



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTAD DE QUÍMICA  
Departamento de Química Orgánica y Unidad Asociada al C.S.I.C.

**APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN [2+2+2] DE  
ARINOS CATALIZADAS POR PALADIO:  
I. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PENTAHÉLICOS  
II. SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS RELACIONADOS CON LOS  
[N]FENILENOS**



**Jorge Caeiro Rodríguez**

Santiago de Compostela, Noviembre 2005

**APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN [2+2+2] DE  
ARINOS CATALIZADAS POR PALADIO:  
I. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PENTAHÉLICOS  
II. SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS RELACIONADOS CON LOS  
[N]FENILENOS**



**APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE CICLOADICIÓN [2+2+2] DE  
ARINOS CATALIZADAS POR PALADIO:  
I. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PENTAHÉLICOS  
II. SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS RELACIONADOS CON LOS  
[N]FENILENOS**

Memoria

que para optar al grado de Doctor en Química Orgánica por la  
Universidad de Santiago de Compostela, presenta

**Jorge Caeiro Rodríguez**  
Santiago de Compostela, Noviembre 2005



D. ENRIQUE GUITIÁN RIVERA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA, Y  
DÑA. MARÍA DOLORES PÉREZ MEIRÁS, PROFESORA TITULAR DEL  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DE LA UNIVERSIDAD DE  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

**INFORMAN:** Que la memoria adjunta titulada “**Aplicaciones de las reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio: I. Síntesis enantioselectiva de pentahelicenos; II. Síntesis de sistemas policíclicos relacionados con los [N]fenilenos**”, que para optar al título de Doctor en Química presenta D. Jorge Caeiro Rodríguez, ha sido realizada bajo su dirección, en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y Unidad Asociada al CSIC, y considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 12 de Septiembre de 2005.

Fdo.: Enrique Guitián Rivera

Fdo.: María Dolores Pérez Meirás



## Agradecimientos

Estos cinco últimos años, dedicados a la realización de la presente *Tesis Doctoral*, me han servido no sólo para crecer profesionalmente sino también a nivel personal. Por ello, me gustaría agradecer a los directores de este trabajo, el Prof. Enrique Guitián y la Prof. Dolores Pérez, la oportunidad que me han dado de poder realizar esta tesis doctoral y por el apoyo para conseguir llevarla a buen puerto. Me gustaría también agradecer al Prof. Agustín Cobas la realización de los cálculos computacionales, los cuales le han proporcionado un enfoque interesante a este trabajo.

Mi agradecimiento con mucho cariño a mis compañeros de laboratorio (Diego, Bea, Carmen, Iago y Esther) y de departamento, por vuestra ayuda y por las experiencias vividas durante este tiempo. ¡Gracias por todo!

Quiero dar las gracias también a las unidades de Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas, Difracción de Rayos X y Espectroscopía IR-Raman del CACTUS (Centro de Apoyo Científico e Tecnológico da Universidade de Santiago de Compostela), por todos los experimentos realizados. En especial a Ramón, Mencha, Esteban, Bruno y Antonio, por su amabilidad y por la inmensa paciencia en sus explicaciones. Sabed que he aprendido mucho con vosotros.

Me gustaría dar las gracias a los grupos del Prof. R. A. J. Janssen de la Eindhoven University of Technology (Holanda) y del Prof. J. C. Carretero de la Universidad Autónoma de Madrid (España), por lo bien que me acogieron y por todo lo que he aprendido. Quiero agradecerle muy especialmente a Alicia el haber hecho más fácil mi estancia en Eindhoven. Nunca lo olvidaré.

Doy las gracias a la Dra. Cristina Minguillón de la Universitat de Barcelona por habernos proporcionado la columna quirral OL-86, sin duda una gran herramienta.

Durante estos años la FJI-Precarios ha conseguido que las autoridades mejorasen la situación de los jóvenes investigadores. Me gustaría por tanto agradecerle su trabajo. Recordad que sólo se pierde la lucha que se abandona.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia su cariño y apoyo durante este tiempo, y a todos aquellos que de una u otra forma han contribuido a que este sueño se haya hecho realidad.



## **Financiación**

La financiación de este trabajo ha provenído de la Dirección General de Universidades del Ministerio de Educación y Ciencia (proyectos BQU2000-0464 y CTQ2004-05752) y de la Xunta de Galicia (PGIDT01PX120902PN).

La beca que Jorge Caeiro Rodríguez ha disfrutado durante el tiempo de realización de esta *Tesis Doctoral* ha sido financiada a través del programa FPI (Formación de Personal Investigador) de la Dirección General de Universidades del Ministerio de Educación y Ciencia (MEC), referencia FP2000-5319.



*Ós meus pais, Manuel e M<sup>a</sup> del Carmen*



## Abreviaturas y acrónimos

En esta tesis doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en “*Guidelines for authors*” de la American Chemical Society (*J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 26A). También se han empleado las indicadas a continuación:

ac	Acuoso
ap	Aparentemente
aprox.	Aproximadamente
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOP	2-(difenilfosfino)-2'-(benciloxi)-1,1'-binaftilo
BPPM	1- <i>terc</i> -butoxicarbonil-4-difenilfosfino-2-(difenilfosfinometil) pirrolidina
BTMSA	Bis(trimetilsilil)acetileno
c	Cuadruplete
cat	Catalítico
ccf	Cromatografía en capa fina
CHIRAPHOS	2,3-Bis(difenilfosfino)butano
cod	Ciclooctadienilo
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
dba	<i>trans,trans</i> -dibencilidenacetona
dcha.	Derecha
dpe	1,2-Bis(diciclohexilfosfino)etano
dd	Doble doblete
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIOP	2,3- <i>o</i> -isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
DMAD	Acetilendicarboxilato de dimetilo
DTBAD	Acetilendicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
E	Electrófilo
EM	Espectro de masas
equiv	Equivalente
FVP	Flash vacuum pyrolysis (Pirólisis a alto vacío)
GAE	Grupo atractor de electrones
GIAO	Gauge invariant atomic orbitals
hept	Heptaplete
Hex	<i>n</i> -Hexilo
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano
HPAs	Hidrocarburos policíclicos aromáticos
IE	Impacto electrónico
IQ	Ionización química

izq.	Izquierda
Me-DUPHOS	1,2-Bis(2,5-dimetilfosforano)benceno
MOP	2-(difenilfosfino)-2'-(metoxi)-1,1'-binaftilo
pág.	Página
p.f.	Punto de fusión
Py	Piridina
q	Quintuplete
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete o tiempo
t.a.	Temperatura ambiente
TAPA	Ácido 2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminox)propiónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TfO	Trifluorometanosulfonato (triflato)
TMSA	Trimetilsililacetileno
Tol-BINAP	2,2'-bis(ditolilfosfino)-1,1'-binaftilo

## Índice

<b>Prólogo</b> .....	1
<b>Capítulo 1</b>	
<b>Química de arinos</b> .....	5
1.1. Estructura del bencino .....	7
1.2. Métodos de generación.....	8
1.3. Reactividad del bencino .....	11
1.3.1. Adición de nucleófilos.....	11
1.3.2. Cicloadiciones.....	13
1.3.2.1. Adiciones 1,3-dipolares .....	13
1.3.2.2. Cicloadiciones [4+2].....	14
1.3.2.3. Cicloadiciones [2+2].....	15
1.3.2.4. Cicloadiciones [2+2+2].....	16
1.4. Química organometálica de arinos .....	17
1.4.1. Complejos de arino con metales de los primeros grupos de transición .....	18
1.4.2. Complejos de arino con metales de transición de los grupos 8 y 10 .....	21
1.4.3. Reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos catalizadas por metales de transición .....	24
1.4.3.1. Cicloadiciones [2+2+2] catalizadas por metal.....	24
1.4.3.2. Ciclotrimerizaciones [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio.....	28
1.4.3.3. Coci-loadiciones [2+2+2] de arinos con alquinos catalizadas por paladio ..	32
1.4.3.3.1. Coci-loadiciones [2+2+2] de arinos con DMAD .....	32
1.4.3.3.2. Coci-loadiciones [2+2+2] de arinos con otros alquinos .....	35
1.4.3.3.3. Otras cicloadiciones de arinos catalizadas por metales de transición.....	38
<b>Capítulo 2</b>	
<b>Síntesis enantioselectiva de [5]helicenos</b> .....	41
2.1. Antecedentes.....	43
2.1.1. Estructura, propiedades y aplicaciones de los helicenos .....	43
2.1.2. Síntesis de helicenos .....	47
2.2. Objetivos.....	59

2.3. Trabajo realizado .....	61
2.3.1 Estudio de las reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por paladio de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos .....	62
2.3.1.1. Síntesis del precursor del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno .....	63
2.3.1.2. Reacción de ciclotrimerización de 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno .....	65
2.3.1.3. Reacción de cocicloadición de 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD .....	67
2.3.1.4. Síntesis del precursor del 7-isopropoxi-1,2-dideshidronaftaleno .....	71
2.3.1.5. Reacciones de cocicloadición de los 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos <b>140</b> y <b>155</b> con ésteres derivados del ácido acetilendicarboxílico .....	73
2.3.3. Estudio de una variante parcialmente intramolecular .....	75
2.3.4. Estudio de síntesis enantioselectiva de pentahelicenos sustituidos .....	81
2.3.4.1. Estudio de la barrera de racemización del pentaheliceno <b>153a</b> .....	87
2.3.4.2 Estudio de la estructura de la especie catalítica responsable de la estereoselectividad .....	93
2.3.4.3 Estudio de la influencia de otros factores .....	103
2.4. Conclusiones .....	107
2.5. Sección experimental .....	109

### Capítulo 3

<b>Síntesis de sistemas policíclicos relacionados con los [N]fenilenos</b> .....	119
3.1 Antecedentes .....	121
3.1.1 Estructura, propiedades y aplicaciones de los [N]fenilenos .....	121
3.1.2 Síntesis de [N]fenilenos .....	128
3.1.3 Reactividad de [N]fenilenos .....	135
3.2. Objetivos .....	143
3.3. Trabajo realizado .....	145
3.3.1 Antecedentes y planteamiento del trabajo .....	145
3.3.2 Estructura de los compuestos <b>247</b> y <b>250</b> . Estudios teóricos .....	148
3.3.3 Aproximación a la síntesis del compuesto <b>247</b> .....	156
3.3.3.1 Intento de síntesis del triflato <b>249</b> .....	158
3.3.4 Aproximación a la síntesis de los compuestos <b>250a,b</b> .....	162

3.3.4.1 Intento de síntesis del triflato <b>252b</b> .....	163
3.3.4.2 Síntesis del triflato <b>252a</b> .....	167
3.3.4.3 Ciclotrimerización catalizada por paladio del triflato <b>252a</b> .....	172
3.4. Conclusiones.....	177
3.5. Sección experimental.....	179
<b>Anexo I:</b> Espectros de RMN .....	185
<b>Anexo II:</b> Difracción de rayos X .....	235
<b>Anexo III:</b> Cálculos teóricos.....	269



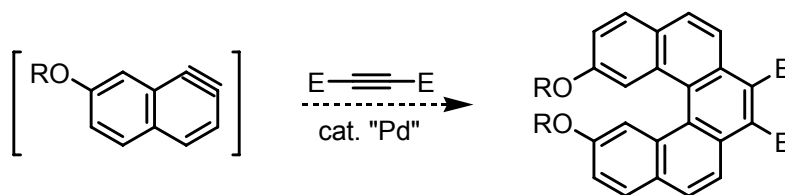
## Prólogo

Los helicenos y los [*N*]fenilenos son dos importantes familias de hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs), o poliarenos, que debido a sus características son de potencial interés en el fascinante campo de los nuevos materiales. Sin embargo, la falta de métodos de síntesis que permitan prepararlos en cantidades apreciables, dificulta el estudio de sus propiedades y limita sus aplicaciones.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una interesante metodología sintética que, basada en las reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos catalizadas por complejos de paladio (0), ha permitido la preparación de una gran variedad de hidrocarburos policíclicos aromáticos con diferente funcionalización.

Enmarcado en esta línea de investigación se encuentra el presente trabajo de tesis doctoral, cuyo principal objetivo está encaminado a profundizar en el estudio de este tipo de reacciones y al desarrollo de nuevas aproximaciones sintéticas hacia los dos importantes sistemas policíclicos arriba mencionados. Por consiguiente, este trabajo se ha centrado en dos aspectos diferentes:

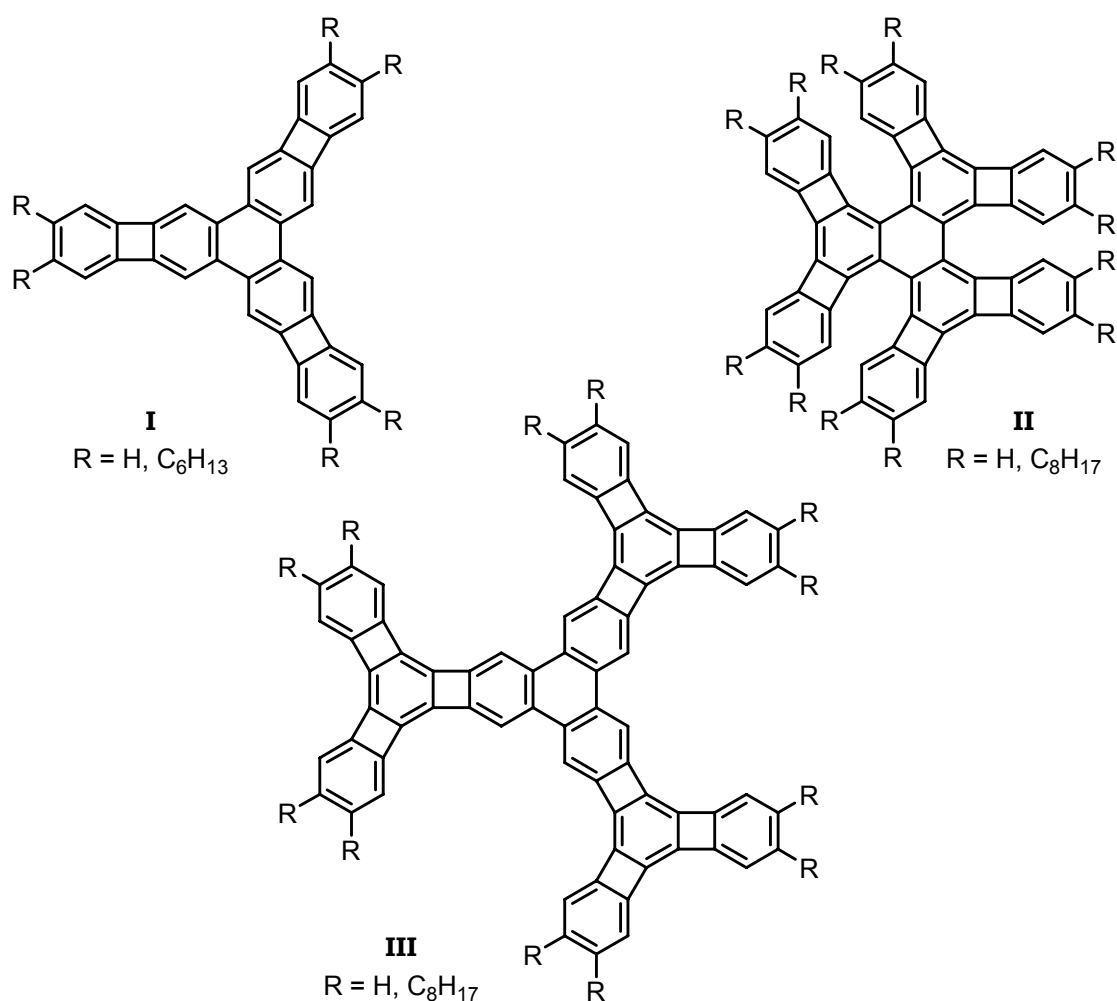
Por una parte, se describirán los resultados más destacados obtenidos en el estudio de la primera variante asimétrica de las reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio. El trabajo se ha centrado en la síntesis de [5]helicenos funcionalizados mediante la cocicloadición de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos con alquinos (esquema P.1).



**Esquema P.1:** Planteamiento para la síntesis de [5]helicenos funcionalizados.

Por otra parte, basándonos en nuestra experiencia en las reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de arinos catalizadas por complejos de paladio, se comentará la síntesis de nuevos sistemas policíclicos con simetría  $C_3$  en los que tres unidades de [*N*]fenileno se encuentren condensados a un anillo bencénico central, topología que posiblemente proporcionaría a estos compuestos unas propiedades físicas y químicas

peculiares, que los harían muy interesantes en el campo de los nuevos materiales (figura P.1). Por lo tanto, y como continuación del trabajo de investigación publicado recientemente por nuestro grupo en el que se ha descrito la síntesis de **I**, cuya estructura contiene tres unidades de [2]fenileno (bifenileno), se abordará la síntesis de **II** y **III**, los cuales presentan en sus estructuras tres unidades de [3]fenileno angular y [4]fenileno triangular, respectivamente.



**Figura P.1:** Representaciones gráficas de tris([N]fenileno)benzenos.

Para una mejor comprensión de los resultados, la presente memoria de tesis doctoral se ha estructurado de la siguiente forma: en primer lugar, un capítulo introductorio general dedicado a la química de arinos y común a las dos partes objeto de estudio; a continuación, un capítulo en donde se mostrarán los resultados más destacables alcanzados en el estudio de la síntesis enantioselectiva de pentahelicenos; y

finalmente, un capítulo dedicado al trabajo orientado hacia la síntesis de sistemas policíclicos derivados de  $[N]$ fenilenos.

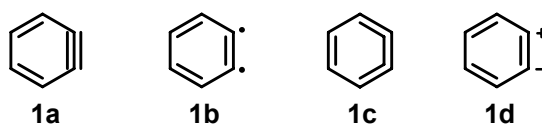


**Capítulo 1**  
**Química de arinos**



## 1.1 Estructura del bencino

Los arinos<sup>1</sup> son intermedios de reacción neutros, que pueden considerarse derivados de sistemas aromáticos por pérdida formal de dos sustituyentes, permaneciendo dos electrones distribuidos entre dos orbitales. El miembro principal de este grupo de compuestos es el *o*-bencino o 1,2-dideshidrobenceno, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1**, figura 1.1), derivado de la pérdida de dos sustituyentes vecinales en el benceno, cuya existencia fue postulada por primera vez en los años 40<sup>2</sup> cuando Wittig explicó el proceso de formación de bifenilo por reacción entre halogenuros de arilo y fenillitio, y confirmada años más tarde con los experimentos de marcaje isotópico de Roberts.<sup>3</sup>



**Figura 1.1:** Representaciones gráficas de la estructura del bencino.

El estudio experimental del bencino, y de los arinos en general, es muy difícil debido a su extrema reactividad y a que poseen tiempos de vida muy cortos. El bencino existe como molécula estable sólo en condiciones criogénicas en matrices de argón o neón, condiciones bajo las cuales ha sido posible registrar su espectro de IR.<sup>4</sup> Se

<sup>1</sup> (a) Huisgen, R.; Sauer, J. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 91. (b) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, 1967. (c) Hoffmann, R. W. en *Chemistry of Acetylenes*; Viehe, H. G., Dekker, M., Eds.; New York, 1969; pág. 1063. (d) Heaney, H. en *Essays in Chemistry*; Bradley, J. N., Gillard, R. D., Hudson, R. F., Eds.; Academic Press: London, 1970. (e) Fields, E. K. en *Organic Reactive Intermediates*; McManus, S. P., Ed.; Academic Press: New York, 1973; Vol. 1, pág. 449. (f) Levin, R. H. en *Organic Reactive Intermediates*; Jones, Jr., Moss, R. A., Eds.; Wiley: New York, 1981; Vol. 2, pág. 1. (g) Grundman, C. *Houben-Weyl, Methoden der organischen chemie*; Thieme Verlag: Stuttgart, 1981; Vol. 5, 2B, pág 615. (h) Reinecke, M. G. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 427. (i) Gilchrist, T. L. en *The Chemistry of Functional Groups, Suppl. C.: The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley: New York, 1983; pág 383. (j) Levin, R. H. en *Organic Reactive Intermediates*; Jones, Jr., Moss, R. A., Eds.; Wiley: New York, 1985; Vol. 3, pág. 1. (k) Hart, H. en *Arynes and Heteroarynes Suppl. C2: The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, 1994; Cap. 18, pág. 1017. (l) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502. (m) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.

<sup>2</sup> Wittig, G. *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696.

<sup>3</sup> Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughnaun, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.

<sup>4</sup> (a) Chapman, G.; Mattes, K.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J.; Calder, G. V.; Orr, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6134. (b) Chapman, O. L.; Chang, C-C.; Kolc, J.; Rosenquist, N. R.; Tomioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6586. (c) Radziszewski, J. G.; Hess, B. A.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52.

dispone también de los espectros de microondas<sup>5</sup> y UV<sup>6</sup> en fase gaseosa, y de un espectro de <sup>13</sup>C-RMN dipolar en estado sólido.<sup>7</sup> Se ha conseguido generar bencino dentro de la cavidad de un hemicarcerando, lo que ha permitido obtener sus espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN en disolución.<sup>8</sup>

Son numerosos los estudios teóricos realizados sobre la estructura del bencino<sup>9</sup> y la mayor parte sugieren la estructura **1a**, con un triple enlace formal como contribución predominante de su estructura, aunque con cierto carácter dirradical **1b**. Estudios experimentales recientes sugieren que el bencino podría tener cierto carácter cumulénico, representado por la estructura **1c**, aunque los datos teóricos no indican una contribución significativa de esta forma resonante.<sup>7,9h</sup>

Cálculos teóricos de los orbitales frontera del bencino, del 2-butino y del 2-butino distorsionado, muestran que el LUMO del bencino presenta unos valores de energía sensiblemente inferiores a los del 2-butino, mientras que los del HOMO son del mismo orden, lo que confiere al bencino un marcado carácter electrófilo.<sup>10</sup>

## 1.2 Métodos de generación

Los arinos, debido a su extrema reactividad, han de ser generados *in situ*. En el esquema 1.1 están representados los métodos más comúnmente empleados para su generación:

---

<sup>5</sup> Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Rodler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1296.

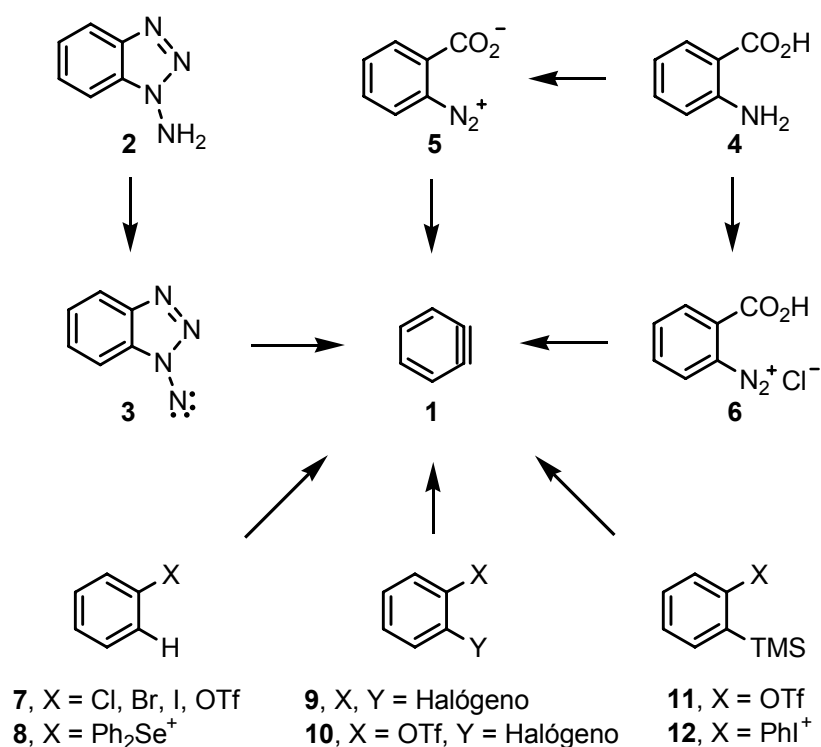
<sup>6</sup> Berry, R. S.; Spokes, G. N.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3570.

<sup>7</sup> Oerndt, A. M.; Faccelli, J. C.; Radziszewski, J. C.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Michi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 846.

<sup>8</sup> Warmuth, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1347.

<sup>9</sup> (a) Maurin, P.; Ibrahim-Ouali, M.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2003**, *637*, 91. (b) Price, J. M.; Nizzi, K. E.; Campbell, J. L.; Kenttämäa, H. I.; Seierstad, M.; Cramer, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 131. (c) Nelson, E. D.; Artau, A.; Price, J. M.; Tichy, S. E.; Jing, L.; Kenttämäa, H. I. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10155. (d) Clark, A. E.; Davidson, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10691. (e) Taskinen, E. *Struct. Chem.* **2000**, *11*, 293. (f) Cioslowski, J.; Piskorz, P.; Moncrieff, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1695. (g) Beno, B. R.; Sheu, C.; Houk, K. N.; Warmuth, R.; Cram, D. *J. Chem. Commun.* **1998**, 301. (h) Haijun, J.; Scheleyer, Paul v. R.; Beno, B. R.; Houk, K. N.; Kendall, N.; Warmuth, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *37*, 2761. (i) Cramer, C. J. Nash, J. J.; Squires, R. R. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *277*, 311. (j) Lindth, R.; Lee, T. J.; Behrnardsson, A.; Persson, B. J.; Karlstroin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7186. (k) Kraka, E.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4929. (l) Hinchliffe, A.; Soscún Machado, H. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1994**, *313*, 265. (m) Liu, R.; Zhou, X.; Pulay, P. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8336. (n) Scheiner, A. C.; Schaefer, H. F. III; Liu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3118.

<sup>10</sup> Rondan, N. G.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; Bowne, A. T.; Levin, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237.



**Esquema 1.1:** Métodos generales de generación de arinos.

La oxidación del 1-aminobenzotriazol (**2**), conduce al nitreno **3** cuya descomposición, incluso a baja temperatura, da lugar al bencino (**1**).<sup>11</sup> Los principales inconvenientes de este método radican en la dificultad de preparación de precursores sustituidos y en la presencia en el medio de reacción de un oxidante relativamente fuerte, como el tetraacetato de plomo.

La diazotación del ácido antránico **4** mediante nitritos orgánicos, tales como el nitrito de isoamilo, conduce a la formación del 2-carboxilato de benzenodiazonio **5**. Esta sal se descompone en disolventes orgánicos a temperaturas superiores a 50 °C, con pérdida de dióxido de carbono y nitrógeno, para generar bencino. La sal de diazonio se puede formar en el propio medio de reacción,<sup>12</sup> o bien puede ser aislada previamente, en forma de sal interna **5**<sup>13</sup> o de su hidrocloreuro **6**.<sup>14</sup> Sin embargo, el manejo de estas sales

<sup>11</sup> (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Sec. (C)* **1969**, 742. (b) Birkett, M. A.; Knight, D. W.; Giles, R. G.; Mitchell, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2301.

<sup>12</sup> Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3089.

<sup>13</sup> Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 12.

<sup>14</sup> (a) Cava, M. P.; Mitchell, M. J. en *Selected Experiments in Organic Chemistry*; Benjamin: New York, 1966; pág. 93. (b) Hart, H.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4269.

presenta ciertos riesgos, pues en ausencia de disolventes pueden descomponerse de forma explosiva.

El tratamiento de compuestos monohalogenados **7** con una base fuerte<sup>15</sup> provoca la abstracción del hidrógeno en *orto* al halógeno, generando un carbanión que evoluciona dando lugar a la formación del bencino. Ejemplos clásicos son aquellos en los que el clorobenceno o el bromobenceno se tratan con una base fuerte como NaNH<sub>2</sub>/*t*-BuOK<sup>16</sup> a baja temperatura o a temperatura ambiente. Este procedimiento presenta el inconveniente de la presencia en el medio de reacción de una base fuerte que puede actuar como nucleófilo frente al bencino. Una solución a este problema es el uso de bases voluminosas como el LDA<sup>17</sup> o LTMP.<sup>18</sup>

Este método de generación es aplicable también a triflatos de arilo,<sup>19</sup> que presentan las ventajas de ser fácilmente preparados a partir de los correspondientes fenoles y de la excelente aptitud del triflato como grupo saliente. Una alternativa descrita recientemente consiste en el tratamiento de sales de triarilselenio **8** con fenillitio.<sup>20</sup>

Otra posibilidad se basa en el tratamiento de *o*-dihalogenobencenos **9** con metales como Li o Mg,<sup>21</sup> o bien bases como *n*-BuLi,<sup>22</sup> en donde se produce un intercambio halógeno-metal seguido de eliminación para generar bencino. Una

---

<sup>15</sup> Caubère, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317.

<sup>16</sup> (a) Wotiz, J. H.; Huba, F. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 595. (b) Biehl, E. R.; Nieh, E.; Hsu, K. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3595. (c) Biehl, E. R.; Patrizi, R.; Reeves, P. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3252. (d) Caubère, P. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 301. (e) Bachelet, J-P.; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 234.

<sup>17</sup> (a) Dodsworth, D. J.; Calcagno, M-P.; Ehrmann, E. U.; Devadas, B.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2120. (b) Jung, M. E.; Lowen, G. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5319. (c) Wickham, P. P.; Reuter, K. H.; Senayake, D.; Guo, H.; Zalesky, M.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7521. (d) Reuter, K. H.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4722.

<sup>18</sup> (a) Fleming, I.; Mah, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 964. (b) Shepard, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3371.

<sup>19</sup> Wickham, P. P.; Hazen, K. H.; Guo, H.; Jones, G.; Reuter, K. H.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.

<sup>20</sup> (a) Kataoka, T.; Watanabe, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2153. (b) Watanabe, S.; Yamamoto, K.; Itagaki, Y.; Iwamura, T.; Iwama, T.; Kataoka, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 855.

<sup>21</sup> (a) Wittig, G.; *Org. Synth.* **1959**, *39*, 75. (b) Ghosh, T.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3555. (c) Du, C-J. F.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4311. (d) Bosold, F.; Zulauf, P.; Marsch, M.; Harms, K.; Lohrenz, J.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1455.

<sup>22</sup> (a) Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2217. (b) Wittig, G.; Reichel, B. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2851. (c) Hart, H.; Lai, C-Y.; Nwokogu, G. C.; Shamouilian, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5203. (d) Hart, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 27.

modificación de este procedimiento consiste en la utilización de un *o*-haloariltriflato **10** como precursor del arino.<sup>23</sup>

Finalmente, un método de generación de arinos poco explotado hasta fechas recientes, consiste en el tratamiento de triflatos de *o*-trimetilsililarilo **11**<sup>24</sup> o sales de *o*-trimetilsilyodonio **12**<sup>25</sup> con una fuente de ion fluoruro, lo que conduce al ataque de éste sobre el silicio y posterior eliminación del grupo saliente situado en posición *orto*, generándose el bencino en condiciones muy suaves (generalmente a 0 °C o a temperatura ambiente) y en ausencia de bases fuertes.

### 1.3 Reactividad del bencino

El bencino, y en general los arinos, muestran muchas de las propiedades que cabría esperar para un acetileno extraordinariamente reactivo y con marcado carácter electrófilo.<sup>1b,26</sup>

#### 1.3.1 Adición de nucleófilos

El ataque de un nucleófilo sobre un arino conduce a la formación de un carbanión arílico **13**, que puede evolucionar captando un protón para dar lugar a **14**, o bien reaccionando con un electrófilo, dando lugar a **15** (esquema 1.2).<sup>27</sup>

<sup>23</sup> Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735.

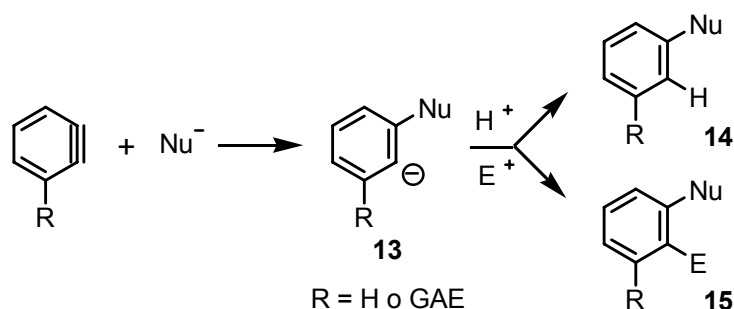
<sup>24</sup> Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.

<sup>25</sup> (a) Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *50*, 11674. (b) Kitamura, T.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6611.

<sup>1</sup> (b) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, 1967.

<sup>26</sup> Heaney, H. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81.

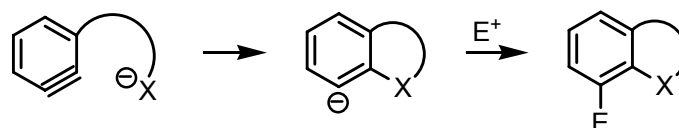
<sup>27</sup> (a) Haberfield, P.; Seif, L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1508. (b) Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1962**, *95*, 2729. (c) Meyers, A. I.; Pausegrau, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4935. (d) Meyers, A. I.; Pausegrau, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2941. (e) Biehl, E. R.; Khanapure, S. P. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 275. (f) Vinod, T. K.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5461. (g) Bhawal, B. M.; Khanapure, S. P.; Zhang, H.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2846. (h) Desmukh, A. R.; Biehl, E. R. *Heterocycles* **1992**, *34*, 99. (i) Desmukh, A. R.; Zhang, H.; Tran, L.; Biehl, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2485.



**Esquema 1.2:** Esquema general de adición nucleófila sobre arinos.

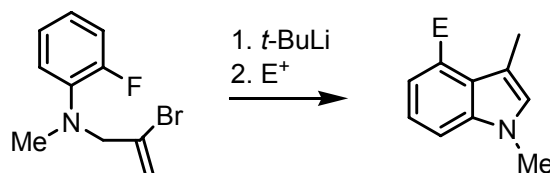
Los arinos pueden reaccionar con gran variedad de nucleófilos (alcoholes, aminas, tioles, carbaniones, etc.) siendo el proceso más favorable con nucleófilos blandos. En arinos sustituidos, cuando la posición contigua al triple enlace está sustituida con un grupo atractor de carga (GAE), la adición transcurre de forma altamente regioselectiva para dar lugar al carbanión en la posición *orto* con respecto al GAE.

Cuando el nucleófilo y el bencino se encuentran en la misma molécula (esquema 1.3), puede tener lugar el ataque nucleófilo intramolecular, lo que da lugar a sistemas bicíclicos.<sup>27e</sup>



**Esquema 1.3:** Esquema general de adición nucleófila intramolecular sobre arinos.

A continuación, se muestra un ejemplo de aplicación del ataque nucleófilo intramolecular a un arino y el posterior atrapado del anión resultante con distintos electrófilos en la preparación de indoles funcionalizados.<sup>28</sup>



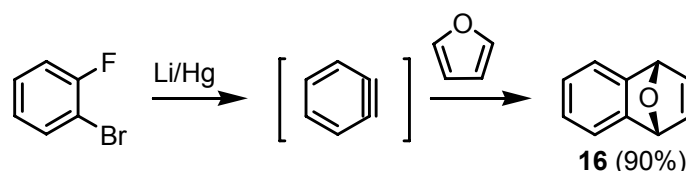
**Esquema 1.4:** Aplicación de la adición nucleófila intramolecular sobre arinos a la síntesis de indoles funcionalizados.

<sup>27</sup> (e) Biehl, E. R.; Khanapure, S. P. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 275.

<sup>28</sup> Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Fernández, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1049.

### 1.3.2 Cicloadiciones

La primera cicloadición de arinos descrita en la bibliografía fue observada en 1955 por Wittig, al descubrir que el *o*-bencino sufría una reacción tipo Diels-Alder con furano, obteniéndose el cicloaducto **16** con un 90% de rendimiento (esquema 1.5).<sup>29</sup>

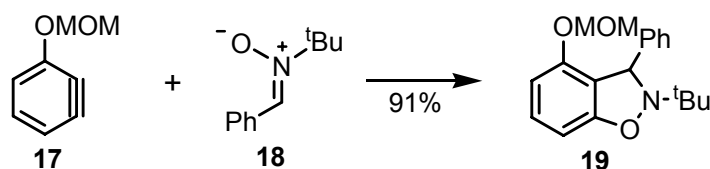


**Esquema 1.5:** Primera cicloadición del bencino descrita en la bibliografía.

Desde entonces, las reacciones de cicloadición han tenido un lugar destacado dentro de la química de arinos, desarrollándose en las diferentes variantes que se comentan a continuación.

#### 1.3.2.1 Adiciones 1,3-dipolares

El bencino puede experimentar reacciones 1,3-dipolares con compuestos tales como nitronas,<sup>30</sup> *N*-óxidos heterocíclicos,<sup>31</sup> azidas,<sup>32</sup> etc. Por ejemplo, la reacción del arino **17** con la nitrona **18** conduce a la formación de **19** con un 91% de rendimiento (esquema 1.6).<sup>33</sup> Cabe destacar la elevada regioselectividad de la reacción.



**Esquema 1.6:** Ejemplo de cicloadición de arinos con nitronas.

<sup>29</sup> Wittig, G.; Pohmer, L. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 348.

<sup>30</sup> Black, D. St. C.; Crozier, R. F.; Davis, V. C. *Synthesis* **1975**, 205.

<sup>31</sup> (a) Freeman, J. P.; Grabiak, R. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2531. (b) Latham, D. W. S.; Meth-Cohn, O.; Suschitzly, H.; Herbert, J. A. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 470.

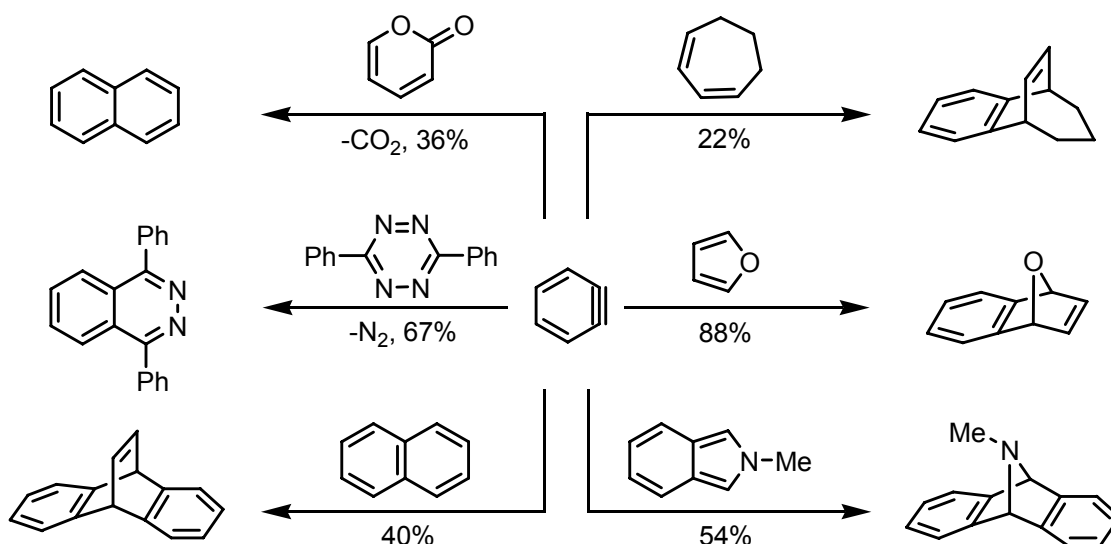
<sup>32</sup> Huisgen, R.; Knorr, R. *Naturwissenschaften* **1962**, *48*, 716.

<sup>33</sup> Matsumoto, T.; Sohma, T.; Hatazaki, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 843.

### 1.3.2.2 Cicloadiciones [4+2]

Los arinos se comportan como dienófilos muy reactivos en reacciones de Diels-Alder. Para que tenga lugar una reacción concertada entre el bencino y el dieno, se requiere un estado de transición en el que se solapen los orbitales del triple enlace formal del bencino y los lóbulos terminales del sistema  $\pi$  del dieno. La interacción más favorable se producirá generalmente entre el LUMO del bencino y el HOMO del dieno.

En concreto, la reacción de Diels-Alder es una de las más importantes en la química de arinos, pudiendo producirse con un amplio rango de dienos. Por ejemplo, el bencino reacciona con dienos contenidos en anillos de cinco miembros, como furanos<sup>34</sup> e isoindoles,<sup>35</sup> de seis miembros, como tetrazinas,<sup>36</sup> derivados bencénicos<sup>37</sup> o pironas,<sup>38</sup> e incluso dienos contenidos en anillos de orden superior, como el 1,3-cicloheptadieno<sup>39</sup> (esquema 1.7). De forma similar reacciona con un gran número de dienos acíclicos.



Esquema 1.7: Algunos ejemplos de reacciones de Diels-Alder.

<sup>34</sup> (a) Wittig, G.; Pohmer, L. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 348. (b) Wittig, G.; Ludwig, R. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 40. (c) Müller, E.; Röscheisen, G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1106.

<sup>35</sup> Wittig, G.; Knauss, E.; Niethammer, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *630*, 10.

<sup>36</sup> Sauer, J.; Heinrichs, G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4979.

<sup>37</sup> Miller, R. G.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1798.

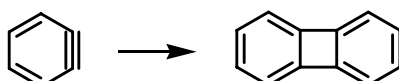
<sup>38</sup> Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5375.

<sup>39</sup> Lombardo, L.; Wege, D. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3945.

Las cicloadiciones [4+2] del bencino, tanto en sus variantes inter- como intramoleculares, han sido explotadas con éxito por nuestro grupo de investigación en la síntesis de productos naturales.<sup>40</sup>

### 1.3.2.3 Cicloadiciones [2+2]

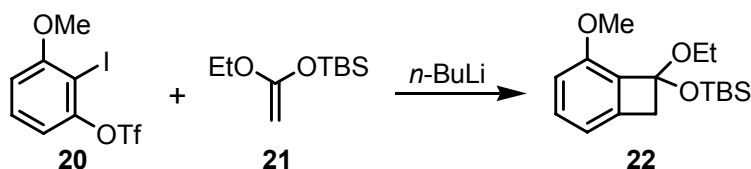
El ejemplo más común de un proceso que formalmente supone una cicloadición [2+2] del bencino es su dimerización para dar bifenileno (esquema 1.8).<sup>41</sup>



**Esquema 1.8:** Síntesis de bifenileno mediante cicloadición [2+2] de bencino.

Una cicloadición concertada [ $\pi 2s + \pi 2s$ ] es un proceso prohibido de acuerdo con las reglas de Woodward y Hoffmann, por lo que las reacciones de este tipo deben implicar varias etapas. Se suelen proponer mecanismos iónicos, aunque no debe descartarse un mecanismo radicalario, especialmente en las reacciones de dimerización.<sup>42</sup>

El bencino reacciona con diversidad de olefinas activadas para dar lugar a benzociclobutanos.<sup>43</sup> Así, la reacción de **21** con el 3-metoxibencino, generado a partir del triflato **20**, conduce de forma regioselectiva al benzociclobutano **22** (esquema 1.9).<sup>44</sup>



**Esquema 1.9:** Síntesis de un benzociclobutano mediante cicloadición [2+2] entre un arino y un alqueno.

<sup>40</sup> Véanse, por ejemplo: (a) Atanes, N.; Castedo, L.; Guitián, E.; Saá, C.; Saá, J. M.; Suau, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2984. (b) Cobas, A.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6765. (c) Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5911. (d) González, C.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6318. (e) Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3028.

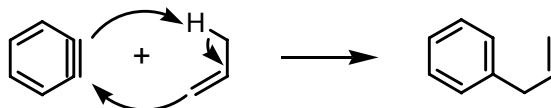
<sup>41</sup> Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549.

<sup>42</sup> (a) Jones, M.; Levin, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6411. (b) Gassman, P. G.; Benecke, H. P. *Tetrahedron* **1969**, 1089.

<sup>43</sup> (a) Stevens, R. V.; Bissachi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393. (b) Wasserman, H. H.; Solodar, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4002. (c) Meier, M. S.; Wang, G.; Haddon, R. C.; Brock, C. P.; Lloyd, M. A.; Selegue, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2337.

<sup>44</sup> Hosoya, T.; Hamura, T.; Kuriyama, Y.; Miyamoto, M.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2000**, 520.

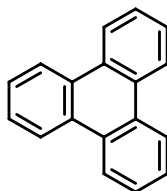
En aquellos casos en los que se genera bencino en presencia de una olefina que posee hidrógenos alílicos, la cicloadición [2+2] suele competir con una reacción érica (esquema 1.10).<sup>45</sup> En este caso la reacción transcurre a través de un estado de transición de seis miembros.



**Esquema 1.10:** Ejemplo de una reacción érica en la que interviene un arino

### 1.3.2.4 Cicloadiciones [2+2+2]

En las reacciones en las que se genera bencino en ausencia de nucleófilos o de dienos adecuados, se observa la formación de cantidades apreciables de bifenileno y, en menor proporción, de trifenileno (figura 1.2).



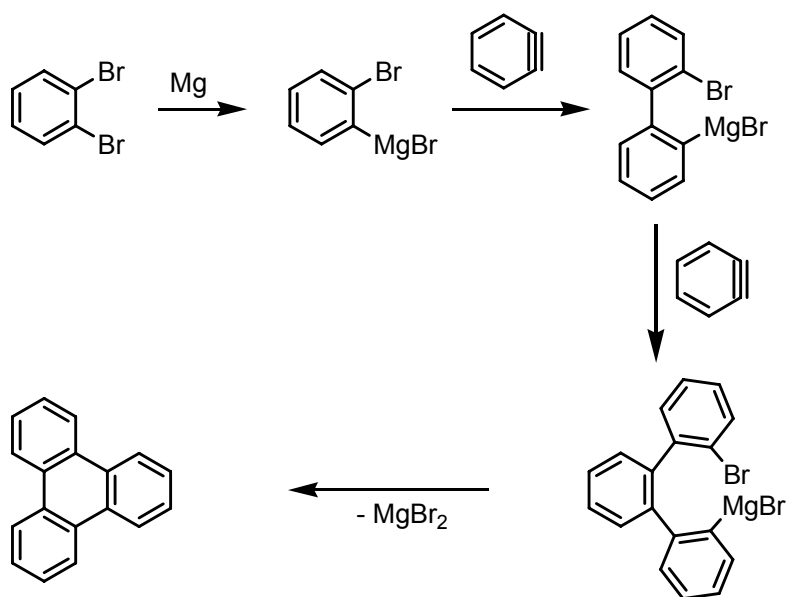
**Figura 1.2:** Estructura del trifenileno.

Una adición concertada [ $\pi 2s + \pi 2s + \pi 2s$ ] de tres moléculas de bencino sería un proceso permitido por las reglas de selección, pero extremadamente improbable desde el punto de vista entrópico. Los mayores rendimientos de trifenileno, entre 15-20%, se obtienen cuando el bencino se genera a partir de haloarenos u *o*-dihaloarenos en presencia de bases organolíticas u organomagnésicas, y en este caso se ha postulado un mecanismo por etapas que implica la formación de bifenilos y terfenilos metalados como intermedios (esquema 1.11).<sup>46</sup>

---

<sup>45</sup> Crews, P.; Beard, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *78*, 522.

<sup>46</sup> Bartle, K. D.; Heaney, H.; Jones, D. W.; Lees, P. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3289.



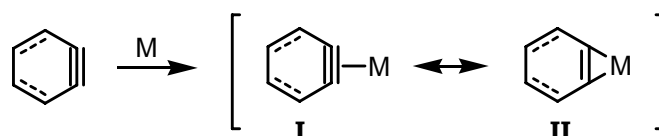
**Esquema 1.11:** Mecanismo por etapas postulado para la formación de trifenileno a partir de benceno.

#### 1.4 Química organometálica de arinos

En Química Orgánica es bien conocido que muchos intermedios de vida corta pueden estabilizarse por complejación con metales de transición, y particularmente para el caso de los arinos la complejación del triple enlace provoca una distorsión de la linealidad que se aprovecha para liberar parte de su tensión. En las últimas décadas, se han descrito un buen número de complejos de bencino y de cicloalquinos de tamaño medio con diversos fragmentos metálicos.<sup>47</sup> La coordinación del bencino al núcleo metálico se puede representar mediante dos formas de resonancia extremas, **I**, que representa un complejo  $\pi$ , y **II**, un metalaciclopropeno con dos enlaces  $\sigma$  carbono-metal (esquema 1.12). En función del metal, de los ligandos y de las características de los anillos bencínicos o cicloalquínicos, una u otra forma resonante puede describir mejor la

<sup>47</sup> (a) Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1047. (b) Bennett, M. A. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1695. (c) Bennett, M. A.; Schwemlein, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1296. (d) Buchwald, S. L.; Broene, R. D. *Transition Metal Alkyne Complexes: Zirconium-Benzyne Complexes in Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G. Eds.; Hegedus, L. H. Ed. Vol.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 12, pág. 771. (e) Bennett, M. A.; Wenger, E. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 1029. (f) Jones, W. M.; Klosin, J. *Transition-Metal Complexes of Arynes, Strained Cyclic Alkynes and Strained Cyclic Cumulenes in Advances in Organometallic Chemistry*; Stones, F. G. A.; West, R. Eds.; Academic Press: San Diego, 1998; Vol. 42, pág. 740.

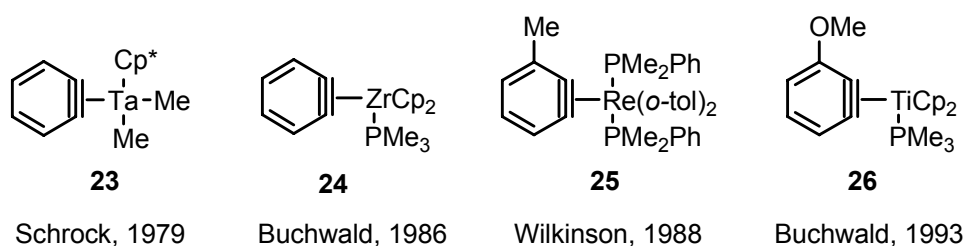
estructura y la química de estos complejos. En general, se considera que la contribución de la forma resonante **II** aumenta para complejos de los metales de los primeros grupos de transición (por ejemplo, Zr), mientras que para los de los últimos grupos (por ejemplo, Ni) predomina la forma **I**.



**Esquema 1.12:** Complejos organometálicos de arinos y cicloalquinos.

### 1.4.1 Complejos de arino con metales de los primeros grupos de transición

En muchas reacciones organometálicas se ha postulado la formación de complejos arino-metal como intermedios, en base a las estructuras de los productos de reacción obtenidos. Esta hipótesis mecanística recibió fuerte apoyo en 1979 con el aislamiento del complejo **23** por Schrock y colaboradores, y su caracterización estructural por difracción de rayos X.<sup>48</sup> Desde entonces, se han descrito muchos complejos de arinos con metales de los primeros grupos de transición, incluyendo complejos de Ti, Zr, Nb, Mo, W, Re, V e incluso elementos de la familia de los actínidos, como U y Th.<sup>49</sup>

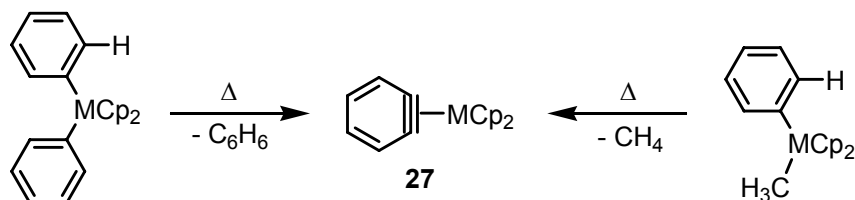


**Figura 1.3:** Algunos ejemplos representativos de complejos de arinos con metales de los primeros grupos de transición que han sido caracterizados por estudios de difracción de rayos X.

<sup>48</sup> McLain, S. J.; Schrock, R. R.; Sharp, P. R.; Churchill, M. R.; Youngs, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 263.

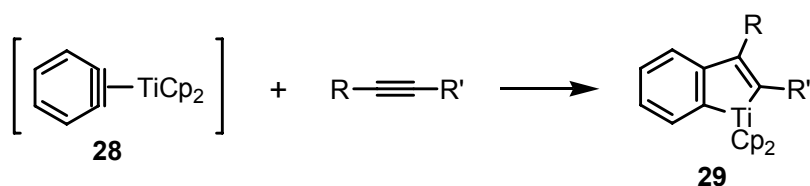
<sup>49</sup> (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. L.; Huffmann, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411. (b) Arnold, J.; Wilkinson, G.; Hussain, B.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 704. (c) Cámpora, J.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 4182.

El procedimiento más habitual para la preparación de los complejos del tipo **27** con metales de los primeros grupos de transición, es la eliminación térmica de benceno o metano desde complejos de difenilo o arilmetilo, respectivamente (esquema 1.13).<sup>47f</sup>



**Esquema 1.13:** Procedimientos habituales para la preparación de complejos de arino con metales de transición tempranos.

Los primeros estudios de reactividad de tales complejos, especialmente los de arino-titanoceno **28**, mostraron que reaccionan con especies tales como alquinos, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> o selenio para generar titanaciclos.<sup>47c</sup> Particularmente interesante es la inserción de alquinos para formar los titanaciclopentadienos **29** (esquema 1.14). Esta reacción tiene lugar con buen rendimiento con alquinos, tanto pobres como ricos en electrones.<sup>49c,50</sup>



**Esquema 1.14:** Ejemplo de reactividad de los complejos arino-titanio.

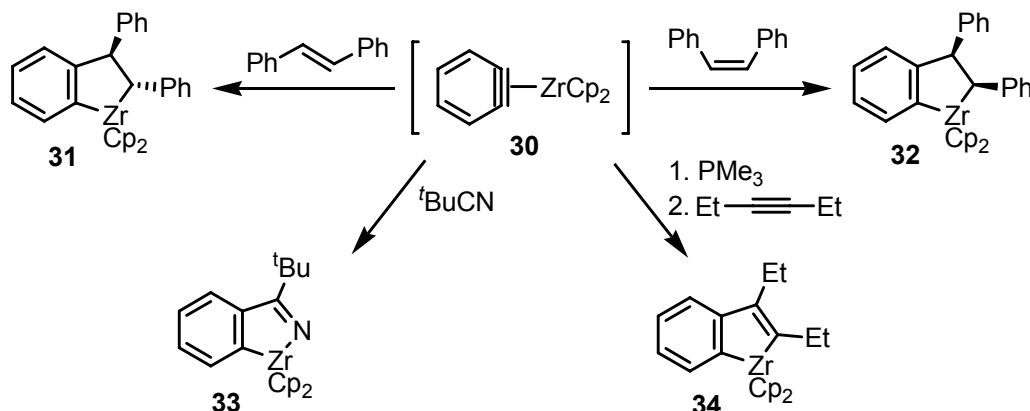
Sin embargo, los complejos de esta familia más usados desde el punto de vista sintético son los de circonio. El trabajo pionero de Erker,<sup>51</sup> y más tarde los exhaustivos estudios de Buchwald,<sup>49a,b</sup> han demostrado que el complejo bencino-circonio **30** puede insertar una amplia variedad de especies insaturadas para generar los correspondientes circonaciclos (esquema 1.15). La inserción de olefinas sustituidas, como el estilbena, es estereoespecífica, y así el *trans*-estilbena reacciona con **30** para dar el metalaciclo **31**,

<sup>47</sup> (c) Bennett, M. A; Schwemlein, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1296. (f) Jones, W. M.; Klosin, J. *Transition-Metal Complexes of Arynes, Strained Cyclic Alkynes and Strained Cyclic Cumulenes* en *Advances in Organometallic Chemistry*; Stones, F. G. A.; West, R. Eds.; Academic Press: San Diego, 1998; Vol. 42, pág. 740.

<sup>50</sup> (a) Masai, H.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 750. (b) Véase además Rausch, M. D.; Mintz, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *190*, 65.

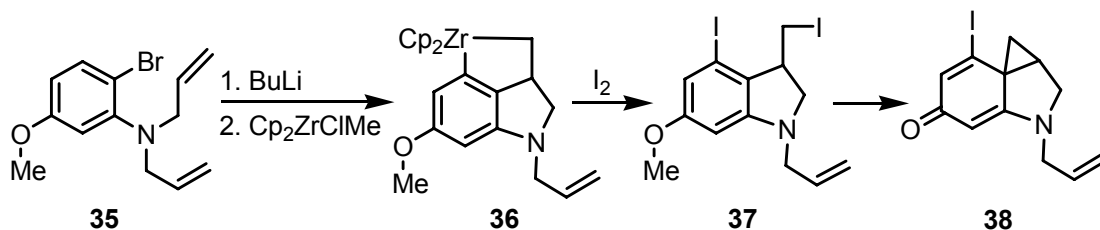
<sup>51</sup> (a) Erker, G.; Kropp, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *101*, 3659. (b) Kropp, K.; Erker, G. *Organometallics* **1982**, *1*, 1246.

mientras que *cis*-estilbeno da **32**.<sup>51b</sup> La reacción con *t*-BuCN tiene lugar con alta regioselectividad para generar el metalacido **33**, el cual puede ser hidrolizado a la correspondiente cetona.<sup>52</sup> La inserción de alquinos, como el 3-hexino, en **30**<sup>53</sup> o en **24** conduce a la formación de **34**.<sup>49a</sup>



Esquema 1.15: Ejemplos de reactividad de los complejos arino-circonoceno.

Los complejos arino-circonio han encontrado aplicación en síntesis orgánica. Por ejemplo, el tratamiento de la dialilamina **35** con BuLi y cloruro de metilcirconoceno forma un complejo arino-circonio, que por inserción intramolecular de la olefina conduce al metalacido **36**. La reacción de este metalacido con yodo da el compuesto **37**, el cual se puede transformar rápidamente en **38**, un análogo del farmacóforo del agente antitumoral CC-1065 (esquema 1.16).<sup>54</sup>



Esquema 1.16: Aplicación sintética de los complejos arino-circonio.

<sup>51</sup> (b) Kropp, K.; Erker, G. *Organometallics* **1982**, *1*, 1246.

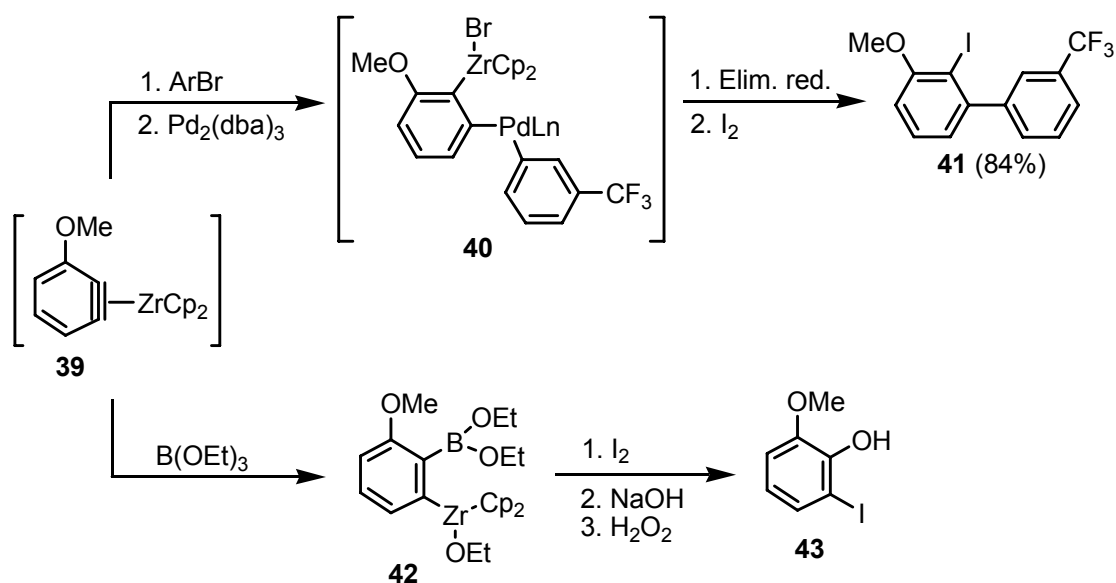
<sup>52</sup> (a) Buchwald, S. L.; Sayers, A.; Watson, B.T.; Dewan, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3245. (b) Buchwald, S.L.; Watson, B. T.; Lum, R. T.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7137.

<sup>53</sup> Buchwald, S. L.; Fang, Q. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2793.

<sup>49</sup> (a) Buchwald, S. L.; Watson, B. L.; Huffmann, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7411.

<sup>54</sup> Tidwell, J. H.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6380.

Los complejos arino-circonoceno pueden participar en procesos de transmetalación, lo que abre el camino a un amplio espectro de operaciones sintéticas tales como la oxidación, la halogenación o el acoplamiento cruzado. De este modo, la transmetalación del complejo **39** con el complejo de paladio generado a partir de Pd(0) y *m*-bromo(trifluorometil)benceno proporciona regioselectivamente el complejo bimetalico **40**, el cual tras eliminación reductora y yodación proporciona **41** (esquema 1.17).<sup>55</sup> Alternativamente, el tratamiento de **39** con B(OEt)<sub>3</sub> genera el complejo **42**, y su yodación y oxidación da lugar a la formación del compuesto **43**.<sup>56</sup>



Esquema 1.17: Ejemplos de transmetalación de los complejos arino-circonio.

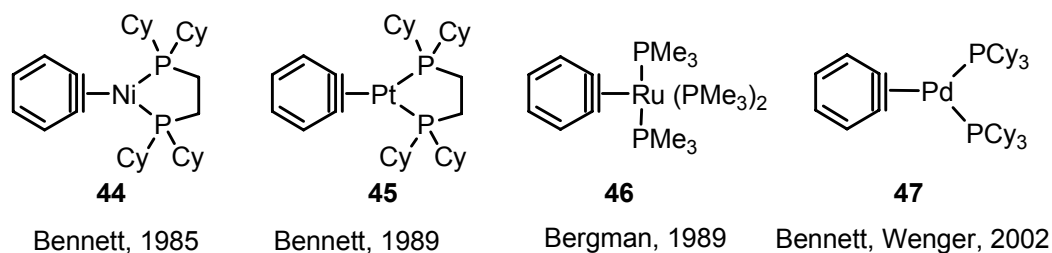
#### 1.4.2 Complejos de arino con metales de transición de los grupos 8 y 10

La evolución de la química de los complejos de arinos con metales de transición de los grupos 8 y 10 se debe, principalmente, a los esfuerzos de Bennett y colaboradores,<sup>47b,c</sup> y avanza paralelamente al estudio sobre los complejos con metales de los primeros grupos de transición, descrito en el apartado anterior.

<sup>55</sup> Frid, M.; Pérez, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9469.

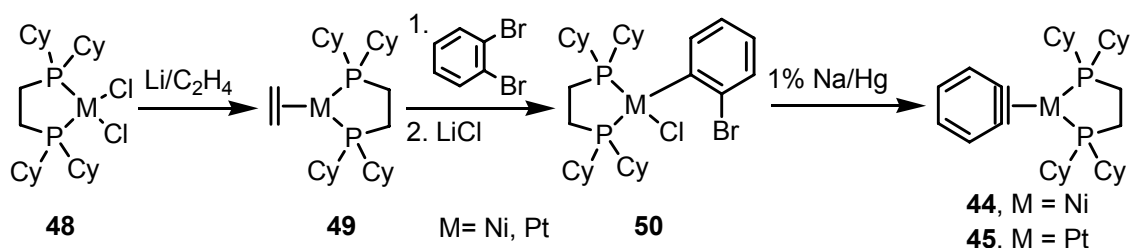
<sup>56</sup> de Rege, F. M. G.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4291.

<sup>47</sup> (b) Bennett, M. A. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1695. (c) Bennett, M. A.; Schwemlein, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1296.



**Figura 1.4:** Algunos ejemplos representativos de complejos de arinos con metales de transición de los grupos 8 y 10 que han sido caracterizados por estudios de difracción de rayos X.<sup>47b,c,57</sup>

Los complejos de rutenio han sido preparados por termólisis de forma análoga a los complejos de los metales de los primeros grupos de transición.<sup>57b</sup> Sin embargo, este procedimiento no es aplicable a complejos de níquel, platino y paladio, que sufren más fácilmente la eliminación reductora que la  $\beta$ -eliminación. Los complejos **44** y **45** han sido preparados por reducción con amalgama de sodio de los correspondientes complejos- $\sigma$  **50** (esquema 1.18).<sup>47b,c,57a</sup>

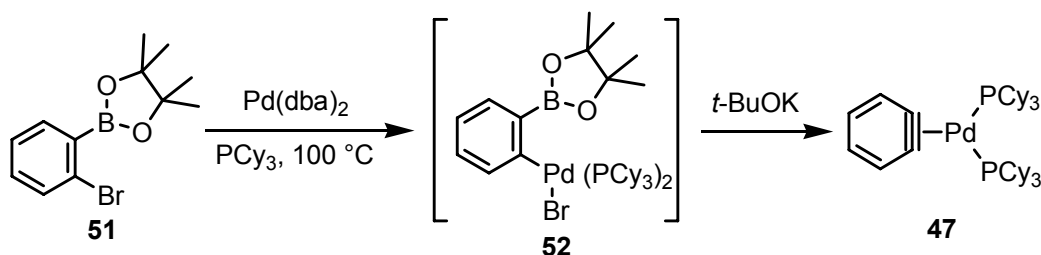


**Esquema 1.18:** Procedimiento habitual para la preparación de complejos de arino con Ni o Pt.

Un procedimiento más sofisticado, basado en una reacción de Suzuki intramolecular, ha permitido recientemente la preparación del complejo **47**. El intermedio clave **52** se genera por adición oxidante de **51** a paladio(0), y el tratamiento con base promueve una reacción de tipo Suzuki intramolecular para dar lugar a **47** (esquema 1.19).<sup>57c</sup> El mismo procedimiento es aplicable a la síntesis de complejos bencino-níquel con una variedad de ligandos ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{PCy}_3$ ,  $\text{PEt}_3$ ).<sup>57c</sup>

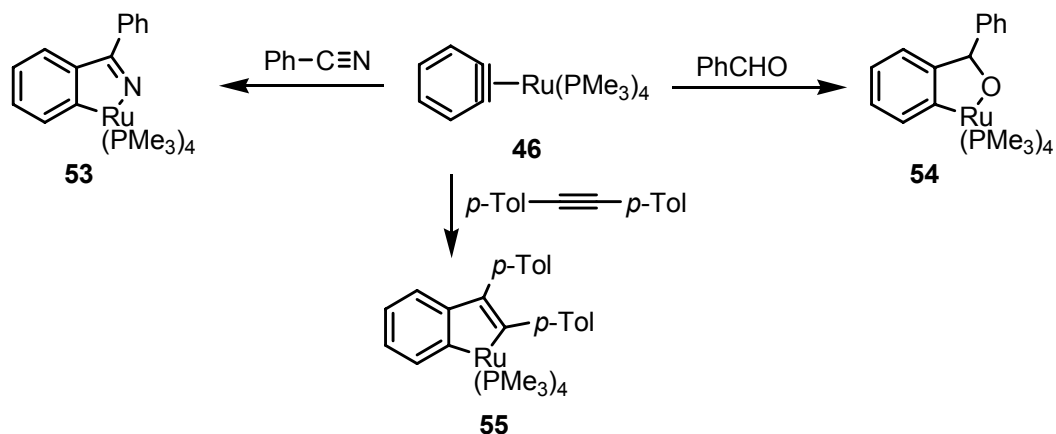
<sup>47</sup> (b) Bennett, M. A. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1695. (c) Bennett, M. A.; Schwemlein, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1296.

<sup>57</sup> (a) Bennett, M. A.; Hambley, T. W.; Roberts, N. K.; Robertson, G. B. *Organometallics* **1985**, *4*, 1992. (b) Hartwig, J. F.; Bergman, R. G.; Andersen, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2717. (c) Retbøl, M.; Edwards, A. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C.; Bennett, M. A.; Wenger, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8348.



**Esquema 1.19:** Método de preparación de complejos arino-metal basado en una reacción de Suzuki intramolecular.

Los complejos de arino con metales de transición de los grupos 8 y 10 son muy reactivos, tanto frente a nucleófilos (aminas, alcoholes, agua) como frente a electrófilos (yodo). Experimentan además reacciones de inserción de CO, alquenos y alquinos, pero mientras el comportamiento de los complejos de rutenio es similar al de los complejos de titanio o circonio, la reactividad de los complejos de níquel es bastante diferente. Por ejemplo, el complejo **46** sufre inserción de una molécula de benzonitrilo, benzaldehído o di(*p*-tolil)acetileno para dar los metalaciclos **53**, **54** y **55**, respectivamente (esquema 1.20). La inserción de una segunda molécula insaturada en esos metalaciclos no ha sido observada.<sup>57b,58</sup>

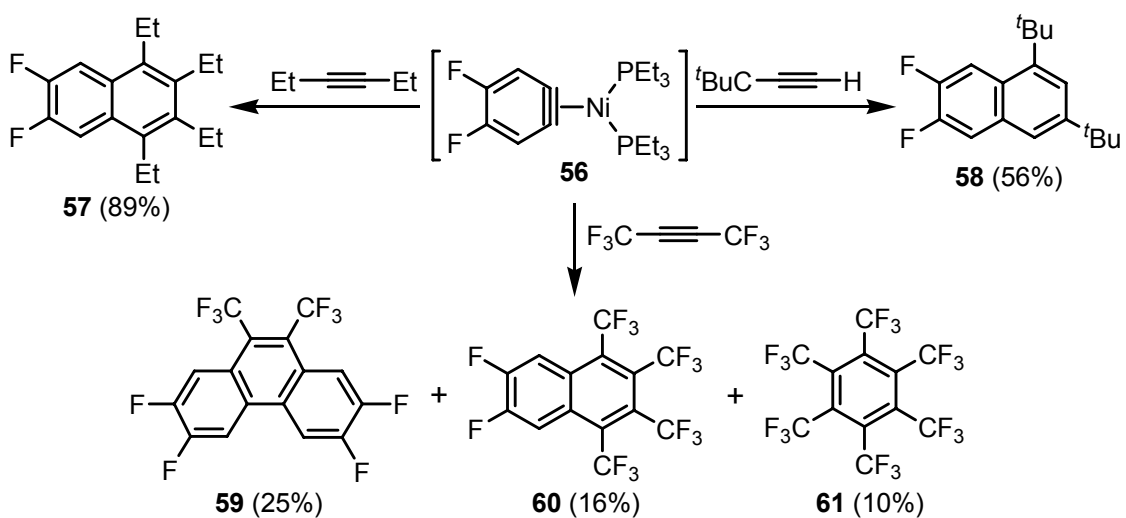


**Esquema 1.20:** Ejemplos de reactividad de un complejo de arino-rutenio.

Sin embargo, los complejos de arino-níquel, estudiados por Bennett, muestran una reactividad diferente, ya que los metalaciclos formados por la inserción de una primera especie insaturada experimentan generalmente una segunda inserción y

<sup>58</sup> Hartwig, J. F.; Bergman, R. G.; Andersen, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3404.

subsiguiente eliminación reductora. Así, el complejo **56** sufre la inserción de dos moléculas de 3-hexino para generar **57** con buen rendimiento, y una doble inserción del alquino asimétrico *t*-butilacetileno para dar el naftaleno **58** con una alta regioselectividad, atribuida a factores estéricos (esquema 1.21). Es interesante la reacción de **56** con el alquino deficiente en electrones hexafluoro-2-butino para dar una mezcla de **59**, **60** y **61**.<sup>59</sup>



**Esquema 1.21:** Ejemplos de reactividad de un complejo arino-níquel.

A pesar de todo el trabajo sobre la química de complejos arino-metal descritos en los apartados anteriores, sólo se han desarrollado aplicaciones sintéticas para algunos complejos de circonio. El principal inconveniente de esta química es el uso de cantidades estequiométricas de los complejos metálicos y, por consiguiente, su pobre economía atómica y alto coste. Hasta finales de la década pasada no se conocía la participación del bencino en reacciones catalizadas por metales de transición.

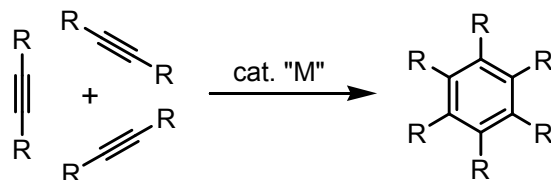
### 1.4.3 Reacciones de cicloadición de arinos catalizadas por metales de transición

#### 1.4.3.1 Cicloadiciones [2+2+2] catalizadas por metal

Es bien conocido que los compuestos con grupos funcionales con enlace triple, alquinos o nitrilos, pueden participar en reacciones de cicloadición catalizadas o

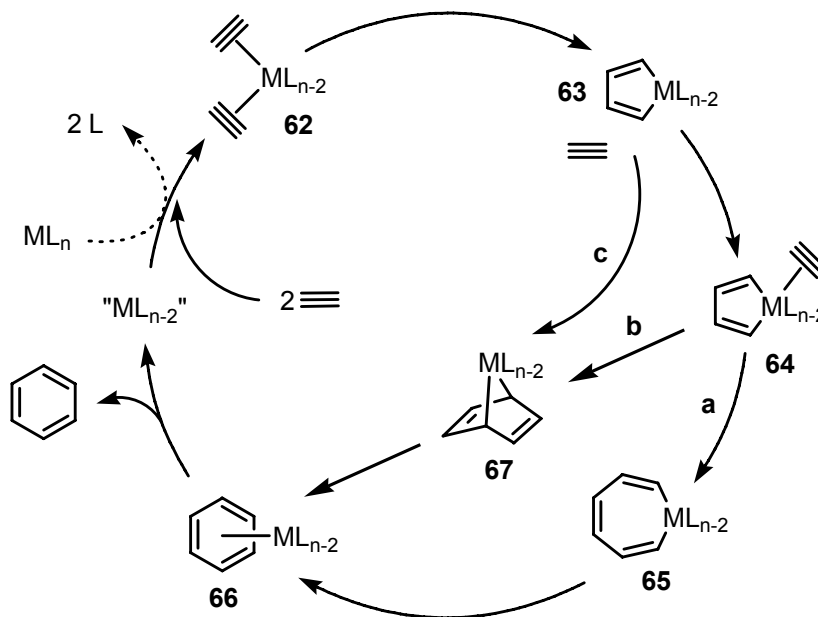
<sup>59</sup> (a) Bennett, M. A.; Wenger, E. *Organometallics* **1995**, *14*, 1267. (b) Bennett, M. A.; Wenger, E. *Organometallics* **1996**, *15*, 5536.

promovidas por metales de transición para formar sistemas carbo- o heterocíclicos.<sup>60</sup> Entre los procesos catalíticos destacan, por su aplicabilidad sintética, las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos catalizadas por complejos metálicos, particularmente Co(I) o Ni(0), para dar derivados bencénicos (esquema 1.22).<sup>60a</sup>



**Esquema 1.22:** Esquema general para la ciclotrimerización de alquinos.

Se trata de una transformación favorable desde el punto de vista entálpico pero muy desfavorable desde el punto de vista entrópico, que no se puede llevar a cabo en ausencia de un metal. El mecanismo, generalmente aceptado para este tipo de reacciones, implica el ciclo catalítico que se propone en el esquema 1.23, referido a la formación del benceno a partir de acetileno.



**Esquema 1.23:** Mecanismo propuesto para la ciclotrimerización de alquinos.

<sup>60</sup> (a) Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539. (b) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081. (c) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49. (d) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901. (e) Grotjahn, D. B. *Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-catalyzed Cyclotrimerization* en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Eds.; Pergamon Press, 1995; Vol. 12, Cap. 7.3, pág. 741.

Inicialmente dos moléculas de alquino se coordinan secuencialmente con el complejo metálico, desplazando a sendas moléculas de ligando para formar el intermedio **62**. A continuación tiene lugar un proceso de acoplamiento oxidante por el que se forma el metalaciclopentadieno **63**,<sup>61</sup> en el que el metal ha experimentado un incremento de dos unidades en su estado de oxidación. En muchos casos estos metalaciclos, en los que el metal se encuentra coordinativamente insaturado, han sido capturados con ligandos adecuados para formar especies aislables que pueden ser caracterizadas estructuralmente. En ausencia de otros ligandos adicionales, el complejo **63** puede coordinarse con una nueva molécula de alquino para formar el compuesto **64**. Este compuesto posee una elevada reactividad pudiendo evolucionar de dos formas distintas: una posibilidad (ruta **a** en el esquema 1.23) consiste en la inserción del alquino en uno de los enlaces metal-carbono, formando el metalacicloheptatrieno **65**. Este intermedio experimenta una eliminación reductora que da lugar al complejo bencénico **66**. La descomplejación de éste, provocada en algunos casos por las nuevas moléculas de alquino, genera benceno libre así como la especie catalítica “ML<sub>n-2</sub>” que se incorpora a un nuevo ciclo catalítico. La otra posibilidad (ruta **b** en el esquema 1.23) se basa en la cicloadición tipo Diels-Alder que experimenta el alquino coordinado al metal en el complejo **64** con el metalaciclopentadieno, generando el biciclo intermedio **67**, que evoluciona de forma análoga a la del compuesto **65**, formando el complejo bencénico **66**.

En algunos casos, las especies intermedias han sido aisladas y caracterizadas. El aislamiento de intermedios de reacción de Co del tipo **64** y **67**,<sup>62</sup> el aislamiento de un complejo de Ir del tipo **67**,<sup>63</sup> y la no detección en ningún caso del complejo **65** en las reacciones de trimerización, proporcionó una valiosa información en el estudio mecanístico del ciclo catalítico y sugiere el predominio de la ruta **b**. Estudios teóricos sobre la trimerización del acetileno catalizada por complejos de Co, apuntan en la

---

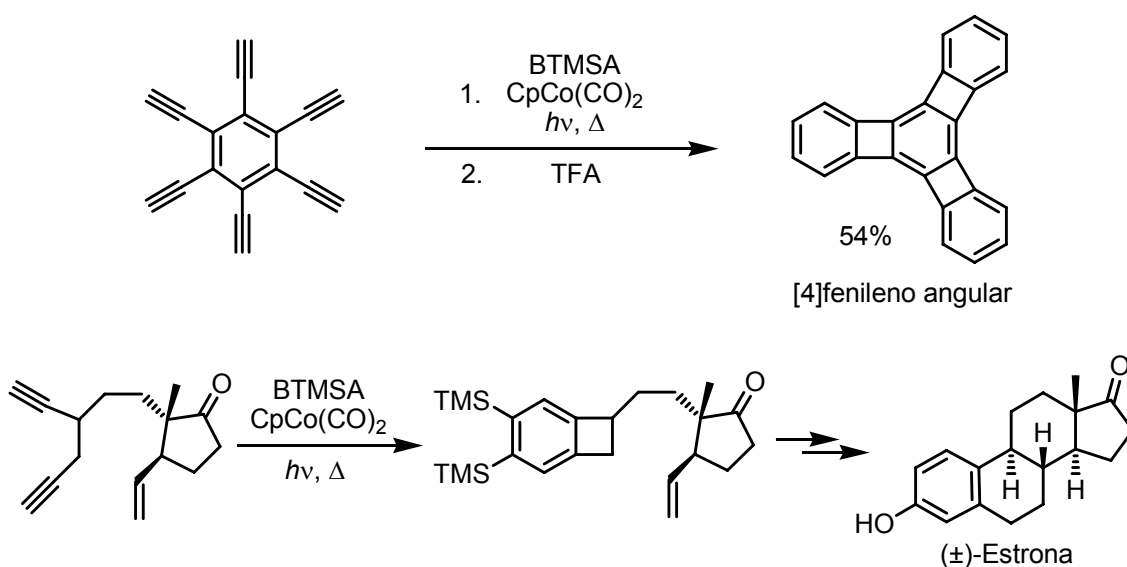
<sup>61</sup> Collman, J. P.; Kang, J. W.; Little, W. F.; Sullivan, M. F. *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 1298.

<sup>62</sup> 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.

<sup>63</sup> Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Eisenstein, O.; Folting, K.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Rauscher, D. J.; Streib, W. E.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5127.

misma dirección,<sup>64</sup> sin embargo, en un trabajo muy reciente, se ha publicado la síntesis de varios iridiocicloheptatrienos del tipo **65**, con lo que no puede descartarse la otra posible ruta mecanística (ruta **a** en el esquema 1.23) del ciclo catalítico.<sup>65</sup>

La reacción, particularmente en sus variantes parcialmente intramoleculares, ha sido explotada con éxito sobre todo por el grupo de Vollhardt, tanto para la síntesis de moléculas de interés teórico, como los [*N*]fenilenos, como para la síntesis de productos naturales. El esquema 1.24 ilustra, a modo de ejemplo, la síntesis del [4]fenileno triangular<sup>66</sup> y la aplicación de esta reacción a la síntesis de la estrona.<sup>67</sup>



**Esquema 1.24:** Aplicaciones sintéticas de la reacción de cicloadición [2+2+2] de alquinos.

También pueden participar en reacciones de cicloadición [2+2+2] con alquinos otras especies insaturadas, como alquenos<sup>68</sup> o nitrilos.<sup>69</sup> Sin embargo, hasta finales de la

<sup>64</sup> Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *99*, 1666.

<sup>65</sup> Álvarez, E.; Gómez, M.; Paneque, M.; Posadas, C. M.; Poveda, M. L.; Rendón, N.; Santos, L. L.; Rojas-Lima, S.; Salazar, V.; Mereiter, K.; Ruiz, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1478.

<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

<sup>67</sup> Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253.

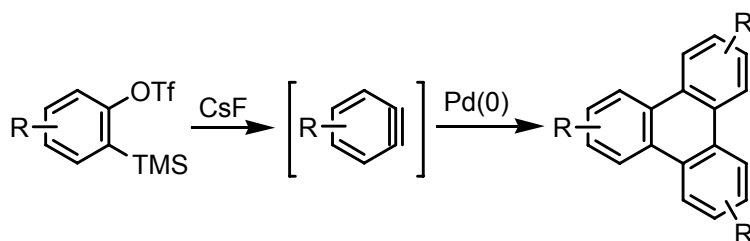
<sup>68</sup> Ver, por ejemplo: Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Grotjahn, D. B.; Lamottke, K.; Schmidt, M.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324.

<sup>69</sup> (a) Bönnemann, H.; Brijoux, W. *Cyclooligomerization of Alkynes en Applied Homogeneous Catalysis with Organometallics Compounds*; Cornills, B.; Herrmann, W. A. Eds.; VCH: Weinheim, 1995; Vol. 2, Cap. 3.3.8, pág. 1102. (e) Bönnemann, H.; Brijoux, W. *Cyclomerization of Alkynes en Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Cap. 2.7, pág. 114. (c) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.

década pasada, no se conocía ningún ejemplo de la participación de arinos en reacciones similares catalizadas por metales de transición.

### 1.4.3.2 Ciclotrimerizaciones [2+2+2] de arinos catalizadas por paladio

En 1998, nuestro grupo de investigación describió la participación del bencino y derivados en reacciones de ciclotrimerización catalizadas por complejos de paladio para obtener trifenilenos (esquema 1.25),<sup>70</sup> reacción que supuso el primer ejemplo de participación de estas especies reactivas de vida corta en un proceso catalizado por metales de transición.



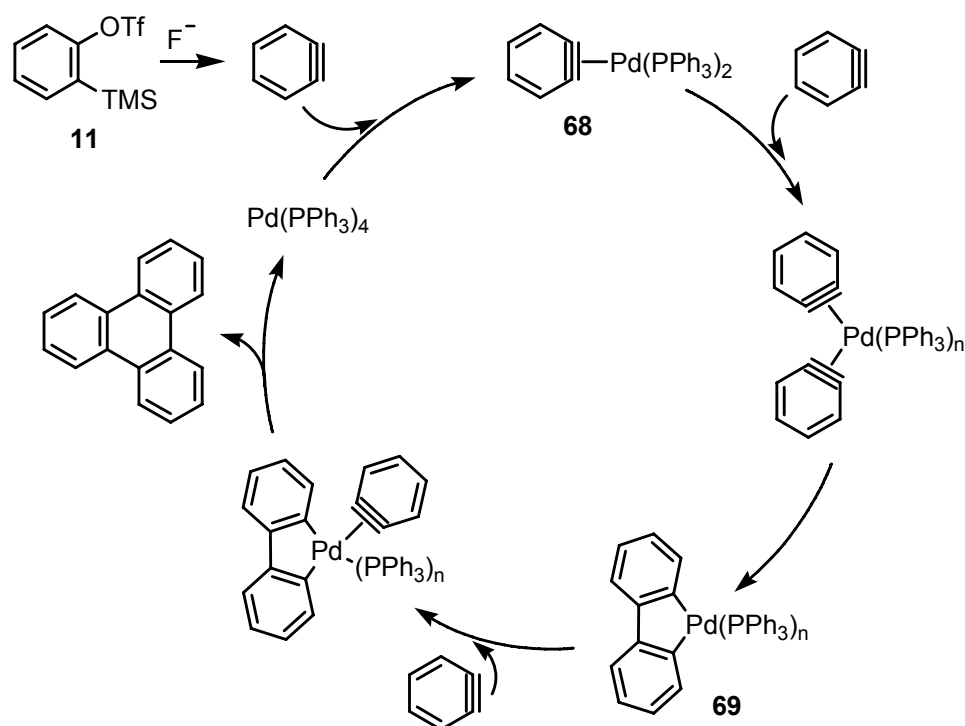
**Esquema 1.25:** Esquema general de la reacción de ciclotrimerización [2+2+2] de arinos catalizada por Pd(0).

Aspectos claves de esta transformación han sido, por una parte, la generación lenta del bencino a partir de un triflato de *o*-trimetilsililarilo por tratamiento con CsF, y el empleo de complejos de Pd(0) nucleófilos, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, en cantidades catalíticas. La reacción transcurre en condiciones suaves, a temperatura ambiente, en CH<sub>3</sub>CN como disolvente, proporcionando los correspondientes trifenilenos con rendimientos buenos o excelentes.

Aunque hasta el momento no se ha establecido de forma inequívoca el mecanismo de esta transformación, todos los datos de los que se dispone apoyan un mecanismo similar al aceptado para la ciclotrimerización de alquinos, que implica la participación del bencino como intermedio (esquema 1.26).

---

<sup>70</sup> Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.



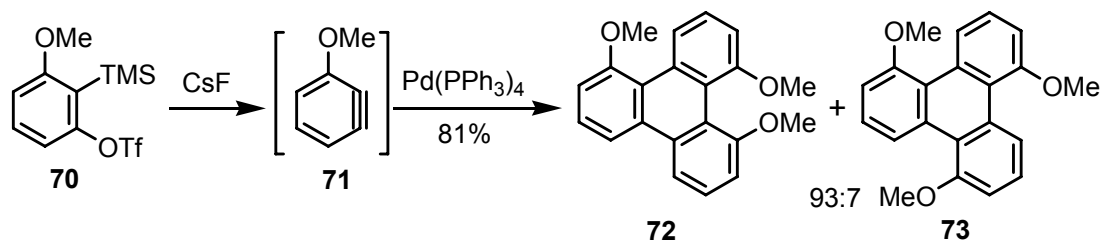
**Esquema 1.26:** Mecanismo propuesto para la ciclotrimerización de arinos catalizada por paladio.

En apoyo de esta propuesta mecanística cabe destacar que en ausencia de la fuente de fluoruro, la reacción de **11** en presencia del catalizador lleva a la recuperación cuantitativa del triflato de partida, lo que excluye un mecanismo iniciado por la adición oxidante del triflato de arilo al paladio. Por otra parte, el complejo de bencino-paladio **68** es un intermedio transitorio inicial razonable en un ciclo catalítico, debido a la bien conocida capacidad de los metales del grupo 10 para coordinar bencino y al conocimiento de los complejos bencino-paladio aislados y caracterizados con otros ligandos, como PCy<sub>3</sub> o dcpe.<sup>57c</sup> Finalmente, se debe mencionar que se conocen metalaciclos similares a **69** con dcpe o dppe como ligando, en lugar de PPh<sub>3</sub>.<sup>57c</sup>

El uso de precursores de arinos asimétricamente sustituidos introduce la cuestión de la regioselectividad, ya que son posibles dos productos de ciclotrimerización. Sin embargo, la ciclotrimerización del arino **71**, generado a partir del triflato de *o*-trimetilsililarilo **70**, transcurre con buen rendimiento y alta regioselectividad, dando

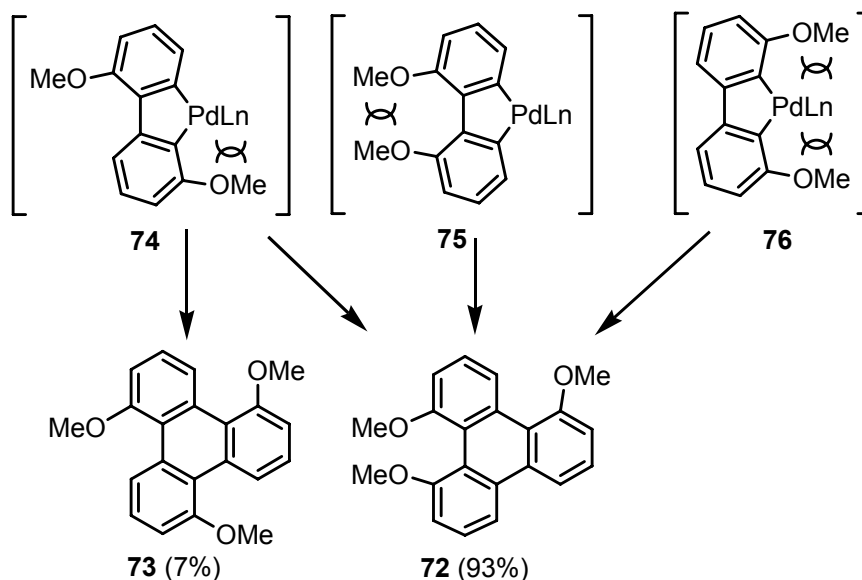
<sup>57</sup> (c) Retbøl, M.; Edwards, A. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C.; Bennett, M. A.; Wenger, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8348.

una mezcla de los regioisómeros **72** y **73** en proporción 93:7, respectivamente (esquema 1.27).



**Esquema 1.27:** Ejemplo de regioselectividad en reacciones de ciclotrimerización [2+2+2] de arinos asimétricamente sustituidos.

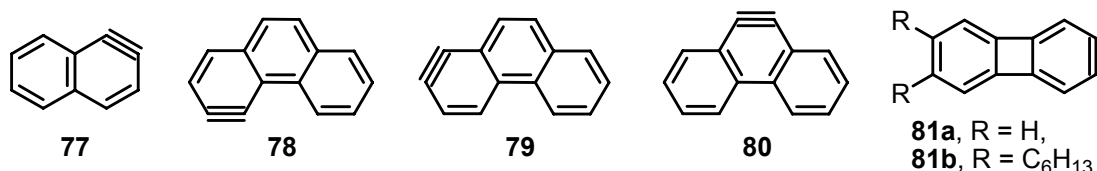
Para una explicación racional de la regioselectividad de la ciclotrimerización de arinos asimétricamente sustituidos es necesario más trabajo experimental y/o cálculos teóricos. Una relación puramente estadística, en donde **72** puede ser generado a partir de **74**, **75** y **76**, y **73** sólo a partir de **74**, no explicaría la gran diferencia obtenida entre los regioisómeros (esquema 1.28). En este caso, y por analogía con las reacciones de ciclotrimerización de alquinos, la formación mayoritaria de **72** se podría explicar por el predominio como intermedio del metalacilo **76**, resultado de la formación de un enlace C-C entre los átomos de carbono con menor impedimento estérico.



**Esquema 1.28:** Regioselectividad en la ciclotrimerización catalizada por paladio del 3-metoxibenceno.

Una limitación del alcance de esta reacción se observó cuando se intentó aplicar al triflato de 6-nitro-2-(trimetilsilil)fenilo.<sup>71</sup> El efecto atractor de electrones excesivamente fuerte del grupo nitro promueve el ataque nucleófilo del ion fluoruro sobre el átomo de azufre del triflato, rompiendo el enlace S-O y expulsando el fenóxido como grupo saliente.

La ciclotrimerización catalizada por paladio no está limitada a arinos monocíclicos. Por el contrario, un campo de aplicación de esta reacción muy interesante es la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs) a partir de precursores de arinos policíclicos. En concreto, se han descrito las reacciones de ciclotrimerización del 1,2-dideshidronaftaleno (**77**),<sup>72</sup> de los derivados del fenantreno **78**,<sup>73</sup> **79** y **80**,<sup>74</sup> y de los 2,3-dideshidrobifenilenos **81a** y **81b**.<sup>75</sup>



**Figura 1.5:** Arinos que conducen a la formación de HPAs mediante cicloadición catalizada por paladio.

Así por ejemplo, la generación del arino simétrico **80**, por tratamiento del triflato **82** con CsF, en presencia de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador, dio lugar al hexabenzotriphenileno **83** con un 68% de rendimiento (esquema 1.29).<sup>72,74</sup> El producto de reacción es un compuesto de interesante estructura no planar, altamente distorsionada, cuya síntesis había sido abordada por otros grupos de investigación con poco éxito. Solamente en dos trabajos se aportaban evidencias del aislamiento de **83** con rendimientos muy bajos (13%<sup>76</sup> y 5%<sup>77</sup>).

<sup>71</sup> Caeiro, J. *Proyecto Fin de Carrera*, Universidad de Santiago de Compostela, 2000.

<sup>72</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555.

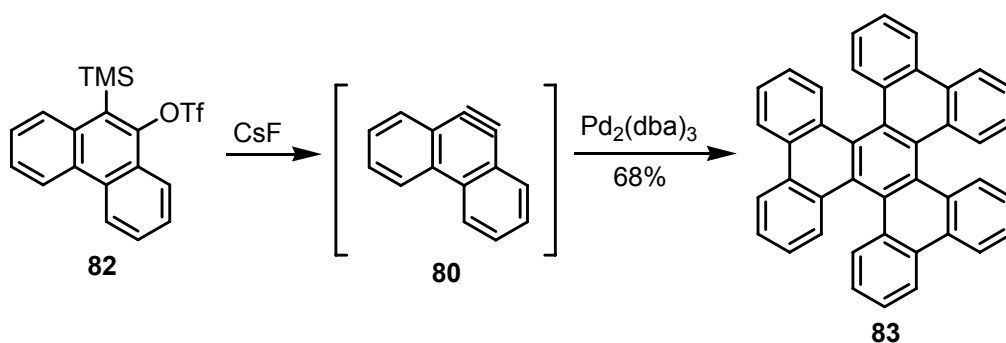
<sup>73</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863.

<sup>74</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1629.

<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.

<sup>76</sup> Hacker, N. P.; McOmie, F. W.; Meunier-Piret, J.; Van Meerssche, M. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1982**, 19.

<sup>77</sup> Barnett, L.; Ho, D. M.; Baldrige, K. K.; Pascal Jr., R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 727.



Esquema 1.29: Síntesis del hexabenzotrifenileno **83**.

Es interesante destacar que el conformero obtenido por este procedimiento corresponde al conformero de simetría  $C_2$ , en contraposición al resultado alcanzado por Pascal que había aislado el conformero más estable  $D_3$  (figura 1.6). Los estudios relacionados con la estabilidad conformacional de **83**, tanto teóricos como experimentales, demuestran que la racemización de los conformeros de simetría  $C_2$  es un proceso rápido, mientras que la conversión en el conformero  $D_3$  presenta una barrera energética mucho mayor, lo que permite el aislamiento del conformero cinético  $C_2$ .

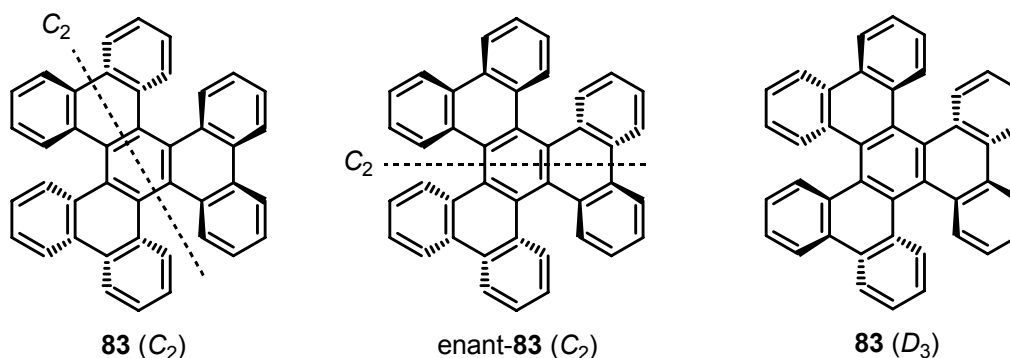


Figura 1.6: Representación de las conformaciones del hexabenzotrifenileno **83**.

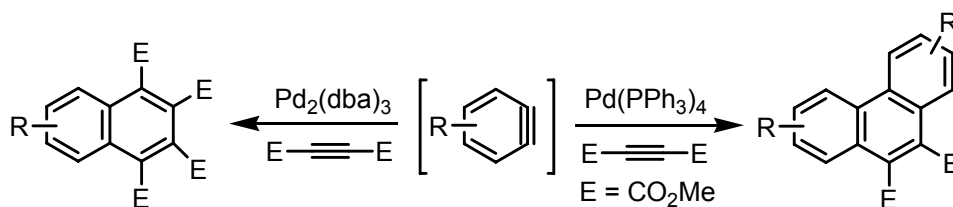
### 1.4.3.3 Coccicloadiciones [2+2+2] de arinos con alquinos catalizadas por paladio

#### 1.4.3.3.1 Coccicloadiciones [2+2+2] de arinos con DMAD

Los alquinos deficientes en electrones y los arinos muestran con frecuencia reactividades similares, en particular cuando actúan como dienófilos en reacciones de cicloadición. La similitud se extiende a las reacciones de cicloadición en las que

participan como ligandos de metales ricos en electrones, como el paladio.<sup>78</sup> Del mismo modo, alquinos pobres en electrones, como el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), pueden participar con el bencino en reacciones de cocicloaddición [2+2+2].

A pesar de que las reacciones de cicloaddición [2+2+2] intermoleculares entre alquinos diferentes son poco quimioselectivas, la cocicloaddición catalizada por paladio de bencino y acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) es extraordinariamente quimioselectiva.<sup>79,80</sup> Así, mientras la utilización de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador conduce mayoritariamente al producto de cocicloaddición de una unidad de alquino con dos de arino, el empleo de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> da lugar al derivado naftalénico (esquema 1.30).



**Esquema 1.30:** Esquema general de las reacciones de cocicloaddición [2+2+2] de arinos con DMAD catalizadas por Pd(0).

Esta elevada quimioselectividad puede explicarse en base a la distinta naturaleza de los ligandos coordinados al paladio en cada complejo, lo que provoca la formación de distintos intermedios de reacción (figura 1.7). Así, cuando se utilizó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, se observó la formación del intermedio **84**,<sup>81</sup> que pudo aislarse y caracterizarse por espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN y espectrometría de masas. Posiblemente la presencia de ligandos fuertemente coordinantes en **84**, como son las fosfinas, evite la coordinación al paladio de una segunda molécula de alquino. Sin embargo, con el uso de un complejo como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, con ligandos coordinantes débiles, se postula la formación de especies poliméricas del tipo **85**,<sup>82</sup> en las cuales se introducen dos alquinos

<sup>78</sup> (a) Maitlis, P. M. *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 489. (b) Maitlis, P. M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 93. (c) Maitlis, P. M.; Espinet, P. *Palladium Complexes Derived from Reactions with Acetylenes in Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Gordon, F.; Stone, A.; Abel, E. W. Eds.; Pergamon Press, 1982; Cap. 38.9, pág. 455.

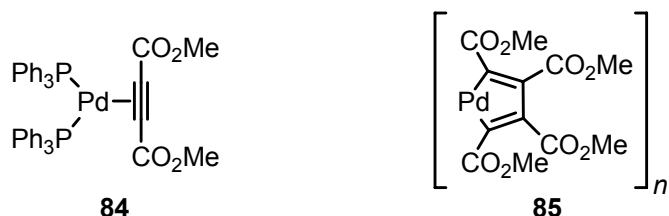
<sup>79</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5827.

<sup>80</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6947.

<sup>81</sup> Complejo ya descrito en: Greaves, E. O.; Lock, C. J. L.; Maitlis, P. M. *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 3879.

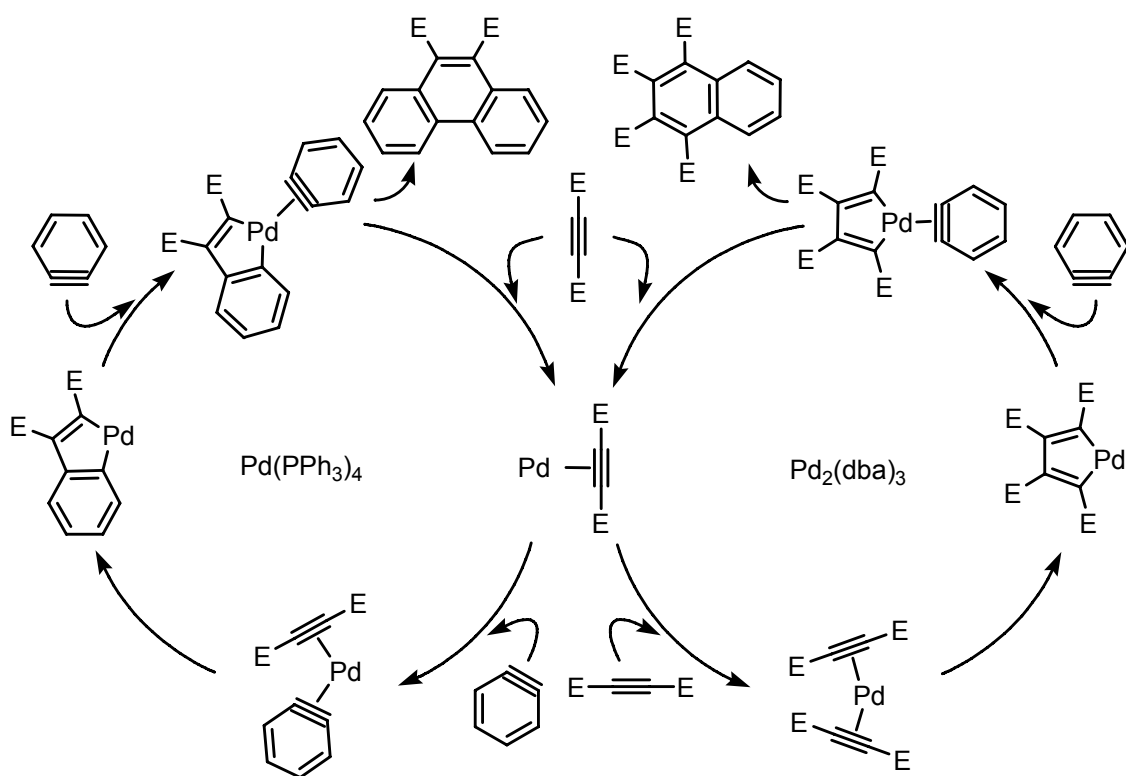
<sup>82</sup> (a) Moseley, K.; Maitlis, P. M. *Chem. Commun.* **1971**, 1604. (b) Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 169.

en la esfera de coordinación del metal, formándose un metalaciclopentadieno que por reacción con una molécula de bencino daría lugar a un naftaleno.



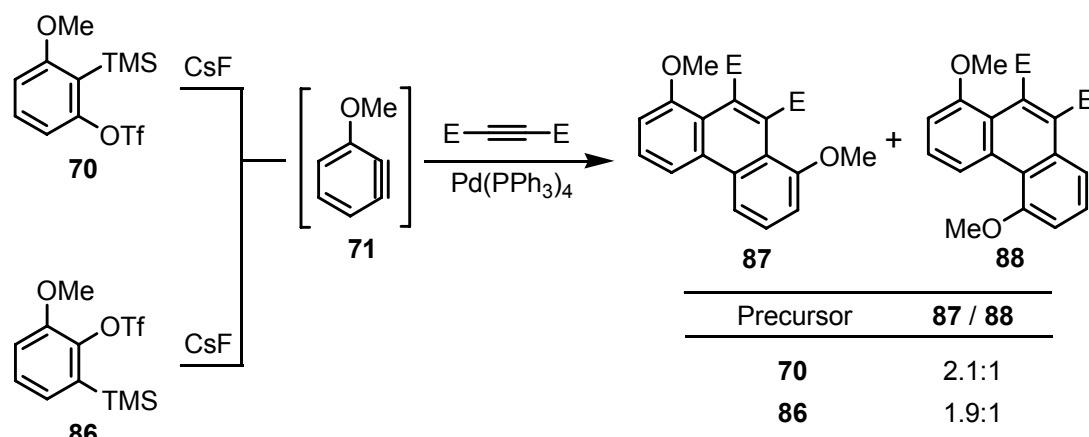
**Figura 1.7:** Estructura de complejos propuestos como intermedios en reacciones de cicloadición con DMAD.

Un mecanismo admisible para las cocicloadiciones de bencino con DMAD catalizadas por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  se muestra en el esquema 1.31. Aunque se necesitarían más datos para determinar en detalle esos mecanismos, las rutas que se proponen, similares a la generalmente aceptada para la ciclotrimerización de alquinos, son consecuentes con los trabajos sobre la reactividad de complejos estequiométricos de arino con elementos del grupo 10, descritos en el apartado 1.4.2.



**Esquema 1.31:** Ciclos catalíticos propuestos para las cicloadiciones de arinos con DMAD catalizadas por paladio.

El uso de precursores de arinos asimétricamente sustituidos introduce además de la cuestión de la quimioselectividad, el de la regioselectividad. En este caso, la reacción de los triflatos **70** y **86** con DMAD y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador conduce a los mismos regioisómeros (**87** y **88**) y en proporciones similares en ambos casos, lo que parece implicar la participación del 3-metoxibencino (**71**) como especie reactiva (esquema 1.32).



**Esquema 1.32:** *Cocicloaddición [2+2+2] de 3-metoxibencino con DMAD catalizada por paladio.*

Al igual que ocurre en las reacciones de ciclotrimerización, la cocicloaddición con DMAD catalizada por paladio no está limitada a arinos monocíclicos, sino que también ha sido aplicada a arinos policíclicos para obtener HPAs de variada estructura, con buenos rendimientos y altas selectividades.<sup>75,80,83</sup> Se observa en todos los casos idéntica quimioselectividad, es decir, cuando se emplea Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador se obtiene la cocicloaddición de dos moléculas de arino con una de alquino, y cuando se emplea Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> se obtiene mayoritariamente el producto de reacción de una molécula de arino con dos de alquino.

#### 1.4.3.3.2 Cocicloaddiciones [2+2+2] de arinos con otros alquinos

La aplicación de las condiciones de reacción optimizadas para DMAD a otros alquinos proporciona rendimientos de los productos de cocicloaddición algo más bajos, y

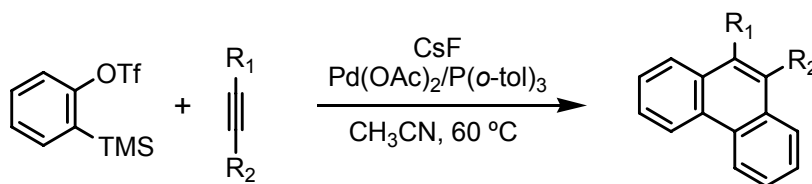
<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.

<sup>80</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6947.

<sup>83</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Synlett* **2000**, 1061.

pueden dar lugar a una diferente quimioselectividad.<sup>79</sup> Así, los alquinos ricos en electrones generan los correspondientes fenantrenos con bajos rendimientos, incluso con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador y un gran exceso de alquino.

Yamamoto y colaboradores desarrollaron un sistema catalítico que resulta ser especialmente adecuado para la cocicloación de arinos con alquinos ricos en electrones (esquema 1.33).<sup>84</sup> De esta forma, se obtienen los correspondientes fenantrenos con rendimientos aceptables, acompañados sólo por trazas de trifenileno.



