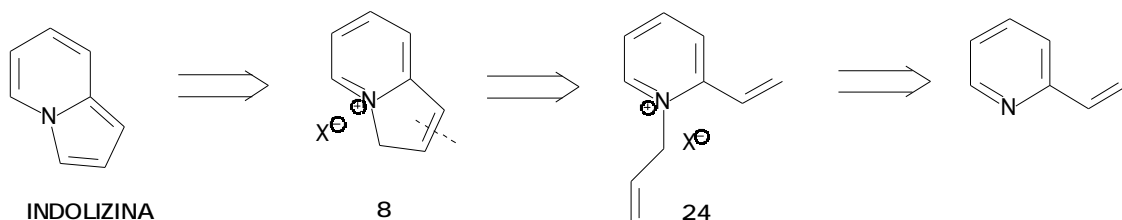


4.- Resultats.

4.1.- Intents d'obtenció de sals d'indolizini 8 i sals de 3,4-dihidroquinolizini 9.

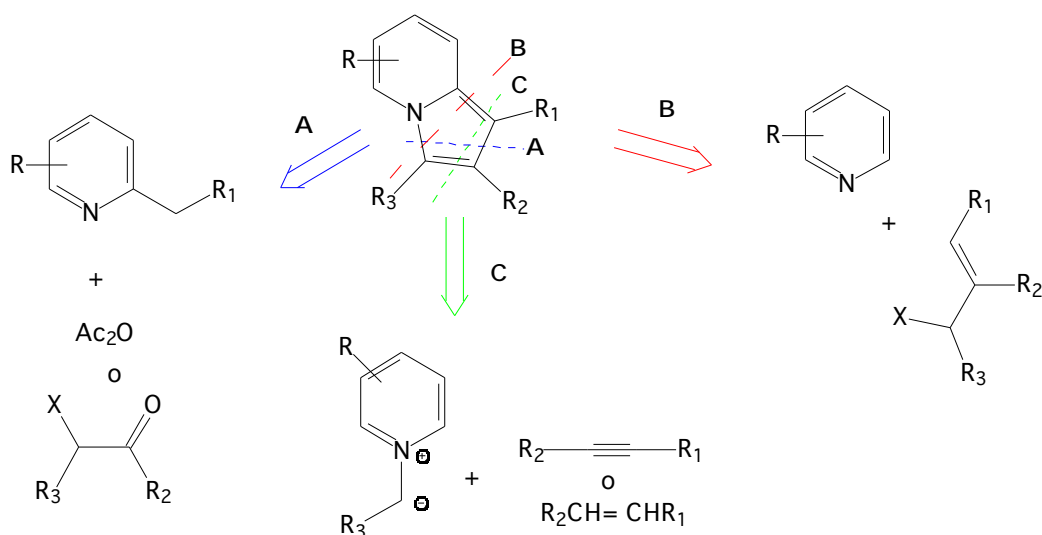
Tal i com hem comentat, a l'objectiu a) ens vàrem plantejar la síntesi de sals de 3*H*-indolizini **8** que podrien ser intermedis de síntesi de la indolizina. Aquestes sals **8** s'obtidrien per una reacció de metàtesi de les sals de piridini **24**, que es prepararien per al·lilació de la 2-vinilpiridina (Esquema 45).



Esquema 45. Proposta de retrosíntesi per la indolizina.

La indolizina i derivats són compostos importants degut a les seves propietats com a potencials antidepressors del sistema nerviós central i bloquejadors de l'entrada de calci. S'han usat pel tractament de l'angina de pit, i com a inhibidors de la 5 -reductasa. També tenen aplicacions com a colorants (1999JOC7618).

Les indolizines s'han preparat per tres vies diferents que es resumeixen a l'esquema 46.



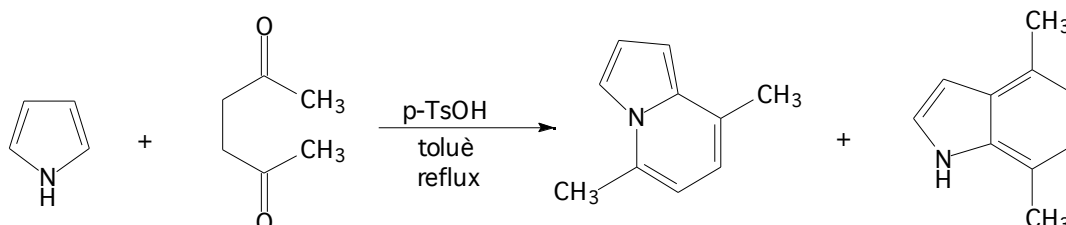
Esquema 46. Retrosíntesi d'indolizines.

Via A: Condensacions de 2-alquilpiridines amb anhidrids d'àcid (reacció de Scholtz) o α-halocetones (reacció de Tschitschibabin).

Via B: Reacció de piridines no substituïdes en posició 2, amb un fragment de 3 carbonis com halurs o esters al·lílics.

Via C: Reacció de bases conjugades de sals de piridini amb acetilens o etilens en presència d'un agent oxidant.

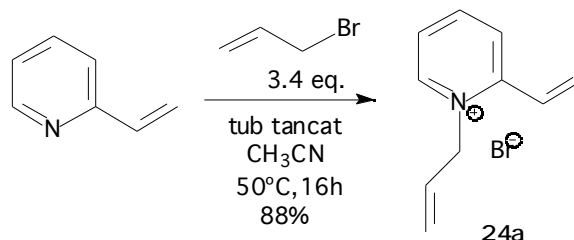
Una altra estratègia de síntesi (1997JHC1441) consisteix en fer reaccionar el pirrole amb 2,5-hexanodiona, sota catàlisi per àcid p-toluensulfònic. Els rendiments són baixos, al voltant del 30%, i com a subproducte es forma un derivat indòlic (Esquema 47).



Esquema 47. Síntesi d'indolizines.

4.1.1.- Preparació de sals d'1-al·lil-2-vinilpiridini, **24**, i assaigs de reaccions de metàtesi intramolecular.

El bromur d'1-al·lil-2-vinilpiridini **24a**, es va preparar per reacció de la 2-vinilpiridina amb un excés de bromur d'al·lil en un tub tancat. Després d'assajar diferents dissolvents (THF, DMF, CH₃CN), els millors rendiments s'obtingueren emprant acetonitril a 50°C (Esquema 48).



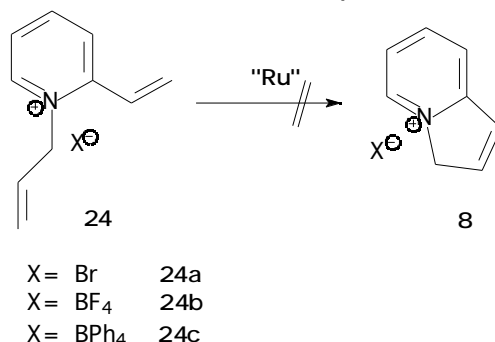
Esquema 48. Al·lilació de la 2-vinilpiridina.

La sal **24a** precipitava en el medi de reacció i es va aïllar per filtració, era molt higroscòpica i ràpidament es tornava oli.

A l'espectre de protó del sòlid aïllat, s'observava la presència de bandes amples amb el mateix desplaçament que les senyals dels protons del producte **24a**, cosa que ens va fer suposar que s'obtenia també com a subproducte un polímer. Es va repetir la reacció (CH₃CN, 1.6 eq. Br-al·lil, 90°C, 6 h) en presència d'un 2% d'hidroquinona, que és un inhibidor radicalari, per intentar evitar la polimerització. El rendiment del producte va ser més alt (90%), però es continuaven observant les mateixes bandes amples.

Per reacció amb tetrafenilborat sòdic i amb tetrafluoroborat sòdic es varen obtenir els corresponents tetrafenilborat i tetrafluoroborat, més solubles en dissolvents orgànics. Continuaven, però, presentant bandes amples a l'espectre d'¹H-RMN.

Malgrat tot es van fer uns assaigs per tal de formar les sals **8**, per reacció de metàtesi de diens utilitzant diferents catalitzadors i condicions (Taula 1). En cap cas es va observar la formació del producte desitjat (Esquema 49).



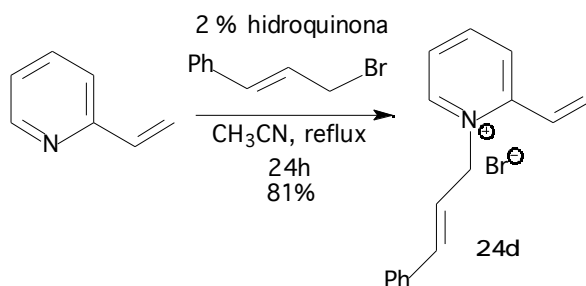
Esquema 49. Intents de RCM de les sals **24**.

entrada	24	catalitzador	dissolvent	T(°C)	resultat
1	24a	RuCl ₃ .xH ₂ O	H ₂ O	60°C	prod. partida
2	24a	RuCl ₃ .xH ₂ O	MeOH	reflux	prod. no identificats
3	24a	RuCl ₃ .xH ₂ O	MeOH/toluè (1:17)	80°C	prod. no identificats
4	24c	2b	CH ₂ Cl ₂	reflux	prod. partida
5	24c	2b	CH ₂ Cl ₂	80°C/tub tancat	prod. no identificats
6	24c	2b	benzè	reflux	prod. no identificats
7	24b	2b	CH ₂ Cl ₂	reflux	prod. partida
8	24b	2b	benzè	t.a	prod. no identificats

Taula 1. Assaigs de metàtesi de sals de piridini **24**.

L'evolució de la reacció es va seguir mitjançant RMN de protó. En alguns casos no s'observava cap canvi en les senyals degudes al producte de partida (entrades 1, 4, 7), en altres (entrades 2, 3, 5, 6, 8) s'observava la desaparició de les senyals del producte de partida, però no era possible identificar ni separar cap producte definit.

Es va fer un últim intent preparant el bromur d'1-cinamil-2-vinilpiridini **24d**, en presència d'inhibidor radicalari, però també es va observar la presència de bandes amples a l'espectre de protó, per la qual cosa es va suposar que el problema de la polimerització provenia del grup vinil (Esquema 50).



Esquema 50. Reacció de la 2-vinilpiridina amb bromur de cinamil.

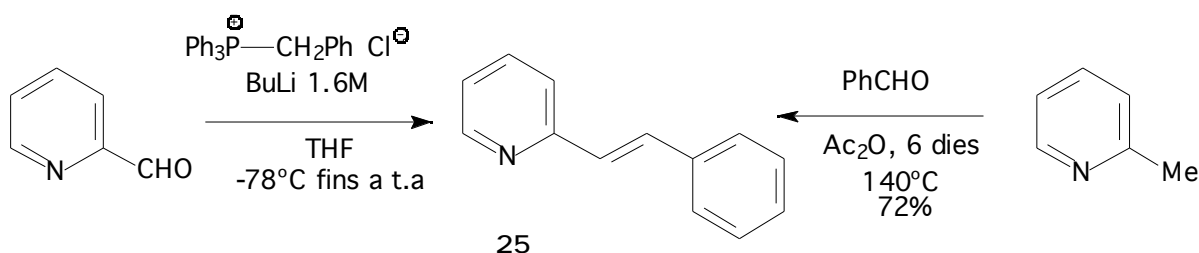
4.1.2.- Preparació de sals d'*N*-al·lil-2-estirilpiridini, 26.

Per evitar els problemes de polimerització, vàrem pensar en la introducció d'un substituent en posició terminal del grup vinil. El producte de la reacció de metàtesi intramolecular seria el mateix que si s'hagués fet la reacció amb el grup vinil sense substituir.

A la literatura trobem descrita la preparació de 2-estirilpiridines, també conegudes com a 2-estilbazoles, per diferents rutes sintètiques. Un mètode consisteix en una reacció de Wittig a partir del 2-piridincarboxaldehyd (1993JA7313), però té el problema de la gran quantitat d'òxid de trifenilfosfina generat que cal separar i que el producte s'obté com a mescla d'isòmers *Z* i *E*.

El segon mètode consisteix en la condensació del benzaldehyd amb la 2-picolina, en presència d'anhídrid acètic que actua com a dissolvent i reactiu (1997JCC549).

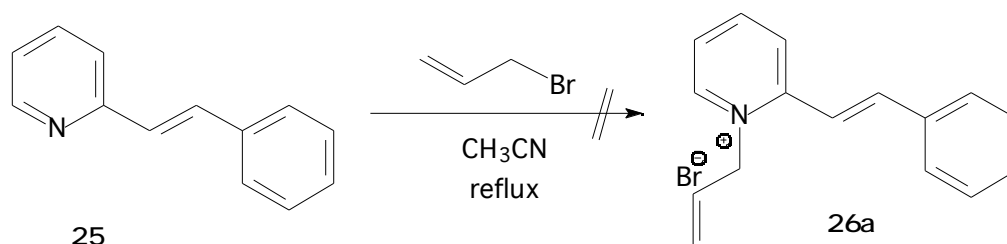
Es va assajar la preparació de 2-estirilpiridina mitjançant els dos mètodes descrits anteriorment (Esquema 51).



Esquema 51. Síntesi de 2-estirilpiridina 25.

En el cru obtingut de la reacció de Wittig anterior es va observar la presència del producte desitjat 25 i òxid de trifenilfosfina que no es van arribar a separar.

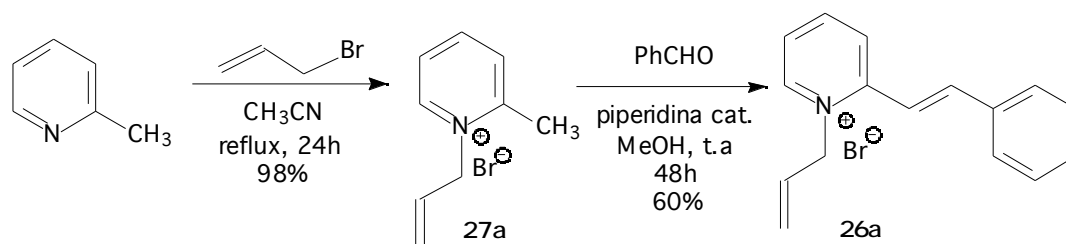
Un cop preparada la 2-estirilpiridina 25, per condensació amb benzaldehyd de la 2-metilpiridina, es va intentar la reacció d'al·lilació amb un excés de bromur d'al·lil, en acetonitril a reflux, però no es va obtenir el producte esperat sinó que es recuperava el producte de partida (Esquema 52).



Esquema 52. Intent d'al·lilació de la 2-estirilpiridina.

Els protons del metil en posició 2 d'un anell piridínic són més àcids quan el nitrogen es quaternari i té una càrrega formal (1984CHEC329). Per tant, la condensació amb el benzaldehyd esdevé més fàcil i requereix tant sols la presència d'una base en quantitat catalítica.

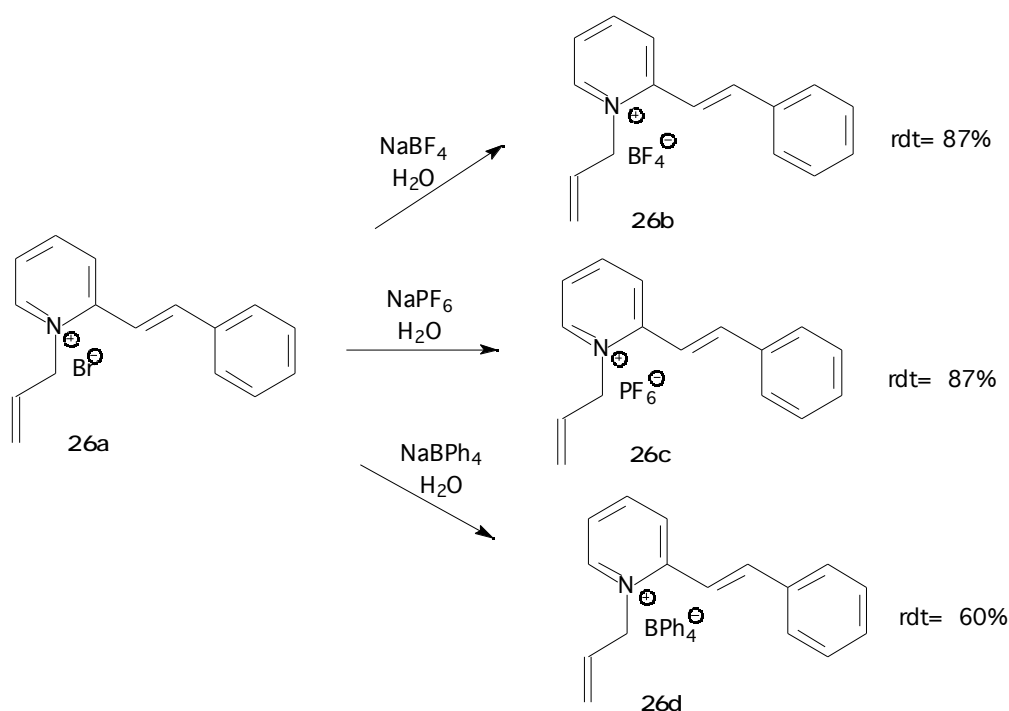
Així, la ruta sintètica que es va utilitzar per preparar les sals de piridini **26**, va ser primer al·lilar la 2-picolina, obtenint-se el bromur d'*N*-al·lil-2-picolini **27a**, producte molt higroscòpic, per seguidament condensar-lo amb el benzaldehyd en presència d'un 10% molar de piperidina (Esquema 53). Es va assajar la mateixa reacció amb una quantitat estequiomètrica de base i es va obtenir un cru de reacció amb més impureses i més difícil de purificar.



Esquema 53. Preparació de bromur d'1-al·lil-2-estirilpiridini.

Un cop obtingut el bromur **26a**, es van fer proves per determinar la seva solubilitat en els dissolvents orgànics més habituals en que es fan les reaccions de metàtesi, com són el diclorometà i el toluè o benzè. Degut a la baixa solubilitat observada, vàrem decidir canviar el bromur per altres anions que donessin més solubilitat en dissolvents orgànics. Es van escollir com a contraanions el tetrafluoroborat, l'hexafluorofosfat, i el tetrafenilborat (Esquema 54).

La preparació d'aquestes sals es va fer dissolent el bromur en aigua i afegint una solució de la sal sòdica del contraanió desitjat, ràpidament precipitava la nova sal, mentre que en solució quedava el bromur sòdic.



Esquema 54. Preparació de les sals de piridini **26b-d**.

