TREBALL DE FI DE GRAU

BORILACIÓ DE DIENS

Ester Sans Panadés

Dirigit per la Dr. Maria Elena Fernández i Núria Miralles

Grau de Química



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Tarragona

2016

Índex

1. Abstract 2
2. Introducció: Activació de diborans 3
2.1. Activació via addició oxidant 3
2.1.1. Diboració d'alquens i alquins via addició oxidant 3
2.1.2. Boració de compostos carbonil α,β-insaturats via addició oxidant 5
2.2. Activació de diborans via metàtesi 7
2.3. Activació del reactiu diborà en absència de metalls de transició 8
2.4. Borilacions de 1,3-diens 11
2.4.1. Hidroboració de 1,3-diens 11
2.4.2. 1,4- Diborilació de 1,3-diens 14
3. Objectius 16
4. Discussió de resultats 17
5. Mecanisme proposat 27
6. Part experimental 29
6.1. Reactius 29
6.2. Reacció de borilació en absència de metall de transició 29
6.2.1. Anàlisi del cru 29
6.3. Purificació del cru 30
6.4. Quantificació del producte 30
6.5. Oxidació dels productes borats 32
6.6. Caracterització de productes 32
6.7. Espectres RMN 35
7. Conclusions 48
8. Bibliografia 49

1. Abstract

In 1993, Miyaura and his co-workers were the pioneers in promoting a metallic complex as a catalyst in the borylation reaction of terminal and internal alkynes with bis(pinacolato) diboron (B_2pin_2). The C-B bond can be modified in orders to achieve C-O, C-N, C-C bonds. The main point of the reaction is the activation of the diboron reactive. Oxidative addition is the most explored activation. Later investigations have developed other activations *via* σ-bond metathesis or transition metal-free catalysis. Moreover, the reactivity of different activated alkenes has been studied.

The present study focuses on the third mentioned via, the transition metal-free catalysis. Earliers publications have shown the efficiency of activating the diboron reactive through an acid-base reaction with a base and methanol. As this via is good in other substrates, it has been thought that the reactivity with a new substrate, the dienes, may be investigated. The diboron reactive activation is produced by the addition of metoxi grup in it. This process produces the quaternization of one moiety of boron and the pinacolboryl moiety becomes nucleophile enough to attack the diene.

The study has been developed with four dienes: 1,3-cyclohexediene, 1,3-cycloheptediene, 1,3-cyclooctadiene and α-phellandrene. The main diboron reactive is B_2pin_2. A study has been elaborated about the different parameters which could improve the yields and the selectivity of each reaction: the temperature, the base type, the dissolvent type, the limited reactive and the numbers of equivalents in the excess reactive.

2. Introducció: Activació de diborans

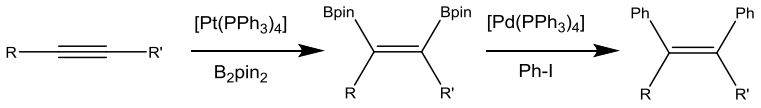
2.1. Activació via addició oxidant

L'enllaç C-B es pot obtenir mitjançant condicions suaus i controlades (reacció quimio- i regioselectiva), utilitzant reactius diborats en presència d'un catalitzador de metall de transició de baix estat d'oxidació. El metall és capaç de trencar l'enllaç B-B moderadament fort (68 kcal/mol),[1] mitjançant una addició oxidant. Posteriorment, aquest metall oxidat permet la transferència catalítica del lligand borat a substrats orgànics insaturats, degut a la làbil cinètica dels compostos dels complexos boril-metall. Finalment, l'eliminació reductora completa el cicle catalític, donant lloc a compostos diborats.[2]

S'ha demostrat que aquesta via és eficaç per l'obtenció de productes diborats, i en alguns casos monoborats, augmentant així el nombre d'estructures organoborades d'interès sintètic. L'estructura dels productes borats poden ser fàcilment controlada a través de l'elecció del catalitzador i les condicions de reacció. També cal esmentar que la modificació dels diferents lligands quirals, els quals tenen un paper clau en la reacció, pot permetre la formació d'enllaços C-B amb una elevada enantioselectivitat.[3]

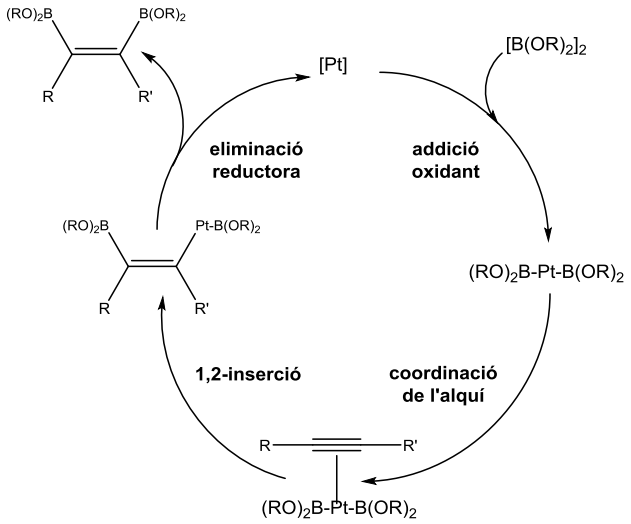
2.1.1. Diboració d'alquens i alquins via addició oxidant

Al 1993, Miyaura i els seus col·laboradors van publicar per primera vegada l'ús d'un complex metàl·lic de Pt(0) ($[Pt(PPh_3)_4]$), com a catalitzador, en la 1,2-addició de bis(pinacolat) diborà ($B_2(pin)_2$) en alquins terminals i interns.[4] Els enllaços C-B de l'alquè diborat obtingut poden ser transformats en enllaços C-C, mitjançant una reacció de Suzuki-Miyaura d'acoblament creuat, Esquema 1.



Esquema 1. Primera reacció de diboració catalitzada per Pt desenvolupada per Miyaura i Suzuki i posterior reacció d'acoblament creuat.

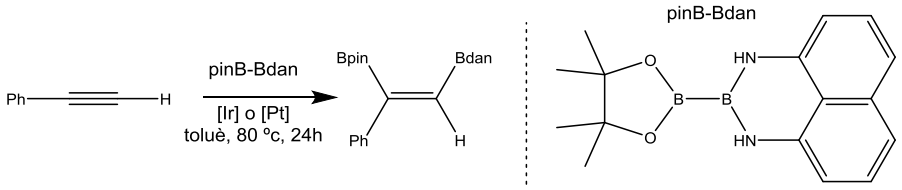
Els mateixos autors van proposar el mecanisme de reacció, el qual s'observa a l'Esquema 2. L'addició oxidant dels reactius diborats amb el centre metàl·lic és seguida de la coordinació del substrat, la 1,2-inserció i l'eliminació reductora, la qual regenera les espècies actives i dóna lloc al producte diborat.[4]



Esquema 2. Mecanisme de diboració catalitzada per Pt proposada per Miyuaura-Suzuki i els seus col·laboradors.

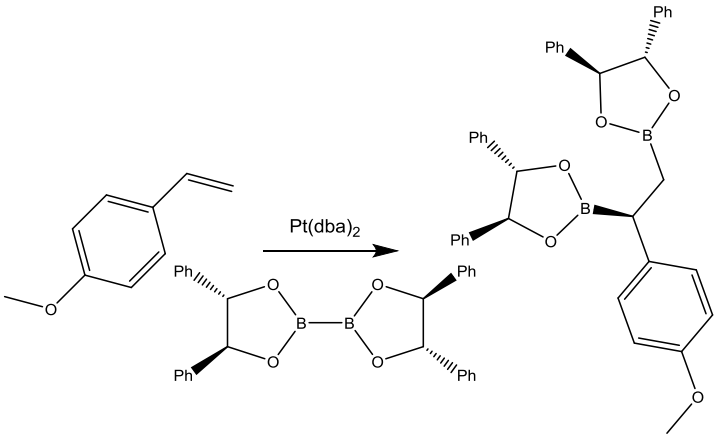
Degut als avantatges que presenta la reacció esmentada anteriorment respecte a la no catalitzada, molts investigadors han estudiat altres vies de la 1,2-diboració. Una d'aquestes és l'ús de complexos de rodi (I). Aquests complexos modificats amb lligands fosfina han estat testats en la diboració catalítica d'alquens,[5] donant com a producte una barreja complexa de productes hidroborats, diborats i triborats.[6] Aquest inconvenient es pot comprendre des del punt mecanístic: la β-eliminació competeix amb l'eliminació reductora, donant lloc a l'alquè monoborat i a l'espècie [RhH(B(OR))L_2] capaços de donar lloc al producte d'hidroboració. Es pot facilitar el pas de l'eliminació reductora respecte la β-eliminació amb l'ús de B_2cat_3 amb [Rh(acac)L_2][7]

L'any 2010, es va demostrar que un reactiu diborat asimètric podia ser introduït de forma regioselectiva als alquens terminals, en presència de catalitzadors Ir o Pt. La reacció dóna lloc a derivats 1,2-diborats, on el B_2pin_2 és el més reactiu en una funcionalització addicional, Esquema 3.[8]



Esquema 3. Exemple de reacció de diboració d'un alquí amb un reactiu diborat asimètric.

Va ser el 1998 quan Marder i els seus col·laboradors van desenvolupar la primera reacció de diborilació catalitzada asimètrica d'alquens. Com s'observa en l'Esquema 4, és produeix l'1,2-addició d'un diborat quiral catalitzada per platí.[9]

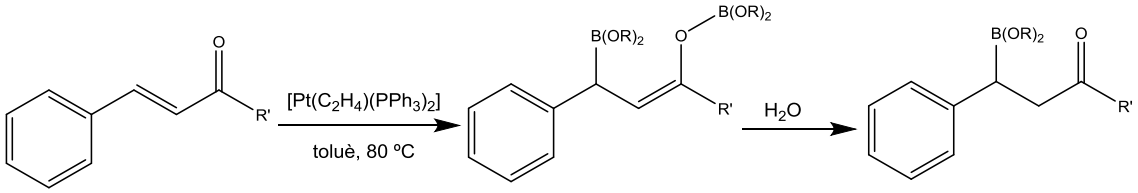


Esquema 4. Primera reacció de diboració asimètrica amb alquens.

Mes tard, Morken i els seus col·laboradors van esdevenir pioners en les reaccions de diboració enantioselectives mitjançant la modificació de complexos de rodi amb lligand de fòsfor i nitrogen com (R)-QUINAP.[10] Més tard també va descriure un complex de platí amb fosfines quirals (derivat de TADDOL), amb els quals s'aconsegueix diboracions amb elevada enantioselectiviat en alquens terminals (fins un 92%).[11]

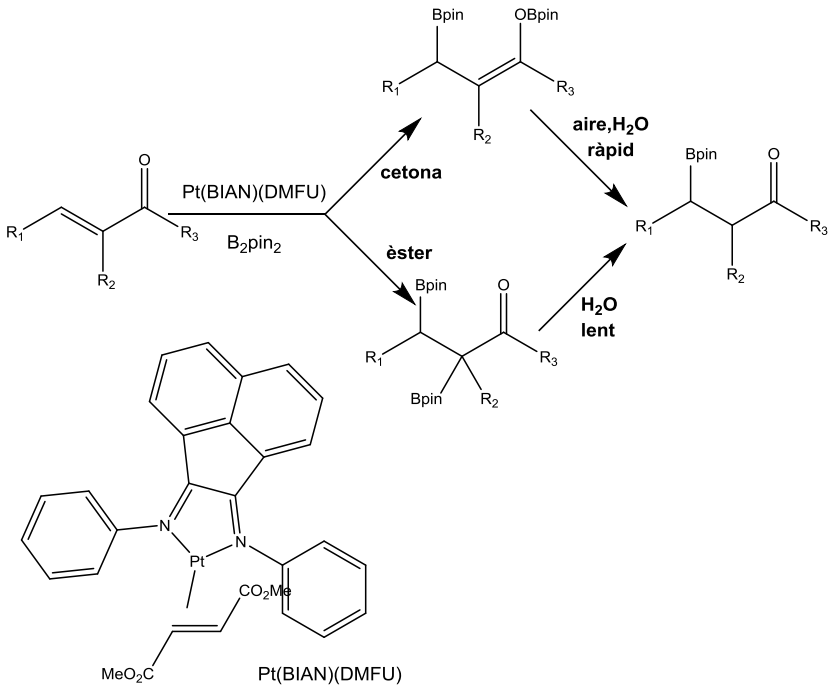
2.1.2. Boració de compostos carbonil α,β-insaturats via addició oxidant

Sent els dobles enllaços susceptibles a les reaccions de diboració, el 1997, Marder i els seus col·laboradors van desenvolupar un estudi sobre la 1,4-diboració de B_2pin_2 a compostos carbonílics α,β-insaturats, catalitzada per complexes de Pt(0), Esquema 5. El resultat, després de la hidròlisi del producte 1,4-diborat, és un compost carbonil borat a la posició β. Cal destacar la pobre economia atòmica de la reacció, ja que només una meitat del compost diborat apareix en el producte final de reacció.[12]



Esquema 5. Primera β-boració catalitzada de cetones α,β-insaturades.

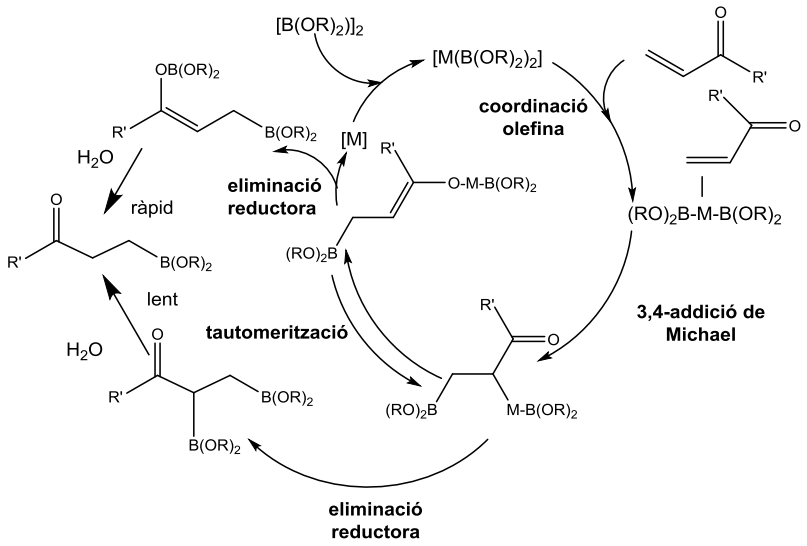
El mecanisme proposat pels mateixos autors presenta diferències respecte si el grup carbonil α,β-insaturat és un èster o una cetona. Mentre que en les cetones es produeix una 1,4-diboració, en els èsters es produeix una 3,4-addició, Esquema 6.



Esquema 6. β-borilació de cetones i èsters α,β-insaturats amb la segona generació de catalitzadors de Pt(0)

Més tard, Kabalka i el seu equip van presentar un estudi on es duia a terme la reacció de β-boració en un gran ventall de compostos carbonílics α,β-insaturats (cetones cícliques i acícliques, èsters, aldehids i nitrils), utilitzant el catalitzador de Wilkinson ([$RhCl(PPh_3)_3$]).[13]

Des del punt de vista mecanístic, es forma l'intermedi metall-boril, mitjançant l'addició oxidant dels metall Rh(I) o Pt(0) amb el reactiu diborat. Seguidament, el substrat es coordina al centre metàl·lic, produint-se ràpidament una 3,4-addició de Michael i, conseqüentment, el grup boril migra a la posició β. Finalment, dos possibles camins poden completar el cicle catalític. Per una banda, l'eliminació reductora directa donant lloc al producte 3,4-diborat, per l'altra, la tautomerització seguida de l'eliminació reductora per donar el producte 1,4-diborat, Esquema 7.

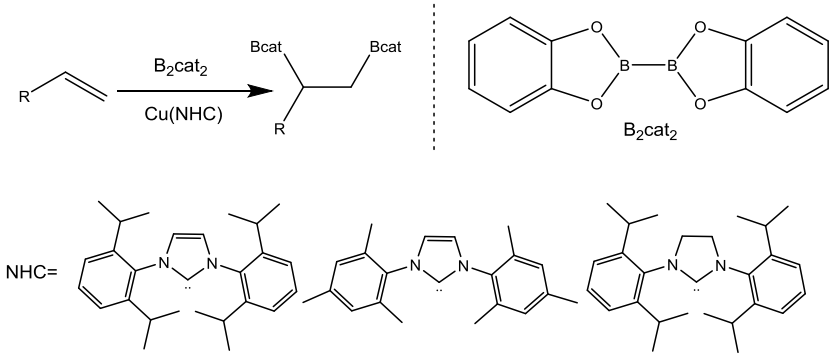


Esquema 7. Cicle catalític proposat per la β-boració d'alquens activitats.

2.2. Activació de diborans via metàtesi

Alguns complexos de metalls de transició amb orbitals *d* de baixa energia reaccionen amb un tetralcoxidiborat sense que es produeixi canvi del seu estat d'oxidació formal. Com a conseqüència es produeix el trencament heterolític de l'enllaç B-B. En aquests casos l'activació del reactiu diborat és considerada una metàtesi entre el reactiu diborat i la unitat M-X, on X és un lligand aniònic, preferiblement un alcòxid.

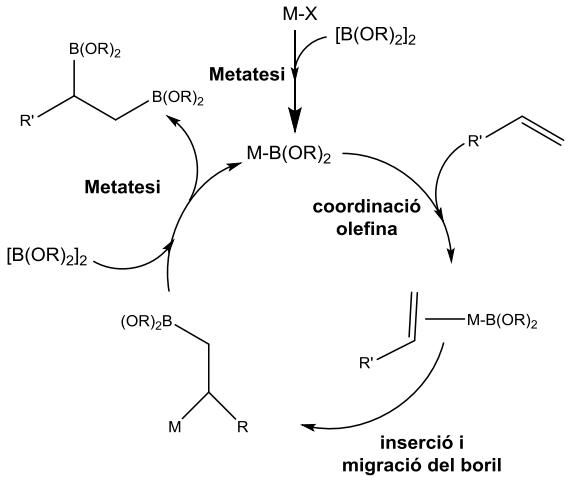
La primera reacció de diboració a partir d'aquesta via mitjançant un complex de coure va ser desenvolupada pel nostre grup.[14] Es va trobar que complexes de Cu(I) poden ser modificats amb lligands NHC (carbens N-hetrociclics), els quals activen el B_2cat_2 i faciliten una addició selectiva d'aquest en alquens i alquins, Esquema 8. En aquest cas el B_2pin_2 no era prou reactiu perquè es produís la reacció.[14]



Esquema 8. Primera diboració d'alquens catalitzada per Cu/NHC.

Anteriorment Marder i els seus col·laboradors havien mostrat el seu interès pels complexos d'or, ja que es tracta d'un dels metalls que presenta orbitals *d* de baixa

energia i desafavoreix la β-eliminació.[6] Els autors, en el seu estudi, explicaven que mitjançant el complex [Au(PEt_3)Cl]/1,2-bis(diciclohexilfosfina)età s'obtenen de forma quimioselectiva compostos 1,2-diborats. Encara que són necessàries altes temperatures (80 ºC) i una durada de la reacció de 84 hores. El mecanisme plantejat es mostra en l'Esquema 9.



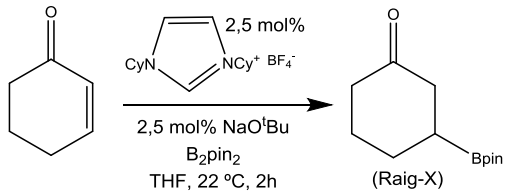
Esquema 9. Mecanisme proposat del cicle catalític de β-boració via metàtesi.

Al 2005, Sadaghi i els seus col·laboradors van publicar l'activació de reactius diborats mitjançant salts de Cu(I) i les aplicacions del sistema boril-coure en les reaccions de boració. Es descriu la formació del complex LCu-Bpin (L=carbé N-heterociclic) a partir de LCu-O^{t}Bu i B_2pin_2.[15] Un altre important descobriment de l'equip de Sadaghi va ser la reducció de CO_2 a CO mitjançant LCu-Bpin i la diboració d'aldehid.[16]

2.3. Activació del reactiu diborà en absència de metalls de transició

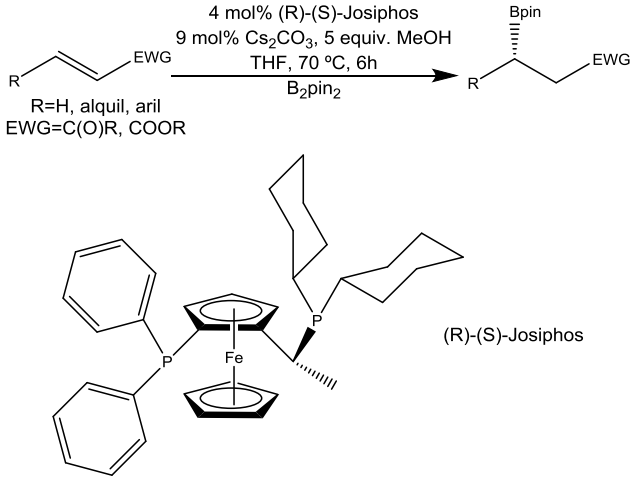
L'activació de reactius diborats simètrics com el B_2pin_2, amb absència de complexos de metalls de transició, permet transferir una unitat del reactiu diborat en el C_β de compostos carbonílics α,β-insaturats. Aquest fet s'anomena "*pull-push effect*" i és possible gràcies a la quaternització d'un dels dos B del reactiu diborat, de manera que esdevé nucleòfil. Aquesta quaternització es pot aconseguir de diferents maneres.

