



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
Escola de Doctorat i Formació Continuada  
Departament de Química

## **Formació de sistemes heterocíclics**

**Part I: Per obertura i posterior  $S_NAr$  intramolecular de 2-(2'-  
fluoroaril)-2-(1-azolilmetil)oxirans**

**Part II: Per metàtesi de diens i enins**

Antoni Santamaria i Gàmez  
Març 2002



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
Escola de Doctorat i formació Continuada  
Departament de Química

## **Formació de sistemes heterocíclics**

Part I: Per obertura i posterior  $S_NAr$  intramolecular de 2-(2'-  
fluoroaril)-2-(1-azolilmetil)oxirans

Part II: Per metàtesi de diens i enins

Memòria presentada a l'Escola de  
Doctorat de la Universitat Autònoma de  
Barcelona per optar al grau de Doctor  
en Química, per:

Antoni Santamaria i Gàmez

Revisat per la Directora,

Dra. Roser Pleixats i Rovira  
Titular de Química Orgànica  
Bellaterra, Març de 2002

## **I. Pròleg.**



## Agraïments

Aquesta memòria resumeix els resultats obtinguts durant més de quatre anys de treballs al laboratori, però no reflecteix les experiències viscudes i els bons moments que hem passat amb els companys dins i fora del laboratori i que també han influït en el resultat final de la Tesi. Amb aquestes línies voldria donar les gràcies a tots aquells que m'han ajudat a poder realitzar tota aquesta feina.

Els treballs que han permès l'elaboració d'aquesta Tesi Doctoral han estat realitzats als laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció de la Dra. Roser Pleixats, a qui he d'agrair la seva confiança i dedicació per tirar endavant aquesta tesi, i del Prof. Marcial Moreno-Mañas, a qui he d'agrair els bons consells químics.

Vull expressar el meu agraïment a la Dra. Adelina Vallribera i al Prof. Jordi Marquet, així com a la resta de professors de la Unitat. També voldria donar les gràcies a la Dra. Susan Armstrong de la Universitat de Glasgow i agrair-li que m'acceptés en el seu grup de recerca on vaig tenir l'oportunitat d'aprendre altres maneres treballar .

Aquest Tesi s'ha realitzat gràcies a una beca pre-doctoral concedida pel Ministerio de Educación y Cultura.

Cal agrair també al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UAB, al Dr. Teo Parella i a la Rosa Segura, la realització dels espectres, al Servei d'Anàlisi Química de la UAB, al Josep Maria Paulís, Alba Eustaquio, i José Manuel Rodríguez, la realització dels espectres de masses i anàlisis elementals, l'ajuda amb les mostres difícils i les explicacions donades. Vull donar les gràcies també a la Isabel Filella per la paciència per fer les recerques bibliogràfiques, i a la Luna i la Mercè per fer-nos més fàcil la feina.

I ara voldria donar les gràcies a tota aquella gent amb qui he compartit quatre dels millors anys de la meua vida. He d'agrair a la Sílvia Villy les seves ganes de fer coses per trencar la rutina, la seva ajuda sempre que ho he necessitat i les converses (sobre temes importants o els programes de la tele); al Jaume, "el gran mestre" la facilitat per ensenyar (química i altres coses); al Jordi C. el ser un molt bon company dins i fora del laboratori amb qui sempre es pot comptar; a l'Imma la seva simpatia i el seu caràcter treballador; al Massot els bons consells i l'ajut per trobar feina; a la Belén les interessants xerrades sobre muntanyes i la seva bona disposició a donar un cop de mà; a l'Isma el saber posar el toc d'humor al laboratori i a les sortides; a la Raquel el fet de ser una de les millors persones que conec i a la Rosi l'ajuda en els meus primers temps al laboratori i desitjar-li molta sort en les "opos" (t'ho mereixes!).

A l'Elisenda li vull agrair les moltes bones estones que hem passat junts, l'alegria i simpatia que encomana a tots els que estem al seu voltant i que tantes vegades m'ha alegrat el dia.

També voldria donar les gràcies a les noves generacions, al Xavi E. (el meu deixeble en metàtesi, per l'ajuda en algunes reaccions i espectres), al Pep (un gran treballador, sovint navegant per altres galàxies), al Xavi Asensio (sempre disposat a ajudar als altres). Voldria desitjar molta sort als que acaben de començar : Mar, Francesc, Úrsula, Nacho, Sandra.

No vull oblidar la resta de gent de la planta (els que hi ha ara i els que hi ha hagut), i els meus rivals (Robert, Joan, Cristóbal...) en bàsquet, esquaix i altres esports que hem practicat per desconnectar de la feina.

Compaginar les últimes reaccions i l'escriptura de la Tesi amb una feina no és fàcil, necessites treure temps de tot arreu i acabes molt cansat. Vull agrair als companys de Farmhispania el suport i el de fet parar-se a donar-me conversa quan estic aïllat davant el meu ordinador, i sobretot al Pau per totes les facilitats que m'ha donat per poder acabar la Tesi en un període raonable de temps.

No em puc pas deixar aquells amb qui hem crescut junts, hem compartit grans estones d'excursió o al voltant d'una taula menjant tapes: la Bego, en Campa, en Bertus, en Xevi B., la Marta, el Josep i molt especialment les "Xinxetes" a qui, en els últims 10 anys, he vist fer-se grans i amb qui he compartit molts bons moments.

I finalment a la meva família, al Jordi i als meus pares agrair-los el seu recolzament quan més ho he necessitat i tot el que m'han ensenyat i m'han donat.

## Abreviatures

( a IR)	Freqüència (en $\text{cm}^{-1}$ )
(a RMN)	Desplaçament químic (en ppm)
$^{13}\text{C}$ -RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni 13
$^1\text{H}$ -RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
acac	Acetilacetona
AcOEt	Acetat d'etil
ADMET	<i>Acyclic diene metathesis</i>
AE	Anàlisi elemental
Anh.	Anhidre
aq.	Solució aquosa
ARCM	<i>Asymmetric ring-closing metathesis</i>
AROM	<i>Asymmetric ring-opening metathesis</i>
atm	Atmosfera
Bn	Benzil
BOC	<i>Tert</i> -Butoxicarbonil
Bu	Butil
ca	Circa (aproximadament)
cat.	Catalitzador
CG	Cromatografia de gasos
CM	<i>Cross-metathesis</i>
col.	Col·laboradors
Cy	Ciclohexil
d	Dies
d (a RMN)	Doblet
D-A	Diels-Alder
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è
dd (a RMN)	Doble doblet
ddd (a RMN)	Doble doble doblet
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianoquinona
desc.	Descomposa
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
dt (a RMN)	Doble triplet
dvent	Dissolvent
ed	Excés diastereomèric
ee	Excés enantiomèric
EM	Espectre de masses
Et	Etil
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonil
h	Hores
<sup>i</sup> Pr	Isopropil
IR	Espectroscòpia d'infraroig
J (a RMN)	Constant d'acoblament (en Hz)
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amidur de potassi

LDA	Diisopropilamidur de liti
lit.	Literatura
m (a RMN)	Multiplet
Me	Metil
NHC	Carbens N-heterocíclics
P.eb.	Punt d'ebullició
PF	Punt de fusió (en °C)
Ph	Fenil
q (a RMN)	Quadruplet
RCM	<i>Ring-closing metathesis</i>
Rdt	Rendiment
ROM	<i>Ring-opening metathesis</i>
ROMP	<i>Ring-opening metathesis polymerization</i>
s (a RMN)	Singlet
T	Temps
t (a RMN)	Triplet
t.	Temperatura
t.a.	Temperatura ambient
td (a RMN)	Triple doblet



