de protó i al voltant de $\delta \sim 80$ ppm ($\delta = 82.9$ ppm per **33aaa** i 75.2 ppm per **34aaa**) pels senyals de carboni (**Figura 3.16**).

Per altra banda, a l'espectre de ^1H -RMN s'observa que els protons metilènics que es troben al costat del doble enllaç apareixen ben diferenciats, a $\delta \sim 2.00$ i 4.70 ppm per **33aaa** i $\delta \sim 2.58$ i 4.10 ppm pel compost **34aaa**, mostrant-se ben diferenciades les posicions axials i equatorials. Aquesta clara diferenciació entre les posicions axials (2-2.58 ppm) i equatorials (4.70-4.10 ppm) demostren que els anells ciclohexànics (b) adopten una conformació de tipus *chair*. En canvi

els protons metilènics que es troben al costat dels triples enllaços ressonen a desplaçaments químics més semblants ($\delta \sim 4.46\text{--}4.55$ ppm per **33aaa** i $\delta \sim 4.44\text{--}4.53$ ppm per **34aaa**) degut a la seva posició distorsionada respecte a la conformació teòrica de *chair* (Figura 3.16).

L'estructura cristal·lina del complex **33aaa** es va determinar mitjançant difracció de raigs-X. La difusió d'èter dietílic en una solució del complex en cloroform va donar lloc a l'obtenció de cristalls adequats per la difracció. A la Figura 3.17 s'observa el diagrama Ortep per aquest complex.

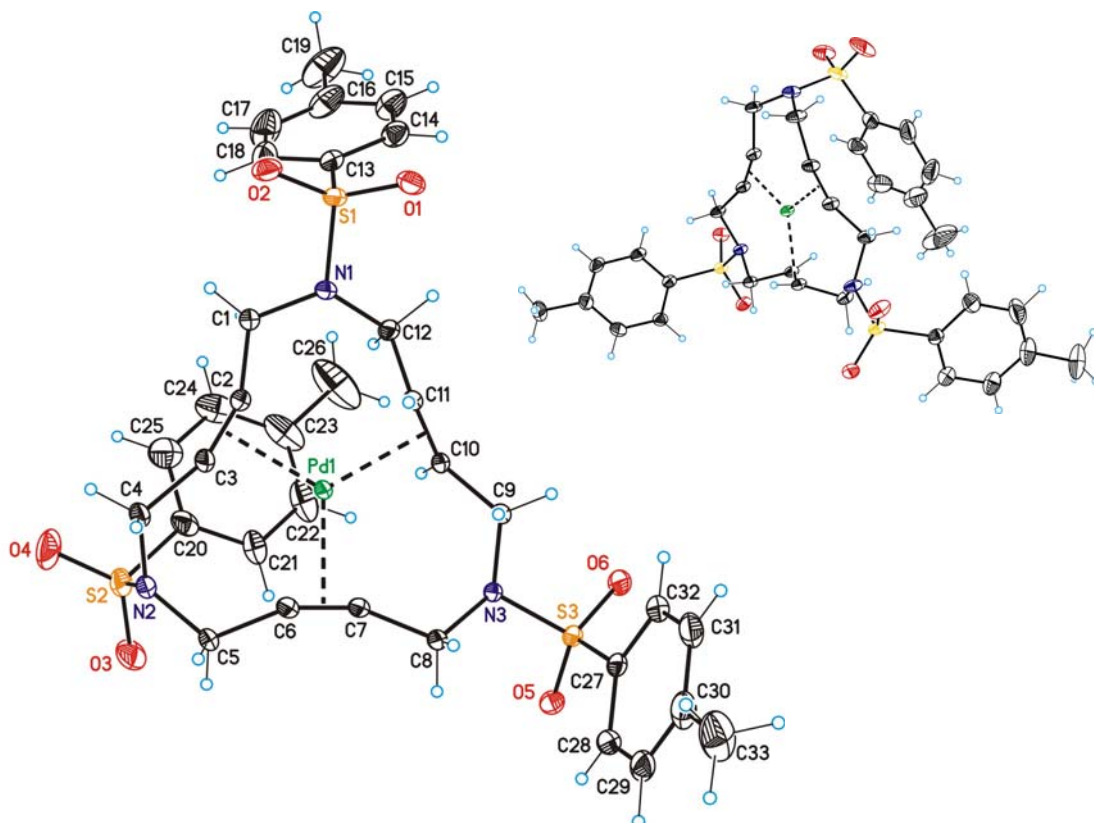


Figura 3.17. Diagrama Ortep (50%) del complex de pal·ladi(0) **33aaa**.

Es pot veure a la figura que la molècula presenta geometria de coordinació plana trigonal. Les distàncies de l'àtom de pal·ladi al punt central dels tres enllaços C-C insaturats són de: 2.04 Å (C2, C3), 2.06 Å (C6, C7) i 2.11 Å (C10, C11). S'observa que la distància de l'àtom de pal·ladi als triples enllaços és significativament més curta. Els dos triples enllaços es troben localitzats al mateix pla de coordinació que el pal·ladi, mentre que el doble enllaç es troba aproximadament perpendicular a aquest pla. També s'observa que els triples enllaços perden la linealitat per l'efecte de la coordinació amb el pal·ladi i es desplacen cap al centre de la molècula. Pel cas del doble enllaç s'observa un efecte similar descrit per l'angle de torsió. Tant els dobles com els triples enllaços s'allarguen després de la coordinació comparat amb les distàncies C-C de lligands lliures. S'observa que l'estructura és centrosimètrica, és a dir, per cada estructura que observem existeix també la seva estructura enantiomèrica, així doncs els dos enantiòmers **A1/A2** es troben presents en estat sòlid. Si ens fixem en la conformació dels anells

pal·ladaciclohexànics s'observa que l'anell format pels dos triples enllaços té una conformació de *boat* distorsionada contenint l'àtom de nitrogen fora del pla.

Els complexos **33** i **34** també es van analitzar per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant en tots els casos els *clusters* corresponents al pic molecular (Taula 3.8).

Taula 3.8. ESI-MS dels complexos de tipus **33** i **34**.

Complex	33aaa	33ddd	34aaa
ESI-MS (<i>m/z</i>)	772 [M + H] ⁺ 794 [M + Na] ⁺ 810 [M + K] ⁺	1108 [M + H] ⁺ 1125 [M + NH ₄] ⁺	772 [M + H] ⁺ 794 [M + Na] ⁺ 810 [M + K] ⁺

3.2.1.7 Estudi estructural del complex de pal·ladi(0) **35**

El complex de pal·ladi **35aaa** presenta quatre centres asimètrics i per tant es poden esperar un màxim de 8 estereoisòmers. Tal com hem comentat prèviament, l'estereoquímica de cada un dels dos centres asimètrics generats en cada olefina no és independent de l'altre. Per una olefina *trans*, com és el cas del complex **35aaa**, s'obtenen dos centres asimètrics d'igual configuració. Així doncs, el sistema només presenta dos centres asimètrics independents i per tant, el nombre màxim de possibles estereoisòmers que es poden formar és de quatre. Els dos parells d'enantiòmers es mostren a la Figura 3.18.

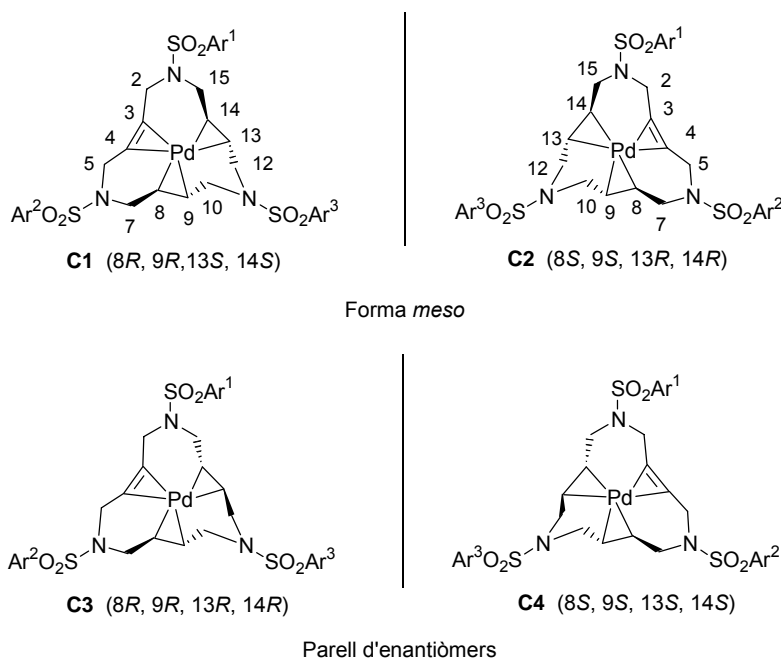


Figura 3.18. Estereoisòmers del complex de pal·ladi **35aaa**.

Si considerem la simetria d'aquestes estructures, el parell **C1/C2** presenta un pla de simetria perpendicular al triple l'enllaç que secciona l'àtom de pal·ladi i la sulfonamida oposada a l'alquí, donant lloc a una forma *meso*.

El parell d'enantiòmers **C3/C4** té un eix C_2 perpendicular a l'alquí que passa per l'àtom de pal·ladi i la sulfonamida oposada a l'alquí. Així doncs, en aquest cas només hem de considerar la formació de tres estereoisòmers, el parell d'enantiòmers **C3/C4** i la forma *meso* **C1**.

Tal com s'ha comentat anteriorment, un dels factors determinants en la formació dels estereoisòmers és la conformació dels anells pal·ladaciclohexànics que es generen. En el cas del complex **35aaa** només tenim un anell pal·ladaciclohexànic no-distorsionat (**Figura 3.19**). Si ens fixem en aquest anell, esperariem que la forma *meso* **C1** es formés preferentment ja que aquesta adopta la conformació *chair*, més estable que la conformació *twist* adoptada per l'anell en el parell enantiomèric **C3/C4**. La formació exclusiva de la forma *meso* **C1** va ser confirmada mitjançant ressonància magnètica nuclear i difracció de raigs-X.

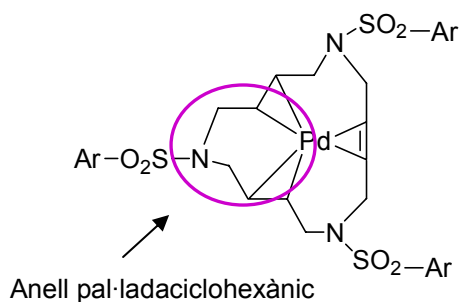


Figura 3.19. Anell pal·ladaciclohexànic no-distorsionat del complex **35aaa**.

Els desplaçaments químics de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN (en cursiva) pel compost **35aaa** es mostren a la **Figura 3.20**.

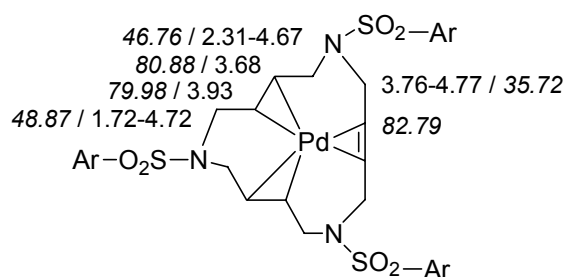


Figura 3.20. Desplaçaments químics de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN (en cursiva) del complex **35aaa**.

La conformació *chair* de l'anell pal·ladaciclohexànic no-distorsionat es va observar mitjançant la diferència de desplaçament químic entre els protons diastereotòpics que es troben en α respecte el doble enllaç. Aquests presenten uns desplaçaments químics a $\delta \sim 1.72$ i 4.72 ppm, indicant que els protons es troben en posició axial i equatorial respectivament. Aquests

desplaçaments químics clarament definits també són indicatius d'una elevada rigidesa de l'anell.

Per altra banda, els carbonis acetilènics tendeixen a col·locar-se en el mateix pla que el pal·ladi després de la coordinació, donant a l'estructura una certa planaritat. Aquest fet es confirma mitjançant l'escassa diferència de desplaçament químic entre els protons diastereotòpics que es troben en α respecte el triple enllaç ($\delta \sim 3.76$ i 4.77 ppm). Així doncs, la poca diferència de desplaçament d'aquests protons diastereotòpics es pot atribuir a l'elevada rigidesa de la subestructura, on els protons es troben col·locats en angles similars respecte el pla definit per l'alquí i el pal·ladi.

La conformació global del complex també va ser confirmada mitjançant 1D NOESY, tal com es pot observar a la **Figura 3.21**.

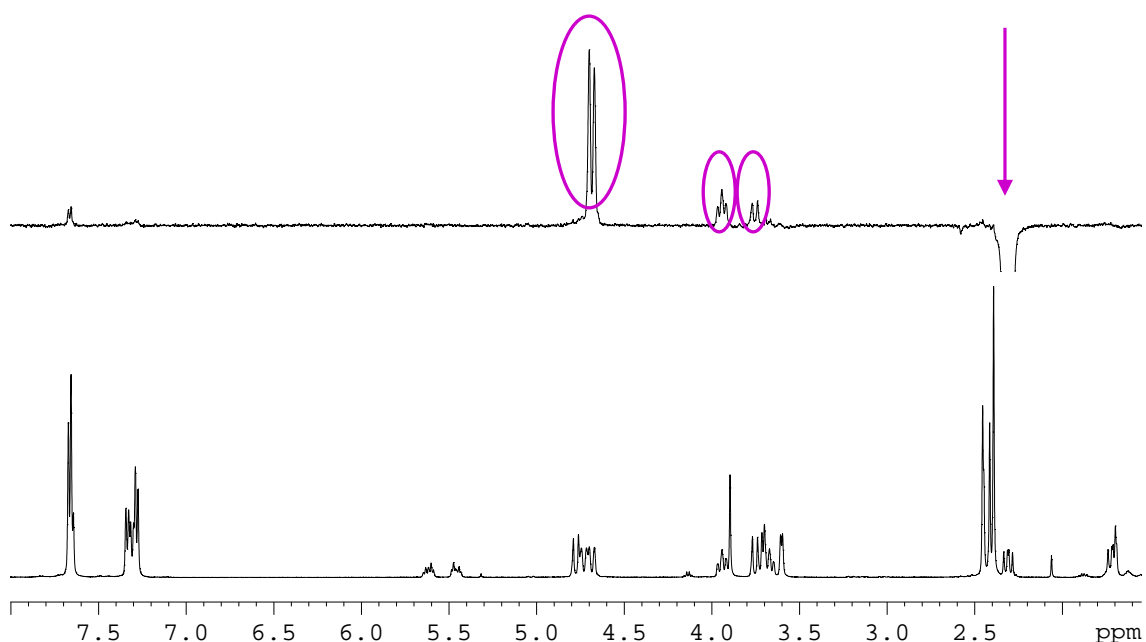


Figura 3.21. Espectre de 1D-NOESY del compost **35aaa**.

A l'irradiar el protó corresponent al senyal a $\delta \sim 2.31$ ppm els senyals que s'alteren són els que corresponen als protons de $\delta \sim 4.67$, 3.93 i 3.76 ppm. El senyal que es veu més afectat és el de $\delta \sim 4.67$ ppm que correspon al protó diastereotòpic de l'irradiat. Els altres dos senyals ens permeten deduir la posició 1,3-diaxial d'aquests protons.

L'estructura cristal·lina del complex **35aaa** es va determinar mitjançant difracció de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió d'hexà en una solució del complex en clorur de metilè i acetat d'etil. A la **Figura 3.22** es mostra el diagrama Ortep per aquest complex.

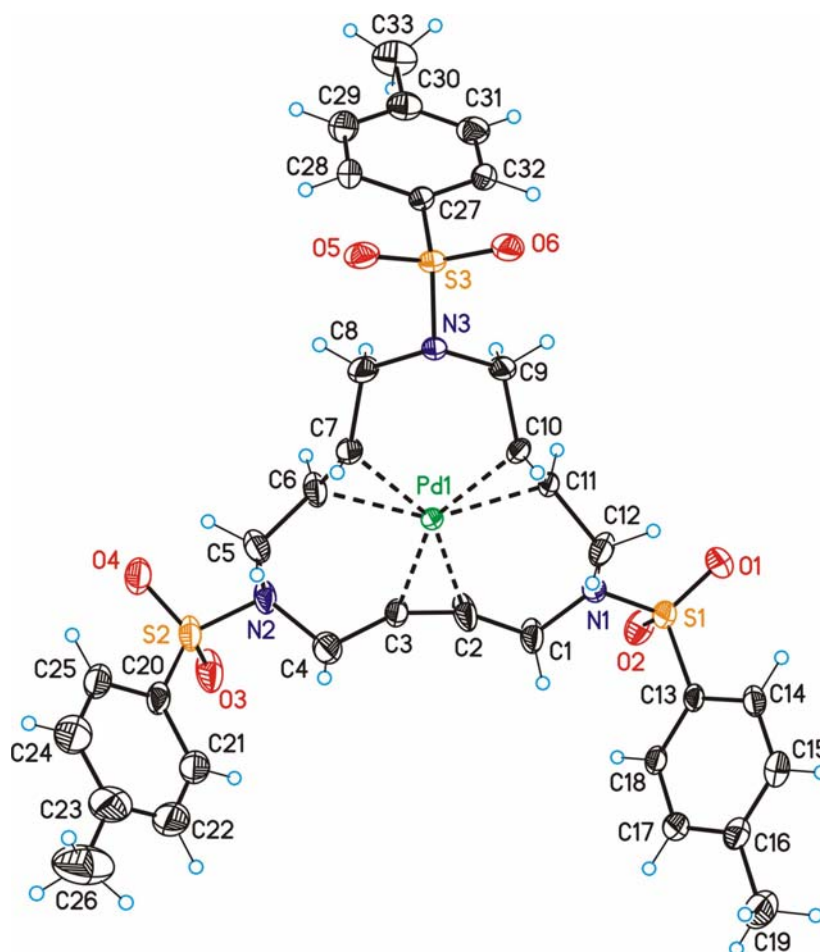


Figura 3.22. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **35aaa**.

A l'estructura de la molècula s'observa que l'àtom de pal·ladi coordina amb els dos dobles i el triple enllaç donant lloc a una geometria plana trigonal. Els enllaços pal·ladi-olefina són aproximadament perpendiculars al pla de l'olefina, i el triple enllaç es troba localitzat en el pla definit pel punt central de coordinació de les dues olefines i el pal·ladi. La distància del triple enllaç a l'àtom de pal·ladi és més curta que les distàncies dels dobles enllaços a l'àtom metàl·lic (les distàncies des de l'àtom de pal·ladi al punt central dels enllaços C-C són de 2.05 Å per l'alquí C2-C3, 2.07 Å per un alquè C6-C7 i 2.09 Å per l'altre alquè C10-C11). També s'observa que els àtoms de carboni de l'enllaç acetilènic es troben desviats cap al centre de la molècula perdent la linealitat esperada pel triple enllaç degut a la coordinació amb el metall, fet comú per tots aquests tipus de complexos.

Per altra banda, el complex cristal·litza en un grup espacial centrosimètric i s'observa que un dels dobles enllaços es troba desordenat. Aquest desordre implica l'intercanvi de les posicions C2=C3 del triple enllaç i C6=C7 del doble enllaç amb una proporció de 83:17 i la inversió del doble enllaç C10=C11. En aquest cas ens centrarem en l'estructura que es troba present en un 83%. L'anell format pel doble i el triple enllaç mostra una barreja de conformacions entre *boat*-distorsionat al costat del triple enllaç i de *chair* al costat del doble enllaç. L'anell format pels dos

dobles enllaços presenta una conformació de *chair*. Així doncs, l'estructura observada en estat sòlid és la forma *meso C1*, fet que concorda amb els resultats observats mitjançant RMN.

El complex **35aaa** també es va analitzar per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant el *cluster* centrat a $m/z = 774$ corresponent al pic molecular $[M + H]^+$.

L'estudi estructural d'aquests complexos de pal·ladi(0) ha estat realitzat en col·laboració amb el Dr. Teodor Parella del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona i el Dr. Jordi Benet-Buchholz de la Unitat de Difracció de Raigs-X de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) de Tarragona.

3.3 Reactivitat dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats

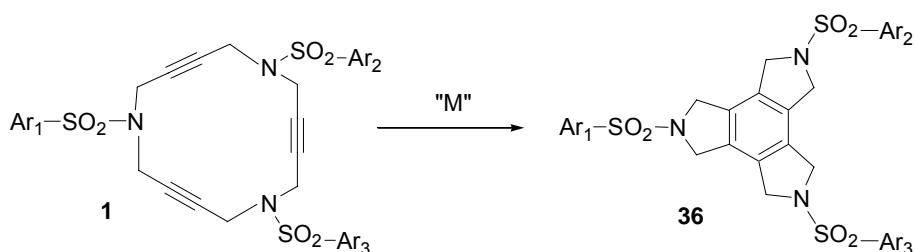
3.3.1 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres

Tal com s'ha comentat a la *Introducció* (apartat 1.3.2), les cicloisomeritzacions intramoleculares entre tres alquins i entre dos alquins i un alquè, són un mètode ideal per la preparació de sistemes benzènics i ciclohexadiènics, respectivament. Tanmateix, malgrat l'extensa bibliografia descrita sobre aquest tipus de reaccions, no es troba descrit cap exemple remarcable de cicloisomerització entre tres triples enllaços que formin part d'un sistema macrocíclic (**Scheme 1.36**).⁷⁰

És per aquest motiu, que ens vam proposar estudiar aquest tipus de reaccions amb els macrocicles de 15, 20 i 25 membres sintetitzats anteriorment.

3.3.1.1 Estudi de les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de tipus 1

En primer lloc vam pensar que l'estructura rígida que presenten els nostres macrocicles de tipus **1** era ideal per estudiar la seva reacció de cicloisomerització ja que aquesta genera un derivat benzènic, **36**, probablement més estable termodinàmicament que el seu precursor de partida (**Esquema 3.33**).



Esquema 3.33. Reacció de cicloisomerització dels macrocicles de tipus **1** amb metalls de transició.

Els derivats triazatriindans **36** obtinguts en aquestes reaccions de cicloisomerització poden presentar interès en diferents camps de la química. A la **Figura 3.23** es mostren alguns exemples descrits a la literatura⁸¹ de compostos que presenten una estructura similar a la dels derivats **36**.

⁸¹ (a) Ciric, J.; Lawton, S.L.; Kokotailo, G.T.; Griffin, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2173. (b) Lawton, S.L.; Rohrbach, W.J. *Science* **1990**, *247*, 1319. (c) Harris, R.K.; Samadi-Maybodi, A.; Smith, W. *Zeolites* **1997**, *19*, 147. (d) Sabater, M.J.; Sastre, G. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 4520. (e) Aitken, R.A.; Philp, E.F.; Riddell, F.G.; Smith, M.H. *Arkivoc* **2002**, (iii), 63. (f) Gall, J.H.; Gilmore, C.J.; MacNicol, D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 927. (g) McMenimen, K.A.; Hamilton, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6453. (h) Park, L.Y.; Hamilton, D.G.; McGehee, E.A.; McMenimen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10586. (i) Carroll, J.B.; Gray, M.; McMenimen, K.A.; Hamilton, D.G.; Rotello, V.M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3177.

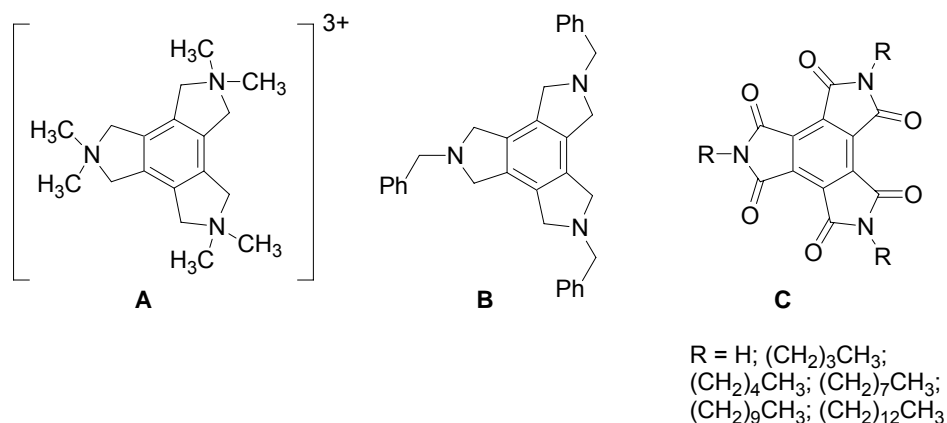


Figura 3.23. Compostos que contenen una estructura similar al derivat benzènic **36**.

En el cas concret de les sals d'amoní quaternari (**Figura 3.23A**) aquestes s'han emprat en el camp dels materials com a molècules orgàniques per dirigir la síntesi cap a estructures determinades de noves zeolites.^{81a-e}

La triamina cíclica (**Figura 3.23B**) ha estat caracteritzada mitjançant difracció de raigs-X i s'ha utilitzat en la síntesi de sistemes polipirròlics.^{81f}

Les triïmides del tipus de la **Figura 3.23C** s'han emprat en química supramolecular per la síntesi de sistemes contenint components electroactius. Aquests derivats triïmídics poden actuar com efectius acceptors d'electrons, generant parells donador-acceptor per tal d'obtenir nous sistemes de cristalls líquids.^{81g-i}

Centrant-nos en les reaccions de cicloisomerització, ja s'ha comentat a la *Introducció* que són molts els sistemes catalítics descrits a la literatura per portar a terme reaccions d'aquest tipus. És per aquest motiu que es va realitzar l'estudi d'aquesta reacció emprant diferents catalitzadors basats en diferents metalls de transició. D'aquesta manera es va buscar el sistema catalític més eficient pels nostres sistemes tancats.

3.3.1.1.1 *Catalitzadors de pal·ladi*

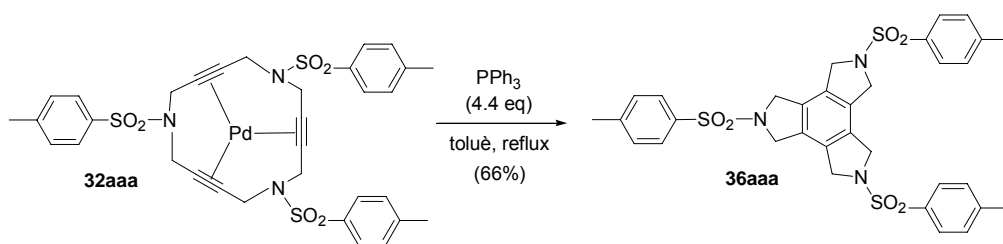
Inicialment el catalitzador que es va escollir per dur a terme la cicloisomerització va ser un catalitzador de pal·ladi(0), en concret la *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0). S'havia vist que el tractament dels macrocicles **1** amb Pd(PPh₃)₄ en acetona a temperatura ambient donaven els corresponents complexos de pal·ladi(0). Així doncs, si es volia que tingués lloc el procés de cicloisomerització calia forçar les condicions de reacció. Els macrocicles **1** es van tractar amb quantitats estequiomètriques de Pd(PPh₃)₄ a reflux de toluè i en tots els casos es van obtenir els derivats triazatriindans de tipus **36** amb rendiments de moderats a bons (**Taula 3.9**).

Taula 3.9. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **1aaa**, **1aab**, **1abc**, **1ddd** i **1bbb** amb Pd(PPh₃)₄.

Entrada	Macrocicle	Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃	Triazatriindà	Rendiment (%)
1	1aaa				36aaa	54
2	1aab				36aab	54
3	1abc				36abc	45
4	1bbb				36bbb	65
5	1ddd				36ddd	54

Com es pot observar, tant per realitzar la complexació com la reacció de cicloisomerització dels macrocicles **1** és necessari utilitzar un equivalent del complex de pal·ladi(0). Els complexos de pal·ladi(0) **32** s'obtenen quan la reacció es porta a terme en acetona a temperatura ambient, en canvi, quan la reacció té lloc en el si de toluè a reflux s'obtenen els compostos cicloisomeritzats **36**. Així doncs, s'observa que només variant el dissolvent i la temperatura de la reacció s'arriba a l'obtenció de dos productes diferents.

Amb aquests resultats a la mà, ens vam proposar estudiar si es podia obtenir el compost de cicloisomerització **36aaa** escalfant directament el complex de pal·ladi(0) **32aaa**. En primer lloc es va fer reaccionar el complex sota atmòsfera de nitrogen en toluè a reflux, però es va observar bàsicament la recuperació parcial del complex i l'obtenció de macrocicle descomplexat **1aaa**. Quan es va realitzar el mateix procés però emprant 1.1 equivalents de PPh₃ es va recuperar un 83% de complex **32aaa** i es van obtenir traces del compost cicloisomeritzat **36aaa**. En canvi, quan es va portar a terme la reacció del complex **32aaa** amb 4.4 equivalents de PPh₃ a reflux de toluè sota atmòsfera de nitrogen, es va obtenir el producte cicloisomeritzat **36aaa** amb un 66% de rendiment (**Esquema 3.34**).



Esquema 3.34. Reacció de cicloisomerització partint del complex **32aaa**.

D'aquestes proves experimentals es pot dir que la presència de fosfines és necessària perquè la reacció de cicloisomerització tingui lloc.

Cal dir que es va provar de realitzar la reacció de cicloisomerització en quantitats catalítiques de catalitzador de pal·ladi però que en cap cas no es va obtenir el producte desitjat. En aquest punt, ens vam proposar buscar altres metalls de transició que fessin possible el procés emprant quantitats catalítiques i alhora també millorar els rendiments dels derivats **36**.

3.3.1.1.2 Catalitzador de Grubbs

El benzilidenbis(triciclohexilfosfina)diclororuteni(IV) ((PCy₃)₂Cl₂Ru=CH-Ph), comunament anomenat catalitzador de Grubbs de primera generació es va també emprar per la reacció de cicloisomerització dels macrocicles **1aab** i **1ddd**. Els resultats es troben detallats a la **Taula 3.10**.

Taula 3.10. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **1ddd** i **1aab** amb el catalitzador de Grubbs.

Entrada	Macro-cicle	Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃	Condicions de reacció	Triazatri-indà	Rendiment (%)
1	1aab				cat. (7 mol %) toluè, reflux	36aab	42
2	1ddd				cat. (7 mol %) toluè, reflux	36ddd	36
3	1ddd				cat. (20 mol %) toluè, reflux	36ddd	36

Així doncs, es van fer reaccionar els dos macrocicles de tipus **1** (**1aab** i **1ddd**) amb un 7 % molar del catalitzador de Grubbs, en el si de toluè a reflux obtenint-se els triazatriindans **36aab** i **36ddd** amb rendiments moderats. Un augment de la quantitat del complex de ruteni fins al 20 % molar (entrada 3) no va millorar el resultat anterior. En aquest punt, es va decidir no fer més proves amb el catalitzador de Grubbs.

3.3.1.1.3 Catalitzadors de cobalt

El catalitzador de dicarbonilciclopentadienilcobalt ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$) és un bon candidat per portar a terme reaccions de cicloisomerització, ja que com s'ha vist a l'apartat d'*Introducció* ha estat àmpliament utilitzat en reaccions d'aquest tipus. És per això que vam decidir provar aquest catalitzador en el nostre cas (**Taula 3.11**).

Taula 3.11. Reaccions de cicloisomerització del macrocicle **1ddd** amb $\text{CpCo}(\text{CO})_2$.

Entrada	Macro-cicle	Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃	Condicions de reacció	Triazatri-indà	Rendiment (%)
1	1ddd				cat. (100 mol %) <i>n</i> -decà, 140°C	36ddd	88
2	1ddd				cat. (5 mol %) <i>n</i> -decà, 140°C	36ddd	44


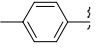
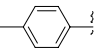
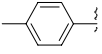
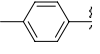







En molts dels casos descrits a la literatura amb aquest catalitzador i tres triples enllaços a la mateixa molècula s'utilitzen quantitats estequiomètriques de complex. Així doncs, en primer lloc es va portar a terme la reacció del macrocicle **1ddd** amb un equivalent de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, en el si de *n*-decà a 140°C. El derivat **36ddd** es va obtenir amb un rendiment del 88%. A continuació ens vam proposar portar a terme la reacció en quantitats catalítiques del complex de cobalt. Es va realitzar la reacció amb les mateixes condicions emprades en el cas anterior, però ara amb un 5% molar de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ i es va obtenir un rendiment moderat del 44%. Al no millorar significativament el rendiment respecte el catalitzador de Grubbs no es va realitzar cap més prova amb aquest catalitzador.

3.3.1.1.4 Catalitzadors de rodi

Una altra via alternativa va ser provar un catalitzador de Rh(I), ja que el clàssic catalitzador de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) ha sigut àmpliament emprat en reaccions de ciclotrimerització.

En els nostres laboratoris disposàvem del carbonilclorobis(trifenilfosfina)rodi(I) ($\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$) i va ser el que vam emprar inicialment (**Taula 3.12**).

Taula 3.12. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **1aaa**, **1aab** i **1ddd** amb el catalitzador de Wilkinson modificat.

Entrada	Macro-cicle	Ar ₁	Ar ₂	Ar ₃	Condicions de reacció	Triazatri-indà	Rendiment (%)
1	1aaa				cat. (5 mol %) toluè, 65°C	36aaa	88
2	1aab				cat. (5 mol %) toluè, 65°C	36aab	89
3	1ddd				cat. (5 mol %) toluè, 65°C	36ddd	96
4	1ddd				cat. (1 mol %) toluè, 65°C	36ddd	80

Com a primera prova, es va tractar el macrocicle **1aaa** amb un 5% molar de catalitzador de rodi en el si de toluè a 65 °C durant 22 hores. Els resultats obtinguts van ser molt bons, ja que es va obtenir el compost cicloisomeritzat **36aaa** amb un 88% de rendiment. Per tal de veure l'aplicabilitat d'aquest sistema catalític es va dur a terme la reacció amb els macrocicles **1aab** i **1ddd**, obtenint-se en tots els casos excel·lents rendiments dels derivats triazatriindans (entrades 2 i 3). També es va realitzar una prova utilitzant un 1% molar de catalitzador pel macrocicle **1ddd** (entrada 4). En aquest cas la reacció va tenir lloc, però quan es portaven 3 dies de reacció encara quedava reactiu de partida i es va decidir aturar la reacció. El rendiment del **36ddd** va ser del 80% i es va recuperar un 17% de reactiu de partida.

Així doncs, el catalitzador de Wilkinson modificat va ser el que ens va donar millors resultats, i tot i que emprant un 1% molar de RhCl(CO)(PPh₃)₃ la reacció també tenia lloc, es va agafar com a òptim un 5% molar de catalitzador.

3.3.1.1.5 Estudi estructural dels compostos cicloisomeritzats 36

Els compostos de tipus **36** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Tots els compostos **36** es van analitzar per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant els *clusters* corresponents al pic molecular. Els compostos **36** que contenen ferrocè a la seva estructura presenten també el pic corresponent a la massa [M]⁺ (Taula 3.13).

Taula 3.13. Dades espectroscòpiques dels compostos de tipus 36.

Compost	ESI-MS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)	¹³ C-RMN δ (ppm)	
		-CH ₂ -	-CH ₂ -	-C=C-
36aaa	664 [M + H] ⁺ 681 [M + NH ₄] ⁺ 686 [M + Na] ⁺	4.52 (12H)	51.6	130
36aab	757 [M] ⁺	4.30 (4H) 4.32-4.44 (8H)	52.6 52.7	131.3 131.4 131.7
36abc	769 [M] ⁺	4.25-4.45 (12H)	52.6 52.7	131.3 131.4 131.5 131.7 131.8
36bbb	945 [M] ⁺ 946 [M + H] ⁺ 968 [M + Na] ⁺	4.38-4.51 (12H)	51.6	130.8
36ddd	1017 [M + NH ₄] ⁺ 1022 [M + Na] ⁺	4.48 (12H)	51.6	131.4

Com exemple detallarem els espectres de RMN dels compostos **1aaa** i **36aaa** per tal de veure com varien els senyals al passar del macrocicle al compost ciclat. A la **Figura 3.24** es mostren els desplaçaments químics de ¹H-RMN i ¹³C-RMN del macrocicle **1aaa** i del compost triazatriindà **36aaa**.

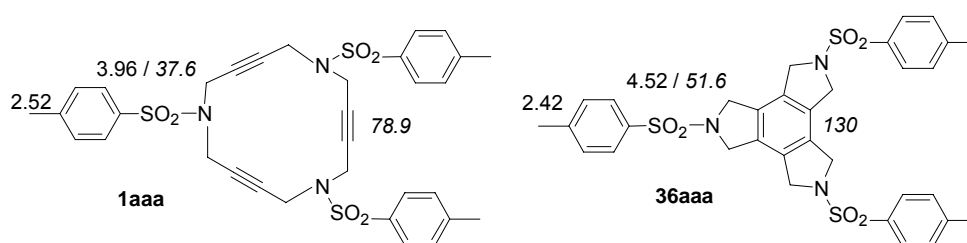


Figura 3.24. Desplaçaments dels senyals de ¹H-RMN i ¹³C-RMN (en cursiva) del macrocicle **1aaa** i del triazatriindà **36aaa**.

A l'espectre del compost triazatriindà **36aaa**, s'observa que l'absorció dels 12 protons metilènics dels anells de cinc membres que s'han format, els quals provenen dels grups metilènics CH₂ de l'anell en el macrocicle, es desplacen a camps més baixos respecte el

macrocicle i ressonen a $\delta \sim 4.52$ ppm. L'espectre de ^1H -RMN del compost triazatriindà no ens dona molta informació, però serveix per confirmar que s'ha format un producte nou.

L'espectre de ^{13}C -RMN confirma l'estructura del triazatriindà **36**. En aquest cas s'observa com el senyal dels 6 carbonis acetilènics del macrocicle a $\delta \sim 79$ ppm desapareix en el compost triazatriindà mostrant un nou senyal a $\delta \sim 130$ ppm que correspon als 6 carbonis equivalents del benzè que s'ha format, els quals han passat de tenir un caràcter sp a tenir un caràcter sp^2 .

Un altre senyal que varia considerablement és la dels 6 carbonis metilènics de l'anell del macrocicle. Aquests ressonen a $\delta \sim 37.6$ ppm en el macrocicle i es desplacen considerablement en el compost triazatriindà observant-se a $\delta \sim 51.6$ ppm.

A la **Taula 3.13** es mostren els desplaçaments químics més significatius dels espectres de protó i carboni per la resta dels compostos ciclats **36**.

L'estructura del compost triazatriindà, **36aaa**, també va ser confirmada per anàlisi de raigs-X. Mitjançant difusió de pentà en una solució del compost en clorur de metilè es van obtenir cristalls adequats per la difracció. Com es pot observar a la **Figura 3.25** el compost cristal·litza de forma que l'anell triazatriindà es troba en un pla i els tres substituents aromàtics es troben perpendiculars a aquest pla, formant una estructura que recorda a una taula de tres peus. A dins d'aquesta estructura s'observa la presència d'una molècula de clorur de metilè desordenada en tres posicions. L'espai interior de la molècula té un diàmetre aproximat de 8.5 Å.

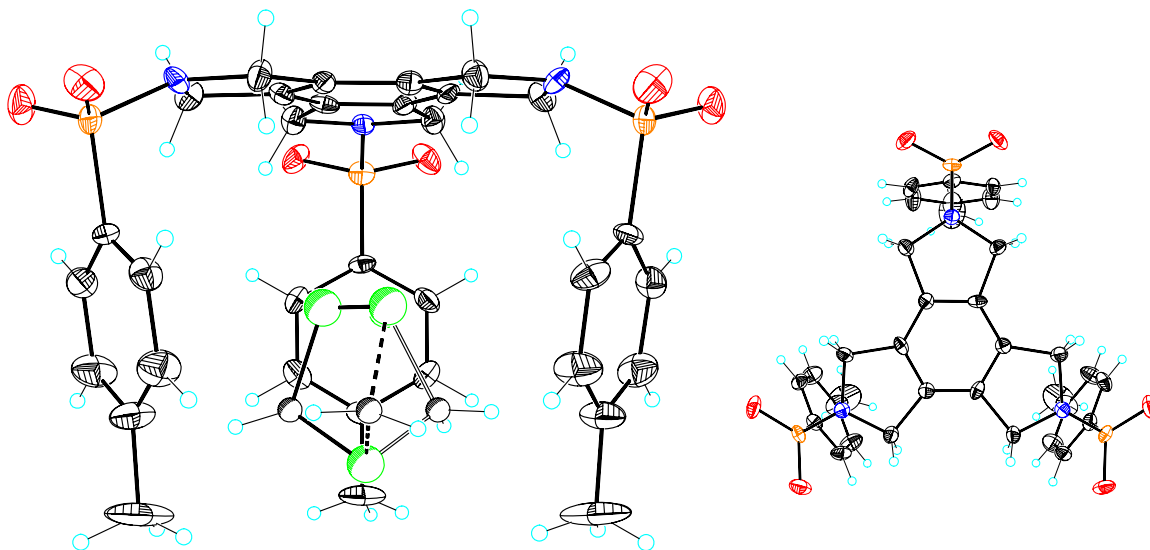
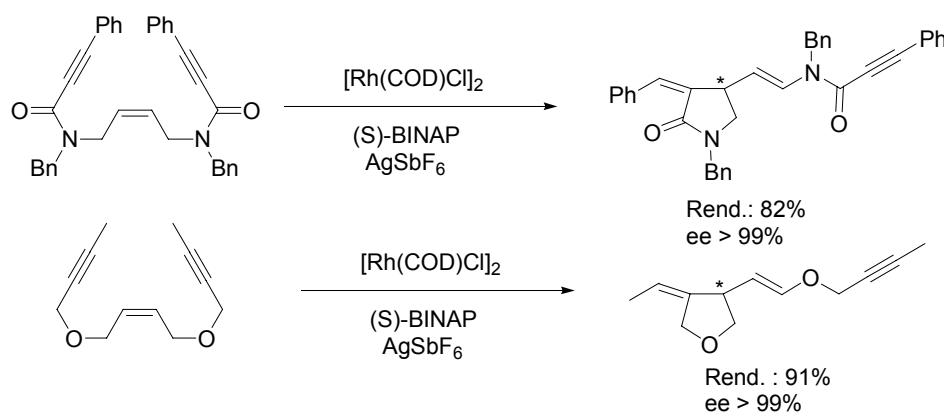


Figura 3.25. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del triazatriindà **36aaa**.

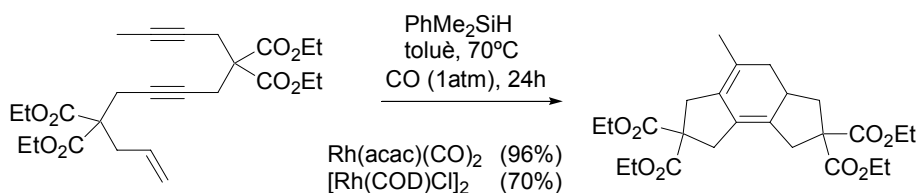
3.3.1.2 Estudi de les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles 13 i 14

La reacció de ciclotrimerització [2 + 2 + 2] entre dos alquins i un alquè és una bona ruta sintètica per obtenir compostos 1,3-ciclohexadiènics substituïts. A la literatura es troben exemples de cicloaddicions d'endiins catalitzades per complexos de rodi, però en aquests

casos, el procés de cicloaddició té lloc únicament entre un alquè i un alquí generant-se anells de cinc membres. Zhang i col·l.^{82a,b} descriuen reaccions de cicloisomerització altament enantioselectives de 1,6-enins sota catalisi per rodi per l'obtenció de lactames i tetrahidrofurans funcionalitzats quirals. En aquest treball es descriuen dos exemples concrets d'endiins (**Esquema 3.35**) que quan es sotmeten a una reacció de cicloaddició catalitzada per rodi, en lloc de donar una cicloisomerització [2 + 2 + 2], es comporten com enins, generant els derivats de lactama i de tetrahidrofuran corresponents.



