

UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Facultade de Química

**Síntese asimétrica de helicenos e
de nanografenos quirais mediante
reaccións de cicloadición de arinos**

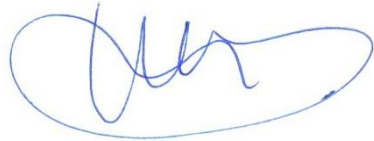


Curso 2023/24

Alumno/a: Martín Blanco Lagares

María Dolores Pérez Meirás, titora e docente do Departamento de Química Orgánica da Universidade de Santiago de Compostela (USC), autoriza a presentación do Traballo de Fin de Grao do alumno *Martín Blanco Lagares* na convocatoria de *xullo* do curso 2023/24, o cal foi realizado baixo a súa dirección en Centro de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS) da USC.

E para que así conste asino o presente informe en Santiago de Compostela o 30 de xuño de 2024

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Dolores Pérez', written in a cursive style.

Asdo.: Dolores Pérez

ABREVIATURAS

°C	Graos centígrados
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CPL	Luminiscencia polarizada circularmente
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas
h	Horas
HMDS	Hexametildisilazano
Hex	Hexano
HPAs	Hidrocarburos policíclicos aromáticos
Hz	Hertzios
min	Minutos
NBS	N-bromosuccinimida
nm	Nanómetros
OLED	<i>Organic Light-Emitting Diodes</i>
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
SFC-MS	Cromatografía de flúidos supercríticos acoplada con espectrometría de masas
t.a./r.t.	Temperatura ambiente
TMS	Trimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

Índice

Resumo	5
1. Introducción	7
1.1 Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs)	7
1.2 Grafeno e nanografenos	9
1.3 Arinos	11
2. Obxectivos e Plan de Traballo	14
2.1 Obxectivos	14
2.2 Plan de traballo	15
3. Resultados e Discusión	16
4. Experimental	25
4.1 Procedementos xerais	25
4.2 Síntese de trifluorometanosulfonato de 1-(trimetilsilil)-2-naftilo (3)	26
4.3 Síntese de 4-fenantrol (5) e 1-fenantrol (6)	27
4.4 Síntese de trifluorometanosulfonato de 1-bromo-2-naftilo (7)	27
4.5 Síntese de 4-fenantrol (5) e 1-fenantrol (6)	28
4.6 Síntese de 3-bromo-4-fenantrol (8) e 2-bromo-1-fenantrol (9)	28
4.7 Síntese de 4-trifluorometanosulfonato de 3-trimetilsililfenantril (11)	29
4.8 Síntese de 1,4-dihidro-1,4-epoxibenzo[c]fenantreno (13)	30
4.9 Síntese de 9,10-dicarboxilatofenantreno de dimetilo (22)	30
4.10 Síntese de [(R)-BINAP]Pd(DMAD)	31
4.11 Intento de síntese de [7]heliceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (14)	31
5. Conclusións	33
6. Anexos	36

RESUMO

A síntese asimétrica de helicenos e outros nanografenos quirais constitúe un reto científico de máximo interese actualmente, debido ás singulares propiedades optoelectrónicas deste tipo de compostos e a súa potencial aplicación no desenvolvemento de materiais quirópticos. Neste contexto, o presente traballo fin de grao abordou o estudo da síntese dun heptaheliceno quiral de forma enantioselectiva mediante cicloadición [2+2+2] dun arino derivado do fenantreno, o 3,4-dideshidrofenantreno (3-fenantrino) cun alquino deficiente en electróns, empregando catálise de paladio cun ligando quiral. O estudo realizado implicou a optimización da síntese do triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo, a confirmación da eficacia deste composto como precursor do 3-fenantrino a través dunha reacción de atrapado con furano, a síntese dun complexo estable alquino-Pd(0) coa bisfosfina quiral (*R*)-BINAP e, por último, o estudo preliminar da cocicloadición do 3-fenantrino con DMAD en presenza deste complexo quiral como catalizador. A pesar de que a reacción non deu o resultado esperado, ao non detectarse a formación do heptaheliceno, a análise detallada das mesturas de reacción obtidas permitiu extraer información valiosa sobre a reactividade deste arino nas condicións deseñadas para levar a cabo a catálisis asimétrica.

RESUMEN

La síntesis asimétrica de helicenos y otros nanografenos quirales constituye un reto científico del máximo interés actualmente, debido a las singulares propiedades optoelectrónicas de este tipo de compuestos y su potencial aplicación en el desarrollo de materiales quirópticos. En este contexto, el presente trabajo fin de grado ha abordado el estudio de la síntesis de un heptaheliceno quiral de forma enantioselectiva mediante cicloadición [2+2+2] de un arino derivado del fenantreno, el 3,4-dideshidrofenantreno (3-fenantrino) con un alquino deficiente en electrones, empleando catálisis de paladio con un ligando quiral. El estudio realizado implicó la optimización de la síntesis del triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo, la confirmación de la eficacia de este compuesto como precursor del 3-fenantrino a través de una reacción de atrapado con furano, la síntesis de un complejo estable alquino-Pd(0) con la bisfosfina quiral (*R*)-BINAP y, por último, el estudio preliminar de la cocicloadición del 3-fenantrino con DMAD en presencia de este complejo quiral como catalizador. A pesar de que la reacción no dio el resultado esperado, al no detectarse la formación del heptaheliceno, el análisis detallado de las mezclas de

reacción obtenidas permitió extraer información valiosa sobre la reactividad de este arino en las condiciones diseñadas para llevar a cabo la catálisis asimétrica.

ABSTRACT

The asymmetric synthesis of helicenes and other chiral nanographenes constitutes a scientific challenge of high interest due to the unique optoelectronic properties of this type of compounds and their potential application in the development of chiroptical materials. In this context, the present work was aimed at the study of the synthesis of a chiral heptahelicene in an enantioselective manner, by [2+2+2] cycloaddition of an aryne derived from phenanthrene (3,4-didehydrophenanthrene, 3-phenanthryne) with an electron-deficient alkyne, employing a palladium catalyst provided with a chiral ligand. The hereby described study involved the optimization of the synthesis of 3-(trimethylsilyl)-4-phenanthrenyl triflate, the confirmation of the effectiveness of this compound as a precursor of 3-phenanthryne through a trapping reaction with furan, the synthesis of a stable alkyne-Pd(0) complex with the chiral bisphosphine (R)-BINAP and, finally, the preliminary study of the cocycloaddition of 3-phenanthryne with DMAD in the presence of this chiral complex as catalyst. Although the reaction did not give the expected result, since the formation of the heptahelicene was not detected, a detailed analysis of the reaction mixtures allowed us to extract valuable information about the reactivity of this aryne under the conditions designed to carry out the asymmetric catalysis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs)

Os hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs) son unha extensa familia de compostos orgánicos que se constitúen da fusión de dous ou máis aneis aromáticos, habitualmente bencenos.¹ É relevante a súa presenza no noso planeta debido ao seu efecto como contaminantes aéreos e substancias canceríxenas debido a combustións incompletas de materia orgánica,² como por exemplo a do carbón,³ mais tamén cabe destacar a súa ampla presenza no espazo interestelar.⁴ A pesares destas características negativas, tamén se dotan de certo interese derivado das súas propiedades electrónicas, especialmente en materia de transporte de carga.^{5,6} Estas propiedades están en gran parte rexidas pola estrutura que presenten, podendo clasificarse segundo diferentes criterios. Así, en función da fusión que presenten os aneis pódese falar de estruturas *cata*-fusionadas ou *peri*-fusionadas.⁷ A primeira clase refírese a moléculas cuxos aneis comparten dous átomos de carbono e un enlace, podendo dispoñerse no espazo de forma lineal ou angular, presentando este segundo caso estruturas planares e non planares, como son os helicenos (Figura 1).

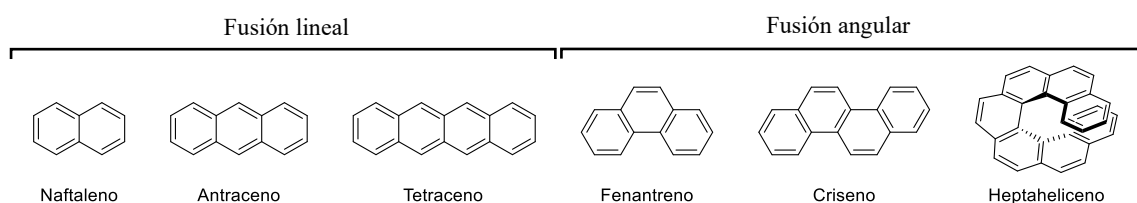


Figura 1. Diferentes tipos de HPAs *cata*-fusionados segundo a súa disposición angular entre aneis.

¹ HOPF, Henning, 2000. *Classics in hydrocarbon chemistry: syntheses, concepts, perspectives*. John Wiley & Sons. ISBN 3-527-30216-6.

² FINLAYSON-PITTS, Barbara J.; PITTS JR, James N., 1997. Tropospheric air pollution: ozone, airborne toxics, polycyclic aromatic hydrocarbons, and particles. *Science*. vol. 276, no 5315, pp. 1045-1051.

³ LIU, Gujian, et al., 2008. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from coal combustion: emissions, analysis, and toxicology. En: Whitacre, D.M. (editor). *Reviews of environmental contamination and toxicology*. New York, pp. 1-28. ISBN 978-0-387-71723-4.

⁴ ZEICHNER, Sarah S., et al., 2023. Polycyclic aromatic hydrocarbons in samples of Ryugu formed in the interstellar medium. *Science*, vol. 382, no 6677, pp. 1411-1416.

⁵ ZHANG, Miao, et al., 2023. Distinct armchair and zigzag charge transport through single polycyclic aromatics. *Science advances*, vol. 9, no 22, pp. eadg4346.

⁶ XIAO, Shengxiong, et al., 2013. Controlled Doping in Thin-Film Transistors of Large Contorted Aromatic Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 52, no 17, p. 4558-4562.

⁷ Harvey, Ronald G, 1997. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*. New York: Wiley-VCH. Print.

Pola contra, os sistemas *peri*-fusionados contan, polo menos, cun átomo de carbono compartido por tres aneis bencénicos (Figura 2).

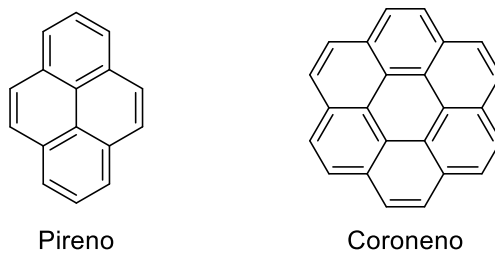


Figura 2. Exemplos de HAPs *peri*-fusionados.

Centrando o enfoque nunha descrición máis precisa da estrutura, pódense observar diferencias na periferia e na topoloxía dos HPA.⁸ Un HPA lineal presenta un perímetro en *zig-zag*, mentres que un angular o presenta *armchair*. Á súa vez o segundo pode presentar unha serie de elementos estruturais como rexións baía, rexións enseada e rexións fiorde (Figura 3).

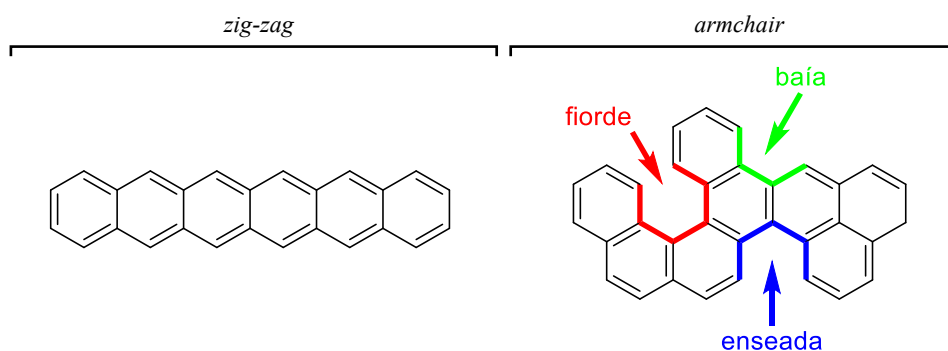


Figura 3. Estructuras periféricas en *zig-zag* e *armchair*, indicando as rexións desta última.