# **Formació de sistemes heterocíclics**

**Part I: Per obertura i posterior S<sub>N</sub>Ar intramolecular de 2-(2'-  
fluoroaril)-2-(1-azolilmetil)oxirans**



1.- Introducció.....	1
1.1.- Precedents en el nostre grup de treball.....	3
1.2.- Isomerització d'epòxids a alcohols al·lílics.....	4
1.3.- Aproximacions sintètiques a benzo[b]furans.....	6
1.3.1.- Formació de l'enllaç O-C2.....	7
1.3.2.- Formació de l'enllaç entre l'anell aromàtic i el C3.....	8
1.3.3.- Formació de l'enllaç C2-C3.....	9
1.3.4.- Formació de l'enllaç O-anell aromàtic.....	11
1.3.5.- Formació de l'anell benzènic.....	12
2.- Objectius.....	13
3.- Resultats.....	17
3.1.- Preparació de 3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furans i 3-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)benzo[b]furans substituïts.....	19
3.1.1.- Ruta sintètica general.....	19
3.1.2.- Preparació d'1-aril-2-azoliletanones (o 1-propanones), <b>1</b> .....	20
3.1.3.- Preparació de 2-aril-2-azolilmetiloxirans i 2-aril-2-(1-azoliletil)oxirans, <b>2</b> .....	24
3.1.4.- Preparació de benzo[b]furans substituïts a la posició C3, <b>3</b> .....	26
3.2.- Intents de preparació de 3-metil(o etil)benzo[b]furans substituïts, <b>7</b> .....	28
3.2.1.- Ruta sintètica general.....	28
3.2.2.- Obtenció de 2-aril-2-metiloxirans i 2-aril-2-etiloxirans, <b>5</b> .....	29
3.2.3.- Intents d'obtenció de 3-metil(o etil)benzo[b] furans substituïts, <b>7</b> .....	31
3.3.- Comentaris finals.....	34
4.- Conclusions.....	37
5.- Part experimental.....	41
5.1.- Consideracions generals.....	43
5.2.- Preparació d'1-aril-2-azoliletanones (o 1-propanones), <b>1</b> .....	45
5.2.1.- Preparació d'1-(2',4'-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanona, <b>1a</b> .....	45
5.2.2.- Preparació de 2-bromo-2-(2',4'-diclorofenil) etanona....	45
5.2.3.- Preparació d'1-(2',4'-diclorofenil)-2-(4-nitro-1 <i>H</i> -1-imidazolil)etanona, <b>1b</b> .....	46
5.2.4.- Preparació d' 1-(2',4'-difluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)etanona, <b>1d</b> .....	47
5.2.5.- Preparació d' 1-(2'-fluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)-1-propanona, <b>1e</b> .....	47
5.2.6.- Preparació d' 1-(2'-fluoro-4'-metoxifenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)etanona, <b>1f</b> .....	48
5.2.7.- Preparació d' 1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)etanona, <b>1g</b> .....	49
5.2.8.- Preparació d' 1-(2',4'-difluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-propanona, <b>1h</b> .....	50
5.2.9.- Preparació de 2-bromo-1-(2'-fluorofenil)-1-propanona	51
5.2.10.- Preparació d'1-(2'-fluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-propanona, <b>1i</b> .....	51
5.2.11.- Preparació de 2-bromo-1-(2'-fluoro-5'-trifluorometil fenil)-1-propanona.....	52
5.2.12.- Preparació d'1-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1 <i>H</i> -	

1,2,4-triazol-1-il)-1-propanona, <b>1j</b> .....	53
5.2.13.- Preparació d'1-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanona, <b>4a</b> .....	54
5.2.14.- Preparació de 2-(acetoxi)-1-(2',4'-difluorofenil)etanona.....	55
5.3.- Preparació de 2-aril-2-azolilmetiloxirans i 2-aril-2-(1-azoliletil)oxirans, <b>2</b> .....	56
5.3.1.- Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)oxirà, <b>2a</b> .....	56
5.3.2.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)oxirà, <b>2c</b> .....	57
5.3.3.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)oxirà, <b>2d</b> .....	57
5.3.4.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-[1-(1- <i>H</i> -imidazolil)etil]oxirà, <b>2e</b> .....	58
5.3.5.- Preparació de 2-(2'-fluoro-4'-metoxifenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)oxirà, <b>2f</b> .....	58
5.3.6.- Preparació de 2-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)oxirà, <b>2g</b> .....	59
5.3.7.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]oxirà, <b>2h</b> .....	60
5.3.8.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]oxirà, <b>2i</b> .....	61
5.3.9.- Preparació de 2-(2'-fluoro-5'-trifluorometilfenil)-2-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]oxirà, <b>2j</b> .....	61
5.4.- Preparació de benzo[b]furans substituïts a la posició C3, <b>3</b> .....	62
5.4.1.- Preparació de 6-cloro-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furan, <b>3a</b> .....	62
5.4.2.- Preparació de 6-fluoro-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[b]furan, <b>3c</b> .....	63
5.4.3.- Preparació de 6-fluoro-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)benzo[b]furan, <b>3d</b> .....	64
5.4.4.- Preparació de 3-[1-(1 <i>H</i> -1-imidazolil)etil]benzo[b]furan, <b>3e</b> .....	65
5.4.5.- Preparació de 6-metoxi-3-(1 <i>H</i> -1-imidazolilmetil)benzo[b]furan, <b>3f</b> .....	65
5.4.6.- Preparació de 6-fluoro-3-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[b]furan, <b>3h</b> .....	66
5.4.7.- Preparació de 3-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[b]furan, <b>3i</b> .....	67
5.4.8.- Preparació de 5-trifluorometil-3-[1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]benzo[b]furan, <b>3j</b> .....	67
5.5.- Preparació de 2-aril-2-metil(o etil)oxirans, <b>5</b> .....	68
5.5.1.- Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)propè, <b>6k</b> .....	68
5.5.2.- Preparació de 2-(2',4'-diclorofenil)-2-metiloxirà, <b>5k</b> .....	69
5.5.3.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)propè, <b>6l</b> .....	70
5.5.4.- Preparació de 2-(2',4'-difluorofenil)-2-metiloxirà, <b>5l</b> .....	70
5.5.5.- Preparació de 2-(2'-fluorofenil)-2-etiloxirà, <b>5m</b> .....	71
5.6.- Intents d'obtenció de 3-metil(o etil)benzo[b]furans, <b>7</b> .....	72
5.6.1.- Intents d'obtenció del 6-cloro-3-metilbenzo[b]furan, <b>7k</b>	72
5.6.2.- Intents d'obtenció del 6-fluoro-3-metilbenzo[b]furan, <b>7l</b>	73
5.6.3.- Intent d'obtenció del 3-etilbenzo[b]furan, <b>7m</b> .....	73
6.- Bibliografia.....	75

7.- Índice de fórmulas.....	81
-----------------------------	----

## **1.- Introducció.**

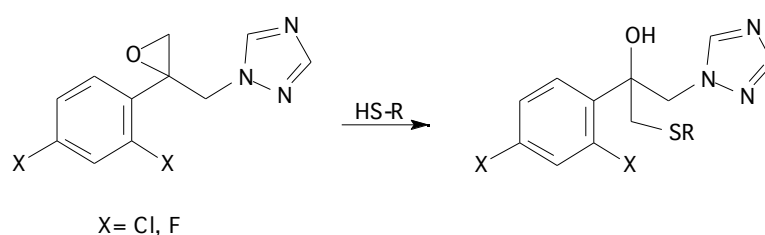


## 1.- Introducció.

### 1.1.- Precedents en el nostre grup de treball.

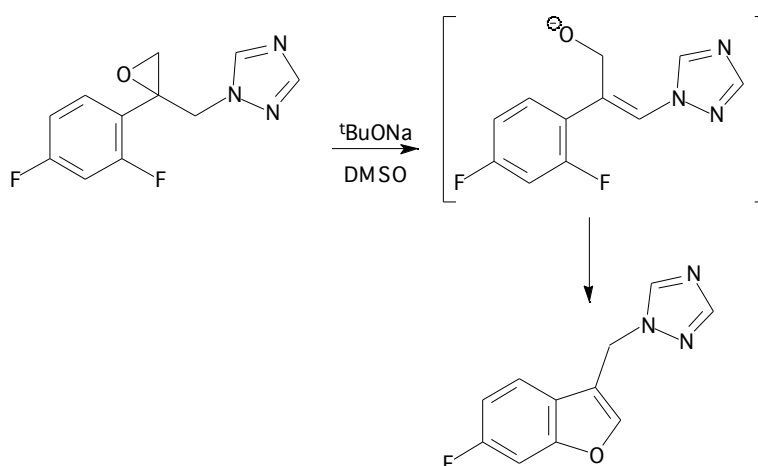
En un projecte de recerca de caire industrial dirigit pel Prof. Marcial Moreno-Mañas i orientat a la preparació de productes antifúngics (1996MI1) es van trobar uns resultats que no van ser explorats més a fons.

En aquest projecte es buscava l'obertura dels epòxids representats a l'esquema 1, mitjançant l'atac nucleofílic per part d'un tiol sobre el carboni metilènic oxirànic (1992JHC1557). Es va comprovar que els alcohols terciaris obtinguts, quan s'empraven tiols isoxazòlics, presentaven activitat antifúngica.



**Esquema 1.** Obertura d'epòxids amb tiols.

Amb nucleòfils oxigenats, el curs de la reacció era un altre. El *tert*-butòxid sòdic, en lloc d'actuar com a nucleòfil reaccionava com a base, atacant el grup metilè exocíclic i donant l'obertura de l'anell d'oxirà. No obstant, no s'obtenia l'alcohol al·lílic que hom esperaria sinó que l'alcòxid intermediari ciclava espontàniament per donar el corresponent benzo[b]furan, per desplaçament de l'anió fluorur (Esquema 2).