**Esquema 1.33:** Sistema catalítico desarrollado por Yamamoto para la cocicloación de arinos y alquinos.

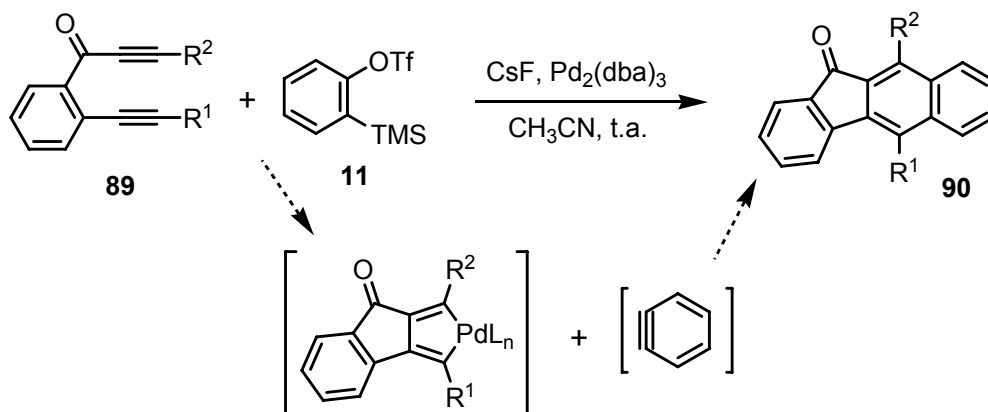
Curiosamente, la composición de la mezcla de regioisómeros obtenida en la reacción de 4-metilbencino bajo esas condiciones, es diferente dependiendo del precursor de arino utilizado (comparar con el resultado descrito en el esquema 1.32 para el 3-metoxibencino). Este resultado, junto con la participación de alquinos ricos en electrones y el requisito de altas temperaturas de reacción, sugiere que el mecanismo de esta transformación es diferente de la reacción desarrollada por nuestro grupo.<sup>84a</sup>

Por otro lado, las reacciones de cicloadición intramoleculares o parcialmente intramoleculares son herramientas extremadamente útiles en la síntesis de moléculas policíclicas, ya que pueden permitir en un solo paso la construcción de varios anillos con el consiguiente aumento de la complejidad estructural. Estudios preliminares indican que este principio general se mantiene para la versión parcialmente intramolecular de la cocicloación catalizada por paladio de arinos y alquinos. Por ejemplo, las benzo[*b*]fluorenonas **90**, que constituyen el esqueleto policíclico de antibióticos antitumorales de la familia de la quinamicina, pueden obtenerse por cicloadición [2+2+2] de bencino con benzodiinos **89**, aunque el rendimiento de la

<sup>79</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.

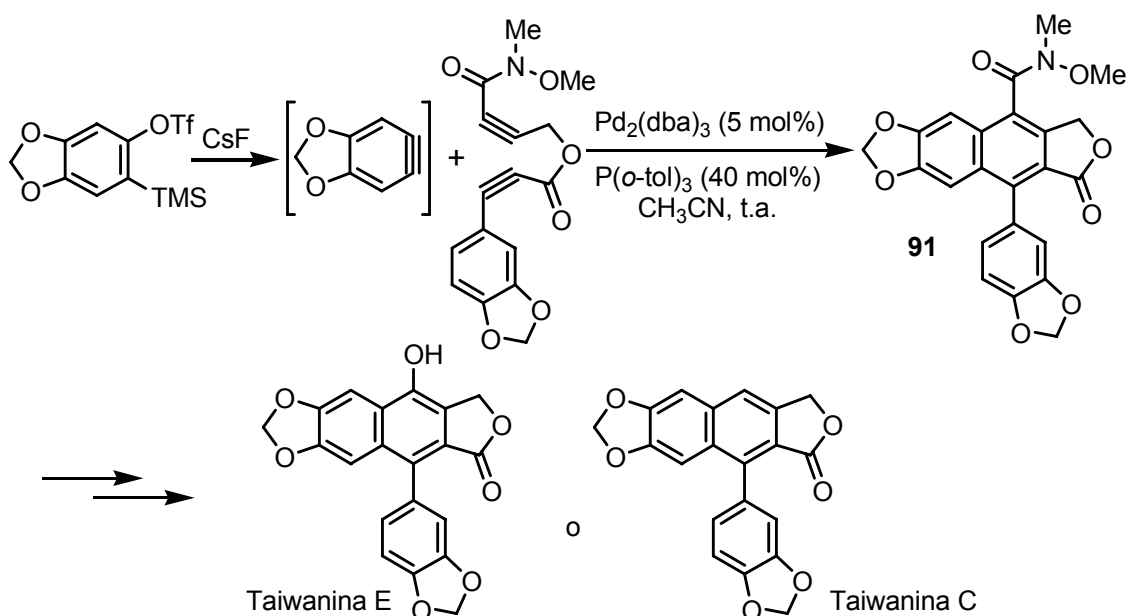
<sup>84</sup> (a) Yoshikawa, E.; Radhakrishnan, K. V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7280. (b) Radhakrishnan, K. V.; Yoshikawa, E.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7533.

reacción depende de las características estéricas y electrónicas del diino (esquema 1.34).<sup>85</sup>



**Esquema 1.34:** Ejemplo de cicloadición parcialmente intramolecular de arinos con alquinos catalizada por paladio.

El esqueleto de arilnaftaleno **91** puede obtenerse por cicloadición [2+2+2] parcialmente intramolecular catalizada por paladio de arinos y diinos. De hecho, esta reacción es el paso clave en una elegante síntesis total convergente de las taiwaninas C y E (esquema 1.35).<sup>86</sup>



**Esquema 1.35:** Síntesis de las taiwaninas E y C.

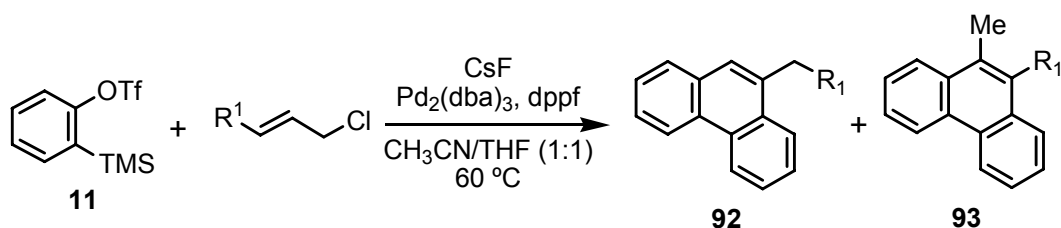
<sup>85</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 123.

<sup>86</sup> Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436.

### 1.4.3.3 Otras cicloadiciones de arinos catalizadas por metales de transición

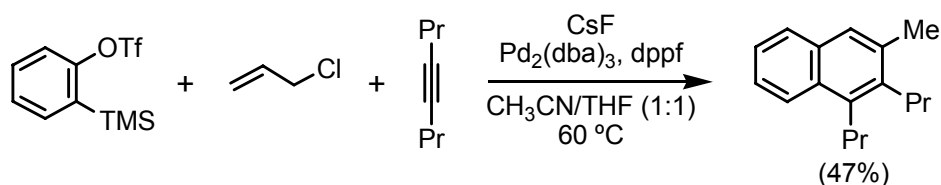
Aunque el interés de las reacciones de arinos catalizadas por metales ha estado principalmente enfocado hasta el momento hacia las reacciones de ciclotrimerización o la cocicloadición con alquinos, también se han descrito reacciones con otras especies, tales como derivados alílicos, CO, alenos o alquenos bicíclicos.<sup>87</sup>

De esta forma, se ha descrito la reacción del bencino con cloruros alílicos bajo catálisis de Pd(0), para dar lugar a los derivados de fenantreno **92** y **93** (esquema 1.36).<sup>88</sup>



**Esquema 1.36:** Reacción catalizada por paladio de cloruros de alilo con bencino.

Una interesante variante de la reacción anterior consiste en la inclusión de un alquino entre los reactivos. Los complejos  $\pi$ -alilpaladio son poco reactivos frente a la inserción intermolecular de alquinos, lo que hace que sea posible el control de la inserción bencino-alquino-alqueno para dar derivados naftalénicos (esquema 1.37).<sup>88</sup>



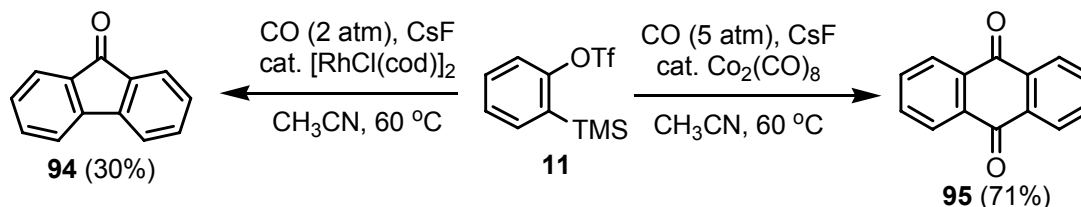
**Esquema 1.37:** Reacción catalizada por paladio de cloruro de alilo, bencino y alquino.

Las reacciones de cicloadición de arinos catalizadas por metales con CO pueden seguir distintas rutas dependiendo del catalizador empleado. Por ejemplo, cuando se genera bencino a partir del precursor **11** bajo atmósfera de CO en presencia de un catalizador basado en Rh, Pd o Pt, se obtiene la fluorenona **94** con rendimiento moderado, a través de una reacción de cicloadición [2+2+1], pero cuando se emplea

<sup>87</sup> Para la inserción de CO en complejos estequiométricos de Ni-arino, véase: Bennett, M. A.; Hockless, D. C. R.; Humphrey, M. G.; Schultz, M.; Wenger, E. *Organometallics* **1996**, *15*, 928.

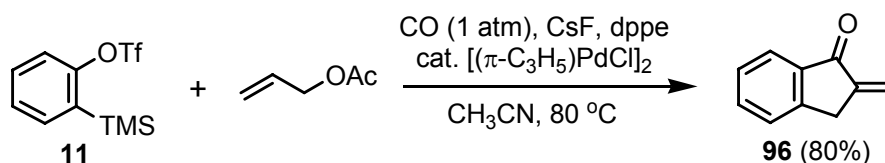
<sup>88</sup> Yoshikawa, E.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 173.

$\text{Co}_2(\text{CO})_8$  como catalizador se genera la antraquinona **95**, producto de la cicloadición formal [2+2+1+1], como producto mayoritario (esquema 1.38).<sup>89</sup>



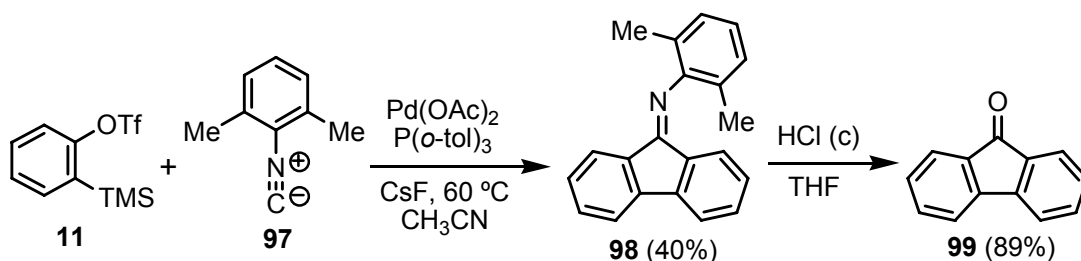
**Esquema 1.38:** Ejemplos de la influencia del catalizador en las reacciones de cicloadición de arinos con CO.

El uso de un catalizador de paladio para la cocicloadición de bencino y acetato de alilo bajo atmósfera de CO produce un nuevo tipo de carbonilación, generando en una reacción de cicloadición de tres componentes, la 2-metilenindanona (**96**, esquema 1.39).<sup>89</sup>



**Esquema 1.39:** Síntesis de 2-metilenindanona.

Las reacciones de arinos con isocianuros catalizadas por paladio proporcionan los correspondientes productos de cicloadición [2+2+1]. Por ejemplo, la reacción del triflato **11** con el isocianuro **97** produce la fluorenimina **98**, que puede ser hidrolizada a la fluorenona **99** (esquema 1.40).<sup>90</sup>

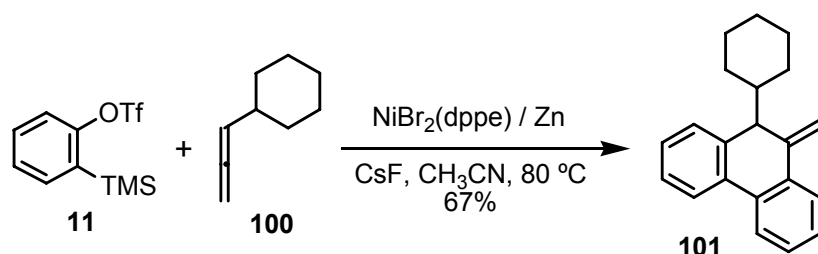


**Esquema 1.40:** Ejemplo de reacción de cocicloadición de arinos con isocianuros catalizada por paladio.

<sup>89</sup> Chatani, N.; Kamitani, A.; Oshita, M.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12686.

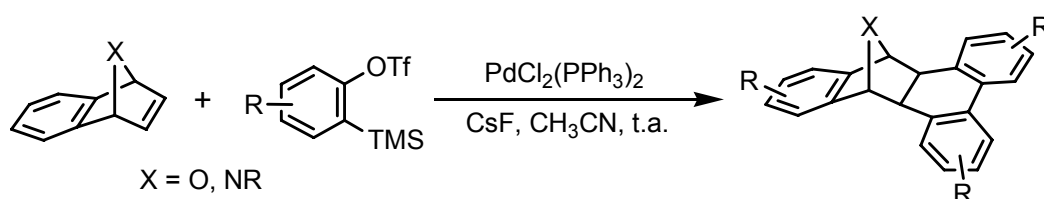
<sup>90</sup> Peña, D. *Tesis doctoral*, Universidad de Santiago de Compostela, 2001.

También los alenos terminales pueden participar en reacciones de cicloadición [2+2+2] con arinos catalizadas por metales. Los mejores resultados para este tipo de cicloadición se han obtenido con catalizadores de níquel. Así, cuando se genera el bencino en presencia del aleno **100** y Ni(0), generado por reducción de NiBr<sub>2</sub>(dppe), se obtiene el derivado de fenantreno **101** (esquema 1.41). Para alenos monosustituidos la reacción parece ser altamente selectiva, puesto que sólo el doble enlace C-C interno del aleno participa en la cociclotrimerización. Con alenos disustituidos, se obtiene una mezcla de los dos posibles regioisómeros como resultado de la participación de ambos dobles enlaces C-C en la reacción de cicloadición.<sup>91</sup>



**Esquema 1.41:** Ejemplo de reacción de cocicloación de arinos con alenos terminales catalizada por metal.

Estos mismos autores han descrito también que los arinos pueden participar en reacciones de cocicloación [2+2+2] catalizadas por paladio con alquenos bicíclicos (esquema 1.42).<sup>92</sup> Los productos obtenidos a partir de los correspondientes oxa- y azabicclicos con arinos pueden ser usados en la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos, como las isobenzofuranonas o los derivados de fenantreno.



**Esquema 1.42:** Ejemplo de reacción de cocicloación de arinos con alquenos bicíclicos catalizada por paladio.

<sup>91</sup> Hsieh, J-C.; Rayabarapu, D. K.; Cheng, C-H. *Chem. Commun.* **2004**, 532.

<sup>92</sup> Jayanth, T. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C-H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8445.

## **Capítulo 2**

### **Síntesis enantioselectiva de [5]helicenos**

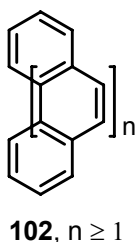


## 2.1 Antecedentes

Aunque han pasado más de 100 años desde que Meisenheimer y Witte<sup>93</sup> prepararon el primer heliceno, estas moléculas no despertaron el interés general hasta que Newman apuntara en 1947 su quiralidad<sup>94</sup> y en 1955, con Lednicer, sintetizara el primero en forma no racémica.<sup>95</sup>

### 2.1.1 Estructura, propiedades y aplicaciones de los helicenos

Los helicenos,<sup>96</sup> de estructura general **102**, son benzoanálogos del fenantreno, y constituyen un grupo de hidrocarburos policíclicos aromáticos formados por anillos bencénicos condensados con fusión *orto*, que presentan geometría helicoidal debido a la congestión estérica que se produce entre los anillos terminales y/o los sustituyentes existentes en ellos. Estas moléculas son por ello quirales y, dependiendo de la barrera de racemización,<sup>97</sup> se pueden resolver en sus correspondientes enantiómeros si son configuracionalmente estables.



**Figura 2.1:** Estructura general de los helicenos.

<sup>93</sup> Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, 36, 4153.

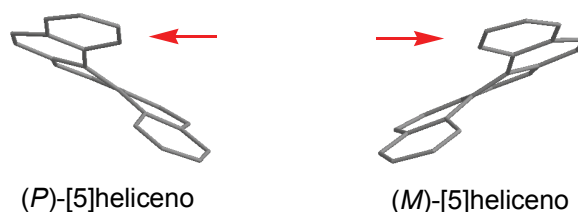
<sup>94</sup> Newman, M. S.; Hussey, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 36, 3023.

<sup>95</sup> Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765.

<sup>96</sup> (a) Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 639. (b) Laarhoven, W. H.; Prinsen, W. J. C. *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 63. (c) Meurer, K. P.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1985**, 126, 1. (d) Vögtle, F. *Fascinating Molecules in Organic Chemistry*; Wiley and Sons: New York, 1992. (e) Grimme, S.; Harren, J.; Sobanski, A.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1941. (f) Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2000. (g) Schmuck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2448. (h) Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3986.

<sup>97</sup> (a) Goedicke, Ch.; Stegemeyer, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 937. (b) Martin, R. H.; Marchant, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3707. (c) Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, 204, 411. (d) Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E. U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6031. (e) Ferrerini, A.; Gotatarelli, G.; Nordio, P. L.; Spada, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1999**, 411. (f) Katzenelson, O.; Edelstein, J.; Avnir, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2695.

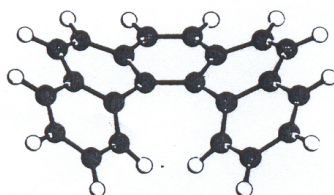
La notación configuracional en este tipo de moléculas con quiralidad helicoidal se determina al analizar la molécula desde el anillo aromático que se encuentra más cercano (flecha roja) hasta el extremo más alejado del observador (figura 2.2). Así, si el sentido de giro que resulta es en el de las agujas del reloj, la configuración será *P* o PLUS, y si el sentido es el contrario será *M* o MINUS.<sup>98</sup>



**Figura 2.2:** Representación de las configuraciones *P* y *M* para el [5]heliceno.

Los helicenos que contienen más de seis anillos bencénicos son ópticamente estables<sup>99</sup> y presentan extraordinarios valores de rotación óptica ( $[\alpha]_{579}^{25}$ ), que van desde 3640° para el [6]heliceno<sup>95</sup> hasta los 9620° para el [13]heliceno.<sup>100</sup> A pesar de que el [5]heliceno no es ópticamente estable se ha conseguido determinar también su rotación óptica ( $[\alpha]_{578}^{25}$ ), presentando un valor de 1670°.<sup>101</sup>

Estudios teóricos sobre el proceso de racemización de estos compuestos, indican que la inversión conformacional transcurre a través de un estado de transición en el que los anillos bencénicos terminales se encuentran en disposición pseudoparalela, lo que implica la deformación de un gran número de enlaces y ángulos en la estructura del hidrocarburo y explica las barreras de racemización relativamente elevadas.<sup>97c</sup>



**Figura 2.3:** Estructura del estado de transición del [5]heliceno propuesto por Grimme.

<sup>98</sup> (a) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 385. (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994.

<sup>99</sup> Tanaka, K.; Osuga, H.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4599.

<sup>95</sup> Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.

<sup>100</sup> Martin, R. H.; Libert, V. *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 130.

<sup>101</sup> Goedicke, Ch.; Stegemeyer, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *26*, 937.

<sup>97</sup> (c) Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411.

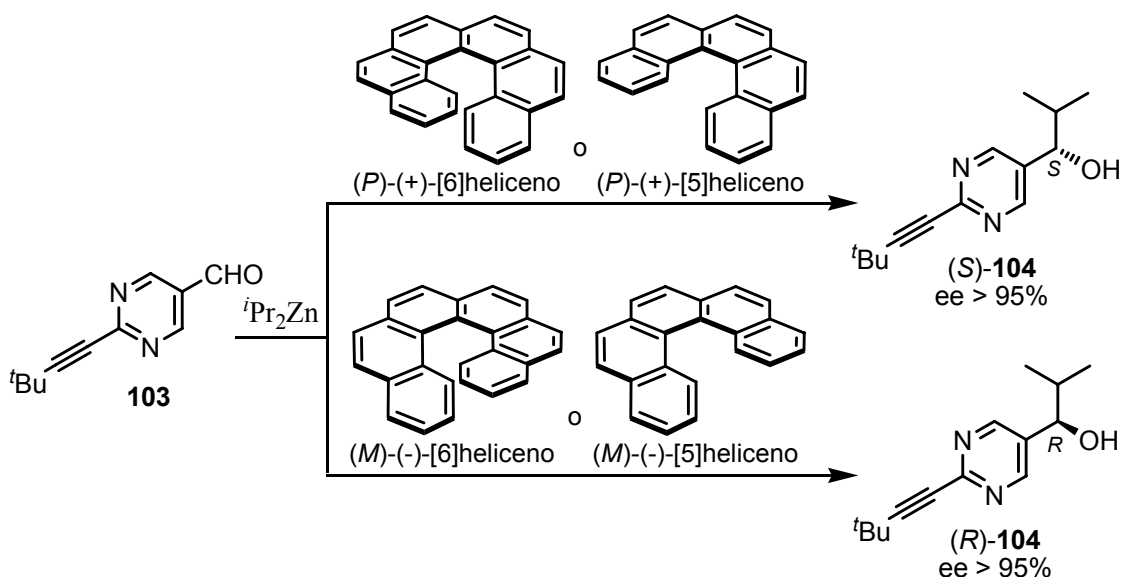
Esta energía,  $\Delta G^\ddagger$ , aumenta a medida que crece el número de anillos aromáticos, aunque este aumento se atenúa para los benzoanálogos mayores, como queda de manifiesto en los siguientes valores: 24.9 kcal/mol para el [5]heliceno,<sup>101</sup> 36.9 kcal/mol para el [6]heliceno,<sup>97b,102</sup> 42.6 kcal/mol para el [7]heliceno, 43.5 kcal/mol para el [8]heliceno y 45.0 kcal/mol para el [9]heliceno.<sup>103</sup>

A pesar de haber sido descubiertos hace décadas, las aplicaciones prácticas de estos compuestos son por el momento limitadas, como consecuencia de la falta de procedimientos de síntesis que permitan obtenerlos en cantidades suficientes para que puedan ser estudiados y, sobre todo, por la dificultad de preparación de helicenos funcionalizados. Pero el potencial de los helicenos, que son moléculas conjugadas quirales cuyas estructuras exhiben inusuales propiedades quiro-ópticas,<sup>104</sup> electro-ópticas<sup>105</sup> y fluorescentes,<sup>106</sup> queda patente en los ejemplos publicados hasta el momento sobre su utilización en ciencia de materiales como polímeros conjugados,<sup>107</sup> ligandos quirales,<sup>108</sup> cristales líquidos,<sup>109</sup> componentes de máquinas moleculares<sup>110</sup> o

- 
- <sup>97</sup> (b) Martin, R. H.; Marchant, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3707.
- <sup>102</sup> Martin, R. H.; Defay, N.; Figeys, H. P.; Flammang-Barbieux, M. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4981.
- <sup>103</sup> (a) Martin, R. H.; Marchant, M. J. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347. (b) Para la racemización térmica de hexahelicenos sustituidos véase: Borkent, J. H.; Laarhoven, W. H. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2565.
- <sup>104</sup> (a) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79 y referencias allí citadas. (b) Sioncke, S.; van Elshocht, S.; Verbiest, T.; Persoons, A.; Kauranen, M.; Phillips, K. E. S.; Katz, T. J. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 7578. (c) Busson, B.; Kauranen, M.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *84*, 79. (d) Nishida, J.; Suzuki, T.; Ohkita, M.; Tsuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3851. (e) Verbiest, T.; Sioncke, S.; Vyklický, L.; Katz, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3882. (f) Kamberaj, H.; Osipov, M. A.; Low, R. J.; Neal, M. P.; Ixn, G. *Molec. Phys.* **2004**, *102*, 431. (g) Stone, M. T.; Fox, J. M.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3317.
- <sup>105</sup> (a) Nuckolls, C.; Shao, R.; Jang, W. G.; Clark, N. A.; Walba, D. M.; Katz, T. J. *J. Chem. Mater.* **2002**, *14*, 773. (b) Field, J. E.; Hill, T. J.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6071. (c) Field, J. E.; Muller, G.; Riehl, J. P.; Venkataraman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11808. (d) Botek, E.; Champagne, B.; Turki, M.; André, J-M. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 2042.
- <sup>106</sup> Phillips, K. E. S.; Katz, T. J.; Jockusch, S.; Lovinger, A. J.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899.
- <sup>107</sup> (a) Gilbert, A. M.; Katz, T. J.; Geiger, W. E.; Robben, M. P.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3199. (b) Dai, Y.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1274 y trabajos previos allí citados. (c) Fox, J. M.; Lin, D.; Itagaki, Y.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2031.
- <sup>108</sup> Fox, J. M.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 302.
- <sup>109</sup> (a) Lovinger, A. J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264. (b) Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9541. (c) Verbiest, T.; Van Elshocht, S.; Kauranen, M.; Hellemans, L.; Snauwaert, J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A. *Science* **1998**, *282*, 913.
- <sup>110</sup> (a) Huck, N. P. M.; Jager, W. F.; Feringa, B. L. *Science* **1996**, *273*, 1686. (b) Kelly, T. R.; De Silva, H.; Silva, R. A. *Nature* **1999**, *401*, 150. (c) Feringa, B. L.; van Delden, R. A.; Koumura, N.; Geertsema, E. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789. (d) Chem, C-T.; Chou, Y-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7662.

superficies quirales,<sup>111</sup> o en síntesis asimétrica como catalizadores para transformaciones enantioselectivas,<sup>112</sup> como agentes derivatizantes quirales,<sup>113</sup> como agentes complejantes enantioselectivos<sup>114</sup> o como auxiliares quirales,<sup>115</sup> o también como sensores de fluorescencia.<sup>116</sup> Recientemente se ha demostrado que la quiralidad de los helicenos ofrece una nueva ruta para el diseño de inhibidores de funciones biológicas que puedan depender del Z-DNA.<sup>117</sup>

De todas estas aplicaciones, nos llama la atención la desarrollada por Soai<sup>112d</sup> en síntesis asimétrica, que utiliza [5] y [6]-carbohelicenos no funcionalizados como inductores de asimetría en adiciones enantioselectivas de diisopropilzinc al 2-(2-*terc*-butiletinil)pirimidin-5-carbaldehído (**103**, esquema 2.1).



**Esquema 2.1:** Síntesis enantioselectiva de **104** en la presencia de [6]- y [5]helicenos.

<sup>111</sup> <http://www foresight.org/conference/MNT6/Papers/Ernst/index.html>

<sup>112</sup> (a) Reetz, M. T.; Beutenmüller, E. W.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211. (b) Okubo, H.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9500. (c) Dreher, S. D.; Katz, T. J.; Lam, K. C.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815. (d) Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096.

<sup>113</sup> Weix, D. J.; Dreher, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10027.

<sup>114</sup> (a) Owens, L.; Thilgen, C.; Diederich, F.; Knobler, C. B. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 257. (b) Yamamoto, K.; Ikeda, T.; Kitsuki, T.; Okamoto, Y.; Chikamatsu, H.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 271. (c) Okubo, H.; Nakano, D.; Anzai, S. Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 557. (d) Murguly, E.; McDonald, R.; Branda, N. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3169.

<sup>115</sup> Ben Hassine, B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Chem. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 801 y trabajos previos allí citados.

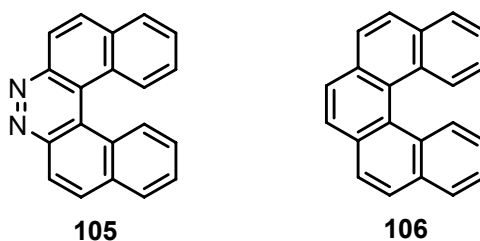
<sup>116</sup> Reetz, M. T.; Sostmann, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2515.

<sup>117</sup> Xu, Y.; Zhang, Y. X.; Sugiyama, H.; Umamo, T.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566.

En función de la stereoquímica del heliceno elegido, se obtienen los correspondientes alcoholes (*R*)- o (*S*)-**104** con excelentes excesos enantioméricos. Este es el primer ejemplo de aplicación de los carbohelicenos no sustituidos en catálisis asimétrica.

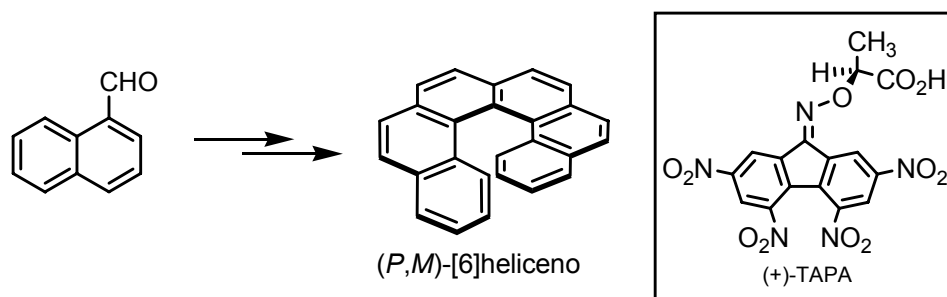
### 2.1.2 Síntesis de helicenos

Aunque el primer heliceno que aparece descrito en la bibliografía, el diaza[5]heliceno **105**, se preparó en 1903,<sup>93</sup> hasta treinta años más tarde no se sintetizó su análogo carbonado, el [5]heliceno (**106**).<sup>118</sup>



**Figura 2.4:** Estructuras del diaza[5]heliceno y del [5]heliceno.

La síntesis del [6]heliceno, la llevaron a cabo Newman y Lednicer<sup>95</sup> en 1956 mediante una secuencia sintética de diez etapas a partir del  $\alpha$ -naftaldehído, que daba lugar a la obtención del compuesto racémico (esquema 2.2).



**Esquema 2.2:** Síntesis del [6]heliceno planteada por Newman y Lednicer. Estructura del agente de resolución quiral, (+)-TAPA.

Mediante la formación de los correspondientes complejos de transferencia de carga diastereoisoméricos con un agente de resolución quiral y cristalización selectiva,

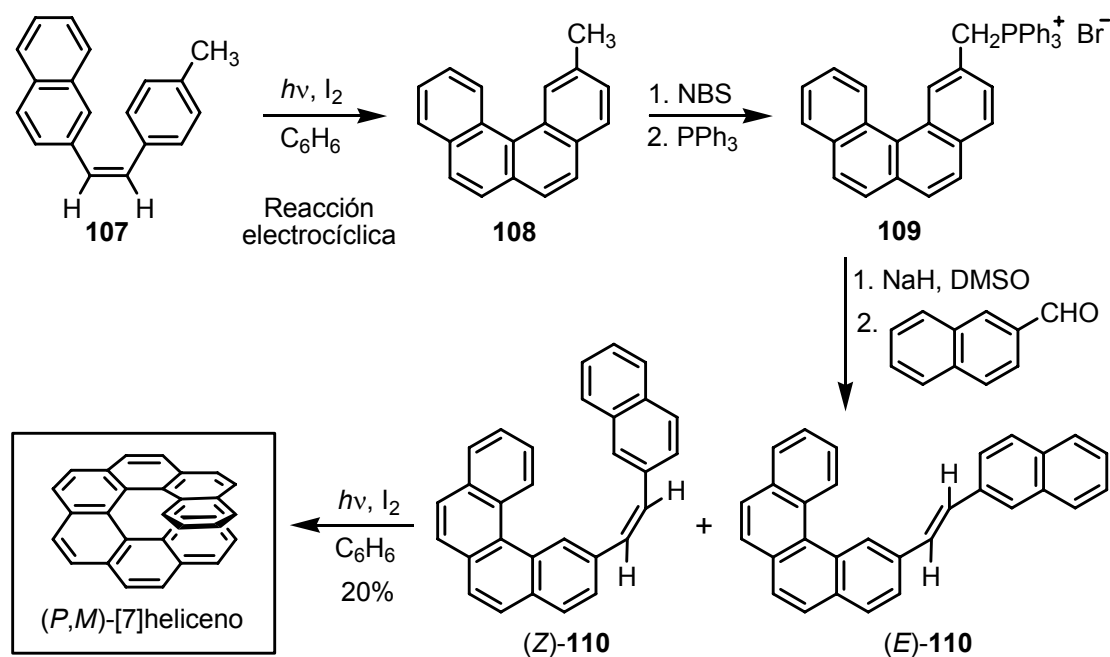
<sup>93</sup> Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, 36, 4153.

<sup>118</sup> Cook, J. W. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1592.

<sup>95</sup> Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765.

estos mismos autores consiguieron aislar los correspondientes enantiómeros. De esta forma, el (-)-hexaheliceno fue obtenido de forma selectiva utilizando como agente complejante el ácido 2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenilidenaminox)propiónico, (+)-TAPA.

Hasta principios de los años 90, el único método general viable para la obtención de helicenos era la electrociclación fotoquímica de diariletos,<sup>119</sup> que se ilustra en la síntesis del [7]heliceno publicada por Martin en 1968 (esquema 2.3).<sup>120</sup> La irradiación en presencia de yodo del (Z)-estilbeno **107** conduce al correspondiente metilbenzofenantreno **108**, que se transforma en el bromuro de trifenilfosfonio **109** por tratamiento sucesivo con NBS y PPh<sub>3</sub>. La reacción de Wittig con el 2-naftaldehído conduce a una mezcla (E)/(Z) de los diariletos **110**, que tras isomerización (E)/(Z) y ciclación fotoquímica del isómero (Z), permite obtener el [7]heliceno racémico con un 20% de rendimiento (esquema 2.3).



Esquema 2.3: Síntesis fotoquímica del [7]heliceno desarrollada por Martin.

Posteriormente, Katz y colaboradores consiguieron mejorar sustancialmente la efectividad de este tipo de fotociclaciones.<sup>121</sup> La adición de una cantidad

<sup>119</sup> (a) Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Organic Reactions*; Wiley and Sons: New York, 1984; Vol. 30, 1.

(b) Laarhoven, W. H. *Organic Photochemistry*; Marcel Dekker: New York, 1989; Vol. 10, 163.

<sup>120</sup> Martin, R. H.; Flammang-Barbieux, M.; Cosyn, J. P.; Gelbcke, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3507.

<sup>121</sup> Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3769.

estequiométrica de I<sub>2</sub> a la mezcla de reacción que se somete a irradiación, la ausencia de aire y la adición de óxido de propileno, que consume el HI que se forma durante el proceso, permiten obtener los productos con mejores rendimientos y mayor pureza.

Esta metodología ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de diferentes estructuras helicoidales con anillos fusionados, tanto de benceno como de diferentes heterociclos, y aunque sigue siendo utilizada hoy día,<sup>116,122</sup> tiene varias limitaciones. Entre ellas están la necesidad de llevar a cabo la reacción en condiciones de alta dilución para evitar la fotodimerización del diariletano, lo que impide realizar la síntesis a gran escala, la incompatibilidad de las condiciones de reacción con algunos grupos funcionales, y el hecho de que los diariletanos sustituidos son con frecuencia convertidos en una mezcla de helicenos difícilmente separables. Por estas razones, durante los últimos años se han desarrollado una serie de alternativas sintéticas no fotoquímicas para la preparación de helicenos.<sup>123</sup>

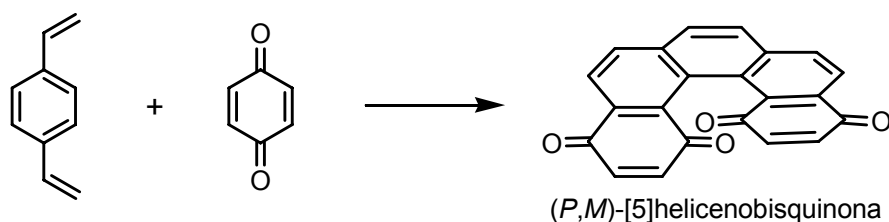
---

<sup>116</sup> Reetz, M. T.; Sostmann, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2515.

<sup>122</sup> (a) Caronna, T.; Sinisi, R.; Castellani, M.; Luzzati, S.; Abbate, S.; Longhi, G. *Synth. Met.* **2001**, *119*, 79. (b) Nishida, J.; Suzuki, T.; Ohkita, M.; Tsuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3251. (c) Norsten, T. B.; Peters, A.; McDonald, R.; Wang, M.; Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7447. (d) Caronna, T.; Gabbiadini, S.; Mele, A.; Recupero, F. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1. (e) Kitahara, Y.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **2002**, 932. (f) Wachsmann, C.; Weber, E.; Czugler, M.; Seichter, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2863. (g) Maiorana, S.; Papagni, A.; Licandro, E.; Annunziata, R.; Paravidino, P.; Perdicchia, D.; Giannini, C.; Bencini, M.; Clays, K.; Persoons, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6481. (h) El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1517. (i) El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P.; Gorsane, M.; Madec, J.; Ricard, L.; Marinetti, A. *Synthesis* **2004**, 2513.

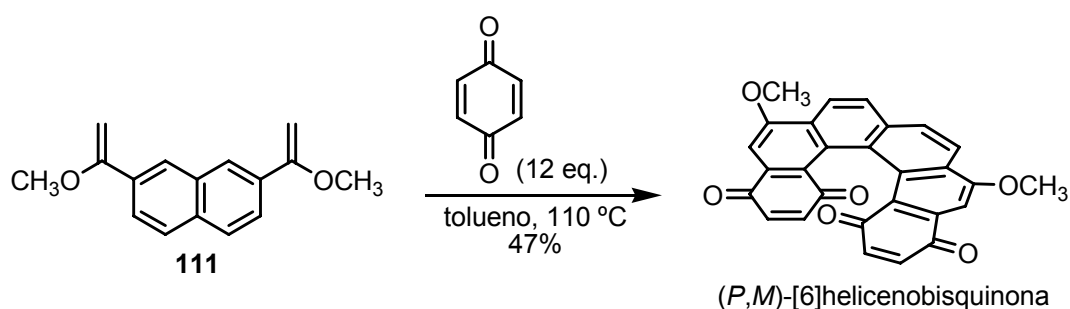
<sup>123</sup> (a) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *124*, 3189. (b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *124*, 7345. (c) Ogawa, Y.; Ueno, T.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Ueyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7827. (d) Real, M. M.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9111. (e) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175. (f) Sooksimuang, T.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 652. (g) Field, J. E.; Hill, T. J.; Venkatamaran, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6071. (h) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Vyskocil, S.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193. (i) Ogawa, Y.; Toyama, M.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Ueyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167. (j) Parruch, K.; Vyklický, L.; Katz, T. *J. Org. Synth.* **2003**, *80*, 233. (k) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118. (l) Parruch, K.; Vyklický, L.; Wang, D. Z.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Zakharov, L.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539. (m) Miyasaka, M.; Rajca, A. *Synlett* **2004**, 173. (n) Dai, W.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4355. (ñ) Miyasaka, M.; Rajca, A.; Pink, M.; Rajca, S. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6531. (o) Wang, D. Z.; Katz, T. J.; Golen, J.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7769. (p) Areephong, J.; Ruangsapapichart, N.; Thongpanchang, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3067. (q) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556. (r) Rajca, A.; Miyasaka, M.; Pink, M.; Wang, H.; Rajca, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15211. (s) Carreño, M. C.; González-López, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 611.

Entre todas ellas destaca el trabajo desarrollado por Katz,<sup>124</sup> que en 1990 describió una elegante aplicación de la reacción de Diels-Alder a la síntesis de helicenobisquinonas racémicas. La secuencia sintética conduce en una única etapa al derivado pentahelicénico a partir de 1,4-divinilbenceno y *p*-benzoquinona (esquema 2.4).



**Esquema 2.4:** Síntesis de helicenobisquinonas mediante reacciones de Diels-Alder.

Sin embargo, este método también presentaba varios inconvenientes derivados de la baja reactividad del dieno utilizado, como la necesidad de utilizar un gran exceso de benzoquinona y de llevar a cabo la reacción a altas temperaturas, y los bajos rendimientos generalmente obtenidos. Mejores resultados se obtienen al llevar a cabo la reacción de Diels-Alder con dienos más reactivos, como los éteres de enol **111** (esquema 2.5).<sup>125</sup> De este modo, no sólo se mejoran los rendimientos sino que también se consigue la funcionalización de los anillos. El uso de esta metodología ha permitido sintetizar una gran variedad de [5]-, [6]-, [7]- y [8]helicenobisquinonas, tanto carbocíclicas como heterocíclicas.



**Esquema 2.5:** Mejora sintética hacia helicenobisquinonas.

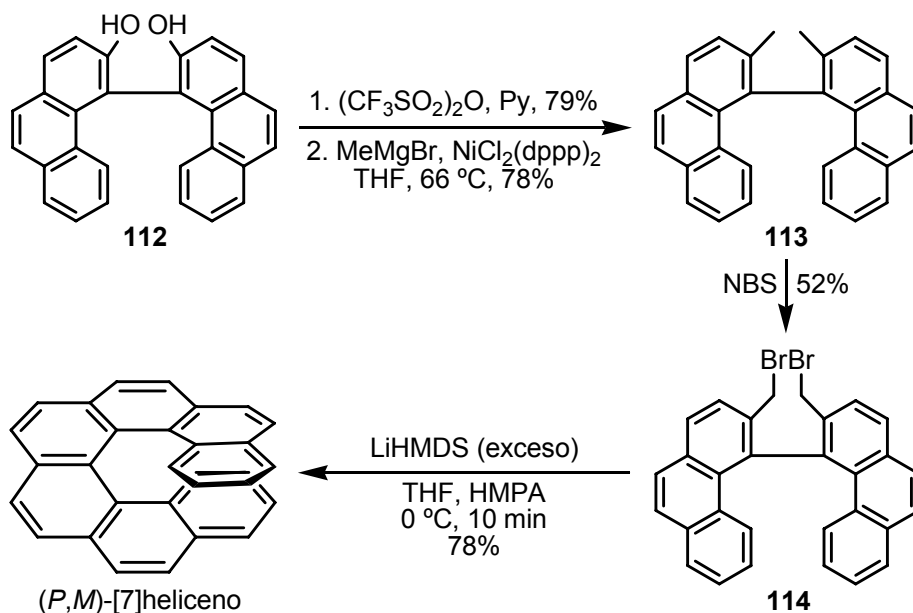
A pesar de que este procedimiento ha supuesto un gran progreso en el desarrollo de la química de los helicenos, todavía supone un reto conseguir nuevas, cortas y

<sup>124</sup> Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983.

<sup>125</sup> Willmore, N. D.; Yang, B.; Katz, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1093.

efectivas estrategias para la síntesis de estas estructuras, tanto en forma racémica como en su versión enantioméricamente pura.

La primera síntesis no fotoquímica del [7]heliceno no fue descrita hasta 1999, cuando Gingras y Dubois<sup>126</sup> publicaron una aproximación en cinco etapas utilizando la estrategia del “acoplamiento carbenoide”(esquema 2.6).



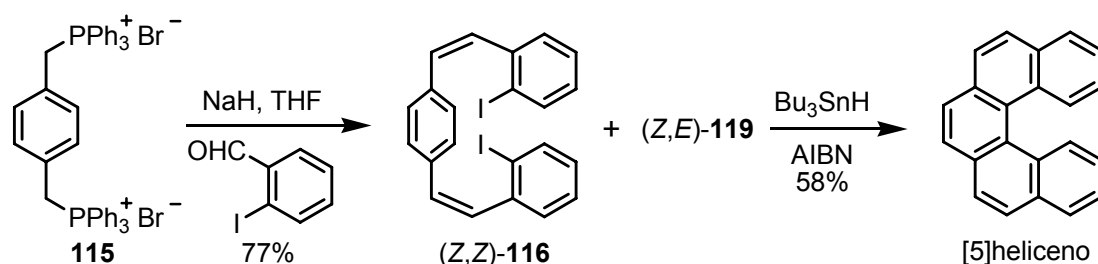
**Esquema 2.6:** Primera síntesis no fotoquímica de [7]heliceno por una estrategia de “acoplamiento carbenoide”.

Así, el bisfenantrol **112**, obtenido mediante una reacción de acoplamiento oxidativo promovido por cobre a partir de 3-fenantrol, fue tratado con anhídrido triflico seguido por la adición de bromuro de metilmagnesio en presencia de un catalizador de níquel, para dar el derivado **113** con un rendimiento global para las dos etapas del 62%. Después de la bromación de **113** con N-bromosuccinimida y posterior reacción del derivado dibromado **114** con un exceso de LiHMDS, se genera el [7]heliceno con un 75% de rendimiento.

Más recientemente, Harrowven<sup>123b</sup> ha descrito una nueva ruta para la síntesis de [5]helicenos basada en reacciones de ciclación radicalarias utilizando derivados de estaño (esquema 2.7).

<sup>126</sup> Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309.

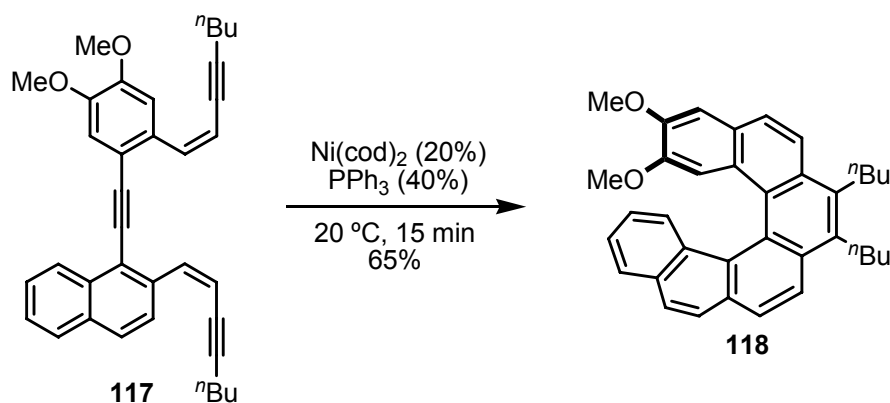
<sup>123</sup> (b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *124*, 7345.



**Esquema 2.7:** [5]heliceno por ciclación radicalaria tándem.

La sal de fosfonio **115**, obtenida a partir del correspondiente derivado dibromado, fue sometida a una doble reacción de Wittig con el *o*-yodobenzaldehído para obtener el compuesto  $(Z,Z)\text{-116}$ , junto con el isómero  $(E,Z)$  en una proporción aproximada 1:1. Después de la separación y tratamiento del isómero  $(Z,Z)$  de **116** con hidruro de tributilestaño bajo condiciones estándar de formación de radicales, se obtuvo el [5]heliceno con un 58% de rendimiento. Esta corta y sencilla estrategia ha permitido sintetizar [5]helicenos diferentemente sustituidos con rendimientos que oscilan entre un 35 y un 58% en la etapa final de ciclación.

Un importante avance en el campo de los helicenos fue publicado en el año 2002 por Stará, Starý y colaboradores,<sup>123e,h</sup> en una aproximación innovadora que explota la cicloisomerización de *cis,cis*-dienotriinos aromáticos en presencia de catalizadores de metales de transición, como el níquel y el cobalto (esquema 2.8).

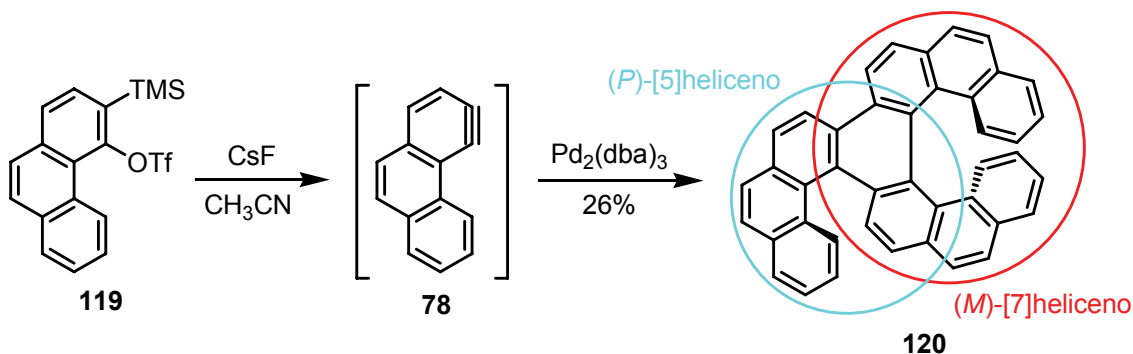


**Esquema 2.8:** Cicloisomerización [2+2+2] catalizada por níquel (0) de un *cis,cis*-dienotriino aromático.

<sup>123</sup> (e) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Rulisek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175. (h) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Vyskocil, S.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193.

De este modo, la cicloisomerización [2+2+2] del derivado **117** utilizando un catalizador de níquel (0) permitió la obtención del [6]heliceno **118** con un 61% de rendimiento, tras la formación de tres nuevos ciclos en un solo paso sintético y bajo condiciones de reacción muy suaves. La versatilidad de este procedimiento fue demostrada claramente con la síntesis de diferentes derivados de [5], [6] y [7]helicenos con rendimientos que van del 60 al 83% en la etapa final de cicloisomerización.

Recientemente nuestro grupo<sup>73</sup> ha demostrado que la reacción de ciclotrimerización de arinos catalizada por paladio puede ser utilizada para la preparación de helicenos. Así, mediante esta metodología se ha conseguido la síntesis de un doble heliceno, formado por un pentaheliceno y un heptaheliceno con dos anillos en común (esquema 2.9).



**Esquema 2.9:** Síntesis de un doble heliceno mediante ciclotrimerización [2+2+2] catalizada por paladio (0) del 1,2-dideshidrofenantreno.

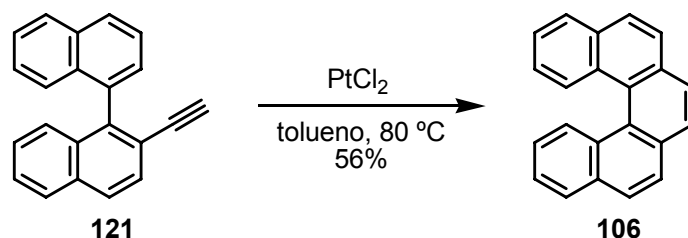
El método sintético consiste en generar *in situ* el arino **78** por tratamiento de **119** con fluoruro de cesio, para obtener, en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , el compuesto **120** con un 26% de rendimiento. Estudios experimentales y teóricos demuestran que la estereoquímica del compuesto obtenido es aquella en la que las dos unidades de heliceno presentan configuraciones opuestas (*PM* o *MP*).

El procedimiento más reciente para la preparación de helicenos ha sido publicado en el año 2004 por Fürstner y colaboradores,<sup>123q</sup> y está basado en la carbociclación inducida por metales, tales como  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{AuCl}$ ,  $\text{AuCl}_2$ ,  $\text{GaCl}_3$  y  $\text{InCl}_3$ , de

<sup>73</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863.

<sup>123</sup> (q) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

derivados de bifenilo que contienen una unidad de alquino en una de sus posiciones *orto* (esquema 2.10).



**Esquema 2.10:** Cicloisomerización catalizada por platino de biarilos *orto*-alquilados.

Así, cuando el derivado de biarilo *orto*-alquilado **121**, generado con buen rendimiento después de una secuencia sintética de cuatro pasos, se hace reaccionar con una cantidad catalítica de  $\text{PtCl}_2$  en tolueno a  $80^\circ\text{C}$  se obtiene el [5]heliceno (**106**) con un 56% de rendimiento.

A pesar de todos estos avances en el campo de la síntesis de helicenos, el principal reto sigue siendo la obtención de cada uno de los enantiómeros con elevada pureza óptica. El procedimiento más utilizado para alcanzar este objetivo es la resolución de los correspondientes racematos, bien sea utilizando resoluciones cromatográficas con fases estacionarias quirales,<sup>127</sup> enzimáticas<sup>128</sup> o químicas.<sup>129</sup>

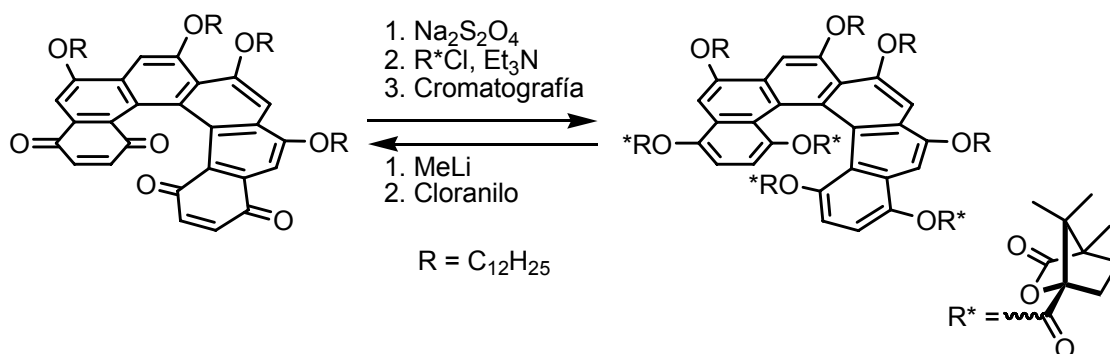
Un ejemplo de resolución química es el utilizado por Katz,<sup>106</sup> basado en el uso del cloruro de alcanfanóilo como agente de resolución (esquema 2.11).

<sup>127</sup> Algunos ejemplos son: (a) Bringmann, G.; Schöner, B.; Schupp, O.; Peters, K.; Peters, E. M.; von Schnering, H. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 91. (b) Pischel, I.; Grimme, S.; Kotila, S.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 109. (c) Meier, H.; Schwertel, M.; Schollmeyer, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2110. (d) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Teplý, F.; Saman, D.; Tichý, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4046. (e) Stammel, C.; Fröhlich, R.; Wolff, C.; Wenck, H.; Meijere, A.; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1709. (f) Gao, J. P.; Meng, X. S.; Bender, T. P.; MacKinnon, S.; Grand, V.; Wang, Z. Y. *Chem. Commun.* **1999**, 1281. (g) Furche, F.; Ahlrichs, R.; Wachsmann, C.; Weber, E.; Sobanski, A.; Vögtle, F.; Grimme, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1717. (h) Veáanse además las referencias 112a, 117 y 123d de esta tesis doctoral.

<sup>128</sup> (a) Tanaka, K.; Shogase, Y.; Osuga, H.; Suzuki, H.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1675. (b) Tanaka, K.; Osuga, H.; Suzuki, H.; Shogase, Y.; Kitahara, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 935. (c) Yamada, K.; Kobori, Y.; Nakagawa, H. *Chem. Comm.* **2000**, 97.

<sup>129</sup> Algunos ejemplos son: (a) Thongpanchang, T.; Paruch, K.; Katz, T. J.; Rheingold, A. L.; Lam, K-C.; Liable-Sands, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1850 y referencias allí citadas. (b) Paruch, K.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Lam, K-C.; Rhatigan, B.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7602. (h) Veáanse también las referencias 105c, 106, 107c, 112b, 122i, 123h, 123i, 123ñ y 123r de esta tesis doctoral.

<sup>106</sup> Phillips, K. E. S.; Katz, T. J.; Jockusch, S.; Lovinger, A. J.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11899 y trabajos anteriores allí citados.



**Esquema 2.11:** Resolución química basado en derivados del ácido alcanfánico.

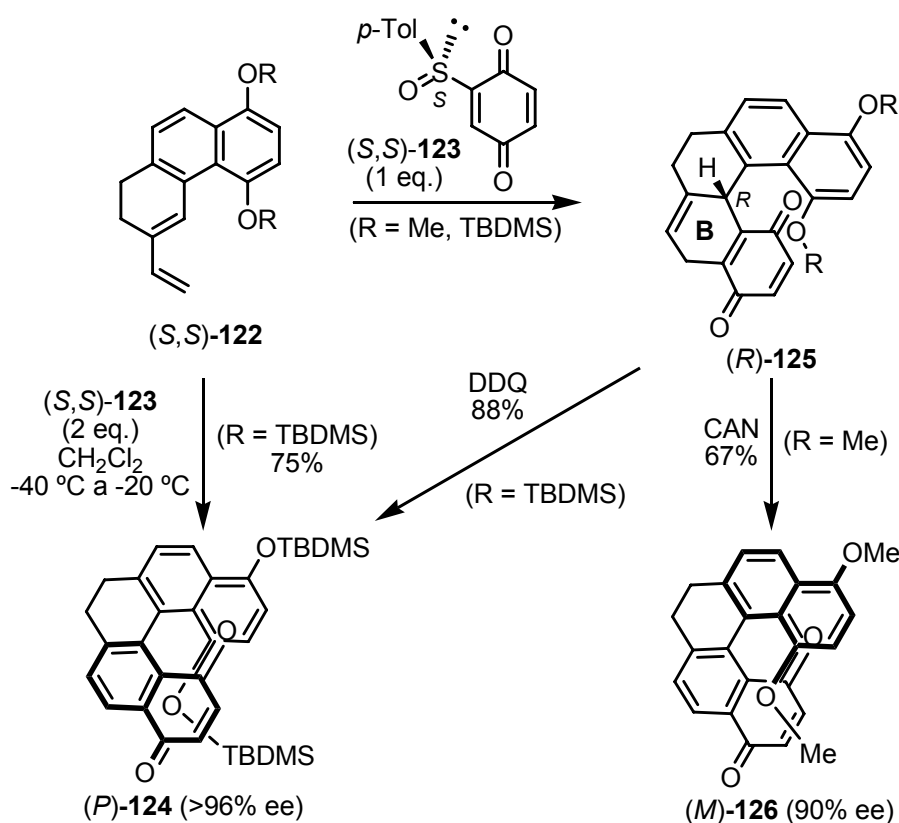
Así, tras la reducción de los anillos quinónicos, esterificación de los hidroxilos fenólicos con cloruro de alcanfanoílo y separación cromatográfica, se aíslan los correspondientes tetraalcanfanatos diastereoisoméricos *M* y *P*. El posterior tratamiento con metililitio y oxidación de los anillos de hidroquinona conduce a los enantiómeros *M* y *P* de las helicenobisquinonas en forma enantioméricamente pura.

En los últimos años se han descrito diversas síntesis enantio- y diastereoselectivas de helicenos,<sup>130</sup> pero sólo en unos pocos casos se han alcanzado moderadas inducciones asimétricas.

En este contexto, Carreño y colaboradores<sup>123k</sup> han descrito la primera síntesis enantioselectiva de 7,8-dihidro[5]helicenoquinonas y bisquinonas, en la que el paso clave es la reacción de Diels-Alder intermolecular de un 2-vinilfenantreno con una quinona quiral (esquema 2.12).

<sup>130</sup> Algunos ejemplos son: (a) Osuga, H.; Suzuki, H; Tanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 891 y trabajos anteriores allí citados. (b) Tanaka, K.; Suzuki, H; Osuga, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4465. (c) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Teplý, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993. (d) Bringmann, G.; Hinrichs, J.; Kraus, J.; Wuzik, A.; Schulz, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517. (e) Nishida, J.; Suzuki, T.; Ohkita, M.; Tsuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3251. (f) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.; Kubota, T.; Yamamoto, Ch.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865. (g) Veáanse también las referencias 123h, 123i, 123k, 123s y 125 de esta tesis doctoral.

<sup>123</sup> (k) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118 y trabajos anteriores allí citados.

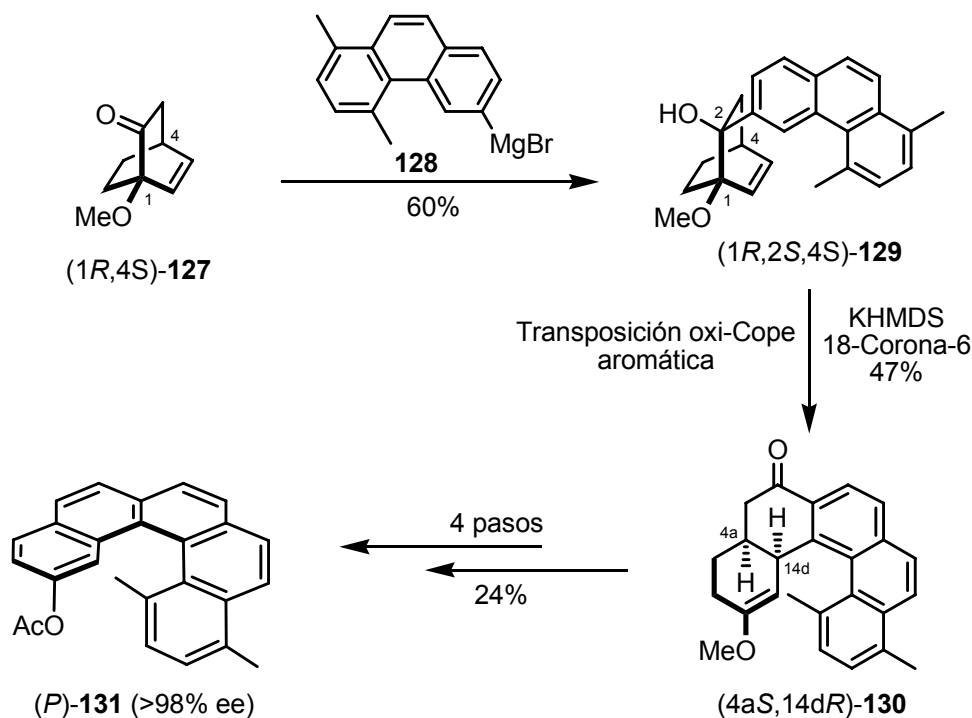


**Esquema 2.12:** Proceso dominó para la síntesis enantiodivergente de 7,8-dihidro[5]heliceno quinonas.

Así, la reacción del 3,4-dihidrofenantreno vinílico **122** (R = TBDMS) con dos equivalentes de (*S,S*)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-bezoquinona (**123**) enantiopura genera, bajo condiciones muy suaves, la 7,8-dihidro[5]helicenoquinona (*P*)-**124** con un 75% de rendimiento, a través de un proceso dominó que comprende una reacción de Diels-Alder y la eliminación del sulfóxido, seguido por aromatización del anillo **B** del intermedio **125** (R = TBDMS), producido por un exceso de quinona. El heliceno **124** fue obtenido de forma ópticamente pura con la configuración absoluta *P*.

La versatilidad de esta metodología fue demostrada, con la síntesis enantiodivergente de los helímeros *P* o *M* desde los intermedios comunes (*R*)-**125** (R = Me, TBDMS), por la simple selección del agente aromatizante. La aromatización del anillo **B** de **125** (R = TBDMS) con DDQ proporciona el heliceno (*P*)-**124** con un 88% de rendimiento y 96% de *ee*, mientras que el heliceno (*M*)-**126** fue obtenido con 67% de rendimiento y 90% de *ee* cuando la aromatización de **125** (R = Me) fue efectuada con CAN.

En otra aproximación asimétrica, Karikomi y colaboradores<sup>123i</sup> han desarrollado un práctico método para la síntesis de [5]helicenos quirales utilizando como estrategia sintética la transposición oxi-Cope aniónica aromática (esquema 2.13).

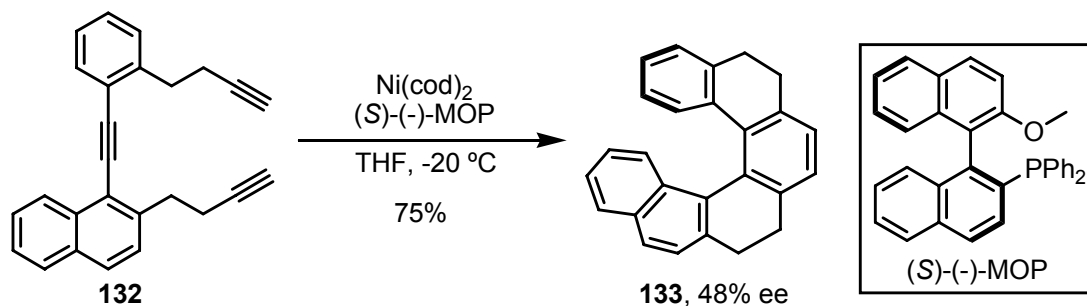


**Esquema 2.13:** Síntesis del [5]heliceno quiral (*P*)-**131** mediante una transposición de oxi-Cope como paso clave.

La biciclo[2.2.2]cetona quiral (*1R,4S*)-**127**, obtenida mediante resolución enzimática, se hace reaccionar con el reactivo de Grignard **128** para dar como producto mayoritario el derivado (*1R,2S,4S*)-**129**. Una reacción de transposición oxi-Cope aromática utilizando KHMDS en presencia de un éter corona conduce al derivado pentacíclico (*4aS,14dR*)-**130** con un 47% de rendimiento. El [5]heliceno (*P*)-**131** fue obtenido con un 24% de rendimiento y de forma enantioméricamente pura a partir de **130** después de cuatro etapas: reducción, hidrólisis y deshidratación, enolacetilización y aromatización. El mismo procedimiento fue seguido para sintetizar el enantiómero (*M*)-**131** a partir de la cetona (*1S,4R*)-**127**.

<sup>123</sup> (i) Ogawa, Y.; Toyama, M.; Karikomi, M.; Seki, K.; Haga, K.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2167.

Stará y Starý<sup>123h,130c</sup> han utilizado la cicloisomerización de triinos aromáticos con catalizadores de níquel combinada con el empleo de fosfinas quirales como ligandos, para describir lo que constituye el primer ejemplo conocido de catálisis enantioselectiva aplicada a la construcción de esqueletos helicoidales (esquema 2.14).



**Esquema 2.14:** Primera catálisis enantioselectiva de helicenos.

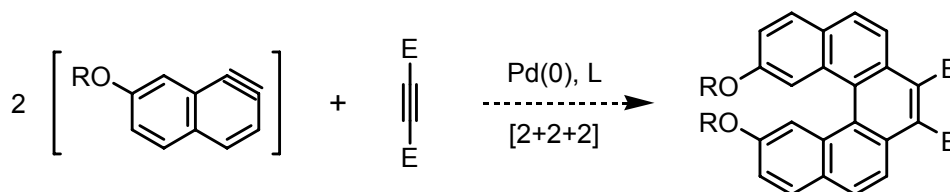
El tetrahydro[6]heliceno **133** se obtuvo a partir del derivado **132** con un 48% de ee usando  $(S)\text{-}(-)\text{-MOP}$  como fosfina quiral. El empleo de  $(S)\text{-}(-)\text{-BOP}$  en la reacción de cicloisomerización sobre un derivado sustituido de **135** también indujo un moderado exceso enantiomérico, obteniéndose después de la etapa de aromatización el correspondiente [6]heliceno funcionalizado de forma enantioselectiva.

<sup>123</sup> (h) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Vyskocil, S.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193.

<sup>130</sup> (c) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Teplý, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.

## 2.2 Objetivos

El objetivo general para la primera parte de esta tesis doctoral se dirigió hacia el desarrollo de una primera variante enantioselectiva de las reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos catalizadas por complejos de paladio. Como objetivos sintéticos, centramos nuestra atención en los *helicenos*, compuestos aromáticos policíclicos de gran interés, cuyas estructuras no planares son inherentemente quirales, y para los que se han desarrollado pocos métodos de síntesis asimétrica (ver sección 2.1.2, pág. 55). En concreto, decidimos abordar la síntesis de pentahelicenos funcionalizados mediante la cocicloadición catalizada por paladio de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos con alquinos deficientes en electrones (esquema 2.15).



**Esquema 2.15:** Esquema propuesto para la síntesis de [5]helicenos sustituidos.

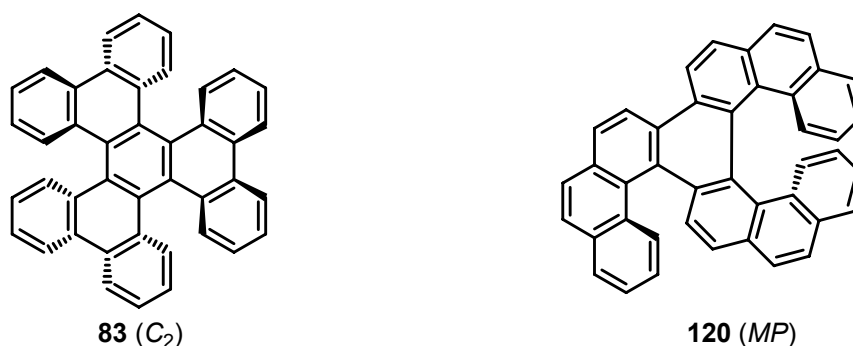
Algunos de los objetivos concretos a desarrollar en esta parte del trabajo son los siguientes:

- *Preparación de los precursores de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos.* De acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación, los correspondientes triflatos de 7-alcoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo deben ser adecuados precursores de estos arinos.
- *Estudio de las reacciones de cicloadición de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos catalizadas por paladio.* Particularmente, se estudiará la cocicloadición de estos arinos con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) y derivados. Se intentará actuar sobre la regioquímica de la reacción para dirigirla hacia la formación mayoritaria del producto con estructura de pentaheliceno.
- *Estudio de variantes enantioselectivas basadas en catálisis asimétrica.* Como objetivo principal de esta parte del trabajo de tesis, se estudiará la aplicación de

complejos de paladio quirales como catalizadores de la reacción de cocicloaddición, para la síntesis no racémica de pentahelicenos.

### 2.3 Trabajo realizado

Como se ha mencionado en secciones anteriores, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha demostrado que tanto el bencino y derivados sustituidos como los arinos policíclicos pueden participar en reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por complejos de Pd(0) (*ver sección 1.4.3*). Aplicando esta metodología, se han sintetizado con éxito un buen número de HPAs con diversas estructuras, algunas de las cuales presentan fuertes distorsiones de la planaridad debido a la congestión estérica, como por ejemplo el hexabenzotrifenileno **83**<sup>72,74</sup> o el doble heliceno **120**.<sup>73</sup>



**Figura 2.5:** Estructuras del hexabenzotrifenileno **83** y del doble heliceno **120**.

En la base del presente trabajo de tesis se encuentran los resultados obtenidos para la cocicloadición catalizada por Pd(0) del 1,2-dideshidronaftaleno (**77**) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), y que tiene lugar con la misma quimioselectividad observada en la cocicloadición del bencino con este alquino electrófilo.<sup>80</sup> Así, cuando se generó el arino policíclico **77** a partir del triflato **134** en presencia de DMAD y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador, se obtuvo el fenantreno **135** con un 96% de rendimiento, mientras que cuando se utilizó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, se aislaron el benzo[*c*]criseno **136**, el pentaheliceno **137** y el piceno **138**, con un 68% de rendimiento global y en relación 7.2:2.6:1.0 (esquema 2.16). A pesar de que el pentaheliceno **137** se obtuvo con un moderado 16% de rendimiento, su aislamiento

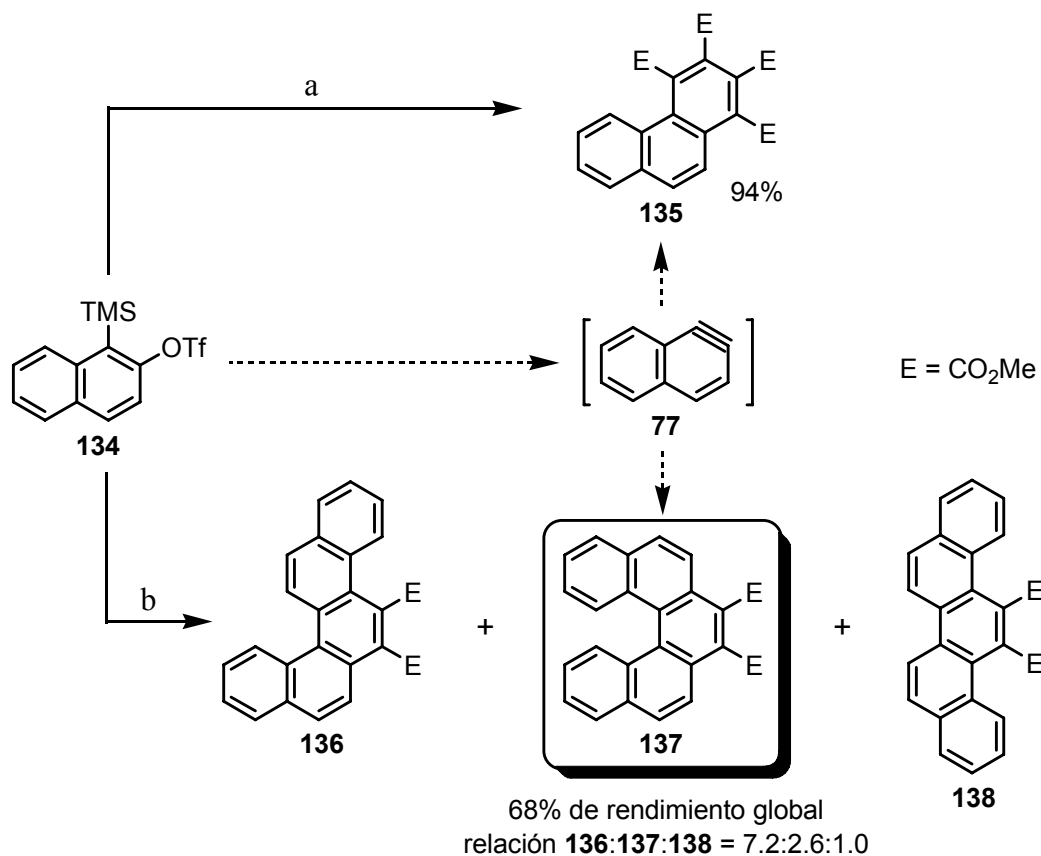
<sup>72</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555.

<sup>74</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1629.

<sup>73</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863.

<sup>80</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6947.

pareció particularmente interesante, considerando la escasez de aproximaciones sintéticas hacia este importante sistema policíclico.



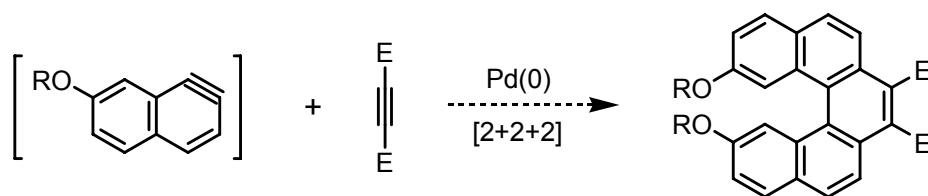
**Esquema 2.16:** Reacciones de cocicloación del arino 77 con DMAD catalizadas por Pd(0).  
a) CsF, DMAD, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.; b) CsF, DMAD, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.

Consideramos, por una parte, que esta aproximación convergente al esqueleto de dibenzo[*c,g*]fenantreno podría ser útil para la preparación de pentahelicenos funcionalizados. Por otra, el hecho de que la metodología sintética se basara en una reacción catalizada por complejos de paladio, nos hizo plantear el posible desarrollo de una variante asimétrica para la síntesis enantioselectiva de pentahelicenos configuracionalmente estables, objetivo principal de esta primera parte de tesis doctoral.

### 2.3.1 Estudio de las reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por paladio de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos

Como primer objetivo de esta parte del trabajo, nos propusimos estudiar las reacciones de cicloadición catalizadas por paladio de 1,2-dideshidronaftalenos

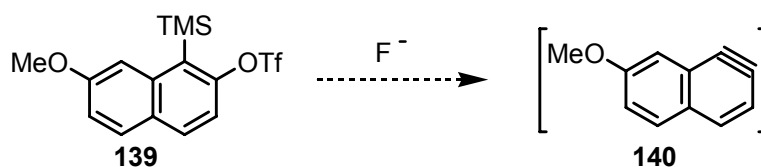
sustituídos. En concreto, nos pareció interesante estudiar la participación de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos, debido a que permitirían obtener pentahelicenos sustituidos en las posiciones 9 y 12, lo que les podría proporcionar una mayor estabilidad configuracional y hacerlos muy interesantes desde un punto de vista práctico (esquema 2.17). La desalquilación de los grupos alcoxi daría lugar a los correspondientes dioles, que podrían tener interés como ligandos quirales. Por otra parte, reacciones sencillas de intercambio de grupos funcionales permitirían la preparación de una gran variedad de pentahelicenos sustituidos. Teniendo en cuenta lo expuesto con anterioridad, decidimos empezar el estudio por el sustrato más sencillo, el 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno.



**Esquema 2.17:** Esquema sintético propuesto para la síntesis de [5]helicenos sustituidos.

### 2.3.1.1 Síntesis del precursor del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno

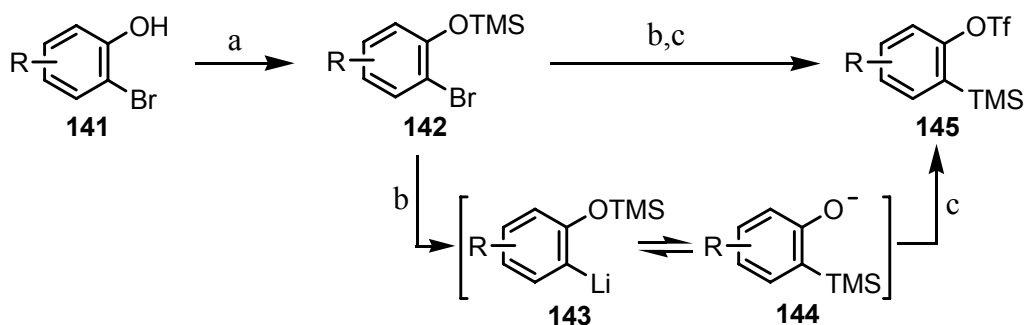
En base al trabajo previo de nuestro grupo de investigación sobre las reacciones de arinos en las que intervienen complejos de metales de transición, seleccionamos el triflato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**139**) como precursor del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno (**140**, esquema 2.18).



**Esquema 2.18:** Triflato **139** como precursor del arino **140**.

Consecuencia del interés en este tipo de precursores de arinos, nuestro grupo ha desarrollado métodos muy eficaces para la preparación de triflatos de *o*-(trimetilsilil)arilo.<sup>131</sup> En el procedimiento que generalmente da los mejores resultados, los triflatos **145** se preparan en dos pasos a partir de los correspondientes *o*-bromofenoles (esquema 2.19).

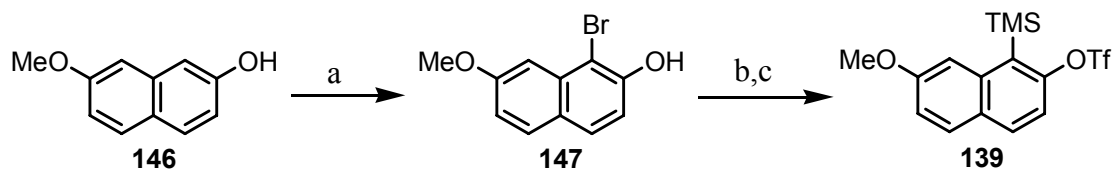
<sup>131</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Synthesis* **2002**, 1454.



**Esquema 2.19:** Procedimiento general para la preparación de triflatos del *o*-(trimetilsilil)arilo. a) HMDS, THF,  $\Delta$ ; b) *n*-BuLi, THF,  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; c)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

La reacción de **141** con hexametildisilazano (HMDS) conduce al sililéter **142**, que por tratamiento sucesivo con *n*-BuLi y anhídrido triflico a baja temperatura se transforma fácilmente en el triflato **145**, en una reacción que implica la formación del compuesto organolítico **143**, migración del grupo TMS y captura del fenóxido resultante **144** con  $\text{Tf}_2\text{O}$ .

En nuestro caso, el bromonaftol necesario **147** no es comercial, por lo que la síntesis del triflato **139** se llevó a cabo en tres etapas a partir del 7-metoxi-2-hidroxinaftaleno (**146**) con un rendimiento global del 78% (esquema 2.20).

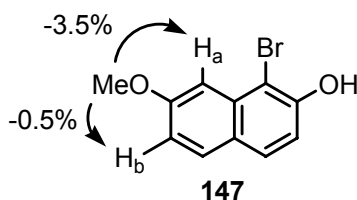


**Esquema 2.20:** Síntesis del triflato **139**. a) NBS, *i*-Pr<sub>2</sub>NH,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a t.a., 94%; b) HMDS, THF,  $\Delta$ ; c) 1. *n*-BuLi, THF,  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 2.  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 83%.

El primer paso, supuso una *orto*-bromación regioselectiva del naftol **146** con NBS y cantidades catalíticas de diisopropilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,<sup>132</sup> para dar el compuesto monobromado **147**. En el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones, se considera que la N-bromodiisopropilamina intermedia se coordina al hidroxilo libre del naftol mediante enlaces de hidrógeno orientando la bromación a las posiciones *orto*, predominando la sustitución en la posición 1 por la mayor reactividad de esa posición

<sup>132</sup> Para bromación regioselectiva de fenoles, véase: (a) Fujisaki, S.; Eguchi, H.; Omura, A.; Okamoto, A.; Nishida, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576. (b) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Synlett* **1997**, 1241.

con respecto a la posición 3 en  $\beta$ -naftoles.<sup>133</sup> El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **147** presentó cinco señales aromáticas, cuatro dobletes y un doble doblete, un singulete a 5.91 ppm característico de un hidroxilo y otro singulete a 3.97 ppm correspondiente a los tres hidrógenos del metoxilo. El espectro de masas presentó el ion molecular a  $m/z$  252 y 254, con el conjunto isotópico característico de los compuestos monobromados. La estructura fue confirmada con la realización de experimentos NOESY y NOE. La irradiación de los hidrógenos del grupo metoxilo produce NOE en el doblete a 7.32 ppm (-3.5%) y en el doble doblete a 7.04 ppm (-0.5%), asignables a los hidrógenos  $\text{H}_a$  y  $\text{H}_b$  respectivamente (figura 2.6).



**Figura 2.6:** Experimento NOE sobre **147**.

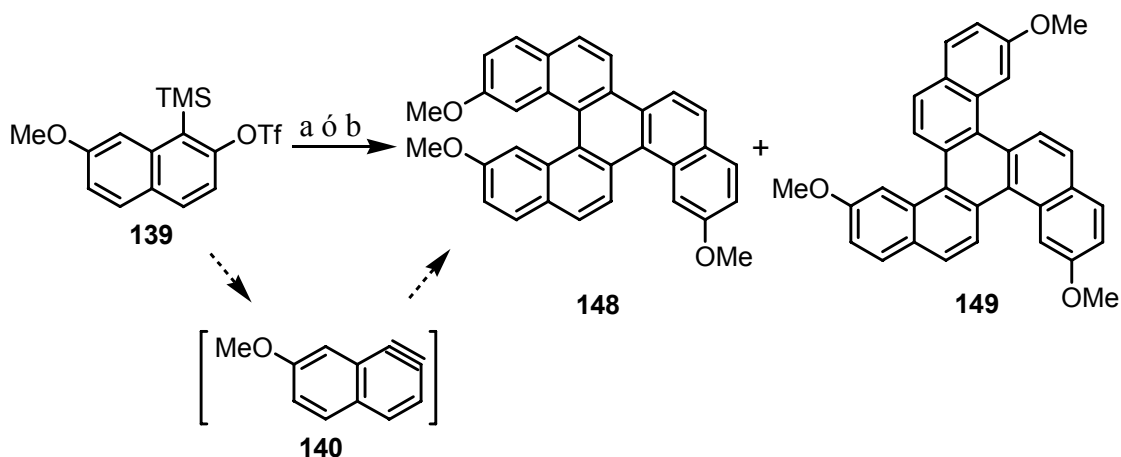
La reacción de **147** con HMDS y el tratamiento secuencial del sililéter resultante con  $n\text{-BuLi}$  y  $\text{Tf}_2\text{O}$  en las condiciones descritas previamente, dio como resultado la formación del triflato **139** con un rendimiento del 83%. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **139** presenta, además de las correspondientes señales aromáticas, un singulete a 3.96 ppm perteneciente al grupo metoxilo y otro singulete a 0.64 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa, además de la señal a 2.0 ppm correspondiente al TMS, un cuadruplete a 118.6 ppm correspondiente al  $\text{CF}_3$  del grupo triflato con una constante de acoplamiento de 321 Hz. El espectro de masas presenta el ion molecular a  $m/z$  378 y un pico a 363 ( $\text{M}^+ - 15$ ), resultado de la pérdida de un grupo metilo del TMS que, en base a nuestra experiencia previa, es habitual en aril- o alqueniltrimetilsilanos.

### 2.3.1.2 Reacción de ciclotrimerización de 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno

De acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación (*ver sección 1.4.3.1*), la ciclotrimerización de arinos policíclicos puede llevarse a cabo de

<sup>133</sup> Bell, F.; Gibson, J. A.; Wilson, R. D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2335.

modo eficaz por tratamiento del correspondiente triflato de *o*-trimetilsilarilo con una fuente de iones fluoruro en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de Pd(0), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Se decidió ensayar la generación del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno (**140**) a partir del triflato **139**, y su ciclotrimerización en las condiciones indicadas (esquema 2.21).



**Esquema 2.21:** Estudio de ciclotrimerización de **140**. a) CsF, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 13% (**148**:**149** = 2.0:1.0); b) CsF, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 39% (**148**:**149** = 2.9:1.0).

Cuando una disolución del triflato **139** en acetonitrilo seco, se trató con dos equivalentes de CsF en presencia de 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> durante 15 h a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla de los compuestos **148** y **149**, resultado de la ciclotrimerización del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno (**140**), con un rendimiento del 13% y en relación 2.0:1.0. Además, se aisló otra fracción que por espectrometría de masas parece corresponder a una mezcla de tetrámeros del arino **140**, ya que presenta el ion molecular a m/z 624 y un espectro de <sup>1</sup>H-RMN muy complejo.

Cuando se ensayó la reacción utilizando como catalizador Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%), se consiguió aislar la mezcla de los trímeros **148** y **149** con un rendimiento del 39% y en relación 2.9:1.0, siendo mayoritario de nuevo el trímero asimétrico **148**. Ya se había observado en trabajos previos del grupo que el empleo de este catalizador, con ligandos más lábiles y menos voluminosos que la trifenilfosfina, proporcionaba mejores resultados en la ciclotrimerización de arinos policíclicos para la construcción de

sistemas estéricamente congestionados.<sup>72</sup> De todos modos, en este caso el rendimiento observado fue considerablemente inferior al obtenido previamente en la ciclotrimerización del 1,2-dideshidronaftaleno (60%), lo que probablemente se deba al mayor impedimento estérico producido por la presencia de los grupos metoxilo.

No se consiguió la separación cromatográfica de los dos productos de ciclotrimerización **148** y **149**, pero si fue posible identificar algunas señales diagnósticas en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN. El espectro de la mezcla de **148** y **149** presenta una compleja serie de señales aromáticas y cuatro singuletes a 4.03, 4.01, 3.58 y 3.47 ppm, correspondiendo el que aparece a 4.01 ppm a los metilos de los grupos metoxilo del trímero simétrico **149**, y los otros tres a los metilos de los grupos metoxilo del isómero **148**. El espectro de masas presenta el ion molecular a m/z 468.

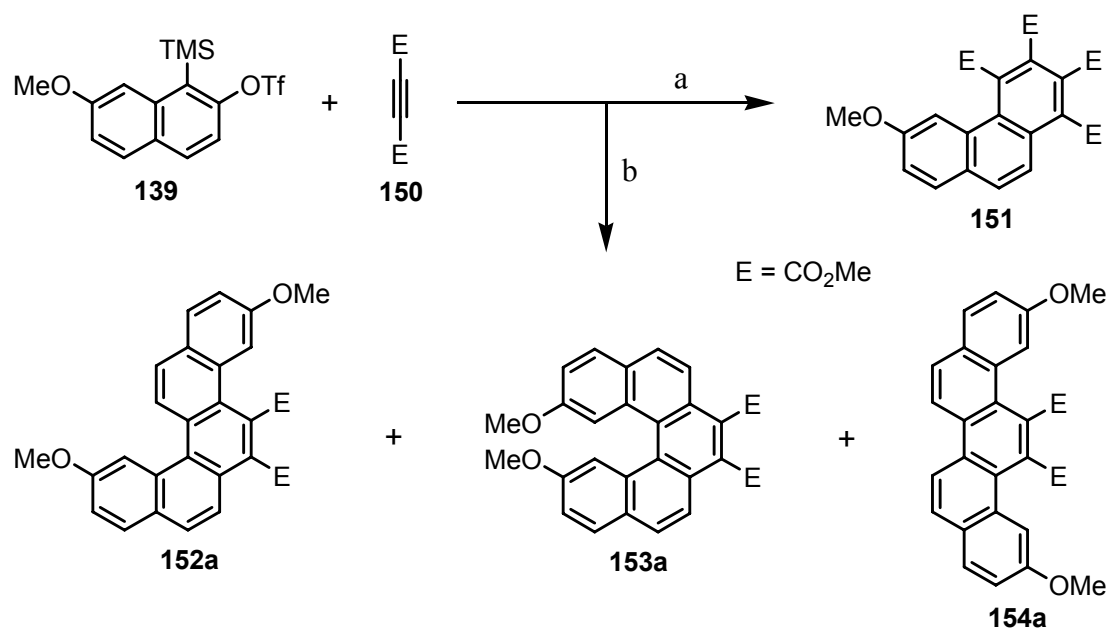
### **2.3.1.3 Reacción de cocicloaddición de 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD**

Una vez demostrada la generación eficaz del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno (**140**) a partir del triflato **139** y comprobada la participación de dicho arino en reacciones de ciclotrimerización catalizadas por paladio, decidimos estudiar su cocicloaddición con DMAD con el objetivo de sintetizar un pentaheliceno sustituido en las posiciones 9 y 12 con grupos metoxilo. La sustitución en esas posiciones podría proporcionarle al pentaheliceno una mayor estabilidad configuracional y además una mayor versatilidad química.

Nuestro grupo de investigación había demostrado que las reacciones de cocicloaddición [2+2+2] de arinos (bencino y arinos policíclicos) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) tienen lugar de forma eficaz y con una elevada quimioselectividad (*ver sección 1.4.3.2*). Así, mientras que con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador se puede dirigir selectivamente la reacción hacia la cocicloaddición de una molécula de arino y dos de alquino, con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se puede dirigir hacia la cicloaddición de dos moléculas de arino y una de alquino.

---

<sup>72</sup> Peña, D.; Pérez, D. Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555.



**Esquema 2.22:** Estudio de cocicloaddición de **139** con DMAD. a) CsF, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 86%; b) CsF, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 66% (**152a**:**153a**:**154a** = 8.6:5.9:1.0).

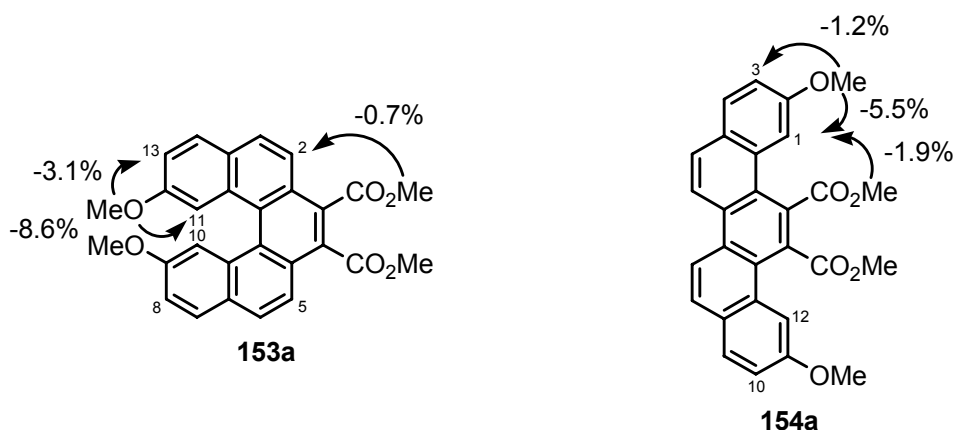
Seguindo esa metodología se estudiaron las reacciones de cocicloaddición del triflato **139** con DMAD (**150**, esquema 2.22). La reacción del triflato **139** con cinco equivalentes de DMAD, dos equivalentes de CsF y 5 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> durante 15 h a temperatura ambiente, proporcionó, tras purificación cromatográfica, el fenantreno **151** con un 86% de rendimiento. Además del fenantreno se obtuvieron también la mezcla de los trímeros **148** y **149** con un rendimiento aproximado del 13%, así como una cantidad insignificante de los productos de cicloaddición de dos moléculas de arino y una de DMAD.

El fenantreno **151** muestra, en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN, cinco singuletes a 4.00, 3.98, 3.92, 3.91 y 3.84 ppm que integran por tres hidrógenos cada uno, correspondientes a los metilos de los grupos éster y del grupo metoxilo. El espectro de masas presenta el ion molecular a m/z 440.

La reacción del triflato **139** con 1.4 equivalentes de DMAD, dos equivalentes de CsF y 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> durante 15 h a temperatura ambiente, proporcionó, después de purificación cromatográfica, los correspondientes productos de cocicloaddición de dos moléculas de arino con una de alquino, **152a**, **153a** y **154a**, con

un rendimiento global del 66% y en relación 8.6:5.9:1.0, además de una fracción minoritaria que contiene una mezcla de los trímeros **148** y **149**.

Se han podido obtener muestras puras de los regioisómeros **152a**, **153a** y **154a** mediante ccf preparativa o cromatografía en columna, siendo el pentaheliceno **153a** el más apolar y el que se puede separar con mayor facilidad. La identificación del criseno **152a** se realizó en base a la asimetría de su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , en el que se observan, entre otras señales, tres singuletes a 4.09, 4.00 y 3.95 ppm, donde los dos primeros integran por tres hidrógenos y el último por seis. El espectro de masas presenta el ion molecular a  $m/z$  454. La asignación de las estructuras de los aductos simétricos **153a** y **154a**, se hizo en base a experimentos COSY y NOESY. En el caso del pentaheliceno **153a** se encuentra correlación tipo NOE entre el metilo del grupo éster y el doblete a 8.02 ppm ( $\text{H}_2$ , -0.7%), y entre el metilo del grupo metoxilo con el doblete a 7.59 ppm ( $\text{H}_{10}$ , -8.6%) y el doblete a 7.20 ppm ( $\text{H}_8$ , -3.1%). En el caso del piceno **154a** se encuentra correlación tipo NOE entre el metilo del grupo éster y el doblete a 7.94 ppm ( $\text{H}_1$ , -1.9%), y entre el metilo del grupo metoxilo con el doblete a 7.94 ppm ( $\text{H}_1$ , -5.5%) y el doblete a 7.24 ppm ( $\text{H}_3$ , -1.2%). En el espectro de masas ambos isómeros presentan el ion molecular a  $m/z$  454 (figura 2.7).



**Figura 2.7:** Experimentos NOE sobre **153a** y **154a**.

Estos resultados confirman una vez más que la reacción de cocicloaddición [2+2+2] de arinos con alquinos es quimioselectiva. Destaca sorprendentemente la relación que se obtiene entre los productos de cocicloaddición de dos moléculas de arino con una de DMAD en comparación con los resultados obtenidos para el

1,2-dideshidronaftaleno (**77**),<sup>80</sup> siendo ahora más favorable la formación del pentaheliceno, que se obtiene con un rendimiento del 25%.

El compuesto **153a**, objetivo principal de nuestro estudio, nos parecía interesante por la presencia de los grupos éster en las posiciones 3 y 4 y de los grupos alcoxilo en las posiciones 9 y 12, patrón de sustitución que permitiría acceder a una gran variedad de derivados con diferente funcionalización mediante reacciones convencionales de interconversión de grupos funcionales. Así, por ejemplo, mientras que los grupos éster pueden eliminarse o transformarse en otros grupos fácilmente o servir como puntos de anclaje a resinas poliméricas, los grupos metoxilo pueden ser desmetilados para dar lugar a dioles que, al igual que el BINOL, podrían ser usados como ligandos en catálisis.

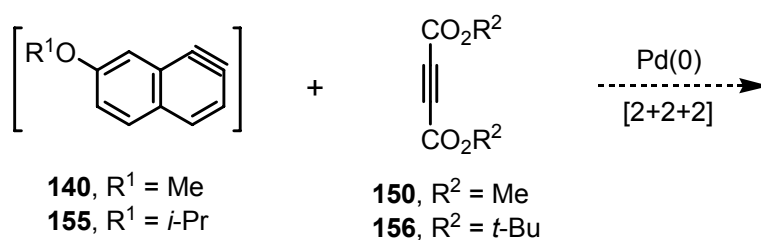
A pesar del discreto rendimiento con el que se obtiene el pentaheliceno **153a**, entorno a un 25%, lo consideramos interesante ante la escasez de métodos de síntesis para la obtención de helicenos funcionalizados. En base a ello, nos planteamos como siguientes objetivos:

- La mejora de la regioselectividad de la reacción. Mediante el estudio de la influencia estérica de los sustituyentes y el desarrollo de una variante parcialmente intramolecular, intentaremos favorecer la formación del pentaheliceno respecto al criseno y al piceno.
- La síntesis enantioselectiva del pentaheliceno **153** mediante catálisis asimétrica.

Para comprobar si el tamaño del grupo alcoxilo en el arino o del grupo éster en el alquino, tiene una influencia significativa en la regioquímica de la reacción decidimos ensayar la cocicloaddición de los 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos **140** y **155** con los ésteres derivados del ácido acetilendicarboxílico **150** y **156** (esquema 2.23).

---

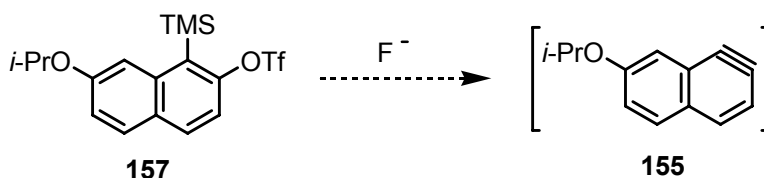
<sup>80</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6947.



**Esquema 2.23:** Cicloadición de 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos con acetilendicarboxilatos de dialquilo.

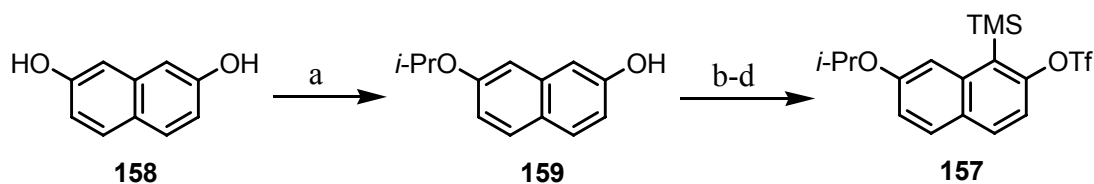
### 2.3.1.4 Síntesis del precursor del 7-isopropoxi-1,2-dideshidronaftaleno

Por analogía con los resultados anteriormente descritos, se consideró al triflato **157** como un precursor adecuado del correspondiente 7-isopropoxi-1,2-dideshidronaftaleno (**155**, esquema 2.24).



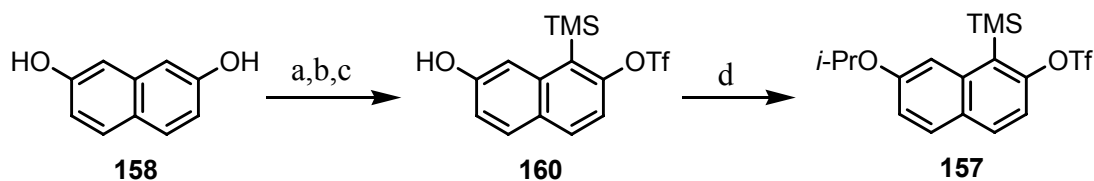
**Esquema 2.24:** Triflato **157** como precursor del arino **155**.

El triflato **157** se preparó inicialmente siguiendo un procedimiento similar al descrito para su análogo metoxilado **139**, pero como en este caso el 7-isopropoxi-2-hidroxinaftaleno correspondiente no es comercial, fue necesario prepararlo previamente (esquema 2.25). La monoalquilación del 2,7-dihidroxinaftaleno (**158**) con bromuro de isopropilo y carbonato potásico a 100°C en DMF llevó a la formación del naftol **159** con un rendimiento del 39%, aceptable si se tiene en cuenta que además de formarse producto dialquilado (9%), se recupera parte del naftalenodiol de partida (43%). La bromación de **159**, seguida de reacción con HMDS y tratamiento secuencial del sililéter resultante con *n*-BuLi y Tf<sub>2</sub>O en las condiciones habituales, dio lugar a la formación del triflato **157** con un rendimiento para las tres etapas del 74%, similar al obtenido en la síntesis de **139**. De este modo, el rendimiento global de la transformación del diol **158** en el triflato **157** mediante este procedimiento resultó ser del 29%.



**Esquema 2.25:** Primera aproximación a la síntesis del triflato **157**. a) 2-Bromopropano,  $K_2CO_3$ , DMF, 100 °C, 39%; b) NBS,  $i-Pr_2NH$ , 0 °C a t.a., 93%; c) HMDS, THF,  $\Delta$ ; d) 1.  $n-BuLi$ , THF, -100 °C a -80 °C; 2.  $Tf_2O$ , -100 °C a -80 °C, 80%.

Posteriormente, se comprobó que al cambiar el orden de las etapas en el esquema sintético, se conseguía prácticamente doblar el rendimiento global del proceso (esquema 2.26). Así, primero se llevó a cabo la preparación del triflato **160** y después, la formación de **157** mediante una reacción de Mitsunobu.



**Esquema 2.26:** Segunda aproximación a la síntesis del triflato **157**. a) NBS,  $i-Pr_2NH$ , 0 °C a t.a.; b) HMDS, THF,  $\Delta$ ; c) 1.  $n-BuLi$ , THF, -100 °C a -80 °C; 2.  $Tf_2O$ , -100 °C a -80 °C, 67%. d) 2-propanol, DIAD,  $PPh_3$ , THF, -20 °C a t.a., 94%.

La bromación de **158** con NBS y cantidades catalíticas de diisopropilamina en  $CH_2Cl_2$  a 0 °C,<sup>132</sup> proporcionó el correspondiente producto de monobromación con buen rendimiento, el cual no pudo ser purificado por cromatografía en columna debido a que, posiblemente por la presencia de los hidroxilos libres, se queda muy retenido en la fase estacionaria (gel de sílice o alúmina). Por lo tanto, una vez confirmada su pureza relativa por  $^1H$ -RMN se hizo reaccionar con un exceso de HMDS para dar lugar al disililéter, que por tratamiento secuencial con  $n-BuLi$  y  $Tf_2O$  en las condiciones habituales, dio lugar al triflato **160** con un rendimiento global del 67%. El espectro de  $^1H$ -RMN de **160** muestra cinco señales aromáticas, cuatro dobletes y un doblete, así como un singulete a 5.37 ppm que integra por un hidrógeno típico de un hidroxilo y

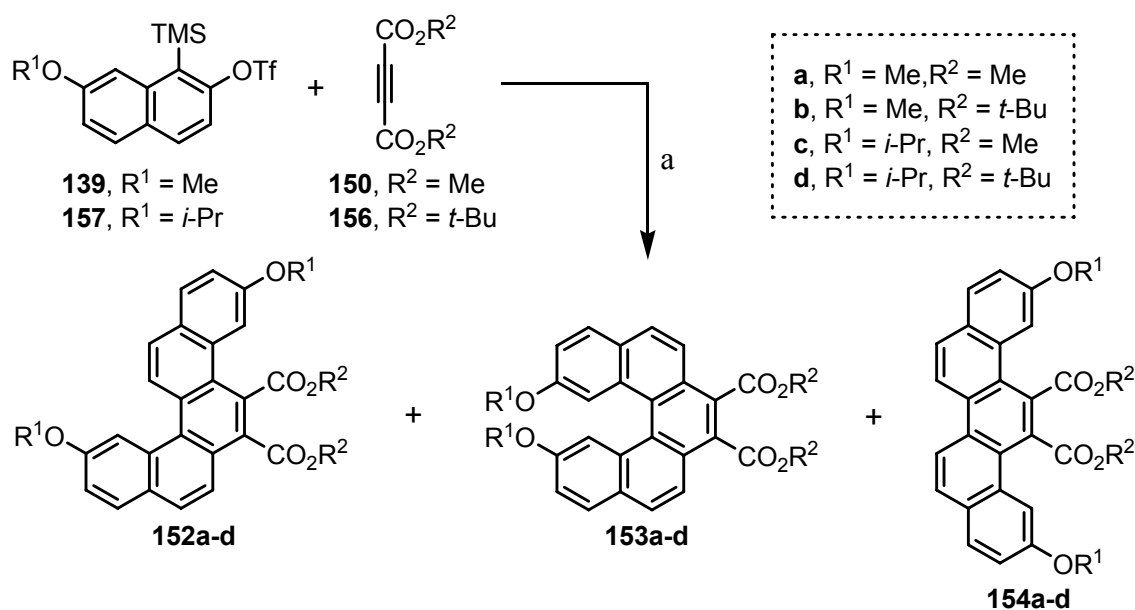
<sup>132</sup> Para bromación regioselectiva de fenoles, véase: (a) Fujisaki, S.; Eguchi, H.; Omura, A.; Okamoto, A.; Nishida, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576. (b) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Synlett* **1997**, 1241.

otro singulete a 0.57 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondientes a los metilos del grupo TMS. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN aparece a 2.1 ppm la señal correspondiente a ese grupo y la señal correspondiente al  $\text{CF}_3$  del grupo triflato como un cuadruplete a 118.6 ppm con  $J = 321$  Hz. El espectro de masas presenta el ion molecular a  $m/z$  364 y un pico a 349 ( $M^+ - 15$ ), resultado de la pérdida típica de un grupo metilo del TMS.

Por último, el triflato **157** se obtuvo por reacción de **160** con isopropanol en presencia de DIAD y trifenilfosfina (condiciones de Mitsunobu) con un rendimiento del 94%. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **157** muestra cinco señales aromáticas, cuatro dobletes y un doble doblete, un heptaplete a 4.66 ppm con  $J = 6.1$  Hz y un doblete a 1.44 ppm con  $J = 6.1$  Hz característicos de grupos isopropilo, y un singulete a 0.59 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondientes a los metilos del grupo TMS. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra además de la señal a 2.2 ppm correspondiente al grupo TMS, las señales típicas del grupo isopropilo a 70.1 y 22.0 ppm y un cuadruplete a 118.7 ppm con una constante de acoplamiento de 321 Hz correspondiente al  $\text{CF}_3$  del grupo triflato. Mientras que el espectro de masas presenta el ion molecular a  $m/z$  364 y un pico a 349 ( $M^+ - 15$ ) que corresponde a la pérdida de un metilo del grupo TMS, característico de este tipo de compuestos.

### **2.3.1.5 Reacciones de cocicloación de los 7-alcoxi-1,2-dideshidronaftalenos **140** y **155** con ésteres derivados del ácido acetilendicarboxílico**

Una vez obtenidos los precursores de los arinos **140** y **155** y de disponer comercialmente de los alquinos **150** y **156**, decidimos estudiar la influencia de los factores estéricos de los grupos alcoxi de los arinos y de los grupos éster de los alquinos en la reacción de cocicloación catalizada por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (esquema 2.27).



**Esquema 2.27:** Estudio de cocicloadiación. a) CsF, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, *t.a.*

Se estudiaron las reacciones de los triflatos **139** y **157** con acetilendicarboxilato de dimetilo (**150**) o acetilendicarboxilato de di-*terc*-butilo (**156**), empleando CsF como fuente de ion fluoruro y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador (10 mol%). La reacción durante 15 h bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, proporciona en cada caso una serie de productos de cocicloadiación (tabla 2.1), que fueron caracterizados inequívocamente por <sup>1</sup>H-RMN, masas y UV.

**Tabla 2.1:** Resultados de los estudios de cocicloadiación.

Entrada	Precursor de arino	Alquino	Heliceno <sup>a</sup> (Rdto., %)	Rdto. de los cociclotrímeros, <sup>a</sup> % (relación 152:153:154)
1	<b>139</b>	<b>150</b>	<b>153a</b> (25)	66 (8.6:5.9:1.0)
2	<b>139</b>	<b>156</b>	<b>153b</b> (28)	73 (5.1:3.8:1.0)
3	<b>157</b>	<b>150</b>	<b>153c</b> (19)	48 (11.5:8.2:1.0)
4	<b>157</b>	<b>156</b>	<b>153d</b> (15)	41 (4.0:2.8:1.0)

(a) Rendimiento de los productos aislados.