Outro elemento a ter en conta é o concepto de sextete de Clar, caracterizado por seis electróns π contidos nun anel bencénico, e que comunmente débuxase cun círculo inscrito dentro do anel.⁹ O modelo empírico de Clar indica que para HPA isoméricos, serán máis estables os que conteñan maior número de sextetes de Clar (Figura 4), e predí tamén as posicións máis reactivas dun HPA.

⁸ SAHOO, Biswa M., et al., 2020. Polyaromatic hydrocarbons (PAHs): structures, synthesis and their biological profile. *Current Organic Synthesis*, vol. 17, no 8, pp. 625-640.

⁹ BALABAN, Alexandru T.; KLEIN, Douglas J., 2009. Claromatic carbon nanostructures. *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 113, no 44, pp. 19123-19133.

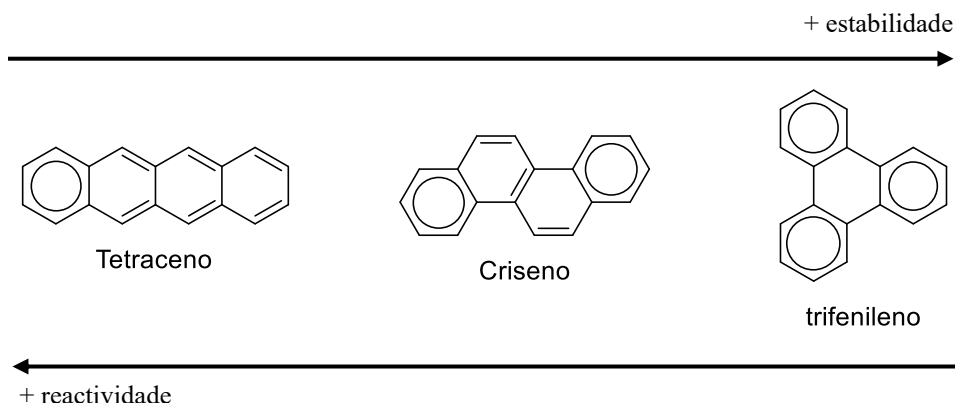


Figura 4. Estabilidade e reactividade segundo o número de sextetes de Clar presentes na estrutura.

1.2 Grafeno e nanografenos

O grafeno é un alótropo de carbono descuberto en 2004 e caracterizado por unha estrutura 2D monocapa, constituída por unha rede hexagonal de átomos de carbono con hibridación sp^2 , formando un sistema π -deslocalizado cunhas propiedades electrónicas moi relevantes, como a súa conductividade.¹⁰ No ámbito da electrónica molecular e da espintrónica son moi relevantes as subestruturas de grafeno de tamaño nanométrico ou nanografenos, cuxas dimensións non exceden os 100 nm e que, dependendo do seu tamaño, estrutura e agregación en estado sólido, poden presentar diversas propiedades de gran interese (Figura 5).¹¹

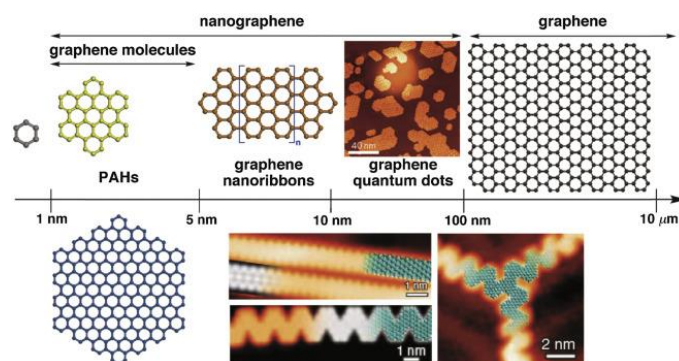


Figura 5. Representación esquemática da clasificación de moléculas grafénicas en función do seu tamaño.¹²

Para a síntese dos nanografenos pódense atopar dous tipos de aproximacións principais: as denominadas “*top-down*”, consistente na xeración de estruturas máis pequenas partindo de outras máis grandes, normalmente por métodos físicos, e as clasificadas como

¹⁰ NOVOSELOV, Kostya S., et al., 2004. Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science*, vol. 306, no 5696, pp. 666-669.

¹¹ DAI, Yafei, et al., 2018. A short review of nanographenes: structures, properties and applications. *Molecular Physics*, vol. 116, no 7-8, pp. 987-1002.

¹² CHEN, Long, et al., 2012. From nanographene and graphene nanoribbons to graphene sheets: chemical synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 51, no 31, pp. 7640-7654.

“*bottom-up*”, nas que, mediante síntese química, se unen e funcionalizan fragmentos de menor tamaño para a construción de sistemas máis extensos de estrutura e tamaño preciso.¹³ Unha aproximación deste tipo, *bottom-up*, é a que se propón neste traballo para a síntese de helicenos. Os helicenos son HPAs non planares, de xeometría helicoidal inducida pola fusión *orto*- de aneis bencénicos e o consecuente impedimento estérico entre os aneis terminais.¹⁴ Trátase de compostos intrinsecamente quirais nos que a súa configuración se designa coa notación *M* ou *P* dependendo de se o sentido de xiro da hélice é antihorario ou horario, respectivamente (Figura 6a).¹⁵ Esta xeometría é moi destacable por conferir-lles unhas propiedades entre as que se poden destacar as ópticas, que poden ser aplicables ao deseño de materiais.¹⁶ Esta quiralidade é, ademais, un gran desafío xa que o seu control é máis complicado que no caso da obtida por outros centros quirais e tamén presenta menos métodos específicos e selectivos para a formación destas estruturas de xeito enantiomérico.^{16,17} Os compostos helicénicos teñen unha ampla variedade de factores que poden modificar a súa estrutura. Entre estes pódense atopar o incremento do diámetro interno da molécula helicoidal aumentando a superficie que abarca, a adición de máis sistemas cíclicos π -conxugados ao esqueleto (Figura 6b), o engadido de heteroátomos (Figura 6c) ou a coexistencia de varios helicenos na mesma molécula.¹⁸

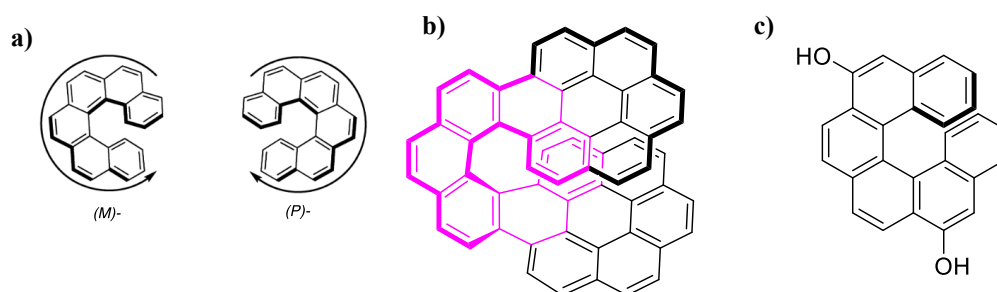


Figura 6. a) Notación estereoquímica da configuración dos helicenos. b) Estrutura helicoidal (rosa) con máis aneis aromáticos fusionados (negro). c) hexaheliceno con dous substituíntes hidroxilo na periferia.

¹³ TOUR, James M.; 2014. Top-down versus bottom-up fabrication of graphene-based electronics. *Chemistry of Materials*, vol. 26, no 1, pp. 163-171.

¹⁴ ZHAO, Long, et al.; 2019. Gas phase synthesis of [4]helicene. *Nature Communications*, vol. 10, no 1, p. 1510.

¹⁵ CAHN, Robert S.; INGOLD, Christopher; PRELOG, Vladimir, 1966. Specification of molecular chirality. *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 5, no 4, pp. 385-415.

¹⁶ GUO, Shu-Min, et al.; 2023. A C–H activation-based enantioselective synthesis of lower carbo[n]helicenes. *Nature chemistry*, vol. 15, no 6, pp. 872-880.

¹⁷ BUENDÍA, Manuel, et al., 2024. Enantioselective synthesis of a two-fold inherently chiral molecular nanographene. *Nature Synthesis*, vol. 3, no 4, pp. 545-553.

¹⁸ ANDERSON, Hannah V.; GOIS, Nicolai D.; CHALIFOUX, Wesley A., 2023. New advances in chiral nanographene chemistry. *Organic Chemistry Frontiers*, vol. 10, no 16, pp. 4167-4197.

Profundizando nas propiedades quirópticas, unha das máis notables é a luminiscencia polarizada circularmente (CPL), que ten grande utilidade potencial no desenvolvemento de materiais e aparellos selectivos, sendo algúns deles de uso cotián, como a tecnoloxía OLED.¹⁹ A CPL aparece pola emisión de luz polarizada circularmente debido a moléculas helicoidais segundo o sentido de xiro e o seu espectro pode aportar información sobre a estrutura do estado excitado do sistema.²⁰

Cabe destacar que recentemente se describiron una serie de nanografenos helicoidais que presentan unha bicapa, amosando o impacto da extensión do sistema helicénico respecto ás propiedades electrónicas, fotofísicas e quirópticas en función de como se dispoñan as capas entre si.²¹

1.3 Arinos

Os arinos son intermedios de tempo de vida curto, cunha rica reactividade química que os ten convertido en excelentes *building blocks* para a síntese de estruturas nanografénicas.²² Os arinos derivan formalmente da perda de dous substituíntes en posicións *orto* dun anel aromático, e pódense representar mediante varias formas resonantes, sendo as máis importantes a que presenta un triple enlace formal entre carbonos adxacentes (**A**), a cumulénica (**B**) e a dirradical (**C**) (Figura 7).

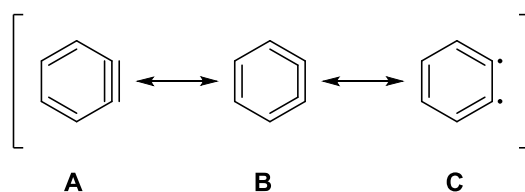


Figura 7. Formas resonantes do benceno.

¹⁹ CEI, Matteo; DI BARI, Lorenzo; ZINNA, Francesco, 2023. Circularly polarized luminescence of helicenes: A data-informed insight. *Chirality*, vol. 35, no 4, pp. 192-210.

²⁰ ZHAO, Wen-Long, et al.; 2019. Advances in helicene derivatives with circularly polarized luminescence. *Chemical Communications*, vol. 55, no 92, pp. 13793-13803.

²¹ IZQUIERDO-GARCÍA, Patricia, et al.; 2023. Helical bilayer nanographenes: impact of the helicene length on the structural, electrochemical, photophysical, and chiroptical properties. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 145, no 21, pp. 11599-11610.

²² POZO, Iago, et al.; 2019. Synthesis of nanographenes, starphenes, and sterically congested polyarenes by aryne cyclotrimerization. *Accounts of Chemical Research*, vol. 52, no 9, pp. 2472-2481.