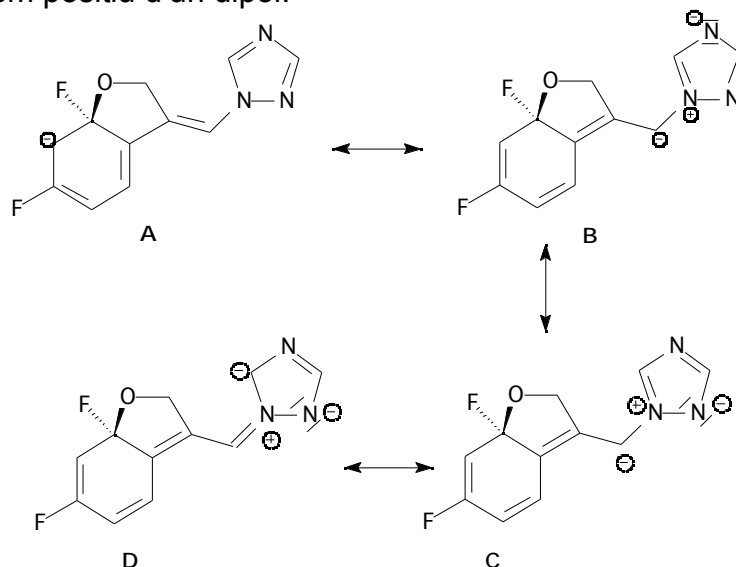


**Esquema 2.** Formació d'un anell de benzo[b]furan per obertura d'un epòxid i posterior  $S_NAr$ .

L'àtom de fluor que actua com a grup sortint, sembla estar activat per la presència del segon àtom de fluor en una reacció del tipus  $S_NAr$ , que transcorre a través de l'intermedi representat a la figura 1. Si la càrrega



negativa arriba al carboni respecte a l'anell azòlic com en les formes ressonants **B** i **C**, estem en presència del que s'anomena carbaníon estabilitzat per dipol (1978CR275, 1984CR471, 1985S302, 1986JOC3897, 1987JOC2314, 1989T637, 1990JHC673), és a dir, un carbaníon respecte un heteroàtom que pot ser l'extrem positiu d'un dipol.



**Figura 1.**

En aquest cas, el carbaníon està estabilitzat per un anell de triazole, el qual pot presentar formes ressonants amb separació de càrregues. La càrrega positiva en l'àtom de nitrogen proper al carbaníon és la responsable de l'efecte estabilitzant (efectes inductius i deslocalització per ressonància). Aquesta estabilització permet la generació de carbanions en posicions que, en principi, són considerades no àcídiques.

## 1.2.- Isomerització d'epòxids a alcohols al·lílics.

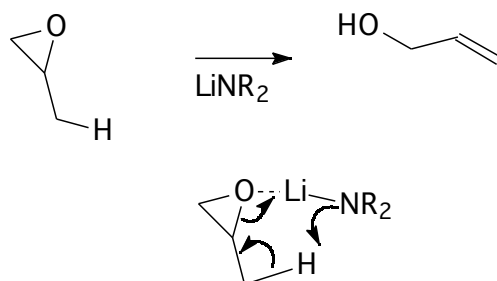
Els epòxids han estat utilitzats àmpliament com a intermedis sintètics, degut al fet que són fàcils de preparar a partir d'una gran varietat de compostos de partida, sovint amb control estereoquímic, i a la seva elevada reactivitat química, atribuïble a la tensió de l'anell ( 27 kcal/mol) i a la polaritat dels enllaços C-O (1996CHEC97). Això fa que reaccionin amb un gran nombre de reactius: nucleòfils, àcids, bases, agents reductors i oxidants (1984S629).

La conversió d'epòxids en compostos isomèrics està àmpliament descrita a la bibliografia utilitzant tant reactius àcids com bàsics (1980TL2329, 1983MI1, 1983T2323, 1984S629, 1989MI1).

Quan un epòxid té hidrògens i es tracta amb una base forta no-nucleòfila com dialquilamidurs de liti ( $\text{LiNR}_2$ ), o alcòxids no-nucleòfils com el *tert*-butòxid potàssic, forma l'alcohol al·lílic, tot i que també pot donar lloc a diversos compostos com cetones i productes de substitució (amino alcohols).

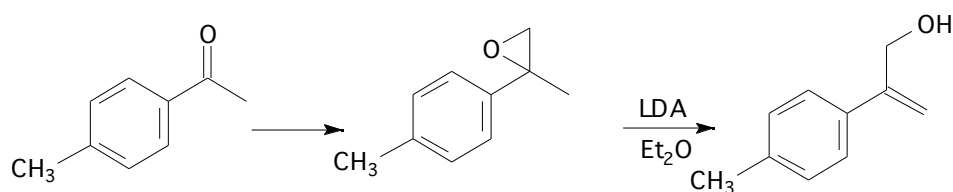
El mecanisme (1983MI1) de la isomerització d'epòxids a alcohols al·lílics, ha estat deduït a través d'estudis de marcatge isotòpic amb deuteri, mentre que els estudis cinètics són més complicats a causa de la natura dels reactius organo-litiats. Aquests existeixen com a agregats, que depenen del tipus de dissolvent i altres condicions de reacció. A més a més, el caràcter d'aquests reactius canvia a mesura que la reacció avança i es formen alcòxids de liti, que poden participar en processos d'agregació.

En la utilització d'amidurs de liti en solvents no polars, sembla predominar el mecanisme via  $\beta$ -eliminació, on la coordinació d'un parell electrònic no compartit de l'oxigen amb el liti forma un complex, la descomposició del qual, de manera concertada, dona una ruta raonable cap a l'alcohol al·lílic (Esquema 3).



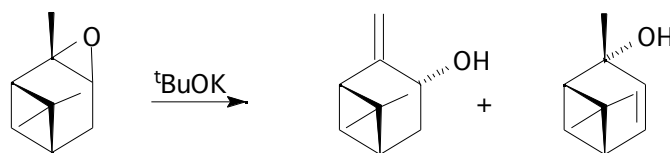
**Esquema 3.** Obertura d'epòxids amb dialquilamidurs de liti.

Per evitar l'addició nucleòfila de la base a l'epòxid, s'utilitzen bases voluminoses com el diisopropil amidur de liti (LDA) (1977IJC(B)1076, 1989MI1) (Esquema 4).



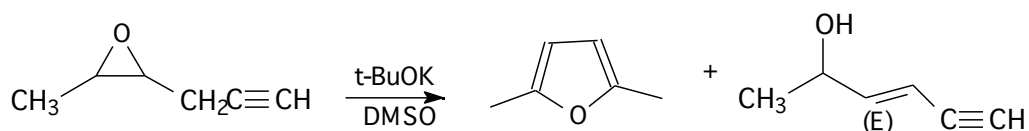
**Esquema 4.** Formació d'alcohols al·lílics per obertura d'oxirans amb LDA.

S'han descrit isomeritzacions utilitzant *tert*-butòxid potàssic en solvents polars apròtics com la piridina o el dimetilsulfòxid, a altes temperatures, tot i que és difícil que es completin ja que l'alcohol format sembla inhibir la isomerització (Esquema 5).



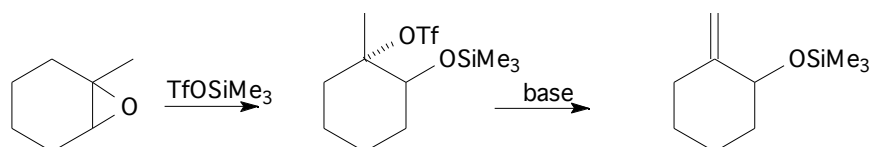
**Esquema 5.** Exemple de formació d'alcohols al·lílics per reacció d'un oxirà amb *tert*-butòxid potàssic.

A la bibliografia també es troben exemples d'isomeritzacions, en els que l'obertura d'un epòxid propargílic en medi bàsic va seguida d'una ciclació intramolecular per donar un anell de furan (Esquema 6) (1976RTC75).



**Esquema 6.** Isomerització d'un epòxid propargílic.

Una altra forma de convertir epòxids en alcohols al·lílics implica la utilització de reactius organosililats, per donar èters al·lil silílics en condicions suaus. El posterior tractament en medi àcid permet el trencament de l'èter silílic per obtenir l'alcohol al·lílic (1980TL2329, 1983T2323) (Esquema 7).