Les proves de solubilitat de les sals **26a**, **26b**, **26c** i **26d** en diversos dissolvents orgànics a temperatura ambient, es resumeixen a la taula 2.

entrada	anió	MeOH	DMSO	CH ₃ CN	CHCl ₃	toluè
1	Br ⁻	soluble	soluble	insoluble	insoluble	insoluble ^a
2	PF ₆ ⁻	soluble	soluble	soluble	insoluble	insoluble ^a
3	BF ₄ ⁻	soluble	soluble	soluble	insoluble	insoluble ^a
4	BPh ₄ ⁻	insoluble	soluble	soluble	soluble	soluble ^b

a: es solubilitza en escalfar.

b: descomposa en escalfar

Taula 2. Solubilitat de les sals **26** en diferents dissolvents a temperatura ambient.

Aquestes sals de 2-estirilpiridini **26** no estaven descrites a la literatura. Es van enregistrar diversos espectres de RMN de protó, carboni, COSY, HMBC del bromur d'1-al·li-2-estirilpiridini per tal d'assignar el desplaçament químic dels diferents protons i carbonis de la molècula (Figura 10).

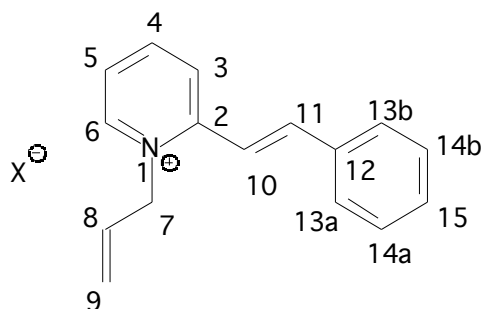


Figura 10.

La constant d'acoblament de 17.5 Hz dels protons 10 i 11 confirma que la configuració del doble enllaç és *trans*. En cap cas es va observar la formació de l'isòmer amb el doble enllaç *cis*.

Es va observar que en enregistrar els espectres de protó de les sals **26a-d** en diferents dissolvents el desplaçament químic dels protons variava en funció del dissolvent i del contraanió (Taula 3).

entrada	divent	anió	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9 [*] _{cis}	H9 [*] _{trans}	H10	H11
1	CD ₃ OD	Br	8.53	8.53	7.93	8.87	5.48	6.21	5.49	5.26	7.84	7.54
2	(CD ₃) ₂ SO	Br	8.58	8.58	7.95	9.00	5.52	6.09	5.36	5.20	7.96	7.58
3	CDCl ₃	BPh ₄				6.20	3.85	5.51	5.23	4.67	7.23	6.66
4	(CD ₃) ₂ SO	BPh ₄	8.55	8.55	7.93	8.90	5.47	6.11	5.36	5.17	7.93	7.54
5	CD ₃ CN	BF ₄	8.27	8.39	7.79	8.52	5.21	6.08	5.40	5.17	7.68	7.30
6	(CD ₃) ₂ SO	BF ₄	8.55	8.55	7.95	8.92	5.47	6.09	5.36	5.18	7.86	7.54
7	CD ₃ CN	PF ₆	8.27	8.40	7.80	8.51	5.21	6.09	5.42	5.17	7.69	7.30
8	(CD ₃) ₂ SO	PF ₆	8.58	8.58	8.00	8.93	5.48	6.09	5.37	5.20	7.95	7.56

* disposició relativa al H8

Taula 3. Desplaçament químic dels protons de les sals **26a-d** en diferents dissolvents.

Com es pot veure a la taula, el canvi de dissolvent i d'anió fa variar el desplaçament químic dels protons de manera diferent. Els protons 3 i 4 tenen el mateix desplaçament (entrades 1,2,4,6,8), excepte quan el dissolvent és acetonitril (entrades 5 i 7) que apart de fer aparèixer aquests protons a camps més alts, fa que no apareguin solapats, en aquest cas veiem que l'anió no afecta d'una manera important al desplaçament químic.

La dels protons 7 es veu afectada pels canvis de dissolvent. Si comparem la seva posició respecte als protons 9, veurem que els protons 7 poden aparèixer a camps més baixos (entrades 2, 4, 6, 8), entremig dels dos protons 9 (entrades 5 i 7) o solapat amb un dels protons 9 (entrada 1).

Un cas especial és l'entrada 3. L'espectre de la sal **26d** en CDCl₃, dóna desplaçaments químics molt diferents a la resta, per exemple els protons 7 surten a camps molt alts (=3.85 ppm) igual que el protó 6, que sempre havíem observat proper a 9 ppm, ara apareix a 6.20 ppm. La presència dels protons del tetrafenilborat fa que sigui difícil poder assignar el desplaçament químic dels protons de la zona aromàtica.

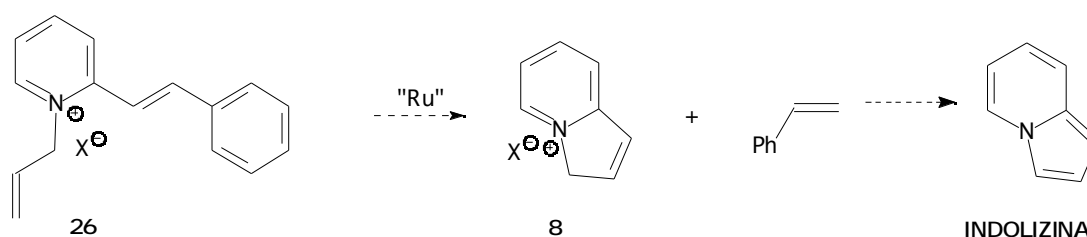
Per veure si aquest efecte es repetia en altres productes es va preparar el tetrafenilborat d'*N*-al·lil-2-metilpiridini **27c** a partir del bromur **27a**. En aquest cas els protons que variaven més la seva posició eren el protó H6 i els protons H7. En el bromur **27a** el H6 apareix a 9.31 ppm al fer l'espectre en CDCl₃, mentre que quan l'anió és el tetrafenilborat la és de 8.86 ppm en DMSO-d₆ i de 8.33 en CD₃CN.

Com en les sals d'estirilpiridini la variació en el desplaçament del sistema al·lílic també és important. En el bromur **27a** els dos protons metilènics H7 presenten un desplaçament químic en CDCl₃ de 5.42 ppm, mentre que els protons terminals H9 apareixen a 5.31 i 5.01 ppm. En el cas del tetrafenilborat **27c** en DMSO-d₆ els desplaçaments químics són de 5.35 i 5.07 ppm pels protons H9 i de 5.18 ppm pels protons H7. En CD₃CN la posició del protons torna a canviar i els protons H7 apareixen a 4.91 ppm mentre que els protons H9 presenten un desplaçament químic de 5.38 i 5.05 ppm respectivament.

Com podem observar, tant en el cas de les sals **27a** i **27c** com en les sals d'estirilpiridini **26**, els protons H6 i H7 que es troben a 2 enllaços del nitrogen piridínic es veuen més afectats pels canvis d'anió i de dissolvents mentre que la resta de protons presents a la molècula varien poc el seu desplaçament químic.

4.1.3.- Intents de preparació de sals d'indolizini **8**, mitjançant reaccions de metàtesi sobre les sals de piridini **26**.

Tal i com ja hem esmentat anteriorment, l'objectiu de preparar els productes **26** era assajar la metàtesi intramolecular amb catalitzadors de ruteni per a obtenir sals d'indolizini **8**, que serien intermedis en la síntesi d'indolizines. Com a subproducte de la reacció es formaria estirè (Esquema 55).



Esquema 55. Planteig de síntesi de la indolizina.

El catalitzador escollit en un principi va ser el complex carbènic **2b**, també conegut com a catalitzador de Grubbs.

Es va assajar la reacció en diferents condicions, variant el dissolvent, la temperatura, i l'anió del substrat (Taula 4). Com es pot observar a la taula 4, a la majoria de casos es recuperava el producte de partida inalterat. En els casos descrits a les entrades 2 i 3, per RMN es va observar la desaparició del producte de partida, però no es va poder recuperar ni identificar cap producte definit. El fet que els productes esperats siguin sals no facilita que puguin ser purificats per cromatografia en columna, ja que queden molt retinguts. A la reacció del tetrafenilborat **26d** en toluè, es va observar la desaparició del producte de partida. En una prova en blanc en les mateixes condicions, sense catalitzador, es va observar també la desaparició de **26d**, donant productes de descomposició.

Vàrem decidir assajar la reacció de metàtesi amb el complex $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$ **3a** que és un precatalitzador. Aquest complex es va activar afegint triciclohexilfosfina i irradiant la mescla de reacció amb una potent llum blanca (entrada 8) però no es va observar evolució de la reacció. Cap dels intents de metàtesi sobre els productes **26** va donar resultats positius.

entrada	anió	catalitzador	dissolvent	T (°C)	resultat
1	Br^-	2b	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}^{\text{a}}$	60°C	prod. partida
2	BF_4^-	2b	CH_2Cl_2	reflux	prod. no identificats
3	BF_4^-	2b	$\text{ClCH}_2\text{Cl}_2\text{Cl}$	60°C	prod. no identificats
4	BF_4^-	2b	butanona	60°C	prod. partida
5	BPh_4^-	2b	CH_2Cl_2	t.a.	prod. partida
6	BPh_4^-	2b	CH_2Cl_2	reflux	prod. partida
7	BPh_4^-	2b	benzè	80°C	descomposa
8	BPh_4^-	3a/PCy₃^b	CH_2Cl_2	reflux	prod. partida

a: S'afegeix bromur d'hexadeciltrimetilamoni

b: Formació de l'espècie catalítica en afegir PCy_3 i irradiar amb llum blanca

Taula 4. Intents de metàtesi sobre les sals de piridini **26**.

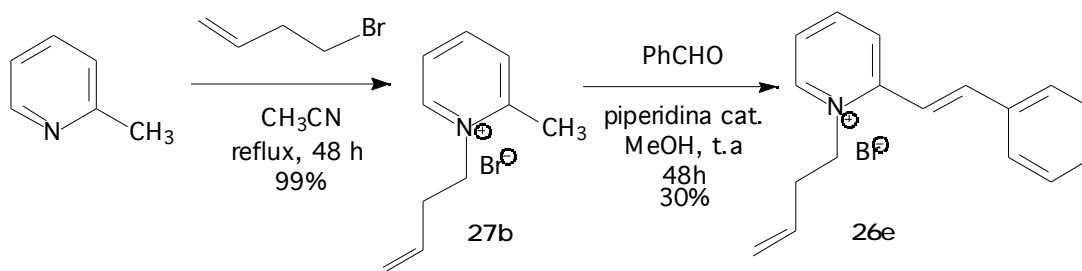
En un dels intents es va emprar un sistema bifàsic, aigua per dissoldre la sal d'estirilpiridini **26a** (entrada 1), i clorur de metilè per dissoldre el catalitzador ja que aquest és insoluble en aigua. A la mescla s'hi afegeix un agent de transferència de fase, com el bromur d'hexadeciltrimetilamoni.

A la literatura es troba descrit el sistema bifàsic $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ com a dissolvent per a reaccions de *ring-opening metathesis* (1996JA784). El catalitzador de Grubbs **2b**, és compatible amb la presència d'aigua però descomposa per acció de l'oxigen, per tant calia desgassar el sistema de reacció, mitjançant cicles buit- N_2 . En aquest cas tampoc es va observar la desaparició del producte de partida.

4.1.4.- Preparació de bromur d'*N*-3-butenil-2-estirilpiridini i assaigs de reaccions de metàtesi per donar sals de 3,4-dihidroquinolizini, **9**.

Paralelament vàrem preparar una sal de piridini amb una cadena de 3-butenil enlloc d'al·lil a l'àtom de nitrogen. La reacció de metàtesi sobre aquest substrat donaria sals de 3,4-dihidroquinolizini **9**.

Així, seguint el mateix procediment que s'ha descrit en els apartats anteriors es va sintetitzar el bromur d'*N*-(3-butenil)-2-estirilpiridini **26e** (Esquema 56).



Esquema 56. Preparació del bromur d'*N*-3-butenil-2-estirilpiridini, **26e**.

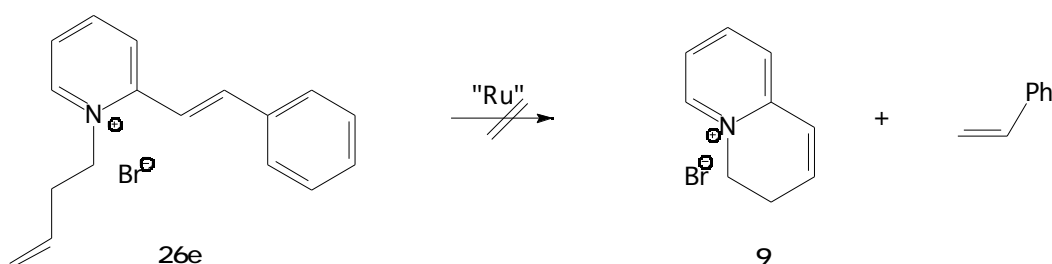
Es van fer diverses proves per determinar la solubilitat d'aquest producte en diferents dissolvents, per tal d'enregistrar els espectres de RMN i escollir el dissolvent en el qual es duria a terme la reacció de metàtesi (Taula 5).

entrada	dissolvent	t.a.	reflux
1	MeOH	soluble	soluble
2	2-propanol	insoluble	soluble
3	CH ₂ Cl ₂	insoluble	insoluble
4	^t BuOH	insoluble	insoluble
5	DMF	insoluble	soluble
6	AcOEt	insoluble	insoluble
7	CH ₃ CN	insoluble	soluble
8	toluè	insoluble	insoluble
9	THF	insoluble	insoluble
10	1,2-DCE	insoluble	insoluble

Taula 5. Solubilitat de la sal **26e** en diferents dissolvents.

El problema aquest cop va ser la gran diferència de solubilitat entre el bromur **26e** i el complex de ruteni **2b**. Aquest complex no és soluble en dissolvents com MeOH o 2-propanol, on sí ho és la sal **26e**. Per tant, vàrem optar per fer la reacció en un sistema MeOH/CH₂Cl₂, on el primer dissolvent solubilitza la sal i el segon el catalitzador.

Es va assajar la reacció de metàtesi amb el catalitzador de Grubbs **2b** i amb el complex [RuCl₂(p-cimè)₂] **3a**, on s'hi addiciona triciclohexilfosfina en presència d'una intensa llum blanca, a la temperatura de reflux en ambdós casos. En cap dels dos casos es va observar evolució de la reacció per RMN (Esquema 57).

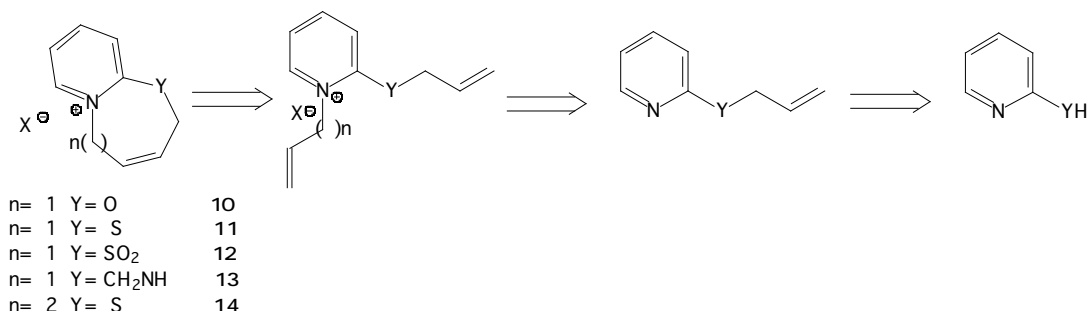


Esquema 57. Assaig de RCM sobre les sals **26e**.

Degut a que no va ser possible la preparació de les sals bicíclics **9**, vàrem decidir abandonar aquesta ruta sintètica.

4.2.- Intents d'obtenció de sals bicícliques 10-14.

En l'objectiu *b)* ens vàrem plantejar l'aplicació de la RCM de diens en la preparació de compostos heterocíclics tipus **10-14**, la retrosíntesi dels quals es mostra a l'esquema 58.

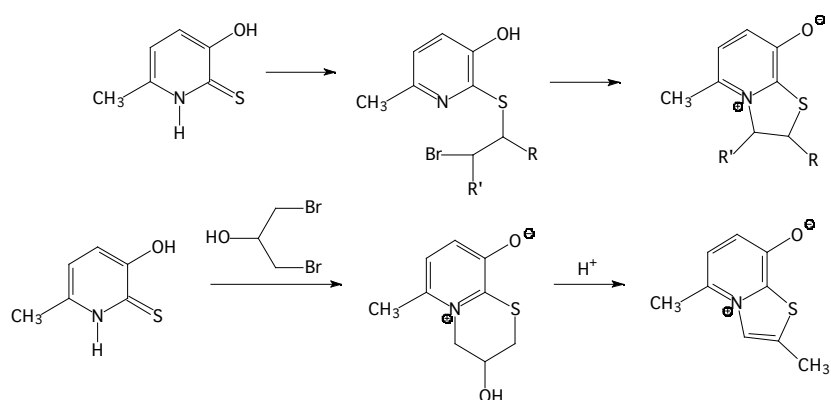


Esquema 58. Retrosíntesi dels productes **10-14**.

Aquest objectiu va sorgir com a continuació de l'apartat anterior. El doble enllaç no es troba conjugat a l'anell de piridina i prevèiem que en aquests casos es podrien evitar les polimeritzacions que havíem trobat amb els substrats de l'apartat 4.1. Per altra banda el productes de partida haurien de ser fàcilment assequibles.

A la literatura es troben pocs exemples de compostos amb estructures semblants o anàlogues a les esmentades i tots contenen un àtom de sofre.

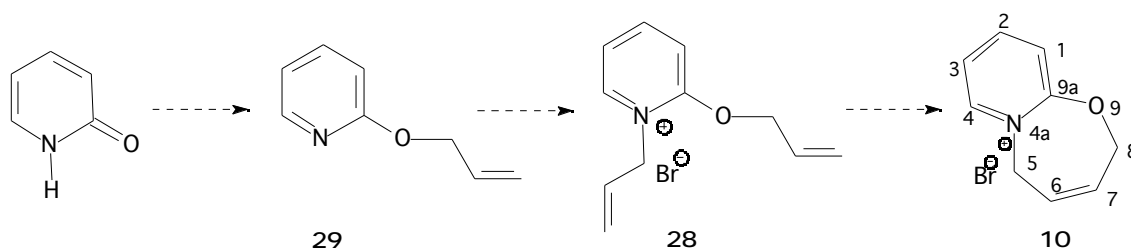
Undheim i Reistad (1970ACS2949) descriuen la preparació de les betaïnes bicícliques de l'esquema 59 a partir de 2-tiopiridones per una seqüència que inclou alquilació de l'àtom de sofre i posterior ciclació mitjançant substitució nucleòfila. Amb aquesta metodologia han pogut preparar anells de 5 i 6 baules.