Habitualmente xéranse *in situ*, existindo varios métodos para a súa síntese entre os que cabe mencionar o uso dunha base forte nun haloareno para xerar un carbanión en posición *orto* ao haluro (Figura 8a) e o uso dun metal para evitar un ataque nucleófilo por parte da base (Figura 8b).²³

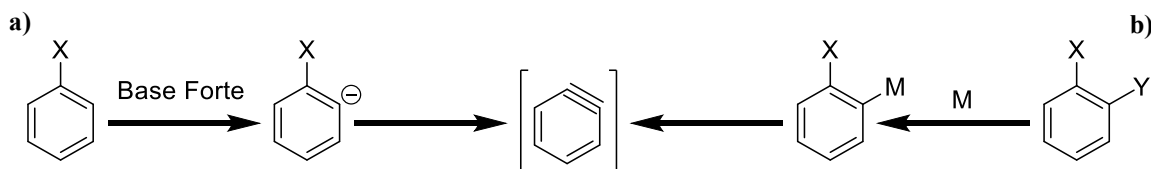


Figura 8. Dous métodos para a xeración de arinos

Outro método importante de destacar é o emprego de *o*-halotriflatos (Figura 9a),²³ existindo unha variante da previa reacción que é a levada a cabo por primeira vez por Kobayashi en 1983, consistindo no ataque dunha fonte de fluoruro a un TMS que posteriormente elimina un grupo triflato en *orto* (Figura 9b).²⁴

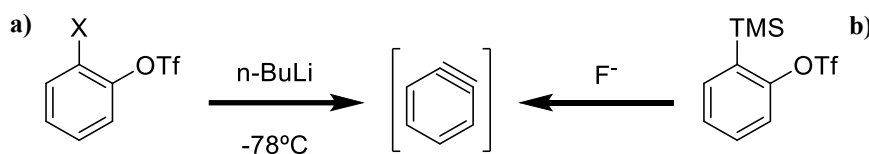


Figura 9. Dous métodos utilizados neste proxecto para a xeración de arinos

A reactividade destes compostos reside no seu carácter aceptor e no seu carácter dienófilo.²⁵ Para este traballo o enfoque centrouse maioritariamente nas reaccións pericíclicas que teñen lugar con este substrato, destacando en específico a cicloadición [4+2],²⁶ tamén coñecida como reacción de Diels-Alder, e a cicloadición [2+2+2], na que o grupo onde se realizou este proxecto é pioneiro a través de catálise con complexos de Pd(0).²⁷ Cómpre destacar que, ademais das reaccións de ciclotrimerización, os arinos poden experimentar reaccións quimioselectivas con alquinos deficientes en electróns, para dar o produto de reacción de dúas moléculas de alquino e unha de arino, ou de

²³ PELLISSIER, Hélène; SANTELLI, Maurice, 2003. The use of arynes in organic synthesis. *Tetrahedron*, vol. 59, no 6, pp. 701-730.

²⁴ (a) HIMESHIMA, Yoshio; SONODA, Takaaki; KOBAYASHI, Hiroshi, 1983. Fluoride-induced 1, 2-elimination of *o*-trimethylsilylphenyl triflate to benzyne under mild conditions. *Chemistry letters*, vol. 12, no 8, pp. 1211-1214. (b) IGLESIAS, Beatriz, et al.; 2002. Palladium-catalyzed trimerization of strained cycloalkynes: Synthesis of decacyclene. *Synlett*, vol. 2002, no 03, pp. 0486-0488.

²⁵ PEÑA, Diego, et al.; 2002. An efficient procedure for the synthesis of ortho-trialkylsilylaryl triflates: Easy access to precursors of functionalized arynes. *Synthesis*, vol. 2002, no 10, pp. 1454-1458.

²⁶ TAN, Hongcheng, et al.; 2024. Switchable chemoselective aryne reactions between nucleophiles and pericyclic reaction partners using either 3-methoxybenzyne or 3-silylbenzyne. *Nature Communications*, vol. 15, no 1, pp. 3665.

²⁷ PEÑA, Diego, et al.; 1998. Efficient Palladium-Catalyzed Cyclotrimerization of Arynes: Synthesis of Triphenylenes. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 37, no 19, pp. 2659-2661.

reacción de dous arinos e un alquino, dependendo do catalizador empregado. A Figura 10 ilustra os ciclos catalíticos que conducen a cada unha das reaccións indicadas.

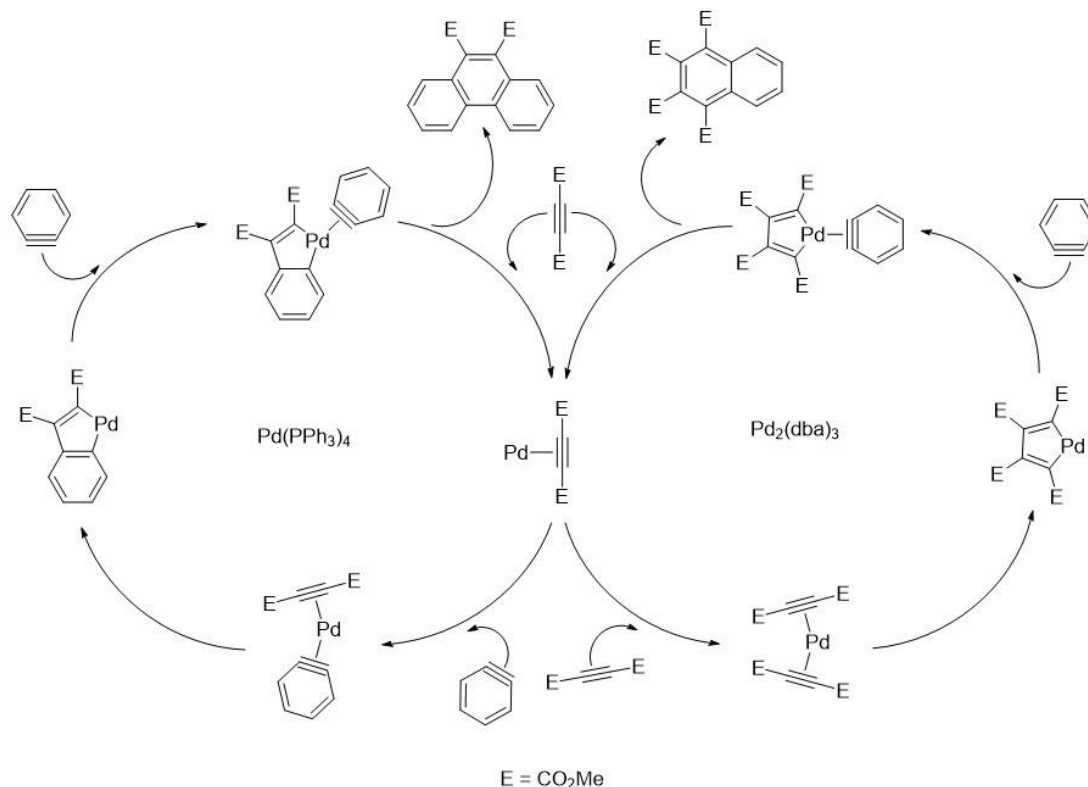


Figura 10. Ciclos catalíticos que compiten na cicloadición [2+2+2] catalizada por Pd de arinos con DMAD

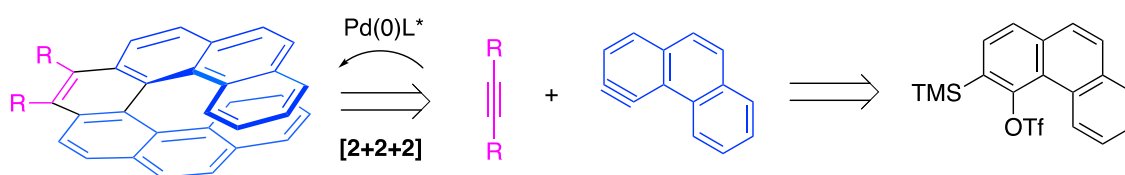
Esta última clase de cicloadición mencionada tivo grande repercusión neste traballo xa que foi o método de síntese elixido para abordar a síntese do heptaheliceno obxectivo. En particular, a investigación tomou como antecedente a primeira variante asimétrica da reacción, desenvolvida tamén neste grupo de investigación en 2006, na que se sintetizou un pentaheliceno substituído, mediante reacción do 1-naftino con DMAD en presenza de complexos de Pd(0) con fosfinas bidentadas quirais, como o BINAP.²⁸

²⁸ CAEIRO, Jorge, et al.; 2006. Asymmetric catalysis in the [2+ 2+ 2] cycloaddition of arynes and alkynes: Enantioselective synthesis of a pentahelicene. *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 348, no 16-17, pp. 2466-2474.

2. OBXECTIVOS E PLAN DE TRABALLO

2.1 Obxectivos

Este proxecto ten como obxectivo xeral o estudo preliminar da síntese enantioselectiva dun HPA quiral mediante cicloadición [2+2+2] de arinos en condicións de catálise asimétrica. En concreto, abordouse a posibilidade de sintetizar un heptaheliceno a través da reacción dun arino derivado do fenantreno cun alquino deficiente en electróns catalizada por un complexo de Pd(0) cun ligando quiral, de acordo co esquema retrosintético que se amosa no Esquema 1.



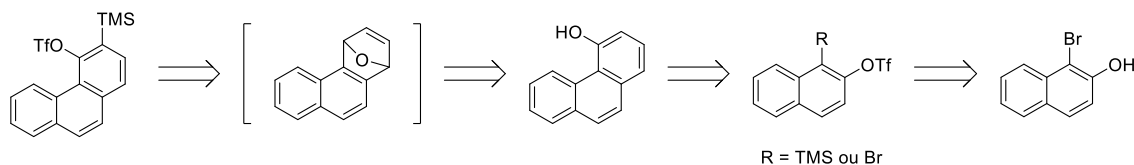
Esquema 1. Esquema retrosintético proposto para a síntese estereoselectiva dun heptaheliceno

Os obxectivos específicos do traballo foron os seguintes:

- Síntese do triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo como precursor axeitado do 3-fenantrino. Para acadar este obxectivo abordárase un procedemento sintético previamente descrito polo grupo de investigación no que desenvolveu este traballo, estudando a súa posible optimización.
- Síntese dun complexo Pd(0)-alquino quiral como posible catalizador na reacción de cicloadición obxecto de estudo. En base a precedentes do grupo, elixiuse o 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP) como ligando quiral para levar a cabo este estudo preliminar.
- Estudo da reacción de cotrimerización do 3-fenantrino con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), catalizada por un complexo Pd(0)-BINAP, nas condicións de reacción previstas para a reacción de dous unidades de arino con unha de alquino. En caso de éxito, levaríase a cabo a separación do composto helicénico e o seu análise mediante HPLC quiral para determinar o exceso enantiomérico obtido.

2.2 Plan de traballo

Neste proxecto pódense distinguir dúas partes principais. A primeira sería unha ruta sintética para obter o precursor de fenantrino (Esquema 2) e a segunda consistiría nas reaccións de cociclotrimerización partindo do precursor e un alquino para levar a cabo a catálise asimétrica.



Esquema 2. Retrosíntese ideada para a síntese do precursor de fenantrino.