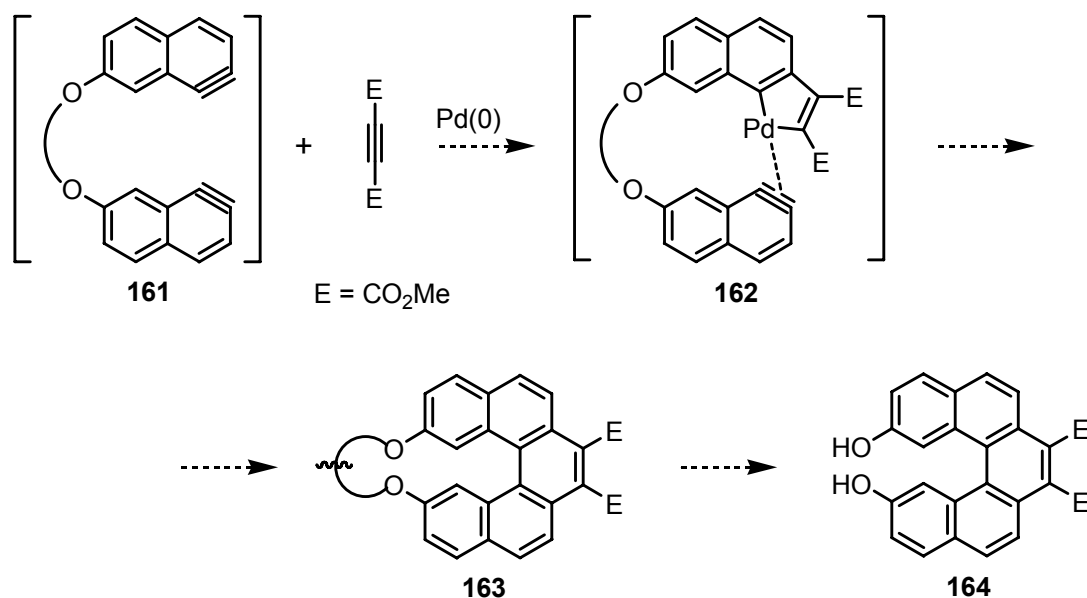
Estos experimentos muestran que, en todos los casos, los rendimientos con los que se obtienen los correspondientes pentahelicenos **153a-d** son mejores que el obtenido en la cicloadición de 1,2-dideshidronaftaleno (16%),<sup>80</sup> y que la naturaleza estérica de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> afecta sólo moderadamente a los rendimientos y a la distribución de los productos. Aunque el número de ensayos es muy limitado, podemos concluir que

<sup>80</sup> Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6947.

cuanto más voluminoso sea el grupo  $R^1$  menor es el rendimiento global de los productos de cocicloaddición, mientras que la relación del heliceno con los otros cociclotrímeros no se ve afectada significativamente por el tamaño de  $R^1$  y  $R^2$ , siendo una relación de 1.0:1.5 en el mejor de los casos (entrada 3, tabla 2.1) y 1.0:1.8 en el peor (entrada 4, tabla 2.1). Particularmente, la relación entre los regioisómeros mayoritarios (**152** y **153**) se mantiene entorno a 1.4 en todos los casos.

### 2.3.3 Estudio de una variante parcialmente intramolecular

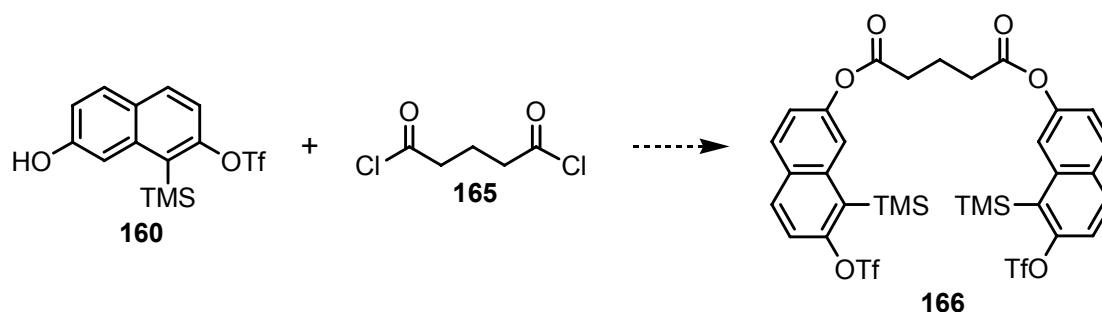
Hasta este momento hemos demostrado que los arinos policíclicos, y en particular el 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno, pueden participar en reacciones de cocicloaddición [2+2+2] con alquinos pobres en electrones catalizadas por complejos de paladio (0), para dar lugar, entre otros productos, a [5]helicenos. Uno de los mayores inconvenientes resulta ser la regioquímica del proceso, pues el pentaheliceno no es en ningún caso el regioisómero mayoritario. Para intentar superar este problema decidimos estudiar una variante parcialmente intramolecular de la reacción mediante la utilización de una cadena temporal que una las dos unidades de arino, lo que podría forzar la reacción hacia la formación del heliceno (esquema 2.28).



**Esquema 2.28:** Aproximación parcialmente intramolecular a la cocicloaddición [2+2+2] de arinos con alquinos catalizada por paladio.

La obtención del pentaheliceno **163** a partir de un diarino de tipo **161**, debería estar favorecida por factores entrópicos en condiciones de alta dilución, suponiendo en todo caso que la reacción transcurriese a través de un complejo metalacíclico del tipo **162**. Al final del proceso sería importante poder eliminar la cadena para así acceder al derivado dihidroxilado **164**.

La idea de una cadena temporal flexible que permitiese la aproximación espacial de los fragmentos de dideshidronaftaleno, nos hizo decantarnos por una cadena alifática. Por lo tanto, y como primera posibilidad, decidimos sintetizar el diéster **166**, derivado del ácido glutárico (esquema 2.29).



**Esquema 2.29:** Esquema sintético propuesto para la preparación de **166**.

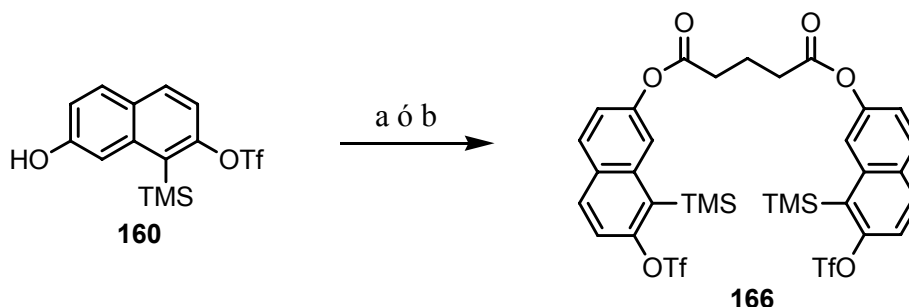
Cuando se hizo reaccionar el naftol **160** con dicloruro de glutarilo en cloroformo en presencia de piridina a temperatura ambiente,<sup>134</sup> no tuvo lugar la reacción esperada, recuperándose la sustancia de partida de forma prácticamente cuantitativa. Sin embargo, la reacción a temperatura ambiente del naftol **160** con ácido glutárico en presencia de DMAP y DCC utilizando DMF como disolvente, llevó a la formación del compuesto **166** con un 48% de rendimiento (esquema 2.30).

Posteriormente, encontramos que la esterificación podía llevarse a cabo de forma más eficaz a través del cloruro de ácido y empleando DMAP como agente activante.<sup>135</sup> Así, la reacción del naftol **160** con dicloruro de glutarilo en diclorometano en presencia de DMAP a temperatura ambiente, proporcionó, tras purificación cromatográfica, el compuesto **166** con un 76% de rendimiento, lo que supuso una considerable mejora

<sup>134</sup> Para esterificaciones de cloruros de ácido, véase: Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.

<sup>135</sup> Para esterificaciones de cloruros de ácido con DMAP como agente activante, véase: Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.

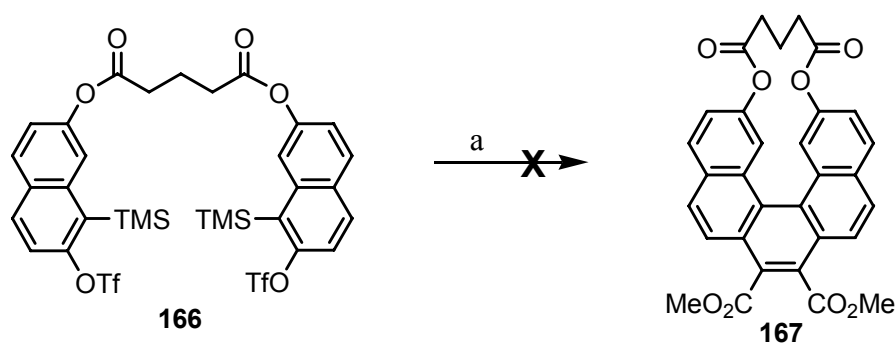
respecto al método anterior. En ambos casos se recuperó siempre parte del naftol de partida debido a que se utilizó en exceso con el objeto de minimizar la formación del producto de monoesterificación.



**Esquema 2.30:** Síntesis de **166**. a)  $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ , DMAP, DCC, DMF, t.a., 48%. b)  $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 76%.

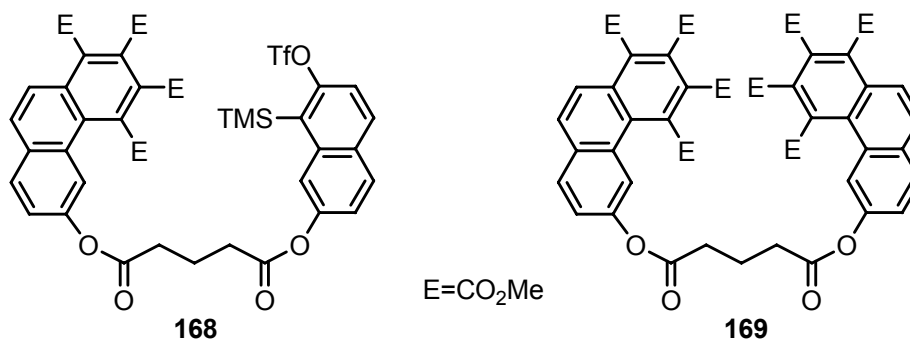
El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **166** presentó, además de las señales aromáticas, un quintuplete a 2.31 ppm que integra por dos hidrógenos y un triplete a 2.86 ppm que integra por cuatro que corresponden a los grupos metileno de la cadena alifática, así como un singulete a 0.57 ppm que integra por dieciocho hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa, además de la señal a 2.1 ppm correspondiente al TMS y el cuadruplete a 118.6 ppm correspondiente al  $\text{CF}_3$  del grupo triflato con una constante de acoplamiento de 321 Hz, las señales características de la cadena alifática a 33.3 y 20.0 ppm para los  $\text{CH}_2$  y a 171.1 ppm para los carbonos carboxílicos. El espectro de masas (IE) no presenta el ion molecular a  $m/z$  824 pero sí un pico a 461 ( $\text{M}^+ - 363$ ) correspondiente a la pérdida de una unidad de naftoxilo.

Una vez obtenido el compuesto **166**, decidimos ensayar la reacción con DMAD empleando condiciones de reacción análogas a las utilizadas en las reacciones intermoleculares de dos moléculas de arino y una de alquino, aunque aumentando notablemente la dilución (esquema 2.31).



**Esquema 2.31:** Aproximación a la síntesis del pentaheliceno **167**. a) CsF, DMAD, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.

La reacción del precursor **166**, disuelto en acetonitrilo seco (0.01M), con 3.6 equivalentes de DMAD, cuatro equivalentes de CsF y 20 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> bajo atmósfera inerte durante 15 horas, no dio lugar al pentaheliceno esperado **167**, sino a una mezcla de los productos **168** y **169** en pequeña cantidad, que posteriormente fueron separados mediante ccf preparativa (figura 2.8). Hay que destacar que no se recupera nada del precursor de partida ni se observan por ccf la formación de otros productos de polaridad media, por lo que creemos que han tenido lugar reacciones de polimerización.

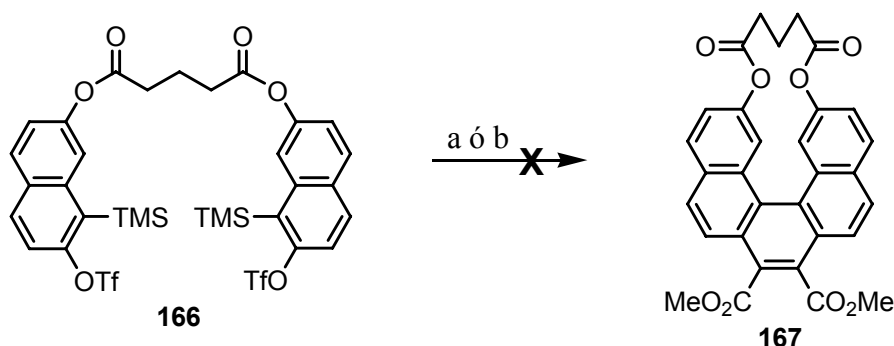


**Figura 2.8:** Productos obtenidos de la cicloadición de **166** con DMAD.

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **168** presenta, además de las señales aromáticas, las señales características de los metilos de los grupos metoxilo a 4.04 (3H), 3.99 (3H) y 3.94 ppm (6H), las señales de la cadena alifática a 2.85 (2H) y 2.29 ppm (4H) y una señal a 0.56 ppm (9H), correspondiente a los metilos del grupo TMS. Por otra parte, en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **169** aparecen, además de las señales aromáticas, las señales características de los metilos de los grupos metoxilo a 4.04 (6H), 4.00 (6H) y 3.93 ppm (12H), y las señales de la cadena alifática a 2.85 (2H) y

2.29 ppm (4H). En ninguno de los casos, fue posible su caracterización por espectrometría de masas (IE, IQ y FAB).

Tanto la formación de **168** como **169** fue debida a que, en lugar de producirse la reacción de cicloadición intramolecular esperada de dos moléculas de arino con una de alquino, se produjeron cicloadiciones intermoleculares entre una de las unidades de arino y dos moléculas de alquino. Pensando que la formación de este tipo de productos pudiera minimizarse reduciendo la carga de catalizador y/o la proporción de DMAD presente en la mezcla de reacción, o acelerando la generación del arino, se llevaron a cabo experimentos modificando estos factores (esquema 2.32).

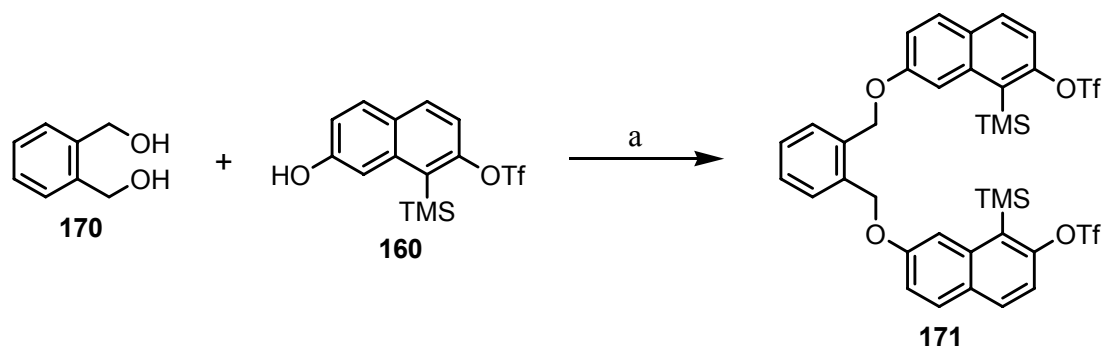


**Esquema 2.32:** Otros ensayos de síntesis del pentaheliceno **167**. a) CsF, DMAD, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CN, t.a. b) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, DMAD, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a.

Así, cuando se trató **166** con 1.4 equivalentes de DMAD, 4.0 equivalentes de CsF, 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 18-corona-6, para aumentar la velocidad de generación del arino, en acetonitrilo seco bajo atmósfera inerte durante 15 horas, el análisis cromatográfico de la mezcla de reacción mostró solamente la existencia de productos muy polares. Por otro lado, cuando se hizo reaccionar **166** con *n*-Bu<sub>4</sub>NF en lugar de CsF y en las mismas condiciones anteriormente descritas, no se obtuvo ningún producto de la polaridad esperada ni se recuperó sustancia de partida. Después de una columna cromatográfica y una ccf preparativa, se aislaron pequeñas cantidades de tres productos que no pudieron ser caracterizados. En nuestra opinión, se han formado productos de polimerización que quedaron retenidos en columna, presumiblemente debido a su baja solubilidad.

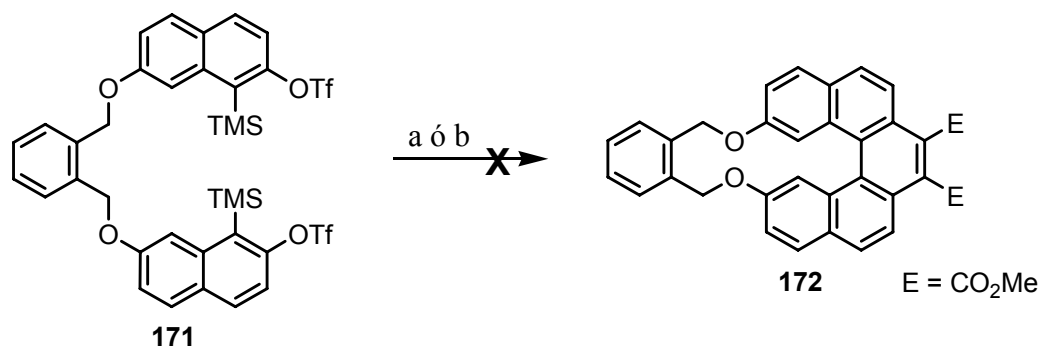
En base a los resultados obtenidos con la cadena alifática como nexo de unión entre las dos unidades de arino, en donde parece estar favorecidas las reacciones de

polimerización, decidimos proporcionarle al sistema mayor rigidez mediante el empleo de 1,2-fenilendimetanol como unidad de unión (esquema 2.33).



**Esquema 2.33:** Síntesis de 171. a)  $PPh_3$ , DIAD, THF,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a t.a., 58%.

La reacción del naftol **160** con 1,2-fenilendimetanol (**170**) en tetrahidrofurano bajo las condiciones de Mitsunobu, proporcionó en un único paso el precursor **171** con un 58% de rendimiento. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **171** muestra, además de las señales aromáticas, un singulete a 5.32 ppm que integra por cuatro hidrógenos correspondiente a los grupos metileno, y un singulete a 0.44 ppm que integra por dieciocho hidrógenos perteneciente a los metilos de los grupos TMS. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra además de la señal a 1.9 ppm correspondientes al grupo TMS, la señal correspondiente a los grupos metileno a 68.3 ppm y un cuádruplete a 119.0 ppm con una constante de acoplamiento de 320 Hz que corresponde a los grupos  $\text{CF}_3$  de los triflatos. El espectro de masas (FAB) presenta el ion molecular a  $m/z$  830 y un pico a 467 ( $M^+ - 363$ ) que corresponde a la pérdida de una unidad de naftaleno.



**Esquema 2.34:** Intentos de cicloadición de 171 con DMAD. a)  $\text{CsF}$ , DMAD, (0.1 eq.)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , t.a. b)  $\text{CsF}$ , DMAD, (0.01 eq.)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , t.a.

La reacción de **171** con 4.0 equivalentes de CsF, 2.8 equivalentes de DMAD y 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en acetonitrilo seco (0.005M) bajo atmósfera inerte durante 15 horas, no dio lugar a ningún producto que pudiera ser caracterizado, consumiéndose totalmente la sustancia de partida (esquema 2.34). Realizando la misma reacción pero con una menor cantidad de catalizador (1 mol%) tampoco se obtuvo ningún resultado positivo.

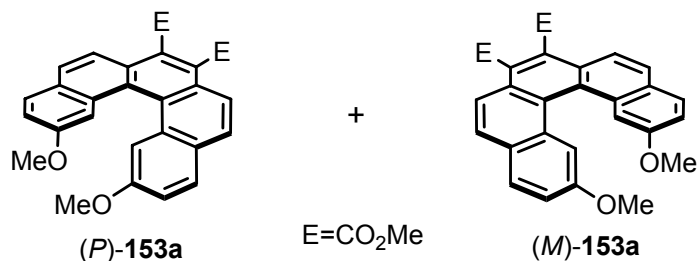
Los resultados expuestos anteriormente no dejan de ser razonables, si tenemos en cuenta la especial dificultad de la transformación que se pretendía llevar a cabo, derivada de la naturaleza inestable de los arinos. Las dos unidades de arino que pretendemos hacer reaccionar con el DMAD no se encuentran presentes en los compuestos **166** o **171**, sino que han de generarse en el medio de reacción. Entonces, para que la cocicloaddición parcialmente intramolecular que deseábamos tuviera lugar sería necesario que los dos arinos de una misma molécula se generasen de modo prácticamente simultáneo, lo cual es muy improbable. Se favorecen así las reacciones intermoleculares con DMAD y las reacciones de polimerización. Por ello, creímos sensato abandonar de momento esta opción aunque sin descartar rescatarla en un futuro.

### **2.3.4 Estudio de la síntesis enantioselectiva de pentahelicenos sustituidos**

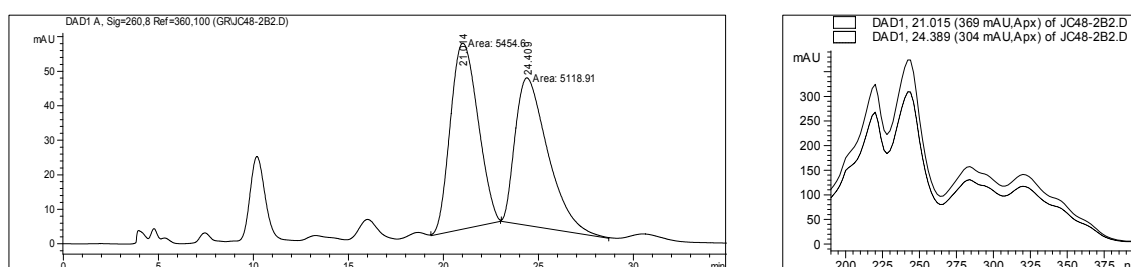
El objetivo principal de esta primera parte de la tesis doctoral era, como ya hemos mencionado, el desarrollo de una primera variante asimétrica de las reacciones de cicloadición de arinos catalizadas por paladio, basada en la utilización de ligandos quirales. Decidimos estudiar esta posibilidad en la reacción de cicloadición del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD, ya que uno de sus productos, el pentaheliceno **153a**, debería presentar una estructura distorsionada no planar y, por lo tanto, quiral.

En el caso de que la barrera de racemización fuese suficientemente grande para que los dos enantiómeros no se interconvirtiesen de forma rápida, esos pentahelicenos deberían obtenerse como una mezcla racémica, observable utilizando alguna técnica analítica quiral. Así, el análisis de las muestras obtenidas en los experimentos de cocicloaddición de **139** con DMAD catalizada por paladio (*ver sección 2.3.1.5, pág. 73*), mediante HPLC usando la columna quiral Chiralpak AS, permitió la separación del

pentaheliceno **153a** en sus dos enantiómeros en relación 1:1, tal y como era de esperar ya que no se había inducido asimetría (figuras 2.9 y 2.10).

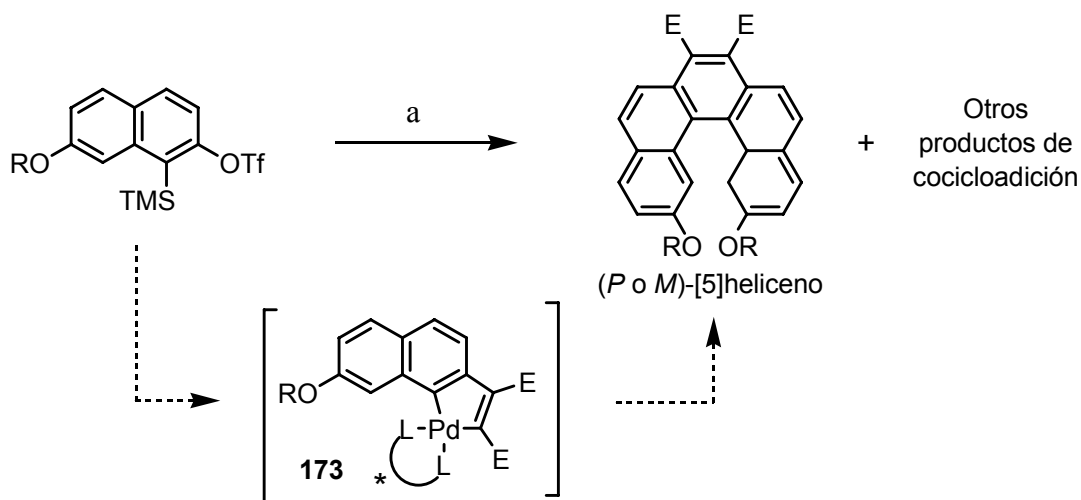


**Figura 2.9:** Representación gráfica de las dos configuraciones del pentaheliceno **153a**.



**Figura 2.10:** Cromatograma de HPLC y espectro de UV de los dos enantiómeros. Columna Chiralpak AS, usando como eluyente *i*-PrOH/hexano (3:97) y una lámpara de  $\lambda = 261 \text{ nm}$ .

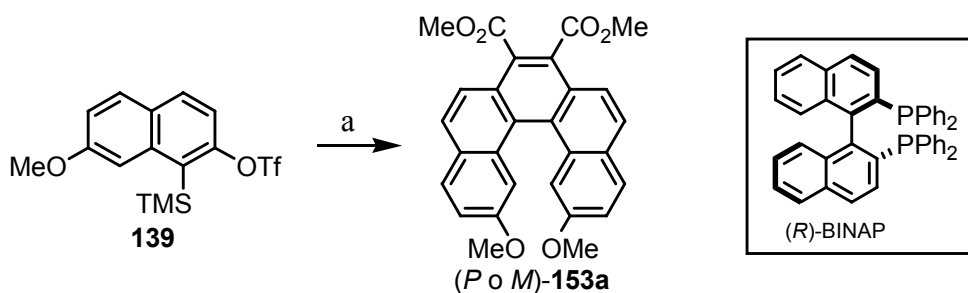
Pensamos que el uso de un ligando quiral en esta cocicloación catalizada por paladio podría permitir la obtención de pentahelicenos de forma enantioselectiva (esquema 2.35).



**Esquema 2.35:** Condiciones propuestas para la síntesis enantioselectiva de helicenos basada en catálisis asimétrica. a) CsF, DMAD,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , L quiral, disolvente.

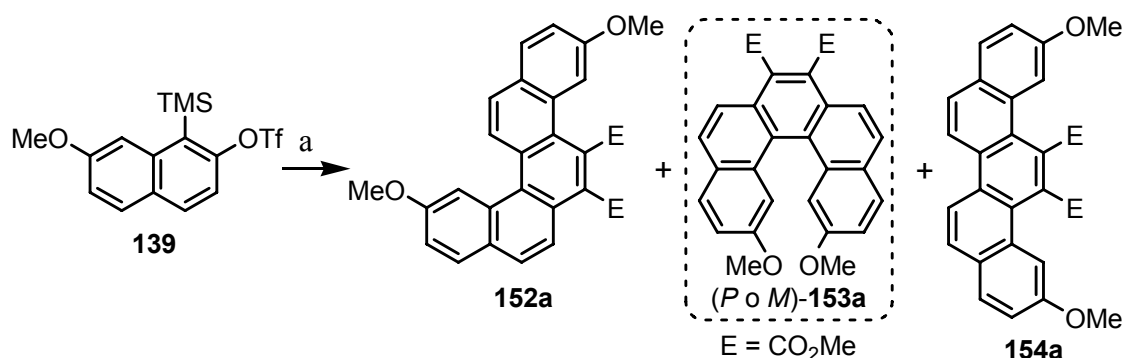
De acuerdo con el mecanismo propuesto para la reacción, la utilización de ligandos quirales daría lugar a complejos del tipo **173**, donde el entorno quiral del metal sería el responsable del modo de coordinación de la segunda molécula de arino, pudiendo influir tanto en la regioquímica como en la estereoquímica de la reacción.

Pensando entonces que el ligando más adecuado para este tipo de transformación sería una fosfina bidentada, decidimos ensayar la utilización del popular 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, esquema 2.36).



**Esquema 2.36:** Síntesis enantioselectiva de **153a** usando BINAP como ligando quiral. a) CsF, DMAD, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>, (*R* o *S*)-BINAP, CH<sub>3</sub>CN/THF (5.5:1.0).

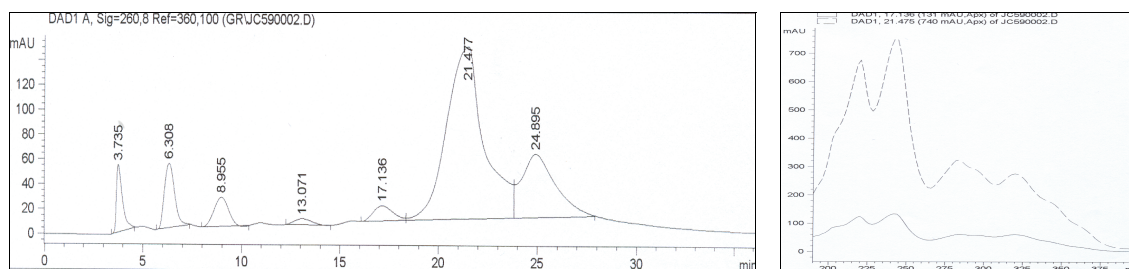
El complejo quiral de paladio (0) con (*R*)-BINAP se generó en el propio medio de reacción, utilizando un procedimiento experimental que comienza con la reacción a temperatura ambiente de 5 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con 10 mol% de ligando (respecto a la cantidad molar de **139**) en CH<sub>3</sub>CN/THF (5.5:1.0) durante 20-30 min hasta que la disolución adquiriera un color rojo, característico de este tipo de complejos. El uso de THF como codisolvente se debe a que el BINAP no es muy soluble en CH<sub>3</sub>CN. Sobre la disolución de catalizador así preparada, se añade una disolución del triflato **139** en CH<sub>3</sub>CN seco, 1.8 equivalentes de DMAD y dos equivalentes de CsF, y se deja reaccionar a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 15 h. Finalmente, se procede a la separación cromatográfica rápida de la mezcla de reacción, aislando el pentaheliceno en una única fracción, cuyo análisis por HPLC, utilizando la columna quiral comercial Chiralpak AS (eluyente *i*-PrOH/hexano 3:97), permite determinar el exceso enantiomérico.



**Esquema 2.37:** Síntesis enantioselectiva de **153a**. a)  $\text{CsF}$ ,  $\text{DMAD}$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , (*R* o *S*)- $\text{BINAP}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (5.5:1.0).

Como ocurría en la versión aquiral de esta reacción, se obtuvieron los productos de cocicloación de dos moléculas de arino con una de alquino **152a**, **153a** y **154a** con un rendimiento global del 76% y en relación 1.3:1.0:1.2, respectivamente. Este resultado muestra que el rendimiento global del proceso, y en particular del pentaheliceno, es similar al obtenido para el caso de la versión no asimétrica con trifenilfosfina, con la diferencia de que ahora la proporción de los regioisómeros es distinta, favoreciéndose la formación del piceno en perjuicio del benzo[*c*]criseno y del pentaheliceno, que pasa a ser el regioisómero minoritario.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, los resultados iniciales fueron muy esperanzadores pero resultaron ser poco reproducibles, obteniéndose en distintos experimentos excesos enantioméricos que fueron desde el 35% hasta el 88% en el mejor de los casos.

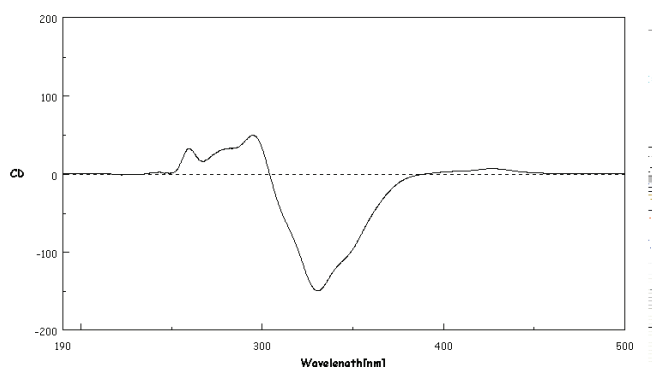


**Figura 2.11:** Cromatograma de HPLC correspondiente a un exceso enantiomérico del 88% en *M*-**153a** y espectro de UV de los dos enantiómeros. Columna Chiralpak AS, usando como eluyente *i*-PrOH/hexano (3:97) y una lámpara de  $\lambda = 261$ .

Estos resultados preliminares y todavía poco concluyentes, demostraban que es posible la síntesis enantioselectiva de pentahelicenos mediante cocicloación de arinos

y alquinos catalizada por complejos de paladio que contienen ligandos quirales. Se trata, por lo tanto, de la primera evidencia de catálisis asimétrica en una reacción en la que participan arinos, y a nuestro entender constituye el segundo ejemplo conocido de catálisis enantioselectiva aplicada a la construcción de esqueletos helicoidales,<sup>123h,130c</sup> y el tercer ejemplo de catálisis asimétrica en una reacción de cicloadición [2+2+2].<sup>136</sup>

La utilización de (*S*)-BINAP en lugar de (*R*)-BINAP proporcionó, como era de esperar, resultados similares pero de signo contrario, es decir, mientras que con el isómero *R* se obtuvo de forma mayoritaria el enantiómero *M* de **153a**, con el *S* se obtuvo el enantiómero *P*. Las configuraciones absolutas de ambos enantiómeros se determinaron por comparación de los correspondientes espectros de dicroísmo circular y de los valores de rotación óptica con los de otros helicenos descritos en la bibliografía.<sup>137</sup> De acuerdo con los precedentes, el heliceno levógiro (obtenido en este caso con (*R*)-BINAP) debe presentar configuración *M*, mientras que el dextrógiro debe presentar configuración *P*.



**Figura 2.12:** Espectro de CD de una muestra enriquecida (61% de ee) en el enantiómero (*M*)-**153a**, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

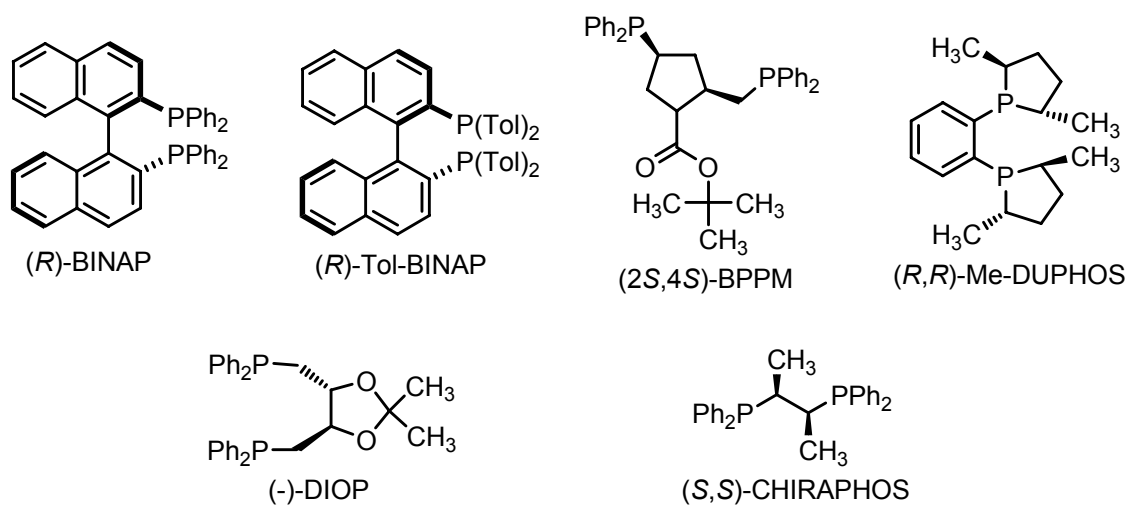
Ante los esperanzadores resultados obtenidos con BINAP, decidimos ensayar como ligandos otras bifosfinas bidentadas quirales disponibles comercialmente (figura 2.13).

<sup>123</sup> (h) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Saman, D.; Vyskocil, S.; Fiedler, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5193.

<sup>130</sup> (c) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovic, A.; Teplý, F.; Vyskocil, S.; Saman, D. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 1993.

<sup>136</sup> (a) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133. (b) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, *44*, 443.

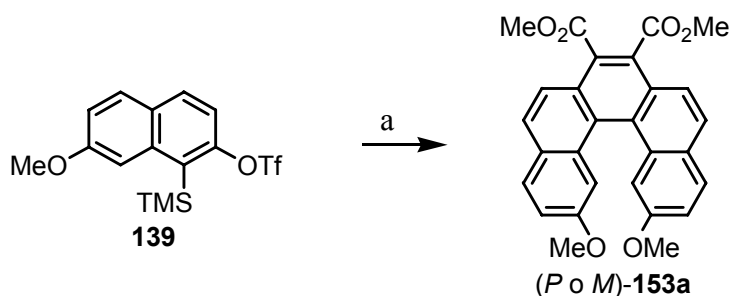
<sup>137</sup> Veáanse las referencias 97a, 97b, 97d, 97e, 108, 112a, 122a, 123i, 127b y 130a de esta tesis doctoral.



**Figura 2.13:** Ligandos comerciales que han sido utilizados en el estudio.

Los complejos de paladio con esos ligandos no son comerciales, por lo que se generaron *in situ* siguiendo en todos los casos el mismo procedimiento descrito anteriormente para el BINAP: reacción del ligando quiral con  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  hasta que la disolución adquiriera una coloración roja (aprox. 30 min), adición del precursor del arino, DMAD y CsF sobre la disolución resultante, agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, separación cromatográfica rápida del pentaheliceno y determinación del exceso enantiomérico por HPLC (eluyente *i*-PrOH/hexano 3:97).

Los resultados obtenidos en la preparación del pentaheliceno **153a** con los diferentes ligandos quirales comerciales, referidos sólo a los excesos enantioméricos, se encuentran recogidos a continuación en la tabla 2.2.



**Esquema 2.38:** Síntesis enantioselectiva de **153a** usando los ligandos quirales de la figura 2.13. a) CsF, DMAD,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ , Ligando,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$  (5.5:1.0).

**Tabla 2.2:** Resultados alcanzados con los ligandos de la figura 2.13.

Entrada	Ligando	ee, <sup>a</sup> %	Enant. Mayoritario
1	( <i>R</i> )-BINAP	27 – 88	<i>M</i>
2	( <i>S</i> )-BINAP	30 – 84	<i>P</i>
3	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	30	<i>M</i>
4	(-)-DIOP	17	<i>P</i>
5	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-BPPM	27	<i>P</i>
6	( <i>S,S</i> )-CHIRAPHOS	5	<i>M</i>
7	( <i>R,R</i> )-Me-DUPHOS	—	—

(a) Determinado por HPLC (Chiralpak AS, *i*-PrOH/hexano 3:97).

Las inducciones asimétricas obtenidas con estos ligandos fueron moderadas y resultaron ser inferiores a las obtenidas con BINAP. Cabe mencionar además que en la mayoría de los casos las mezclas de reacción fueron más complejas y los rendimientos inferiores.

A pesar de ello, estos resultados vuelven a confirmar que es posible la síntesis enantioselectiva de pentahelicenos mediante cocicloaddición de arinos y alquinos catalizada por complejos de paladio que contienen ligandos quirales.

Aunque los resultados obtenidos con BINAP fueron notables (excesos enantioméricos hasta el 88%), la falta de reproducibilidad que observábamos era un inconveniente, cuyas causas decidimos investigar en profundidad. Primero, estudiando la estabilidad configuracional del pentaheliceno **153a** y, posteriormente, analizando en detalle los distintos factores que pudieran estar interviniendo en el proceso.

#### 2.3.4.1 Estudio de la barrera de racemización del pentaheliceno **153a**

Una posible causa de las variaciones en el exceso enantiomérico obtenido en los distintos ensayos realizados, podría ser que la barrera de racemización de **153a** fuera demasiado baja y que los helímeros se interconvirtiesen a una velocidad tal que pequeñas diferencias en los tiempos de reacción o en la temperatura pudieran inducir variaciones significativas en el exceso enantiomérico medido.

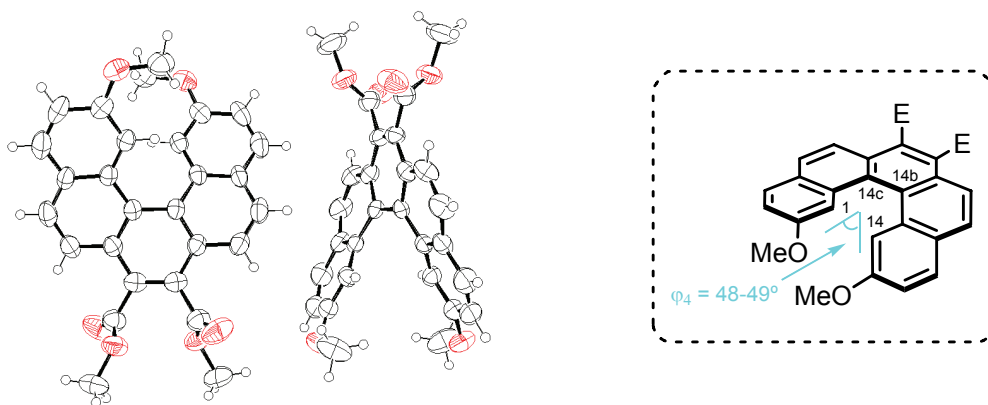
Una primera valoración cualitativa de la variación del exceso enantiomérico de muestras obtenidas en distintos ensayos y mantenidos en disolución a temperatura ambiente, arrojó los datos que se muestran en la tabla 2.3.

**Tabla 2.3:** Excesos enantioméricos en pruebas de racemización a t.a.

Muestra	ee, <sup>a</sup> %			
	Inicial	24 horas	8 días	21 días
1	49	49	30	—
2	88	88	73	27
3	27	54	—	—
4	30	—	50	—

(a) Determinado por HPLC (Chiralpak AS, *i*-PrOH/Hexano 3:97).

Aunque en algunos casos observamos, como era de esperar, una disminución lenta del exceso enantiomérico de las muestras mantenidas en disolución a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado (entradas 1 y 2, tabla 2.3), en otras sorprendentemente observamos un aumento del exceso enantiomérico (entradas 3 y 4, tabla 2.3). Las muestras que presentaban este comportamiento anómalo contenían en el fondo del vial unos pequeños cristales. Una vez aislados, el análisis por difracción de rayos X (figura 2.14) nos proporcionó una información muy valiosa, no sólo sobre la estructura del pentaheliceno en estado sólido sino también nos demostró que el compuesto cristalizaba como mezcla racémica, lo que explicaba el aumento del exceso enantiomérico de la muestra que permanecía en disolución.



**Figura 2.14:** Representación en ORTEP de la estructura por difracción de rayos X (izq.) y ángulo diedro (dcha.) de *(P,M)*-153a.

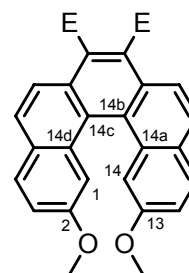
Debido a la existencia de un centro de simetría, la difracción de rayos X del cristal generó la mitad de los dos enantiómeros. A partir de esas dos mitades se pudo extraer la estructura de los enantiómeros *P* y *M* de **153a** y su disposición espacial en el estado cristalino (ver anexo II-A, pág. 237). Los enantiómeros no poseen entornos cristalinos absolutamente equivalentes, por lo que presentan entre ellos algunas

diferencias estructurales. En general, los enlaces externos de los helicenos resultaron ser más largos y los interiores más cortos en comparación con la longitud de enlace en el benceno (1.39 Å). También se observaron pequeñas variaciones, entre dos y tres grados, en los ángulos de enlaces de los enantiómeros. Por su parte, el ángulo de torsión del borde helicoidal más interno del pentaheliceno (C14a-C14b-C14c-C14d) es prácticamente de mismo orden que el del pentaheliceno no sustituido (tabla 2.4).<sup>138</sup>

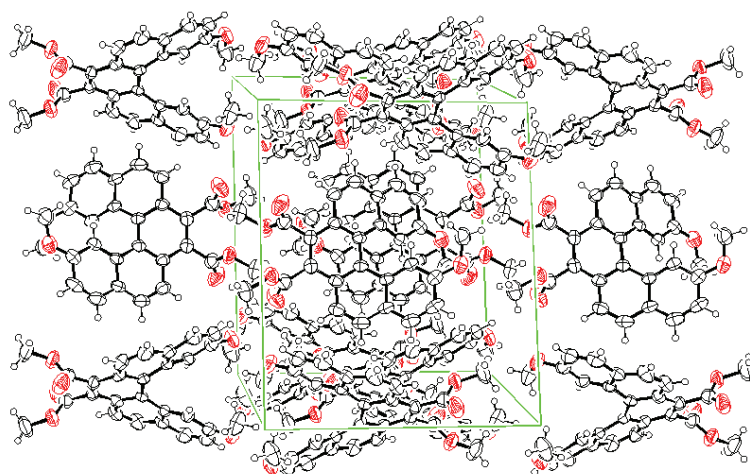
**Tabla 2.4:** Ángulos de torsión y distancias no enlazantes de (*P* y *M*)-**153a** y del [5]heliceno.<sup>138</sup>

Compuesto	Ángulo de torsión, <sup>a</sup> °						Distancia, <sup>b</sup> Å		
	φ1	φ2	φ3	φ4	φ5	φ6	d1	d2	d3
<i>P</i> - <b>153a</b>	19.9	29.3	19.9	48.2	42.0	47.4	2.86	4.43	4.78
<i>M</i> - <b>153a</b>	12.4	37.8	12.4	49.5	46.1	48.0	2.89	4.57	4.81
[5]heliceno	20.1	27.9	18.4	—	—	—	2.92	—	—

(a) φ1 = (C14-C14a-C14b-C14c); φ2 = (C14a-C14b-C14c-C14d); φ3 = (C14b-C14c-C14d-C1); φ4 = (C14-C14b-C14c-C1); φ5 = (C13-C14b-C14c-C2); φ6 = (O13-C14b-C14c-O2). (b) d1 = (C1-C14); d2 = (C2-C13); d3 = (O2-O13).



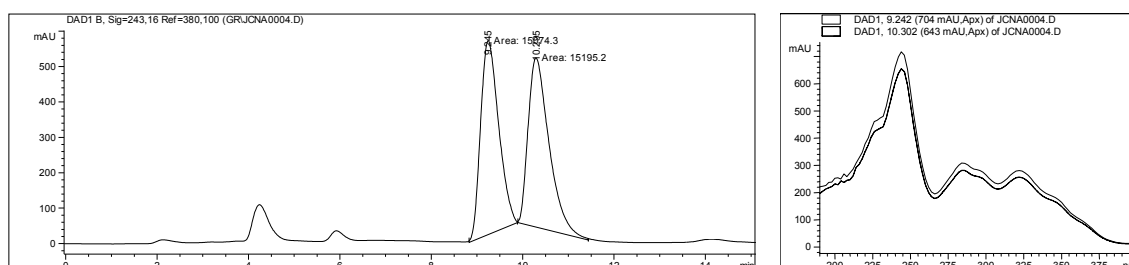
En cuanto al empaquetamiento, ambos enantiómeros se encuentran formando parejas, en donde el anillo bencénico central de un enantiómero se encuentra paralelo al otro. A su vez, cada pareja se encuentra rodeada de otras, de manera que el plano que forman los anillos bencénicos centrales de los helicenos de una pareja de enantiómeros se dispone perpendicular al plano de la otra.



**Figura 2.15:** Representación en ORTEP del empaquetamiento por difracción de rayos X de (*P,M*)-**153a**.

<sup>138</sup> Kuroda, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1982**, 789.

A estas alturas del trabajo, nos pareció importante disponer de otra columna cromatográfica quiral más específica para el tipo de compuesto que estábamos analizando, y que nos permitiera la utilización como eluyentes de disolventes en los que nuestro compuesto fuese más soluble. Por ello, decidimos solicitar al grupo de la Dra. Cristina Minguillón del Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Famàcia (Universitat de Barcelona) el estudio y la preparación de una columna cromatográfica que satisficiera nuestras necesidades. El resultado fue la columna denominada OL-86 que está basada en un selector quiral que corresponde a la columna CSP-1c<sup>139</sup> y que puede ser utilizada con una amplia variedad de disolventes, entre ellos CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CHCl<sub>3</sub> (figura 2.16).



**Figura 2.16:** Cromatograma de HPLC de una mezcla racémica de **153a** y espectro de UV de los dos enantiómeros. Columna OL-86, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (25:75) y una lámpara de  $\lambda = 243$  nm.

Con ayuda de esta nueva herramienta decidimos intentar cuantificar experimentalmente la energía de racemización del sistema. La barrera energética del proceso de racemización se calculó a partir de los datos de la cinética del proceso, determinada mediante la medición de la variación del exceso enantiomérico en muestras enriquecidas en (*M*)-**153a**, disueltas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (aprox. 1:3) y sometidas a temperaturas constantes de 45, 55, 60, 65, 75 °C durante períodos de tiempo determinados. Las constantes de velocidad para cada temperatura fueron determinadas a partir de las gráficas de primer orden obtenidas (figura 2.17).

<sup>139</sup> Véase para tipo de selector quiral: Oliveros, L.; Minguillón, C.; Desmazières, B.; Desbène, P-L. *J. Chromatogr.* **1992**, *606*, 9.

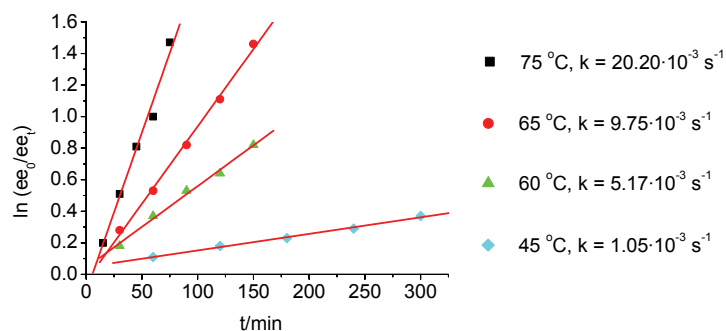


Figura 2.17: Representación gráfica del  $\ln(ee_t/ee_0)$  frente al tiempo a diferentes temperaturas.

A partir de estos datos, se representaron gráficas de la ecuación de Arrhenius<sup>140</sup> para calcular la energía de activación del proceso ( $E_a = 22.3$  kcal/mol), y de la ecuación de Eyring<sup>141</sup> para obtener los parámetros de activación ( $\Delta H^\ddagger = 21.4$  kcal/mol,  $\Delta S^\ddagger = -5.3$  cal/mol·K y  $\Delta G^\ddagger = 23.0$  kcal/mol a 27°C) (figura 2.18). El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ )<sup>142</sup> calculado a partir de estos datos resultó ser de 7001 min a 25°C (aprox. 4.9 días), lo que parece no corresponder con la estabilidad conformacional que habíamos observado de forma cualitativa.

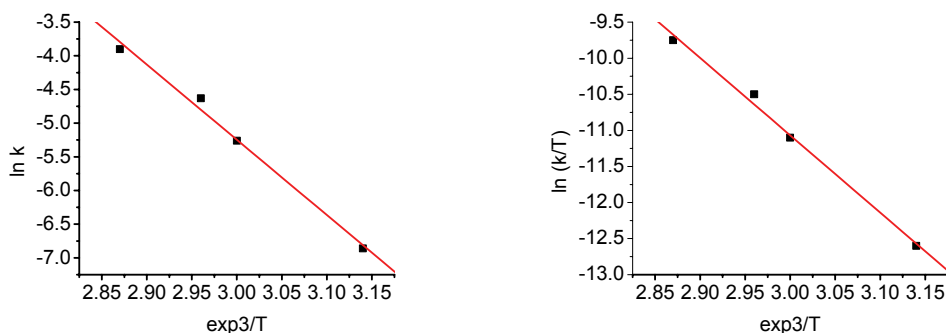


Figura 2.18: Representaciones gráficas de las ecuaciones de Arrhenius y de Eyring.

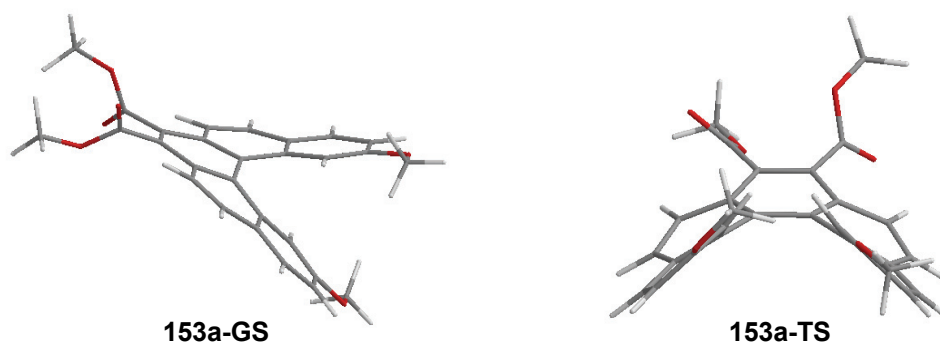
La barrera de racemización del heliceno **153a** se estimó también mediante cálculos computacionales realizados por el Prof. Agustín Cobas de nuestro grupo de investigación, utilizando los servicios del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA). Las geometrías de **153a** y del estado de transición que conduce a su

<sup>140</sup>  $\ln k = \ln A - E_a / RT$

<sup>141</sup>  $\ln(k / T) = \ln(K_B / h) - \Delta H^\ddagger / RT + \Delta S^\ddagger / R$

<sup>142</sup>  $t_{1/2} = \ln 2 / k$

racemización se localizaron a nivel semiempírico AM1<sup>143</sup> utilizando SPARTAN.<sup>144</sup> La naturaleza de las estructuras estacionarias se determinó mediante análisis vibracional, identificando estas estructuras como mínimos o como estados de transición según presenten cero o una frecuencia vibracional imaginaria, respectivamente. Las geometrías inicialmente obtenidas se optimizaron mediante cálculos DFT (B3LYP y BLYP) utilizando los conjuntos de bases 6-31G(d,p) del programa GAUSSIAN (figura 2.19).<sup>145</sup> El compuesto **153a** puede adoptar diversas conformaciones que surgen de las disposiciones relativas de los grupos metoxilo y de los grupos metoxicarbonilo, siendo la conformación más estable la que presenta los dos grupos metoxilo mirando el uno hacia el otro y los grupos metoxicarboxilato orientados en direcciones opuestas. La estructura del estado de transición **153a-TS** concuerda con las de los estados de transición propuestos previamente para la racemización de los [*n*]helicenos (*n* = 5-8),<sup>97c,d</sup> con los anillos bencénicos orientados en disposición pseudoparalela.



**Figura 2.19:** Estructuras de mínimo de energía (izq.) y de estado de transición (dcha.) de **153a**, optimizadas a nivel semiempírico AM1.

<sup>143</sup> Dewar, M.J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

<sup>144</sup> MacSpartan Plus; Wavefunction, Inc.; 18401 Von Karman Ave., #370, Irvine, CA 92715.

<sup>145</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; 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.; Andres, J. L.; González, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 98, Revision A.9: Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

<sup>97</sup> (c) Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411. (d) Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031.

Los valores calculados para la barrera de racemización varían ligeramente dependiendo del nivel de cálculo utilizado, y son en todo caso mayores que el valor determinado experimentalmente.

Los cálculos DFT proporcionan un valor de  $\Delta H^\ddagger$  de 3 a 5 kcal/mol por encima del encontrado de forma experimental, lo que está de acuerdo con la tendencia observada en trabajos previos sobre el estudio de la racemización de helicenos y en antecedentes de nuestro grupo de investigación. Los cálculos obtenidos con la funcional BLYP son los que más se aproximan al valor experimental, proporcionando unas entalpías de racemización de 24.78 y 24.42 kcal/mol para los conjuntos de base 6-31G(d) y 6-311++G(d,p), respectivamente, observándose poca variación al aumentar el tamaño de la base utilizada. Mientras que con la funcional B3LYP/6-31G(d) se obtiene un valor de 26.44 kcal/mol, 2 kcal/mol más alejada del valor experimental que cuando se usa la funcional BLYP.

Los cálculos semiempíricos AM1 proporcionan un valor de  $\Delta H^\ddagger$  de 24.0 kcal/mol. Este valor, aunque próximo al valor experimental, nos sorprendió, ya que para otros helicenos los cálculos realizados a este nivel concordaban extraordinariamente bien con los resultados experimentales.

Los valores de la entalpía de racemización calculados sugieren que  $\Delta H^\ddagger$  es lo suficientemente grande para que en las condiciones de reacción (temperatura ambiente durante aprox. 15 horas) no se produzca una racemización apreciable que pueda afectar de forma significativa al valor del exceso enantiomérico obtenido en la reacción.

#### **2.3.4.2 Estudio de la estructura de la especie catalítica responsable de la estereoselectividad**

Otro aspecto que consideramos importante para analizar las causas de la falta de reproducibilidad inicialmente observada en las reacciones de cicloadición con BINAP, fue el estudio sobre la naturaleza de la especie catalítica activa responsable de la inducción asimétrica. Tal y como se llevaba a cabo experimentalmente la reacción, preparando *in situ* el catalizador mediante la mezcla de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  y (*R*)-BINAP, no conocíamos con certeza la naturaleza del complejo metálico que realmente se formaba y que actuaba como catalizador, aunque suponemos que la especie catalítica

debiera contener por lo menos una unidad de ligando unida al metal, que sería la responsable de la enantioselectividad.

Es bien conocido que no sólo los complejos de paladio que contienen una única unidad de BINAP pueden catalizar procesos de forma enantioselectiva,<sup>146</sup> sino que también pueden ser efectivos en catálisis asimétrica el complejo tetracoordinado Pd(BINAP)<sub>2</sub><sup>147</sup> y los ligandos monodentados derivados de binaftilo.<sup>148</sup>

Para obtener más información en relación a la naturaleza de la especie catalítica activa, responsable de la estereoselectividad en nuestra cicloadición, decidimos preparar y aislar los complejos [(R)-BINAP]Pd(dba) (**174**)<sup>146d</sup> y Pd[(R)-BINAP]<sub>2</sub> (**175**),<sup>149</sup> así como el todavía no descrito [(R)-BINAP]Pd(DMAD) (**176**), y estudiar el resultado de la reacción de cicloadición empleando estos complejos como catalizadores. También consideramos interesante ensayar la reacción con complejos que contuvieran ligandos bidentados de diferente labilidad, (R)-BINAP(O) (**177**)<sup>150</sup> y (R)-MOP (**178**),<sup>151</sup> y un ligando monodentado, como (S)-MonoPhos (**179**).<sup>152</sup>

---

<sup>146</sup> Véanse, por ejemplo: (a) Sodeoka, M.; Tokunoh, R.; Miyazaki, F.; Hagiwara, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **1997**, 463. (b) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 984. (c) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176. (d) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 411. (e) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474. (f) Ashimori, A.; Bachand, B.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477. (g) Ashimori, A.; Bachand, B.; Calter, M. A.; Govek, S.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488. (h) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450. (i) Oestreich, M.; Dennison, P. R.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439. (j) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2089.

<sup>147</sup> (a) Hodgson, M.; Parker, D. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *325*, C27. (b) Hodgson, M.; Parker, D.; Taylor, R.; Ferguson, G. *Organometallics* **1988**, *7*, 1761. (c) Ozawa, F.; Kobatake, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2505. (d) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. *Organometallics* **1993**, *12*, 4188. (e) Ozawa, F.; Kobatake, Y.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1323. (f) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2089.

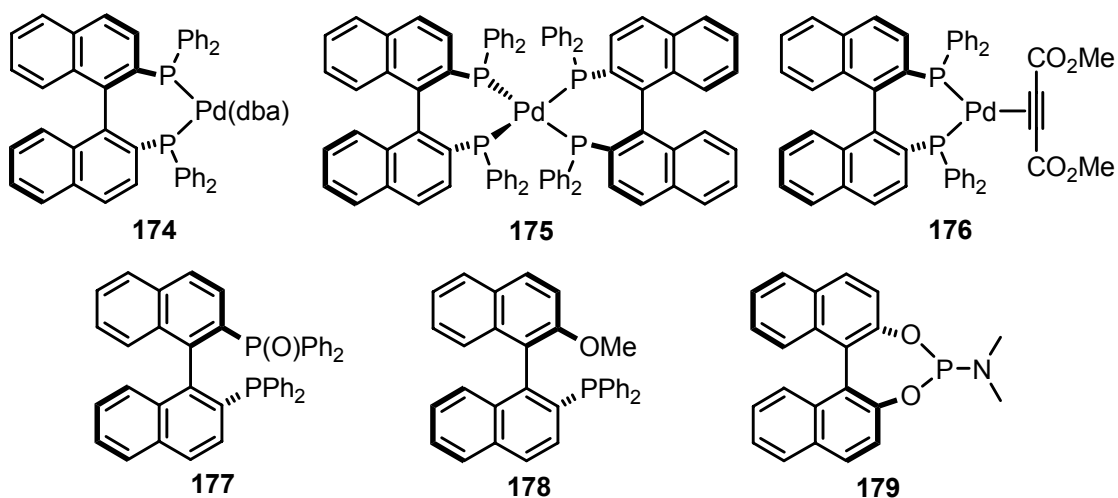
<sup>148</sup> Véanse, por ejemplo: (a) Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459. (b) Nandi, M.; Jin, J.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899. (c) Kawatsura, M.; Uzumi, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2247. (d) Han, J. W.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2001**, 976. (e) Hamada, T.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999.

<sup>149</sup> Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618.

<sup>150</sup> Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950.

<sup>151</sup> Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

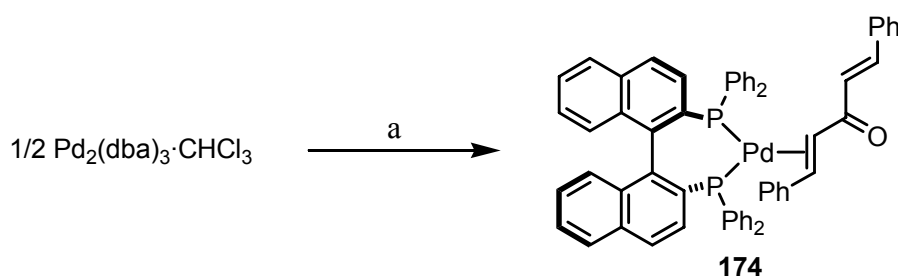
<sup>152</sup> Suministrado por el laboratorio del Prof. Ben L. Feringa de la Universidad de Groningen (Holanda).



**Figura 2.20:** Diferentes complejos y ligandos estudiados.

La preparación de los complejos **174** y **175** se hizo siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía, mientras que **176** se obtuvo con éxito después de una única etapa a partir de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ .

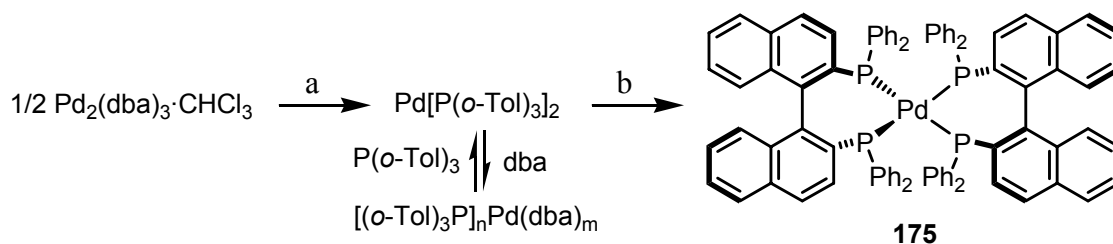
La reacción de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  con exceso de (*R*)-BINAP en THF seco y desoxigenado, nos llevó al complejo esperado  $[(R)\text{-BINAP}]\text{Pd}(\text{dba})$  con un 45% de rendimiento (esquema 2.39).<sup>146c</sup> El espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN del crudo de reacción mostró dos singuletes a 26.4 y a 24.4 ppm concordantes con los bibliográficos para el complejo **174** (26.9 y 25.6 ppm en bibliografía), así como el singulete ancho a 25.4 ppm (27.0 ppm, observado a 80 °C, en bibliografía).



**Esquema 2.39:** Formación del complejo  $[(R)\text{-BINAP}]\text{Pd}(\text{dba})$ . a) (*R*)-BINAP, THF, t.a., 45%.

El complejo de  $\text{Pd}[(R)\text{-BINAP}]_2$  (**175**) se preparó por el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>149</sup> ya que fue imposible obtenerlo por la reacción directa de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  con un exceso de (*R*)-BINAP. El procedimiento implica la formación inicial del complejo  $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-Tol})_3]_2$  y la posterior reacción de éste con (*R*)-BINAP

(esquema 2.40). La reacción de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  con tri-*orto*-tolilfosfina en benceno dio lugar al complejo  $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$  como un sólido amarillo-verdoso.<sup>153</sup> Debido al equilibrio existente entre  $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$  (complejo amarillo) y los compuestos de Pd(0) que contienen dba y fosfina (complejos rojo-anaranjados), no se observó la señal del primero a -6.7 ppm en  $^{31}\text{P}$ -RMN, sino un singulete a 24.9 ppm y otro a -28.5 ppm, pertenecientes a los complejos  $[(\text{o-Tol})_3\text{P}]_n\text{Pd}(\text{dba})_m$  y fosfina libre, respectivamente. La reacción del compuesto anteriormente formado con (*R*)-BINAP en benceno a temperatura ambiente, permitió obtener el complejo deseado con un rendimiento global, para las dos etapas del 48%. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **175** resulta ser concordante con el bibliográfico mostrando las mismas señales aromáticas, mientras que el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN presenta un singulete a 26.0 ppm (27.4 ppm en bibliografía).<sup>149</sup> Por su parte, el espectro de masas (electrospray) muestra el ion molecular a  $m/z$  1350.

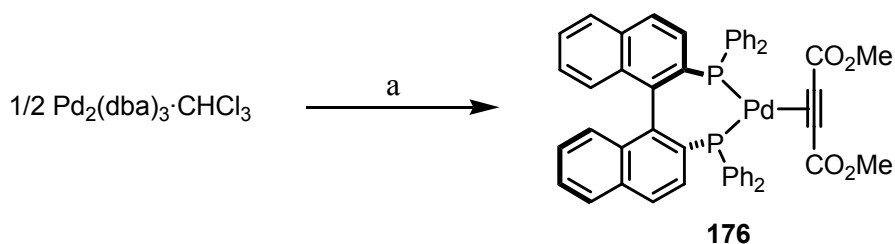


**Esquema 2.40:** Síntesis del complejo  $\text{Pd}[(R)\text{-BINAP}]_2$ . a)  $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ , benceno, t.a. b) (*R*)-BINAP, benceno, t.a., 48%.

Por último, la reacción de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  con (*R*)-BINAP en THF seco y desoxigenado y posterior tratamiento con DMAD, permitió obtener el complejo  $[(R)\text{-BINAP}]\text{Pd}(\text{DMAD})$  con un 97% de rendimiento (esquema 2.41). El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **176** muestra varias señales aromáticas correspondientes a los hidrógenos del BINAP y un singulete a 3.41 ppm que integra por seis hidrógenos correspondientes a los metilos de los grupos éster. El espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN muestra una única señal a 32.3 ppm, mientras que el espectro de masas (FAB) presenta el ion molecular a  $m/z$  871 y un pico a  $m/z$  728 ( $\text{M}^+ - 142$ ) que corresponde a la pérdida de la unidad de DMAD.

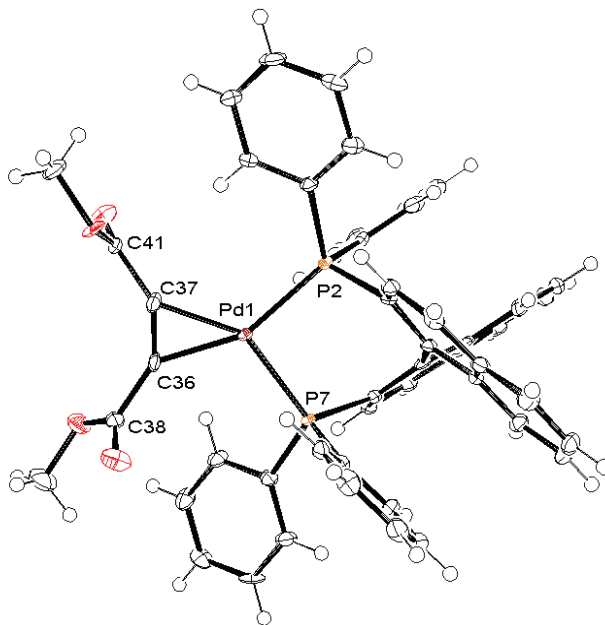
<sup>153</sup> Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1995**, *14*, 3030.

<sup>149</sup> Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618.



**Esquema 2.41:** Síntesis del complejo [(*R*)-BINAP]Pd(DMAD). a) 1. (*R*)-BINAP, THF, *t.a.*, 2. DMAD, *t.a.*, 97%.

La estructura del complejo fue finalmente confirmada por difracción de rayos X, análisis que debió realizarse a baja temperatura debido a la pérdida de uniformidad en el monocristal por la desaparición de moléculas de disolvente, una vez aislados y mantenidos fuera de la disolución.



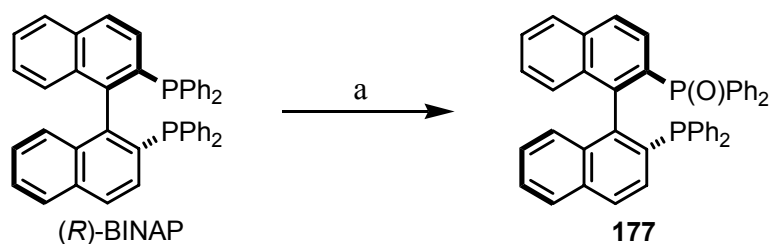
**Figura 2.21:** Representación en ORTEP de la difracción de rayos X del complejo 176.

El análisis estructural muestra que la configuración absoluta del ligando BINAP en el complejo es *R* (figura 2.21). Las distancias de enlace Pd-P (Pd-P2 = 2.308 Å; Pd-P7 = 2.317 Å) y Pd-C (Pd-C36 = 2.025 Å; Pd-C37 = 2.064 Å) son similares a las publicadas para otros complejos que presentan ligandos de fósforo.<sup>154</sup> Al contrario de lo que cabría esperar, el enlace más corto Pd-C está en disposición *cis* con respecto al

<sup>154</sup> Burke, B. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16820.

enlace más largo Pd-P y *vice versa*. Los grupos metoxicarbonilo están situados mutuamente en disposición *cis* y hacia el lado contrario al metal, siendo los ángulos (C38-C36=C37) y (C41-C37=C36) de 145° y 146°, respectivamente. La longitud de enlace C=C de 1.251 Å es intermedia entre los valores típicos para alquinos y alquenos no sustituidos, y es comparable a los datos publicados para otros complejos de alquinos, los cuales van desde 1.26 hasta 1.32 Å.<sup>155</sup> La coordinación alrededor del metal es plano cuadrada distorsionada con un ángulo de enlace P2-Pd-P7 de 94.6° y un ángulo C36-Pd-C37 de 35.6°. El ángulo diedro entre los planos P2-Pd-P7 y C36-Pd-C37 es de 11.2°, algo mayor que el de su análogo con PPh<sub>3</sub> (9.7°).<sup>154</sup> El ángulo diedro formado entre los carboxilatos (C38-C36-C37-C41) resultó ser de 3°, mientras que los dos ángulos diedros resultantes de los planos formados por los sustituyentes metoxicarbonilo con el plano C36-Pd-C37 son 118.6° y 111.4°, respectivamente.

Para la preparación de los ligandos **177** y **178** se siguieron procedimientos previamente descritos en la bibliografía. El ligando (*R*)-BINAP(O) (**177**) se preparó en un único paso a partir de (*R*)-BINAP siguiendo un procedimiento que consiste en la oxidación selectiva de una de las fosfinas con 1,2-dibromoetano en presencia de base y de cantidades catalíticas de una sal de Pd(II) (esquema 2.42).<sup>150</sup> El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **177** es concordante con el bibliográfico al igual que el de <sup>31</sup>P-RMN que muestra dos singuletes a 28.1 y a -14.4 ppm (28.4 y -14.5 ppm en bibliografía). El espectro de masas presenta un pequeño pico a m/z 637 (M<sup>+</sup>-1), así como el pico base a m/z 437 (M<sup>+</sup>- 201) perteneciente a la pérdida del fragmento -P(O)Ph<sub>2</sub>.



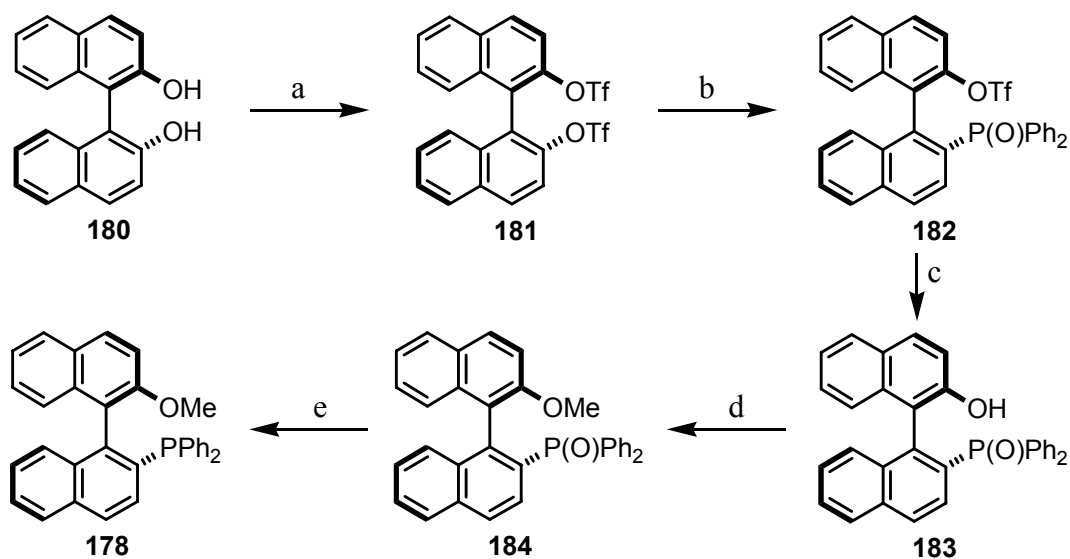
**Esquema 2.42:** Síntesis del ligando (*R*)-BINAP(O). a) PdI<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15% NaOH<sub>(aq)</sub>, 1,2-dibromoetano, t.a., 59%.

<sup>155</sup> Dervisi, A.; Edwards, P. G.; Newman, P. D.; Tooze, R. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 523.

<sup>154</sup> Burke, B. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16820.

<sup>150</sup> Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950.

El ligando (*R*)-MOP (**178**), a pesar de ser comercial, fue preparado por el procedimiento experimental descrito en la bibliografía (esquema 2.43).<sup>151</sup> El ditriflato (*R*)-**181** se obtuvo con excelente rendimiento por reacción de (*R*)-BINOL (**180**) con anhídrido trifílico en presencia de piridina a 0 °C. La monofosfinilación del ditriflato (*R*)-**181**, llevada a cabo bajo las condiciones de Morgans<sup>156</sup> ligeramente modificadas, con diacetato de paladio y dppb en DMSO a 100°C, dio lugar a (*R*)-**182** con un 37% de rendimiento, sin que se observe racemización. La hidrólisis del triflato anterior con hidróxido sódico acuoso en 1,4-dioxano y metanol proporciona (*R*)-**183** con un 82% de rendimiento. El fenol (*R*)-**183** fue fácilmente alquilado por tratamiento con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico en acetona para dar (*R*)-**184** con un 88% de rendimiento. Finalmente, la reducción del óxido de fosfina (*R*)-**184** fue lograda por calentamiento con triclorosilano y trietilamina en xileno, para dar el deseado (*R*)-MOP (**178**) con un 84% de rendimiento, cuyos datos concordaron con los descritos en la bibliografía.

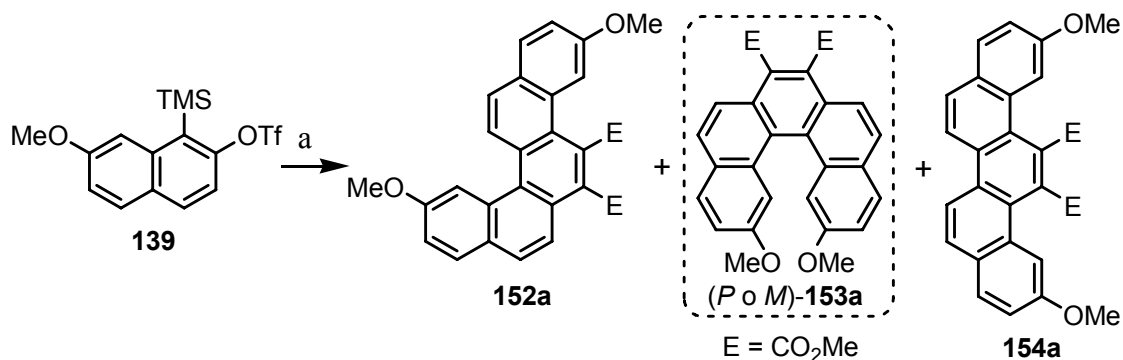


**Esquema 2.43:** Síntesis del ligando (*R*)-MOP. a) Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 99%; b) Ph<sub>2</sub>P(O)H, Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppb, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN, DMSO, 100 °C, 37%; c) NaOH, 1,4-dioxano/MeOH (2:1), 82%; d) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Acetona, reflujo, 88%; e) Cl<sub>3</sub>SiH, Et<sub>3</sub>N, xileno, 120 °C, 84%.

<sup>151</sup> Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

<sup>156</sup> Kurz, L.; Lee, G.; Morgans, Jr., D.; Waldyke, M. J.; Wars, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6321.

Una vez sintetizados los complejos y ligandos seleccionados, se estudió su efecto en la reacción de cicloadición del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD. A pesar del trabajo experimental exhaustivo llevado a cabo, no se consiguieron obtener, lamentablemente, resultados concluyentes. En la tabla 2.5 se recogen algunos de los resultados más significativos de este estudio.



**Esquema 2.44:** Síntesis enantioselectiva de **153a**. a) CsF, DMAD, catalizador, CH<sub>3</sub>CN/THF (5.5:1.0).

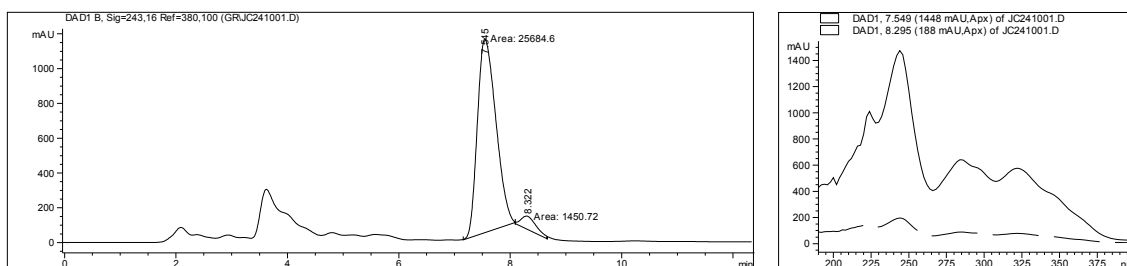
**Tabla 2.5:** Resultados obtenidos para los complejos y ligandos de la figura 2.20.

Entrada	Catalizador	Cantidad de cat., mol%	Rdto. de los cociclos, <sup>a</sup> % (relación 152a:153a:154a)	ee, <sup>b</sup> %
1	<b>174</b> <sup>c</sup>	—	59 (2.0:1.0:2.0)	38
2	<b>175</b>	10	45 (1.7:1.0:1.0)	14
3	<b>176</b>	10	85 (1.9:1.0:1.9)	38
4	<b>176</b>	100	18 (1.7:1.0:2.0)	90
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> + <b>177</b> <sup>d</sup>	—	27 (6.0:3.5:1.0)	0
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> + <b>178</b> <sup>d</sup>	—	80 (16.5:12.0:1.0)	0
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> + <b>179</b> <sup>d</sup>	—	82 (6.8:2.0:1.0)	0
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> + <b>179</b> <sup>e</sup>	—	28 (5.5:3.5:1.0)	19

(a) Rendimiento de los productos aislados. (b) Exceso enantiomérico de **153a**. Determinado por HPLC (OL-86) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (35:65). (c) Complejo preparado en disolución: 5% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> + 10% R-BINAP, 7 h, t.a. Formación cuantitativa por cc. (d) Catalizador preparado en disolución: 5% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> + 10% L\*, 20 min, t.a. (e) Catalizador preparado en disolución: 5% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> + 20% L\*, 20 min, t.a.

En los ensayos en los que se empleó el complejo **174** como catalizador, éste generalmente no se aisló. En su lugar se utilizó una disolución del mismo obtenida por reacción de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con BINAP en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN/THF durante 7 horas a temperatura ambiente, comprobando su formación cuantitativa por cromatografía en capa fina. En todos los ensayos realizados, en los que se utilizó **174**, el exceso enantiomérico de **153a** estuvo próximo al 38%, resultado que es idéntico al que se obtiene cuando la reacción se lleva a cabo con un 10 mol% del complejo

[(*R*)-BINAP]Pd(DMAD) (**176**) (entrada 3, tabla 2.5). A pesar de que no se observan diferencias en cuanto al exceso enantiomérico, con **176** se obtienen mejores rendimientos aunque con una distribución de productos de cocicloación similar. Destaca notablemente que cuando la reacción se lleva a cabo con un 100 mol% del complejo **176**, los excesos enantioméricos alcanzados se aproximan al 90%, pero a costa de una marcada disminución del rendimiento global del proceso (entrada 4, tabla 2.5). Por otra parte, el complejo Pd[(*R*)-BINAP]<sub>2</sub> (**175**) ha sido capaz de inducir cierta enantioselectividad en el proceso, pero resultó ser cuantitativamente inferior a la inducida por **174** y **176** (entrada 2, tabla 2.5). Resalta el hecho de que cuando se utilizó el ligando bidentado **178** o el ligando monodentado **179**, se obtuvieron los mejores rendimientos de los productos de cocicloación, particularmente del pentaheliceno (32% en entrada 6, tabla 2.5), aunque con pobres o nulos excesos enantioméricos.



**Figura 2.22:** Cromatograma de HPLC (entrada 4, tabla 2.5) y espectro de UV de los dos enantiómeros. Columna OL-86, usando como eluyente CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>/hexano (35:65) y una lámpara de  $\lambda = 243$  nm.

Durante mi estancia en el grupo del profesor Juan Carlos Carretero de la Universidad Autónoma de Madrid, tuve la oportunidad de ensayar una familia diferente de ligandos bidentados y monodentados quirales, los derivados de ferroceno (figura 2.23).<sup>157</sup> Así, se ensayó la cocicloación del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD empleando como catalizador el complejo obtenido por reacción de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con cada uno de los ligandos que se indican en la tabla 2.6, obteniéndose por lo general, en la mayoría de los casos, pobres inducciones asimétricas.

<sup>157</sup> Los ligandos **185**, **186**, **187**, **188** y **189** fueron sintetizados por el grupo del Prof. Juan Carlos Carretero o siguiendo su metodología, mientras que **190**, **191** y **193** fueron suministrados por Solvias.

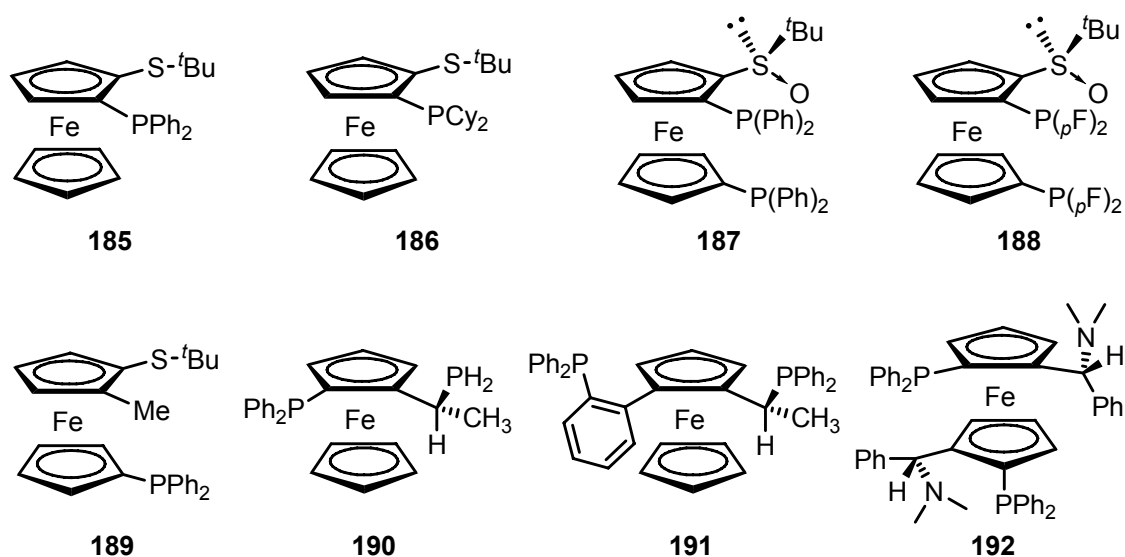


Figura 2.23: Ligandos de ferroceno usados como ligandos quirales.

Tabla 2.6: Resultados obtenidos para los ligandos de ferroceno.<sup>a</sup>

Entrada	Ligando	Disolvente	Rdto. de los cociclos, <sup>b</sup> % (relación 152a:153a:154a)	ee, <sup>c</sup> %
1	<b>185</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	—	—
2	<b>186</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	30 (3.0:1.5:1.0) <sup>d</sup>	56 <sup>e</sup>
3	<b>187</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	60 (2.7:1.8:1.0)	7
4	<b>188</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (6.5:1.0)	33 (17.8:11.2:1.0) <sup>d</sup>	34 <sup>e</sup>
5	<b>188</b>	THF	48 (9.0:8.0:1.0) <sup>d</sup>	62 <sup>e</sup>
6	<b>189</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	99 (17.7:5.7:1.0)	4
7	<b>190</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	37 (5.7:1.0:2.5) <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>
8	<b>191</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	93 (7.0:1.7:1.0)	9
9	<b>192</b>	CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5.5:1.0)	62 (13.5:3.5:1.0)	5

(a) Catalizador preparado en disolución: 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> + 10 mol% Ligando, 20 min, t.a. (b) Rendimiento de los productos aislados. (c) Exceso enantiomérico de **153a**. Determinado por HPLC (OL-86) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano (35:65). (d) Rendimiento de productos no totalmente puros. (e) Resultados con impurezas al inyectar en el HPLC que pueden interferir o interfieren en el ee.

Hay que indicar que en estos ensayos resulta difícil purificar el pentaheliceno, y que la presencia de impurezas que presentan tiempos de retención similares al pentaheliceno en HPLC pueden afectar ligeramente a los excesos enantioméricos determinados (tabla 2.6). Aún así, se observa que en algunos casos, los ligandos ensayados generan excesos enantioméricos comparables o incluso superiores a los obtenidos con BINAP, aunque en CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> los rendimientos globales son inferiores (entradas 2, 4 y 5, tabla 2.6). Destaca el resultado obtenido con **188** en THF, que ofrece un rendimiento del pentaheliceno del 21% y un exceso enantiomérico entorno al 60%. Con los ligandos **189** y **191** se obtienen excelentes rendimientos

globales para la cocicloación, aunque la proporción de heliceno es baja y el exceso enantiomérico prácticamente nulo.

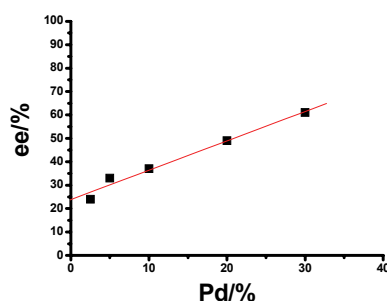
### 2.3.4.3 Estudio de la influencia de otros factores

Teniendo en cuenta todos los resultados expuestos con anterioridad, decidimos analizar otros factores que intervienen en el proceso de cocicloación. Para ello, y tomando como referencia la reacción con [(R)-BINAP]Pd(dba) (**174**) generado previamente en disolución, hemos examinado la influencia de la carga de catalizador (tabla 2.7, figura 2.24).

**Tabla 2.7:** Resultados obtenidos para distintas cargas de catalizador.<sup>a</sup>

Entrada	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , mol%	L*, mol%	Rdto. de los cociclos, <sup>b</sup> % (relación 152a:153a:154a)	ee, <sup>c</sup> %
1	1.25	2.5	35 (2.4:1.0:1.6)	24
2	2.5	5	62 (2.1:1.0:1.9)	33
3	5	10	59 (2.0:1.0:2.0)	38
4	10	20	77 (1.4:1.0:1.1)	49
5	15	30	>99 <sup>d</sup>	61

(a) Catalizador preparado en disolución: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>:CHCl<sub>3</sub> + Ligando, 20 min, t.a. (b) Rendimiento de los productos aislados. (c) Exceso enantiomérico de **153a**. Determinado por HPLC (OL-86) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano (35:65). (d) No se pudo determinar la relación entre regioisómeros.



**Figura 2.24:** Representación gráfica del ee frente a la carga de Pd.

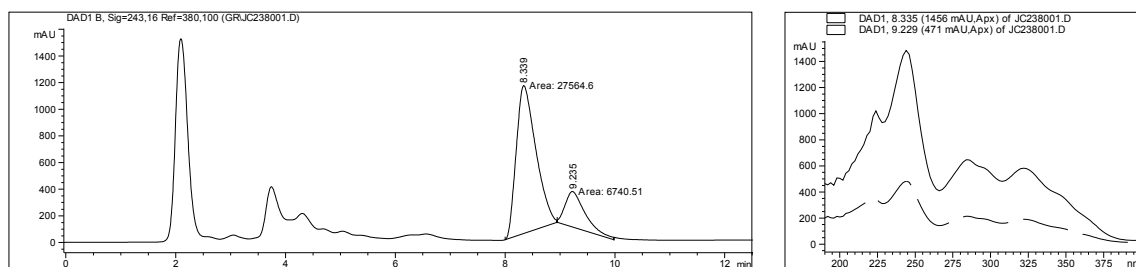
Estos resultados muestran que el exceso enantiomérico aumenta a medida que aumenta la cantidad de paladio, en concordancia con lo observado cuando se utilizaba exceso del complejo **176**. En cuanto al rendimiento y a la proporción de los productos de cocicloación se puede llegar a la conclusión de que a mayor cantidad de catalizador mejores rendimientos y prácticamente idénticas relaciones entre los productos. Por todo ello, se puede concluir que la reacción es sensible a la cantidad de catalizador utilizado en el proceso.

Estudiamos también la influencia del disolvente y/o de la fuente de iones fluoruro en el proceso de cicloadición, cuyos resultados más destacables se muestran en la tabla 2.8.

**Tabla 2.8:** Resultados obtenidos para otros factores del proceso.<sup>a</sup>

Entrada	Fluoruro	t, h	Disolvente	Rdto. de los cociclos, <sup>b</sup> % (relación 152a:153a:154a)	ee, <sup>c</sup> %
1	CsF	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—	76
2	CsF	15	THF	61 (2.4:1.0:2.1)	67
3	CsF	15	DME	71 (1.7:1.0:1.7)	53
4	CsF	15	Tolueno	34 (2.0:1.0:2.0)	45
5	CsF	15	CH <sub>3</sub> CN/THF (10:1)	76 (1.3:1.0:1.2)	35
6	KF <sup>e</sup>	15	THF	26 (1.8:1.0:2.0)	55
7	KF <sup>e</sup>	15	Tolueno	32 (1.1:1.0:1.3)	48
8	CsF <sup>e</sup>	144	THF	76 (2.3:1.0:2.4)	21
9	CsF <sup>e</sup>	144	Tolueno	42 (1.8:1.0:1.7)	32
10	TBAF	<1	THF	24 (1.0:1.2:1.0)	66

(a) Catalizador preparado en disolución: 5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> + 10 mol% Ligando, 20 min, t.a. (b) Rendimiento de los productos aislados. (c) Exceso enantiomérico de **153a**. Determinado por HPLC (OL-86) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano (35:65). (e) Utilizado con 0.4 equivalentes de 18-corona-6.



**Figura 2.25:** Cromatograma de HPLC (entrada 2, tabla 2.8) y espectro de UV de los dos enantiómeros. Columna OL-86, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (35:65) y una lámpara de  $\lambda = 243 \text{ nm}$  como detector.

El disolvente parece jugar entonces un papel importante en este proceso, siendo fundamental su capacidad de coordinación al paladio, así como la solubilidad que presenta en él el fluoruro de cesio. La utilización de un disolvente poco coordinante como el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (entrada 1, tabla 2.8) genera los mejores excesos enantioméricos, pero debido a la baja solubilidad del CsF el rendimiento de la cicloadición es muy bajo. Por el contrario, utilizando acetonitrilo (entrada 5, tabla 2.8), que es un disolvente coordinante, obtenemos los mejores rendimientos pero peores excesos enantioméricos, que se mantienen entorno al 35%, como en los ensayos previamente descritos. Los mejores resultados globales se obtienen cuando se emplea como disolvente THF,

condiciones en las que el pentaheliceno **153a** se aísla con excesos enantioméricos reproducibles próximos al 70% (entrada 2, tabla 2.8). Los demás factores, como la fuente de fluoruro y el tiempo de reacción (entradas 6-10, tabla 2.8), parecen influir más en el rendimiento y distribución de los productos de cicloadición que en el exceso enantiomérico.

Los resultados obtenidos al analizar la influencia de la carga de catalizador (entrada 4 de la tabla 2.5 y tabla 2.7), nos lleva a concluir que:

1. La especie catalítica responsable de la inducción asimétrica es un complejo de paladio (0) con BINAP, en el que las dos fosfinas se encuentran coordinadas al metal. Sin embargo, este método de coordinación no favorece la formación del pentaheliceno frente a los otros productos de cicloadición posibles.
2. Tras un primer ciclo catalítico, alguna de las fosfinas del ligando se puede ver desplazada por una molécula de disolvente, particularmente por acetonitrilo cuando la reacción se lleva a cabo en ese medio. Esto explicaría que el empleo de disolventes menos coordinantes proporcionen mayores excesos enantioméricos para cargas de catalizador moderadas (10 mol%).

En resumen, los resultados que se han mostrado en los últimos apartados han aportado información de gran interés para nuestro estudio, pero no han permitido explicar los excelentes resultados que habíamos obtenido en los primeros ensayos (*ees* > 85%) y que impulsaron todo el trabajo posterior. A pesar de todas las dificultades aún pendientes de solventar, es indudable que el presente trabajo abre la posibilidad de llevar a cabo reacciones de cicloadición [2+2+2] de arinos de forma *enantioselectiva* mediante catálisis asimétrica, lo que sin duda encontrará aplicación en el futuro para la síntesis de otros poliarenos quirales de interés.



## 2.4 Conclusiones

En esta parte de la tesis doctoral, se ha llevado a cabo la síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-(trimetilsilil)-2-naftilo, se ha comprobado que su tratamiento con fluoruro permite generar eficazmente el 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno y se ha estudiado la participación de este arino en las reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por paladio desarrolladas por nuestro grupo de investigación.

En cuanto a la reacción de ciclotrimerización, el rendimiento es considerablemente inferior al obtenido para 1,2-dideshidronaftaleno no sustituido, siendo la relación entre regioisómeros prácticamente la misma.

Por otro lado, las reacciones de cocicloadición con DMAD, al igual que ocurre con las de otros arinos, son quimioselectivas y, en función del catalizador de paladio empleado, se puede desplazar el proceso hacia la formación de distintos sistemas policíclicos funcionalizados. Así, la utilización de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  da lugar a la formación mayoritaria de un derivado fenantrénico por reacción de una molécula de arino y dos de alquino, mientras que el uso de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  conduce a la formación de los productos de reacción de dos moléculas de arino y una de alquino. Destaca el aislamiento del 9,12-dimetoxi-3,4-dibenzo[*c,g*]fenantrenodicarboxilato de dimetilo, compuesto con estructura de pentaheliceno, con rendimientos próximos al 25%. A pesar de que el rendimiento es modesto, consideramos el resultado interesante debido a la escasez de procedimientos eficaces para la síntesis de helicenos funcionalizados y a que se trata de una aproximación sintética convergente.

También se ha llevado a cabo con éxito la síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-(trimetilsilil)-2-naftilo y se ha estudiado la cocicloadición catalizada por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  de su arino, y la del 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno, con los alquinos pobres en electrones acetilendicarboxilato de dimetilo y de di-*terc*-butilo. Ello ha permitido demostrar que el tamaño de los grupos unidos a los átomos de oxígeno en el arino y en el alquino, afecta moderadamente al rendimiento y a la distribución de los productos de la reacción de cocicloadición.

Se ha abordado sin éxito el estudio de una variante parcialmente intramolecular que pudiera favorecer la formación del heliceno, basada en la reacción del DMAD con una molécula que contiene dos unidades de triflato de 1-(trimetilsilil)-2-naftilo unidas a través de una cadena temporal. Se observa que, en lugar de la reacción esperada, se producen reacciones intermoleculares de cada uno de los arinos con DMAD y reacciones de polimerización.

Por último, se ha demostrado que es posible llevar a cabo la reacción de 7-metoxi-1,2-dideshidronaftaleno con DMAD de forma enantioselectiva, mediante el uso de fosfinas bidentadas quirales como ligandos del paladio. Los mejores resultados se obtienen cuando el catalizador de la reacción es un complejo de paladio-BINAP [Pd(BINAP)(dba) o Pd(BINAP)(DMAD)]. Empleando cualquiera de estos dos catalizadores (10 mol%) en la reacción, se aísla el pentaheliceno con excesos enantioméricos próximos al 40% si se emplea acetonitrilo como disolvente, y superiores al 60% cuando la reacción se lleva a cabo en disolventes menos coordinantes como el tetrahidrofurano. Aunque los resultados del estudio no pueden considerarse satisfactorios desde el punto de vista de su aplicación a una síntesis práctica de [5]helicenos, si son significativos por tratarse de la primera evidencia de catálisis asimétrica en la que participan arinos, y porque a nuestro entender constituyen el segundo ejemplo conocido de catálisis enantioselectiva aplicada a la construcción de esqueletos helicoidales y el tercero en una reacción de cicloadición [2+2+2].

## 2.5. Sección experimental

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de argón. El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante un mínimo de 14 horas y enfriamiento bajo atmósfera de argón. En la preparación de los complejos organometálicos se utilizaron técnicas Schlenk.<sup>158</sup> Los disolventes utilizados se secaron por destilación desde un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (THF, Et<sub>2</sub>O, DME, benceno, tolueno y xileno), CaH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DMSO, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN y Et<sub>3</sub>N) y tamices moleculares de 4 Å (acetona).<sup>159</sup> Los reactivos comerciales se utilizaron directamente sin más purificación. Para reacciones a baja temperatura se utilizó una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler CC-8011 de Neslab, o baños de mezclas crioscópicas adecuadas.<sup>160</sup> Para cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck, los cromatogramas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por revelado con disolución etanólica de ácido fosfomolibdico, Hannessian o *p*-anisaldehído según el caso. Para cromatografía en capa fina preparativa se emplearon placas de vidrio de 20 x 20 cm y 1 ó 2 mm de espesor de gel de sílice GF-254 Merck. Para cromatografía en columna flash se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.<sup>161</sup> Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi en tubos capilares abiertos. Los excesos enantioméricos (*ee*) se determinaron por HPLC en un aparato Hewlett Packard (HP 1100 series) con detector de UV empleando las columnas quirales Daicel Chiralpak AS (*i*-PrOH/hexano 3:97) u OL-86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 35:65). Los valores de rotación óptica se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro automático JASCO DIP-370 con celdas de cuarzo de paso óptico de 1 dm, indicándose en cada caso el disolvente y la concentración *c* expresada en g/100 mL. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y <sup>31</sup>P-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-250 MHz o Varian AMX-300, mientras que los experimentos NOE fueron realizados en un Bruker WM-500 MHz. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Bruker modelo IFS-66v. Los espectros de UV se registraron en un espectrofotómetro Varian Cary 100 Bio. Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un espectrómetro HP-5988A para impacto electrónico (70 eV), en un espectrómetro Finnigan Trace-MS para ionización química y en un Micromass Autospec para FAB (estas últimas indicadas expresamente entre paréntesis). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Micromass Autospec para impacto electrónico, ionización química y FAB. Los cálculos computacionales se realizaron en la computadora VPP300 del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

**Síntesis del 1-bromo-7-metoxi-2-naftol (147).** Una disolución de NBS (511 mg, 2.87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (28 mL) se adiciona, gota a gota, durante 30 min sobre una disolución de 7-metoxi-2-naftol (**146**, 500 mg, 2.87 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NH (40 µL, 0.29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (9 mL). Terminada la adición, se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se vierte sobre H<sub>2</sub>O (50 mL), acidificándose hasta pH 1 por adición cuidadosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:1) para obtener **147** (684 mg, 94%) como un sólido blanco: p.f. 92-94 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.9 y 2.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 159.4 (C), 151.1 (C), 133.7 (C), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 124.9 (C), 116.5 (CH), 114.5 (CH), 105.3 (C), 104.3 (CH),

<sup>158</sup> Schlosser, M. en *Organometallics in Synthesis A Manual*; Schlosser, M. Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2002; Cap. I, pág. 284.

<sup>159</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. en *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª Ed.; Pergamon Press: New York 1988.

<sup>160</sup> <http://www.chem.berkeley.edu/trngrp/traunerweb/baths.htm>.

<sup>161</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

55.4 (CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 254 (M<sup>+</sup>+2, 100), 252 (M<sup>+</sup>, 100), 211 (47), 209 (49), 101 (28); EM alta resolución para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br, calcd: 251.9786, encontrado: 251.9788; EM alta resolución para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub><sup>81</sup>Br, calcd: 253.9765, encontrado: 253.9769.

**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (139).** Una disolución del 1-bromo-7-metoxi-2-naftol (**147**) (2.44 g, 9.64 mmol) y HMDS (1.19 mL, 5.78 mmol) en THF seco (64 mL) se calienta a reflujo durante 1h en un matraz de fondo redondo provisto de refrigerante y tubo con CaCl<sub>2</sub>. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo se somete a vacío para eliminar NH<sub>3</sub> y el exceso de HMDS. Datos espectroscópicos del sililéter: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.9 y 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 0.35 (s, 9H) ppm; EM, *m/z* (%): 326 (M<sup>+</sup>+2, 100), 324 (M<sup>+</sup>, 94), 311 (61), 309 (60), 229 (69), 171 (48), 139 (73), 73 (72); EM alta resolución para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>BrSi, calcd: 324.0181, encontrado: 324.0188; EM alta resolución para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub><sup>81</sup>BrSi, calcd: 326.0161, encontrado: 326.0175.

Después de comprobar por <sup>1</sup>H-RMN la formación cuantitativa del sililéter, el crudo se disuelve en THF seco (64 mL), se enfría a -100 °C y sobre él se adiciona, gota a gota, *n*-BuLi (4.98 mL, 2.32 M, 11.57 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min, dejando subir la temperatura del baño hasta -80 °C. Se enfría nuevamente a -100 °C, se adiciona, gota a gota, Tf<sub>2</sub>O (2.03 mL, 12.05 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min, dejando subir la temperatura del baño hasta -80 °C. Se elabora en frío con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 5% Et<sub>2</sub>O/hexano) para obtener el triflato **139** (3.04 g, 83%) como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.0 y 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 0.64 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 158.1 (C), 153.3 (C), 139.1 (C), 132.1 (CH), 130.3 (CH), 127.6 (C), 127.2 (C), 118.7 (CH), 118.6 (c, *J* = 321 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.6 (CH), 108.0 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 2.0 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (ciclohexano), λ<sub>máx</sub>: 334, 320, 291, 280, 234 nm; IR (KBr), ν: 1416, 1225, 1141, 848 cm<sup>-1</sup>; EM, *m/z* (%): 378 (M<sup>+</sup>, 33), 363 (38), 246 (70), 230 (74), 171 (52); EM alta resolución para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>SiS, calcd: 378.0569, encontrado: 378.0559.

**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (160).** Una disolución de NBS (2.45 g, 13.75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (120 mL) se adiciona, gota a gota, durante 1 h sobre una disolución de 2,7-naftalenodiol (**158**, 2.00 g, 12.5 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NH (175 μL, 1.25 mmol) en una mezcla seca de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF 1:1 (40 mL). Terminada la adición, se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se vierte sobre H<sub>2</sub>O (200 mL), acidificándose hasta pH 1 por adición cuidadosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 120 mL) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Debido a que el producto de monobromación se queda muy retenido en columna cromatográfica (SiO<sub>2</sub> o Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) se aísla sin más purificación como un sólido marrón (3.48 g). Datos espectroscópicos de 1-bromo-2,7-naftalenodiol (sólido blanco): p.f. 129-130 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ: 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8 y 2.3 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ: 158.2 (C), 153.7 (C), 136.4 (C), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 125.5 (C), 116.7 (CH), 115.7 (CH), 108.5 (CH), 104.5 (C) ppm; EM, *m/z* (%): 240 (M<sup>+</sup>+2, 99), 238 (M<sup>+</sup>, 100), 159 (5), 131 (40); EM alta resolución para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br, calcd: 237.9629, encontrado: 237.9620; EM alta resolución para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>81</sup>Br, calcd: 239.9609, encontrado: 239.9609.

Una disolución del 1-bromo-2,7-naftalenodiol anterior y HMDS (5.16 mL, 25.0 mmol) en THF seco (60 mL) se calienta a reflujo durante 1h en un matraz de fondo redondo provisto de refrigerante y tubo con CaCl<sub>2</sub>. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el crudo se somete a vacío para eliminar NH<sub>3</sub> y el exceso de HMDS. Datos espectroscópicos del disililéter: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.8 y 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 0.36 (s, 18H) ppm; EM, *m/z* (%): 384 (M<sup>+</sup>+2, 100), 382 (M<sup>+</sup>, 92), 369 (44), 367 (41), 288 (21), 215 (28).

Después de comprobar por  $^1\text{H}$ -RMN la formación cuantitativa del disililéter correspondiente, el crudo se disuelve en THF seco (60 mL), se enfría a  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  y sobre él se adiciona, gota a gota, *n*-BuLi (5.57 mL, 2.47 M, 13.75 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min dejando subir la temperatura del baño hasta  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Se enfría nuevamente a  $-100\text{ }^\circ\text{C}$ , se adiciona, gota a gota,  $\text{TiF}_2\text{O}$  (2.63 mL, 15.62 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min dejando subir la temperatura del baño hasta  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Se elabora en frío con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 120 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano 1:3) para obtener el triflato **160** (3.05 g, 67% para las tres etapas) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.8$  y 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 0.57 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 154.0 (C), 153.4 (C), 139.2 (C), 132.2 (CH), 130.8 (CH), 127.6 (C), 127.1 (C), 118.6 (c,  $J = 321$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.0 (CH), 116.7 (CH), 111.4 (CH), 21.1 (3 x  $\text{CH}_3$ ) ppm; UV (ciclohexano),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 334, 320, 292, 281, 232 nm; IR (KBr),  $\nu$ : 3412, 1419, 1214, 1139, 857  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%): 364 ( $\text{M}^+$ , 43), 349 (75), 232 (90), 216 (100), 157 (58); EM alta resolución para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_3\text{SiS}$ , calcd: 364.0412, encontrado: 364.0412.

**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (157).** Sobre una disolución del trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**160**, 0.99 g, 2.72 mmol), *i*-PrOH (209  $\mu\text{L}$ , 2.72 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (713 mg, 2.72 mmol) en THF seco (55 mL) y enfriada a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , se adiciona, gota a gota, DIAD (527  $\mu\text{L}$ , 2.72 mmol). A los 5 min se retira el baño, se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 2%  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano) para obtener el triflato **157** (1.03 mg, 94%) como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.81 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.9$  y 2.4 Hz, 1H), 4.66 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 0.59 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 156.4 (C), 153.3 (C), 139.2 (C), 132.0 (CH), 130.3 (CH), 127.5 (C), 127.1 (C), 120.0 (CH), 118.7 (c,  $J = 321$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 116.5 (CH), 110.0 (CH), 70.1 (CH), 22.0 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 2.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ) ppm; UV (ciclohexano),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 336, 323, 292, 282, 235 nm; IR (KBr),  $\nu$ : 1419, 1217, 1141, 840  $\text{cm}^{-1}$ ; EM,  $m/z$  (%): 406 ( $\text{M}^+$ , 68), 391 (28), 349 (79), 232 (100), 216 (58); EM alta resolución para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{F}_3\text{SiS}$ , calcd: 406.0882, encontrado: 406.0882.

**Ciclotrimerización del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (139).** **Síntesis de 3,6,15-trimetoxinafto[1,2-*l*]dibenzo[*c,g*]fenantreno (148) y de 3,9,15-trimetoxibenzo[*c*]nafto[2,1-*p*]criseno (149):** Sobre una disolución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (56 mg, 0.054 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (0.7 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade una disolución del triflato **139** (206 mg, 0.54 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (2.0 mL) y CsF anhidro y finamente dividido (164 mg, 1.08 mmol). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano 1:3) para dar lugar a la mezcla de los trímeros **148** y **149** (33 mg, 39%, relación 2.9:1) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.98 (d,  $J = 8.9$  Hz), 8.87 (d,  $J = 8.9$  Hz), 8.51-8.02 (m), 7.99-7.85 (m), 7.63-7.57 (m), 7.34-7.27 (m), 7.21-7.14 (m), 4.04 (s, 3H de **148**), 4.01 (s, 9H de **149**), 3.58 (s, 3H de **148**), 3.47 (s, 3H de **148**) ppm; EM,  $m/z$  (%): 468 ( $\text{M}^+$ , 100), 421 (19), 406 (13).