Al 2009, Hoveyda i els seus col·laboradors va publicar el primer estudi on era possible l'activació del reactiu diborat amb absència de metall de transició, Esquema 10. Les β-boracions de cetones i èsters α,β-insaturats s'obtenen gràcies a la presència de 10 mol% de la sal d'imidazol i una quantitat equimolar de *tert*-butoxid de sodi. Cal remarcar que també van demostrar que els nivells de reactivitat i selectivitat eren comparables amb els sistemes catalítics de coure.[17]



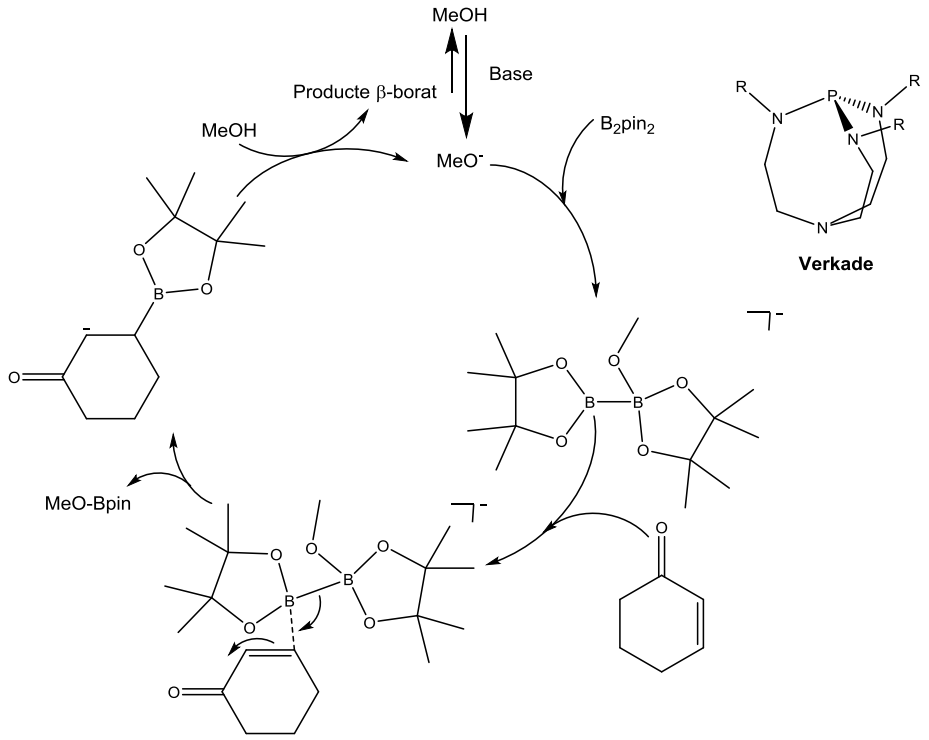
Esquema 10. Reacció de β-boració amb absència de metall de transició desenvolupada per Hoveyda i els seus col·laboradors.

En aquest context, el nostre grup va desenvolupar amb èxit la primera reacció asimètrica de β-boració organocatalitzada, mitjançant l'ús d'una base de Brönsted, metanol i fosfines quirals en presència de B_2pin_2. Gràcies a l'ús de de la fosfina adequada es va poder obtenir altes conversions i enantioselectivitat en un gran ventall de compostos carbonílics α,β-insaturats, Esquema 11.[18]



Esquema 11. Reacció de β.boració catalitzada per una base de Brönsted.

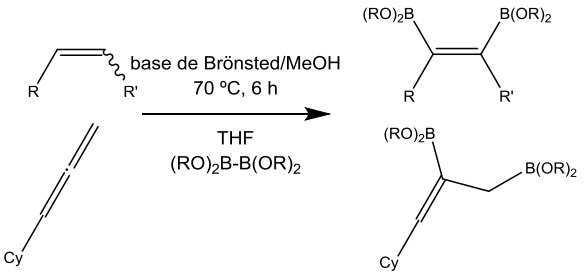
Bases inorgàniques i orgàniques desprotonen el metanol, donant lloc a l'addició de l'anió metòxid en un dels dos bors del reactiu diborat formant un Bsp^2 nucleòfil capaç d'atacar l'olefina. Els orbitals frontera implicats en l'atac que condueix a l'estat de transició són els dels enllaços σ-B-B i π*C-C de l'olefina activada. A partir de l'estat de transició, l'intermedi orgànic aniònic és format a partir de l'escissió heterolítica de l'enllaç Bsp_2-Bsp_3 i la formació del nou enllaç C-B. L'intermedi aniònic és protonat per una molècula de metanol, produint un anió metòxid que realitza de nou el procés catalític, Esquema 12. L'efectivitat de l'acció catalítica recau en l'eficiència de la base per desprotonar el MeOH. S'ha observat que la base orgànica Verkade és capaç de produir l'anió metòxid quantitativament, permetent l'activació de molts reactius diborats (B_2pin_2. B_2cat_2, B_2hex_2 i B_2neop_2).[19]



Esquema 12. Cicle catalític proposat per la reacció de β-boració de compostos σ,β-insaturats amb B_2pin_2 catalitzada per l'anió metòxid.

Més tard Hoveyda i els seus col·laboradors van publicar una nova versió de la reacció anterior utilitzant NHC quiral. També, Ma i els seus col·laboradors, seguint la mateixa línia, van estudiar l'addició conjugada enantioslectiva de reactius diborats en cetones α,β-insaturades catalitzada per complexos de coure amb carbens NHC generats *in situ* a partir d'una nova sal quiral bicíclica de triazol.[20]

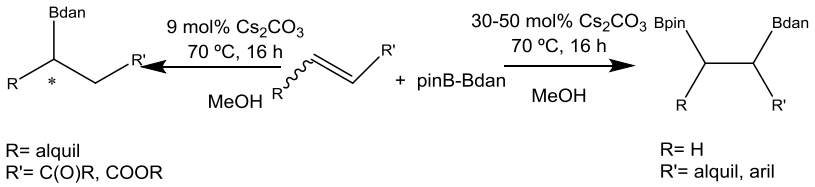
Al 2011, el nostre grup va ser el primer en aconseguir desenvolupar amb èxit una diboració amb absència de metalls de transició amb olefines no activades i al·lens. La reacció es pot observar a l'Esquema 13.



Esquema 13. Diboració d'alquens i al·lens en absència de metalls de transició.

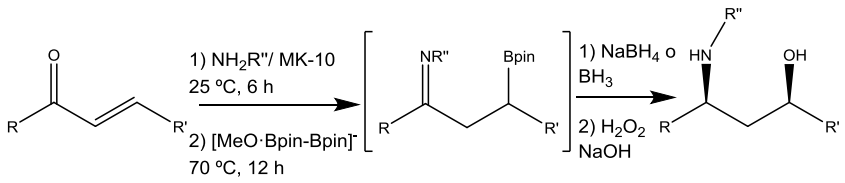
Més tard, es va centrar l'atenció en les reaccions de β-boració i 1,2-diboració amb el reactiu asimètric Bpin-Bdan. En el cas de la β-boració, la unitat Bdan és transferida

preferiblement al substrat. De la mateixa manera succeeix en la 1,2-diborilació, el primer en transferir-se és el Bdan i després d'un reagrupament, el Bpin s'introdueix a la molècula, sent el Bdan el que ocupa la posició interna de la molècula, Esquema 14.[21]



Esquema 14. Reacció de diborilació d'alquens amb un reactiu diborat asimètric.

Recentment, també s'ha pogut desenvolupar una β-boració enantioselctiva on posteriorment es produeixen *in situ* imines (Esquema 15). Seguidament, la reducció de l'imina i l'oxidació de la unitat borada produeix un γ-aminoalcohol. Estudis de DFT han mostrat que les energies d'activació per la β-boració d'imines era més gran que per cetones, aldehids i èsters.



Esquema 15. Formació in situ d'imines β-borada amb posterior reducció i oxidació.

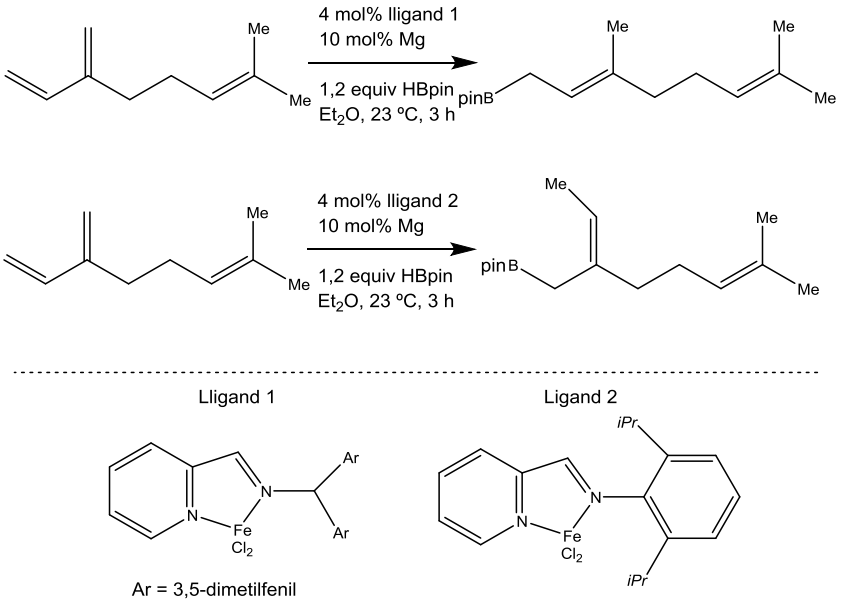
2.4. Borilacions de 1,3-diens

2.4.1. Hidroboració de 1,3-diens

L'hidroborció asimètrica catalitzada per complexes metàl·lics de 1,3-diens proporciona el compost borat homoal·lílic (1,2-addició) o al·lílic (1,4-addició). Aquests compostos són molt útils, si es poden preparar de forma regió- i enantioselectiva, perquè la seva derivatització condueix fàcilment a compostos quirals multifuncionals.[22]

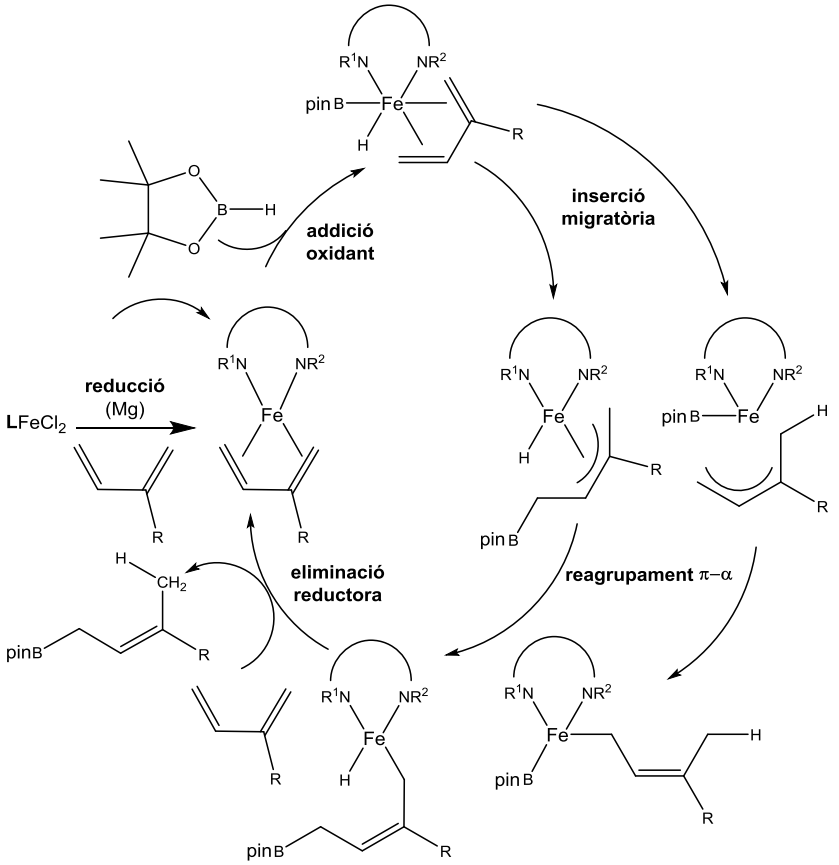
En una publicació de Ritter i els seus col·laboradors la reacció de 1,4-addició de pinacolborà (HBpin) a 1,3-diens catalitzada pel complex de ferro, concretament amb l'ús del lligand iminopiridina, dóna lloc a productes hidroborats al·lílics.[23] Aquests són intermedis molt versàtils, ja que són emprats per formar alcohols al·lílics mitjançant la seva oxidació, per obtenir alcohols i amines homoal·lílics a partir de l' al·lilació de cetones i aldehids[24] o en les reaccions de Suzuki d'acoblament creuat.[25]

Entre diferents lligands bidentats avaluats, l'iminopiridina és el que presenta valors de rendiment més elevats, ja que la seva activitat redox afavoreix l'activitat catalítica. La 1,4-regioselectivitat és modulada pel substituent unit al nitrogen del grup imino del lligand. Aquest, com s'observa en l'Esquema 16, pot afavorir el producte linial o ramificat. En l'1,4-addició del pinacolborà al mircene catalitzada pel lligand 1 produeix majoritàriament el producte linial (93:7). Mentre que quan s'utilitza el lligand 2, la regioselectivitat s'inverteix i el producte ramificat és el majoritari. També cal esmentar que la reacció catalitzada necessita l'addició de magnesi metàl·lic, el qual redueix el ferro.



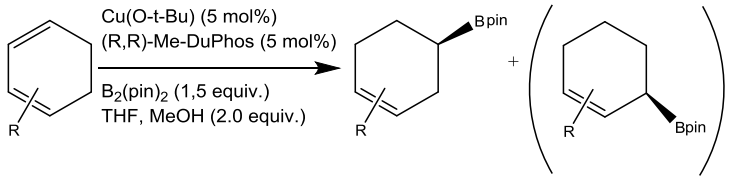
Esquema 16. Reacció d'hidroboració de mircene amb HBpin catalitzada per dos complexos de ferro amb diferents derivats de l'iminopiridina

Es tracta, també, d'una reacció quimioselectiva, ja que l'1,4-addició del pinacolborà en els 1,3-diens es produeix amb absència de l'hidroboració dels alquens aïllats. Aquest fet s'atribueix a l'afinitat dels 1,3-diens amb el ferro de baix estat d'oxidació. A més, la reacció també és estereoselectiva, ja que la configuració *E* del producte γ-disubstituït, és la majoritària. En l'Esquema 17 es mostra el mecanisme proposat de la reacció.[23]



Esquema 17. Mecanisme proposat per la reacció d'hidroboració de 1,3-diens catalitzada per un complex de ferro.

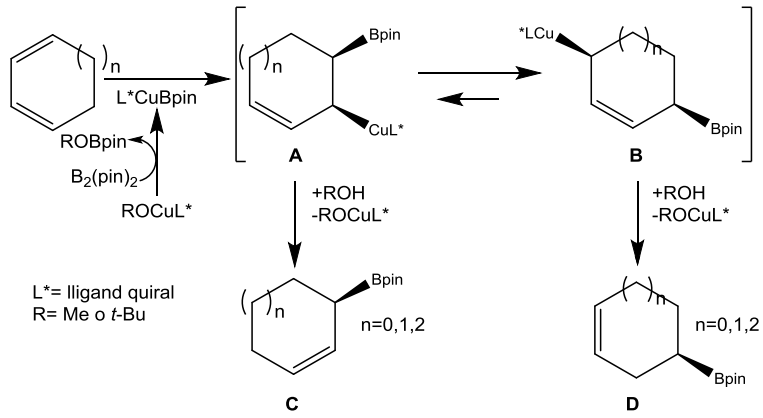
Per altra banda, en un estudi de Ito i el seu equip, també s'esmenta la monoborilació catalítica asimètrica de 1,3-diens amb un catalitzador de coure, concretament amb el lligand (*R*,*R*)-Me-DuPhos. Aquesta reacció es produeix amb alta regió- i enantioselectivitat en els productes monoborats homoal·lilics. Cal destacar que els punts claus, perquè es produeixi la reacció, són l'aportació adequada de protons en el medi de reacció i també la importància dels nivells baixos d'energia del LUMO del substrat, Esquema 18.



Esquema 18. Reacció d'hidroboració d'un 1,3-diè ciclic catalitzada per Cu(O-t-Bu) i (*R*,*R*)-Me-DuPhos.

El possible mecanisme de reacció es mostra a l'Esquema 19. El complex de coure (I) format a partir de l'alcòxid de coure (I) i el bis(pinacolat)diborà, és sotmès a una addició sin a través dels dobles enllaços per formar l'espècie σ-al·lil coure (**A**). La

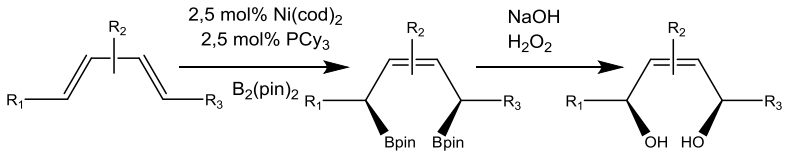
protonació del producte cinètic **A**, a temperatura baixa, es produeix mitjançant una S_E2', la qual dóna lloc al producte borat al·lílic. Mentre que a temperatura alta, l'espècie **A** isomeritza a l'espècie **B**, termodinàmicament més estable, que es protona lentament per donar el compost homoal·lílic borat.[23]



Esquema 19. Possible mecanisme de reacció de la reacció d'hidroboració catalitzada per Cu(O-t-Bu) i (*R*,*R*)-Me-DuPhos.

2.4.2. 1,4- Diborilació de 1,3-diens

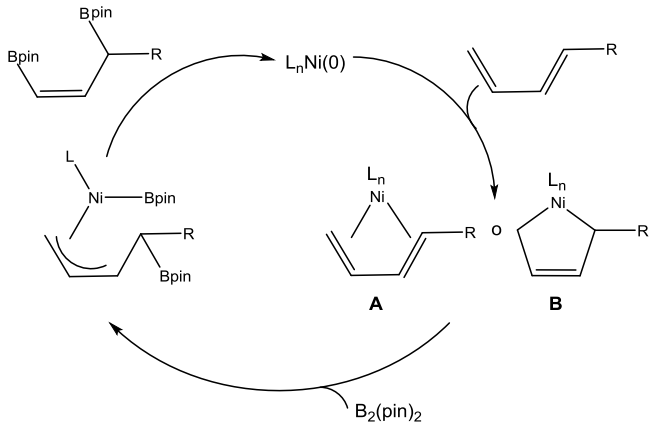
En un estudi de Morken es troba l'ús de complexos de níquel, concretament $Ni(cod)_2$ amb PCy_3, per l'obtenció de productes 1,4-diborats. La reacció es produeix mitjançant l'1,4-addició del bis(pinacolat)diborà en 1,3-diens.[26] De manera que és possible la transformació d'hidrocarburs simples en intermedis borats al·lílics sintèticament útils, que poden participar en al·lilació de grups carbonils o ser oxidats per obtenir un 2-alquè-1,3-diol. A més a més, les condicions que presenta la reacció catalitzada per níquel no provoquen l'hidroboració d'alquens aïllats, Esquema 20.



Esquema 20. Reacció de 1,4-diborilació catalitzada per complexos de níquel.

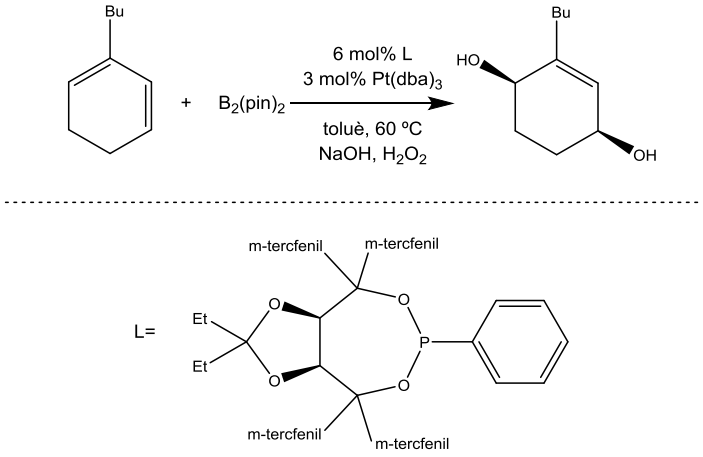
Per una banda, els diens només són capaços d'adoptar la conformació S-cis durant el transcurs de la reacció. De manera que la velocitat de reacció dels diens S-trans és més lenta i prèviament pateixen una isomerització. Per altra banda, els diens interns sotmesos en aquesta reacció, després de ser oxidats presenten la configuració Z-sin-1,4-diol. També reaccionen els diens cíclics, encara que els seus rendiments són més inferiors.