1. Obtención do precursor de fenantrino:

- i. Preparación dun precursor de 1-naftino partindo do 1-bromo-2-naftol. Inicialmente sintetizarase o correspondente triflato de *o*-(trimetilsilil)arilo (R = TMS), xa descrito, aínda que en función dos resultados obtidos valorarase a síntese dun precursor de tipo bromo triflato (R = Br).
- ii. Estudo da cicloadición [4+2] entre furano (dieno) e o precursor de 1-naftino (dienófilo), coa posterior acidificación para a apertura do endóxido e análise da mestura entre dous isómeros de fenantrol (1- e 4-fenantrol).
- iii. Bromación selectiva en posición *orto* aos grupos hidroxilo utilizando NBS en medio básico con posterior separación por columna cromatográfica.
- iv. Reacción con HMDS do grupo hidroxilo do de 3-bromo-4-fenantrol e transformación no trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo en presenza de *n*-BuLi e Tf₂O a través dun reagrupamento retro-Brook.²⁹

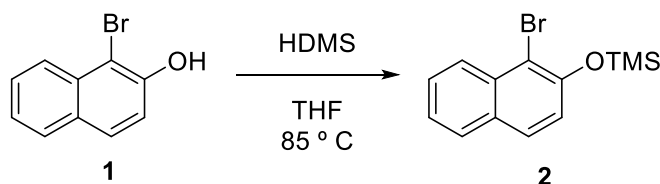
2. Estudo das reaccións de cicloadición:

- i. Comprobación da xeración do intermedio 3-fenantrino a partir do triflato sintetizado en presenza de CsF, por reacción de cicloadición [4+2] con furano.
- ii. Proba das condicións da cicloadición [2+2+2] mediante a reacción do precursor de 3-fenantrino con DMAD e CsF catalizada por paladio cun ligando quiral xerado in situ, por reacción de Pd₂(dba)₃ cun enantiómero de BINAP.
- iii. Estudo da reacción do precursor de 3-fenantrino con DMAD en presenza de CsF e un catalizador preformado de Pd(0) cun ligando quiral [Pd(BINAP)(DMAD)].

²⁹ WU, Ya, et al.; 2019. Asymmetric retro-[1, 4]-Brook rearrangement of 3-silyl allyloxysilanes via chirality transfer from silicon to carbon. *RSC advances*, vol. 9, no 45, p. 26209-26213.

3. RESULTADOS E DISCUSIÓN

Seguindo o plan de traballo, o primeiro grande obxectivo foi a síntese do triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo como precursor do 3-fenantrino. Trátase dunha ruta sintética en varias etapas que implica a síntese intermedia do 4-fenantrol. Como comezo, probouse unha ruta sintética previamente descrita polo grupo de investigación,³⁰ partindo do composto comercial 1-bromo-2-naftol (**1**) para obter o precursor de naftino (**3**). Para levar a cabo este procedemento, comezouse coa preparación dun trimetilsililéter (**2**) mediante a reacción do grupo hidroxilo do composto de partida (**1**) con hexametildisilazano (HMDS) en THF a refluxo (Esquema 3). A transformación transcorreu de xeito cuantitativo, tal e como amosou a análise por ¹H-RMN do cru de reacción, onde os datos obtidos coinciden cos descritos na bibliografía obtendo un aceite de cor amarela.



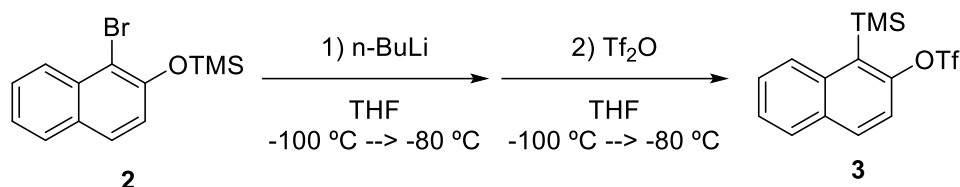
Esquema 3. Síntese do intermedio de sililéter **2**.

Continuando co planeado procedeuse á síntese do precursor de naftino (**3**) segundo un procedemento nun único matraz de reacción (*one-pot*) que implica intercambio halóxeno-metal, reacción de reordenamento retro-Brook e atrapado do fenóxido resultante con anhídrido triflico.³¹ Para elo, empregase directamente o cru de reacción anterior, que baixo condicións anhidras se fai reaccionar con *n*-BuLi adicionado pinga a pinga a -100 °C, pasando dunha cor amarela a un ton verdoso. Tras 15 minutos nos que a temperatura de reacción sube a -80 °C, arrefriase de novo e engádese anhídrido triflico, e durante este proceso pódese observar como con cada pinga a disolución torna a unha cor máis alaranxada para rematar de cor amarela (Esquema 4). Logo da elaboración e illamento do cru de reacción, procedeuse coa súa análise coas técnicas de ¹⁹F-RMN, onde se puido ver un sinal que correspondería co grupo triflato; de ¹H-RMN, apreciándose a coincidencia entre os datos espectroscópicos obtidos e os descritos (cunhas lixeiras impurezas); e de

³⁰ PEÑA, Diego, et al.; 2000. Selective palladium-catalyzed cocyclotrimerization of arynes with dimethyl acetylenedicarboxylate: a versatile method for the synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Journal of organic chemistry*, vol. 65, no 21, pp. 6944-6950.

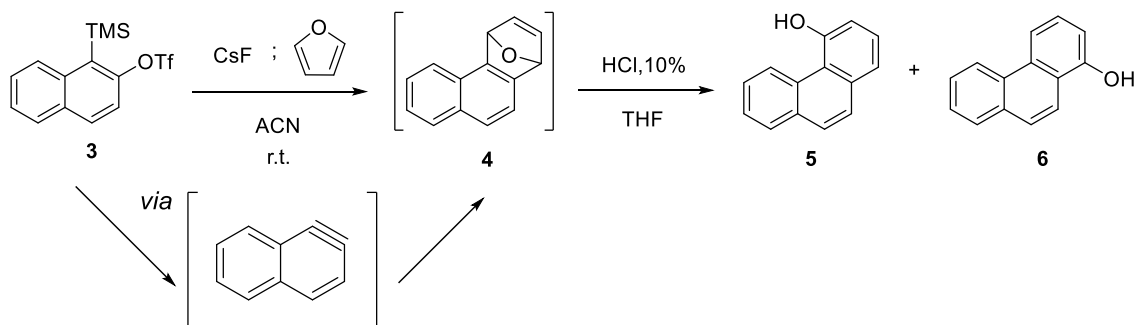
³¹ PEÑA, Diego, et al.; 2002. An efficient procedure for the synthesis of ortho-trialkylsilylaryl triflates: Easy access to precursors of functionalized arynes. *Synthesis*, vol. 2002, no 10, pp. 1454-1458

GC-MS, obtendo un cromatograma con pico único de ión molecular m/z 348 (cunha fragmentación por perda dun metilo do TMS, situación que é moi habitual) como era esperado. Previo á continuación da ruta purificouse o produto mediante cromatografía en columna.



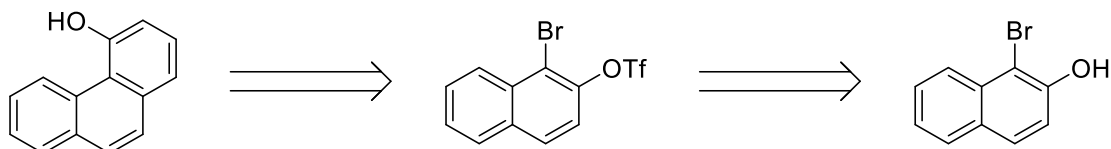
Esquema 4. Síntese do precursor de naftino **3**.

No seguinte paso tivo lugar a primeira reacción cun intermedio de arino que consistiu nunha cicloadición [4+2], comunmente chamada Diels-Alder, do 1-naftino xerado por reacción de **3** con CsF, actuando como dienófilo, cunha molécula de furano, con rol de dieno (Esquema 5). Tras axitación durante toda a noite, apreciouse que a cor que presentaba a mestura de reacción era marrón e logo de comprobar por CCF que non quedaba material de partida analizouse o cru de reacción por GC-MS, onde se puido ver un pico maioritario que correspondía co ión molecular esperado para o intermedio **4** que contén un endóxido, a m/z 194, aínda que tamén se puido observar un pico moi minoritario a m/z 276 que se pode identificar co produto que xurdiría da reacción alternativa de Thia-Fries. Proséguese coa disolución do cru en THF e engádese HCl ao 10% para inducir a apertura do endóxido (Esquema 5). Pasadas 14 horas aínda non transcorrera a reacción e engádeselle un exceso de HCl ao 37%, vendo así que pasadas 4 horas xa reaccionou, momento no que se extrae a fase orgánica. Unha vez se elimina o disolvente, analizouse o cru e viuse que desapareceran os dous sinais diagnósticos do endóxido (dous singletes a 6.26 e 5.92 ppm), aparecendo os sinais correspondentes á mestura dos fenantros **5** e **6**.



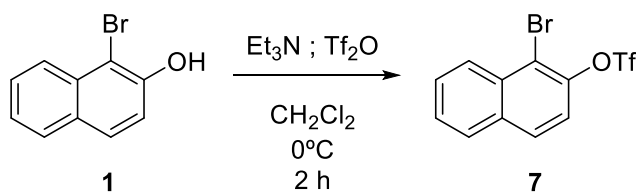
Esquema 5. Síntese da mestura de fenantros **5** e **6**.

Neste punto a ruta atopouse cun problema debido a un rendemento bastante baixo nesta reacción e non permitía continuar coa síntese, así que houbo que investigar e formular unha solución, polo que se decidiu cambiar as primeiras etapas da ruta para chegar ao mesmo fenantrol requirido (Esquema 6). Sendo neste caso toda a bibliografía de referencia a mesma até chegar ao precursor de fenantrino.³²



Esquema 6. Segunda retrosíntese ideada para a obter o 4-fenantrol.

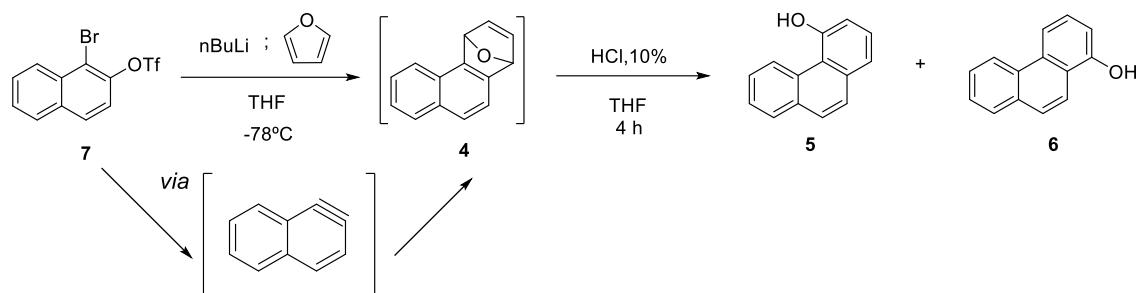
Para o comezo da ruta, partiuse do mesmo reactivo inicial (**1**) e procedeuse á súa triflación con Et_3N e anhídrido triflico en DCM a 0°C (Esquema 7). En 2 horas a reacción xa transcorrera, así que se extraeu e se eliminaron impurezas por cromatografía. Analizouse por ^1H -RMN e os sinais obtidos coinciden cos descritos na bibliografía de referencia, sinalando que se formou o produto (**7**), de xeito cuantitativo.



Esquema 7. Síntese do 2-trifluorometanosulfonato de 1-bromonaftil **7**.