**Cocicloadiación del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (139) con DMAD catalizada por  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .** **Síntesis de 6-metoxi-1,2,3,4-fenantrenotetracarboxilato de tetrametilo (151):** Sobre una disolución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (7 mg, 0.006 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (1 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade una disolución del triflato **139** (51 mg, 0.13 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (2.0 mL), DMAD (80  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) y CsF anhidro y finamente dividido (41 mg, 0.27 mmol). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexano 3:1) para obtener el fenantreno **151** (51 mg, 86%) como un sólido amarillo: p.f.: 152-153  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.86-7.58 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 169.9 (C), 167.5 (C), 167.3 (C), 166.2 (C), 158.5 (C), 133.7 (C), 132.0 (C), 130.8 (CH), 130.6 (C), 130.1 (CH), 129.5 (C), 128.7 (C), 127.9 (C),

127.8 (C), 126.8 (C), 120.3 (CH), 118.5 (CH), 107.4 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>máx</sub>: 335, 284 nm; IR (KBr), ν: 1738, 1219 cm<sup>-1</sup>; EM, m/z (%): 440 (M<sup>+</sup>, 100), 409 (35), 377 (21); EM alta resolución para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>, calcd: 440.1107, encontrado: 440.1102.

**Cocicloadiciones de los trifluorometanosulfonatos de 7-alcoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo 139 y 157 con los alquinos 150 y 156 catalizadas por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.**

**Procedimiento general:** Sobre una disolución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) en CH<sub>3</sub>CN seco (1.5 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade una disolución del triflato correspondiente (0.27 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (3.9 mL), el alquino (1.4 equiv) y el CsF anhidro y finamente dividido (2 equiv). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se concentra bajo presión reducida y el crudo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano) para dar lugar a los correspondientes productos de cocicloadiación.

**Reacción del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (139) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD, 150).** Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar el trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**139**, 106 mg, 0.28 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 mg, 0.028 mmol), DMAD (48 μL, 0.39 mmol) y CsF (85 mg, 0.56 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5.6 mL). El crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:3) para dar lugar a una mezcla de los aductos **152a**, **153a** y **154a** (42 mg, 66%, relación 8.6:5.9:1.0 determinada por <sup>1</sup>H-RMN), así como a una fracción impurificada de los trímeros **148** y **149**. Muestras de estos aductos se aíslan por cromatografía en capa fina preparativa (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:1) o por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:3). Datos espectroscópicos del 5,11-dimetoxibenzo[*c*]criseno-13,14-dicarboxilato de dimetilo (**152a**): p.f.: 180-182 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.92-7.73 (m, 6H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 171.2 (C), 169.0 (C), 158.1 (C), 158.0 (C), 131.2 (C), 130.9 (C), 130.7 (C), 129.7 (CH), 129.6 (C), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (C), 128.2 (C), 127.4 (CH), 127.0 (C), 126.7 (C), 125.0 (C), 123.4 (CH), 120.5 (CH), 117.8 (CH), 117.5 (CH), 110.3 (CH), 107.1 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (2 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>máx</sub>: 326, 300 nm; IR (KBr), ν: 1722, 1221 cm<sup>-1</sup>; EM, m/z (%): 454 (M<sup>+</sup>, 100), 391 (9), 363 (7), 250 (7); EM alta resolución para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 454.1416, encontrado: 454.1404. Datos espectroscópicos del 9,12-dimetoxi-3,4-dibenzo[*c,g*]fenantreno dicarboxilato de dimetilo (**153a**): p.f.: 221-222 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8 y 2.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 6H), 3.47 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 168.5 (C), 156.8 (C), 130.9 (C), 129.4 (CH), 129.3 (C), 128.2 (CH), 127.9 (C), 127.8 (C), 120.5 (CH), 119.1 (CH), 110.1 (CH), 54.9 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>máx</sub>: 321, 286 nm; IR (KBr), ν: 1736, 1719, 1223 cm<sup>-1</sup>; EM, m/z (%): 454 (M<sup>+</sup>, 100), 407 (53), 250 (17), 125 (10); EM alta resolución para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 454.1416, encontrado: 454.1411. Datos espectroscópicos del 2,11-dimetoxi-13,14-picenodicarboxilato de dimetilo (**154a**): p.f.: 171-172 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.8 y 2.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.97 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 171.7 (C), 158.5 (C), 131.0 (C), 130.9 (C), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (C), 127.7 (C), 124.0 (C), 119.0 (CH), 118.1 (CH), 106.4 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>máx</sub>: 400, 338, 295, 261 nm; IR (KBr), ν: 1738, 1219 cm<sup>-1</sup>; EM, m/z (%): 454 (M<sup>+</sup>, 100), 380 (10), 263 (15), 250 (19), 125 (15); EM alta resolución para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 454.1416, encontrado: 454.1412.

**Reacción del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (139) con acetilendicarboxilato de di-*tert*-butilo (DTBAD, 156).** Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar el trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**139**, 103 mg, 0.27 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.027 mmol), DTBAD (86 mg, 0.38 mmol) y CsF (83 mg, 0.54 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5.4 mL). El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:6) para dar lugar a una mezcla de los aductos **152b**, **153b** y **154b** (53 mg, 73%, relación 5.1:3.8:1.0 determinada por <sup>1</sup>H-RMN). Muestras analíticas de estos compuestos se aíslan por cromatografía en capa fina preparativa (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:5). Datos espectroscópicos del 5,11-dimetoxibenzo[*c*]criseno-13,14-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (**152b**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz,

1H), 8.00-7.76 (m, 6H), 7.34-7.29 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.76 (s, 9H), 1.51 (s, 9H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 322, 300 nm; EM, m/z (%): 538 (M<sup>+</sup>, 6), 426 (100), 408 (43), 250 (81); EM alta resolución para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 538.2355, encontrado: 538.2354. Datos espectroscópicos del 9,12-dimetoxi-3,4-dibenzo[*c,g*]fenantrenodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**153b**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.8 y 2.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 1.74 (s, 18H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 320, 284 nm; EM, m/z (%): 538 (M<sup>+</sup>, 96), 482 (15), 426 (77), 361 (39), 289 (38), 250 (19); EM alta resolución para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 538.2355, encontrado: 538.2353. Datos espectroscópicos del 2,11-dimetoxi-13,14-picenodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**154b**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.8 y 2.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.49 (s, 18H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 400, 340, 297, 263 nm; EM, m/z (%): 538 (M<sup>+</sup>, 14), 426 (99), 408 (38), 250 (37); EM alta resolución para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 538.2355, encontrado: 538.2358.

**Reacción del trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (157) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD, 150).** Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar el trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**157**, 116 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0.029 mmol), DMAD (49  $\mu$ L, 0.40 mmol) y CsF (87 mg, 0.57 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5.7 mL). El crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:6) para dar lugar a una mezcla de los aductos **152c**, **153c** y **154c** (35 mg, 48%, relación 11.5:8.2:1 determinada por <sup>1</sup>H-RMN). Muestras de estos aductos se aislan por cromatografía en capa fina preparativa (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:3). Datos espectroscópicos del 5,11-diisopropoxibenzo[*c*]criseno-13,14-dicarboxilato de dimetilo (**152c**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94-7.74 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 328, 321 nm; EM, m/z (%): 510 (M<sup>+</sup>, 55), 468 (19), 426 (100), 394 (22), 250 (23), 43 (41); EM alta resolución para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 510.2042, encontrado: 510.2034. Datos espectroscópicos del 9,12-diisopropoxi-3,4-dibenzo[*c,g*]fenantrenodicarboxilato de dimetilo (**153c**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 8.8 y 2.5 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 327, 289 nm; EM, m/z (%): 510 (M<sup>+</sup>, 34), 407 (100), 250 (18), 43 (30); EM alta resolución para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 510.2042, encontrado: 510.2049. Datos espectroscópicos del 2,11-diisopropoxi-13,14-picenodicarboxilato de dimetilo (**154c**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 400, 341, 296, 262 nm; EM, m/z (%): 510 (M<sup>+</sup>, 65), 468 (12), 426 (100), 394 (14), 250 (28), 207 (92), 43 (83); EM alta resolución para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 510.2042, encontrado: 510.2026.

**Reacción del trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (157) con acetilendicarboxilato de di-*terc*-butilo (DTBAD, 156).** Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar el trifluorometanosulfonato de 7-isopropoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**157**, 117 mg, 0.29 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (34 mg, 0.029 mmol), DTBAD (91 mg, 0.40 mmol) y CsF (88 mg, 0.58 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5.8 mL). El crudo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:9) para dar lugar a una mezcla de los aductos **152d**, **153d** y **154d** (35 mg, 41%, relación 4.0:2.8:1.0 determinada por <sup>1</sup>H-RMN). Muestras de estos aductos se aislan por cromatografía en capa fina preparativa (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:5). Datos espectroscópicos del 5,11-diisopropoxibenzo[*c*]criseno-13,14-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (**152d**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.73 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92-7.74 (m, 5H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 2H), 1.76 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 323, 300 nm; EM, m/z (%): 594 (M<sup>+</sup>, 6), 482 (12), 380 (100), 361 (17), 308 (54), 250 (29); EM alta resolución para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 594.2981, encontrado: 594.2961. Datos espectroscópicos del 9,12-diisopropoxi-3,4-dibenzo[*c,g*]fenantrenodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**153d**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.8 y 2.4 Hz, 2H), 4.10 (m, 2H), 1.73 (s, 18H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ : 321, 284 nm; EM, m/z (%): 594 (M<sup>+</sup>, 10), 482 (4), 379 (37), 361 (29), 250 (21), 57 (100);

EM alta resolución para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 594.2981, encontrado: 594.2995. Datos espectroscópicos del 2,11-diisopropoxi-13,14-picenodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**154d**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 1.57 (s, 18H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 12H) ppm; UV (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>máx</sub>: 400, 343, 296, 263 nm; EM, m/z (%): 594 (M<sup>+</sup>, 1), 482 (4), 464 (20), 380 (100), 308 (36), 250 (17); EM alta resolución para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>, calcd: 594.2981, encontrado: 594.2974.

**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-{5-oxo-5-[7-[(trifluorometil)sulfonilo]xí]-8-(trimetilsilil)-2-naftil]pentanoil}-1-(trimetilsilil)-2-naftilo (**166**).** Una disolución del trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**160**, 253 mg, 0.70 mmol), dicloruro de glutarilo (40 μL, 0.31 mmol) y DMAP (94 mg, 0.77 mmol) en diclorometano seco (2.5 mL), se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se lava con HCl al 5% (3 x 10 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:1) para dar lugar al diéster **166** (195 mg, 76 %) como un aceite incoloro, recuperándose también parte del triflato **160** usado en exceso: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.57 (s, 18H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 171.2 (2 x C), 153.1 (2 x C), 148.8 (2 x C), 138.2 (2 x C), 132.2 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 129.1 (2 x C), 121.4 (2 x CH), 119.8 (2 x CH), 118.9 (2 x CH), 118.6 (c, *J* = 321 Hz, 2 x CF<sub>3</sub>), 33.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 2.1 (6 x CH<sub>3</sub>) ppm; EM (IE), m/z (%): 461 (M<sup>+</sup>-363, 100), 364 (73), 232 (47), 216 (47); EM (IQ), m/z (%): 826 (M<sup>+</sup>+2, 8), 810 (23), 676 (11), 461 (55).

**Cocicloadiación del trifluorometanosulfonato de 7-{5-oxo-5-[7-[(trifluorometil)sulfonilo]xí]-8-(trimetilsilil)-2-naftil]pentanoil}-1-(trimetilsilil)-2-naftilo (**166**) con DMAD.** Sobre una disolución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27 mg, 0.023 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (3 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade sucesivamente una disolución del diéster **166** (95 mg, 0.12 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (8.5 mL), DMAD (51 μL, 0.41 mmol) y el CsF anhidro y finamente dividido (70 mg, 0.46 mmol). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se concentra el crudo bajo presión reducida. A continuación, el crudo de reacción se cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; i. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:9, ii. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, iii. MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9) para dar lugar a una mezcla de productos. La realización de una cromatografía en capa fina preparativa (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:1) permite aislar y caracterizar los productos **168** (15 mg, 15%) y **169** (8 mg, 7%). Datos espectroscópicos del 6-{5-oxo-5-[7-[(trifluorometil)sulfonilo]xí]-8-(trimetilsilil)-2-naftil]pentanoil}-1,2,3,4-fenantrenotetracarboxilato de tetrametilo (**168**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 5H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 2.85 (m, 4H), 2.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.56 (s, 9H) ppm. Datos espectroscópicos del 6-{5-oxo-5-[5,6,7,8-tetra(metoxicarbonil)-3-fenantril]pentanoil}-1,2,3,4-fenantrenotetracarboxilato de tetrametilo (**169**): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 3.93 (s, 12H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) ppm.

**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 7-(2-{2-[7-[(trifluorometil)sulfonilo]xí]-8-(trimetilsilil)-2-naftil]etil}fenetil)-1-(trimetilsilil)-2-naftilo (**171**).** Sobre una disolución del trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**160**, 413 mg, 1.14 mmol), 1,2-benzodimetanol (58 mg, 0.42 mmol) y trifenilfosfina (297 mg, 1.14 mmol) en THF seco (17 mL) a -10 °C, se añade DIAD (220 μL, 1.14 mmol), gota a gota. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 5% Et<sub>2</sub>O/hexano) para dar lugar al diéster **171** (202 mg, 58 %) como un sólido blanco: p.f. 171-172 °C; <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 5.5 y 3.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 5.6 y 3.4 Hz, 2H), 7.23 (m, 4H), 5.32 (s, 4H), 0.44 (s, 18H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 157.0 (C), 153.3 (C), 139.0 (C), 134.5 (C), 132.0 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (C), 127.4 (C), 119.0 (CH), 119.0 (c, *J* = 321 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.9 (CH), 109.0 (CH), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (Ciclohexano), λ<sub>máx</sub>: 333, 320, 291, 280, 234 nm; IR (KBr), ν: 1420,

1213, 1141, 838  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE),  $m/z$  (%): 467 ( $\text{M}^+$ -363, 31), 451 (32), 317 (51), 73 (100); EM (IQ),  $m/z$  (%): 529 ( $\text{M}^+$ , <1), 395 (14), 279 (100); EM (FAB),  $m/z$  (%): 830 ( $\text{M}^+$ , 11), 467 (12), 231 (69); EM (FAB) alta resolución para  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{F}_6\text{Si}_2\text{S}_2$ , calcd: 830.1294, encontrado: 830.1289.

**Formación de [(R)-BINAP]Pd(dba) (174).**<sup>146c</sup> Una disolución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (50 mg, 0.05 mmol) y (R)-BINAP (122 mg, 0.20 mmol) en THF seco y desoxigenado (2.0 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se agita durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida en una línea de vacío y el residuo se cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 5%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar lugar a **174** (42 mg, 45%) como un sólido rojo:  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 8.05-6.22 (m, aromáticos y vinílicos) ppm;  $^{31}\text{P}$ -RMN (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 28.9 (s), 27.6 (s), 26.4 (s) ppm; EM (FAB),  $m/z$  (%): 728 ( $\text{M}^+$ -1, 21), 437 (100).

**Síntesis de Pd[(P(o-Tol)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].**<sup>153</sup> A una suspensión de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (165 mg, 0.18 mmol) en benceno seco (25 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade una disolución de tri-*o*-tolilfosfina (865 mg, 2.84 mmol) en benceno seco (25 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h y posteriormente la disolución púrpura-marrón se filtra y se concentra a sequedad en línea de vacío. El residuo amarillo-naranja se disuelve en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (60 mL) y se deja agitando durante 24 h a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  hasta completa precipitación del complejo amarillo-verdoso  $\text{Pd}[(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2]$ . El sólido se filtra mediante técnicas Schlenk, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  seco y frío (3 x 5 mL) y se seca durante 5 h (195 mg, 76%). Datos espectroscópicos de  $[(o\text{-Tol})_3\text{P}]_n\text{Pd}(\text{dba})_m + \text{P}(o\text{-Tol})_3$ :  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 7.44 (m ancho); 7.41-6.84 (m); 6.77 (ap t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ); 6.77 (ap t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ); 2.41 (s); ppm;  $^{31}\text{P}$ -RMN (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 24.9 (s), -28.5 (s) ppm; EM (FAB),  $m/z$  (%): 714 ( $\text{M}^+$ , 100), 408 (45).

**Síntesis de Pd[(R)-BINAP]<sub>2</sub> (175).**<sup>149</sup> En un tubo Schlenk se prepara una disolución de  $\text{Pd}[(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2]$  (83 mg, 0.12 mmol) y (R)-BINAP (146 mg, 0.24 mmol) en benceno seco (2.4 mL), la cual cambia rápidamente a color rojo oscuro. A continuación, se filtra sobre Celita<sup>®</sup> mediante técnicas Schlenk y se lava sucesivamente con benceno seco (10 mL) y pentano seco (25 mL). Los filtrados se dejan reposar a temperatura ambiente durante 5 h. El sólido rojo formado se recoge por filtración mediante técnicas Schlenk y se seca a vacío para dar lugar al complejo **175** (99 mg, 63%):  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 8.36 (s ancho, 8H); 7.82 (m ancho, 4H); 7.47 (m ancho, 8H); 7.38-7.32 (m, 8H); 7.25-7.18 (m, 8H); 7.05 (ap t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 4H); 6.84 (ap t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 4H); 6.18 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 4H); 5.87 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 8H) ppm;  $^{31}\text{P}$ -RMN (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ : 26.0 (s) ppm; EM (FAB),  $m/z$  (%): 655 (8), 437 (64); EM (electrospray),  $m/z$  (%): 1350, 773, 675, 623.

**Síntesis de [(R)-BINAP]Pd(DMAD) (176).** Una disolución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$  (200 mg, 0.19 mmol) y (R)-BINAP (241 mg, 0.39 mmol) en THF seco y desoxigenado (10.5 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se agita a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se añade, gota a gota, DMAD (48  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol), se agita durante 15 min. más y se concentra bajo presión reducida en una línea de vacío. El residuo se cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 2%  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar lugar a **176** (328 mg, 97%) como un sólido amarillo:  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.89 (s ancho, 4H), 7.49-7.26 (m, 16H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 4H), 3.41 (s, 6H) ppm;  $^{31}\text{P}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.5 (s) ppm; EM (FAB),  $m/z$  (%): 871 ( $\text{M}^+$ , 1.6), 811 (3.3), 728 (19), 437 (100).

**(R)-(+)-Óxido de [2'-(difeníl)fosfina-1,1'binaftalen-2-il](difeníl)fosfina, (R)-BINAP(O) (177).**<sup>150</sup> Una mezcla de (R)-BINAP (200 mg, 0.32 mmol),  $\text{PdI}_2$  (2.6 mg, 0.006 mmol) y diclorometano seco (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3 h hasta que todo el  $\text{PdI}_2$  se disuelve para dar lugar a una disolución rojo-púrpura. Se añaden sucesivamente una disolución acuosa desoxigenada de NaOH al

<sup>146c</sup> (c) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176.

<sup>153</sup> Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1995**, *14*, 3030.

<sup>149</sup> Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618.

<sup>150</sup> Grushin, V. V. *Organometallics* **2001**, *20*, 3950.

15% (1.2 mL) y 1,2-dibromoetano (183  $\mu$ L, 2.12 mmol). La mezcla resultante se agita a reflujo hasta que la disolución original rojo-cereza cambia a amarilla (aprox. 14 h). Alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 20% hasta que la fase acuosa se vuelve ácida (pH = 2-3). Se añade difenilfosfinoetano (dppe, 8 mg) para convertir el complejo de Pd(II)BINAP presente en la fase orgánica al más fácilmente eliminable [(dppe)<sub>2</sub>Pd]<sup>2+</sup>. Después de 5 min de agitación la fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; i. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt) para obtener **177** (120 mg, 59%) como un sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} +97^\circ$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**177**:  $[\alpha]_D^{20} -92.2^\circ$  (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.93-6.60 (m, aromáticos) ppm; <sup>31</sup>P-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 28.1 (s), -14.4 (s) ppm; EM, *m/z* (%): 637 (M<sup>+</sup>-1, 0.1), 577 (0.4), 453 (7), 437 (100).

**(R)-(-)-Bis(trifluorometanosulfonato) de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilo (181).**<sup>151</sup> Sobre una disolución de (*R*)-binaftol (400 mg, 1.40 mmol) y piridina (339  $\mu$ L, 4.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C, se añade anhídrido trifílico (564  $\mu$ L, 3.36 mmol), y la mezcla se agita durante 30 min. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, el residuo se diluye con AcOEt (20 mL) y se lava con HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:1) para obtener **181** (759 mg, 99%) como un sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} -144^\circ$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**181**:  $[\alpha]_D^{20} +143.4^\circ$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$ : 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (121 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\delta$ : 146.3 (C), 133.9 (C), 133.3 (C), 132.9 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 124.2 (C), 120.0 (CH), 119.0 (C, *J* = 321 Hz, CF<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 550 (M<sup>+</sup>, 19), 417 (5), 268 (100).

**(R)-(+)-Trifluorometanosulfonato de 2'-(difenilfosforil)-1,1'-binaftalen-2-ilo (182).**<sup>151</sup> A una mezcla de **181** (442 mg, 0.80 mmol), óxido de difenilfosfina (487 mg, 2.41 mmol), diacetato de paladio (9 mg, 0.04 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb, 17 mg, 0.04 mmol) se añade DMSO seco (3.5 mL) y diisopropiletilamina recién destilada (839  $\mu$ L, 4.82 mmol), y la mezcla se calienta con agitación a 100 °C durante 30 h. Alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar lugar a un sólido marrón. El residuo se disuelve en Et<sub>2</sub>O, la disolución resultante se lava dos veces con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/hexano 1:2) para obtener, entre otros productos, **182** (142 mg, 32%) como un sólido blanco, así como parte de la sustancia de partida (94 mg, 21%).  $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$  (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**182**:  $[\alpha]_D^{20} -44.45^\circ$  (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.02-7.00 (m, aromáticos) ppm; <sup>31</sup>P-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 27.3 (s) ppm; EM, *m/z* (%): 603 (M<sup>+</sup>+1, 1), 521 (5), 452 (96), 266 (98).

**(R)-(-)-2'-(Difenilfosforil)-1,1'-binaftalen-2-ol (183).**<sup>151</sup> Sobre una disolución de **182** (121 mg, 0.20 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/MeOH 2:1 (1.2 mL) se añade una disolución acuosa de NaOH al 10% (161  $\mu$ L, 0.40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, se acidifica hasta pH = 1 con HCl concentrado y después se extrae dos veces con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/hexano 3:2) para obtener **183** (77 mg, 82%) como un sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} -102.9^\circ$  (*c* 0.32, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**183**:  $[\alpha]_D^{20} +105.0^\circ$  (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 9.00 (s ancho, 1H), 7.91-6.39 (m, 22H) ppm; <sup>31</sup>P-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 30.0 (s) ppm; EM, *m/z* (%): 470 (M<sup>+</sup>, 11), 268 (100).

**(R)-(+)-Óxido de (2'-metoxi-1,1'-binaftalen-2-il)(difenil)fosfina (184).**<sup>151</sup> Sobre una mezcla de **183** (70 mg, 0.15 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82 mg, 0.60 mmol) en acetona seca (1.0 mL) se añade MeI (37  $\mu$ L, 0.60 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 h. Alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de Celita<sup>®</sup> y el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se concentra bajo

<sup>151</sup> Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

presión reducida y el residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; AcOEt/hexano 9:1) para obtener **184** (63 mg, 88%) como un sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} +137.6^\circ$  (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**184**:  $[\alpha]_D^{20} -126.9^\circ$  (*c* 0.52, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.00-6.80 (m, 22H), 3.60 (s, 3H) ppm; <sup>31</sup>P-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 28.1 (s) ppm; EM, *m/z* (%): 484 (M<sup>+</sup>, 14), 453 (13), 341 (43), 282 (100), 291 (90).

**(R)-(+)-(2'-Metoxi-1,1'-binaftalen-2-il)(difenil)fosfina, (R)-MOP (178).**<sup>151</sup> Sobre una mezcla de **184** (70 mg, 0.14 mmol) y trietilamina (405  $\mu$ L, 2.89 mmol) en xileno seco (3.6 mL) a 0 °C, se añade Cl<sub>3</sub>SiH (73  $\mu$ L, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 3 h, se deja alcanzar la temperatura ambiente, se diluye con Et<sub>2</sub>O y se neutraliza con pequeñas cantidades de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La suspensión resultante se filtra a través de Celita<sup>®</sup> y el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O /hexano 1:1) para obtener **178** (57 mg, 84%) como un sólido blanco.  $[\alpha]_D^{20} +90.2^\circ$  (*c* 0.45, CHCl<sub>3</sub>) [bibliografía para (*S*)-**178**:  $[\alpha]_D^{20} -94.5^\circ$  (*c* 0.27, CHCl<sub>3</sub>)]; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.97-6.89 (m, 22H), 3.34 (s, 3H) ppm; <sup>31</sup>P-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : -14.2 (s) ppm; EM, *m/z* (%): 468 (M<sup>+</sup>, 3), 437 (100).

#### Cocicloadiación enantioselectiva del trifluorometanosulfonato de 7-metoxi-1-trimetilsilil-2-naftilo (**139**) con DMAD.

**Procedimiento A. Catalizador generado *in situ*:** Sobre una disolución de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (5 mol% con respecto a **139**) y el ligando quiral (10 mol%) en una mezcla seca de CH<sub>3</sub>CN/THF 1.5:1.0 (2.5 mL), contenida en un matraz Schlenk y agitada a temperatura ambiente durante 20 min, se añade una disolución de **139** (0.32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (4.0 mL), DMAD (1.4 equiv) y CsF anhidro y finamente dividido (2 equiv). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>O/hexano 1:3). La relación de regioisómeros se determina por <sup>1</sup>H-RMN. Una fracción pura del pentaheliceno es inyectada en HPLC quiral, OL-86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 35:65), para determinar el exceso enantiomérico.

**Procedimiento B. Catalizador preformado.** Sobre una disolución del complejo de Pd (10 mol% con respecto a **139**) en una mezcla seca de CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.5:1.0 (2.5 mL) y contenida en un matraz Schlenk, se añade una disolución de **139** (0.32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (4.0 mL), DMAD (1.8 equiv) y CsF anhidro y finamente dividido (2 equiv). Al cabo de 15 h de agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se concentra el crudo bajo presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/hexano 1:3). La relación de regioisómeros se determina por <sup>1</sup>H-RMN. Una fracción pura del pentaheliceno es inyectada en HPLC quiral, OL-86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 35:65), para determinar el exceso enantiomérico.



## **Capítulo 3**

### **Síntesis de sistemas policíclicos relacionados con los [N]fenilenos**



### 3.1 Antecedentes

Cuando se comenzó a investigar la reactividad del benceno, los químicos de la época asumieron que su extraordinaria estabilidad debía observarse en todos los polienos cíclicos conjugados. Sin embargo, el ciclobutadieno, el miembro más pequeño de la serie  $(C_2H_2)_n$ , resultó ser muy inestable y no fue aislado hasta la década de 1970.<sup>161</sup> A diferencia del benceno, que tiene una estructura  $D_{6h}$ ,<sup>162</sup> el ciclobutadieno muestra dos longitudes de enlace diferentes.<sup>163</sup>

Las diferencias entre la estructura y reactividad del benceno y del ciclobutadieno fueron explicadas por la regla de Hückel, la cual predice que los sistemas cíclicos con  $(4n + 2)$  electrones  $\pi$  muestran estabilidad aromática, mientras que los que poseen  $(4n)$  electrones  $\pi$  no.<sup>164</sup> A pesar de que este principio es aplicable a los anulenos,<sup>165</sup> no lo es a sistemas policíclicos que contienen ambos tipos de anillos, como los [N]fenilenos.

#### 3.1.1 Estructura, propiedades y aplicaciones de los [N]fenilenos

Los [N]fenilenos<sup>166</sup> constituyen un grupo de hidrocarburos policíclicos cuya estructura se basa en la fusión lineal (**193**), angular (**194**) o triangular (**195**) de  $N$  unidades de benceno con  $N-1$  anillos de ciclobutadieno de forma alternada (figura 3.1). La combinación de la desestabilización producida por la tensión angular y el carácter antiaromático del anillo de cuatro miembros, junto con la aromaticidad estabilizante del anillo bencénico, proporciona a estas moléculas propiedades físicas y químicas

---

<sup>161</sup> (a) Chapman, O. L.; De La Cruz, D.; Roth, R.; Pacansky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1337. (b) Lin, C. Y.; Krantz, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1111. (c) Krantz, A.; Lin, C. Y.; Newton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2774. (d) Chapman, O. L.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 614.

<sup>162</sup> (a) Lloyd, D. *The Chemistry of Conjugated Cyclic Compounds*; Wiley: New York, 1989. (b) Lloyd, D. *Non-benzenoid Conjugated Carbocyclic Compounds*; Elsevier: New York, 1984.

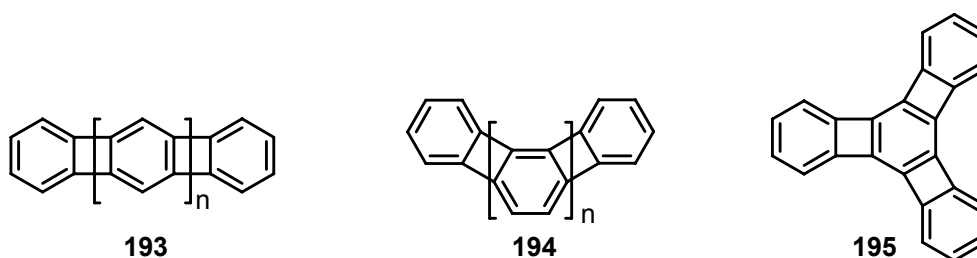
<sup>163</sup> (a) Masamune, S.; Souto-Bachiller, F. A.; Machiguchi, T.; Bertie, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4889. (b) Kollmar, H.; Staemmler, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4304. (c) Schaad, L. J.; Hess, B. A.; Ewing, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2281. (d) Schaad, L. J.; Hess, B. A.; Ewing, C. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2904. (e) Hess, B. A.; Carsky, P.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 695.

<sup>164</sup> (a) Hückel, E. *Grundzüge der Theorie ungesättigter und aromatischer Verbindungen*; Verlag Chemie: Berlin, 1938. (b) Hückel, E. *Z. Physik* **1931**, *70*, 204.

<sup>165</sup> Garrat, P. J. *Aromatic*, Wiley: New York, 1986.

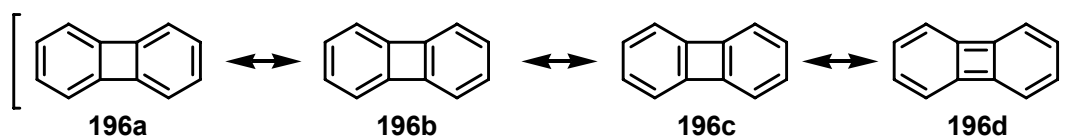
<sup>166</sup> (a) Toda, F.; Garrat, P. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1686. (b) Vollhardt, K. P. C. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 153. (c) Mohler, D. L.; Vollhardt, K. P. C. *The Phenylenes: Synthesis, Properties, and Reactivity in Advances in Strain in Organic Chemistry*; Halton, B., Ed.; JAI, London, 1996; Cap. 5, pág. 121.

totalmente inusuales, lo que las convierte en moléculas de gran interés tanto desde el punto de vista teórico como desde el punto de vista de sus propiedades macroscópicas. El estudio de estos sistemas policíclicos tensos proporciona información sobre los límites del enlace químico del carbono<sup>167</sup> y, de forma más práctica, tienen interés como potenciales materiales orgánicos electroactivos, materiales orgánicos ferromagnéticos, dispositivos de almacenamiento de memoria, etc.<sup>168</sup>



**Figura 3.1:** Diferentes topologías de [N]fenilenos.

El bifenileno ([2]fenileno, **196**) es el miembro más pequeño de esta clase de compuestos que alternan anillos de cuatro y seis miembros, y puede representarse mediante cuatro posibles formas resonantes (figura 3.2). El análisis por difracción de rayos X de **196** mostró que la forma resonante **196a** es la que mejor representa la estructura de bifenileno.<sup>169</sup>



**Figura 3.2:** Posibles formas resonantes del bifenileno.

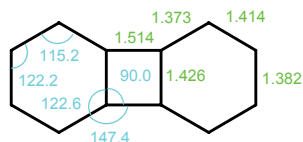
A pesar de que los enlaces que unen los anillos de benceno dentro del sistema de bifenileno (1.514 Å, figura 3.3), pueden ser considerados de longitud próxima a la de enlaces sencillos C-C (1.522 Å), existen interacciones electrónicas entre ambos anillos.

<sup>167</sup> (a) Harvey, R. G. *Polycyclic Hydrocarbons and Carcinogenesis*; ACS Monograph 283; American Chemical Society: Washington DC, 1985. (b) Vo-Dinh, T. *Chemical Analysis of Polycyclic Aromatic Compounds*; Wiley: New York, 1989.

<sup>168</sup> a) Skotheim T. J. *Handbook of Conducting Polymers*; Marcel Dekker: New York, 1956; Vol.1 y 2. (b) Baughman, R. H.; Eckhardt, H.; Kertesz, M. *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 6687. (c) Emmelius, M.; Pawlowski, G.; Vollmann, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1445. (d) Scherf, U.; Müllen, K. *Synthesis* **1992**, 23. (e) Miller, J. S.; Epstein, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 385.

<sup>169</sup> Fawcett, J. K.; Trotter, J. *Acta Crystallogr.* **1966**, 20, 87.

Estas interacciones se muestran en los espectros de UV-visible y se evidencian en el efecto director de los sustituyentes de un anillo de benceno sobre el otro anillo.



**Figura 3.3:** Longitudes de enlace (Å, verde) y ángulos de enlace (°, azul) para el bifenileno.

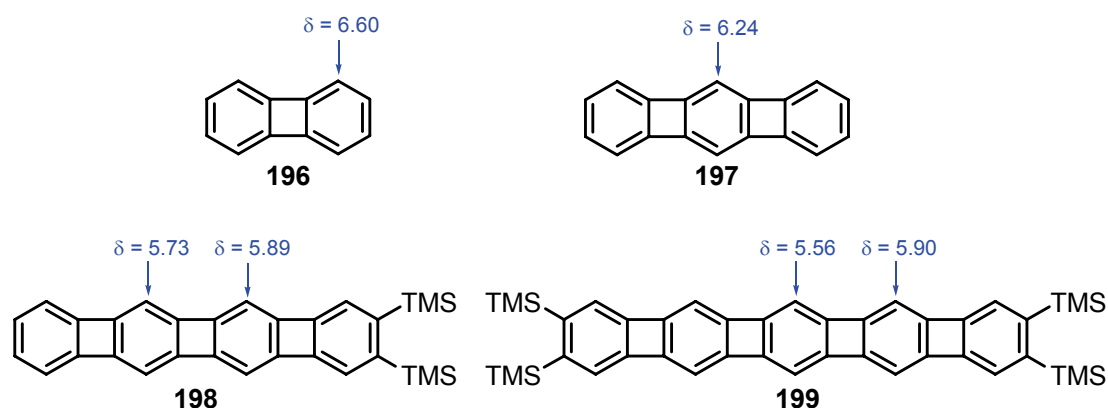
El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del bifenileno muestra que los hidrógenos aparecen a campo alto (6.60 y 6.70 ppm) con respecto a la resonancia del benceno, apareciendo más apantallado el hidrógeno que está próximo al anillo de cuatro miembros. Este apantallamiento es una consecuencia del carácter antiaromático (paratrópico) del anillo central de ciclobutadieno, que disminuye el carácter aromático de los anillos bencénicos,<sup>170</sup> y se va a repetir de modo general en las diferentes series topológicas de [N]fenilenos descritas.

El modo de fusión (lineal, angular o triangular) y el número de unidades de benceno de los [N]fenilenos determinan las características estructurales y el comportamiento físico y químico de estos compuestos.

Los sistemas lineales ( $N = 2, 3$ ) y sus derivados sililados ( $N = 4, 5$ ) se caracterizan porque a medida que aumenta  $N$  (es decir, el número de anillos bencénicos), se observa un aumento de la inestabilidad al aire, un desplazamiento batocrómico para la banda de absorción a mayor longitud de onda (363, 432, 492, 530 nm) y una disminución de la frecuencia de resonancia de los hidrógenos del anillo bencénico interior, que son los más apantallados ( $\Delta\delta = 0.35$  ppm). Todas estas propiedades están en concordancia con una rápida disminución de la diferencia HOMO-LUMO al avanzar en la serie y con una mayor localización del enlace  $\pi$  en los anillos bencénicos interiores, lo que origina un aumento de la reactividad del sistema.<sup>166b</sup>

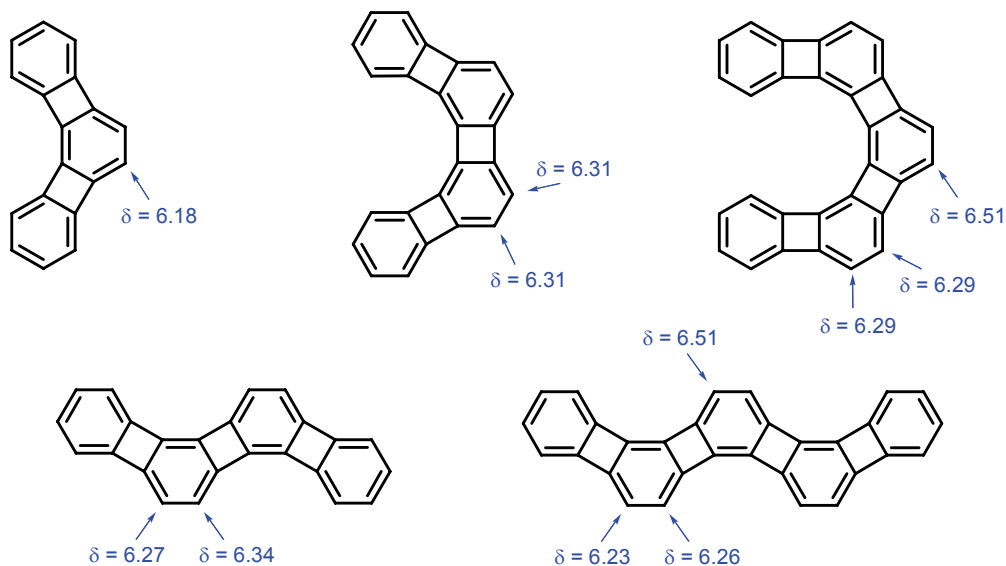
<sup>170</sup> (a) Figeys, H. P.; Defay, N.; Martin, R. H.; McOmie, J. F. W.; Ayres, B. E.; Chadwick, J. B. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2571. (b) Figeys, H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 495.

<sup>166</sup> (b) Vollhardt, K. P. C. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 153



**Figura 3.4:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  para algunos [N]fenilenos lineales (**196** y **197** en  $\text{CDCl}_3$ , **198** y **199** en  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta$  en ppm).

Por otra parte, los [N]fenilenos con fusión angular son mucho más estables y muestran propiedades espectroscópicas muy similares entre sí (al menos hasta los miembros de la serie donde  $N = 5$ ), aunque presentan marcadas diferencias con sus isómeros lineales. Así, en los [N]fenilenos angulares, a medida que aumenta el número de anillos bencénicos, se produce un ligero aumento del desapantallamiento de los hidrógenos del anillo central (figura 3.5).

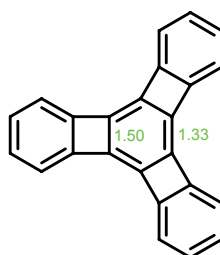


**Figura 3.5:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  para algunos [N]fenilenos angulares en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $\delta$  en ppm).

Otra diferencia importante es que el desplazamiento batocrómico para la banda de absorción a mayor longitud de onda es mucho más débil a lo largo de la serie

angular,<sup>171</sup> lo que implica una disminución mucho menor de la distancia HOMO-LUMO.<sup>166b,172</sup>

Los fenilenos triangulares son estables al aire y a la luz, y muestran un comportamiento muy similar a los de la serie angular. Un análisis por difracción de rayos X del [4]fenileno triangular mostró una alternancia de enlace extrema en el anillo central (figura 3.6), sugiriendo la presencia de enlaces sencillos (1.50 Å) y dobles (1.33 Å). El anillo central podría considerarse, en este caso, un ciclohexatrieno propiamente dicho.<sup>66</sup>



**Figura 3.6:** Longitudes de enlace (Å) en el anillo central del [4]fenileno triangular.

Los [N]fenilenos también han centrado el interés de químicos teóricos,<sup>173</sup> habiéndose estudiado parámetros estructurales y características electrónicas y energéticas tanto de [N]fenilenos conocidos como de topologías no sintetizadas, como por ejemplo, los [N]fenilenos cíclicos (figura 3.7).

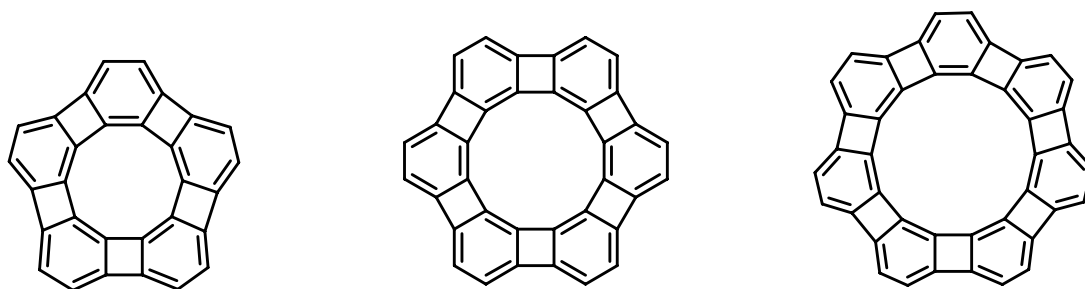
<sup>171</sup> Para [3], [4] y [5]fenileno angular:  $\lambda_{\max}$  428, 448 y 470 en la serie “helicoidal” y  $\lambda_{\max}$  428, 464, 484 nm en la serie en zigzag

<sup>166</sup> (b) Vollhardt, K. P. C. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 153

<sup>172</sup> Eickmeier, C.; Holmes, D.; Junga, H.; Matzger, A. J.; Scherhag, F.; Shim, M.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 800.

<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

<sup>173</sup> (a) Trinajstić, N.; Schmalz, T. G.; Živković, T. P.; Nikolić, S.; Hite, G. E.; Klein, D. J.; Seitz, W. A. *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 27. (b) Maksić, Z. B.; Kovaček, D.; Eckert-Maksić, M.; Böckmann, M.; Klessinger, M. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 6410. (c) Schleyer, P. von R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, N. J. R. van E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317. (d) Schulman, J. M.; Disch, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8470. (e) Schulman, J. M.; Disch, R. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5596. (f) Schulman, J. M.; Disch, R. L.; Jiao, H.; Schleyer, P. von R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 8051. (g) Andres, W.; Günther, H.; Günther, M-E.; Hausman, H.; Jikeli, G.; von Puttkamer, H.; Schmickler, H.; Niu-Schwarz, J.; Schwarz W. H. E. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1737. (h) Dosche, C.; Löhmansröben, H-G.; Bieser, A.; Dosa, P. I.; Han, S.; Iwamoto, M.; Schleifenbaum, A.; Vollhardt, K. P. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 2156. (i) Dosche, C.; Kumke, M. U.; Ariese, F.; Bader, A. N.; Gooijer, C. Dosa, P. I.; Han, S.; Miljanić, O. Š.; Vollhardt, K. P. C.; Puchta, R.; Hommes, N. J. R. van E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4563. (j) Schulman, J. M.; Disch, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5223. (k) Botek, E.; Champagne, B.; Turki, M.; André, J-M. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 2042. (l) Dosche, C.; Kumke, M. U.; Löhmansröben, H-G.; Ariese, F.; Bader, A. N.; Gooijer, C.; Miljanić, O. Š.; Iwamoto, M.; Vollhardt, K. P. C.; Puchta, R.; Hommes, N. J. R. van E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 5476.



**Figura 3.7:** Ejemplos de  $[N]$ fenilenos cíclicos.

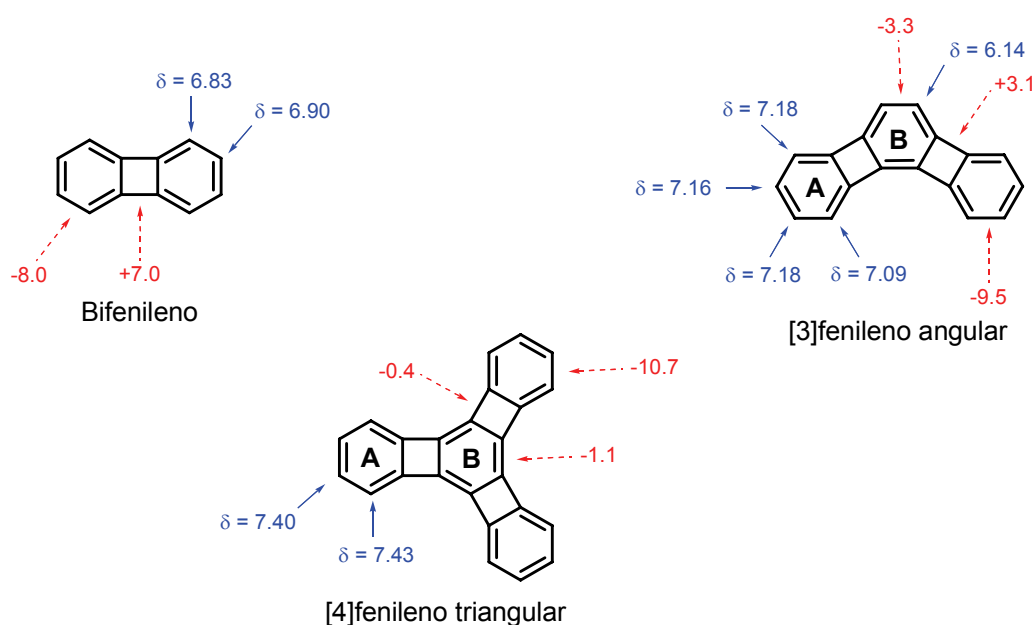
Schleyer y colaboradores<sup>173f</sup> han calculado, mediante métodos computacionales, los desplazamientos químicos de protón y los valores de los desplazamientos químicos localizados en el centro (NICS) de los anillos de cuatro y seis miembros de  $[N]$ fenilenos con diferentes topologías. Los NICS, “nucleus-independent chemical shifts”, son una medida de los efectos diamagnéticos y paramagnéticos de las corrientes de anillo y están directamente relacionados con el carácter aromático y/o antiaromático de los anillos. Estos valores son calculados en puntos seleccionados dentro o alrededor de las moléculas. En un principio, se emplearon como índice de aromaticidad los NICS(0), valores determinados en los centroides de los anillos, pero posteriormente se demostraron como más recomendados los NICS(1), valores determinados a 1 Å por encima de los centros de los anillos. Por convenio, valores de NICS significativamente negativos (magnéticamente apantallados) en las posiciones interiores de los anillos indican la presencia de corrientes de anillo diatrópicas inducidas y “aromaticidad”, mientras que valores positivos (desapantallados) en esa posición, denotan corrientes de anillo paratrópicas y “antiaromaticidad”.<sup>174</sup> Se ha comprobado que, para una gran variedad de sistemas homo- y heterocíclicos conjugados, los valores de los NICS se pueden relacionar directamente con criterios geométricos, energéticos y magnéticos relacionados con la aromaticidad.<sup>173f,175</sup>

<sup>173</sup> (f) Schulman, J. M.; Disch, R. L.; Jiao, H.; Schleyer, P. von R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 8051.

<sup>174</sup> Schleyer, P. von R.; Manoharan, M.; Wang, Z-X.; Kiran, B.; Jiao, H.; Puchta, R.; Hommes, N. J. R. van E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2465.

<sup>175</sup> (a) Balci, M.; McKee, M. L.; Schleyer, P. v. R. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1246. (b) Alkorta, I.; Rozas, I. Elguero, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6043. (c) Han, S.; Bond, A. D.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Witener, G. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223. (d) *id.* 3227. (e) Moran, D.; Stahl, F.; Bettinger, H. F.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6746.

En la figura 3.8 se muestran los desplazamientos químicos y los NICS(1) calculados para el bifenileno, el [3]fenileno angular y el [4]fenileno triangular, que se han podido comparar con los valores del benceno [ $\delta = 7.59$  ppm, NICS(1) = -12.5 ppm] y del ciclobutadieno [ $\delta = 5.56$  ppm, NICS(1) = +15.1 ppm]. Los desplazamientos químicos calculados reproducen los datos experimentales, siendo la diferencia máxima entre ambos valores de 0.3 ppm.<sup>173f</sup>



**Figura 3.8:** Valores de desplazamientos químicos (ppm, azul) y de NICS(1) (ppm, rojo) calculados utilizando el método GIAO al nivel RHF/6-31G(d) para geometrías B3LYP/6-31G(d).

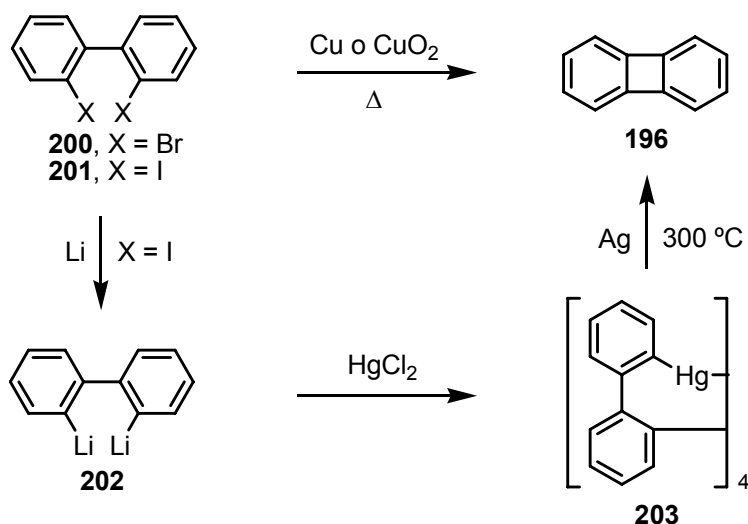
Los valores de los desplazamientos químicos y de los NICS(1) para el bifenileno, indican que tanto el carácter aromático del anillo de seis miembros, como el carácter antiaromático del anillo de cuatro miembros, se ven atenuados con respecto al benceno y al ciclobutadieno, respectivamente. Para el [3]fenileno angular, los desplazamientos químicos en el anillo A aparecen a campo bajo con respecto a los valores de los hidrógenos del bifenileno, y el valor de NICS(1) es superior al obtenido para el bifenileno, indicando un ligero aumento del carácter aromático. Por otra parte, los datos obtenidos para el anillo B implican una disminución del carácter aromático en el anillo central.

Por su parte, el [4]fenileno triangular muestra una situación similar al [3]fenileno angular aunque un poco más acusada, llegando a presentar el ciclobutadieno un ligero

carácter aromático.<sup>173f</sup> Un dato a destacar es el bajo valor de NICS(1) del anillo central (-1.1 ppm), lo cual coincide con la elevada localización de enlace determinada en los experimentos de difracción de rayos X.

### 3.1.2 Síntesis de [N]fenilenos

El bifenileno fue sintetizado por primera vez por Lothrop en 1971,<sup>176</sup> mediante una reacción de acoplamiento intramolecular a partir de 2,2'-dihalobifenilos (esquema 3.1). La reacción del 2,2'-dibromobifenilo (**200**, X = Br) con óxido de cobre (I) a 350°C proporcionó el bifenileno (**196**) con un 5% de rendimiento, mientras que cuando se empleó el derivado diyodado **201** (X = I) el rendimiento aumentó hasta un 21%.



Esquema 3.1: Primeras síntesis de bifenileno.

Años más tarde, Wittig y Herwig modificaron el método, transformando en primer lugar el bifenileno **201** en el derivado dilitiado **202**, que tras convertirse en el tetrámero **203** por tratamiento con cloruro de mercurio (II), se calentó a 300 °C en presencia de polvo de plata, para dar lugar al bifenileno (**196**) con un 54% de rendimiento.<sup>177</sup>

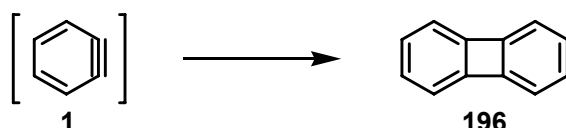
<sup>173</sup> (f) Schulman, J. M.; Disch, R. L.; Jiao, H.; Schleyer, P. von R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 8051.

<sup>176</sup> Lothrop, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1187.

<sup>177</sup> Wittig, G.; Herwig, W. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1511.

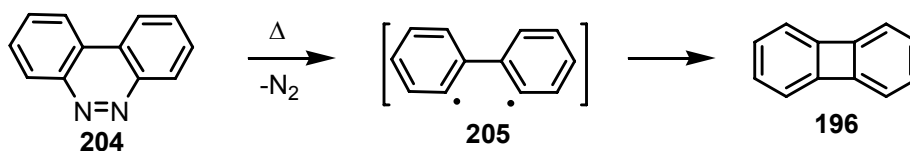
El método de Lothrop también se ha aplicado para la síntesis de bifenilenos sustituidos, aunque en la mayoría de los casos con rendimientos pobres o moderados.<sup>178</sup>

Otro importante método de obtención de **196** se basa en la dimerización del *o*-bencino (**1**), generado a partir de una gran diversidad de precursores,<sup>179</sup> que aprovecha la ventaja de la alta energía del intermedio para formar el esqueleto tensionado de bifenileno (**196**, esquema 3.2). A pesar de que en este proceso compiten las reacciones de trimerización, oligomerización, etc, los rendimientos pueden alcanzar en algunas condiciones el 80%.<sup>11a,180</sup> Desafortunadamente, para la síntesis de sistemas sustituidos, este método proporciona baja quimio- y regioselectividad.



**Esquema 3.2:** Síntesis de bifenileno a partir de *o*-bencino.

Otra especie altamente energética, el dirradical bifenilo **205**, generado por FVP de la benzo[*c*]quinoleína **204**, proporciona mediante ciclación intramolecular el bifenileno **196** con un 60 % de rendimiento (esquema 3.3).<sup>181</sup>



**Esquema 3.3:** Síntesis de bifenileno mediante FVP.

Este método ha sido empleado para la preparación de dos homólogos superiores del bifenileno, el [3]fenileno lineal y el [3]fenileno angular, aunque en ambos casos, con bajos rendimientos (esquema 3.4).<sup>182</sup>

<sup>178</sup> (a) Cava, M. P.; Mitchell, M. J. *Cyclobutadiene and Related Compounds*; Academic Press: New York, 1967. (b) Constantine, P. R.; Hall, G. E.; Harrison, C. R.; McOmie, J. F. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 742.

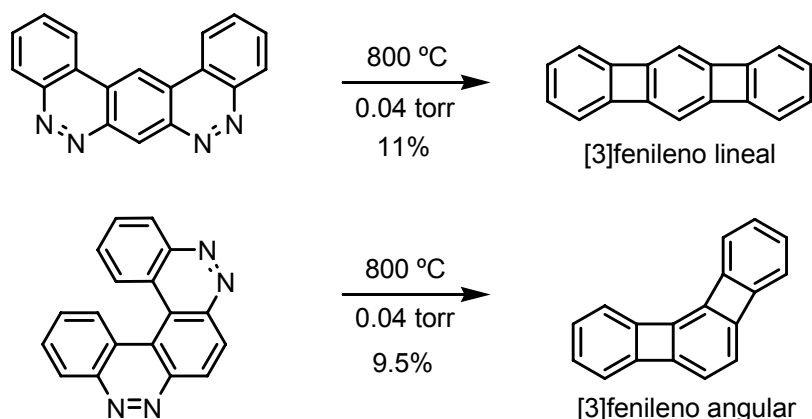
<sup>179</sup> Los métodos de generación del bencino se han comentado con detalle en el apartado 1.2, pág. 8.

<sup>11</sup> (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 742.

<sup>180</sup> Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 752.

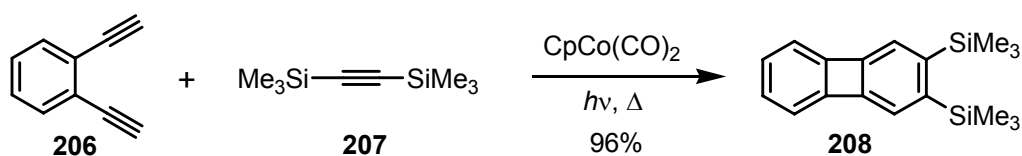
<sup>181</sup> (a) McBride, J. A. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1219. (b) Kanokranaporn, S.; McBride, J. A. H. *J. Chem. Res.* **1980**, 203.

<sup>182</sup> (a) Barton, J. W.; Walker, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1005. (b) Barton, J. W.; Rowe, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 299.



**Esquema 3.4:** Otros  $[N]$ fenilenos sintetizados mediante FVP.

Ninguno de los métodos descritos hasta el momento ha podido emplearse como procedimiento general para la síntesis de los  $[N]$ fenilenos de mayor tamaño ( $N > 2$ ). Sin embargo, Vollhardt y colaboradores consiguieron solucionar este problema sintético al diseñar un método para la formación del sistema de bifenileno, basado en una ciclotrimerización de alquinos catalizada por el complejo  $\eta^5$ -ciclopentadienilcobalto dicarbonilo,  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ .<sup>183</sup> Cuando este método se aplica a la cicloadición entre el *o*-dietinilbenceno **206** y el bis(trimetilsilil)acetileno (BTMSA, **207**) se produce la formación casi cuantitativa del bifenileno disustituido **208**, cuya posterior desililación da lugar a bifenileno (esquema 3.5).<sup>184</sup> El hecho de que **207** no ciclotrimerice, debido al impedimento estérico proporcionado por los voluminosos grupos TMS, permite su uso como disolvente.



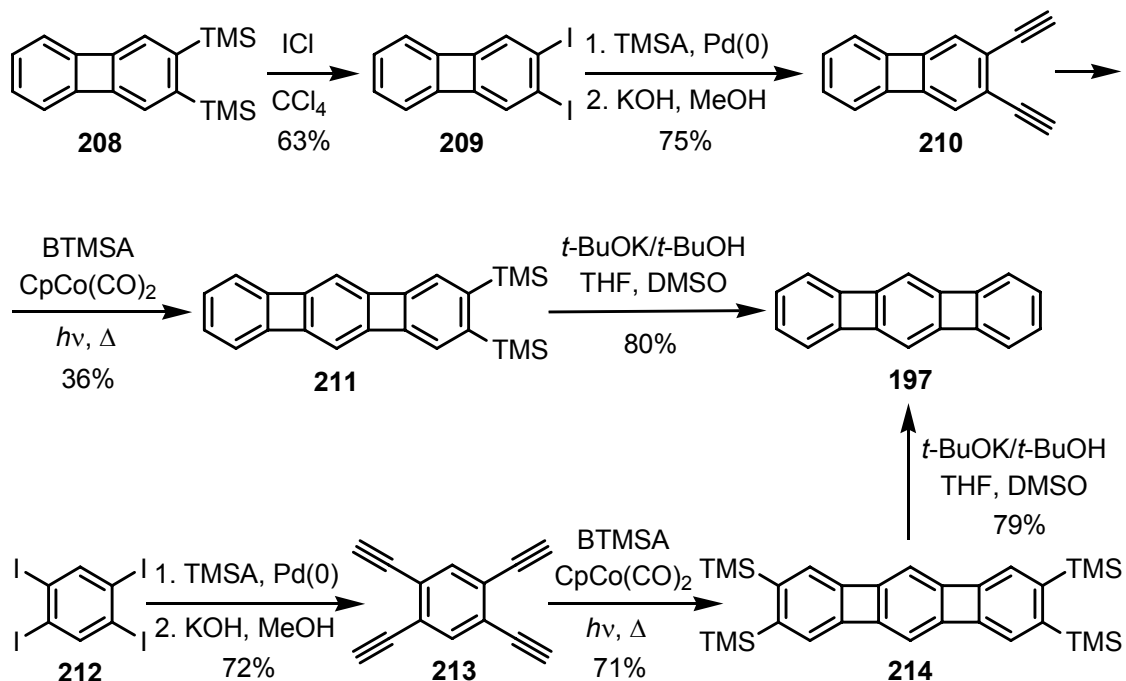
**Esquema 3.5:** Síntesis del bifenileno disustituido **208** mediante cicloadición  $[2+2+2]$  de alquinos catalizada por cobalto.

Vollhardt y colaboradores consiguieron aplicar esta estrategia a la síntesis de una gran cantidad de  $[N]$ fenilenos con diferente topología. La versatilidad de esta metodología queda demostrada en los ejemplos expuestos a continuación.

<sup>183</sup> Para reacciones de ciclotrimerización de alquinos véase el apartado 1.4.3, pág. 24.

<sup>184</sup> Berris, B. C.; Lai, Y-H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 953.

Dentro de la serie de los [N]fenilenos de topología lineal, se ha sintetizado el [3]fenileno (**197**) siguiendo dos estrategias sintéticas diferentes (esquema 3.6).<sup>185</sup>



**Esquema 3.6:** Dos rutas hacia el [3]fenileno lineal.

El bifenileno disustituido **208**, que había sido previamente preparado por una cicloadición [2+2+2] catalizada por cobalto, fue yododesililado con ICl para dar 2,3-diyodobifenileno (**209**). A su vez, éste fue transformado en el diino **210** mediante un acoplamiento de Sonogashira con trimetilsililacetileno (TMSA) seguido de desililación en medio básico. La cocicloadición de **210** con BTMSA proporcionó el [3]fenileno disustituido **211** con un 36% de rendimiento. La desililación final de **211** fue realizada en condiciones básicas por la sensibilidad del sistema a la presencia de ácidos.

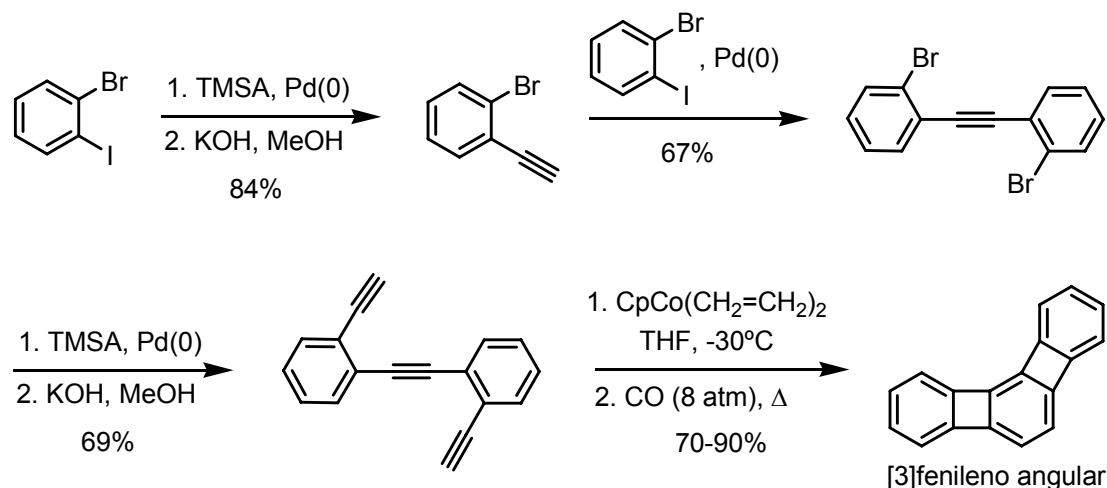
La otra ruta, incluso más corta, permite formar los dos anillos de cuatro miembros en un único paso. El acoplamiento de 1,2,4,5-tetraiodobenceno (**212**) con TMSA seguido por desililación, conduce al inestable tetraetnilbenceno **213**. La doble cocicloadición con BTMSA da lugar al tetrametilsililfenileno **214**, que fue fácilmente

<sup>185</sup> a) Berris, B. C.; Hovakeemian, G. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 502.  
 b) Berris, B. C.; Hovakeemian, G. H.; Lai, Y-H.; Mestdagh, H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670.

convertido en el [3]fenileno lineal (**197**), con un 41% de rendimiento global a partir de **212**.

Estrategias similares han sido utilizadas para preparar con éxito [*N*]fenilenos lineales superiores, lo que convierte a esta metodología en una herramienta muy versátil para poder abordar la síntesis de estos compuestos.

Por otra parte, la síntesis de los [*N*]fenilenos de topología angular se llevó a cabo utilizando una estrategia que se basa en dos tipos de reacciones clave: reacciones de acoplamiento selectivas catalizadas por paladio para acceder a los precursores adecuados, y reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por cobalto. En el esquema 3.7 se resume la estrategia sintética utilizada para la preparación del [3]fenileno angular.<sup>186</sup>

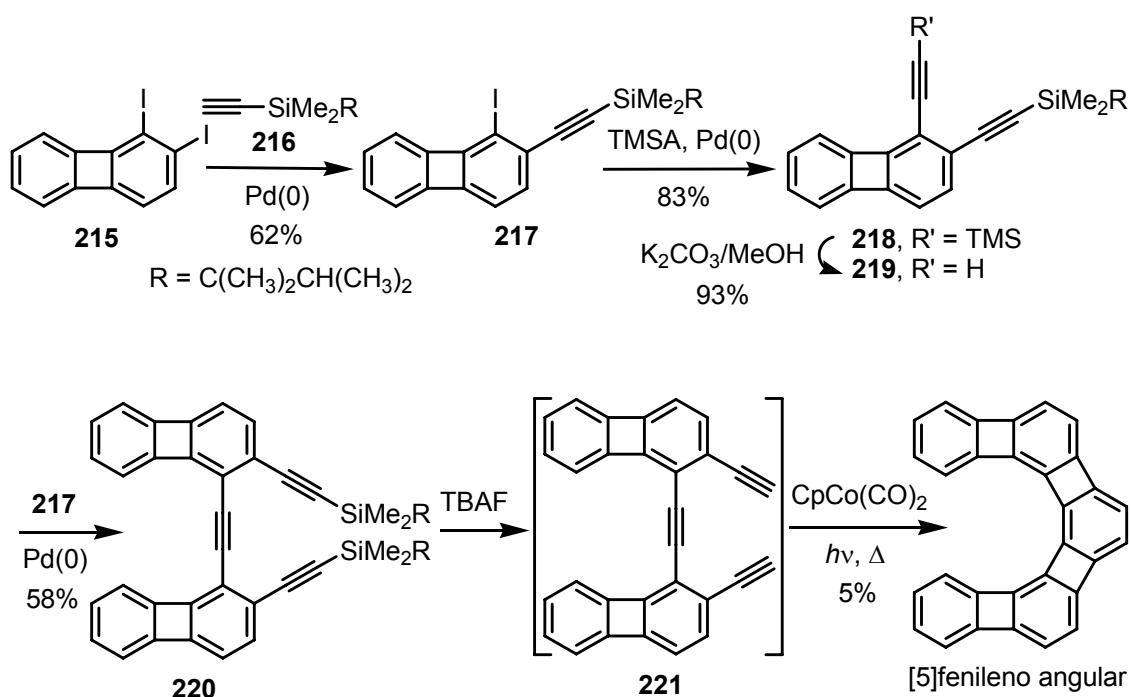


**Esquema 3.7:** Síntesis del [3]fenileno angular.

Los grupos protectores de silicio juegan un papel muy importante en la síntesis de los miembros de la serie angular de orden superior, debido a que permiten un control de la regioquímica del proceso. En concreto, para el caso del [5]fenileno angular se ha seguido la ruta sintética representada en el esquema 3.8.<sup>187</sup>

<sup>186</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 266.

<sup>187</sup> Schmidt-Radde, R. H.; Shepard, M. K.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9713.

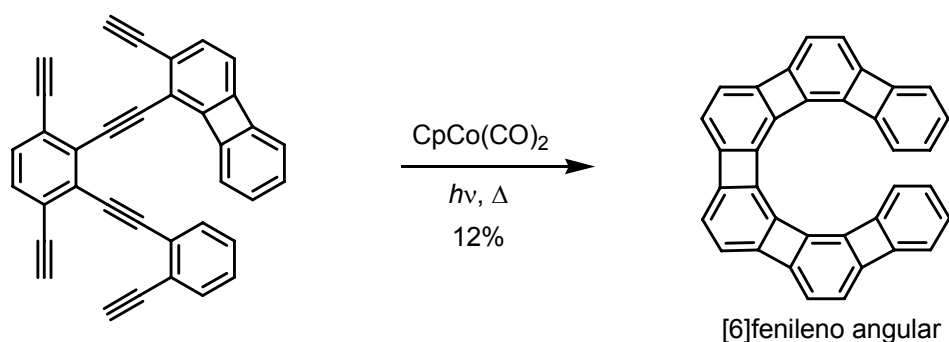


Esquema 3.8: Síntesis del [5]fenileno angular.

Acoplamiento sucesivos del 1,2-diyodobifenileno (**215**) con dos alquinos que poseen dos grupos de silicio diferentes (TMSA y **216**) conducen al derivado disililado asimétrico **218**. La desililación selectiva de **218** en medio básico conduce al compuesto monosililado **219**, que por acoplamiento catalizado por paladio con **217** da lugar a la formación del triino disililado **220**. La desprotección con ion fluoruro proporciona el triino libre **221**, que sin aislamiento y por tratamiento con  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  conduce al [5]fenileno angular.

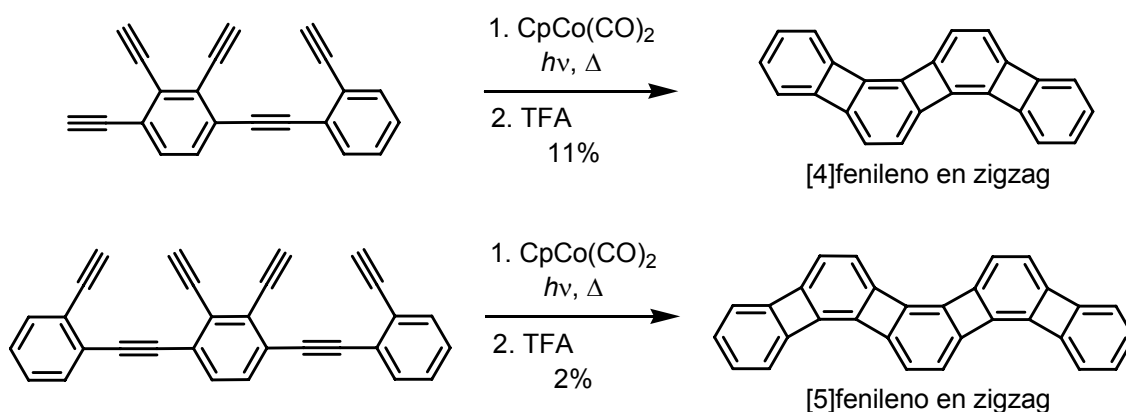
En los últimos años, se han preparado los [6]-, [7]-, [8]- y [9]fenilenos angulares, que constituyen los primeros ejemplos descritos de fenilenos con estructura helicoidal, también denominados helifenos (esquema 3.9).<sup>188</sup>

<sup>188</sup> Han, S.; Bond, A. D.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223. (b) *id.*, 3227.



**Esquema 3.9:** Síntesis del [6]fenileno angular.

Una estrategia sintética análoga a la utilizada para la síntesis de los fenilenos descritos hasta ahora, ha permitido acceder a otra familia topológica, los [N]fenilenos en zigzag, si bien éstos pueden considerarse dentro de la serie de los [N]fenilenos que presentan fusión angular. Ejemplos de síntesis de estos compuestos en zigzag se muestran en el esquema 3.10.<sup>172</sup>



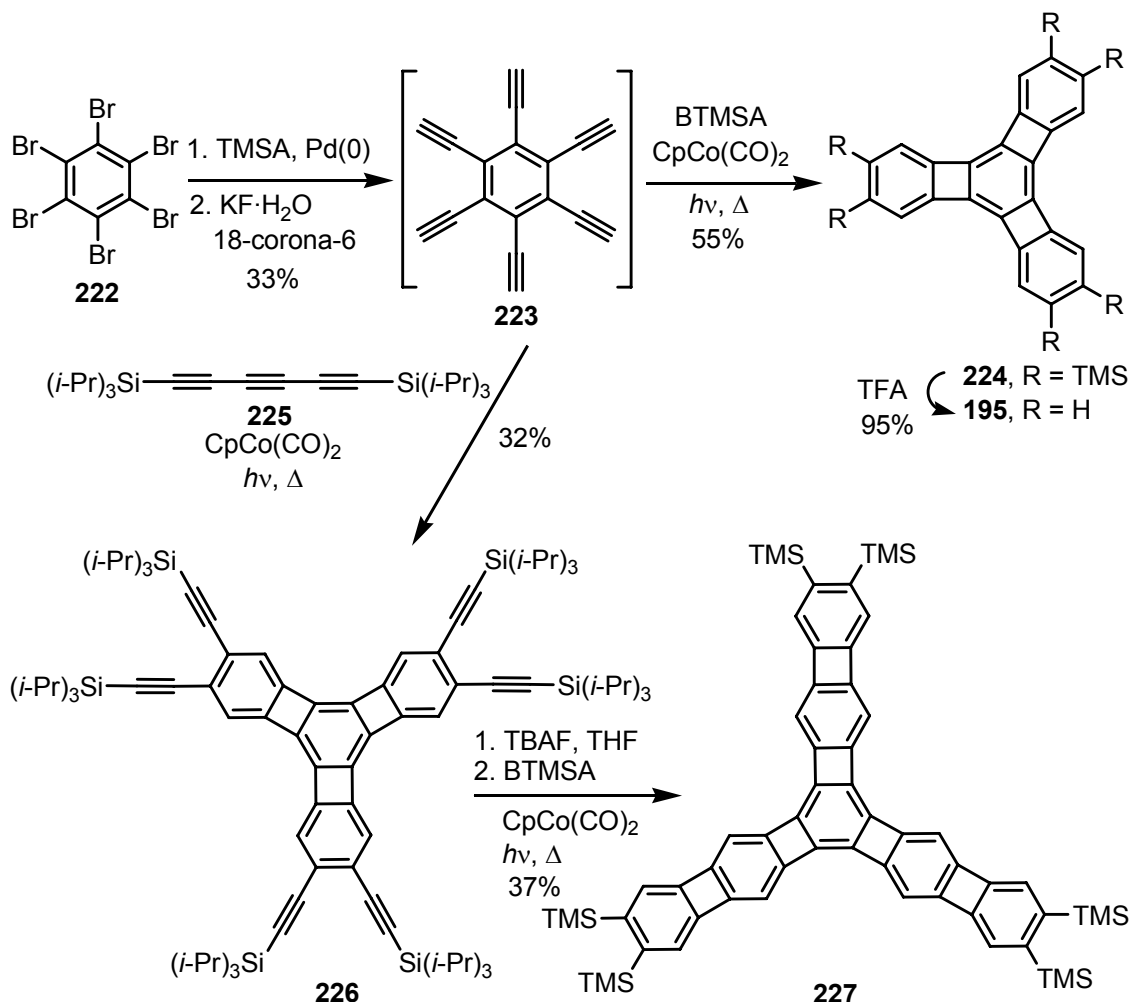
**Esquema 3.10:** Síntesis del [4]- y [5]fenileno en zigzag.

El potencial sintético de la estrategia desarrollada por Vollhardt para la preparación de este tipo de compuestos quedó totalmente demostrado cuando se empleó con éxito a la síntesis de los [N]fenilenos triangulares. Aunque se han desarrollado diversas rutas sintéticas para la preparación del [4]fenileno angular (**195**), sin duda, el método más rápido y eficaz es el que se representa en el esquema 3.11,<sup>70</sup> ya que en una sola etapa, por triple cociclación del hexaetnilbenceno **223** con BTMSA en presencia de Co(I), se forman un total de seis anillos y nueve enlaces C-C. Además, a partir de

<sup>172</sup> Eickmeier, C.; Holmes, D.; Junga, H.; Matzger, A. J.; Scherhag, F.; Shim, M.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 800.

<sup>70</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

**223** por cocicloaddición con bis(triisopropilsilil)hexatrieno **226** primero y después con BTMSA, se ha podido acceder al derivado sililado del [7]fenileno trigonal **227**.<sup>189</sup>



Esquema 3.11: Síntesis de [N]fenilenos triangulares.

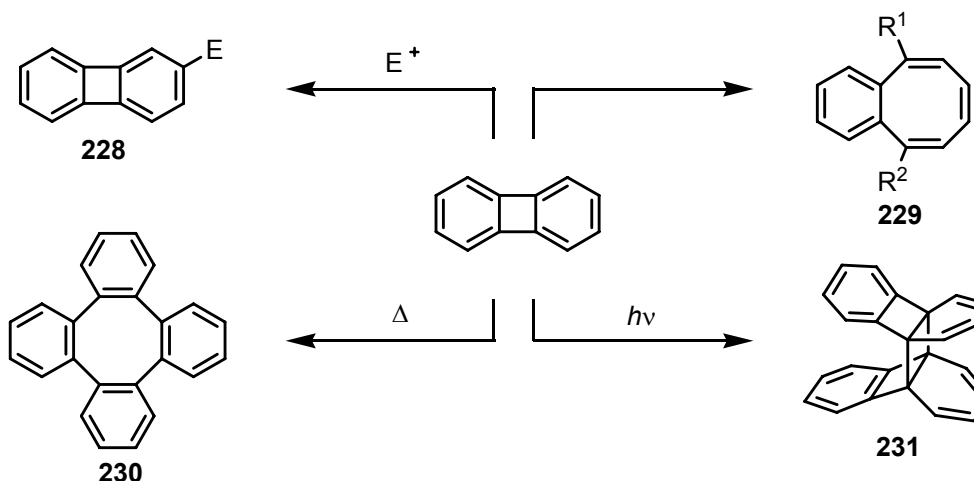
### 3.1.3 Reactividad de [N]fenilenos

El bifenileno sufre sustitución electrófila para dar los derivados sustituidos **228** (esquema 3.12). Bajo determinadas condiciones, puede ocurrir la apertura del anillo para dar los derivados de benzociclooctatetraeno **229**, posiblemente a través de una adición seguida de tautomerismo del derivado de triciclo[6.4.0.0]dodecanopentaeno.<sup>190</sup>

<sup>189</sup> Boese, R.; Matzger, A. J.; Mohler, D. L.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1478.

<sup>190</sup> (a) Barton, J. W.; Whitaker, K. E. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1663. (b) Boulton, A. J.; Middleton, D. J. *Org. Chem.* **1974**, *39*, 2956.

La termolisis de bifenileno da tetrafenileno (**230**), presumiblemente a través del dirradical de 2,2'-bifenilo.<sup>191</sup> La fotoirradiación de bifenileno conduce al dímero **231**.<sup>192</sup>



Esquema 3.12: Reactividad del bifenileno.

La reducción de bifenileno (por ejemplo, con Na o K en THF) genera el monoanión y después el dianión, siendo este último un sistema de 14 electrones  $\pi$ .<sup>193</sup> La oxidación de bifenileno genera el dicatión, cuyas propiedades espectrales indican que es un sistema deslocalizado de 10 electrones  $\pi$ .<sup>194</sup>

La estructura, y por consiguiente la topología, de los  $[N]$ fenilenos tiene una influencia clara sobre la reactividad de estos compuestos, del mismo modo que la tiene sobre sus propiedades. A continuación, se ilustrará la reactividad descubierta para los miembros más simples de cada familia, que *grosso modo* puede ser extrapolada a los demás miembros.

La hidrogenación de [3]fenilenos lineales ocurre de forma rápida y estereoespecífica bajo condiciones muy suaves (esquema 3.13).<sup>185</sup> De hecho, en un

<sup>191</sup> (a) Friedman, L.; Lindow, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 234. (b) Friedman, L.; Rabideau, P. W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 451. (c) Gaidis, J. M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2811.

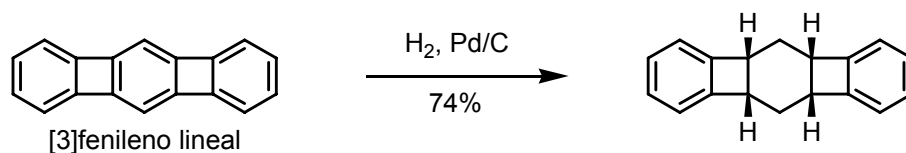
<sup>192</sup> Goldman, N. L.; Ruden, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3951.

<sup>193</sup> (a) Hush, N. S.; Rowlands, J. R. *Mol. Phys.* **1963**, *6*, 317. (b) Bauld, N. L.; Banks, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 128. (c) Waack, R.; Doran, M. A.; West, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5508. (d) Cox, R. H.; Terry, H. W.; Harrison, L. W. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4815.

<sup>194</sup> (a) Ronlán, A.; Parker, V. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 33. (b) Olah, G. A.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6045.

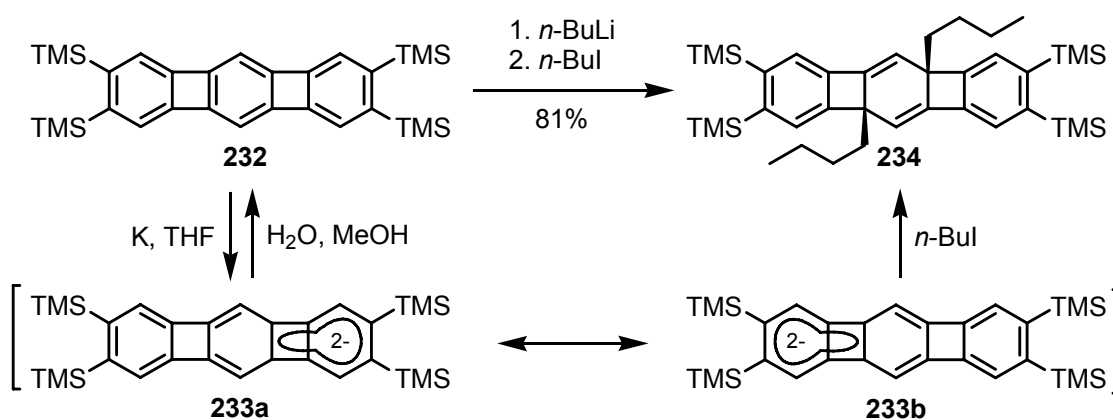
<sup>185</sup> a) Berris, B. C.; Hovakeemian, G. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 502. b) Berris, B. C.; Hovakeemian, G. H.; Lai, Y.-H.; Mestdagh, H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670.

experimento competitivo del [3]fenileno lineal no sustituido frente a ciclohepteno, la hidrogenación ocurre de forma preferente sobre el fenileno, lo que sugiere que el anillo central en esos compuestos es más reactivo que un simple alqueno.



**Esquema 3.13:** *Reacción de hidrogenación sobre el [3]fenileno lineal.*

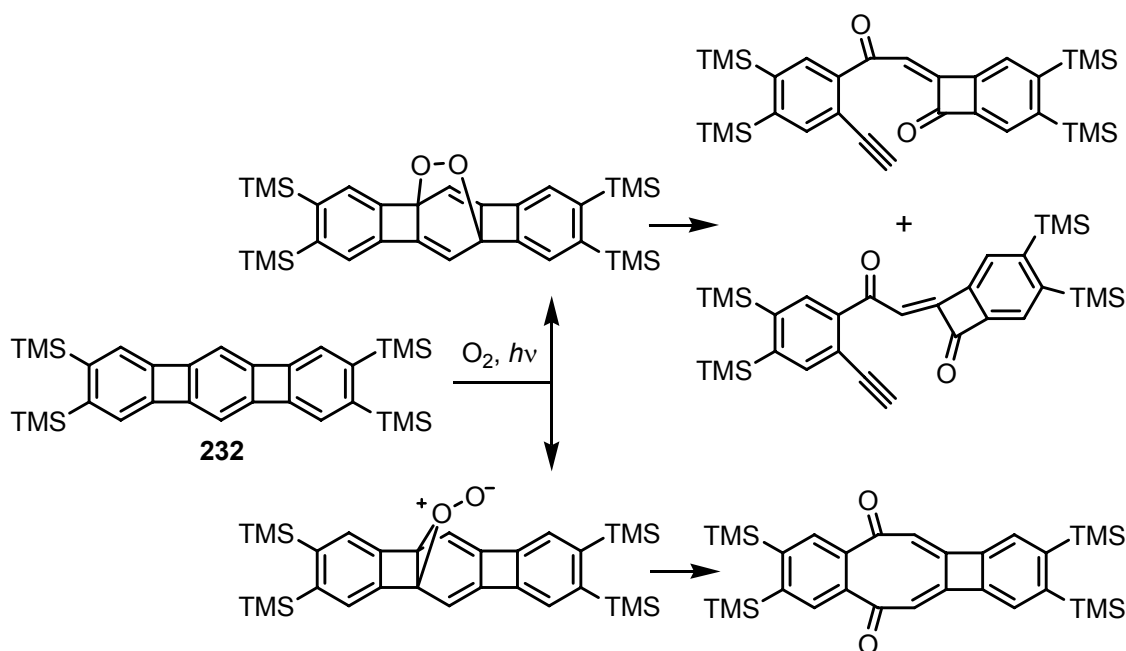
Debido a su posición adyacente a dos anillos fusionados, sería de esperar que los átomos de hidrógeno en el anillo central de **232** fuesen inusualmente ácidos. Sin embargo, el intento de desprotonación de **232** con butillitio seguido de atrapado con yodobutano no da el producto de sustitución esperado, sino el producto de dialquilación **234** (esquema 3.14). Este mismo producto **234** puede ser obtenido por reducción de **232** con potasio metálico en tetrahidrofurano para dar el dianión **233** y el atrapado de éste con yodobutano.<sup>185b</sup>



**Esquema 3.14:** *Reactividad de 232.*

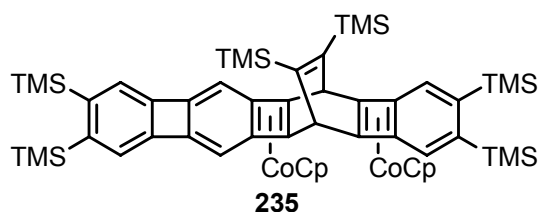
La fotooxidación de **232** vuelve a demostrar la propensión de los [3]fenilenos lineales para dar lugar a reacciones de adición sobre su anillo central (esquema 3.15). La reacción de **232** en presencia de oxígeno y luz conduce a tres productos derivados de la apertura de un anillo de benceno si precedentes en la bibliografía.<sup>195</sup>

<sup>195</sup> Mestdagh, H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 281.



**Esquema 3.15:** Productos obtenidos de la fotooxidación del derivado sililado de [3]fenileno lineal **232**.

Como era de esperar, los anillos centrales de los [N]fenilenos lineales están altamente activados y reaccionan de una forma coherente con el efecto minimizador de las corrientes antiaromáticas de los anillos de ciclobutadieno. En el [4]fenileno lineal, este efecto se pone de manifiesto en su tendencia para formar complejos de cobalto y para tomar parte en una reacción de Diels-Alder con BTMSA, llegando a generarse **235** bajo las condiciones de cicloadición empleadas en su síntesis (figura 3.9).<sup>196</sup>

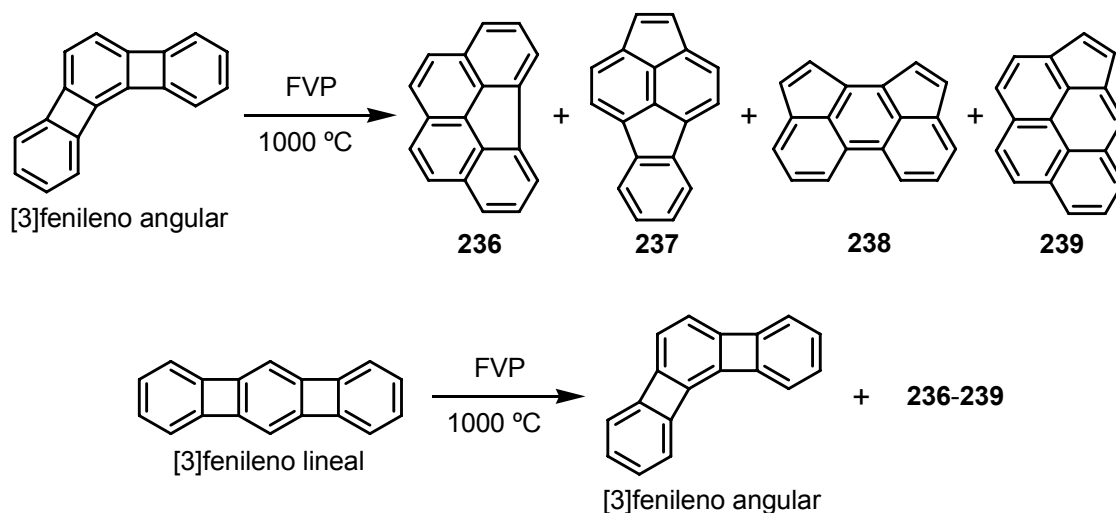


**Figura 3.9:** Complejo que se forma bajo las condiciones de cicloadición empleadas para la síntesis del [4]fenileno lineal.

La FVP del [3]fenileno angular conduce a una mezcla de productos, de los cuales cuatro han podido ser aislados y caracterizados: benzo[g,h,i]fluoranteno (**236**, 24%),

<sup>196</sup> Hirshammer, M.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2481.

acefluoranteno (**237**, 11%), ciclopenta[*h,i*]acefenantrileno (**238**, 3%), y ciclopenta[*c,d*]pireno (**239**, 7%) (esquema 3.16). La correspondiente FVP del [3]fenileno lineal proporciona además de la mezcla de los mismos cuatro productos anteriores (10%, 4%, 1% y 2%, respectivamente), la recuperación del [3]fenileno lineal (17%) y la formación de su isómero angular (1%).<sup>197</sup>



**Esquema 3.16:** Productos obtenidos por “flash vacuum pyrolysis” (FVP) del [3]fenileno angular y del [3]fenileno lineal.

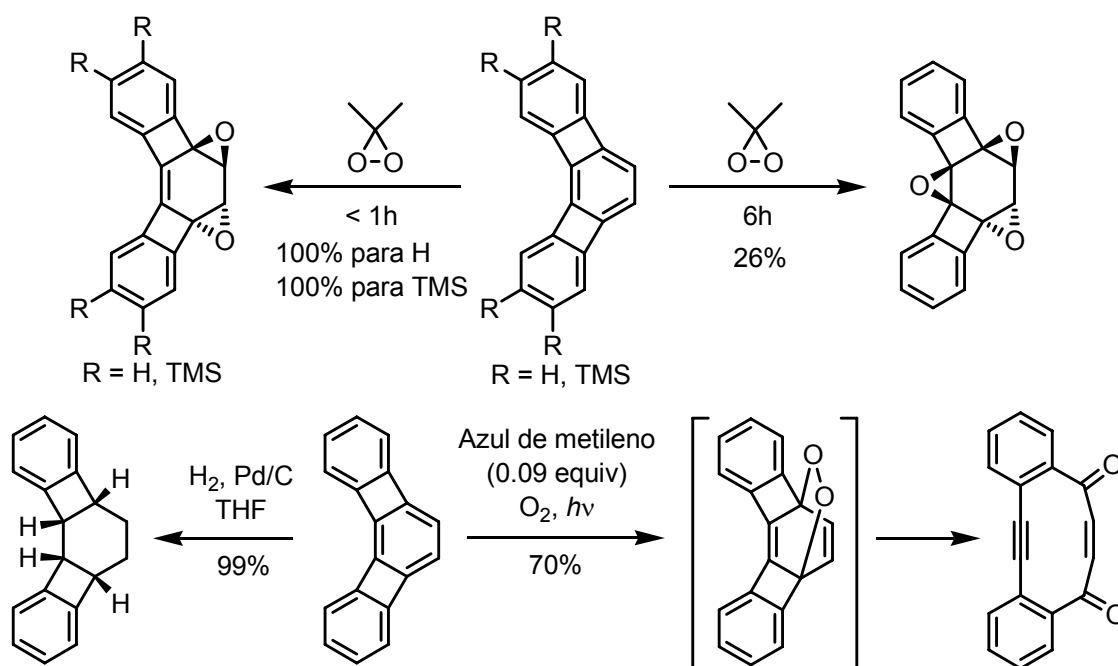
Aunque el anillo central en el [3]fenileno angular puede permanecer intacto en su exposición a electrófilos débiles, su oxidación bajo las mismas condiciones que para bifenileno, conduce a diferentes productos de oxidación (esquema 3.17).<sup>198</sup> Resultados similares de oxidación con oxígeno han sido obtenidos también para algunos [N]fenilenos en zigzag.<sup>199</sup> Por otra parte, la hidrogenación de [3]fenileno angular bajo condiciones suaves da lugar a la reducción totalmente *cis* de los dobles enlaces del anillo central.<sup>186</sup>

<sup>197</sup> (a) Matzger, A. J.; Vollhardt, K. P. C. *Chem. Commun.* **1997**, 1415. (b) Dosa, P. I.; Schleifenbaum, A.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1017.

<sup>198</sup> Kumaraswamy, S.; Jalisatgi, S. S.; Matzger, A. J.; Miljanić, O. Š.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3711.

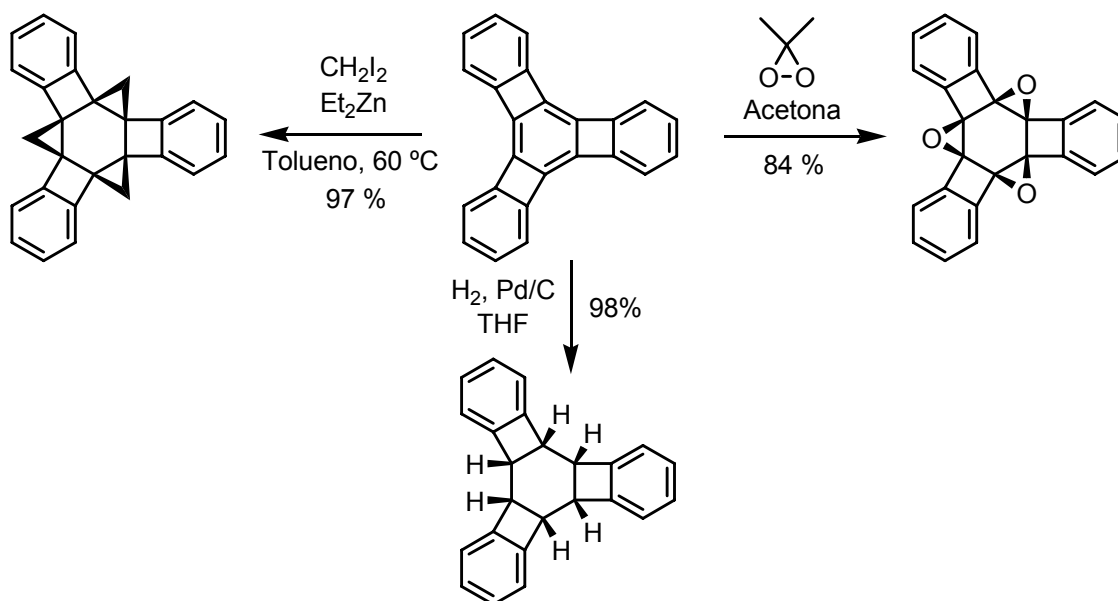
<sup>199</sup> Eickmeier, C.; Holmes, D.; Junga, H.; Matzger, A. J.; Sherhag, F.; Shim, M.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 800.

<sup>186</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 266.



**Esquema 3.17:** Reacciones de oxidación e hidrogenación del [3]fenileno angular.

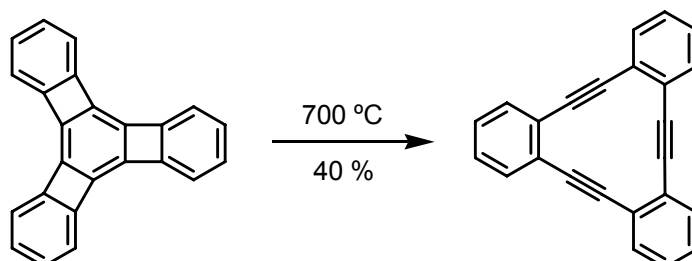
En cuanto al [4]fenileno triangular, la localización de enlace en el anillo central le proporciona una reactividad similar a las olefinas, como se demuestra en su fácil ciclopropanación, epoxidación e hidrogenación (esquema 3.18).<sup>200</sup>



**Esquema 3.18:** Ciclopropanación, epoxidación e hidrogenación del [4]fenileno triangular.

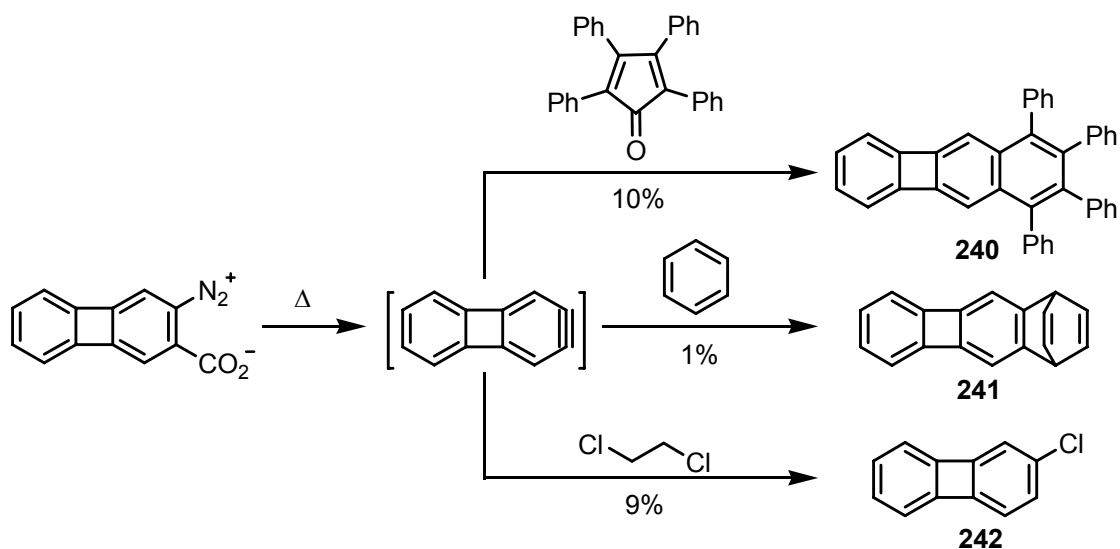
<sup>200</sup> (a) Mohler, D. L.; Vollhardt, K. P. C.; Wolff, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1151. (b) Mohler, D. L.; Vollhardt, K. P. C.; Wolff, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 563.

A pesar de la extraordinaria tensión que presenta el [4]fenileno triangular, éste es sorprendentemente estable térmicamente. Sin embargo, su anillo central sufre una apertura bajo condiciones de FVP para dar lugar a un triino (esquema 3.19).<sup>66</sup>



**Esquema 3.19:** “Flash vacuum pyrolysis” (FVP) del [4]fenileno triangular.

Por último, cabe mencionar, como ejemplo particular de reactividad de los [N]fenilenos y como antecedente del trabajo emprendido por nuestro grupo, el único artículo que, hasta fechas recientes, demostraba la generación y atrapado de un arino derivado del bifenileno, el 2,3-dideshidrobifenileno. Así, la descomposición térmica del 3-carboxilato de 2-bifenilendiazonio genera 2,3-dideshidrobifenileno, el cual forma 1,2,3,4-tetrafenilbenzo[*b*]bifenileno (**240**), bifenilenobiciclo[2.2.2]octatrieno (**241**) y 2-clorobifenileno (**242**) por atrapado con tetrafenilciclopentadienona, benceno y 1,2-dicloroetano, respectivamente (esquema 3.20).<sup>201</sup>

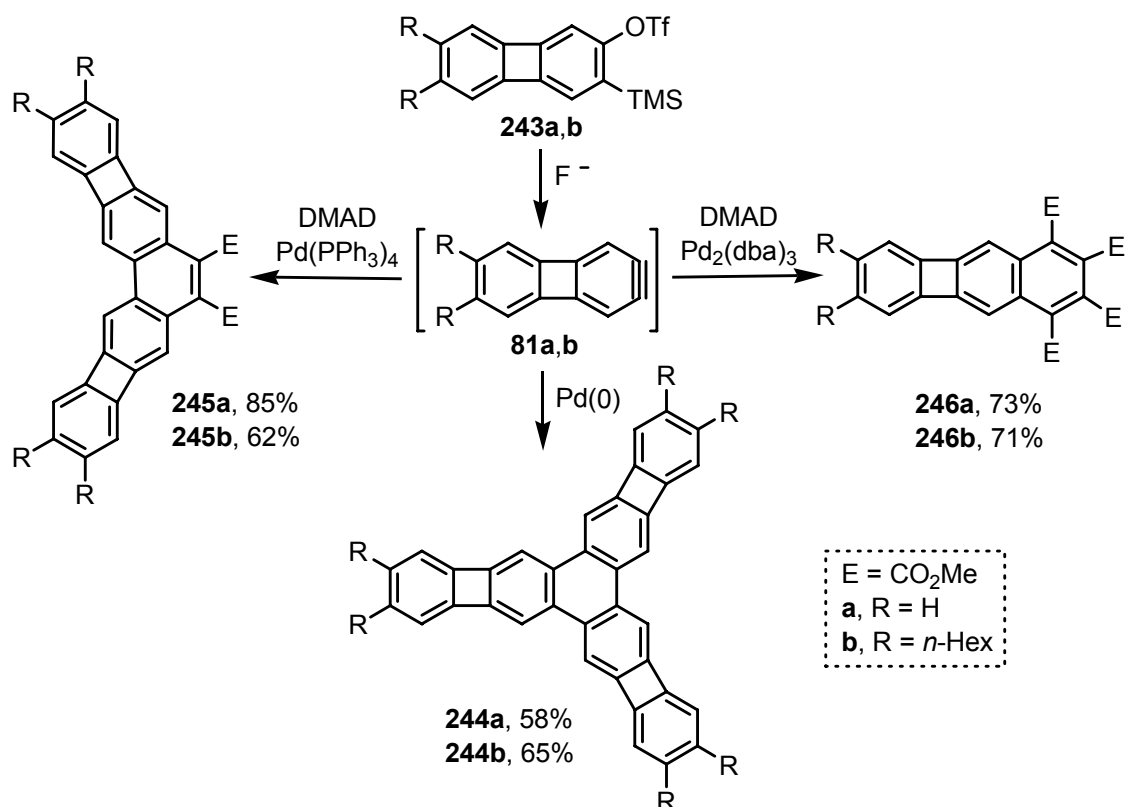


**Esquema 3.20:** Generación y atrapado de 2,3-dideshidrobifenileno.

<sup>66</sup> Dierks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

<sup>201</sup> Losey, E. N.; LeGoff, E. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3812.

Recientemente nuestro grupo de investigación, en colaboración con el Prof. K. P. C. Vollhardt (University of California at Berkeley, EE.UU.), ha publicado la síntesis de tris(bifenileno)benzeno (**244a**) y la de su análogo hexaalquilado **244b** mediante la ciclotrimerización catalizada por paladio del 2,3-dideshidrobifenileno (**81a**) y del 6,7-dihexil-2,3-dideshidrobifenileno (**81b**), respectivamente (esquema 3.21).<sup>75</sup> Las cadenas alquílicas confieren a la estructura una mayor solubilidad en los disolventes orgánicos habituales, lo que ha permitido su caracterización de forma inequívoca.



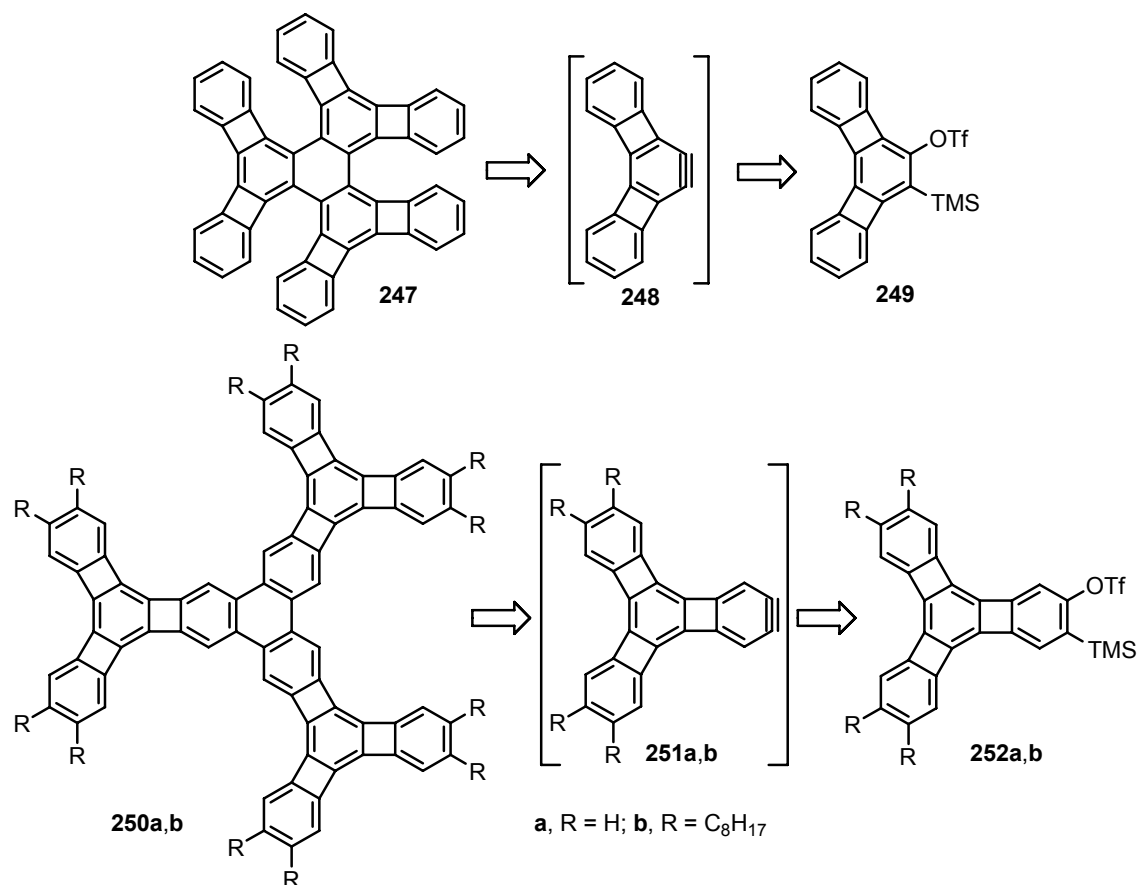
**Esquema 3.21:** Reacciones de ciclación de los arinos **81**.

Además, se ha comprobado que estos arinos pueden participar en reacciones de ciclación [2+2+2] con un alquino deficiente en electrones, como el DMAD, para dar lugar a los sistemas policíclicos **245** y **246**.

<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.

### 3.2 Objetivos

En esta segunda parte de esta tesis doctoral se pretende avanzar en la línea de investigación recientemente iniciada en nuestro grupo, y que se centra en el *diseño y síntesis de nuevos sistemas policíclicos derivados de los [N]fenilenos*. Concretamente se pretenden desarrollar aproximaciones a la síntesis de los compuestos **247** y **250a**, los cuales pueden considerarse ciclotrimeros del [3]fenileno angular y del [4]fenileno triangular, respectivamente (esquema 3.22). En previsión de que el sistema no sustituido **250a** (R = H) sea poco soluble y, por lo tanto, difícil de manipular, se estudiará paralelamente la síntesis de un derivado sustituido con cadenas alquílicas largas y flexibles **250b** (R = *n*-octil).



Esquema 3.22: Esquema retrosintético propuesto para la síntesis de los compuestos **247** y **250**.

Los objetivos de la segunda parte del trabajo de tesis se han concretado en los siguientes aspectos:

- *Estudio teórico de la estructura de los compuestos 247 y 250.* Mediante cálculos teóricos *ab initio* se determinarán las geometrías, distancias y ángulos de enlaces. Además, se evaluará su carácter aromático, basándose en los cálculos teóricos de las geometrías y de los desplazamientos químicos independientes del núcleo.
- *Aproximación a la síntesis de los triflatos 249 y 252a,b.* Se abordará la síntesis de los triflatos **249** y **252a,b** como potenciales precursores de los arinos derivados del [3]fenileno angular y del [4]fenileno triangular, respectivamente.
- *Estudio de las reacciones de ciclotrimerización catalizadas por paladio de los arinos 248 y 251a,b.* En caso de que se puedan sintetizar los triflatos **249** y **252a,b**, se ensayará la generación de los correspondientes arinos **248** y **251a,b** y se estudiará su ciclotrimerización catalizada por paladio para dar lugar a los tris([N]fenileno)bencenos **247** y **250a,b**. Estos compuestos presentan un gran interés por sus características estructurales y, sobretodo, por sus posibles propiedades conductoras.