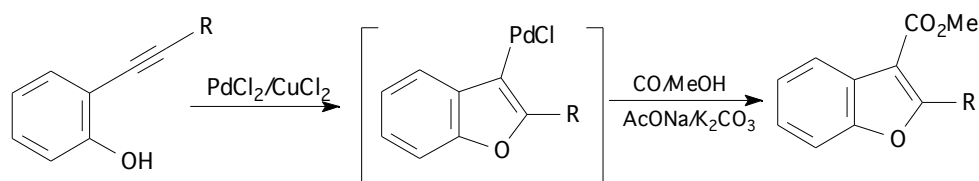
**Esquema 7.** Isomerització d'epòxids amb reactius organosililats.

### 1.3.- Aproximacions sintètiques a benzo[b]furans.

Els tipus de reaccions per a la síntesi de benzo[b]furans són molt variats. Existeixen diverses possibles desconexions a l'hora de dissenyar estratègies de síntesi de benzo[b]furans, basades en la formació dels enllaços de l'anell de furan, a partir de substituents de l'anell benzènic. També podem trobar síntesis en les que a partir d'un anell de furan substituït es crea l'anell benzènic. Els següents mètodes de preparació de benzo[b]furans es troben recollits a la bibliografia (1996CHEC368).

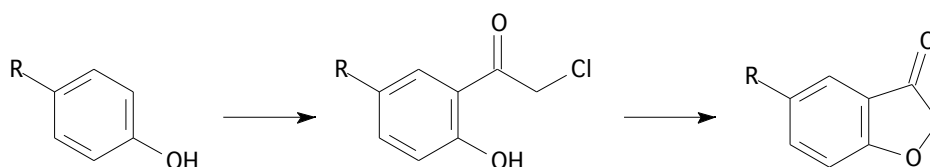
### 1.3.1.- Formació de l'enllaç O-C2.

Es parteix de fenols *orto*-substituïts, on aquest substituent conté els àtoms de carboni 2 i 3 de l'anell furànic. El substituent en *orto* del fenol pot ser un grup insaturat (C-C-R, HC=C(Hal)Ar, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=C=CH-CH<sub>2</sub>COR) o un grup saturat (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, oxiranil) (Esquema 8).



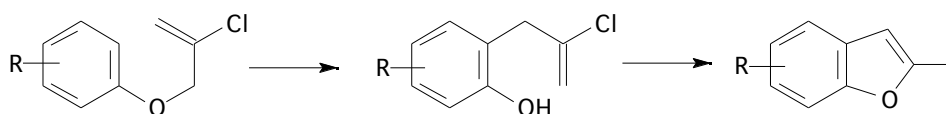
**Esquema 8.** Formació de benzo[b]furans mediada per Pd(II).

La reacció d'Auwers-Pohl condueix a l'obtenció de benzo[b]furan-3-ones (3-hidroxibenzo[b]furans) per una reacció de substitució nucleòfila intramolecular. Aquesta ruta sintètica ha permès la síntesi de diversos productes naturals (Esquema 9).



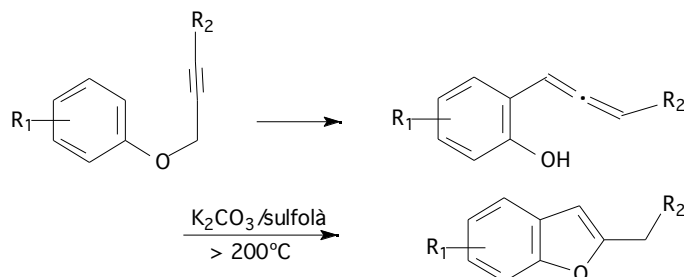
**Esquema 9.** Reacció d'Auwers-Pohl de formació de benzo[b]furanones.

La reacció de 2,3-dicloropropè amb fenols, dona èters al·lil arílics, els quals, per una transposició de Claisen tèrmica seguida d'una ciclació també tèrmica (en 1 o 2 etapes) condueixen a 2-metilbenzo[b]furans (Esquema 10).



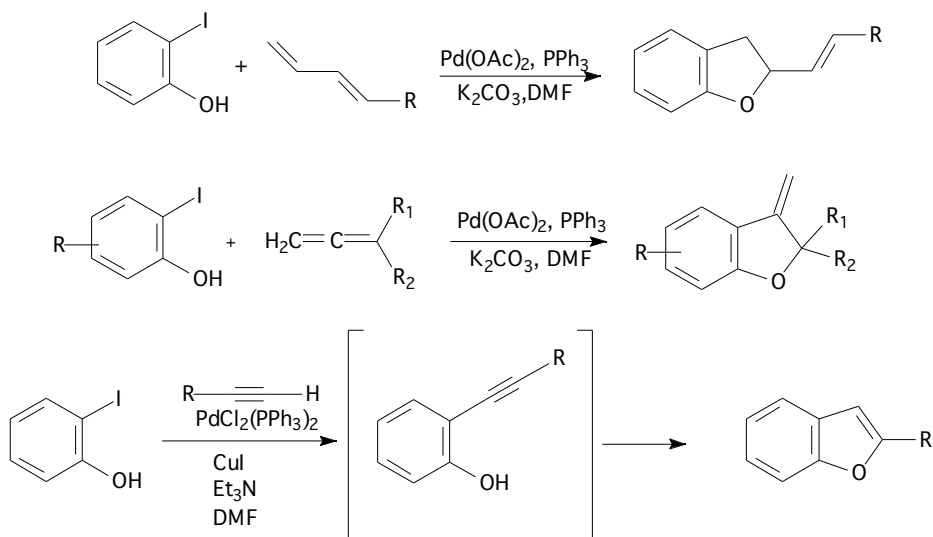
**Esquema 10.** Formació de 2-metilbenzo[b]furans.

Una transposició de Claisen en èters aril propargílics dona com a intermedis al·lènic, els quals ciclen en presència d'una base per donar benzo[b]furans (Esquema 11).



**Esquema 11.** Formació de benzo[b]furans a través d'un intermedi al·lènic.

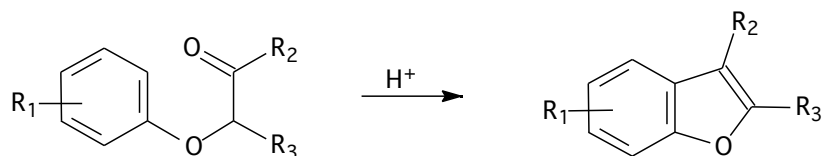
A la bibliografia es troba descrita la síntesi de dihidrobenzo[b]furans, per reacció d' *orto*-iodofenols amb 1,3 i 1,2 diens sota catàlisi per pal·ladi i en presència de base. Quan la reacció es fa amb derivats acetilènics s'obtenen benzo[b]furans (1990JOC3447, 1991JOC2615, 1992CC41) (Esquema 12).



**Esquema 12.** Formació de benzo[b]furans sota catàlisi per Pd.

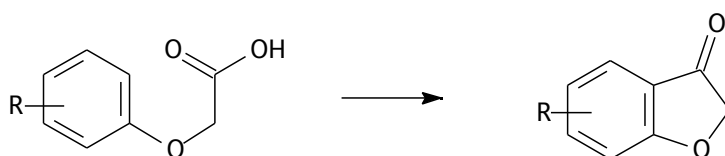
### 1.3.2.- Formació de l'enllaç entre l'anell aromàtic i el C3.

La ciclació catalitzada en medi àcid d'  $\alpha$ -ariloxycarbonils ha estat utilitzada àmpliament en síntesi de benzo[b]furans. Aquests productes de partida es poden obtenir per reacció entre  $\alpha$ -halogeno-  $\alpha$ -cetoesters i fenols (Esquema 13).



**Esquema 13.** Ciclació d'ariloxicarbonils.

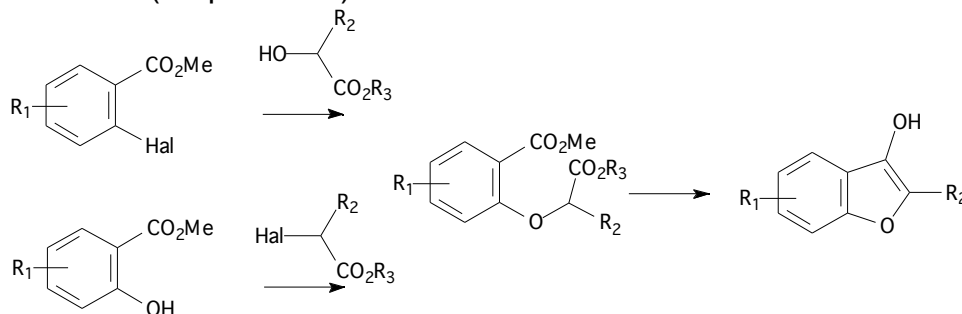
Sota condicions de Friedel-Crafts, els àcids ariloxiacètics ciclem per donar lloc a benzo[b]furan-3-ones (Esquema 14).