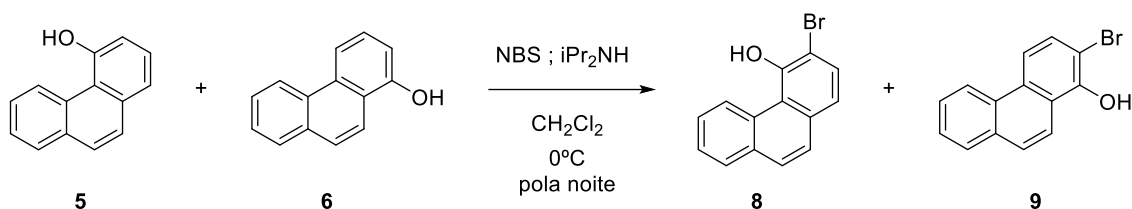
Na seguinte etapa tivo lugar a cicloadición [4+2] vía arino entre o precursor de naftino (**7**) e una molécula de furano mediante o engadido de $n\text{-BuLi}$ pinga a pinga (variando de cor laranxa a cor marrón) a -78°C . Ao día seguinte, logo de quedar en axitación pola noite, engádeselle HCl ao 10% preparado no momento e agárdanse 4 horas (Esquema 8). Logo de concentralo queda un aceite negro que se purifica por columna e se analiza por ^1H -RMN con sinais concordantes entre os obtidos (destacando os característicos singletes anchos a 5.33 e 5.62 ppm) e os descritos no artigo usado como modelo, e por GC-MS, onde se observou un pico único a m/z 194 de ion molecular. Así se puido confirmar a obtención da mestura de 1-fenantrol e 4-fenantrol (**5** e **6**) nun mellor rendemento que a reacción análoga previamente realizada co precursor **3**.

³² CAEIRO, Jorge, et al.; 2006. Asymmetric catalysis in the [2+ 2+ 2] cycloaddition of arynes and alkynes: Enantioselective synthesis of a pentahelicene. *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 348, no 16-17, p. 2466-2474.



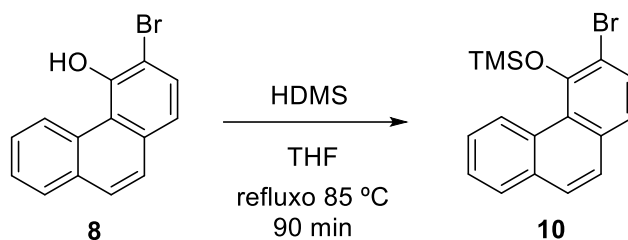
Esquema 8. Síntese da mestura de fenantrois **5** e **6**.

Os anteriores fenantrois non foron posibles de separar entre si por columna cromatográfica, así que se decidiu continuar coa síntese e separar os compostos posteriormente. Para isto, tomouse como obxectivo a bromación selectiva en posición *orto* ao grupo hidroxilo, que se levou a cabo coa adición do reactivo NBS durante 30 min (escurecéndose a disolución) en presenza de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, deixando a reacción toda a noite (Esquema 9). O análise da mestura de reacción por CCF amosou que os produtos eran separables, e logo de realizar unha columna e analizar as dúas fraccións, púidose comprobar por GC-MS un pico único en cada cromatograma co ión molecular a m/z 274 (M^++2), esperado en ambos casos. Xa logo, por análise a través de $^1\text{H-RMN}$, se puido identificar o 3-bromo-4-fenantrol (**8**) debido ao sinal diagnóstico a 9.56 ppm.



Esquema 9. Síntese da mestura de bromo fenantroles **8** e **9**.

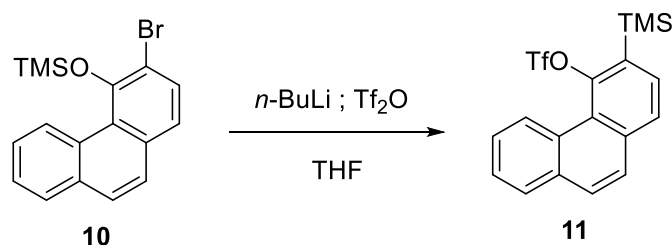
Unha vez illado o 3-bromo-4-fenantrol (**8**) proseguíuse coa reacción do seu grupo hidroxilo con hexametildisilazano nunha montaxe de refluxo a $85\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 min (Esquema 10). Finalmente obtendo, de modo case cuantitativo, un sólido de cor branco roto que se correspondería co sililéter desexado (**10**) ao comprobar por GC-MS a existencia dun pico único coa masa de ión molecular de m/z de 344/346 como cabía esperar.



Esquema 10. Síntese do intermedio de sililéter **10**.

Para rematar a primeira parte do proxecto, levouse a cabo a reacción de síntese do precursor de fenantrino (**11**).

Isto conseguiuuse a través da reacción do sililéter (**10**) con *n*-BuLi e Tf₂O sucesivamente e ambos gota a gota. Tras a adición do primeiro reactivo, presenciouse un cambio de cor amarelo clariño a un amarelo moi intenso, mentres que logo de engadir o segundo tornou a laranxa (Esquema 11). Logo da elaboración foi preciso levar a cabo dúas purificacións por columna para poder illar e separa o precursor de fenantrino (**11**). Para comprobar a formación do composto analizouse por GC-MS onde se viu un pico maioritario correspondente ao precursor de masa de *m/z* 398 con perda de 15 debido a un dos metilos do grupo TMS. Tamén por ¹H-RMN e ¹³C-RMN se puido confirmar a súa correcta síntese.

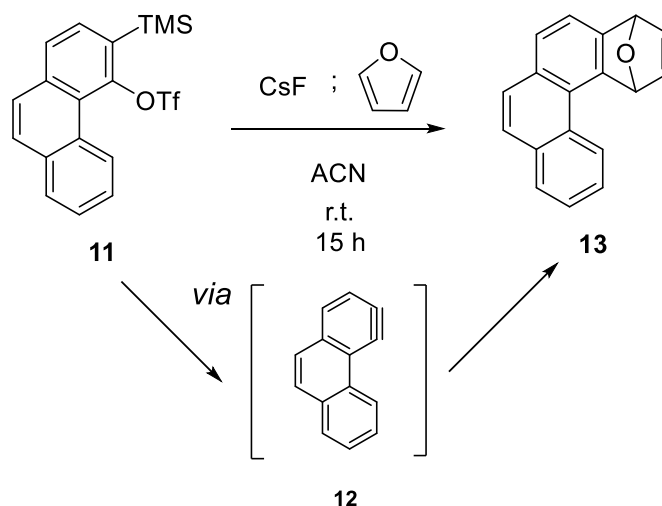


Esquema 11. Síntese do precursor de fenantrino **11**.

Unha vez rematada a primeira parte da síntese, decidiuse repetila escalando a maiores cantidades para ter a oportunidade de facer un maior número de probas e variacións nas reaccións de síntese de helicenos. É mester dicir que os cambios de cor foron en todo o proceso iguais, situación que serviu de axuda e guía á hora de estar repetindo a ruta; e que a pesares de aumentar a cantidade de reactivos os rendementos non se viron gravemente afectados.

O primeiro paso a seguir foi a comprobación da xeración do arino intermedio, para elo decidiu estudarse una reacción de cicloadición [4+2] co precursor de fenantrino (**11**) e

furano,³³ onde se observou certa insolubilidade do precursor de fenantrino en ACN. Para que se formase o arino tivo que engadirse CsF, resultando nunha disolución de cor amarela. Pasadas 15 h, a cor cambiara a marrón claro e logo dunha columna rápida obtívose un composto que pola súa análise en ¹H-RMN e ¹³C-RMN se puido confirmar que era o endóxido desexado (**13**). Amosando como sinais diagnósticas dous singletes a 6.82 e 5.92 ppm.

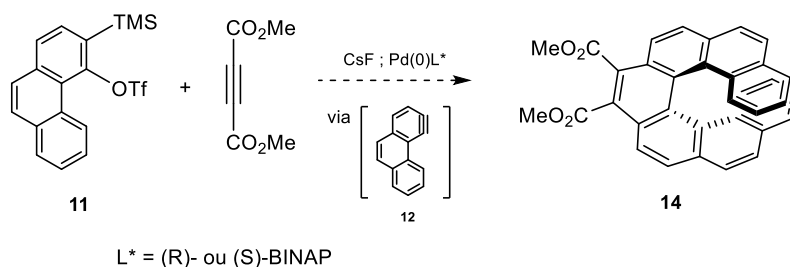


Esquema 12. Comprobación da formación do arino intermedio para formar **12**.

Unha vez comprobada a capacidade de xerar o 3-fenantrino (3,4-dideshidrofenantreno, **12**) de xeito eficaz, por reacción do triflato **11** con CsF en acetonitrilo, abordamos o estudo da reacción de cocicloación deste arino con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) en presenza dun catalizador de Pd(0) quiral. Tomamos como referencia un traballo previo do grupo, xa mencionado na introdución, que supuxo o primeiro exemplo de catálise asimétrica na cicloación [2+2+2] de arinos e permitiu a síntese enantioselectiva dun pentaheliceno por cicloación dun 1-naftino funcionalizado e utilizando (*R*)- ou (*S*)-BINAP como ligando quiral.³⁴ De acordo con este precedente, neste caso esperábase illar unha mestura de isómeros entre os que destacaría o heptaheliceno **14**, composto quiral, configuracionalmente estable, que se obtería de xeito non racémico polo efecto do entorno quiral na esfera de coordinación do metal (Esquema 13).

³³ FATAYER, Shadi, et al.; 2018. Atomic force microscopy identifying fuel pyrolysis products and directing the synthesis of analytical standards. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 140, no 26, pp. 8156-8161.

³⁴ CAEIRO, Jorge, et al.; 2006. Asymmetric catalysis in the [2+ 2+ 2] cycloaddition of arynes and alkynes: Enantioselective synthesis of a pentahelicene. *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 348, no 16-17, pp. 2466-2474.



Esquema 13. Reacción ideada para a síntese do composto **14**.

Nun primeiro ensaio da reacción, seguiu-se o denominado *método A* no artigo de referencia,³⁵ no que a especie Pd(0)(R)-BINAP(dba) **15** é xerada *in situ* mediante a axitación do complexo Pd₂(dba)₃·CHCl₃ en presenza do correspondente ligando BINAP, sobre o que se engadiu o precursor de arino, o DMAD e CsF, mantendo a axitación a temperatura ambiente ata a desaparición do triflato de partida. O análise mediante GC-MS da mestura de reacción amosou a presenza de dous picos maioritarios, a tempos de retención 10.395 min e 11.761 min, cuxos espectros de masas amosaron os ións moleculares a m/z 326 e 426, respectivamente (Figura 11), e presentaron espectros de RMN de ¹H e de ¹⁹F complexos, nos que non se identificaron sinais diagnósticas do heptaheliceno esperado. O pico do cromatograma de masa 326 pode identificarse co produto dun reordenación de tipo Thia-Fries (ver máis abaixo) do precursor de arino, mentres que a masa do pico maioritario corresponde á do trímero do DMAD. Este último resultado suxire que a formación *in situ* do complexo **15** non foi eficaz, xa que o trímero **16** se forma cando actúa como catalizador un complexo de Pd con ligandos lábiles dibencilidenacetona en ausencia de fosfinas.³⁵

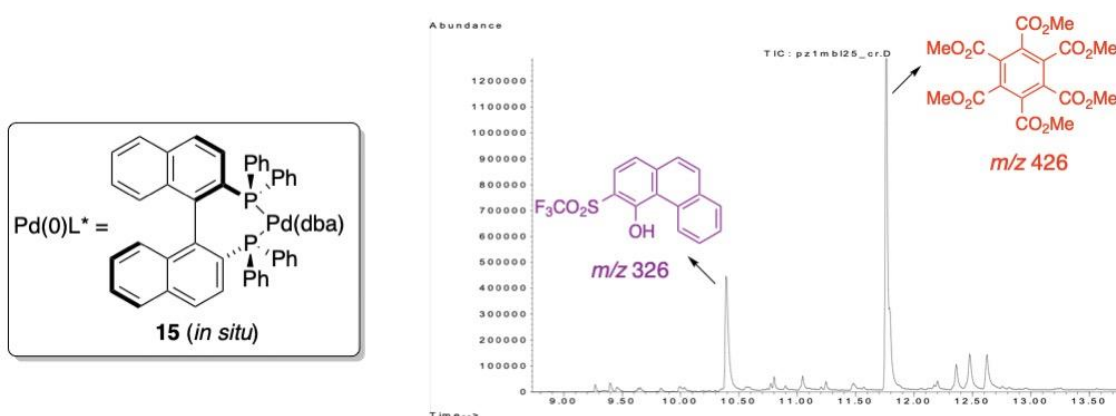


Figura 11. Estrutura do catalizador xerado *in situ* e estruturas correspondentes coa masa dos picos sinalados.