### 3.3 Trabajo de realizado

#### 3.3.1 Antecedentes y planteamiento del trabajo

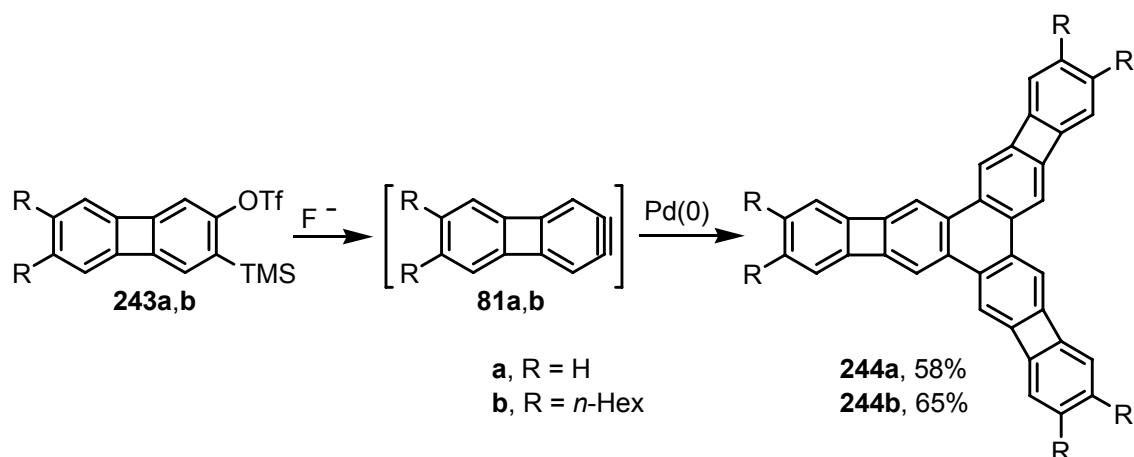
Como se ha ilustrado en la sección anterior, los [N]fenilenos son compuestos de extraordinario interés tanto desde el punto de vista teórico como desde el punto de vista de sus propiedades macroscópicas y por su potencial aplicación como nuevos materiales moleculares. La comprobada relación existente entre la topología de los compuestos de este tipo hasta ahora conocidos y parámetros relacionados con la localización electrónica y su carácter más o menos aromático, los convierten en moléculas fascinantes para aquellos interesados en profundizar en el ambiguo concepto de la aromaticidad. Por otra parte, también se ha comprobado que los distintos modos de fusión anular en los [N]fenilenos, determinan notables variaciones en los valores de la diferencia HOMO-LUMO en estas moléculas, factor relacionado con sus potenciales redox y con sus propiedades como base de nuevos materiales conductores.

El evidente interés que presenta el diseño y la síntesis de nuevas moléculas policíclicas que contengan unidades de [N]fenileno, llevó a nuestro grupo de investigación a plantearse como objetivo el estudio de la participación de arinos derivados de [N]fenilenos en reacciones de cicloadición [2+2+2] catalizadas por complejos de paladio. Este estudio tendría además del interés metodológico, el interés sintético, ya que permitiría el acceso a una serie de moléculas con estructuras novedosas en las que unidades de [N]fenileno se encuentran condensadas a un anillo bencénico central. Por último, resultaría extraordinariamente interesante comprobar cómo la fusión afecta a la aromaticidad de los anillos y a las propiedades macroscópicas de los compuestos sintetizados.

Como ya se ha mencionado, consecuencia reciente de este interés, ha sido la publicación por parte de nuestro grupo de la síntesis del compuesto **244a** y la de su análogo hexaalquilado **244b** mediante la ciclotrimerización catalizada por paladio del 2,3-dideshidrobifenileno (**81a**) y del 6,7-dihexil-2,3-dideshidrobifenileno (**81b**), respectivamente (esquema 3.23).<sup>75</sup>

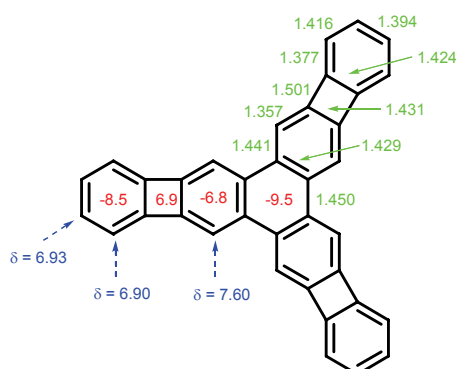
---

<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.



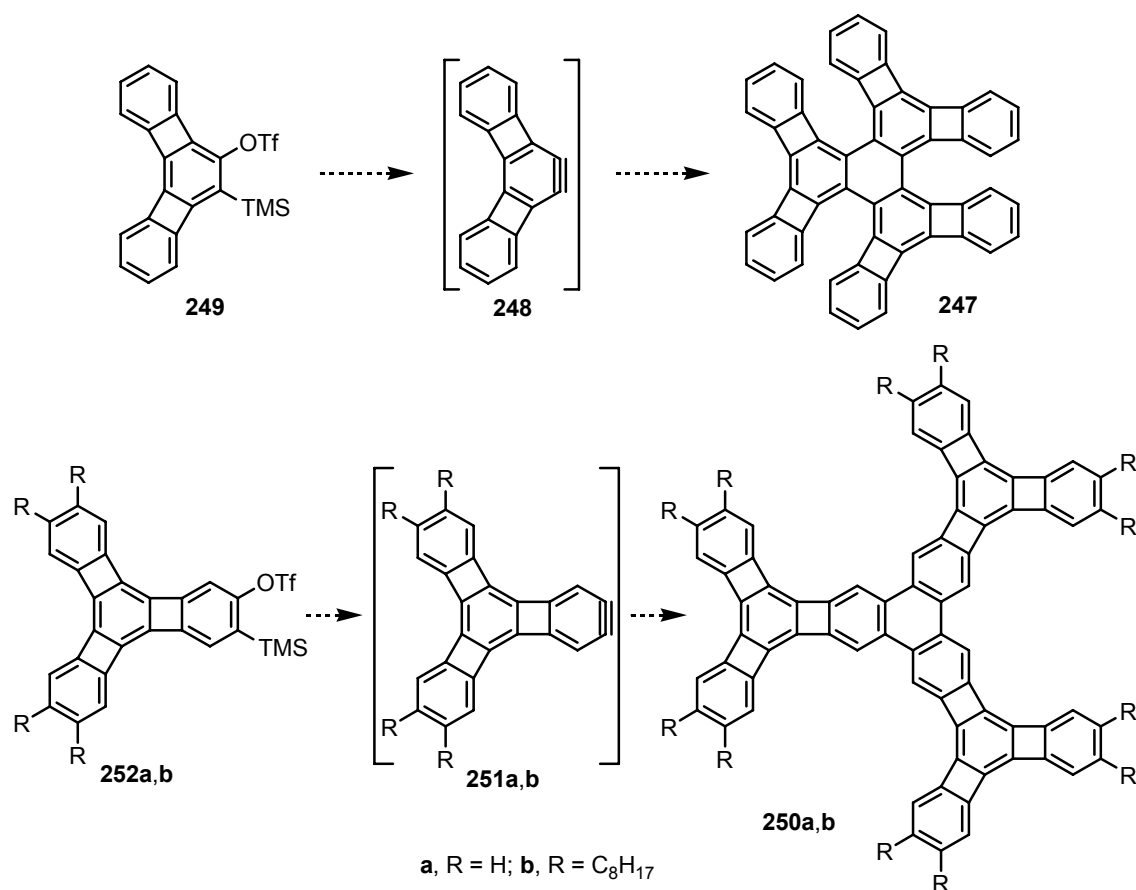
**Esquema 3.23:** Ciclotrimerización de los 2,3-dideshidrobifenilenos **81a,b**.

Aunque no se han conseguido determinar sus estructuras mediante difracción de rayos X, el análisis de sus datos espectroscópicos y de los resultados de los estudios teóricos realizados (geometrías y NICS) permiten atribuir a esos sistemas un grado significativo de localización electrónica, particularmente en los anillos condensados con el anillo bencénico central (figura 3.10). También se ha constatado una atenuación del carácter aromático de los anillos de seis miembros de estos sistemas y del carácter antiaromático de los anillos de cuatro miembros con respecto a la aromaticidad del benceno y a la antiaromaticidad del ciclobutadieno, respectivamente. Estos datos demuestran que este tipo de compuestos siguen una tendencia similar a la de los [*N*]fenilenos puros.



**Figura 3.10:** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ -RMN experimentales (ppm, azul), distancias de enlace calculadas ( $\text{\AA}$ , verde) y valores de NICS(1) (ppm, rojo) para el tris(benzociclobutadieno)trifenileno.

Como continuación de ese trabajo, nos planteamos como objetivo principal de esta parte de tesis doctoral el difícil reto de la síntesis de los compuestos **247** y **250a**, los cuales presentan en sus estructuras tres unidades de [3]fenileno angular y de [4]fenileno triangular, respectivamente (esquema 3.24). Para ello, se seguirá la metodología desarrollada por nuestro grupo, que consiste en la ciclotrimerización catalizada por paladio de los correspondientes arinos **248** y **251a**.



**Esquema 3.24:** Esquema sintético propuesto para la síntesis del tris([3]fenileno)benceno **247** y de los tris([4]fenileno)bencenos **250a,b**.

Aunque el planteamiento de la síntesis parece viable, a la vista de los resultados obtenidos previamente en la síntesis de los tris(benzociclobutadieno)trifenilenos **244**, es importante tener en cuenta las posibles dificultades asociadas a este nuevo proyecto. Por una parte, las aproximaciones sintéticas a [3]fenilenos angulares y [4]fenilenos triangulares son limitadas y no muy eficaces, lo que hace previsible que la síntesis de derivados funcionalizados, como **249** o **252** no resulte sencilla. Por otra parte, los

sistemas policíclicos a los que se pretende acceder presentan una notable complejidad estructural y así, la congestión estérica en **247** (C<sub>54</sub>H<sub>24</sub>) debe forzar una estructura distorsionada no planar, lo cual, unido a la presencia de los anillos de ciclobutadieno, hace prever una marcada inestabilidad. La estructura de **250** (C<sub>72</sub>H<sub>30</sub>) debe ser, por el contrario, la de un sistema conjugado planar muy extenso, que muy probablemente será insoluble en los disolventes habituales, lo que hace que en este caso nos hayamos planteado la síntesis del derivado polialquilado **250b** (R = *n*-octil). Presumiblemente, estas cadenas alquílicas flexibles en el perímetro de la molécula proporcionarían la suficiente solubilidad para su caracterización y adecuada manipulación,<sup>202</sup> e incluso podrían facilitar el apilamiento molecular en mesofases columnares, lo que podría conferir al sistema propiedades de cristal líquido.<sup>203</sup>

Cabe destacar que los trabajos relacionados con la síntesis y propiedades de poliarenos de conjugación extendida que constituyen subunidades de grafito de estructura molecular definida, o los estudios sobre la agregación supramolecular de distintos tipos de HPAs, son temas del máximo interés actual, debido sobre todo a las aplicaciones en nanotecnología o en química de nuevos materiales. En relación con este último aspecto, cabe destacar el comportamiento de derivados del trifenileno y de otros HPAs sustituidos con cadenas alquílicas flexibles, que forman mesofases columnares y que constituyen una importante familia de cristales líquidos discóticos.<sup>203</sup>

### 3.3.2 Estructura de los compuestos **247** y **250**. Estudios teóricos

Antes de abordar la síntesis de los compuestos objetivo **247** y **250**, decidimos llevar a cabo estudios computacionales que nos permitieran determinar sus estructuras y evaluar el carácter más o menos aromático de los mismos, así como su grado de localización electrónica.<sup>204</sup> Como ya se comentó anteriormente, existen numerosos estudios, tanto experimentales como teóricos, sobre la estructura de los [*N*]fenilenos, debido al interés que suscitan estos sistemas  $\pi$  deslocalizados en los que alternan corrientes “aromáticas” y “antiaromáticas” (ver sección 3.1.1, pág. 121). El trabajo

---

<sup>202</sup> Watson, M. D.; Fechtenkötter, A.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267.

<sup>203</sup> Chandrasekhar, S. *Liq. Crys.* **1993**, *14*, 3.

<sup>204</sup> Estudio realizado por el Prof. Agustín Cobas (Departamento de Química Orgánica, USC), utilizando los servicios del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

previo de nuestro propio grupo de investigación sobre los análogos derivados de bifenileno,<sup>75,205</sup> demostró que los cálculos teóricos *ab initio* Hartree-Fock y DFT proporcionaban buenas correlaciones con los datos experimentales, tanto en lo que se refiere a la determinación de parámetros geométricos como en el análisis de factores relacionados con la aromaticidad.

Las geometrías de los compuestos **247** y **250a** se optimizaron utilizando el conjunto de bases 6-31G(d) del programa GAUSSIAN,<sup>145</sup> mediante cálculos *ab initio* Hartree-Fock (RHF) y mediante cálculos DFT al nivel B3LYP.<sup>206</sup> La naturaleza de las estructuras estacionarias como mínimos se verificó mediante análisis vibracional.

Los resultados de los cálculos computacionales para el compuesto **247**, trímero del [3]fenileno angular, reflejan una geometría distorsionada no planar con dos posibles conformeros próximos en energía, uno de ellos con simetría  $C_3$  y otro con simetría  $C_2$  (**247-I** y **247-II** en figura 3.11, respectivamente). Al nivel RHF/6-31G(d) se encontró un valor de energía de -2058.5053 hartrees para el conformero  $C_3$  y de -2058.5140 hartrees para el  $C_2$ , y una barrera energética de 5.5 kcal/mol. Por su parte, esos valores al nivel B3LYP/6-31G(d) fueron de -2071.8657 hartrees para  $C_3$  y de -2071.8709 hartrees para  $C_2$ , presentando en este caso una barrera energética de 3.3 kcal/mol. Nuestro grupo de investigación había observado anteriormente en estudios conformacionales de otros sistemas poliaromáticos que los valores obtenidos para las barreras de interconversión entre conformeros dependen sustancialmente del nivel de calculado utilizado.<sup>74</sup> Así, mientras que los cálculos *ab initio* Hartree-Fock tienden a sobreestimar las barreras de los procesos, los basados en métodos DFT se aproximan bastante bien a los resultados

---

<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.

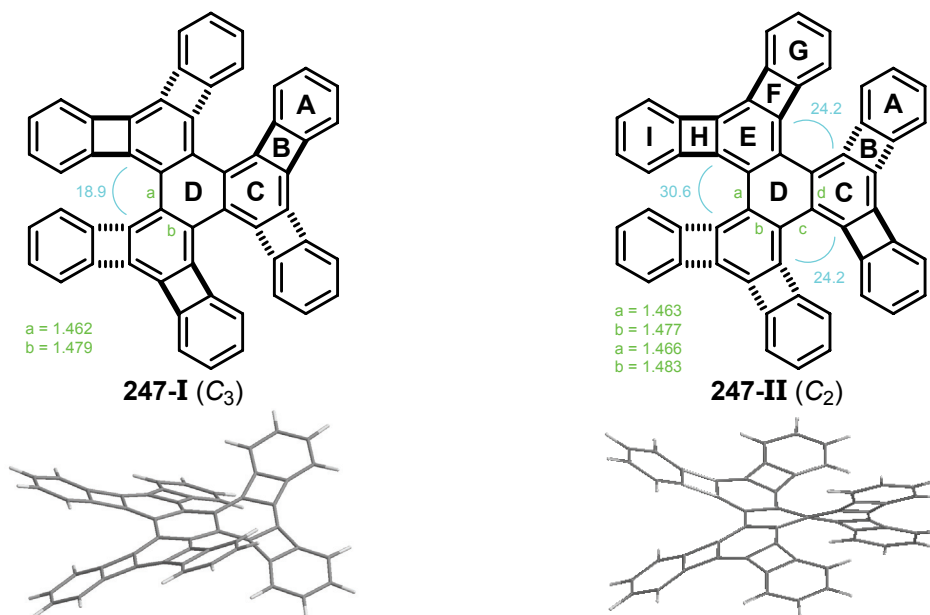
<sup>205</sup> Iglesias, B. *Tesis Doctoral*, Universidad de Santiago de Compostela, 2003.

<sup>145</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; 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.; Andres, J. L.; González, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98, Revision A.9*: Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

<sup>206</sup> Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1998**, *38*, 3098.

<sup>74</sup> Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1629.

experimentales debido a que incluyen en parte efectos de correlación electrónica. Estos efectos son especialmente importantes en cambios conformacionales que transcurran a través de estados de transición muy distorsionados.



**Figura 3.11:** Geometrías calculadas al nivel B3LYP/6-31G(d) para los conformeros del compuesto **247**: distancias de enlace (Å, verde) y ángulos diedros (°, azul)

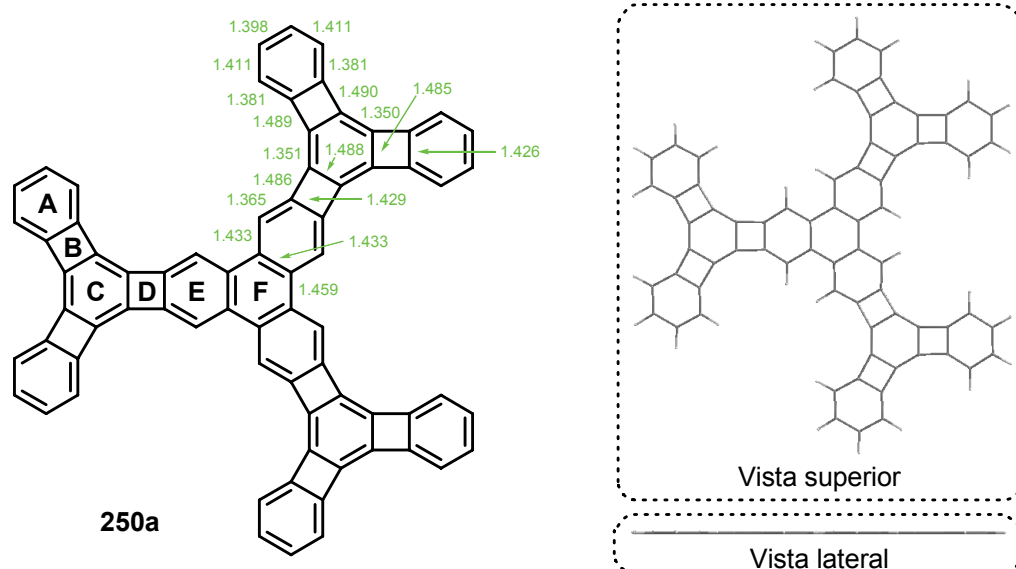
Los conformeros **247-I** y **247-II** presentan, en general, unas distancias y ángulos de enlace similares (ver anexo III-C, pág. 275). Las mayores diferencias se manifiestan en el esqueleto de trifenileno central, debido a la distorsión producida por la congestión estérica y que se refleja en el ángulo diedro entre las unidades de [3]fenileno (figura 3.11).

El conformero **247-I** muestra, al igual que ocurre en los [N]fenilenos angulares, un cierto grado de localización de enlace  $\pi$ , más acusado para los anillos internos designados como **C** en la figura 3.11 que para los anillos terminales **A**. De hecho mientras que en los anillos **A** la diferencia entre el enlace más largo y el más corto está entorno a los 0.050 Å, en los anillos **C** la diferencia es de 0.129 Å. Utilizando un criterio establecido por Vollhardt<sup>207,208</sup> para determinar el porcentaje de localización de

<sup>207</sup> Beckkhaus, H.-D.; Faust, R.; Matzger, A. J.; Mohler, D. L.; Rogers, D. W.; Rüchardt, C.; Sawhney, A. K.; Verevkin, S. P.; Vollhardt, K. P. C.; Wolff, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7819.

<sup>208</sup> Calculando  $[\Sigma \text{ enlaces formales sigma} - \Sigma \text{ enlaces formales dobles}]/3$  y refiriendo el valor calculado al obtenido para la porción exocíclica del 3,4-dimetilenciclobuteno (1.497, 1.338 Å), al que se asigna un 100% de localización.

enlace en cada anillo bencénico, resulta que la localización en los anillos **A** es de 22%, mientras que en los anillos **C** es de 59%. Por su parte, el confórmero **247-II** también presenta un cierto grado de localización de enlace  $\pi$ , más acusado en los anillos centrales designados como **C** y **E** en la figura 3.11 que para los anillos terminales **A**, **G** e **I**. El porcentaje de localización de enlace ha resultado ser el mismo para los anillos terminales **A**, **G** e **I** (22%) y distintos para los anillos centrales **C** y **E** (62% y 58%, respectivamente). Para el anillo bencénico central **D**, la localización de enlace resultó ser de 9%. Por último, cabe reseñar además que los enlaces de los anillos de cuatro miembros (**B** para **247-I** y **B**, **F** y **H** para **247-II**) son del mismo orden que los medidos experimentalmente para el bifenileno (1.423 y 1.514 Å)<sup>173b</sup> e indican cierto grado de deslocalización electrónica.



**Figura 3.12:** Geometría y distancias de enlace (Å) calculadas al nivel B3LYP/6-31G(d) para el compuesto **250a**.

Por el contrario, el compuesto **250a**, trímero del [4]fenileno triangular, presenta una geometría planar (figura 3.12). De acuerdo con las distancias de enlace que se pueden determinar mediante estos cálculos, **250a** presentaría un alto grado de localización electrónica en los anillos designados como **C**, igual que ocurre en el anillo

<sup>173</sup> (b) Maksić, Z. B.; Kovaček, D.; Eckert-Maksić, M.; Böckmann, M.; Klessinger, M. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 6410.

central del [4]fenileno triangular.<sup>66</sup> La diferencia entre el enlace más largo y más corto de este anillo está entorno a los 0.138 Å, lo cual correspondería, según un criterio establecido por Vollhardt,<sup>207,208</sup> a un 87% de localización del enlace  $\pi$  en estos anillos. Podríamos, por lo tanto, considerar estos anillos como ciclohexatrienos, más que como anillos bencénicos. En cuanto a los otros anillos del sistema, los porcentajes de localización de enlace conforme al criterio mencionado serían de 18% para los anillos más externos **A**, 28% para los anillos designados como **E** y 16% para el anillo central **F**. Llama poderosamente la atención, las pequeñas diferencias en las distancias de enlace C-C que se manifiestan en el anillo **F**, lo que parece indicar una deslocalización electrónica mayor que en otros trifenilenos.<sup>209</sup> Cabe destacar, por último, que los enlaces de los anillos de cuatro miembros **B** y **D** son de orden similar al determinado experimentalmente para otros [N]fenilenos, e indican cierto grado de deslocalización electrónica interanular.

Aunque la geometría molecular y, particularmente, el grado de localización electrónica en los anillos de los sistemas policíclicos, puede tomarse como criterio para valorar su carácter más o menos aromático, sin duda entre los parámetros más utilizados en los últimos años para relacionar la estructura molecular con la aromaticidad se encuentran los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS, *nucleus-independent chemical shifts*), introducidos por Schleyer hace casi una década (*ver sección 3.1.1, pág. 126*).

En nuestro caso, se calcularon los valores de NICS(X) utilizando el método GIAO (*Gauge Invariant Atomic Orbitals*)<sup>210</sup> a los niveles RHF/6-31G(d) y B3LYP/6-31G(d) para geometrías B3LYP/6-31G(d). Hablaremos de valores NICS(0) cuando los cálculos se determinen en los centroides de los anillos, mientras que los valores

---

<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

<sup>207</sup> Beckkhaus, H.-D.; Faust, R.; Matzger, A. J.; Mohler, D. L.; Rogers, D. W.; Rüchardt, C.; Sawhney, A. K.; Verevkin, S. P.; Vollhardt, K. P. C.; Wolff, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7819.

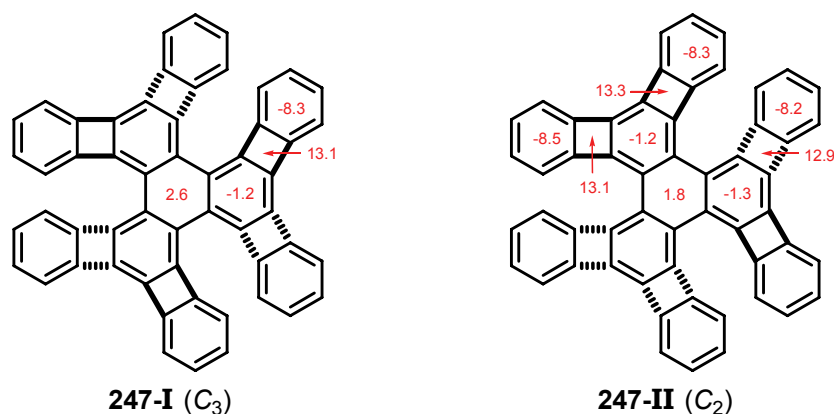
<sup>208</sup> Calculando  $[\Sigma \text{ enlaces formales sigma} - \Sigma \text{ enlaces formales dobles}]/3$  y refiriendo el valor calculado al obtenido para la porción exocíclica del 3,4-dimetilenciclobuteno (1.497, 1.338 Å), al que se asigna un 100% de localización.

<sup>209</sup> (a) Ahmed, F. R.; Trotter, J. *Acta Cryst.* **1963**, *16*, 503. (b) Rademacher, P.; Heinemann, C.; Jänsch, S.; Kowski, K.; Weiß, M. E. *Spectrochimica Acta Part A* **2000**, *56*, 1179. (c) Priyakumar, U. D.; Sastry, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6523.

<sup>210</sup> Wolinski, K.; Hilton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251.

calculados en puntos situados a 1 Å por encima de los centroides de cada anillo se referirán como NICS(1).<sup>174</sup>

En el caso del compuesto **247**, se determinaron sólo los valores NICS(0), ya que la estructura no planar del compuesto dificultaba en gran medida el cálculo de los desplazamientos fuera del sistema policíclico.



**Figura 3.13:** Valores de NICS(0) (ppm) calculados utilizando el método GIAO al nivel RHF/6-31G(d) para geometrías B3LYP/6-31G(d) de **247**.

Los valores de NICS(0) calculados para **247-I** y **247-II** son prácticamente iguales, mostrando insignificantes diferencias entre los dos conformeros (figura 3.13). Los valores de los anillos terminales coinciden notablemente con los que se dan en la bibliografía para el [3]fenileno angular y para los helifenos ([N]fenilenos helicoidales),<sup>173j</sup> y son inferiores al del benceno [NICS(0) = -11.5], lo cual concuerda con una disminución del carácter aromático. Una situación análoga, pero en sentido inverso, es observada para los anillos de cuatro de miembros, produciéndose en este caso una marcada disminución del carácter antiaromático con respecto al ciclobutadieno [NICS(0) = 25.9]. Por su parte, los anillos centrales que forman el esqueleto de trifenileno presentan unos valores cercanos a 0, siendo incluso positivo (es decir, ligeramente paratrópico) el del anillo bencénico central, más acentuado para el conformero  $C_2$  que en el  $C_3$ . Esta situación está causada por la combinación de dos factores: la localización electrónica  $\pi$  en los anillos bencénicos exteriores del esqueleto

<sup>174</sup> Schleyer, P. von R.; Manoharan, M.; Wang, Z-X.; Kiran, B.; Jiao, H.; Puchta, R.; Hommes, N. J. R. van E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2465.

<sup>173</sup> (j) Schulman, J. M.; Disch, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5223.

de trifenileno y el apantallamiento producido por la influencia de la distorsión del esqueleto  $\sigma$ .<sup>175e</sup>

Por el contrario, para el compuesto **250a** se determinaron tanto los valores de NICS(0) como los valores de NICS(1). Nos referiremos entonces a estos últimos, debido a que son los empleados más habitualmente y nos permiten establecer mejores comparaciones entre éste y otros sistemas conocidos.

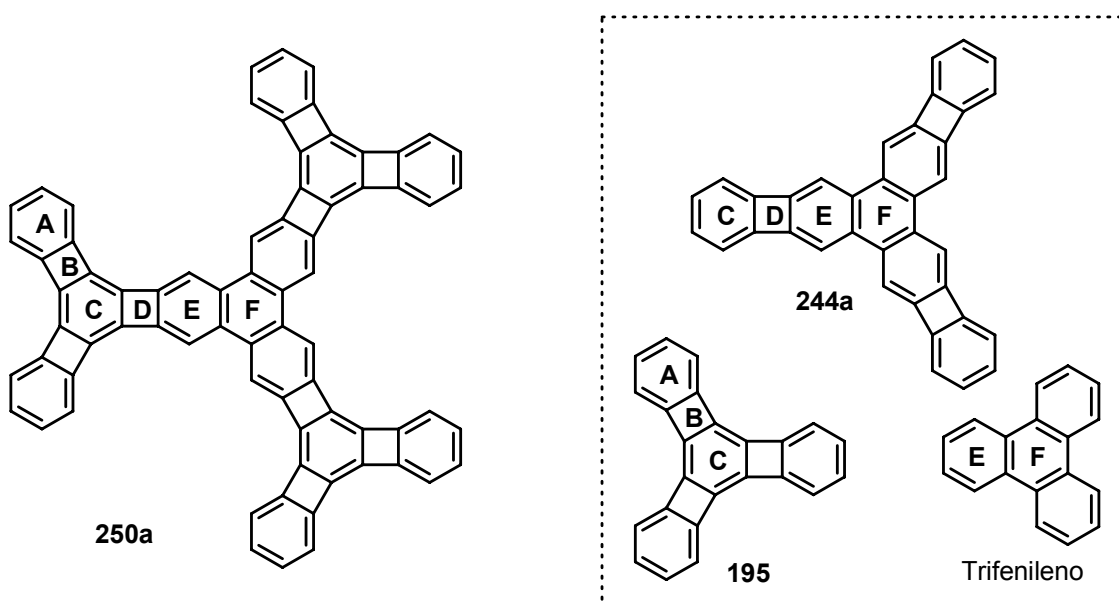


Figura 3.14: Compuesto **250a** y sistemas policíclicos relacionados.

Tabla 2.5: Valores de NICS(1) (ppm) calculados utilizando el método GIAO al nivel RHF/6-31G(d) para geometrías B3LYP/6-31G(d).

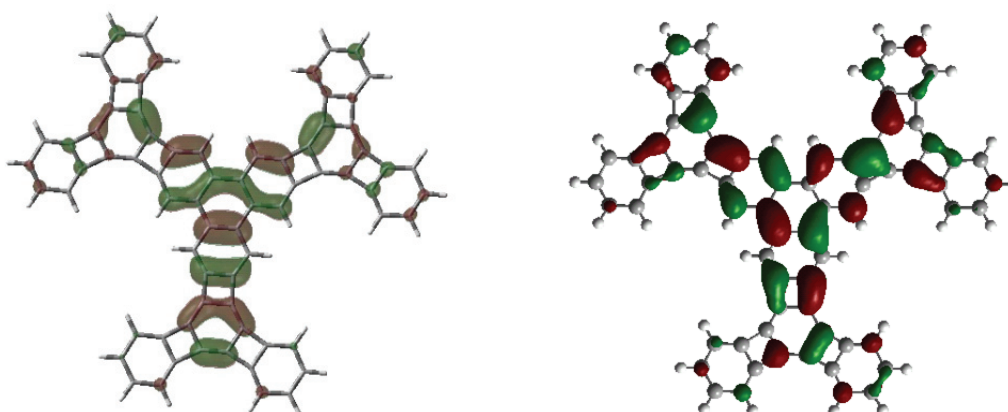
Compuesto	Anillo					
	A	B	C	D	E	F
<b>250a</b>	-10.6	1.4	-0.4	1.0	-10.0	-8.5
<b>244a</b>	—	—	-8.5	6.9	-6.8	-9.5
<b>195</b>	-10.7	-0.4	-1.1	—	—	—
trifenileno	—	—	—	—	-10.9	-6.1
benceno	-12.5	—	—	—	—	—
ciclobutadieno	—	15.1	—	—	—	—

Comprobamos que los valores obtenidos para los anillos **A**, **B**, **C** y **D** coinciden notablemente con los que se dan en la bibliografía para los anillos del [4]fenileno triangular (**195**), donde destaca el valor casi igual a cero de los anillos **C**, lo que

<sup>175</sup> (e) Moran, D.; Stahl, F.; Bettinger, H. F.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6746.

concuerta con su carácter aromático muy atenuado. Es también interesante comparar los valores de NICS(1) determinados para los anillos **E** y **F** de **250a** con los calculados para el trifenileno. La menor aromaticidad de los anillos **E** con respecto a los anillos periféricos del trifenileno, tiene como consecuencia que el anillo central **F** presente un mayor carácter bencenoide que el correspondiente al anillo central del trifenileno, algo que ya se podía deducir de los cálculos de distancias de enlace comentados previamente.

Por último, dentro del estudio teórico, se calculó la diferencia de energía entre los orbitales frontera (diferencia HOMO-LUMO) para el compuesto **250a**. En general, se considera que este parámetro representa un criterio conveniente para conocer la estabilidad cinética de un compuesto<sup>211</sup> y que supone un dato de interés en relación con las potenciales propiedades como conductores de polímeros basados en sistemas conjugados  $\pi$ .<sup>173a</sup> El cálculo de la diferencia HOMO-LUMO se realizó al nivel RHF/6-31G(d) y proporcionó un valor de 0.30256 hartrees (8.234 eV), mucho menor que la determinada para el benceno (0.4803 hartrees), menor que la de bifenileno (0.3627 hartrees) y similar a las obtenidas para otros [N]fenilenos lineales y angulares.<sup>173j</sup> El resultado confirma la tendencia observada en el trabajo previo de nuestro grupo, en donde la extensión del sistema policíclico en este tipo de benzoderivados de [N]fenilenos lleva asociada una disminución de la diferencia HOMO-LUMO.



**Figura 3.15:** Vista GAUSSIAN de los orbitales frontera HOMO (izq.) y LUMO (dcha.) de **250a**.

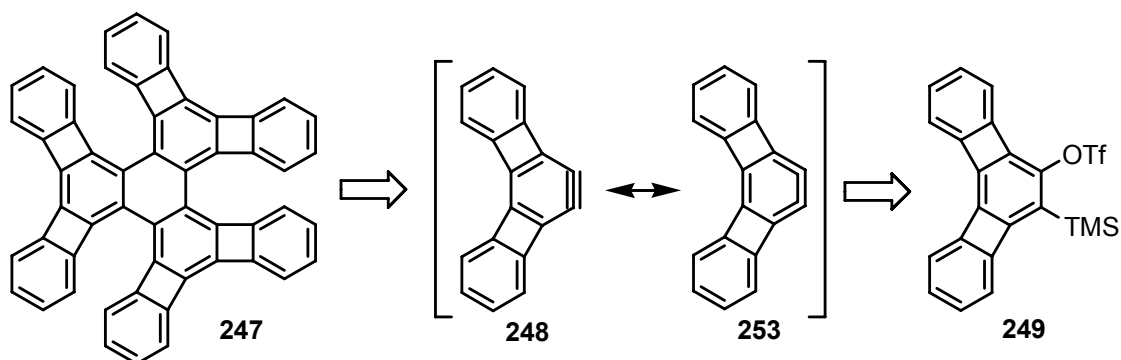
<sup>211</sup> de Proft, F.; Geerlings, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451.

<sup>173</sup> (a) Trinajstić, N.; Schmalz, T. G.; Zviković, T. P.; Nikolić, S.; Hite, G. E.; Klein, D. J.; Seitz, W. A. *New J. Chem.* **1991**, *15*, 27. (j) Schulman, J. M.; Disch, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5223.

En resumen, los resultados de los cálculos teóricos predicen para el compuesto **247** una estructura tensa y altamente distorsionada, lo cual unido a las consideraciones expuestas en el apartado 3.3.1 nos hacen prever que la síntesis de este compuesto será un objetivo realmente difícil de conseguir. Por otra parte, los resultados de los cálculos muestran a **250a** como un compuesto muy interesante con potencial interés en el campo de los materiales orgánicos electroactivos, debido a su pequeña diferencia de energía HOMO-LUMO.

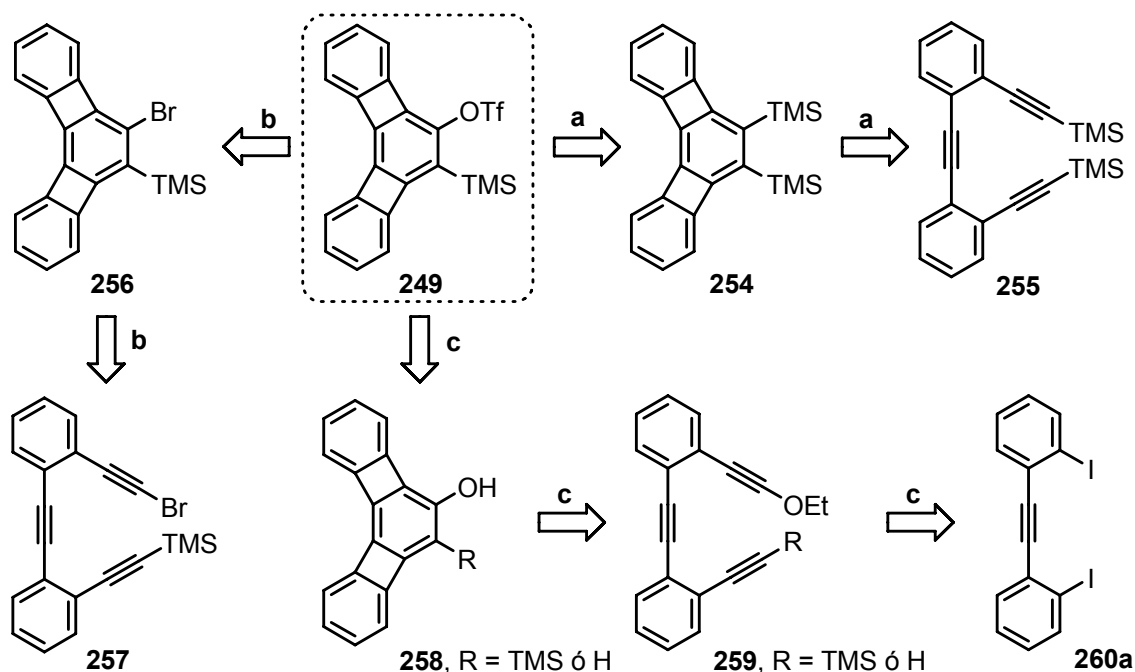
### 3.3.3 Aproximación a la síntesis del compuesto **247**

El esfuerzo sintético en esta segunda parte del trabajo de tesis, se dirigió en primer lugar hacia la síntesis del tris([3]fenileno)benceno **247** mediante la ciclotrimerización catalizada por paladio del arino **248** (esquema 3.25). Cabe mencionar, que posiblemente en este caso, más que de un arino se trate del cumuleno **253** debido a la importante localización de enlace  $\pi$  que se observa en el anillo bencénico central de los [N]fenilenos angulares.



**Esquema 3.25:** Esquema retrosintético propuesto para la síntesis de tris([3]fenileno)benceno.

De acuerdo con los precedentes de nuestro grupo de investigación, pensamos que para llevar a cabo esta transformación, un precursor adecuado del arino **248** (o cumuleno **253**) sería el triflato de *o*-(trimetilsilil)[3]fenileno **249**. La primera dificultad con la que nos enfrentamos fue el planteamiento de la síntesis de este [3]fenileno angular sustituido en las posiciones 1 y 2.



**Esquema 3.26:** Esquema retrosintético propuesto para la síntesis del triflato de *o*-(trimetilsil)[3]fenileno **249**.

En base a la primera alternativa (ruta **a** en el esquema 3.26), **249** se prepararía a partir del derivado disililado del [3]fenileno angular **254** siguiendo una metodología similar a la que nuestro grupo ha utilizado para la síntesis de precursores de los 2,3-dideshidrobifenilenos.<sup>75</sup> La síntesis de **254** requeriría la cicloadición [2+2+2] intramolecular promovida por complejos de cobalto(I) del trieno **255**, compuesto descrito en la bibliografía por el grupo de Vollhardt y cuyo derivado desililado se empleó en la preparación del [3]fenileno angular.<sup>186</sup> El problema previsible de esta ruta, es que probablemente la presencia de los voluminosos grupos trimetilsililo dificultaría la reacción de cicloadición intramolecular.

Alternativamente, consideramos que la utilización de los trienos **257** o **259** (rutas **b** y **c** en el esquema 3.26) podrían facilitar la necesaria cicloadición [2+2+2] y proporcionar intermedios fácilmente transformables en el triflato **249**. Así, mientras que el trieno **257** podría prepararse a partir de **255** por monobromodesililación de uno de los alquinos, el compuesto **259** se intentaría preparar mediante doble acoplamiento

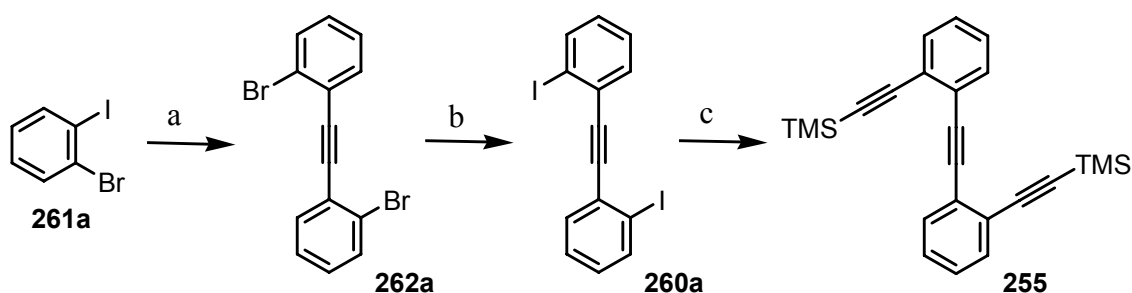
<sup>75</sup> Iglesias, B.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Vollhardt, K. P. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3557.

<sup>186</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 266.

secuencial del compuesto **260a** con trimetilsililacetileno y etoxiacetileno. Como variante de la ruta **c**, la ausencia del grupo trimetilsililo en el alquino (R = H) podría facilitar la cicloadición, pero implicaría un mayor número de etapas hacia la síntesis de **249**.

### 3.3.3.1 Intento de síntesis del triflato **249**

Vollhardt y colaboradores habían preparado el triino **257**, un intermedio en la síntesis del [3]fenileno angular no sustituido, a partir del 1-bromo-2-yodobenceno comercial (**261a**) mediante una sucesión de acoplamientos catalizados por paladio con trimetilsililacetileno (TMSA) y desprotecciones.<sup>186</sup> En nuestras manos, el procedimiento se consiguió simplificar y mejorar por la inclusión de algunas pequeñas variantes, habiéndose sintetizado el triino **255** en tres etapas a partir del 1-bromo-2-yodobenceno (**261a**) con un rendimiento global del 85% (esquema 3.27).



**Esquema 3.27:** Síntesis del triino **255**. a) Acetileno,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $CuI$ , piperidina, t.a., 95%; b) 1.  $n-BuLi$ ,  $Et_2O$ ,  $-78\text{ }^\circ C$ , 2.  $I_2$   $-78\text{ }^\circ C$  a t.a., 95%; c) TMSA,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $CuI$ , piperidina, t.a., 94%.

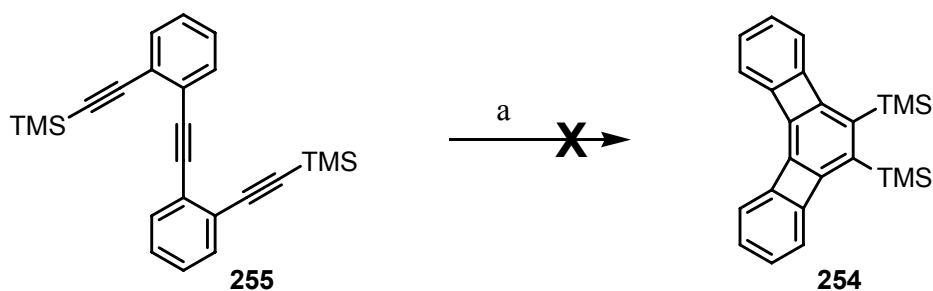
El primer paso supuso un doble acoplamiento de dos moléculas de 1-bromo-2-yodobenceno (**261a**) con acetileno gas, bajo condiciones estándar de catálisis de paladio, para proporcionar el compuesto dibromado **262a** con un rendimiento del 95%.<sup>212</sup> Cabe reseñar, que es bien conocido, que la reacción de acetileno gas con un haluro orgánico proporciona únicamente el producto de doble acoplamiento, debido a la más alta reactividad del acetileno monosustituido en relación con el etino.<sup>213</sup> Como el

<sup>186</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 266.

<sup>212</sup> Waybright, S. M.; McAlpine, K.; Laskoski, M.; Smith, M. D.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8661.

<sup>213</sup> Sonogashira, K. *Cross-Coupling Reactions to sp Carbons Atoms en Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 1997; pág. 203.

dibromuro **262a** no puede acoplarse directamente con trimetilsililacetileno, fue necesario intercambiar los átomos de bromo por yodo, lo que proporciona un electrófilo más reactivo. La metalación de **262a** con *n*-BuLi a baja temperatura seguido de atrapado con yodo, llevó a la formación de **260a** con un rendimiento del 95%. Finalmente, cuando el 1,2-bis(2-yodofenil)etino (**260a**) fue sometido a una reacción de acoplamiento con TMSA bajo las condiciones de Sonogashira -Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI y piperidina como disolvente- se obtuvo el producto **255** con un rendimiento del 94%. El cambio de piperidina por trietilamina no condujo al producto deseado, recuperándose casi totalmente la sustancia de partida, lo que demuestra la sensibilidad de la reacción con respecto a las características de la amina utilizada. Por último, comentar que los datos espectroscópicos de **262a**, **260a** y **255** concordaron con los datos bibliográficos.<sup>186</sup>

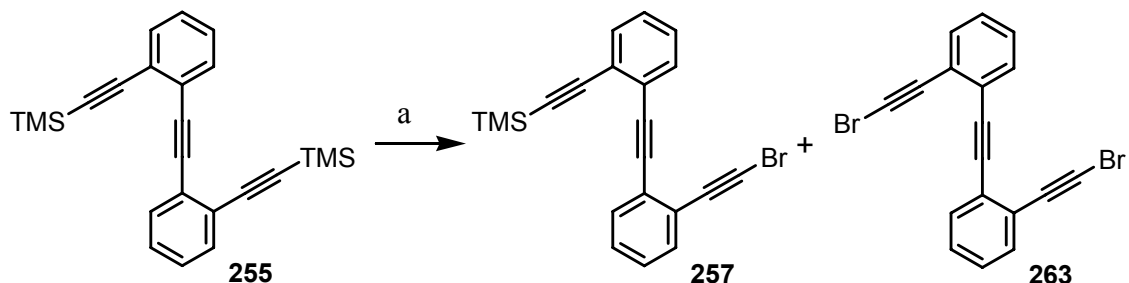


**Esquema 3.28:** Intento de cicloadición del trieno **255**. a)  $CpCo(CO)_2$ , xileno,  $h\nu$ ,  $\Delta$ .

La ciclotrimerización del trieno **255** bajo las condiciones descritas por Vollhardt -es decir, cuando una disolución de **255** y 1.0 equivalentes de  $CpCo(CO)_2$  en xileno seco y desoxigenado se añadió lentamente sobre el mismo disolvente que contiene 0.3 equivalentes de  $CpCo(CO)_2$  a reflujo, irradiándose el matraz con una lámpara de luz visible de 300 W-, no dio lugar al derivado disililado del [3]fenileno angular deseado **254**, sino a una mezcla compleja de reacción de la cual no se consiguió aislar ningún producto que pudiera ser indentificado (esquema 3.28). Mencionar también que distintas variaciones en el procedimiento experimental dieron lugar a resultados similares, confirmando que el grupo trimetilsililo es demasiado voluminoso para que se produzca este proceso.

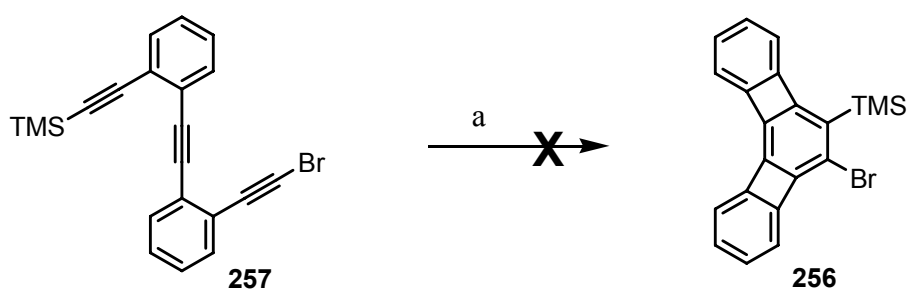
En vista de los resultados obtenidos y aprovechando el trabajo realizado hasta aquí, decidimos abordar la síntesis de **249** a través de la ruta **b** del esquema 3.26, es

decir, ensayando primero la monobromodesililación de **255**, e intentando la cicloadición del nuevo sistema tríunico.



**Esquema 3.29:** Síntesis del trieno monobromado **257**. a) NBS,  $\text{AgNO}_3$ , Acetona, t.a., 52%.

La reacción de **255** con N-bromosuccinimida y nitrato de plata como catalizador en acetona<sup>214</sup> proporcionó el derivado monobromado **257** con un rendimiento del 52%, junto con una pequeña cantidad del derivado dibromado **263** (7%) y la recuperación de parte del compuesto disililado de partida **255** (20%, esquema 3.29). El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **257** presenta, además de las señales aromáticas, un singulete a 0.27 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan, además de las señales aromáticas y de la señal a 2.0 ppm correspondiente al grupo TMS, seis señales entre 54.0 y 103.3 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios de los triples enlaces. Mientras, el espectro de masas presenta el conjunto isotópico característico de los compuestos monobromados a  $m/z$  378 y 376.

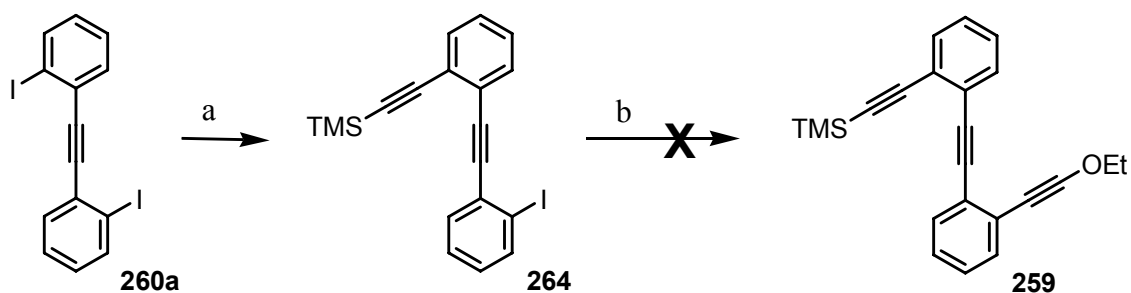


**Esquema 3.30:** Intento de cicloadición del trieno **257**. a)  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , xileno,  $h\nu$ ,  $\Delta$ .

La reacción de **257** bajo las mismas condiciones de ciclotrimerización descritas por Vollhardt y empleadas anteriormente con **254**, no dio lugar al compuesto deseado **256**, sino que de nuevo se obtuvieron mezclas complejas de reacción (esquema 3.30).

<sup>214</sup> Para otras bromodesililaciones, véase: Bowles, D. M.; Anthony, J. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 85.

Ante la imposibilidad de abordar la síntesis del triflato de *o*-(trimetilsilil)[3]fenileno angular **249** mediante las rutas expuestas hasta este momento, decidimos intentar su preparación siguiendo el esquema sintético planteado en la ruta c del esquema 3.26. En el caso de que pudiésemos acceder al compuesto **258** (R = TMS o H), la transformación en el triflato **249** se llevaría a cabo siguiendo el procedimiento desarrollado por nuestro grupo de investigación para la preparación de precursores de arinos a partir de fenoles.<sup>215</sup>



**Esquema 3.31:** Intento de preparación del trieno **259**. a) TMSA, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, piperidina, t.a., 53%; b) Etoxiacetileno, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, piperidina, t.a.

La reacción del compuesto diyodado **260a** con un equivalente de trimetilsililacetileno bajo las condiciones de Sonogashira -Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI y piperidina como disolvente- dio lugar al derivado monoalquilado **264** con un rendimiento del 53%, así como un 13% de producto de dialquilación y un 32% del diyoduro de partida **260a** (esquema 3.31). El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **264** presenta, además de las señales aromáticas, un singulete a 0.26 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observan, además de las señales aromáticas y de la señal a 0.0 ppm correspondiente al grupo TMS, las cuatro señales de los carbonos cuaternarios de los triples enlaces a 103.4, 100.8, 95.2 y 91.7 ppm y el desplazamiento a campo alto (98.8 ppm) del carbono cuaternario aromático enlazado al átomo de yodo. Por su parte, el espectro de masas presenta el ion molecular a m/z 400.

Finalmente, todos los intentos de acoplamiento de **264** con el inestable etoxiacetileno bajo las condiciones de Sonogashira, no dieron lugar al compuesto

<sup>215</sup> El procedimiento para la preparación de precursores de arinos desarrollado por nuestro grupo ha sido comentado con detalle en el apartado 2.3.1.1 de esta tesis doctoral, pág. 63.

dialquilado esperado **259**, recuperándose prácticamente toda la sustancia de partida en todos los casos. Pensando en que la dificultad se encuentra en la inestabilidad del etoxiacetileno, reactivo que sólo se comercializa en disolución y se almacena a -20 °C bajo atmósfera de argón, y teniendo en cuenta la falta de referencias bibliográficas en donde se realicen acoplamientos de Sonogashira con este alquino, nos planteamos la preparación de **259** a través de un acoplamiento catalizado por paladio con un derivado organometálico del etoxiacetileno, por ejemplo, el tri(etoxiacetiluro) de indio(III). Otro miembro del grupo de investigación ha ensayado la reacción de acoplamiento de este alquino sobre sistemas modelo, basándose en las reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de organoíndicos con electrófilos orgánicos,<sup>216</sup> aunque sin éxito hasta el momento.

Ante la imposibilidad de lograr la cicloadición requerida para acceder al [3]fenileno angular con la sustitución adecuada y las dificultades que conlleva en un principio esta nueva aproximación, decidimos abandonar por el momento la preparación de este interesante hidrocarburo policíclico y abordar la síntesis de los compuestos **250a,b**, es decir, de los compuestos obtenidos de la ciclotrimerización de los arinos derivados del [4]fenileno triangular.

### 3.3.4 Aproximación a la síntesis de los compuestos **250a,b**

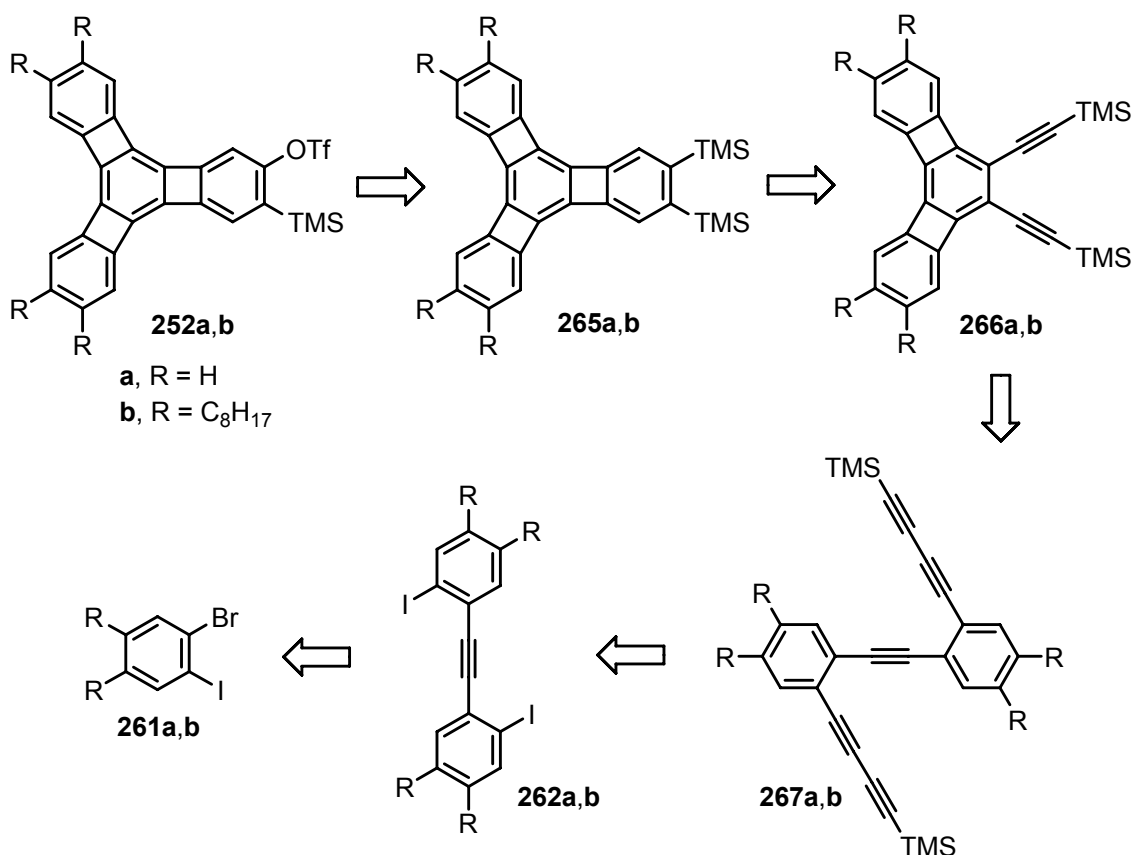
Nuestro siguiente reto fue, por tanto, la síntesis de los tris([4]fenileno)bencenos **250** mediante la ciclotrimerización catalizada por paladio de los arinos **251** (*ver esquema 3.22, pág. 143*). Es importante señalar que, tal y como se ha discutido en el apartado 3.3.3 de esta tesis doctoral, el compuesto **250a** (C<sub>72</sub>H<sub>40</sub>) debe ser un extenso sistema policíclico planar que muy probablemente será insoluble en la mayor parte de los disolventes comunes. Por este motivo, decidimos abordar primero la síntesis de un derivado polisustituido en la periferia de la molécula con cadenas alquílicas largas y flexibles, como **250b** (R = *n*-octil). Previsiblemente, las cadenas alquílicas aumentarán la solubilidad del sistema, e incluso podrían favorecer la agregación intermolecular para formar mesofases columnares.<sup>202</sup>

---

<sup>216</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

<sup>202</sup> Watson, M. D.; Fechtenkötter, A.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267.

De acuerdo con nuestra experiencia previa en otros sistemas poliaromáticos, planteamos el uso de los triflatos **252** como precursores adecuados de los arinos **251**. Éstos podrían obtenerse en tres o cuatro etapas a partir de los correspondientes [4]fenilenos triangulares disililados **265**. En base a que **265a** es un compuesto conocido, anteriormente preparado por el grupo de Vollhardt en una de las alternativas sintéticas para obtener el [4]fenileno triangular,<sup>66</sup> nos planteamos una estrategia similar para la síntesis del derivado polialquilado **265b** (esquema 3.32).

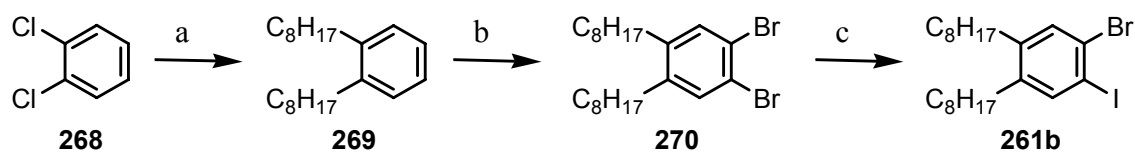


**Esquema 3.32:** Esquema retrosintético propuesto para la síntesis de los triflatos **252**.

### 3.3.4.1 Intento de síntesis del triflato **252b**

Para intentar la preparación del triflato **252b** fue necesario partir del 1-bromo-4,5-dioctil-2-yodobenceno (**261b**). La síntesis de **261b** se llevó a cabo en tres etapas a partir de 1,2-diclorobenceno (**268**) y con buen rendimiento (esquema 3.33).

<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.



**Esquema 3.33:** Síntesis de **261b**. a) *n*-OctilMgBr, Ni(dppp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C a refluxo, >99%; b) Br<sub>2</sub>, Fe cat, I<sub>2</sub> cat, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 99%; c) 1. *n*-BuLi, THF/Et<sub>2</sub>O (1:1), -116 °C, 2. I<sub>2</sub>, THF/Et<sub>2</sub>O, -116 °C a -80 °C, 76%.

El acoplamiento de 1,2-diclorobenceno (**268**) con bromuro de octilmagnesio catalizado por el complejo de Ni(dppp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó de forma cuantitativa el compuesto dialquilado **269**.<sup>217</sup> El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **269** presenta un multiplete a 7.12 ppm que integra por cuatro hidrógenos correspondiente a los protones aromáticos, y las señales pertenecientes a los hidrógenos de las cadenas alquílicas a 2.54 ppm (multiplete, 4H), 1.63-1.51 ppm (multiplete, 4H), 1.40-1.26 ppm (multiplete, 20H) y 0.88 ppm (tripleto, 3H). En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observan, además de las señales aromáticas, las señales correspondientes a los carbonos de las cadenas alquílicas. Por su parte, el espectro de masas presenta el ion molecular a m/z 302.

La bromación de **269** se llevó a cabo con 2.1 equivalentes de bromo en presencia de cantidades catalíticas de Fe e I<sub>2</sub> para dar lugar de forma cuantitativa al compuesto dibromado **270**.<sup>218</sup> El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **270** muestra, además de las señales correspondientes a los hidrógenos de las cadenas alquílicas, un singulete a 7.26 ppm que integra por dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos aromáticos. El espectro de masas presenta el conjunto isotópico característico de los compuestos dibromados a m/z 462, 460 y 458.

La reacción de **270** con 1.1 equivalentes de *n*-BuLi en THF/Et<sub>2</sub>O (1:1) a una temperatura externa de -116 °C seguida del atrapado del anión resultante con I<sub>2</sub>, dio lugar al compuesto **261b** con un rendimiento del 76%.<sup>219</sup> En este proceso es muy importante mantener en todo momento la temperatura del baño inferior a -116 °C, de lo

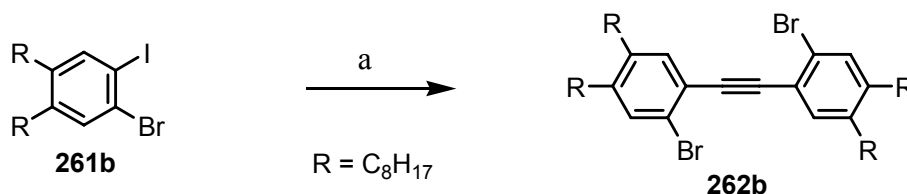
<sup>217</sup> Se siguió un procedimiento análogo a la formación de otros 1,2-dialquilbencenos: Hanack, M.; Lehmann, H.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1993**, 387.

<sup>218</sup> Se siguió un procedimiento análogo a la bromación de otros 1,2-dialquilbencenos: Hanack, M.; Lehmann, H.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1993**, 387.

<sup>219</sup> Para reacciones similares, véase: Chen, L. S.; Chen, G. J.; Tamborski, C. J. *Organomet. Chem.* **1980**, *193*, 283.

contrario tendrían lugar reacciones secundarias debidas, por ejemplo, a la formación del arino. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **261b** presenta, además de las señales correspondientes a los hidrógenos de las cadenas alquílicas, dos singuletes a 7.59 y 7.37 ppm que integran por un hidrógeno cada uno y que corresponden a los hidrógenos aromáticos. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa, como hecho más destacable, el desplazamiento a campo alto (97.1 ppm) de un carbono cuaternario aromático, característico de los compuestos aromáticos yodados. Mientras, el espectro de masas presenta el conjunto isotópico característico de los compuestos monobromados a  $m/z$  508 y 506.

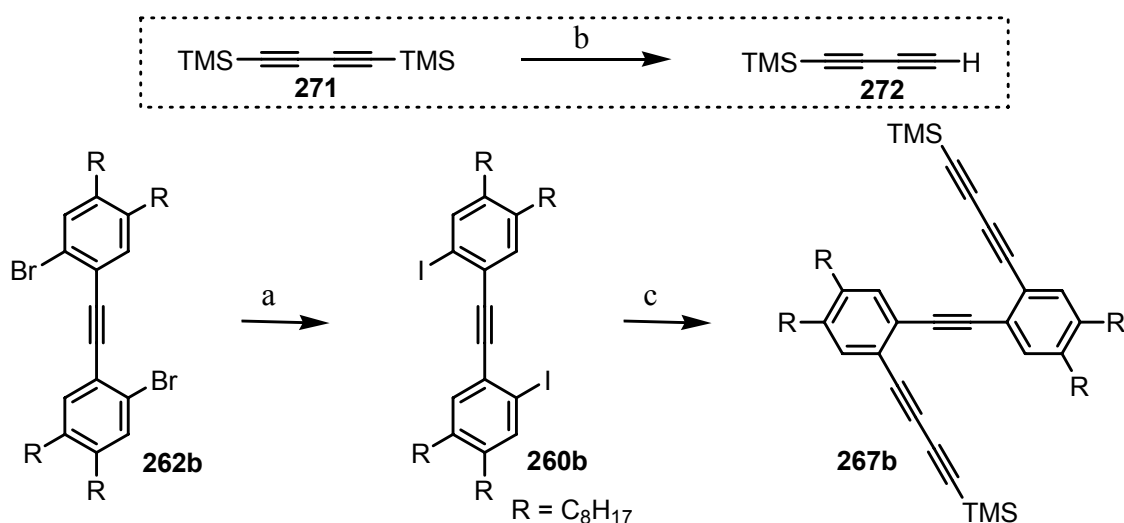
Una vez obtenido el 1-bromo-4,5-dioctil-2-yodobenceno (**261b**), equivalente dialquilado del comercial 1-bromo-2-yodobenceno (**261a**), decidimos aplicar una secuencia sintética análoga a la que Vollhardt utilizó en la preparación del 2,3-bis(trimetilsilil)[4]fenileno triangular.<sup>66</sup>



**Esquema 3.34:** Síntesis de **262b**. a) Acetileno,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$ , piperidina, t.a., 72%.

La reacción de **261b** con acetileno gas purificado y bajo condiciones de Sonogashira - $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$  y piperidina como disolvente-, proporcionó el diarilacetileno dibromado **262b** con un rendimiento del 72% (esquema 3.34). Los espectros de RMN y masas del producto obtenido concuerdan con la estructura **262b**. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se identifica la presencia del triple enlace carbono-carbono por la presencia de una señal a 91.5 ppm correspondiente a un carbono cuaternario. Por su parte, el espectro de masas presenta el conjunto isotópico característico de los compuestos dibromados a  $m/z$  786, 784 y 782, en relación aproximada 1:2:1.

<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

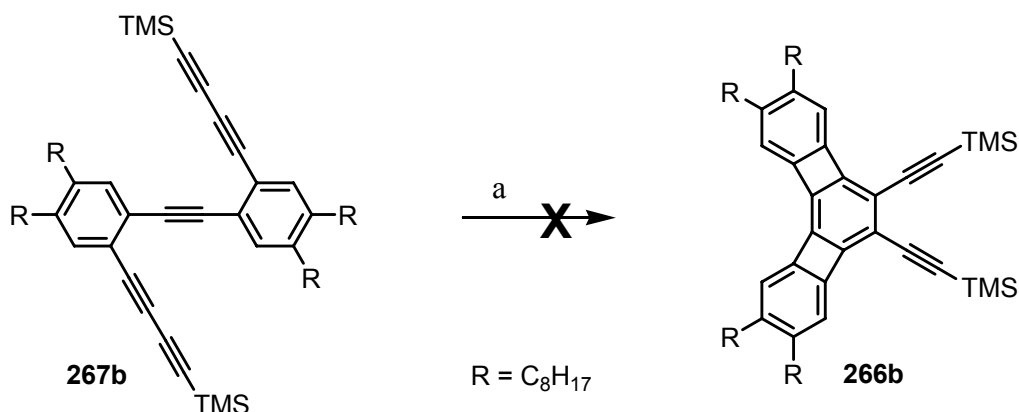


**Esquema 3.35:** Síntesis de **267b**. a) 1. *n*-BuLi, TMEDA, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 2. I<sub>2</sub>, -78 °C a t.a.; b) 1. MeLi·LiBr, Et<sub>2</sub>O, t.a., 2. NH<sub>4</sub>Cl(ac); c) **272**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, t.a., 42%.

La metalación de **262b** con *n*-BuLi en THF a baja temperatura seguida de tratamiento con yodo, no dio lugar a **260b**, lo que nos obligó a cambiar las condiciones de reacción. Pensamos que la presencia de un agente quelatante, como la *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-etilendiamina (TMEDA), sería suficiente para que el proceso tuviera lugar. Así, la reacción de **262b** con *n*-BuLi a baja temperatura en presencia de TMEDA seguido de atrapado con yodo, generó un producto de polaridad similar a **262b** y cuyo espectro de <sup>1</sup>H-RMN parece corresponderse con **260b**, pero que no ha podido ser caracterizado inequívocamente debido a que presenta un espectro de <sup>13</sup>C-RMN más complicado de lo que cabría esperar (esquema 3.35).

El doble acoplamiento del considerado compuesto **260b** con el inestable 1-(trimetilsilil)butadieno (**272**) bajo las condiciones de Sonogashira -Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI y trietilamina como disolvente-, proporcionó **267b** con un rendimiento global para las dos etapas de un 42%. Como **272** es muy inestable, se ha tenido que preparar en el mismo momento de su utilización por reacción del 1,4-bis(trimetilsilil)butadieno (**271**) con 1.0 equivalentes de MeLi·LiBr. Al igual que en el acoplamiento con trimetilsililacetileno, se ha observado en este caso que el papel de la amina es muy importante, siendo la trietilamina la base más adecuada. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **267b** muestra, además de las señales correspondientes a los hidrógenos de las cadenas alquílicas, dos singuletes a 7.36 y 7.30 ppm que integran por dos hidrógenos cada uno

correspondientes a los hidrógenos aromáticos, y un singulete a 0.24 ppm que integra por dieciocho hidrógenos correspondiente a los metilos de los grupos TMS. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa, además de las señales características de los carbonos aromáticos y de las cadenas alquílicas, cinco señales a 91.4, 90.8, 88.4, 76.9 y 75.9 ppm correspondientes a los carbonos cuaternarios de los triples enlaces. El espectro de masas (MALDI-TOF) presenta el ion molecular a  $m/z$  867.



**Esquema 3.36:** Intento de cicloadición de **266b**. a)  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , xileno,  $h\nu$ ,  $\Delta$ .

Cuando el pentaino **267b** se sometió a las condiciones descritas por Vollhardt para la cicloadición [2+2+2] del análogo sin las cadenas alquílicas -es decir, cuando una disolución de **267b** y 1.0 equivalentes de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  en xileno seco y desoxigenado se añadió lentamente sobre una disolución que contiene 0.3 equivalentes de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  en el mismo disolvente a reflujo, irradiándose el matraz con una lámpara de luz visible de 300 W-,<sup>66</sup> no se pudo aislar el compuesto **266b**, sino que se observó la formación de una gran variedad de productos de reacción.

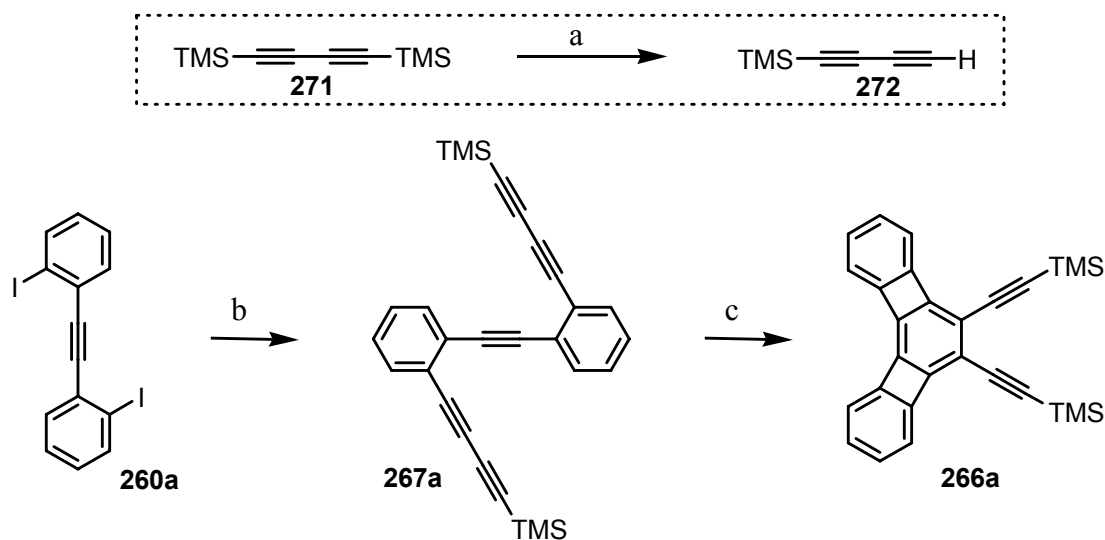
Tras varios ensayos de reacción infructuosos en distintas condiciones experimentales, decidimos abordar la síntesis del sistema no sustituido.

### 3.3.4.2 Síntesis del triflato **252a**

El derivado disililado del [4]fenileno triangular, el 2,3-bis(trimetilsilil)[4]fenileno triangular (**265a**), se preparó siguiendo un procedimiento similar al desarrollado por el

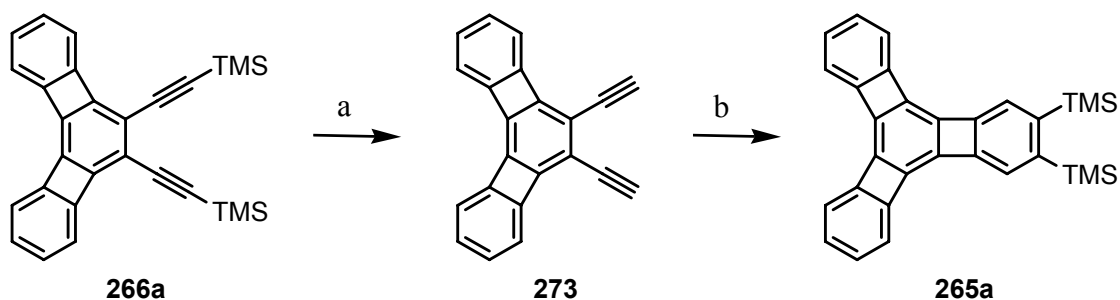
<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

grupo de Vollhardt,<sup>66</sup> quien lo había sintetizado como un intermedio en la síntesis del [4]fenileno triangular.



**Esquema 3.37:** Síntesis de **266a**. a) 1.  $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , t.a., 2.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ ; b) **272**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , t.a., 97%; c)  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , xileno,  $h\nu$ ,  $\Delta$ , 12%.

El pentaino **267a** se obtuvo con un rendimiento del 97% mediante un doble acoplamiento de **260a** con el inestable 1-(trimetilsilil)butadiino (**272**) bajo las condiciones de Sonogashira (esquema 3.37). La posterior cicloadición del pentaino **267a** bajo las condiciones de Vollhardt proporcionó el derivado del [3]fenileno angular **266a** con un rendimiento del 12%, siendo este ligeramente inferior al obtenido del trabajo original (20%). Este resultado va a limitar notablemente la eficiencia de la síntesis, por lo que sin duda de cara al futuro ha de estudiarse su optimización.



**Esquema 3.38:** Síntesis de **265a**. a)  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ , 50%  $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ , tolueno, t.a.; b)  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ ,  $\text{BTMSA}$ ,  $h\nu$ ,  $\Delta$ , 67%.

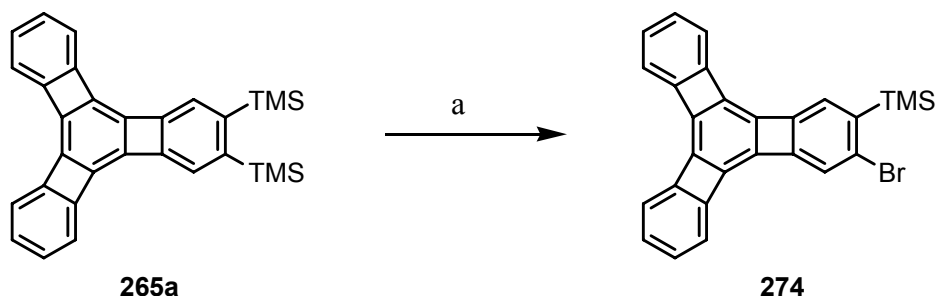
<sup>66</sup> Diercks, R.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.

En un primer momento, intentamos la preparación de **265a** en dos etapas siguiendo el trabajo publicado por Vollhardt para la síntesis del [3]fenileno angular. Así, la desililación de **266a** con potasa en metanol bajo atmósfera inerte, para evitar la oxidación de los grupos etinilos desprotegidos, dio lugar a **273** que, debido a su inestabilidad, se trató directamente con bistrimetilsililacetileno (BTMSA) y  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  para dar el derivado disililado del [3]fenileno angular **265a** con un rendimiento del 22%, siendo considerablemente inferior al recogido de la bibliografía (49%).

En vista de los mediocres resultados alcanzados, decidimos llevar a cabo el proceso extremando las precauciones debido a la alta inestabilidad al aire del diino **273**. A partir de entonces, todas las operaciones se realizarían bajo atmósfera inerte y se utilizarían disolventes destilados y desoxigenados. Así, el derivado disililado **266a** se desprotegió en tolueno mediante condiciones de transferencia de fase utilizando una disolución acuosa de potasa al 50% y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador (esquema 3.38). La fase orgánica se lavó tres veces con agua destilada y desoxigenada, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró utilizando técnicas Schlenk. La posterior cocicloaddición de **273** con bistrimetilsililacetileno (BTMSA) se llevó a cabo en condiciones de alta dilución (0.002 M). El proceso implicó la adición lenta (aprox. 8 horas) de la disolución de **273** anteriormente preparada, a la que se le añadió 1.0 equivalentes de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , sobre 0.3 equivalentes de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  en BTMSA a reflujo, e irradiación con dos lámparas halógenas de luz visible de 150 W. Todo ello nos permitió obtener el derivado disililado del [4]fenileno triangular **265a** con un rendimiento del 67%, mejorando considerablemente el publicado en la bibliografía (49%).

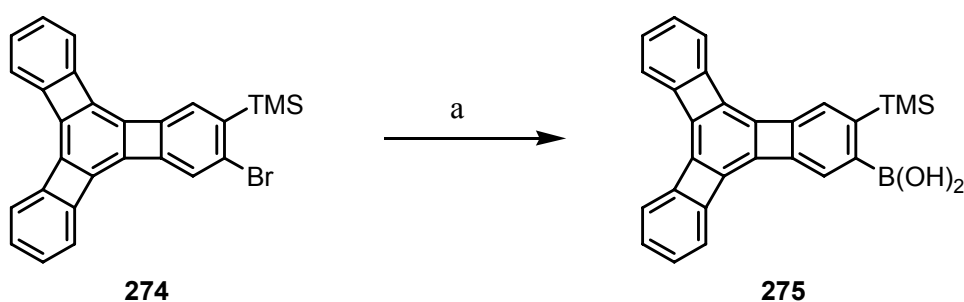
Mencionar que los datos espectroscópicos de los compuestos descritos hasta el momento concordaron con los bibliográficos.<sup>66</sup> Concretamente, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **265a** presenta, además de las señales aromáticas que integran por diez hidrógenos, un singulete a 0.41 ppm que integra por dieciocho hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. El espectro de masas presenta el ion molecular a  $m/z$  444 y dos picos, uno a 429 ( $M^+ - 15$ ) y otro a 414 ( $M^+ - 30$ ), que resultan de la pérdida de un metilo de los grupos TMS y de dos metilos de los grupos TMS, respectivamente.

Una vez obtenido el derivado disililado del [4]fenileno triangular **265a**, seguimos el camino que nos habíamos marcado hacia la síntesis del triflato de *o*-(trimetilsilil)[4]fenileno angular **252a**.



**Esquema 3.39:** Síntesis de **274**. a)  $Br_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78\text{ }^\circ C$ , 80%.

La bromación desililativa<sup>220</sup> de **265a**, mediante la adición lenta de una disolución de  $Br_2$  en  $CH_2Cl_2$  a  $-78\text{ }^\circ C$ , permitió obtener el compuesto **274** con un rendimiento del 80%, sin que se observe apenas la formación de productos secundarios (esquema 3.39). El espectro de  $^1H$ -RMN de **274** muestra además de las señales aromáticas que integran por diez hidrógenos, una señal a 0.44 ppm que integra solamente por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. El espectro de  $^{13}C$ -RMN muestra, además de la señal correspondiente al grupo TMS a  $-0.2$  ppm, veinte señales aromáticas, lo que confirma la asimetría del sistema. Por su parte, en el espectro de masas se observa la señal desdoblada del ion molecular a  $m/z$  450 y 452, conjunto isotópico característico de los compuestos monobromados.

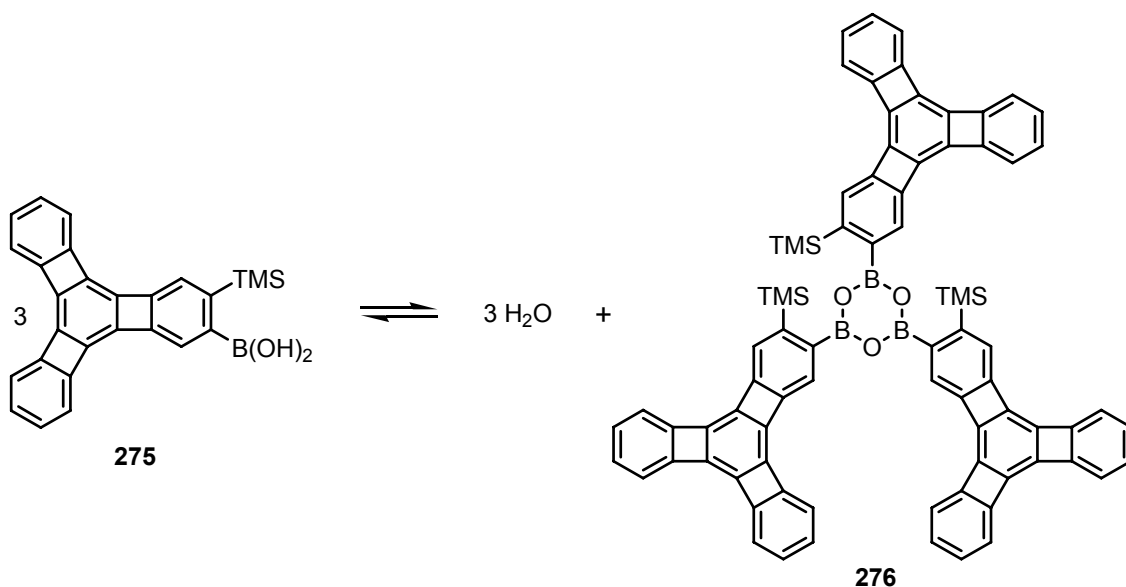


**Esquema 3.40:** Síntesis de **275**. a) 1.  $n-BuLi$ , THF,  $-78\text{ }^\circ C$ , 2.  $B(OMe)_3$ ,  $-78\text{ }^\circ C$  a t.a., 52%.

El tratamiento de **274** con  $n-BuLi$  a  $-78\text{ }^\circ C$  y posterior captura del organolítico formado con  $B(OMe)_3$ , dio lugar, tras elaboración ácida, a la formación del ácido

<sup>220</sup> Para otras bromaciones desililativas, véase: Effenberger, F.; Spiegler, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3872.

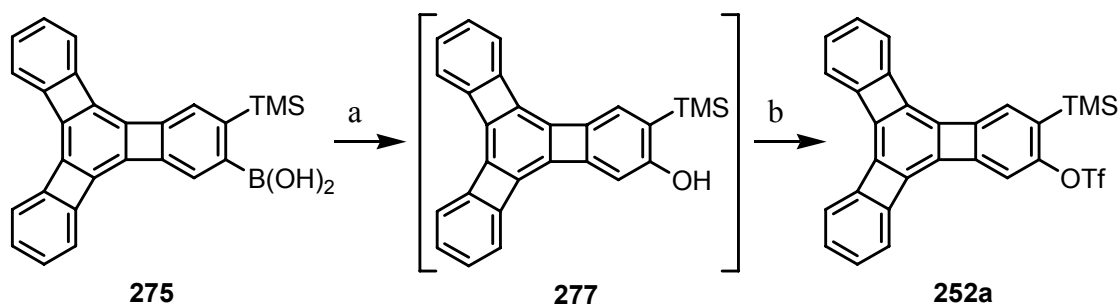
borónico **275** con un rendimiento del 52% (esquema 3.40). Este compuesto resultó ser sólo parcialmente soluble tanto en  $\text{CHCl}_3$  como en DMSO, lo que dificultó su caracterización. El espectro  $^1\text{H-RMN}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  de **275** muestra, además de las señales aromáticas que integran por diez hidrógenos, una señal a 0.44 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS, y un singulete a 8.24 ppm que integra por dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos de los hidroxilos del grupo  $\text{B(OH)}_2$ . También el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  en  $\text{CDCl}_3$  de **275** muestra, además de las señales aromáticas que integran por diez hidrógenos, una señal a 0.44 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS, y un singulete a 4.63 ppm que integra por dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos del ácido borónico. En el espectro de IR se observa la banda de tensión de los hidroxilos del grupo  $\text{B(OH)}_2$  a  $3404\text{ cm}^{-1}$ .



**Esquema 3.41:** Equilibrio entre el ácido borónico **275** y el anhídrido borónico **276**.

Presumiblemente, el bajo rendimiento de la reacción se deba al equilibrio que se produce entre el ácido borónico **275** y el anhídrido borónico **276** en presencia de agua (esquema 3.41),<sup>221</sup> ya que además de **275** se obtuvo una fracción mucho más apolar que no ha podido ser caracterizada inequívocamente como **276**.

<sup>221</sup> Para referencias de equilibrio análogas, véase: Tokunaga, Y.; Ueno, H.; Shimomura, Y.; Seo, T. *Heterocycles* **2002**, 57, 787.



**Esquema 3.42:** Síntesis de **252a**. a) Oxone<sup>®</sup>, NaHCO<sub>3(ac)</sub>, acetona/H<sub>2</sub>O (10:1), 0 °C; b) Tf<sub>2</sub>O, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 82%.

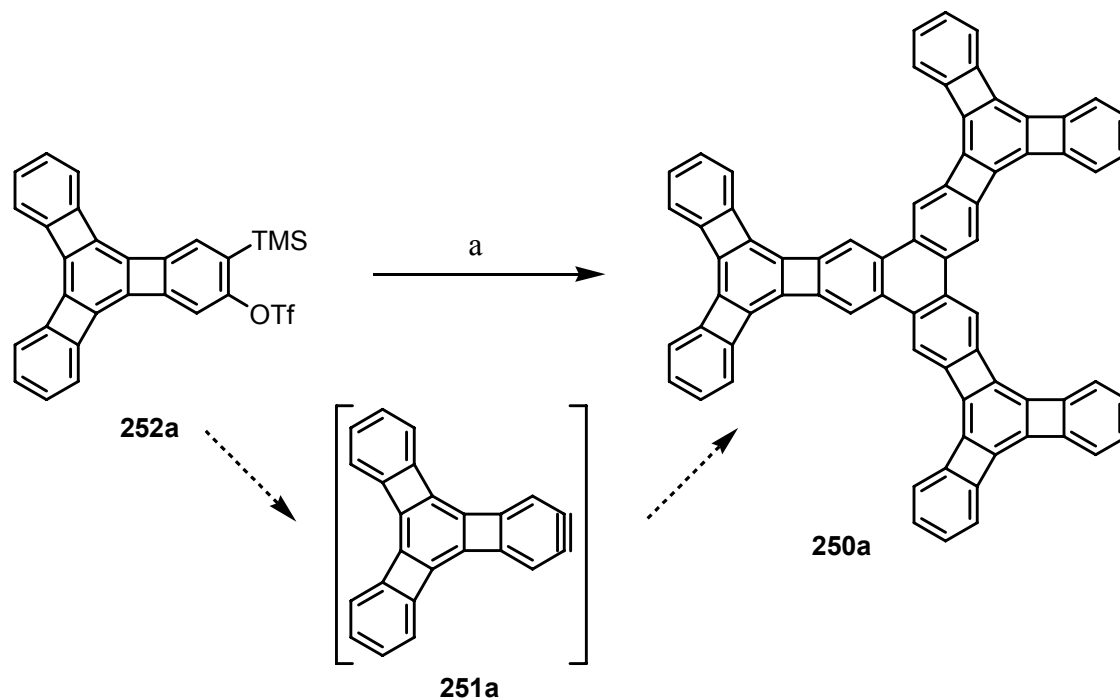
La oxidación de **275** con Oxone<sup>®</sup> (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en una mezcla de acetona/agua y catalizada por NaHCO<sub>3</sub>, dio lugar a la formación cuantitativa por ccf de un único producto que mostraba una menor polaridad que la sustancia de partida (esquema 3.42). Teniendo en cuenta los antecedentes observados en nuestro grupo para el fenol derivado de bifenileno, este producto debiera ser inestable, por lo que decidimos encadenar el proceso de oxidación con la formación del triflato, dando por supuesta la formación de **277**. El crudo de reacción obtenido en el paso anterior se redisolvió en diclorometano y se trató a -78 °C con *i*-Pr<sub>2</sub>NEt y Tf<sub>2</sub>O, para dar lugar al triflato **252a** con un rendimiento global para las dos etapas del 82%. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **252a** muestra, además de las señales correspondientes a los hidrógenos del esqueleto del [4]fenileno, un singulete a 0.44 ppm que integra por nueve hidrógenos correspondiente a los metilos del grupo TMS. En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN aparece a -0.6 ppm la señal correspondiente a ese grupo, y la señal correspondiente al CF<sub>3</sub> del grupo triflato como un cuadruplete a 118.5 ppm con una constante de acoplamiento de 320 Hz. En cuanto al espectro de masas, este muestra el ion molecular a m/z 520.

Una vez obtenido el triflato **252a**, decidimos ensayar la generación del 2,3-dideshidro[4]fenileno **251a** y su ciclotrimerización catalizada por paladio.

### 3.3.4.3 Ciclotrimerización catalizada por paladio del triflato **252a**

Teniendo en cuenta la previsible insolubilidad del producto de reacción esperado **250a**, nos pareció imprescindible llevar a cabo la reacción de ciclotrimerización de modo que en el caso de que se formara **250a**, éste pudiera aislarse y purificarse con facilidad. Por ello, modificamos las condiciones de reacción con respecto a las que se

utilizan normalmente en las reacciones de ciclotrimerización de arinos policíclicos (ver sección 1.4.3.1, pág. 28).

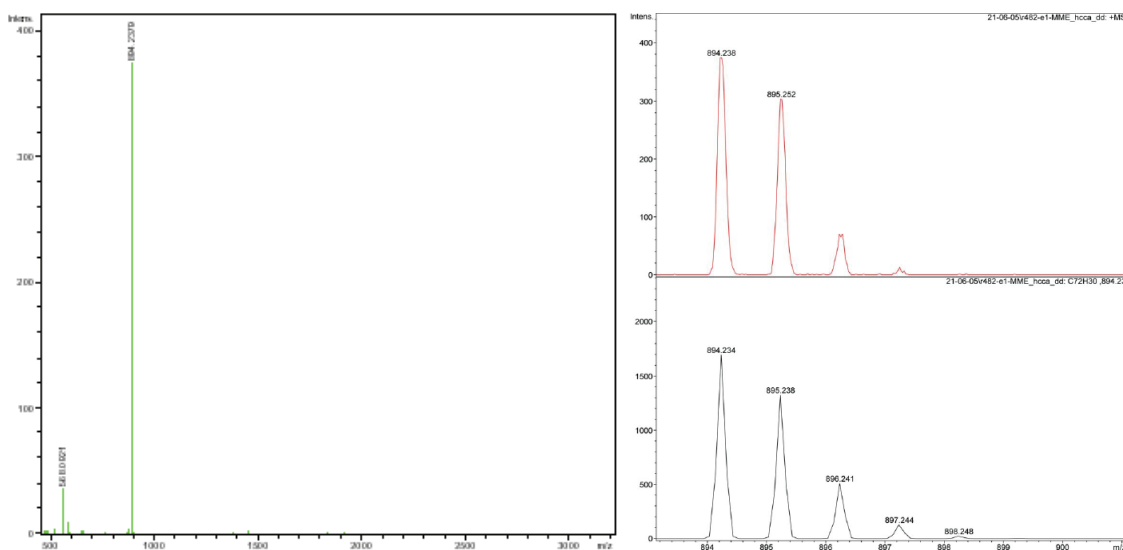


**Esquema 3.43:** Síntesis de 250a. a)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, t.a., 61%.

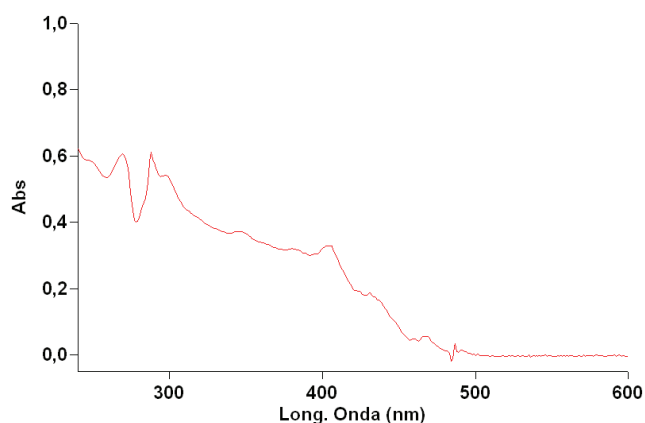
En primer lugar, la reacción se tuvo que llevar a cabo en tetrahidrofurano en vez de acetonitrilo debido a la baja solubilidad del triflato de partida en este disolvente, siendo además la dilución mucho mayor (mezcla de reacción aprox. 0.005 M en contraste con concentraciones típicas de 0.2 M). Más importante ha sido el cambio de la fuente de fluoruro necesaria para la generación del arino. Como el fluoruro de cesio es muy poco soluble en disolventes orgánicos y, por lo tanto, podría ser muy difícil de separar en el caso de obtener un producto insoluble, se empleó en su lugar una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La disolución comercial 1.0 M se diluyó en tetrahidrofurano para facilitar la adición del fluoruro de forma lenta sobre la mezcla de reacción, lo que es imprescindible para la generación lenta del arino. Por último, es importante destacar que la utilización de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador, en comparación con el empleo de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , minimiza la formación de agregados de paladio que podrían contaminar el producto.

Cuando se llevó a cabo la reacción del triflato **252a** bajo las condiciones indicadas anteriormente, se observó de inmediato un cambio de color en la mezcla de reacción y la aparición de un fino precipitado amarillo. El producto se aisló mediante centrifugación, se lavó con varias porciones de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano y se secó en línea de vacío, proporcionando finalmente **252a** como un sólido amarillo, extremadamente insoluble en los disolventes comunes.

Esta falta de solubilidad, que ya habíamos previsto teniendo en cuenta la estructura del compuesto, ha impedido por el momento obtener de forma inequívoca los datos de RMN de **252a**, aunque un espectro de <sup>1</sup>H-RMN en CS<sub>2</sub>/CDCl<sub>3</sub> parece mostrar señales de resonancia a 8.41, 6.99, 6.51 y 6.41 ppm. La identificación de **252a** se basó en su espectro de masas (MALDI-TOF), que muestra claramente el ion molecular a m/z 894 y un conjunto isotópico que coincide claramente con el calculado teóricamente (figura 3.16), y en su espectro de UV registrado en THF (figura 3.17), donde se observa absorción a longitudes de onda larga.



**Figura 3.16:** En la parte izquierda se representa el espectro de masas (MALDI-TOF) del compuesto **250a**. En la parte derecha, su ion molecular (arriba) y la simulación isotópica obtenida (abajo).



**Figura 3.17:** Espectro de UV del compuesto **250a** realizado en THF.

La síntesis de **252a**, mediante la aplicación combinada de las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos catalizadas por cobalto y las reacciones de ciclotrimerización de arinos catalizadas por paladio, demuestra el enorme potencial que esta estrategia posee para la preparación de complejos sistemas policíclicos derivados de los [N]fenilenos. El trabajo futuro en esta línea de investigación deberá orientarse hacia la síntesis de derivados sustituidos, más solubles y fáciles de manipular, y hacia el estudio de las propiedades de estos compuestos de fascinante estructura.



### 3.4 Conclusiones

En esta segunda parte de tesis doctoral, se ha planteado en primer lugar un estudio teórico mediante cálculos computacionales que nos ha permitido evaluar la estructura y el carácter aromático del hexakis(benzo[3,4]ciclobuta)[*a,c,d,f,g,i*]trifenileno y del tris[(benzo[3,4]ciclobutadieno[1,2-*c*]bifenilenilo)[3,4]ciclobuta][*b,e,h*]trifenileno, sistemas policíclicos que pueden considerarse ciclotrímeros derivados del [3]fenileno angular y del [4]fenileno triangular, respectivamente. Los resultados de los cálculos predicen para el primero una geometría no planar con dos posibles conformeros próximos en energía, uno de ellos con simetría  $C_3$  y el otro con simetría  $C_2$ ; mientras que para el trímero del [4]fenileno triangular se pronostica una estructura totalmente plana, en donde los anillos centrales de cada unidad de [4]fenileno presentan una alta localización de enlace, pudiendo incluso ser considerados como ciclohexatrienos.

Se abordó la síntesis del hexakis(benzo[3,4]ciclobuta)[*a,c,d,f,g,i*]trifenileno mediante ciclotrimerización catalizada por paladio del 1,2-(dideshidro)benzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*]bifenileno, pero no se pudo llevar a cabo debido a las dificultades encontradas para sintetizar el precursor del arino correspondiente. A pesar de que no fue posible la construcción del [3]fenileno angular con la sustitución adecuada para ser transformado en el triflato deseado, han quedado planteadas algunas posibles aproximaciones sintéticas para superar el inconveniente surgido.

Si se ha conseguido sintetizar el trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenilen-2-ilo mediante funcionalización selectiva del 2,3-bis(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenilen-2-ilo. La reacción de este compuesto con fluoruro de *n*-tetrabutilamonio bajo catálisis de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  proporcionó con éxito el tris[(benzo[3,4]ciclobuta[1,2-*c*]bifenilenilo)[3,4]ciclobuta][*b,e,h*]trifenileno, resultado de la ciclotrimerización del arino derivado del [4]fenileno triangular. Este resultado demuestra de nuevo que la aplicación combinada de las reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos catalizadas por cobalto y las reacciones de ciclotrimerización de arinos catalizadas por paladio, permiten acceder a complejos sistemas policíclicos derivados de los [N]fenilenos.

El trímero del [4]fenileno triangular obtenido es un sólido amarillo muy poco soluble en los disolventes habituales, lo que dificulta extraordinariamente su manipulación y el estudio de sus propiedades. El trabajo futuro en este proyecto se debe encaminar a la obtención de derivados sustituidos, objetivo que ya se abordó en este trabajo de tesis doctoral aunque de momento no se pudo culminar con éxito.

### 3.5. Sección experimental

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de argón. El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secaron por calentamiento a 120 °C durante un mínimo de 14 horas y enfriamiento bajo atmósfera de argón. Los disolventes utilizados se secaron por destilación desde un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso, en atmósfera de argón. Los agentes desecantes utilizados fueron Na/benzofenona (THF, Et<sub>2</sub>O, tolueno y xileno), CaH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, piperidina, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt y Et<sub>3</sub>N) y tamices moleculares de 4 Å (acetona).<sup>159</sup> Los reactivos comerciales se utilizaron directamente sin más purificación. El acetileno gas se purificó pasándolo a través de dos traps enfriados a -78 °C.<sup>222</sup> Para reacciones a baja temperatura se utilizó una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler CC-8011 de Neslab o baños de mezclas crioscópicas adecuadas.<sup>160</sup> En las reacciones de ciclotrimerización con CpCo(CO)<sub>2</sub> se utilizaron una lámpara de luz visible de 300W (OSRAM) o dos lámparas halógenas de luz visible de 150W (R7S). Para cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck, los cromatogramas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o por revelado con disolución etanólica de ácido fosfomolibdico, Hannessian o *p*-anisaldehído según el caso. Para cromatografía en columna flash se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.<sup>161</sup> Para la centrifugación se utilizó una microcentrifuga Eppendorff 5415c. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi en tubos capilares abiertos. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-250 MHz, Varian AMX-300, Varian AMX-400 o Varian AMX-750. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro MIDAC FT-IR. Los espectros de UV se registraron en un espectrofotómetro Varian Cary 100 Bio. Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un espectrómetro HP-5988A para impacto electrónico (70 eV) y en un Bruker Autoflex para MALDI-TOF (esta última indicada expresamente entre paréntesis). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Micromass Autospec para impacto electrónico y en un Bruker Autoflex para MALDI-TOF. Los cálculos computacionales se realizaron en la computadora VPP300 del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

**Síntesis del 1,2-bis(2-bromofenil)etino (262a).** En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de 1-bromo-2-yodobenceno (**261**, 10.00 g, 35.34 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (622 mg, 0.88 mmol) y CuI (168 mg, 0.88 mmol) en piperidina seca (40 mL). Se enfría el matraz a 0 °C, se evacúa el argón de su interior y se rellena con acetileno gas purificado. Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, la suspensión marrón ligeramente espesa se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL). Se lava sucesivamente con HCl al 10% (≈ 300 mL), con NH<sub>4</sub>OH (300 mL) y con H<sub>2</sub>O (300 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo marrón se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; 2.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) para obtener **262a** (5.63 g, 95%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.65-7.60 (m, 4H), 7.35-7.17 (m, 4H) ppm; EM, *m/z* (%): 338 (M<sup>+</sup>+4, 33), 336 (M<sup>+</sup>+2, 67), 334 (M<sup>+</sup>, 35), 177 (15), 176 (100), 150 (26).

**Síntesis del 1,2-bis(2-yodofenil)etino (260a).** Sobre una disolución de **262a** (1.00 g, 2.98 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (37 mL) a -78 °C, se adiciona, gota a gota, *n*-BuLi (3.00 mL, 2.48 M en hexano, 7.44 mmol). Después de 1 h, se añade I<sub>2</sub> (2.08 g, 8.18 mmol) sobre la disolución, se permite que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente y se agita durante 24 h. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 x 20 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>;

<sup>159</sup> Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. en *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª Ed.; Pergamon Press: New York 1988.

<sup>222</sup> Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2ª Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1988; Cap. II, pág. 18.

<sup>160</sup> <http://www.chem.berkeley.edu/trngrp/traunerweb/baths.htm>.

<sup>161</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

2.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) para dar lugar a **260a** (1.21 g, 95%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.88 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.04 (m, 2H) ppm; EM, *m/z* (%): 430 (M<sup>+</sup>, 16), 304 (3), 176 (100).

**Síntesis del 1,2-bis[2-(2-trimetilsilil-1-etinil)fenil]etino (255).** Una disolución de **260a** (1.00 g, 2.34 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (139 mg, 0.20 mmol), CuI (20 mg, 0.10 mmol) y TMSA (2.03 mL, 14.41 mmol) en piperidina seca (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante 7 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se diluye con Et<sub>2</sub>O (200 mL). La fase orgánica se lava con HCl 0.1 M (3 x 100 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (100 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; 2.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) para obtener **255** (806 mg, 94%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.55-7.45 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 4H), 0.25 (s, 18H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 132.1 (CH), 131.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.1 (C), 125.5 (C), 103.4 (C), 98.6 (C), 92.1 (C), 0.2 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 370 (M<sup>+</sup>, 8), 355 (55), 339 (100), 298 (30), 283 (44), 267 (63), 72 (97).

**Síntesis del 1-[2-(2-bromo-1-etinil)fenil]-2-[2-(2-trimetilsilil-1-etinil)fenil]etino (257).** Una disolución de **255** (376 mg, 1.02 mmol), N-bromosuccinimida (199 mg, 1.12 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (17 mg, 0.10 mmol) en acetona seca (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; i. 2.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano, ii. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:3) para dar lugar a **257** (201 mg, 52%). Además se obtiene una pequeña cantidad del compuesto dibromado **263** (27 mg, 7%) y se recupera parte de la sustancia de partida **255** (76 mg, 20%). Datos espectroscópicos de **257**: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.58-7.46 (m, 4H), 7.35-7.24 (m, 4H), 0.27 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 132.2 (3 x CH), 131.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (C), 125.9 (C), 125.5 (C), 125.2 (C), 103.3 (C), 98.7 (C), 92.3 (C), 91.6 (C), 78.9 (C), 54.0 (C), 0.0 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; IR (CHCl<sub>3</sub>), ν: 2198, 2159, 848 cm<sup>-1</sup>; EM, *m/z* (%): 378 (M<sup>+</sup>+2, 20), 376 (M<sup>+</sup>, 19), 297 (75), 282 (100), 224 (88). Datos espectroscópicos de **263**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.56 (dd, *J* = 7.7 y 1.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.5 y 1.2 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 132.3 (CH), 132.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (C), 125.2 (C), 91.8 (C), 78.8 (C), 54.1 (C) ppm; EM, *m/z* (%): 386 (M<sup>+</sup>+4, 12), 384 (M<sup>+</sup>+2, 23), 382 (M<sup>+</sup>, 12), 305 (6), 303 (6), 224 (100); EM alta resolución para C<sub>18</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>, calcd: 381.8993, encontrado: 381.8998; EM alta resolución para C<sub>18</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br, calcd: 383.8972, encontrado: 383.8977; EM alta resolución para C<sub>18</sub>H<sub>8</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>, calcd: 385.8952, encontrado: 385.8953.

**Síntesis del 1-(2-yodofenil)-2-[2-(2-trimetilsilil-1-etinil)fenil]etino (264).** Una disolución de **260a** (1.00 g, 2.33 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54 mg, 0.05 mmol), CuI (9 mg, 0.05 mmol) y TMSA (328 μL, 2.33 mmol) en piperidina seca (25 mL) se agita a temperatura ambiente durante 7 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se diluye con Et<sub>2</sub>O (50 mL). La fase orgánica se lava con HCl 0.1 M (3 x 50 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; 2.5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) para obtener **264** (491 mg, 53%) como un sólido blanco. Además se obtiene una pequeña cantidad del compuesto dialquilado **255** (112 mg, 13%) y se recupera parte de la sustancia de partida **260a** (316 mg, 32%). Datos espectroscópicos de **264**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 0.26 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 138.7 (CH), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.7 (CH), 125.6 (C), 125.4 (C), 103.4 (C), 100.8 (C), 98.8 (C), 95.2 (C), 91.7 (C), 0.0 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr), ν: 2157, 845 cm<sup>-1</sup>; EM, *m/z* (%): 400 (M<sup>+</sup>, 100), 385 (67), 258 (39), 243 (69); EM alta resolución para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>SiI, calcd: 400.0144, encontrado: 400.0149.

**Síntesis del 1,2-dioctilbenceno (269).** Sobre una suspensión de 1,2-diclorobenceno (**268**, 3.00 g, 20.41 mmol) y Ni(dppp)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0.15 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (18 mL) y enfriada a 0 °C, se añade lentamente, vía jeringa, el bromuro de *n*-octilmagnesio (30.6 mL, 2 M en Et<sub>2</sub>O, 61.22 mmol). Terminada la adición, la disolución resultante se retira del baño y tras alcanzar temperatura ambiente se calienta a reflujo durante 20 h. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade cuidadosamente HCl 10% (20 mL)

a 0 °C y H<sub>2</sub>O (20 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O (100 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) y H<sub>2</sub>O (100 mL). Se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar lugar a **269** (6.15 g, >99%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.12 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.40-1.26 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 140.4 (C), 129.0 (CH), 125.6 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 302 (M<sup>+</sup>, 100), 245 (1), 203 (17), 189 (7), 105 (49); EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>, calcd: 302.2974, encontrado: 302.2963.

**Síntesis del 1,2-dibromo-4,5-dioctilbenceno (270).** Sobre una mezcla de **269** (4.18 g, 13.84 mmol), Fe catalítico (punta de espátula) y I<sub>2</sub> catalítico (punta de espátula) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (6 mL) y enfriada a 0 °C, se adiciona, gota a gota, una disolución de Br<sub>2</sub> (1.5 mL, 29.07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (6 mL) mediante un embudo de adición de presión compensada. Al cabo de 48 h, se añade a la mezcla de reacción todavía fría, 2 mL de una mezcla de una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2 mL) en una disolución de NaOH al 5% (100 mL). Se separan las fases y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar lugar a **270** (6.30 g, 99%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.36 (s, 2H), 5.01 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.31-1.28 (m, 20H), 0.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 141.7 (C), 133.7 (CH), 121.2 (C), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 462 (M<sup>+</sup>+4, 33), 460 (M<sup>+</sup>+2, 62), 458 (M<sup>+</sup>, 30), 264 (52), 262 (100), 258 (50); EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>, calcd: 458.1184, encontrado: 458.1189; EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br, calcd: 460.1163, encontrado: 460.1181; EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>, calcd: 462.1143, encontrado: 462.1153.