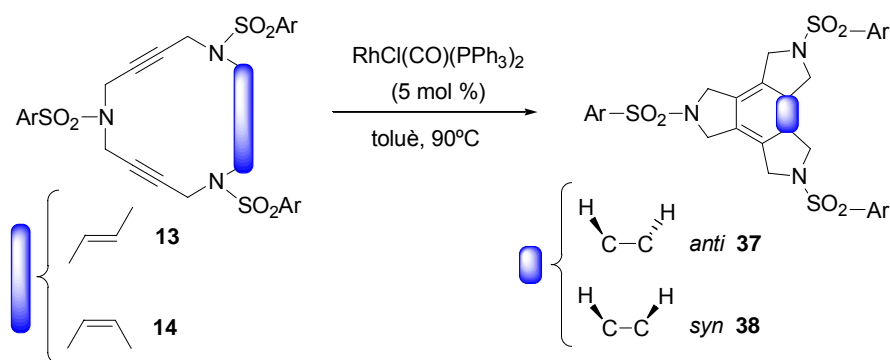
A la literatura només es troba descrit un exemple de reacció de cicloisomerització [2 + 2 + 2] d'un endií catalitzada per rodi en la qual té lloc la formació d'un ciclohexadiè funcionalitzat. Aquesta reacció, descrita per Ojima i col·l.,⁸³ es va dur a terme sota atmosfera de CO en presència de PhMe₂SiH i catalitzada per Rh(acac)(CO)₂ o [Rh(COD)Cl]₂ (**Esquema 3.36**).



Davant d'aquests precedents i després dels bons resultats obtinguts a l'apartat 3.3.1.1 amb els macrocicles nitrogenats triacetilènics de quinze membres, ens vam proposar estudiar la reacció de cicloisomerització amb els macrocicles **13** i **14**, els quals tenen dos triples enllaços i un doble enllaç a la seva estructura (**Esquema 3.37**).

⁸² (a) Lei, A.; Waldkirch, J.P.; He, M.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526. (b) Lei, A.; He, M.; Wu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3607.

⁸³ Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3589.



Esquema 3.37. Reacció de cicloisomerització dels macrocicles **13** i **14** amb RhCl(CO)(PPh₃)₂.

En un primer pas es va dur a terme la reacció emprant les condicions optimitzades anteriorment amb el catalitzador de rodi pels macrocicles de tipus **1**. Els macrocicles **13** i **14** es van tractar amb un 5% molar de catalitzador de RhCl(CO)(PPh₃)₂, però es va haver d'escalfar la reacció fins a 90°C perquè aquesta tingués lloc completament. En tots els casos es van obtenir els compostos cicloisomeritzats amb bons rendiments (**Taula 3.14**).

Taula 3.14. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **13** i **14** amb RhCl(CO)(PPh₃)₂.

Entrada	Macrocicle	Ar	Producte	Rendiment (%)
1	13aaa		37aaa	98
2 ^a	13ddd		37ddd	80
3	14aaa		38aaa	79
4	14ddd		38ddd	68

a) En aquest cas, la reacció es va repetir amb el catalitzador de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃ donant el mateix resultat.

Per tal de veure si el catalitzador de Wilkinson també era capaç de promoure aquesta reacció de cicloisomerització es va tractar el macrocicle **13ddd** amb un 5% molar de RhCl(PPh₃)₃ en toluè a 90°C. El compost cicloisomeritzat **37ddd** es va obtenir amb un 80% de rendiment. S'observa així que el catalitzador de Wilkinson presenta una eficàcia similar al catalitzador RhCl(CO)(PPh₃)₂.

Cal destacar que es va observar que quan es partia del macrocicle **13** amb el doble enllaç d'estereoquímica *trans* només s'obtenia el producte cicloisomeritzat **37** on els protons es troben

en *anti*, en canvi, quan es partia del macrocicle **14** amb l'olefina d'estereoquímica *cis* només s'obtenia el producte cicloisomeritzat **38** on els protons es troben en *syn*. Així doncs, durant la reacció de cicloaddició es manté l'estereoquímica inicial del doble enllaç del macrocicle i per tant podem dir que la reacció té lloc de forma totalment estereoespecífica. Cal destacar que en cap cas es van observar reaccions secundàries del sistema ciclohexadiènic, tals com l'aromatització o posteriors reaccions de cicloaddició.

L'estereoquímica d'aquests compostos va ser determinada mitjançant espectrometria de ressonància magnètica nuclear i difracció de raigs-X, tal com es veurà a continuació.

3.3.1.2.1 Estudi estructural dels compostos cicloisomeritzats **37** i **38**

Els compostos de tipus **37** i **38** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Tots els compostos **37** i **38** es van analitzar per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant els *clusters* corresponents al pic molecular, els quals es mostren a la **Taula 3.15**.

Taula 3.15. ESI-MS dels compostos de tipus **37** i **38**.

Compost	37aaa	37ddd	38aaa	38ddd
ESI-MS (<i>m/z</i>)	666 [M + H] ⁺ 683 [M + NH ₄] ⁺ 688 [M + Na] ⁺ 704 [M + K] ⁺	1002 [M + H] ⁺ 1024 [M + Na] ⁺	666 [M + H] ⁺ 683 [M + NH ₄] ⁺ 688 [M + Na] ⁺	1002 [M + H] ⁺

A la **Figura 3.26** es detallen els desplaçaments químics de ¹H-RMN i ¹³C-RMN dels anells fusionats **37** i **38**. S'observa que els protons dels CH₂ adjacents a l'anell de ciclohexadiè són protons diastereotòpics donant dos senyals diferents a l'espectre. Tot i això, en el cas dels compostos **37** alguns d'ells es troben parcialment resolts de manera que només s'observa un únic senyal.

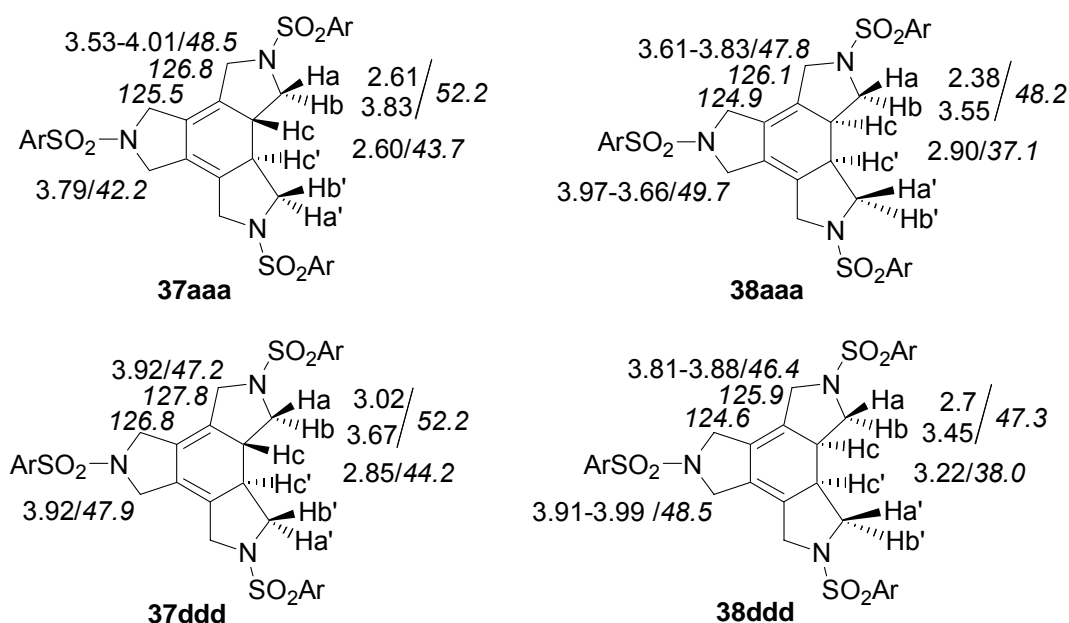


Figura 3.26. Desplaçaments dels senyals de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN (en cursiva) dels compostos **37** i **38**.

L'estereoquímica dels protons Hc es va determinar mitjançant experiments NOE i 2D NOESY. El compost **37** conté un eix de simetria C_2 mentre que el compost **38** té un pla de simetria. Aquests dos elements de simetria fan que els protons Ha-Ha' siguin químicament equivalents entre ells, així com també Hb-Hb' i Hc-Hc' i per tant només tindrem un senyal per cada parella de protons. Així doncs, quan s'irradia el protó Hc del compost **37** s'ha d'observar efecte NOE en els protons Ha i Hb, en canvi quan s'irradia el protó Hc del compost **38** només s'ha d'observar efecte NOE en el protó Hb (**Figura 3.27**).

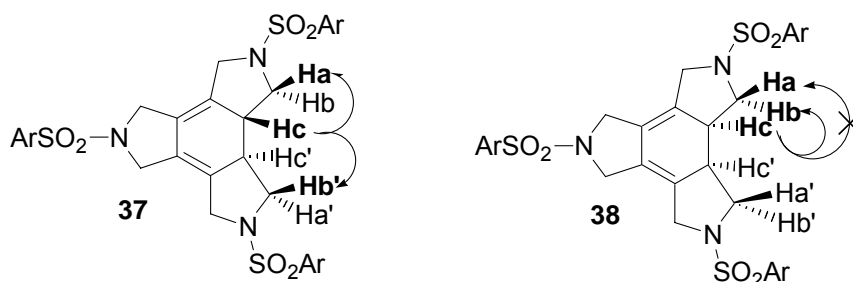


Figura 3.27. Esquema de la interacció NOE dels protons Ha, Hb i Hc en els compostos **37** i **38**.

A la **Figura 3.28** es mostra com exemple l'espectre NOE pel compost **37ddd**. En aquest espectre es pot veure que quan s'irradia el protó Hc (**Figura 3.28c**) s'observa NOE en el protó Ha i Hb', i quan s'irradia el protó Hb (**Figura 3.28b**) s'observa NOE en el protó Ha i Hc. Aquest experiment confirma l'estructura proposada pel compost **37**, on els dos protons Hc i Hc' es troben en *anti*.

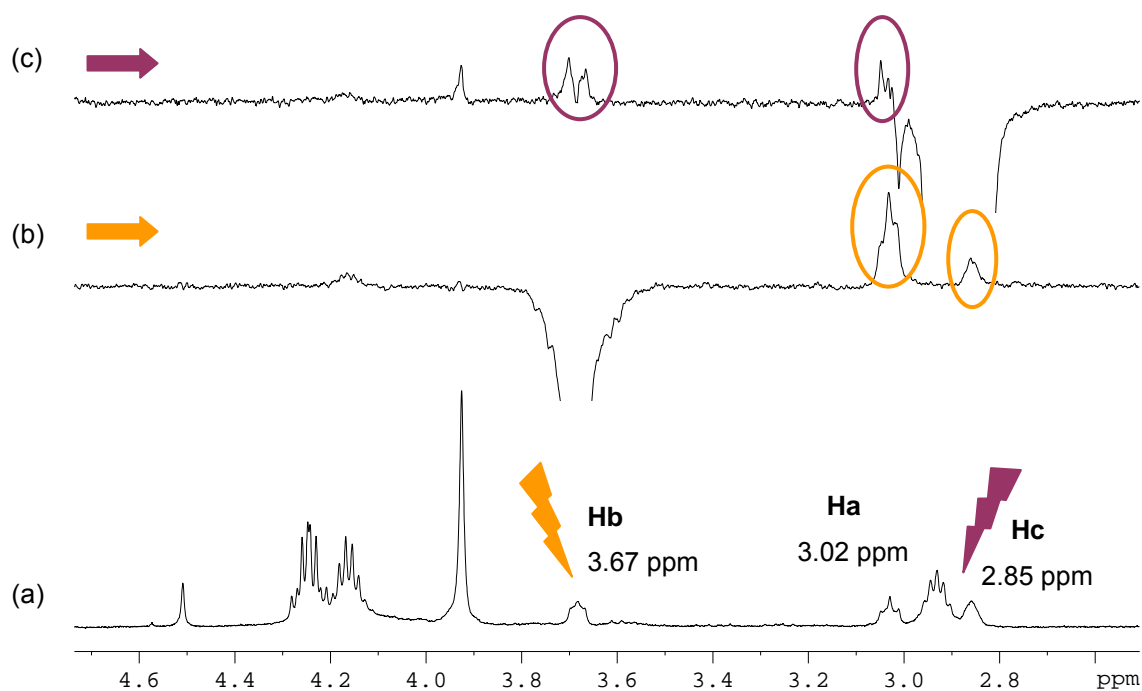


Figura 3.28. (a) Espectre de ^1H -RMN del compost **37ddd**. (b) Espectre NOE del compost **37ddd** quan s'irradia el protó Hb. (c) Espectre NOE del compost **37ddd** quan s'irradia el protó Hc.

A l'espectre 2D NOESY (**Figura 3.29**) del compost **37ddd** també s'observa que Hc s'acobla tant amb Ha com amb Hb confirmant una vegada més l'estructura dels protons Hc en *anti*.

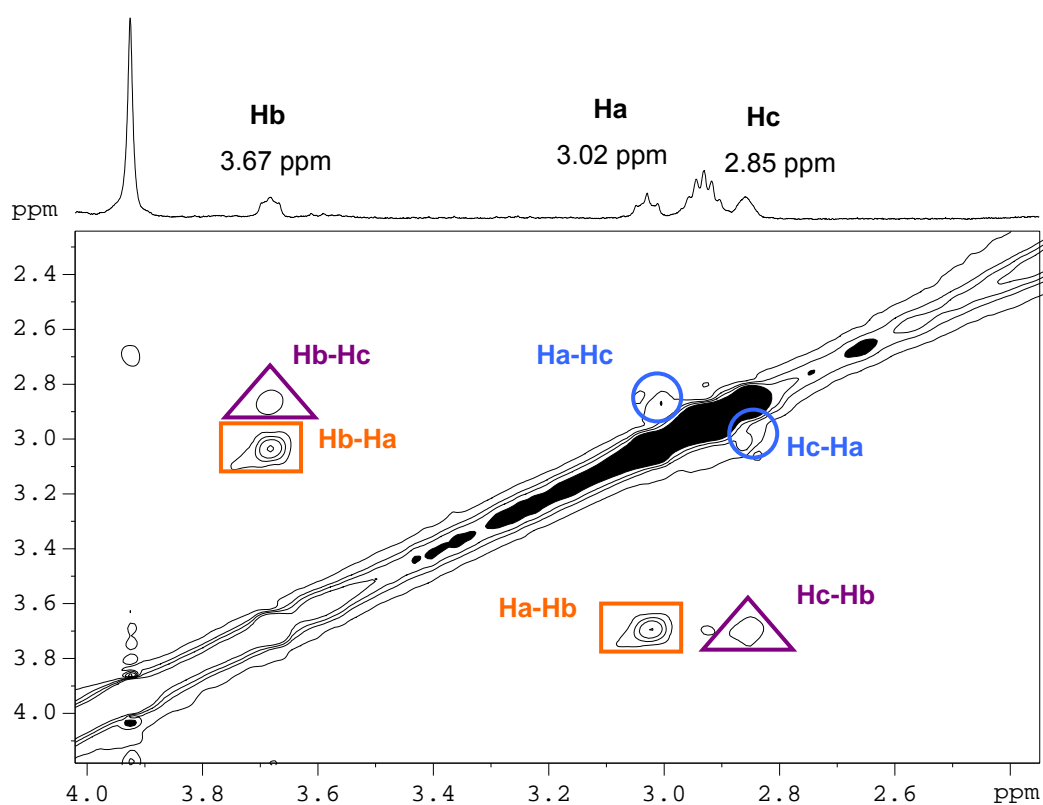


Figura 3.29. Espectre 2D NOESY del compost **37ddd**.

A la **Figura 3.30** es mostra com a exemple l'espectre 2D NOESY del compost **38aaa**. En aquest espectre s'observa que el protó Hc només s'acobla de forma significativa amb Hb, però no ho fa amb Ha. Aquest experiment confirma l'estructura proposada pel compost **38** on els dos protons de l'anell de ciclohexadiè es troben en *syn*.

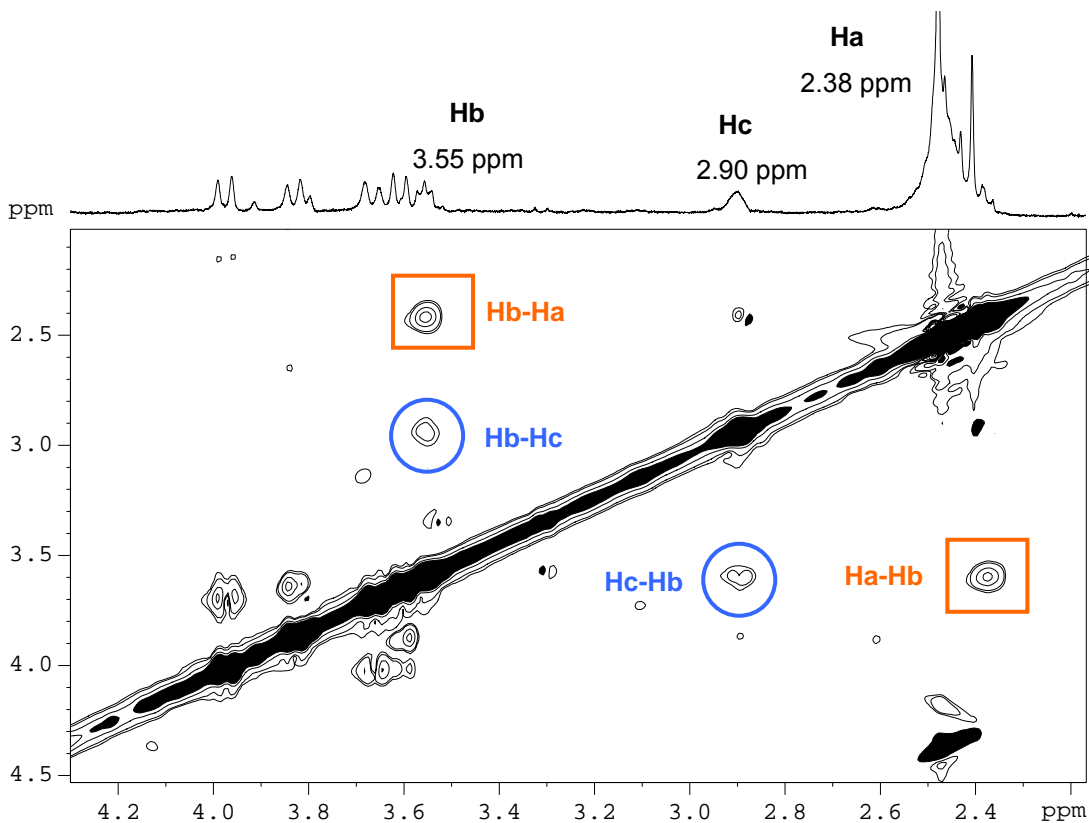


Figura 3.30. Espectre 2D NOESY del compost **38aaa**.

L'estructura del compost **37aaa** es va confirmar per anàlisi de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió de pentà en una solució del compost en clorur de metilè. Tal com s'observa a la **Figura 3.31** el compost cristal·litza de forma que el conjunt d'anells fusionats de cinc membres es troben quasi al mateix pla que forma l'anell ciclohexadiènic. Els substituents aromàtics es troben perpendiculars a aquest pla tots cap al mateix sentit formant una mena de taula de tres potes. Els dos protons de l'anell ciclohexadiènic també es troben perpendiculars a aquest pla, però en sentit contrari als anells aromàtics, observant-se la seva disposició *syn*. L'espai interior de la molècula té un diàmetre aproximat de 8.5 Å. A l'interior de l'estructura s'observa una molècula de clorur de metilè desordenada en tres posicions. Podem dir que l'estructura cristal·lina d'aquest compost és isomorfa a l'estructura cristal·lina del compost **36aaa**.

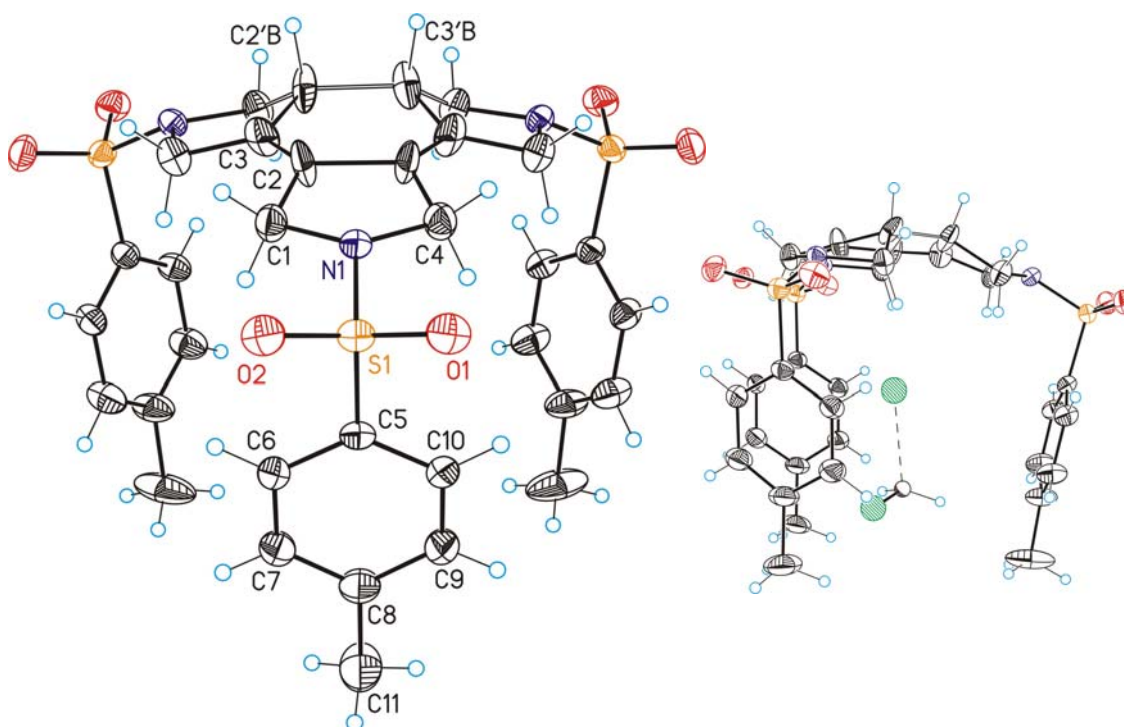
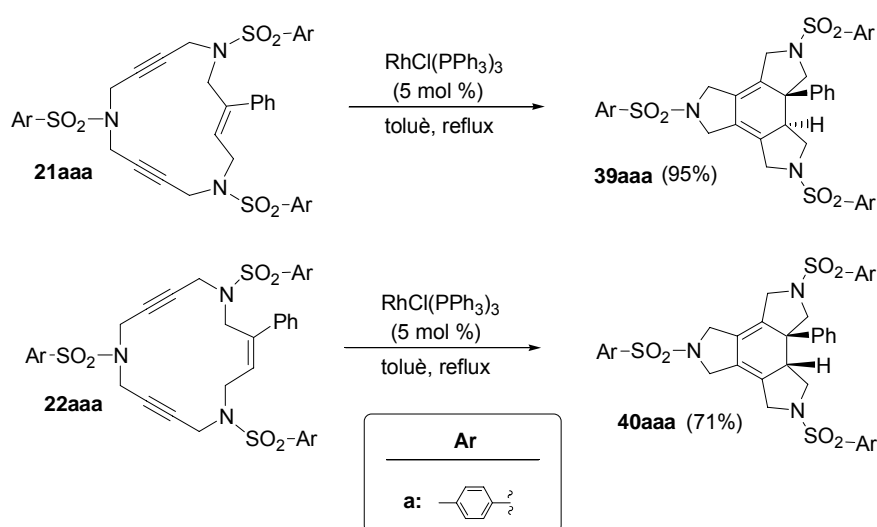


Figura 3.31. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del triazatriindà **38aaa**.

Malauradament no es van obtenir cristalls adequats per la difracció de raigs-X de cap dels compostos **37**.

3.3.1.3 Estudi de les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles **21** i **22**

Un cop estudiades les reaccions de cicloisomerització amb els macrocicles **13** i **14** ens vam proposar estendre la metodologia als macrocicles **21** i **22**, per tal d'observar l'efecte que provocava el fet de tenir un substituent al doble enllaç (**Esquema 3.38**).



Esquema 3.38. Reacció de cicloisomerització dels macrocicles **21aaa** i **22aaa**.

Emprant un 5% molar del catalitzador de Wilkinson es van obtenir els productes ciclats amb bons rendiments, tot i que va caldre escalfar la reacció a reflux perquè aquesta tingués lloc completament. Aquest increment de temperatura per tal que la reacció sigui eficient podria ser degut als impediments estèrics causats per aquest substituent.

3.3.1.3.1 Estudi estructural dels compostos cicloisomeritzats 39 i 40

Els compostos **39** i **40** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en alguns casos la difracció de raigs-X.

Els compostos **39** i **40** es van analitzar per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS), donant els *clusters* corresponents al pic molecular i que es mostren a la **Taula 3.16**.

Taula 3.16. ESI-MS dels compostos de tipus **39** i **40**.

Compost	39aaa	40aaa
ESI-MS (<i>m/z</i>)	742 [M + H] ⁺	742 [M + H] ⁺ 764 [M + Na] ⁺

Els compostos **39** i **40** no presenten cap element de simetria i per tant, els espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN mostren una multiplicitat elevada. A la **Figura 3.32** s'observen els desplaçaments químics de ¹H-RMN i ¹³C-RMN del compost cicloisomeritzat **39aaa**. En aquest cas també s'observa que els protons dels CH₂ adjacents a l'anell de ciclohexadiè són diastereotòpics, ja que presenten dos senyals diferents a l'espectre. A l'espectre de ¹³C-RMN s'observen vuit senyals diferents entre δ ~ 48 i 61 ppm, sis d'aquests corresponents als sis carbonis dels grups metilènics CH₂ i els altres dos corresponents als dos carbonis *sp*³ de l'anell ciclohexadiènic que s'ha format.

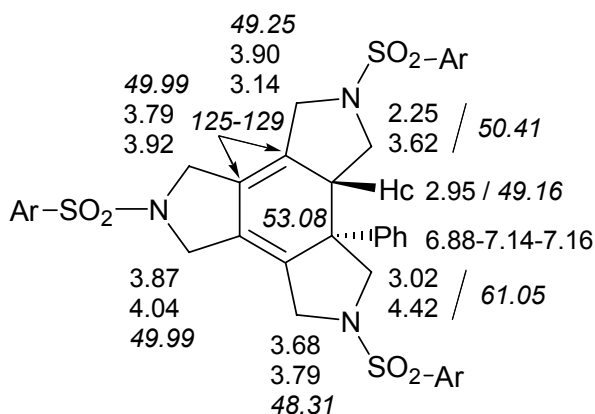


Figura 3.32. Desplaçaments dels senyals de ¹H-RMN i ¹³C-RMN (en cursiva) dels compost **39aaa**.

La reacció de cicloisomerització dels macrocicles **21** i **22** té lloc de forma totalment estereoespecífica. Així doncs, quan es parteix del macrocicle **21** que té el doble enllaç d'estereoquímica *trans* s'obté el compost **39** on el protó i el fenil es troben en *anti*, en canvi quan es parteix del macrocicle **22** que té el doble enllaç d'estereoquímica *cis*, s'obté el compost **40** amb el protó i el fenil en *syn*. L'estereoquímica del protó Hc es va determinar mitjançant experiments 2D NOESY del compost **39** i es van extrapolar els resultats pel compost **40**.

Tal com es mostra a la **Figura 3.33**, si el protó Hc i el fenil es troben en *anti*, el protó Hc i els protons del fenil no han de mostrar cap interacció a l'espectre 2D NOESY.

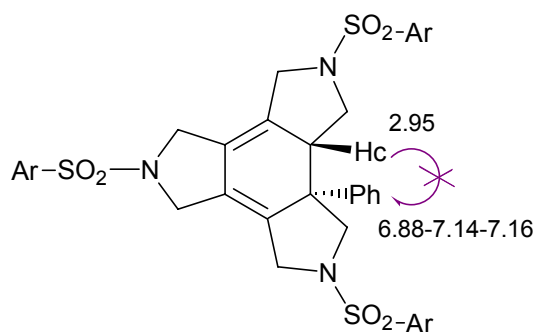


Figura 3.33. Esquema de la interacció del protó Hc amb els protons del fenil.

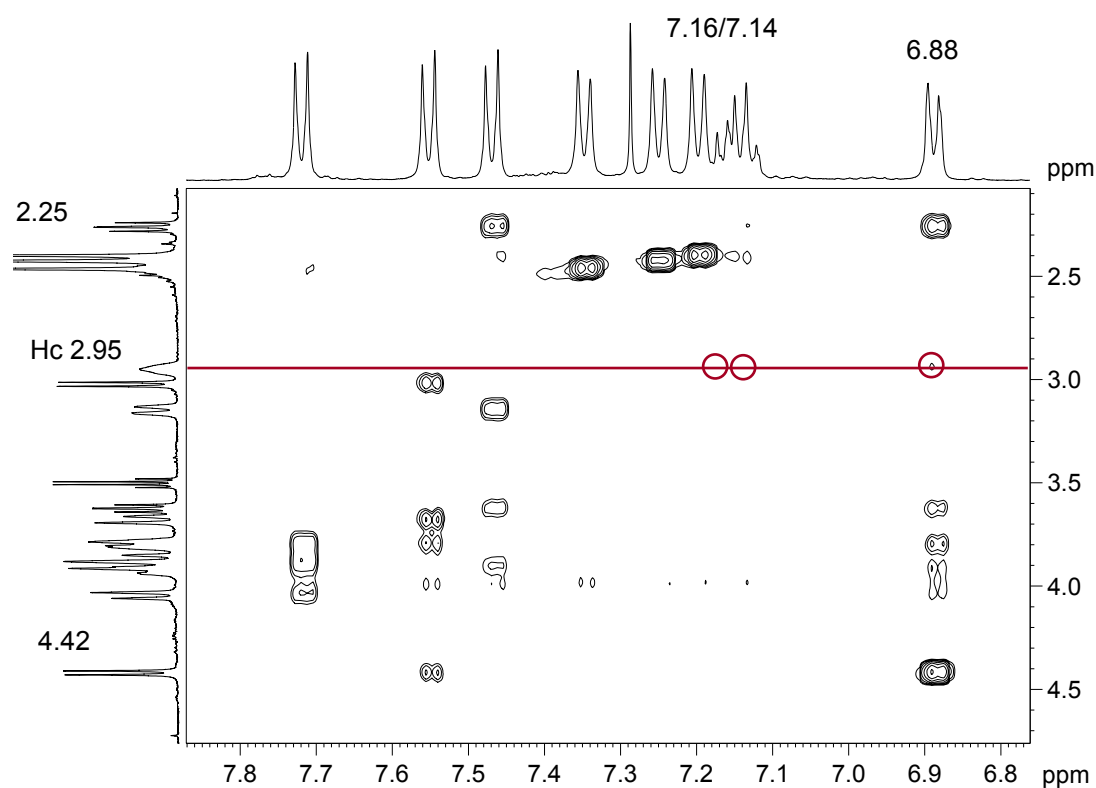


Figura 3.34. Espectre 2D NOESY del compost **39aaa**.

A l'espectre 2D NOESY del compost **39aaa** que es mostra a la **Figura 3.34** s'observa com efectivament el protó Hc no interacciona amb cap dels protons del fenil mostrant que aquests dos es troben en *anti*.

L'estructura del compost **40aaa** va poder ser confirmada per anàlisi de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió de pentà en una solució del compost en clorur de metilè. Tal com s'observa a la **Figura 3.35** el compost cristal·litza de manera que el conjunt d'anells fusionats de cinc membres es troben quasi al mateix pla que forma l'anell ciclohexadiènic. Els substituents aromàtics es troben tots en diferents direccions. S'observa com el substituent fenil i el protó de l'anell ciclohexadiènic es troben en disposició *syn*, perpendiculars al pla de l'anell.

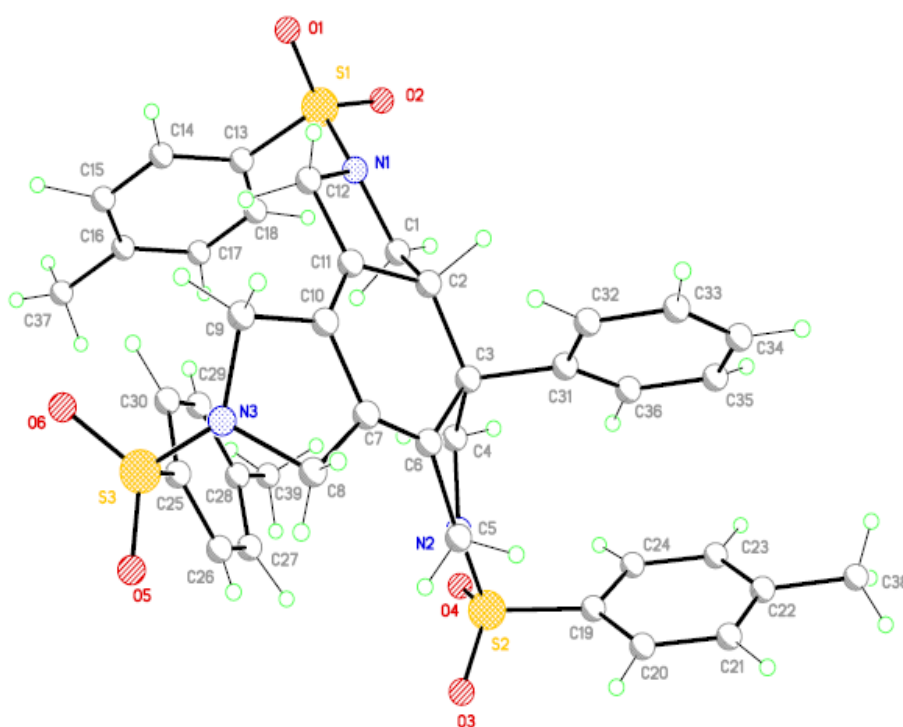
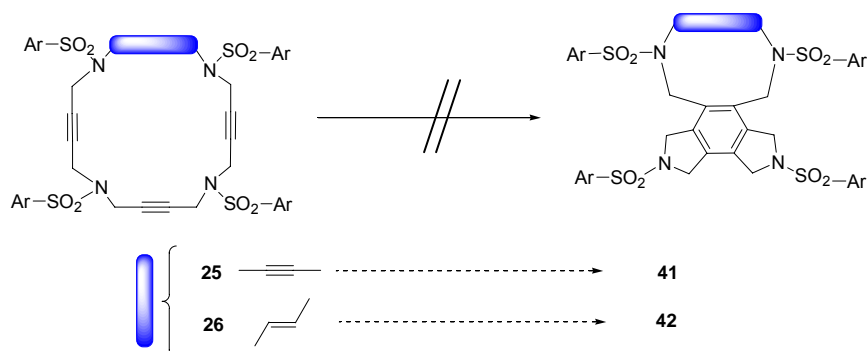


Figura 3.35. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del compost **40aaa**.

3.3.2 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 20 i 25 membres

3.3.2.1 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de 20 membres

Després dels bons resultats obtinguts en la cicloisomerització dels macrocicles de 15 membres ens vam proposar estudiar aquesta reacció amb els homòlegs de 20 membres. L'objectiu d'aquest estudi era veure com afectava a la reacció el fet de formar-se un cycle de 10 membres en la fusió d'anells, així com el fet de tenir quatre alquins o tres alquins i un alquè a l'estructura del macrocicle (**Esquema 3.39**).



Esquema 3.39. Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de 20 membres.

En primer lloc es va realitzar la reacció de cicloisomerització d'aquests macrocicles emprant les condicions que millor havien anat pels macrocicles de 15 membres. Es va dur a terme la reacció emprant un 5% molar de catalitzador de rodi ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) en toluè a reflux, però en cap cas es va obtenir el producte desitjat (entrades 1, 2 i 3 de la **Taula 3.17**). A continuació es va provar la reacció amb un equivalent del catalitzador de cobalt ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$) escalfant a reflux mitjançant llum, però tampoc es va aconseguir el producte desitjat (entrades 4 i 5 de la **Taula 3.17**).

Taula 3.17. Resultats en les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de 20 membres.

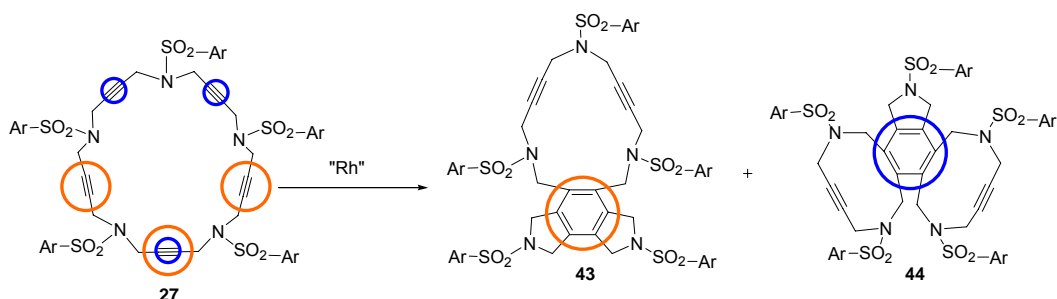
Entrada	Reactiu	Catalitzador (% molar)	Resultats
1 ^a	25addd	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (5)	Reactiu de partida i productes de descomposició
2 ^a	25dddd	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (5)	Reactiu de partida i productes de descomposició
3 ^a	26aaaa	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (5)	Productes de descomposició
4 ^b	25dddd	$\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (100)	Reactiu de partida
5 ^b	26aaaa	$\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (100)	Reactiu de partida

a) La reacció es va dur a terme a reflux de toluè escalfant la solució tèrmicament. b) La reacció es va dur a terme a reflux de toluè escalfant la solució amb llum (200W).

En aquest moment no teniem cap explicació per justificar aquests fets experimentals i vam decidir no insistir més en aquest tema.

3.3.2.2 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de 25 membres

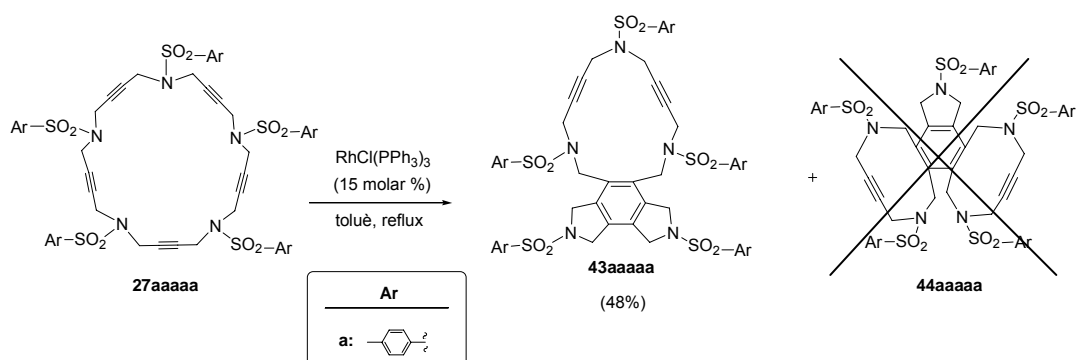
Tot i els mals resultats obtinguts en les reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de 20 membres, vam decidir estudiar aquest tipus de reaccions amb els macrocicles de 25 membres (**Esquema 3.40**).



Esquema 3.40. Reacció de cicloisomerització del macrocicle **27**. Possible formació de dos isòmers constitucionals.

La reacció de cicloisomerització del macrocicle **27** pot donar lloc a dos isòmers constitucionals depenent dels tres triples enllaços involucrats en el procés de cicloisomerització (**Esquema 3.40**). El compost **43** es formaria quan la reacció tingués lloc entre tres triples enllaços consecutius (encerclats a l'**Esquema 3.40** de color taronja) generant-se l'anell benzènic fusionat amb dos anells de 5 membres i amb un de 15 membres. En canvi, el compost **44** es formaria quan la reacció tingués lloc entre dos triples enllaços consecutius i un triple enllaç oposat a aquests dos triples enllaços (encerclats a l'**Esquema 3.40** de color blau). En aquest cas es generaria l'anell benzènic fusionat amb dos anells de 10 membres i amb un anell de 5 membres.

El macrocicle **27aaaaa** es va tractar amb un 15% molar de catalitzador de rodi ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) en el si de toluè a reflux.



Esquema 3.41. Reacció de cicloisomerització del macrocicle de 25 membres **27aaaaa**.

En aquest cas la reacció de cicloisomerització sí que va tenir lloc, obtenint-se, només, la formació d'un únic producte amb un rendiment del 48%. Mitjançant tècniques de ressonància

magnètica nuclear, que es comentaran a continuació, el producte de reacció es va identificar com l'isòmer **43aaaaa**.

Per tal de justificar els resultats experimentals obtinguts, s'ha iniciat una Tesi Doctoral⁸⁴ a l'Institut de Química Computacional de la Universitat de Girona en col·laboració amb el nostre grup de recerca. En primer lloc, s'ha realitzat un estudi termodinàmic dels diferents macrocicles i compostos cicloisomeritzats mitjançant càlculs teòrics basats en el mètode DFT/B3LYP⁸⁵/6-31 G(d)⁸⁶ utilitzant el programa GAUSSIAN-03.⁸⁷ Per tal de simplificar els càlculs s'han utilitzat estructures més senzilles, les quals contenen amines en lloc d'arilsulfonamides. A la **Taula 3.18** es mostren els resultats obtinguts.

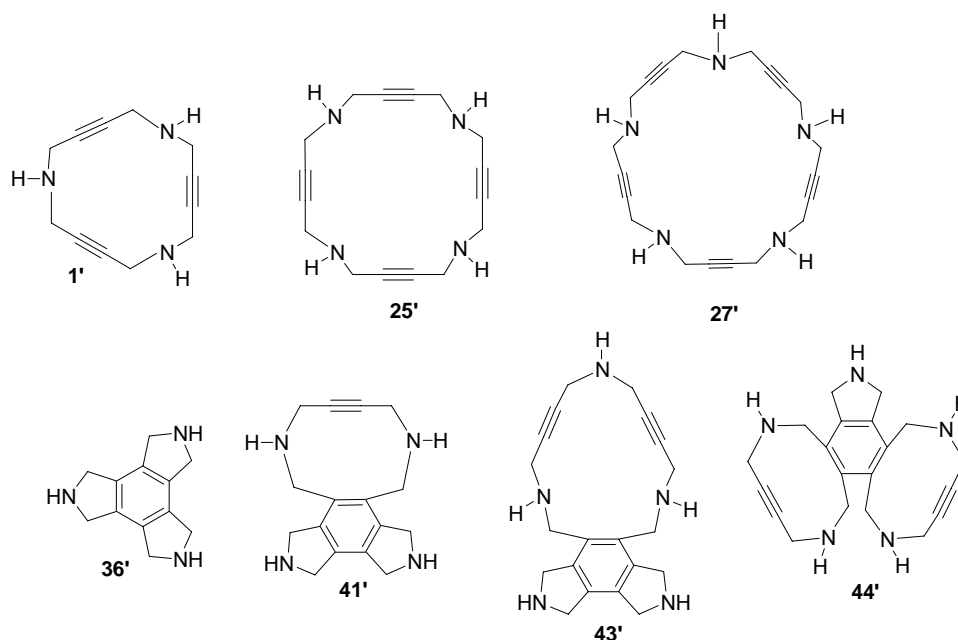
⁸⁴ Dachs, A. Tesi Doctoral en curs. Universitat de Girona.

⁸⁵ (a) Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (c) Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; Chabalowski, C.F.; Frisch, M.J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.

⁸⁶ (a) Hehre, W.J.; Ditchfield, R.; Pople, J.A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257. (b) Hariharan, P.C.; Pople, J.A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213. (c) Francl, M.; Pietro, W.J.; Hehre, W.J.; Binkley, J.S.; Gordon, M.S.; Frees, D.J.; Pople, J.A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.

⁸⁷ Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Montgomery Jr., J.A.; Vreven, T.; Kudin, K.N.; Burant, J.C.; Millam, J.M.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J.E.; Hratchian, H.P.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Ayala, P.Y.; Morokuma, K.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Zakrzewski, G.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Gonzalez, C.; Pople, J.A.; Gaussian 03, Revision C.01 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

Taula 3.18. Energies termodinàmiques dels macrocicles i els compostos cicloisomeritzats mitjançant càlculs teòrics basats en el mètode DFT/B3LYP/6-31 G(d).