Esquema 59. Preparació de sals de tiazino[3,2-a]piridini i tiazolo[3,2-a]piridini (1970ACS2949).

4.2.1.- Intents de preparació de sals de 5,8-dihidro-9-oxa-4a-azoniabenzocicloheptè, **10**.

La seqüència sintètica que ens vàrem plantejar, partia de la 2-piridona que per dues al·lilacions consecutives donaria la sal de piridini **28**. Aquesta, per una reacció de RCM permetria formar el bromur bicíclic **10** (Esquema 60).



Esquema 60. Esquema sintètic de **10**.

4.2.1.1.- Precedents d'alquilacions de la 2-piridona.

La 2-piridona té un pKa d'11.6 (1891CB3144, 1902AP345, 1923CB1879, 1927CB2433). Tant en forma sòlida (1953AX591) com en solució aquosa (1976ACR186, 1985JCS(P2)143), existeix en forma d'amida ja que s'estabilitza per formació de ponts d'hidrogen amb dissolvents hidroxílics, o bé amb ella mateixa formant dímers en dissolvents no polars (1966JA1621, 1972AS2255).

Les alquilacions de la 2-piridona amb agents alquilants tradicionals, en presència d'una base, produeixen generalment barreges de productes d'alquilació a l'àtom de nitrogen i a l'àtom d'oxigen (1977BCJ1510, 1989CJC1147, 1989T7093) o exclusivament a l'àtom de nitrogen (1967JOC4040, 1977SC559, 1987G281, 1989T7093, 1990T4003). La utilització d'una base amb plata(I) com a contracatió porta a l'alquilació regioselectiva a l'àtom d'oxigen (1967JOC4040, 1987G281, 1989T7093).

En el nostre grup de recerca, Mercè Villarroya a la seva tesi doctoral (1995MI1, 1993T1457) havia preparat la 1-al·lil i la 1-cinamil-2-piridona per al·lilació regioselectiva de la 2-piridona amb carbonats al·lílics catalitzada per espècies de pal·ladi.

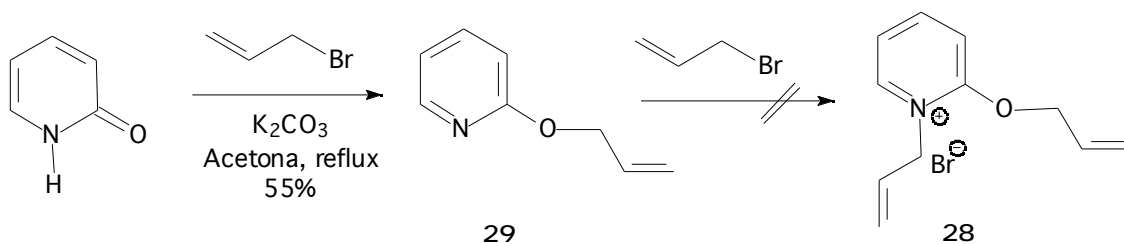
Els mateixos compostos es poden obtenir a partir de 2-al·liloxi o 2-cinamiloxipiridina per una transposició de Claisen catalitzada per pal·ladi. Els productes d'O-al·lilació s'obtenen per al·lilació de la 2-piridona en acetona i carbonat potàssic com a base (1996TL2829).

4.2.1.2.- Intents de preparació del bromur d'1-al·lil-2-al·liloxipiridini **28**.

Vàrem decidir provar la seqüència que consistia en al·lilar primer l'àtom d'oxigen, per posteriorment al·lilar l'àtom de nitrogen.

La reacció d'al·lilació de la 2-piridona en acetona a reflux, en presència de carbonat potàssic i un excés de bromur d'al·lil, va portar a la formació regioselectiva de la 2-al·liloxipiridina **29** amb un rendiment del 55% (Esquema 61).

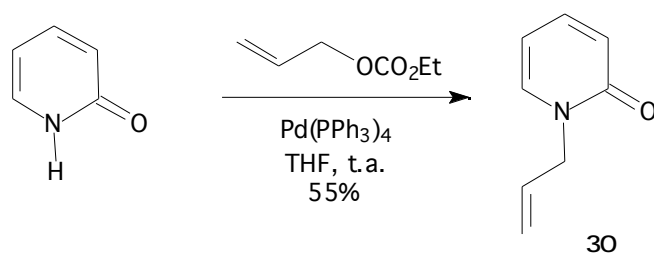
Es van assajar dues condicions de reacció per a la preparació del bromur **28**. Primer es va intentar amb excés de bromur d'al·lil en el si d'acetonitril, però només es va recuperar el producte de partida, tant si es feia la reacció a reflux en un matràs obert o en tub tancat a 120°C (temp. bany). Vàrem intentar l'al·lilació amb bromur d'al·lil catalitzada per pal·ladi. El bromur també és un bon grup sortint en la química de pal·ladi, i en aquest cas no es necessita que el grup sortint actuï a la vegada com a base. L'espècie precatalítica emprada va ser la *tetrakis*(trifenilfosfina)pal·ladi(0) i el dissolvent THF. No es va poder obtenir la sal de piridini **28**, fet que vam atribuir a efectes electrònics.



Esquema 61. Intents de preparació de **28**.

A la literatura, trobem descrits intents d'*N*-alquilació de piridines substituïdes en l'àtom de C2 per grups electroatracients, per formar sals de piridini. Quan van intentar la reacció de la 2-bromopiridina amb 1-bromo-3-butè a alta temperatura i temps de reacció llargs, només es va recuperar el producte de partida, ni tant sols l'addició de iodur sòdic al medi o la utilització de 1-iodo-3-butè com agent alquilant permet la formació del producte *N*-alquilat (1997TL5383). Es descriu que és necessària la utilització d'un millor grup sortint que el bromur com és el triflat, però aquests són inestables i cal fer-los reaccionar immediatament.

Una altra opció era canviar l'ordre d'introducció del grup al·lil, i al·lilar primer l'àtom de nitrogen en les condicions que havia descrit Mercè Villarroya a la seva Tesi Doctoral (1995MI1, 1993T1457) (Esquema 62). En aquest cas no va caldre introduir una base externa per arrencar el protó de la 2-piridona, ja que el carbonat actua alhora de grup sortint i de base.



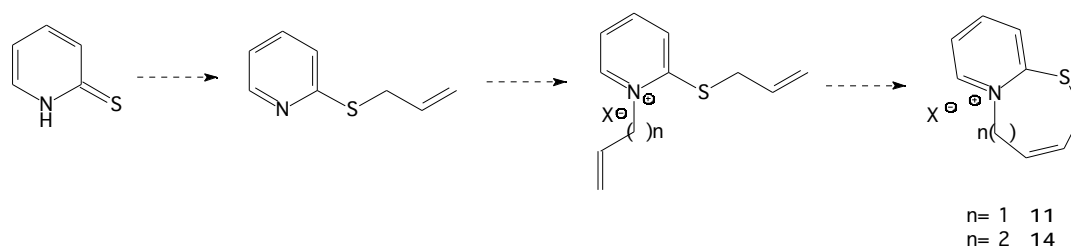
Esquema 62. Preparació de **30** per al·lilació sota catàlisi per Pd(0).

Però, tal com ja teníem, no vàrem poder obtenir el bromur **28** a partir de **30**.

En aquest punt vàrem decidir no continuar amb aquesta síntesi i intentar la preparació de productes amb altres heteroàtoms.

4.2.2.- Intents de preparació de 5,8-dihidro-9-tio-4a-azoniabenzocicloheptè **11**, i de 6,9-dihidro-5H-10-tio-4a-azoniabenzociclooctè **14**.

A continuació es mostra l'esquema de preparació dels productes **11** i **14** per dues al·lilacions successives a l'àtom de sofre i a l'àtom de nitrogen de la 2-tiopiridona, seguides d'una reacció de metàtesi intramolecular (Esquema 63).



Esquema 63. Esquema sintètic de **11** i **14**.

4.2.2.1.- Precedents d'alquilacions de la 2-tiopiridona.

La 2-tiopiridona té un pKa de 9.8 (1986MI1), és dues unitats de pKa més àcida que la 2-piridona. En estat sòlid forma dímers per pont d'hidrogen (1953AX707, 1960JCS1237). En solució es troba en forma de tioxo com a tautòmer predominant respecte al tautòmer de 2-mercaptopiridina. La constant d'equilibri és de $10^{4.7}$ (1958JCS3610, 1958JOC2037, 1960JCS1237).

Les alquilacions de 2-tiopiridona amb un halur d'alquil i en presència d'una base porten normalment a la formació dels corresponents sulfurs (1977PS355, 1981ZOR410, 1987JCR(S)353, 1988AJC1209). Existeixen algunes referències (1988CL1045, 1988H71) on es descriuen els productes d'*N*-alquilació després d'una etapa prèvia de trimetilsililació en presència de iodur de cesi o de zinc.

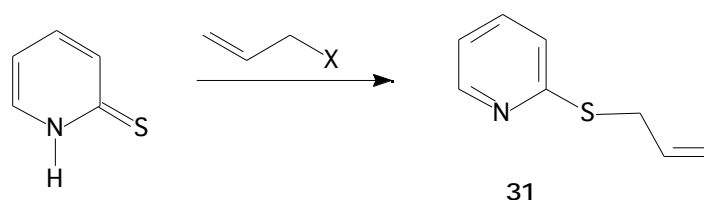
També està descrita la preparació de *S*-al·litiopiridones, per transposició tèrmica del grup al·lil des del N piridínic (1982S598). L'*N*-al·lil-2-tiopiridona es

prepara a partir de la corresponent 2*H*-piran-2-tiona, per reacció amb al·lilamina.

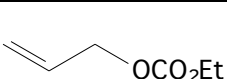
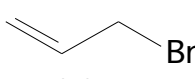
Mercè Villarroya a la seva tesi doctoral (1995MI1, 1993T1457) va estudiar l'al·lilació de 2-tiopiridona amb carbonats d'al·lil catalitzada per pal·ladi.

4.2.2.2.- Preparació dels bromurs d'*N*-al·lil-2-al·liltiopiridini, **32a** i d'*N*-3-butenil-2-al·liltiopiridini, **32b**.

Les condicions de reacció utilitzades i els resultats obtinguts per a l'al·lilació de la 2-tiopiridona es resumeixen a l'esquema 64 i a la taula 6.

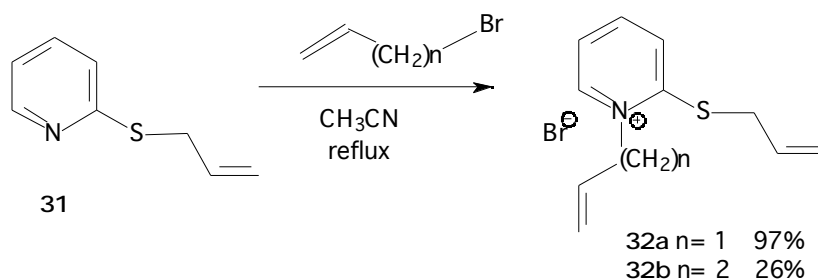


Esquema 64. Preparació de 2-al·liltiopiridina **31**.

entrada	substrat al·lilic	condicions	rendimen t
1	 1.0 eq.	Pd(PPh ₃) ₄ THF, t.a., atm. N ₂	58%
2	 1.1 eq.	KOH EtOH, t.a., atm N ₂	62%

Taula 6. Condicions de reacció per la preparació de 2-al·liltiopiridina **31**.

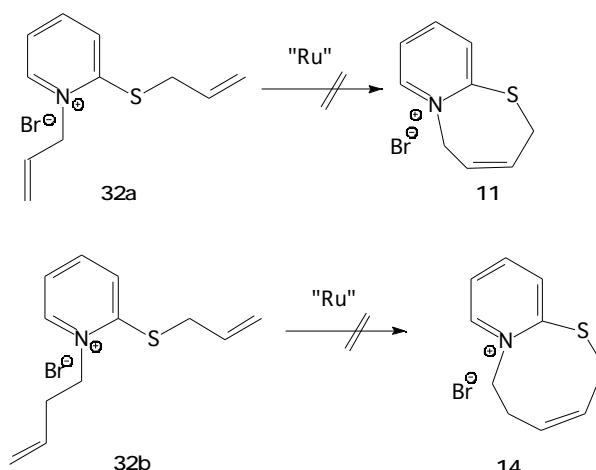
El producte **31** reacciona amb el bromur d'al·lil, en les condicions que s'havien utilitzat anteriorment, a reflux d'acetonitril, per a formar la sal **32a** amb un 97% de rendiment. La mateixa reacció es va dur a terme amb 1-bromo-3-butè, per obtenir el producte **32b**, tot i que el rendiment de la reacció va ser només del 26% (Esquema 65).



Esquema 65. Preparació dels productes **32a** i **32b**.

4.2.2.3.- Assaigs de RCM sobre les sals de piridini 32a i 32b.

Sobre aquests productes es van assajar reaccions de metàtesi amb el catalitzador de Grubbs **2b**, però sempre s'obtenia el producte de partida (Esquema 66).

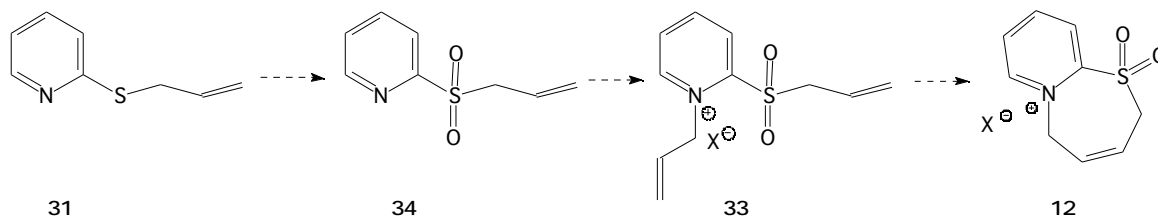


Esquema 66. Assaigs de RCM sobre les sals **32a-b**.

A la literatura només es troba algun exemple aïllat de metàtesi en que el catalitzador de Grubbs funcioni quan en la molècula hi ha present un sulfur (2001SL605). Altres fonts bibliogràfiques descriuen que aquest catalitzador és incompatible amb la presència d'àtoms de sofre sense oxidar (1998JCS(P1)371), probablement degut a les seves propietats coordinants.

4.2.2.4.- Intents de preparació de 9,9-dioxo-8,9-dihidro-9-tio-4a-azonia benzocicloheptè, **12**.

Degut a la suposada incompatibilitat dels sulfurs amb el catalitzador de ruteni, vàrem pensar en l'oxidació del sulfur a sulfona de manera que l'àtom de sofre ja no pogués coordinar-se al centre metàl·lic del catalitzador. Ens vàrem plantejar la preparació de les sals de piridini **33**, per una ruta sintètica que es mostra a l'esquema 67. La reacció de metàtesi intramolecular de la sal de piridini **33** portaria a la formació de la sal bicíclica **12**.

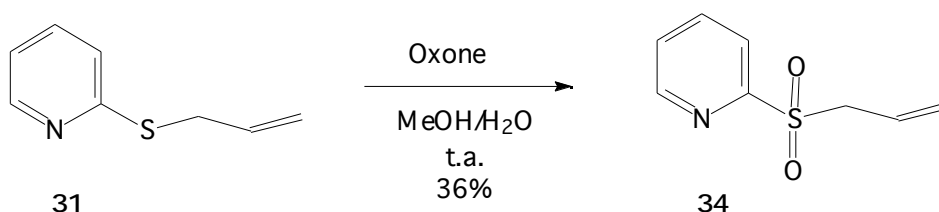


Esquema 67. Esquema sintètic de **12**.

A la literatura es descriuen diverses metodologies d'oxidació de sulfurs a sulfones: $\text{NaBO}_2/\text{AcOH}$ (1983TL1505, 1987T1753), $\text{O}_2/\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$

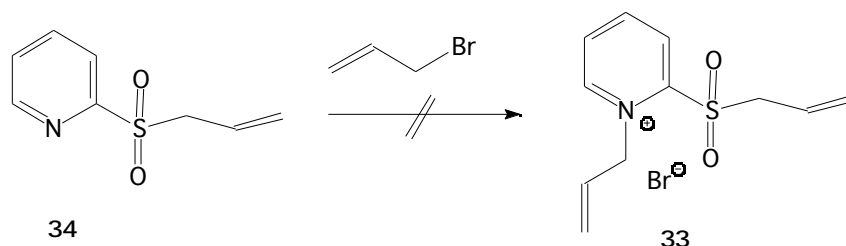
(1998SC319), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ (1993SC1507). Un altre mètode consisteix en utilitzar com a agent oxidant l'Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (1981TL1287).

Vàrem decidir usar aquest darrer mètode d'oxidació per la 2-al·litiopiridina **31**. Les condicions varen ser les que es descriuen a la literatura, agitació a temperatura ambient en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Es va obtenir la sulfona **34** amb un 36% de rendiment (Esquema 68).



Esquema 68. Oxidació de **31** amb Oxone.

Per l'al·lilació de l'àtom de nitrogen piridínic de **34** es van intentar les mateixes condicions que havien donat bons resultats en apartats anteriors (Esquema 69). En el primer assaig amb bromur d'al·lil en excés, en acetonitril a reflux, no es va observar evolució de la reacció. Vàrem afegir NaI , per afavorir la formació de iodur d'al·lil, ja que el iodur és millor grup sortint que el bromur. La reacció seguia sense avançar i es va intentar amb bromur d'al·lil, NaI (0.5 eq.), en acetonitril a 120°C en un tub tancat. Com en el cas de la 2-piridona (*apartat 4.2.1.2*) tampoc es va aconseguir l'al·lilació del nitrogen, fet atribuït a efectes electrònics, ja que quan en posició 2 tenim un grup al·lilio la reacció funciona amb bons rendiments, mentre que si es tracta d'un al·lilsulfonil es recupera el producte de partida.



Esquema 69. Intent d'al·lilació de la sulfona **34**.