**Síntesis del 1-bromo-4,5-dioctil-2-yodobenceno (261b).** Sobre una disolución de **270** (4.56 g, 9.92 mmol) en una mezcla seca de THF/Et<sub>2</sub>O 1:1 (100 mL) y enfriada a -116 °C (baño de Et<sub>2</sub>O/ N<sub>2</sub> líquido), se adiciona, gota a gota, *n*-BuLi (4.40 mL, 2.48 M en hexano, 10.92 mmol). Sobre la mezcla de reacción enfriada en todo momento a -116 °C, se añade después de 30 min y vía cánula, una disolución de I<sub>2</sub> (3.78 g, 14.89 mmol) en una mezcla seca de THF/Et<sub>2</sub>O 1:1 (40 mL), enfriada ésta a -78 °C. Después de 2 h de agitación, se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) y se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente. Se extraen las fases y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 50 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; hexano) para dar lugar a **261b** (3.83 g, 76%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.56-2.47 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.33-1.30 (m, 20H), 0.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 142.7 (C), 141.7 (C), 140.4 (CH), 132.9 (CH), 126.2 (C), 97.1 (C), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 14.2 (2 x CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 508 (M<sup>+</sup>+2, 89), 506 (M<sup>+</sup>, 85), 382 (15), 380 (15), 311 (99), 309 (100); EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>79</sup>BrI, calcd: 506.1045, encontrado: 506.1055; EM alta resolución para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>81</sup>BrI, calcd: 508.1025, encontrado: 508.1048.

**Síntesis del 1,2-bis(2-bromo-4,5-dioctilfenil)etino (262b).** En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de **261b** (1.27 g, 2.51 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44 mg, 0.06 mmol) y CuI (12 mg, 0.06 mmol) en piperidina seca (4 mL). Se evacúa el argón del matraz Schlenk y se rellena con acetileno gas purificado. Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, la suspensión marrón ligeramente espesa se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Se lava sucesivamente con HCl al 10% (≈ 50 mL), con NH<sub>4</sub>OH (50 mL) y con H<sub>2</sub>O (50 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo marrón se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; hexano) para obtener **262b** (713 mg, 72%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.37 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 8H), 1.57-1.53 (m, 8H), 1.35-1.30 (m, 40H), 0.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 12H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 143.1 (C), 139.7 (C), 133.9 (CH), 132.6 (CH), 122.3 (C), 122.1 (C), 91.5 (C), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 14.2 (2 x CH<sub>3</sub>) ppm; EM, *m/z* (%): 786 (M<sup>+</sup>+4, 45), 784 (M<sup>+</sup>+2, 78), 782 (M<sup>+</sup>,

39), 393 (20), 391 (39), 389 (21), 57 (100); EM alta resolución para  $C_{46}H_{72}^{79}Br_2$ , calcd: 782.4001, encontrado: 782.4004; EM alta resolución para  $C_{46}H_{72}^{79}Br^{81}Br$ , calcd: 784.3980, encontrado: 784.3984; EM alta resolución para  $C_{46}H_{72}^{81}Br_2$ , calcd: 786.3960, encontrado: 786.3971.

**Síntesis del 1,2-bis(4,5-dioctil-2-yodofenil)etino (260b).** Sobre una disolución de **262b** (793 mg, 1.01 mmol) en  $Et_2O$  seco (50 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se adiciona sucesivamente, gota a gota, TMEDA (152  $\mu\text{L}$ , 1.01 mmol) y  $n\text{-BuLi}$  (1.04 mL, 2.42 M en hexano, 2.53 mmol). Después de 1 h, se añade  $I_2$  (706 mg, 2.78 mmol) sobre la disolución, se permite que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente y se agita durante 24 h. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de  $Na_2S_2O_3$  (3 x 50 mL) y con una disolución acuosa saturada de  $NaCl$  (50 mL). Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía ( $SiO_2$ ; 2%  $CH_2Cl_2$ /hexano) para dar lugar a **260b** (568 mg, 64%), como un aceite.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7.62 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 2.56-2.50 (m, 8H), 1.55-1.52 (m, 8H), 1.31-1.28 (m, 40H), 0.90-0.86 (m, 12H) ppm; EM (MALDI-TOF),  $m/z$  (%): 878.5.

**Síntesis del 1-trimetilsilil-1,3-butadiino (272).** Sobre una disolución de **271** (3.00 g, 15.46 mmol) en  $Et_2O$  seco (32 mL) a temperatura ambiente, se adiciona, gota a gota,  $MeLi\text{-LiBr}$  (14.2 mL, 1.20 M en  $Et_2O$ , 17.01 mmol). Tras 24 h de agitación, se añade cuidadosamente a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (50 mL). La fase acuosa se extrae con pentano (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en un rotavapor para dar **272** como un aceite amarillo (cuantitativo). Una vez comprobada su pureza por  $^1\text{H-RMN}$  se emplea directamente en la siguiente reacción.  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.11 (s, 1H), 0.20 (s, 9H) ppm.

**Síntesis del 1,2-bis[2-(4-trimetilsilil-1,3-butadiinil)-4,5-dioctilfenil]etino (267b).** Una disolución de **260b** (1.08 g, 1.23 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (73 mg, 0.10 mmol),  $CuI$  (10 mg, 0.06 mmol) y 1-(trimetilsilil)etino (**272**, 899 mg, 7.37 mmol) en trietilamina seca (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se diluye con  $Et_2O$  (100 mL). La fase orgánica se lava con  $HCl$  0.1 M (3 x 50 mL) y con una disolución acuosa saturada de  $NaCl$  (50 mL). El extracto orgánico se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía ( $SiO_2$ ; 2.5%  $CH_2Cl_2$ /hexano) para obtener **267b** (691 mg, 65%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7.36 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 2.60-2.54 (m, 8H), 1.58-1.55 (m, 8H), 1.32-1.29 (m, 40H), 0.91-0.87 (m, 12H), 0.24 (s, 18H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  y DEPT (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 142.4 (C), 141.2 (C), 133.6 (CH), 133.0 (CH), 124.4 (C), 121.0 (C), 91.4 (C), 90.8 (C), 88.4 (C), 76.9 (C), 75.9 (C), 32.7 ( $CH_2$ ), 32.3 ( $CH_2$ ), 31.9 ( $CH_2$ ), 30.9 ( $CH_2$ ), 30.8 ( $CH_2$ ), 29.7 ( $CH_2$ ), 29.6 ( $CH_2$ ), 29.5 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 29.2 ( $CH_2$ ), 22.7 (2 x  $CH_2$ ), 14.1 (2 x  $CH_3$ ), -0.3 (3 x  $CH_3$ ) ppm; IR (KBr),  $\nu$ : 2203, 2099, 851  $cm^{-1}$ ; EM (MALDI-TOF),  $m/z$  (%): 866.7.

**Síntesis del 1,2-bis[2-(4-trimetilsilil-1,3-butadiinil)fenil]etino (267a).** Una disolución de **260a** (172 mg, 0.40 mmol),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (24 mg, 0.03 mmol),  $CuI$  (6 mg, 0.03 mmol) y 1-(trimetilsilil)butadiino (**272**, 293 mg, 2.40 mmol) en trietilamina seca (8 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se diluye con  $Et_2O$  (50 mL). La fase orgánica se lava con  $HCl$  0.1 M (3 x 25 mL) y con una disolución acuosa saturada de  $NaCl$  (25 mL). El extracto orgánico se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía ( $SiO_2$ ; 5%  $CH_2Cl_2$ /hexano) para obtener **267a** (162 mg, 97%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 4H), 0.25 (s, 18H) ppm; EM,  $m/z$  (%): 418 ( $M^+$ , 100), 388 (12), 373 (18), 343 (23), 315 (29), 267 (15), 207 (14).

**Síntesis del 1,2-bis(2-trimetilsilil-1-etinil)benzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*]bifenileno (266a).** Una disolución de **267a** (700 mg, 1.68 mmol) y  $CpCo(CO)_2$  (213  $\mu\text{L}$ , 1.41 g/mL, 1.68 mmol) en tolueno seco y desoxigenado (20 mL) se adiciona durante 8 h vía jeringa (bomba de adición controlada) sobre un matraz de fondo redondo de dos bocas que contiene a reflujo  $CpCo(CO)_2$  (64  $\mu\text{L}$ , 1.41 g/mL, 0.50 mmol) en tolueno seco y desoxigenado (80 mL). Durante la reacción, el matraz se irradia con dos lámparas halógenas de luz visible de 150W situadas a 3-6 cm del mismo, y cuya potencia se regula mediante un

potenciómetro (75%). Tras la adición, se mantiene la agitación durante 12 h más, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se concentra el disolvente bajo presión reducida. El residuo se cromatografía dos veces, (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:1 y SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:9), para dar lugar a **266a** (85 mg, 12%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.04-6.94 (m, 8H), 0.27 (s, 18H) ppm; EM, *m/z* (%): 418 (M<sup>+</sup>, 100), 315 (18), 149 (12), 73 (29), 58 (32).

**Síntesis del 2,3-bis(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenileno (265a).** Una disolución de **266a** (71 mg, 0.17 mmol) en tolueno destilado y desoxigenado (52 mL), se desprotege bajo condiciones de transferencia de fase usando NaOH al 50% (33 mL) y bromuro de *n*-tetrabutilamonio (11 mg, 0.03 mmol) como catalizador. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la fase orgánica se separa, se lava con agua desgasificada (3 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra para obtener una disolución amarilla del inestable **273** en tolueno, todo ello bajo atmósfera de argón. Sobre la disolución anterior se añade CpCo(CO)<sub>2</sub> (213 μL, 1.41 g/mL, 1.67 mmol), y la mezcla resultante se adiciona durante 8 h vía jeringa (bomba de adición controlada) sobre un matraz de fondo redondo de dos bocas que contiene a reflujo CpCo(CO)<sub>2</sub> (51 μL, 1.41 g/mL, 0.40 mmol) en BTMSA (33 mL). Durante la reacción, el matraz se irradia con dos lámparas halógenas de luz visible de 150W situadas a 3-6 cm del mismo. Tras la adición, se mantiene la agitación durante 1 h más, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se concentra el disolvente bajo presión reducida. El residuo se cromatografía dos veces (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:1 y SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano 1:9) para dar lugar a **265a** (50 mg, 67%) como un sólido amarillo. Datos espectroscópicos de **273**: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.07-6.96 (m, 8H), 3.34 (s, 2H) ppm; EM, *m/z* (%): 274 (M<sup>+</sup>, 5), 207 (100). Datos espectroscópicos de **265a**: <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.50 (s, 2H), 7.25-7.18 (m, 8H), 0.41 (s, 18H) ppm; EM, *m/z* (%): 444 (M<sup>+</sup>, 100), 429 (9), 414 (17), 371 (13), 356 (21), 339 (18).

**Síntesis del 2-bromo-3-(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenileno (274).** Sobre una disolución de **265a** (63 mg, 0.14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5.3 mL) y enfriada a -78 °C, se adiciona, gota a gota, una disolución de Br<sub>2</sub> (7 μL, 0.14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4.6 mL). Tras 30 min de agitación a esa temperatura, se añade sobre la mezcla de reacción a -78 °C una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (6 mL). Se deja alcanzar la temperatura ambiente, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; 5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) para dar lugar a **274** (51 mg, 80%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 8H), 0.44 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 150.1 (C), 148.6 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 148.1 (C), 146.2 (C), 141.3 (C), 131.7 (C), 130.7 (C), 130.6 (C), 130.5 (C), 130.1 (C), 129.5 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 124.3 (CH), 120.0 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), -0.2 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (Ciclohexano), λ<sub>máx</sub>: 356, 340, 301, 286, 247, 238 nm; IR (KBr), ν: 1082 (ancho), 849 cm<sup>-1</sup>; EM, *m/z* (%): 452 (M<sup>+</sup>+2, 39), 450 (M<sup>+</sup>, 39), 311 (100), 296 (39), 139 (43), 137 (44), 73 (10); EM alta resolución para C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Si<sup>79</sup>Br, calcd: 450.0439, encontrado: 450.0456; EM alta resolución para C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Si<sup>81</sup>Br, calcd: 452.0419, encontrado: 452.0440.

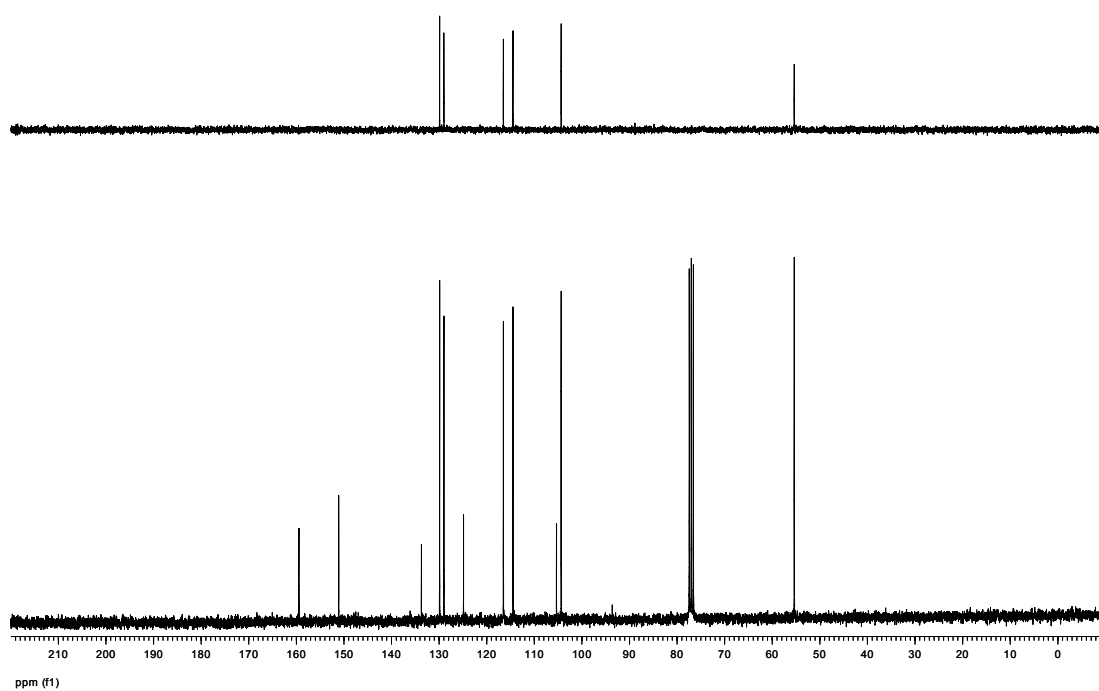
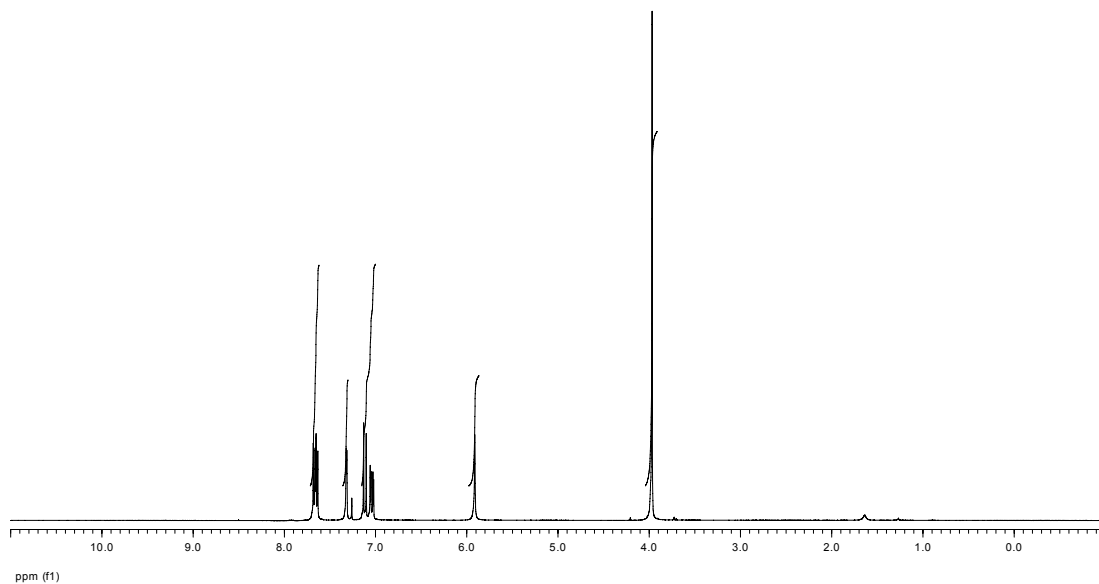
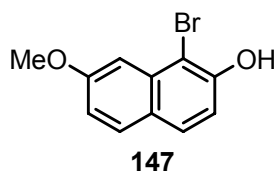
**Síntesis del ácido 3-(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenileno-2-borónico (275).** Sobre una disolución de **274** (67 mg, 0.15 mmol) en THF seco (5.0 mL) y enfriada a -78 °C, se adiciona, gota a gota, *n*-BuLi (63 μL, 2.59 M en hexano, 0.16 mmol). Después de 1 h, se añade, gota a gota, B(OMe)<sub>3</sub> (84 μL, 0.74 mmol) y se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Al cabo de 12 h, se añade una disolución acuosa de HCl 1M (10 mL), se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL). El extracto orgánico se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; i. AcOEt/hexano 1:9; ii. AcOEt/hexano 1:3; iii. AcOEt/hexano 1:1) para dar lugar a **275** (32 mg, 52%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.24 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 5H), 7.30-7.27 (m, 4H), 0.32 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 147.6 (C), 147.5 (C), 147.4 (C), 147.4 (C), 146.5 (C), 146.2 (C), 144.9 (C), 130.4 (C), 130.1 (C), 129.3 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (C), 124.6 (CH), 123.0 (CH), 120.5 (CH), 120.3 (CH), 0.4 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (Ciclohexano), λ<sub>máx</sub>: 357, 339, 302, 287, 246, 237 nm; IR (KBr), ν: 3404 (ancho), 845 cm<sup>-1</sup>.

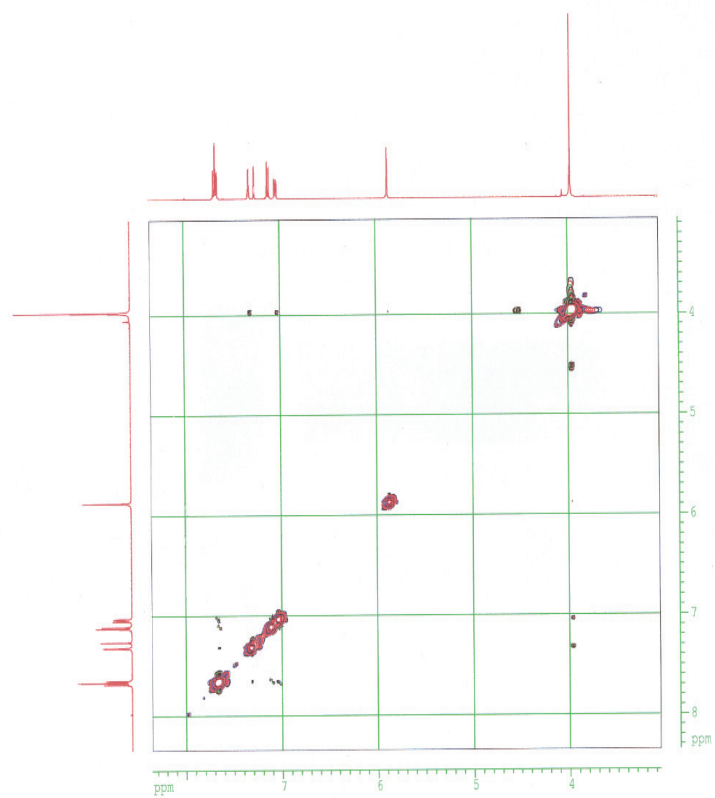
**Síntesis del trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenilen-2-ilo (252a).** Sobre una disolución de **275** (32 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de acetona/H<sub>2</sub>O 10:1 (5.3 mL) y enfriada a 0 °C, se adiciona el Oxone<sup>®</sup> (47 mg, 0.08 mmol) y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (0.8 mL). Después de 30 min y tras comprobar por ccf la total desaparición de la sustancia de partida, se añade más acetona (10 mL), se lava con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y se concentra la fase orgánica bajo presión reducida. Al residuo acuoso resultante se añade Et<sub>2</sub>O (20 mL) y una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 10% (20 mL), se separan las fases y la fase acuosa se vuelve a extraer con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El crudo resultante se redissuelve en diclorometano seco (2.0 mL), se enfría a -78 °C y se adicionan, gota a gota, sucesivamente *i*-Pr<sub>2</sub>NEt recién destilada (27 µL, 0.15 mmol) y Tf<sub>2</sub>O (26 µL, 0.15 mmol). Tras 30 min de agitación, dejando subir la temperatura del baño hasta -60 °C, se elabora en frío con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se cromatografía (SiO<sub>2</sub>; 1% Et<sub>2</sub>O/hexano) para dar lugar a **252a** (33 mg, 82%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7.22 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 8H), 7.13 (s, 1H), 0.40 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN y DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 154.8 (C), 150.9 (C), 148.7 (C), 148.5 (C), 148.0 (C), 147.8 (C), 146.7 (C), 132.7 (C), 132.5 (C), 131.1 (C), 130.5 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.3 (C), 127.6 (C), 126.9 (C), 126.0 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), 118.5 (c, *J* = 320 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.7 (CH), -0.6 (3 x CH<sub>3</sub>) ppm; UV (Ciclohexano), λ<sub>máx</sub>: 355, 338, 301, 285, 245, 236 nm; IR (CHCl<sub>3</sub>), ν: 1485, 1446, 1349 (ancho), 834 cm<sup>-1</sup>; EM, *m/z* (%): 520 (M<sup>+</sup>, 4), 387 (10), 372 (12), 311 (19), 298 (15); EM alta resolución para C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>SiS, calcd: 520.0776, encontrado: 520.0780.

**Ciclotrimerización del trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenilen-2-ilo (252a). Síntesis del tris[(benzo[3,4]ciclobuta[1,2-*c*]bifenilenilo)[3,4]ciclobuta[*b,e,h*]trifenileno (250a).** Sobre una disolución del triflato **252a** (33 mg, 0.06 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 0.006 mmol) en THF seco (10.0 mL), se adiciona durante dos horas vía jeringa (bomba de adición controlada) una disolución de *n*-Bu<sub>4</sub>NF (70 µL, 1.0 M en THF, 0.07 mmol) en THF seco (2.0 mL). Tras la adición, se centrifuga la suspensión amarilla resultante. El sólido obtenido se suspende en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se vuelve a centrifugar (2 veces), obteniéndose el compuesto **250a** (11.5 mg, 61%) como un sólido amarillo prácticamente insoluble en los disolventes orgánicos habituales: <sup>1</sup>H-RMN (750 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.41 (s), 6.99 (m), 6.51 (m), 6.41 (m) ppm; UV (THF), λ<sub>máx</sub>: 487, 468, 431, 405, 346, 288, 269 nm; EM (MALDI-TOF), *m/z* (%): 894.2; EM (MALDI-TOF) alta resolución para C<sub>72</sub>H<sub>30</sub>, calcd: 894.2342, encontrado: 894.2379.

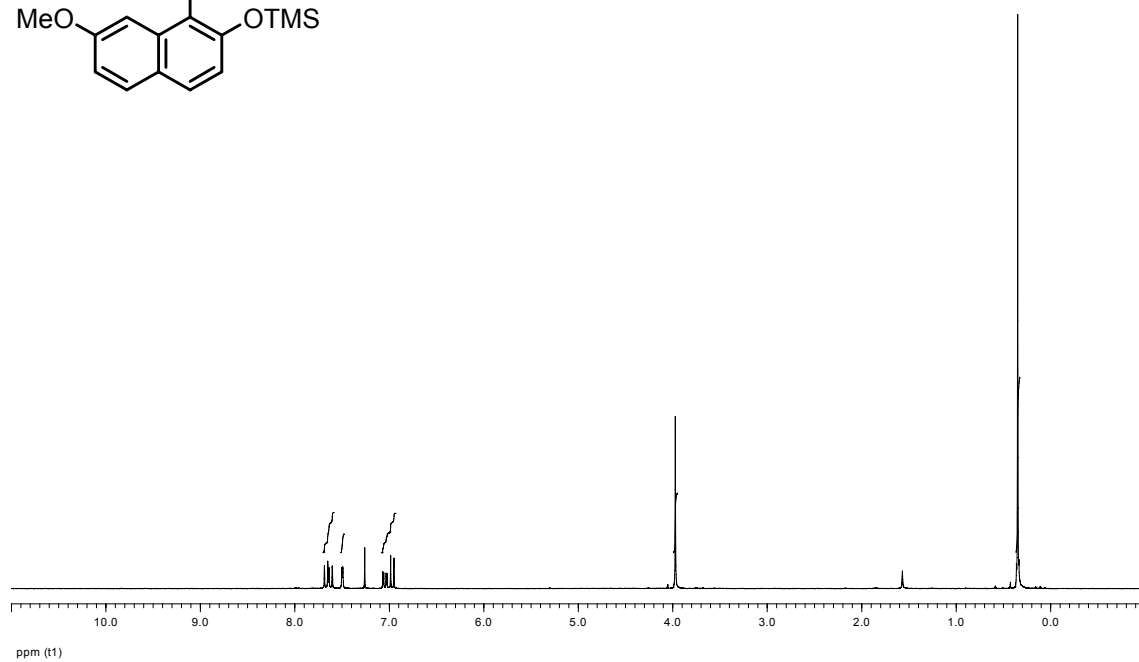
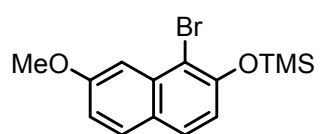
**Anexo I**  
**Espectros de RMN**

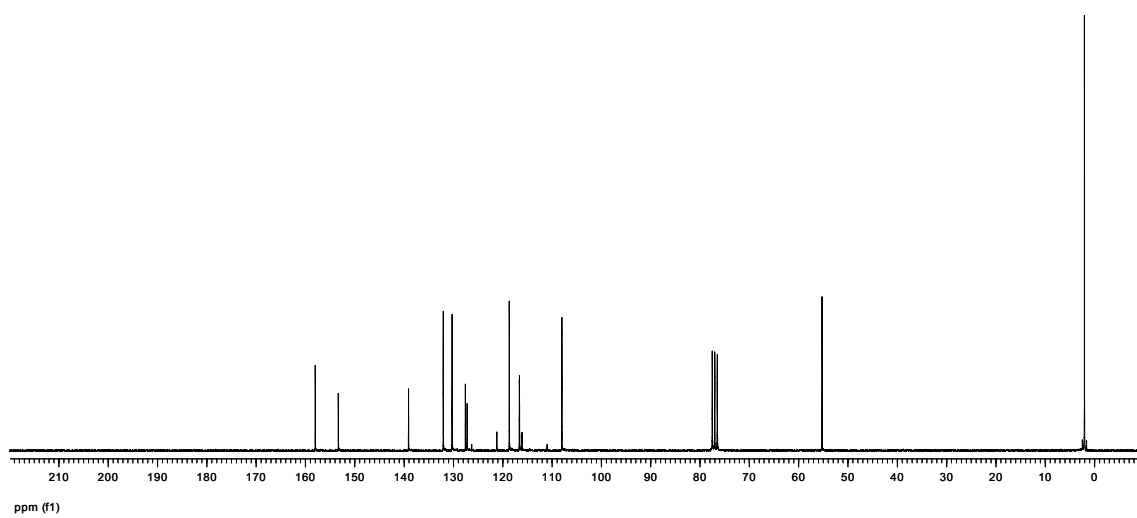
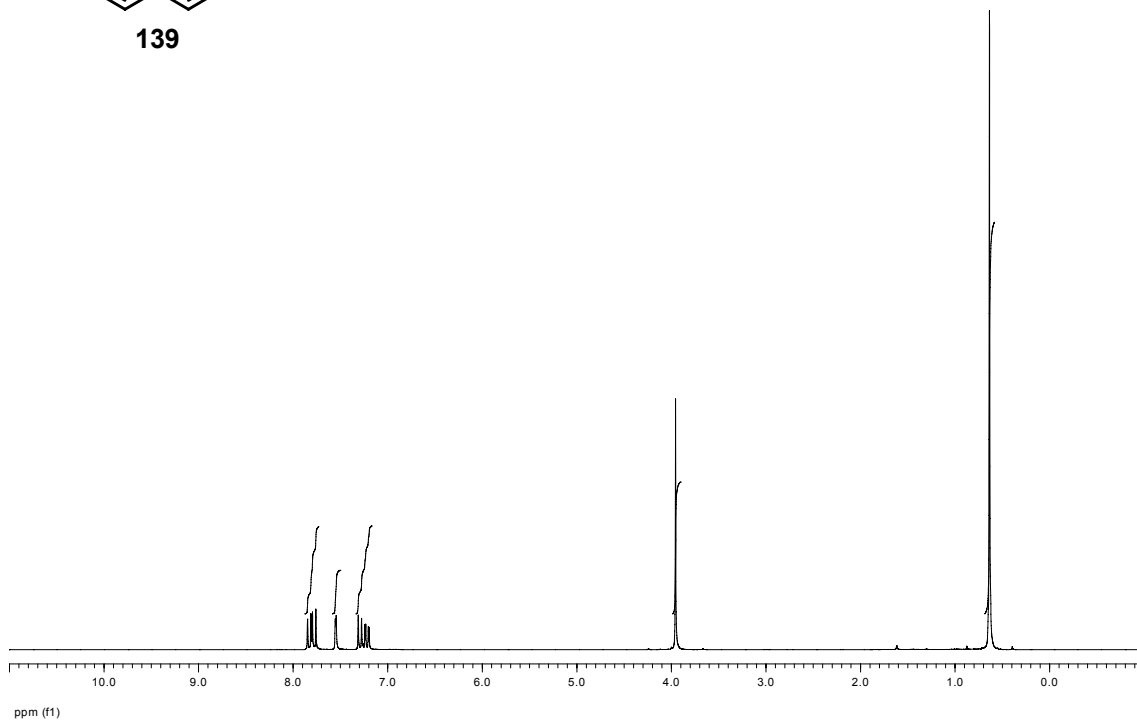
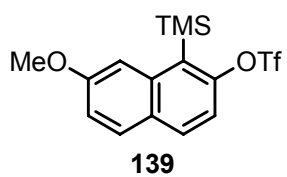


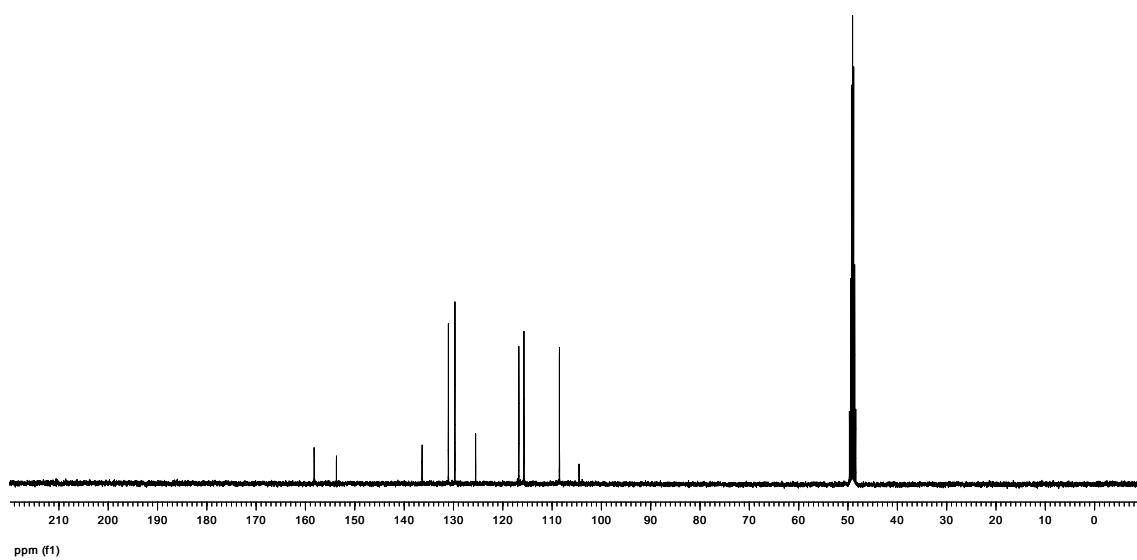
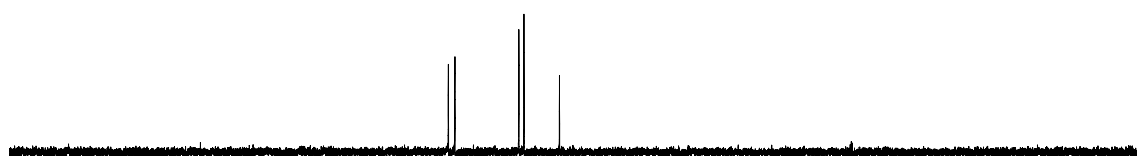
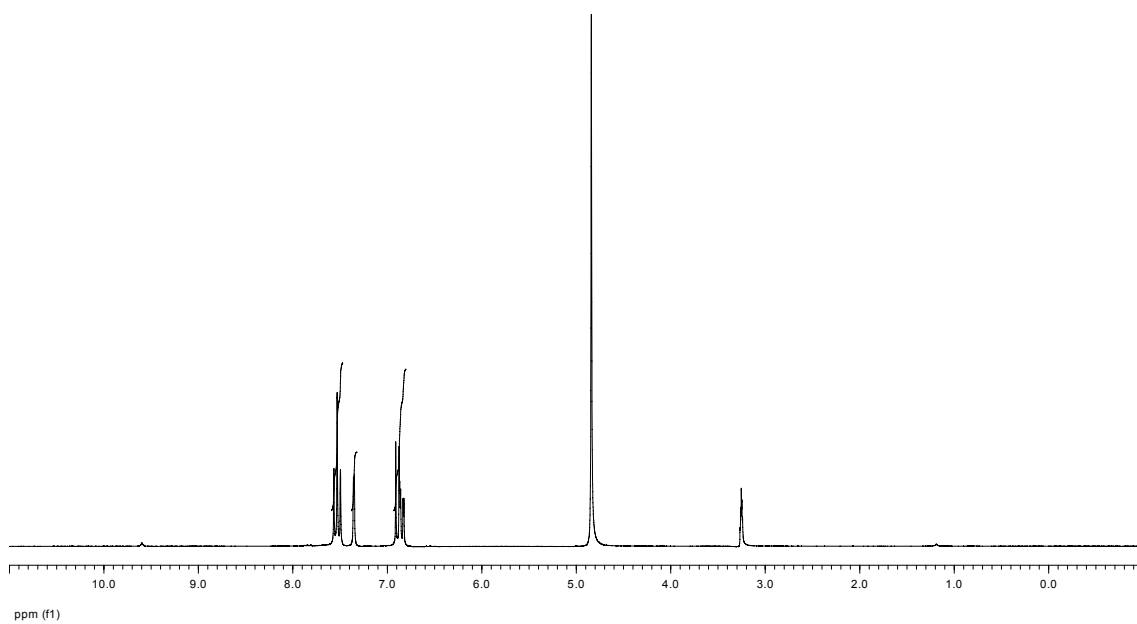
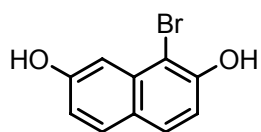


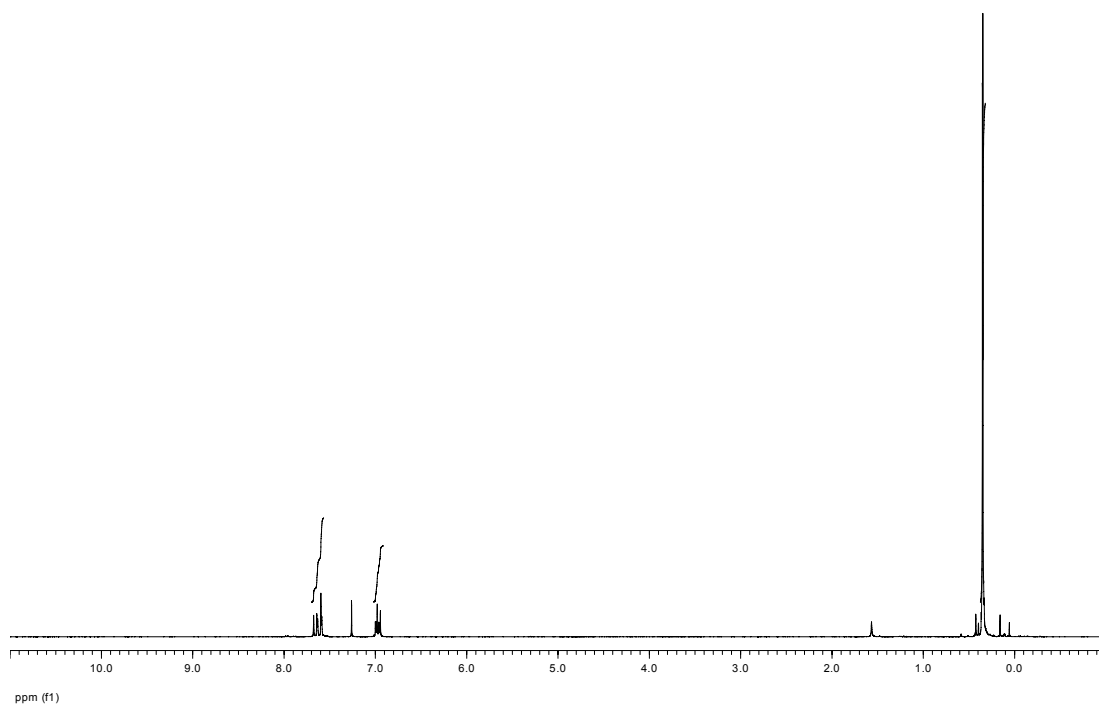
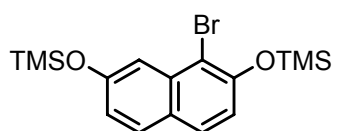


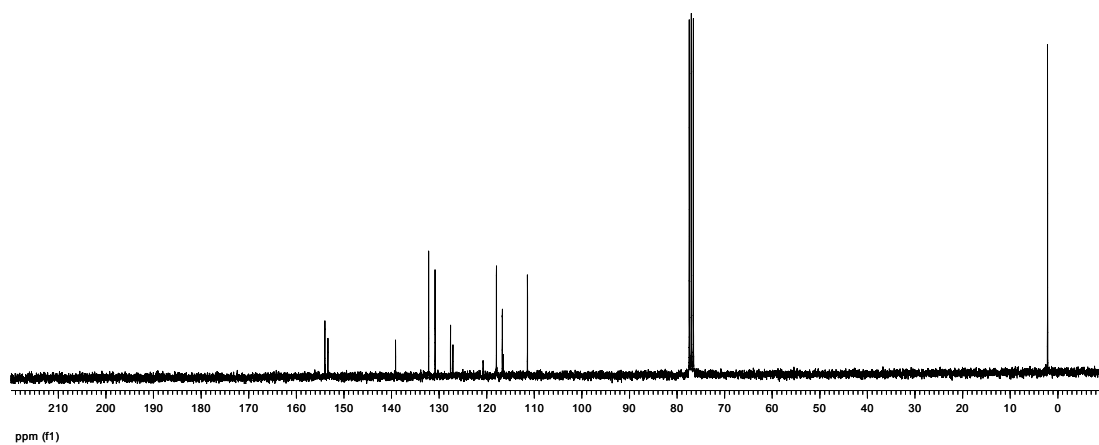
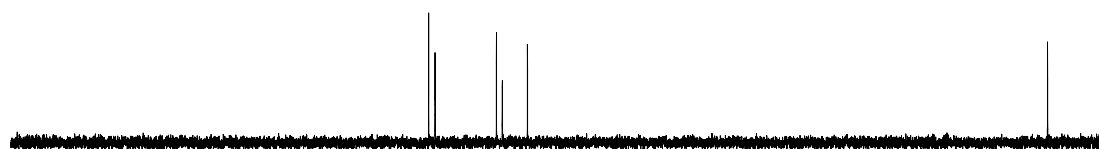
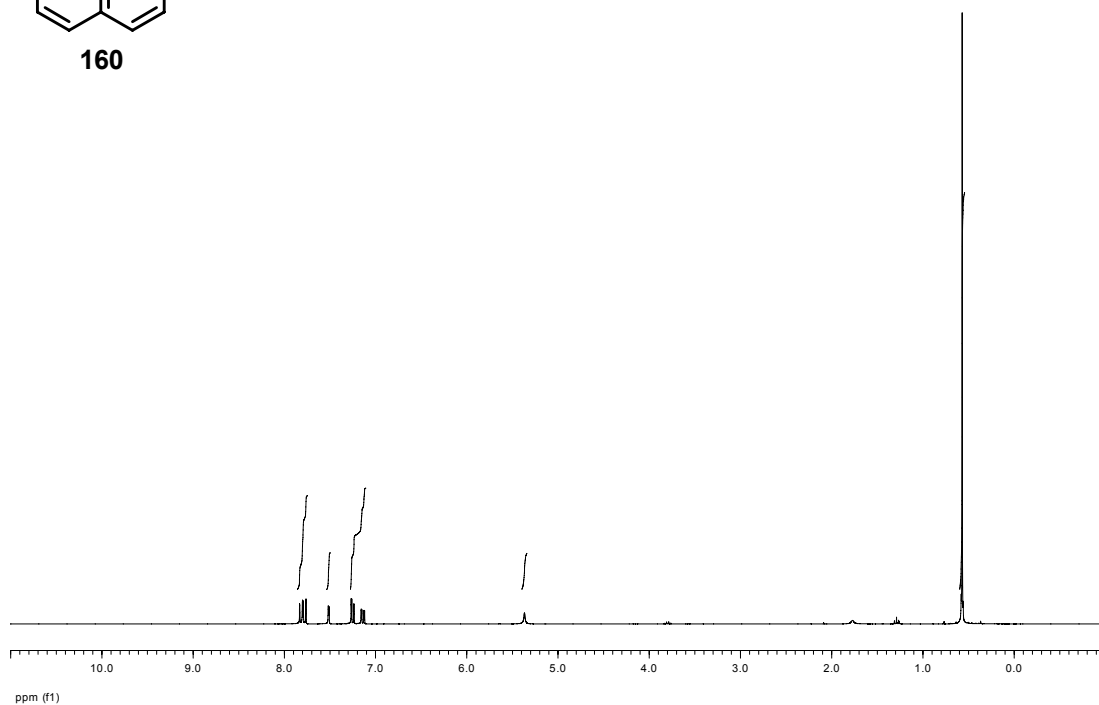
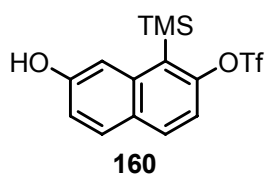
Espectro NOESY de 147

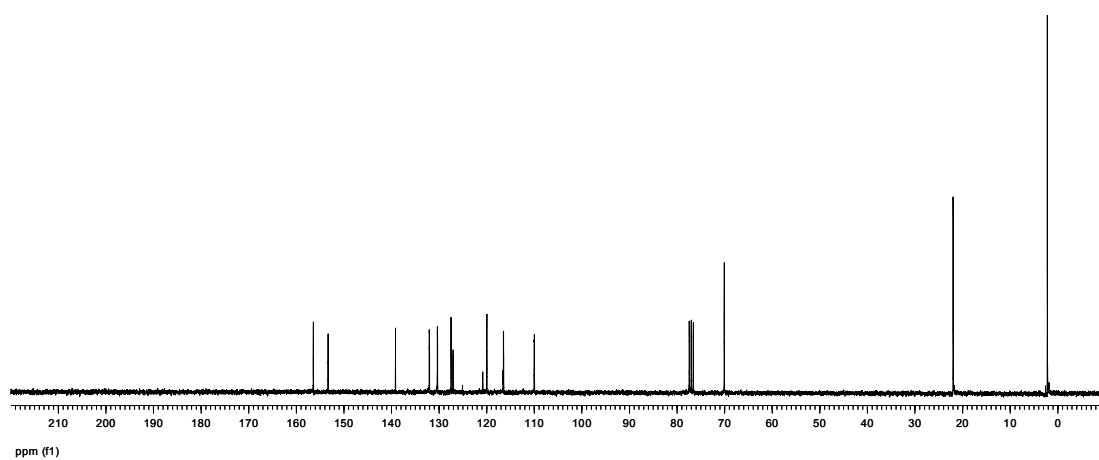
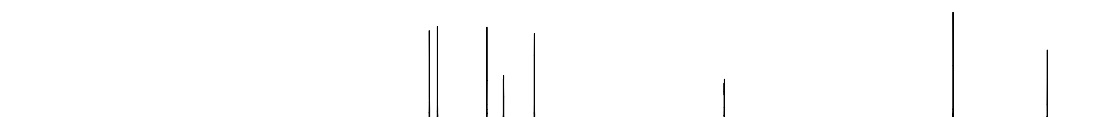
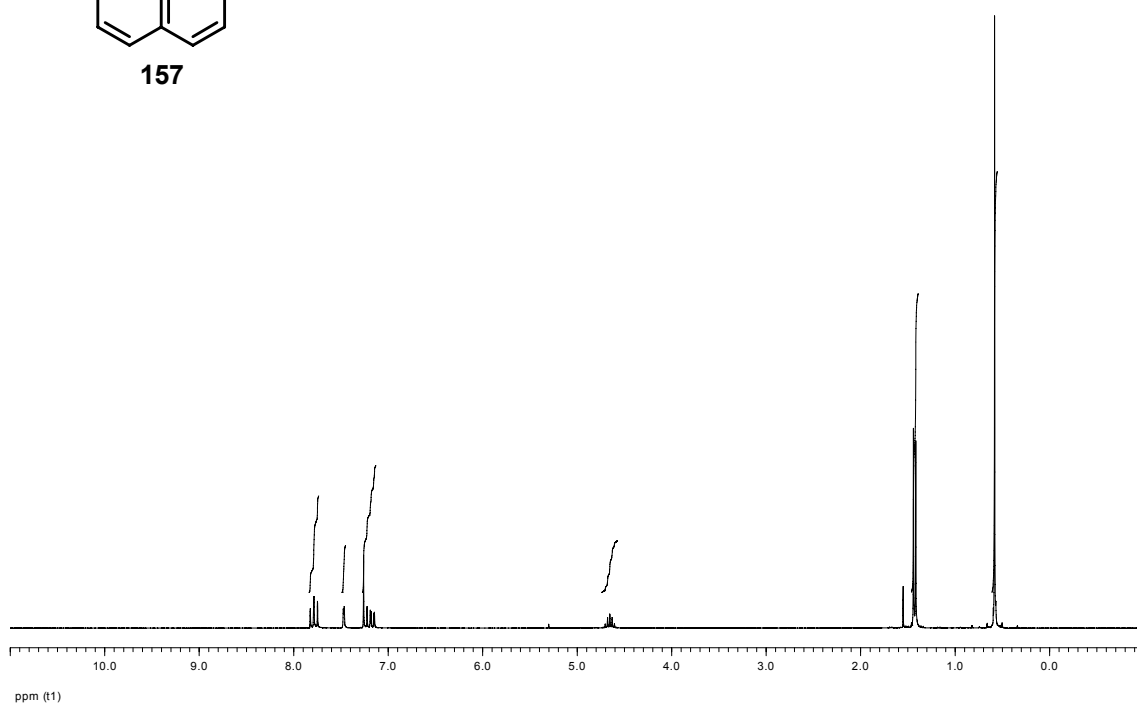
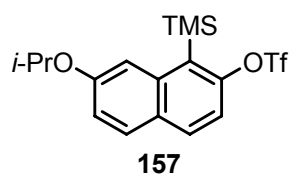


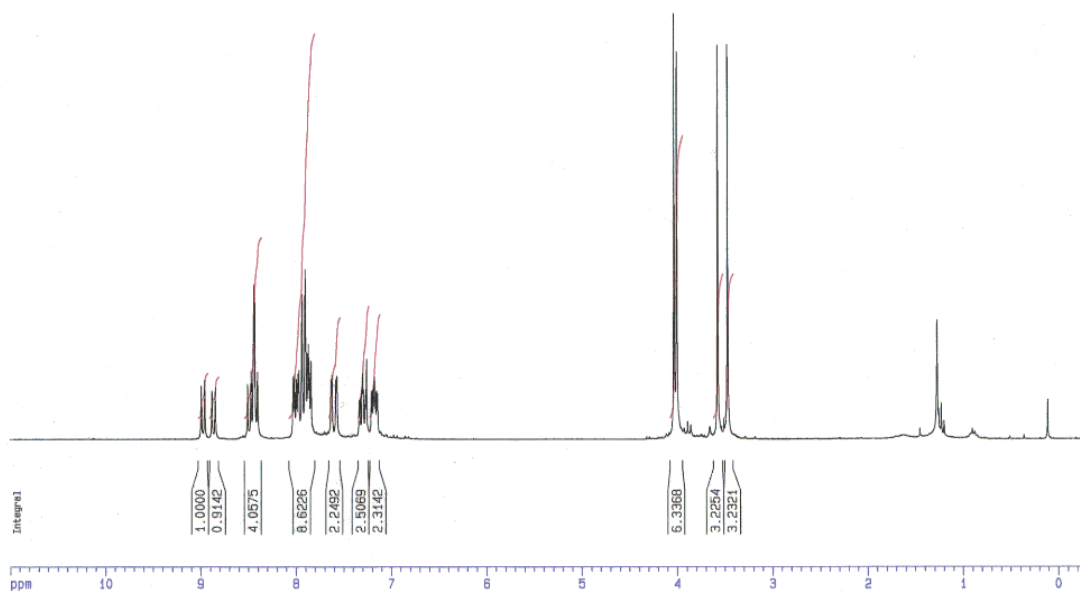
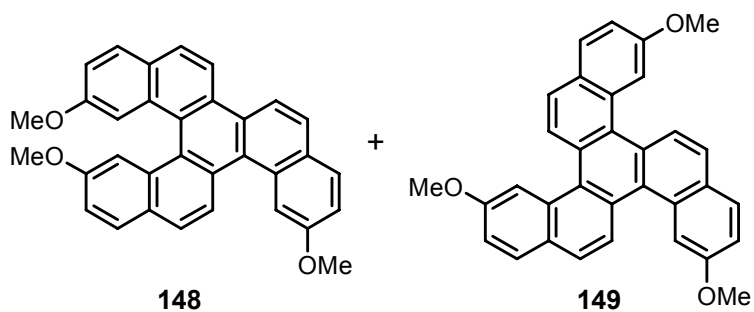


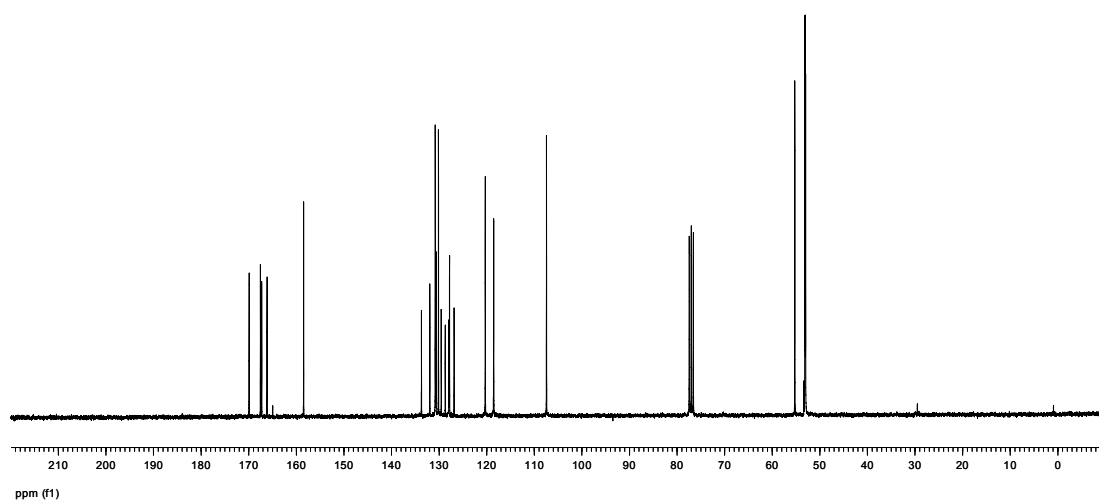
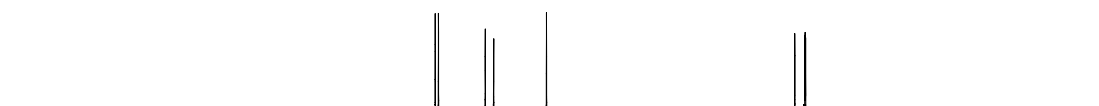
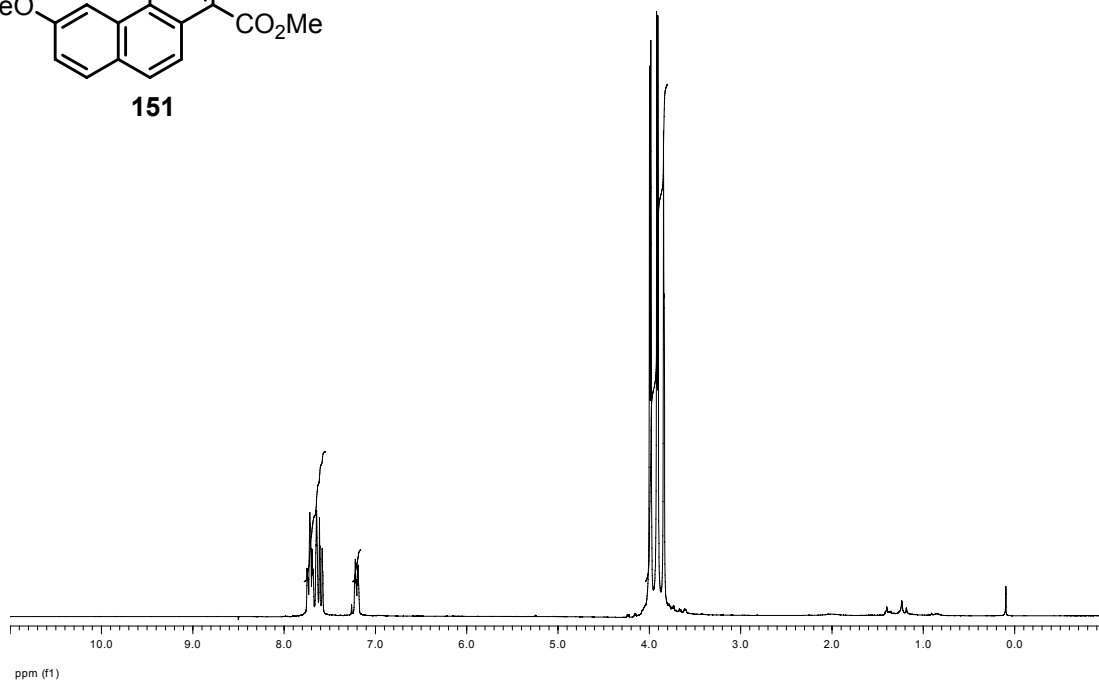
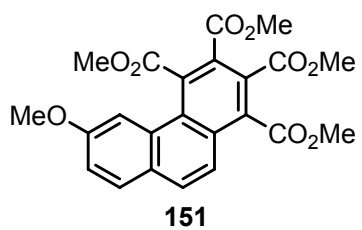


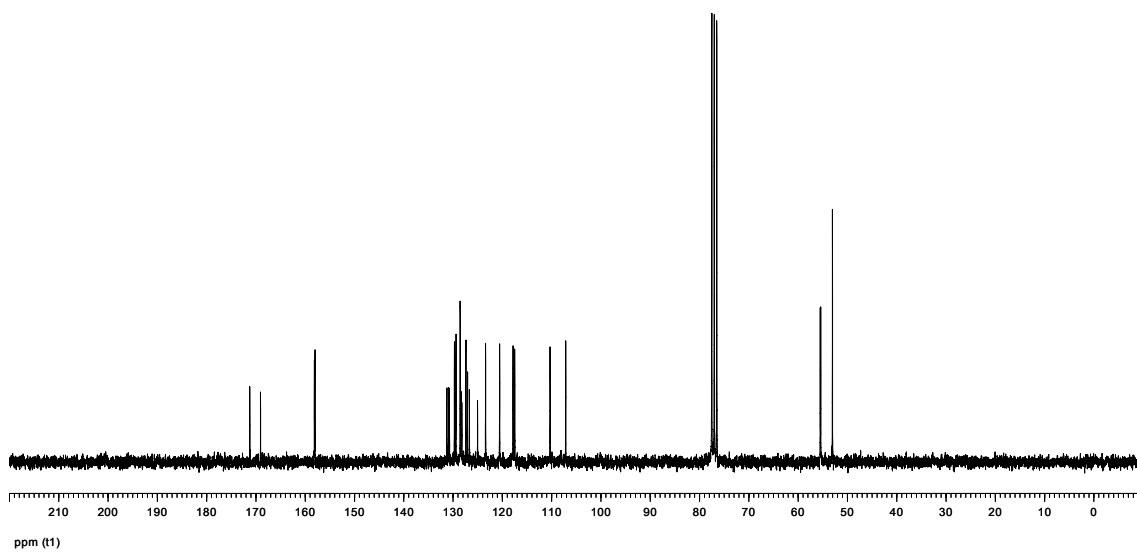
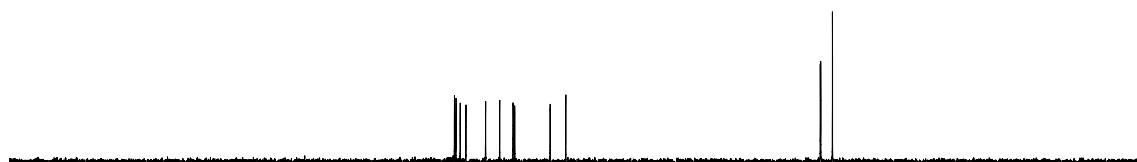
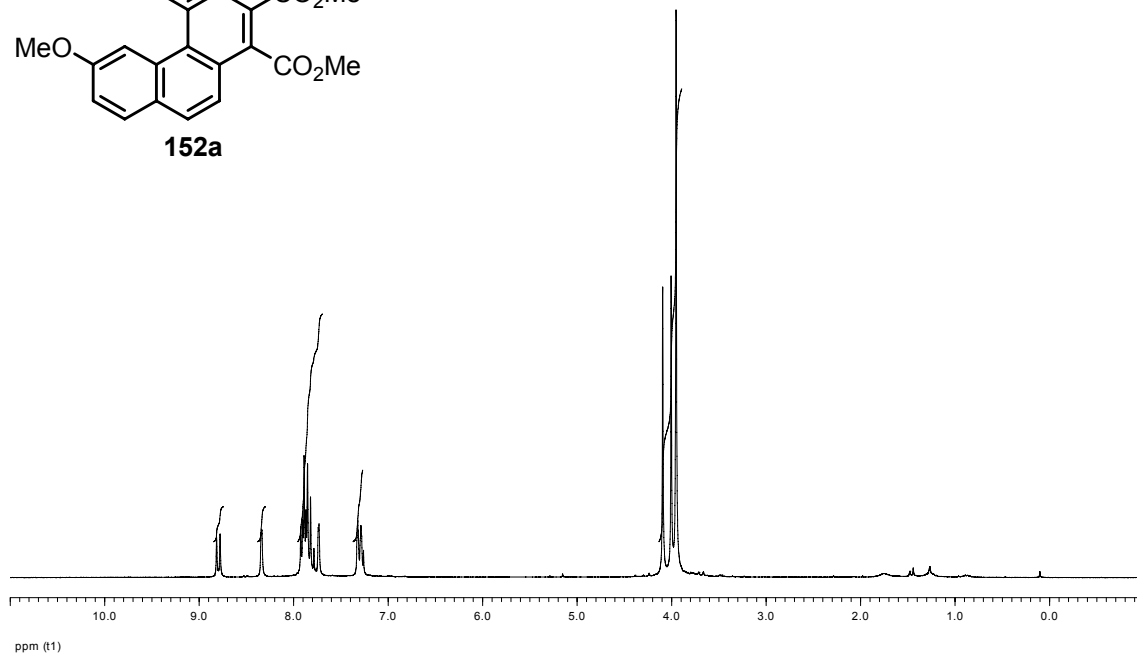
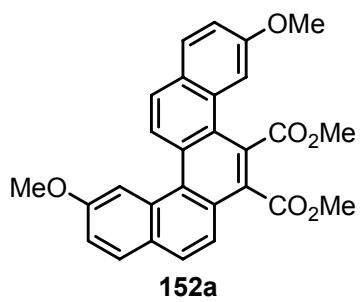


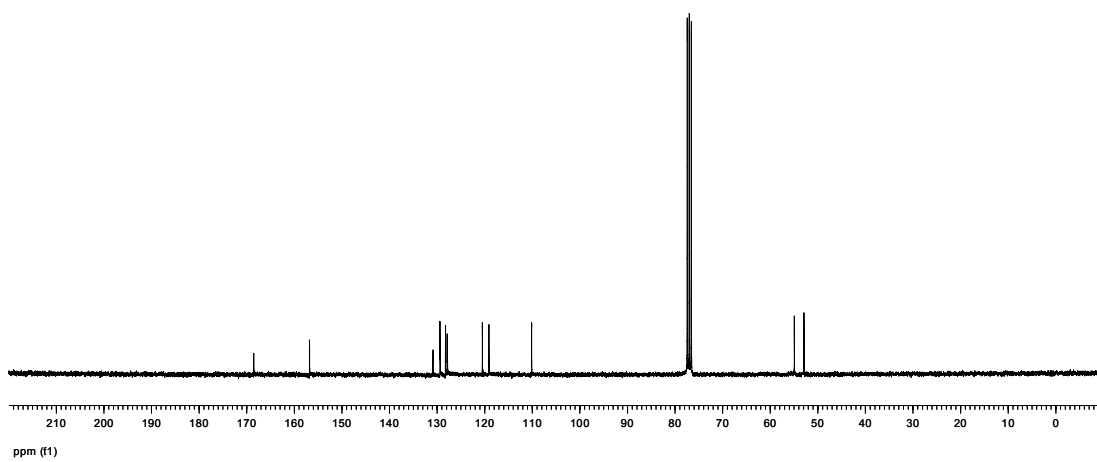
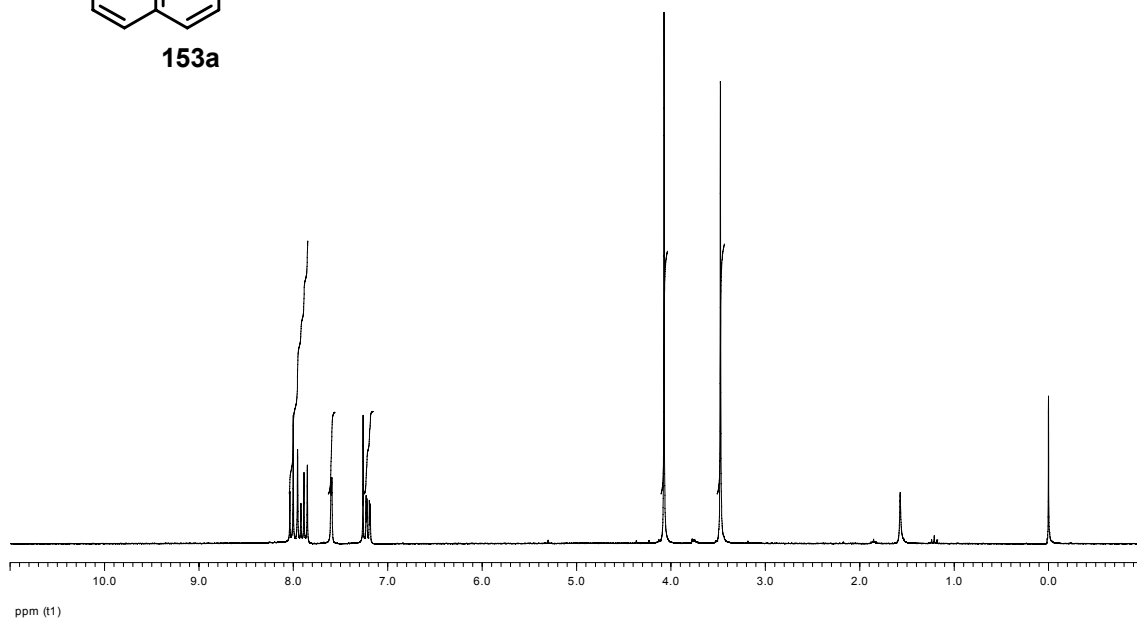
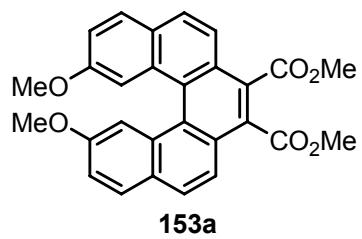


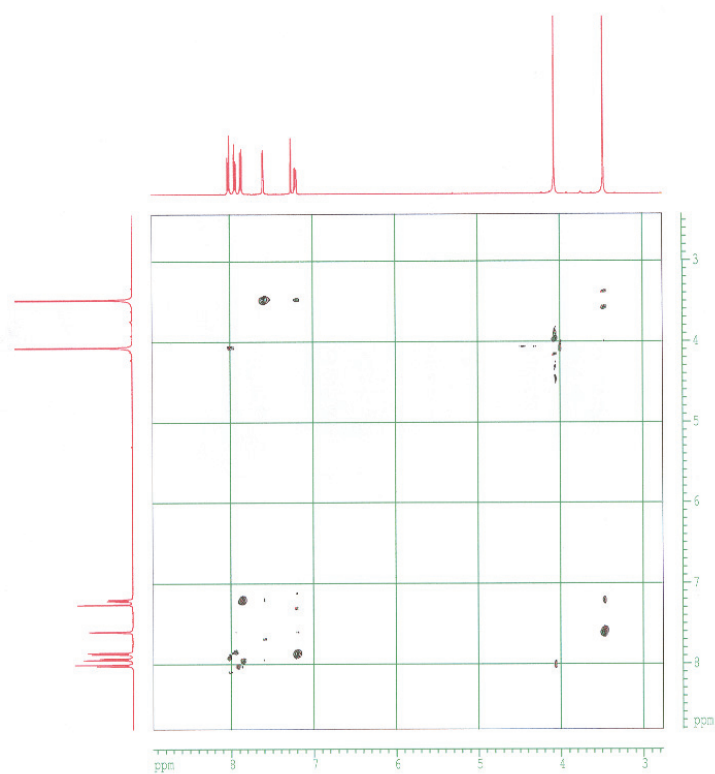




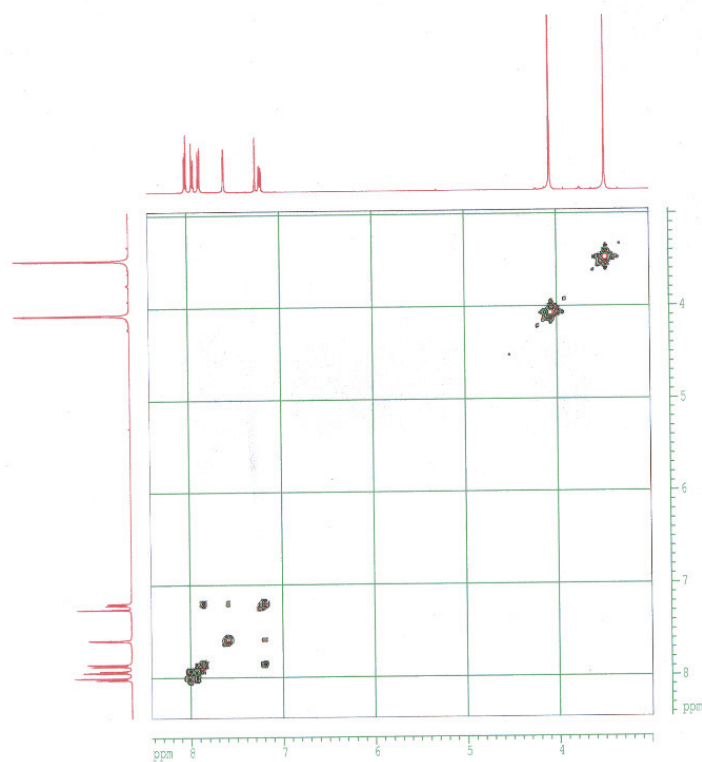




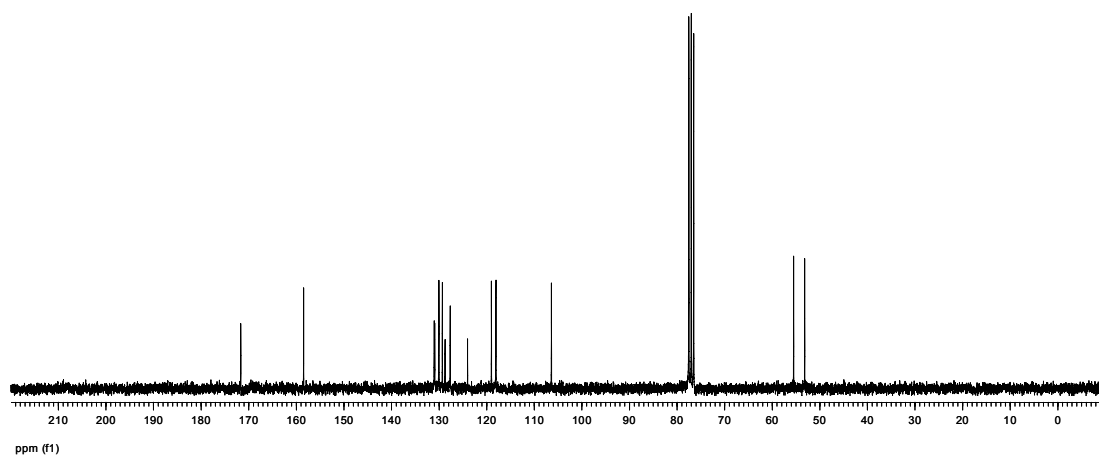
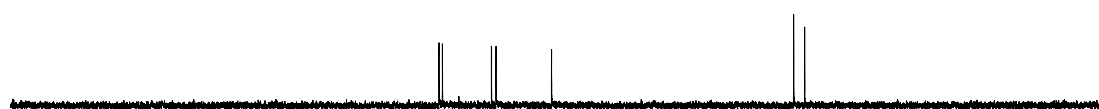
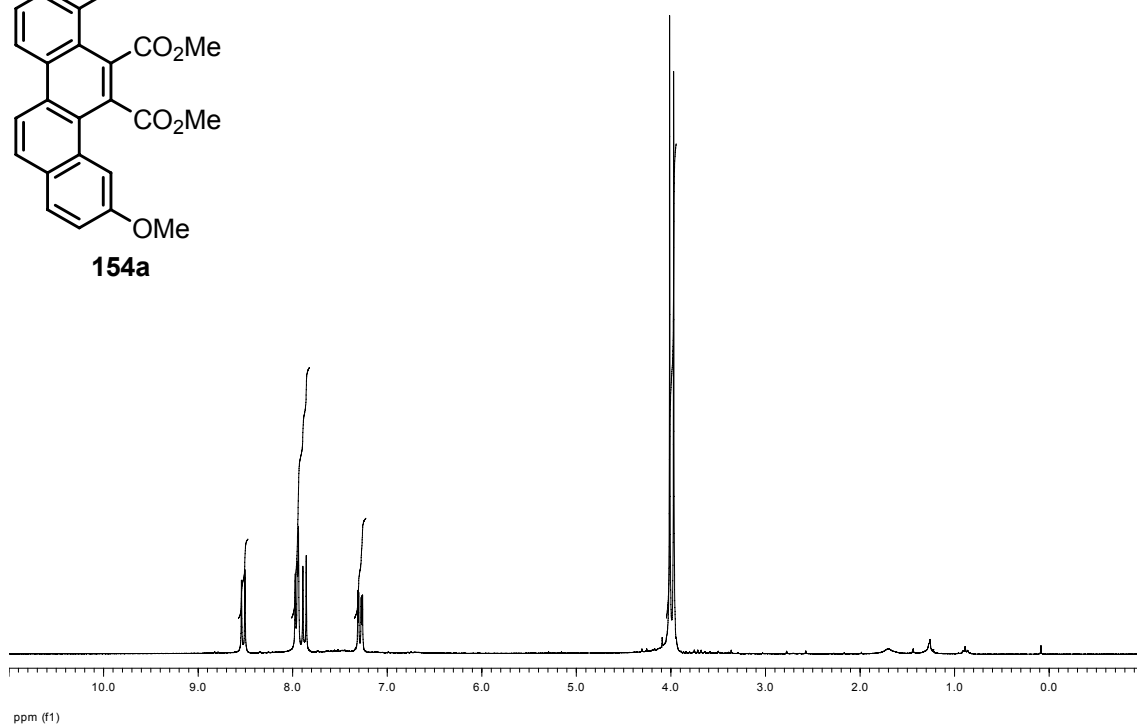
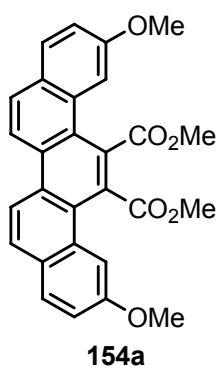


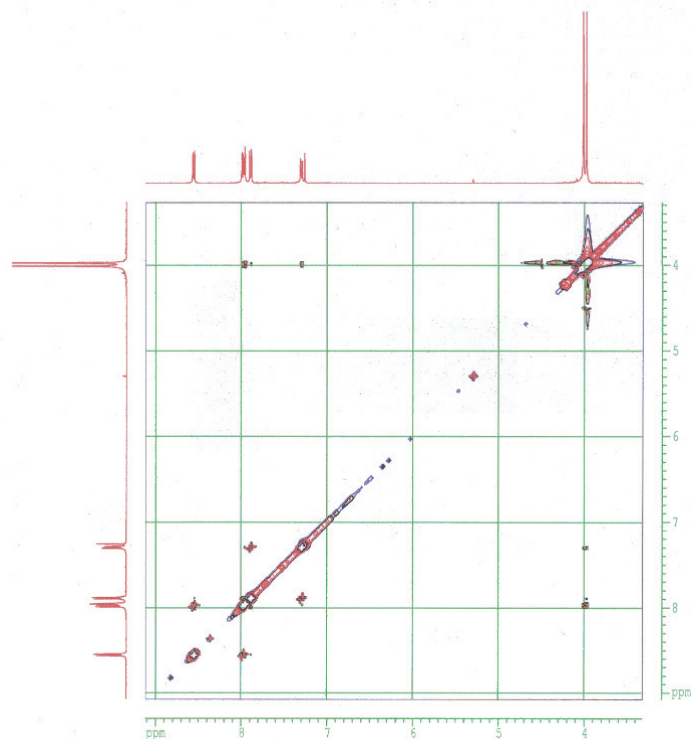


Espectro NOESY de **153a**

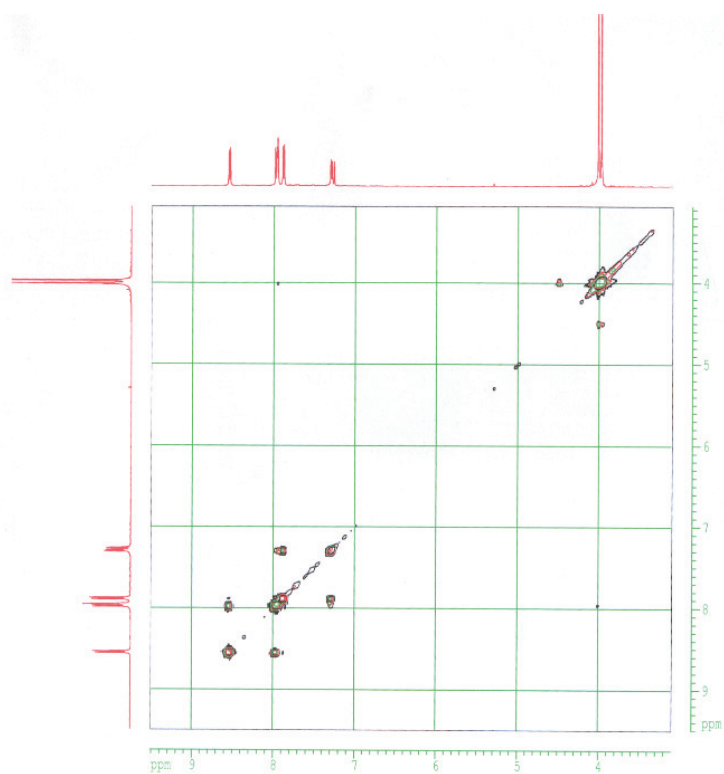


Espectro COSY de **153a**

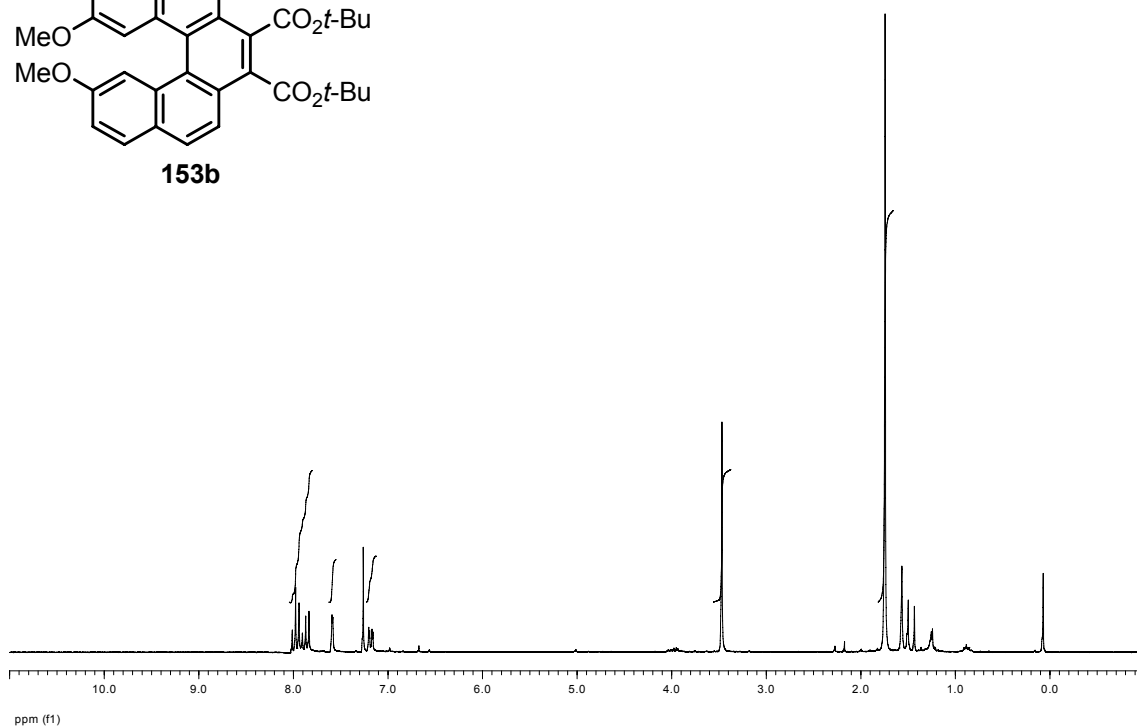
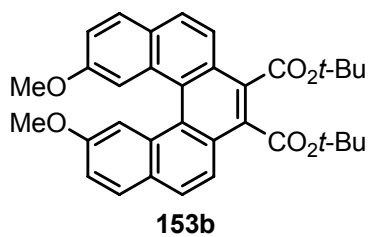
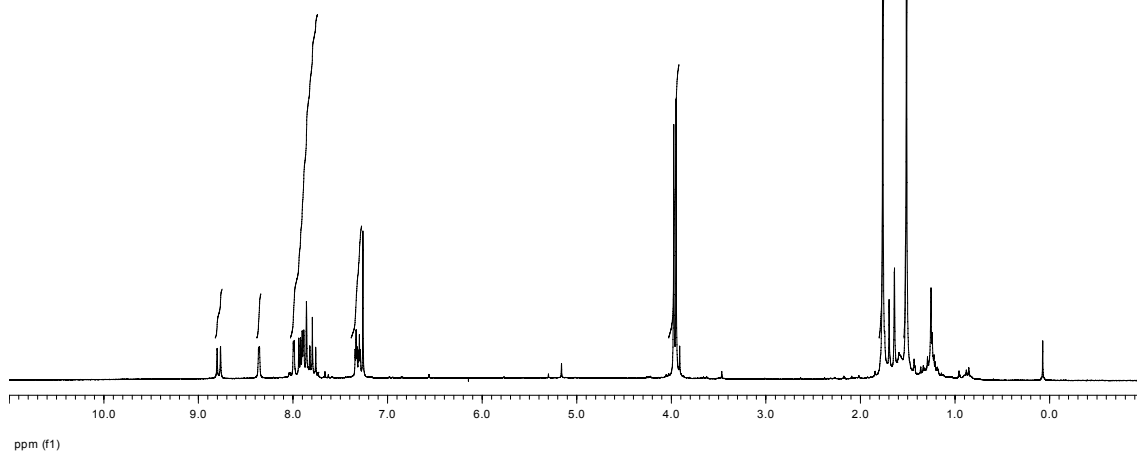
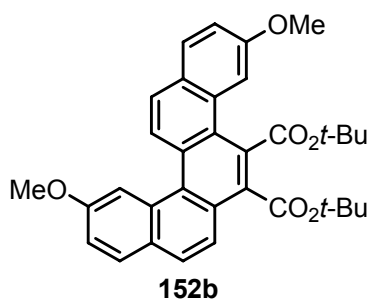


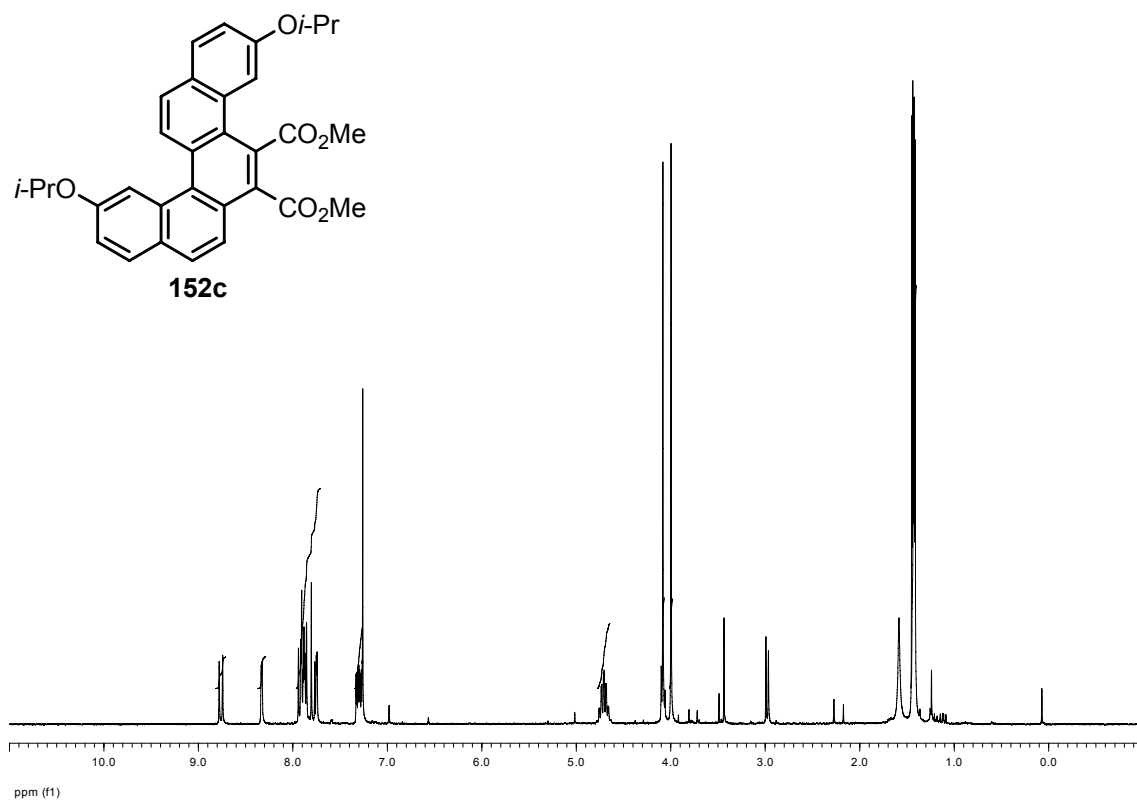
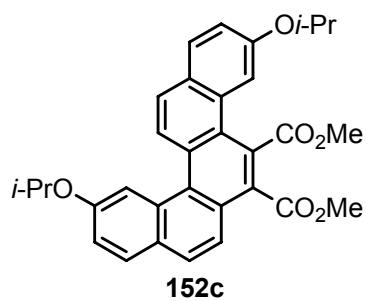
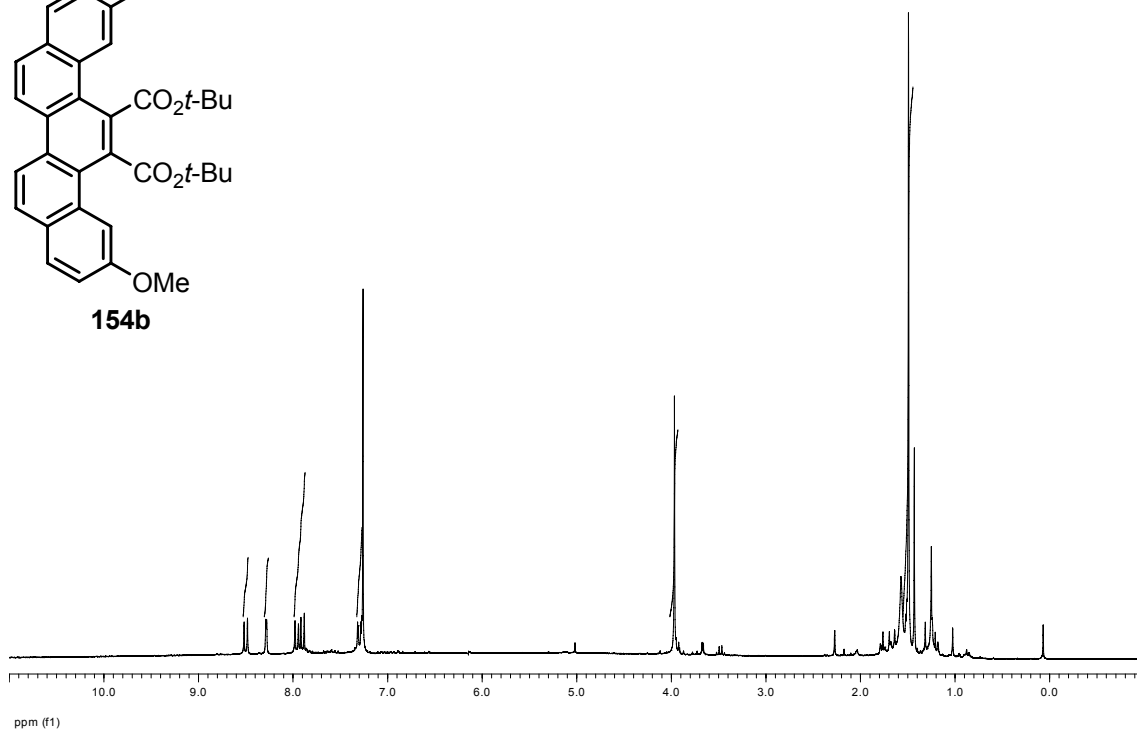
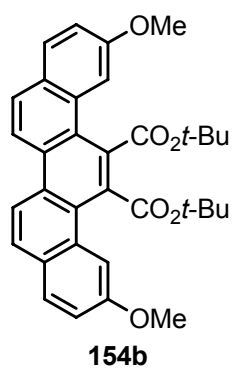


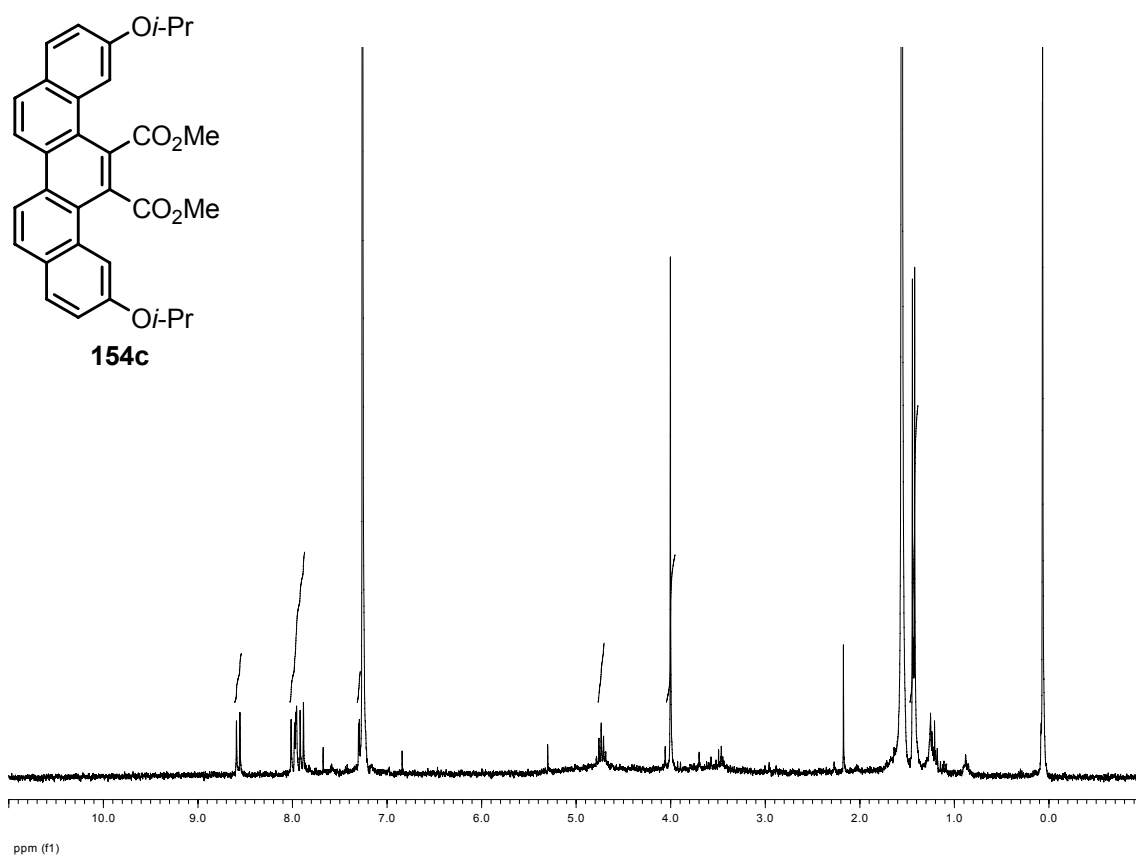
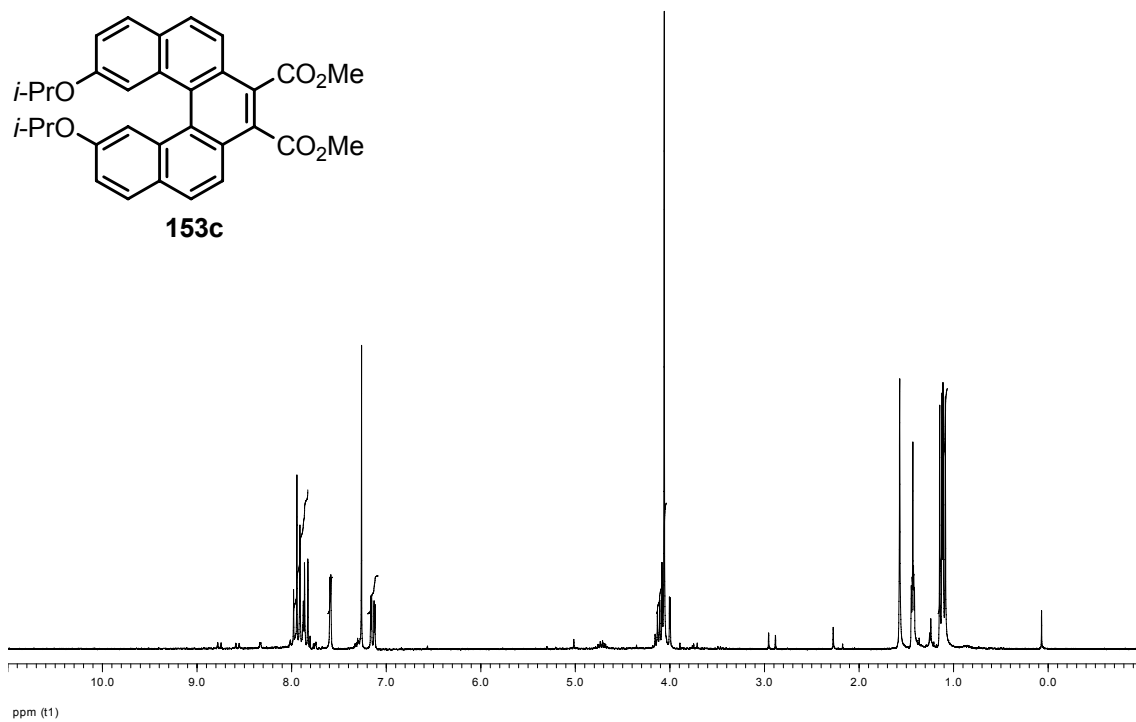
Espectro NOESY de **154a**

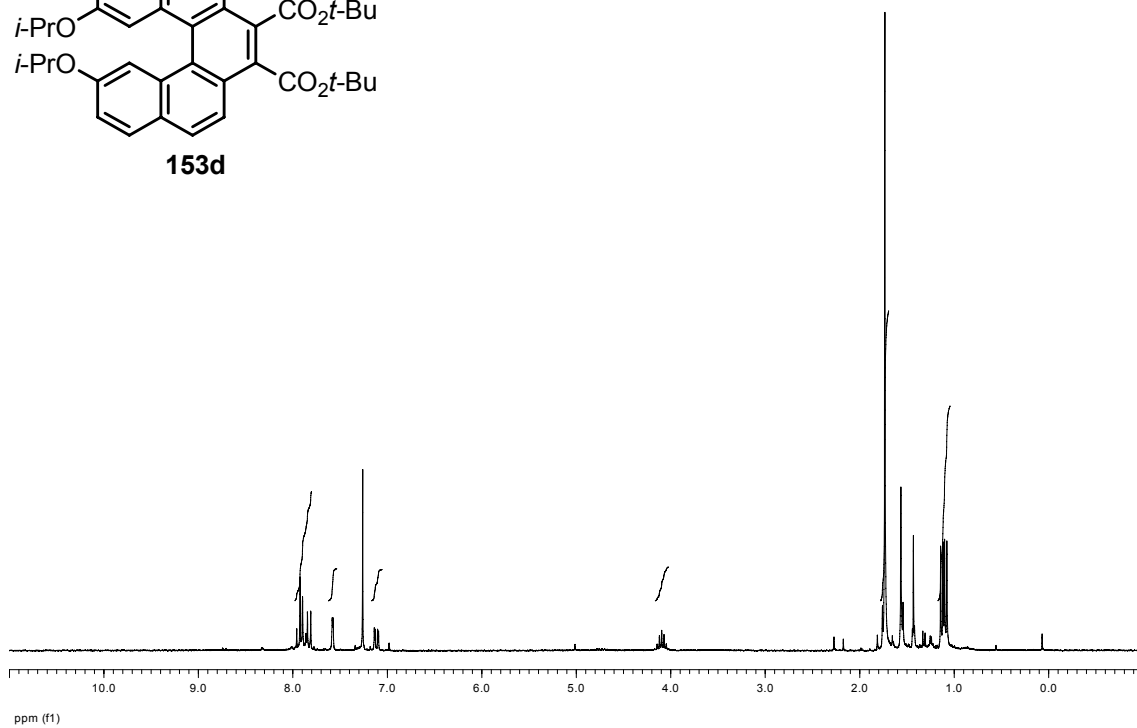
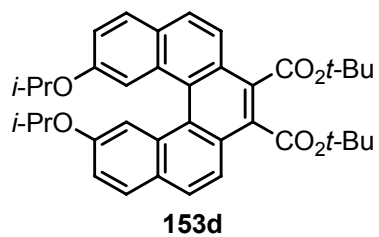
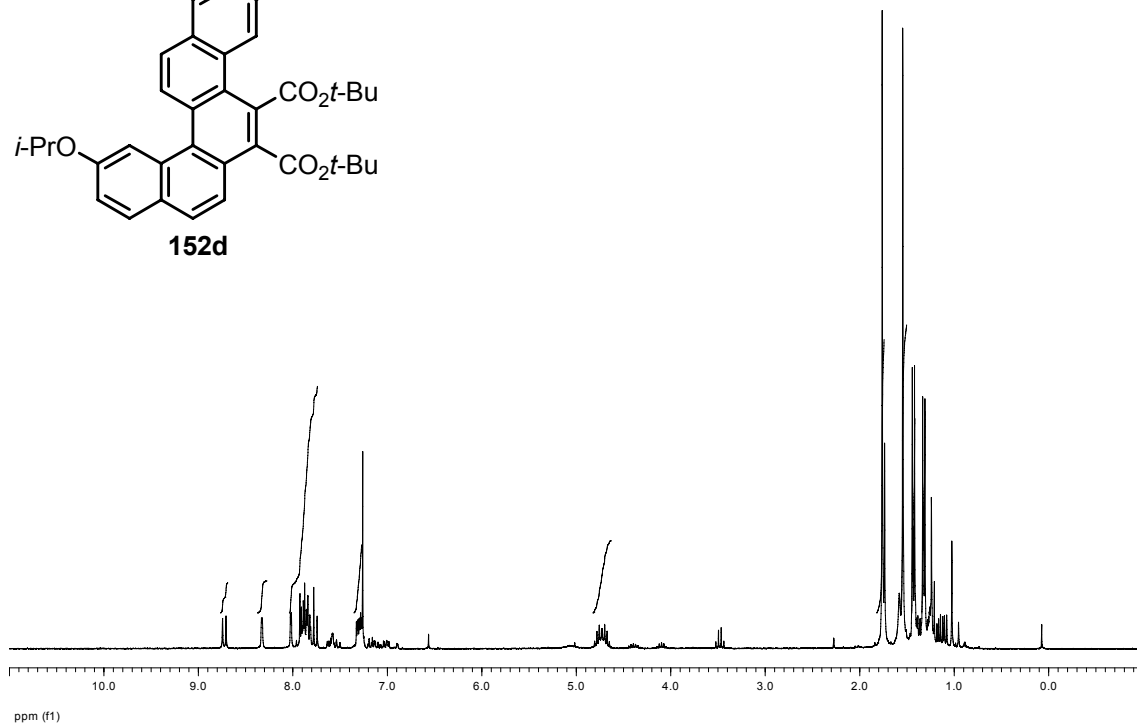
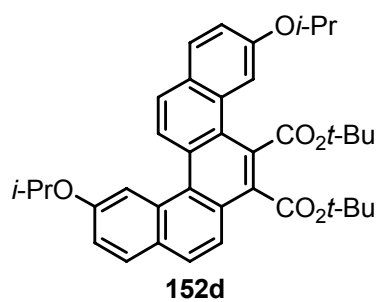


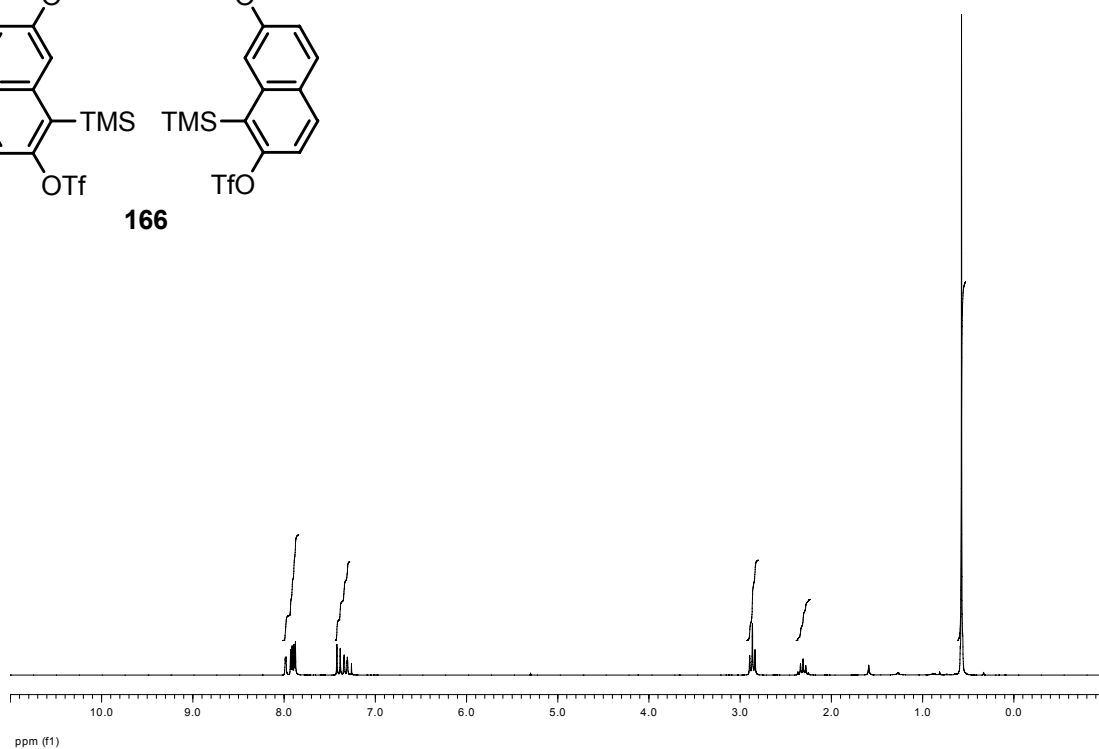
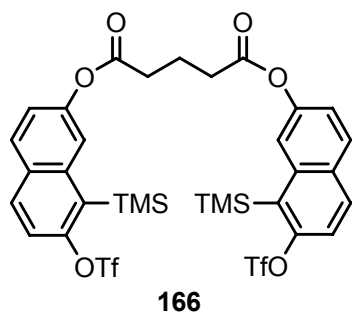
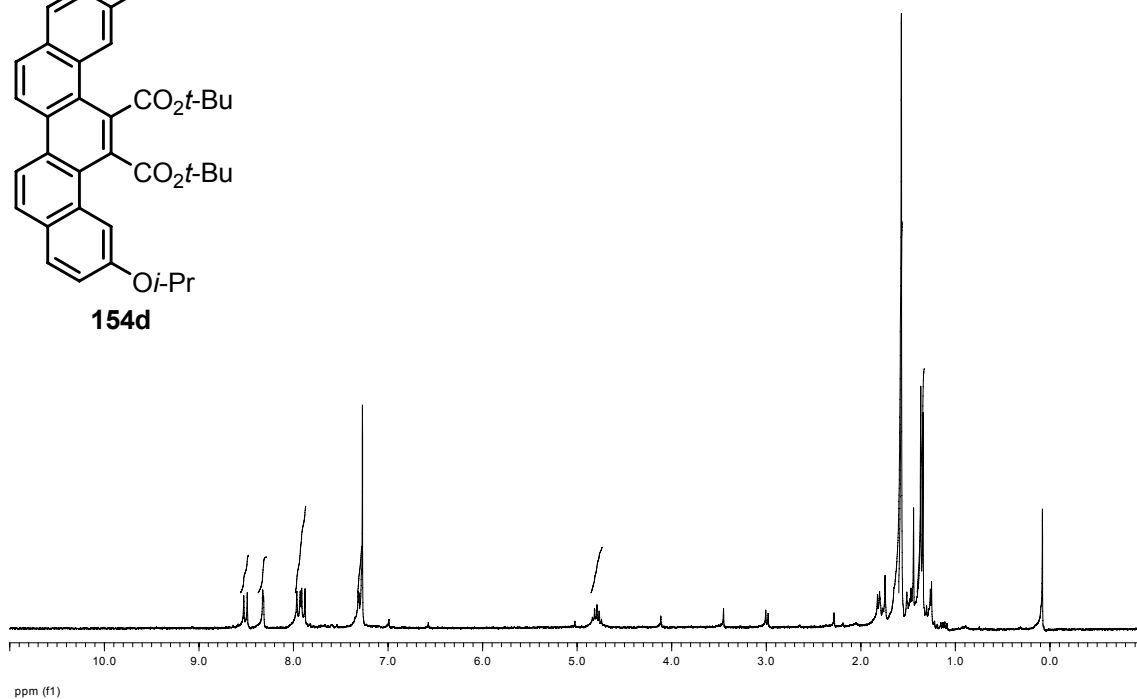
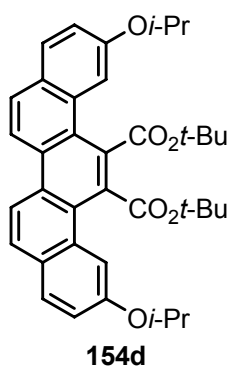
Espectro COSY de **154a**

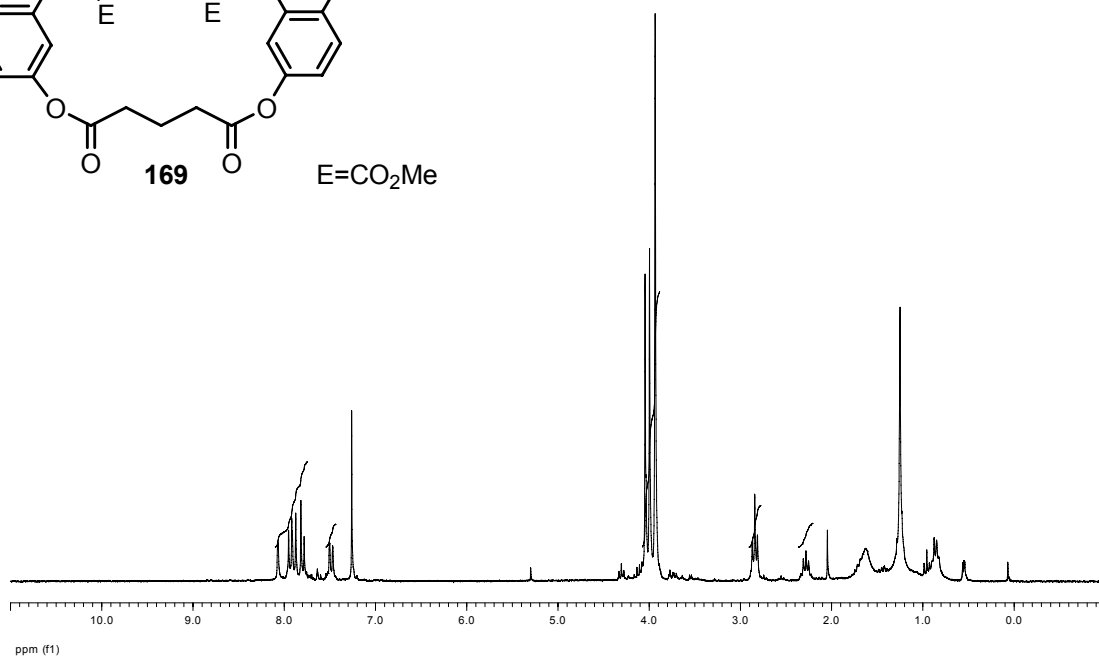
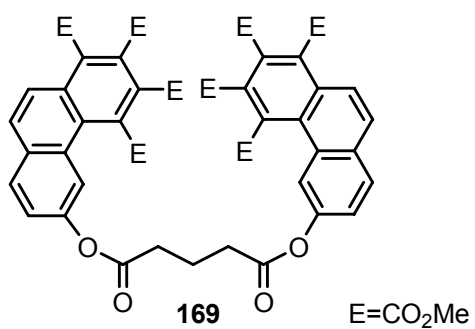
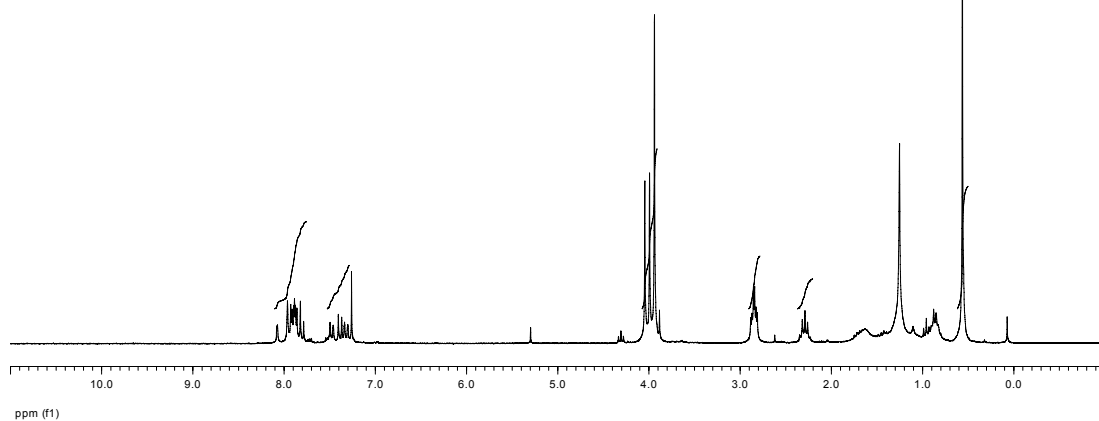
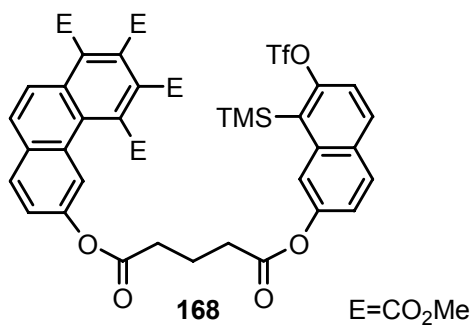