Entrada	Macrocicle	Energia (a.u.)	Compost cicloisomeritzat	Energia (a.u.)	Δ Energia (Kcal/mol)
1	1'	-630.475787	36'	-630.674780	-125
2	25'	-840.641257	41'	-840.819604	-111
3	27'	-1050.584990	43'	-1050.772263	-117
4	27'	-1050.584990	44'	-1050.733056	-93

Tal com s'observa i era previsible, en tots els casos estudiats el producte benzènic format és molt més estable termodinàmicament que els macrocicles de partida degut a la formació de sistemes conjugats i aromàtics. També es pot veure que els compostos cicloisomeritzats **43'** i **44'**, que provenen del macrocicle de 25 membres, presenten una diferència significativa d'energia termodinàmica de 25 Kcal/mol, on el compost **43'** és el més estable i és el que experimentalment es forma. La no formació dels compostos **41'** i **44'** que presenten la mateixa fusió d'anells (anell benzènic-anell acetilènic de deu membres) podria ser deguda a que, malgrat ser productes més estables termodinàmicament que els seus respectius productes de partida, presenten una elevada barrera d'estat de transició. Per tal de justificar definitivament aquests fets experimentals, s'estan realitzant estudis teòrics cinètics del mecanisme de la reacció. Aquest és objecte, però, d'una altra tesi doctoral.⁸⁴

A la **Figura 3.36** s'observen els desplaçaments químics dels senyals de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN del compost **43aaaaa** determinats mitjançant espectres de correlació 2D homonuclear (^1H - ^1H COSY i ^1H - ^1H NOESY) i heteronuclear (^1H - ^{13}C HSQC i ^1H - ^{13}C HMBC).

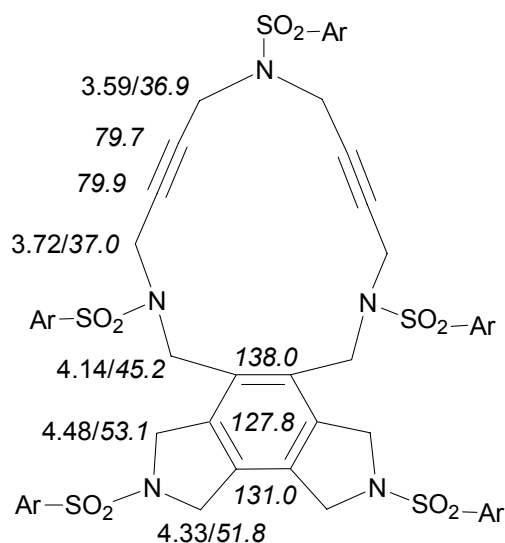


Figura 3.36. Desplaçaments químics dels senyals de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN (en cursiva) del compost **43aaaaa**.

Únicament amb els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN del producte de reacció era impossible identificar quin dels dos isòmers, **43** o **44**, era el que s'havia format.

Tant el compost **43** com el **44** presenten un pla de simetria i un eix C_2 i haurien de donar en els espectres de RMN el mateix nombre de senyals de protó i de carboni.

A l'espectre ^1H - ^{13}C HMBC (**Figura 3.37**) s'observa que els senyals dels protons dels CH_2 que apareixen a $\delta \sim 3.59$ i 3.72 ppm s'acoblen amb els carbonis quaternaris dels triples enllaços de $\delta \sim 79.7$ i 79.9 ppm, respectivament. Això significa que aquests grups metilènics es troben al costat dels triples enllaços mentre que els CH_2 amb desplaçaments a $\delta \sim 4.14$, 4.33 i 4.48 ppm es troben allunyats d'aquests carbonis acetilènics.

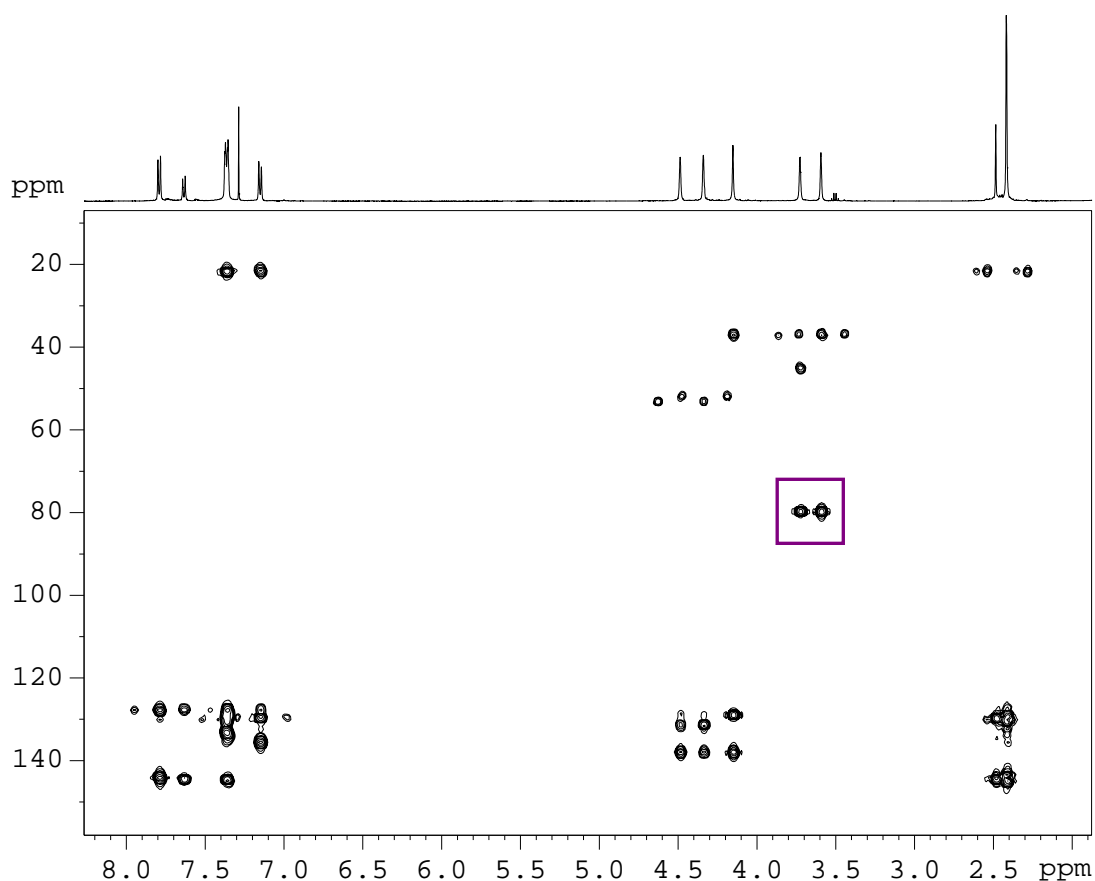


Figura 3.37. Espectre ^1H - ^{13}C HMBC del compost **43**.

A la **Figura 3.38** es mostren les interaccions 2D NOESY que poden presentar els protons que no es troben al costat dels triples enllaços. Així doncs, en el cas de tenir el compost **43** observariem que el protó a $\delta \sim 4.48$ ppm s'acobla tant amb el protó a $\delta \sim 4.14$ ppm com amb el protó a $\delta \sim 4.33$ ppm. En canvi, si tinguéssim el compost **44** només observariem un dels dos acoblaments.

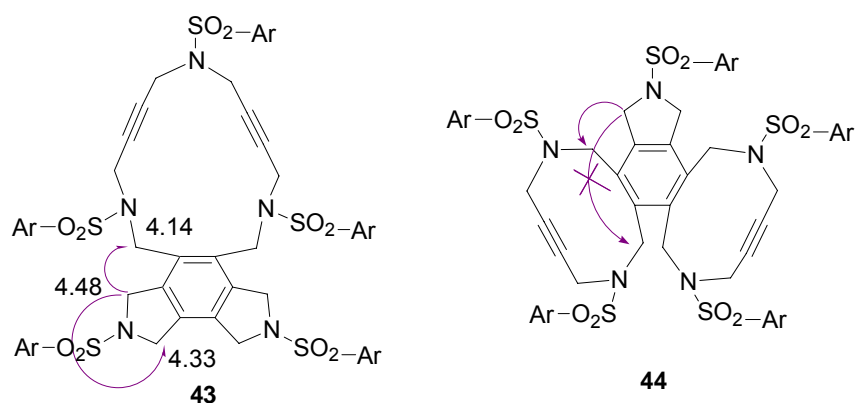


Figura 3.38. Interaccions ^1H - ^1H NOESY amb el protó que presenta un senyal a $\delta \sim 4.48$ ppm.

A la **Figura 3.39** s'observa com efectivament el protó a $\delta \sim 4.48$ ppm interacciona tant amb el protó a $\delta \sim 4.14$ ppm com amb el protó a $\delta \sim 4.33$ ppm. Aquest fet ens confirma que el producte obtingut és el compost **43aaaaa**.

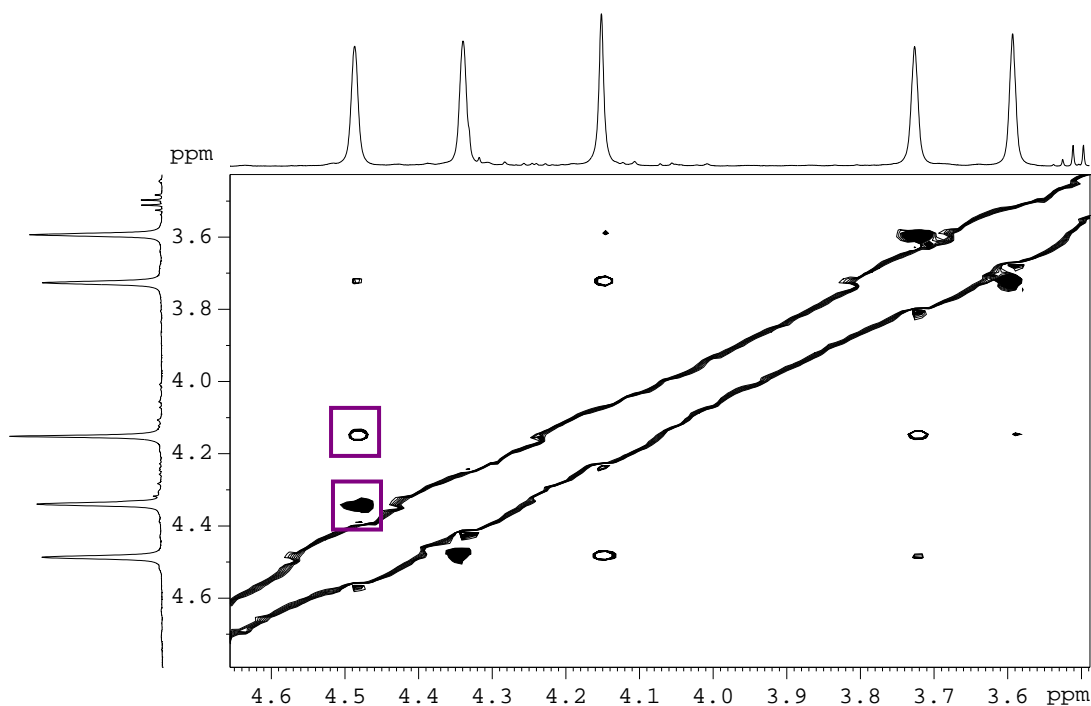


Figura 3.39. Espectre ^1H - ^1H NOESY del compost **43aaaaa**.

3.3.3 Intents de funcionalització dels macrocicles nitrogenats de quinze membres de tipus **20**, **1** i **15**

Un cop estudiades les reaccions de cicloisomerització dels diferents macrocicles sintetitzats vam intentar funcionalitzar els macrocicles de tipus **20**, **1** i **15**.

3.3.3.1 Intent de funcionalització del macrocicle de tipus **20**

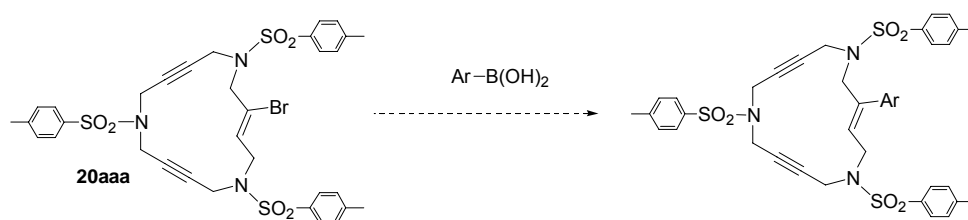
L'acoblament creuat entre un àcid arilborònic o vinilborònic amb un halur d'aril o de vinil catalitzada per complexos de pal·ladi(0) s'anomena acoblament creuat de Suzuki-Miyaura. Aquesta reacció s'ha utilitzat àmpliament en la síntesi de compostos orgànics, ja que és una bona eina per a la formació d'enllaços carboni-carboni.⁸⁸

Els macrocicles de tipus **20** sintetitzats anteriorment contenen dos triples enllaços i un doble enllaç substituït amb un brom. La reacció de Suzuki entre el doble enllaç bromat del macrocicle

⁸⁸ Per revisions i monografies sobre acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura veure: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (c) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Eds.: Diederich, F.; Stang, P.J.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 203. (d) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419.

3. Resultats i discussió

i diferents àcids arilborònics, permetria introduir diferents substituents en els macrocicles **20** (**Esquema 3.42**).



Esquema 3.42. Reacció de Suzuki-Miyaura del macrocicle **20aaa** amb àcids arilborònics.

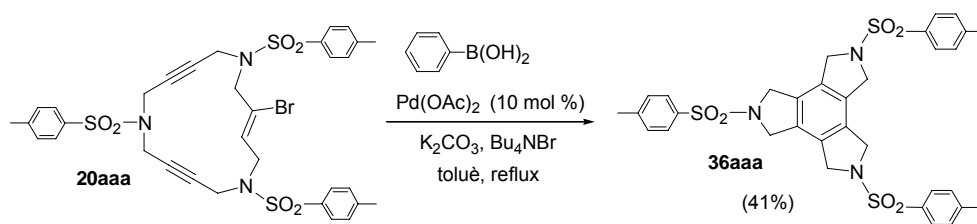
Inicialment es va provar la reacció entre **20aaa** i l'àcid fenilborònic. La reacció es va portar a terme emprant acetat de pal·ladi com a catalitzador, carbonat potassi com a base i bromur de tetrabutilamoni. Es van provar diferents dissolvents i temperatures de reacció, així com també es van realitzar algunes proves fent servir el microones. Tots els intents d'acoblements creuats realitzats es detallen a la **Taula 3.19**.

Taula 3.19. Intents de reaccions de Suzuki-Miyaura del macrocicle **20aaa** amb àcid fenilborònic.^a

Entrada	Dissolvent	Rampa (microones)	T °C	Resultats
1	EtOH	-----	90	Reactiu de partida
2	Toluè	-----	120	41% de 36aaa
3	H ₂ O	T. amb. fins 150°C (2 min)	150 (5 min)	Productes de descomposició
4	H ₂ O	T. amb. fins 90°C (3 min)	90 (5 min)	Reactiu de partida
5	Toluè	T. amb. fins 110°C (3 min)	110 (5 min)	Productes de descomposició

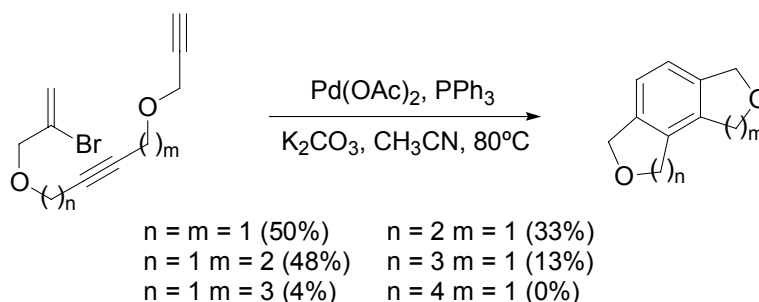
a) Condicions de reacció: Pd(OAc)₂ (10 mol %), K₂CO₃ (2 eq.), Bu₄NBr (25 mol %).

En primer lloc es va portar a terme la reacció emprant etanol a 90°C, però malauradament la reacció no va tenir lloc i només es va recuperar reactiu de partida (**Taula 3.19**, entrada 1). A continuació, pensant que un problema podia ser la solubilitat del macrocicle en etanol, es va dur a terme la reacció en toluè a reflux (**Taula 3.19**, entrada 2). En aquest cas però, en lloc d'obtenir el producte d'acoblament creuat es va obtenir el derivat aromatitzat **36aaa** amb un 41% de rendiment (**Esquema 3.43**).



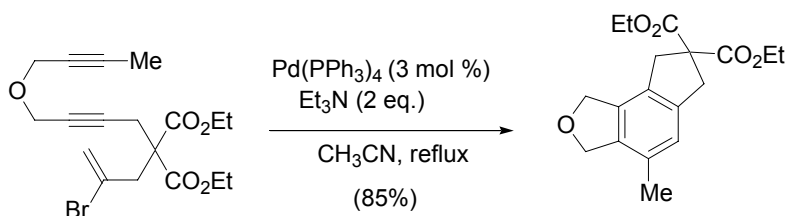
Esquema 3.43. Obtenció del derivat **36aaa** en la reacció de Suzuki-Miyaura del macrocicle **20aaa** amb àcid fenilborònic.

A la literatura es troben descrits diferents exemples de reaccions de cicloaddició de bromoendiins catalitzades per pal·ladi,^{48,89} en les que s'obté com a producte el compost benzènic polisubstituint en lloc del derivat ciclohexadiènic corresponent. El mecanisme proposat per aquest tipus de reaccions consisteix en una carbometal·lació seqüencial seguida d'una β -eliminació d'hidrur (**Scheme 1.16b**). Meijere i col·l.⁸⁹ descriuen aquest tipus de reaccions amb compostos que contenen cadenes de diferent longitud. La reacció dóna bons resultats quan es formen anells de cinc o sis membres, però és menys eficient en la formació d'anells més grans (**Esquema 3.44**).



Esquema 3.44. Cicloaddició de bromoendiins catalitzada per Pd(OAc)_2 .

Negishi i col·l.⁴⁸ també descriuen aquest tipus de reaccions catalitzades per $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (**Esquema 3.45**).



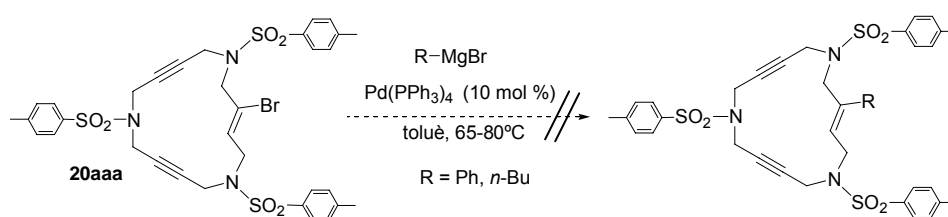
Esquema 3.45. Cicloaddició de bromoendiins catalitzada per $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

⁸⁹ (a) Meyer, F.E.; Meijere, A. *Synlett* **1991**, 777. (b) Meijere, A.; Von Zezschwitz, P.; Bräse, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413.

Vistos aquests precedents, podem dir que en el nostre cas té lloc una reacció de cicloaddició d'aquest tipus en comptes de l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

Altres intents que es van realitzar es van centrar en l'ús de microones com a font d'irradiació (**Taula 3.19**, entrades 3, 4 i 5). Es van utilitzar diferents dissolvents i rampes de temperatura, però en cap dels casos assajats es va obtenir el producte desitjat. Al veure que la reacció en toluè a reflux donava el producte cicloaromatitzat vam decidir no realitzar cap més prova en aquest sentit.

Una alternativa que es va provar per la funcionalització dels macrocicles va ser la reacció del macrocicle bromat **20** amb reactius de Grignard, també sota catàlisi per pal·ladi. Les proves realitzades es mostren a l'**Esquema 3.46**.



Esquema 3.46. Reacció del macrocicle **20aaa** amb reactius de Grignard.

Malauradament, en cap cas es va obtenir el compost desitjat, recuperant-se en tots els casos el reactiu de partida.

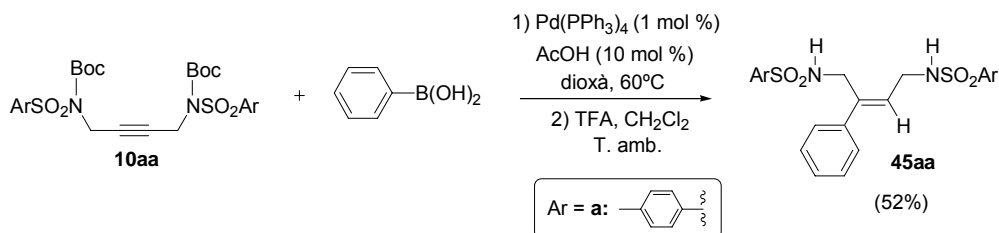
3.3.3.2 Intent de funcionalització dels macrocicles de tipus 1 i 15

Com a últim intent de funcionalitzar els macrocicles de 15 membres es va decidir realitzar la reacció d'hidroarilació sobre els triples enllaços dels macrocicles de tipus **1** i sobre l'únic triple enllaç dels macrocicles de tipus **15**. Aquest treball es va realitzar a la Universitat de Roma "La Sapienza" en el grup del Professor Sandro Cacchi durant una estada predoctoral de tres mesos.

En primer lloc ens vam proposar estudiar la reacció d'hidroarilació sobre derivats més senzills, tals com alguns precursors en la síntesi d'aquests macrocicles. En concret, es van emprar com a compostos model els derivats **10aa** i **11aa** els quals només tenen un triple enllaç a la seva estructura. Inicialment es va decidir provar les condicions de reacció optimitzades en la reacció d'hidroarilació del 2-butí-1,4-diol amb àcid fenilborònic (**Esquema 3.20**, apartat 3.1.3.1).

Així doncs, es va fer reaccionar el derivat **10aa** amb 2 equivalents d'àcid fenilborònic emprant un 1% molar de $Pd(PPh_3)_4$ i un 10% molar d'àcid acètic en dioxà a 60°C. En aquest cas però, es va obtenir una barreja de productes entre els quals es va poder identificar el producte desitjat però també derivats on els nitrògens sulfonamídics havien patit desprotecció del grup Boc. És per aquest motiu que vam pensar que la reacció d'hidroarilació i la posterior eliminació

dels grups Boc es podia realitzar de forma consecutiva. D'aquesta manera vam obtenir el producte **45aa** amb un rendiment de dos passos del 52% (**Esquema 3.47**).



Esquema 3.47. Reacció d'hydroarilació del compost **10aa** amb àcid fenilborònic.

Mitjançant experiments de ressonància magnètic nuclear de tipus 2D NOESY es va determinar que el compost **45aa** presenta estereoquímica (*E*), de manera que s'observa una vegada més que la hydroarilació del triple enllaç té lloc en *syn*.

També es va realitzar una prova amb el compost **11aa**, on els nitrogens ja es troben desprotegits, però en aquest cas la reacció no va tenir lloc i només es van obtenir productes de descomposició.

Un cop optimitzada la reacció d'hydroarilació sobre l'intermedi **10aa** vam decidir provar aquesta reacció sobre els macrocicles **1** i **15** emprant l'àcid fenilborònic i diferents sistemes catalítics. Malauradament aquesta reacció va conduir només a la formació de productes de descomposició o a la recuperació del macrocicle de partida.

Finalment, es va realitzar una última prova amb el macrocicle **1**, emprant iodobenzè com a agent arilant, Pd(OAc)₂, trietilamina i àcid fòrmic. En aquest cas es va obtenir únicament macrocicle sense reaccionar i quantitats considerables del derivat cicloisomeritzat **36**. Així doncs, es pot dir que la reacció de cicloaromatització competia amb la hydroarilació impeding la formació del compost desitjat.

3.4 Estudis mecànics de la reacció de ciclotrimerització

3.4.1 *Espectrometria de masses amb ionització per electrospray: un mètode suau d'ionització*

L'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS, *ElectroSpray Ionization-Mass Spectrometry*) és una tècnica que ha permès ampliar l'aplicabilitat de l'espectrometria de masses fent possible la ionització suau de molècules i ions que no poden ser analitzats mitjançant altres tècniques de masses. En particular, permet analitzar espècies làbils que presenten una baixa estabilitat tèrmica i una elevada polaritat i/o massa. La gran vàlua d'aquesta tècnica en l'estudi de macromolècules biològiques va ser reconeguda amb el premi Nobel en Química de l'any 2002 per al seu descobridor, J.B. Fenn.

La ionització per *electrospray*⁹⁰ consisteix en 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 – 5 kV). L'efecte de l'intens camp elèctric generat fa que la solució surti del capil·lar generant un *spray* (boira de gotes altament carregades) que a través d'una zona de gradient de potencial i de pressió (*cone*) arriben a l'analitzador de masses. És en aquesta transició cap a l'analitzador on les gotes van reduint el seu tamany mitjançant processos d'evaporació del dissolvent i/o subdivisió de les gotes com a resultat de la gran densitat de càrrega de les mateixes. D'aquesta manera s'obtenen ions completament desolvatats que finalment entren a l'analitzador de masses (**Figura 3.40**).

⁹⁰ Per una monografia sobre ESI-MS, veure: *Electrospray Ionisation Mass Spectrometry; Fundamentals, Instrumentation and Applications*. Ed.: Cole, R.B.; Wiley-Interscience, New York, 1997.

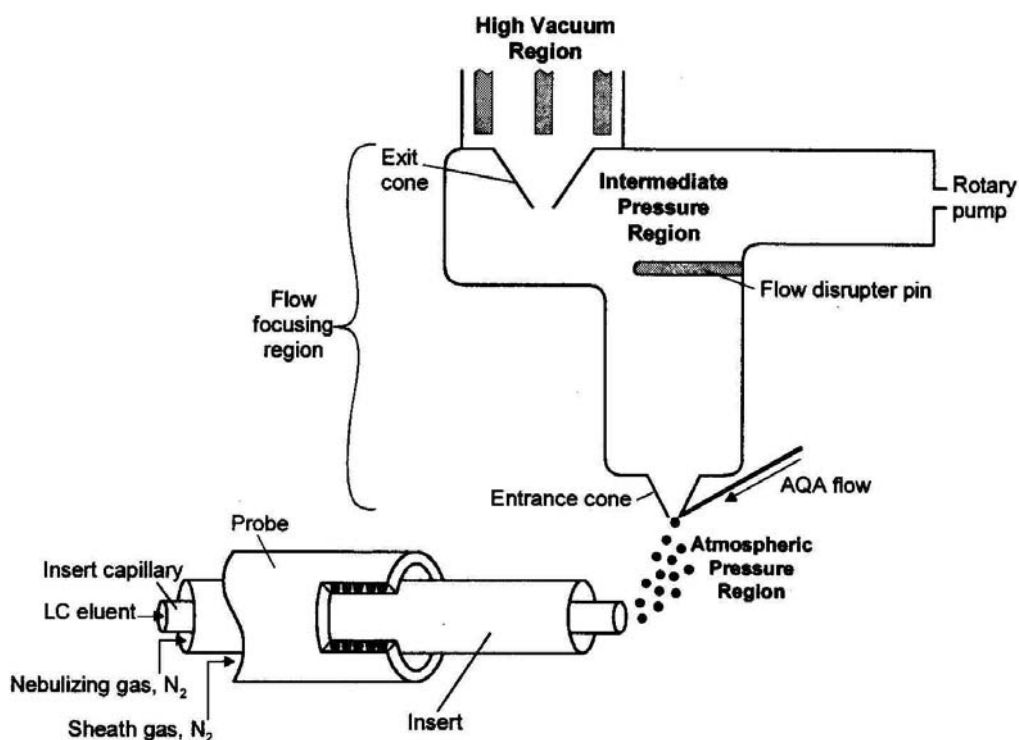


Figura 3.40. Diagrama esquemàtic de l'espectròmetre de masses amb ionització per *electrospray*.

L'espectrometria de masses permet la determinació de la relació massa/càrrega (m/z) per un determinat compost. Donat el mecanisme del procés d'ESI, en cas de tenir una espècie de naturalesa iònica en solució, ja es transfereix directament a la fase gas. Tanmateix, si el compost a analitzar és neutre caldrà convertir-lo en una espècie iònica quan es troba en solució per poder-lo detectar. El mecanisme més habitual de formació d'aquesta espècie iònica és la protonació de l'analit per donar el corresponent ió $[M+H]^+$ si es treballa en mode d'ionització positiu (ESI(+)) o la desprotonació del mateix per donar l'ió $[M-H]^-$ si es treballa en mode d'ionització negatiu (ESI(-)). Donat que les fases mòbils més emprades són mesclades de dissolvents orgànics tals com metanol o acetonitril amb aigua, solen ser els mateixos equilibris en medi aquós els que permeten la protonació o desprotonació de l'analit. Si això no és suficient, es poden afegir a la mostra additius àcids (com per exemple àcid fòrmic o àcid trifluoroacètic) o bàsics (com per exemple amoníac) per ajudar al procés de protonació o desprotonació respectivament. En els analits que no contenen punts de protonació o un grup suficientment bàsic per poder ser desprotonat, un altre mecanisme comú per a la formació d'ions consisteix en l'associació del substrat amb altres ions presents en el medi com a traces, fins i tot, en els dissolvents de grau HPLC. Així és comuna l'observació d'ions tipus $[M + NH_4]^+$, $[M + Na]^+$ o $[M + K]^+$ en el cas de treballar en mode d'ionització positiu, ESI(+), o $[M + Cl]^-$ en el cas de treballar en mode d'ionització negatiu, ESI(-). Per la naturalesa del procés d'ESI, és també típica l'observació d'adductes amb el dissolvent de tipus $[M + solvent + H]^+$ i agregats de

pes molecular més gran, com per exemple $[2M + H]^+$ o $[3M + Na]^+$, que resulten de la incompleta desolvatació de les gotes generades en l'*spray*.

Tal i com s'ha descrit, la ionització per *electrospray* és un mètode de ionització molt suau que, en condicions normals d'operació, permet observar els ions moleculars. Així i tot, en alguns casos, es pot induir la fragmentació dels ions formats mitjançant l'aplicació d'un voltatge més alt (normalment fins a 100V) a través del *cone*, l'anomenat voltatge de conus. Aquest voltatge promou les col·lisions entre ions i entre ions i espècies neutres (com per exemple el gas nebulitzador), amb el resultat de la fragmentació dels ions formats. En general aquest paràmetre és el que té un major efecte sobre l'espectre de masses, i és àmpliament utilitzat per minimitzar l'observació d'agregats d'ions amb les molècules de dissolvent.

El fet que la tècnica d'ESI-MS permeti la introducció de la mostra en dissolució i la transfereixi en un procés en condicions molt suaus a la fase gas, permet l'anàlisi d'espècies polars i no volàtils. Així, aquesta tècnica ha trobat gran aplicació en la detecció de biomolècules,⁹¹ i està augmentant la seva utilització en l'estudi de compostos organometàl·lics en solució.⁹²

Per altra banda, l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray*, ha esdevingut una alternativa molt útil per a la determinació d'intermedis de reacció, donat que permet una fàcil detecció d'espècies reactives directament de la mescla de reacció, i permet, alhora, la monitorització de reactius, productes intermedis i productes finals. Així, recentment la tècnica s'ha aplicat a la determinació de mecanismes en reaccions molt diverses.⁹³ En el nostre grup de recerca també s'han realitzat amb èxit estudis mecanístics de diferents reaccions catalitzades per metalls de transició emprant aquesta tècnica de masses. Així doncs, s'ha emprat l'ESI-MS per estudiar el mecanisme de reaccions catalitzades per pal·ladi com per exemple reaccions de Mizoroki-Heck,^{27,94} acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura,^{28,95}

⁹¹ Per a exemples significatius veure: (a) Aramendía, M.A.; Borau, V.; Garcia, I.; Jimenez, C.; Lafont, F.; Marinas, J.M.; Porras, A.; Urbano, F.J. *J. Mass Spectrom.* **1995**, S153. (b) Kerwin, J.L.; Wiens, A.M.; Ericsson, L.H. *J. Mass Spectrom.* **1996**, *31*, 184. (c) Kotiaho, T.; Eberlin, M.N.; Vainiotalo, P.; Kostianen, R. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2000**, *11*, 526. (d) Potterat, O.; Wagner, K.; Haag, H. *J. Chromatograph. A* **2000**, *872*, 85. (e) Cooks, R.G.; Zhang, D.; Koch, K.J.; Gozzo, F.C.; Eberlin, M.N. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 3646. (f) Koch, K.J.; Gozzo, F.C.; Nanita, S.C.; Takats, Z.; Eberlin, M.N.; Cooks, R.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1721.

⁹² (a) Colton, R.; D'Agostino, A.; Traeger, J.C. *Mass Spectrom. Rev.* **1995**, *14*, 79. (b) Henderson, W.; Nicholson, B.K.; McCaffrey, L.J. *Polyhedron* **1998**, *17*, 4291. (c) Traeger, J.C. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *200*, 387. (d) Plattner, D.A. *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *207*, 125. (e) Plattner, D.A. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *225*, 153. (f) Chen, P. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832. (g) Evans, W.J.; Johnston, M.A.; Fujimoto, Cy.H.; Greaves, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 4258.

⁹³ Per una revisió sobre l'estudi de mecanismes de reacció emprant ESI-MS, veure el següent article i les referències citades en aquest: Santos, L.S.; Knaack, L.; Metzger, J.O. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *246*, 84.

⁹⁴ Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Arkivoc* **2005**, (ix), 51.

⁹⁵ Aramendía, M.A.; Lafont, F.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592.

reaccions de telomerització del butadié²⁹ i reaccions de substitució al·lílica.⁹⁶ També s'ha emprat aquesta tècnica per estudiar addicions de Michael sota catalisi per coure(II).⁹⁷

3.4.2 Estudis mecanístics de la reacció de ciclotrimerització

La majoria de reaccions químiques tenen lloc a través d'una seqüència complexa de passos via intermedis reactius, la descripció dels quals s'anomena mecanisme de reacció. La comunitat científica ha intentat la detecció d'aquests intermedis reactius d'una forma indirecta mitjançant mètodes químics i físics, així com també de forma directa i detallada mitjançant mètodes espectroscòpics.

La reacció de ciclotrimerització ha estat àmpliament estudiada i el mecanisme més acceptat per aquesta reacció és la ruta del metalociclopentadiè (**Scheme 1.16a**), comentat anteriorment a la *Introducció* (apartat 1.3.1). En el cas d'utilitzar rodi(I) com a catalitzador, el mecanisme d'aquesta reacció presentaria els intermedis que es mostren a la **Figura 3.41**.

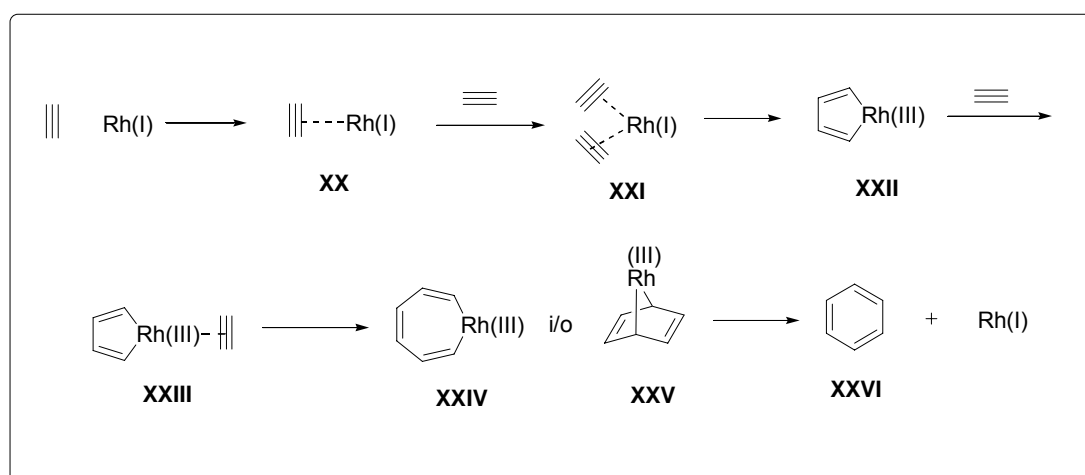


Figura 3.41. Mecanisme de la reacció de ciclotrimerització d'alquins catalitzada per rodi(I).

La formació del rodaciclopentadiè (**XXII**) ha estat àmpliament estudiada i en alguns casos s'ha aconseguit aïllar aquest intermedi.⁹⁸ Ara bé, la formació dels intermedis **XXIV** o **XXV** encara no ha pogut ser demostrada de forma experimental. Els intermedis de tipus **XXII** descrits a la

⁹⁶ a) Chevrin, C.; Le Bras, J.; Hénin, F.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Pleixats, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4796. b) Chevrin C.; Le Bras, J.; Roglans, A.; Harakat, D.; Muzart, J. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 121.

⁹⁷ Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6834.

⁹⁸ (a) Xue, P.; Sung, H.S.Y.; Williams, I.D.; Jia, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1945. (b) Nishiyama, H.; Niwa, E.; Inoue, T.; Ishima, Y.; Aoki, K. *Organometallics* **2002**, *21*, 2572. (c) Rourke, J.P.; Batsanov, A.S.; Howard, J.A.K.; Marder, T.B. *Chem. Commun.* **2001**, 2626. (d) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vacca, A.; Vizza, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 645. (e) Iglesias, M.; Pino, C.; Ros, J.; Garcia Blanco, S.; Carrera, S.M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 89. (f) Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761. (g) Mague, J.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3983.

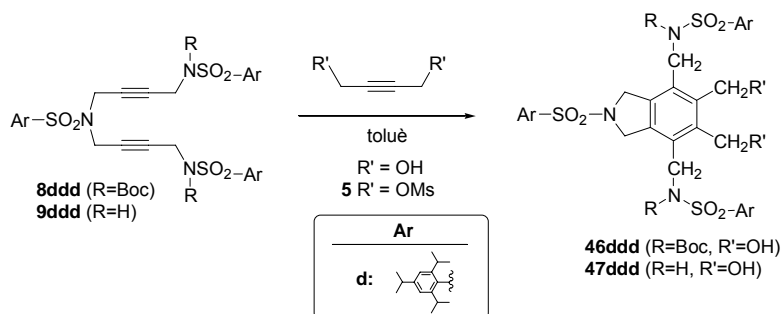
literatura s'han caracteritzat, o bé mitjançant tècniques de ressonància magnètica nuclear, o bé de forma inequívoca, mitjançant difracció de raigs-X. En cap cas però, s'ha emprat una tècnica d'espectrometria de masses ni per la detecció d'aquest tipus d'espècies, ni pel seguiment *on-line* de la reacció de ciclotrimerització.

Davant la possibilitat de tenir espècies de rodi de naturalesa catiònica en solució, vam pensar que l'ESI-MS podia ser una bona tècnica fàcil i ràpida per tal d'estudiar el mecanisme d'aquesta reacció.

L'estudi de la reacció de cicloisomerització dels nostres macrocicles (sistemes tancats) presenta l'inconvenient de que els intermedis **XXII**, **XXIII**, **XXIV** i **XXV** tenen la mateixa massa, ja que les tres unitat acetilèniques involucrades en el procés es troben en la mateixa molècula. Per aquest motiu ens vam proposar realitzar l'estudi mecanístic d'una reacció de ciclotrimerització parcialment intramolecular emprant altres substrats sintetitzats en aquesta tesi.

3.4.2.1 Reacció de ciclotrimerització parcialment intramolecular

En primer lloc va ser necessari realitzar un estudi de la reacció de ciclotrimerització parcialment intramolecular entre alguns dels intermedis sintetitzats en el camí de síntesi dels azamacrocicles. Es va escollir la reacció de ciclotrimerització entre els derivats diacetilènics **8ddd** i **9ddd** i els compostos monoacetilènics de tipus **5** (**Esquema 3.48**)



Esquema 3.48. Reacció de cicloisomerització dels compostos **8ddd** i **9ddd** amb el butí corresponent.

A la **Taula 3.20** es mostren els resultats obtinguts en les reaccions de ciclotrimerització d'aquests substrats. En primer lloc es va portar a terme la reacció de ciclotrimerització emprant les condicions optimitzades pels macrocicles **1** (entrades 1, 2, 3 i 4). Els resultats obtinguts mostren que la millor combinació té lloc entre el derivat **9ddd**, que té els nitrogens desprotegits, i el 2-butin-1,4-diol, tot i només obtenir-se un 43% de rendiment del producte ciclotrimeritzat (entrada 2). La reacció amb el derivat messilat, **5**, no va tenir lloc (entrades 3-4).

Per tal de millorar el rendiment obtingut es va realitzar la reacció emprant el $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ com a catalitzador (entrades 5 i 6). En aquest cas es van obtenir rendiments molt baixos del compost

47, tant partint de quantitats catalítiques de cobalt (entrada 5) com estequiomètriques (entrada 6).

Taula 3.20. Reacció de ciclotrimerització dels compostos **8ddd** i **9ddd** amb el butí corresponent.

Entrada	Reactius	Catalitzador (% molar)	T (°C)	Rend. (%)	Producte
1 ^a	8ddd / diol	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	65	32	46ddd
2 ^a	9ddd / diol	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	65	43	47ddd
3 ^a	8ddd / 5	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	65	-----	Productes de descomposició
4 ^a	9ddd / 5	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	65	-----	Productes de descomposició
5 ^b	9ddd / diol	CpCo(CO) ₂ (20)	Reflux	15	47ddd
6 ^b	9ddd / diol	CpCo(CO) ₂ (100)	Reflux	18	47ddd

a) Condicions de reacció: dialquí:monoalquí (1:1.2), RhCl(PPh₃)₃ (5 mol %), toluè a 65°C. b) Condicions de reacció: dialquí:monoalquí (1:1.2), CpCo(CO)₂, toluè a reflux.

A partir dels resultats obtinguts, es va decidir portar a terme l'estudi mecanístic de la reacció entre els derivats **8ddd** i **9ddd** i el 2-butin-1,4-diol sota catalisi per complexos de rodi(I).

3.4.2.2 Estudi mecanístic

3.4.2.2.1 *Estudi de la reacció mitjançant ESI-MS*

A la **Taula 3.21** es mostren les dades d'espectrometria de masses realitzades en aquest estudi. En primer lloc es va determinar la resposta en ESI-MS de dos catalitzadors de rodi(I) (RhCl(PPh₃)₃ i [RhCl(COD)]₂) per tal de tenir un patró del comportament de les espècies que coexisteixen en equilibri en les solucions d'aquests complexos (entrades 1 i 2). En el cas del catalitzador de Wilkinson s'observen espècies catióniques de rodi(I) on el metall es troba coordinat a dos i tres fosfines. En l'anàlisi del complex bimetàl·lic de rodi ([RhCl(COD)]₂) es detecta només el dimer catiònic i diferents adductes amb molècules d'acetonitril que provenen de la fase mòbil.

Taula 3.21. Dades d'espectrometria de masses dels diferents compostos i mescles.^a

Entrada	Mostra	Espècies detectades
1	RhCl(PPh ₃) ₃	$m/z = 889$: [Rh(PPh ₃) ₃] ⁺ $m/z = 905$: [Rh(PPh ₃) ₂ (PPh ₃ (O))] ⁺ $m/z = 627$: [Rh(PPh ₃) ₂] ⁺ $m/z = 668$: [Rh(PPh ₃) ₂ +CH ₃ CN] ⁺
2	[RhCl(COD)] ₂	$m/z = 457$: [[Rh(COD)] ₂ Cl] ⁺ $m/z = 498$: [[Rh(COD)] ₂ Cl+CH ₃ CN] ⁺ $m/z = 539$: [[Rh(COD)] ₂ Cl+2CH ₃ CN] ⁺
3	8ddd	$m/z = 1150$: [8ddd +H] ⁺ $m/z = 1167$: [8ddd +NH ₄] ⁺ $m/z = 1172$: [8ddd +Na] ⁺
4	9ddd	$m/z = 950$: [9ddd +H] ⁺ $m/z = 967$: [9ddd +NH ₄] ⁺
5	8ddd + RhCl(PPh ₃) ₃	$m/z = 1514$: [8ddd +Rh+PPh ₃] ⁺
6	9ddd + RhCl(PPh ₃) ₃	$m/z = 1314$: [9ddd +Rh+PPh ₃] ⁺ $m/z = 1577$: [9ddd +Rh+2PPh ₃] ⁺
7	9ddd + [RhCl(COD)] ₂	$m/z = 1160$: [9ddd +Rh+COD] ⁺ $m/z = 1201$: [9ddd +Rh+COD+CH ₃ CN] ⁺
8	9ddd + RhCl(PPh ₃) ₃ + 2-butin-1,4-diol	$m/z = 1179$: [9ddd +Rh+diol+CH ₃ CN] ⁺

a) Totes les mostres es van dissoldre en toluè i es van injectar a l'espectròmetre de masses mitjançant HPLC i emprant com a fase mòbil CH₃CN/H₂O (70:30).