³⁵ MOSELEY, Keith; MAITLIS, Peter M.; 1974. Acetylenes and noble metal compounds. Part XI. Reactions of di-methyl acetylenedicarboxylate with dibenzylideneacetone-palladium and-platinum complexes: pallada-and platina-cyclopentadienes. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, no 2, p. 169-175.

Ante este resultado, decidiuse levar a cabo a reacción en presenza do complexo [(*R*)-BINAP]Pd(DMAD) **17** preformado, que actuaría como catalizador da reacción (*método B* no artigo de referencia). O complexo **17** preparouse por reacción de Pd₂(dba)₃·CHCl₃ en presenza do ligando (*R*)-BINAP con posterior adición de DMAD, e puido purificarse mediante cromatografía en columna, obténdose como un sólido amarelo cuxa identidade se confirmou mediante análise por ¹H-RMN. A utilización deste complexo quiral preformado como catalizador da reacción estudiouse en dous ensaios paralelos, un deles empregando como disolvente acetonitrilo (condicións similares ás da reacción de atrapado con furano) e outro nunha mestura de acetonitrilo/diclorometano 1.5:1 (condicións descritas para o método B), e en ambos casos CsF anhidro para a xeración de arino. Para a nosa sorpresa, o análise de alicuotas de ambas reaccións, transcorridas 15 horas, amosou a presenza maioritaria do precursor de arino **11** sen reaccionar. Procedeuse entón a engadir a ambos matraces de reacción porcións adicionais de DMAD (1.4 equiv) e do complexo **17** (0.1 equiv), e engadiuse lentamente unha disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF como fonte alternativa de fluoruro para a xeración do arino. O análise preliminar de ambas reaccións mediante cromatografía en capa fina, GC-MS e ¹H-RMN do cru permitiu observar en ambos casos a formación de mesturas de produtos (máis complexa no caso da reacción realizada en ACN/DCM) e a ausencia de sinais/masas que puideran corresponder ao heptaheliceno **14** desexado nin a outros produtos da cicloadición [2+2+2] de dúas moléculas de arino e unha de alquino. Aínda así, fixéronse algunhas observacións relevantes como as que se detallan a continuación: (a) obsérvase, nos cromatogramas de ambos crus, a presenza dun pico a tempo de retención 5.49 min co ión molecular a m/z 162 (M⁺) e pico base a m/z 131 (M⁺-39), ademais doutros picos con masas maiores e espectros nos que se identifican fragmentacións correspondentes a perda de F (-19) e de grupos CO₂Me (-59), o que suxire a formación de produtos de adición de fluoruro ao DMAD e de oligomerización; (b) en ambas reaccións se observa a formación de produtos con m/z 326, que poderían corresponder á perda de TMS asociada ou non a un reordenación Thia-Fries, así como picos de baixa intensidade con masa m/z 460 ou 429 (perda de 31 unidades de masa, -OMe), que poderían corresponder ao produto de reacción dun arino e dúas moléculas de DMAD (**18**) (Figura 12). A realización dunha columna cromatográfica ao cru do experimento realizado unicamente en ACN, que proporcionara unha mestura de reacción máis sinxela, permitiu obter información complementaria de interese, como a formación do 3-fluorofenantreno (**19**), resultado da adición de fluoruro ao arino **12**. A identidade

deste produto como a fracción menos polar extraída da columna confirmouse polo seu espectro de masas (m/z 196) e as sinais diagnósticas nos seus espectros de ^1H - e de ^{19}F -RMN. Por outra banda, confirmamos que o produto de masa 326 presente en ambos experimentos é o resultado da reordenación tipo Thia-Fries do anión derivado do ataque do fluoruro ao grupo TMS do precursor **11**. A Figura 12 propón os mecanismos para a formación dos principais produtos detectados cando a reacción se leva a cabo co catalizador **17** preformado.

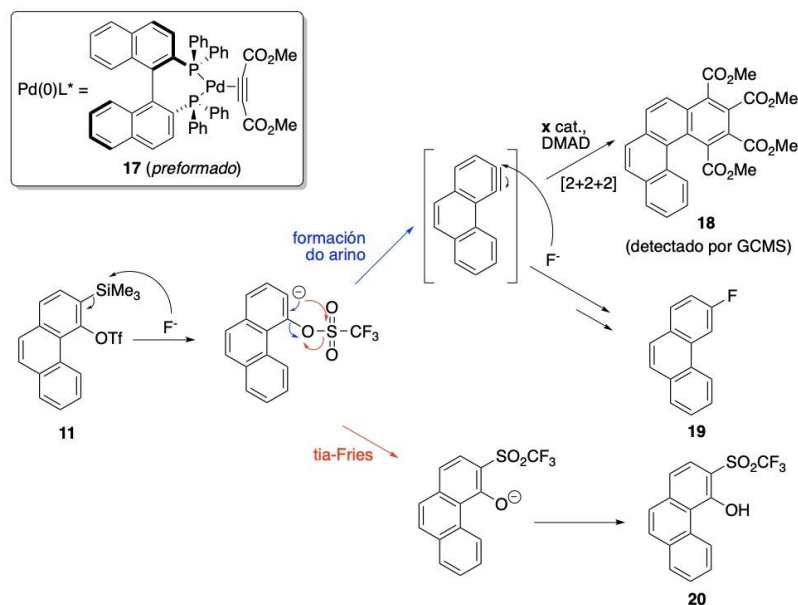


Figura 12. Diferentes rutas que se puideron ter producido durante a perda do TMS.

Estes resultados preliminares permiten concluír, por unha banda, que a xeración do arino **12** a partir do precursor **11** se ve dificultada nas condicións descritas polo noso grupo de investigación para a cicloadición $[2+2+2]$ asimétrica de arinos (fronte ás condicións estudadas para a reacción con furano), observándose distintos procesos que compiten fronte a xeración do arino, entre os que destaca a reordenación Thia-Fries. Por outra banda, o arino que se xera experimenta reaccións alternativas (reacción con fluoruro ou cicloadición con dúas unidades de DMAD baixo catálise de paladio), sen que se observe a esperada cicloadición de dous arinos e un alquino para dar o heliceno esperado. Probablemente este resultado se deba á importante demanda estérica do intermedio metalacíclico **25** requirido para que este proceso ocorra (Figura 13).

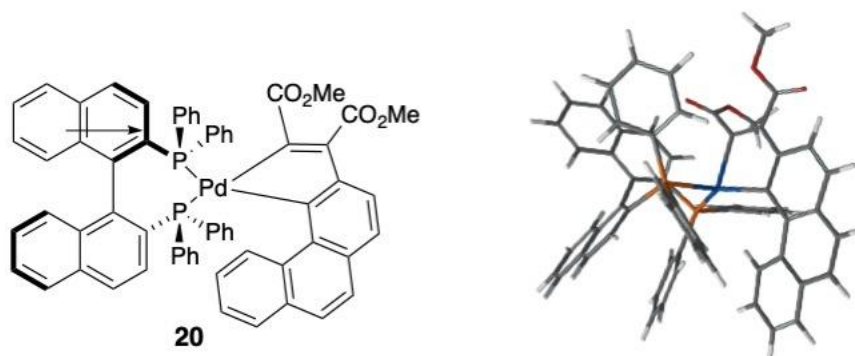


Figura 13. Intermedio metalacíclico 20.

4. EXPERIMENTAL

4.1 Procedementos xerais

O vidro necesario para levar a cabo reaccións anhidras foi secado na estufa a 110°C cun mínimo de 12 horas e arrefriado baixo atmosfera de Argon.

Todos os baños foron preparados en recipientes Dewar. Os que requirían 0°C preparáronse con xeo e un pouco de auga, para os de -78°C consistía nunha mestura de xeo seco en acetona e os que esixían de -100°C realizáronse con Et₂O/N₂ líquido.

Os reactivos empregados proceden de Aldrich, ABCR e Fischer, todos con purezas maiores ao 95%. O furano empregado foi previamente destilado e almacenado en condicións anhidras. Porén, para o nBuLi utilizouse unha disolución comercial de concentración 2.5 M.

As cromatografías en capa fina elaboráronse en placas de aluminio con xel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. As manchas apreciáronse irradiando con luz UV (254nm ou 365nm) ou mediante revelado químico utilizando Hanessian.

As cromatografías en columna leváronse todas a cabo con xel de sílice Silicycle (230-400 mesh).

Os espectros de ¹H-RMN e ¹⁹F-RMN realizáronse nun espectrómetro Varian Mercury-300 a 300 e 262 MHz en CDCl₃, respectivamente.

Os espectros de ¹³C-RMN e DEPT fixéronse tamén no espectrómetro Varian Mercury-300 a 75 MHz en CDCl₃.

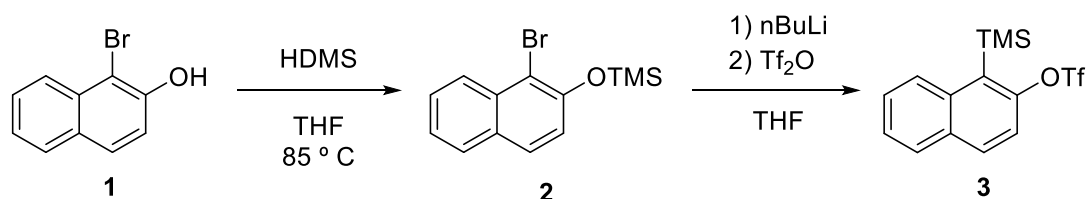
No caso da cromatografía de gases con acoplamento de espectrometría de masas empregouse un equipo GC-MS, HP 5973 INERT, Agilent HP-5MS con columna capilar.

Para a cromatografía de fluídos supercríticos acoplada a espectrometría de masas o equipo utilizado foi Waters ACQUITY UPC 2.

Logo das elaboracións todas as fases orgánicas foron secadas co axente anhidro Na_2SO_4 , filtradas por gravidade e posteriormente concentradas a baixas presións no rotavapor (BUCHI R-210 e BUCHI R-300).

Os seguintes procedementos experimentais realizáronse todos tomando como modelo o artigo referenciado,³⁶ agás nos que se indique outro distinto.

4.2 Síntese de trifluorometanosulfonato de 1-(trimetilsilil)-2-naftilo (3)



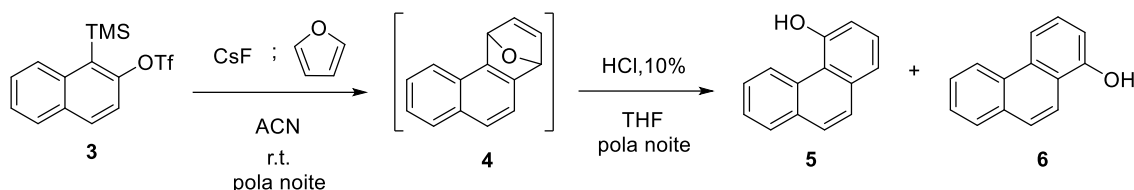
A unha disolución de 1-bromo-2-naftol (**1**, 1.5g, 6.72 mmol) en THF (27 mL) engádeselle HMDS (1.6 mL, 7.392 mmol) e déixase a refluxo a 85°C durante 90 minutos. Concéntrase a baixas presións e obsérvase a formación do sililéter intermedio (**2**) por ¹H-RMN de xeito cuantitativo. Caracterización do sililéter **2**: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.36 (s, 9H) ppm.