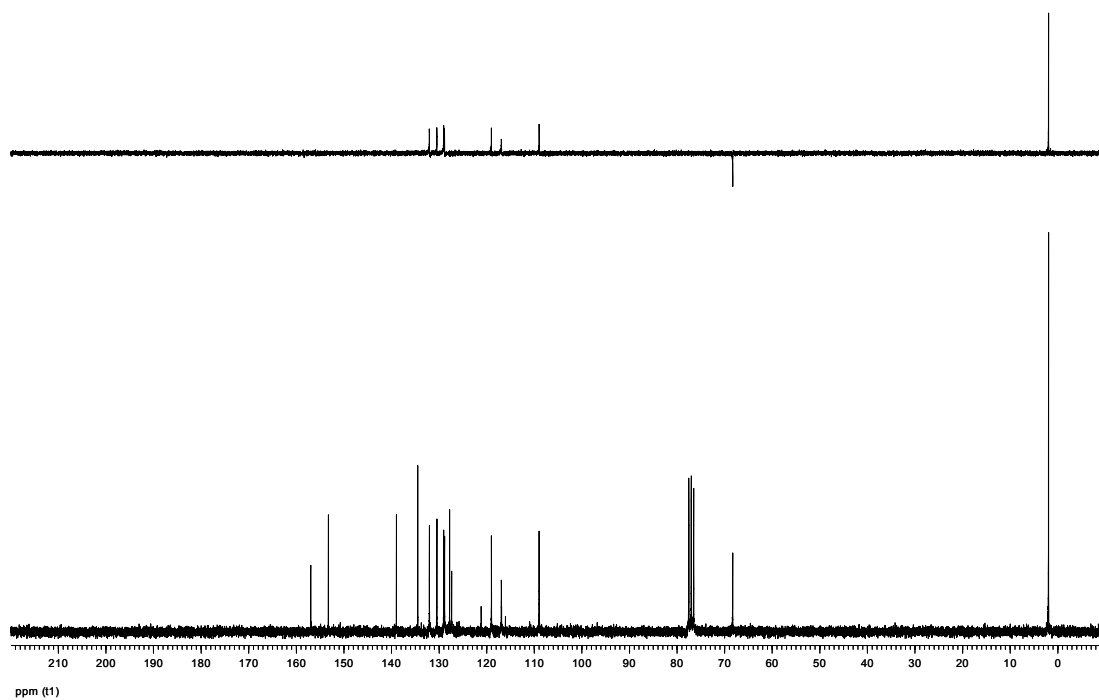
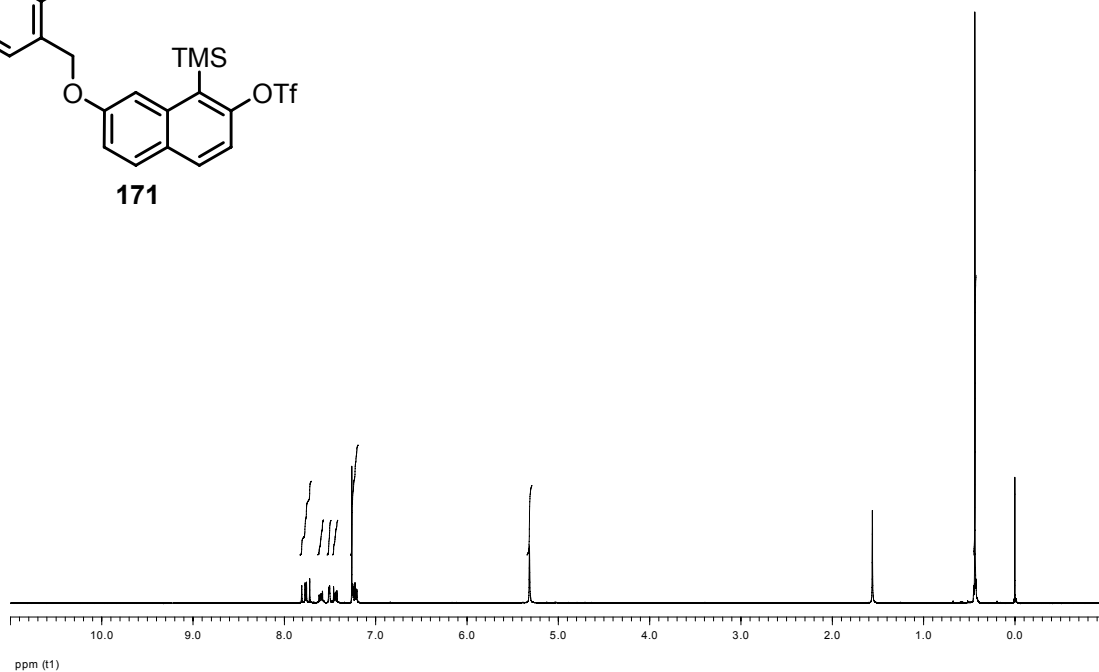
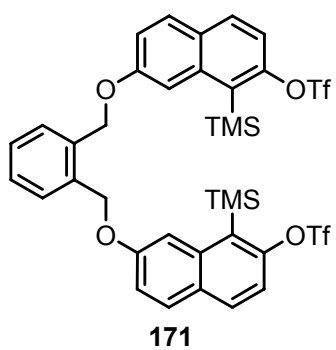


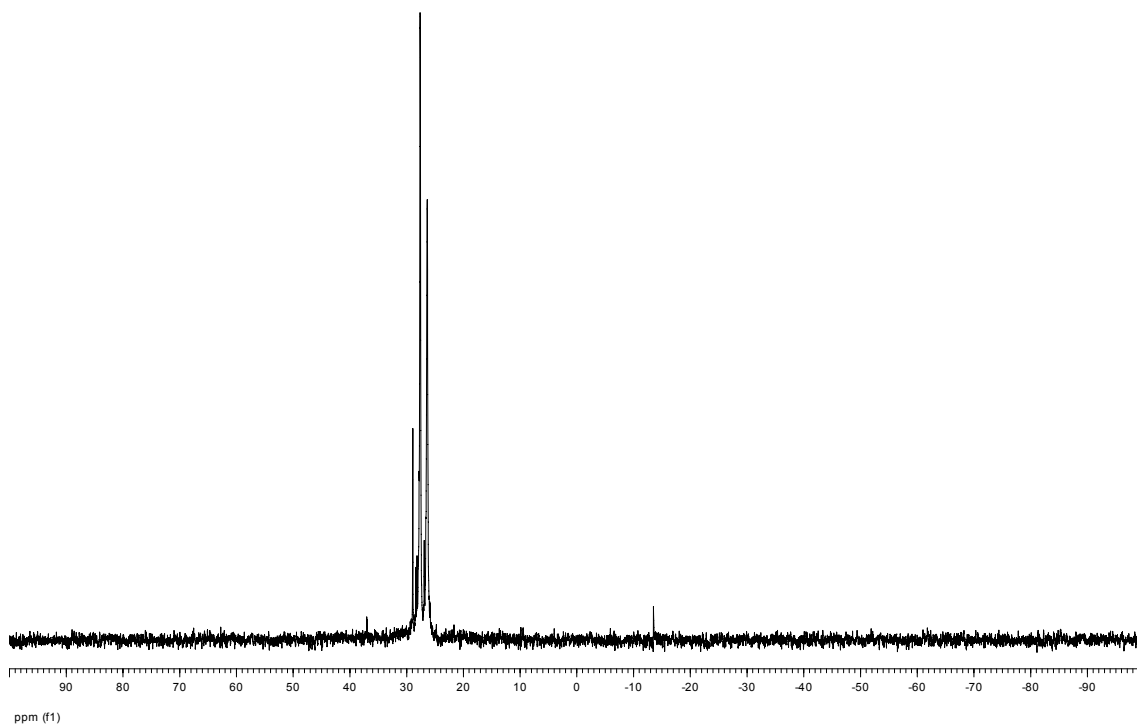
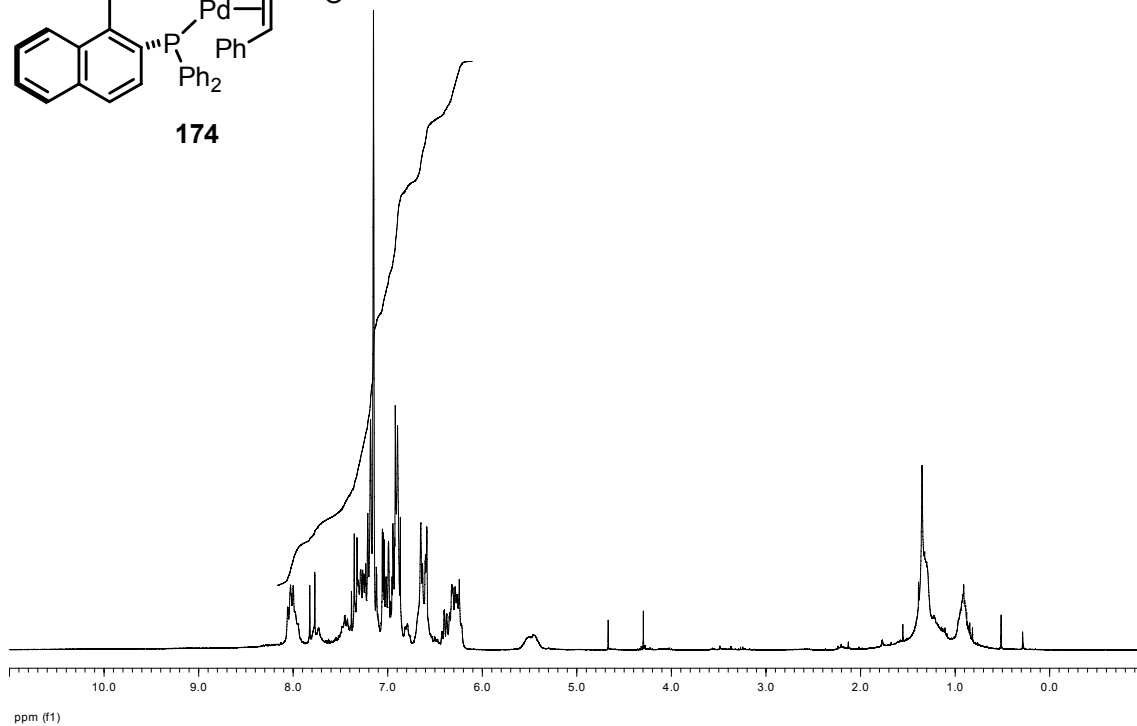
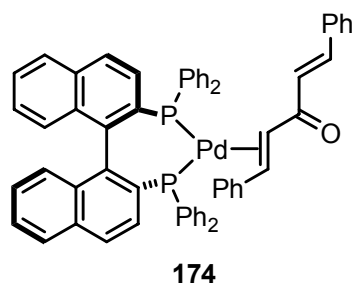


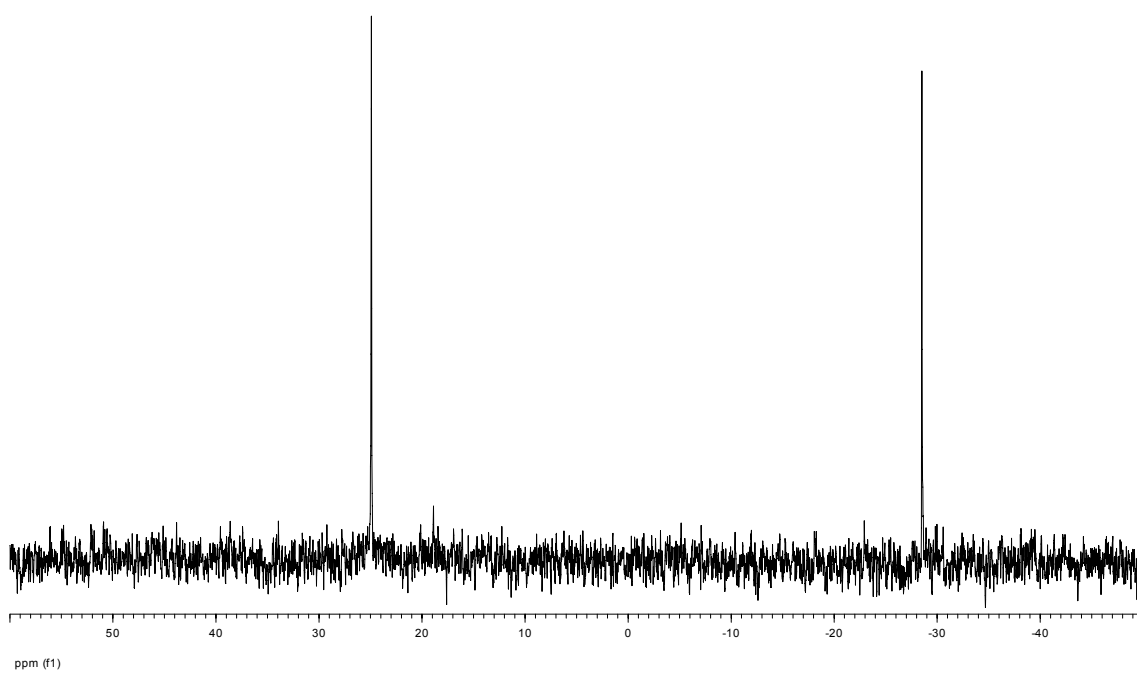
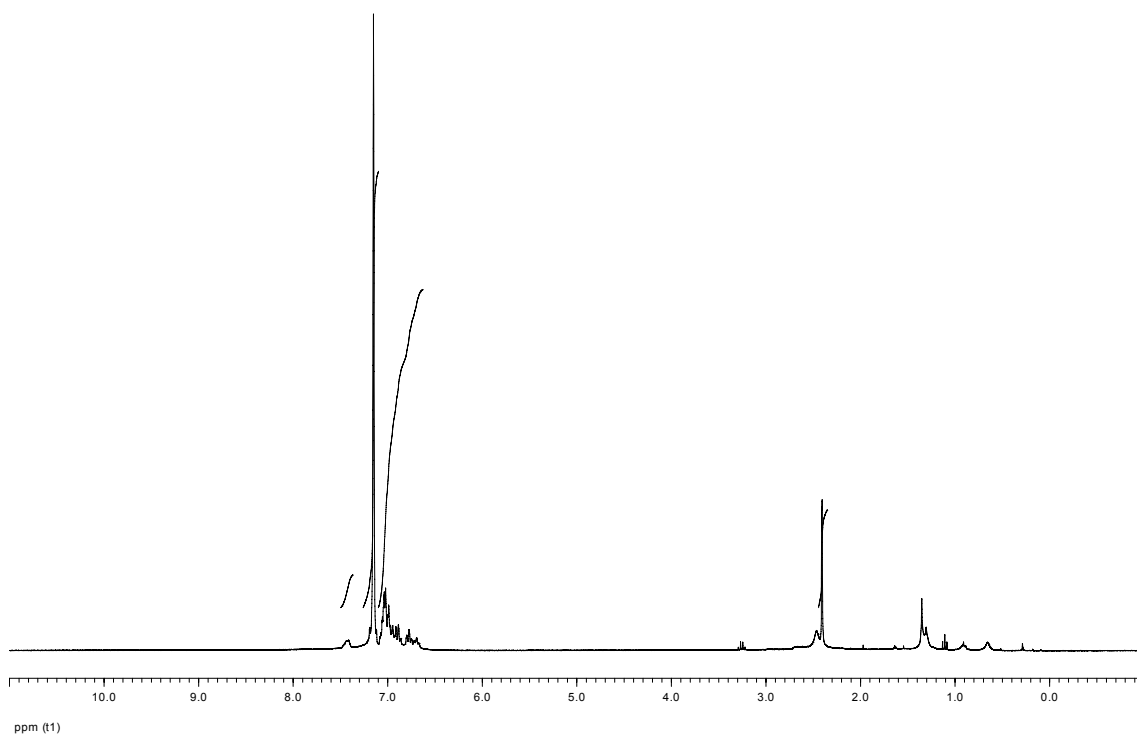
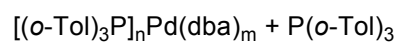


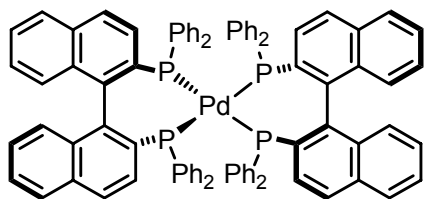




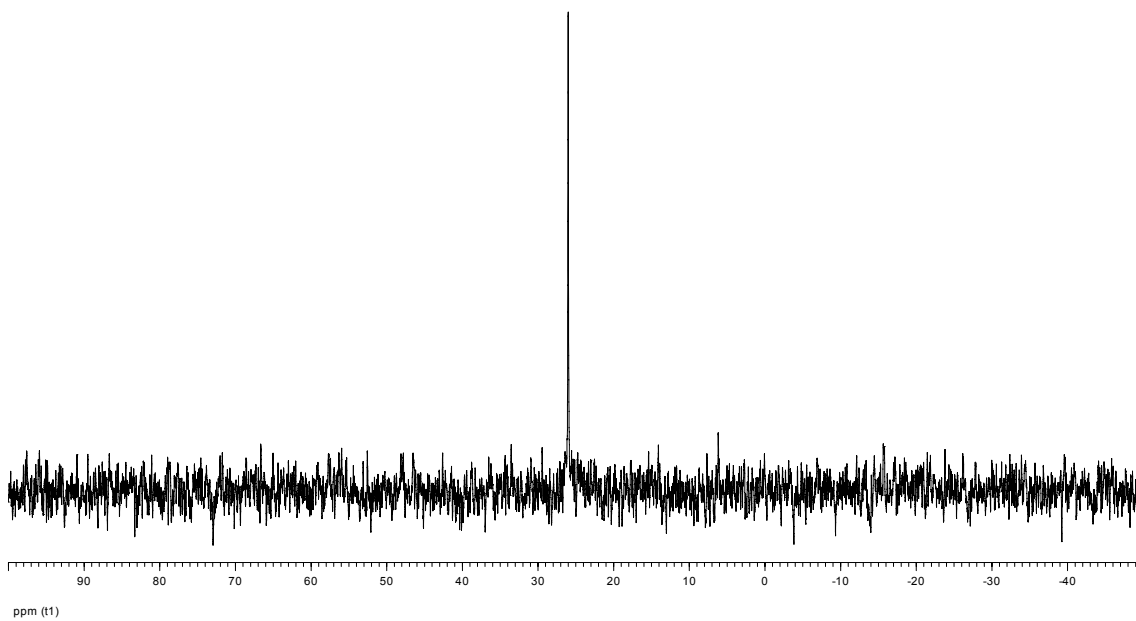
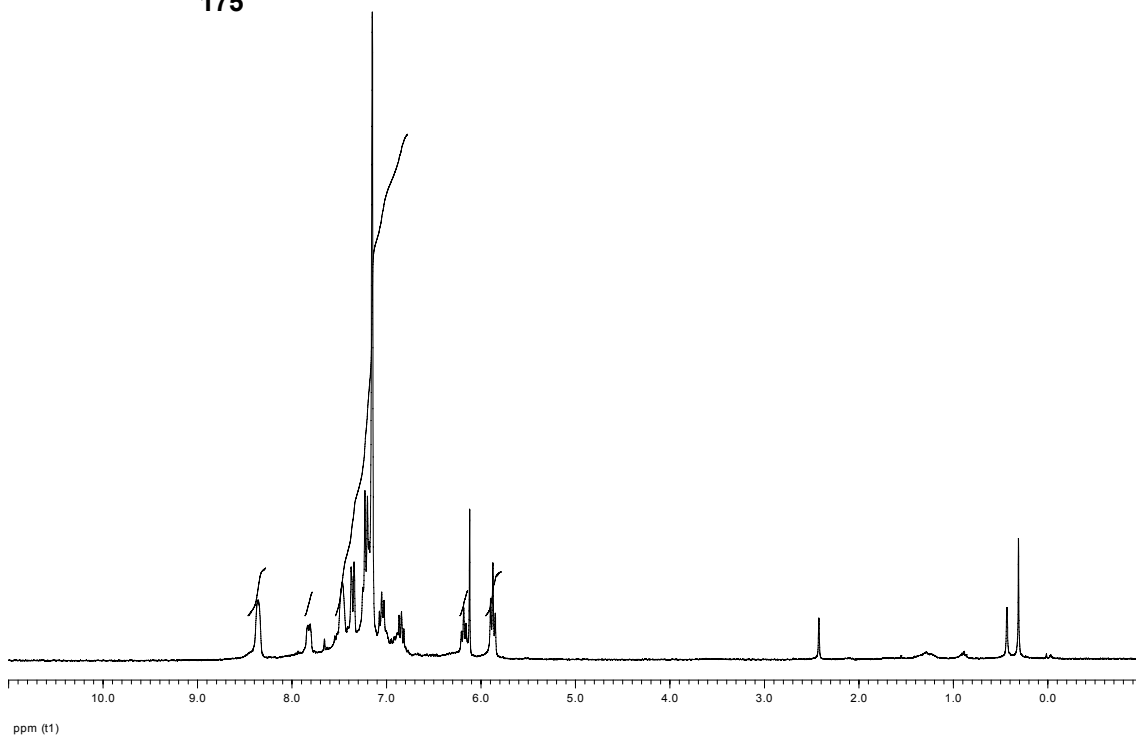


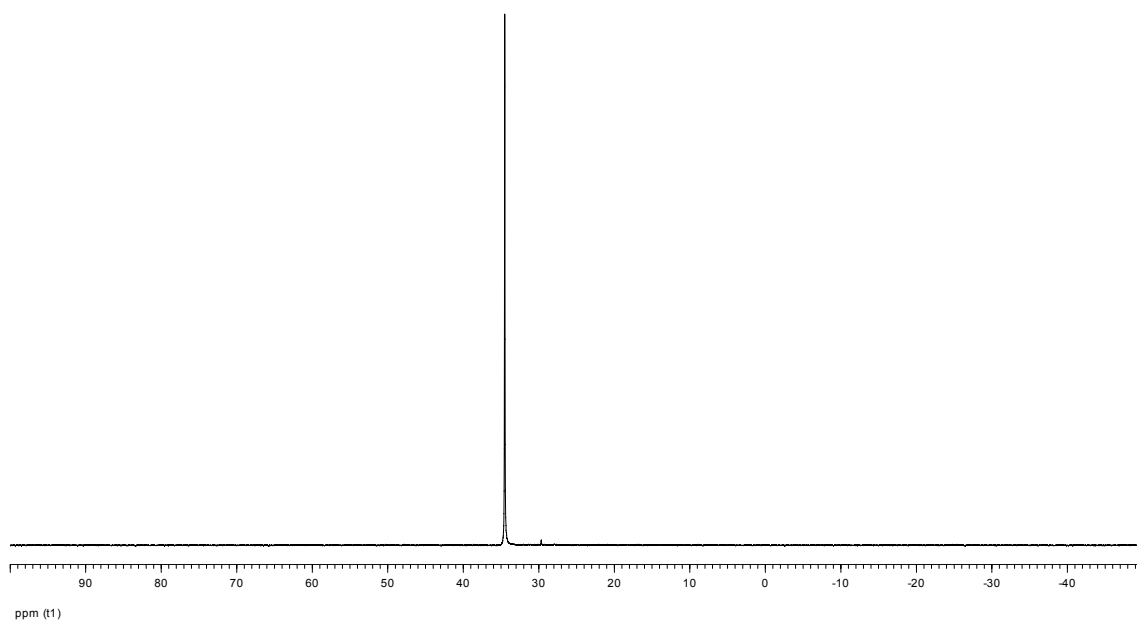
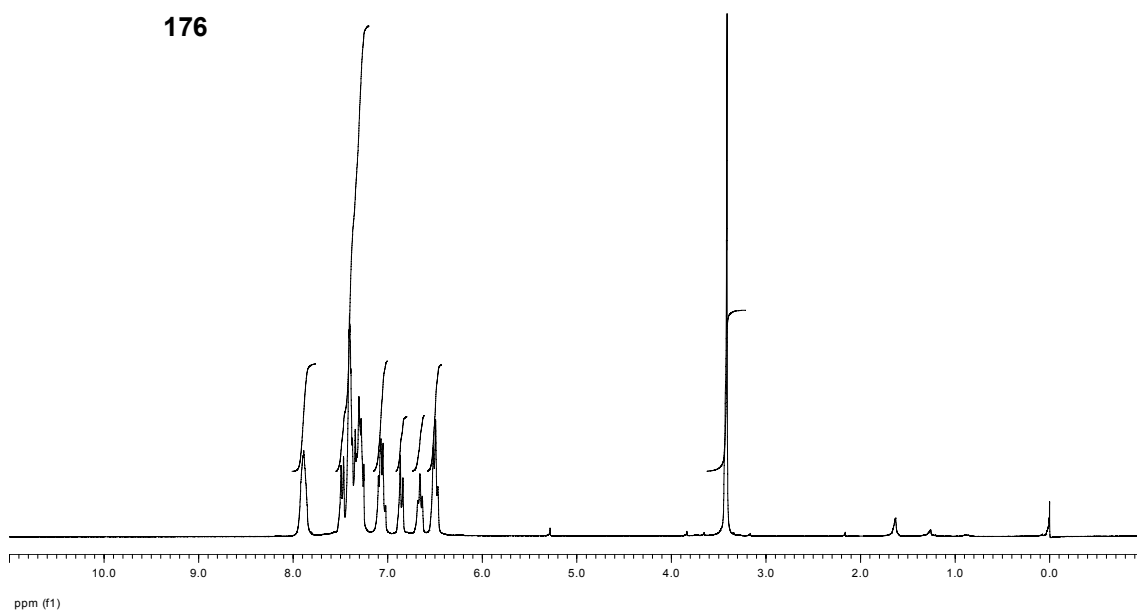
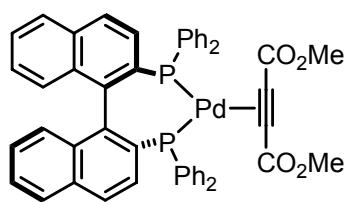


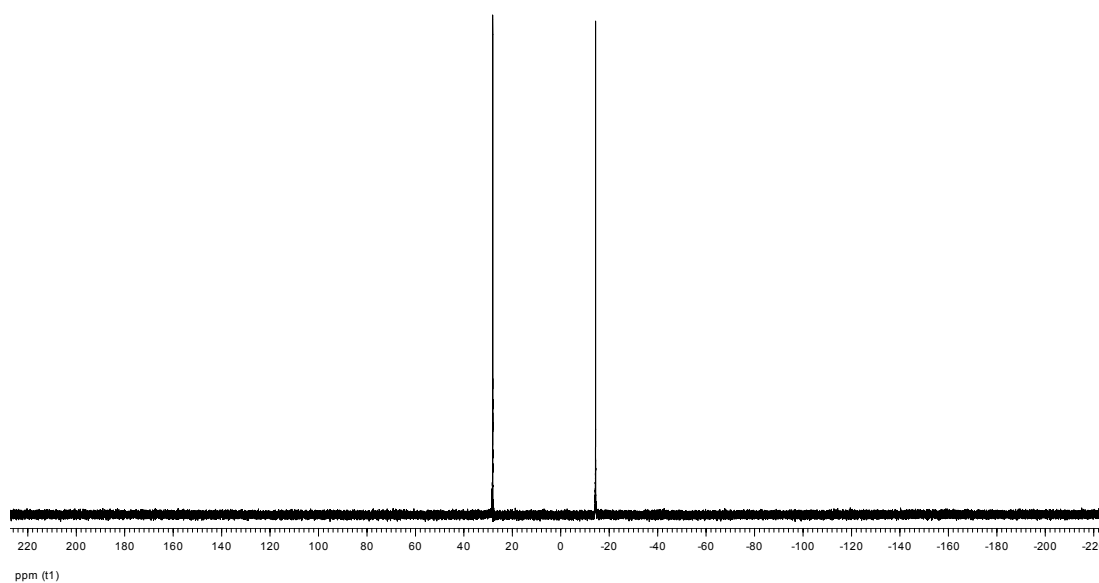
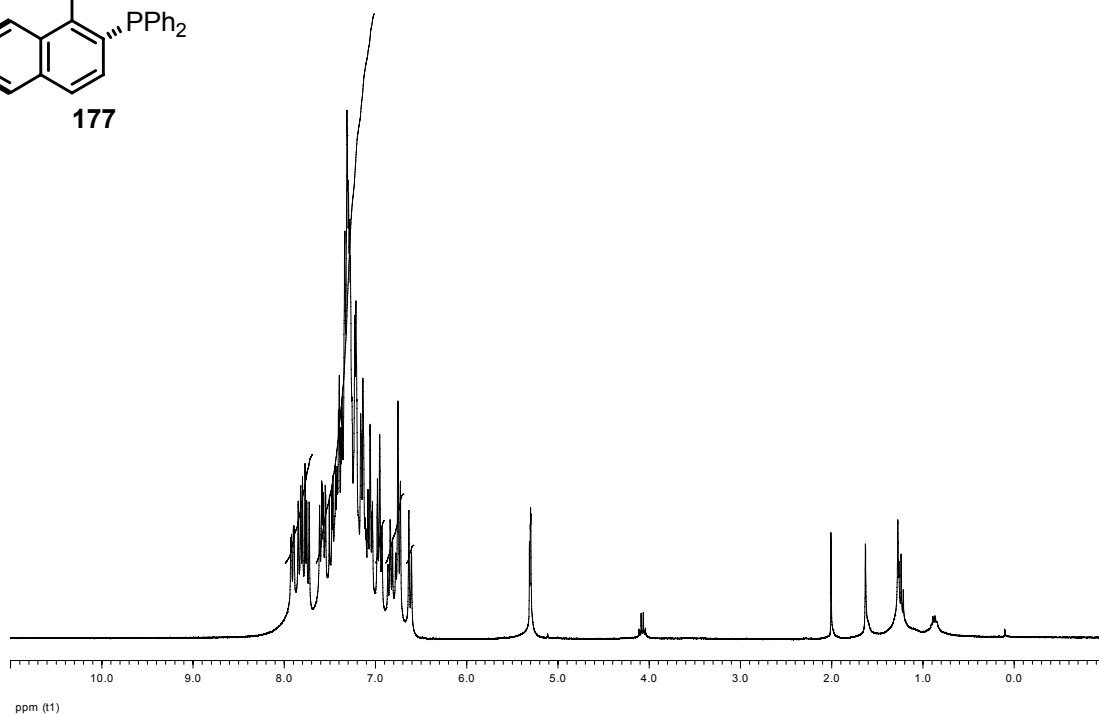
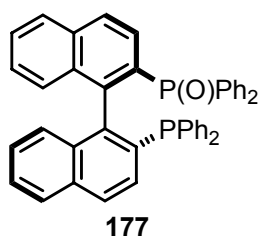


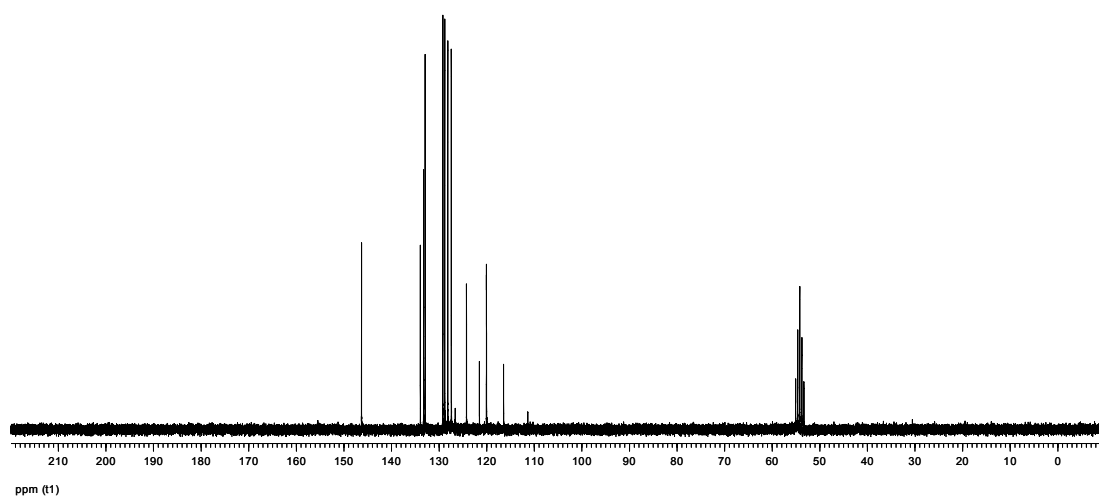
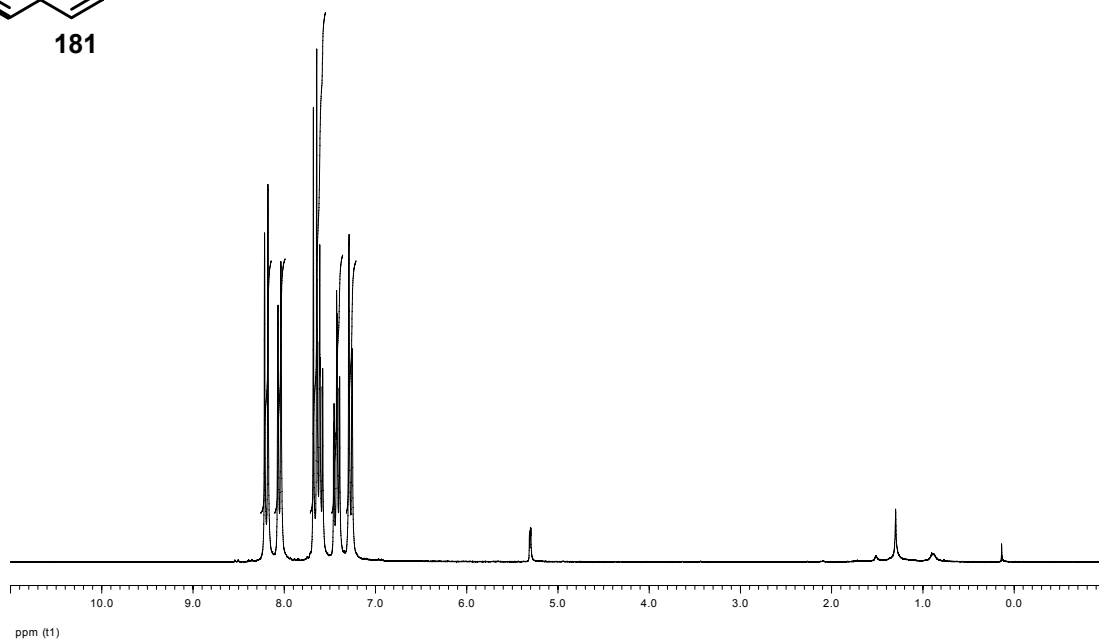
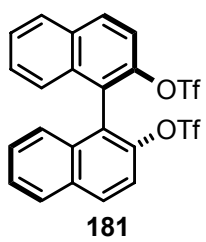


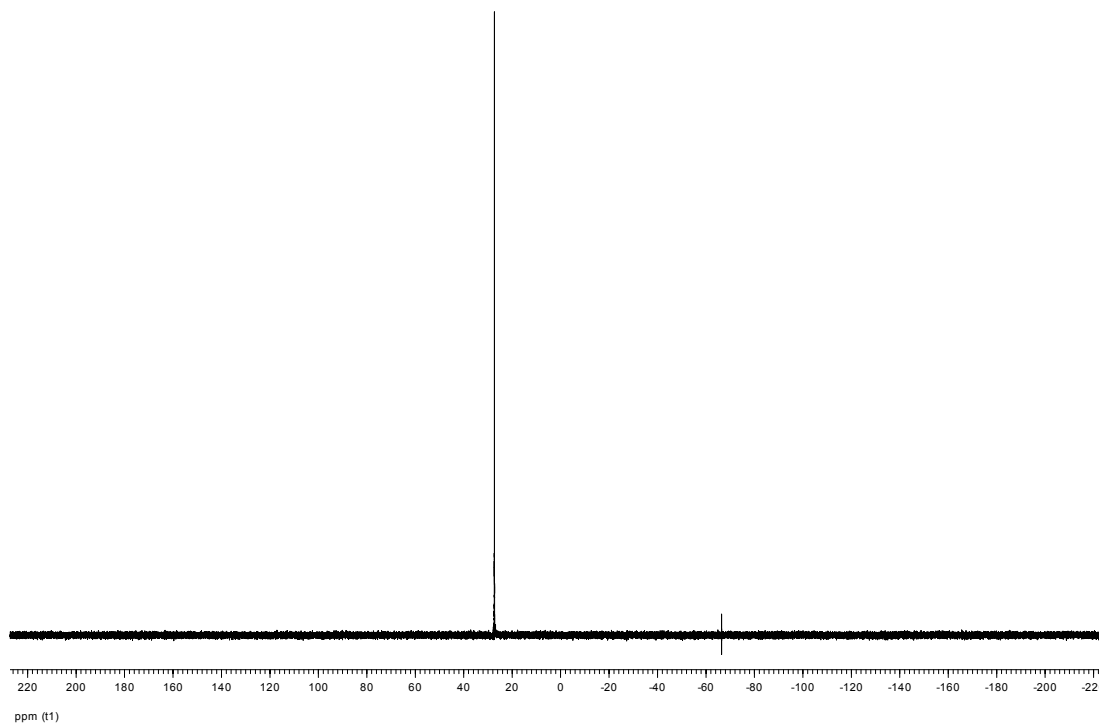
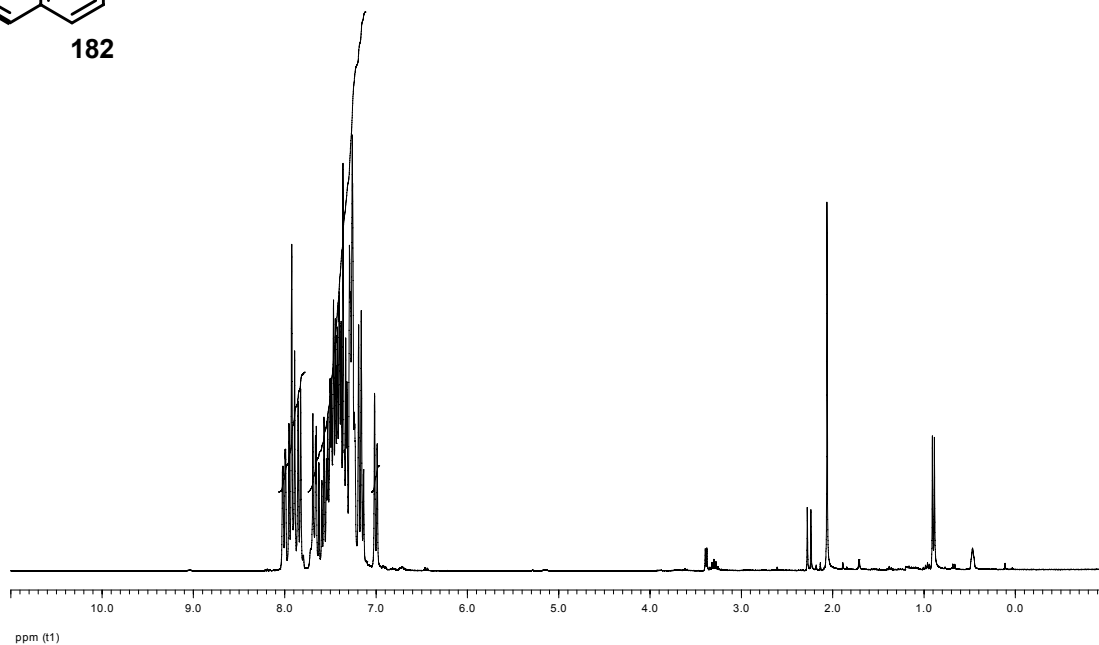
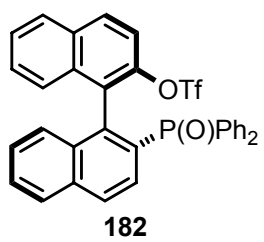
175

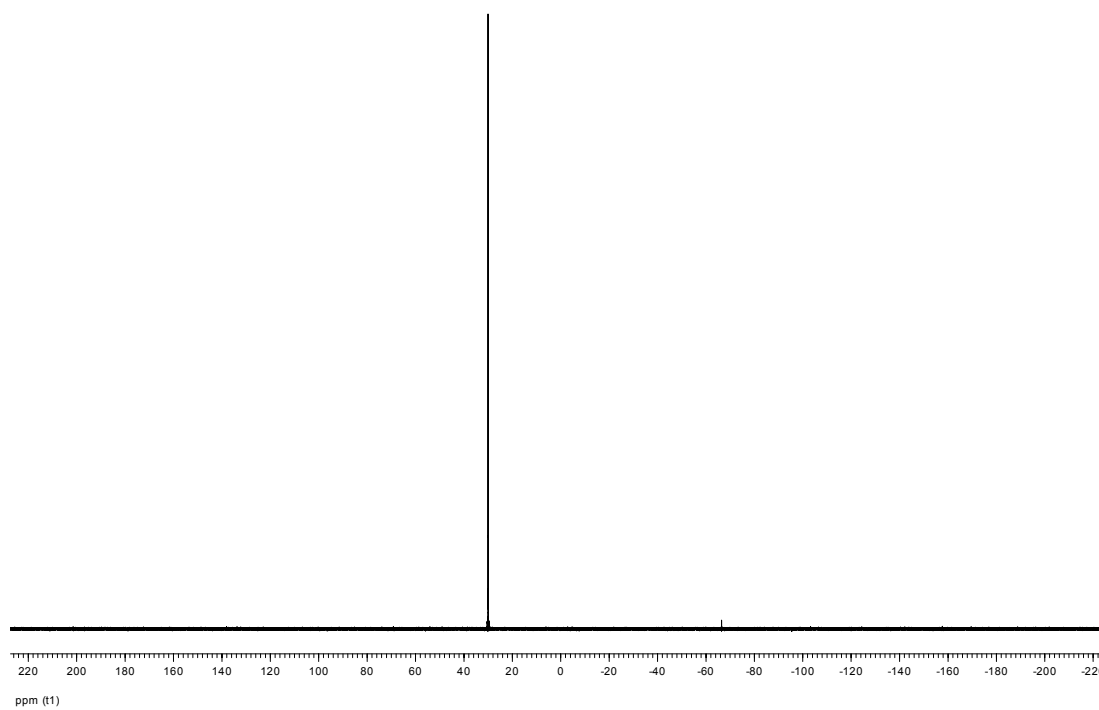
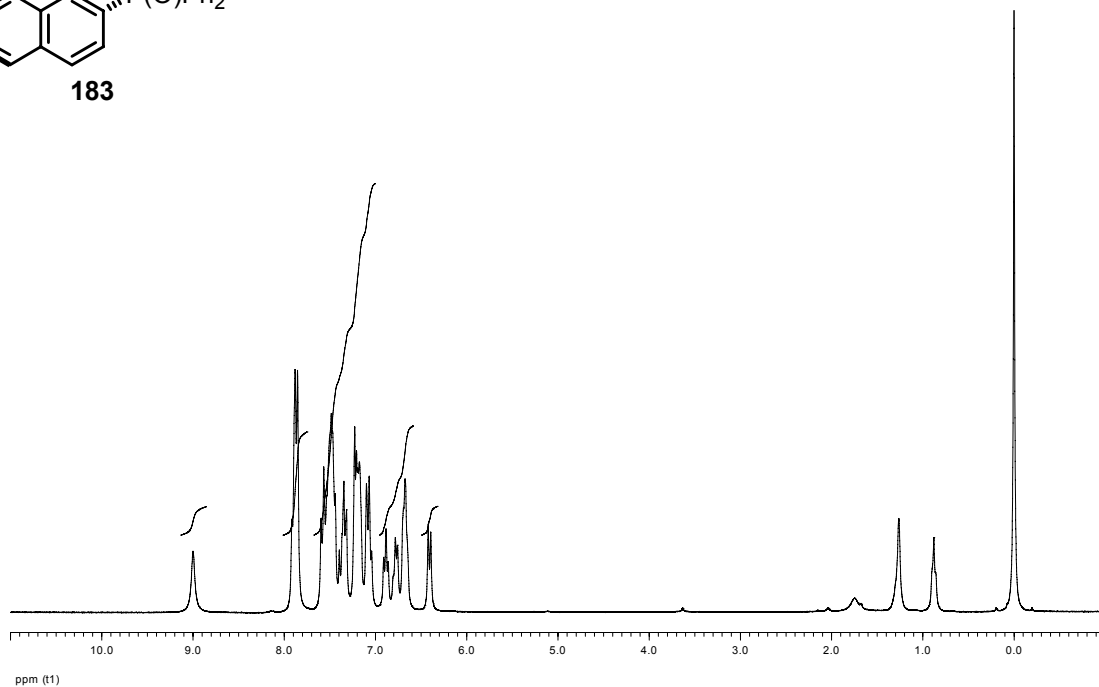
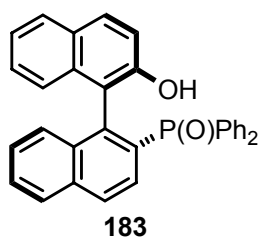


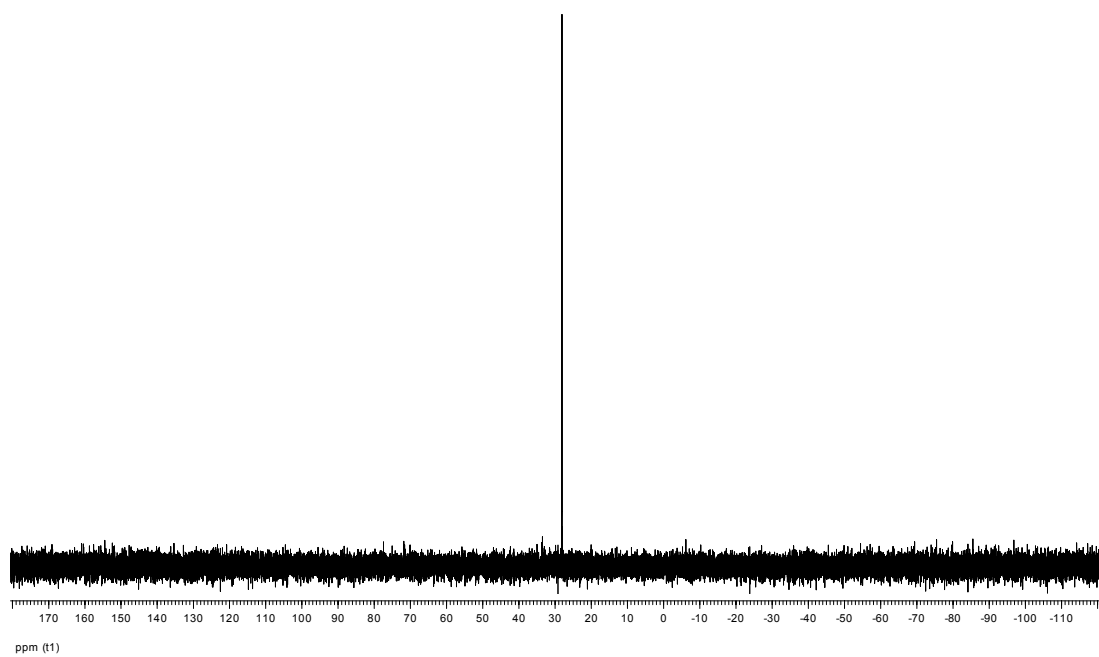
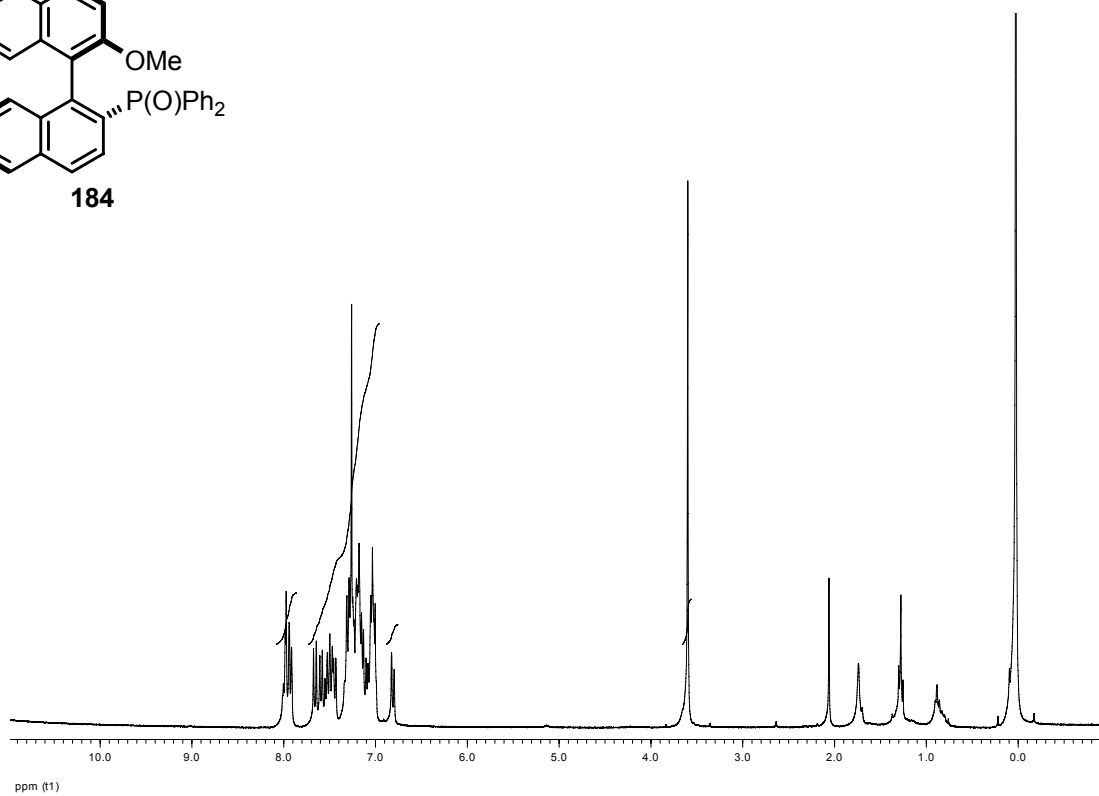
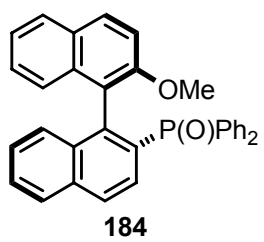


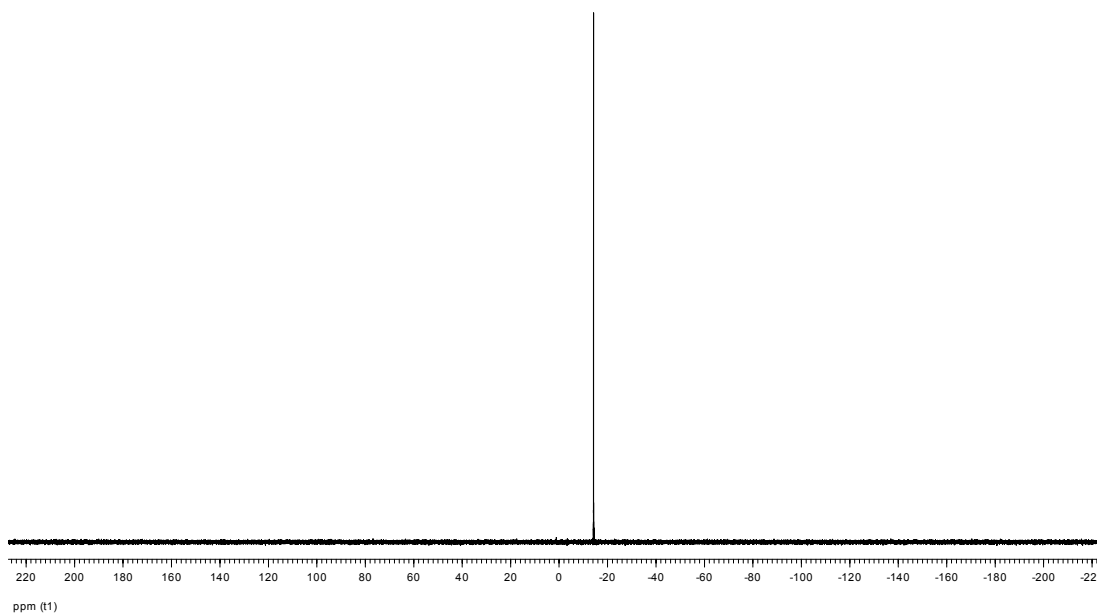
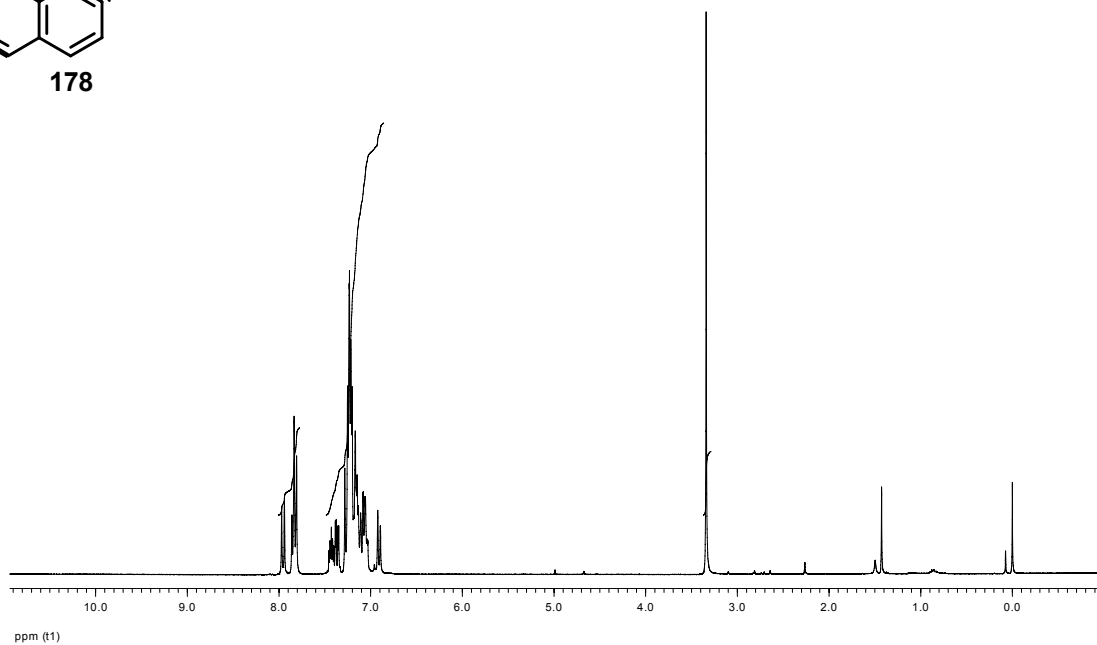
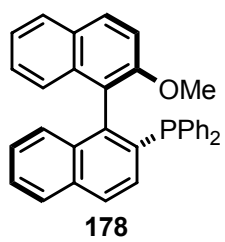


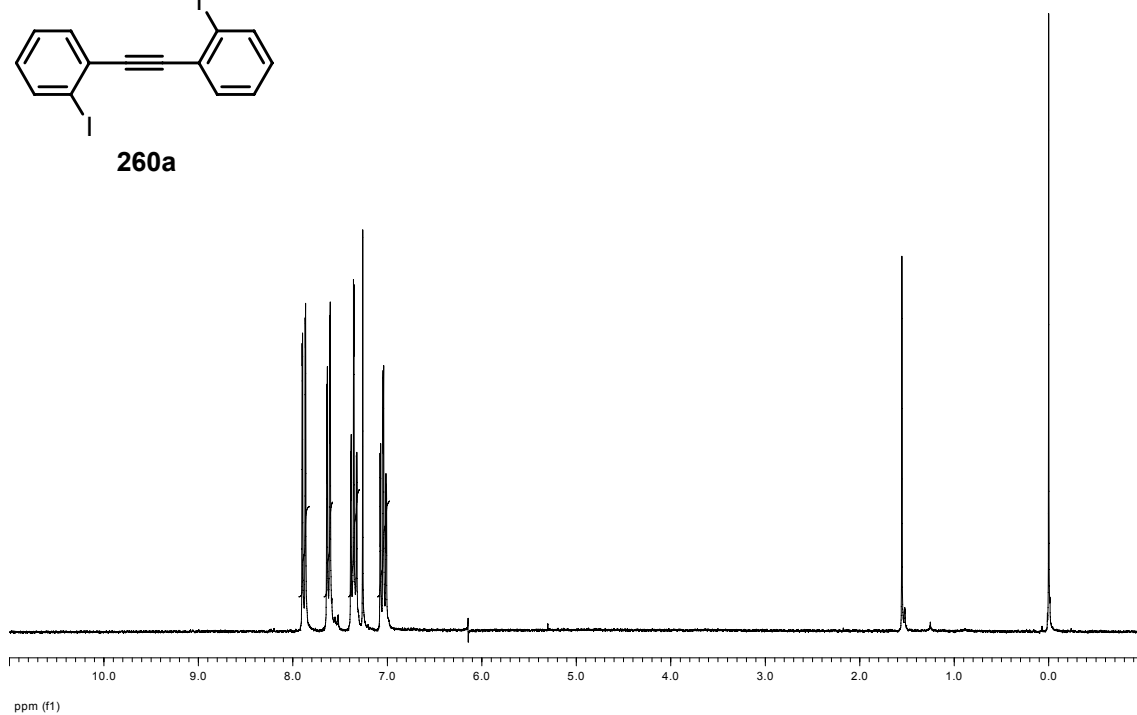
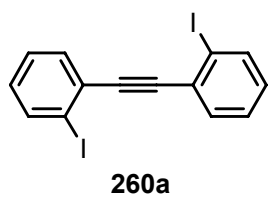
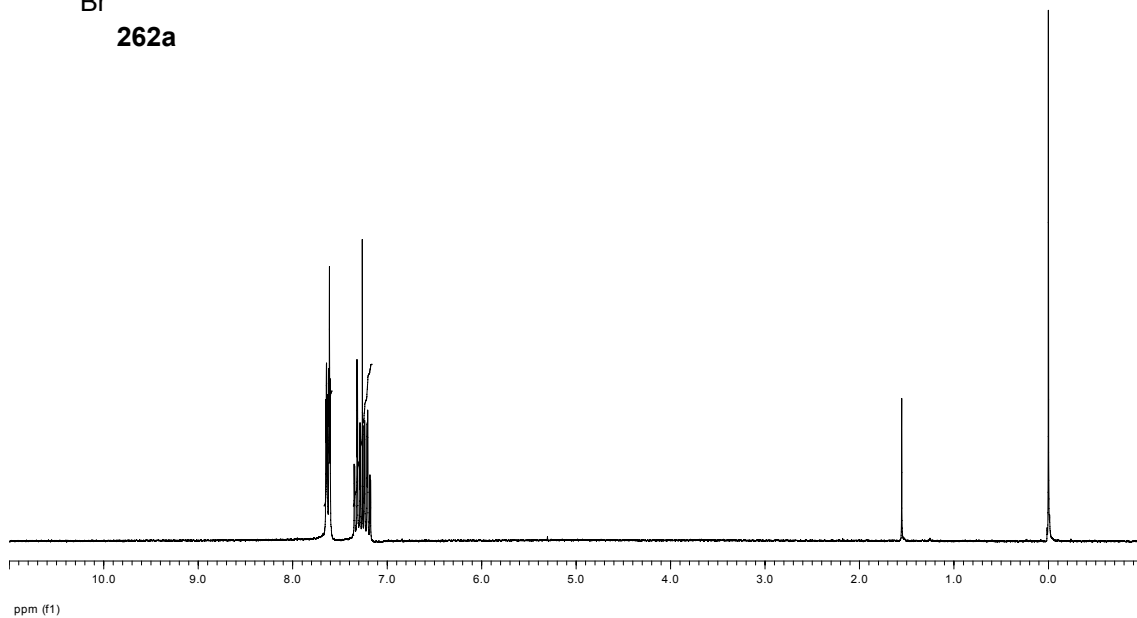
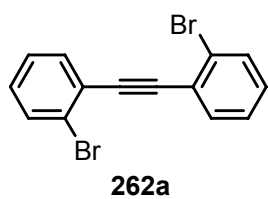


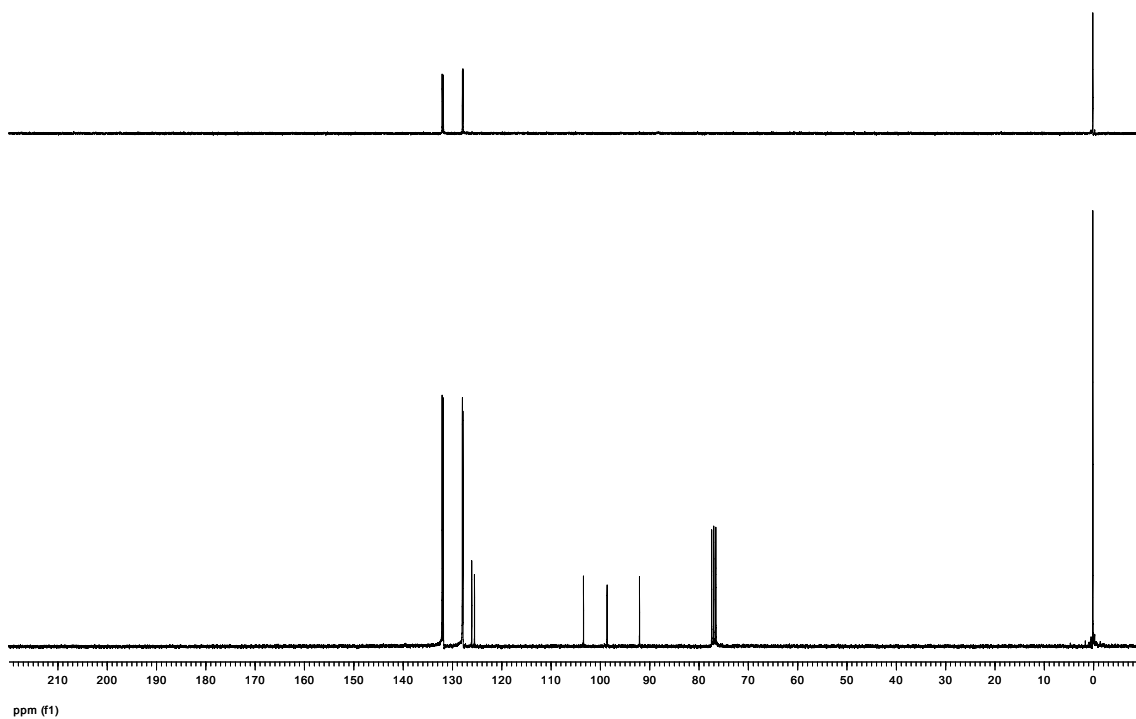
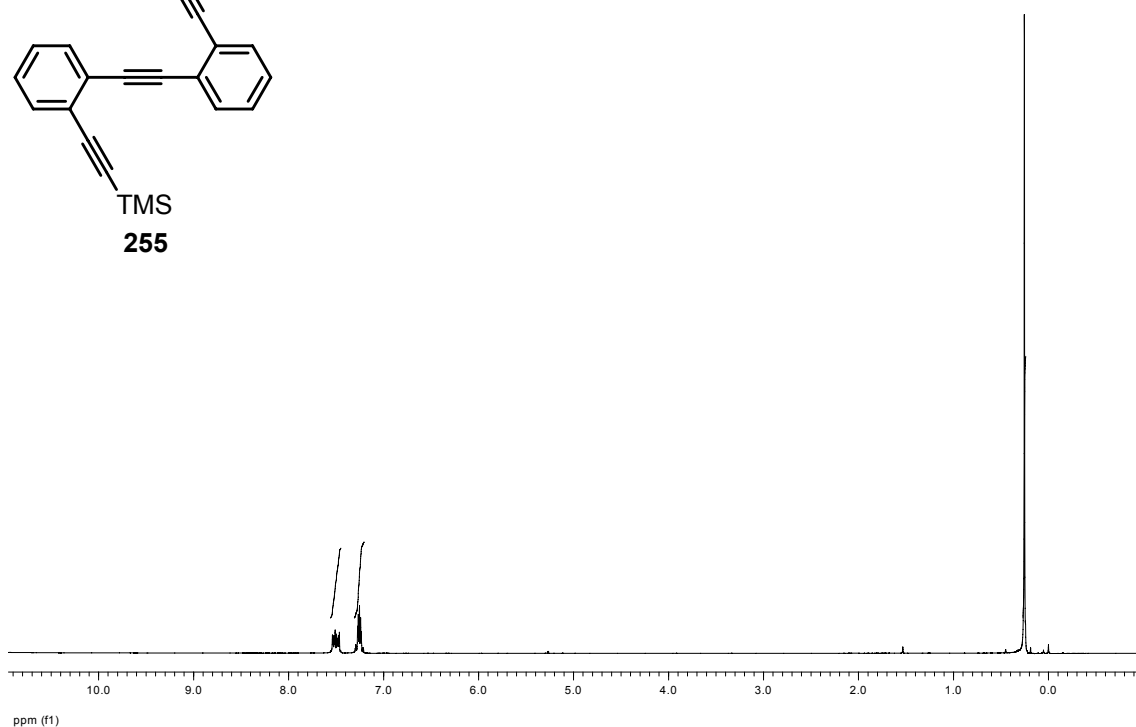
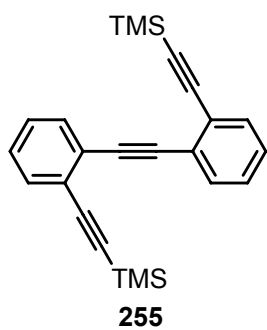


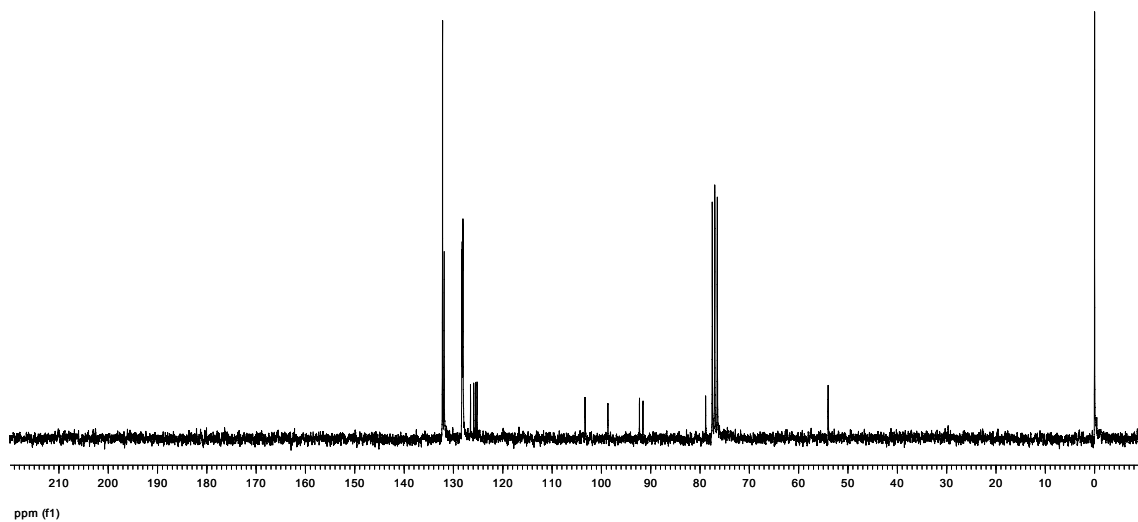
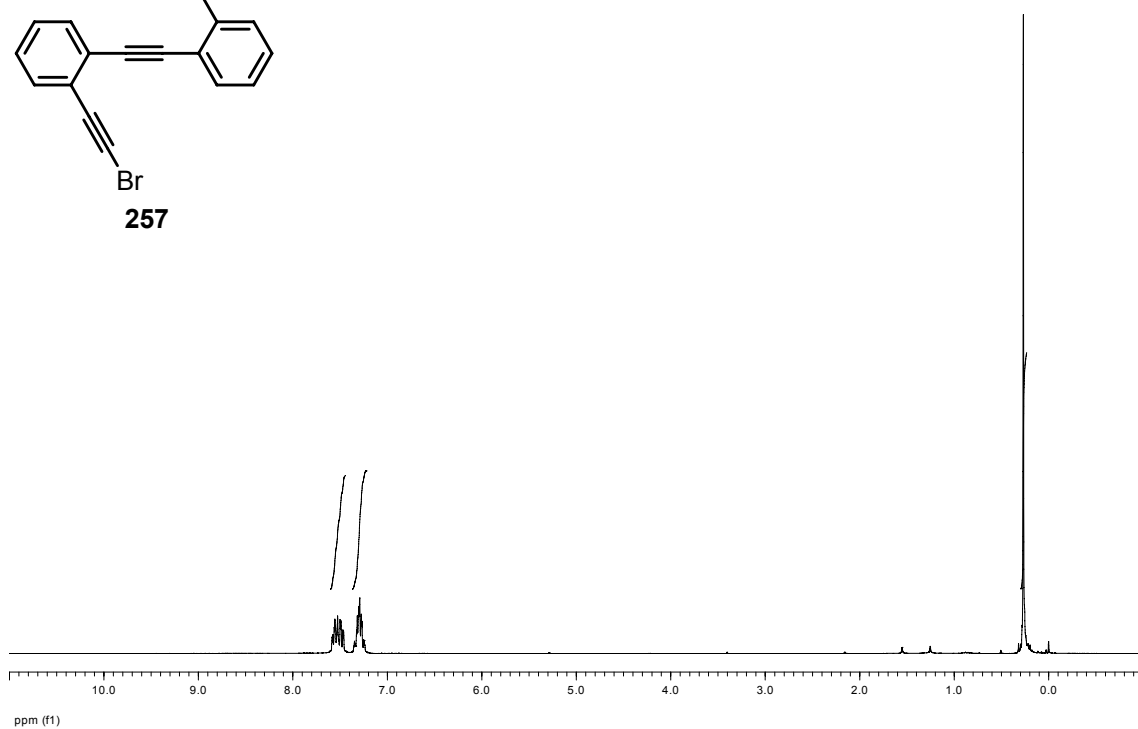
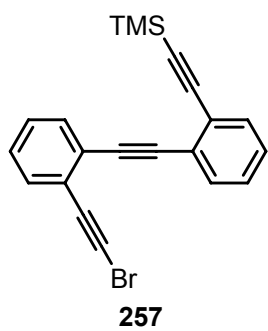


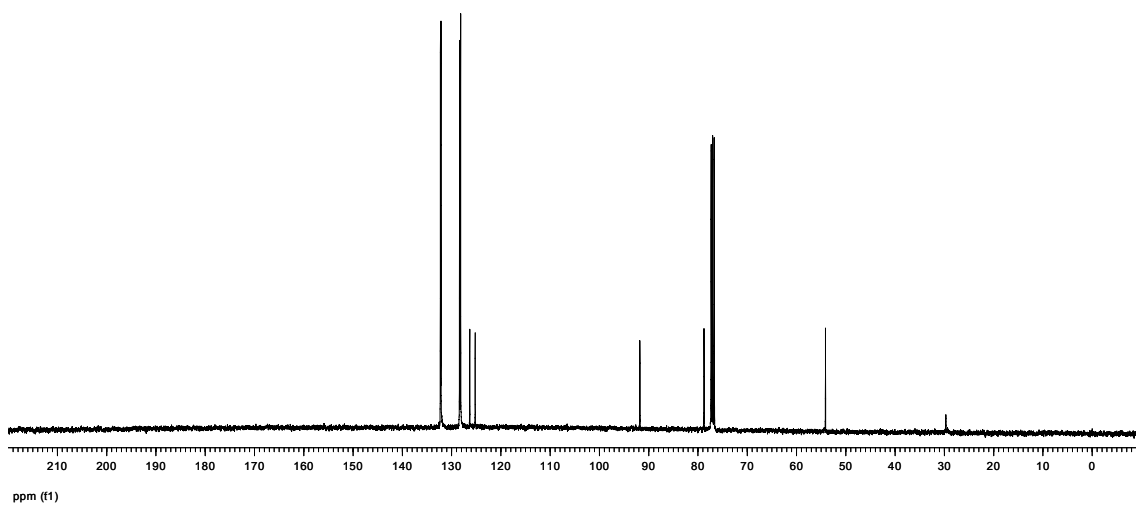
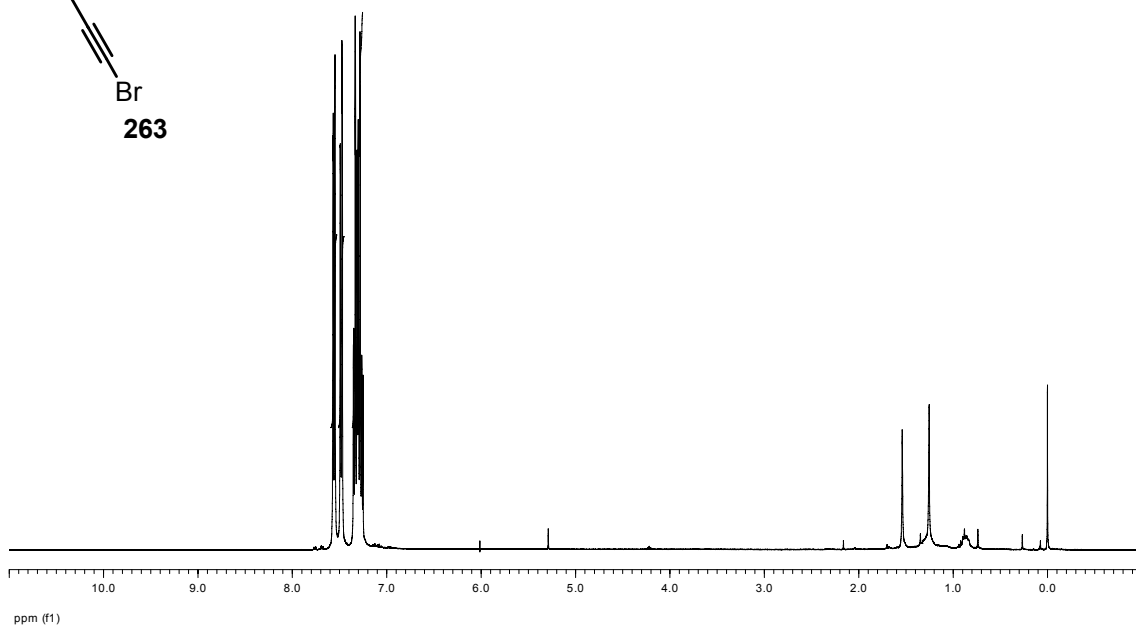
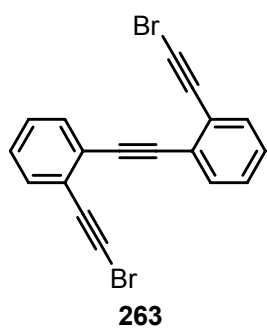


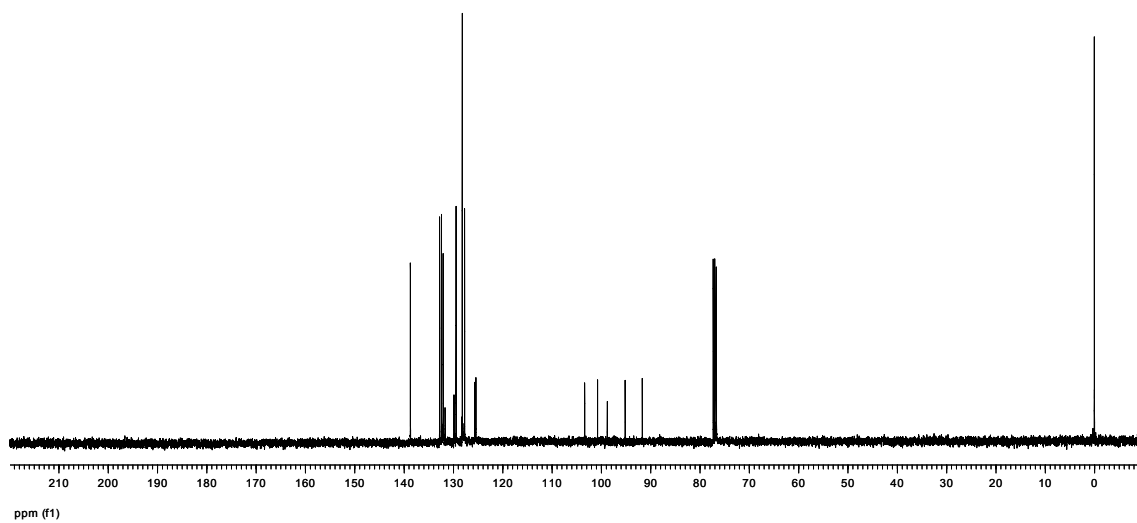
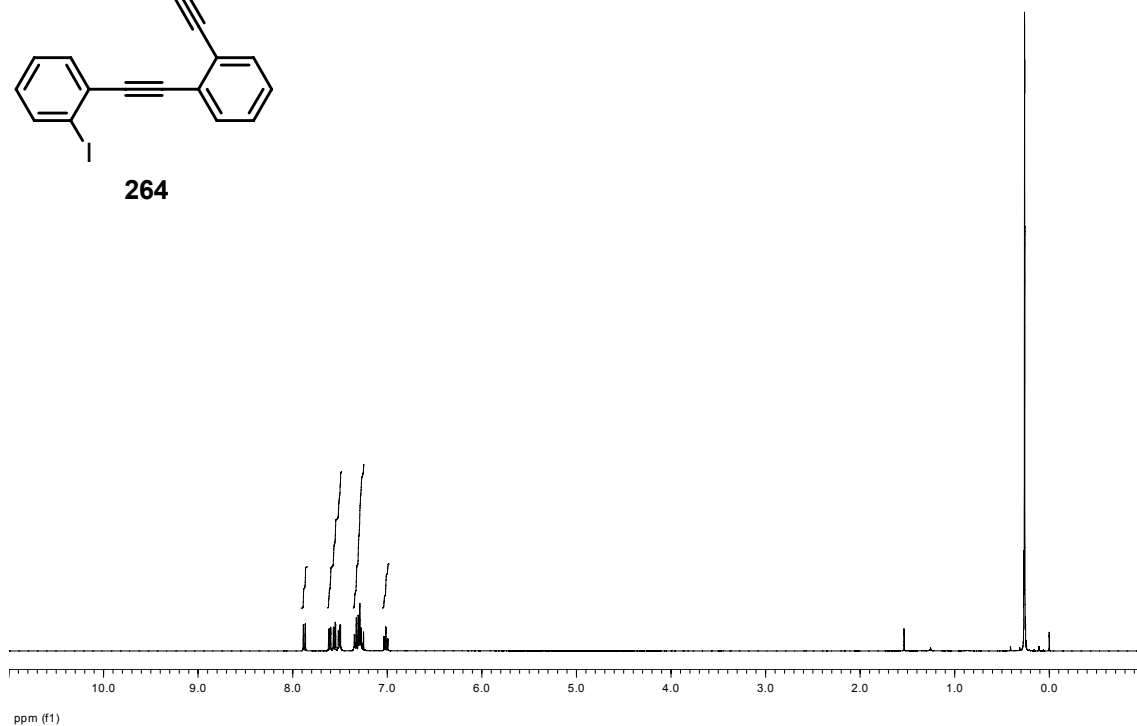
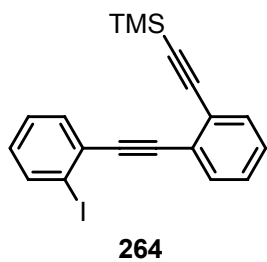


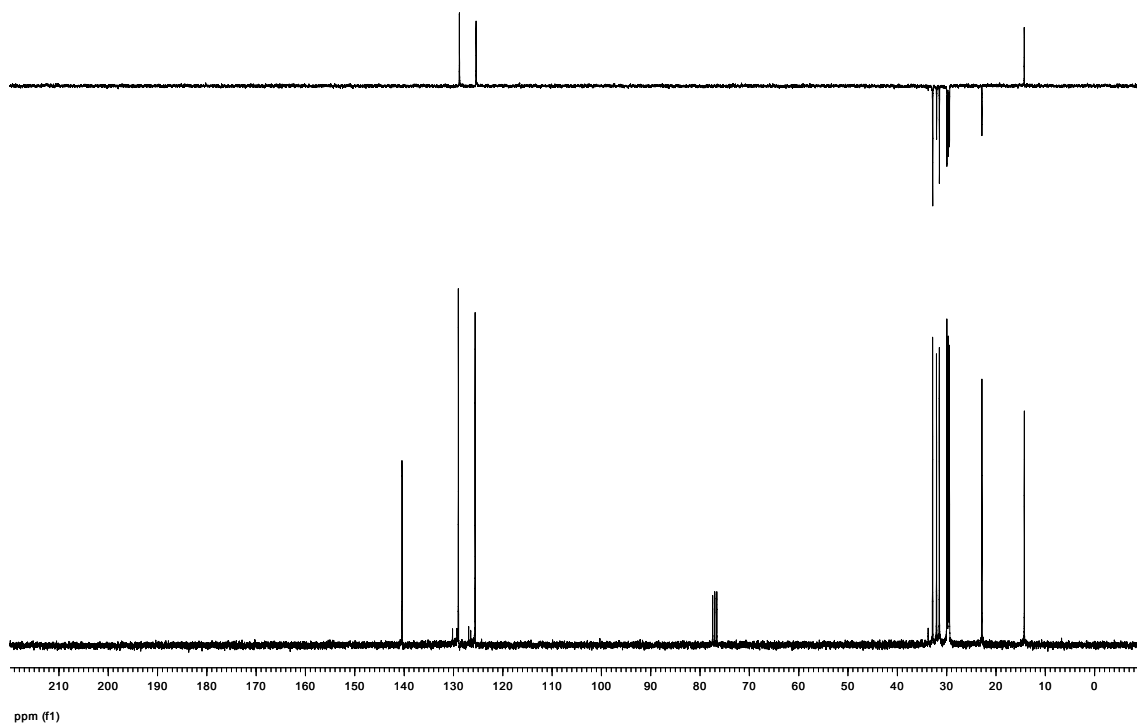
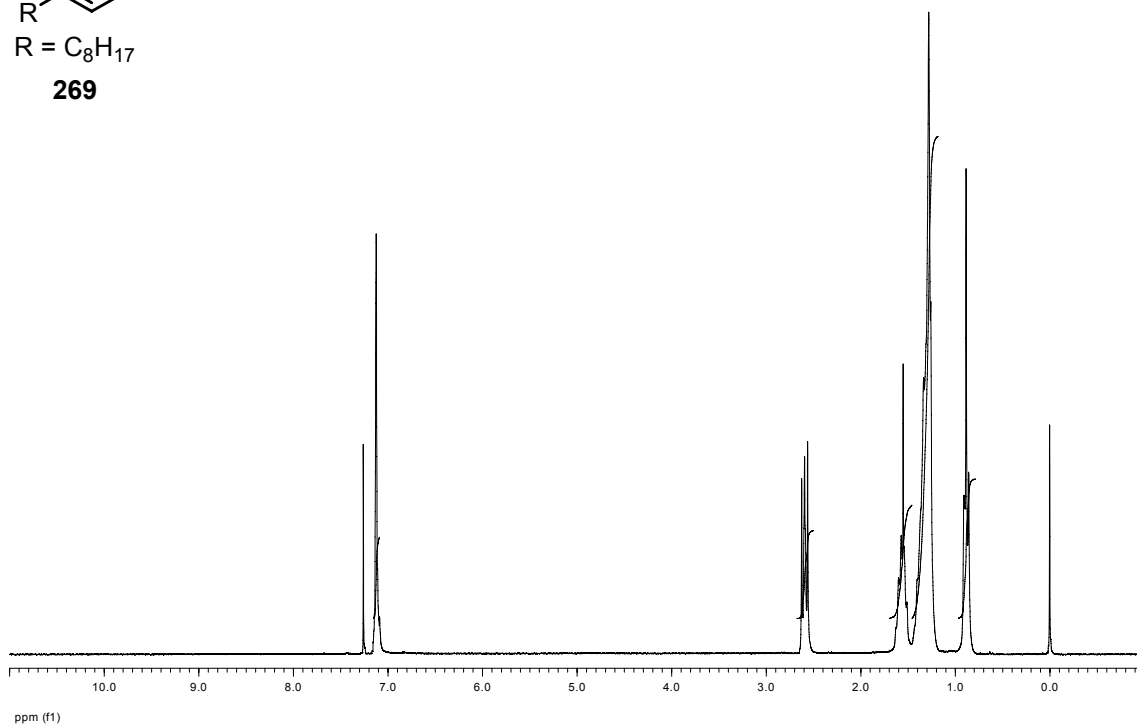
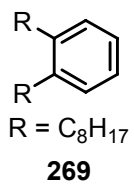


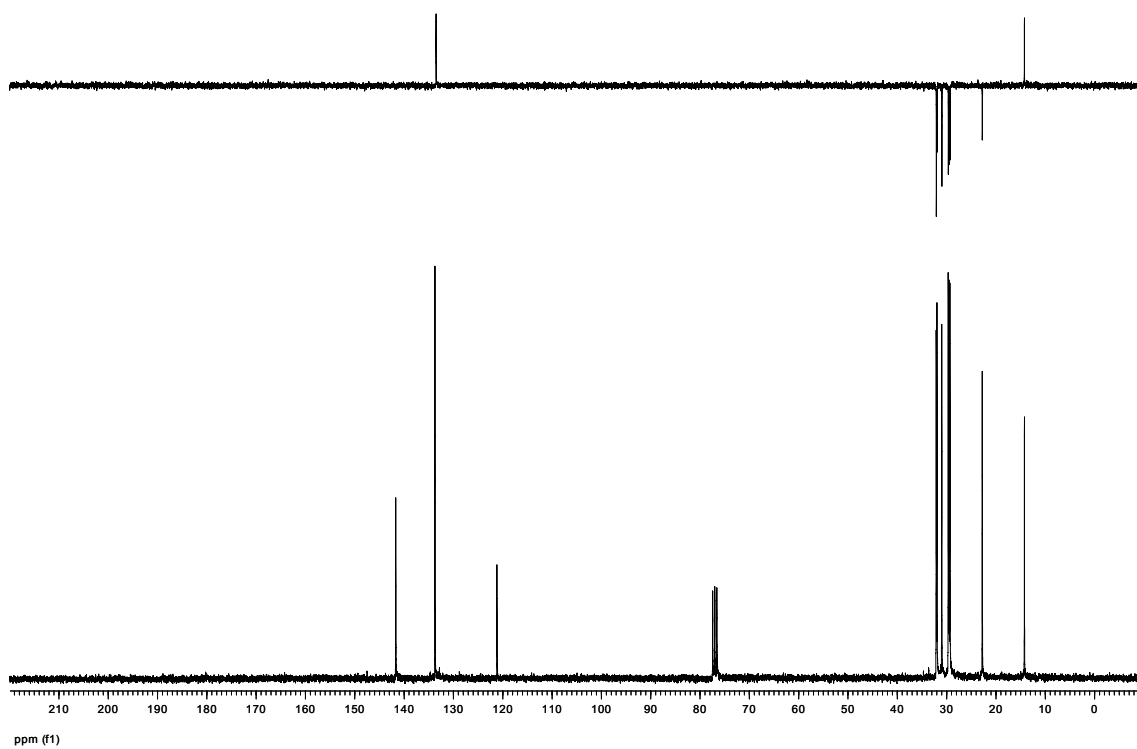
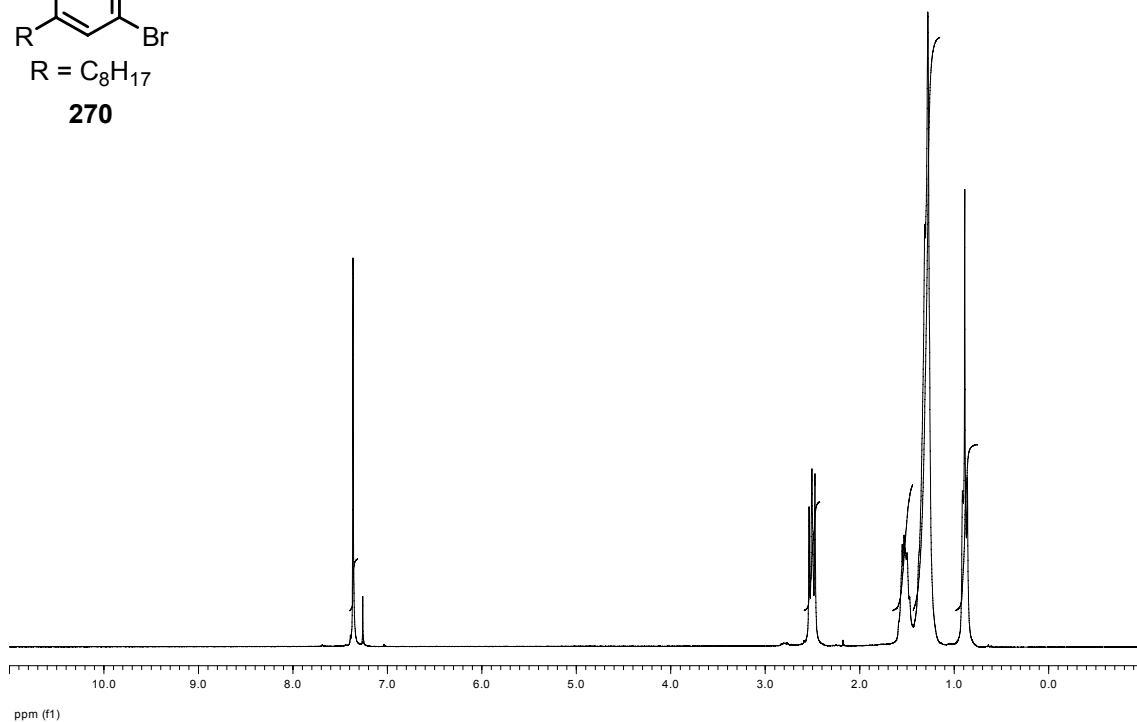
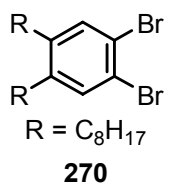


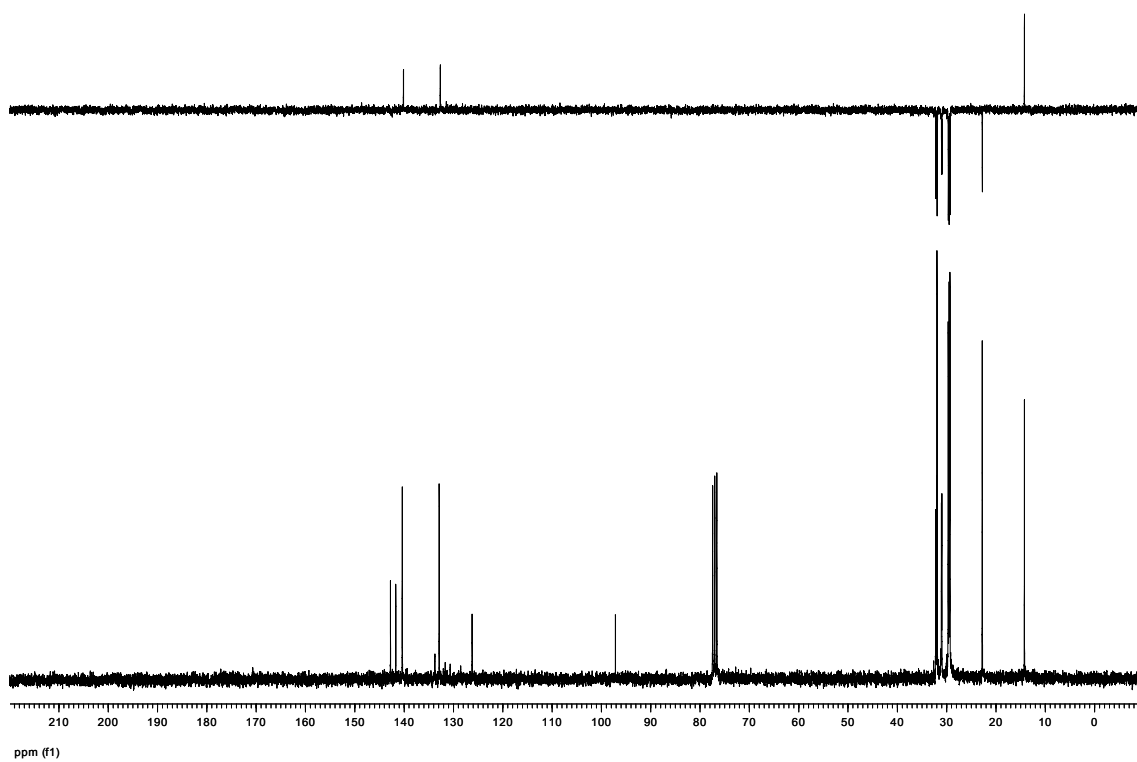
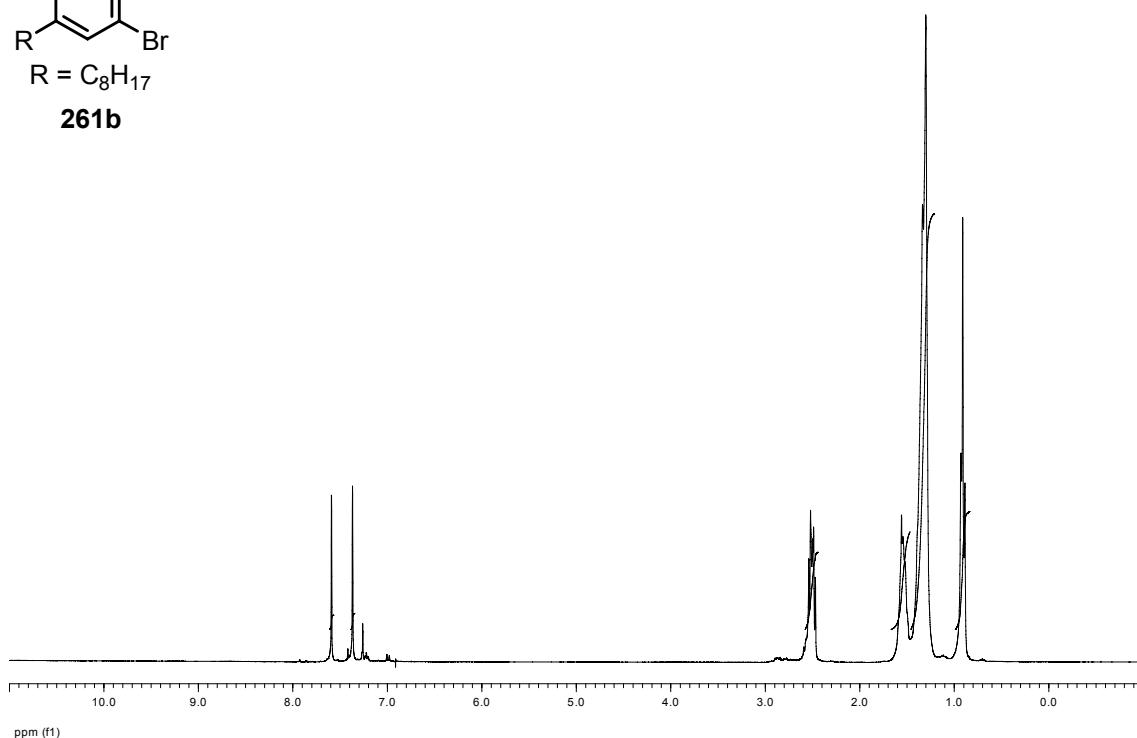
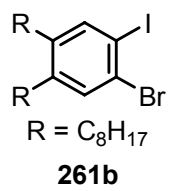


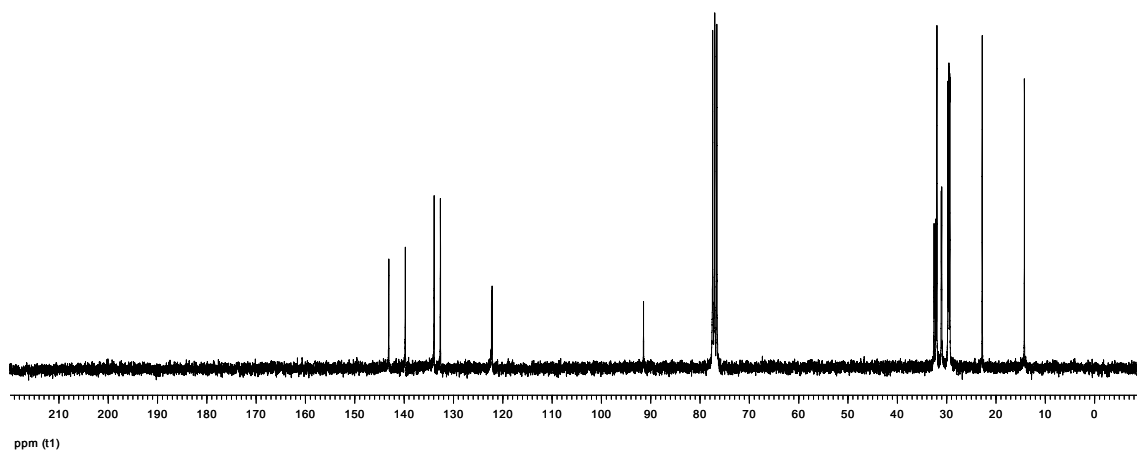
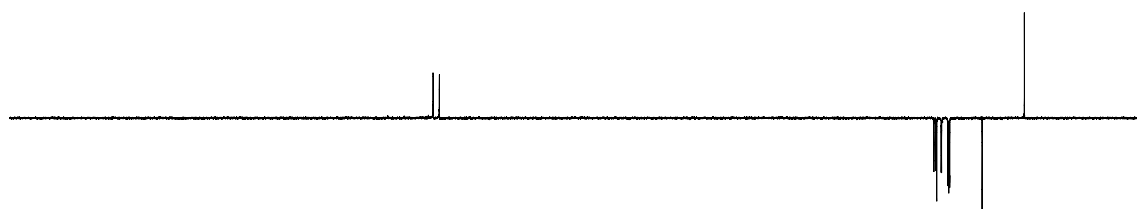
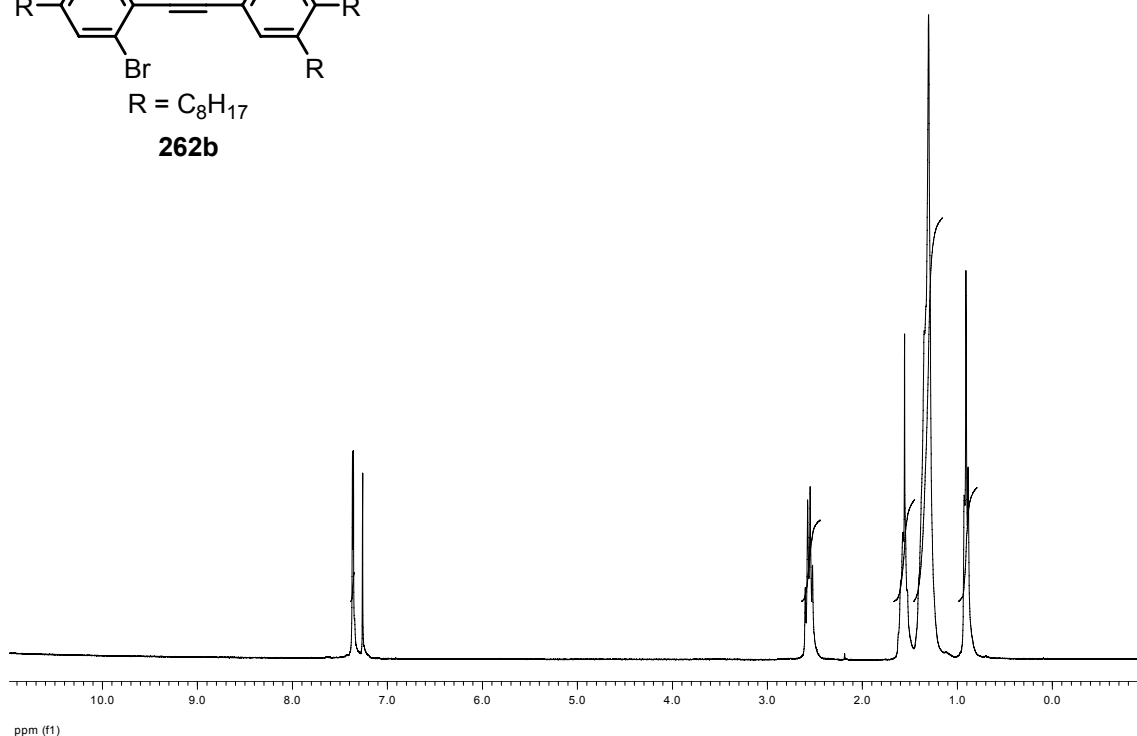
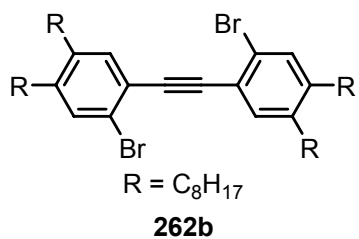


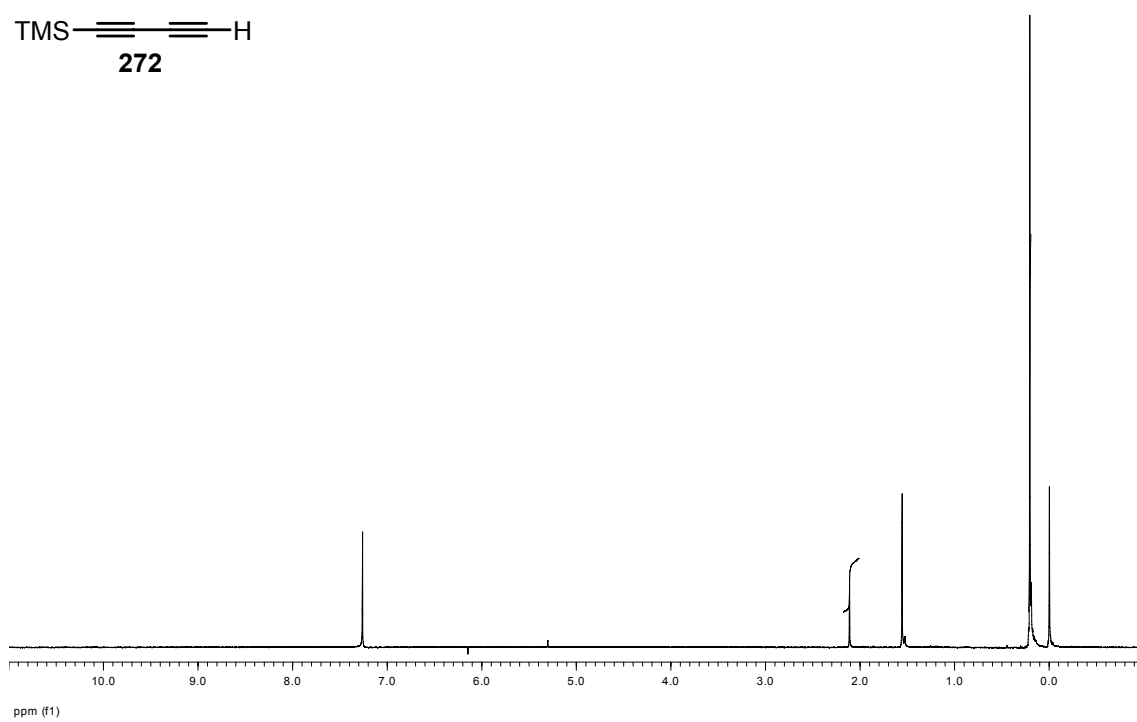
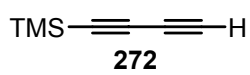
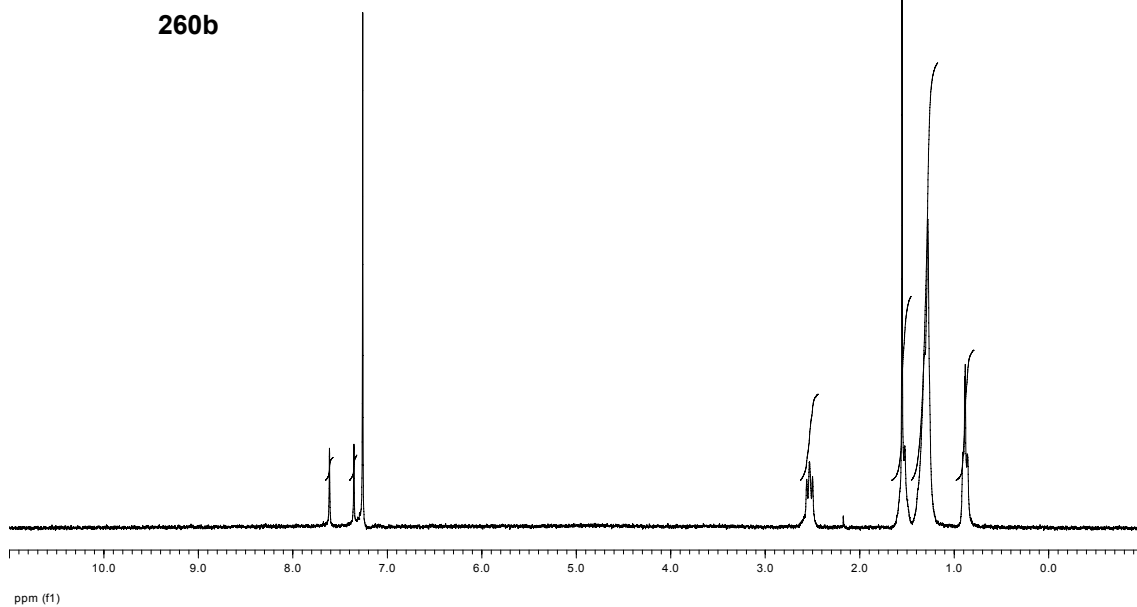
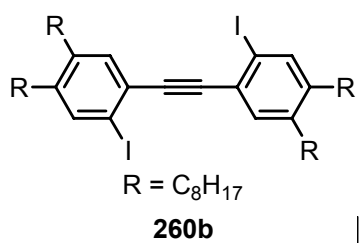