**Esquema 14.** Ciclació sota condicions de Friedel-Crafts.

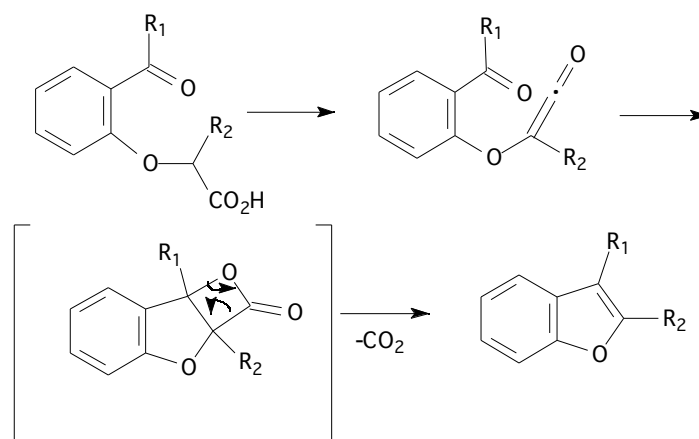
### 1.3.3.- Formació de l'enllaç C2-C3.

La condensació de Dieckman dels diesters obtinguts a partir dels corresponents *orto*-halobenzoats o *orto*-hidroxibenzoats, permet l'obtenció de benzo[b]furan-3-ones (3-hidroxibenzo[b]furans) després d'hidròlisi i descarboxilació (Esquema 15).



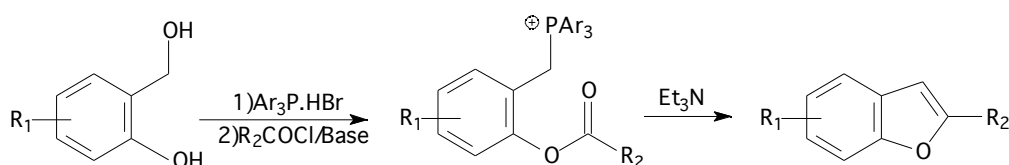
**Esquema 15.** Exemple de condensació de Dieckman.

La formació de l'enllaç C2-C3 també es pot aconseguir per una cicloaddició [2+2] intramolecular, on intervé un intermedi de tipus cetena (Esquema 16).



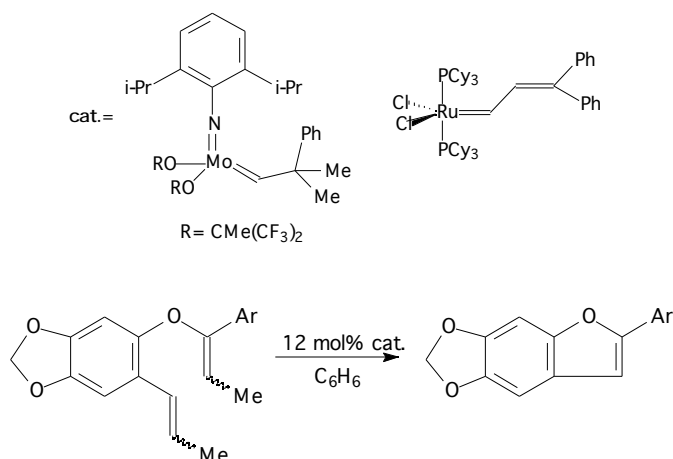
**Esquema 16.** Formació de benzo[b]furans per cicloaddició [2+2] intramolecular.

Un altre mètode per crear l'enllaç C2-C3 és mitjançant una reacció de Wittig intramolecular (Esquema 17).



**Esquema 17.** Exemple de reacció de Wittig.

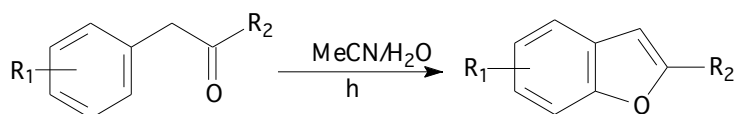
L'enllaç C2-C3 pot formar-se per una reacció de *Ring-Closing Metathesis* (vegeu introducció part II) d'èters d'enol acíclics (1994JOC4029) utilitzant com a catalitzador una espècie carbenoide de molibdè (Esquema 18). En aquest cas el catalitzador basat en ruteni, no catalitzava la reacció de metàtesi intramolecular si no que portava a la dimerització del producte de partida. Aquest és un bon procediment per la formació de benzo[b]furans substituïts a la posició 2. Els èters d'enol emprats com a productes de partida es preparen en 3 etapes per al·lilació del fenol, transposició de Claisen i isomerització de l'olefina.



**Esquema 18.** Formació de benzo[b]furans per metàtesi de diens.

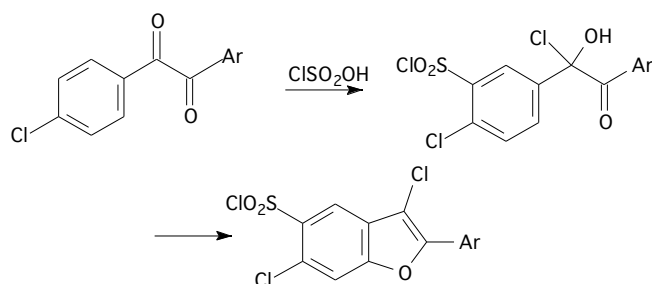
### 1.3.4.- Formació de l'enllaç O-anell aromàtic.

A la bibliografia podem trobar exemples de ciclacions d'alcanones aril-substituïdes induïdes fotoquímicament, però aquest mètode no té importància sintètica (Esquema 19).



**Esquema 19.** Exemple de ciclació per formació de l'enllaç O-anell aromàtic.

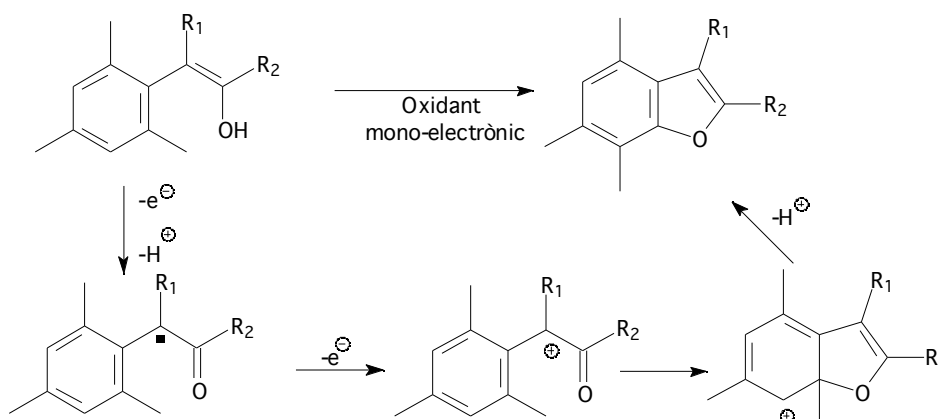
El tractament de diaril -dicetones amb àcid clorosulfònic condueix a 2-arilbenzo[b]furans (Esquema 20).



**Esquema 20.** Formació de benzo[b]furans a partir de diaril- -dicetones.

Es poden obtenir 4,6,7-trimetilbenzo[b]furans mitjançant una oxidació monoelectrònica d'enols substituïts (Esquema 21).



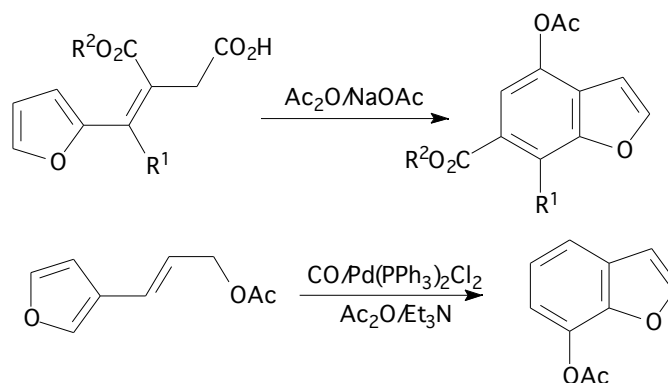


oxidant mono electrònic:  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_6^+$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{Fe}(\text{phen})_3(\text{PF}_6)_3$

**Esquema 21.** Formació de benzo[b]furans mitjançant una reacció d'oxidació.

### 1.3.5.- Formació de l'anell benzènic.

Existeixen altres mètodes de síntesi de benzo[b]furans en què la ciclació, a partir d'anells de furans substituïts convenientment, condueix a la formació de l'anell benzènic. La condensació d'Stobbe de 2-acilfurans amb esters succínics dona lloc a àcids carboxílics que per tractament amb anhídrid acètic i acetat sòdic condueixen a 4-acetoxibenzo[b]furans. Els 7-acetoxiderivats poden ser obtinguts per ciclocarbonilació catalitzada per pal·ladi de 3-acetoxi-1-(3-furil)propens en presència d'anhídrid acètic (Esquema 22).