O cru de reacción utilízase para a seguinte reacción e disólvese en THF (27 mL). Arrefríase nun baño de -100°C e nese intre engádesese gota a gota o nBuLi (3.7 mL, 7.34 mmol). Mantense a axitación e agárdase durante 20 min ata que a reacción alcance os -80 °C, entón vólvese arrefriar até -100 °C e engádesese pinga a pinga Tf₂O (1.40 mL, 8.34 mmol). Espérase de novo a que a temperatura acade os -80 °C e adiciónase unha disolución saturada de NaHCO₃ (25 mL). Extráese a fase acuosa con Et₂O (3 x 25 mL). Sécase con Na₂SO₄ anhidro e concéntrase a presión reducida. Purifícase o cru por

³⁶ PEÑA, Diego, et al.; 2000. Selective palladium-catalyzed cocyclotrimerization of arynes with dimethyl acetylenedicarboxylate: a versatile method for the synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no 21, po. 6944-6950.

columna cromatográfica (SiO₂; Hexano/Et₂O 95:5) e obtense o trifluorometanosulfonato de 1-(trimetilsilil)-2-naftilo (**3**) como un sólido incoloro (1.628 g, 70%). Caracterización do produto **3**: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 0.59 (s, 9H) ppm. ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ: -72.82 (s, 3F) ppm.

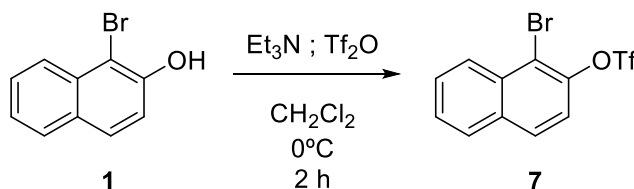
4.3 Síntese de 4-fenantrol (**5**) e 1-fenantrol (**6**)³⁷



Prepárase, en condicións anhidras e con axitación magnética, unha disolución de **3** (1.628 g, 4.67 mmol) en ACN (46.74 mL) nun matraz de fondo redondo de dúas bocas. A continuación engadiuse o furano (3.40 mL, 46.74 mmol) e posteriormente engadiuse o CsF (2.132 g, 14.02 mmol), reactivo que foi collido na caixa seca. Déixase reaccionar a temperatura ambiente pola noite, obtendo o endóxido intermedio (**4**). Disólvese o cru en THF (10.7 mL) e engádeselle HCl ao 10% (5.4 mL) e déixase un mínimo de 5 h. Ao día seguinte, cando se pode apreciar que non queda reactivo de partida, extraeuse con Et₂O (3 x 25 mL), secouse a fase orgánica con Na₂SO₄ e concentrouse a baixas presións.

Intentáronse separar os dous fenantrois por columna, pero non foi posible illalos entre eles, así que se realizou unha columna (SiO₂; Hex/AcOEt 9:1) para eliminar impurezas e poder continuar unicamente coa mestura de fenantrois **5** e **6** (219 mg, 27%).

4.4 Síntese de trifluorometanosulfonato de 1-bromo-2-naftilo (**7**)

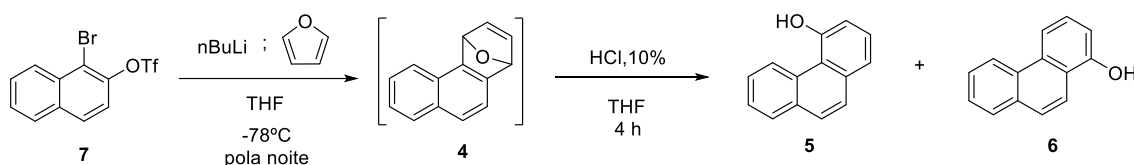


Disólvese 1-bromo-2-naftol (2 g, 8.97 mmol) e trietilamina (1.27 mL, 8.97 mmol) en DCM (15.65 mL) e arrefríase nun baño de 0°C para, entón, engadir Tf₂O (3.02 mL, 17.93

³⁷ FATAYER, Shadi, et al.; 2018. Atomic force microscopy identifying fuel pyrolysis products and directing the synthesis of analytical standards. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 140, no 26, pp. 8156-8161.

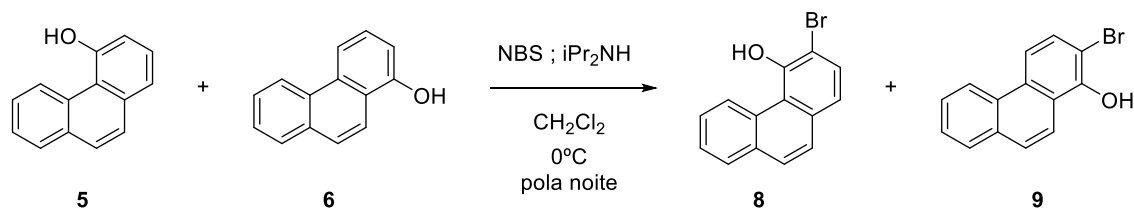
mmol) e deixar axitando durante 2 h. Despois de agardar sácase unha alicuota e mediante CCF obsérvase que a reacción sucedeu na súa totalidade. Engádesse unha disolución de NaHCO_3 saturada e extráese con DCM (3 x 25 mL). Concéntrase a baixas presións no rotavapor e sepárase por columna (SiO_2 ; Hex/DCM 97:3). Obtense un aceite incoloro que corresponde a **7** (3.157 g, 99%): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) ppm. ^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3) δ : -73.38 (s, 3H) ppm.

4.5 Síntese de 4-fenantrol (**5**) e 1-fenantrol (**6**)



En condicións anhidras, a unha disolución de trifluorometanosulfonato de 1-bromo-2-naftilo (**7**, 3.157 g, 8.89 mmol) en THF seco (23.24 mL) engádeselle furano (6.47 mL, 88.9 mmol) destilado nese día. Arrefríase nun baño a -78°C e adiciónase $n\text{-BuLi}$ (4.25 mL, 9.78 mmol) e permanece pola noite con axitación. Ao día seguinte engádeselle una disolución acuosa de HCl (10%) (11.6 mL) preparada no momento partindo doutra de HCl (37%) e déixase 5 h con axitación. Extráese con Et_2O (3 x 30 mL) e purifícase o cru por columna cromatográfica (SiO_2 ; 9:1 Hex/AcOEt) para conseguir unha mestura de **5** e **6** (1.159 g, 67%).

4.6 Síntese de 3-bromo-4-fenantrol (**8**) e 2-bromo-1-fenantrol (**9**)

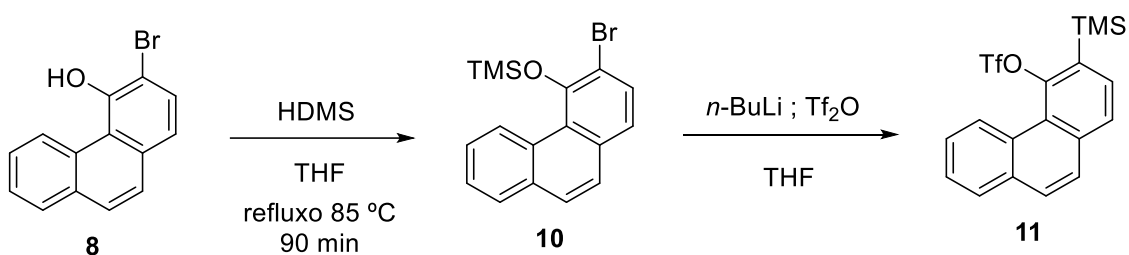


A unha disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (140 μL , 0.991 mmol) en DCM (42.72 mL) que contén a mestura de fenantros **5** e **6** (1.924 g, 9.91 mmol); engádeselle unha disolución de NBS (1.744 g, 9.91 mmol) en DCM (59.70 mL) gota a gota durante 30 minutos e déixase pola noite. Engádesse entón H_2O (25 mL) e acidifícase ata pH 1 cunha adición controlada de H_2SO_4 (c). Extráese con DCM (3 x 50 mL) e mediante unha purificación por columna (SiO_2 ; 95:5 Hex/DCM) separáronse os compostos **8** (1.345 g, 17%) como sólido branco

e **9** (2.702 g, 35%) como sólido branco amarronado. Caracterización de **8**: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.80 – 7.58 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H) ppm. Caracterización de **9**: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 12.4, 9.1$ Hz, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 6.00 (s, 1H) ppm.

4.7 Síntese de 4-trifluorometanosulfonato de 3-trimetilsililfenantril

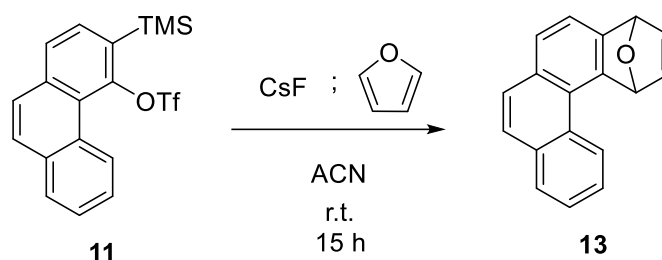
(11)



Prepárase unha disolución de **8** (1.345 g, 4.92 mmol) e HMDS (1.04 mL, 4.92 mmol) en THF (20,67 mL) e déixase a refluxo a 85°C durante 90 min. Concéntrase a baixas presións e realízase unha filtración rápida por columna (SiO_2 ; 9:1 Hex/ AcOEt), illando o composto **10** (1.601 g, 94%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.49 – 9.42 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.22 (s, 9H) ppm.

En condicións anhidras, disólvese o composto **10** (1.601 g, 4.46 mmol) en THF (17.84 mL). Déixase nun baño a -100°C e engádese gota a gota $n\text{BuLi}$ (2.68 mL, 1.9 M, 5.10 mmol). Agárdase até chegar aos -80°C e entón vólvese arrefriar o baño ata os -100°C , momento no que se engade Tf_2O (1.01 mL, 6.03 mmol) tamén gota a gota, agardando de novo a que alcance os -80°C . Nese intre retírase o baño e engádese unha disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL). Extráese con Et_2O (3 x 25 mL) e concéntrase a baixas presións. O cru purifícase por columna (SiO_2 ; 9:1 Hex/ DCM) obtendo **11** (898 mg, 51%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.99 – 8.91 (m, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 4H), 0.52 (s, 9H) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ : -72.36 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 149.54 (C), 135.54 (C), 134.16 (C), 133.09 (C), 132.41 (CH), 129.03 (CH), 128.45 (CH), 128.09 (CH), 128.00 (CH), 127.62 (CH), 127.35 (CH), 126.49 (CH), 125.55 (CH), 123.94 (C), 120.61 (CF_3), 0.53 (CH_3) ppm.