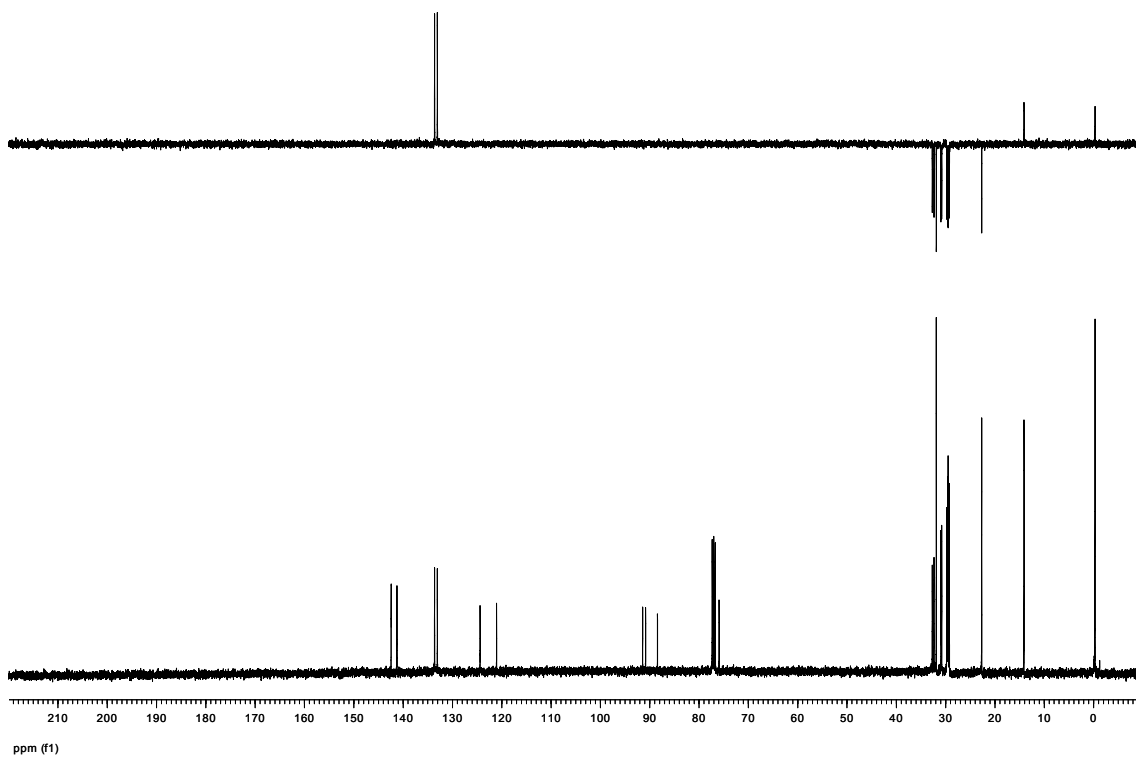
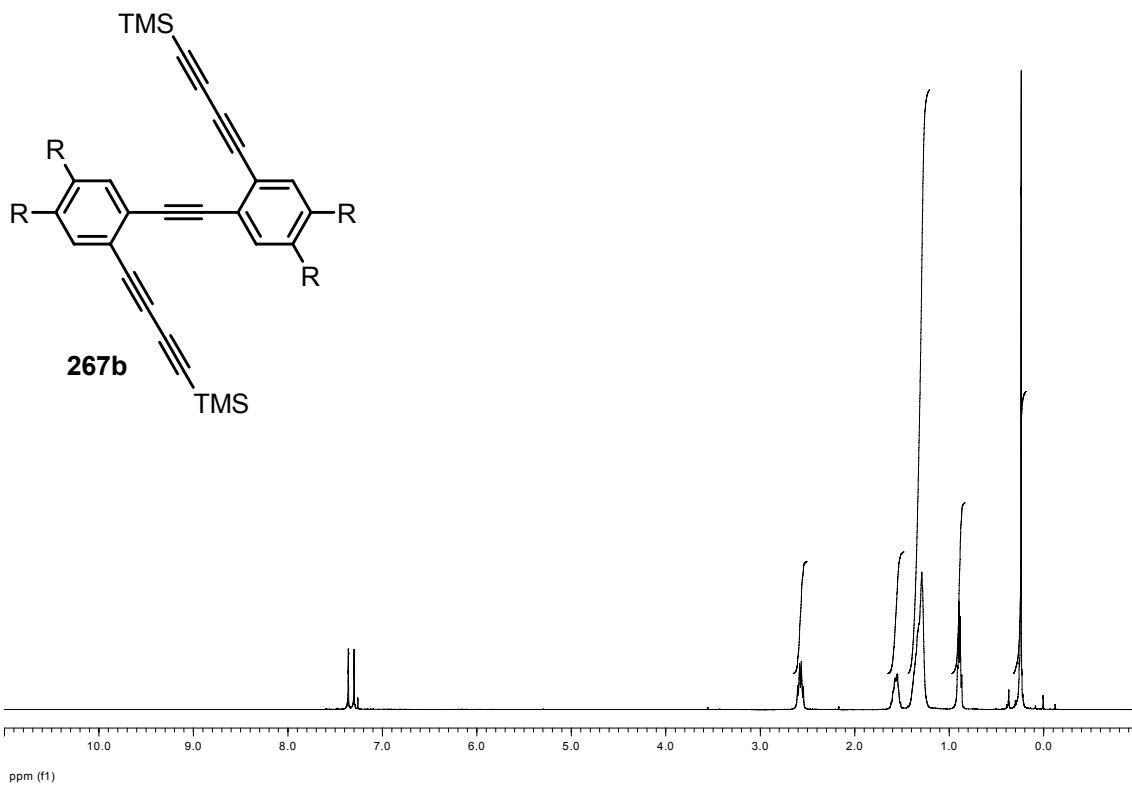


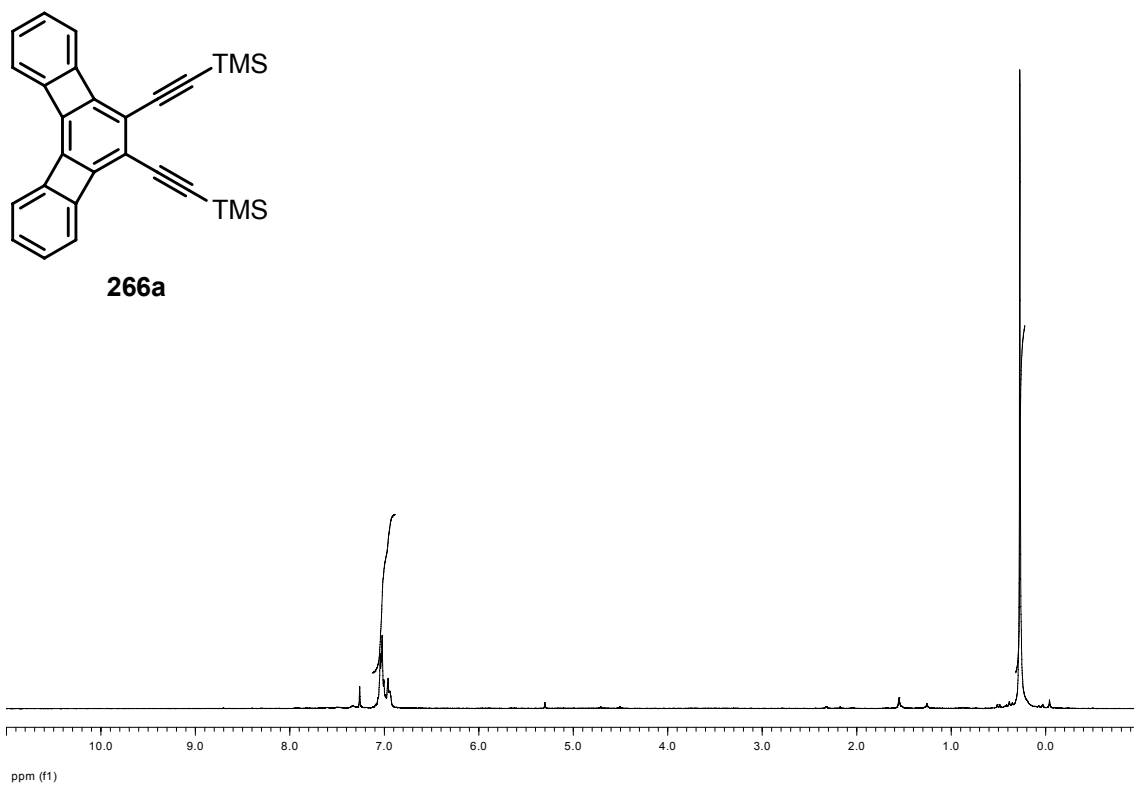
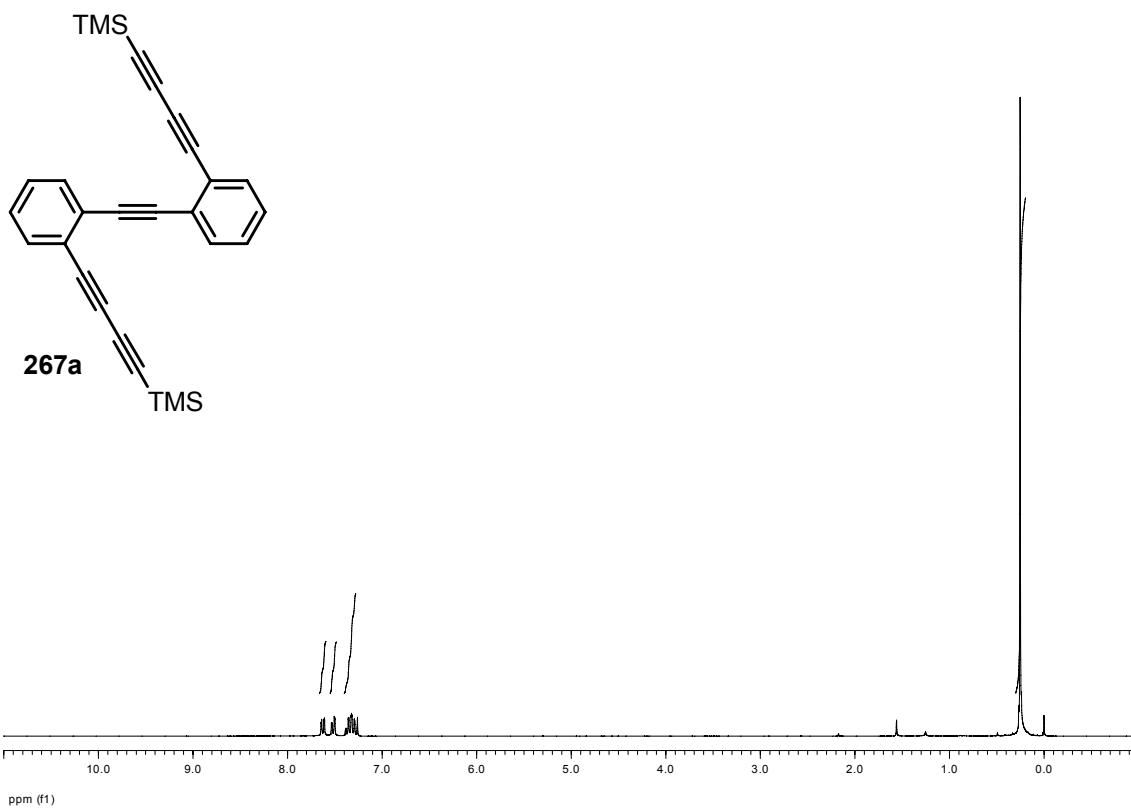


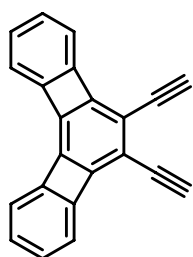




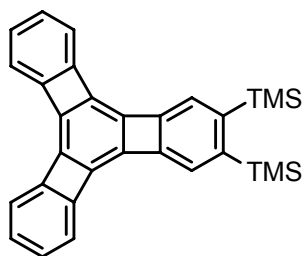
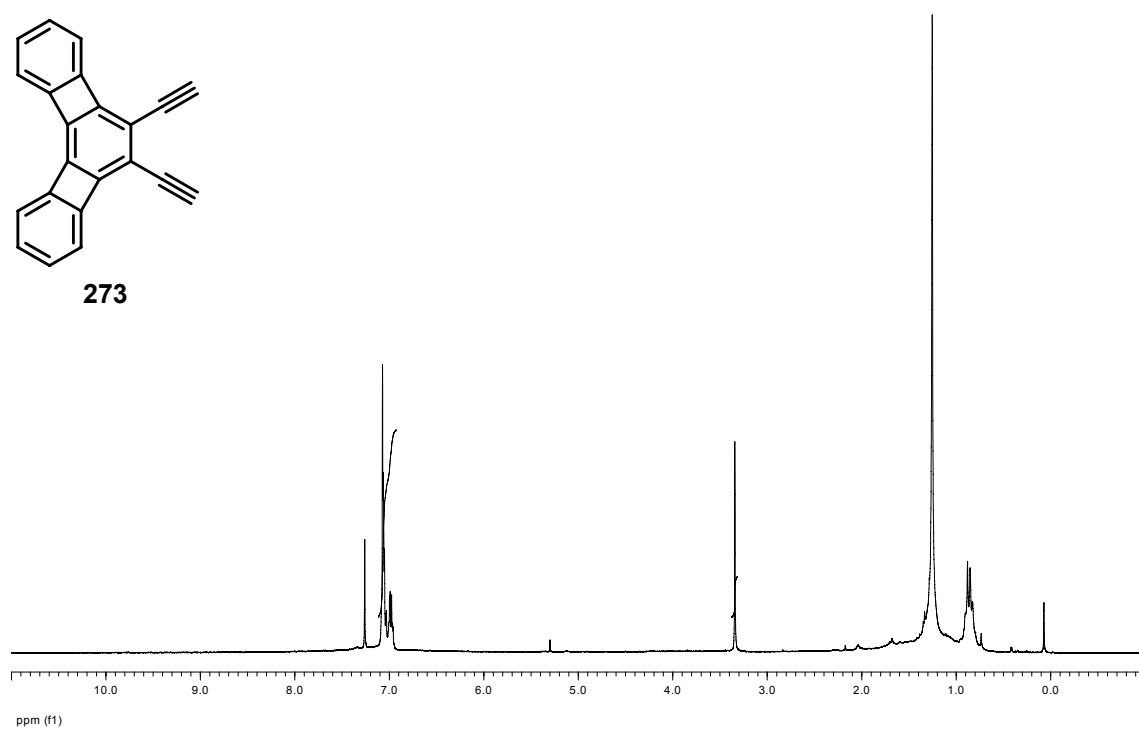




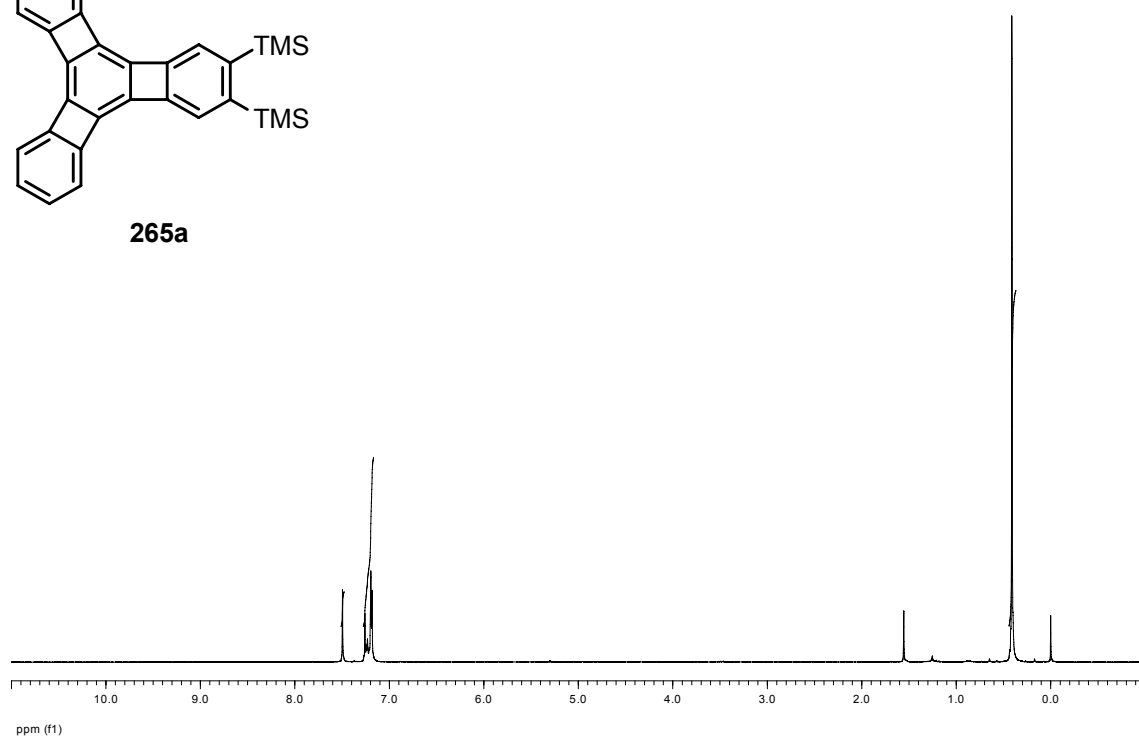


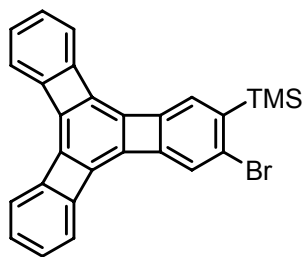


273

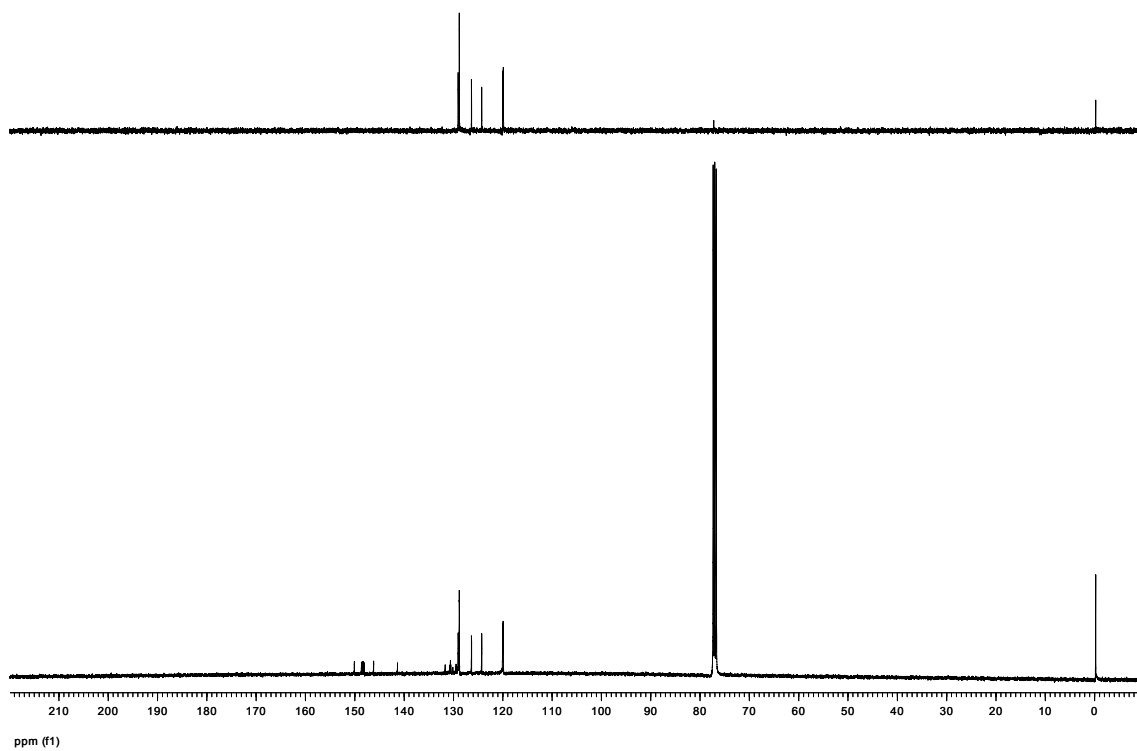
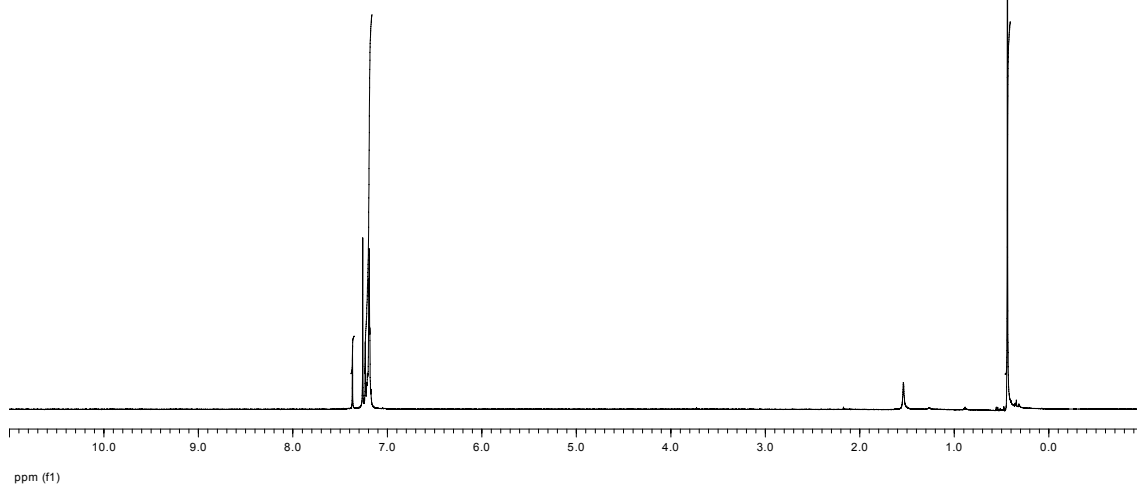


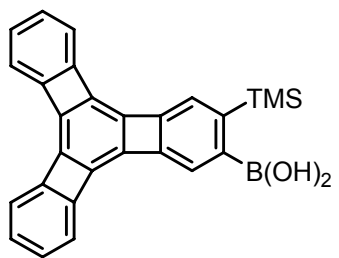
265a



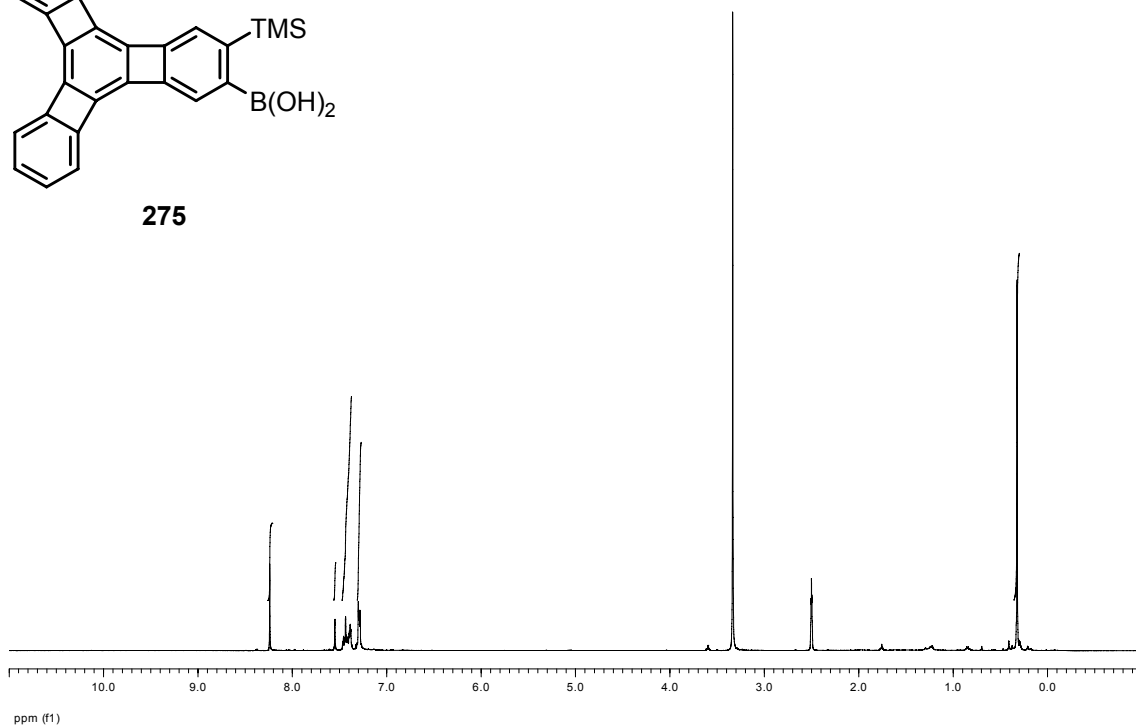


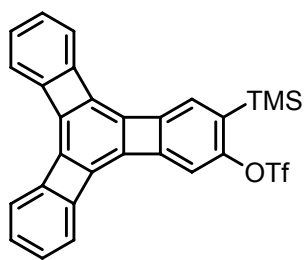
274



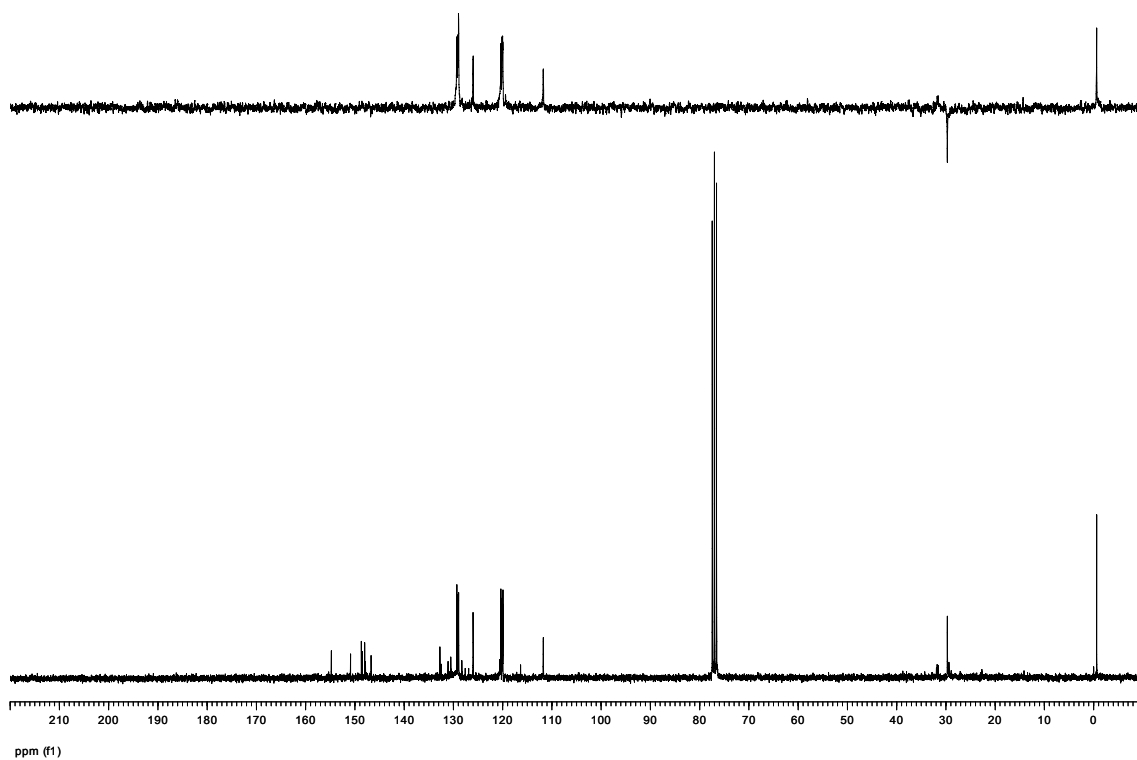
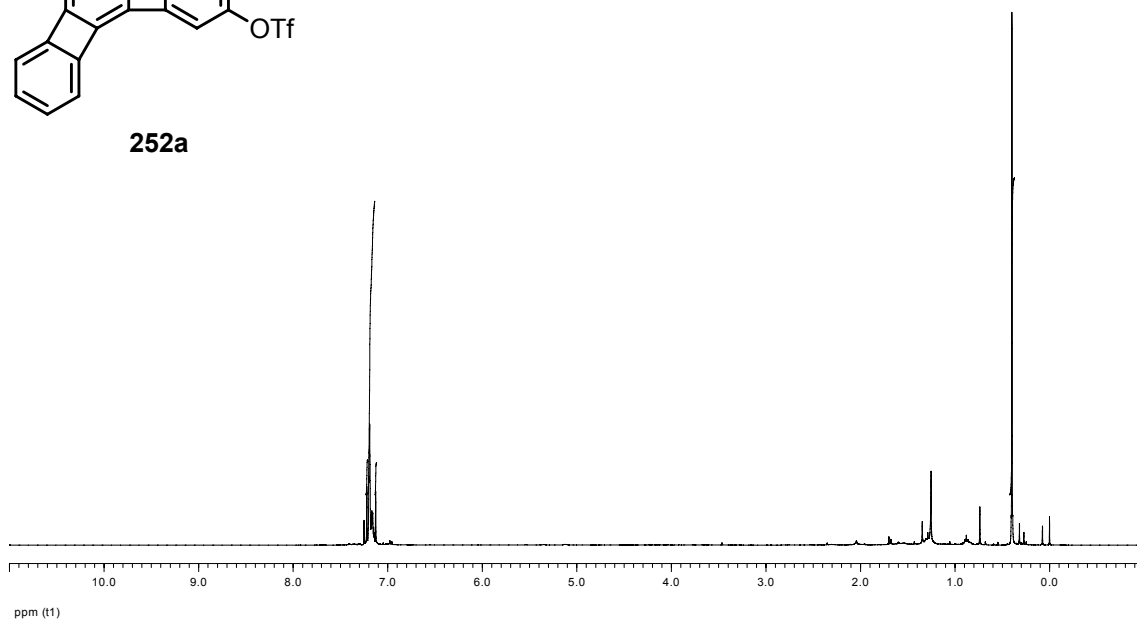


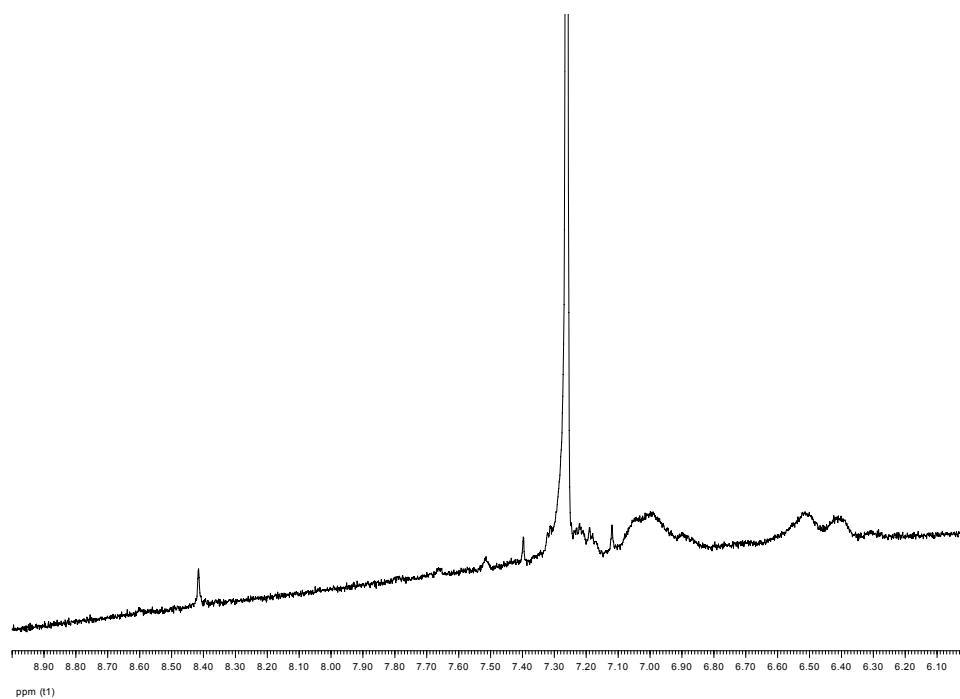
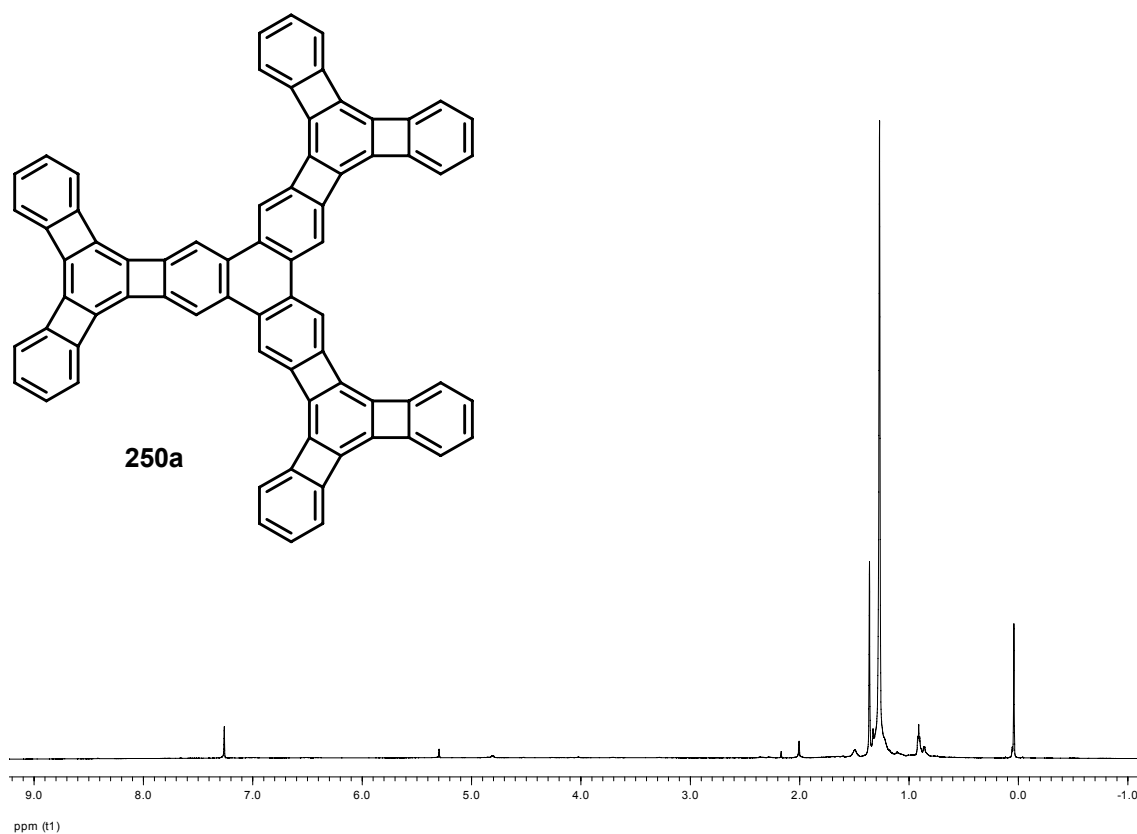
275





**252a**





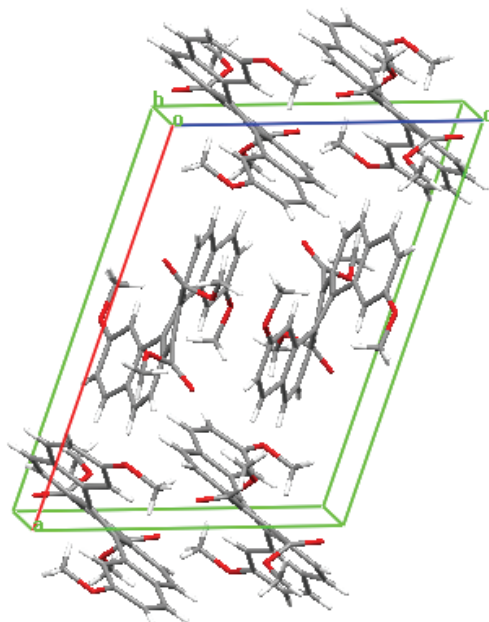
Espectro ampliado desde 9.0 hasta 6.0 ppm

**Anexo II**

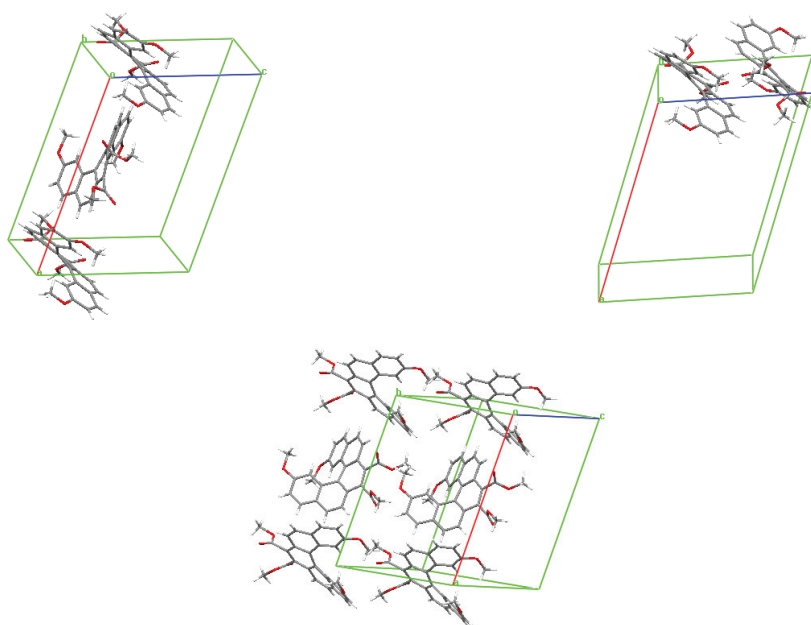
**Difracción de rayos X**



**Anexo II-A: Análisis por difracción de rayos X de 153a.**



Vista en Mercury del empaquetamiento de *M,P*-153a en la celda unidad



Vista en Mercury del empaquetamiento de *M,P*-153a a lo largo de los distintos ejes

Table 1. Crystal data and structure refinement for gt01jc01.

Identification code	gt01jc1n	
Empirical formula	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	
Formula weight	454.46	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2/c	
Unit cell dimensions	a = 15.679(4) Å	α = 90°
	b = 13.123(3) Å	β = 109.821(5)°
	c = 11.376(3) Å	γ = 90°
Volume	2201.8(10) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.371 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.096 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	952	
Crystal size	0.31 x 0.16 x 0.05 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.55 to 22.05°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 15, 0 ≤ k ≤ 13, 0 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	34321	
Independent reflections	2707 [R(int) = 0.0882]	
Completeness to theta = 22.05°	99.5 %	
Absorption correction	SADABS Bruker	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.8782	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2707 / 0 / 312	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.072	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0415, wR2 = 0.0958	
R indices (all data)	R1 = 0.1228, wR2 = 0.1355	
Extinction coefficient	0.0061(9)	
Largest diff. peak and hole	0.177 and -0.161 e.Å <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for gt01jc01. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(101)	5455(3)	2085(3)	2593(4)	50(1)
C(102)	5913(3)	3015(3)	2560(4)	47(1)
C(103)	6819(3)	3023(4)	2557(4)	55(1)
C(104)	7185(3)	3862(4)	2258(4)	61(1)
C(105)	6664(3)	4753(3)	1860(4)	48(1)
C(106)	6987(3)	5575(4)	1333(4)	65(1)
C(107)	6476(3)	6415(4)	891(4)	63(1)
C(108)	5596(3)	6461(4)	925(4)	51(1)
C(109)	5244(3)	5661(3)	1384(3)	44(1)
C(110)	5779(3)	4806(3)	1903(3)	41(1)
C(111)	5428(2)	3935(3)	2389(3)	42(1)
C(112)	5972(3)	1108(3)	2746(5)	60(1)
O(113)	6598(3)	882(2)	3654(3)	90(1)
O(114)	5657(2)	533(2)	1731(3)	67(1)
C(115)	6113(4)	-430(4)	1754(5)	97(2)
O(116)	5137(2)	7340(2)	458(3)	66(1)
C(117)	4272(3)	7484(3)	578(4)	71(1)
C(201)	9723(3)	5705(3)	1892(3)	45(1)
C(202)	9380(3)	4773(3)	1260(4)	45(1)
C(203)	8770(3)	4756(3)	8(4)	57(1)
C(204)	8378(3)	3890(4)	-531(4)	64(1)
C(205)	8484(3)	2982(3)	168(4)	50(1)
C(206)	7961(3)	2100(4)	-321(5)	67(1)
C(207)	7969(3)	1273(4)	392(5)	66(1)
C(208)	8503(3)	1294(3)	1660(5)	56(1)
C(209)	9034(3)	2126(3)	2162(4)	47(1)
C(210)	9073(3)	2961(3)	1419(4)	42(1)
C(211)	9626(2)	3845(3)	1924(3)	38(1)
C(212)	9394(3)	6681(3)	1227(5)	56(1)
O(213)	9465(2)	6958(2)	273(3)	83(1)

*Anexo II*

---

O(214)	8971(2)	7219(2)	1854(3)	70(1)
C(215)	8606(4)	8195(3)	1314(5)	100(2)
O(216)	8437(2)	445(2)	2325(4)	76(1)
C(217)	9019(4)	380(4)	3574(5)	99(2)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for gt01jc01.

---

C(101)-C(101)#1	1.370(8)
C(101)-C(102)	1.424(5)
C(101)-C(112)	1.494(6)
C(102)-C(111)	1.404(5)
C(102)-C(103)	1.420(6)
C(103)-C(104)	1.337(5)
C(103)-H(103)	0.9300
C(104)-C(105)	1.410(6)
C(104)-H(104)	0.9300
C(105)-C(110)	1.406(5)
C(105)-C(106)	1.410(6)
C(106)-C(107)	1.354(6)
C(106)-H(106)	0.9300
C(107)-C(108)	1.395(6)
C(107)-H(107)	0.9300
C(108)-C(109)	1.369(5)
C(108)-O(116)	1.369(5)
C(109)-C(110)	1.405(5)
C(109)-H(109)	0.9300
C(110)-C(111)	1.457(5)
C(111)-C(111)#1	1.449(7)
C(112)-O(113)	1.196(5)
C(112)-O(114)	1.327(5)
O(114)-C(115)	1.448(5)
C(115)-H(11A)	0.9600
C(115)-H(11B)	0.9600
C(115)-H(11C)	0.9600
O(116)-C(117)	1.420(5)
C(117)-H(11D)	0.9600
C(117)-H(11E)	0.9600
C(117)-H(11F)	0.9600
C(201)-C(201)#2	1.362(7)
C(201)-C(202)	1.428(5)

*Anexo II*

---

C(201)-C(212)	1.488(5)
C(202)-C(211)	1.417(5)
C(202)-C(203)	1.421(5)
C(203)-C(204)	1.338(5)
C(203)-H(203)	0.9300
C(204)-C(205)	1.411(6)
C(204)-H(204)	0.9300
C(205)-C(210)	1.410(5)
C(205)-C(206)	1.418(6)
C(206)-C(207)	1.352(6)
C(206)-H(206)	0.9300
C(207)-C(208)	1.401(6)
C(207)-H(207)	0.9300
C(208)-O(216)	1.369(5)
C(208)-C(209)	1.375(5)
C(209)-C(210)	1.398(5)
C(209)-H(209)	0.9300
C(210)-C(211)	1.446(5)
C(211)-C(211)#2	1.432(7)
C(212)-O(213)	1.186(5)
C(212)-O(214)	1.329(5)
O(214)-C(215)	1.451(5)
C(215)-H(21A)	0.9600
C(215)-H(21B)	0.9600
C(215)-H(21C)	0.9600
O(216)-C(217)	1.407(5)
C(217)-H(21D)	0.9600
C(217)-H(21E)	0.9600
C(217)-H(21F)	0.9600
C(101)#1-C(101)-C(102)	120.3(2)
C(101)#1-C(101)-C(112)	120.9(2)
C(102)-C(101)-C(112)	118.7(4)
C(111)-C(102)-C(103)	119.2(4)
C(111)-C(102)-C(101)	119.1(4)

---

C(103)-C(102)-C(101)	121.3(4)
C(104)-C(103)-C(102)	121.5(4)
C(104)-C(103)-H(103)	119.3
C(102)-C(103)-H(103)	119.3
C(103)-C(104)-C(105)	120.8(4)
C(103)-C(104)-H(104)	119.6
C(105)-C(104)-H(104)	119.6
C(110)-C(105)-C(106)	118.5(4)
C(110)-C(105)-C(104)	120.1(4)
C(106)-C(105)-C(104)	121.3(4)
C(107)-C(106)-C(105)	121.8(4)
C(107)-C(106)-H(106)	119.1
C(105)-C(106)-H(106)	119.1
C(106)-C(107)-C(108)	119.5(4)
C(106)-C(107)-H(107)	120.3
C(108)-C(107)-H(107)	120.3
C(109)-C(108)-O(116)	124.6(4)
C(109)-C(108)-C(107)	120.5(4)
O(116)-C(108)-C(107)	114.9(4)
C(108)-C(109)-C(110)	120.7(4)
C(108)-C(109)-H(109)	119.6
C(110)-C(109)-H(109)	119.6
C(109)-C(110)-C(105)	118.8(4)
C(109)-C(110)-C(111)	122.5(3)
C(105)-C(110)-C(111)	118.5(4)
C(102)-C(111)-C(111)#1	117.8(2)
C(102)-C(111)-C(110)	118.1(3)
C(111)#1-C(111)-C(110)	123.9(2)
O(113)-C(112)-O(114)	124.4(4)
O(113)-C(112)-C(101)	124.6(5)
O(114)-C(112)-C(101)	111.1(4)
C(112)-O(114)-C(115)	116.4(4)
O(114)-C(115)-H(11A)	109.5
O(114)-C(115)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(115)-H(11B)	109.5

O(114)-C(115)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(115)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(115)-H(11C)	109.5
C(108)-O(116)-C(117)	117.9(3)
O(116)-C(117)-H(11D)	109.5
O(116)-C(117)-H(11E)	109.5
H(11D)-C(117)-H(11E)	109.5
O(116)-C(117)-H(11F)	109.5
H(11D)-C(117)-H(11F)	109.5
H(11E)-C(117)-H(11F)	109.5
C(201)#2-C(201)-C(202)	120.9(2)
C(201)#2-C(201)-C(212)	120.5(2)
C(202)-C(201)-C(212)	118.3(3)
C(211)-C(202)-C(203)	119.3(4)
C(211)-C(202)-C(201)	118.7(3)
C(203)-C(202)-C(201)	121.9(4)
C(204)-C(203)-C(202)	121.4(4)
C(204)-C(203)-H(203)	119.3
C(202)-C(203)-H(203)	119.3
C(203)-C(204)-C(205)	120.8(4)
C(203)-C(204)-H(204)	119.6
C(205)-C(204)-H(204)	119.6
C(210)-C(205)-C(204)	119.8(4)
C(210)-C(205)-C(206)	118.3(4)
C(204)-C(205)-C(206)	121.7(4)
C(207)-C(206)-C(205)	122.2(4)
C(207)-C(206)-H(206)	118.9
C(205)-C(206)-H(206)	118.9
C(206)-C(207)-C(208)	118.9(4)
C(206)-C(207)-H(207)	120.5
C(208)-C(207)-H(207)	120.5
O(216)-C(208)-C(209)	124.4(4)
O(216)-C(208)-C(207)	115.0(4)
C(209)-C(208)-C(207)	120.6(5)
C(208)-C(209)-C(210)	121.0(4)

C(208)-C(209)-H(209)	119.5
C(210)-C(209)-H(209)	119.5
C(209)-C(210)-C(205)	118.6(4)
C(209)-C(210)-C(211)	122.1(4)
C(205)-C(210)-C(211)	119.0(4)
C(202)-C(211)-C(211)#2	118.6(2)
C(202)-C(211)-C(210)	117.4(3)
C(211)#2-C(211)-C(210)	123.9(2)
O(213)-C(212)-O(214)	123.2(4)
O(213)-C(212)-C(201)	127.2(4)
O(214)-C(212)-C(201)	109.5(4)
C(212)-O(214)-C(215)	116.0(4)
O(214)-C(215)-H(21A)	109.5
O(214)-C(215)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(215)-H(21B)	109.5
O(214)-C(215)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(215)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(215)-H(21C)	109.5
C(208)-O(216)-C(217)	117.5(4)
O(216)-C(217)-H(21D)	109.5
O(216)-C(217)-H(21E)	109.5
H(21D)-C(217)-H(21E)	109.5
O(216)-C(217)-H(21F)	109.5
H(21D)-C(217)-H(21F)	109.5
H(21E)-C(217)-H(21F)	109.5

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1,y,-z+1/2$  #2  $-x+2,y,-z+1/2$

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for gt01jc01. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(101)	55(3)	46(3)	40(3)	-1(2)	6(3)	1(2)
C(102)	39(3)	53(3)	44(3)	-8(2)	9(2)	0(2)
C(103)	44(3)	61(3)	58(3)	-13(2)	15(2)	4(3)
C(104)	37(3)	78(4)	69(3)	-24(3)	17(2)	-4(3)
C(105)	38(3)	59(3)	51(3)	-14(2)	19(2)	-12(2)
C(106)	51(3)	86(4)	67(3)	-17(3)	30(3)	-13(3)
C(107)	60(3)	80(4)	58(3)	-9(3)	31(3)	-29(3)
C(108)	58(3)	57(3)	38(3)	-5(2)	17(2)	-12(3)
C(109)	43(3)	53(3)	38(3)	-5(2)	17(2)	-6(2)
C(110)	36(3)	49(3)	36(3)	-9(2)	10(2)	-7(2)
C(111)	37(2)	51(3)	38(2)	-6(2)	11(2)	-1(2)
C(112)	60(3)	56(3)	60(4)	2(3)	16(3)	4(3)
O(113)	92(3)	77(3)	82(3)	5(2)	4(2)	32(2)
O(114)	76(2)	48(2)	74(2)	-13(2)	21(2)	4(2)
C(115)	106(4)	49(3)	139(5)	-23(3)	48(4)	7(3)
O(116)	77(2)	55(2)	68(2)	10(2)	27(2)	-7(2)
C(117)	73(4)	64(3)	69(3)	14(3)	16(3)	3(3)
C(201)	53(3)	36(2)	53(3)	1(2)	28(2)	3(2)
C(202)	46(3)	49(3)	43(3)	1(2)	20(2)	8(2)
C(203)	63(3)	55(3)	51(3)	6(2)	15(3)	18(3)
C(204)	63(3)	68(3)	44(3)	-3(3)	-1(2)	14(3)
C(205)	42(3)	53(3)	50(3)	-11(2)	8(2)	10(2)
C(206)	56(3)	74(4)	61(3)	-21(3)	8(3)	-2(3)
C(207)	50(3)	60(3)	82(4)	-26(3)	13(3)	-8(3)
C(208)	48(3)	51(3)	72(4)	-9(3)	24(3)	-1(3)
C(209)	43(3)	47(3)	53(3)	-10(2)	18(2)	-6(2)
C(210)	35(2)	43(3)	48(3)	-5(2)	15(2)	4(2)
C(211)	35(2)	43(2)	40(3)	-3(2)	17(2)	4(2)
C(212)	63(3)	51(3)	63(3)	1(3)	34(3)	3(2)
O(213)	116(3)	67(2)	84(3)	28(2)	59(2)	27(2)

*Difracción de rayos X*

---

O(214)	90(2)	43(2)	95(2)	10(2)	56(2)	16(2)
C(215)	124(5)	50(3)	142(5)	22(3)	67(4)	36(3)
O(216)	80(2)	52(2)	96(3)	-6(2)	31(2)	-22(2)
C(217)	136(5)	73(4)	90(5)	9(3)	40(4)	-31(4)

---

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for gt01jc01.

---

	x	y	z	U(eq)
H(103)	7164	2432	2768	66
H(104)	7790	3857	2314	74
H(106)	7567	5540	1287	78
H(107)	6710	6956	569	76
H(109)	4643	5684	1353	53
H(11A)	6739	-308	1862	145
H(11B)	5830	-784	981	145
H(11C)	6072	-837	2434	145
H(11D)	3865	6965	116	106
H(11E)	4040	8142	257	106
H(11F)	4328	7442	1444	106
H(203)	8640	5360	-446	69
H(204)	8032	3886	-1376	76
H(206)	7600	2090	-1161	80
H(207)	7625	701	47	80
H(209)	9373	2134	3010	57
H(21A)	9095	8645	1341	149
H(21B)	8259	8486	1781	149
H(21C)	8223	8098	462	149
H(21D)	9634	483	3610	148
H(21E)	8963	-281	3901	148
H(21F)	8858	894	4061	148

---

Table 6. Torsion angles [°] for gt01jc01.

C(101)#1-C(101)-C(102)-C(111)	2.7(7)
C(112)-C(101)-C(102)-C(111)	178.6(4)
C(101)#1-C(101)-C(102)-C(103)	-170.2(5)
C(112)-C(101)-C(102)-C(103)	5.7(6)
C(111)-C(102)-C(103)-C(104)	-7.5(6)
C(101)-C(102)-C(103)-C(104)	165.4(4)
C(102)-C(103)-C(104)-C(105)	-3.9(6)
C(103)-C(104)-C(105)-C(110)	7.0(6)
C(103)-C(104)-C(105)-C(106)	-168.5(4)
C(110)-C(105)-C(106)-C(107)	1.2(6)
C(104)-C(105)-C(106)-C(107)	176.8(4)
C(105)-C(106)-C(107)-C(108)	-1.8(7)
C(106)-C(107)-C(108)-C(109)	-0.9(6)
C(106)-C(107)-C(108)-O(116)	180.0(4)
O(116)-C(108)-C(109)-C(110)	-176.9(3)
C(107)-C(108)-C(109)-C(110)	4.0(6)
C(108)-C(109)-C(110)-C(105)	-4.6(6)
C(108)-C(109)-C(110)-C(111)	-179.3(3)
C(106)-C(105)-C(110)-C(109)	2.0(5)
C(104)-C(105)-C(110)-C(109)	-173.7(4)
C(106)-C(105)-C(110)-C(111)	176.9(4)
C(104)-C(105)-C(110)-C(111)	1.3(5)
C(103)-C(102)-C(111)-C(111)#1	-169.5(4)
C(101)-C(102)-C(111)-C(111)#1	17.5(6)
C(103)-C(102)-C(111)-C(110)	15.4(5)
C(101)-C(102)-C(111)-C(110)	-157.7(3)
C(109)-C(110)-C(111)-C(102)	162.5(4)
C(105)-C(110)-C(111)-C(102)	-12.3(5)
C(109)-C(110)-C(111)-C(111)#1	-12.4(6)
C(105)-C(110)-C(111)-C(111)#1	172.9(4)
C(101)#1-C(101)-C(112)-O(113)	-119.7(6)
C(102)-C(101)-C(112)-O(113)	64.5(6)
C(101)#1-C(101)-C(112)-O(114)	61.8(6)

*Anexo II*

---

C(102)-C(101)-C(112)-O(114)	-114.1(4)
O(113)-C(112)-O(114)-C(115)	0.4(7)
C(101)-C(112)-O(114)-C(115)	179.0(4)
C(109)-C(108)-O(116)-C(117)	7.1(6)
C(107)-C(108)-O(116)-C(117)	-173.7(4)
C(201)#2-C(201)-C(202)-C(211)	0.1(7)
C(212)-C(201)-C(202)-C(211)	-174.3(4)
C(201)#2-C(201)-C(202)-C(203)	177.2(5)
C(212)-C(201)-C(202)-C(203)	2.8(6)
C(211)-C(202)-C(203)-C(204)	4.3(6)
C(201)-C(202)-C(203)-C(204)	-172.8(4)
C(202)-C(203)-C(204)-C(205)	6.7(7)
C(203)-C(204)-C(205)-C(210)	-5.7(6)
C(203)-C(204)-C(205)-C(206)	169.4(4)
C(210)-C(205)-C(206)-C(207)	4.2(7)
C(204)-C(205)-C(206)-C(207)	-171.0(4)
C(205)-C(206)-C(207)-C(208)	0.8(7)
C(206)-C(207)-C(208)-O(216)	177.0(4)
C(206)-C(207)-C(208)-C(209)	-2.2(6)
O(216)-C(208)-C(209)-C(210)	179.3(4)
C(207)-C(208)-C(209)-C(210)	-1.6(6)
C(208)-C(209)-C(210)-C(205)	6.6(6)
C(208)-C(209)-C(210)-C(211)	180.0(4)
C(204)-C(205)-C(210)-C(209)	167.6(4)
C(206)-C(205)-C(210)-C(209)	-7.7(6)
C(204)-C(205)-C(210)-C(211)	-6.1(6)
C(206)-C(205)-C(210)-C(211)	178.7(3)
C(203)-C(202)-C(211)-C(211)#2	167.3(4)
C(201)-C(202)-C(211)-C(211)#2	-15.5(6)
C(203)-C(202)-C(211)-C(210)	-15.5(5)
C(201)-C(202)-C(211)-C(210)	161.6(3)
C(209)-C(210)-C(211)-C(202)	-157.0(3)
C(205)-C(210)-C(211)-C(202)	16.4(5)
C(209)-C(210)-C(211)-C(211)#2	20.0(6)
C(205)-C(210)-C(211)-C(211)#2	-166.6(4)

C(201)#2-C(201)-C(212)-O(213)	125.5(6)
C(202)-C(201)-C(212)-O(213)	-60.1(6)
C(201)#2-C(201)-C(212)-O(214)	-56.0(6)
C(202)-C(201)-C(212)-O(214)	118.4(4)
O(213)-C(212)-O(214)-C(215)	-1.1(7)
C(201)-C(212)-O(214)-C(215)	-179.7(4)
C(209)-C(208)-O(216)-C(217)	-6.5(6)
C(207)-C(208)-O(216)-C(217)	174.3(4)

---

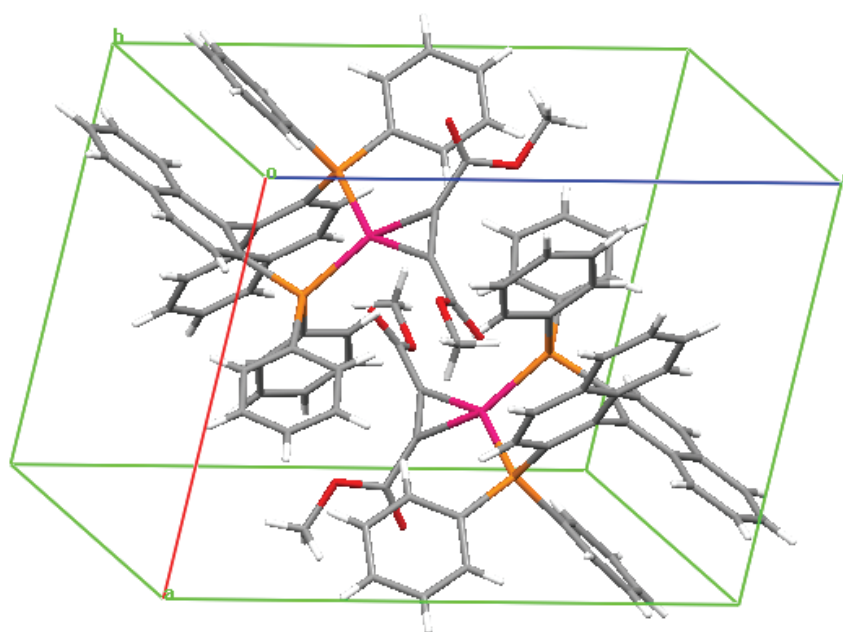
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x+1, y, -z+1/2$  #2  $-x+2, y, -z+1/2$

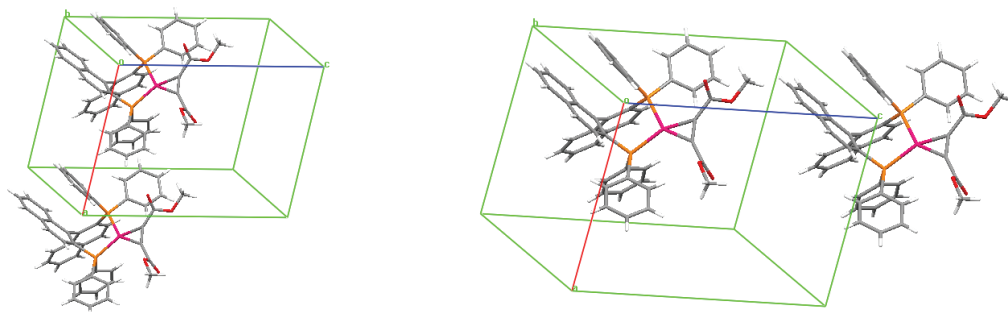
**Anexo II-B: Análisis por difracción de rayos X de 176.**



Vista en Mercury de la estructura de **176**



Vista en Mercury del empaquetamiento de **176** en la celda unidad



Vista en Mercury del empaquetamiento de **176** a lo largo de los distintos ejes

Table 1. Crystal data and structure refinement for gt01jc01.

Identification code	gt01jc1n	
Empirical formula	C50 H38 O4 P2 Pd	
Formula weight	871.14	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 11.147(4) Å	$\alpha = 103.430(5)^\circ$ .
	b = 13.957(5) Å	$\beta = 103.367(5)^\circ$ .
	c = 14.524(5) Å	$\gamma = 110.489(5)^\circ$ .
Volume	1934.1(12) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.496 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.611 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	892	
Crystal size	0.34x 0.13 x 0.13 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.53 to 26.42°.	
Index ranges	-13<=h<=13, -17<=k<=16, 0<=l<=18	
Reflections collected	7856	
Independent reflections	7856 [R(int) = 0.0609]	
Completeness to theta = 26.42°	98.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	7856 / 0 / 516	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.031	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1241	
R indices (all data)	R1 = 0.0791, wR2 = 0.1440	
Largest diff. peak and hole	2.579 and -2.641 e.Å <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for gt01jc01. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
Pd(1)	2040(1)	2150(1)	2747(1)	12(1)
P(2)	3669(1)	2802(1)	2038(1)	12(1)
C(3)	2732(4)	2723(4)	780(3)	13(1)
C(4)	2262(4)	3497(4)	630(3)	12(1)
C(5)	2568(4)	4485(4)	1492(3)	12(1)
C(6)	1943(4)	4395(4)	2205(3)	12(1)
P(7)	802(1)	3066(1)	2203(1)	11(1)
C(8)	2286(5)	1744(4)	-37(3)	16(1)
C(9)	1470(5)	1567(4)	-969(3)	15(1)
C(10)	1057(5)	2369(4)	-1167(3)	16(1)
C(11)	1443(4)	3340(4)	-364(3)	12(1)
C(12)	3556(4)	5522(4)	1589(3)	13(1)
C(13)	3962(5)	6436(4)	2459(3)	15(1)
C(14)	3330(5)	6309(4)	3199(3)	16(1)
C(15)	2332(5)	5325(4)	3060(3)	15(1)
C(16)	233(5)	2197(4)	-2138(3)	21(1)
C(17)	-206(5)	2964(4)	-2320(3)	20(1)
C(18)	163(5)	3924(4)	-1530(3)	19(1)
C(19)	963(5)	4119(4)	-574(3)	16(1)
C(20)	4202(5)	5669(4)	860(3)	15(1)
C(21)	5205(5)	6662(4)	1012(4)	18(1)
C(22)	5617(5)	7558(4)	1881(4)	20(1)
C(23)	5014(5)	7447(4)	2593(4)	18(1)
C(24)	4682(4)	2031(4)	1835(3)	14(1)
C(25)	5030(5)	1609(4)	2590(4)	18(1)
C(26)	5849(5)	1054(4)	2540(4)	25(1)
C(27)	6297(5)	890(4)	1738(4)	26(1)
C(28)	5967(5)	1314(4)	994(4)	22(1)
C(29)	5176(5)	1896(4)	1046(3)	19(1)
C(30)	5001(5)	4200(4)	2642(3)	15(1)

---

C(31)	5875(5)	4661(4)	2164(4)	19(1)
C(32)	6903(5)	5706(4)	2648(4)	23(1)
C(33)	7054(5)	6296(4)	3606(4)	27(1)
C(34)	6195(5)	5832(4)	4094(4)	25(1)
C(35)	5172(5)	4791(4)	3613(3)	19(1)
C(36)	1098(5)	1190(4)	3453(3)	15(1)
C(37)	2225(5)	1150(4)	3564(3)	16(1)
C(38)	-202(5)	781(4)	3656(3)	16(1)
O(38)	-1299(4)	238(3)	3017(3)	29(1)
O(39)	6(4)	1105(3)	4644(3)	25(1)
C(40)	-1227(6)	775(6)	4882(4)	36(1)
C(41)	3136(5)	709(4)	3998(3)	16(1)
O(41)	4103(4)	1189(3)	4770(3)	28(1)
O(42)	2767(3)	-319(3)	3424(2)	20(1)
C(43)	3633(5)	-826(4)	3770(4)	25(1)
C(44)	-492(4)	2412(4)	952(3)	13(1)
C(45)	-1115(5)	2966(4)	478(3)	17(1)
C(46)	-2082(5)	2448(4)	-475(4)	21(1)
C(47)	-2420(5)	1363(4)	-987(4)	23(1)
C(48)	-1789(5)	814(4)	-539(4)	22(1)
C(49)	-846(5)	1323(4)	429(3)	17(1)
C(50)	-75(5)	3395(4)	3074(3)	15(1)
C(51)	-1186(5)	3633(4)	2825(4)	20(1)
C(52)	-1842(5)	3798(4)	3509(4)	23(1)
C(53)	-1407(5)	3722(4)	4449(4)	22(1)
C(54)	-284(5)	3512(4)	4719(4)	22(1)
C(55)	377(5)	3343(4)	4036(3)	19(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for gt01jc01.

---

Pd(1)-C(36)	2.025(4)
Pd(1)-C(37)	2.064(4)
Pd(1)-P(2)	2.3081(13)
Pd(1)-P(7)	2.3167(12)
P(2)-C(30)	1.832(5)
P(2)-C(24)	1.839(5)
P(2)-C(3)	1.839(4)
C(3)-C(4)	1.393(6)
C(3)-C(8)	1.421(6)
C(4)-C(11)	1.439(6)
C(4)-C(5)	1.503(6)
C(5)-C(6)	1.380(6)
C(5)-C(12)	1.430(6)
C(6)-C(15)	1.423(6)
C(6)-P(7)	1.844(4)
P(7)-C(44)	1.819(5)
P(7)-C(50)	1.839(5)
C(8)-C(9)	1.356(6)
C(9)-C(10)	1.414(6)
C(10)-C(16)	1.407(6)
C(10)-C(11)	1.417(6)
C(11)-C(19)	1.430(6)
C(12)-C(13)	1.419(6)
C(12)-C(20)	1.426(6)
C(13)-C(23)	1.419(7)
C(13)-C(14)	1.426(6)
C(14)-C(15)	1.364(7)
C(16)-C(17)	1.375(7)
C(17)-C(18)	1.401(7)
C(18)-C(19)	1.371(6)
C(20)-C(21)	1.371(6)
C(21)-C(22)	1.402(7)
C(22)-C(23)	1.366(7)

C(24)-C(29)	1.384(6)
C(24)-C(25)	1.400(6)
C(25)-C(26)	1.393(7)
C(26)-C(27)	1.372(7)
C(27)-C(28)	1.385(7)
C(28)-C(29)	1.395(7)
C(30)-C(35)	1.389(6)
C(30)-C(31)	1.389(7)
C(31)-C(32)	1.383(7)
C(32)-C(33)	1.381(8)
C(33)-C(34)	1.390(8)
C(34)-C(35)	1.377(7)
C(36)-C(37)	1.251(7)
C(36)-C(38)	1.487(6)
C(37)-C(41)	1.460(6)
C(38)-O(38)	1.196(6)
C(38)-O(39)	1.337(6)
O(39)-C(40)	1.439(6)
C(41)-O(41)	1.206(6)
C(41)-O(42)	1.340(6)
O(42)-C(43)	1.451(5)
C(44)-C(49)	1.396(6)
C(44)-C(45)	1.399(6)
C(45)-C(46)	1.379(7)
C(46)-C(47)	1.392(7)
C(47)-C(48)	1.379(7)
C(48)-C(49)	1.385(7)
C(50)-C(51)	1.383(6)
C(50)-C(55)	1.399(6)
C(51)-C(52)	1.387(7)
C(52)-C(53)	1.380(7)
C(53)-C(54)	1.375(7)
C(54)-C(55)	1.390(7)
C(36)-Pd(1)-C(37)	35.61(19)

## *Anexo II*

---

C(36)-Pd(1)-P(2)	154.36(13)
C(37)-Pd(1)-P(2)	119.33(14)
C(36)-Pd(1)-P(7)	110.80(14)
C(37)-Pd(1)-P(7)	146.04(14)
P(2)-Pd(1)-P(7)	94.57(5)
C(30)-P(2)-C(24)	101.5(2)
C(30)-P(2)-C(3)	105.7(2)
C(24)-P(2)-C(3)	106.0(2)
C(30)-P(2)-Pd(1)	120.11(15)
C(24)-P(2)-Pd(1)	116.51(15)
C(3)-P(2)-Pd(1)	105.94(14)
C(4)-C(3)-C(8)	119.0(4)
C(4)-C(3)-P(2)	122.5(3)
C(8)-C(3)-P(2)	117.6(3)
C(3)-C(4)-C(11)	119.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)	121.3(4)
C(11)-C(4)-C(5)	119.0(4)
C(6)-C(5)-C(12)	120.0(4)
C(6)-C(5)-C(4)	120.8(4)
C(12)-C(5)-C(4)	119.1(4)
C(5)-C(6)-C(15)	119.8(4)
C(5)-C(6)-P(7)	122.3(3)
C(15)-C(6)-P(7)	117.3(3)
C(44)-P(7)-C(50)	105.9(2)
C(44)-P(7)-C(6)	105.1(2)
C(50)-P(7)-C(6)	105.0(2)
C(44)-P(7)-Pd(1)	118.18(15)
C(50)-P(7)-Pd(1)	111.03(15)
C(6)-P(7)-Pd(1)	110.70(14)
C(9)-C(8)-C(3)	121.8(4)
C(8)-C(9)-C(10)	120.7(4)
C(16)-C(10)-C(11)	120.0(4)
C(16)-C(10)-C(9)	120.9(4)
C(11)-C(10)-C(9)	119.0(4)
C(10)-C(11)-C(19)	118.1(4)

C(10)-C(11)-C(4)	119.5(4)
C(19)-C(11)-C(4)	122.4(4)
C(13)-C(12)-C(20)	118.1(4)
C(13)-C(12)-C(5)	119.4(4)
C(20)-C(12)-C(5)	122.4(4)
C(23)-C(13)-C(12)	119.6(4)
C(23)-C(13)-C(14)	121.3(4)
C(12)-C(13)-C(14)	119.1(4)
C(15)-C(14)-C(13)	120.3(4)
C(14)-C(15)-C(6)	121.2(4)
C(17)-C(16)-C(10)	120.7(4)
C(16)-C(17)-C(18)	119.7(4)
C(19)-C(18)-C(17)	121.2(4)
C(18)-C(19)-C(11)	120.3(4)
C(21)-C(20)-C(12)	120.5(4)
C(20)-C(21)-C(22)	121.2(4)
C(23)-C(22)-C(21)	119.9(4)
C(22)-C(23)-C(13)	120.8(4)
C(29)-C(24)-C(25)	118.9(4)
C(29)-C(24)-P(2)	125.6(4)
C(25)-C(24)-P(2)	115.4(3)
C(26)-C(25)-C(24)	120.4(4)
C(27)-C(26)-C(25)	120.4(5)
C(26)-C(27)-C(28)	119.5(5)
C(27)-C(28)-C(29)	120.8(5)
C(24)-C(29)-C(28)	119.9(5)
C(35)-C(30)-C(31)	119.5(4)
C(35)-C(30)-P(2)	119.2(4)
C(31)-C(30)-P(2)	121.2(4)
C(32)-C(31)-C(30)	120.2(4)
C(33)-C(32)-C(31)	120.0(5)
C(32)-C(33)-C(34)	120.0(5)
C(35)-C(34)-C(33)	120.0(5)
C(34)-C(35)-C(30)	120.3(5)
C(37)-C(36)-C(38)	145.0(4)

## *Anexo II*

---

C(37)-C(36)-Pd(1)	73.9(3)
C(38)-C(36)-Pd(1)	141.1(3)
C(36)-C(37)-C(41)	145.9(5)
C(36)-C(37)-Pd(1)	70.5(3)
C(41)-C(37)-Pd(1)	143.5(3)
O(38)-C(38)-O(39)	124.2(4)
O(38)-C(38)-C(36)	124.3(4)
O(39)-C(38)-C(36)	111.5(4)
C(38)-O(39)-C(40)	113.8(4)
O(41)-C(41)-O(42)	123.2(4)
O(41)-C(41)-C(37)	125.6(4)
O(42)-C(41)-C(37)	111.2(4)
C(41)-O(42)-C(43)	115.8(4)
C(49)-C(44)-C(45)	118.5(4)
C(49)-C(44)-P(7)	118.8(3)
C(45)-C(44)-P(7)	122.7(4)
C(46)-C(45)-C(44)	121.2(5)
C(45)-C(46)-C(47)	119.5(5)
C(48)-C(47)-C(46)	119.9(4)
C(47)-C(48)-C(49)	120.7(5)
C(48)-C(49)-C(44)	120.2(4)
C(51)-C(50)-C(55)	118.2(4)
C(51)-C(50)-P(7)	124.5(4)
C(55)-C(50)-P(7)	117.3(3)
C(50)-C(51)-C(52)	120.6(4)
C(53)-C(52)-C(51)	120.8(4)
C(54)-C(53)-C(52)	119.5(4)
C(53)-C(54)-C(55)	120.0(5)
C(54)-C(55)-C(50)	120.9(4)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for gt01jc01. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Pd(1)	12(1)	14(1)	17(1)	9(1)	7(1)	10(1)
P(2)	12(1)	13(1)	16(1)	7(1)	6(1)	9(1)
C(3)	10(2)	17(2)	18(2)	9(2)	8(2)	10(2)
C(4)	11(2)	13(2)	17(2)	6(2)	8(2)	8(2)
C(5)	15(2)	13(2)	14(2)	5(2)	5(2)	12(2)
C(6)	10(2)	13(2)	18(2)	9(2)	6(2)	7(2)
P(7)	11(1)	13(1)	15(1)	7(1)	6(1)	9(1)
C(8)	16(2)	14(2)	22(2)	8(2)	10(2)	8(2)
C(9)	16(2)	8(2)	19(2)	2(2)	7(2)	3(2)
C(10)	13(2)	17(2)	21(2)	8(2)	10(2)	8(2)
C(11)	11(2)	14(2)	15(2)	8(2)	7(2)	7(2)
C(12)	11(2)	14(2)	18(2)	9(2)	4(2)	10(2)
C(13)	13(2)	18(2)	19(2)	7(2)	6(2)	12(2)
C(14)	18(2)	17(2)	18(2)	5(2)	7(2)	12(2)
C(15)	16(2)	19(2)	15(2)	7(2)	9(2)	11(2)
C(16)	21(3)	22(3)	16(2)	4(2)	5(2)	8(2)
C(17)	18(2)	23(3)	16(2)	10(2)	3(2)	8(2)
C(18)	18(2)	22(3)	23(2)	13(2)	7(2)	12(2)
C(19)	16(2)	15(2)	19(2)	7(2)	5(2)	7(2)
C(20)	18(2)	13(2)	16(2)	6(2)	7(2)	8(2)
C(21)	16(2)	20(2)	25(2)	15(2)	11(2)	9(2)
C(22)	14(2)	14(2)	29(3)	10(2)	6(2)	3(2)
C(23)	17(2)	14(2)	22(2)	3(2)	4(2)	9(2)
C(24)	13(2)	12(2)	20(2)	6(2)	7(2)	8(2)
C(25)	17(2)	24(3)	25(2)	13(2)	13(2)	14(2)
C(26)	19(3)	31(3)	40(3)	22(3)	14(2)	18(2)
C(27)	18(3)	23(3)	47(3)	14(2)	14(2)	16(2)
C(28)	16(2)	23(3)	30(3)	4(2)	12(2)	10(2)
C(29)	16(2)	23(3)	19(2)	6(2)	7(2)	11(2)
C(30)	16(2)	16(2)	19(2)	11(2)	6(2)	10(2)

*Anexo II*

---

C(31)	18(2)	24(3)	18(2)	7(2)	4(2)	14(2)
C(32)	13(2)	30(3)	27(3)	16(2)	4(2)	9(2)
C(33)	19(3)	21(3)	38(3)	12(2)	0(2)	10(2)
C(34)	23(3)	23(3)	24(3)	5(2)	2(2)	10(2)
C(35)	20(2)	23(3)	18(2)	11(2)	7(2)	13(2)
C(36)	23(2)	13(2)	18(2)	11(2)	12(2)	12(2)
C(37)	23(3)	18(2)	14(2)	10(2)	8(2)	13(2)
C(38)	18(2)	15(2)	23(2)	9(2)	12(2)	12(2)
O(38)	19(2)	33(2)	27(2)	2(2)	9(2)	8(2)
O(39)	21(2)	37(2)	22(2)	12(2)	12(2)	13(2)
C(40)	28(3)	58(4)	31(3)	20(3)	21(3)	21(3)
C(41)	18(2)	17(2)	23(2)	15(2)	13(2)	13(2)
O(41)	29(2)	28(2)	24(2)	6(2)	0(2)	17(2)
O(42)	20(2)	17(2)	27(2)	9(2)	4(2)	16(1)
C(43)	26(3)	23(3)	36(3)	16(2)	9(2)	18(2)
C(44)	12(2)	14(2)	17(2)	9(2)	8(2)	6(2)
C(45)	18(2)	19(2)	21(2)	11(2)	9(2)	11(2)
C(46)	17(2)	29(3)	22(2)	14(2)	8(2)	11(2)
C(47)	15(2)	27(3)	16(2)	7(2)	1(2)	1(2)
C(48)	25(3)	14(2)	22(2)	2(2)	9(2)	4(2)
C(49)	18(2)	16(2)	23(2)	11(2)	11(2)	9(2)
C(50)	16(2)	13(2)	19(2)	6(2)	8(2)	8(2)
C(51)	15(2)	28(3)	20(2)	9(2)	7(2)	14(2)
C(52)	13(2)	28(3)	30(3)	5(2)	8(2)	15(2)
C(53)	25(3)	23(3)	23(2)	4(2)	16(2)	13(2)
C(54)	32(3)	22(3)	19(2)	9(2)	11(2)	19(2)
C(55)	21(2)	20(2)	21(2)	7(2)	8(2)	15(2)

---

Table 5. Torsion angles [°] for gt01jc01.

C(36)-Pd(1)-P(2)-C(30)	-111.6(3)
C(37)-Pd(1)-P(2)-C(30)	-101.4(2)
P(7)-Pd(1)-P(2)-C(30)	76.61(17)
C(36)-Pd(1)-P(2)-C(24)	11.5(4)
C(37)-Pd(1)-P(2)-C(24)	21.7(2)
P(7)-Pd(1)-P(2)-C(24)	-160.30(17)
C(36)-Pd(1)-P(2)-C(3)	129.0(3)
C(37)-Pd(1)-P(2)-C(3)	139.2(2)
P(7)-Pd(1)-P(2)-C(3)	-42.76(16)
C(30)-P(2)-C(3)-C(4)	-48.8(4)
C(24)-P(2)-C(3)-C(4)	-155.9(4)
Pd(1)-P(2)-C(3)-C(4)	79.7(4)
C(30)-P(2)-C(3)-C(8)	141.8(3)
C(24)-P(2)-C(3)-C(8)	34.6(4)
Pd(1)-P(2)-C(3)-C(8)	-89.7(3)
C(8)-C(3)-C(4)-C(11)	-5.8(6)
P(2)-C(3)-C(4)-C(11)	-175.1(3)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	172.9(4)
P(2)-C(3)-C(4)-C(5)	3.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-71.7(6)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	107.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(12)	106.0(5)
C(11)-C(4)-C(5)-C(12)	-75.3(5)
C(12)-C(5)-C(6)-C(15)	-2.9(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(15)	174.7(4)
C(12)-C(5)-C(6)-P(7)	-173.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-P(7)	4.4(6)
C(5)-C(6)-P(7)-C(44)	-54.9(4)
C(15)-C(6)-P(7)-C(44)	134.5(3)
C(5)-C(6)-P(7)-C(50)	-166.4(4)
C(15)-C(6)-P(7)-C(50)	23.0(4)
C(5)-C(6)-P(7)-Pd(1)	73.7(4)
C(15)-C(6)-P(7)-Pd(1)	-96.9(3)

C(36)-Pd(1)-P(7)-C(44)	-89.4(2)
C(37)-Pd(1)-P(7)-C(44)	-96.3(3)
P(2)-Pd(1)-P(7)-C(44)	86.84(16)
C(36)-Pd(1)-P(7)-C(50)	33.2(2)
C(37)-Pd(1)-P(7)-C(50)	26.3(3)
P(2)-Pd(1)-P(7)-C(50)	-150.57(16)
C(36)-Pd(1)-P(7)-C(6)	149.4(2)
C(37)-Pd(1)-P(7)-C(6)	142.5(3)
P(2)-Pd(1)-P(7)-C(6)	-34.36(16)
C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	3.2(7)
P(2)-C(3)-C(8)-C(9)	173.1(4)
C(3)-C(8)-C(9)-C(10)	1.6(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(16)	178.7(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-3.6(7)
C(16)-C(10)-C(11)-C(19)	0.5(6)
C(9)-C(10)-C(11)-C(19)	-177.3(4)
C(16)-C(10)-C(11)-C(4)	178.7(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(4)	1.0(6)
C(3)-C(4)-C(11)-C(10)	3.7(6)
C(5)-C(4)-C(11)-C(10)	-175.0(4)
C(3)-C(4)-C(11)-C(19)	-178.1(4)
C(5)-C(4)-C(11)-C(19)	3.2(6)
C(6)-C(5)-C(12)-C(13)	4.6(6)
C(4)-C(5)-C(12)-C(13)	-173.0(4)
C(6)-C(5)-C(12)-C(20)	-178.1(4)
C(4)-C(5)-C(12)-C(20)	4.3(6)
C(20)-C(12)-C(13)-C(23)	-2.0(6)
C(5)-C(12)-C(13)-C(23)	175.4(4)
C(20)-C(12)-C(13)-C(14)	-180.0(4)
C(5)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.6(6)
C(23)-C(13)-C(14)-C(15)	-179.1(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1.2(7)
C(13)-C(14)-C(15)-C(6)	3.0(7)
C(5)-C(6)-C(15)-C(14)	-1.0(7)
P(7)-C(6)-C(15)-C(14)	169.9(4)

---

C(11)-C(10)-C(16)-C(17)	0.0(7)
C(9)-C(10)-C(16)-C(17)	177.7(5)
C(10)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.4(7)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.3(7)
C(17)-C(18)-C(19)-C(11)	0.2(7)
C(10)-C(11)-C(19)-C(18)	-0.5(7)
C(4)-C(11)-C(19)-C(18)	-178.7(4)
C(13)-C(12)-C(20)-C(21)	1.3(6)
C(5)-C(12)-C(20)-C(21)	-176.0(4)
C(12)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.2(7)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.1(7)
C(21)-C(22)-C(23)-C(13)	-0.7(7)
C(12)-C(13)-C(23)-C(22)	1.8(7)
C(14)-C(13)-C(23)-C(22)	179.7(4)
C(30)-P(2)-C(24)-C(29)	-81.5(4)
C(3)-P(2)-C(24)-C(29)	28.7(5)
Pd(1)-P(2)-C(24)-C(29)	146.2(4)
C(30)-P(2)-C(24)-C(25)	94.6(4)
C(3)-P(2)-C(24)-C(25)	-155.3(4)
Pd(1)-P(2)-C(24)-C(25)	-37.7(4)
C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.7(7)
P(2)-C(24)-C(25)-C(26)	-177.0(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.6(8)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	2.2(8)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-0.6(8)
C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	2.2(7)
P(2)-C(24)-C(29)-C(28)	178.2(4)
C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	-1.6(7)
C(24)-P(2)-C(30)-C(35)	-118.5(4)
C(3)-P(2)-C(30)-C(35)	131.1(4)
Pd(1)-P(2)-C(30)-C(35)	11.6(4)
C(24)-P(2)-C(30)-C(31)	58.9(4)
C(3)-P(2)-C(30)-C(31)	-51.5(4)
Pd(1)-P(2)-C(30)-C(31)	-171.0(3)
C(35)-C(30)-C(31)-C(32)	-0.5(7)

P(2)-C(30)-C(31)-C(32)	-177.9(4)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-0.5(7)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	1.5(7)
C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-1.5(8)
C(33)-C(34)-C(35)-C(30)	0.5(7)
C(31)-C(30)-C(35)-C(34)	0.5(7)
P(2)-C(30)-C(35)-C(34)	178.0(4)
P(2)-Pd(1)-C(36)-C(37)	15.4(5)
P(7)-Pd(1)-C(36)-C(37)	-173.4(3)
C(37)-Pd(1)-C(36)-C(38)	-178.1(7)
P(2)-Pd(1)-C(36)-C(38)	-162.7(4)
P(7)-Pd(1)-C(36)-C(38)	8.5(6)
C(38)-C(36)-C(37)-C(41)	-3.0(14)
Pd(1)-C(36)-C(37)-C(41)	179.1(8)
C(38)-C(36)-C(37)-Pd(1)	177.9(8)
P(2)-Pd(1)-C(37)-C(36)	-172.4(2)
P(7)-Pd(1)-C(37)-C(36)	11.1(4)
C(36)-Pd(1)-C(37)-C(41)	-179.1(8)
P(2)-Pd(1)-C(37)-C(41)	8.4(6)
P(7)-Pd(1)-C(37)-C(41)	-168.0(4)
C(37)-C(36)-C(38)-O(38)	-116.0(8)
Pd(1)-C(36)-C(38)-O(38)	60.8(8)
C(37)-C(36)-C(38)-O(39)	64.6(9)
Pd(1)-C(36)-C(38)-O(39)	-118.6(5)
O(38)-C(38)-O(39)-C(40)	-2.2(7)
C(36)-C(38)-O(39)-C(40)	177.2(4)
C(36)-C(37)-C(41)-O(41)	-100.0(9)
Pd(1)-C(37)-C(41)-O(41)	78.5(7)
C(36)-C(37)-C(41)-O(42)	80.1(9)
Pd(1)-C(37)-C(41)-O(42)	-101.4(6)
O(41)-C(41)-O(42)-C(43)	-1.7(7)
C(37)-C(41)-O(42)-C(43)	178.1(4)
C(50)-P(7)-C(44)-C(49)	-115.2(4)
C(6)-P(7)-C(44)-C(49)	134.0(4)
Pd(1)-P(7)-C(44)-C(49)	10.0(4)

C(50)-P(7)-C(44)-C(45)	67.1(4)
C(6)-P(7)-C(44)-C(45)	-43.7(4)
Pd(1)-P(7)-C(44)-C(45)	-167.7(3)
C(49)-C(44)-C(45)-C(46)	1.6(7)
P(7)-C(44)-C(45)-C(46)	179.3(4)
C(44)-C(45)-C(46)-C(47)	-1.8(7)
C(45)-C(46)-C(47)-C(48)	0.1(7)
C(46)-C(47)-C(48)-C(49)	1.7(7)
C(47)-C(48)-C(49)-C(44)	-1.9(7)
C(45)-C(44)-C(49)-C(48)	0.2(7)
P(7)-C(44)-C(49)-C(48)	-177.5(4)
C(44)-P(7)-C(50)-C(51)	-30.2(5)
C(6)-P(7)-C(50)-C(51)	80.6(4)
Pd(1)-P(7)-C(50)-C(51)	-159.7(4)
C(44)-P(7)-C(50)-C(55)	146.3(4)
C(6)-P(7)-C(50)-C(55)	-102.8(4)
Pd(1)-P(7)-C(50)-C(55)	16.9(4)
C(55)-C(50)-C(51)-C(52)	-1.0(7)
P(7)-C(50)-C(51)-C(52)	175.6(4)
C(50)-C(51)-C(52)-C(53)	-0.4(8)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	2.0(8)
C(52)-C(53)-C(54)-C(55)	-2.1(8)
C(53)-C(54)-C(55)-C(50)	0.7(8)
C(51)-C(50)-C(55)-C(54)	0.9(7)
P(7)-C(50)-C(55)-C(54)	-175.9(4)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:



**Anexo III**

**Cálculos teóricos**



Anexo III-A: Geometría calculada para el estado de transición de **153a**.

AM1

C	-0.025282	3.454547	0.779114
C	1.124157	2.727326	0.802099
C	1.136185	1.361205	0.371524
C	-0.079805	0.715462	0.060208
C	-1.237586	1.545764	-0.186691
C	-1.218900	2.900706	0.220844
C	2.366563	0.649745	0.229043
C	-0.079903	-0.715433	-0.060567
C	1.135963	-1.361356	-0.371970
C	2.366482	-0.650230	-0.229129
C	1.123619	-2.727372	-0.802889
H	2.062551	-3.170463	-1.174126
C	-0.025955	-3.454354	-0.780058
C	-1.219403	-2.900460	-0.221445
H	-0.049692	4.491665	1.147408
H	2.063200	3.170421	1.172998
H	-0.050545	-4.491417	-1.148480
C	-2.356608	-3.719200	-0.006829
C	-3.455322	-3.242653	0.664815
C	-3.434218	-1.909083	1.157552
C	-2.352607	-1.076154	0.923917
C	-1.237828	-1.545568	0.186262
H	-2.336813	-4.757614	-0.372913
H	-4.342137	-3.865467	0.849764
C	-2.356048	3.719574	0.006332
C	-3.454980	3.243068	-0.664967
H	-2.335982	4.758093	0.372111
H	-4.341682	3.866034	-0.849940
C	-3.434170	1.909419	-1.157517
C	-2.352605	1.076394	-0.924019
O	-4.564215	-1.554209	1.865604
O	-4.564262	1.554676	-1.865469
C	-4.567999	-0.250312	2.437956
H	-5.550621	-0.206001	2.972721
H	-3.721145	-0.132437	3.156652
H	-4.517529	0.529170	1.639335
C	-4.569196	0.249961	-2.435950
H	-3.722957	0.130654	-3.155142
H	-4.518514	-0.528440	-1.636290
H	-5.552244	0.205432	-2.969913
H	-2.332634	-0.052467	1.326967
H	-2.332948	0.052579	-1.326761
C	3.630333	1.355638	0.535928
O	3.986045	1.873618	1.595706
O	4.480615	1.432252	-0.535027
C	3.630162	-1.356407	-0.535622
O	3.985375	-1.875857	-1.594871
O	4.481165	-1.431219	0.534886
C	5.722446	2.105223	-0.318567
H	6.304436	1.583200	0.478382
H	6.231235	2.039206	-1.311811

*Anexo III*

---

H	5.533869	3.165331	-0.023606
C	5.722815	-2.104666	0.318698
H	5.533941	-3.165188	0.025434
H	6.304364	-1.583893	-0.479383
H	6.232199	-2.037189	1.311545

**Anexo III-B:** Geometría calculada para el confórmero del mínimo de energía de **153a**.

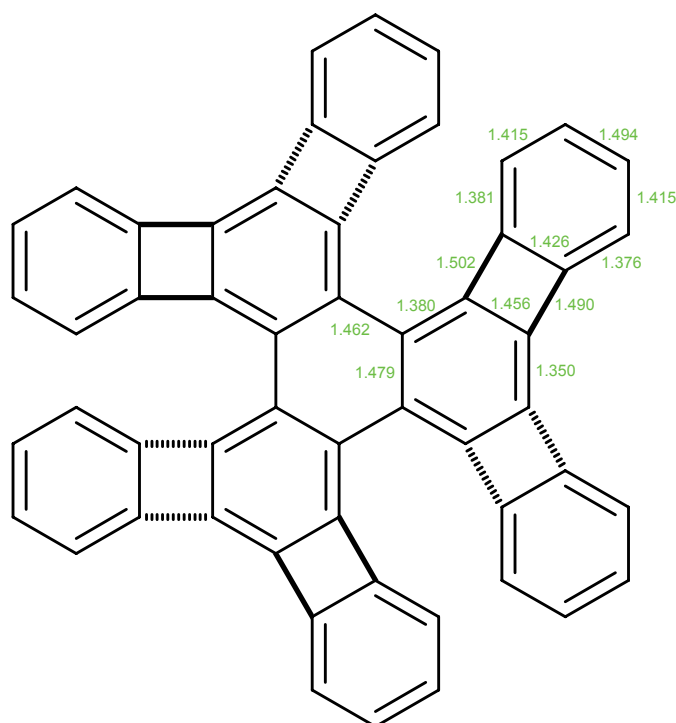
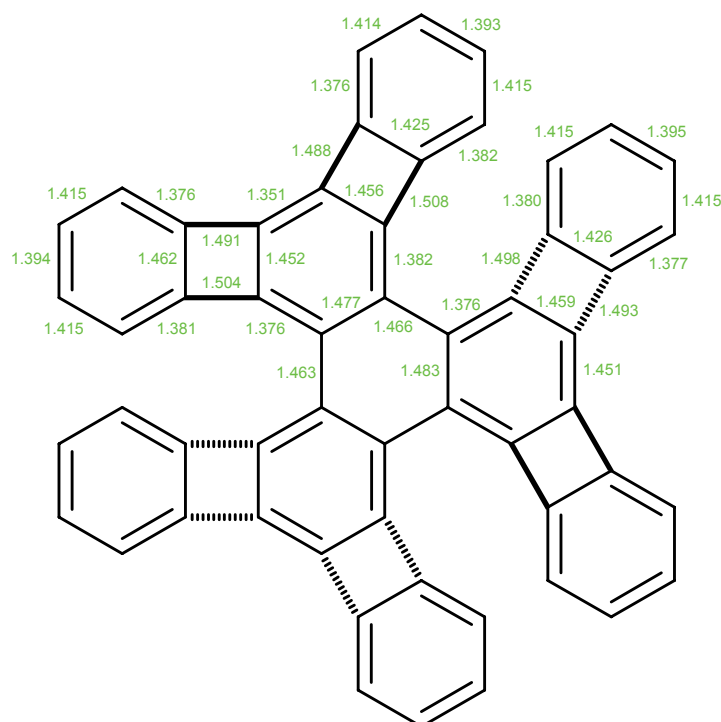
AM1

C	0.040993	-3.171212	-1.501060
C	1.182790	-2.646838	-0.988581
C	1.166434	-1.370383	-0.332024
C	-0.046627	-0.650960	-0.171848
C	-1.252567	-1.463397	-0.283364
C	-1.221149	-2.605243	-1.132874
C	2.412234	-0.762098	0.008247
C	0.031803	0.785922	-0.129600
C	1.318818	1.371958	-0.248361
C	2.487974	0.610365	0.049451
C	1.486885	2.680364	-0.810036
H	2.507935	3.083400	-0.900080
C	0.415365	3.363098	-1.289916
C	-0.903564	2.912971	-0.968484
H	0.053475	-4.066783	-2.139990
H	2.154464	-3.143893	-1.149420
H	0.532571	4.298087	-1.857746
C	-2.018341	3.727363	-1.280295
C	-3.240876	3.505378	-0.692305
C	-3.334946	2.489152	0.293548
C	-2.265887	1.640940	0.553342
C	-1.071625	1.735404	-0.191276
H	-1.881658	4.566407	-1.980003
H	-4.123220	4.118241	-0.922146
C	-2.415596	-3.272187	-1.477214
C	-3.610619	-2.948211	-0.867401
H	-2.375823	-4.083583	-2.220505
H	-4.540783	-3.458003	-1.151741
C	-3.590536	-1.987243	0.162688
C	-2.426342	-1.278357	0.467080
O	-4.542391	2.461816	0.959129
O	-4.677792	-1.693075	0.965697
C	-4.663711	1.516835	2.017465
H	-4.531706	0.473944	1.634737
H	-3.925801	1.737950	2.826507
H	-5.709140	1.675292	2.385168
C	-5.864903	-2.436471	0.713048
H	-6.249671	-2.225204	-0.314136
H	-5.682868	-3.530158	0.847995
H	-6.578797	-2.056110	1.487181
C	3.745220	1.330159	0.338410
O	3.937353	2.255461	1.128263
O	4.810807	0.884327	-0.399279
C	3.591043	-1.615361	0.268966
O	4.152979	-2.421572	-0.474435
O	4.082500	-1.462845	1.538622
H	-2.303026	0.981620	1.426153
H	-2.427537	-0.665749	1.374666
C	6.063493	1.531295	-0.168311
H	6.368111	1.403032	0.898051
H	6.762013	1.003506	-0.863479

*Anexo III*

---

H	5.981304	2.617069	-0.415016
C	5.217437	-2.259423	1.883666
H	6.071328	-2.020579	1.205331
H	5.433350	-1.961533	2.939316
H	4.958625	-3.342751	1.807404

Anexo III-C: Distancias de enlace (Å) calculadas para los conformeros  $C_3$  y  $C_2$  de **247**.**247-I** ( $C_3$ )**247-II** ( $C_2$ )

**Anexo III-D:** Geometría calculada para el confórmero  $C_3$  de **247**.

b3lyp/6-31G(d)

C	2.77291	-0.50374	-0.326734
C	3.785058	0.534946	-0.199225
C	3.391608	1.762664	0.201856
C	1.964266	2.020047	0.327301
C	0.980896	1.086908	0.067524
C	1.429972	-0.315647	-0.068442
C	-0.441254	1.395732	-0.069456
C	-1.431286	0.305721	0.067588
C	-0.987707	-1.080445	-0.068186
C	0.451354	-1.3931	0.068163
C	-1.822728	-2.148671	-0.326803
C	-1.42988	-3.54479	-0.200984
C	-0.169753	-3.818812	0.198988
C	0.767314	-2.71187	0.326193
C	-0.949432	2.652684	-0.328581
C	-2.355051	3.010086	-0.202139
C	-3.221985	2.055818	0.198904
C	-2.731207	0.69109	0.326251
C	2.289784	3.405385	0.808113
C	3.684312	3.153945	0.64751
C	4.650091	4.079543	0.971131
C	4.177381	5.302043	1.504448
C	2.817444	5.539245	1.699899
C	1.829377	4.587171	1.354665
H	5.713731	3.895412	0.851014
H	4.894017	6.069805	1.783695
H	2.504075	6.485702	2.132314
H	0.779104	4.793831	1.523892
C	3.843522	-1.441964	-0.806329
C	4.156331	-2.671063	-1.353008
C	5.514101	-2.871509	-1.696837
C	6.482745	-1.888254	-1.499795
C	6.156371	-0.618902	-0.966355
C	4.832174	-0.427038	-0.64412
H	3.421953	-3.449559	-1.523398
H	5.809592	-3.823622	-2.12942
H	7.512462	-2.096449	-1.777896
H	6.914843	0.148979	-0.844978
C	-2.044808	4.39777	-0.647175
C	-0.671636	4.048549	-0.808922
C	0.23705	4.933339	-1.355566
C	-0.267515	6.209656	-1.699626
C	-1.603259	6.557498	-1.50297
C	-2.540021	5.640706	-0.969656
H	1.278438	4.685971	-1.525222
H	0.409821	6.941369	-2.131809
H	-1.937239	7.55351	-1.781224
H	-3.584158	5.914185	-0.848613
C	0.888381	-4.769044	0.643126
C	1.206367	-6.068842	0.96494
C	2.501453	-6.272293	1.497573

C	3.387382	-5.213927	1.694647
C	3.057464	-3.881457	1.351606
C	1.803932	-3.687755	0.805262
H	2.807556	-7.277448	1.775021
H	4.363687	-5.416944	2.126592
H	3.761961	-3.075849	1.522122
H	0.514699	-6.897403	0.843521
C	-2.787216	-3.969398	-0.645261
C	-3.171205	-2.605354	-0.805597
C	-4.392434	-2.260283	-1.350399
C	-5.245954	-3.335065	-1.694329
C	-4.879461	-4.666003	-1.499022
C	-3.61659	-5.019421	-0.967479
H	-4.698936	-1.234621	-1.519364
H	-6.218682	-3.113886	-2.125444
H	-5.57555	-5.452875	-1.777039
H	-3.331489	-6.060551	-0.847377
C	-4.09383	0.280779	0.806823
C	-4.886973	-0.708236	1.354592
C	-6.205455	-0.328178	1.699739
C	-6.680218	0.967774	1.502387
C	-5.858141	1.987695	0.96733
C	-4.573466	1.613975	0.644447
H	-4.540814	-1.720967	1.525068
H	-6.868328	-1.072262	2.133234
H	-7.703428	1.204775	1.781424
H	-6.230743	3.00064	0.84581

Anexo III-E: Geometría calculada para el confórmero  $C_2$  de 247.

b3lyp/6-31G(d)

C	-2.353449	-0.22484	1.562578
C	-2.357097	-0.267251	3.018218
C	-1.17256	-0.277966	3.667527
C	0.04387	-0.286659	2.874681
C	0.078931	-0.319094	1.499192
C	-1.213064	-0.276205	0.784313
C	1.317599	-0.31766	0.720174
C	1.298398	0.237296	-0.648693
C	0.005532	0.587464	-1.244232
C	-1.205315	-0.040415	-0.662453
C	-0.185873	1.322288	-2.391203
C	-1.399376	1.283117	-3.199606
C	-2.387595	0.443582	-2.818642
C	-2.272379	-0.201431	-1.515445
C	2.496953	-0.87184	1.163188
C	3.734591	-0.890208	0.404044
C	3.729176	-0.358364	-0.837712
C	2.477892	0.168093	-1.364805
C	0.829171	-0.04422	4.133884
C	-0.368328	-0.071715	4.906368
C	-0.38132	0.141747	6.266132
C	0.875457	0.40473	6.860364
C	2.046129	0.461983	6.105139
C	2.051744	0.242791	4.70737
H	-1.289523	0.127102	6.861663
H	0.927995	0.578179	7.931914
H	2.985805	0.681857	6.604851
H	2.974237	0.300387	4.141163
C	-3.825897	0.098388	1.609646
C	-4.956772	0.506528	0.928732
C	-6.108363	0.746281	1.715623
C	-6.104602	0.605631	3.101915
C	-4.933314	0.238674	3.804858
C	-3.820483	0.000352	3.031694
H	-4.988442	0.648636	-0.143577
H	-7.024877	1.053214	1.218721
H	-7.018013	0.800081	3.65776
H	-4.928495	0.17026	4.888844
C	4.365473	-1.750803	1.44588
C	3.145121	-1.767872	2.182046
C	2.995606	-2.544142	3.313857
C	4.134639	-3.280121	3.717309
C	5.33511	-3.236462	3.00944
C	5.476976	-2.465137	1.831863
H	2.071196	-2.600859	3.877019
H	4.070064	-3.898996	4.608303
H	6.180595	-3.819368	3.365024
H	6.409224	-2.46146	1.274543
C	-3.707728	-0.221691	-3.02556
C	-3.589747	-0.87102	-1.761766
C	-4.526303	-1.78538	-1.32367

C	-5.618113	-2.018041	-2.192559
C	-5.744795	-1.359643	-3.415702
C	-4.77638	-0.431922	-3.867987
H	-4.450061	-2.302636	-0.373021
H	-6.382262	-2.731806	-1.89654
H	-6.605679	-1.572753	-4.04377
H	-4.880427	0.059395	-4.831036
C	-0.800093	2.277068	-4.138261
C	0.379639	2.334688	-3.33974
C	1.410793	3.205909	-3.627516
C	1.234841	4.01662	-4.773351
C	0.09154	3.937289	-5.568452
C	-0.969747	3.051918	-5.26375
H	2.311054	3.277914	-3.026314
H	2.015993	4.72263	-5.042359
H	0.008612	4.580739	-6.440289
H	-1.861317	3.014565	-5.882932
C	4.354732	-0.24396	-2.182659
C	5.471422	-0.484047	-2.949689
C	5.327177	-0.251183	-4.337373
C	4.114374	0.16287	-4.884431
C	2.968351	0.40009	-4.088694
C	3.122665	0.222243	-2.727203
H	6.408727	-0.845202	-2.536463
H	6.176983	-0.416637	-4.994297
H	4.04191	0.306866	-5.959202
H	2.035453	0.697788	-4.549263

**Anexo III-F: Geometría calculada para 250a.**

b3lyp/6-31G(d)

C	1.40327	2.51326	-0.00028
C	0.67250	3.66647	-0.00017
C	-0.75629	3.65033	0.00006
C	-1.46047	2.48075	0.00014
C	-0.73070	1.24752	0.00001
C	0.70179	1.26377	-0.00017
C	-1.44585	-0.02389	0.00003
C	-0.71548	-1.25646	-0.00007
C	0.74340	-1.23999	-0.00011
C	1.44553	0.00886	-0.00020
C	1.47524	-2.47218	-0.00005
C	2.83924	-2.41561	-0.00009
C	3.53935	-1.17000	-0.00020
C	2.87837	0.02452	-0.00026
C	-2.87877	-0.04061	0.00012
C	-3.51251	-1.24986	0.00008
C	-2.78405	-2.47920	-0.00004
C	-1.41910	-2.50483	-0.00012
C	4.11943	-3.16902	-0.00003
C	4.84855	-1.87195	-0.00013
C	-4.80537	-1.98169	0.00007
C	-4.04655	-3.26168	-0.00005
C	0.68514	5.15189	-0.00014
C	-0.80264	5.13510	0.00007
C	4.80802	-4.33105	0.00013
C	6.29306	-4.31185	0.00014
C	6.95456	-3.13517	0.00006
C	6.19921	-1.85634	-0.00004
C	-6.15605	-1.99742	0.00004
C	-6.88152	-3.29345	-0.00001
C	-6.19307	-4.45456	-0.00010
C	-4.70804	-4.43931	-0.00017
C	1.34723	6.32922	-0.00020
C	0.58830	7.60598	-0.00008
C	-0.76153	7.59070	0.00009
C	-1.49123	6.29709	0.00018
H	2.48432	2.54608	-0.00043
H	-2.54195	2.48853	0.00029
H	0.96313	-3.42473	0.00007
H	3.42562	0.95738	-0.00030
H	-3.44647	0.87983	0.00018
H	-0.88560	-3.44559	-0.00024
C	-8.16618	-2.53940	0.00009
C	-7.46919	-1.29575	0.00001
C	-8.13140	-0.08395	-0.00002
C	-9.54079	-0.15091	0.00006
C	-10.22409	-1.37062	0.00016
C	-9.54504	-2.60772	0.00018
H	-7.61783	0.87317	-0.00006
H	-10.11361	0.77272	0.00005
H	-11.31090	-1.36457	0.00021

---

H	-10.09310	-3.54552	0.00022
C	-6.14709	-5.94366	-0.00017
C	-6.86746	-7.12147	-0.00014
C	-6.10667	-8.31004	-0.00038
C	-4.70872	-8.29466	-0.00063
C	-3.97483	-7.08956	-0.00064
C	-4.72151	-5.92793	-0.00039
H	-7.95316	-7.15374	0.00001
H	-6.62197	-9.26696	-0.00039
H	-4.17253	-9.24002	-0.00081
H	-2.88866	-7.09715	-0.00079
C	4.85633	-5.81906	0.00037
C	4.13749	-6.99812	0.00060
C	4.89977	-8.18551	0.00066
C	6.29770	-8.16809	0.00050
C	7.03005	-6.96183	0.00028
C	6.28188	-5.80148	0.00024
H	3.05182	-7.03183	0.00068
H	4.38588	-9.14319	0.00082
H	6.83528	-9.11265	0.00056
H	8.11623	-6.96798	0.00020
C	-2.77339	7.05344	0.00038
C	-4.15266	6.98795	0.00060
C	-4.82915	8.22624	0.00069
C	-4.14329	9.44451	0.00057
C	-2.73358	9.50867	0.00035
C	-2.07400	8.29575	0.00026
H	-4.70256	6.05123	0.00069
H	-5.91595	8.23457	0.00086
H	-4.71416	10.36934	0.00065
H	-2.21814	10.46478	0.00026
C	2.61190	7.11450	-0.00036
C	3.99235	7.08042	-0.00056
C	4.64040	8.33376	-0.00061
C	3.92698	9.53610	-0.00047
C	2.51617	9.56824	-0.00027
C	1.88441	8.34061	-0.00022
H	4.56331	6.15640	-0.00067
H	5.72673	8.36694	-0.00076
H	4.47675	10.47363	-0.00051
H	1.97936	10.51249	-0.00016
C	8.22142	-2.35151	0.00001
C	7.49567	-1.12437	0.00003
C	8.12944	0.10253	0.00007
C	9.54001	0.06829	0.00007
C	10.25153	-1.13518	0.00003
C	9.60154	-2.38773	0.00001
H	7.59397	1.04754	0.00007
H	10.09128	1.00495	0.00009
H	11.33790	-1.10372	0.00004
H	10.17114	-3.31259	0.00001

## Fe de erratas

Pág. 37, esquema 1.24: Donde dice “[4]fenileno angular” debe decir “[4]fenileno triangular”.

Pág. 56, esquema 2.12: Donde dice “(S,S)-122” y “(S,S)-123” debe decir “122” y “(SS)-123”, respectivamente.

Pág. 56, línea 2: Donde dice “(S,S)-(p-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinona” debe decir “(SS)-(p-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona”.

Pág. 84, línea 11: Donde dice “desde el 35% hasta” debe decir “desde el 27% hasta”.

Pág. 90, línea 16: Sobra la temperatura de 55 °C.

Pág. 91, figura 2.17: Las unidades de k (constante de velocidad) son  $\text{min}^{-1}$  en lugar de  $\text{s}^{-1}$ .

Pág. 94, línea 9: Donde dice “<sup>146d</sup>” debe decir “<sup>146c</sup>”.

En general, el confórmero **247-I** no presenta simetría  $C_3$  sino que es  $D_3$ .

Pág. 128, esquema 3.11: Donde dice “CuO<sub>2</sub>” debe decir “Cu<sub>2</sub>O”.

Pág. 149, líneas 15 y 17: Donde dice “barrera energética” debe decir “diferencia energética”.

Pág. 149, línea 17: Falta el siguiente párrafo: “ La barrera de interconversión entre ambos confórmeros se estimó también mediante cálculos Hartree-Fock y DFT a estos niveles, obteniéndose valores de 26.8 kcal/mol y 24.0 kcal/mol, respectivamente

Pág. 153, línea 17: Donde dice “confórmero  $C_2$  que en el  $D_3$ ” debe decir “confórmero  $D_3$  que en el  $C_2$ ”.

Pág. 169, línea 134: Donde dice “disolución acuosa de potasa al 50%” debe decir “disolución acuosa de hidróxido sódico al 50%”.

Pág. 174, línea 13: Donde dice “espectro de UV” debe decir “espectro de UV-Vis”.

Pág. 175, esquema 3.17: Donde dice “espectro de UV” debe decir “espectro de UV-Vis”.

Pág. 177, línea 13: Donde dice “2,3-bis(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenilen-2-ilo” debe decir “2,3-bis(trimetilsilil)dibenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*a*:1',2'-*c*]bifenileno”.