El mecanisme de diborilació catalitzada per níquel plantejat presenta diferències respecte el mecanisme acceptat en els metalls del grup 10. No es produiria l'addició oxidant de l'espècie de bor al metall seguida de la coordinació de l'alquè, sinó l'associació inicial de Ni(0) amb el diè per formar el complex A o B, que s'observa a l'esquema següent. La reacció posterior amb B_2pin_2 proporcionaria l'enllaç C-Ni menys impedit i seguidament mitjançant l'eliminació reductora es formaria el producte de reacció.[26]



Esquema 21. Mecanisme proposat per la reacció de 1,4-diborilació catalitzada per complexos de níquel.

L'obtenció de 1,4-diborats també és possible mitjançant l'adició enantioselectiva de bis(pinacolato)diboron catalitzada per un complex metàl·lic format per platí (0) i un derivat del lligand fosfit TADDOL. L'oxidació de l'intermedi obtingut proporciona 2-alquè-1,4-diol. La reacció de diborilació catalitzada es mostra en l'Esquema 22.

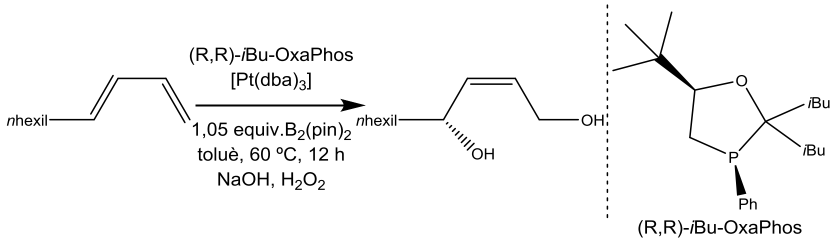


Esquema 22. Reacció de 1,4-diborilació catalitzada per complexos de platí posterior oxidació.

S'ha observat que els responsables de la selectivitat de la reacció de diborilació són els substituents en meta dels grups aril i els del grup dioxalà del TADDOL. Sent els

substituents fenil i etil els que donen un major rendiment i millor relació enantiomèrica (94:6) en els substrats estudiats.[27]

Finalment, un estudi posterior sobre l'ús de complexos de platí, concretament amb el lligand cis-iBu-OxaPhos, rebel·la una millora en la diastero- i l'enentioselectivitat en la reacció de 1,4-diboració de substrats substituïts, podent obtenir alquens tetrasubstituïts quirals d'alta utilitat sintètica. Es va demostrar que, a part del producte oxidat, els intermedis 1,4-diborats també podien ser aïllats a rendiments excel·lents. Per altra banda, la relació de diastereòmers del lligand emprat afecta l'enantioselectivitat de la reacció, ja que com més elevada és aquesta relació millors resultats s'obtenen. (Esquema 23.)[28]

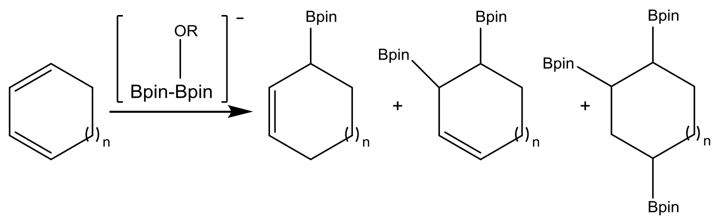


Esquema 23. Reacció de 1,4-diborilació catalitzada per complexos de platí amb el lligand cis-iBu-OxaPhos posterior oxidació.

3. Objectius

L'objectiu principal d'aquest treball d'investigació és introduir-se i conèixer més profundament el món de la química organoborada, coneixent els diferents reactius borats, la seva reactivitat i aplicacions. Igualment important és aprendre sobre la dinàmica de treball en un laboratori d'aquestes característiques i les diferents tècniques de determinació estructural necessàries per la caracterització de compostos.

En segon lloc, la síntesi de compostos organoborats mitjançant l'activació del diborà amb una base i metanol, aconseguint un reactiu àcid-base de Lewis amb caràcter nucleòfil. Concretament, estudiar la reactivitat de diens amb reactius diborats amb absència de metalls de transició i caracteritzar els productes obtinguts, Esquema 24.



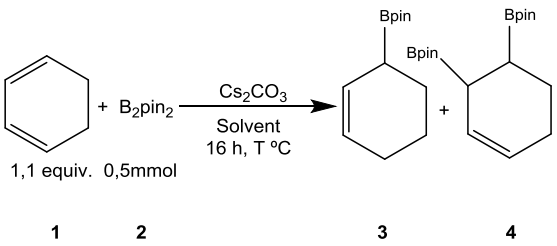
Esquema 24. Hipòtesi de reacció de borilació de diens cíclics amb absència de metalls de transició.

En tercer lloc, estudi de la quimioselectivitat i la regioselectivitat de la reacció, mitjançant l'estudi de la influència de diferents paràmetres. Com per exemple, el tipus de base emprada, temperatura, dissolvent i reactiu limitant. A més a més, de comparar la reactivitat de compostos diborats simètrics (B_2pin_2, B_2hex_2 i B_2neop_2) i asimètrics (Bpin-Bdan).

Finalment, com es mostra en la bibliografia, l'ús d'un complex metàl·lic té un paper clau en el mecanisme de borilacions de diens, determinant la regioselectivitat de la reacció i obtenint preferiblement el producte 1,4-diborat. De manera que l'últim objectiu proposat és determinar possibles productes complementaris i el mecanisme de la reacció borilació de diens catalitzada per base mitjançant els productes obtinguts i, posteriorment, caracteritzats.

4. Discussió de resultats

Utilitzant el substrat 1,3-ciclohexadiè (**1**) com a model, en una reacció amb una durada de 16 h, s'observa que emprant Cs_2CO_3 com a base i B_2pin_2 (**2**) com a reactiu limitant (escala 0,5 mmol), en metanol (1ml) (Esquema 25), els productes obtinguts són el mono- (**3**) i el diborat (**4**). Mentre que si el reactiu limitant és **1**, i s'utilitza com a dissolvent toluè (1 ml) i una petita quantitat de metanol (0,1 ml), augmenta la proporció de productes poliborats (Taula 3.2). Per tant, quan hi ha un excés de reactiu diborat al medi de reacció, la tendència a poliborilar el substrat augmenta, obtenint un número més elevat de productes de reacció. Aquest fet també es veu afectat pel tipus de dissolvent, ja que en utilitzar un dissolvent pròtic (MeOH), la concentració de protons en el medi és major. De tal manera que aquests competeixen juntament amb el reactiu **2** en la reacció d'addició.



Esquema 25. Reacció de borilació de 1,3-ciclohexadiè amb B_2pin_2 com a reactiu limitant.

Taula 3.1. Estudi de diferents paràmetres de la reacció de borilació de 1,3-ciclohexadiè amb B_2pin_2 com a reactiu limitant.

Entrada	T (ºC)	Cs_2CO_3 (mol%)	Solvent	3 (%)	4 (%)
1	50	50	MeOH (1 ml)	[11] (R.A.)	[10] (R.A.)
2	70	50	MeOH (1 ml)	[11] (R.A.)	[19] (R.A.)
3	70	15	MeOH (1 ml)	49	22.1
4	70	15	Toluè/MeOH (1/0,1 ml)	33,2	28,7
5	70	15	THF/MeOH (1/0,1 ml)	32,7	28,5
[a] 6	70	15	Toluè/MeOH (1/0,1 ml)	39,3 [14] (R.A.)	36,6 [7] (R.A.)
7	70	15	Toluè/MeOH (1ml/10µL)	11,0 [10,2] (R.A.)	28,0 [16] (R.A.)
8	70	15	Toluè (1 ml)	-	-
9	70	1 eq. NaOMe	Toluè (1 ml)	1,4	2,9
[b] 10	70	50	MeOH (1 ml)	-	-
[b] 11	90	50	MeOH(1 ml)	-	-

*Els rendiments han estat calculats mitjançant la relació d'integració de GC-MS, el patró intern utilitzat és el 1,3,5-trimetilbenzè ** R.A.= rendiment aïllat *** La durada de totes les reaccions va ser de 16 h. [a] En aquest cas s'han utilitzat 2equiv. de substrat. [b] En aquest cas el reactiu diborat és Bpin-Bdan.

El mol% no afecta de manera significativa en el rendiment de la reacció, ja que s'observen valors de rendiments similars variant únicament el mol% de Cs_2CO_3 (Taula 3.1, entrades 2 i 3). Quan el metanol està totalment desprotonat, la base en excés no efectua cap més paper en el mecanisme de la reacció. Per tant, per millorar l'economia atòmica de la reacció, es va establir com a fix el valor de 15 mol% Cs_2CO_3 en les reaccions posteriors.

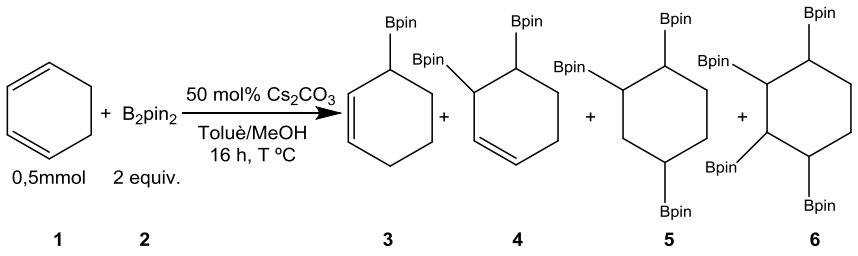
A més a més, en l'elecció del dissolvent apròtic, s'ha observat que amb l'ús de toluè o THF (Taula 3.1, entrades 4 i 5) els valors de rendiment són similars. No obstant això,

en el cromatograma de la reacció emprant THF, s'observen altres productes secundaris, els quals dificulten la posterior purificació per cromatografia en columna.

En aquesta mateixa línia, també es va dur a terme una reacció amb absència de metanol, utilitzant únicament toluè com a dissolvent (Taula 3.1., entrada 8), però no es va observar cap producte de reacció. La qual cosa indica que perquè es produeixi la reacció de borilació en diens, cal que inicialment el reactiu **2** sigui activat mitjançant l'acció de la base. També cal esmentar l'ús de metòxid de sodi (Taula 3.1, entrada 9) per activar **2** és molt menys eficaç que en el cas de la base i metanol.

Per tal de determinar la reactivitat i regioselectivitat de la reacció de diborilació amb un reactiu diborat asimètric, es van dur a terme dues reaccions de borilació amb el reactiu Bpin-Bdan a diferents temperatures (Taula 3.1, entrades 10 i 11). Aquest hagués pogut donar algun indici del funcionament del cicle catalític de la reacció, degut a la diferència de reactivitat de les unitats del reactiu diborat. Tantmateix, no es va poder obtenir cap producte de reacció.

Per altra banda, com s'ha esmentat anteriorment, es va realitzar una reacció amb l'estequiometria invertida, sent el substrat el reactiu limitant, per tal d'afavorir la poliborilació. En un estudi de la temperatura (Taula 3.2), es va poder demostrar que l'increment de temperatura en la reacció de borilació afavoreix la formació de les espècies **5** i **6** (Esquema 6). Cal afegir que no és possible augmentar encara més la temperatura de reacció per millorar els rendiments d'aquests, ja que la temperatura d'ebullició de **1** és baixa (80 ºC). De manera que una part important del substrat es troba en fase vapor i és molt més difícil que reaccioni amb **2**.



Esquema 26. Reacció de borilació de 1,3-ciclohexadiè amb estequiometria invertida.

Taula 3.2. Estudi de la temperatura de la reacció de borilació de 1,3-ciclohexadiè amb estequiometria invertida.

Entrada	TºC	Cs_2CO_3 (mol%)	Solvent	3(%)	4(%)	5(%)	6(%)
1	70	50	Toluè/ MeOH (1/ 0,1 ml)	28,7	38,1	18,6	9,9
2	90	50	Toluè/ MeOH (1/ 0,1 ml)	26,2	31,3	25,4	14,1

*Els rendiments han estat calculats mitjançant la relació d'integració de GC-MS, el patro intern utilitzat és el 1,3,5-trimetilbenzè.

La determinació estructural dels productes de reacció es va dur a terme mitjançant cromatografia de gasos-masses i ressonància magnètica nuclear de ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B. Per tal de diferenciar el grau de poliboració de cada producte de reacció es va analitzar l'espectre de masses. En el cas del producte **3** apareix el seu pic ió molecular amb un valor de 208,16.

En el ^{1}H RMN, s'observa un multiplet en el desplaçament 5,65-5,74 dels dos protons del doble enllaç, en δ=1,4-1,7 es troben els protons alifàtics i en δ=1,3, la senyal dels protons del grup pinacol, la qual integren 12H, la qual cosa indica que hi ha una sola unitat de pinacol en la molècula.

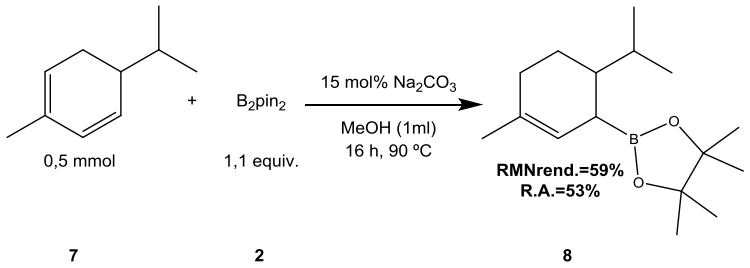
No obstant això, mitjançant ^{1}H-RMN no és possible determinar si es tracta d'un producte monoborat al·lílic o homoal·lílic. Per fer-ho, es pot oxidar el producte, ja que amb absència de la influència del bor cada H del doble enllaç presentaria una senyal diferenciada i es podria aplicar l'efecte NOE en aquests. Aquesta via no és possible ja que en formar l'alcohol aquest es volatilitza durant el procés de purificació o es deshidrata.

Per tant, per determinar l'estructura, es va comparar l'espectre ^{1}H-RMN i ^{13}C-RNM del producte obtingut amb els del compost monoborat homoal·lílic de la bibliografia[22]. Només s'observen diferències apreciables en el cas del el ^{13}C-RNM. Per una banda, les senyals dels carbonis alifàtics tenen diferents desplaçaments. Per l'altra, les senyals dels carbonis del doble enllaç estan més distanciades degut al major efecte d'apantallament del bor gràcies a la seva proximitat.

En el cas del producte **4**, en el ^{1}H-RMN la senyal de la unitat pinacol integra 24 protons la qual cosa indica que es tracta d'un producte diborat. També s'observen dues

senyals de protó de doble enllaç (δ=5,6, δ=5,8), de manera que la molècula no és simètrica, com en els productes de reacció catalitzades per complexos metàl·lics, per tant, les unitats pinacol estan disposades com s'indica en l'Esquema 26. En l'espectre dels productes **5** i **6**, solament s'observen els protons alifàtics i els de les unitats borades.

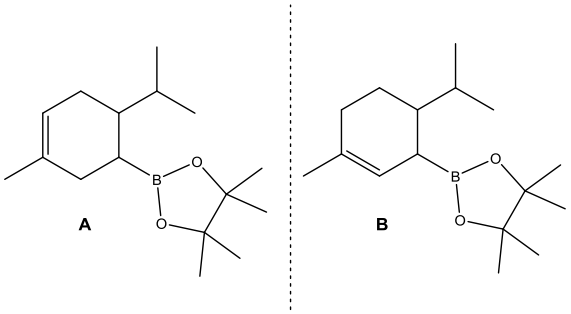
Per observar l'efecte dels substituents en l'anell de sis baules, es va dur a terme la mateixa reacció amb el substrat 5-isopropil-2-metilhexa-1,3-diè. Com a producte de reacció es va obtenir únicament el producte monoborat (**8**), Esquema 27.



Esquema 27. Reacció de borilació de 5-isopropil-2-metilhexa-1,3-diè amb el substrat com a reactiu limitant.

A diferència dels productes anteriors, el producte **8** presenta una única senyal de protó de doble enllaç, de manera que és possible quantificar-lo mitjançant ^{1}H-RMN introduint un patró intern al cru. A més a més, posteriorment, va ser purificat obtenint un rendiment aïllat de 53%, molt propera al rendiment obtingut mitjançant ^{1}H-RMN, la qual cosa indica que no es produeixen pèrdues importants durant la purificació d'aquest producte.

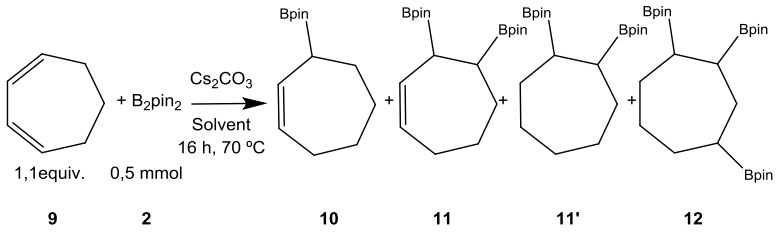
El fet que únicament s'observi una única senyal de protó de doble enllaç indica que l'enllaç es troba entre el carboni amb el substituent metil- i un carboni veí d'aquest. Per tant, hi ha dues estructures possibles. Primerament en estructura **A**, el diè es comportaria com un alquè aïllat, mentre que en cas de **B**, es produiria un desplaçament de càrregues, Esquema 28.



Esquema 28. Possibles estructures del producte de la reacció de borilació del 5-isopropil-2-metilhexa-1,3-dià amb el substrat com a reactiu limitant.

Aplicant l'efecte NOE al protó geminal al bor del pinacol es va poder determinar que **8** tenia l'estructura **B**, ja que la senyal del protó del doble enllaç es veia afectada per la senyal d'aquest.

Seguint amb el dià de set baules, es van obtenir quatre productes de reacció, el mono- (**10**), di- (**11**) juntament amb la seva forma hidrogenada (**11'**) i el triborat (**12**). En aquest cas, l'augment de volum de dissolvent pròtic millora el rendiment del producte **10** i **12**, mentre que si s'usa toluè el producte majoritari és el **11**. Cal esmentar que com s'ha assenyalat anteriorment el mol% de base no té un efecte important en la reacció. Per aquest motiu s'afegeix un mol% més baix en la reacció on s'empra només 10µl.



Esquema 29. Reacció de borilació de 1,3-cicloheptadiè amb B_2pin_2 com a reactiu limitant.

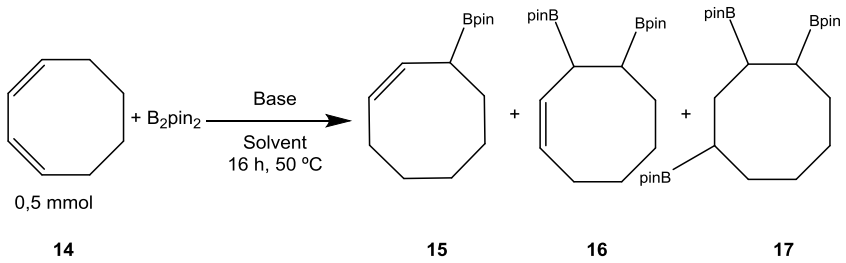
Taula 3.3. Estudi del tipus de dissolvent de la reacció de borilació de 1,3-cicloheptadiè amb B_2pin_2 com a reactiu limitant.

Entrada	Cs_2CO_3 (mol%)	Solvent	10 (%)	11 (%)	12 (%)
1	15	Toluè/MeOH (1ml/10µl)	6	25 [9] (R.A.)	>5
2	50	MeOH (1 ml)	39 [16] (R.A.)	18	39

*Els rendiments han estat calculats mitjançant la relació d'integració de GC-MS, el patro intern utilitzat és el 1,3,5-trimetlbenzè.

Pel que fa a la caracterització del producte **10**, es va comparar el seu espectre ^{1}H-RMN i ^{13}C-RMN amb la bibliografia[22], i es va observar que com en el cas de **3**, es tractava del producte monoborat al·lílic. Mentre que en el producte **11**, hi ha dos senyals de protons de doble enllaç en l'espectre ^{1}H-RMN, la qual cosa indica que es tracta del producte asimètric (Esquema 30). Finalment, en el cas del producte **11'** i **12**, només s'observen els protons alifàtics i els de les unitats del pinacol, 24 protons integrats per **11'** i 36 pel **12**.

Per acabar, amb 1,3-cilooctadiè com a substrat, la reacció de borilació va donar lloc als productes mono- (**15**), di- (**16**) i triborat (**17**). S'observa que mantenint el substrat com a reactiu limitant, l'augment d'equivalents de **2** no provoca una millora del rendiment de la reacció (Taula3.6, entrades 1 i 2), on el producte majoritari és el **16**. Mentre que l'ús d'un altre alcohol, com l'isopropanol no dóna cap producte de reacció (Taula 3.4, entrada 3).



Esquema 30. Reacció de borilació de 1,3-cilooctadiè amb el substrat com a reactiu limitant.

Taula 3.4. Estudi del tipus de dissolvent pròtic i nº equiv. de B_2pin_2 de la reacció de borilació de 1,3-cicloheptadiè amb el substrat com a reactiu limitant.

Entrada	Base (mol%)	Solvent	R.A.16 (%)
1	15	MeOH (1ml)	8
2	15	MeOH (1ml)	10
3	15	*i*PrOH(1ml)	-

*Totes les reaccions s'han dut a terme amb 15 mol% de Na_2CO_3 i amb 1,1 equiv. de B_2pin_2 menys en el cas de l'entrada **2** que s'han utilitzat 2 equiv. ** No s'ha calculat el rendiment dels productes **15** i **17** perquè el producte era impur o la quantitat era insignificant.***R.A.=rendiment aïllat.