Es va pensar que el reactiu oxidant, apart d'oxidar el sofre a sulfona, podia formar l'*N*-òxid de piridini (Figura 11), que evitaria la formació del producte d'*N*-al·lilació desitjat **33**. Però la comparació de les dades espectroscòpiques del nostre producte d'oxidació amb les descrites a la literatura per la sulfona **34** (1993BSF856) ens va fer descartar aquesta possibilitat.

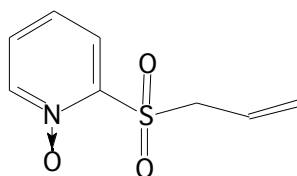
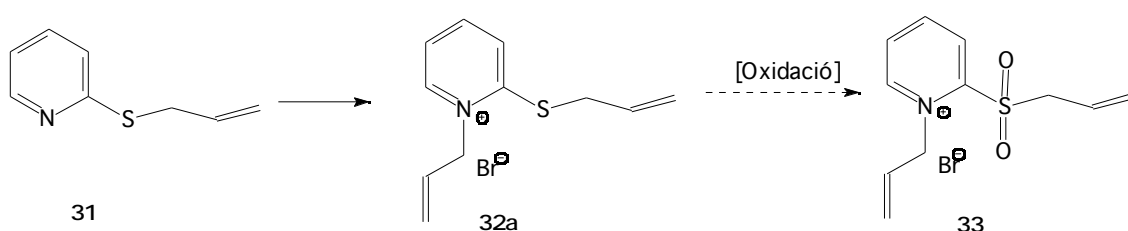


Figura 11.

Com que no va ser possible obtenir el producte **33** mitjançant l'estratègia plantejada, vàrem decidir canviar l'ordre de les reaccions. L'alternativa consistiria en preparar primer el bromur d'*N*-al·lil-2-al·liltiopiridini **32a**, com s'ha descrit anteriorment, i posteriorment intentar l'oxidació de l'àtom de sofre (Esquema 70).

Esquema 70. Intent de preparació de **33** per oxidació del sulfur **32a**.

Dels diversos mètodes d'oxidació descrits a la literatura vàrem escollir l'Oxone i peròxid d'hidrogen en àcid acètic com a oxidants.

En aquesta reacció d'oxidació havíem de tenir en compte que:

- El producte **33** és una sal, per tant el reactiu oxidant no ha de canviar el contraanió.
- Es pot produir la oxidació del sulfur, però també es pot oxidar el bromur (contraanió) a brom.

Primer vàrem comprovar si les condicions de reacció podien oxidar el bromur a brom. Es van assajar les mateixes condicions amb una solució de bromur sòdic en aigua. En afegir Oxone a una solució de bromur sòdic immediatament s'observa l'aparició de color vermell degut a la formació de brom, que es podia eliminar afegint unes gotes de bisulfit sòdic. Aquest fet demostrava que l'Oxone pot oxidar el bromur i per tant es va descartar aquest mètode.

En canvi a l'afegir peròxid d'hidrogen /àcid acètic a una solució de bromur sòdic en aigua no s'observava cap canvi, ni tant sols en augmentar la temperatura de reacció.

Aquestes darreres condicions de reacció es van assajar en el sulfur **32a**. El producte que es va recuperar després de la reacció no era la sulfona esperada. Per l'anàlisi dels espectres de RMN de protó, IR i l'espectre de

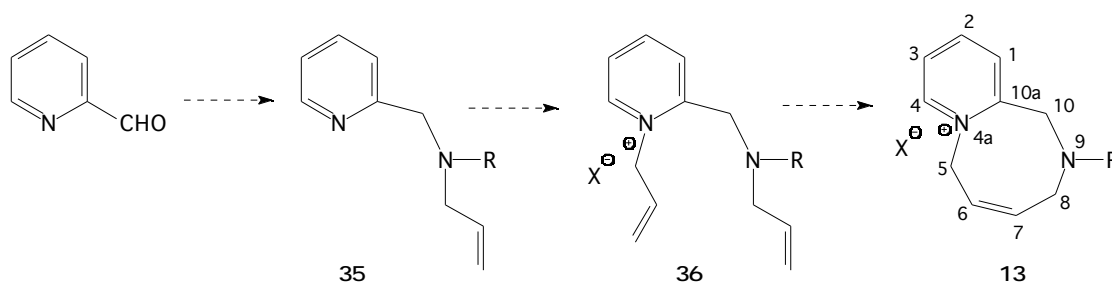
masses, es va identificar el producte format com la *N*-al·lil-2-piridona **30** (1995MI1).

Vàrem pensar en substituir el bromur per un altre anió que no pogués ser oxidat, com l'hexafluorofosfat. Però la oxidació de l'hexafluorofosfat de *N*-al·lil-2-al·liltiopiridini **32c** amb Oxone, també va donar la *N*-al·lil-2-piridona **30**.

En aquest punt vàrem decidir abandonar aquesta ruta sintètica.

4.2.3.- Intents d'obtenció de 5,8,9,10-tetrahidro-9-aza-4a-azonia-benzociclooctè, **13**.

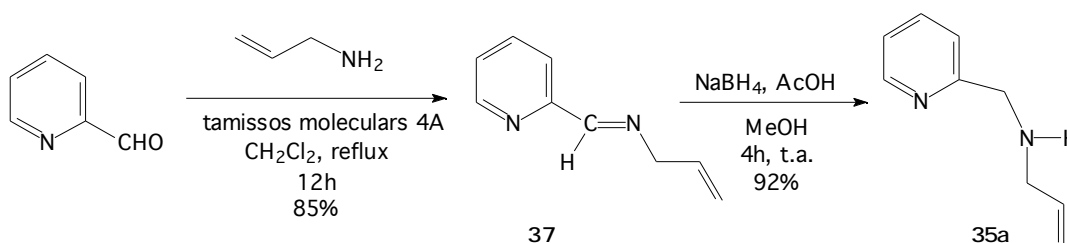
L'esquema sintètic per a la preparació d'aquests heterocicles bicíclics parteix de 2-piridincarboxal·hid, el qual per aminació reductiva amb al·lilamina donaria el derivat piridínic **35**. L'al·lilació del nitrogen piridínic seguida de metàtesi intramolecular conduiria al compost desitjat **13** (Esquema 71).



Esquema 71. Esquema sintètic de **13**.

4.2.3.1.- Preparació del bromur d'1-al·lil-2-[(al·lil-*tert*-butoxicarbonil amino)metil]piridinil, **36b**.

La reacció del 2-piridincarboxal·hid amb al·lilamina en el si de diclorometà a reflux va conduir a la base de Schiff **37**. Es van emprar tamissos moleculars de 4A per eliminar l'aigua formada (Esquema 72). L'imina **37**, va ser reduïda amb borohidrur sòdic per donar l'amina **35a**.

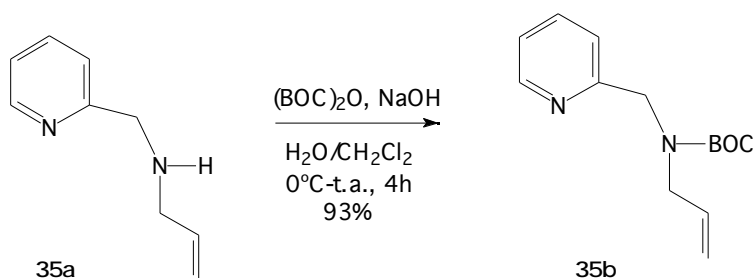


Esquema 72. Preparació de 2-(al·li-*tert*-butoxicarbonilamino)piridina **35a**.

El següent pas de la síntesi consistia en al·lilar el nitrogen piridínic. Per evitar la introducció d'un segon radical al·lil al nitrogen amínic, vàrem decidir protegir el grup amino amb el grup *tert*-butoxicarbonil. La protecció del grup amino seria, tantmateix, necessària abans de realitzar la reacció de metàtesi, ja

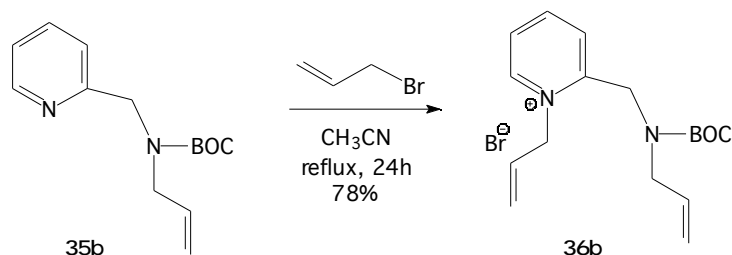
que està descrit a la literatura (1998JCS(P1)371) que el catalitzador de Grubbs **2b**, és incompatible amb la presència de grups N-H (Esquema 73).

La reacció es va dur a terme amb dicarbonat de di-*tert*-butil en medi bàsic. Es va obtenir l'amina protegida **35b** amb un 93% de rendiment. La presència del grup BOC va fer que a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ s'observessin unes bandes amples, degudes als diferents rotàmers de la molècula. Va caldre enregistrar els espectres a alta temperatura (50°C) per poder observar les senyals de cada protó ben definides.



Esquema 73. Protecció de l'amina **35a**.

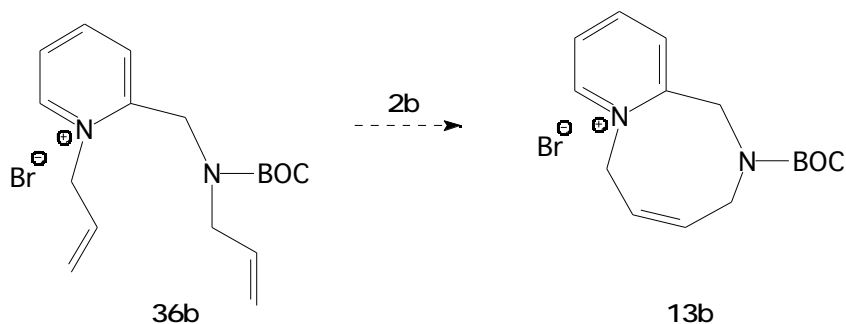
La preparació de **36b**, es va aconseguir per al·lilació de **35b** amb bromur d'al·lil en acetonitril a reflux (Esquema 74).



Esquema 74. Preparació de **36b**.

4.2.3.2.- Assaigs de RCM sobre la sal de piridini **36b**.

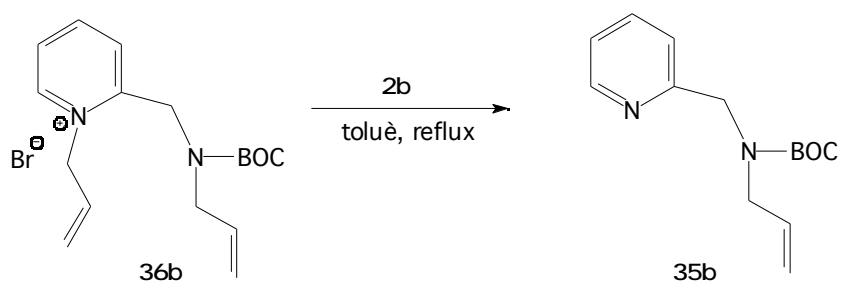
Un cop preparat el diè **36b**, es va assajar la reacció de metàtesi sobre aquest producte amb el catalitzador **2b** per obtenir el bicicle **13b** (Esquema 75).



Esquema 75. Producte esperat de la metàtesi de **36b**.

La reacció es va assajar primerament en clorur de metilè a temperatura ambient, com que no es va observar reacció es va augmentar la temperatura a reflux, però tampoc es va veure evolució de la reacció.

A continuació es va intentar la reacció en toluè a reflux i es va observar la desaparició del producte de partida, però enlloc del compost bicíclic esperat per la reacció de metàtesi, es va obtenir el producte de desal·lilació del *N*-piridínic **35b** (Esquema 76).

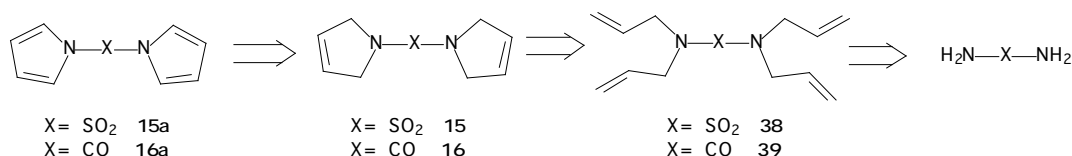


Esquema 76. Resultat de l'intent de RCM sobre **36b**.

A l'escalfar de la sal de piridini **36b** en toluè a reflux en absència de catalitzador de ruteni **2b** no va alterar aquesta sal. No es va produir, per tant, la desal·lilació abans esmentada

4.3.- Preparació de bis(pirrol-1-il)sulfona 15a i bis(pirrol-1-il)metanona 16a.

La preparació dels compostos **15a** i **16a** era l'objectiu c) de la present Tesi. La seva retrosíntesi es presenta a l'esquema 77.



Esquema 77. Retrosíntesi dels productes **15a** i **16a**.

Els productes aromàtics **15a** i **16a** vindrien de l'oxidació dels dihidropirroles, que poden ser preparats mitjançant una reacció de RCM de diens catalitzada per ruteni. Els productes **38** i **39** es podrien preparar per al·lilació de compostos senzills com la sulfamida o la urea.

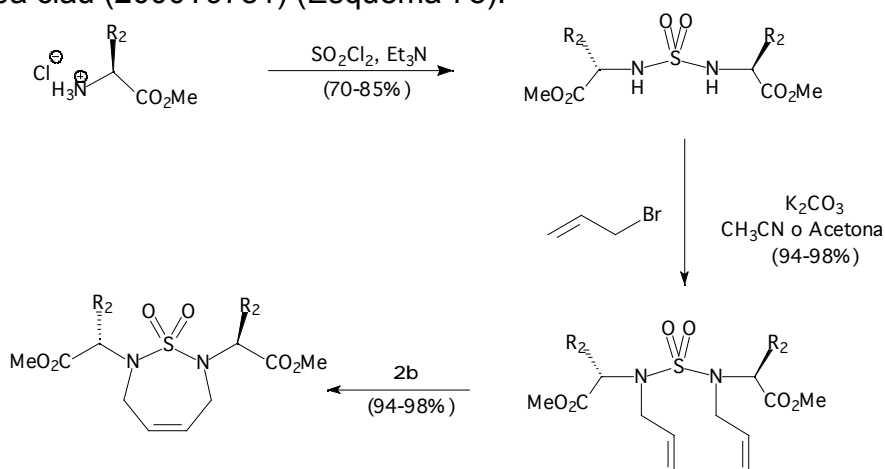
Creiem que els compostos tipus **15** i **16**, poden tenir interès ja que podrien ser emprats com a equivalents no tòxics i de fàcil manipulació del clorur de sulfuril i del fogsè respectivament. El compost **16a** té una estructura similar al carbonil diimidazole, un reactiu bastant usat en síntesi orgànica i que es prepara a partir de fogsè.

4.3.1.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona 15 i de bis(pirrol-1-il)sulfona 15a.

4.3.1.1.- Precedents de síntesi de sulfamides.

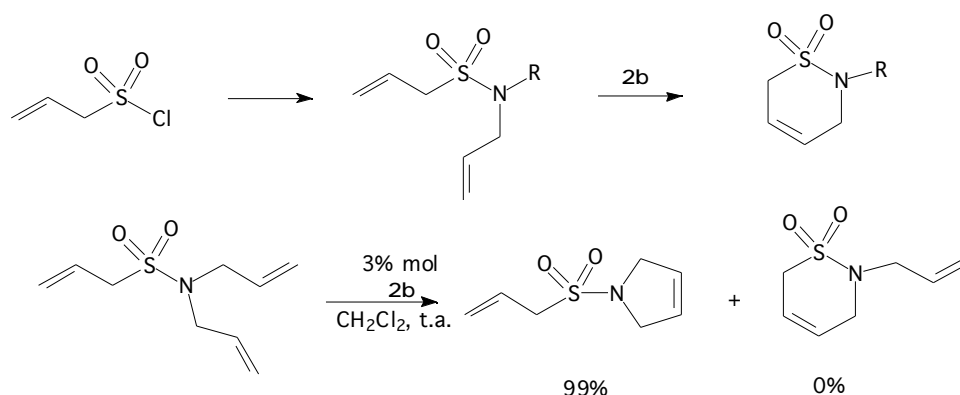
A la bibliografia podem trobar referències en què s'utilitzen reaccions de metàtesi de diens per la síntesi de sulfonamides i sulfamides cícliques.

Hanson i col. han preparat sulfamides cícliques, utilitzades com a peptidomimètics no hidrolitzables, mitjançant una reacció de RCM de diens com etapa clau (2000T9781) (Esquema 78).



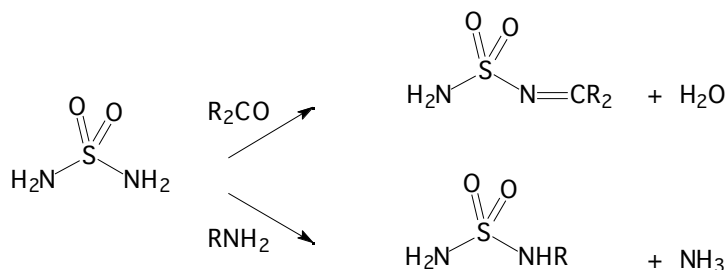
Esquema 78. Preparació de sulfamides cícliques per RCM.

El mateix autor descriu la preparació de sulfonamides cícliques utilitzant reaccions de RCM (1999TL4761). En un dels casos on és possible la formació d'anells de 5 o 6 baules, es va obtenir exclusivament l'anell de 5 baules, fet que l'autor atribueix a efectes electrònics (Esquema 79).



Esquema 79. Preparació de sulfonamides cícliques.