En els espectres d'ESI dels productes diacetilènics **8ddd** i **9ddd** es va observar, en tots dos casos, el pic corresponent a l'ió molecular protonat (entrades 3 i 4). Seguidament es va procedir a l'anàlisi de mescles binàries (entrades 5, 6 i 7). Quan es va injectar a l'espectròmetre de masses una mescla estequiomètrica del derivat **8ddd** i el catalitzador de rodi (RhCl(PPh₃)₃) en toluè (entrada 5), es va observar un *cluster* corresponent a l'intermedi catiònic d'addició oxidativa **XXII** de $m/z = 1514$ corresponent a [**8ddd**+Rh+PPh₃]⁺. Es va realitzar la mateixa operació amb el compost **9ddd** obtenit-se també a l'espectre ESI-MS els *clusters* corresponents a l'intermedi d'addició oxidativa **XXII**. En aquest cas es va observar un pic a $m/z = 1314$ [**9ddd**+Rh+PPh₃]⁺ on el rodi es troba coordinat a una fosfina, i un pic a $m/z = 1577$ [**9ddd**+Rh+2PPh₃]⁺ on són dues les fosfines coordinades. Per tal de confirmar la presència d'aquest intermedi es va provar un altre catalitzador de rodi lliure de fosfines tal com el [RhCl(COD)]₂. En aquest cas, quan es va injectar a l'espectròmetre de masses la barreja

3. Resultats i discussió

estequiomètrica de **9ddd** i $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ es van observar dos *clusters* corresponents a l'espècie d'addició oxidativa a $m/z = 1160$ $[\mathbf{9ddd}+\text{Rh}+\text{COD}]^+$ i $m/z = 1201$ $[\mathbf{9ddd}+\text{Rh}+\text{COD}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$. Com a exemple, a la **Figura 3.42** es mostra l'espectre d'ESI-MS de la mescla **8ddd** i $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ on s'observa el *cluster* d'addició oxidativa a $m/z = 1514$ corresponent a $[\mathbf{8ddd}+\text{Rh}+\text{PPh}_3]^+$.

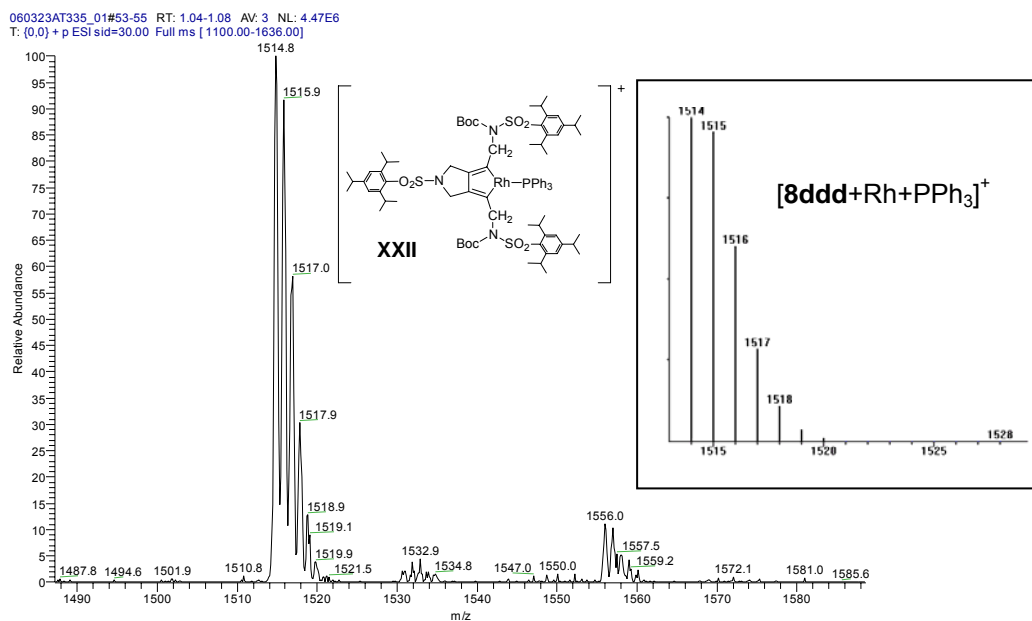


Figura 3.42. Espectre ESI-MS de l'intermedi **XXII** que prové del compost **8ddd**. A l'interior de l'espectre es mostra el *cluster* teòric calculat mitjançant el programa *Isoform*.

A les tres mescles binàries anteriors s'hi va afegir 1.2 equivalents del 2-butin-1,4-diol per tal de veure els intermedis d'addició del tercer alquí. En successives injeccions de les mescles a intervals de temps de 15 minuts es va observar que els pics d'addició oxidativa anaven disminuint, però en cap cas es va veure el pic corresponent a la inserció del diol.

Es van realitzar nous experiments variant la proporció de reactius i emprant quantitats catalítiques del complex de rodi (40% molar). Els resultats van ser semblants que en el cas anterior. La injecció d'aquestes mescles es va repetir variant diferents condicions de màquina, tals com la temperatura de sonda i el voltatge del conus, però en cap cas es va observar el pic corresponent a la inserció del tercer alquí.

Finalment, es va fer un últim intent que va consistir en barrejar el derivat **9ddd**, un 40% de catalitzador de rodi ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) i 1.2 equivalents del 2-butin-1,4-diol en toluè. La barreja es va injectar a l'espectròmetre i es va observar el pic d'addició oxidativa. Es va deixar la mescla a temperatura ambient i al cap de 30 minuts es va tornar a injectar a l'espectròmetre de masses. En aquest moment es va observar que el pic d'addició oxidativa havia disminuït i sí que es va veure l'aparició d'un nou pic a $m/z = 1179$ que corresponia a la inserció de l'alcohol ($[\mathbf{9ddd}+\text{Rh}+\text{diol}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$) (entrada 8, **Taula 3.21**). L'espectre d'ESI-MS corresponent a aquest pic es mostra a la **Figura 3.43**.

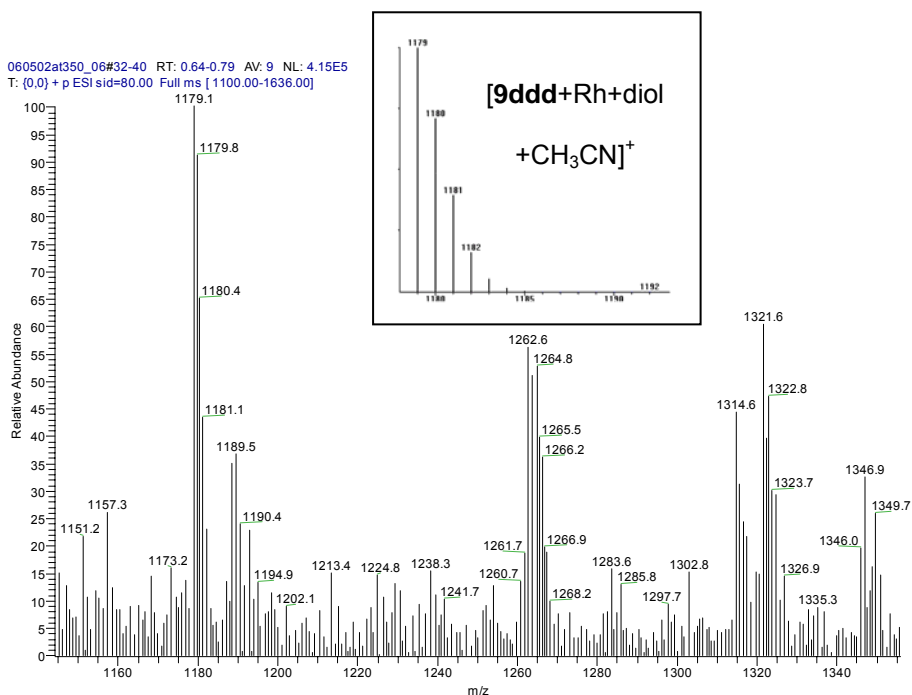


Figura 3.43. Espectre ESI-MS de la barreja de reacció. A l'interior de l'espectre es mostra el *cluster* teòric calculat mitjançant el programa *Isoform*.

L'aparició d'aquest pic ens va servir per veure que l'addició del diol havia tingut lloc, però no vam poder determinar mitjançant l'ESI-MS quin dels dos intermedis s'havia format (**Figura 3.44**).

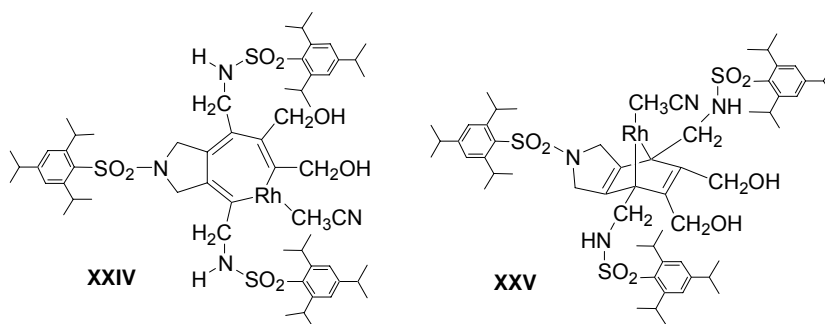


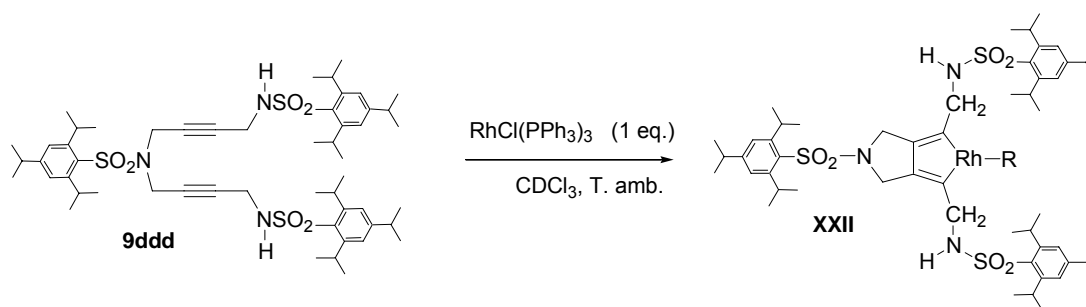
Figura 3.44. Possibles intermedis en la reacció de ciclotrimerització de l'**Esquema 3.48**.

Tal com hem comentat en la descripció de la tècnica ESI-MS, el voltatge de conus és un paràmetre àmpliament utilitzat per la minimització d'agregats i d'adductes de màquina. Per tal de confirmar que les espècies observades en els experiments d'ESI no eren adductes de màquina i sí les espècies postulades d'addició oxidativa es va fer un estudi a diferents voltatges de conus. En tots els casos, els pics identificats en els espectres es van mantenir.

3.4.2.2.2 Estudi de la reacció mitjançant RMN

Per tal de confirmar que les espècies detectades en ESI-MS les podríem assignar a intermedis d'addició oxidativa de tipus **XXII** (**Figura 3.41**), es va ampliar l'estudi emprant l'espectroscopia de ressonància magnètica nuclear.

En primer lloc vam estudiar la formació de l'intermedi **XXII** amb el compost diacetilènic **9ddd** emprant un equivalent de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ amb cloroform deuterat a temperatura ambient.



Esquema 3.49. Reacció de la formació de l'intermedi **XXII** a partir del derivat **9ddd**.

La mescla de reacció es va analitzar mitjançant ressonància magnètica nuclear de protó i carboni i es va observar que en solució hi havia un nou producte. A la **Figura 3.45** es mostren els espectres de ^1H -RMN del compost **9ddd** i del nou producte que s'identifica com l'intermedi **XXII**.

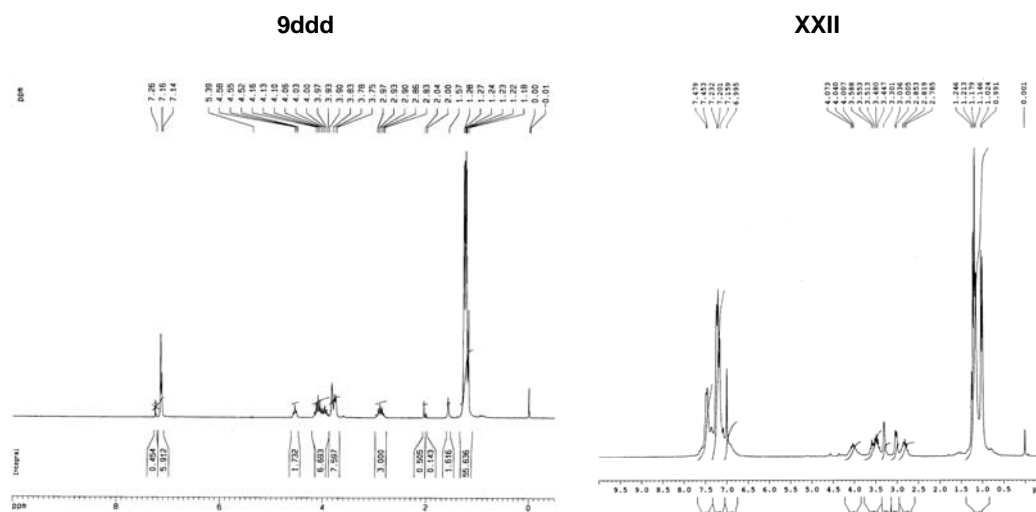


Figura 3.45. Espectres de ^1H -RMN dels compost **9ddd** i l'intermedi **XXII**.

L'espectre de ^{13}C -RMN ens dona més informació, ja que s'observa com els senyals corresponents als triples enllaços del compost **9ddd**, que apareixen a $\delta \sim 78.9$ i 80.6 ppm, no s'observen a l'espectre de l'intermedi **XXII**. També es pot veure com els carbonis metilènics que apareixen a $\delta \sim 34.8$ i 35.6 ppm en el compost **9ddd** es desplacen a camps més baixos i apareixen a $\delta \sim 46.5$ i 48.6 ppm a l'intermedi **XXII** (**Figura 3.46**).

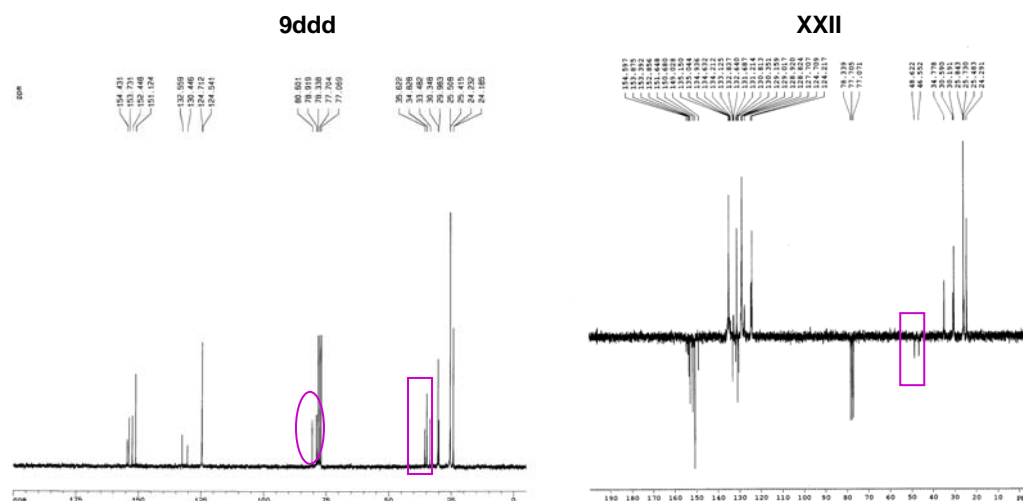
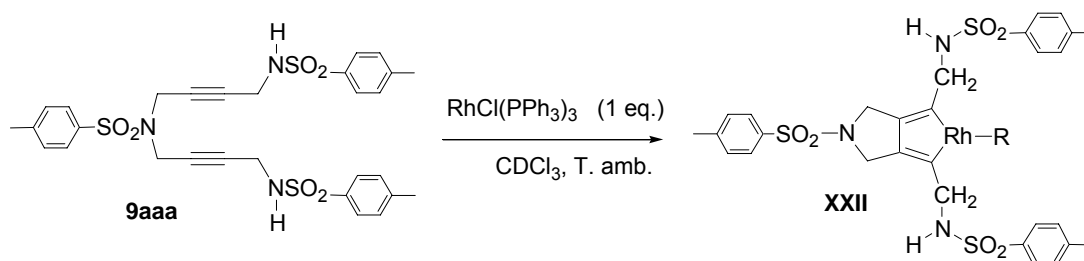


Figura 3.46. Espectres de ^{13}C -RMN dels compost **9ddd** i l'intermedi **XXII**.

Es va realitzar aquest mateix estudi emprant el derivat **9aaa** per tal d'evitar els senyals dels substituents isopropílics dels arils que fan més complex l'espectre. En aquest cas també es va observar la formació de l'intermedi d'addició oxidativa.



Esquema 3.50. Reacció de la formació de l'intermedi **XXII** a partir del derivat **9aaa**.

De la mateixa manera que en el cas anterior, mitjançant ^1H -RMN es va observar la desaparició del reactiu **9aaa** i la formació d'un producte nou (**Figura 3.47**).

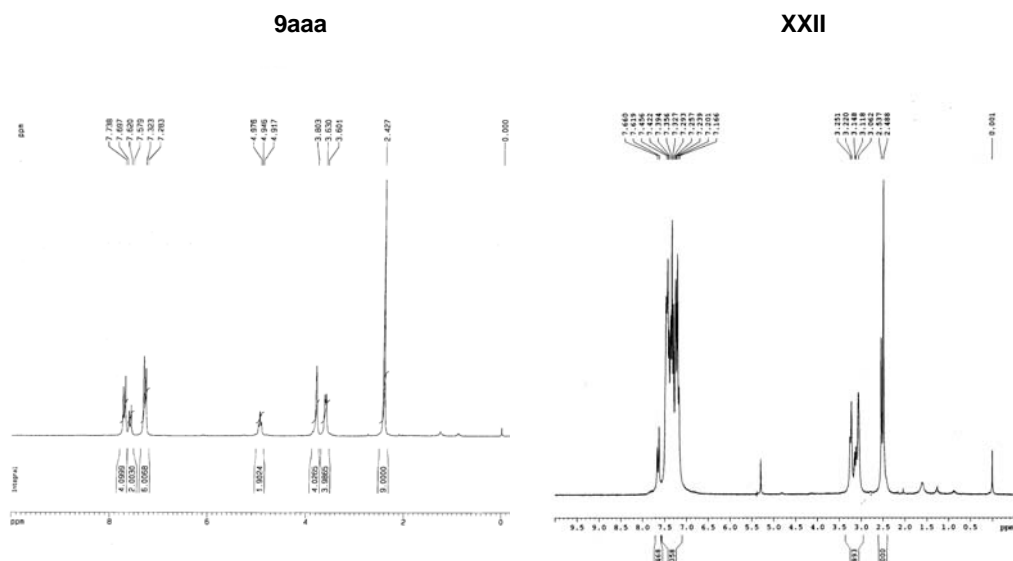


Figura 3.47. Espectres de ^1H -RMN dels compost **9aaa** i l'intermedi **XXII**.

A l'espectre de ^{13}C -RMN s'observa també la desaparició dels senyals a $\delta \sim 77.8$ i 80.9 ppm, corresponents als triples enllaços, els quals han passat a formar els dobles enllaços de ciclopentadiè. També s'observa que els senyals dels carbonis metilènics que en el compost **9aaa** apareixen a $\delta \sim 33.5$ i 37.2 ppm segueixen el mateix comportament que en el cas anterior desplaçant-se a $\delta \sim 46.9$ i 48.9 ppm a l'intermedi **XXII**.

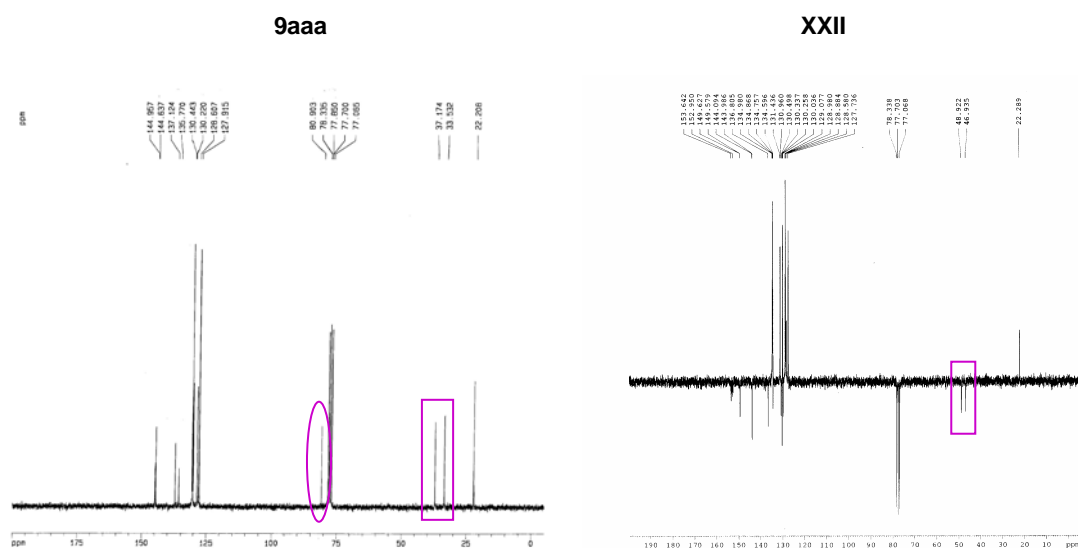


Figura 3.48. Espectres de ^{13}C -RMN dels compost **9aaa** i l'intermedi **XXII**.

Un cop comprovada la formació de l'intermedi **XXII** mitjançant ESI-MS i RMN vam intentar observar la formació de l'intermedi d'addició del tercer alquí. Així doncs, en una barreja equimolar del compost **9aaa**, del catalitzador de rodi ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) i del diol, s'hi va afegir cloroform deuterat i es va analitzar mitjançant ressonància magnètica nuclear de protó i carboni. Es va observar novament la desaparició dels senyals dels triples enllaços, però es van

obtenir uns espectres molt complicats, possiblement degut a una barreja de productes inicials, intermedis i productes finals.

També es va intentar aïllar l'intermedi d'addició oxidativa per tal d'obtenir cristalls adequats per la seva difracció de raigs-X, però fins el moment no s'ha aconseguit cap cristall idoni. En aquest punt, vam decidir donar per acabat l'estudi mecanístic d'aquestes ciclotrimeritzacions.

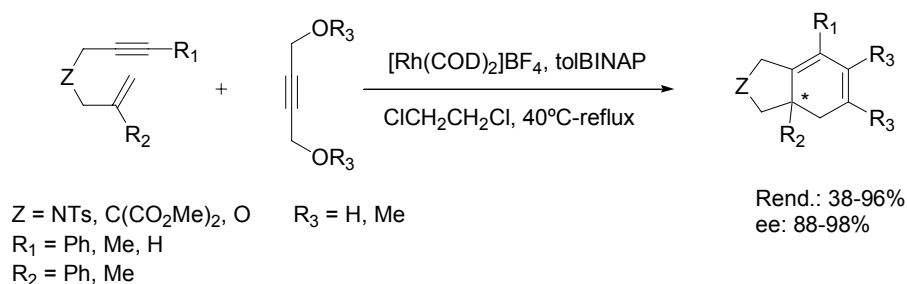
Com a conclusió d'aquest estudi mecanístic es pot dir que l'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) és una tècnica idònea per la detecció d'intermedis de reacció. En el nostre cas particular ens aporta informació de la reacció de ciclotrimerització parcialment intramolecular entre tres alquins catalitzada per rodi(I). Cal però la confirmació de les espècies observades per ESI-MS emprant altres tècniques espectroscòpiques com ha estat la ressonància magnètica nuclear.

Aquest estudi confirma una vegada més la ruta del metalaciclopentadiè com a camí més probable per aquest tipus de ciclotrimeritzacions.

3.5 Reaccions de cicloisomerització [2 + 2 + 2] enantioselectives

La formació de diferents estereocentres de forma catalítica i enantioselectiva és un tema de gran importància en síntesi orgànica. La síntesi de compostos que continguin carbonis quaternaris asimètrics és particularment interessant perquè aquests es troben en molts productes naturals. Així doncs, el desenvolupament de noves estratègies per a la síntesi de carbonis asimètrics és un tema d'interès rellevant.

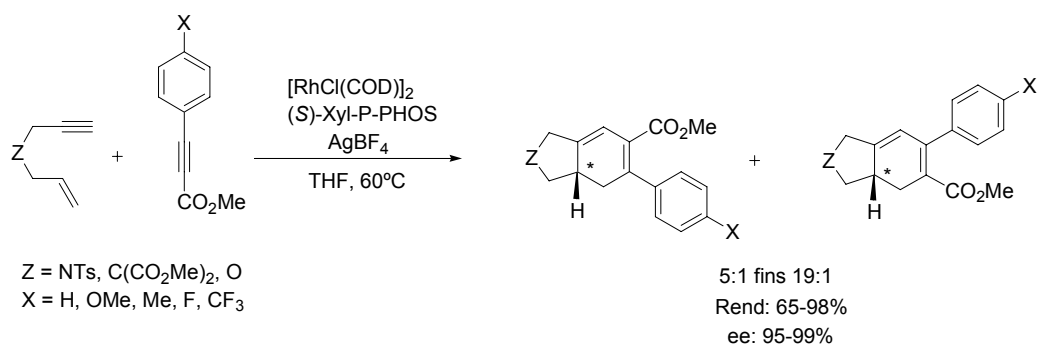
A la literatura es troben descrites molt poques reaccions de ciclotrimerització [2 + 2 + 2] entre dos triples enllaços i un doble enllaç enantioselectives.⁹⁹ Entre aquestes cal destacar el treball realitzat per Shibata i col·l.,^{99a} on s'estudia la reacció de ciclotrimerització parcialment intramolecular entre diferents alquins i 1,6-enins catalitzada per un complex catiònic de rodi i diferents lligands quirals. Després d'una certa experimentació, els autors troben que la fosfina quiral toBINAP és la més eficient per l'obtenció dels derivats biciclohexadiènic en bons rendiments i elevats excessos enantiomèrics. (**Esquema 3.51**).



Esquema 3.51. Reacció de ciclotrimerització [2 + 2 + 2] enantioselectiva catalitzada per rodi.

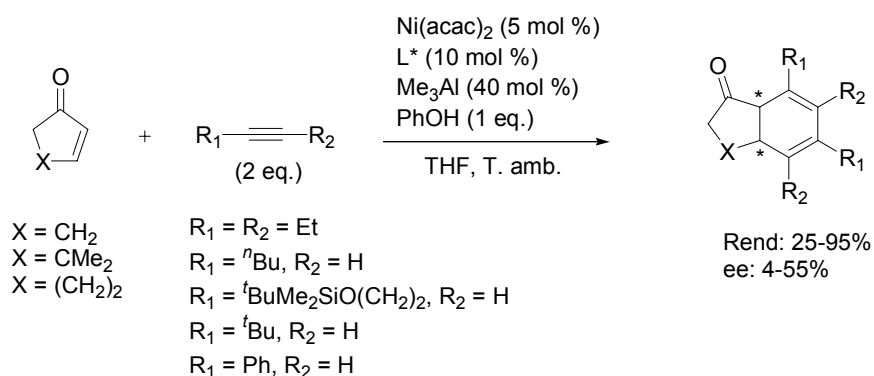
Paral·lelament, el mateix any 2005, Evans i col·l.^{99b} descriuen el mateix tipus de ciclotrimeritzacions [2 + 2 + 2] catalitzades per rodi entre 1,6-enins d'estructura igual o similar als de Shibata i arilpropiolats de metil. Emprant (S)-Xil-P-PHOS com a fosfina quiral i activant el catalitzador de rodi $[\text{RhCl}(\text{COD})_2]$ amb AgBF_4 , els autors aconseguixen que el procés sigui altament enantioselectiu i alhora regioselectiu (**Esquema 3.52**).

⁹⁹ (a) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y-K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4955. (b) Evans, P.A.; Lai, K.W.; Sawyer, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12466. (c) Ikeda, S-I.; Kondo, H.; Arai, T.; Odashima, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2422.



Esquema 3.52. Reacció de ciclotrimerització [2 + 2 + 2] enantio- i regioselectiva catalitzada per rodi.

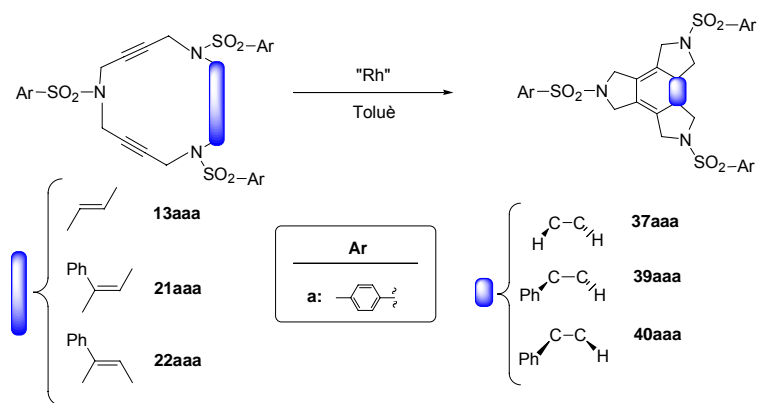
Un altre exemple descrit a la literatura és el de Ikeda i col·l.^{99c} Aquests investigadors descriuen cicloaddicions [2 + 2 + 2] intermoleculars entre dos molècules d'un alquí i un alquí enantioselectives i catalitzades per níquel. Els lligands quirals més efectius són lligands monodentats de tipus oxazolina. Els excessos enantiomèrics en aquest cas no sobrepassen el 60% (**Esquema 3.53**).



Esquema 3.53. Reacció de ciclotrimerització [2 + 2 + 2] enantioselectiva catalitzada per níquel.

3.5.1 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles de tipus 13, 21 i 22

La reacció de cicloisomerització dels macrocicles **13**, **21** i **22**, estudiada anteriorment, dona lloc respectivament als productes cicloisomeritzats **37**, **39** i **40**, els quals presenten dos centres asimètrics a la seva estructura (**Esquema 3.54**).

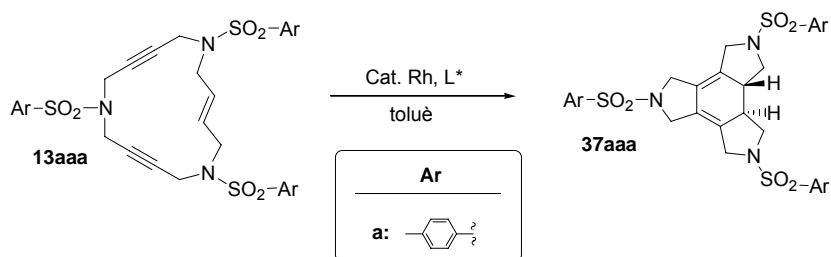


Esquema 3.54. Formació de dos centres asimètrics en la reacció de cicloisomerització dels macrocicles **13**, **21** i **22**.

Tal com hem vist en l'apartat 3.3.1.2 aquesta reacció té lloc de forma estereoespecífica i per tant, dels quatre possibles estereoisòmers que es podrien generar, només es forma un parell d'enantiòmers. Així doncs, vistos els pocs precedents que es troben descrits a la literatura sobre cicloisomeritzacions [2 + 2 + 2] enantioselectives i els bons resultats obtinguts a l'apartat 3.3, ens vam proposar estudiar la cicloisomerització enantioselectiva d'aquests macrocicles emprant complexos de rodi com a catalitzadors i diferents lligands quirals. A la **Taula 3.22** es mostren els resultats obtinguts en les cicloisomeritzacions del macrocicle **13**.

La reacció de cicloisomerització es va dur a terme emprant el catalitzador de rodi [RhCl(COD)]₂ i diferents fosfines quirals. En concret es van escollir dues fosfines bidentades, la (*S*)-BINAP i la (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-bis(difenilfosfina)butà, i una fosfina monodentada, la (*S*)-(+)-neomentildifenilfosfina. El complex de [RhCl(COD)]₂ es va dissoldre en toluè i a la solució s'hi va fer bombollear hidrogen per tal d'hidrogenar el 1,5-ciclooctadiè (COD) i poder-lo substituir per la fosfina quiral. Els productes cicloisomeritzats es van obtenir amb bons rendiments, però malauradament no es va obtenir excés enantiomèric en cap cas (entrades 1-3, **Taula 3.22**).

Una prova en blanc emprant el catalitzador de rodi, en presència o en absència d'hidrogen, i en absència de fosfina va conduir també al producte **37aaa** amb un 93% i 95% de rendiment (entrades 4 i 5, **Taula 3.22**). Aquest fet ens va fer pensar que la fosfina quiral potser no intervenia en el procés. Per això, vam emprar un catalitzador de rodi que ja contingués un lligand quiral a la seva estructura. A més, el perclorat de (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dien)[(2*S*,3*S*)-bis(difenilfosfino)buten]rodi(I) és un complex de rodi catiònic que com s'ha vist en els dos precedents exposats (**Esquema 3.51** i **Esquema 3.52**) aquests catalitzadors han resultat ser molt efectius. Es van realitzar les reaccions de cicloisomerització del macrocicle **13aaa** emprant aquest catalitzador sense activar (entrada 6, **Taula 3.22**) i activant-lo amb hidrogen (entrada 7, **Taula 3.22**). En tots dos casos es van obtenir els productes cicloisomeritzats amb rendiments pràcticament quantitius i amb excessos enantiomèrics moderats del 44%.

Taula 3.22. Resultats obtinguts en les diferents reaccions de cicloisomerització del macrocicle **13aaa**.

Entrada	Complex Rh (% molar)	Lligand (% molar)	T (°C)	Rend. (%)	ee ^a (%)
1 ^b	[Rh(COD)Cl] ₂ (10)	(10)	65-90	98	0
2 ^b	[Rh(COD)Cl] ₂ (10)	S-BINAP (10)	65	96	0
3 ^b	[Rh(COD)Cl] ₂ (10)	(10)	65	96	0
4 ^b	[Rh(COD)Cl] ₂ (10)	-----	65	93	-----
5 ^c	[Rh(COD)Cl] ₂ (10)	-----	65	95	-----
6 ^c	ClO ₄ (10)	-----	65	95	44
7 ^b	ClO ₄ (10)	-----	65	98	43

a) Determinat per HPLC en fase quiral (Kromasil TBB (COL-HP-30); Heptà/THF 80:20). b) S'ha bombollejat H₂ a la solució del catalitzador. c) No s'ha bombollejat H₂ a la solució del catalitzador.

A continuació, es van provar els mateixos sistemes catalítics detallats a la **Taula 3.22** pels macrocicles amb un fenil com a substituent **21** i **22**. En tots els casos la reacció de cicloisomerització va tenir lloc amb excel·lents rendiments però l'enantioselectivitat va ser nul·la. Serà objecte d'una altra tesi doctoral intentar millorar el 44% d'excés enantiomèric dels macrocicles **13aaa**.

4 SUMMARY AND CONCLUSIONS

4. SUMMARY AND CONCLUSIONS

4.1 Synthesis of nitrogen-containing polyunsaturated macrocycles

In this thesis we have prepared new types of nitrogen-containing 15-, 20-, and 25-membered macrocycles with triple and double bonds and different aryl units in their structure (**Figure 4.1**). All of these can be synthesized stepwise from easily available arenesulfonamides and the corresponding 1,4-dihalobutene or 1,4-dihalobutyne compounds. Optimization of the preparation of key intermediates has opened the way to the efficient synthesis of a wide variety of polyunsaturated azamacrocycles.

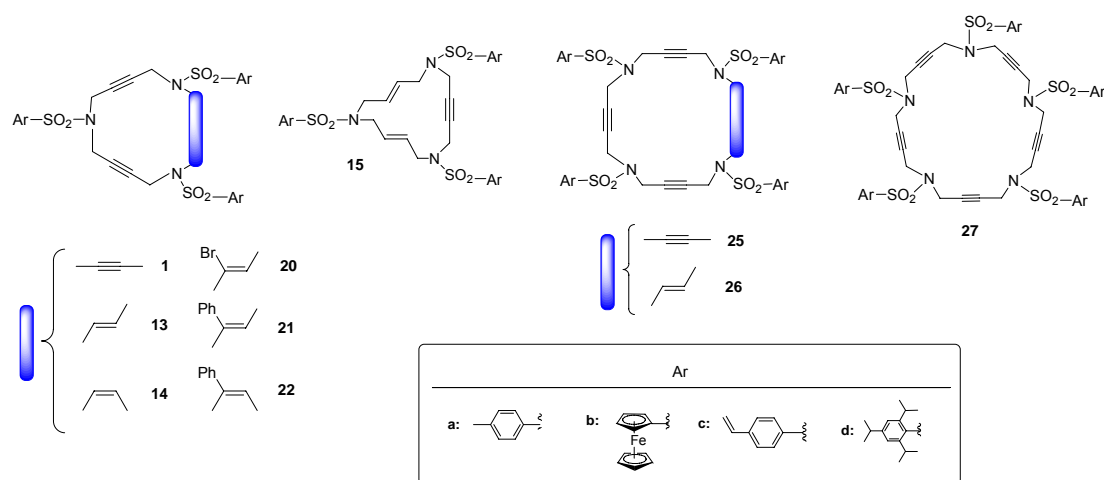


Figure 4.1. Structure of the polyunsaturated azamacrocycles.

Nitrogen-containing 15-membered triacetylenic macrocycles **1aaa**, **1aab**, and **1abc** were prepared satisfactorily. Overall yields of 42% and 48% of macrocycles **1aaa** and **1aab** respectively were obtained in 5 steps using 1,4-dibromo-2-butyne, and overall yields of 35% and 23% using 1,4-bis(methanesulfonyloxy)-2-butyne. An overall yield of 16% of macrocycle **1abc** was obtained in 6 steps.

15-Membered azamacrocycles containing two triple bonds and one double bond (*E* and *Z*) in their structure (**13aaa**, **13ddd**, **14aaa**, and **14ddd**) were prepared satisfactorily. Overall yields of 34% and 19% of macrocycles **13aaa** and **13ddd** respectively were obtained in 5 steps and overall yields of 35% and 17% of macrocycles **14aaa** and **14ddd** respectively were obtained in 5 steps. In order to obtain the configuration of the olefins of these macrocycles, a new NMR method we have called IFSERF (Isotope-Filtered SElective ReFocusing) was developed. This method allows the precise measurement of the proton-proton coupling constants between chemically equivalent protons.

An overall yield of 31% of macrocycle **15aaa**, containing two double bonds and one triple bond, was obtained in 5 steps.

4. Summary and conclusions

Nitrogen-containing 15-membered macrocycles **20aaa**, **21aaa**, and **22aaa** were also successfully prepared. Overall yields of 36%, 36% and 38% of macrocycles **20aaa**, **21aaa**, and **22aaa** respectively were obtained from 5 steps.

After the optimization of different pathways for a great variety of 15-membered azamacrocycles with different unsaturations and several substituents in the double bonds, larger azamacrocycles such as 20-membered **25** (with four triple bonds), **26** (with three triple bonds and one double bond) and 25-membered azamacrocycles **27** (with five triple bonds) were prepared.

20-Membered macrocycles **25** and **26** were synthesized by two different pathways. Overall yields of 40% and 59% of macrocycle **25aaaa** and **26aaaa** respectively were obtained in 6 steps using pathway a). Overall yields of 35%, 54% and 8% of macrocycles **25aaaa**, **25aaad**, and **25dddd** respectively were obtained in 5 steps using pathway b). Overall yields of 65% and 64% of macrocycles **27aaaaa** and **27aaaad** respectively were obtained in 6 steps.

All synthesized macrocycles were colourless solids and gave correct elemental analysis. Their structure was verified by IR, mass, and NMR spectrometric analysis. The crystal structures of some macrocycles were determined by performing single crystal X-ray diffraction analysis.

4.2 Complexation of 15-membered macrocycles with palladium(0). Structural study.

A novel type of chiral and air- and moisture-stable palladium(0) complexes of polyunsaturated 15-membered azamacrocyclic ligands (**32**, **33**, **34**, and **35**) was prepared and fully characterized by means of NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis (**Figure 4.2**). These complexes are the first alkyne palladium(0) complexes with a cyclic ligand described in the literature.

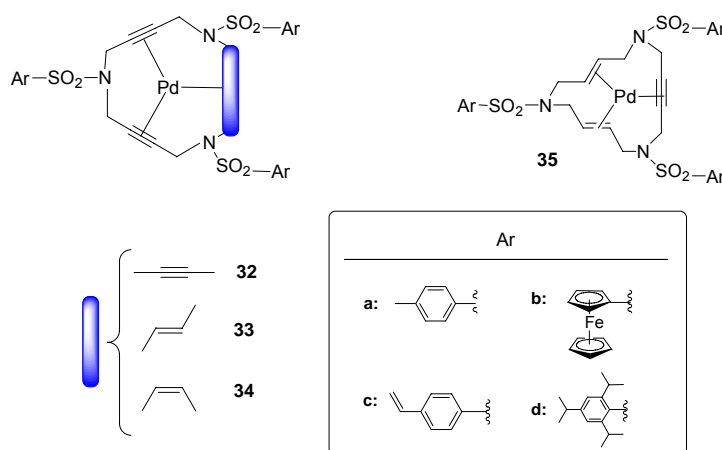


Figure 4.2. Macrocyclic palladium(0) complexes.

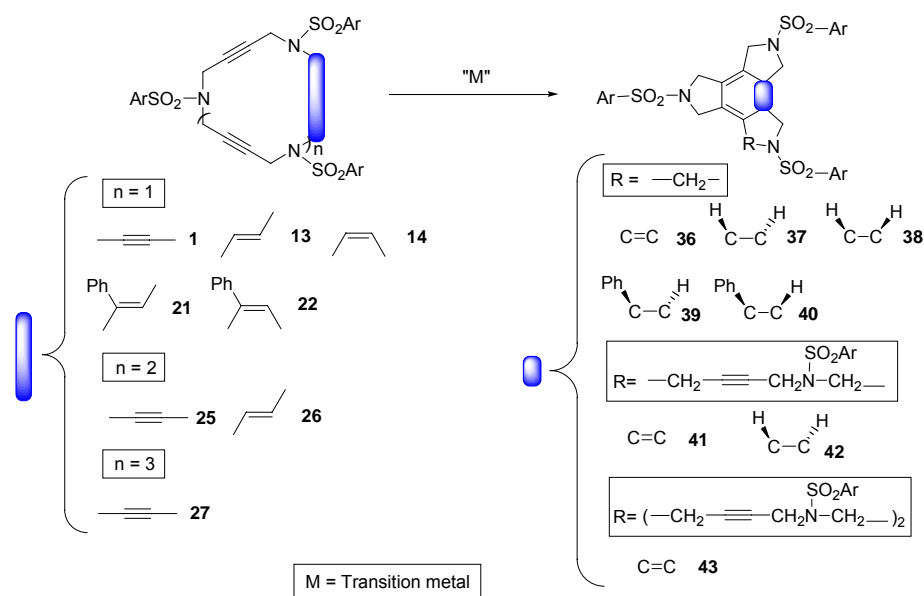
Palladium(0) complexes **32**, **33**, and **34** were prepared by ligand exchange using Pd(PPh₃)₄ as a metal source in the presence of the corresponding macrocycle. Pd₂(dba)₃ was the metal source for the preparation of complex **35aaa**. In all cases, palladium(0) complexes were obtained in moderate to good yields (from 37 % to 69%).

Palladium(0) complexes **33**, **34**, and **35** presented a stereochemical complexity due to the different isomers formed by complexation of the metal to either of the two faces of each of the olefins involved. The three unsaturated bonds are responsible for the coordination to the palladium atom. The palladacyclopropane formulation of the palladium-olefin interaction offers a clear picture of the stereogenicity of the olefin carbon atoms when they are coordinated to the metal. The preorientation of the macrocyclic ligand and the repositioning of the olefinic bonds for complex formation facilitated by six-membered chelate rings explain the stability of the structures. The conformation of the palladacyclohexanic rings is found to be crucial in the stereoisomers formed.

4.3 Reactivity of nitrogen-containing polyunsaturated macrocycles.

4.3.1 Cycloisomerization reactions.

The study of transition metal-catalyzed cycloisomerization reactions of 15-membered azamacrocycles (**1**, **13**, **14**, **21**, **22**), 20-membered azamacrocycles (**25**, **26**), and 25-membered azamacrocycles (**27**) were carried out (**Scheme 4.1**).