Un altre paràmetre que podria provocar una millora del rendiment de la reacció és el tipus de base emprada. Per aquest motiu es va realitzar la reacció de borilació amb

bases tant orgàniques (Verkade, *tert*-butoxid i metòxid de sodi), com inorgàniques (Cs_2CO_3, Li_2CO_3 i Na_2CO_3) En el cas de Verkade, *tert*-butòxid de sodi i Li_2CO_3, la reacció no va donar cap producte de reacció. Mentre que la base amb millor rendiment aïllat (R.A.) va ser el Cs_2CO_3. (Taula 3.5.)

Taula 3.5. Estudi del tipus base de la reacció de borilació de 1,3-cicloheptadiè amb el substrat com a reactiu limitant.

Entrada	Base (mol%)	Equiv. B_2pin_2	R.A. 16 (%)
1	Verkade (Me)(15)	1,1	-
2	Verkade (iPr)(15)	1,1	-
3	Cs_2CO_3(50)	2	18
4	Li_2CO_3(50)	2	-
5	NaOMe(50)	2	11
6	Na_2CO_3 (50)	2	12
7	NaOtBut(50)	2	-

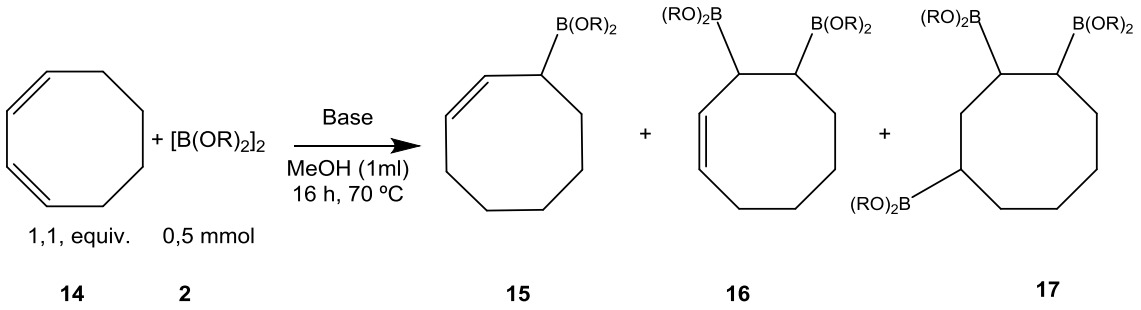
* No s'han calculat el rendiment dels productes **15** i **17** perquè el producte era impur o la quantitat era insignificant.

Invertint l'estequiometria de la reacció s'observen rendiments més elevats dels productes **15** i **16** (Esquema 31). Si es té en compte el tipus de base, es va observar que el Cs_2CO_3 és més selectiu en la formació del producte **16** que Na_2CO_3. (Taula 3.6,entrades 1 i 2). També es va augmentar el valor dels equivalents del substrat obtenint un major rendiment de la reacció. No obstant això, aquest excés de substrat no és compensat per aquesta petita millora de rendiment (Taula 3.6, entrades 2 i 3).

Un altre paràmetre a optimitzar és la temperatura. Es va dur a terme la reacció a una temperatura superior (90 ºC), però no es va obtenir cap producte de reacció (Taula 3.6, entrades 2 i 5). Per altre banda, incrementant la quantitat de base emprada, el rendiment no va millorar. La reacció també és menys selectiva pel producte **16**, ja que degut a l'alta quantitat de base, la concentració de protó és més elevada i com s'ha

comentat anteriorment, el protó té preferència sobre la unitat de pinacol (Taula 3.6, entrada 5).

Finalment, es va estudiar la reactivitat amb altres reactius diborats. En el cas del bis(neopentil)glicolat diborà no es va produir la reacció, mentre que amb bis(hexilè)glicolat diborà només es va obtenir 1 % de rendiment aïllat del producte **16**. Per tant, el reactiu diborat més reactiu dels emprats és el B_2pin_2 (Taula 3.6, entrades 2, 6 i 7)



Esquema 31. Reacció de borilació de 1,3- ciclooctadiè amb el diborà com a reactiu limitant.

Taula 3.6. Estudi de diferents paràmetres de la reacció de borilació de 1,3-ciclooctadiè amb B_2pin_2 com a reactiu limitant.

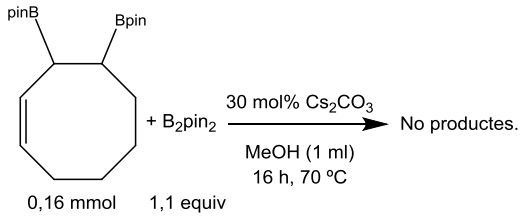
Entrada	Base (mol%)	Reactiu diborat	R.A. 15 (%)	R.A. 16 (%)
1	Na_2CO_3 (50)	B_2pin_2	11	20
2	Cs_2CO_3 (50)	B_2pin_2	-	18
[a]3	Cs_2CO_3 (50)	B_2pin_2	-	28
[b]4	Cs_2CO_3 (50)	B_2pin_2	-	-
5	Cs_2CO_3 (1 equiv.)	B_2pin_2	9	15
6	Cs_2CO_3 (50)	B_2neop_2	-	-
7	Cs_2CO_3 (50)	B_2hex_2	-	1

[a] En aquest cas s'han utilitzat 2 equiv. de substrat. [b] La reacció s'ha dut a terme a una temperatura de 90 ºC.

En l'espectre de ^{1}H-RMN del producte **16**, la senyal dels dos protons al·lílics és un multiplet que no permet diferenciar si es tracta del producte simètric o asimètric. Per aquest motiu, es va oxidar el producte **16** per obtenir el diol. En l'espectre ^{1}H-RMN del producte oxidat s'observaven dues senyals, la qual cosa indicava que es tractava del producte asimètric com en els casos anteriors.

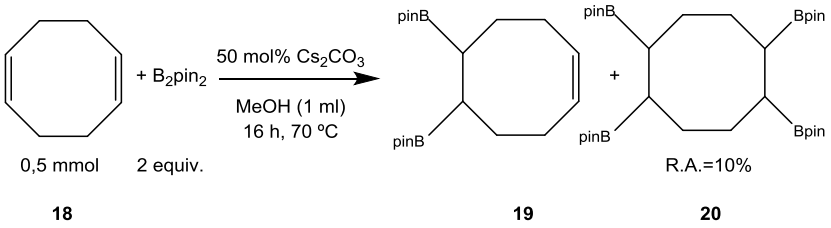
En el cas del producte **17**, el seu espectre ^{1}H-RMN, no presenta cap senyal de protó de doble enllaç i la senyal dels protons de la unitat del pinacol integren 36 unitats. Cal esmentar que no es va poder determinar l'estructura del productes oxidats del **17** i **15**, ja que a causa de la poca quantitat de producte obtingut i la inestabilitat d'aquests, no va ser possible obtenir el seu ^{1}H-RMN.

A més a més, també es va dur a terme una reacció de borilació amb el producte **16** per estudiar la seva reactivitat. Com en tots els casos, la reacció va tenir una durada de 16 h, es va afegir un 30 mol% de Cs_2CO_3 i el reactiu limitant va ser el producte diborat (escala 0.16 mmol). De tota manera no és va obtenir cap producte de reacció, Esquema 32.



Esquema 32. Reacció de borilació amb el producte 16 amb el substrat com a reactiu limitant.

Per tenir més evidències del mecanisme de la reacció es va dur a terme la reacció de borilació amb el substrats 1,5-ciclooctadiè (**18**), Esquema 33. Amb l'objectiu d'avaluar si el reactiu diborat té preferència en diborar un dels dobles enllaços o tendeix a tetraborilar el substrat. Per aquest motiu, es va dur a terme una primera reacció amb un petit excés de substrat (1 mmol de 2 i 1,1 equiv. de **18**), on es va obtenir majoritàriament el producte tetraborat (**20**). En una segona reacció, es va determinar com a reactiu limitant el **2** (0,5 mmol) i es va afegir 1,1 equiv. de substrat, on es va formar majoritàriament el producte diborat (**19**). De manera que en augmentar la quantitat de **2** s'afavoreix la formació del producte **20**.



Esquema 33. Reacció de borilació de 1,5-ciclooctadiè amb el substrat com a reactiu limitant.

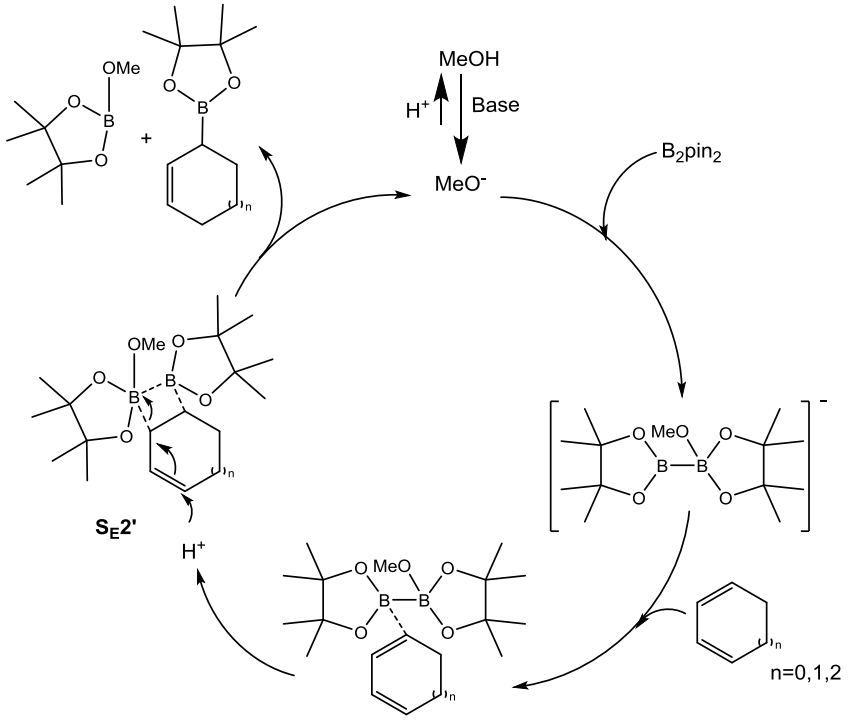
Cal esmentar que en el cromatograma de les dues reaccions anteriors s'observa dos pics del producte **20**, la qual cosa indica que aquest presenta dos isòmers en funció de si el reactiu diborat s'addiciona per la mateixa cara que les dues unitats borades ja addicionades al substrat o no.

Pel que fa a la determinació estructural del producte **19**, en l'espectre ^{1}H-RMN només s'observa una única senyal de protó de doble enllaç, ja que en aquest cas sí es tracta d'una estructura simètrica. Per altra banda, en l'espectre ^{1}H-RMN del producte **20**, solament es troben els protons alifàtics i els 48 protons de les unitats pinacol.

5. Mecanisme proposat

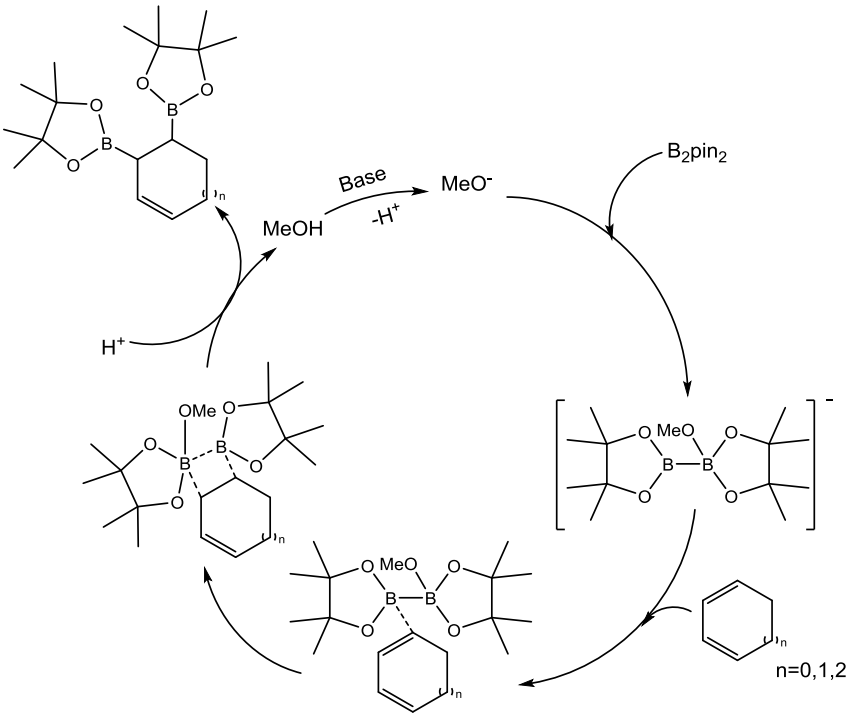
L'activació del reactiu diborat es duu a terme mitjançant la quaternització d'un dels dos bors que el formen, mitjançant l'addició de l'anió metòxid. Aquest s'obté per la reacció àcid-base entre la base (Cs_2CO_3) i el metanol. Gràcies a l'activació, el pinacolborà és més nucleòfil i pot addicionar-se al substrat.

A diferència de les altres reaccions d'alquens activats catalitzats per base, en el cas del producte monoborat, els diens es borilen en la posició α en lloc de la β, obtenint el producte borat al·lílic. De manera que el pinacolborà s'addiciona al carboni extern d'un dels dobles enllaços i seguidament es produeix la ruptura heterolítica de l'enllaç B-B i la formació d'un enllaç C-B. En un medi amb elevada concentració de protons, es produeix una protonació mitjançant una S_E2', de manera que hi ha un desplaçament del doble enllaç. Una clara evidència d'aquest fet es pot observar en el cas del cicle de sis baules substituït, on clarament es pot veure que s'ha produït el desplaçament de càrregues durant la reacció, Esquema 24.



Esquema 34. Mecanisme proposat per la reacció de monoborilació de diens amb B_2pin_2.

Com s'ha comentat anteriorment, el producte diborat és afavorit quan es disminueix el volum de dissolvent pròtic (MeOH). Així doncs, en aquest, no es produeix la protonació sinó que la unitat pinacol que es troba unida al carboni interior allibera el grup metòxid mitjançant una reacció àcid-base obtenint de nou la molècula de metanol.



Esquema 35. Mecanisme proposat per la reacció de diboració de diens amb B_2pin_2.

6. Part experimental

6.1. Reactius

Els reactius emprats en aquesta experimentació van ser proporcionats per Sigma-Aldrich i van ser utilitzats tal com es van rebre. Menys en el cas del reactiu Bpin-Bdan, que cal sintetitzar-lo prèviament. Els dissolvents com el diclormetà, hexà i THF van ser extrets d'un sistema de purificació de dissolvent. Mentre que el metanol utilitzat va ser prèviament destil·lat.

6.2. Reacció de borilació en absència de metall de transició

Per dur a terme la reacció de borilació dels diferents diens, es segueix la mateixa metodologia experimental. No obstant això, segons el reactiu de partida i el producte que es desitja obtenir, les condicions òptimes varien segons la base elegida, %molar d'aquesta, tipus de dissolvent, temperatura, reactiu limitant i nombre d'equivalents del reactiu en excés. Cal dir que aquests són els factors que s'han estudiat per tal de maximitzar el rendiment de cada reacció.

La reacció s'efectua en condicions anhidres i sota atmosfera d'un gas inert, mitjançant la tècnica Schlenk, per tal d'evitar l'oxidació dels productes de reacció. El matrau s'acondiciona, assecant-lo mitjançant buit i una font de calor. Seguidament, en el matrau, sota atmosfera d'argó i amb agitació magnètica, s'introdueix els pesos estipulats de base i del reactiu bis(pinacolat) diborà. Seguidament, s'introdueix el dissolvent mitjançant una xeringa enrassada d'1 ml i, el substrat, que en tots els casos es tracta d'un compost líquid, mitjançant una xeringa Hamilton. Finalment, es tanca el matrau hermèticament i s'allibera de la línia per posar-lo en un bany de polipropilenglicol a la temperatura estipulada. La reacció es para després de 16 hores, retirant el matrau del bany.

6.2.1. Anàlisi del cru

El cru obtingut és analitzat mitjançant la tècnica de cromatografia de gasos acoplada a l'espectroscòpia de masses (GC-MS) per tal de determinar la barreja de productes obtinguda en la reacció i una relació qualitativa dels rendiments d'aquests. Amb l'objectiu d'estimar quins canvis de paràmetres afecten a la reacció i si ho fan de forma positiva. Per fer la comparativa, primerament, cal deixar refredar el matrau per evitar l'evaporació d'alguns components del contingut. Seguidament, per tal d'evitar la falta de traçabilitat de l'instrument, s'introdueix un patró intern al cru, 10µl de 1,3,5-trimetilbencè, i finalment, s'addiciona en un vial de GC-MS 0,1 ml del cru i 0,5 ml de diclormetà.

L'equip de cromatografia de gasos disposava d'una columna HP-5 i les característiques del mètode GC s'expliquen a continuació.

Temperatura inicial:60 ºC, temps inicial: 0 min

Rampa: 27 ºC/min

Pressió: 83 KPa

Temperatura del injector: 250 ºC

Temperatura del detector: 250 ºC

6.3. Purificació del cru

Els productes obtinguts en la reacció de borilació s'aïllen i es purifiquen mitjançant cromatografia en columna amb suport sòlid adsorbent de gel de sílice. La separació es duu a terme amb gradient d'eluent per tal d'agilitzar el procediment. Inicialment s'utilitza hexà, un volum equivalent al volum que ocupa la fase estacionària, per tal d'eluir el substrat restant de la reacció. Seguidament, s'augmenta la polaritat amb una relació inicial de 40:1 (hexà:acetat d'etil), fins a una relació 10:1, depenent dels productes que s'hagi de purificar. El producte monoborat, el menys apolar, és el primer d'eluir, seguit del diborat i triborat.

Com que els productes a purificar són incolors, és necessari recollir seqüencialment petites fraccions d'eluat en tubs. La composició d'aquestes s'analitza per cromatografia de capa fina, oxidant els compostos presents cremant el suport adsorbent banyat en una solució de permanganat de potassi. Una vegada identificades les fraccions que contenen el mateix producte, es reuneixen, s'evapora el dissolvent, es quantifica el seu rendiment i es determina la seva puresa mitjançant ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN i GC-MS.

6.4. Quantificació del producte

En el cas de 5-isopropil-2-metilhexa-1,3-diè (**7**) és possible fer la quantificació mitjançant l'anàlisi de ^{1}H-RMN, ja que en el seu espectre es pot distingir la senyal que correspon al potró del doble enllaç. De manera que s'introdueix una quantitat coneguda d'un patró intern en el cru, en aquest cas, naftalè (12-18 mg) el qual es apolar i no causa problemes durant la posterior purificació perquè és el primer en eluir.

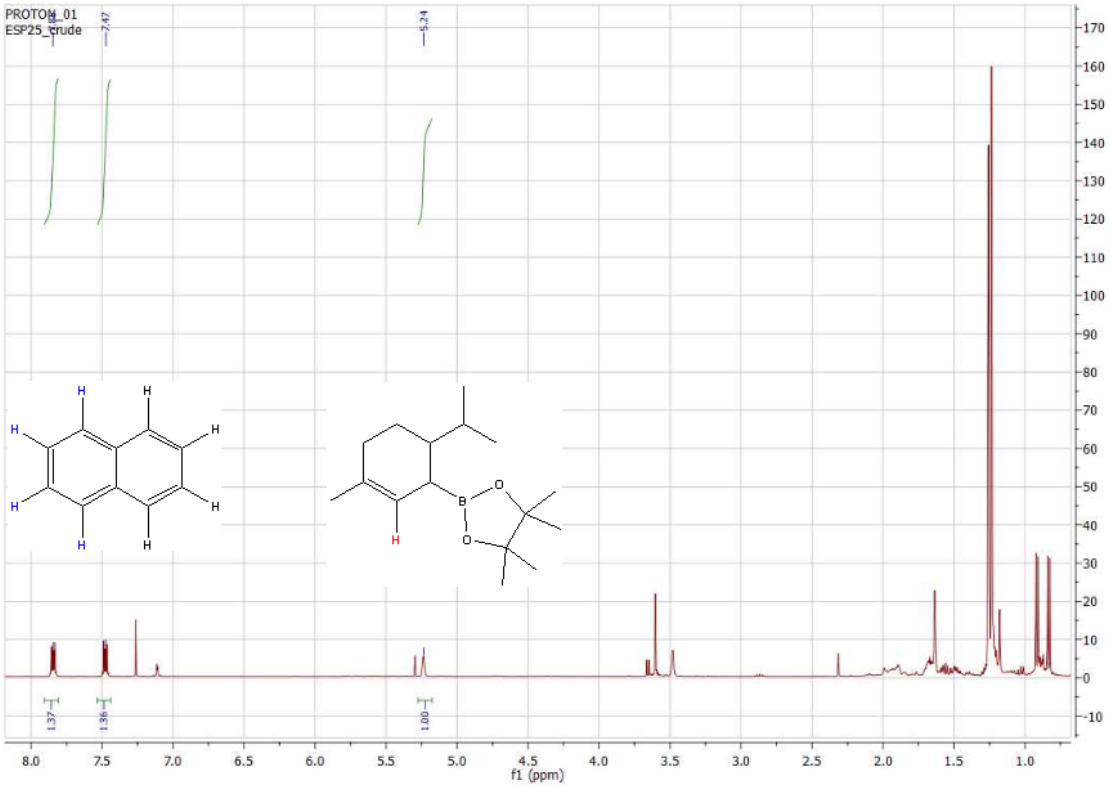


Figura1. Espectre ^{1}H-RMN del cru del producte monoborat **8** juntament amb el patró intern (naftalè).