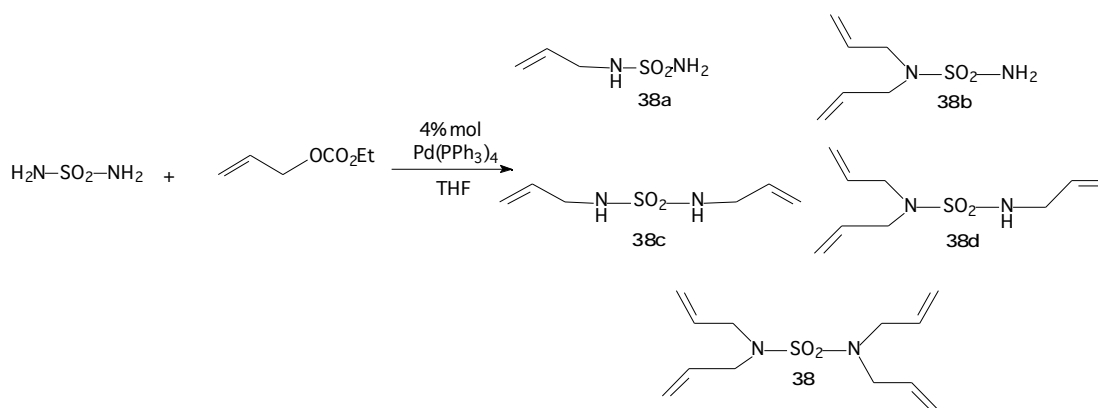
La sulfamida reacciona amb compostos carbonílics i amb nitrils (1989JOC3077, 1990JOC6098, 1991S327, 1991S753) com queda recollit a l'esquema 80, és a dir, actuant com a nucleòfil. Contràriament, per obtenir alquilsulfamides el procediment és l'invers: l'atac de l'amina RNH₂ sobre l'àtom de sofre electròfil de la sulfamida amb despreniment d'amoniac (1984JOC1465, 1990JMC585, 1994JMC3023, 1995TL6383).



Esquema 80. Reactivitat clàssica de la sulfamida.

En el nostre grup de treball, Jordi Cortès a la seva tesi doctoral (2000MI1), va estudiar l'al·lilació de la sulfamida amb carbonats al·lílics mixtos catalitzada per complexes de pal·ladi. D'aquesta manera s'evitava la necessitat d'addició d'una base externa (Esquema 81).

Reaccions amb el carbonat d'al·lil i etil, en THF catalitzades per Pd(PPh₃)₄, donen tots els productes d'al·lilació possibles. En augmentar l'excés de carbonat d'al·lil i etil augmenta el % de producte tetraal·lilat **38**, que es pot arribar a obtenir com a producte pràcticament únic (1998T14869).



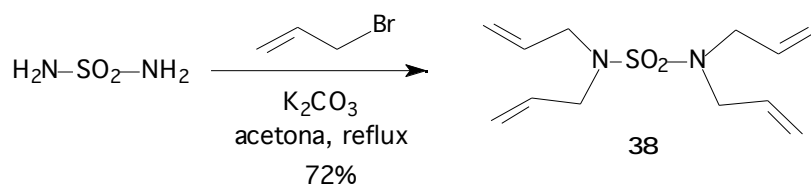
Esquema 81. Al·lilació de la sulfamida amb carbonats al·lílics mixtes.

4.3.1.2.- Preparació d'*N,N,N',N'*-tetraal·lilsulfamida 38.

Com ja s'ha mostrat en l'esquema 81, la tetraal·lilsulfamida podria provenir de l'al·lilació de la sulfamida sota catàlisi per Pd(0).

Abans de repetir la síntesi descrita per Jordi Cortès, ens vàrem plantejar si podríem trobar un mètode més senzill de preparar aquests compostos que no impliqués la utilització de complexos de pal·ladi, ni la preparació dels carbonats al·lílics.

Així, vàrem decidir intentar l'al·lilació de la sulfamida amb excés de bromur d'al·lil en presència de carbonat potàssic, en acetona a reflux. Aquestes condicions han estat descrites recentment (vegeu Esquema 78, 2000T9781). Es va obtenir de forma exclusiva el producte de tetraal·lilació amb un 72% de rendiment (Esquema 82).

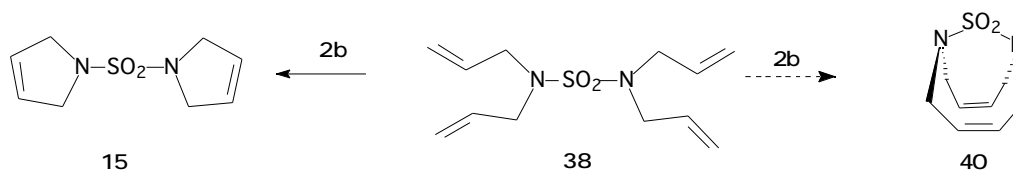


Esquema 82. Preparació de tetraal·lilsulfamida 38.

4.3.1.3.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona 15 i bis(pirrol-1-il)sulfona 15a per RCM.

Es va assajar la reacció de metàtesi de la *N,N,N',N'*-tetraal·lilsulfamida **38** amb el catalitzador de Grubbs **2b** (2.1% mol), en clorur de metilè (29 mM) a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es va seguir per cromatografia de gasos fins a la desaparició del producte de partida (3 hores).

El producte obtingut podia ser la sulfamida **15** desitjada o bé el compost bicíclic **40** provinent de la metàtesi de diens que estan en nitrògens diferents (Esquema 83).



Esquema 83. Possibles productes de la RCM de **38**.

Es va identificar el producte format (77% de rendiment) com la sulfamida **15** pels espectres de RMN i per l'espectre de masses. En aquest es pot veure el pic molecular a 200, la pèrdua de 68 unitats de massa corresponents a l'anell de dihidropirrole (m/z 132), i el pic base degut al fragment de dihidropirrole (m/z 68).

A la literatura podem trobar diversos mètodes d'oxidació (aromatització) de l'anell de dihidropirrole a pirrole.

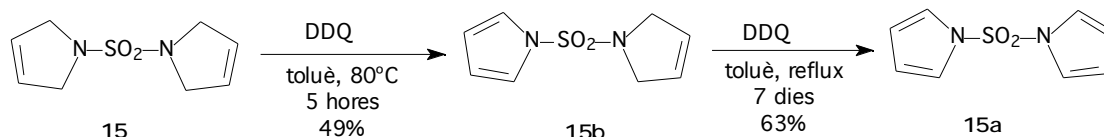
Un dels oxidants més emprats és la 5,6-diciano-2,3-dicloroquinona (DDQ). Per exemple, Padwa i col. han descrit la preparació d'anells de pirrole substituïts per oxidació de dihidropirrole amb una quantitat equimolecular de DDQ (1988TL3041, 1990JOC4801). El problema de la DDQ és la gran quantitat de residus que genera i que cal separar.

Altres mètodes consisteixen en un procés d'halogenació/deshalogenació amb NBS (*N*-bromosuccinimida) en CCl_4 (1990S753), aromatització amb òxid de manganès(IV) en toluè (1995ACS922), o bé amb pal·ladi (1987H3197, 1989AP93).

S'ha descrit un mètode d'oxidació de dihidropirroles utilitzant com agent oxidant l'oxigen en dioxà a 90°C (1990S753), amb rendiments similars als obtinguts amb DDQ o NBS.

El tractament de **15** amb DDQ en toluè a 80°C durant 5 hores va donar, contràriament a l'esperat, el producte **15b** corresponent a l'oxidació d'un únic anell. L'oxidació en dioxà era molt lenta, mentre que en toluè el producte **15** es va oxidar més ràpidament.

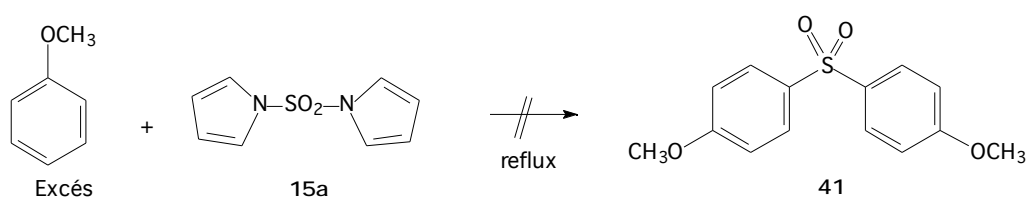
El compost **15b** es va fer reaccionar novament amb DDQ en toluè a reflux per va donar el producte desitjat **15a** amb un 63% de rendiment, però la reacció va trigar 7 dies a acabar (Esquema 84).



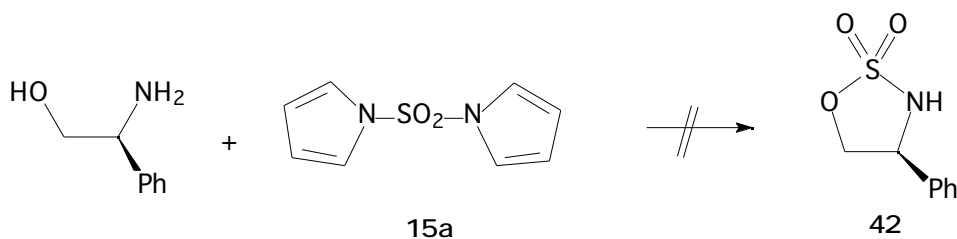
Esquema 84. Oxidació del producte **15**.**4.3.1.4.- Proves de reactivitat de 15a.**

Volguerem provar la viabilitat d'aquest compost com a possible substitut del clorur de sulfuril, amb l'anell de pirrole com a grup sortint.

Primer es va intentar fer reaccionar **15a** amb l'anisole com a nucleòfil per formar la bis(*p*-metoxifenil)sulfona **41**. La reacció es va dur a terme utilitzant el propi anisole com a dissolvent, i es va anar augmentant la temperatura de reacció progressivament des de temperatura ambient fins a reflux. No es va observar evolució i el producte de partida es recuperava inalterat (Esquema 85).

**Esquema 85.** Prova de reactivitat de **15a**.

També es va assajar la reacció de **15a** amb un aminoalcohol com a nucleòfil que portaria a la formació d'un anell de 2,2-diòxid-1,2,3-oxatiazolidina **42** (Esquema 86).

**Esquema 86.** Intent de formació de **42** per reacció de **15a** amb un aminoalcohol.

Les condicions que es van provar emprant 2-amino-2-feniletanol es resumeixen a la taula 7.

entrada	dissolvent	temperatura	base
1	anisole	reflux	-
2	toluè	reflux	DBU
3	CH ₂ Cl ₂	reflux	DBU

Taula 7. Condicions de reacció assajades per la formació de **42**.

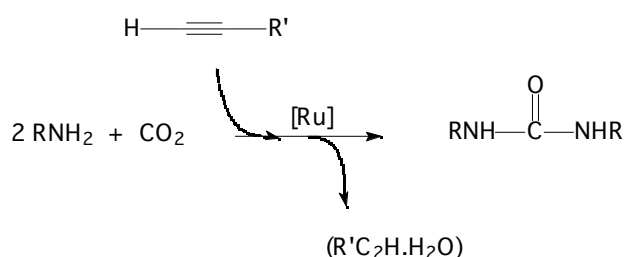
En cap dels intents es va observar evolució i es recuperava el producte de partida.

4.3.2.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)metanona 16 i de bis(pirrol-1-il)metanona 16a.**4.3.2.1.- Precedents de síntesi d'urees.**

Les urees són compostos interessants ja que sovint presenten activitat biològica. El grup funcional -NH-CO-NH- es troba present en molts productes naturals. Derivats d'urea són usats com a pesticides agrícoles, herbicides o productes farmacèutics.

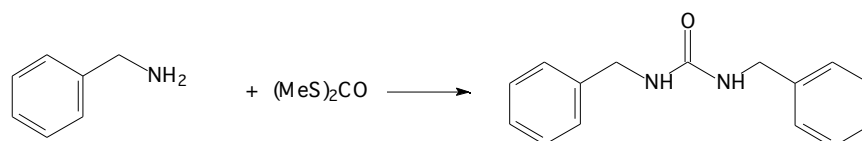
La majoria de les síntesis d'urees impliquen la reacció d'una amina amb compostos que tenen el grup NCO, com isocianats, formamides, carbamats... o amb compostos carbonílics com monòxid de carboni, en presència de metalls de transició com Pd, Mn, Pt, Cu, normalment a altes temperatures i pressions. També es poden preparar a partir de carbonats, cloroformiats o foscè.

Dixneuf i col. han descrit (1991JOC4456) una síntesi d'*N,N'*-dialquilurees simètriques a partir de CO₂ i amines sota catalisi per ruteni (Esquema 87).

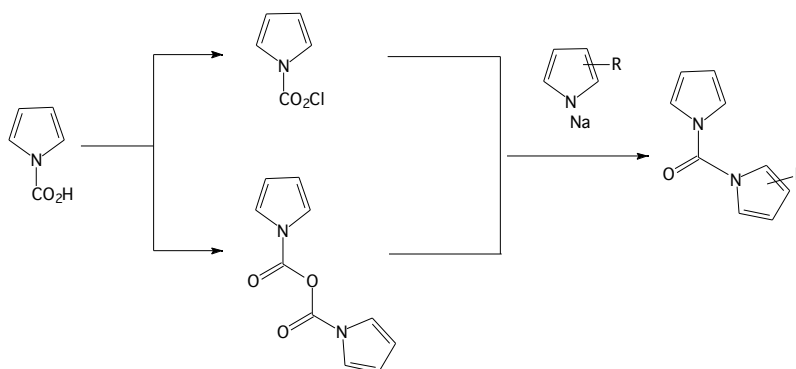
**Esquema 87.** Síntesi d'urees simètriques.

Els complexos de ruteni (RuCl₃·3H₂O, (*p*-cimè)RuCl₂(PPh₃), Ru₃(CO)₁₂) actuen com a precursors del catalitzador activant l'acetilè terminal.

També s'ha usat com a reactiu per a la síntesi d'urees l'*S,S*-dimetil ditiocarbonat (1996JOC4175), que és estructuralment similar al foscè i es pot preparar a partir de metanol, disulfur de carboni i sulfat de dimetil en dues etapes (Esquema 88).

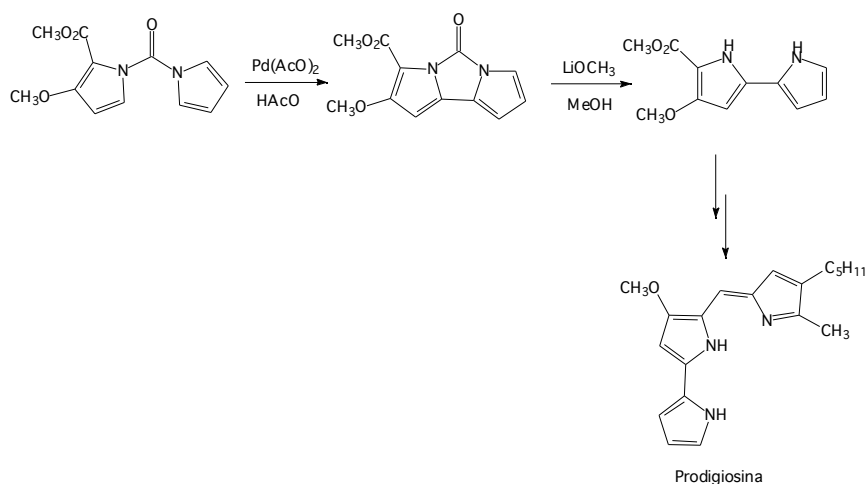
**Esquema 88.** Síntesi d'urees amb *S,S*-dimetilditiocarbonat.

Les síntesis descrites a la literatura de bis(pirrol-1-il)metanona impliquen la utilització de foscè, o de derivats de l'àcid pirrole-1-carboxílic (1987JOC2319, 1988JOC1405) (Esquema 89).



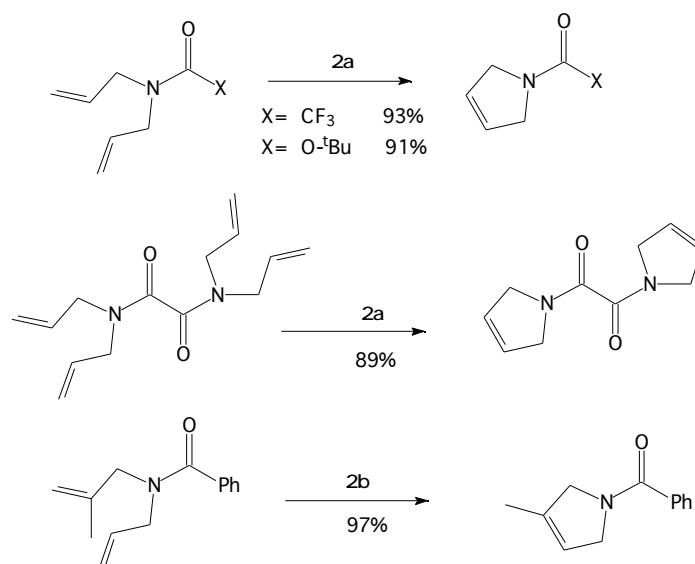
Esquema 89. Síntesis d'1,1'-carbonildipirrole.

Aquests compostos han estat utilitzats en la síntesi de derivats de la Prodigiosina, un pigment vermell amb propietats antimicrobianes i citotòxiques (1988JOC1405) (Esquema 90).



Esquema 90. Síntesi de la Prodigiosina.

A la literatura podem trobar diversos exemples de formació d'anells de dihidropirrole per reaccions de RCM, partint d'*N,N*-dial·lilamides (1993JA9856, 1997JOC7310). Una de les formes més habituals de protegir les amines per a les reaccions de metàtesi és per formació d'amides o de carbamats (Esquema 91).

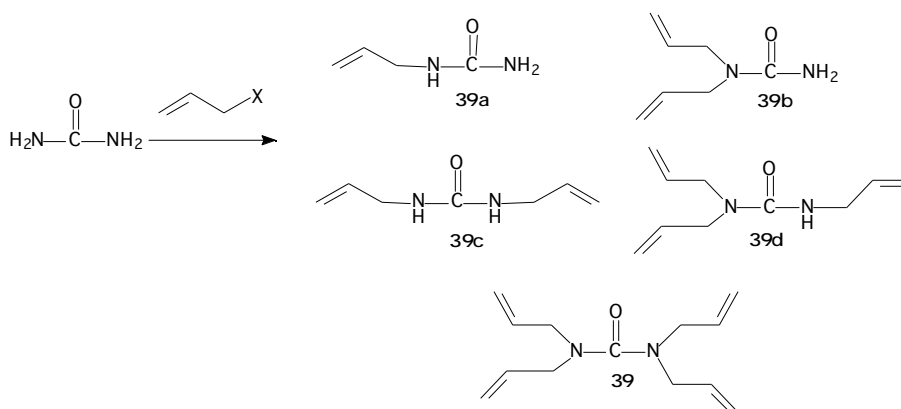


Esquema 91. Exemples de metàtesi en *N,N*-dial·lilamides.

No s'ha trobat a la literatura cap cas descrit de reacció de metàtesi sobre un compost tipus urea.

4.3.2.2.- Preparació d'*N,N,N',N'*-tetraal·liurea **39**.