Scheme 4.1 Cycloisomerization reaction of polyunsaturated azamacrocycles.

The [2 + 2 + 2] cycloisomerization reaction of macrocycles of type **1** was studied with different transition metal complexes such as palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), cobalt ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$), ruthenium ($(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$) and rhodium ($\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$). In all cases, triazaatriindanes **36** were obtained in different yields, however rhodium catalysts gave the best results (yields of between 88% and 96%) and showed themselves to be the best in promoting the completely intramolecular cycloisomerization of type **1** compounds.

In order to extend the synthetic approach to other closed systems, we studied the cycloisomerization reaction with enediyne macrocycles **13** and **14** using the conditions

4. Summary and conclusions

optimized for rhodium catalyst. The cyclization process was slow and we had to increase the temperature to 90°C. In all cases, the yields of cycloisomerized compounds were high (from 68% to 98%) and no cyclohexadiene system side reactions, such as aromatization or further cycloadditions, occurred. Furthermore, 2D NOESY experiments confirmed that the reaction proceeded with total stereospecificity and initial stereochemistry of the macrocyclic double bond was maintained during the cycloaddition process.

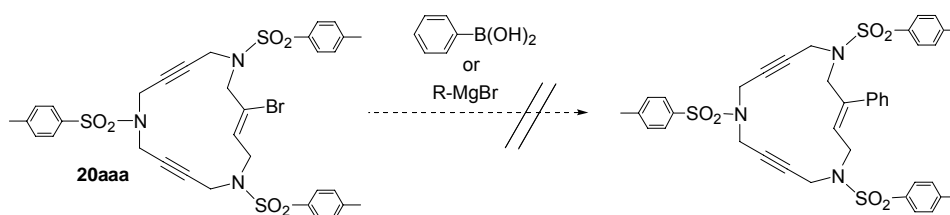
After obtaining these results, we decided to study this reaction with 15-membered azamacrocycles **21** and **22**, which have a phenyl substituent in the double bond (*E* and *Z*), in order to observe the effect of this substituent. The reaction was carried out in the optimized conditions of macrocycles **1**, but it was necessary to heat the reaction at reflux in toluene to speed the process up. In all cases, good yields (95% and 71%, respectively) of the cycloisomerized products **39** and **40** were obtained.

Finally, the cycloisomerization reactions with larger macrocycles, such as those with 20- and 25-members and more than three unsaturations were performed. The cycloisomerization reaction of 20-membered macrocycles of type **25** and **26** did not occur. However, cycloisomerization of 25-membered macrocycle **27** was achieved selectively and a 48% yield of the product resulting from the cycloisomerization of three contiguous alkynes was only obtained.

A thermodynamic study of the different macrocycles and cycloisomerized compounds was conducted using DFT calculations. Benzene derivatives were always found to be thermodynamically more stable than their precursors. These calculations also showed that cycloisomerized compounds **43** and **44** presented a difference of thermodynamic energy of 25 Kcal/mol, where compound **43** (obtained experimentally) was the most stable.

4.3.2 Attempts to functionalize azamacrocycles.

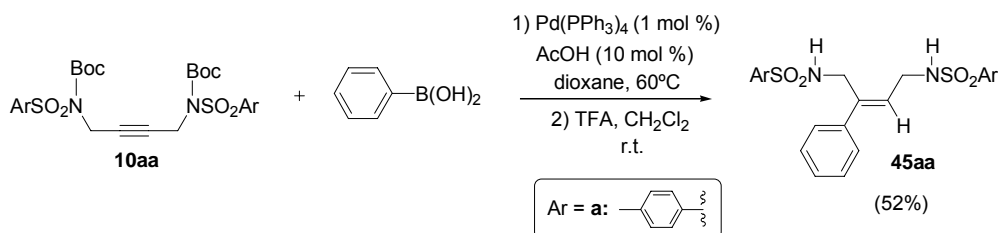
The functionalization of bromoenediyne macrocycle **20aaa** was attempted by a Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction and with Grignard reagents



Scheme 4.2. Attempts to functionalize macrocycle **20aaa**.

The reaction was carried out using different conditions, but only decomposition products or the recovery of starting materials were obtained. However, when macrocycle **20aaa** was treated with phenylboronic acid (2 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol %), K₂CO₃ (2 eq.), Bu₄NBr (25 mol %) in refluxing toluene, a 41% yield of triazatriindane **36aaa** was obtained as a result of a cycloaromatization process.

In order to functionalize macrocycles **1aaa** and **15aaa** by palladium-catalyzed hydroarylation reactions, the process was tested using more simple compounds such as the already synthesized intermediate **10aa**. A 52% yield of the hydroarylated product was obtained when **10aa** was treated with phenylboronic acid (2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (1%) molar and acetic acid (10%) molar in dioxane at 60°C followed by the elimination of Boc groups using trifluoroacetic acid (Scheme 4.3). All attempts to hydroarylate macrocycles **1aaa** and **15aaa** were unsuccessful.



Scheme 4.3. Palladium-catalyzed hydroarylation reaction of compound **10aa** with phenylboronic acid.

4.4 Mechanistic study of cycloisomerization reaction

In order to obtain new insights into the mechanism of rhodium-catalyzed cyclotrimerization reactions, an ESI mass spectrometry study was conducted to detect short-lived reaction intermediates present in solution.

The reactions between **8ddd** or **9ddd** and 2-butine-1,4-diol catalyzed by two different rhodium complexes (RhCl(PPh₃)₃ and [RhCl(COD)]₂) were monitored with this technique. Oxidative addition intermediates (**XXII**) as well as species corresponding to the addition of the third alkyne molecule (**XXIV** or **XXV**) were detected in the mass spectrometer (Figure 4.3).

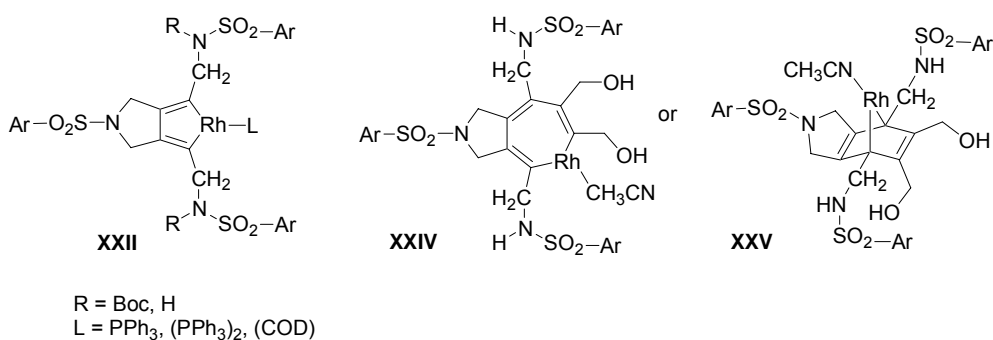
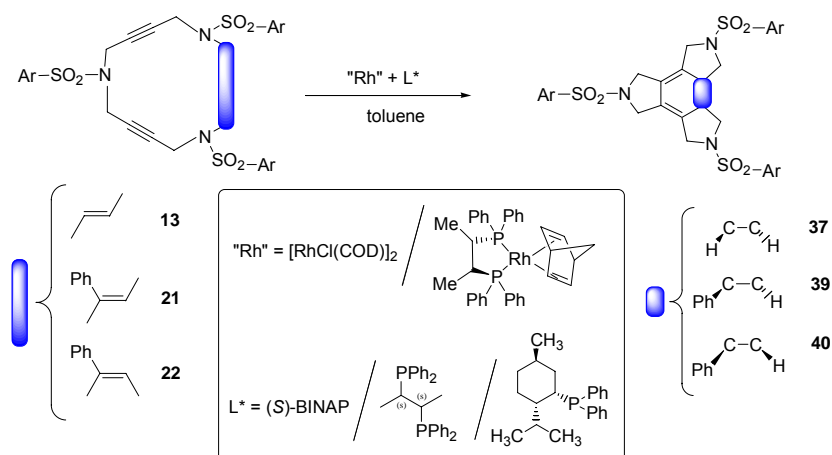


Figure 4.3. Different intermediates of cyclotrimerization mechanism observed by ESI-MS.

The formation of the oxidative addition intermediate **XXII** (R = H and L = (PPh₃)₂) was also confirmed by means of ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

4.5 Enantioselective cycloisomerization

The cycloisomerization reaction of macrocycles **13**, **21**, and **22** gave the cycloisomerized products **37**, **39**, and **40**, which present two chiral centres in their structure. Therefore, enantioselective cycloisomerization reactions of these macrocycles using different chiral phosphines were tested (**Scheme 4.4**).



Scheme 4.4. Enantioselective cycloisomerization reaction of macrocycles **13**, **21**, and **22**.

Excellent yields of cycloisomerized products were obtained in all cases but as racemic mixtures. Only in the case of macrocycle **13**, using a cationic and chiral rhodium complex (**Scheme 4.4**), a moderate enantiomeric excess of 44% was obtained for compound **37**.

5 PART EXPERIMENTAL

5.1 Consideracions generals

ESPECTROSCOPIA

Espectroscopia de ressonància magnètica nuclear: Els espectres de ressonància magnètica nuclear (**RMN**) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un aparell Bruker DPX-200 (^1H (200 MHz) i ^{13}C (50 MHz)) i al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un aparell Bruker AC250 (^1H 250 MHz) i ^{13}C (62.5 MHz)), o Bruker AVANCE 500 (^1H (500 MHz) i ^{13}C (100 MHz)). A pràcticament tots els espectres enregistrats s'ha fet servir CDCl_3 com a dissolvent i tetrametilsilà com a referència interna. Els espectres de carboni en estat sòlid (**CP-MAS**) s'han enregistrat al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un aparell Bruker AVANCEII 400 MHz.

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

ESPECTROMETRIA

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

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

CROMATOGRAFIA

Cromatografia de gasos: Els cromatogrames de gasos (**CG**) 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 silicona) de 25 m x 0.2 mm x 0.33 μm .

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

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

Cromatografia HPLC: Les cromatografies **HPLC** quirals han estat realitzades per ENANTIA del *Parc Científic de Barcelona*.

ANÀLISIS ELEMENTALS

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

PUNTS DE FUSIÓ

Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell IA9200 de la marca Electrothermal i en cap cas han estat corregits.

DIFRACCIÓ DE RAIGS-X

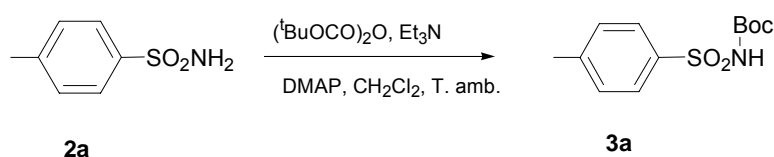
Les difraccions de raigs-X s'han realitzat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* i a la *Unitat de Difracció de Raigs-X de l'Institut Català d'Investigació Química de Tarragona*.

5.2 Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats

5.2.1 Síntesi de macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres, de tipus 1.

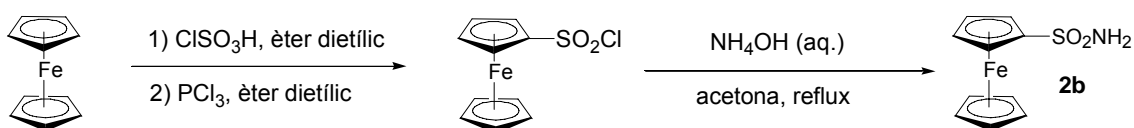
5.2.1.1 Síntesi de productes de partida.

5.2.1.1.1 Preparació de la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**.



En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, s'introdueixen 10.01 g (57.88 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, 10.58 mL (75.14 mmols) de trietilamina, 0.71 g (5.81 mmols) de 4-dimetilaminopiridina i 125 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient fins que s'ha dissolt la major part del sòlid. A continuació s'afegeix lentament una solució de 14.16 g (63.58 mmols) de di-*tert*-butildicarbonat en 125 mL de clorur de metilè. Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima i transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es dissol el residu amb acetat d'etil (100 mL). Es fan rentats amb HCl 0.5N (3 x 50 mL) i amb aigua (3 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 15.60 g (99% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₇NO₄S; **Pm:** 271.329 g/mol; **P.f.:** 115-116°C (Lit. P.f. 117-119°C)⁷⁵; **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 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, *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-EM (m/z, %):** 171 (85, [M-COOC(CH₃)₃]⁺), 155 (80), 91 (100).

5.2.1.1.2 Preparació de la ferrocenilsulfonamida, **2b**.

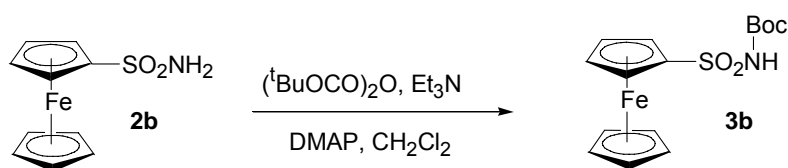


En un baló de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert d'argó s'introdueixen 8.1 g (42.7 mmols) de ferrocè i 200 mL d'èter dietílic anhidre. Es refreda la

mescla en un bany d'aigua-gel fins a 0°C i a continuació s'addiciona molt lentament 4 mL (59.58 mmols) d'àcid clorosulfònic. Es manté la mescla sota atmosfera inert d'argó i es segueix per cromatografia en capa prima. Al cap de 1 hora i 30 minuts s'addiciona 9.8 mL (112.32 mmols) de triclorur de fòsfor i es deixa la mescla en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es dissol en 100 mL d'acetat d'etil. Es renta amb aigua (3 x 75 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. A continuació s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 7.67 g (63% rend.) de clorur de ferrocenilsulfonil (producte poc estable i sensible a la llum). **Fórmula molecular:** C₁₀H₉ClFeO₂S; **Pm:** 284.543 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.49 (s, 5H), 4.63(m, 2H), 4.89 (m, 2H); **CG-EM (m/z, %):** 284 (62, M⁺), 220 (33), 184 (46), 158 (43), 156 (100).

En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 7.67 g (29.96 mmols) de clorur de ferrocenilsulfonil i es dissolen en la mínima quantitat d'acetona. A continuació s'afegeixen lentament 100 mL de solució aquosa d'hidròxid amònic i es porta la mescla a reflux. Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima i al cap de 4 hores de reacció es dóna per finalitzada. Seguidament es refreda el cru de reacció i s'hi afegeix aigua per tal de fer precipitar el producte. Es filtra el sòlid precipitat obtenint-se 4.90 g (69% rend.) d'un compost que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a ferrocenilsulfonamida, **2b**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₁FeNO₂S; **Pm:** 265.112 g/mol; **P.f.:** 174-175 °C (etanol) (Lit. P.f. 175 °C)⁷²; **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-EM (m/z, %):** 265 ([M⁺], 100), 137 (50).

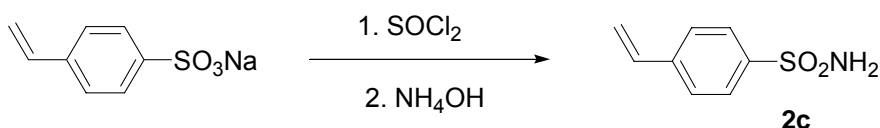
5.2.1.1.3 Preparació de N-(tert-butiloxycarbonil)ferrocenilsulfonamida, **3b**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.33 g (1.24 mmols) de ferrocenilsulfonamida, **2b**, 0.23 mL (1.63 mmols) de trietilamina, 0.02 g (0.16 mmols) de 4-dimetilaminopiridina i 6 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient fins que s'ha dissolt la major part del sòlid. A continuació s'afegeix lentament una solució de 0.31 g (1.39 mmols) de di-*tert*-butildicarbonat en 7 mL de clorur de metilè. Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima i es dóna per finalitzada al cap de 22 hores. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es dissol amb d'acetat d'etil (25 mL) i es fan rentats amb àcid clorhídric 0.5N (3 x 25 mL) i

aigua (3 x 15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.44 g (96% rend.) d'un sòlid escumós taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **3b**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₉ FeNO₄S; **Pm:** 365.228 g/mol; **P.f.:** 149-151°C; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3247, 1730, 1435, 1339, 1243, 1133; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.42 (s, 9H), 4.39 (s, 5H), 4.42-4.45 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 7.05 (s ample, 1H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 27.9, 69.8, 70.9, 83.5, 85.8, 149.5; **ESI-MS (m/z):** 365 ([M]⁺), 383 ([M+NH₄]⁺); **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₁₅H₁₉ FeNO₄S: C, 49.33; H, 5.24; N, 3.83; S, 8.78. Experimental: C, 49.32 i 49.47; H, 5.25 i 5.31; N, 3.68 i 3.65; S, 8.38 i 8.31.

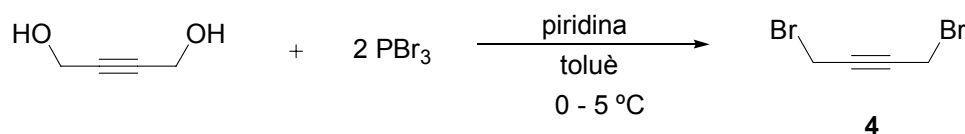
5.2.1.1.4 Preparació de la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 5.17 g (25.1 mmols) de 4-vinilfenilsulfonat sòdic i es dissolen en 15 mL de DMF. Es refreda la mescla en un bany d'aigua-gel a 0-5°C, s'hi afegeixen lentament 16 mL (211.6 mmols) de clorur de tionil i es deixa la solució en agitació a temperatura ambient. Transcorregudes 8 hores de reacció s'atura l'agitació i es deixa el cru una nit a la nevera. A continuació s'aboca el cru de reacció sobre 100 mL d'aigua-gel i s'extreu la mescla amb èter dietílic (2 x 50 mL) i clorur de metilè (2 x 50 mL). Es renta l'extracte orgànic resultant amb solució saturada de bicarbonat sòdic fins a pH neutre i es redueix el volum de la fase orgànica mitjançant una destil·lació a pressió reduïda. Seguidament s'afegeix hidròxid amònic fins que precipita un sòlid blanquinós que s'extreu amb clorur de metilè. Es redueix el volum d'extracte orgànic i es precipita el producte amb hexà obtenint-se 1.8 g (38% rend.) d'un producte que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com la 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**. **Fórmula molecular:** C₈H₉NO₂S; **Pm:** 183.227 g/mol; **P.f.:** 138-140 °C (Lit. P.f. 138-139°C (etanol))¹⁰⁰; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3346, 3260, 1541, 1398, 1304, 1162, 1100, 995, 934, 911, 842, 528; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.85 (s ample, 2H), 5.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).

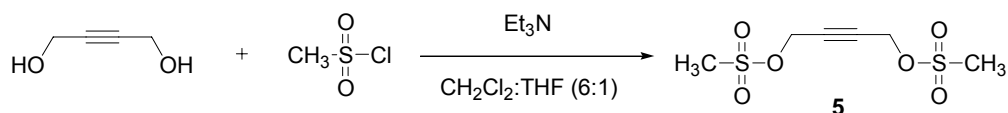
¹⁰⁰ Wiley, R. H.; Schmitt, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2169.

5.2.1.1.5 Preparació de 1,4-dibromo-2-butí, 4.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat s'introdueixen 1.06 g (12.21 mmols) de 2-butin-1,4-diol desgasificats i sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'afegeix una mescla desgasificada de 8 mL de toluè anhidre i 1.7 mL (20.27 mmols) de piridina. Es col·loca el baló dins un bany d'aigua-gel i s'hi addiciona lentament 2.78 mL (29.31 mmols) de tribromur de fòsfor. Es segueix la reacció per cromatografia de gasos i es dona per finalitzada al cap de dues hores. A continuació s'introdueix dins el baló una mescla de 5 mL d'aigua-gel. S'extreu la mescla amb èter (3 X 10 mL). Es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 10 mL) i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 1.07 g (40 %) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el 1,4-dibromo-2-butí, **4**. **Fórmula molecular:** C₄H₄Br₂; **Pm:** 211.89 g/mol; **P.eb.:** 90-110 °C/3 mmHg (Lit. P.eb. 60°C/0.07 mmHg)⁷³; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.95 (s, 4H); **CG-EM (m/z, %):** 212 ([M⁺], 60), 133 (100).

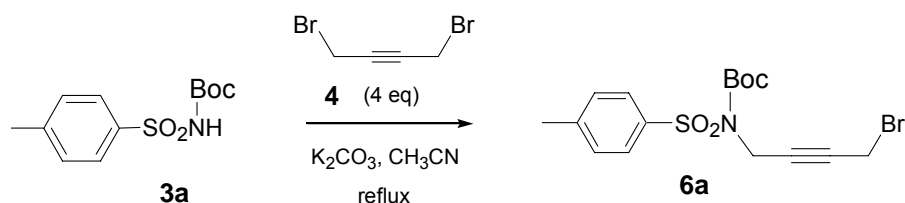
5.2.1.1.6 Preparació de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, 5.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 5.03 g (57.50 mmols) de 2-butin-1,4-diol i 145 mL d'una mescla de CH₂Cl₂:THF (6:1). El baló es submergeix dins un bany refrigerat a -20 °C (CCl₄/N₂ líquid). A continuació s'addiciona lentament 11.18 mL de clorur de metansulfonil i 20 mL de trietilamina. Es deixa la reacció agitant a -20°C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorreguts 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. Es deixa augmentar la temperatura de la reacció lentament fins a temperatura ambient. Tot seguit s'extreu la mescla amb aigua destil·lada (3 x 75 mL), s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 11.84 g (84% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**. **Fórmula molecular:** C₆H₁₀O₆S₂; **Pm:** 242.267 g/mol; **P.f.:** 72-74 °C (Lit. P.f. 73-74 °C)⁷⁴; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3030, 2948, 2324, 1371, 1333, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.13 (s, 6H), 4.91 (s, 4H).

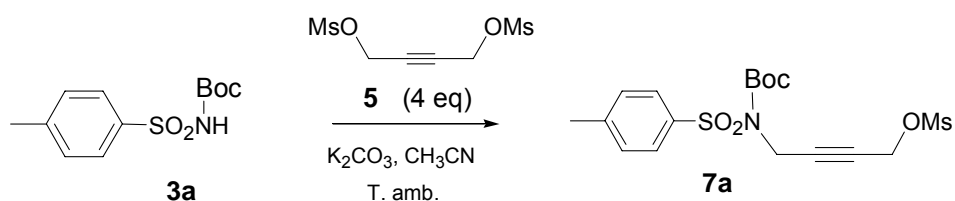
5.2.1.2 Síntesi de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aaa**.

5.2.1.2.1 Preparació de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.21 g (4.46 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**, 3.75 g (17.70 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, 3.12 g (22.61 mmols) de carbonat potàssic i 50 mL d'acetonitril. S'escalfa a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorreguda 1 hora i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 1.18 g (51% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₂₀BrNO₄S; **Pm:** 402.309 g/mol; **P.f.:** 116 -117 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2986, 1716, 1356, 1284, 1144; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.36 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 2Hz, 2H), 4.68 (t, *J* = 2Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.8, 22.3, 28.5, 36.6, 79.4, 82.7, 85.7, 128.9, 129.9, 137.3, 145.1, 150.8; **ESI-MS (*m/z*):** 424-426 [M+Na]⁺, 440-442 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₁₆H₂₀BrNO₄S: C, 47.77; H, 5.01; N, 3.48; S, 7.97. Experimental: C, 47.88 i 47.94; H, 5.09 i 4.98; N, 3.38 i 3.39; S: 7.90 i 7.76.

5.2.1.2.2 Preparació de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfonyloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a**.

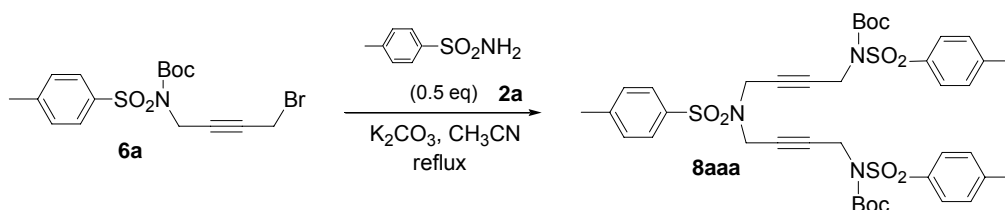


En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.04 g (3.83 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**, 3.57 g (14.74 mmols) de 1,4-bis(metansulfonyloxi)-2-butí, **5**, 2.60 g (18.84 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril.

Es deixa la reacció a temperatura ambient i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà i acetat d'etil (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.90 g (56% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfoniloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a**. **Fórmula molecular:** C₁₇H₂₃N O₇S₂; **Pm:** 417.496 g/mol; **P.f.:** 100-102°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3023, 1716, 1353, 1149, 1072; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.35 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 4.69 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.89 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.35 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 2H), 7.87 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.5, 36.3, 39.9, 58.4, 76.7, 86.0, 86.1, 128.8, 130.1, 137.2, 145.5, 150.8; **ESI-MS (*m/z*):** 362 [M-Boc]⁺, 418 [M+H]⁺, 435 [M+NH₄]⁺, 440 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₁₇H₂₃N O₇S₂: C, 48.91; H, 5.55; N, 3.35; S, 15.36. Experimental: C, 49.38 i 49.16; H, 5.76 i 5.76; N, 3.35 i 3.24; S, 15.04 i 15.15.

5.2.1.2.3 Preparació de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **8aaa**.

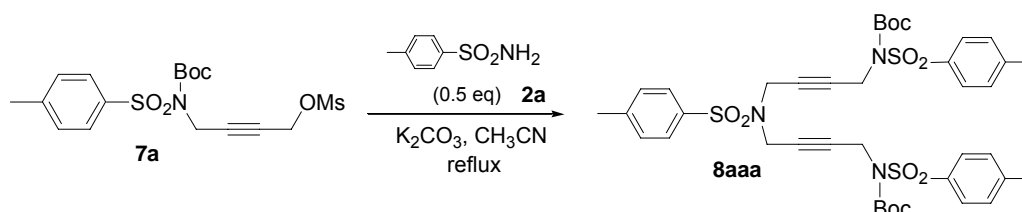
a)Partint de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil) sulfonamida, **6a**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.59 g (1.47 mmols) de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**, 0.13 g (0.76 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, 0.63 g (4.47 mmols) de carbonat potàssic i 24 mL d'acetonitril. La barreja s'escalfa a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 3 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.52 g (86% rend.) d'un sòlid escumós incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **8aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₄₇N₃O₁₀S₃; **Pm:** 814.000 g/mol; **P.f.:** 73 –75 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2982, 1728, 1351, 1255, 1149, 1089; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 4.15 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 7.31-7.37 (m, part AA' sist. AA'BB', 6H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 2H), 7.85 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2,

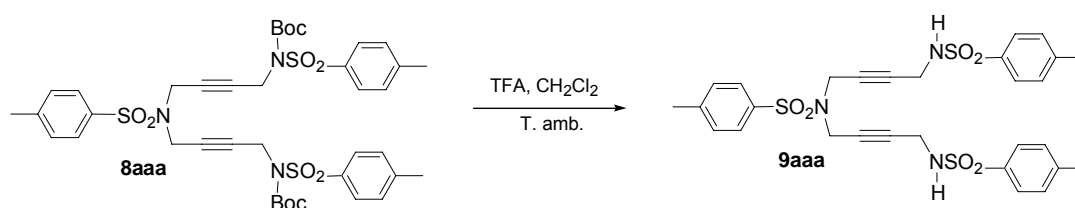
22.3, 28.5, 36.3, 37.2, 77.2, 81.9, 85.7, 128.4, 128.7, 130.1, 130.5, 136.0, 137.3, 144.8, 145.3, 150.8; **ESI-MS (*m/z*)**: 831 [M+NH₄]⁺, 836 [M+Na]⁺, 852 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental**: Calculat per C₃₉H₄₇N₃O₁₀S₃: C, 57.55; H, 5.82; N, 5.16; S, 11.82. Experimental: C, 57.27 i 57.44; H, 6.07 i 5.76; N, 4.87 i 4.81; S, 11.64 i 11.91.

b) Partint de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfoniloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a.**



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.5 g (5.99 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfoniloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a**, 0.52 g (3.0 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, 2.53 g (17.94 mmols) de carbonat potàssic i 140 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a través de gel de sílice emprant mescleres d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 7:3) com a eluent. S'obtenen 1.95 g (80% rend.) d'un sòlid escumós incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diyne, **8aaa**.

5.2.1.2.4 Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diyne, **9aaa.**

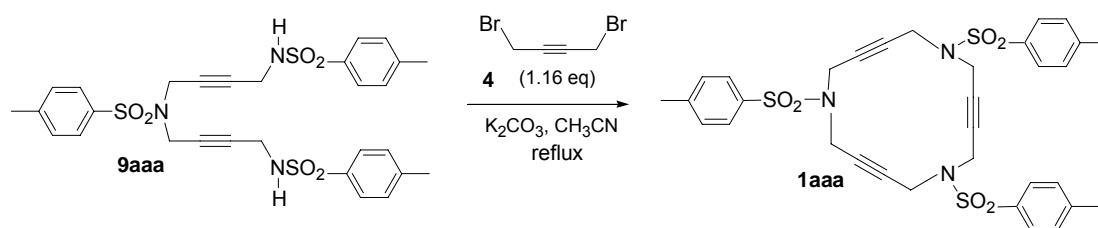


En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.65 g (0.80 mmols) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diyne, **8aaa**, 4 mL (51.92 mmols) d'àcid trifluoroacètic (TFA) i 4 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 4 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb acetat d'etil (25 mL) i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 10 mL), amb aigua (3 X 10 mL) i

amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.49 g (rend. quantitatiu) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9aaa**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₁N₃O₆S₃; **Pm:** 613.768 g/mol; **P.f.:** 142-144 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3275, 1597, 1324, 1154, 1092; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.80 (s, 4H), 4.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 6H), 7.60 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 33.5, 37.2, 77.8, 80.9, 127.9, 128.6, 130.2, 130.4, 135.8, 137.1, 144.6, 144.9; **ESI-MS (*m/z*):** 614 [M+H]⁺, 631 [M+NH₄]⁺, 636 [M+Na]⁺, 652 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₉H₃₁N₃O₆S₃: C, 56.75; H, 5.09; N, 6.85; S, 15.67. Experimental: C, 56.87 i 56.68; H, 5.32 i 5.41; N, 6.52 i 6.59; S, 15.75 i 16.03.

5.2.1.2.5 Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aaa**.

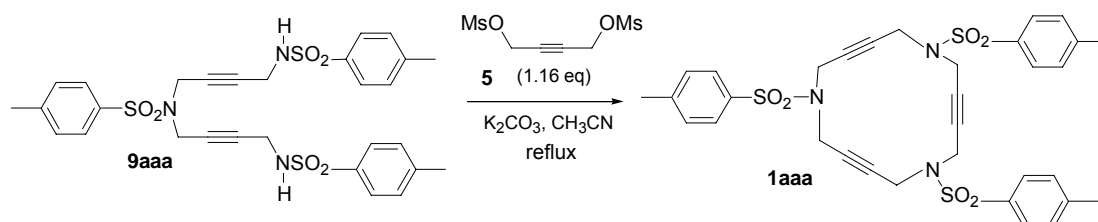
a) Reacció de **9aaa** amb 1,4-dibromo-2-butí, **4**.



En un baló de tres boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.15 g (0.24 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.17 g (1.23 mmols) de carbonat potàssic i s'hi afegeixen 12 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.06 g (0.28 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en 15 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes un total de 5 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins 6:4). S'obtenen 0.12 g (74% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₃N₃O₆S₃; **Pm:** 663.827 g/mol; **P.f.:** 219 °C (dec.); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2995, 1919, 1597, 1433, 1348, 1166, 1092; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.52 (s, 9H), 3.96 (s, 12H), 7.54 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 6H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 21.2, 37.6, 79.0, 127.7, 129.9, 134.9, 144.0; **ESI-**

MS (*m/z*): 664 [M+H]⁺, 681 [M+NH₄]⁺, 686 [M+Na]⁺, 702 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₃N₃O₆S₃: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Experimental: C, 59.51 i 59.37; H, 4.89 i 4.98; N, 5.94 i 6.04; S, 13.70 i 13.91.

b) Reacció de 9aaa amb 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, 5.

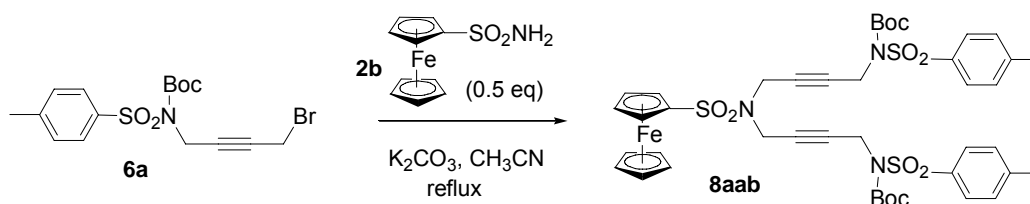


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.45 g (0.73 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.55 g (3.83 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.22 g (0.89 mmols) de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, en 36 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes un total de 4 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (9:1:0 fins 0:4:6) com a eluent. S'obtenen 0.34 g (70% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trí, **1aaa**.

5.2.1.3 Síntesi de 6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]1-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trí, 1aab.

5.2.1.3.1 Preparació de 1,11-bis(tert-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, 8aab.

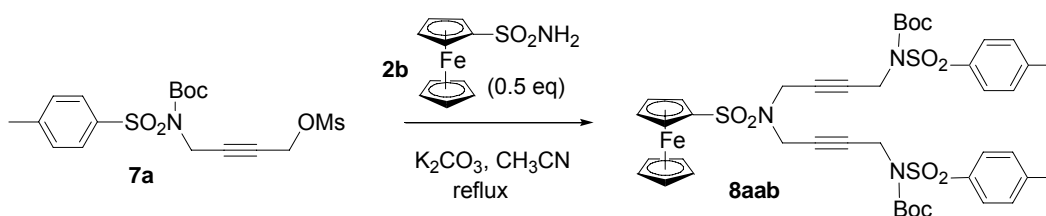
a) Partint de N-(4-bromo-2-butinil)-N-(tert-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 6a.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.60 g (1.49 mmols) de N-(4-bromo-2-butinil)-N-(tert-butiloxicarbonil)-(4-

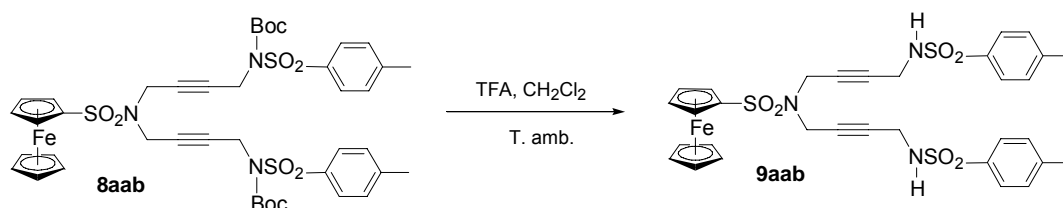
metilfenil)sulfonamida, **6a**, 0.20 g (0.75 mmols) de ferrocenilsulfonamida, **2b**, 0.63 g (4.52 mmols) de carbonat potàssic i 24 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 7 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol amb acetat d'etil (25 mL). Es renta la fase orgànica amb aigua destil·lada (3 x 25 mL) i clorur sòdic saturat. S'asseca la fase orgànica amb sulfat de sòdi anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obtenen 0.68 g (100% rend.) d'un sòlid escumós taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, **8aab**. **Fórmula molecular:** C₄₂H₄₉FeN₃O₁₀S₃; **Pm:** 907.896 g/mol; **P.f.:** 75-77 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1728,1351, 1139, 1089; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (abs. ample, 18H), 2.45 (s, 6H), 4.03 (s, 4H), 4.40 (s, 5H), 4.42 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.35 (part AA' sist. AA'BB' *J* = 9.0 HZ, 4H), 7.84 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 9.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.5, 36.4, 37.2, 70.1, 71.4, 71.6, 77.4, 81.9, 85.6, 128.7, 130.1, 137.3, 145.3, 150.8; **ESI-MS (*m/z*):** 907 [M + H]⁺, 925 [M + NH₄]⁺, 930 [M + Na]⁺, 946 [M + K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₄₂H₄₉FeN₃O₁₀S₃: C, 55.56; H, 5.44; N, 4.63; S, 10.60. Experimental: C, 55.39 i 55.58; H, 5.71 i 5.78; N, 4.39 i 4.42; S, 10.30 i 10.39.

b) Partint de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfoniloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a.**



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 1.92 g (4.60 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-(4-metansulfoniloxi-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **7a**, 0.61 g (2.30 mmols) de ferrocenilsulfonamida, **2b**, 1.90 g (13.47 mmols) de carbonat potàssic i 80 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 1.65 g (79% rend.) d'un sòlid escumós taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, **8aab**.

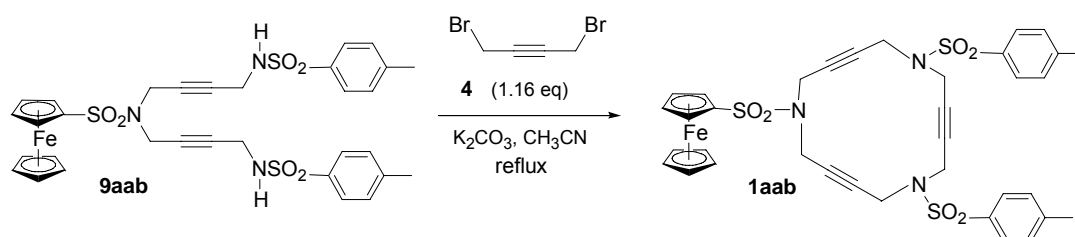
5.2.1.3.2 Preparació de 1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aab**.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.65 g (1.82 mmols) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **8aab**, 10 mL d'àcid trifluoroacètic (TFA) (86.82 mmols) i 10 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb acetat d'etil (25 mL) i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 15 mL), amb aigua (3 X 15 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.27 g (99% rend.) d'una escuma taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aab**. **Fórmula molecular:** C₃₂H₃₃FeN₃O₆S₃; **Pm:** 707.664 g/mol; **P.f.:** 72–75 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3275, 1324, 1156, 1138; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 2.47 (s, 6H), 3.64 (abs. ample, 8H), 4.43 (s, 5H), 4.52 (abs. ample, 2H), 4.66 (abs. ample, 2H), 7.47 (part AA' sist. AA'BB', J = 7.8 Hz, 4H), 7.74 (part BB' sist. AA'BB', J = 7.8 Hz, 4H), 8.06 (abs. ample, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 20.9, 31.9, 35.8, 69.2, 70.2, 70.6, 76.3, 81.1, 84.2, 126.6, 129.4, 137.5, 142.8; **ESI-MS (m/z):** 708 [M + H]⁺, 730 [M + Na]⁺, 746 [M + K]⁺; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per (M + Na)⁺: 730.0773. Experimental: 730.0791.

5.2.1.3.3 Preparació de 6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aab**.

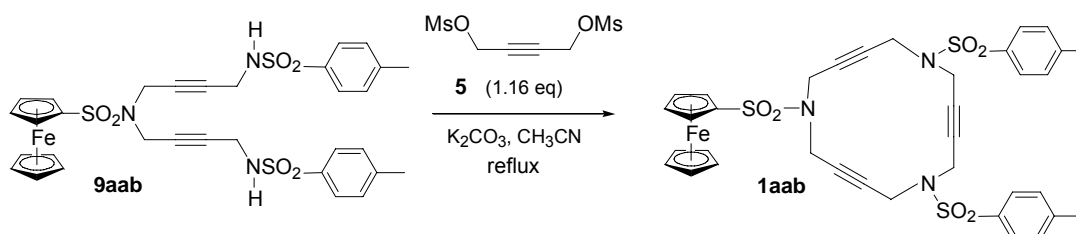
a) Reacció de **9aab** amb 1,4-dibromo-2-butí, **4**.



En un baló de tres boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.30g (0.42 mmols) de 1,11-bis[(4-

metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, **9aab**, 0.32 g (2.27 mmols) de carbonat potàssic i 40 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.11 g (0.52 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en 40 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes un total de 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.24 g (75% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trif, **1aab**. **Fórmula molecular:** C₃₆H₃₅FeN₃O₆S₃; **Pm:** 757.723 g/mol; **P.f.:** 179-182 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 1332, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 6H), 3.73 (abs. ample, 4H), 3.88 (abs. ample, 8H), 4.37-4.39 (abs. ample, 2H), 4.40 (s, 5H), 4.56 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 38.2, 38.4, 69.9, 71.3, 71.5, 79.4, 79.5, 79.7, 85.3, 128.5, 130.2, 135.9, 144.7; **ESI-MS (*m/z*):** 758 [M + H]⁺, 775 [M + NH₄]⁺, 780 [M + Na]⁺, 796 [M + K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₆H₃₅FeN₃O₆S₃: C, 57.07; H, 4.66; N, 5.55; S, 12.69. Experimental: C, 57.31 i 57.47; H, 4.78 i 4.90; N, 5.50 i 5.48; S, 12.76 i 12.30.

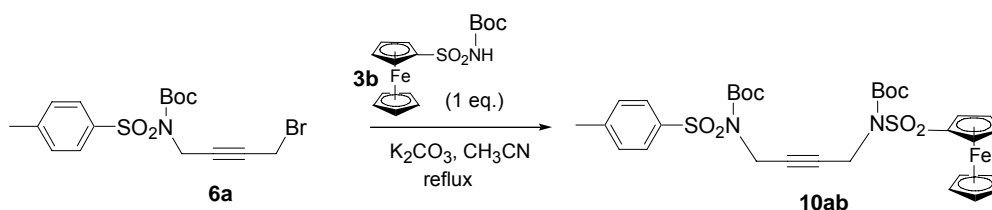
b) Reacció de 9aab amb 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, 5.



En un baló de tres boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 1.27 g (1.79 mmols) de 1,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-6-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaundeca-3,8-dif, **9aab**, 1.24 g (8.79 mmols) de carbonat potàssic i 70 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.52 g (2.15 mmols) de 1,4-bis(metansulfoniloxi)-2-butí, **5**, en 70 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorreguda 1 hora i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.73 g (53% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trif, **1aab**.

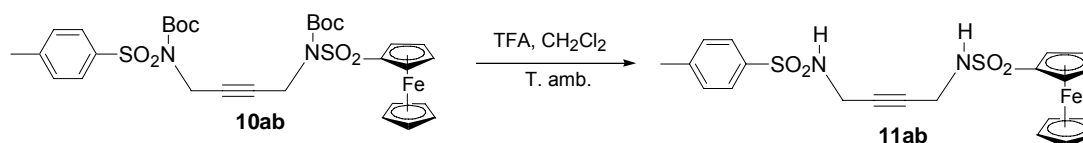
5.2.1.4 Síntesi de 1-ferrocenilsulfonil-11-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-[(4-vinilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 1abc.

5.2.1.4.1 Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-ferrocenilsulfonil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonil-2-butin-1,4-diamina, 10ab.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i un embut d'addició compensada s'introdueixen 0.97 g (2.65 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)ferrocenilsulfonamida, **3b**, 1.87 g (13.26 mmols) de carbonat potàssic i 50 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament 1.07 g (2.66 mmols) de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**, en 20 mL d'acetonitril. Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada al cap de 21 hores. Es deixa refredar la reacció fins a temperatura ambient. Es filtren les sals formades i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 1.37 g (76% rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-ferrocenilsulfonil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonil-2-butin-1,4-diamina, **10ab**. **Fórmula molecular:** C₃₁H₃₈FeN₂O₈S₂; **Pm:** 686.620 g/mol; **P.f.:** 79-81 °C; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2981, 1726, 1355, 1134; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 4.35 (s, 5H), 4.41 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 4.54 (abs. ample, 2H), 4.63 (abs. ample, 2H), 4.89 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 7.37 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 28.5, 28.7, 36.4, 36.7, 71.2, 71.5, 71.6, 79.2, 80.1, 85.1, 85.5, 87.3, 128.9, 130.1, 137.3, 144.9, 150.9, 151.3; **ESI-MS (*m/z*):** 686 [M]⁺, 704 [M+NH₄]⁺, 709 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₁H₃₈FeN₂O₈S₂: C, 54.23; H, 5.58; N, 4.08; S, 9.34. Experimental: C, 54.22 i 54.17; H, 5.73 i 5.69; N, 3.91 i 3.90; S, 9.55 i 9.57.