**Esquema 22.** Preparació de benzo[b]furans per formació de l'anell benzènic.

## **2.- Objectius.**



## 2.- Objectius.

Tenint en compte els precedents esmentats en l'apartat 1.1., ens vàrem proposar de determinar l'abast de la síntesi de benzo[b]furans descrita a l'Esquema 2.

Així, volíem:

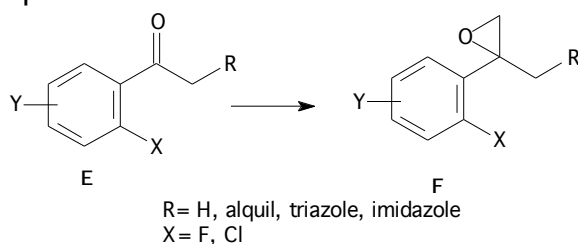
a) Comprovar si és o no necessària la presència d'un anell de tipus azole per tal que la ciclació tingui lloc.

b) Determinar la influència sobre la ciclació d'un segon àtom de fluor en posició *para* respecte l'oxirà i la d'altres substituents electroatracients en l'anell aromàtic.

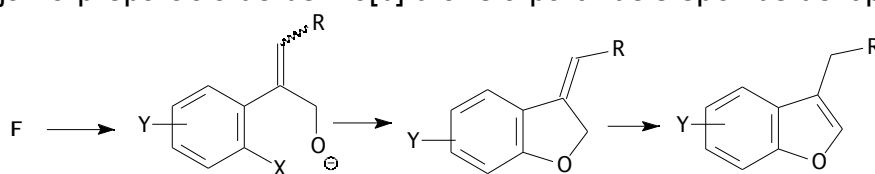
c) Constatar si el clor també pot actuar com a bon grup sortint, en el procés de síntesi de benzo[b]furans.

Per tant, calia:

1. Sintetitzar oxirans del tipus **F**, a partir de cetones comercials o fàcilment assequibles del tipus **E**.



2. Assajar la preparació de benzo[b]furans a partir dels epòxids del tipus **F**.



En aquesta aproximació sintètica es formaria l'enllaç O-anell aromàtic. Tal com hem vist a l'apartat 1.3.4., hi ha pocs precedents d'aquesta aproximació i no existeix un mètode general de síntesi de benzo[b]furans on es formi aquest enllaç.



### **3.- Resultats.**



### 3.- Resultats.

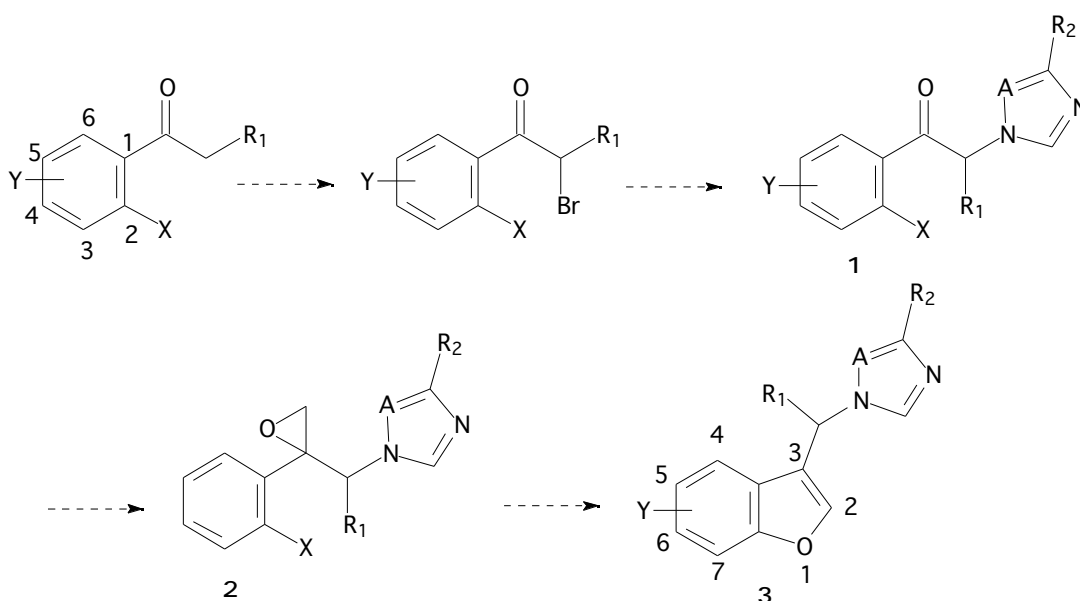
#### 3.1.- Preparació de 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzo[*b*]furans i 3-(1*H*-imidazolilmetil)benzo[*b*]furans substituïts.

##### 3.1.1.- Ruta sintètica general.

Es descriuen en aquest apartat els resultats corresponents a la preparació de benzo[*b*]furans, que contenen un anell azòlic (imidazole o 1,2,4-triazole). S'han assajat el fluoro i el cloro com a grups sortint en la ciclació i s'ha variat la substitució en l'anell benzènic.

A l'esquema 23 es mostra la ruta sintètica general plantejada i a la taula 1 es recullen els diversos significats de X, R<sub>1</sub>, Y, A i R<sub>2</sub>, així com la numeració que hem assignat als diversos productes **1-3**.

La bromació en de les cetones comercials donaria els derivats bromats, a partir dels quals s'obtidrien els compostos azòlics **1**. La metilenació del grup carbonil conduiria als epòxids **2**, els quals, per tractament amb base, donarien els benzo[*b*]furans **3** (esquema 23, taula 1).



**Esquema 23.** Proposta de ruta sintètica per a la preparació de benzo[*b*]furans substituïts.



X	R <sub>1</sub>	Y <sup>a</sup>	A	R <sub>2</sub>	1	2	3
Cl	H	4(6)-Cl	N	H	1a	2a	3a
Cl	H	4(6)-Cl	CH	NO <sub>2</sub>	1b	2b	3b
F	H	4(6)-F	N	H	1c	2c	3c
F	H	4(6)-F	CH	H	1d	2d	3d
F	CH <sub>3</sub>	H	CH	H	1e	2e	3e
F	H	4(6)-MeO	CH	H	1f	2f	3f
F	H	5(5)-CF <sub>3</sub>	CH	H	1g	2g	3g
F	CH <sub>3</sub>	4(6)-F	N	H	1h	2h	3h
F	CH <sub>3</sub>	H	N	H	1i	2i	3i
F	CH <sub>3</sub>	5(5)-CF <sub>3</sub>	N	H	1j	2j	3j

a: (entre parèntesi) posició del substituent un cop format l'anell de benzo[b]furan.

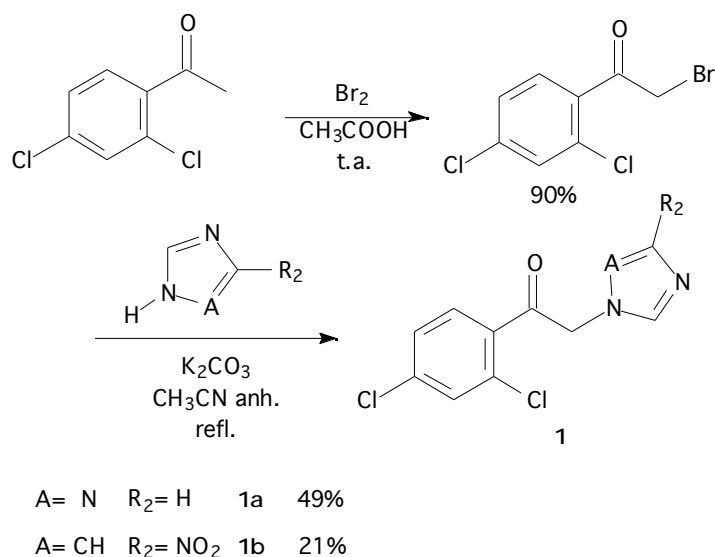
**Taula 1.** Numeració donada als productes.