Si recordem l'esquema retrosintètic 77, ens havíem proposat la preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)metanona **16**, per reacció de metàtesi sobre la *N,N,N',N'*-tetraal·liurea **39**. La reacció de tetraal·lilació de la urea no va ser tant fàcil com amb la sulfamida. Es van intentar diferents condicions i en la majoria de casos s'obtenien mesclades de productes de mono, di, tri i tetraal·lilació (Esquema 92).



Esquema 92. Productes d'al·lilació de la urea.

Abans de començar les reaccions, es va assajar la solubilitat de la urea en diferents dissolvents. És soluble en DMSO i DMF a temperatura ambient, en acetona i acetonitril escalfant, mentre que era insoluble en THF i dioxà. Tot i així es van intentar reaccions d'al·lilació en THF, ja que a mesura que la urea va reaccionant el producte de reacció es solubilitza en aquest dissolvent.

Les condicions que ens van permetre preparar la tetraal·lilurea sense que es detectés la presència dels intermedis anteriors, va ser amb un excés de bromur d'al·lil (10 eq.), hidrur sòdic (10 eq.) com a base en THF a reflux, obtenint la tetraal·lilurea **39** amb un 41% de rendiment (Taula 8).

entrada	al·lil-X ^a	condicions	resultat
1	Br 5.5 eq.	NaH 6 eq DMF, t.a.	39 (25%) +mescles
2	Br 5 eq.	K ₂ CO ₃ 6 eq. acetona, reflux	mescles
3	Br 5 eq.	K ₂ CO ₃ 6 eq. 10% mol Bu ₄ N ⁺ Br acetona, reflux	mescles
4	CO ₂ Et 4.2 eq.	Pd(PPh ₃) ₄ 8% mol CH ₃ CN, reflux	39c
5	Br 10 eq.	NaH 10eq. THF, reflux	39 (41%)

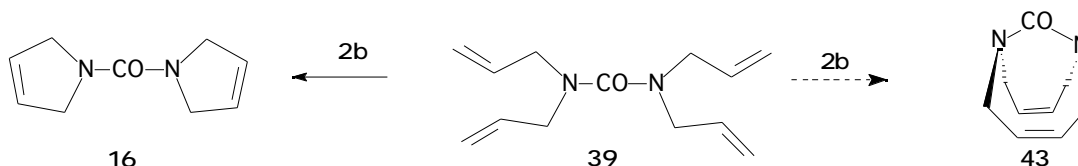
a: equivalents respecte a urea

Taula 8. Condicions assajades per la tetraal·lilació de la urea.

4.3.2.3.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)metanona **16** i bis(pirrol-1-il)metanona **16a** per RCM.

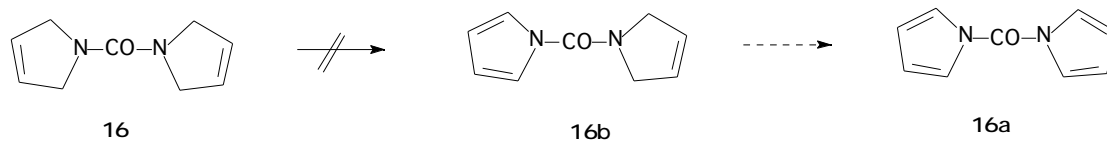
La reacció de metàtesi de la tetraal·liurea **39** emprant el complex de ruteni **2b** es va dur a terme en clorur de metilè a temperatura ambient, però van ser necessaris 6 dies de reacció i un 6% de catalitzador per a obtenir un 41% de rendiment de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)metanona **16** (Esquema 93).

En aquesta reacció de metàtesi es poden formar dos anells de 5 (producte **16**) o dos de 7 (producte **43**). El compost obtingut es va identificar com el **16** per comparació dels espectres de RMN amb els del compost anàleg derivat de la sulfamida **15**, i per l'espectre de masses on es veu el pic molecular (m/z 164), la pèrdua del grup dihidropirrole (m/z 96), i un pic a m/z 68 corresponent al grup dihidropirrole.



Esquema 93. Possibles productes de RCM de la tetraal·liurea **39**.

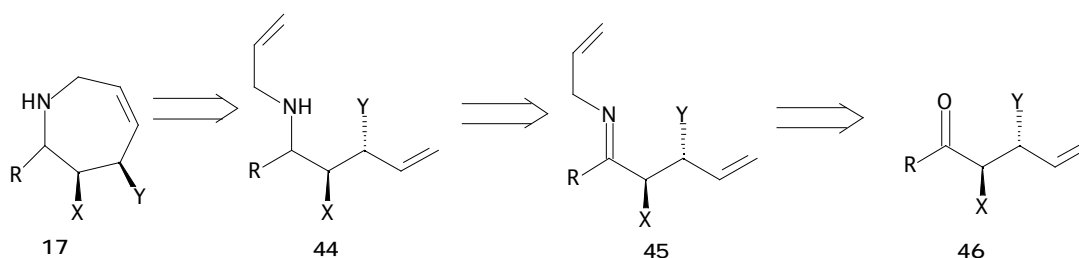
S'han assajat 2 mètodes d'oxidació de l'anell de dihidropirrole (esquema 94), oxidació amb DDQ i sota atmosfera d'oxigen en dioxà, però no ha estat possible l'obtenció del producte **16a** desitjat.



Esquema 94. Possibles productes d'oxidació del compost **16**.

4.4.- Preparació de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines, 17.

En l'objectiu d) ens plantejàvem la preparació de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines **17** (a partir d'ara tetrahidroazepines) utilitzant una reacció de RCM de diens catalitzada per complexos de ruteni com a pas clau de la reacció. La síntesi d'aquestes tetrahidroazepines, amb substituents en posició 3 i 4 en disposició relativa *cis*, es pot plantejar retrosintèticament de la forma descrita a l'esquema 95.



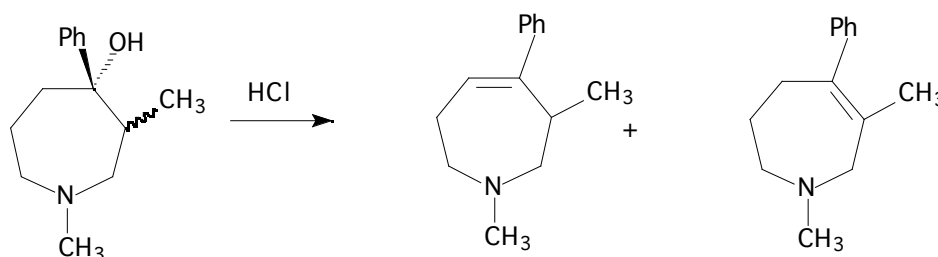
Esquema 95. Retrosíntesi de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines **17**.

Les cetones **46** es podrien convertir en les imines **45**. La seva posterior reducció conduiria a les amines **44** sobre les quals s'efectuaria la reacció de RCM amb el catalitzador de Grubbs **2b** per formar l'anell de 7 membres de les tetrahidroazepines **17**, que tenen interès per la seva potencial activitat biològica.

Aquests treballs es van dur a terme als laboratoris de la Universitat de Glasgow, sota la direcció de la Dra. Susan K. Armstrong.

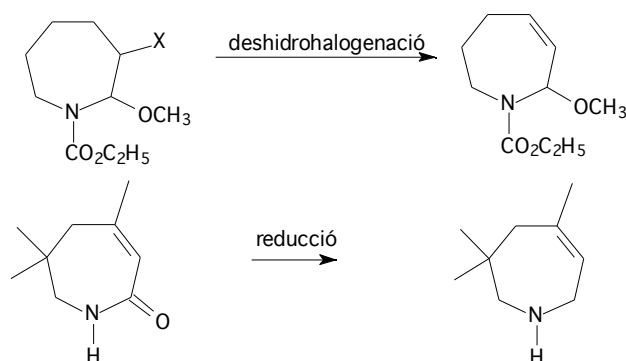
4.4.1.- Síntesis de tetrahidroazepines.

Una síntesi descrita de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines (1996MI1) es basa en la deshidratació d'un alcohol apropiat. El problema d'aquest mètode és que sol donar mescles d'isòmers normalment difícils de separar (Esquema 96).



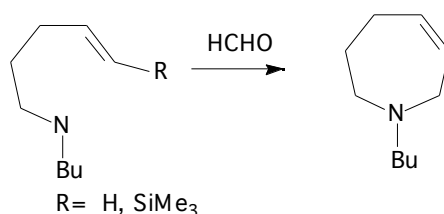
Esquema 96. Preparació de tetrahidroazepines (1996MI1).

Dos mètodes alternatius es basen en la deshidrohalogenació del substrat cíclic halogenat apropiat i en la reducció de l'amida contenint ja la insaturació en la posició adequada (Esquema 97).



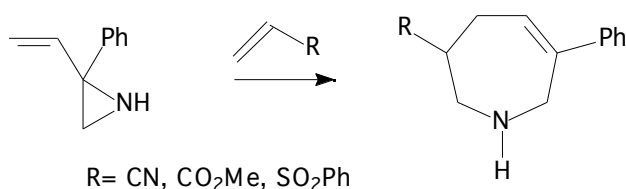
Esquema 97. Exemples de síntesis de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines.

La formació de l'anell es pot aconseguir a partir d'una amina acíclica en presència de formaldehid (Esquema 98).



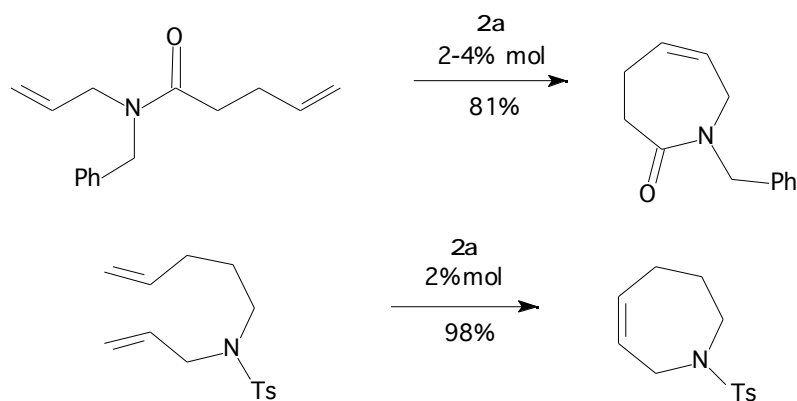
Esquema 98. Construcció de l'anell de tetrahidroazepina.

S'han descrit síntesis de tetrahidroazepines per expansió d'un anell més petit. Les vinilaziridines poden donar una cicloaddició tèrmica amb olefines pobres electrònicament, tant per un procés concertat [4+2], com a través d'un intermedi dipolar, per donar un cicle de 7 baules (Esquema 99).



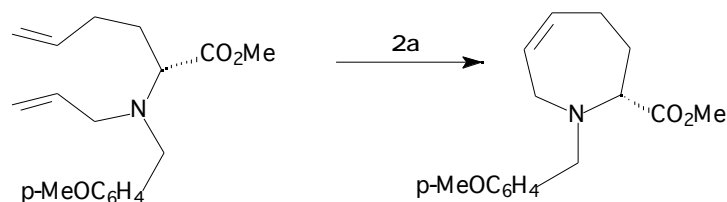
Esquema 99. Formació d'azepines per obertura d'aziridines.

A la literatura podem trobar diversos exemples de síntesi de tetrahidroazepines i azepinones utilitzant reaccions de RCM de diens catalitzades pels complexos **1**, **2a** i **2b** (1998JCS(P1)371) (Esquema 100).



Esquema 100. Preparació de tetrahidroazepines i azepinones per RCM.

Rutjes i col. han descrit la preparació de precursors d'aminoàcids òpticament purs contenint l'estructura de la tetrahidroazepina mitjançant reaccions de RCM (1997TL677) (Esquema 101).



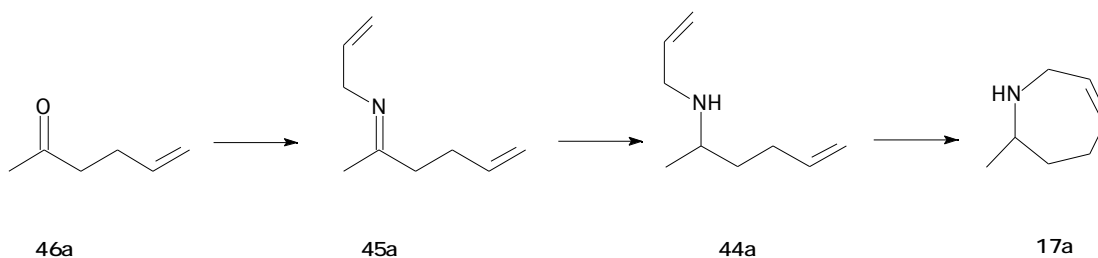
Esquema 101. Preparació de precursors d'aminoàcids amb estructura de tetrahidroazepina per RCM.

És conegut que diversos compostos de la família de les azepines substituïdes en els àtoms de carboni de l'anell, presenten important activitat sobre el sistema nerviós central i tenen, entre altres, propietats analgèsiques, antitussives i antiespasmòdiques. Alguns són usats com a hipoglucèmics d'administració oral (1984CHEC491).

4.4.2.- Preparació d'*N*-tert-butoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina, 17b

Com ja hem dit anteriorment (vegeu Esquema 95) els productes de partida per a la síntesi de les amines **44**, substrats de la reacció de metàtesi intramolecular, serien les cetones **46** que tinguessin els substituents X i Y en posicions adequades i els centres quirals amb la configuració relativa desitjada. Com que aquestes cetones no són comercials s'haurien de preparar com comentarem més endavant.

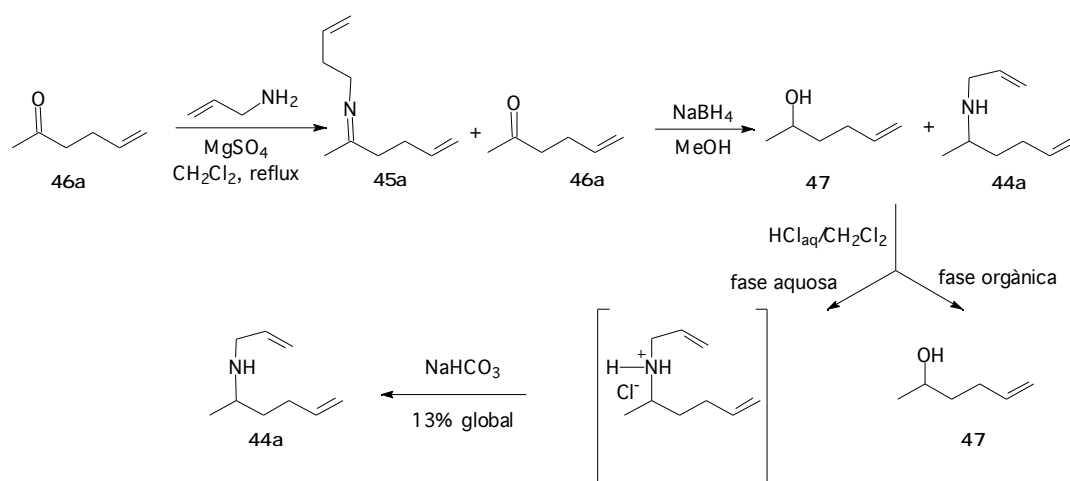
Abans d'assajar la síntesi de les amines **44** que contenen grups X i Y, vàrem decidir preparar primer una amina model amb $X=Y=H$ partint de la 5-hexen-2-ona, **46a**, per veure si la ruta sintètica plantejada funcionava (Esquema 102).



Esquema 102. Proposta de síntesi de 2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina, **17a**.

La formació de la imina **45a** per reacció de la 5-hexen-2-ona **46a** amb al·lilamina es va dur a terme en clorur de metilè a reflux en presència de sulfat de magnesi anhidre per eliminar l'aigua formada en el procés (Esquema 103).

Aquesta reacció va donar un rendiment baix i es recuperava part de la cetona de partida. Enlloc de purificar l'imina en aquesta etapa vàrem decidir dur a terme la reducció amb borohidruir de sodi en metanol. Tal com esperàvem es va obtenir una mescla de l'alcohol **47**, i l'amina **44a**. Aquesta última es va separar de l'alcohol per extracció primer en medi àcid, i posterior addició d'una base per neutralitzar l'àcid i alliberar l'amina.

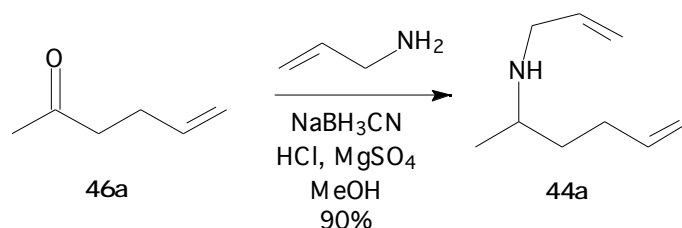


Esquema 103. Preparació de l'amina **44a**.

A la literatura està descrita l'aminació reductiva de cetones (1971JA2897) en presència de cianoborohidruir sòdic. Aquest hidruir redueix selectivament les imines i deixa inalterats els compostos carbonílics com les cetones i els aldehids. La reacció té lloc en medi àcid, que afavoreix la formació de les sals d'imini, que són compostos més fàcils de reduir que les imines o els compostos carbonílics de partida.

Es va assajar la reacció de formació de l'amina **44a** a partir de la 5-hexen-2-ona, en una sola etapa. La reacció va tenir lloc en metanol, en presència de cianoborohidruir sòdic, àcid clorhídric, sulfat de magnesi i un excés d'al·lilamina. El rendiment de la reacció va ser del 90% en front del 13%

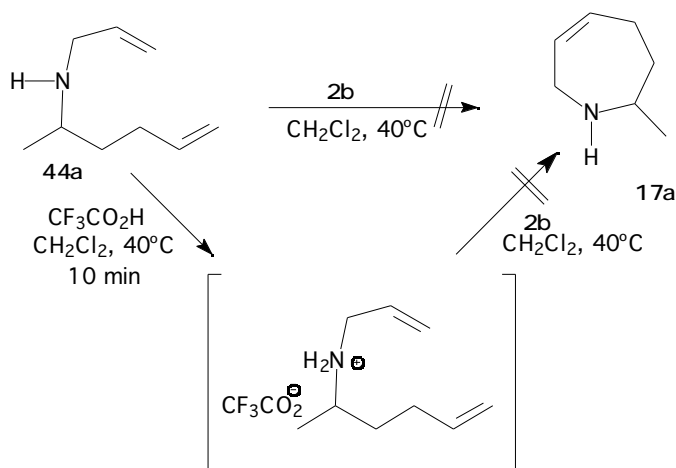
global de la reacció en dues etapes. A més a més, no es va observar la presència de cetona de partida ni la formació de l'alcohol **47** (Esquema 104).