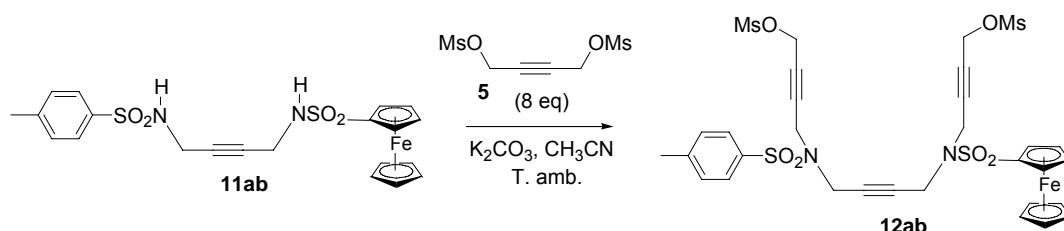
5.2.1.4.2 Preparació de *N*-ferrocenil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonil-2-butin-1,4-diamina, 11ab.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.61 g (3.80 mmols) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N*-ferrocenilsulfonil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonil-2-butin-1,4-

diamina, **10ab**, 14 mL (171 mmols) d'àcid trifluoroacètic (TFA) i 14 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 8 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb d'acetat d'etil (25 mL) i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 25 mL), amb aigua (3 x 15 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (6:4 fins 3:7) com a eluent. S'obtenen 1.35 g (73% rend.) d'una escuma de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-ferrocenil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonyl-2-butin-1,4-diamina, **11ab**. **Fórmula molecular:** C₂₁H₂₂FeN₂O₄S₂; **Pm:** 486.391 g/mol; **P.f.:** 104-106 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3273, 1313, 1134; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.45 (s, 3H), 3.56 (dt, *J* = 6.1, 2 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J* = 6.1, 2 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 5H), 4.41 (m, 2H), 4.45 (abs. ample, 1H), 4.63 (t, *J* = 2Hz, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 33.5, 33.6, 69.7, 71.2, 71.5, 79.7, 80.3, 87.6, 128.1, 130.3, 137.3, 144.6; **ESI-MS (*m/z*):** 487 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₁H₂₂FeN₂O₄S₂: C, 51.86; H, 4.56; N, 5.76; S, 13.18. Experimental: C, 51.93 i 52.09; H, 4.73 i 4.77; N, 5.71 i 5.72; S, 13.77 i 13.61.

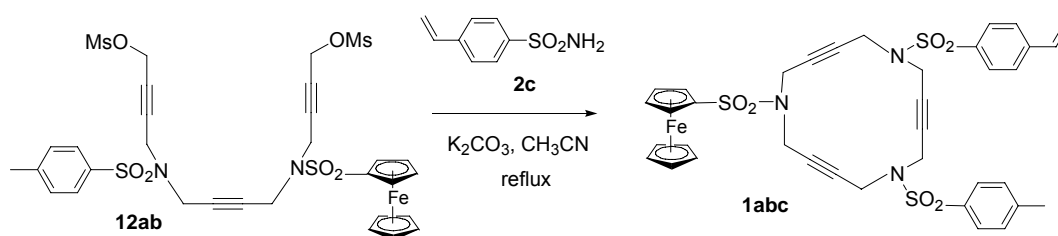
5.2.1.4.3 Preparació de 1,14-bis(metansulfonyloxi)-*N*-ferrocenilsulfonyl-*N'*-(4-metilfenil)sulfonyl-5,10-diazatetradeca-2,7,12-trií, **12ab**.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.26 g (2.60 mmols) de *N*-ferrocenilsulfonyl-*N'*-(4-metilfenil)sulfonyl-2-butin-1,4-diamina, **11ab**, 3.79 g (15.64 mmols) de 1,4-bis(metansulfonyloxi)-2-butí, **5**, 2.57 g (18.59 mmols) de carbonat potassi i 80 mL d'acetonitril. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 3 hores i 15 minuts es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals formades i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (8:2:1 fins 6:4:2) com a eluent. S'obtenen 1.35 g (67% rend.) d'un sòlid escumós taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,14-bis(metansulfonyloxi)-*N*-ferrocenilsulfonyl-*N'*-(4-metilfenil)sulfonyl-5,10-diazatetradeca-2,7,12-trií, **12ab**. **Fórmula molecular:** C₃₁H₃₄FeN₂O₁₀S₄;

Pm: 778.715 g/mol; **P.f.:** 63 - 65 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2938, 1345, 1160, 1139; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.45 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.89 (abs. ample, 2H), 3.96 (abs. ample, 2H), 4.01 (abs. ample 2H), 4.10 (abs. ample, 2H), 4.40 (s, 5H), 4.43 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 37.1, 37.2, 37.3, 37.4, 39.3, 39.4, 57.6, 57.8, 69.9, 71.6, 78.6, 78.7, 79.2, 79.4, 83.1, 83.3, 85.3, 128.4, 130.4, 135.7, 145.1; **ESI-MS (m/z):** 779 [M+H]⁺, 796 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₁H₃₄FeN₂O₁₀S₄: C, 47.81; H, 4.40; N, 3.60; S, 16.47. Experimental: C, 48.15 i 48.02; H, 4.46 i 4.57; N, 3.55 i 3.66; S, 15.85 i 16.00.

5.2.1.4.4 Preparació de 1-ferrocenilsulfonil-11-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-[(4-vinilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1abc**.



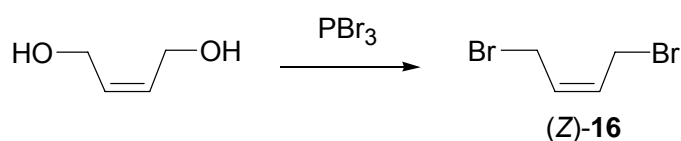
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.02 g (0.10 mmols) de 4-vinilfenilsulfonamida, **2c**, 0.09 g (0.63 mmols) de carbonat potassi i 8 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a 75 °C durant trenta minuts. A continuació s'hi addiciona 0.08 g (0.10 mmols) de 1,14-bis(metansulfoniloxi)-*N*-ferrocenilsulfonil-*N'*-(4-metilfenil)sulfonil-5,10-diazatetradeca-2,7,12-trií, **12ab**, en 12 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (1:1) com a eluent. S'obtenen 0.053 g (66% rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1-ferrocenilsulfonil-11-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-[(4-vinilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1abc**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₃₅FeN₃O₆S₃; **Pm:** 769.735 g/mol; **P.f.:** 112–114 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 1345, 1327, 1160; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 3H), 3.72 (abs. ample., 4H), 3.83 - 3.94 (m, 8H), 4.39 (abs. ample, 5H + 2H), 4.55 (abs. ample, 2H), 5.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 17.6 Hz, 10 Hz, 1H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 38.1, 38.2, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 69.9, 71.3, 71.6, 79.3, 79.4, 79.5, 79.7, 79.8, 79.9, 85.3, 118.6, 127.2, 128.5, 128.8, 130, 135.8, 137.8, 142.9, 144.8; **ESI-MS (m/z):** 769 [M]⁺, 792 [M+Na]⁺, 808

[M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₇H₃₅FeN₃O₆S₃: C, 57.74; H, 4.58; N, 5.46; S, 12.50.
Experimental: C, 57.41; H, 4.97; N: 5.07; S, 10.85.

5.2.2 Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dobles i triples enllaços de tipus 13, 14 i 15.

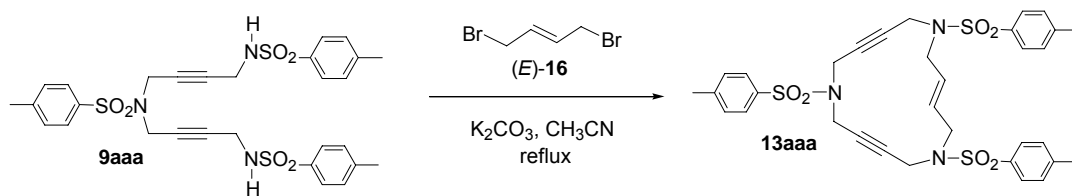
5.2.2.1 Síntesi de productes de partida.

5.2.2.1.1 Preparació de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-16.



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.5 mL (26.60 mmol) de tribromur de fòsfor. El baló es refreda a 0°C i s'hi addiciona lentament 1.86 mL (22.7 mmol) de (Z)-2-buten-1,4-diol. S'agita la mescla a 0°C i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'afegeixen molt lentament 2 mL d'aigua freda. La solució aquosa resultant s'extreu amb clorur de metilè (3 x 10 mL) i es fan rentats de la fase orgànica amb solució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 3.58 g (74% rend.) d'un líquid groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-16.⁷⁶ **Fórmula molecular:** C₄H₆Br₂; **Pm:** 213.91 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.98-4.07 (m, 4H), 5.83-5.93 (m, 2H).

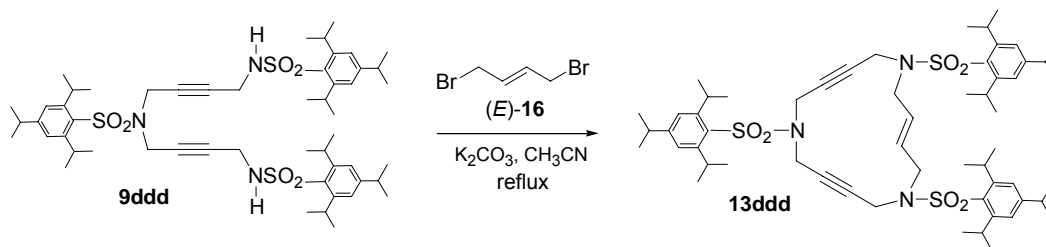
5.2.2.2 Preparació de (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, 13aaa.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.30 g (0.49 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, 9aaa, 0.35 g (2.44 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.13 g (0.58 mmols) de (E)-1,4-dibromo-2-butè, (E)-16, en 15 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. A

continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.20 g (61% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **13aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 665.8g/mol; **P.f.:** 210-212°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3065, 2917, 1336, 1156; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 3.61 (abs. ample, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.94 (s, 4H), 5.34-5.45 (m, 2H), 7.27 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.60 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 20.9, 21.0, 36.8, 37.7, 49.3, 79.0, 79.2, 127.2, 127.5, 128.8, 129.7, 135.1, 136.1, 143.7; **ESI-MS (*m/z*):** 666 [M+H]⁺, 683 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₅N₃O₆S₃: C, 59.53; H, 5.30; N, 6.31; S, 14.45. Experimental: C, 59.26; H, 5.34; N, 6.22; S, 14.08.

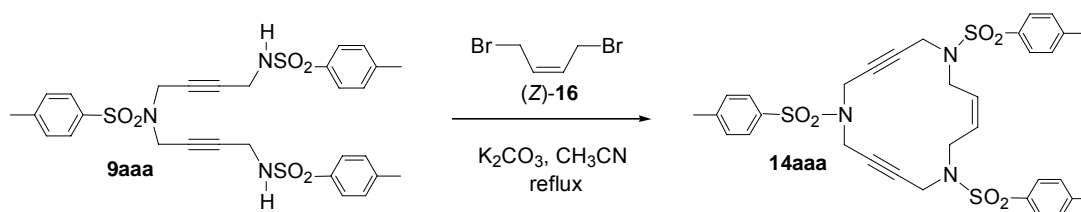
5.2.2.3 Preparació de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **13ddd**.



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.4 g (0.42 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd**, 0.30 g (2.10 mmols) de carbonat potàssic i 40 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.11 g (0.49 mmols) de (*E*)-1,4-dibromobutè, (*E*)-**16**, en 40 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.32 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **13ddd**. **Formula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.486 g/mol; **P.f.:** 218-220°C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 2929, 1461, 1363, 1317, 1150; **¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 1.20-1.30 (m, 54H), 2.90-2.96 (m, 3H), 3.89 (abs. ample, 4H), 4.01 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 4.05-4.13 (m, 6H), 6.01 (abs. ample, 2H), 7.18 (s, 6H); **¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 29.9, 30.0, 34.9, 36.8, 37.7, 49.3, 79.9, 80.7, 124.7, 124.8, 130.4,

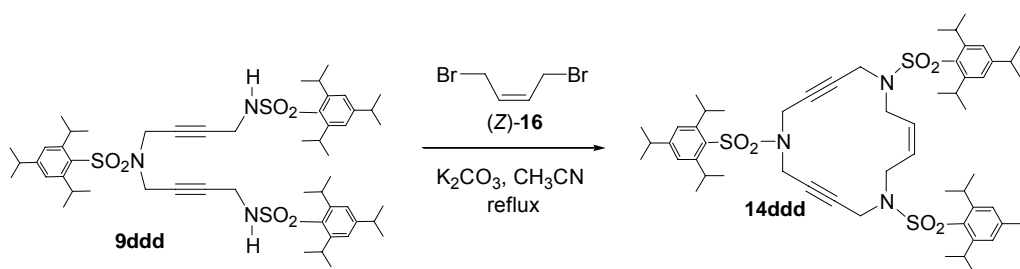
130.8, 130.9, 152.4, 152.6, 154.1, 154.4; **ESI-MS (*m/z*):** 1002 [M+H]⁺; **Analisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₃N₃O₆S₃·Et₂O (1076.608 g/mol): C, 68.05; H, 8.71; N, 3.90; S, 8.94. Experimental: C, 67.87 i 67.55; H, 9.06 i 8.99; N, 4.19 i 4.16; S, 9.04 i 8.95.

5.2.2.4 Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, 14aaa.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.29 g (0.48 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.34 g (2.42 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.12 g (0.58 mmols) de (Z)-1,4-dibromo-2-butè, (**Z**)-**16**, en 15 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es recristal·litza, emprant mescleres de cloroform i èter dietílic. S'obtenen 0.202g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **14aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 665.8 g/mol; **P.f.:** 194-196°C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3029, 2928, 1332, 1155; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 3.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 5.46 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.16 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.43 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (part BB' sistema AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 36.6, 38.7, 43.1, 79.3, 80.0, 128.3, 128.4, 130.2, 130.3, 136.7, 144.8; **ESI-MS (*m/z*):** 666 [M+H]⁺, 683 [M+NH₄]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per (M + Na)⁺: 668.1580. Experimental: 688.1563.

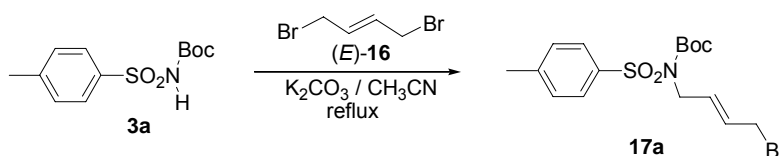
5.2.2.5 Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, 14ddd.



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.10 g (0.11 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd**, 0.073 g (0.53 mmols) de carbonat potàssic i 7 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.027 g (0.13 mmols) de (Z)-1,4-dibromobutè, (**Z**)-**16**, en 6 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i hexà (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.074 g (70% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (Z)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **14ddd**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.5 g/mol; **P.f.:** 246-248°C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 1318, 1151; **¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.19-1.30 (m, 54H), 2.90 (sept, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.93 (s, 4H), 4.00-4.15 (m, 6H), 4.03 (s 4H), 4.07 (s, 4H), 5.68 (t, *J* = 4.37 Hz, 2H), 7.18 (s, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.3, 25.5, 25.6, 30.1, 35.0, 35.9, 37.5, 42.3, 80.2, 80.5, 124.8, 130.4, 130.8, 152.5, 152.6, 154.4, 154.5; **ESI-MS (*m/z*):** 1002 [M+H]⁺, 1019 [M+NH₄]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per (M+Na)⁺: 1024.5336. Experimental: 1024.5308.

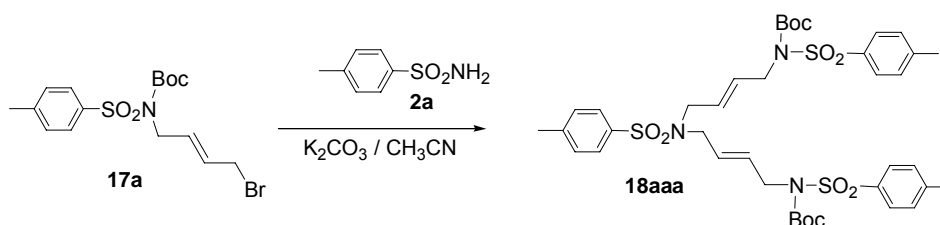
5.2.2.6 Síntesi de (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, 15aaa.

5.2.2.6.1 Preparació de N-[(E)-4-bromo-2-butenil]-N-(tert-butiloxycarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 17a.



En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.5 g (9.21 mmols) de *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **3a**, 8.12 g (36.85 mmols) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**16**, 6.36 g (46.05 mmols) de carbonat potàssic anhidre i 60 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (9:1) com a eluent. S'obtenen 2.8 g (77% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **17a**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₂₂BrNO₄S; **Pm:** 404.326 g/mol; **P.f.:** 64-66 °C (P.f. lit. 64-66 °C)^{10b}; **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' sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (part BB' sist. 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]⁺.

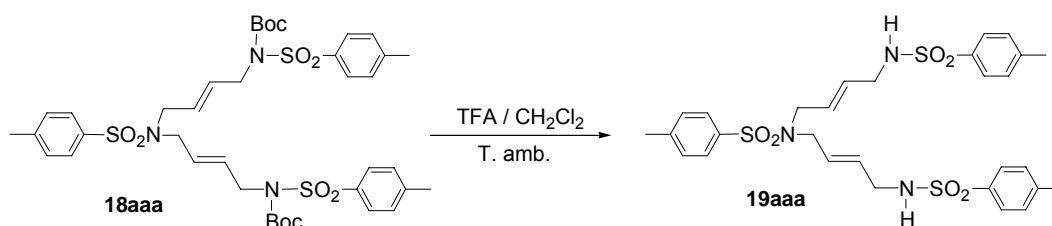
5.2.2.6.2 Preparació de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **18aaa**.



En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.60 g (3.50 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida **2a**, 2.83 g (6.99 mmols) de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida **17a** i 5.91 g (41.94 mmols) de carbonat potàssic en 100 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 7 hores, es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 2.64 g (92% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **18aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₅₁N₃O₁₀S₃; **Pm:** 818.0 g/mol; **P.f.:** 53-55 °C (P.f. lit. 54-55 °C)^{10b}; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 1730, 1355, 1159; **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.43 (s,

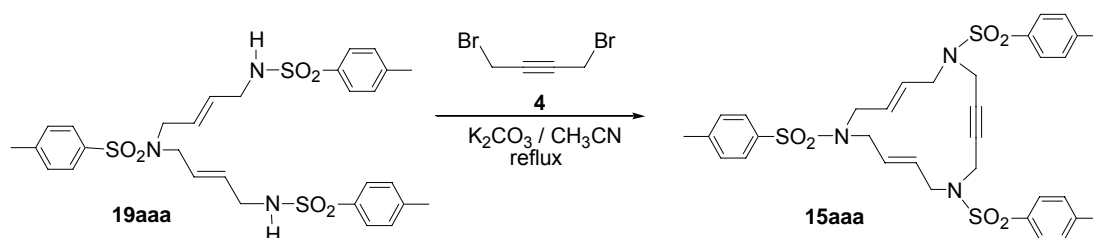
9H), 3.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 5.5-5.8 (m, 4H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 6H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.8$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.4, 21.5, 27.8, 47.4, 47.9, 84.2, 127.1, 127.9, 128.1, 129.2, 129.7, 129.8, 137.1, 143.3, 144.1, 150.6; **Anàlisi elemental:** Calculat per $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_3$: C, 57.26; H, 6.28; N, 5.14. Experimental: C, 57.22 i 57.27; H, 6.30 i 6.47; N, 5.00 i 5.00.

5.2.2.6.3 Preparació de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, 19aaa.



En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.64 g (3.23 mmols) de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **18aaa**, 10 mL d'àcid trifluoroacètic (128.5 mmol) i 10 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. El residu obtingut es dissol en acetat d'etil (15 mL) i es fan rentats amb NaHCO_3 (3 x 10 mL) i amb H_2O (2 x 10 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.9 g (97% rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **19aaa**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 617.81 g/mol; **IR (film) ν (cm^{-1}):** 3283, 1328, 1159; **$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H) 5.14 (abs. ample, 2H), 5.35-5.60 (m, 4H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', $J = 7.8$ Hz, 6H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 2H) 7.73 (part BB' sist. AA'BB', $J = 6.6$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.5, 26.9, 44.3, 48.7, 127.0, 127.1, 127.9, 128.3, 129.6, 129.7, 136.6, 143.6; **HRMS (m/z):** Calculat per (M-NHSO₂C₇H₇): 447.1440. Experimental: 447.1412.

5.2.2.6.4 Preparació de (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, 15aaa.

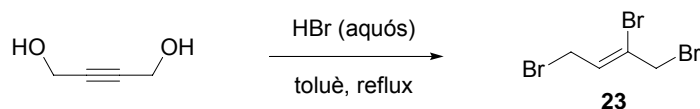


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 1.9 g (3.14 mmols) de (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè **19aaa**, 2.21 g (15.70 mmols) de carbonat potàssic i 150 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona lentament una solució de 0.73 g (3.45 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en 30 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (30:1 fins 20:1). S'obtenen 0.94 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, **15aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₇N₃O₆S₃; **PM:** 667.87 g/mol; **P.f.:** 215-216°C; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2922, 1332, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 9H), 3.61 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.68 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 3.88 (s, 4H), 5.30-5.70 (m, 4H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 6H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 38.4, 50.7, 51.4, 80.0, 127.8, 128.3, 130.3, 130.5, 132.1, 136.6, 136.7, 144.3, 144.5; **ESI-MS (m/z):** 668 [M+H]⁺, 685 [M+NH₄]⁺, 690 [M+Na]⁺, 706 [M+K]⁺; **Anàlisi elemental:** Calculat per C₃₃H₃₇N₃O₆S₃: C, 59.41; H, 5.59; N, 6.29; S, 14.39; experimental: C, 58.84; H, 5.50; N, 6.06; S, 13.52.

5.2.3 Síntesi de macrocicles nitrogenats de 15 membres contenint dos triples enllaços i un doble enllaç substituït de tipus 20, 21 i 22.

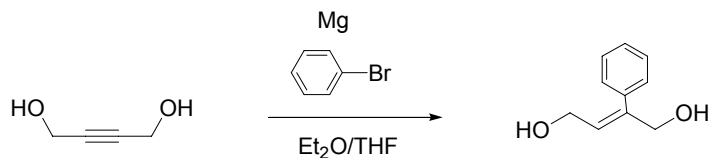
5.2.3.1 Síntesi de productes de partida.

5.2.3.1.1 Preparació de (Z)-1,2,4-tribromo-2-butè, 23.¹⁰¹



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.50 g (5.75 mmols) de 2-butin-1,4-diol en 8 mL de toluè anhidre. Es desgasifica la mescla i s'escalfa fins a 80 °C. A continuació s'afegeixen 2.08 mL (18.4 mmols) d'àcid bromhídric aquós. S'escalfa la mescla a reflux i la reacció es segueix per cromatografia de gasos. Transcorregudes 21 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'afegeix aigua destil·lada. S'extreu amb dietil èter (3 x 25 mL), es renta la fase orgànica amb aigua (3 X 10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (20:1) com a eluent. L'oli obtingut es destil·la a pressió reduïda (P.eb. = 70°C / P = 0.75 mmHg). S'obtenen 0.62 g (30% rend.) d'un oli groc que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a una barreja de (E)-1,2,4-tribromo-2-butè i (Z)-1,2,4-tribromo-2-butè, **23**, en una relació molar (87:13) (calculada mitjançant la integració en l'espectre de ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₄H₅Br₃; **Pm:** 292.810 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, (E)), 4.26 (s, 2H, (E)), 6.41 (dt, J = 7.8 i 0.8 Hz, 1H, (E)); 3.93 (dd, J = 8.8 i 0.8 Hz, 2H, (Z)), 4.29 (s, 2H, (Z)), 6.33 (dt, J = 8.8 i 0.8 Hz, 1H, (Z)).

5.2.3.1.2 Preparació de (Z)-2-fenil-2-buten-1,4-diol.^{79b}

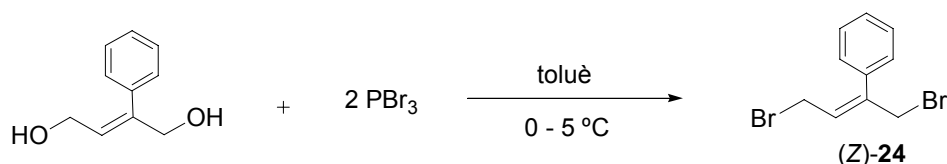


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.225 g (9.29 mmols) de magnesi, una punta d'espàtula de I₂ i 35 mL d'èter anhidre. Es desgasifica la mescla i s'addicionem gota a gota 0.97 g (9.28 mmols) de bromur de fenil en 7 mL d'èter anhidre. Es deixa agitant a temperatura ambient fins que es dissol tot el magnesi. A

¹⁰¹ Efskind, J.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 942.

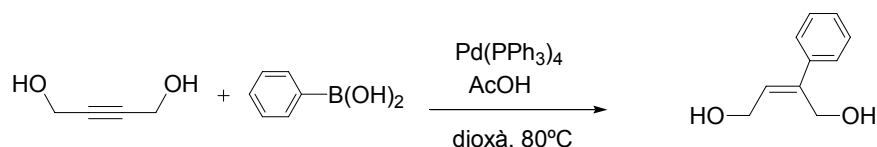
continuació s'afegeix 0.2 g (2.32 mmols) de 2-buten-1,4-diol dissolts en 5 mL de THF anhidre i desgasificat. La reacció s'agita a temperatura ambient durant una hora i a continuació s'escalfa a reflux. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 6 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'hi addiciona àcid clorhídric 1M fins a pH neutre. S'extreu la fase orgànica amb aigua (3 X 20 mL), s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i metanol de polaritat creixent (30:1 fins 20:1) com a eluent. S'obtenen 0.27 g (71% rend.) d'un oli groc que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a (Z)-2-fenil-2-buten-1,4-diol. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₂O₂; **Pm:** 164.203 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3420, 1718, 1448, 1173; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.48 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.96 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H).

5.2.3.1.3 Preparació de (Z)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-24.



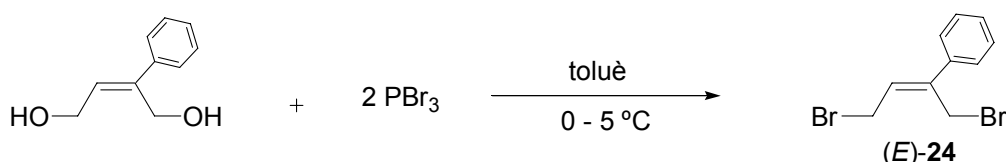
En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat s'introdueixen 0.27 g (1.65 mmols) de (Z)-2-fenil-2-buten-1,4-diol i 3 mL de toluè anhidre. Es desgasifica la mescla i el baló es submergeix en un bany d'aigua-gel. Lentament s'hi addiciona 0.18 mL (0.70 mmols) de tribromur de fòsfor. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 1.5 hores. Al cru de reacció s'hi afegeix una mescla de 5 mL d'aigua i gel. S'extreu la mescla amb èter (3 X 20 mL), es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 20 mL) i amb aigua destil·lada (2 X 20 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (9:1) com a eluent. S'obtenen 0.34 g (70 %) d'un oli groc pàl·lid, que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com el (Z)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (Z)-24. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₀Br₂; **Pm:** 290.007 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2954, 2915, 2850, 632; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.85 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.16, (t, J = 10 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 5H); **CG-EM (m/z, %):** 290 (30, [M]⁺), 209 (100).

5.2.3.1.4 Preparació de (*E*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol.^{79c}



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.084 g (0.97 mmols) de 2-buten-1,4-diol, 0.24 g d'àcid fenilborònic (1.95 mmols) i 0.011 g de *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0). Es desgasifica la mescla i s'hi addicionen 2 mL de dioxà anhidre i 6 µL d'àcid acètic glacial. La reacció s'agita a temperatura ambient durant 10 minuts i a continuació s'escalfa a 80 °C. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (3:7) com a eluent. S'obtenen 0.10 g (62% rend.) d'un oli groc que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a (*E*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₂O₂; **Pm:** 164.203 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3402, 2930, 1719, 1021; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.53 (abs. ample, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 58.9, 60.2, 126.4, 127.8, 128.6, 129.8, 140.5, 142.6.

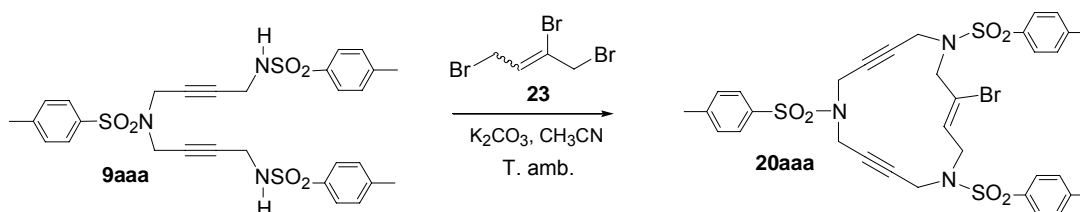
5.2.3.1.5 Preparació de (*E*)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-24.



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat s'introdueixen 0.086 g (0.53 mmols) de (*E*)-2-fenil-2-buten-1,4-diol i 1.5 mL de toluè anhidre. Es desgasifica la mescla i el baló es submergeix en un bany d'aigua-gel. Lentament s'hi addiciona 0.06 mL (0.63 mmols) de tribromur de fòsfor. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 2.5 hores. Al cru de reacció s'hi afegeix una mescla de 5 mL d'aigua i gel. S'extreu la mescla amb èter (3 X 10 mL), es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 10 mL) i amb aigua destil·lada (2 X 10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.11 g (73 %) d'un oli groc pàl·lid, que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com el (*E*)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-24. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₀Br₂; **Pm:** 290.007 g/mol; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.22 (d, *J* = 8.7

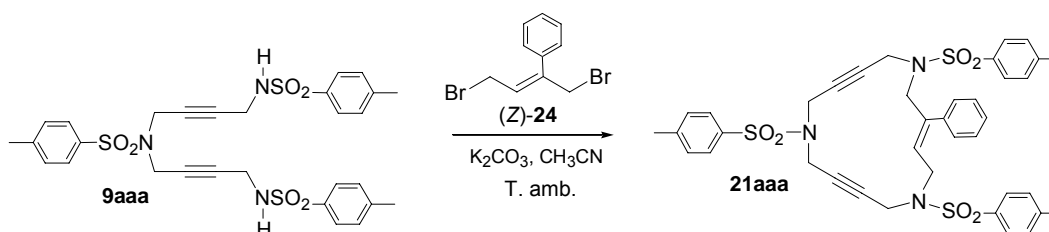
Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32-7.50 (m, 5H); **CG-EM** (m/z , %): 290 (100, $[M]^+$), 209 (80).

5.2.3.2 Preparació de (Z)-3-bromo-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, 20aaa.



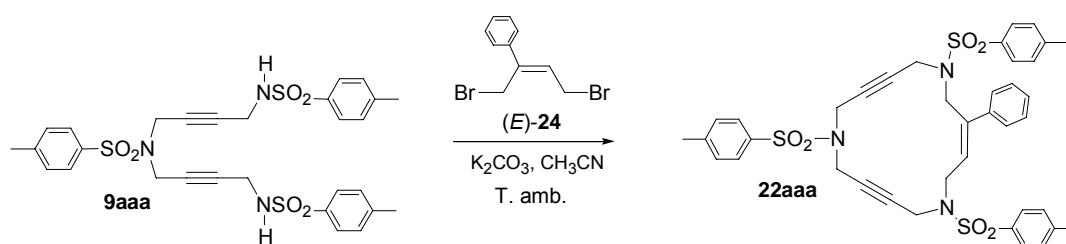
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.10 g (0.16 mmols) de 1,6,11-tris[4-(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.12 g (0.81 mmols) de carbonat potàssic i 9 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.056 g (0.19 mmols) de 1,2,4-tribromo-2-butè, **23**, en 10 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 0.078 g (65% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com (Z)-3-bromo-1,6,11-tris[4-(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **20aaa**. **Fórmula molecular:** $C_{33}H_{34}BrN_3O_6S_3$; **Pm:** 744.745 g/mol; **P.f.:** 183-185 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2974, 2925, 2164, 1334, 1156; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.42 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.78-3.87 (m, 10H), 4.03 (s, 2H), 5.90 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H), 7.57-7.72 (m, 6H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.2, 22.3, 37.1, 38.6, 39.8, 51.3, 55.7, 78.7, 79.2, 80.1, 80.9, 122.1, 127.9, 128.5, 130.4, 130.5, 131.4, 135.7, 136.3, 136.5, 144.7, 144.8, 145.0; **ESI-MS (m/z):** 744-746 $[M+H]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{33}H_{34}BrN_3O_6S_3$: C, 53.22; H, 4.60; N, 5.64; S, 12.92. Experimental: C, 52.76; H, 4.68; N, 5.48; S, 12.71.

5.2.3.3 Preparació de (Z)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, 21aaa.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.2 g (0.32 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.23 g (1.63 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.102 g (0.35 mmols) de (Z)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (**Z**)-**24**, en 20 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 2 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 0.17 g (68% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com (Z)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **21aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₃₉N₃O₆S₃; **Pm:** 741.941 g/mol; **P.f.:** 201-203 °C; **IR (APT) ν (cm⁻¹):** 2924, 2855, 1329, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.65-3.95 (m, 10H), 4.06 (s, 2H), 5.59 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.19-7.37 (m, 9H), 7.46-7.66 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 37.0, 38.6, 38.7, 39.8, 49.0, 54.1, 79.0, 79.2, 80.0, 81.4, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8, 129.2, 129.5, 130.1, 130.3, 135.7, 136.3, 136.7, 136.8, 144.3, 144.7; **ESI-MS (*m/z*):** 742 [M+H]⁺; 759 [M+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₉H₃₉N₃O₆S₃: C, 63.13; H, 5.30; N, 5.66; S, 12.97. Experimental: C, 62.79 i 62.92; H, 5.44 i 5.48; N, 5.71 i 5.70; S, 12.75 i 12.78.

5.2.3.4 Preparació de (E)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **22aaa**.



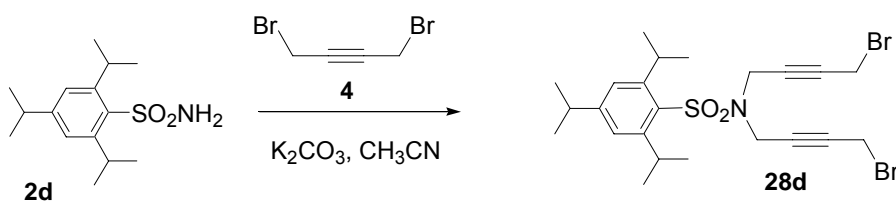
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.2 g (0.32 mmols) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8,-dií, **9aaa**, 0.23 g (1.63 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.10 g (0.35 mmols) de (E)-2-fenil-1,4-dibromo-2-butè, (**E**)-**24**, en 20 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 2 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i

acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 7:3) com a eluent. S'obtenen 0.20 g (84% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com (*E*)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, **22aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₃₉N₃O₆S₃; **Pm:** 741.941 g/mol; **P.f.:** 189-191 °C; **IR (APT) ν (cm⁻¹):** 2920, 2851, 1341, 1155; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 3.60-3.63 (m, 4H), 3.75 (s ample, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (s ample, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 11H), 7.50-7.71 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 22.3, 35.9, 37.2, 38.3, 38.5, 44.1, 44.2, 79.6, 79.9, 80.1, 80.2, 127.5, 128.3, 128.8, 128.9, 129.8, 130.1, 130.3, 130.4, 136.0, 136.1, 136.7, 138.9, 139.4, 144.7, 144.8; **ESI-MS (*m/z*):** 742 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₉H₃₉N₃O₆S₃·EtOAc (830.046 g/mol): C, 62.22; H, 5.71; N, 5.06; S, 11.59. Experimental: C, 62.47 i 62.12; H, 5.67 i 5.75; N, 5.47 i 5.44; S, 12.22 i 12.14.

5.2.4 Síntesi dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats de 20 i 25 membres de tipus 25, 26 i 27.

5.2.4.1 Síntesi dels intermedis dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats de 20 i 25 membres de tipus 25, 26 i 27.

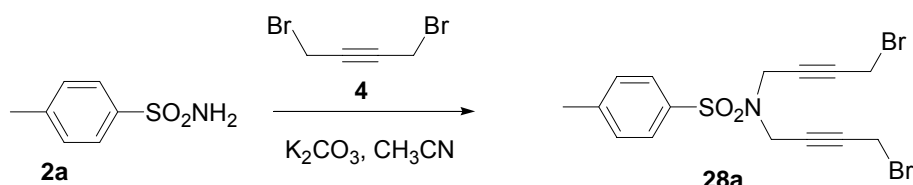
5.2.4.1.1 Preparació de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **28d**.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i un embut d'addició compensada s'introdueixen 0.43 g (1.51 mmols) de 2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, **2d**, 0.65 g (4.70 mmols) de carbonat potàssic i 30 mL d'acetonitril. A la barreja anterior s'hi addicionen lentament 1.26 g (5.94 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**. La mescla s'escalfa a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 16 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.36 g (55% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **28d**. **Fórmula molecular:** C₂₃H₃₁Br₂NO₂S; **Pm:** 545.37 g/mol; **P.f.:** 87-89 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2960, 2932, 1316, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):**

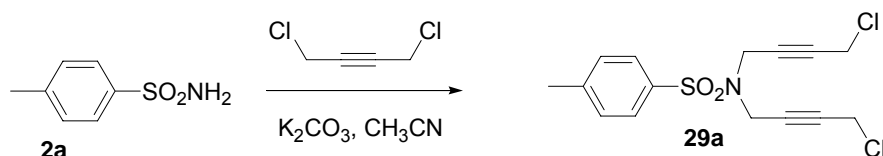
1.23-1.28 (m, 18H), 2.91 (sept, $J = 7$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 2$ Hz, 4H), 4.03 (sept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 2$ Hz, 4H) 7.17 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.6, 24.2, 25.4, 30.1, 34.9, 36.2, 80.9, 81.1, 124.8, 130.6, 152.6, 154.4; **ESI-MS** (m/z): 546-548 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 50.65; H, 5.73; N, 2.57; S, 5.88. Experimental: C, 50.49 i 50.50; H, 5.93 i 6.01; N, 2.61 i 2.59; S, 5.56 i 5.57.

5.2.4.1.2 Preparació de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butilinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **28a**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i un embut d'addició compensada s'introdueixen 0.15 g (0.87 mmols) de (4-metilfenil)sulfonamida, **2a**, 0.29 g (2.10 mmols) de carbonat potàssic i 20 mL d'acetonitril. A la barreja anterior s'hi addiciona lentament 0.74 g (3.48 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**. La mescla s'escalfa a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 23 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (8:2) com a eluent. S'obtenen 0.1 g (26% rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(4-bromo-2-butilinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **28a**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$; **Pm**: 433.17 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2921, 1351, 1163; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 2$ Hz, 4H), 4.19 (t, $J = 2$ Hz, 4H), 7.33 (part AA' d'un sist. AA'BB', $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (part BB' d'un sist. AA'BB', $J = 8.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.3, 22.3, 37.6, 79.9, 81.5, 128.5, 130.3, 135.7, 144.7; **ESI-MS** (m/z): 475-477 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 41.59; H, 3.49; N, 3.23; S, 7.40. Experimental: C, 41.52 i 42.10; H, 3.49 i 3.57; N, 3.13 i 3.14; S, 6.91 i 6.92.

5.2.4.1.3 Preparació de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butilinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **29a**.

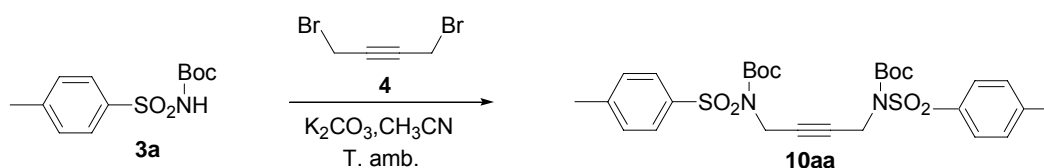


En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i un embut d'addició compensada s'introdueixen 1.56 g (9.11 mmols) de 4-metilfenilsulfonamida, **2a**, 4.89 g (34.32 mmols) de carbonat potàssic i 40 mL d'acetonitril. La barreja s'escalfa a reflux i a

continuació s'hi addicionen 3.5 mL (35.52 mmols) de 1,4-dicloro-2-butí. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (10:1 fins 9:1). S'obtenen 0.84 g (32% rend.) d'un oli de color groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **29a**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₅Cl₂NO₂S; **Pm:** 344.26 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1349, 1159; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 3H), 3.97 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 7.32 (part AA' d'un sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 2H), 7.72 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 30.6, 37.5, 79.7, 81.2, 128.5, 130.3, 135.7, 144.8; **ESI-MS (*m/z*):** 346 [M+H]⁺, 363 [M+NH₄]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per (M+Na)⁺: 366.0093. Experimental: 366.0067.

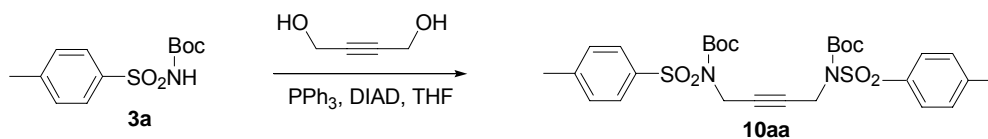
5.2.4.1.4 Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butin-1,4-diamina, **10aa**.

a) Reacció de **3a** amb 1,4-dibromo-2-butí, **4**.

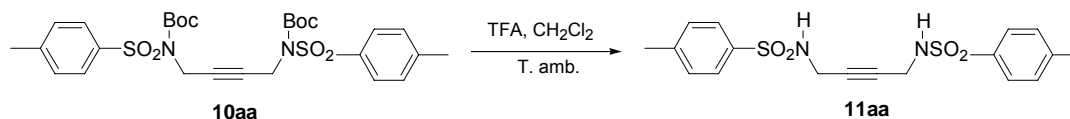


En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 1.02 g (3.72 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**, 0.79 g (5.55 mmols) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'agita a temperatura ambient. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.39 g (1.87 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en 5 mL d'acetonitril. S'agita la reacció a temperatura ambient i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorreguts 2 dies es dona per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals formades i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant clorur de metilè com a eluent. S'obtenen 0.58 g (52% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-butin-1,4-diamina, **10aa**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₆N₂O₈S₂; **Pm:** 592.69 g/mol; **P.f.:** 148-150°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2924, 1729, 1345, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.31 (s, 18H), 2.39 (s, 6H), 4.70 (s, 4H), 7.31 (part AA' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.93 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 28.5, 36.3, 80.0, 85.6, 128.8, 130.1, 137.2, 145.0, 150.9; **ESI-MS (*m/z*):** 610 [M+NH₄]⁺, 615 [M+Na]⁺, 631 [M+K]⁺, 651 [M+CH₃CN+NH₄]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₉H₃₆N₂O₈S₂: C, 56.74; H, 6.12; N, 4.73; S, 10.82. Experimental: C, 56.66 i 56.58; H, 6.27 i 6.58; N, 4.78 i 4.76; S, 10.40 i 10.30.

b) Reacció de 3a amb 2-butin-1,4-diol.



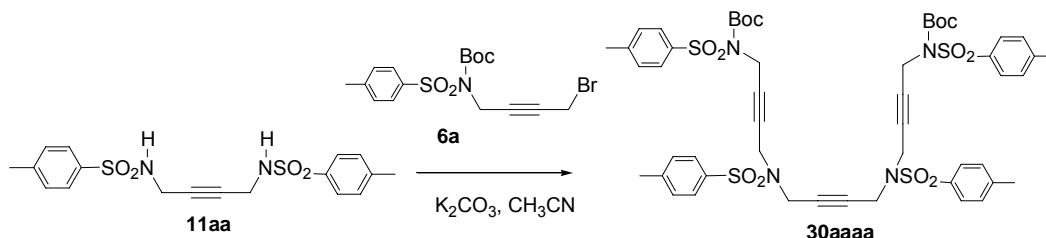
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2 g (7.37 mmols) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3a**, 0.32 g (3.68 mmols) de 2-butin-1,4-diol i 2.51 g de trifenilfosfina (9.58 mmols). Es desgasifica la mescla i es deixa sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi addicionen 40 mL de THF anhidre desgasificat. Es submergeix el baló dins un bany d'aigua-gel i s'hi addiciona lentament 1.86 mL (9.58 mmols) d'azodicarboxilat de diisopropil. Un cop acabada l'addició es deixa la reacció agitant a temperatura ambient i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant clorur de metilè com a eluent. S'obtenen 1.91 g (88% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **10aa**.