Les particularitats i algunes modificacions d'aquesta ruta general es comenten a continuació.

### 3.1.2.- Preparació d'1-aryl-2-azoliletanones (o 1-propanones), 1.

Dins el grup de recerca del Prof. Marcial Moreno-Mañas, s'havien preparat cetones del tipus **1** per reacció de 2-cloro o 2-bromo-1-ariletanones amb triazole o imidazole i carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux (1987MI1, 1996MI1) (*mètode A*).

Hem utilitzat aquest *mètode A* en la preparació de les cetones **1a** i **1b** (Esquema 24).



**Esquema 24.** Mètode A per a la preparació de cetones **1a** i **1b**.

La bromació de l'1-(2',4'-diclorofenil)etanona comercial amb brom en el si d'àcid acètic a temperatura ambient dóna lloc a 2-bromo-1-(2',4'-diclorofenil)etanona impurificada, amb una petita part del producte de dibromació.

Aquest cru es fa reaccionar amb triazole i amb 4(5)-nitroimidazole en les condicions abans esmentades i indicades a l'esquema 24, per donar **1a** i **1b** amb un 49% i un 21% de rendiment respectivament.

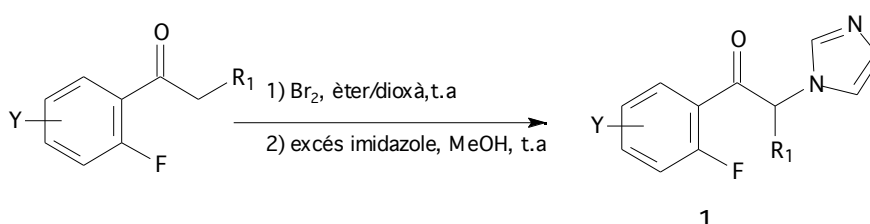
La cetona **1a** va obtenir-se també a partir de 2-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)etanona comercial amb un rendiment màxim del 47% (*mètode A*). El rendiment màxim obtingut quan es va sintetitzar la cetona **1d**, a partir de la 2-cloro-1-(2',4'-difluorofenil)etanona per aquest mètode fou del 55%.

En el cas de la cetona **1b**, es va comprovar per RMN, mitjançant un experiment HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*) (1991JMR648, 1995JMR241), que l'isòmer format era el 4-nitro-1-imidazolil i no el 5-nitro-1-imidazolil. Aquest tipus d'experiment bidimensional de correlació heteronuclear optimitzat a llarga distància utilitza la constant d'acoblament  ${}^nJ_{CH}$  ( $n>1$ ) com a mitjà de correlació. Permet saber per cada protó de la molècula quins carbonis té a 2 o 3 enllaços.

Atès que els rendiments no eren gaire elevats, es buscaren mètodes de síntesi alternatius.

S'havia descrit a la bibliografia química (1969JMC784) la preparació d'1-aril-2-(1*H*-1-imidazolil)etanones amb activitat farmacològica per un procés "one-pot" de bromació en èter/dioxà a temperatura ambient, seguida d'una reacció amb excés d'imidazole dissolt en metanol (*mètode B*).

Les cetones preparades per aquest *mètode B* foren les cetones **1d-g** (esquema 25, taula 2).

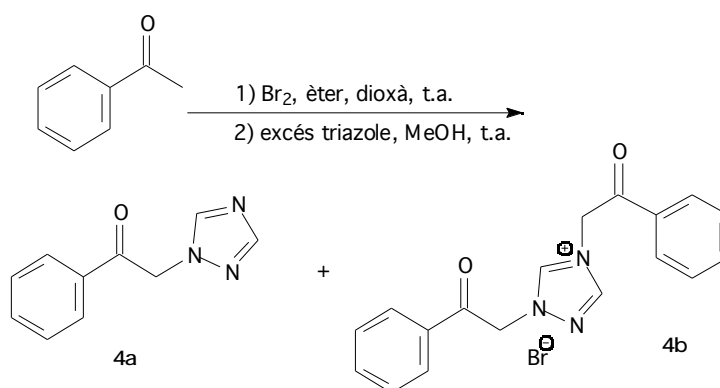


**Esquema 25.** Preparació de les cetones **1d-g**.

Y	R <sub>1</sub>	1	% Rdt.
4-F	H	<b>1d</b>	85
H	CH <sub>3</sub>	<b>1e</b>	93
4-MeO	H	<b>1f</b>	72
5-CF <sub>3</sub>	H	<b>1g</b>	56

**Taula 2.** Rendiments de la preparació de les cetones **1d-g**.

Quan es va assajar aquest mètode amb triazole i acetofenona el rendiment de la cetona **4a** desitjada fou només del 20% i es va aïllar, a més a més, la sal de triazoli **4b** indicada a l'esquema 26 (9.5%) (1990JHC2053).

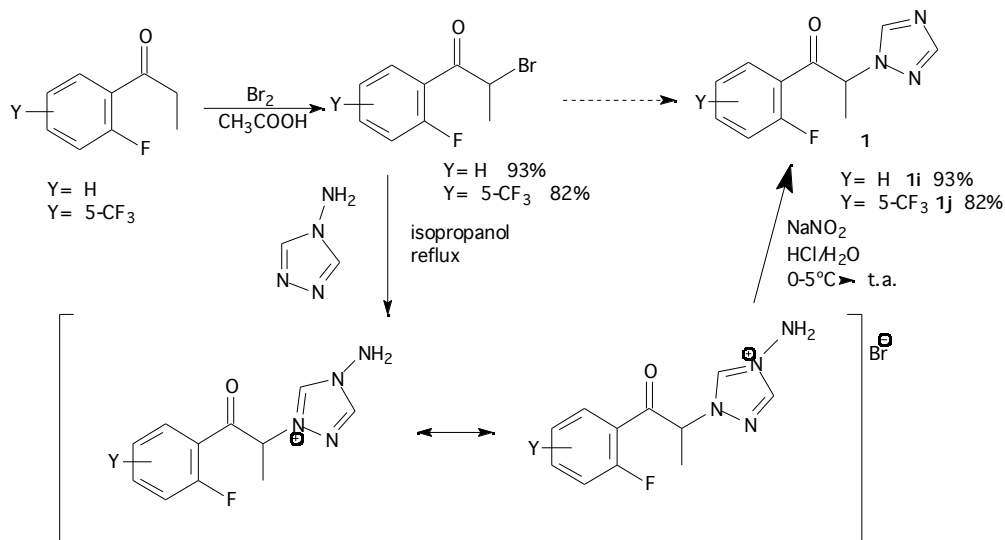


**Esquema 26.** Preparació de la cetona **4a** pel mètode B.

Per aquesta raó, vàrem descartar aquest mètode per a la preparació de cetones **1** amb anell de triazole.

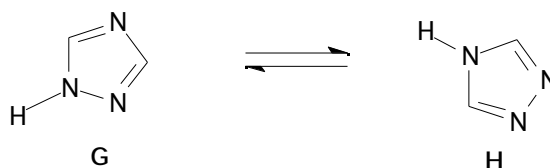
Per altra banda, la preparació d'1-aryl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) etanones es pot assolir per reacció d' -cloro o -bromoacetofenones amb 4-amino-1,2,4-triazole en isopropanol. Posteriorment s'elimina el grup amino via sal de diazoni (1989JOC731, 1997JHC637) (*mètode C*).

Vàrem aplicar aquest *mètode C* a la síntesi de les cetones **1i-j** (Esquema 27).



**Esquema 27.** Preparació de les triazolil cetones **1i-j** via sal de diazoni.

És conegut que l'1,2,4-triazole reacciona a través de l'N-1 en substitucions nucleòfiles. S'ha comprovat per càlculs *ab initio* i per RMN que la forma tautomèrica predominant és la **G** (1996CHEC127) (Figura 2). Experimentalment no hem observat la formació de cap producte provinent de l'alquilació sobre l'N-4 del triazole.



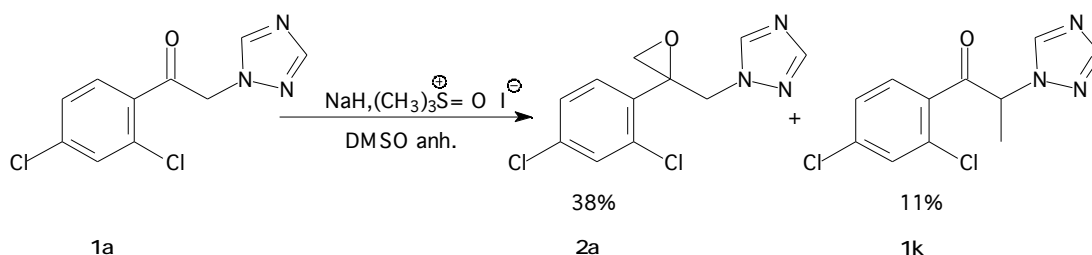
**Figura 2.**

Cal afegir que el producte **1c** no ha estat preparat en aquesta tesi sinó que s'ha utilitzat el que Ferrer Internacional va cedir al nostre grup de recerca durant la realització de la Tesi Doctoral de Y. Arredondo.