Esquema 104. Preparació "one-pot" de l'amina **44a** per aminació reductiva.

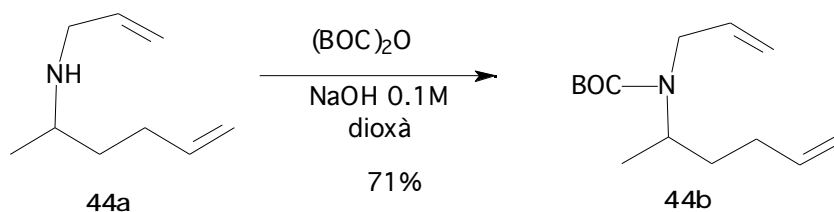
El primer intent de reacció de metàtesi sobre l'amina lliure **44a** amb el catalitzador de Grubbs **2b** no va funcionar i es recuperava l'amina de partida (Esquema 105).

Com ja hem comentat a la introducció el catalitzador de Grubbs **2b** és incompatible amb la presència d'amines lliures en el substrat. Calia doncs, protegir l'amina. A la literatura hi ha descrites reaccions de metàtesi amb sals d'amoni quaternàries (1993JA9856). Vàrem decidir intentar la reacció de metàtesi amb el catalitzador **2b**, formant una sal d'amoni de l'amina **44a**. Aquesta es va dissoldre en diclorometà i es va agitar durant 10 minuts en presència d'àcid trifluoroacètic, i seguidament s'hi va afegir el catalitzador de Grubbs. En aquest cas la reacció tampoc va tenir lloc, per la qual cosa vàrem decidir protegir l'amina en forma de carbamat (Esquema 105).



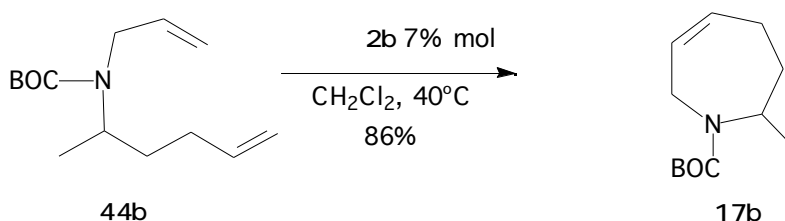
Esquema 105. Intents de RCM sobre l'amina **44a**.

La reacció de l'amina lliure **44a** amb dicarbonat de di-*tert*-butil en dioxà, en presència d'una solució 0.1M d'hidròxid sòdic va donar el derivat *N*-BOC de l'amina **44b** amb un 71% de rendiment després d'una hora a 0°C i una hora a temperatura ambient (Esquema 105).



Esquema 106. Protecció de l'amina **44a**.

La reacció de metàtesi sobre el derivat *N*-BOC **44b** es dugué a terme emprant el catalitzador de Grubbs **2b** (7% molar) en diclorometà (concentració de substrat 25 mM) a 40°C durant dues hores. La mescla de reacció es va purificar per cromatografia en columna i es va obtenir la *N*-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1*H*]azepina **17b** amb un 86% de rendiment (Esquema 107).

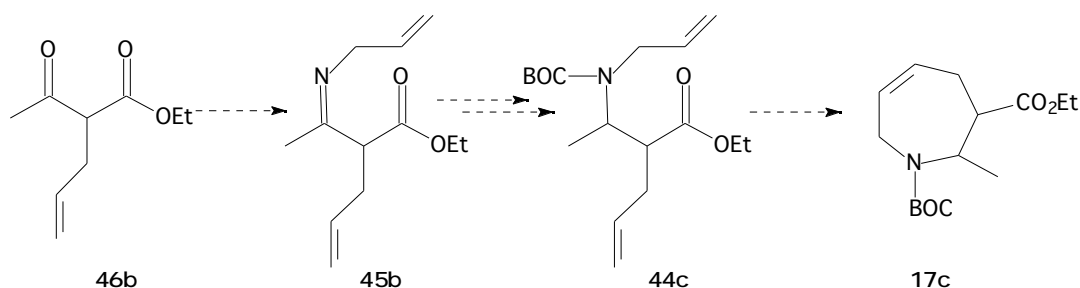


Esquema 106. Preparació de la tetrahydroazepina **17b** per RCM.

4.4.3.- Preparació d'*N*-*tert*-butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1*H*]azepina, 17c.

Davant de l'èxit de la reacció de RCM anterior, vàrem decidir assajar la preparació de tetrahydroazepines amb diferents substituents.

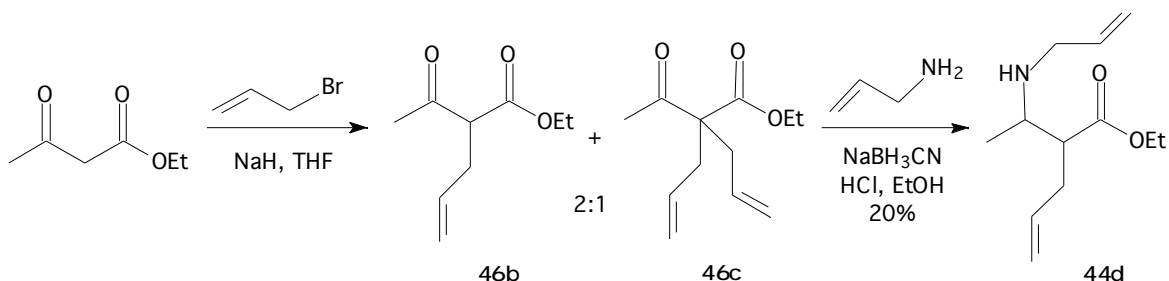
Escollirem l'*N*-*tert*-butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2,3,4,7-tetrahidro[1*H*]azepina **17c**. La proposta de síntesi a partir de 2-al·lilacetoacetat d'etil es recull a l'esquema 108.



Esquema 108. Proposta de síntesi per l'*N*-*tert*-butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2,3,4,7-tetrahidro[1*H*]azepina **17b**.

El 2-al·lil-3-oxobutanoat d'etil **46b**, va ser preparat per al·lilació de l'acetoacetat d'etil amb bromur d'al·lil en THF i hidrur sòdic com a base. Es va observar la formació del producte de mono i dial·lilació (1994SC111) en

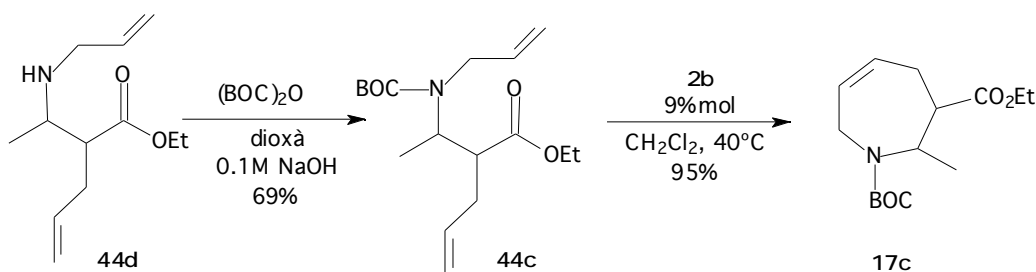
proporcions relatives 2:1. La mescla es va sotmetre a condicions d'aminació reductiva descrites anteriorment. L'amina secundària **44d** provinent de l'aminació reductiva sobre el derivat monoal·lilat es va aïllar amb un 20% de rendiment després de separar-lo del derivat dial·lilat **46c** que no va reaccionar (Esquema 109). L'amina **44d** es va obtenir com a mescla de diastereoisòmers que no es van separar.



Esquema 109. Ruta sintètica per la preparació de l'amina **44d**.

L'amina **44d** va ser protegida amb el grup BOC, utilitzant les condicions descrites a l'apartat anterior (Esquema 110).

La reacció de metàtesi sobre el derivat N-BOC **44c** amb el catalitzador de Grubbs en les mateixes condicions que en el cas anterior va donar l'*N-tert*-butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1H] azepina **17c**, amb un rendiment del 95% (Esquema 110).

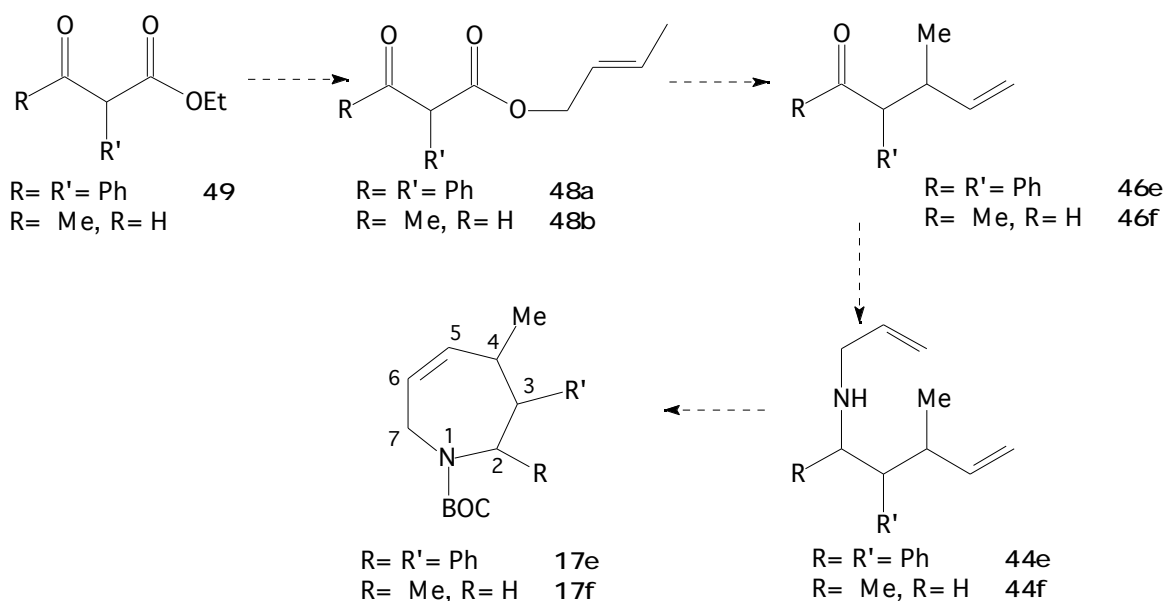


Esquema 110. Preparació de **17c** per RCM.

4.4.4.- Intents de preparació d'*N-tert*-butoxicarbonil-2,3-difenil-4-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina **17e** i d'*N-tert*-butoxicarbonil-2,4-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina **17f**.

El proper objectiu consistia en la síntesi de tetrahidroazepines trisubstituïdes amb dos centres quirals amb l'estereoquímica controlada, tal com s'ha indicat a l'esquema 95. Per això va caldre preparar les cetones de partida, ja que només és comercial la 5-hexen-2-ona que hem utilitzat anteriorment.

Vàrem escollir la 1,2-difenil-3-metil-4-penten-1-ona **46e**. La via sintètica per la seva preparació i la seva posterior conversió en *N-tert*-butoxicarbonil-2,3-difenil-4-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina **17e** es recull a l'esquema 111.



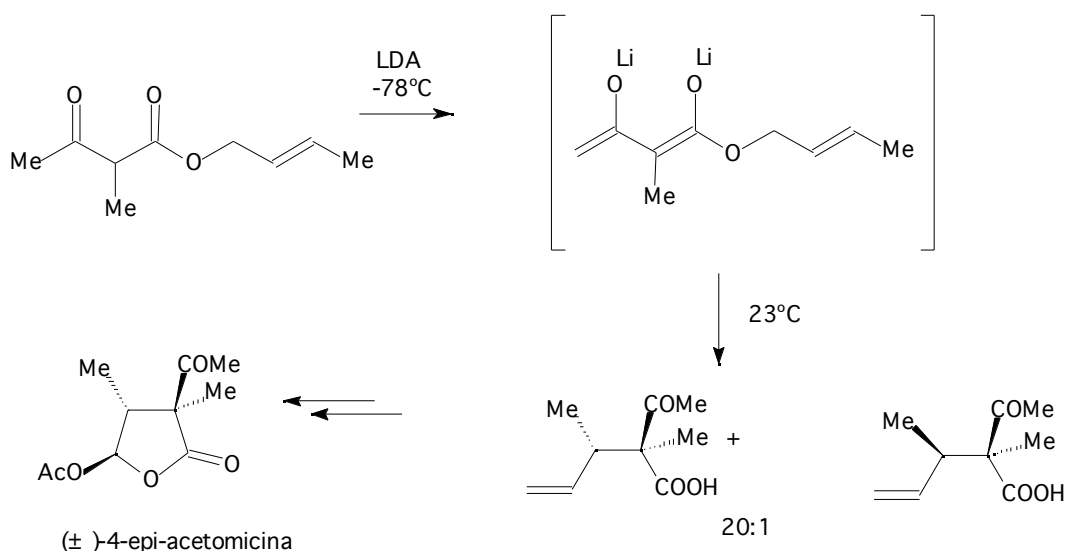
Esquema 111. Proposta de síntesi per les azepines **17e-f**.

També ens proposarem assajar una ruta sintètica anàloga, que, partint d'acetoacetat d'etil, ens conduís a 4-metil-5-hexen-2-ona **46f** i posteriorment a 2,4-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepina **17f** (Esquema 111). La ruta contempla l'obtenció dels esters crofíllics corresponents **48a-b**, a partir dels quals s'obtidrien les cetones **46** per una transposició de Carroll modificada. La posterior aminació reductiva amb al·lilamina conduiria a les amines **44e-f** a partir de les quals s'obtidrien les tetrahydroazepines **17e-f** per una reacció de metàtesi intramolecular.

A la literatura estan descrites les transposicions de Claisen d'èters al·lílics i la transposició de Carroll (1943JA1992, 1988T7587) d'esters al·lílics de l'àcid acetoacètic, per donar aldehids o cetones substituïdes amb un doble enllaç terminal. Aquests mètodes impliquen l'ús d'altres temperatures, properes als 200°C. Existeixen altres modificacions del mètode per tal de dur a terme aquesta transposició en condicions més suaus.

S'ha demostrat el potencial de les transposicions [3,3]-sigmatròpiques com a mètodes eficients i estereoselectius de formació de centres quaternaris. El fet que aquests processos tinguin lloc a través d'un estat de transició tipus cadira, fa que siguin processos estereocontrolats.

S'ha descrit una transposició de Carroll modificada, en què s'usen 2 equivalents de LDA i s'escalfa la mescla de reacció a reflux. Aquesta modificació, anomenada transposició de Claisen-Ireland, transcorre a través d'un intermedi dilitiat, que adopta una conformació tipus cadira per donar una alta estereoselectivitat. Echavarren i col. han utilitzat aquesta transposició per a la síntesi estereoselectiva de (\pm)-4-epi-acetomicina (1991TL6421) (Esquema 112).

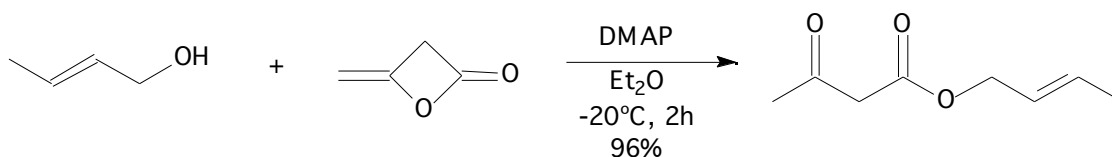


Esquema 112. Síntesi de 4-epi-acetomicina per transposició de Claisen-Ireland.

La mateixa reacció s'ha dut a terme amb NaH com a base i s'han obtingut els mateixos resultats, mentre que si la reacció es fa només amb un equivalent de base, tant LDA com un hidrur metàl·lic, es recupera el producte de partida inalterat.

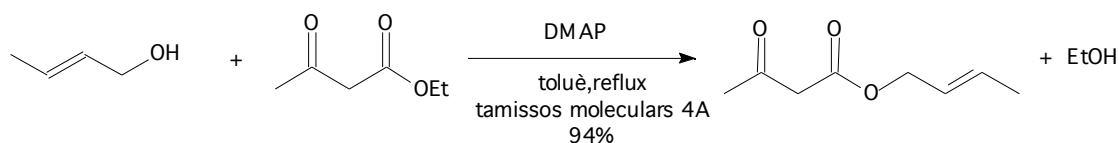
S'ha observat que la transposició d'esters provinents d'alcohols primaris transcorre més lentament que si provenen d'alcohols secundaris o terciaris. S'ha descrit la descarboxilació (77°C, 1h) dels α -cetoàcids formats en aquesta transposició (1984JOC722).

Els α -cetoesters necessaris per a dur a terme la transposició poden ser preparats de diverses formes. Un primer mètode és la reacció d'un alcohol amb dicetena catalitzada per dimetilaminopiridina (DMAP) (1984JOC722) (Esquema 113).



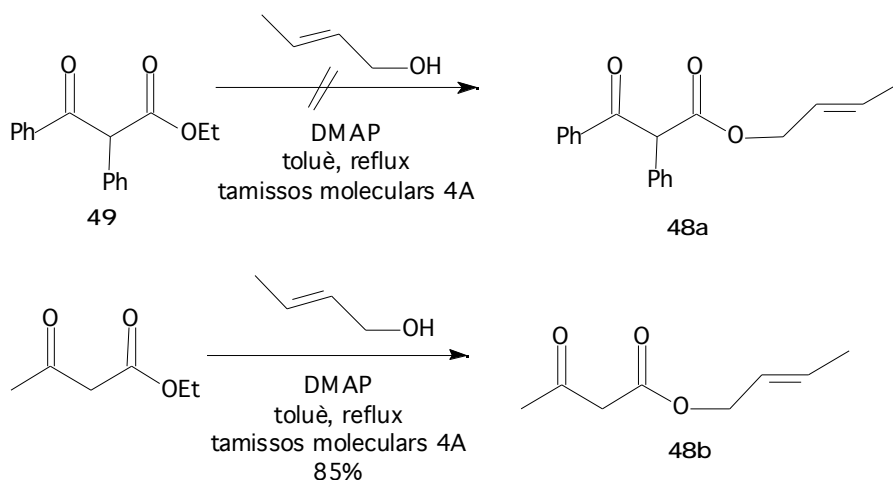
Esquema 113. Preparació de α -cetoesters al·lílics a partir de dicetena.