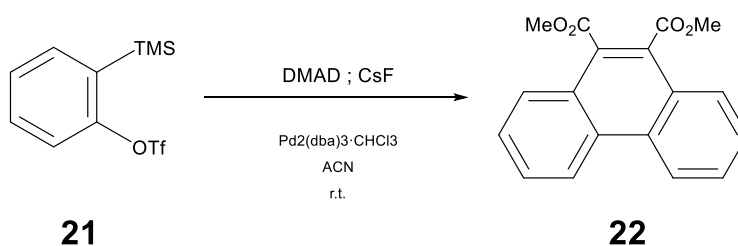
4.8 Síntese de 1,4-dihidro-1,4-epoxibenzo[c]fenantreno (13)³⁸



En condicións anhidras, a una disolución de **11** (96 mg, 0.241 mmol) en ACN (2.41 mL) engádeselle furano (17.5 μL , 2.41 mmol) e CsF (110 mg, 0.723 mmol) sucesivamente e déixase con axitación durante 15h. Purifícase por columna (SiO_2 ; 7:3 Hex/AcOEt) e obtense o produto **13** (29 mg, 49%). Caracterización do endóxido **13**: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 6H), 7.43 (dd, $J = 5.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 5.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.94 – 5.90 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.88 (C), 147.22 (C), 145.22 (CH), 142.52 (CH), 132.85 (C), 130.81 (C), 130.72 (C), 129.82 (C), 128.64 (CH), 127.71 (CH), 126.76 (CH), 126.54 (CH), 126.13 (CH), 126.01 (CH), 125.41 (CH), 119.33 (CH), 84.10 (CH), 82.24 (CH) ppm.

As seguintes reaccións todas foron realizadas usando procedementos similares aos descritos no artigo de referencia citado, pero para outro arino.³⁹

4.9 Síntese de 9,10-dicarboxilatofenantreno de dimetilo (22)



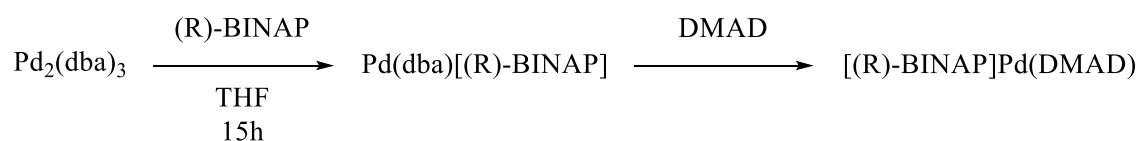
Prepárase unha disolución, en condicións anhidras, de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20 mg, 0.017 mmol) e BINAP racémico (20.9 mg, 0.034 mmol) nunha mestura de disolventes ACN/THF (1.5:1.0, 2.5 mL) e permanece con axitación durante 20 minutos. Pasado este

³⁸ FATAYER, Shadi, et al.; 2018. Atomic force microscopy identifying fuel pyrolysis products and directing the synthesis of analytical standards. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 140, no 26, pp. 8156-8161.

³⁹ CAEIRO, Jorge, et al.; 2006. Asymmetric catalysis in the [2+ 2+ 2] cycloaddition of arynes and alkynes: Enantioselective synthesis of a pentahelicene. *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 348, no 16-17, pp. 2466-2474.

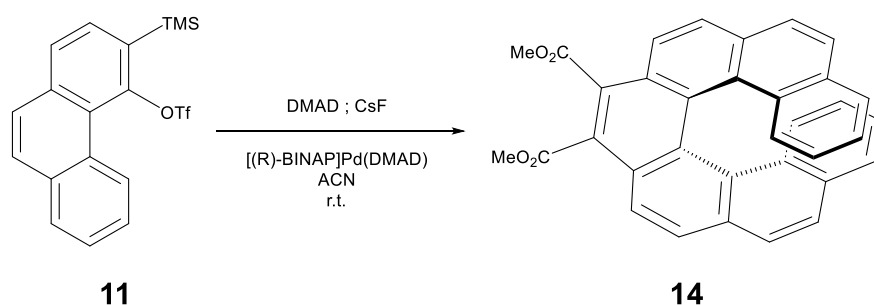
tempo engádeselle outra disolución, preparada en condicións anhidras, de **21** (80 μL , 0.335 mmol) e DMAD (57.7 μL , 0.469 mmol) en ACN (4.2 mL). A continuación engádeselle CsF (102 mg, 0.67 mmol) e déixase reaccionar toda a noite con axitación magnética a temperatura ambiente. Sepárase por columna (SiO_2 ; 1:1:2 DCM/ Et_2O /Hex) un sólido laranxa/branco que corresponde con **22** (14 mg, 28%): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.72 (m, 4H), 4.04 (s, 6H) ppm.

4.10 Síntese de [(R)-BINAP]Pd(DMAD)



En condicións anhidras prepárase un Schlenk que conteña unha disolución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (210 mg, 0.203 mmol) e (R)-BINAP (259 mg, 0.416 mmol) en THF (11.3 mL) recentemente degasificado. Permanece con axitación durante 15h e nese intre engádesese DMAD (51.1 μL , 0.416 mmol) gota a gota, agardando 15 minutos dende a fin da adición. Concéntrase a baixas presións na liña,⁴⁰ e purifícase a través dunha columna rápida (SiO_2 ; 98:2 DCM/ Et_2O), separando o catalizador [(R)-BINAP]Pd(DMAD) (160 mg, 47%): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 – 7.83 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 14H), 7.06 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 3.42 (s, 6H) ppm.

4.11 Intento de síntese de [7]heliceno-9,10-dicarboxilato de dimetilo (14)



Prepárase, en condicións anhidras, unha disolución do catalizador [(R)-BINAP]Pd(DMAD) (32.7 mg, 0.038 mmol) en ACN (2.88 mL) á que se lle engade outra

⁴⁰ BORYS, Andryj M.; 2023. An Illustrated Guide to Schlenk Line Techniques. *Organometallics*, vol. 42, no 3, pp. 182-196.

disolución, tamén preparada en condicións anhidras, de **11** (150 mg, 0.376 mmol) en ACN (4.62 mL). Sucesivamente adiciónanse DMAD (64.8 μ L, 0.527 mmol) e CsF (114.4 mg, 0.753 mmol) e permanece con axitación 15 h. Pasado ese tempo, recárganse DMAD (64.8 μ L, 0.527 mmol), [(R)-BINAP]Pd(DMAD) (32.7 mg, 0.038 mmol) e engádese gota a gota TBAF (0.75 mL, 0.14 M, 0.753 mmol), deixándose con axitación 1 h. Concéntrase a baixas presións e purifícase por columna (SiO₂; 3:2 Hex/DCM, logo 100% DCM).

5. CONCLUSIONES

Este Traballo de Fin de Grao centrouse no estudo preliminar da posible aplicación das reaccións de cocicloación [2+2+2] de arinos con alquinos, baixo catálise asimétrica, á síntese enantioselectiva de HPAs quirales, propoñendo como obxectivo concreto o estudo da cicloación dun arino policíclico asimétrico, o 3,4-dideshidrofenantreno (3-fenantrino) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) para acceder a un heptaheliceno funcionalizado.

A síntese do triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo levou a cabo de forma eficaz a través dunha ruta sintética que mellora a anteriormente descrita, tanto no menor número de pasos como no rendemento global. A etapa cruce implicou a reacción dun arino, o 1-naftino, con furano, para acceder ao 4-fenantrol, composto coñecido pero con dispoñibilidade comercial limitada.

O estudo da reacción do triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo con fluoruro de cesio en presenza de furano conduciu á obtención do correspondente aducto en rendemento practicamente cuantitativo, o que confirma a eficacia deste triflato como precursor do 3-fenantrino.

Para o estudo da cocicloación do 3-fenantrino baixo catálise asimétrica, seguíronse dous procedementos alternativos, que se diferencian na preparación do complexo quiral Pd(0)[(R)-BINAP]] in situ, ou como complexo estable con DMAD, preparación que levou a cabo con éxito.

Os resultados preliminares obtidos permiten concluír, por unha banda, que a xeración do arino vese dificultada nas condicións descritas para a cicloación [2+2+2] asimétrica de arinos (frente ás condicións estudadas para a reacción con furano), observándose distintos procesos competitivos entre os que destaca o reordenamento tia-Fries. Por outra banda, o arino que se xera experimenta reaccións alternativas sen que se observe a esperada cicloación de dúas arinos e un alquino para dar o heliceno esperado, probablemente debido á importante demanda estérica do intermedio metalacíclico requirido para que este proceso teña lugar.

CONCLUSIONES

Este Traballo de Fin de Grao centrouse no estudo preliminar da posible aplicación das reaccións de cocicloación [2+2+2] de arinos con alquinos, baixo catálise

asimétrica, a la síntesis enantioselectiva de HPAs quirales, proponiendo como objetivo concreto el estudio de la cicloadición de un arino policíclico asimétrico, el 3,4-dideshidrofenantreno (3-fenantrino) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) para acceder a un heptaheliceno funcionalizado.

La síntesis del triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo se llevó a cabo de forma eficaz a través de una ruta sintética que mejora la anteriormente descrita, tanto en el menor número de pasos como en el rendimiento global. La etapa clave implicó la reacción de un arino, el 1-naftino, con furano, para acceder al 4-fenantrol, compuesto conocido pero con disponibilidad comercial limitada.

El estudio de la reacción del triflato de 3-(trimetilsilil)-4-fenantrenilo con fluoruro de cesio en presencia de furano condujo a la obtención del correspondiente aducto en rendimiento prácticamente cuantitativo, lo que confirma la eficacia de este triflato como precursor del 3-fenantrino.

Para el estudio de la cociclación del 3-fenantrino bajo catálisis asimétrica, se siguieron dos procedimientos alternativos, que se diferencian en la preparación del complejo quiral Pd(0)[(R)-BINAP] *in situ*, o como complejo estable con DMAD, preparación que se llevó a cabo con éxito.

Los resultados preliminares obtenidos permiten concluir, por una parte, que la generación del arino se ve dificultada en las condiciones descritas para la cicloadición [2+2+2] asimétrica de arinos (frente a las condiciones estudiadas para la reacción con furano), observándose distintos procesos competitivos entre los que destaca el reordenamiento tia-Fries. Por otra parte, el arino que se genera experimenta reacciones alternativas sin que se observe la esperada cicloadición de dos arinos y un alquino para dar el heliceno esperado, probablemente debido a la importante demanda estérica del intermedio metalacíclico requerido para que este proceso tenga lugar.

CONCLUSIONS

This Final Degree Project focused on the preliminary study of the possible application of the [2+2+2] cocycloaddition reactions of arynes with alkynes, under asymmetric catalysis, to the enantioselective synthesis of chiral HPAs, proposing as a specific objective the study of the cycloaddition of an asymmetric polycyclic aryne, 3,4-

didehydrophenanthrene (3-phenanthryne) with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) to access a functionalized heptahelicene.

The synthesis of 3-(trimethylsilyl)-4-phenanthrenyl triflate was carried out efficiently through a synthetic route that improves on the previously described one, both in the fewest number of steps and in the overall yield. The key step involved the reaction of an aryne, 1-naphthyne, with furan, to access 4-phenanthrol, a known compound but with limited commercial availability.

The study of the reaction of 3-(trimethylsilyl)-4-phenanthrenyl triflate with cesium fluoride in the presence of furan led to obtaining the corresponding adduct in practically quantitative yield, which confirms the effectiveness of this triflate as a precursor of 3-phenanthryne.

To study the cocyclization of 3-phenanthryne under asymmetric catalysis, two alternative procedures were followed, which differ in the preparation of the chiral Pd(0)[(R)-BINAP] complex in situ, or as a stable complex with DMAD, preparation that was carried out successfully.

The preliminary results obtained allow us to conclude, on the one hand, that the generation of the aryne is hindered in the conditions described for the asymmetric [2+2+2] cycloaddition of arynes (compared to the conditions studied for the reaction with furan), observing different competitive processes among which the Tia-Fries rearrangement stands out. On the other hand, the aryne that is generated undergoes alternative reactions without observing the expected cycloaddition of two arynes and an alkyne to give the expected helicene, probably due to the important steric demand of the metallacyclic intermediate required for this process to take place.

6. ANEXOS