El naftalè presenta a l'espectre dues senyals que integren quatre protons cadascuna. La senyal del protó esmentat anteriorment s'integra amb un valor d'una unitat. La mitjana de la integració de les dues senyals de naftalè (cadascuna equival a quatre protons i en el cas de l'espectre anterior tenen un valor de 1,37 i 1,36), es divideix entre quatre per determinar quin és el valor d'integració d'un protó del naftalè:

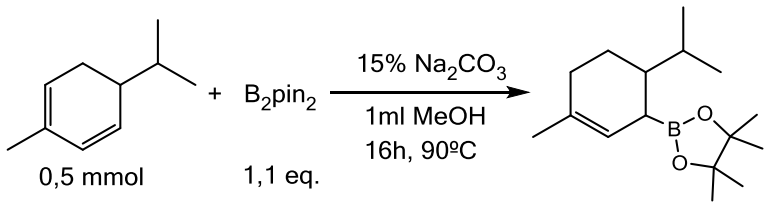
$$\text{valor d'integració d'1H} = \frac{1{,}365}{4} = 0{,}341\text{H}$$

Sabent els mmols exactes afegits al cru, mitjançant una regla de tres es pot determinar els mmols obtinguts de producte monoborat en la reacció i per tant el seu rendiment:

$$12{,}8352 \text{ mg naftalè} \cdot \frac{1 \text{ mmol naftalè}}{128{,}170 \text{ mg naftalè}} = 0{,}100 \text{ mmol naftalè}$$

$$\text{mmol producte monoborat } \mathbf{8} = \frac{1\text{H} \cdot 0{,}100 \text{ mmol naftalè}}{0{,}341\text{H}} = 0{,}293 \text{ mmol}$$

Es parteix d'una escala molar de 0,5 mmol de **7**:



Esquema 36. Reacció de borilació de **8** amb **2**.

$$0{,}5\ \text{mmol}\ \mathbf{7}\cdot\frac{1\ \text{mmol prod. monoborat}}{1\ \text{mmol}\ \mathbf{7}}=0{,}5\ \text{mmol prod. monoborat}\ \mathbf{8}$$

$$\%\text{NMRrend.}=\frac{0{,}293\ \text{mmol}}{0{,}5\ \text{mmol}}\cdot 100=59\%$$

Aquesta quantificació permet determinar el rendiment de la reacció de forma més acurada, ja que s'evita la pèrdua de producte durant la seva purificació.

En el cas dels diens cíclics no substituïts, l'espectre ^{1}H-RMN obtingut no permet seguir el procediment anterior, ja que les senyals es troben solapades. Per aquest motiu, per tal de determinar el seu rendiment, primerament, els productes obtinguts són purificats mitjançant cromatografia en columna. Seguidament es determina el seu pes i es comprova la seva puresa mitjançant ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN i GC-MS.

6.5. Oxidació dels productes borats

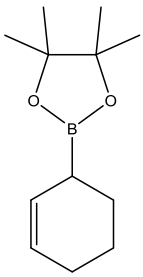
En un vial, on es troba el producte susceptible a ser oxidat, es sotmet a agitació magnètica. S'afegeix 2 ml de THF, perquè el medi oxidatiu és massa polar perquè els productes de reacció hi siguin totalment solubles. Seguidament s'introdueix peròxid d'hidrogen (1 ml) i una solució d'hidròxid de sodi 3M (2 ml). Com que es tracta d'una reacció exotèrmica, és necessari posar un bany de gel, per tal que la temperatura de reacció al moment d'afegir l'oxidant sigui 0ºC. La reacció es para després de 4 hores, afegint una solució de tiosulfat de sodi saturada. El producte oxidat es purifica mitjançant una extracció liquíd-líquid amb èter dietilic. La fase aquosa es renta tres vegades amb éter dietilic i les fases orgàniques són assecades amb $MgSO_4$ i concentrades al rotavapor.

6.6. Caracterització de productes

El dissolvent utilitzat per la rutina de les mesures de RMN va ser el cloroform deuterat ($CDCl_3$). Els espectres RMN van ser obtinguts mitjançant Varian Mercury spectrometer VX400 i Varian NMR System 400. El desplaçament químic (δ) dels espectres ^{1}H-RMN i ^{13}C{^{1}H}-RMN està expressat en ppm respecte el tetrametilsilà, referenciant, també els desplaçaments dels dissolvent residuals en les mostres. Mentre que els espectres ^{11}B-RMN els desplaçaments químics en ppm s'expressen respecte $BF_3{\cdot}OEt_2$. La

multiplicitat de les senyals RMN són descrites com singlet (s), doblet (d), triplet (t), quadruplet (q) i multiplet (m).

2-(ciclohexa-2-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolà (**3**)

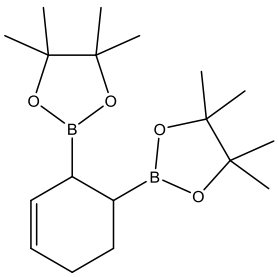


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,73-5,63 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 5H), 1,24 (s,12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 127,55, 126,04, 77,32, 76,70, 24,96, 24,78, 22,05

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 34,38

2,2'-(ciclohexa -3-en -1,2-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioxaborolà) (**4**):

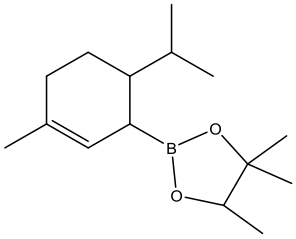


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,85-5,78 (m, 1H), 5,64-5,58 (m,1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,23 (s, 24H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 128,96, 125,68, 82,88, 77,33, 76,70, 25,57, 24,95, 24,74, 24,53, 23,54

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 34,10

2-(6-isopropil-3-metilciclohexa -2-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolà (**8**)

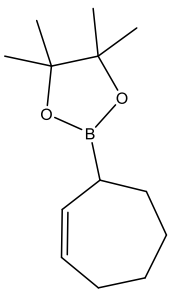


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,26-5,21 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,70-1,44 (m, 8H), 1,23 (s, 12H), 0,92-0,90 (d, 3H), 0,84-0,82 (d, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 133, 19, 120,34, 82,93, 77,32, 76,69, 40,28, 31,16, 29,80 , 24,51, 24,03, 23,95, 21,25, 18,34

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ =34,64

2-(ceclohepta-2-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolà (**10**)

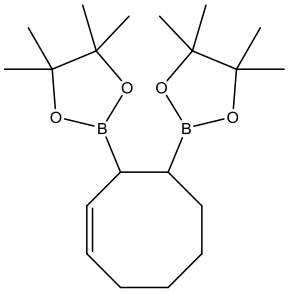


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,86-5,76 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,80-1,39 m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ =6, 28,83, 24,80, 24,72 133, 07, 131, 61, 88,19, 77, 33, 76,70, 31,30, 28,8

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 34,29

(Z)-2,2'-(cicloocta-3-ene-1,2-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolà) (**16**)

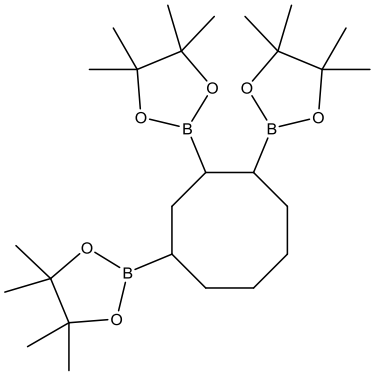


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,78-5,65 (m, 1H), 2,33-2,2 (m, 2H), 2,00-1,91 (m,1H), 1,70-1,55 (m, 4H) 1,56-1,35 (m,3H) 1,26 (s,12H), 1,20 (s,12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 130,88, 129,85, 82,87, 77,69, 76,69 29,92, 28,06, 26,63, 25,40, 24,79, 24,08

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 35,63

2,2',2''-(ciclooctè-1,2,4-triil)tris(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolà) (**17**)

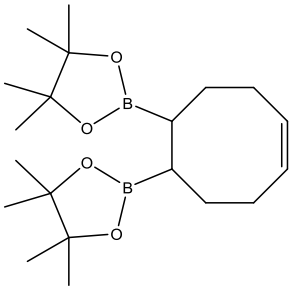


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,72-1,26 (m,14H), 1,23 (s, 24H), 1,18 (s, 12H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 82,74, 82,58, 82,42, 77,33, 77,01, 76,69, 24,92 24,85, 24,73, 24,62

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 36,20

(Z)-5,6-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ciclooct-1-è (**19**)

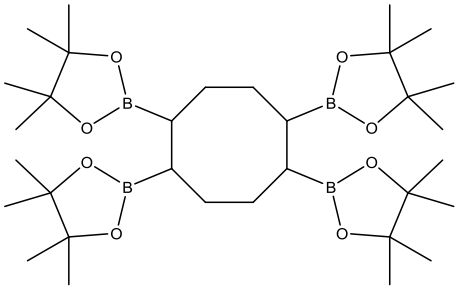


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,65-5,54 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,61-1,35 (m, 5H), 1,22 (s, 24H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 82,71, 77,33, 76,69, 28,23, 27,71

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ =37,33

1,2,5,6-tetraquis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ciclooctà (**20**)

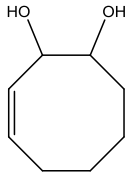


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,99-1,81 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,26-1,23 (d, 36H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 83,58, 77,33, 76,48, 24,10

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ = 49,90

1,2-diol-cicloocta-3-en

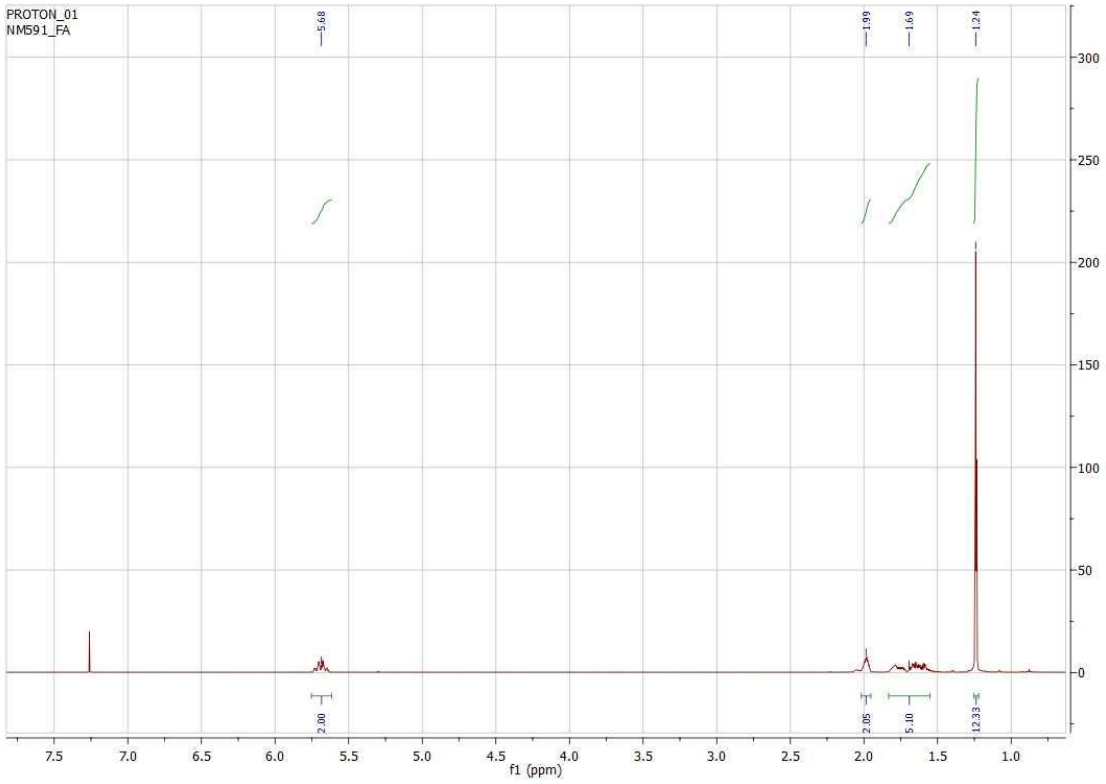


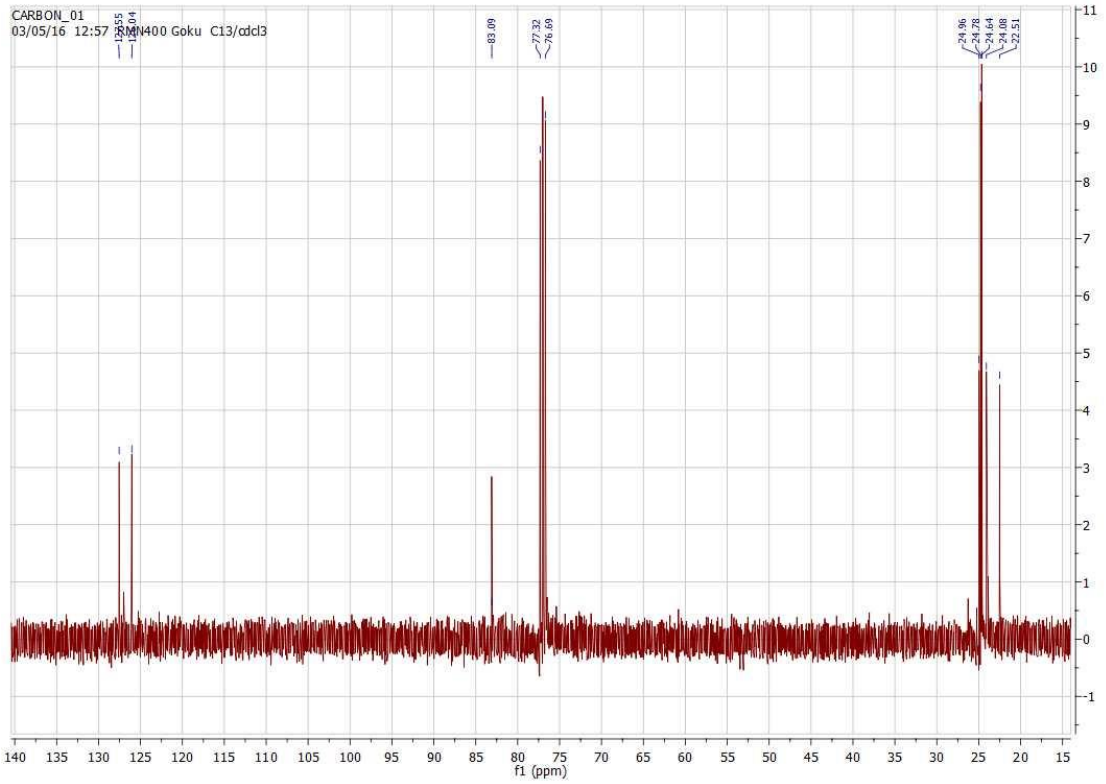
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,88-5,73 (q, 1H), 5,56-5,44 (q, 1H), 4,88-4,54 (d, 1H), 4,00-3,85 (q, 1H), 28-2,00 (m,1H), 1,97-1,60 (m, 2H), 1,61-1,18 (m, 3H)

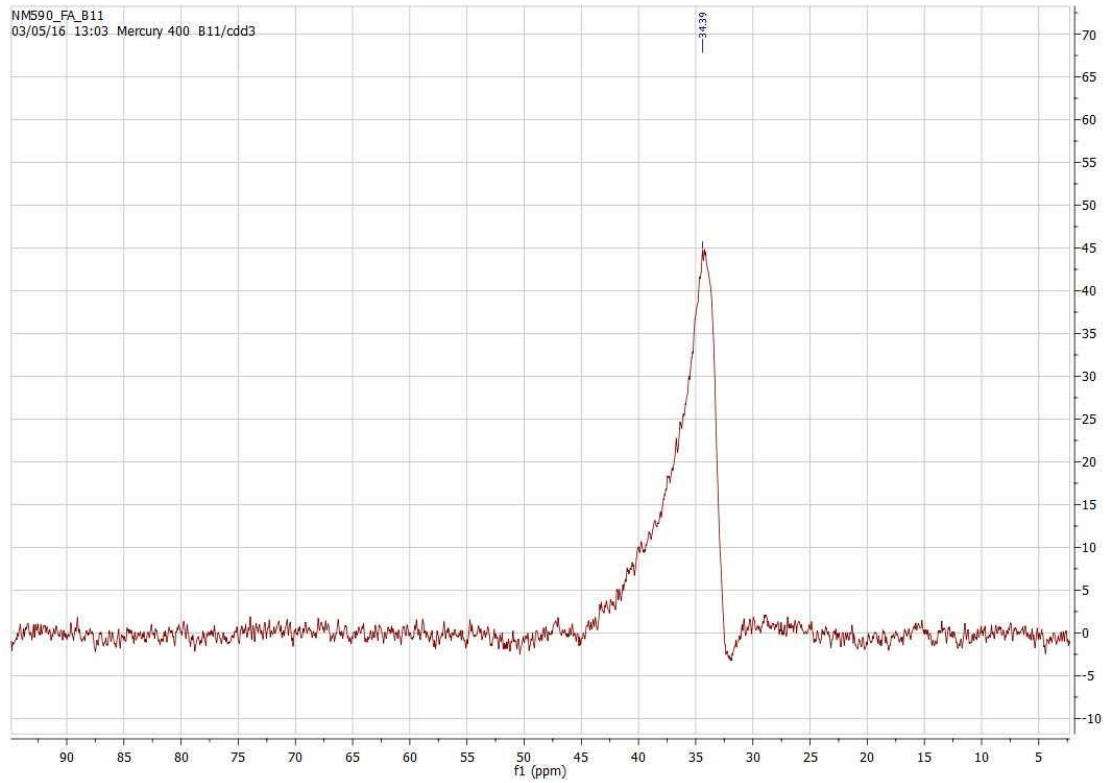
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 132,38, 131,06, 77,09, 75,58, 70,79, 31,72, 29,19, 27,38, 21,19

6.7. Espectres RMN

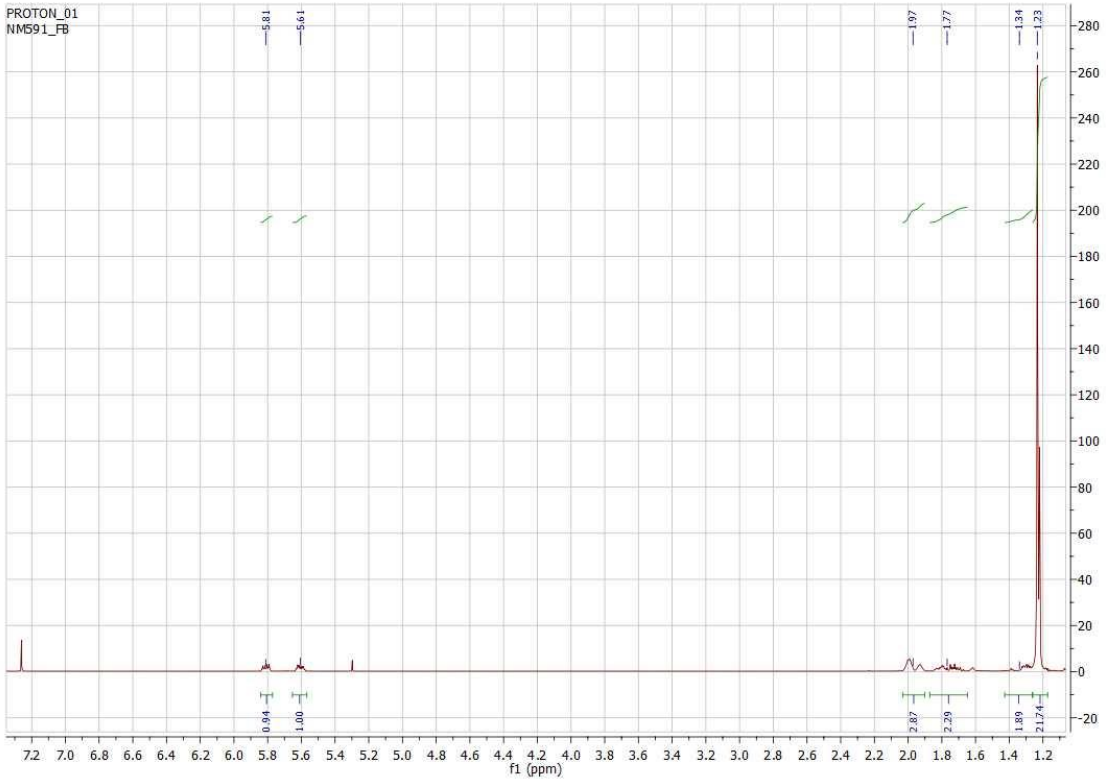
Producte 3:

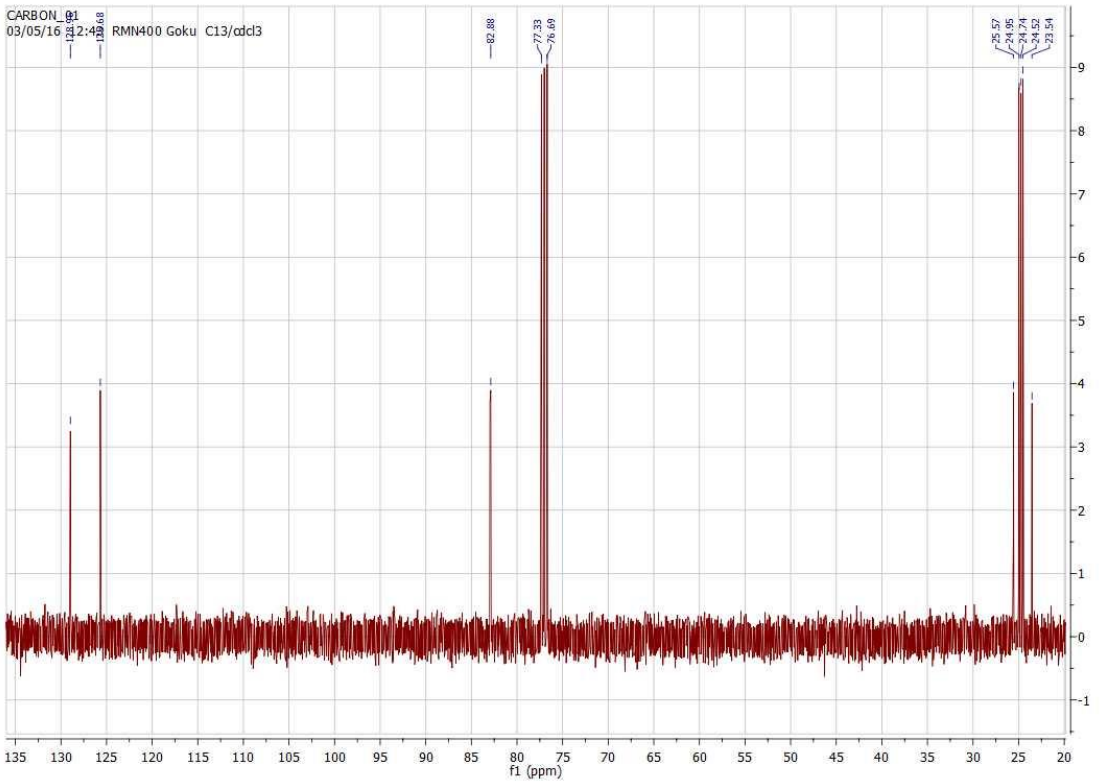


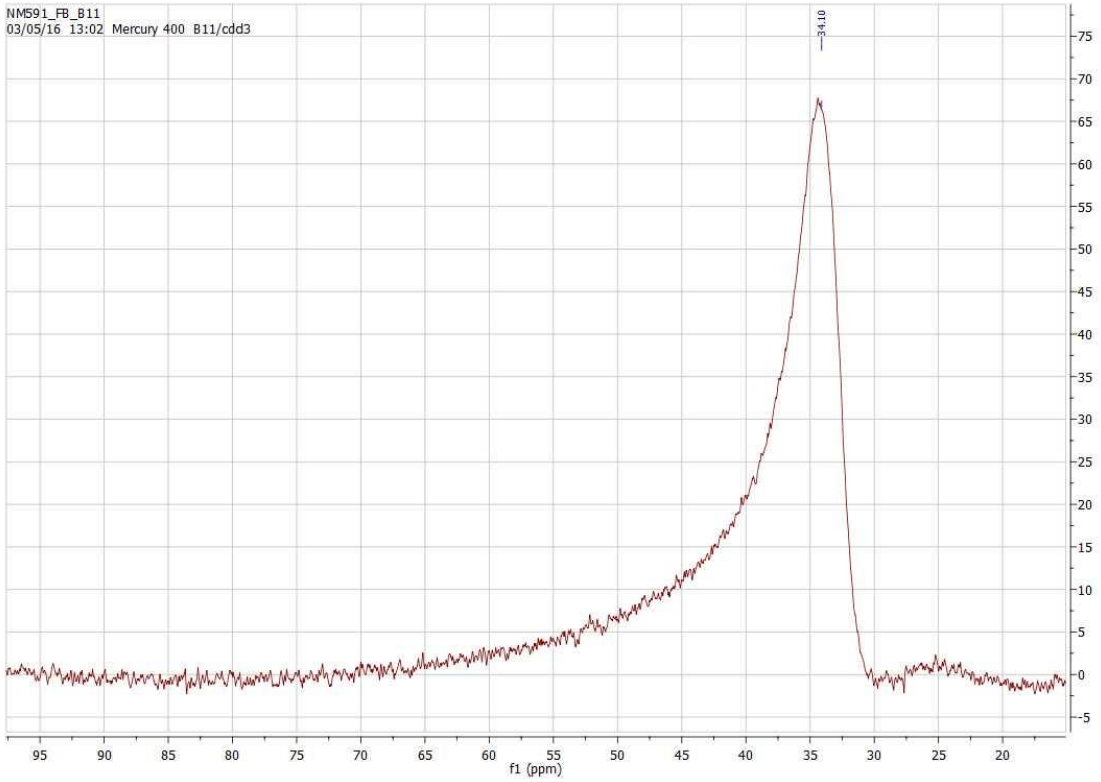

CARBON_01
03/05/16 12:57 MN400 Goku C13/cdcl3
83.09
77.32
76.69
24.96
24.78
24.64
24.08
22.51
f1 (ppm)


NM590_FA_B11
03/05/16 13:03 Mercury 400 B11/cdd3
34.39
f1 (ppm)

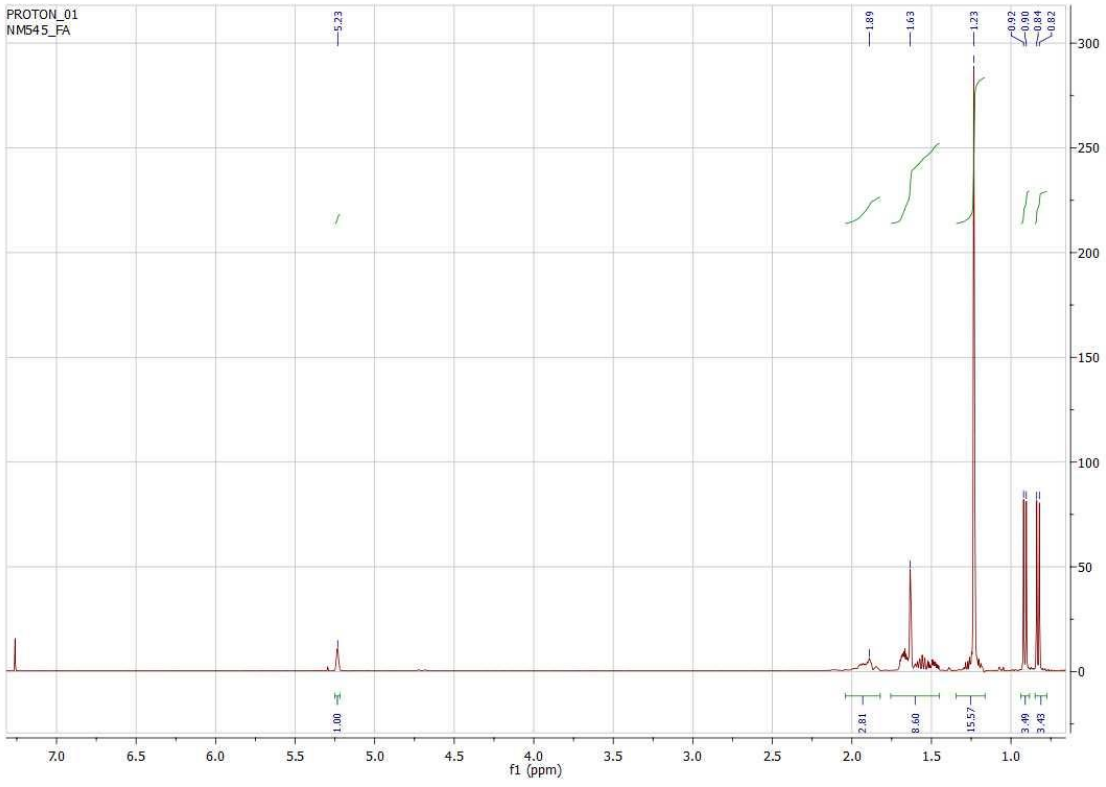
Producte 4:

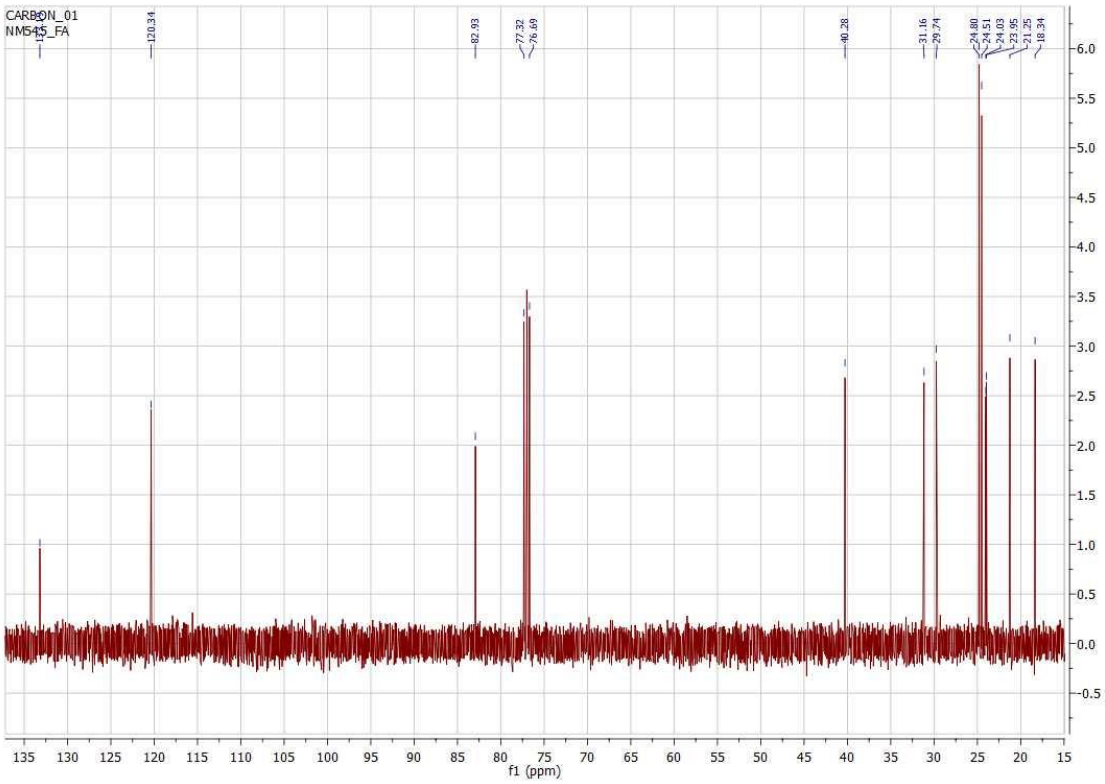

PROTON_01
NM591_FB
5.81
5.61
1.97
1.77
1.34
1.23
0.94
1.00
2.87
2.29
1.89
2.17.4
f1 (ppm)

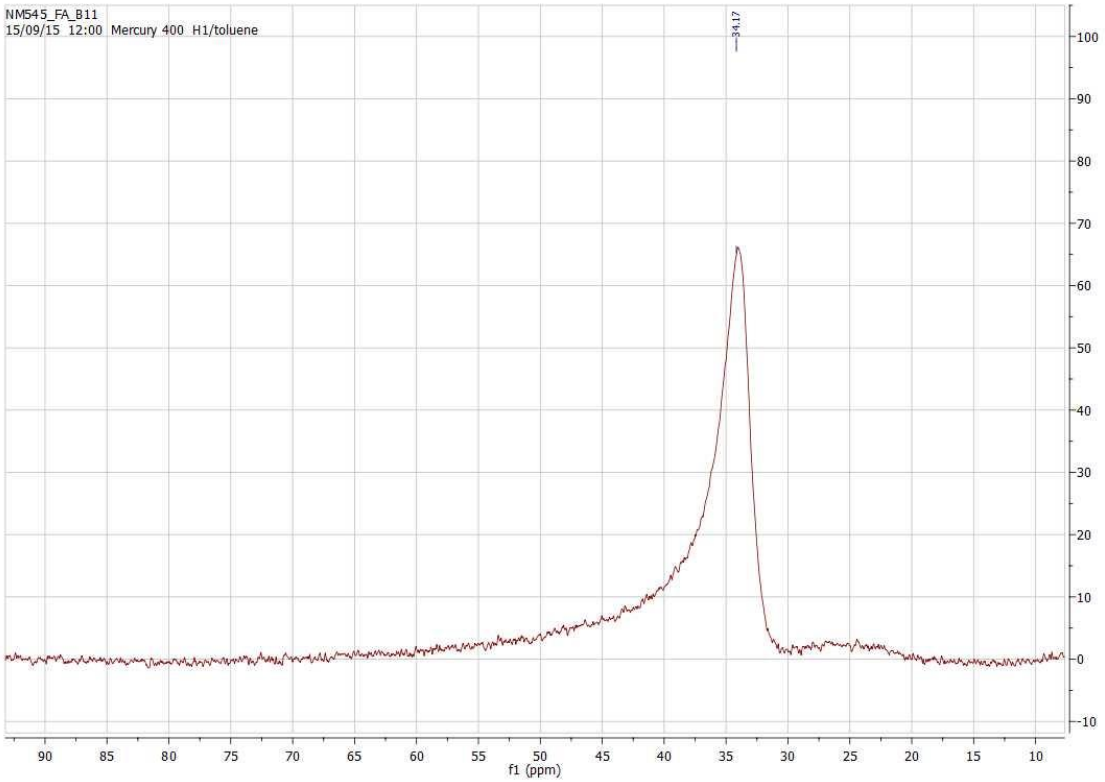

CARBON_01
03/05/16 12:49 RMN400 Goku C13/cdcl3
82.88
77.33
76.69
25.57
24.95
24.74
24.52
23.54
f1 (ppm)


NM591_FB_B11
03/05/16 13:02 Mercury 400 B11/cdd3
34.10
f1 (ppm)

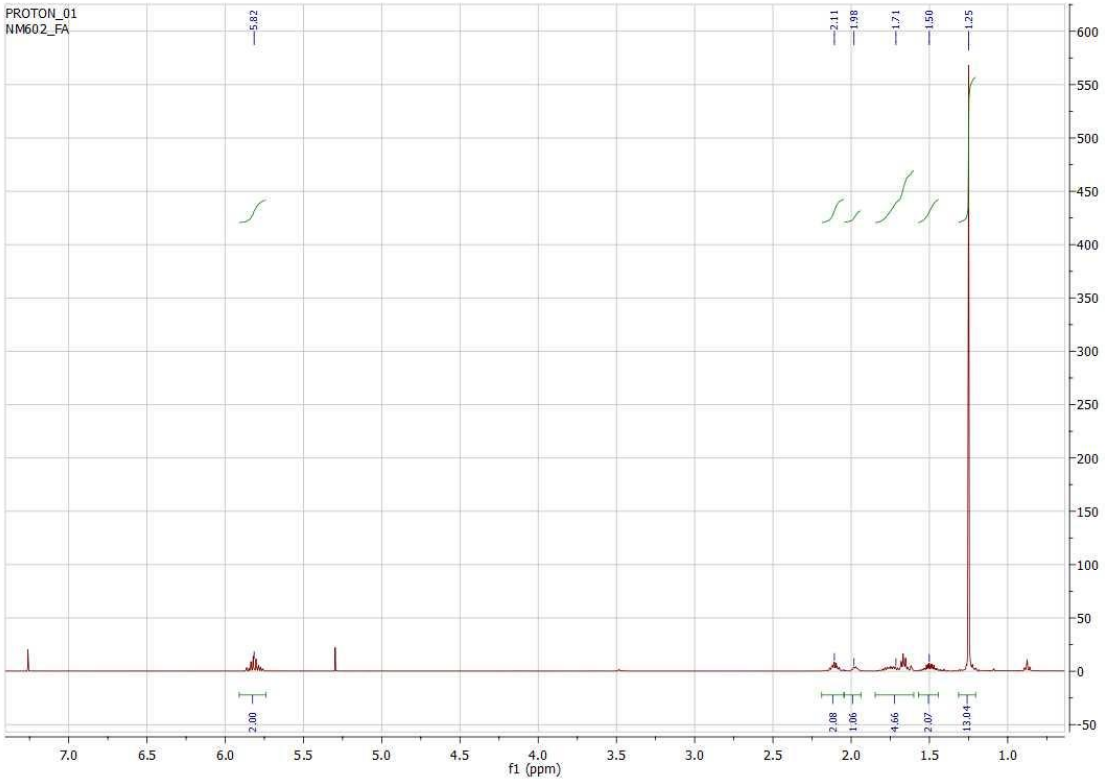
Producte 8:

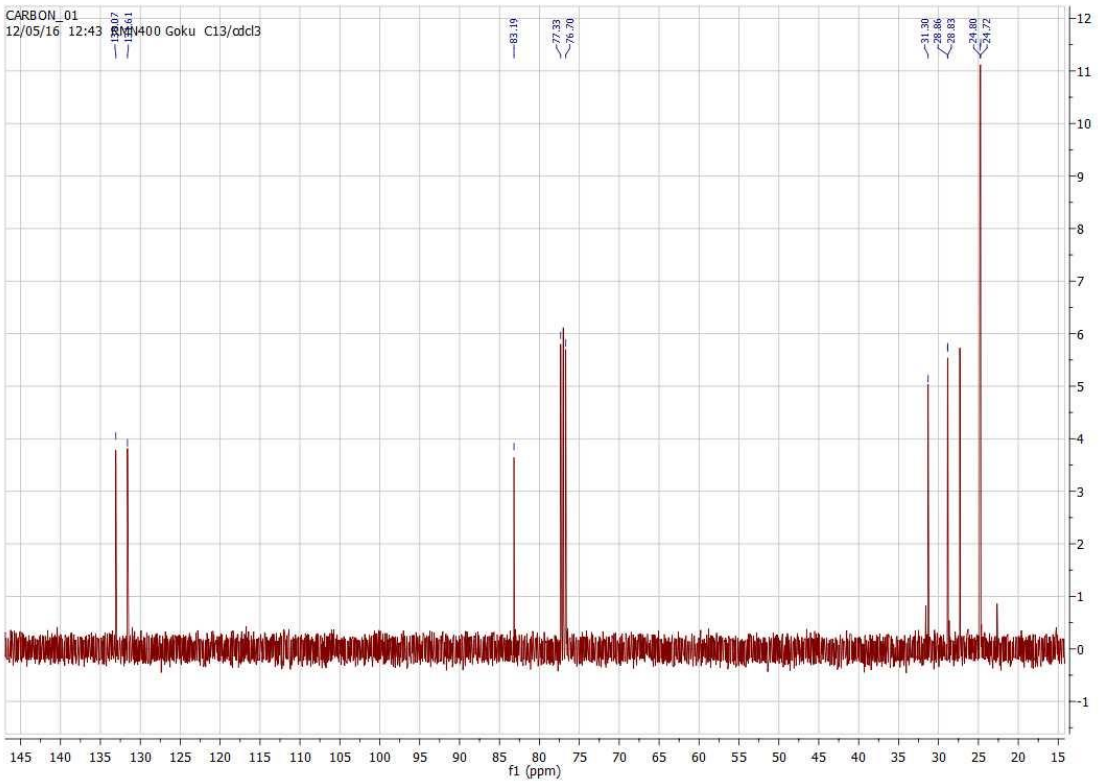

PROTON_01
NM545_FA
5.23
1.89
1.63
1.23
0.92
0.90
0.84
0.82
1.00
2.81
8.60
15.57
3.49
3.43
f1 (ppm)

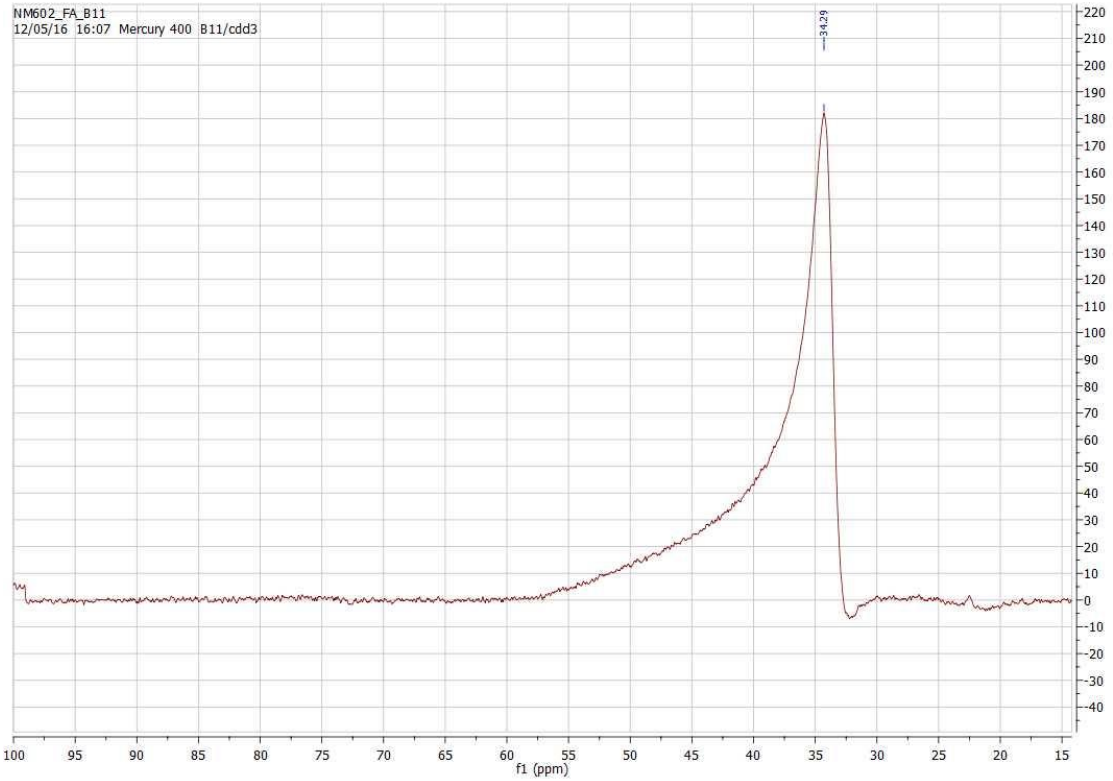

CARBON_01
NM545_FA
120.34
82.93
77.32
76.69
40.28
31.16
29.74
24.80
24.51
24.03
23.95
21.25
18.34
f1 (ppm)