Un altre mètode consisteix en una transesterificació catalitzada per DMAP i en presència de tamissos moleculars que atrapen l'alcohol format i fan avançar la reacció (1988JOC449) (Esquema 114)



Esquema 114. Preparació de α -cetoesters al·lílics per transesterificació.

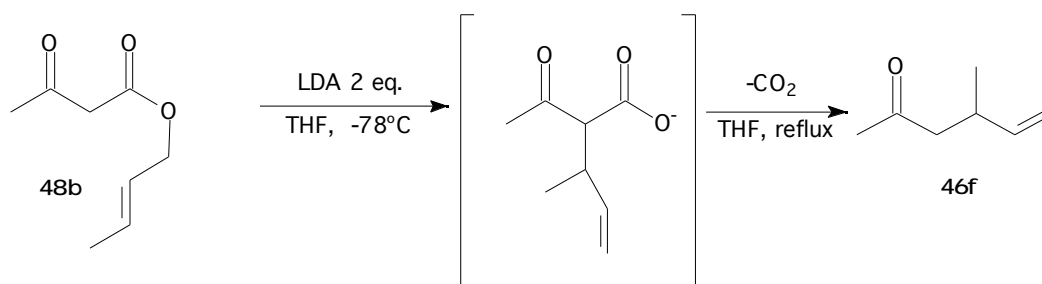
L'obtenció del 2,3-difenil-3-oxopropanoat de 2-buten-1-il **48a** es va assajar per una reacció de transesterificació amb alcohol crotilic a partir de l'ester etílic **49** en les condicions descrites a la literatura i abans comentades (1988JOC449, Esquema 114). Aquesta transesterificació no va tenir èxit i al cap de 4 dies a reflux de toluè el producte desitjat només s'havia format a nivell de traces. En canvi l'acetoacetat de crotil **48b** es va obtenir en un 85% de rendiment per una transformació anàloga a partir de l'acetoacetat d'etil (Esquema 115).

**Esquema 115.** Preparació del esters **48a-b**.

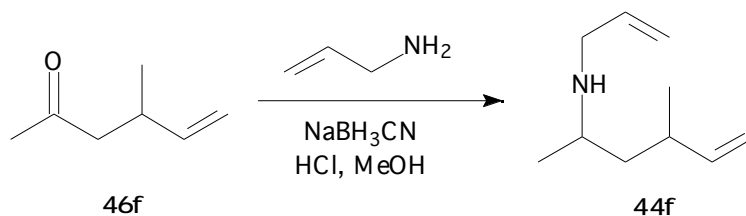
S'ha descrit (1988JOC449) que els α -cetoesters no enolitzables no reaccionen en aquestes condicions i que el 2-metil-3-oxobutanoat d'etil necessita temps de reacció molt més llargs que el 3-oxobutanoat d'etil, probablement per efectes estèrics.

Davant d'aquests resultats vàrem desistir de preparar l'ester **48a** i vàrem continuar la ruta sintètica proposada a partir de l'ester **48b**.

Es va sotmetre l'ester **48b** a una transposició de Carroll modificada per tractament amb 2 equivalents d'LDA en THF a baixa temperatura. En l'augmentar la temperatura de la reacció l'intermedi allibera CO_2 per donar el producte final (Esquema 116).

**Esquema 116.** Transposició de Carroll modificada o de Claisen-Ireland.

La cetona **46f** obtinguda era molt impura. Vàrem decidir provar la següent reacció d'aminació reductiva amb al·lilamina en condicions habituals sense més purificació i intentar purificar l'amina **44f** (Esquema 117).

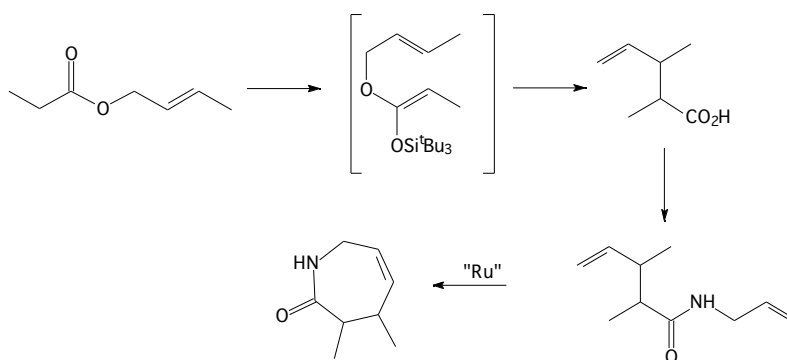


Esquema 117. Preparació de l'amina **44f** per aminació reductiva.

Es va poder identificar l'amina **44f** en el cru de reacció però no es va poder aïllar, ni per extraccions en medi àcid, ni per cromatografia en columna.

En aquest punt, es va acabar la meua estada a la Universitat de Glasgow, i el projecte va ser continuat per una altra persona. Es va intentar repetir la transposició de Claisen-Ireland del 3-oxobutanoat de crotil seguida de descarboxilació, amb diferents condicions de reacció, però el millor rendiment obtingut de la cetona **46f** va ser del 12%. No es va trobar cap explicació raonable de perquè la reacció no funcionava.

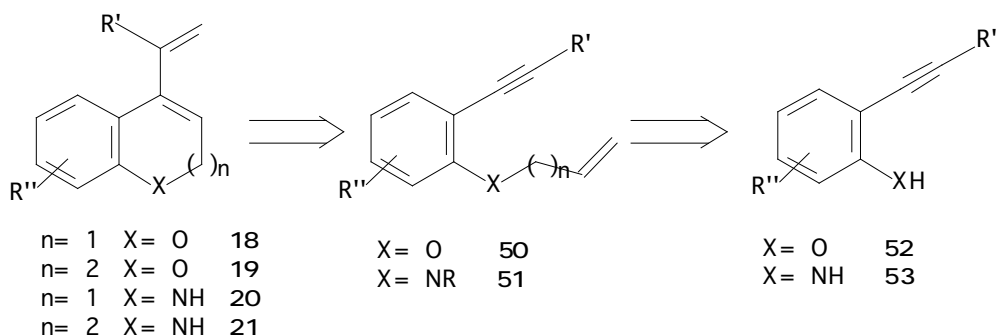
Degut al fet que no es van poder obtenir amines trisubstituïdes, **44**, amb l'estereoquímica controlada es va decidir canviar el tipus de substrat i assajar la preparació de 3,4-dimetil-1,3,4,7-tetrahidroazepin-2-ones a partir de propanoat de crotil segons s'indica a la ruta sintètica de l'esquema 118.



Esquema 118. Proposta de síntesi de 3,4-dimetil-1,3,4,7-tetrahidroazepin-2-ones.

4.5.- Intents d'obtenció de 4-vinil-2*H*-cromens **18**, 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]oxepines **19**, 4-vinil-1,2-dihidroquinolines **20**, 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]azepines **21**.

L'obtenció de 4-vinil-2*H*-cromens **18**, 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]oxepines **19**, 4-vinil-1,2-dihidroquinolines **20**, 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]azepines **21**, i els corresponents adductes resultat de la reacció de Diels-Alder amb diferents dienòfils, constitueix l'objectiu e) de la present Tesi Doctoral. La síntesi d'aquests compostos podria plantejar-se retrosintèticament de la següent forma (Esquema 119):

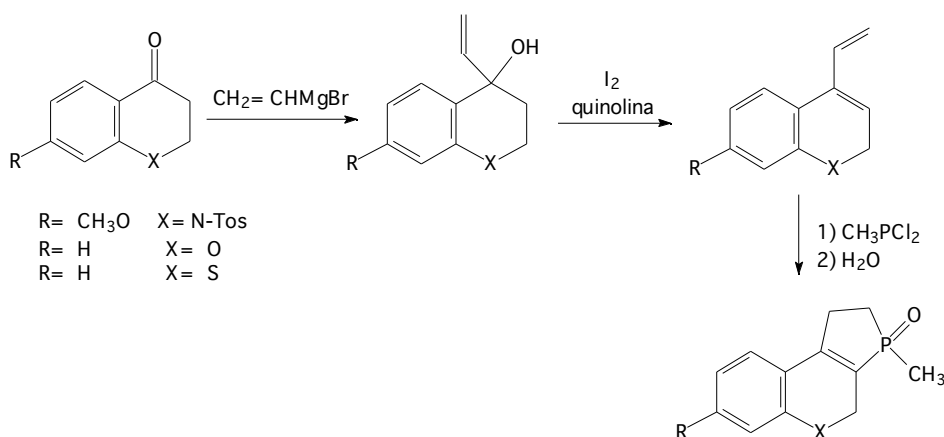


Esquema 119. Retrosíntesi dels productes **18-21**.

Els diens exocíclics **18-21** es podrien obtenir per metàtesi dels enins **50-51**, els quals es prepararien per alquilació dels fenols **52** o de les anilines **53**. Aquests derivats acetilènic **52** i **53** s'obtidrien de diferent forma segons l'heteroàtom sigui oxigen o nitrogen.

Els diens **18-21** es podrien fer reaccionar amb diversos dienòfils per a formar els cicloadductes corresponents.

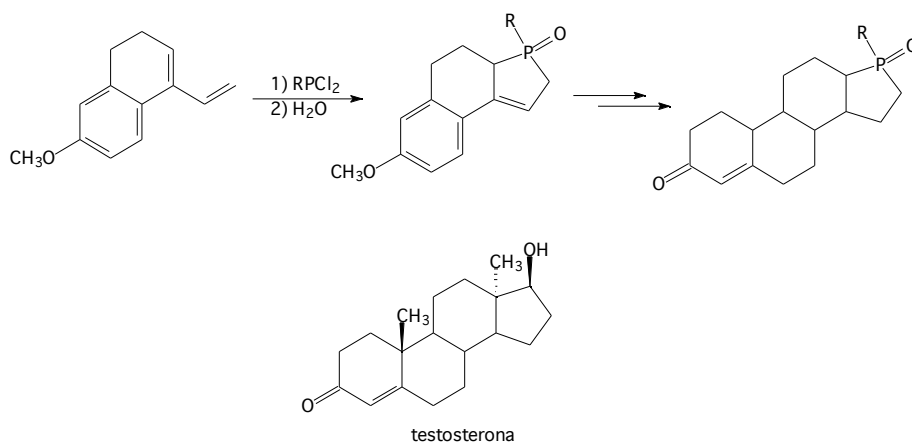
A la bibliografia trobem descrita la preparació de cromens per diferents mètodes. Un d'ells porta a la formació de compostos anàlegs a l'1-vinil-3,4-dihidronaftalens (1982JHC1041). S'han preparat els anàlegs amb nitrogen, oxigen i sofre com a heteroàtom. Un cop formats els productes es fan reaccionar mitjançant una cicloadició de McCormack amb MePCl₂ (Esquema 120).



Esquema 120. Preparació d'anàlegs d'1-vinil-3,4-dihidronaftalè i reacció amb MePCl_2 .

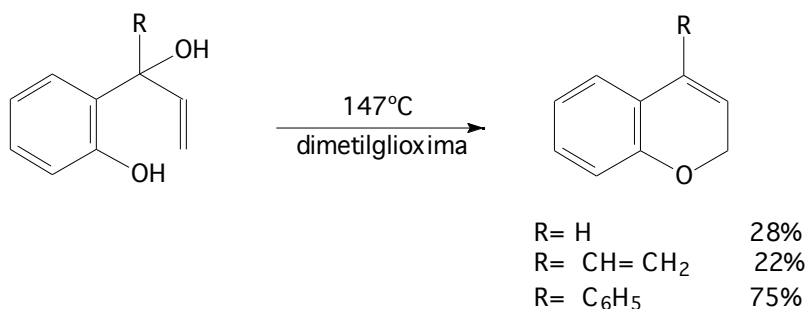
Quan l'heteroàtom és nitrogen (productes tipus **20**) el diè és un sòlid recristalitzable, el compost amb sofre s'aïlla en forma d'oli. El diè amb oxigen (productes tipus **18**) és el més difícil d'obtenir. Té una gran tendència a dimeritzar al concentrar la mescla de reacció, fins i tot la cicloaddició dona rendiments baixos sense valor sintètic.

La cicloaddició de McCormack en l'1-vinil-3,4-dihidronaftalè, porta a la formació de compostos tríciclics que després de diverses etapes sintètiques permeten l'obtenció de 17-fosfaesteroids, amb una estructura similar a hormones no aromàtiques, com la testosterona (1979JOC1048) (Esquema 121).

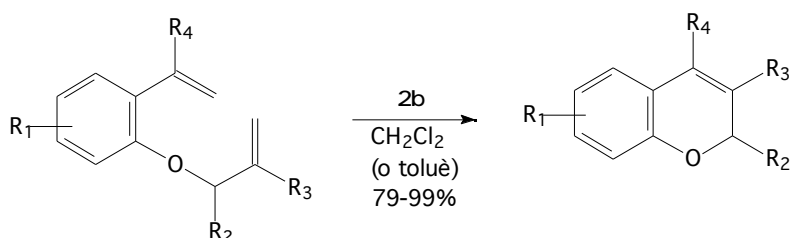


Esquema 121. Preparació de 17-fosfaesteroids.

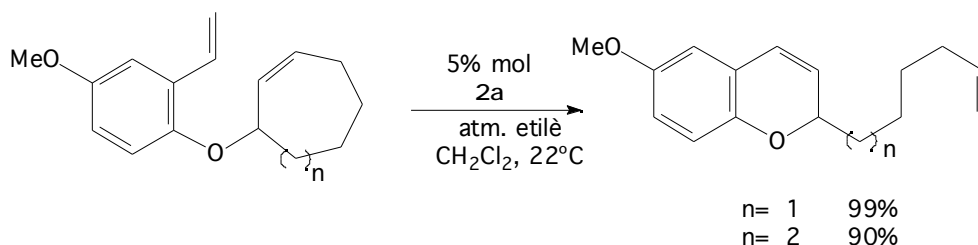
Un altre mètode de preparar 2H-cromens 4-substituïts és per deshidratació d'1-(o-hidroxiaril)-2-propen-1-ols, a alta temperatura (1972HCA1675). El rendiment de la reacció és baix i el producte obtingut és inestable quan el grup R és vinil, mentre que el rendiment millora si és fenil (Esquema 122).

**Esquema 122.** Exemples de preparació de cromens.

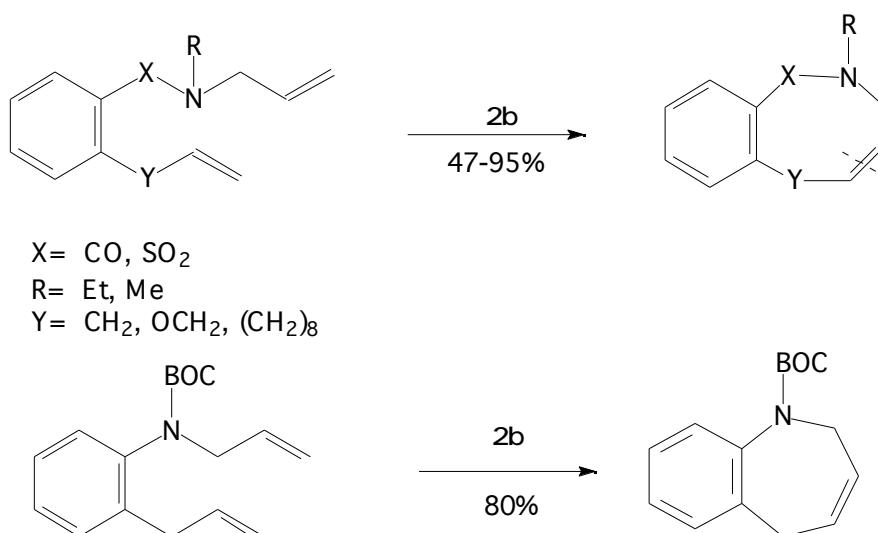
Grubbs i col. (1998JOC864) han usat les reaccions de metàtesi de diens per a formar 2*H*-cromens (Esquema 123).

**Esquema 123.** Preparació de 2*H*-cromens per RCM (1998JOC864).

Hoveyda i col. han aplicat una seqüència de ROM/RCM per a la preparació de 2*H*-cromens (1998JA2343) (Esquema 124).

**Esquema 124.** Síntesi de 2*H*-cromens per ROM/RCM de diens (1998JA2343).

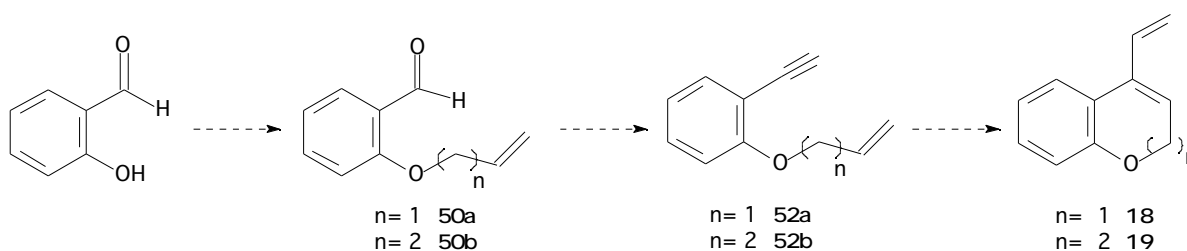
Snieckus i Lane (2000SL1294) utilitzen la metàtesi de diens per a la síntesi de benzazepines, benzazocines, benzotiazepines i altres heterocicles de 7, 8, 9 i 15 membres amb els grups funcionals amida i sulfonamida (Esquema 125). En el mateix article es descriu la utilització de la metàtesi d'enins seguida de cicloaddició de Diels-Alder per a la formació de sulfonamides tetracíclics (vegeu Esquema 39).



Esquema 124. Preparació d'heterocicles bicíclics per RCM de diens (200SL1294).

4.5.1.- Intents de preparació de 4-vinil-2*H*-cromens **18**, i 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]oxepines **19**.

Ens vàrem plantejar la síntesi dels diens **18-19**, segons s'indica a l'esquema 126.



Esquema 126. Seqüència sintètica per als diens **18-19**.

L'alquilació del salicilaldehid i la posterior transformació del grup aldehid conduiria als enins **52**, que per una reacció de metàtesi intramolecular donarien els diens exocíclics **18-19**. Aquests diens es podrien fer reaccionar amb diferents dienòfils per formar els corresponents adductes de Diels-Alder.