5.2.4.1.5 Preparació de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **11aa**.

En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.61 g (1.03 mmols) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-2-butin-1,4-diamina, **10aa**, 2.5 mL (171 mmols) d'àcid trifluoroacètic (TFA) i 2.5 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 1 hora i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i amb corrent de N₂ s'elimina l'excés d'àcid trifluoroacètic. El residu es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescleres de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.38 g (95% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **11aa**. **Fórmula molecular:** C₁₈H₂₀N₂O₄S₂; **Pm:** 392.49 g/mol; **P.f.:** 206-208°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3285, 3245, 1322, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 2.46 (s, 6H), 3.54 (s, 4H), 7.46 (part AA' d'un sist. AA'BB', J = 7.6 Hz, 4H), 7.76 (part BB' d'un sist. AA'BB' J = 7.6 Hz, 4H), 7.97 (s ample, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 20.9, 31.9, 79.0, 126.7, 129.4, 137.5, 142.7; **ESI-MS (m/z):** 393 [M+H]⁺, 410 [M+NH₄]⁺, 415 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₁₈H₂₀N₂O₄S₂·1/2 H₂O (391.497 g/mol): C, 53.85;

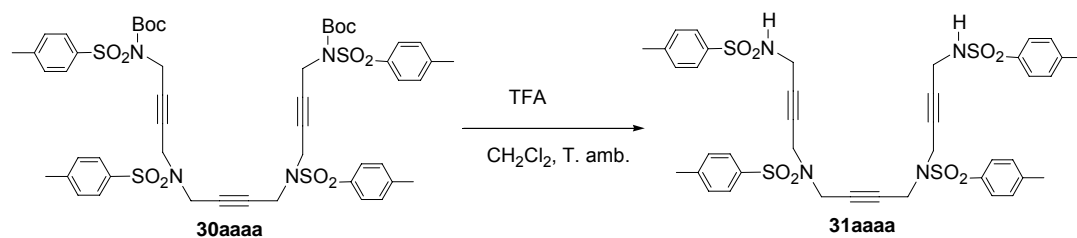
H, 5.27; N, 6.98; S, 15.97. Experimental: C, 53.57 i 53.54; H, 5.07 i 5.25; N, 6.91 i 6.90; S, 15.70 i 15.88.

5.2.4.1.6 Preparació de 1,16-bis(tert-butiloxicarbonil)-1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, 30aaaa.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.13 g (0.33 mmols) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-butin-1,4-diamina, **11aa**, 0.225 g (1.63 mmols) de carbonat potàssic i 16 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a reflux i s'hi addiciona una solució de 0.26 g (0.65 mmols) de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **6a**, en 10 mL d'acetonitril. Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima i transcorregudes 3.5 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (1:0 fins 20:1) com a eluent. S'obtenen 0.27 g (80% rend.) d'un sòlid escumós incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,16-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **30aaaa**. **Fórmula molecular:** C₅₀H₅₈N₄O₁₂S₄; **Pm:** 1035.29 g/mol; **P.f.:** 140-143°C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2924, 1728, 1349, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.44 (s, 12H), 3.98 (s, 8H), 4.48 (s, 4H), 7.31-7.36 (m, 8H), 7.66 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 4H), 7.83 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 22.2, 28.4, 36.2, 36.8, 37.1, 77.0, 78.9, 81.9, 85.6, 128.2, 128.6, 130.0, 130.3, 135.8, 137.2, 144.8, 145.2, 150.7; **ESI-MS (*m/z*):** 1035 [M+H]⁺, 1052 [M+NH₄]⁺, 1057 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₀H₅₈N₄O₁₂S₄: C, 58.01; H, 5.65; N, 5.41; S, 12.39. Experimental: C, 57.91 i 57.74; H, 5.64 i 5.68; N, 5.32 i 5.31; S, 11.61 i 11.98.

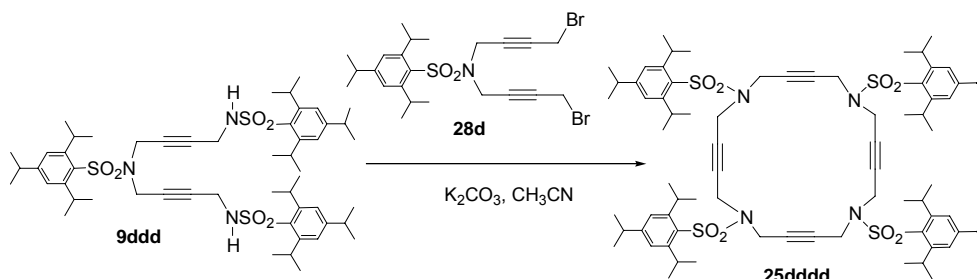
5.2.4.1.7 Preparació de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **31aaaa**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.27 g (0.26 mmols) de 1,16-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **30aaaa**, 1 mL (9.65 mmols) d'àcid trifluoroacètic (TFA) i 6 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 3.5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb acetat d'etil (25 mL) i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 10 mL), amb aigua (3 X 10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.21 g (97% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **31aaaa**. **Fórmula molecular:** C₄₀H₄₂N₄O₈S₄; **Pm:** 835.044 g/mol; **P.f.:** 153-155 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3337, 3291, 1324, 1154; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 3.59 (d aparent, *J* = 6 Hz, 4H), 3.87 (s ample, 8H), 4.73 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 7.31 (part AA' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.32 (part AA' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.63 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.71 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 33.5, 37.2, 37.3, 77.7, 79.2, 81.1, 127.9, 128.6, 130.3, 130.5, 135.7, 137.1, 144.7, 145.1; **ESI-MS (m/z):** 835 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₄₀H₄₂N₄O₈S₄: C, 57.53; H, 5.07; N, 6.71; S, 15.36. Experimental: C, 57.14; H, 4.80; N, 6.61; S, 14.93.

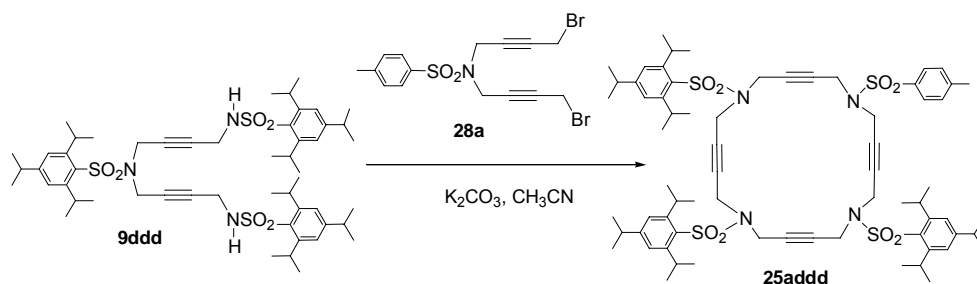
5.2.4.2 Síntesi dels macrocicles nitrogenats de 20 membres de tipus 25 i 26.

5.2.4.2.1 Preparació de 1,6,11,16-tetrakis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, 25dddd.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.1 g (0.1 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diy, **9ddd**, 0.07 g (0.52 mmols) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La barreja s'escalfa a 50 °C i s'hi addiciona lentament una solució de 0.057 g (0.1 mmols) de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **28d**, en 5 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i transcorregudes 27 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de polaritat creixent d'hexà i acetat d'etil (10:1 fins 9:1) com a eluent. S'obtenen 0.041 g (30% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11,16-tetrakis[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, **25dddd**. **Formula molecular:** C₇₆H₁₀₈N₄O₈S₄; **Pm:** 1333.96 g/mol; **P.f.:** 203-206 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2960, 2930, 1320, 1152; **¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm):** 1.20-1.39 (m, 72H), 2.90 (sept, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.03 (sept, *J* = 6.8 Hz, 8H), 4.11 (s ample, 16H), 7.16 (s, 8H); **¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm):** 24.2, 25.4, 30.0, 34.9, 35.7, 79.8, 124.8, 130.2, 152.6, 154.4; **ESI-MS (m/z):** 1333 [M+H]⁺.

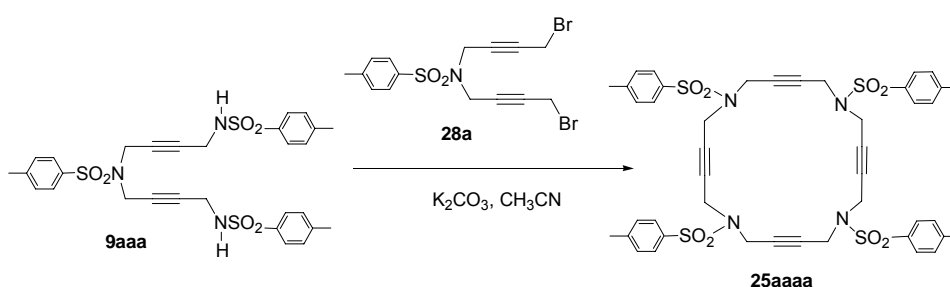
5.2.4.2.2 Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-16-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, 25addd.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.065 g (0.07 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd**, 0.047 g (0.34 mmols) de carbonat potàssic i 15 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a 50 °C i s'hi addiciona lentament una solució de 0.03 g (0.069 mmols) de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **28a**, en 5 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 17 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i acetat d'etil (30:1) com a eluent. S'obtenen 0.08 g (96% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-16-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetrazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, **25addd**. **Formula molecular:** C₆₈H₉₂N₄O₈S₄; **Pm:** 1221.75 g/mol; **P.f.:** 207-210 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 1321, 1154; **¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm):** 1.18-1.45 (m, 54H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (sept, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.75-4.20 (m, 22H), 7.15 (s, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.30 (part AA' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm):** 22.2, 24.2, 25.4, 30.0, 30.4, 34.9, 35.7, 36.0, 37.6, 78.9, 79.7, 79.9, 80.3, 124.8, 128.5, 130.1, 130.2, 130.5, 135.4, 144.8, 152.5, 154.5; **ESI-MS (*m/z*):** 1221 [M+H]⁺; **MALDI-TOF-MS (*m/z*):** 1222 [M+H]⁺, 1244 [M+Na]⁺; **MALDI-HRMS (*m/z*):** Calculat per (M+Na)⁺: 1243.5715. Experimental: 1243.5690.

5.2.4.2.3 Preparació de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, **25aaaa**.

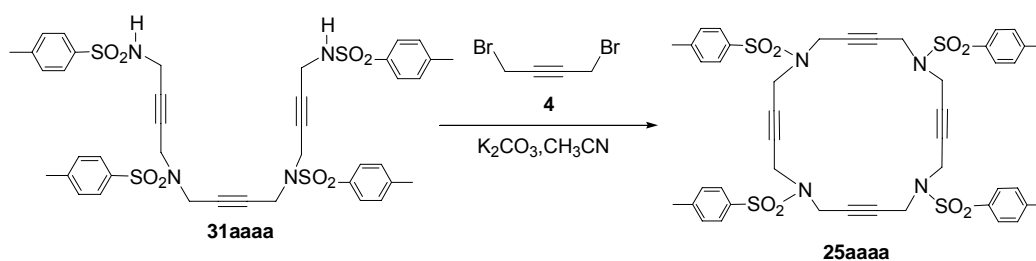
a) Partint del 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **25aaa**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.1 g (0.16 mmols) de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9aaa**, 0.11 g (0.81 mmols) de carbonat potàssic i 17 mL d'acetonitril. S'escalfa la mescla a 50 °C i s'hi addiciona lentament una solució de 0.07 g (0.16 mmols) de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **28a**, en 5 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 24 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren

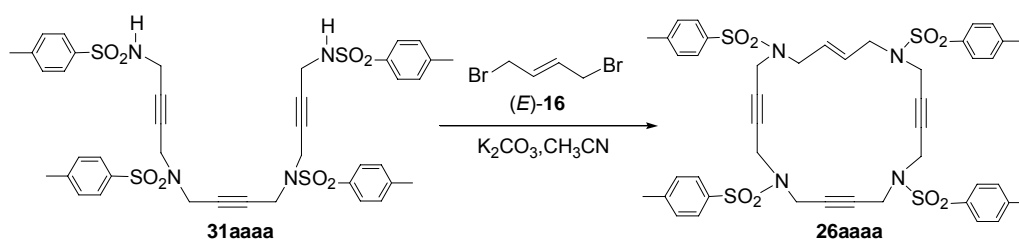
les sals formades juntament amb un sòlid incolor precipitat. Es renta el sòlid incolor amb aigua destil·lada i amb éter dietílic. S'obtenen 0.091 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetrazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, **25aaaa**. **Formula molecular:** C₄₄H₄₄N₄O₈S₄; **Pm:** 885.1036 g/mol; **P.f.:** 250-253 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2990, 1356, 1165; **¹³C-CP-MAS (400 KHz) δ (ppm):** 19.16, 34.52, 78.05, 126.14, 130.53, 146.08; **MALDI-TOF-MS (m/z):** 885 [M+H]⁺, 907 [M+Na]⁺, 923 [M+K]⁺; **MALDI-HRMS (m/z):** Calculat per (M+H)⁺: 885.2138. Experimental: 885.2133.

b) Partint de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, 31aaaa.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.11 g (0.13 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **31aaaa**, 0.11 g (0.79 mmols) de carbonat potàssic i 18 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.030 g (0.14 mmols) de 1,4-dibromo-2-butí, **4**, en 6 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 4.5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades juntament amb un sòlid incolor precipitat. Es renta el sòlid incolor amb aigua destil·lada i amb éter dietílic. S'obtenen 0.070 g (60% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetrazacicloicosa-3,8,13,18-tetraí, **25aaaa**.

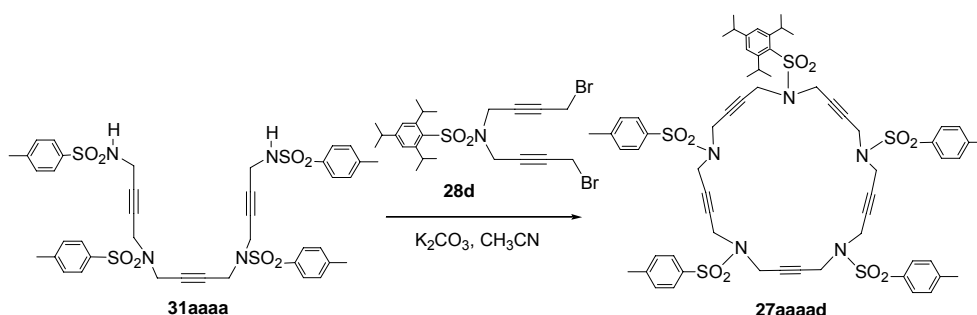
5.2.4.2.4 Preparació de (E)-1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicosa-3-en-8,13,18-trií, 26aaaa.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.1 g (0.12 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **31aaaa**, 0.1 g (0.72 mmols) de carbonat potàssic i 18 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.029 g (0.13 mmols) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, (*E*)-**16**, en 6 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 4.5 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora parcialment el dissolvent a pressió reduïda i precipita un sòlid incolor. Es filtra el sòlid i es purifica mitjançant una recristal·lització amb acetat d'etil. S'obtenen 0.094 g (89% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazacicloicoso-3-en-8,13,18-trií, **26aaaa**. **Fórmula molecular:** C₄₄H₄₆N₄O₈S₄; **Pm:** 887.119 g/mol; **P.f.:** 215-217 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2982, 1356, 1331, 1162; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.46 (s, 12H), 3.55-3.62 (m, 4H), 3.69 (s ample, 4H), 3.72-3.80 (m, 8H), 5.54 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 8H), 7.62 (part BB' d'un sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 8H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 37.0, 37.1, 37.7, 49.8, 78.8, 80.5, 128.2, 128.5, 130.4, 135.2, 136.2, 144.9, 145.9; **ESI-MS (*m/z*):** 887 [M+H]⁺; **MALDI-TOF-MS (*m/z*):** 887 [M+H]⁺, 909 [M+Na]⁺, 925 [M+K]⁺; **ESI-TOF-HRMS (*m/z*):** Calculat per (M+Na)⁺: 909.2090. Experimental: 909.20357.

5.2.4.3 Síntesi dels macrocicles nitrogenats de 25 membres de tipus 27.

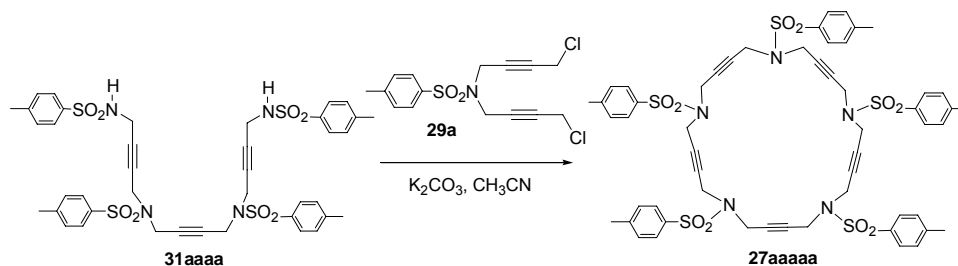
5.2.4.3.1 Preparació de 1-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl-6,11,16,21-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16,21-pentaazaciclopentacosa-3,8,13,18,23-pentí, **27aaaaad**.



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.015 g (0.018 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trií, **31aaaa**, 0.012 g (0.089 mmols) de carbonat potàssic i 8 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.01 g (0.018 mmols) de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **28d**, en 2 mL d'acetonitril. La reacció es segueix

per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 3.5 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (6:4) com a eluent. S'obtenen 0.021g (96% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com 1-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl-6,11,16,21-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16,21-pentaazaciclopentacosa-3,8,13,18,23-pentí, **27aaaad**. **Fórmula molecular:** C₆₃H₇₁N₅O₁₀S₅; **Pm:** 1218.61 g/mol; **P.f.:** 161-163 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2961, 1349, 1160; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.20-1.30 (m, 18H), 2.44 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 2.92 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.65-4.10 (m, 22H), 7.18 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 8H), 7.58-7.65 (m, 8H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 24.2, 25.4, 30.0, 34.8, 35.5, 36.9, 37.0, 37.1, 78.7, 78.8, 79.0, 79.3, 79.9, 124.8, 128.4, 130.0, 130.5, 135.2, 135.4, 145.1, 145.3, 152.5, 154.7; **MALDI-TOF-MS (m/z):** 1218 [M+H]⁺, 1240 [M+Na]⁺, 1256 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₆₃H₇₁N₅O₁₀S₅: C, 62.09; H, 5.87; N, 5.75; S, 13.16. Experimental: C, 61.77 i 61.66; H, 6.18 i 6.15; N, 5.72 i 5.67; S, 12.61 i 12.60.

5.2.4.3.2 Preparació de 1,6,11,16,21-pentakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16,21-pentaazaciclopentacosa-3,8,13,18,23-pentí, **27aaaaa**.



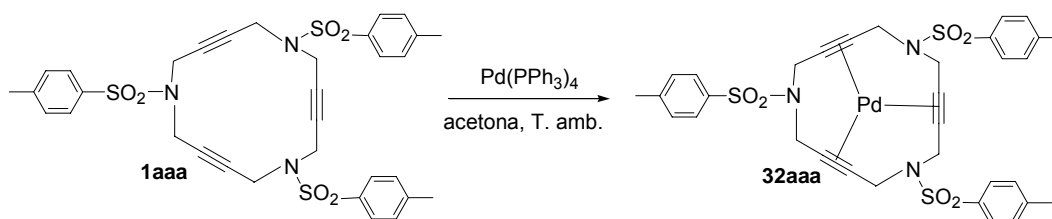
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.05 g (0.06 mmols) de 1,6,11,16-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16-tetraazahexadeca-3,8,13-trí, **31aaaa**, 0.041 g (0.30 mmols) de carbonat potàssic i 25 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.021 g (0.06 mmols) de *N,N*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **29a**, en 5 mL d'acetonitril. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 4.5 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 0.021g (96% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a 1,6,11,16,21-pentakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16,21-pentaazaciclopentacosa-3,8,13,18,23-pentí, **27aaaaa**. **Fórmula molecular:** C₅₅H₅₅N₅O₁₀S₅; **Pm:** 1106.39 g/mol; **P.f.:** 147-149 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2926, 1354, 1328, 1161; **¹H-RMN (200**

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.47 (s, 15H), 3.77 (s, 20H), 7.33 (part AA' d'un sist. AA'BB', $J = 8.3$ Hz, 10H), 7.60 (part BB' d'un sist. AA'BB', $J = 8.3$ Hz, 10H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.3, 36.9, 78.9, 128.4, 130.5, 135.2, 145.4; **MALDI-TOF-MS (m/z):** 1106 [M+H]⁺, 1128 [M+Na]⁺, 1144 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₅H₅₅N₅O₁₀S₅: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Experimental: C, 59.57 i 59.49; H, 5.30 i 5.21; N, 6.28 i 6.15; S, 14.23 i 14.20.

5.3 Complexació dels macrocicles de 15 membres amb pal·ladi(0).

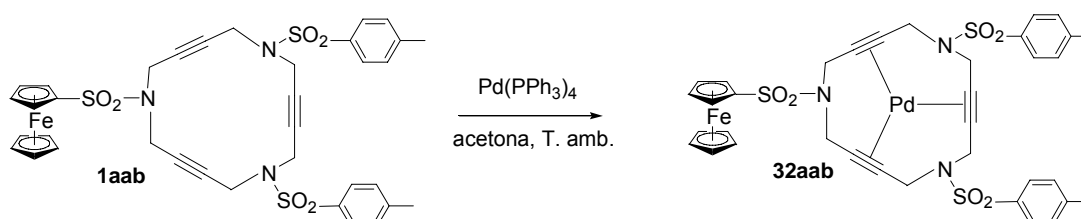
5.3.1 Síntesi de complexos de pal·ladi (0) de tipus 32.

5.3.1.1 Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triimpal·ladi(0), 32aaa.



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.1 g (0.15 mmols) de 1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aaa**, i 10 mL d'acetona. Es posa la mescla agitant dins un bany d'aigua-gel. A continuació s'hi addiciona lentament 0.19 g (0.17 mmols) de *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0). Un cop finalitzada l'addició es deixa que la mescla assoleixi la temperatura ambient molt lentament. Es segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa prima i al cap de 5 hores es dona per finalitzada. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (8:2:0 fins 0:1:1) com a eluent. S'obtenen 0.065 g (56% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triimpal·ladi(0), **32aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₃N₃O₆Pd S₃; **Pm:** 770.247 g/mol; **P.f.:** 228 °C (dec.); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2981, 2013, 1349, 1162; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 2.31 (s, 9H), 4.38 (s, 12H), 7.26 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.1 Hz, 6H), 7.54 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.1 Hz, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 20.8, 36.4, 74.1, 127.4, 129.1, 134.8, 143.4; **ESI-MS (m/z):** 792 [M + Na]⁺; **MALDI-TOF (m/z):** 770 [M + H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₃N₃O₆Pd S₃: C, 51.46; H, 4.32; N, 5.46; S, 12.49. Experimental: C, 51.08; H, 4.44; N, 5.37; S, 12.45.

5.3.1.2 Preparació de 6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-ferrocenilsulfonyl-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triimpal·ladi(0), 32aab.

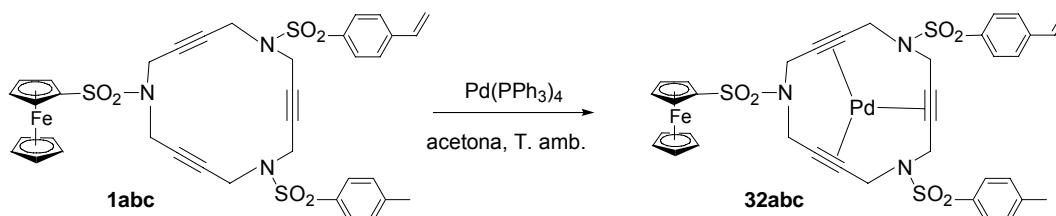


La preparació de **32aab** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **32aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1aab**: 0.05 g (0.06 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.084 g (0.073 mmols).
- Acetona: 10 mL.
- Temps de reacció: 6 hores.

S'obté 0.021 g (37% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 6,11-bis[[4-metilfenil]sulfonil]-1-ferrocenilsulfonil-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpal·ladi(0), **32aab**. **Fórmula molecular:** C₃₆H₃₅FeN₃O₆PdS₃; **Pm:** 864.123 g/mol; **P.f.:** 135-137 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2924, 1338, 1157, 1092; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.29 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 12H+2H), 4.33 (s, 5H), 4.38 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 7.09 (part AA'sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.48 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.1, 37.4, 37.5, 37.6, 69.9, 71.1, 71.3, 74.9, 75.2, 75.4, 85.8, 128.5, 129.9, 135.8, 144.4; **ESI-MS (*m/z*):** 863 [M]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₆H₃₅FeN₃O₆PdS₃·EtOAc (952.228 g/mol): C, 50.45; H, 4.55; N, 4.41; S, 10.10. Experimental: C, 50.47 i 50.91; H, 4.61 i 4.77; N, 4.46 i 4.51; S, 10.31 i 9.28.

5.3.1.3 Preparació de 1-ferrocenilsulfonil-11-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-[(4-vinilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpal·ladi(0), **32abc**.



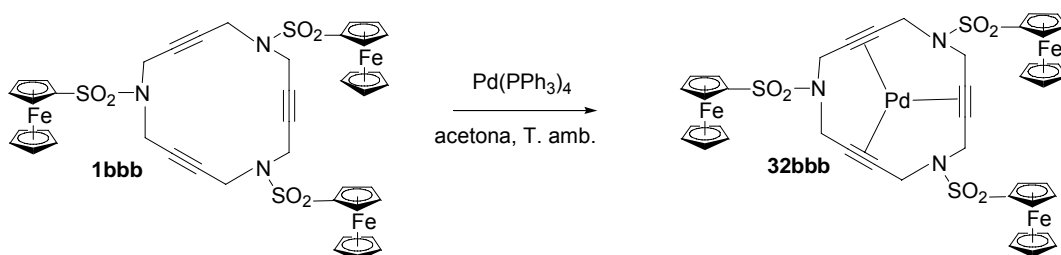
La preparació de **32abc** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **32aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1abc**: 0.05 g (0.06 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.084 g (0.073 mmols).
- Acetona: 10 mL.
- Temps de reacció: 7 hores.

S'obté 0.024 g (41% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1-ferrocenilsulfonil-11-[(4-metilfenil)sulfonil]-6-[(4-vinilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpal·ladi(0), **32abc**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₃₅FeN₃O₆PdS₃; **Pm:** 876.135 g/mol; **P.f.:** 149-151 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2922, 1341, 1158, 1137; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.29 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 4H), 4.17 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.21-4.25 (m, 4H), 4.33 (s, 5H), 4.38 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.27-4.34 (m, 4H), 5.32 (d,

$J = 11$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 18, 11$ Hz, 1H), 7.11 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.1, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7, 37.8, 69.9, 71.1, 71.3, 74.6, 74.7, 74.9, 75.1, 75.6, 75.7, 85.9, 117.9, 126.8, 128.4, 128.9, 129.9, 135.9, 136.0, 137.5, 142.5, 144.4; **ESI-MS** (m/z): 898 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; **ESI-TOF-HRMS** (m/z): Calculat per $(\text{M}+\text{Na})^+$: 897.9964. Experimental: 897.9962.

5.3.1.4 Preparació de 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpal-ladi(0), 32bbb.

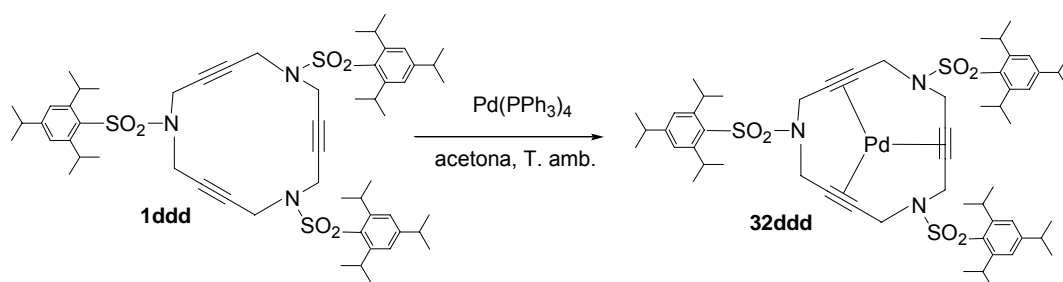


La preparació de **32bbb** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **32aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1bbb**: 0.1 g (0.11 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.13 g (0.12 mmols).
- Acetona: 20 mL.
- Temps de reacció: 4 hores i 30 minuts.

S'obté 0.049 g (44% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris(ferrocenilsulfonil)-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpal-ladi(0), **32bbb**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{Fe}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}_3$; **Pm**: 1051.915 g/mol; **P.f.**: 152-154 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2922, 1343, 1134; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 4.14 (abs. ample, 18H), 4.32 (s, 15H), 4.35 (t, $J = 1.8$ Hz, 6H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 37.5, 69.9, 71.1, 71.3, 75.4, 85.9; **ESI-MS** (m/z): 1051 $[\text{M}]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{Fe}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}_3 \cdot 1.5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1094.381 g/mol): C, 44.30; H, 3.59; N, 3.56; S, 8.15. Experimental: C, 44.66; H, 3.37; N, 3.62; S, 8.00.

5.3.1.5 Preparació de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpalladi(0), 32ddd.



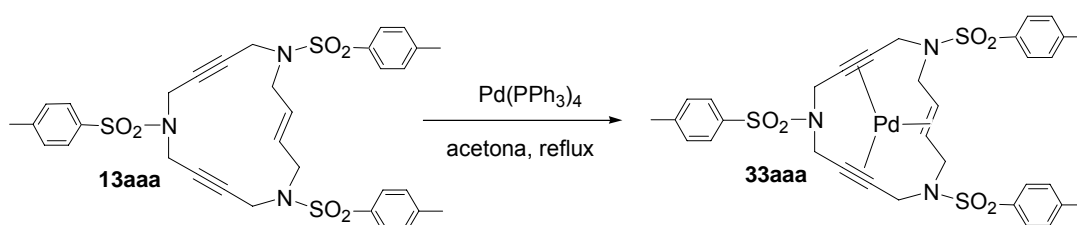
La preparació de **32ddd** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **32aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1ddd**: 0.30 g (0.30 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)palladi(0): 0.38 g (0.33 mmols).
- Acetona: 50 mL.
- Temps de reacció: 7 hores.

S'obté 0.123 g (40% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triinpalladi(0), **32ddd**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₁N₃O₆PdS₃; **Pm:** 1106.887 g/mol; **P.f.:** 169-170 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2958, 2868, 1314, 1154, 1050; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 36H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 18H), 2.90 (sept, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.12 (sept, *J* = 6.8 Hz, 6H), 4.34 (s ample, 12H), 7.15 (s, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.4, 29.9, 34.9, 36.0, 75.5, 124.8, 130.8, 152.6, 154.3; **ESI-MS (m/z):** 1123 [M + NH₄]⁺.

5.3.2 *Síntesi de complexos de palladi (0) de tipus 33 i 34.*

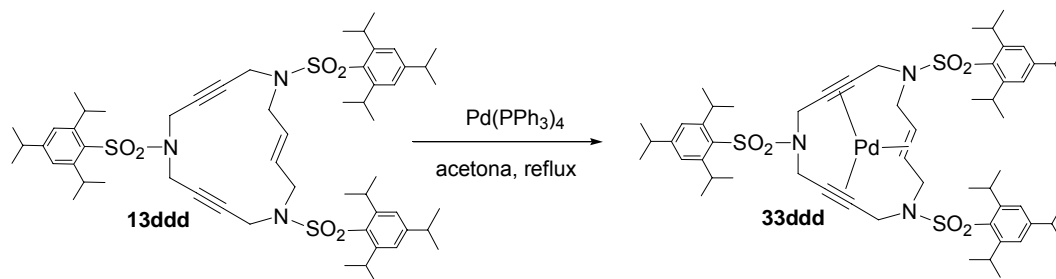
5.3.2.1 Preparació de (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpalladi(0), 33aaa.



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.04 g (0.06 mmols) de (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **13aaa**,

0.076 g (0.066 mmols) de Pd(PPh₃)₄ i 10 mL d'acetona. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa prima donant-se per finalitzada al cap de 18 hores. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 7:3) com a eluent. S'obtenen 0.027 g (58% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal·ladi(0), **33aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆PdS₃; **Pm:** 772.243 g/mol; **P.f.:** 150-152 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2991, 2961, 2925, 2874, 2163, 1338, 1324, 1157; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.92-2.10 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 3.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 7 Hz, 4H), 4.67 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.86 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (part AA' sist AA'BB', *J* = 5 Hz, 2H), 7.34 (part BB' sist AA'BB', *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.71 (part BB' sist AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.9, 22.2, 36.7, 37.8, 49.3, 77.1, 82.3, 82.9, 127.9, 129.2, 129.3, 130.6, 135.9, 136.3, 144.0, 144.5; **ESI-MS (*m/z*):** 772 [M+H]⁺, 794 [M+Na]⁺, 810 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₅N₃O₆PdS₃·H₂O (790.258 g/mol): C, 5.16; H, 4.72; N, 5.32; S, 12.17. Experimental: C, 49.88 i 50.26; H, 4.59 i 4.69; N, 5.09 i 5.05; S, 11.64 i 11.60.

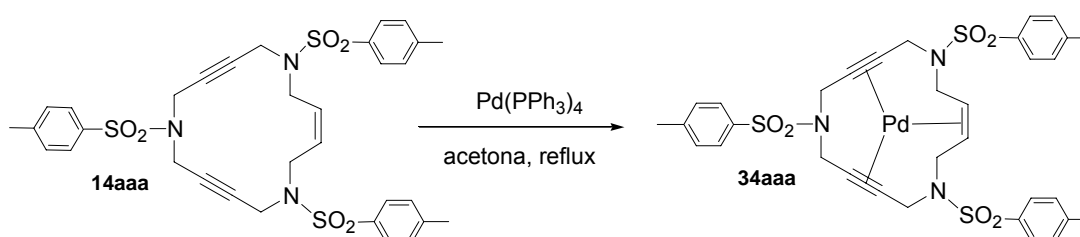
5.3.2.2 Preparació de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal·ladi(0), **33ddd**.



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.05 mmols) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal·ladi(0), **13ddd**, 0.063 g (0.054 mmols) de Pd(PPh₃)₄ i 10 mL d'acetona. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa prima donant-se per finalitzada al cap de 18 hores. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.035 g (64% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal·ladi(0), **33ddd**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆PdS₃; **Pm:** 1108.906 g/mol; **P.f.:** 105-107 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2959, 2929, 2870, 2163, 1363, 1317, 1151; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.10-1.30 (m, 54H), 2.40-2.70 (m, 2H), 2.92 (sept, *J*

= 6.8 Hz, 3H), 3.50 (d, $J = 18$ Hz, 2H), 3.80-4.20 (m, 10H), 4.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 4.76 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.13 (s, 2H), 7.19 (s, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 29.9, 30.0, 34.9, 35.5, 36.1, 47.7, 78.6, 81.4, 82.8, 124.7, 130.8, 131.4, 152.3, 152.5, 154.2, 154.3; **ESI-MS** (m/z): 1108 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1125 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{57}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1183.028): C, 61.93; H, 7.92; N, 3.55; S, 8.13. Experimental: C, 61.85 i 61.72; H, 8.06 i 8.10; N, 3.75 i 3.72; S, 8.43 i 8.39.

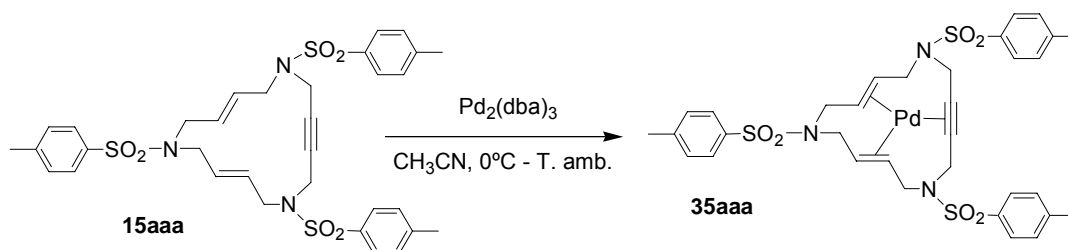
5.3.2.3 Preparació de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal-ladi(0), 34aaa.



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.075 mmols) de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **14aaa**, 0.095 g (0.083 mmols) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i 10 mL d'acetona. S'escalfa la mescla a reflux i es segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa prima donant-se per finalitzada al cap de 23 hores. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins 7:3) com a eluent. S'obtenen 0.024 g (42% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diinpal-ladi(0), **34aaa**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}_3$; **Pm**: 772.243 g/mol; **P.f.**: 192-194 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2963, 2919, 1337, 1324, 1153; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.45 (d, $J = 7$ Hz, 4H), 6.84 (part AA' sist AA'BB', $J = 8$ Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.63 (part BB' sist AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 21.2, 21.6, 36.1, 37.6, 42.6, 75.2, 75.4, 75.8, 127.4, 128.4, 128.8, 129.9, 135.3, 135.4, 143.3, 143.8; **ESI-MS** (m/z): 772 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 794 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 810 $[\text{M}+\text{K}]^+$; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (781.250 g/mol): C, 50.73; H, 4.64; N, 5.38; S, 12.31. Experimental: C, 50.64 i 50.64; H, 4.46 i 4.60; N, 5.28 i 5.22; S, 12.10 i 12.22.

5.3.3 Síntesi del complex de pal·ladi (0) de tipus 35

5.3.3.1 Preparació de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-inpal·ladi(0), **35aaa**.



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.21 g (0.31 mmols) de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, **15aaa**, i 30 mL d'acetonitril. Es refreda la mescla a 0°C i s'hi addicionen 0.20 g (0.34 mmols) de Pd₂(dba)₃. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció mitjançant cromatografia en capa prima. Transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada la reacció. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (8:0:2 fins 6:2:3) com a eluent. S'obtenen 0.64 g (68% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-inpal·ladi(0), **35aaa**.

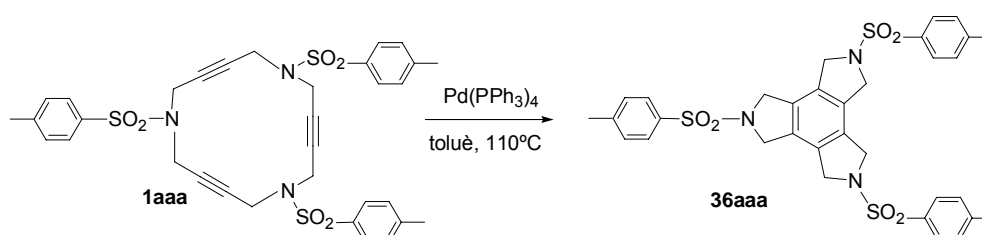
Fórmula molecular: C₃₃H₃₇N₃O₆PdS₃; **Pm:** 774.26 g/mol; **P.f.:** 195-198 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 1341, 1156; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.62-1.79 (m, 2H), 2.22- 2.35 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.57-4.10 (m, 6H), 4.60-4.80 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 6H), 7.61-7.68 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.4, 35.7, 46.8, 48.9, 79.0, 80.9, 82.8, 127.1, 127.2, 129.7, 135.2, 135.3, 143.5, 143.6; **ESI-MS (m/z):** 774 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₇N₃O₆PdS₃·Et₂O (848.4 g/mol): C, 52.38; H, 5.58; N, 4.95; S, 11.34. Experimental: C, 52.08 i 52.13; H, 5.22 i 5.19; N, 5.43 i 5.42; S, 12.41 i 12.49.

5.4 Reactivitat dels macrocicles nitrogenats poliinsaturats.

5.4.1 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats triacetilènics de 15 membres de tipus 1.

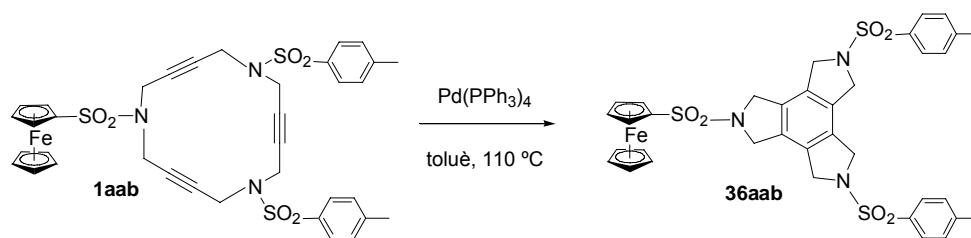
5.4.1.1 Reaccions de cicloisomerització amb Pd(PPh₃)₄.

5.4.1.1.1 Preparació de 2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, 36aaa.



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.07 mmols) de 1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1aaa** i 0.097 g (0.08 mmols) de *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es porta la mescla a reflux i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 22 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.027 g (54% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₃N₃O₆S₃; **Pm:** 663.827 g/mol; **P.f.:** 258–260 °C (dec.); **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2858, 1345, 1162, 1096; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 2.41 (s, 9H), 4.52 (abs. ample, 12H), 7.42 (part AA' sist. AA'BB', J = 7.8 Hz, 6H), 7.79 (part BB' sist. AA'BB', J = 7.8 Hz, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 20.9, 51.9, 127.5, 129.8, 130.3, 132.9, 143.6; **ESI-MS (m/z):** 664 [M+H]⁺, 681 [M+NH₄]⁺, 686 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₃N₃O₆S₃·CH₂Cl₂ (748.747 g/mol): C, 54.54; H, 4.71; N, 5.61; S, 12.85. Experimental: C, 54.73 i 54.78; H, 4.92 i 4.89; N, 5.80 i 5.80; S, 12.77 i 12.86.

5.4.1.1.2 Preparació de 5,8-bis[4-(metilfenil)sulfonil]-2-ferrocenilsulfonil-2,5,8-triazatriindà, 36aab.

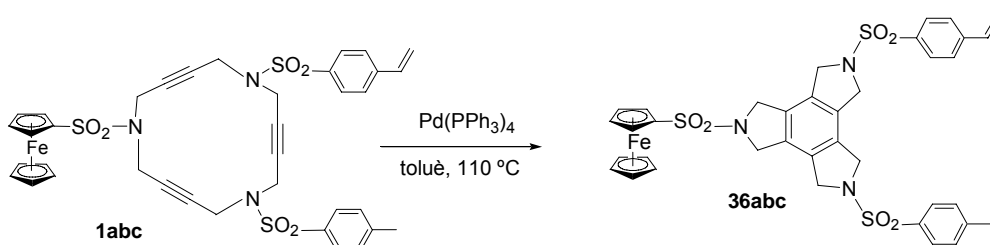


La preparació de **36aab** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle **1aab**: 0.05 g (0.06 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.084 g (0.07 mmols).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.

S'obtenen 0.027 g (54% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 5,8-bis[4-(metilfenil)sulfonil]-2-ferrocenilsulfonil-2,5,8-triazatriindà, **36aab**. **Fórmula molecular:** $C_{36}H_{35}FeN_3O_6S_3$; **Pm:** 757.723 g/mol; **P.f.:** 240-242 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2856, 1343, 1161, 1142; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.39 (s, 6H), 4.30 (abs. ample, 4H), 4.32-4.44 (m, 8H+2H), 4.42 (s, 5H), 4.63 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.2, 52.6, 52.7, 69.6, 71.6, 71.7, 83.6, 128.2, 130.7, 131.3, 131.4, 131.7, 134.1, 144.7; **ESI-MS (m/z):** 757 [M] $^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{36}H_{35}FeN_3O_6S_3$: C, 57.06; H, 4.66; N, 5.55; S, 12.70. Experimental: C, 56.74 i 56.81; H, 5.07 i 5.01; N, 5.06 i 5.22; S, 11.63 i 11.48.

5.4.1.1.3 Preparació de 2-ferrocenilsulfonil-8-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-[(4-vinilfenil)sulfonil]-2,5,8-triazatriindà, 36abc.