NM545_FA_B11
15/09/15 12:00 Mercury 400 H1/toluene
34.17
f1 (ppm)

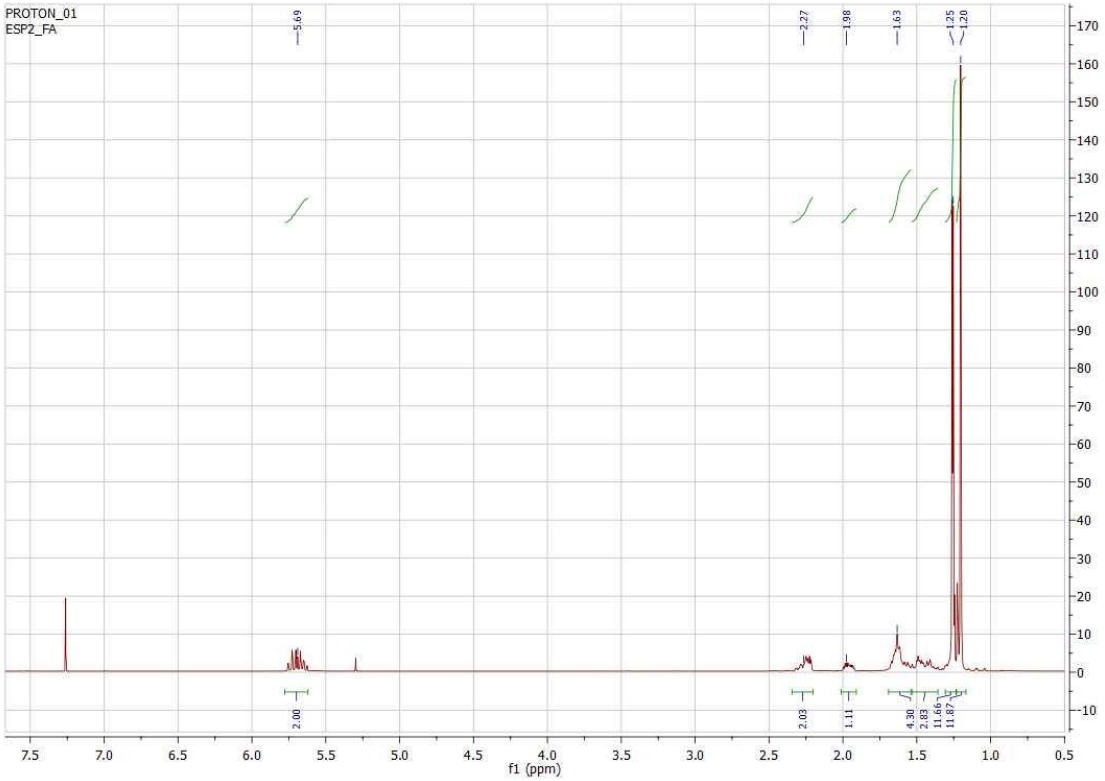
Producte 10:

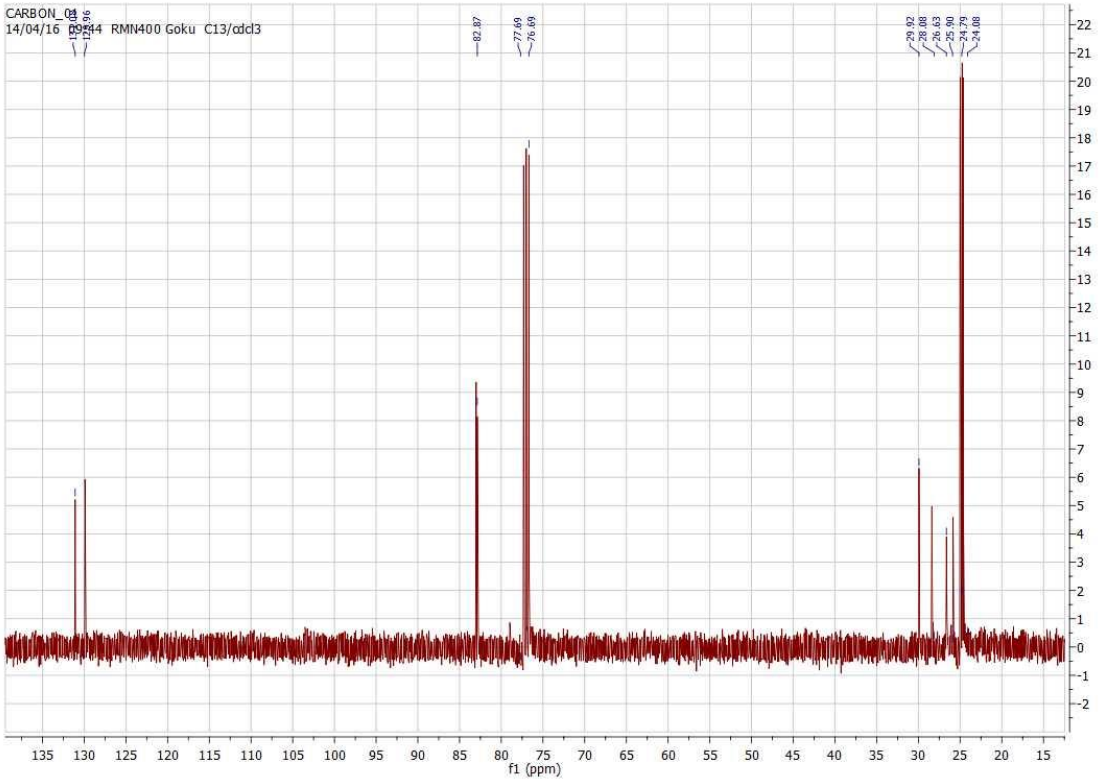

PROTON_01
NM602_FA
5.82
2.11
1.98
1.71
1.50
1.25
2.00
2.08
1.06
4.66
2.07
13.04
f1 (ppm)

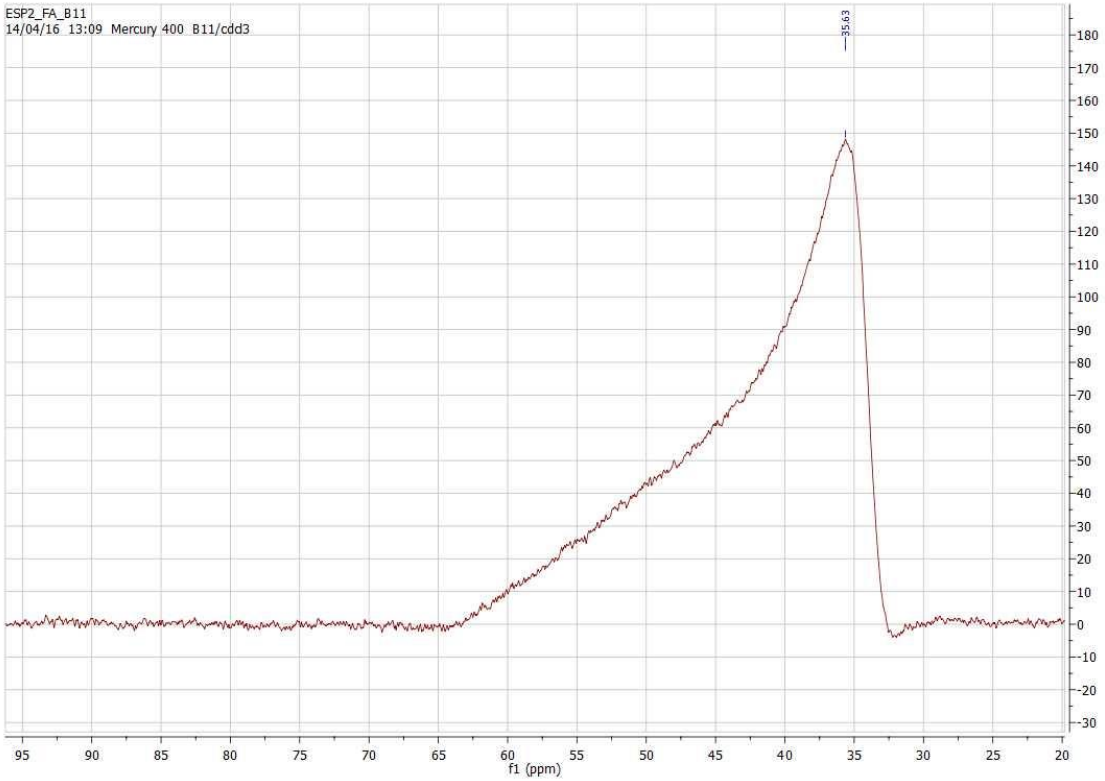

CARBON_01
12/05/16 12:43
NM400 Goku C13/cdcl3
83.19
77.33
76.70
31.30
28.86
28.83
24.80
24.72
f1 (ppm)


NM602_FA_B11
12/05/16 16:07 Mercury 400 B11/cdd3
34.29
f1 (ppm)

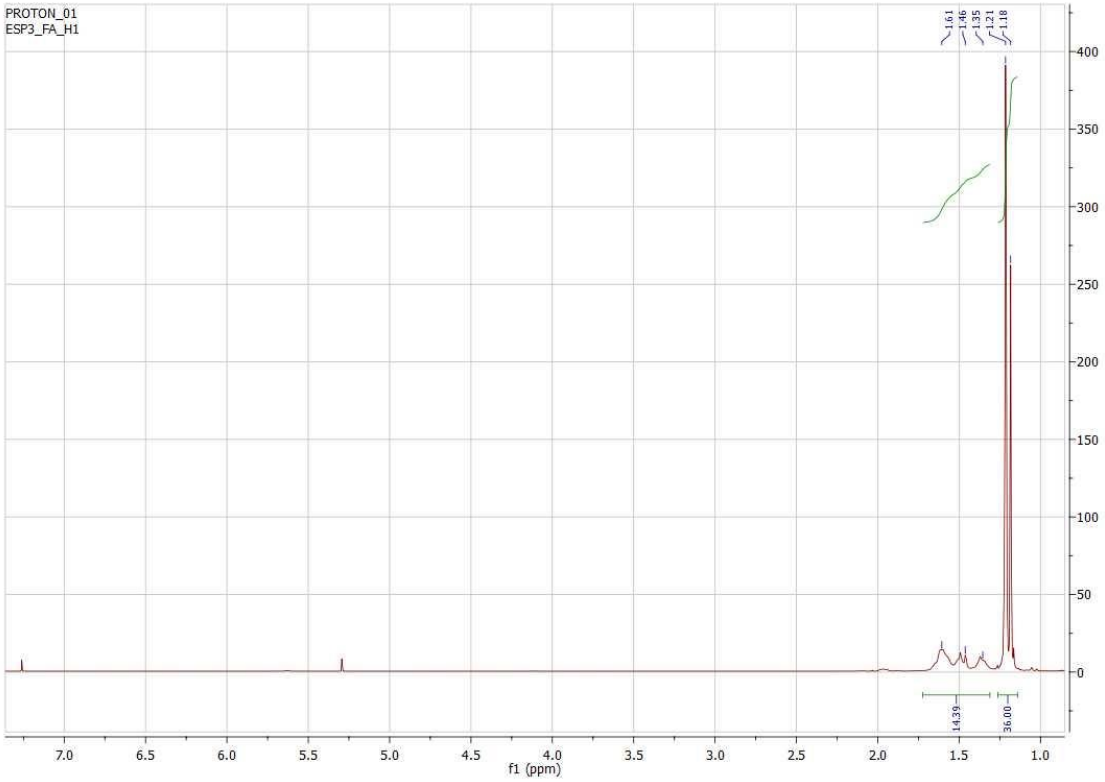
Producte16:

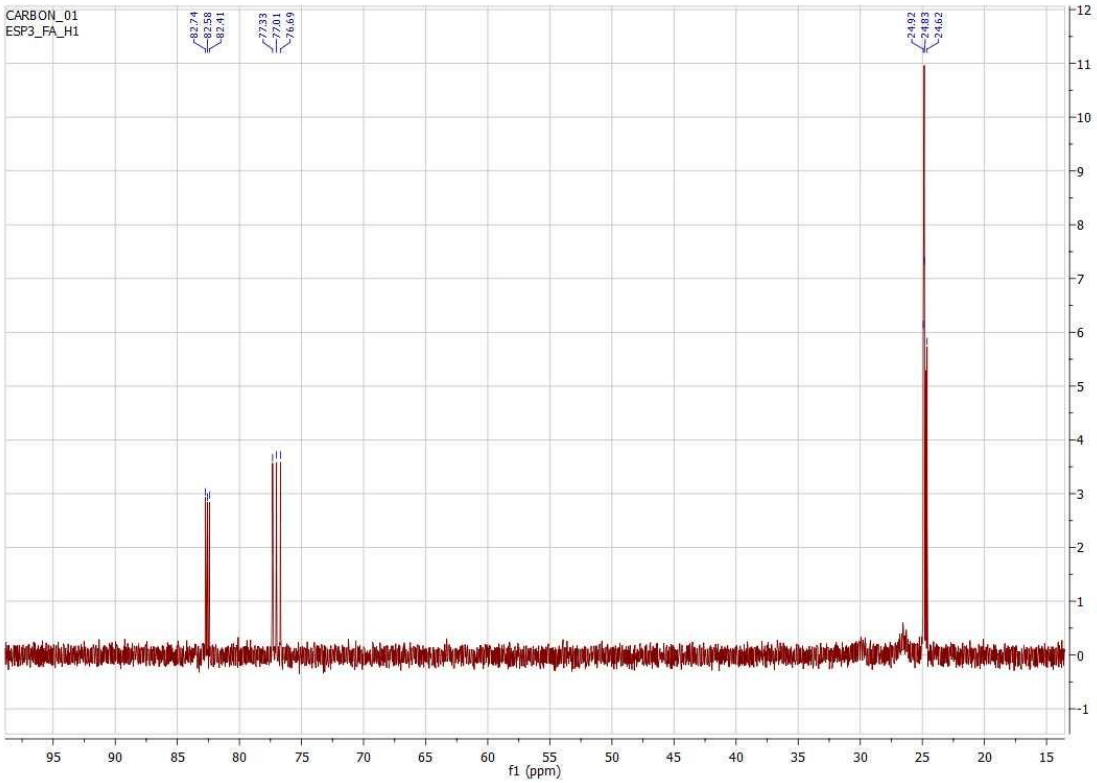

PROTON_01
ESP2_FA
5.69
2.27
1.98
1.63
1.25
1.20
2.00
2.03
1.11
4.30
2.83
11.66
11.87
f1 (ppm)

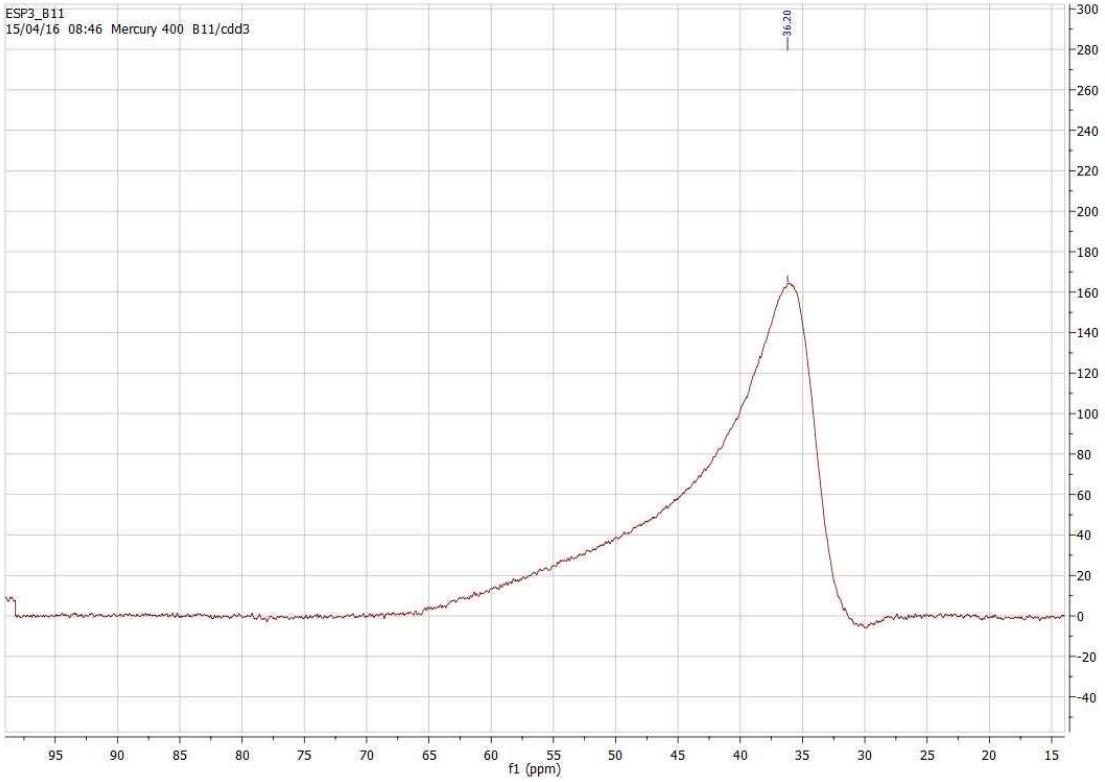

CARBON_01
14/04/16 13:44 RMN400 Goku C13/cdcl3
82.87
77.69
76.69
29.92
28.08
26.63
25.90
24.79
24.08
f1 (ppm)


ESP2_FA_B11
14/04/16 13:09 Mercury 400 B11/cdd3
35.63
f1 (ppm)

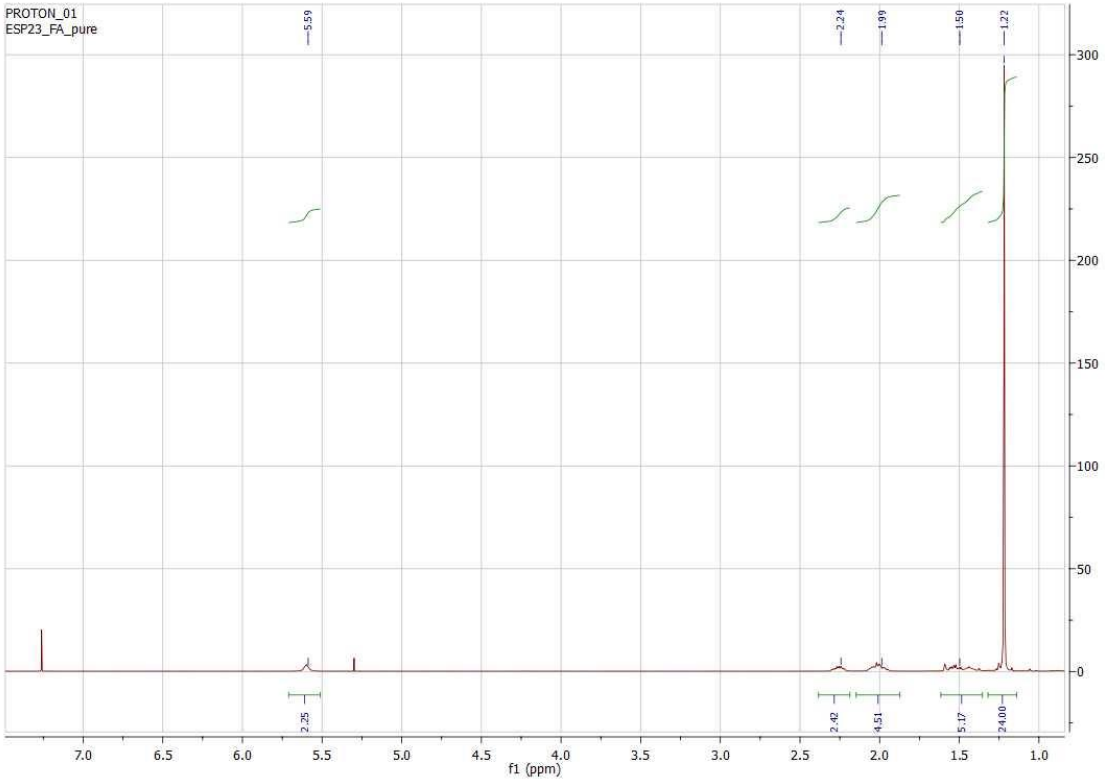
Producte 17:

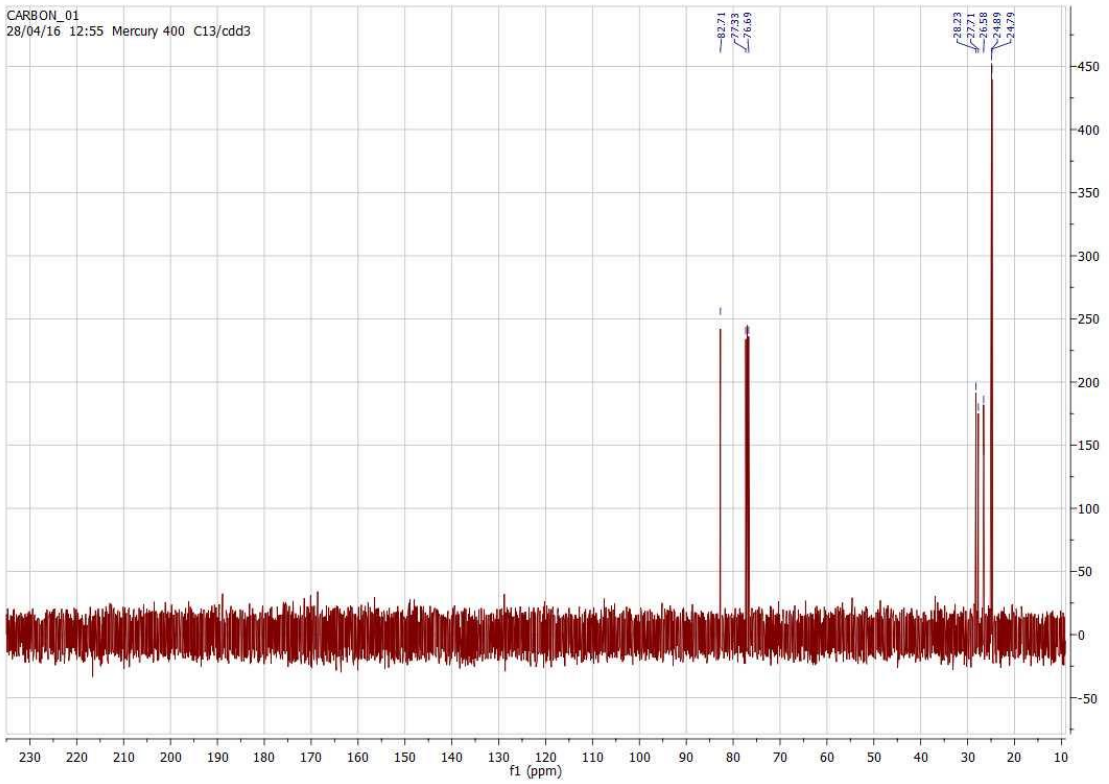

PROTON_01
ESP3_FA_H1
1.61
1.46
1.35
1.21
1.18
14.39
36.00
f1 (ppm)


CARBON_01
ESP3_FA_H1
82.74
82.58
82.41
77.33
77.01
76.69
24.92
24.83
24.62
f1 (ppm)

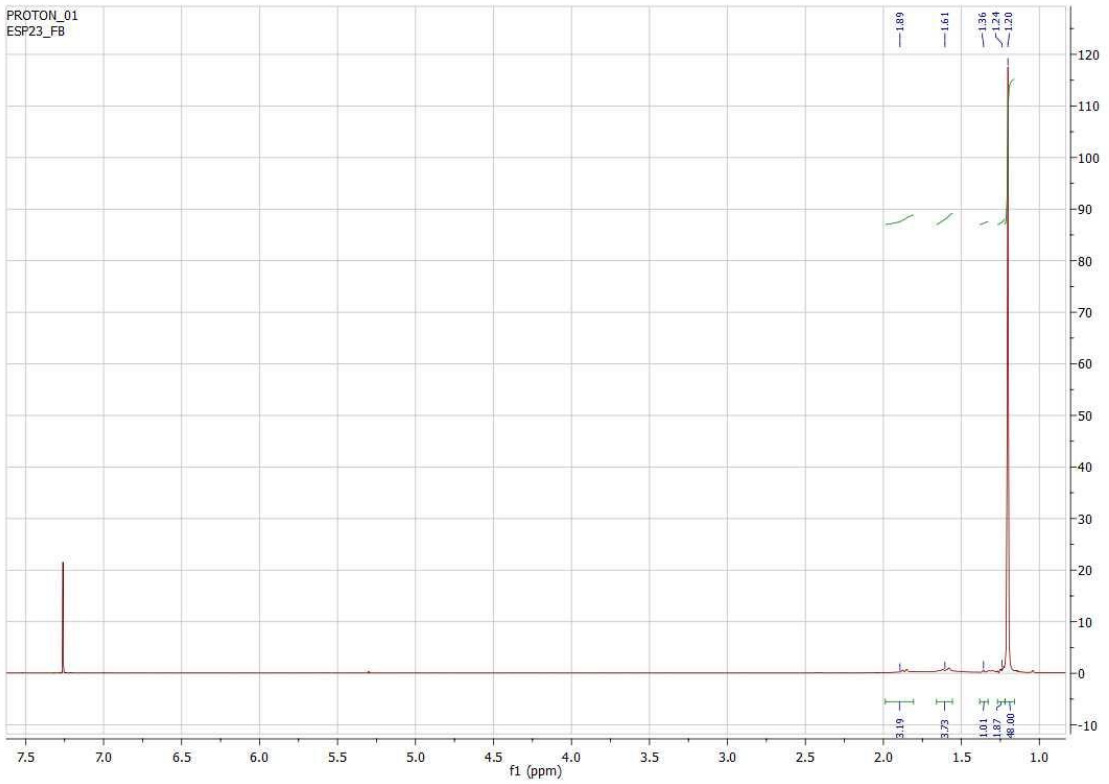

ESP3_B11
15/04/16 08:46 Mercury 400 B11/cdd3
36.20
f1 (ppm)

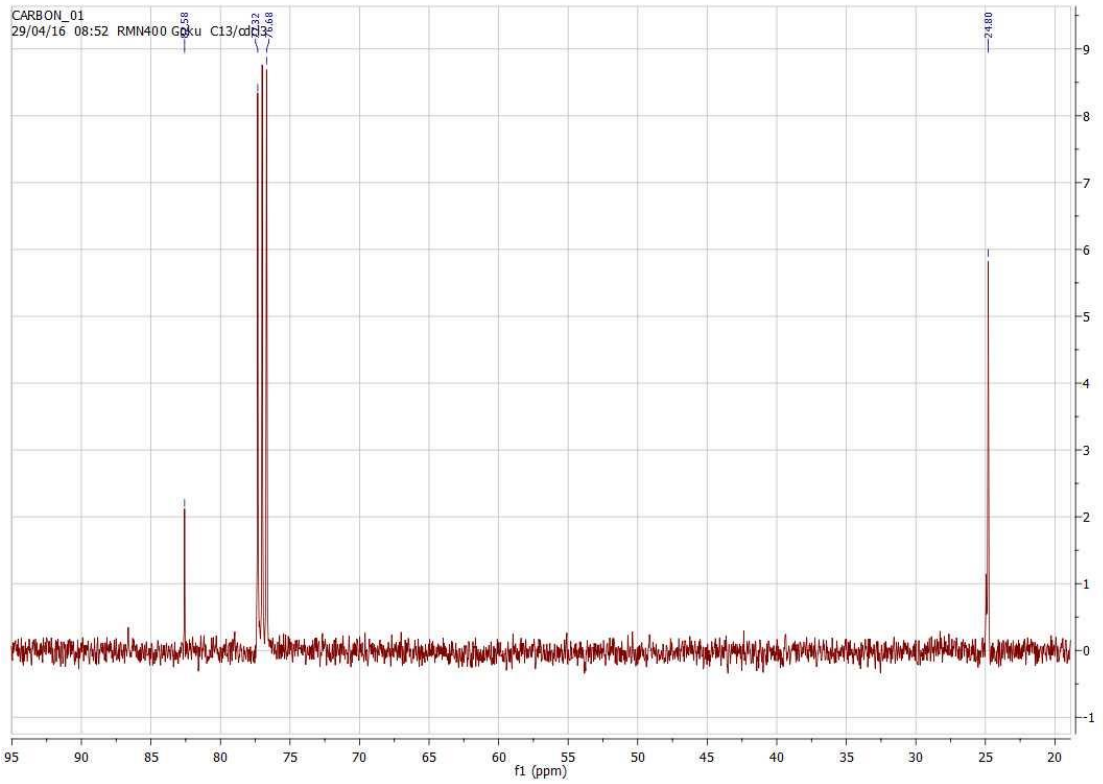
Producte 19:

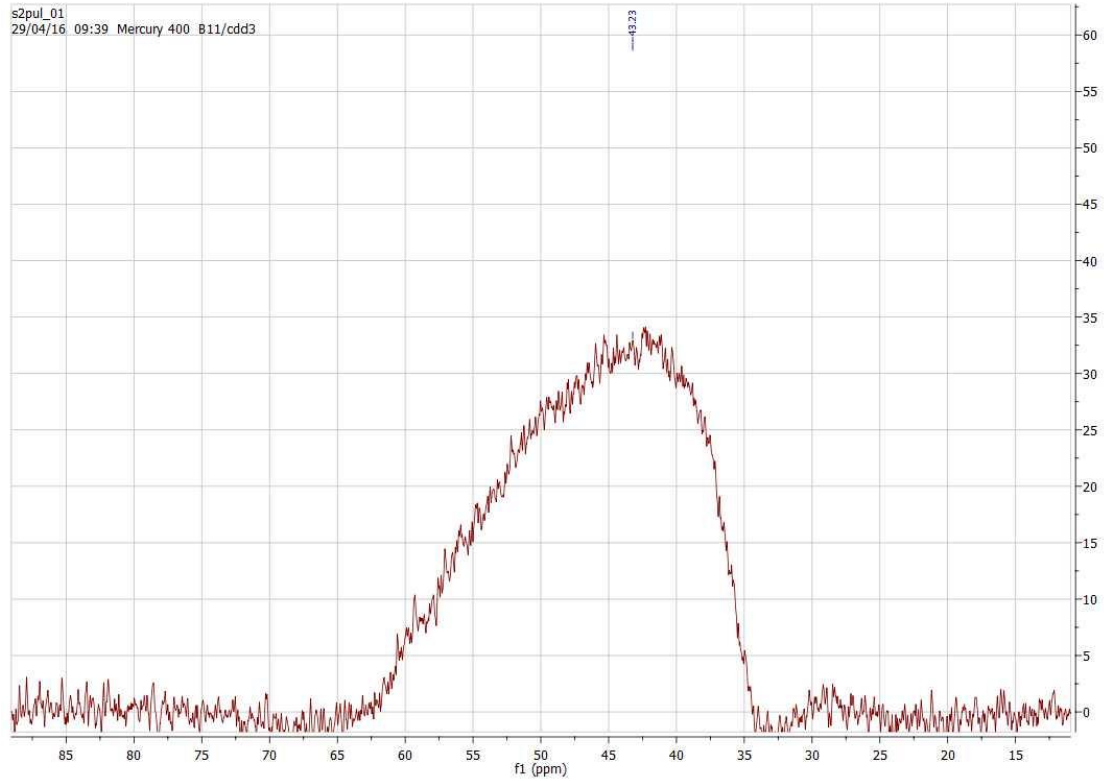

PROTON_01
ESP23_FA_pure
5.59
2.24
1.99
1.50
1.22
2.25
2.42
4.51
5.17
24.00
f1 (ppm)


CARBON_01
28/04/16 12:55 Mercury 400 C13/cdd3
82.71
77.33
76.69
28.23
27.71
26.58
24.89
24.79
f1 (ppm)

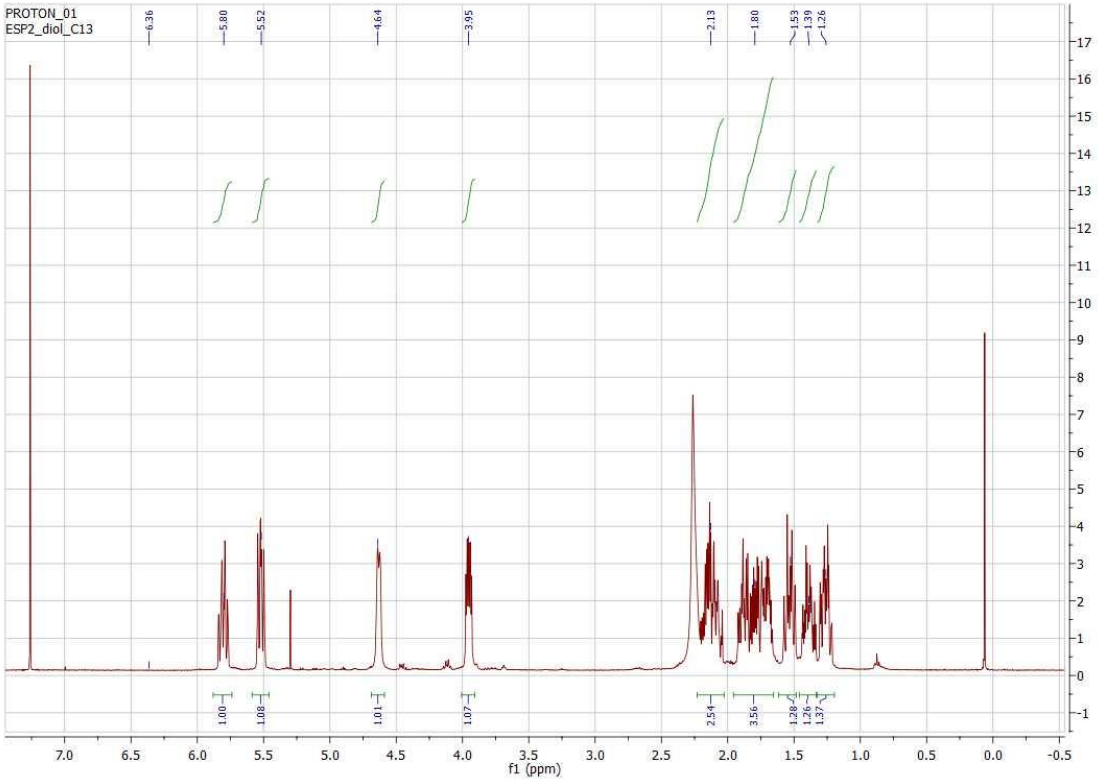
Producte 20:

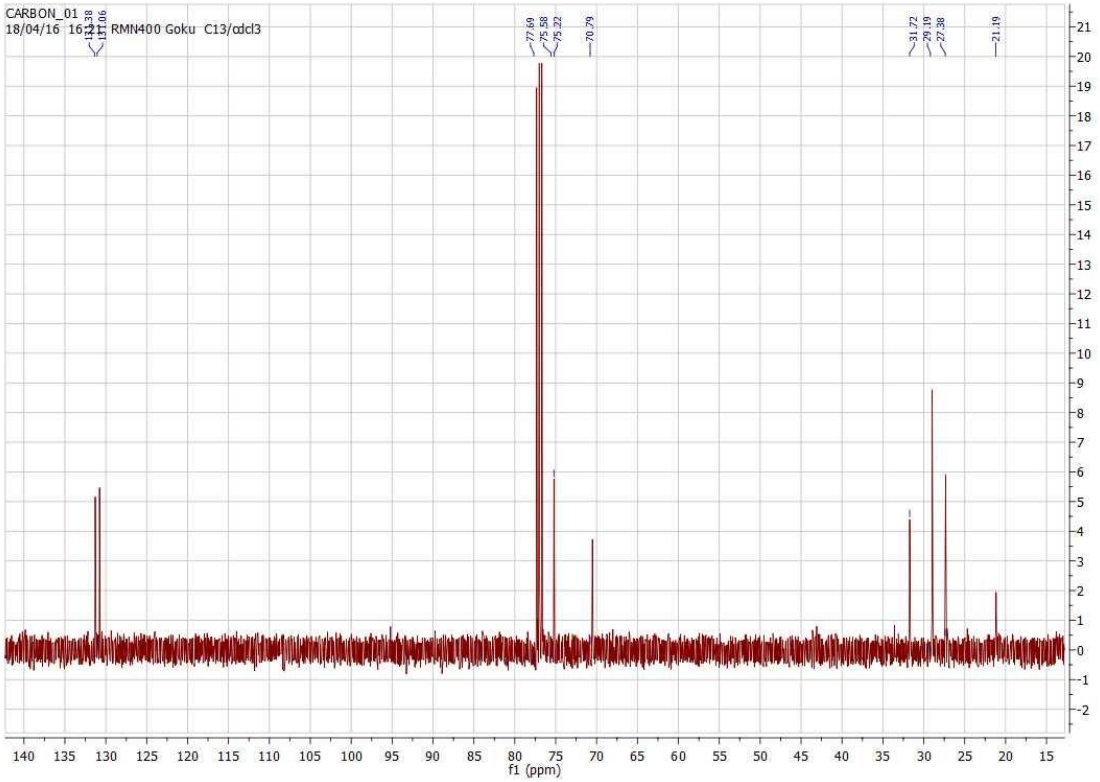

PROTON_01
ESP23_FB
1.89
1.61
1.36
1.24
1.20
3.19
3.73
1.01
1.87
48.00
f1 (ppm)


CARBON_01
29/04/16 08:52 RMN400 Gdku C13/cdd3
77.32
76.68
24.80
f1 (ppm)


s2pul_01
29/04/16 09:39 Mercury 400 B11/cdd3
43.23
f1 (ppm)

1,2-diol-cicloocta-3-en:





7. Conclusions

1. It has been developed the activation of diborons via alkoxyde interaction.

2. The reactivity of the adduct $[MeO\text{-}B_2pin_2]^-$ with dienes has been explored.

3. It has been optimized the reaction conditions to obtain the diborate product versus the monoborate product.

4. The role of the solvent (toluene versus methanol) has become a key point to generated diborated products.

5. We have characterized, for the first time in this work, new diboron compounds, with NMR and GC techniques.

6. We have suggested two mechanistic cycles to correlate the alkoxyde catalyst with the transformation in both mono- and diboration.

8. Bibliografia

[1] M. Sana, G. Leroy, C. Wilante, *Organometallics*, **1991**, *10*, 264-270.

[2] V. M. Dembitsky, H. Abu Ali, M. Srebnik, *Appl. Organometal. Chem*., **2003**, *17*, 327.

[3] L Dang, z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun*., **2009**, 3987.

[4] T. Ishiyama, N. Matsuda, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc*., **1993**, *115*, 11018.

[5] a) J. Ramirez, V. Lillo, A. M. Segarra, E. Fernández, *Compt. Rend. Chem.,* **2007**, *10*, 138; b) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev*., **2006**, *106*, 2320.

[6] R. T. Baker, P. Nguyen, T. B. Marder, S. A. Westcott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1995**, *34*, 1336.

[7] C. Dai, T. B. Marder, E. G. Robins, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, T.B. Marder, A.J. Scott, W. Clegg, *Chem. Commun*., **1998**,1983.

[8] N. Iwadate, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc*., **2010**, *132*, 2548.

[9] T.B. Marder, N. C. Norman, C. R. Rice, *Tethahedron Lett*., **1998**, *39*, 155.

[10] a) J. B. Morgan, S. P. Miller, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 8702; b) S. Trudeau, J. B. Morgan, M. Shrestha, J. P. Morken, *J. Org. Chem.,* **2005**, *70*, 9538; c) J. Ramírez, A. M. Segarra, E. Fernández, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1289.

[11] L. T. Kliman, S. N. Mlynarski, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc*., **2009**, *131*, 13210.

[12] Y. G. Lawson, M. J. Gerald Lesley, N. C. Norman, C. R. Rice, T. B. Marder, *Chem. Commun*., **1997**, 2051.

[13] G. W. Kabalka, B. C. Das, S. Das, *Tetrahedron Lett*., **2002**, *43*, 2323.

[14] V. Lillo, M. R. Fructos, J. Ramírez, A. A. C. Braga, F. Maseras, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, E. Fernández, *Chem. Eur. J*., **2007**, *13*, 2614.

[15] D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc*., **2005**, *127*, 17196.

[16] D. S. Laitar, E. Y. Tsui, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc*., **2006**, *128*, 11036.

[17] K. Lee, A. R. Zhugralin, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.,* **2009**, *131*, 7253.

[18] A. Bonet, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5130.

[19] C. Pubill-Ulldemolins, A. Bonet, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Chem. Eur. J.,* **2012**, *18*, 1121.

[20] H. Wu, S. Radomkit, J. M. O'Brien, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.,* **2012**, *134*, 8277.

[21] C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew Chem. Int. Ed.,* **2011**, *50*, 7158.

[22] Y. Sazaki, C. Zhong, M. Sawammura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc*., **2010**, *132*, 1226.

[23] Wu, J. Y.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.***2009**, *131*, 12915.

[24] a) K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, J. J. Gao, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Li, J. J. Song, B. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3748. b)T. Miura, Y. Nishida, M. Morimoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 11497.

[25] L. Xu, S. Zhang, P. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8848.

[26] R. J. Ely, J. P. Morken, *Org. Lett.,* **2009**, *12*, 4348.

[27] K. Hong, J. P. Morken, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9102.

[28] C. H. Schuster, Bo Li, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2011**, *50*, 7906.