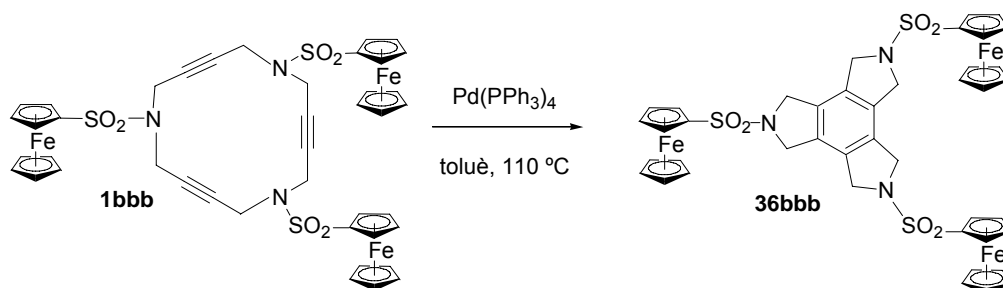
La preparació de **36abc** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle **1abc**: 0.085 g (0.11 mmols).

- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.14 g (0.12 mmols).
- Toluè anhidre: 17 mL.
- Temps de reacció: 23 hores.

S'obtenen 0.038 g (45% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2-ferrocenilsulfonyl-8-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-[(4-vinilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36abc**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₃₅FeN₃O₆S₃; **Pm:** 769.735 g/mol; **P.f.:** 170-172 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2854, 1343, 1161, 1142, 1096; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.39 (s, 3H), 4.25-4.45 (m, 14H), 4.42 (s, 5H), 4.63 (abs. ample, 2H), 5.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (part AA' sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (part BB' sist. AA'BB', *J* = 8.3 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 52.6, 52.7, 69.6, 71.6, 71.7, 83.6, 118.4, 127.6, 128.2, 128.6, 130.7, 131.3, 131.4, 131.5, 131.7, 131.8, 134.2, 135.8, 135.9, 143.0, 144.7; **ESI-MS (*m/z*):** 769 [M]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₇H₃₅FeN₃O₆S₃: C, 57.73; H, 4.58; N, 5.46; S, 12.50. Experimental: C, 57.33; H, 4.78; N, 5.12; S, 11.56.

5.4.1.1.4 Preparació de 2,5,8-tris(ferrocenilsulfonyl)-2,5,8-triazatriindà, **36bbb**.



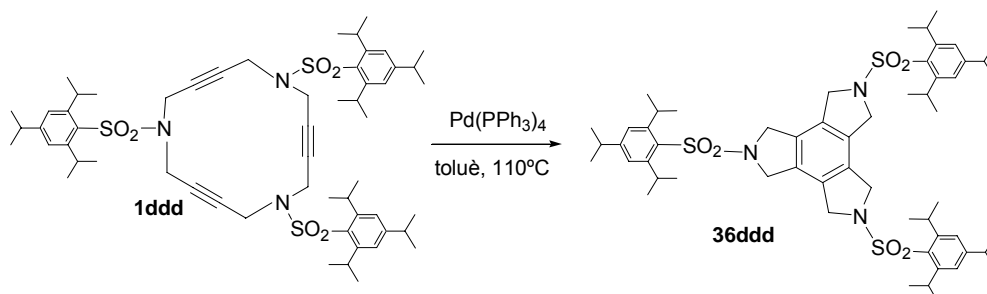
La preparació de **36bbb** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36aaa** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1bbb**: 0.05 g (0.05 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.067 g (0.06 mmols).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.

S'obtenen 0.033 g (65% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris(ferrocenilsulfonyl)-2,5,8-triazatriindà, **36bbb**. **Fórmula molecular:** C₄₂H₃₉Fe₃N₃O₆S₃; **Pm:** 945.5151 g/mol; **P.f.:** 123-125 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2859, 1341, 1188, 1137; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d⁶) δ (ppm):** 4.38-4.51 (m, 33H), 4.78 (s, 6H); **¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 51.6, 68.6, 69.5, 70.0, 82.9, 130.8; **ESI-MS (*m/z*):** 945 [M]⁺, 946 [M+H]⁺, 968 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₄₂H₃₉Fe₃N₃O₆S₃:

C, 53.35; H, 4.16; N, 4.44; S, 10.17. Experimental: C, 53.05 i 53.28; H, 4.23 i 4.30; N, 4.24 i 4.37; S, 9.38 i 9.03.

5.4.1.1.5 Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd.**



La preparació de **36ddd** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36aaa** amb les següents condicions específiques:

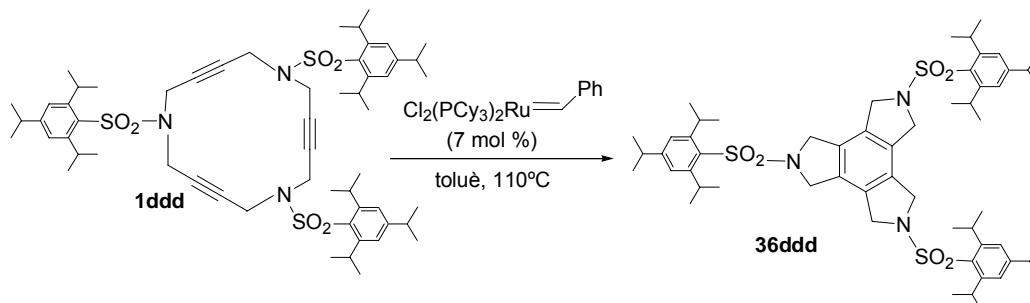
- Macrocycle **1ddd**: 0.05 g (0.05 mmols).
- *Tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0): 0.067 g (0.06 mmols).
- Toluè anhidre: 20 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.

S'obtenen 0.043 g (54% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.

Fórmula molecular: C₅₇H₈₁N₃O₆S₃; **Pm:** 1000.4677 g/mol; **P.f.:** 235–237 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2957, 2866, 1301, 1151, 1046; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.20-1.29 (m, 54H), 2.92 (sept, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.21 (sept, *J* = 6.6 Hz, 6H), 4.48 (s, 12H), 7.19 (s, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 30.1, 34.8, 51.6, 124.7, 131.4, 131.7, 152.1, 154.2; **ESI-MS (m/z):** 1017 [M + NH₄]⁺, 1022 [M + Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₁N₃O₆S₃: C, 68.43; H, 8.16; N, 4.20; S, 9.62. Experimental: C, 68.03 i 68.34; H, 8.50 i 8.53; N, 4.04 i 4.09; S, 8.77 i 8.88.

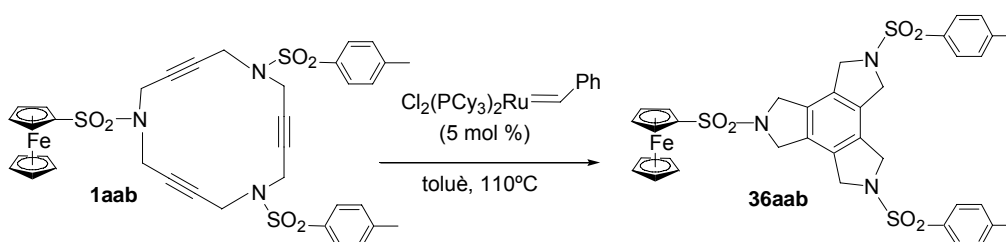
5.4.1.2 Reaccions de cicloisomerització amb el catalitzador de Grubbs.

5.4.1.2.1 Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.05 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **1ddd** i 0.0028 g (0.002 mmols) de benzilidenbis(triciclohexilfosfina)diclororuteni(IV) (catalitzador de Grubbs). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es porta la mescla a reflux i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 22 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (9:1 fins 10:1). El sòlid obtingut es purifica mitjançant una digestió amb hexà i s'obtenen 0.018 g (36% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.

5.4.1.2.2 Preparació de 5,8-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-ferrocenilsulfonyl-2,5,8-triazatriindà, **36aab**.



La preparació de **36aab** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36ddd** amb les següents condicions específiques:

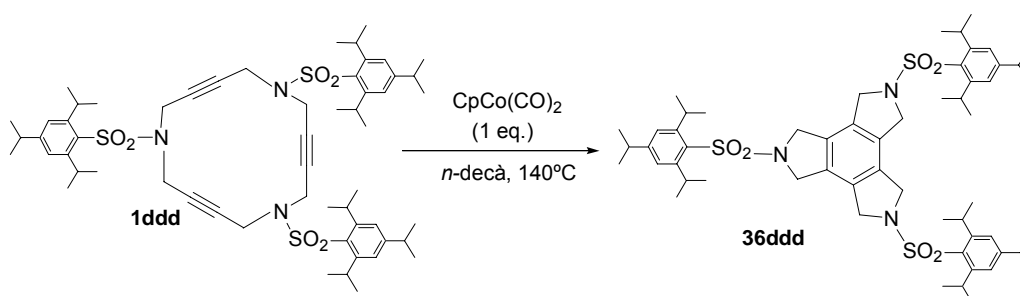
- Macrocycle **1aab**: 0.05 g (0.06 mmols).
- Benzilidenbis(triciclohexilfosfina)diclororuteni(IV): 0.003 g (0.003 mmols).
- Toluè anhidre: 10 mL.

- Temps de reacció: 20 hores.

S'obtenen 0.021 g (42% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 5,8-bis[4-(metilfenil)sulfonyl]-2-ferrocenilsulfonyl-2,5,8-triazatriindà, **36aab**.

5.4.1.3 Reaccions de cicloisomerització amb $\text{CpCo}(\text{CO})_2$.

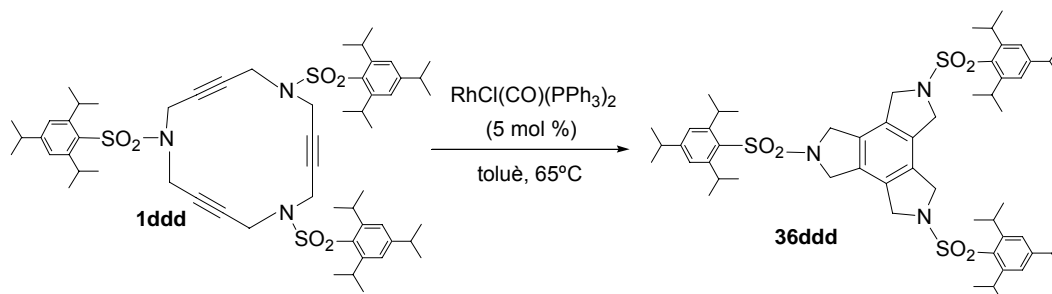
5.4.1.3.1 *Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.*



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.05 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **1ddd**, i es dissolen amb 10 mL de *n*-decà anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 140 °C i s'hi addiciona 0.012 mL (0.05 mmols) de dicarbonilciclopentadienilcobalt(I). Es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorreguda 1 hora es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtra el precipitat format. El sòlid obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant una mescla de clorur de metilè i hexà (10:1) com a eluent. S'obtenen 0.0438 g (88% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.

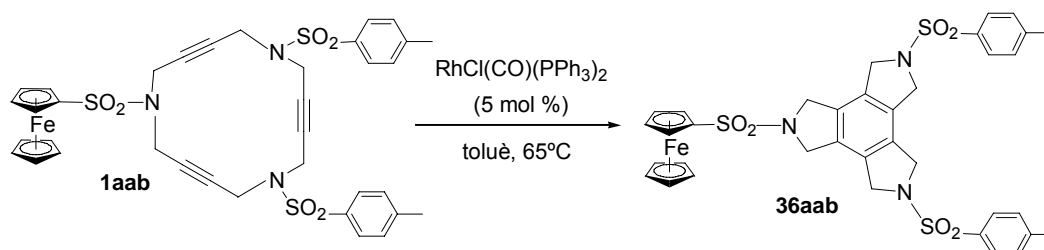
5.4.1.4 Reaccions de cicloisomerització amb rodi(I): $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$.

5.4.1.4.1 *Preparació de 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.*



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.05 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclooctadeca-3,8,13-trií, **1ddd** i 0.0017 g (0.0025 mmols) de carbonilclorobis(trifenilfosfina)rod(i). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i la reacció es segueix per cromatografia en capa prima donant-se per finalitzada transcorregudes 18 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (9:1 fins 10:1) com a eluent. S'obtenen 0.0478 g (96% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36ddd**.

5.4.1.4.2 Preparació de 5,8-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-ferrocenilsulfonyl-2,5,8-triazatriindà, **36aab**.

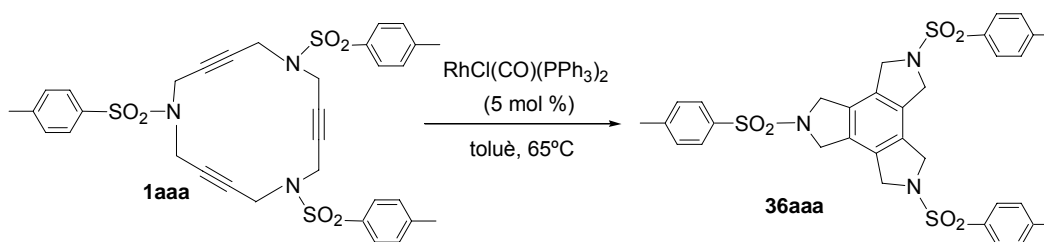


La preparació de **36aab** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36ddd** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle **1aab**: 0.05 g (0.06 mmols).
- Carbonilclorobis(trifenilfosfina)rod(i): 0.0026 g (0.004 mmols).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 23 hores.

S'obtenen 0.045 g (89% rend.) d'un sòlid de color taronja que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 5,8-bis[4-(metilfenil)sulfonyl]-2-ferrocenilsulfonyl-2,5,8-triazatriindà, **36aab**.

5.4.1.4.3 Preparació de 2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36aaa**.



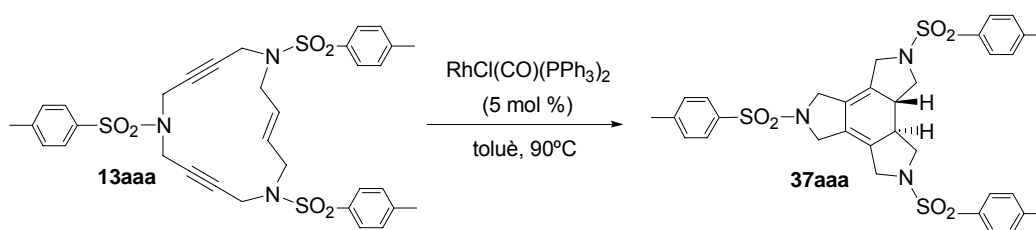
La preparació de **36aaa** es va dur a terme segons el procediment general descrit pel cas de **36ddd** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **1aaa**: 0.05 g (0.07 mmols).
- Carbonilclorobis(trifenilfosfina)rod(i): 0.0026 g (0.004 mmols).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 20 hores i 30 minuts.

S'obtenen 0.044 g (88% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[4-metilfenil]sulfonil]-2,5,8-triazatriindà, **36aaa**.

5.4.2 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres de tipus 13 i 14.

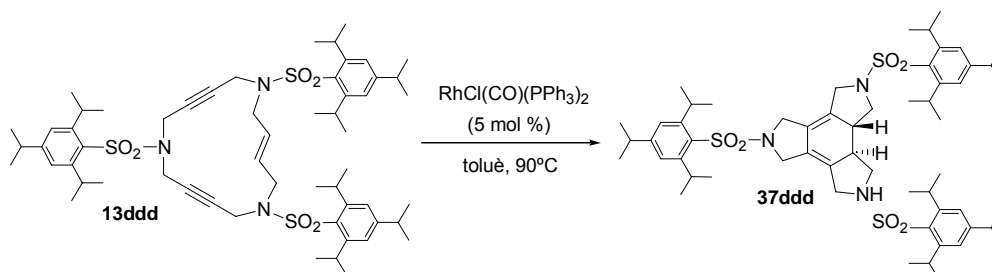
5.4.2.1 Preparació de trans-2,5,8-tris[4-metilfenil]sulfonil]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, 37aaa.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.1 g (0.15 mmols) de (*E*)-1,6,11-tris[4-metilfenil]sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, **13aaa**, i 0.0052 g (0.007 mmols) de carbonilclorobis(trifenilfosfina)rod(i). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 20 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90°C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (1:0 fins 20:1) com a eluent. S'obtenen 0.098 g (98% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,5,8-tris[4-metilfenil]sulfonil]-3a,3b,-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **37ddd**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 665.852 g/mol; **P.f.:** $144\text{-}146^\circ\text{C}$; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2925, 2851, 1342, 1160, 1092; **^1H -RMN (200 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.53-2.55 (m, 4H), 3.46 (s ample, 1H), 3.54 (s ample, 1H), 3.75 (abs. ample, 6H), 3.91 (s ample, 1H), 3.99 (s ample, 1H), 7.24 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8$ Hz, 2H), 7.34 (part AA' sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.57-7.66 (m, 6H); **^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):** 20.7, 20.9, 42.9, 48.5, 49.4, 53.4, 125.5, 126.8, 127.7, 129.4, 129.9, 132.3, 143.5, 143.7; **ESI-MS (m/z):** 666 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 683 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 688

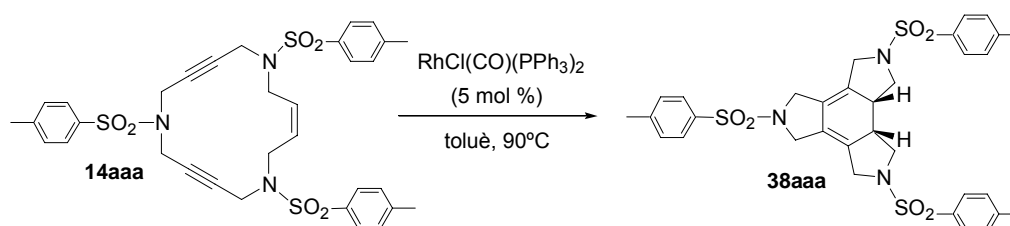
$[M+Na]^+$, 704 $[M+K]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{33}H_{35}N_3O_6S_3 \cdot EtOAc$ (753.957 g/mol): C, 58.94; H, 5.75; N, 5.57; S, 12.76. Experimental: C, 58.58; H, 5.41; N, 5.99; S, 13.38.

5.4.2.2 Preparació de *trans*-2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, 37ddd.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.07 g (0.07 mmols) de (*E*)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-diï, **13ddd** i 0.0024 g (0.003 mmols) de carbonilclorobis(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 25 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cromatografia a pressió a través d'alúmina neutre, emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (10:1) com a eluent. El producte obtingut es digereix amb hexà i s'obtenen 0.056 g (80% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **37ddd**. **Fórmula molecular:** $C_{57}H_{83}N_3O_6S_3$; **Pm:** 1002.486 g/mol; **P.f.:** 151-153 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3053, 2956, 2867, 1305, 1151, 1045; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 1.20-1.27 (m, 54H), 2.84-3.01 (m, 7H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 8H), 4.10-4.20 (m, 6H), 7.17 (s, 6H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 30.1, 34.8, 44.9, 48.0, 48.6, 52.9, 124.6, 127.4, 128.4, 131.1, 152.0, 154.2; **ESI-MS (m/z):** 1002 $[M+H]^+$, 1024 $[M+Na]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{57}H_{83}N_3O_6S_3 \cdot EtOAc$ (1090.591 g/mol): C, 67.18; H, 8.41; N, 3.85; S, 8.82. Experimental: C, 67.33 i 67.20; H, 8.16 i 8.28; N, 4.03 i 4.06; S, 8.52 i 8.56.

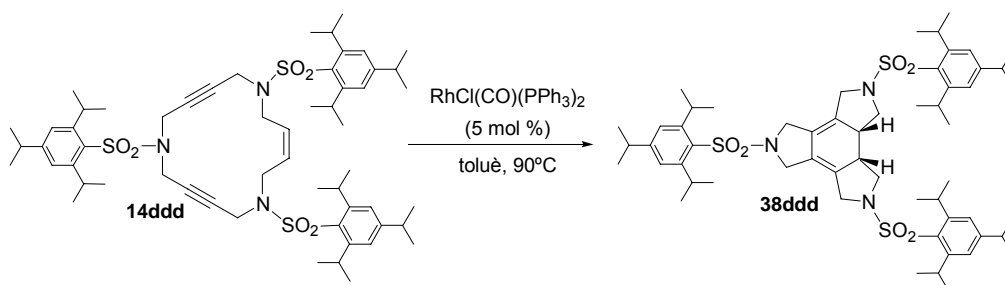
5.4.2.3 Preparació de *cis*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, 38aaa.



5. Part experimental

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.1 g (0.15 mmols) de (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **14aaa**, i 0.0052 g (0.007 mmols) de carbonilclorobis(trifenilfosfin)rod(i). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 20 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 23 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de polaritat creixent clorur de metilè i acetat d'etil (1:0 fins 40:1) com a eluent. S'obtenen 0.079 g (79% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *cis*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **38aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 665.852 g/mol; **P.f.:** 152-154 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2923, 2853, 1339, 1305, 1157, 1091; **¹H-RMN (200 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 2.30-2.33 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.84 (abs. ample, 2H), 3.40-4.00 (m, 10H), 7.05 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (part AA' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 4H), 7.52 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (part BB' sist. AA'BB', J = 8.2 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 20.0, 37.8, 48.6, 48.9, 50.9, 124.9, 126.1, 128.1, 128.2, 130.5, 130.7, 133.5, 134.5, 144.9; **ESI-MS (m/z):** 666 [M+H]⁺, 683 [M+NH₄]⁺, 688 [M+Na]⁺; **ESI-TOF-HRMS (m/z):** Calculat per (M+Na)⁺: 688.15802. Experimental: 688.16033.

5.4.2.4 Preparació de *cis*-2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **38ddd**.

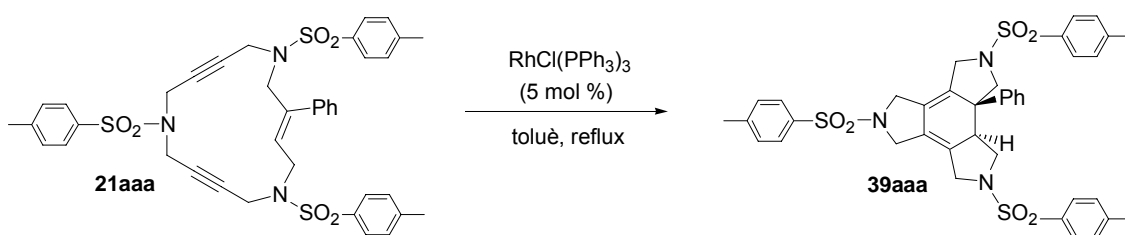


En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.08 g (0.08 mmols) de (Z)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **14ddd** i 0.0028 g (0.004 mmols) de carbonilclorobis(trifenilfosfina)rod(i). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 18 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (20:1 fins 10:1) com a eluent. El producte obtingut es digereix amb pentà i s'obtenen 0.054 g (68% rend.) d'un sòlid incolor que

s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *cis*-2,5,8-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-3a,3b-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **38ddd**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₃N₃O₆S₃; **Pm:** 1002.486 g/mol; **P.f.:** 146-148 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2957, 2869, 1313, 1151, 1046; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.19-1.29 (m, 54H), 2.75-2.94 (m, 3H + 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 4H), 4.17 (sept, *J* = 6.7 Hz, 6H), 7.16 (s, 4H), 7.18 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 30.0, 30.1, 30.4, 34.9, 38.7, 47.1, 47.9, 49.2, 124.6, 124.7, 125.3, 126.6, 131.4, 151.9, 152.1, 154.1, 154.3; **ESI-MS (*m/z*):** 1002 [M+H]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₃N₃O₆S₃·EtOAc (1090.591 g/mol): C, 67.18; H, 8.41; N, 3.85; S, 8.82. Experimental: C, 67.06 i 66.89; H, 8.40 i 8.37; N, 4.09 i 4.06; S, 8.91 i 8.61.

5.4.3 Reaccions de cicloisomerització dels macrocicles nitrogenats de 15 membres de tipus 21 i 22.

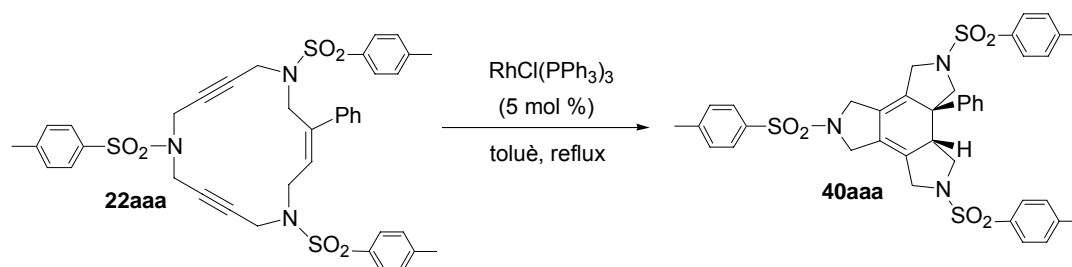
5.4.3.1 Preparació de *trans*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a-fenil-3b*H*-2,5,8-triazatriindà, 39aaa.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.067 mmols) de (*Z*)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **21aaa** i 0.003 g (0.003 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodii(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a reflux i la reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i acetat d'etil (30:1) com a eluent. S'obtenen 0.047 g (95% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *trans*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a-fenil-3b*H*-2,5,8-triazatriindà, **39aaa**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₃₉N₃O₆S₃; **Pm:** 741.941 g/mol; **P.f.:** 159-161 °C; **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2923, 1342, 1161; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.15-2.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.90-3.19 (m, 3H), 3.50-4.10 (m, 8H), 4.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 9H), 7.40-7.56 (m, 4H), 7.66-7.72 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.0, 22.1, 22.2, 48.3, 49.1, 49.2, 50.0, 50.4, 53.1, 61.0, 125.7, 127.6, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.1, 129.4, 129.8, 130.3, 130.4, 130.6, 132.7, 133.4,

133.7, 135.0, 144.4, 144.5, 144.9; **ESI-MS (m/z):** 742 $[M+H]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{39}H_{39}N_3O_6S_3 \cdot 1/2EtOAc$ (785.993 g/mol): C, 62.65; H, 5.51; N, 5.35; S, 12.24. Experimental: C, 62.58 i 62.59; H, 5.45 i 5.48; N, 5.58 i 5.64; S, 12.63 i 12.69.

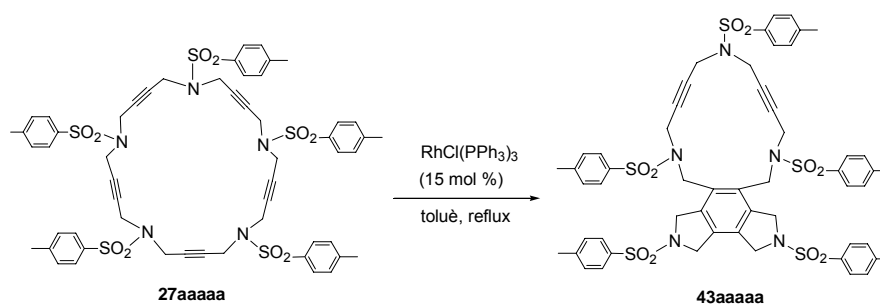
5.4.3.2 Preparació de *cis*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a-fenil-3b*H*-2,5,8-triazatriindà, 40aaa.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.067 mmols) de (*E*)-3-fenil-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, **22aaa** i 0.003 g (0.003 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a reflux i la reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.035 g (71% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *cis*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a-fenil-3b*H*-2,5,8-triazatriindà, **40aaa**. **Fórmula molecular:** $C_{39}H_{39}N_3O_6S_3$; **Pm:** 741.941 g/mol; **P.f.:** 136-138 °C; **IR (KBr) ν (cm^{-1}):** 2922, 1340, 1157; **1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 2.40-2.50 (m, 10H), 2.64 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 3.54-4.15 (m, 10H), 6.92-6.71 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 7H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.1, 22.2, 47.9, 48.5, 48.9, 49.0, 50.8, 50.9, 51.0, 53.1, 125.5, 125.7, 126.0, 126.7, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 129.1, 129.8, 130.4, 130.6, 130.7, 133.4, 134.2, 134.8, 144.3, 144.8, 144.9, 147.2; **ESI-MS (m/z):** 742 $[M+H]^+$, 764 $[M+Na]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{39}H_{39}N_3O_6S_3 \cdot 1/2EtOAc$ (785.993 g/mol): C, 62.65; H, 5.51; N, 5.35; S, 12.24. Experimental: C, 62.71 i 62.64; H, 5.40 i 5.52; N, 5.59 i 5.62; S, 12.65 i 12.65.

5.4.4 Reacció de cicloisomerització del macrocicle nitrogenat de 25 membres de tipus 27.

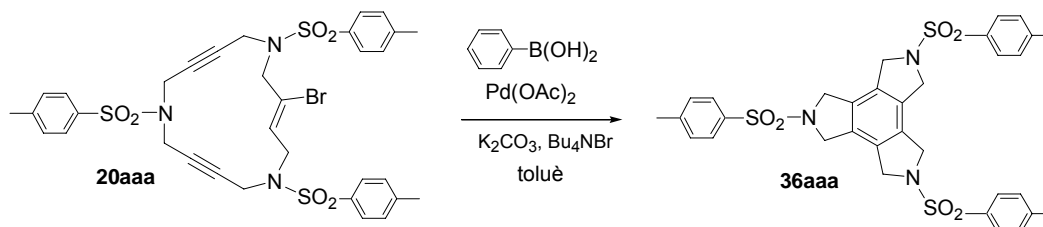
5.4.4.1 Preparació de 2,5,8,13,18-pentakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,4,6,7,9,12,14,17,19-decahidro-[1,6,11]-triazaciclopentadeca-[3,4-e][2,7]-diazas-indacen-10,15-dii, 43aaaaa.



En un baló de dues boques de 50 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.050 g (0.045 mmols) de 1,6,11,16,21-pentakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11,16,21-pentaazaciclopentacosa-3,8,13,18,23-pentí, **27aaaaa**, i 0.0061 g (0.0068 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 90 °C i es segueix la reacció per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 31 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1) com a eluent. S'obtenen 0.024 g (48% rend.) d'un sòlid incolor que, a partir de les seves dades espectroscòpiques, s'identifica com a 2,5,8,13,18-pentakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,4,6,7,9,12,14,17,19-decahidro-[1,6,11]-triazaciclopentadeca-[3,4-e][2,7]-diazas-indacen-10,15-dii, **43aaaaa**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{55}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_5$; **Pm:** 1106.39 g/mol; **P.f.:** 194-196 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2923, 1335, 1157; **^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.39 (s, 12H), 2.46 (s, 3H), 3.57 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 4.32 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 7.13 (part AA' d'un sist. AA'BB', $J = 8$ Hz, 4H), 7.34 (part AA' d'un sist. AA'BB', $J = 7.4$ Hz, 10H), 7.61 (part BB' d'un sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (part BB' d'un sist. AA'BB', $J = 8.2$ Hz, 4H); **^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.2, 22.3, 37.6, 37.7, 45.8, 52.5, 53.8, 80.4, 80.6, 128.2, 128.4, 129.6, 130.1, 130.4, 130.6, 132.2, 134.0, 135.1, 136.2, 138.6, 144.7, 145.0, 145.3; **MALDI-TOF-MS (m/z):** 1106 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1128 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1144 $[\text{M}+\text{K}]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{55}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_5 \cdot \text{EtOAc}$ (1194.495 g/mol): C, 59.33; H, 5.32; N, 5.86; S, 13.42. Experimental: C, 59.14 i 59.10; H, 5.21 i 5.26; N, 6.18 i 6.21; S, 14.14 i 14.09.

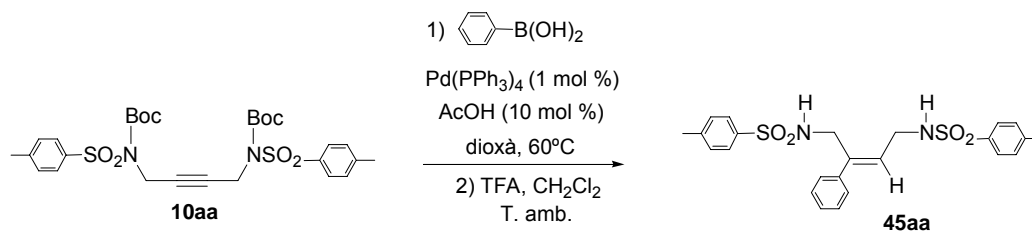
5.4.5 Intent de funcionalització de macrocicles.

5.4.5.1 Formació del 2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, 36aaa.



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.038 g (0.051 mmols) de (Z)-3-bromo-1,6,11-tris[4-(metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dif, **20aaa**, 0.006 g (0.051 mmols) d'àcid fenilborònic, 0.0011 g (0.005 mmols) d'acetat de pal·ladi, 0.014 g (0.102 mmols) de carbonat de potassi i 0.004 g de bromur de tetrabutilamoni. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 2 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. La suspensió resultant s'escalfa fins arribar a reflux. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima i es dona per finalitzada transcorregudes 18 hores. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (1:0 fins 20:1) com a eluent. S'obtenen 0.014 g (41% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,5,8-triazatriindà, **36aaa**.

5.4.5.2 Reacció d'hidroarilació del derivat 10aa per obtenir el (E)-N,N-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-2-buten-1,4-diamina, 45aa.



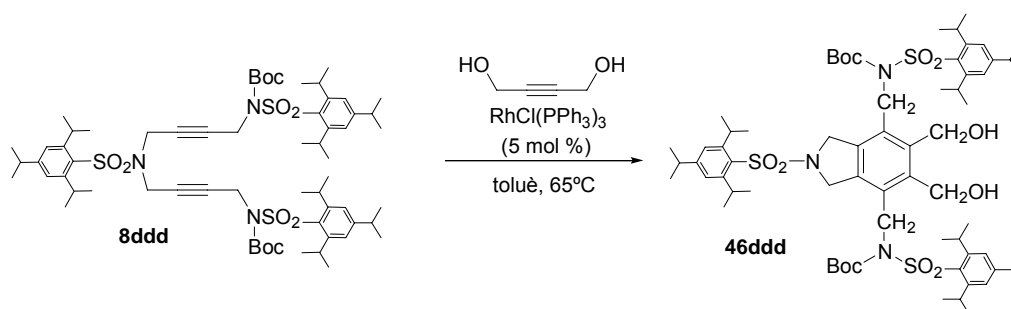
En un baló de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.1 g (0.17 mmols) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, **10aa**, 0.041 g (0.34 mmols) d'àcid fenilborònic i 0.002 g (0.002 mmols) de Pd(PPh₃)₄. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 2 mL de dioxà anhidre prèviament desgasificat. S'addiciona 1 μL d'àcid acètic glacial i s'escalfa la mescla a 60°C. La reacció es segueix per HPLC i transcorregudes un total de 24 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant

es dissol amb 2 ml de clorur de metilè i s'hi addiciona 0.4 ml (4.9 mmols) d'àcid trifluoroacètic. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes un total de 4 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Es dissol el residu oliós amb acetat d'etil (25 mL) i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 X 10 mL), amb aigua (3 X 10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil (6.5:3.5) com a eluent. S'obtenen 0.046 g (58% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com (*E*)-*N,N*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-2-buten-1,4-diamina, **45aa**. **Fórmula molecular:** C₂₄H₂₆N₂O₄S₂; **Pm:** 470.61 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3255, 2931, 1321, 1159; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.25 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 7H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 41.4, 41.8, 126.9, 127.6, 127.8, 128.7, 129.2, 130.4, 130.5, 137.2, 137.9, 138.8, 139.4, 144.2, 144.3; **ESI-MS (*m/z*):** 469 [M-H]⁻;

5.5 Estudis mecànics de la reacció de ciclotrimerització.

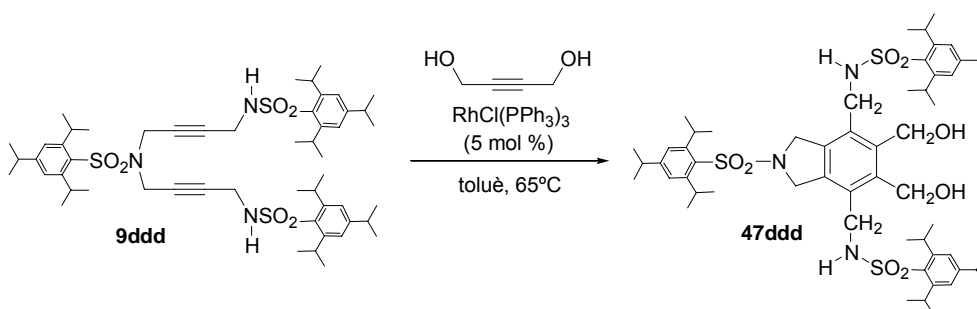
5.5.1 Reacció de ciclotrimerització dels derivats 8 i 9 amb el 2-butin-1,4-diol catalitzades per rodi(I)

5.5.1.1 Preparació de 4,7-bis[N-tert-butiloxycarbonil-N-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]aminometil]-5,6-dihidroximetil-2-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]isoindolina, 46ddd.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.10 g (0.086 mmols) de 1,11-bis(*tert*-butiloxycarbonil)-1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **8ddd**, 0.009 g de 2-butin-1,4-diol (0.10 mmols) i 0.004 g (0.004 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 25 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3) com a eluent. S'obtenen 0.034 g (32% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 4,7-bis[N-*tert*-butiloxycarbonil-N-[(2,4,6-triisopropil)fenilsulfonyl]aminometil]-5,6-dihidroximetil-2-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl] isoindolina, **46ddd**. **Fórmula molecular:** C₆₇H₁₀₁N₃O₁₂S₃; **Pm:** 1236.733 g/mol; **P.f.:** 92-94 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3512, 2960, 2930, 2871, 1725, 1317, 1149, 1130; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.12 (s, 18H), 1.18-1.45 (m, 54H), 2.92 (sept, *J* = 7 Hz, 3H), 3.58 (s ample, 2H), 3.89 (sept, *J* = 6.6 Hz, 4H), 4.29 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.95 (s, 4H), 5.02 (s, 4H), 7.15 (s, 4H), 7.16 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.2, 25.6, 28.3, 30.1, 34.8, 34.9, 45.2, 52.7, 58.9, 85.6, 124.2, 124.4, 131.1, 132.4, 134.5, 138.0, 140.7, 151.2, 151.4, 152.1, 153.4, 154.3; **ESI-MS (*m/z*):** 1236 [M+H]⁺, 1253 [M+NH₄]⁺, 1258 [M+Na]⁺, 1274 [M+K]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₆₇H₁₀₁N₃O₁₂S₃·C₅H₁₂ (1308.882 g/mol): C, 66.07; H, 8.70; N, 3.21; S, 7.35. Experimental: C, 65.80 i 65.83; H, 8.55 i 8.57; N, 3.25 i 3.27; S, 6.69 i 6.95.

5.5.1.2 Preparació de 4,7-bis[N-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]aminometil]-5,6-dihidroximetil-2-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]isoindolina, 47ddd.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.10 g (0.10 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd**, 0.011 g de 2-butin-1,4-diol (0.13 mmols) i 0.0046 g (0.005 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodí(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 15 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 fins 6:4) com a eluent. S'obtenen 0.047 g (43% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 4,7-bis[N-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]aminometil]-5,6-dihidroximetil-2-[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]isoindolina, **47ddd**. **Fórmula molecular:** C₅₇H₈₅N₃O₈S₃; **Pm:** 1036.509 g/mol; **P.f.:** 210-212 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3288, 2958, 2928, 2868, 2163, 1319, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.17-1.30 (m, 54H), 2.91 (sept, J = 6.8 Hz, 3H), 3.37 (s ample, 2H), 3.98-4.22 (m, 10H), 4.60 (s, 4H), 4.78 (s, 4H), 5.40-5.45 (m, 2H), 7.16 (s, 4H), 7.17 (s, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.2, 25.5, 25.6, 30.2, 30.4, 34.8, 42.4, 52.7, 59.0, 124.6, 124.7, 131.5, 131.8, 132.5, 137.8, 140.4, 151.1, 152.1, 153.8, 154.0; **ESI-MS (m/z):** 1036 [M+H]⁺, 1053 [M+NH₄]⁺, 1058 [M+Na]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₅₇H₈₅N₃O₈S₃·Et₂O (1110.631 g/mol): C, 65.97; H, 8.62; N, 3.78; S, 8.66. Experimental: C, 66.46 i 66.04; H, 8.75 i 8.86; N, 3.81 i 3.77; S, 8.26 i 8.20.

5.5.2 Estudi mecanístic de la reacció de ciclotrimerització mitjançant ESI-MS.

5.5.2.1 Consideracions generals.

Totes les anàlisis d'espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* es van realitzar en el Departament de Química de la Universitat de Girona, utilitzant un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadropolar Navigator (Finnigan AQA ThermoQuest) equipat amb una font d'ionització d'*electrospray*. Les mostres es van introduir directament a la font d'ionització de l'espectròmetre de masses mitjançant un injector tipus Rheodyne amb un *loop* de mostra de 20 µL. El flux de fase mòbil (100 µL/min d'una mescla 70:30 v/v acetonitril/aigua en l'estudi de la reacció de ciclotrimerització [2 + 2 + 2]) va ser subministrat per una bomba d'HPLC P2000 a la cànula de la font d'ionització per *electrospray* i es va emprar un corrent de nitrogen com a gas per a evaporar el dissolvent i formar l'*spray*. L'instrument es va operar en mode d'ionització positiu (ESI(+)). Les condicions de màquina típicament utilitzades van ser: un voltatge de sonda de 3 kV, una temperatura del capil·lar de 160°C i un voltatge de conus de 30 eV. Els espectres es van enregistrar amb una mitja d'entre 10-20 scans. Les distribucions isotòpiques teòriques es van calcular emprant el programa *Isoform* i es van utilitzar per ajudar en l'assignació dels senyals.

5.5.2.2 Procediment general en la determinació dels intermedis formats en la reacció de ciclotrimerització catalitzada per rodi(I).

5.5.2.2.1 *Determinació de l'intermedi XXII.*

En un vial de 12 mL de capacitat s'introdueixen quantitats equimolars de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd** (0.005g, 0.005 mmols) i del complex de rodi(I), clorotris(trifenilfosfina)rodi(I) (0.005g, 0.005 mmols) en 2 mL de toluè. La solució s'agita a temperatura ambient durant quinze minuts. A continuació es prenen alíquotes de la solució i s'introdueixen a l'espectròmetre de masses on s'observa l'espècie d'addició oxidativa **XXII**.

5.5.2.2.2 *Determinació de l'intermedi d'addició del tercer alquí (XXIV o XXV).*

En un vial de 12 mL de capacitat s'introdueixen 0.01 g (0.01 mmols) de 1,6,11-tris[(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **9ddd**, 0.011 g de 2-butin-1,4-diol (0.013 mmols) i 0.004 g (0.004 mmols) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I) en 4 mL de toluè. La solució s'agita a temperatura ambient, es prenen alíquotes de la solució i s'introdueixen a l'espectròmetre de masses. La reacció es contínuament monitoritzant fins que aquesta finalitza.

5.6 Reaccions de cicloisomerització [2 + 2 + 2] enantioselectives

5.6.1 Procediment general de la reacció de cicloisomerització enantioselectiva.

5.6.1.1 Emprant [RhCl(COD)]₂ i una fosfina quiral.

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.006 mmols de [RhCl(COD)]₂ i 0.006 mmols de la fosfina quiral. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 2 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es deixa agitant a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. Transcorreguda una hora s'elimina l'hidrogen i es deixa la mescla sota atmòsfera de nitrogen. A continuació s'hi addicionen 0.06 mmols de macrocicle dissolts en 6 mL de toluè anhidre desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1).

5.6.1.2 Emprant perclorat de (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dien)[(2S,3S)-bis(difenilfosfino)buten]rodi(I) (sense bombollejar H₂)

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.006 mmols de perclorat de (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dien)[(2S,3S)-bis(difenilfosfino)buten]rodi(I) i 0.06 mmols de macrocicle. Es desgasifica la mescla i es dissol amb 8 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1).

5.6.1.3 Emprant perclorat de (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dien)[(2S,3S)-bis(difenilfosfino)buten]rodi(I) (bombollejant H₂)

En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.006 mmols de perclorat de (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dien)[(2S,3S)-bis(difenilfosfino)buten]rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissol amb 2 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es deixa agitant a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. Transcorreguda una hora s'elimina l'hidrogen i es deixa la mescla sota atmòsfera de nitrogen. A continuació s'hi addicionen 0.06 mmols de macrocicle dissolts en 6 mL de toluè anhidre desgasificat. S'escalfa la mescla a 65 °C i es segueix per cromatografia en capa prima. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i

5. Part experimental

s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1).

ÍNDIX DE MOLÈCULES