A partir de la cetona **1c**, es va preparar el producte **1h** per alquilació de la posició -carbonílica amb iodur de metil emprant hidrur sòdic com a base en el si de THF (*mètode D*). El rendiment obtingut va ser només del 26%, observant-se també la formació de producte dialquilat. Així aquest mètode va descartar-se com un mètode eficient d'obtenció d'1-aryl-2-azolil-1-propanones.

### 3.1.3.- Preparació de 2-aryl-2-azolilmetiloxirans i 2-aryl-2-(1-azoliletíl)oxirans, 2.

Dins el grup de treball del Prof. Moreno-Mañas, Yolanda Arredondo (1996MI1) va preparar epòxids del tipus **2** per metilenciació de les cetones **1** segons el mètode de Corey (1987T2609). Generava el metilur de dimetilsulfoxoni per reacció del iodur de trimetilsulfoxoni amb NaH en DMSO anhidre. Els rendiments, però, eren baixos i s'obtenia, a més a més, el producte de metilació a la posició respecte al carbonil (Esquema 28).

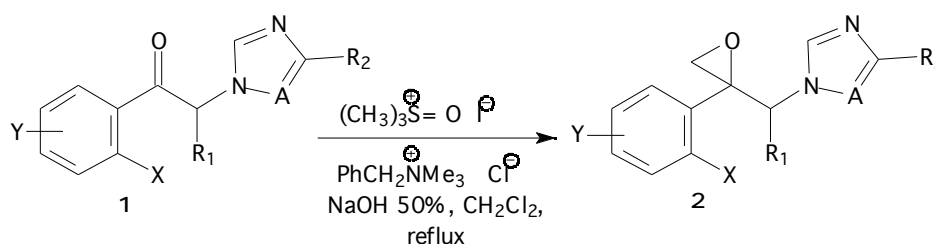


**Esquema 28.** Preparació d'epòxids per metilenciació d'una cetona.

Per tal d'evitar la formació del producte d'alquilació a la posició i millorar els rendiments dels compostos oxirànics es varen assajar modificacions d'aquest mètode.

Emprant el mateix iodur de trimetilsulfoxoni hi havia precedents a la bibliografia de l'ús d'altres bases i dissolvents (1981JOC2730).

A l'esquema 29 i a la taula 3 es recullen els oxirans **2** preparats utilitzant sosa aquosa com a base en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i un agent de transferència de fase (1993MI1).



**Esquema 29.** Preparació d'oxirans **2a-c**, **2f-g**, **2i-j** per metilenciació de les corresponents cetones **1**.

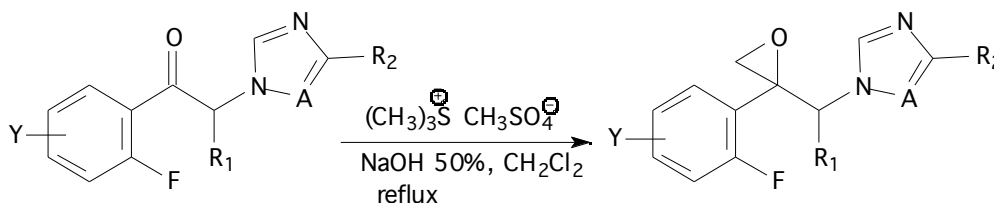
X	Y	R <sub>1</sub>	A	R <sub>2</sub>	2	% Rdt.
Cl	4-Cl	H	N	H	<b>2a</b>	87
Cl	4-Cl	H	CH	NO <sub>2</sub>	<b>2b</b>	-
F	4-F	H	N	H	<b>2c</b>	97
F	4-MeO	H	CH	H	<b>2f</b>	99
F	5-CF <sub>3</sub>	H	CH	H	<b>2g</b> *	-
F	4-F	CH <sub>3</sub>	N	H	<b>2i</b>	98
F	5-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	H	<b>2j</b>	51

\*descomposa al cromatografiar.

**Taula 3.** Rendiments de la reacció de metilenació de les cetones **1**.

Els rendiments foren molt bons en general, llevat dels casos del compost **2b** que no va poder obtenir-se i del **2g** on la reacció no es va poder completar. El rendiment en producte aïllat de l'oxirà **2j** fou inferior al dels altres casos encara que no va detectar-se cetona de partida en el cru de reacció. En intentar separar per cromatografia a través de gel de sílice l'oxirà **2g** de la cetona de partida **1g** no es recuperava cap producte definit. En els altres casos, els crus de reacció eren nets i es van utilitzar directament en el següent pas sense més purificació.

A la bibliografia estava descrit l'ús d'un altre agent metilenant, el sulfat de metil i trimetilsulfoni, emprant igualment sosa aquosa al 50% i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, però sense agent de transferència de fase (1985SC749). Aquest mètode s'aplicà a l'obtenció dels oxirans **2d**, **2e**, **2h** (Esquema 30, Taula 4).



**Esquema 30.** Preparació dels oxirans **2d,e,h** per metilenació de les cetones de partida.

Y	R <sub>1</sub>	A	2	%Rdt.
4-F	H	CH	<b>2d</b>	84
H	CH <sub>3</sub>	CH	<b>2e</b>	49
4-F	CH <sub>3</sub>	N	<b>2h</b>	49

**Taula 4.** Rendiments de la preparació dels oxirans **2d,e,h** per metilenació del carbonil.

Encara que la cetona de partida s'havia consumit els rendiments dels oxirans foren inferiors als de l'anterior mètode. No es van purificar els crus de

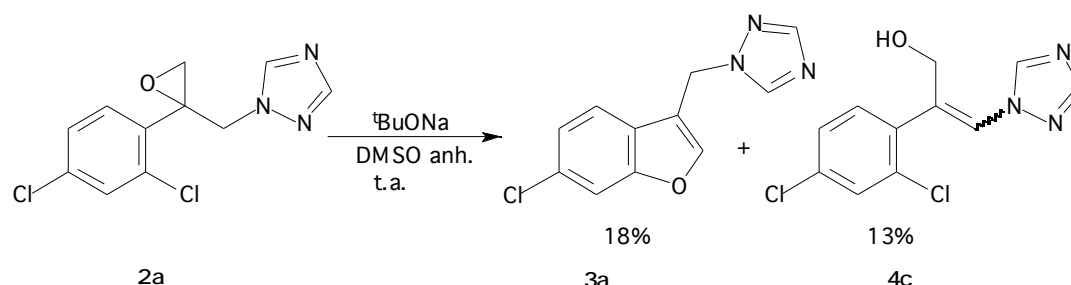
reacció sinó que van ser utilitzats directament per fer el següent pas de la seqüència sintètica donat que l'RMN indicava una puresa raonable.

En portar a terme la metilenació dels productes **1e,1h-j**, s'obtingueren els corresponents oxirans com a mescles de diastereoisòmers, en les proporcions que s'indica a la part experimental. No es va intentar en cap cas la separació dels diastereoisòmers, ja que en el pas d'obertura dels epòxids es perden els centres quirals.

### 3.1.4.- Preparació de benzo[b]furans substituïts a la posició C-3.

Com s'ha comentat anteriorment a la introducció, Yolanda Arredondo a la seva Tesi Doctoral (1996MI1) va tractar l'epòxid **2c** amb *tert*-butòxid sòdic i en lloc d'aïllar l'alcohol al·lílic corresponent va trobar que l'alcòxid format ciclava espontàniament per donar lloc a la formació del derivat benzo[b]furànic **3c** (veure Esquema 2). Nosaltres vàrem repetir en primer lloc aquesta reacció per caracteritzar bé el producte i fer-ne el seu anàlisi elemental. Obtinguerem un 64% de rendiment de **3c** aïllat per cromatografia en columna.

Vàrem decidir dur a terme la reacció amb l'anàleg diclorat **2a** per veure l'efecte resultant de substituir els dos àtoms de fluor per clor. Tal com hem dit en els objectius volíem comprovar si el cloro era un bon grup sortint en la ciclació. En aquest cas es va obtenir una mescla del derivat benzo[b]furànic **3a** (18%) i l'alcohol al·lílic corresponent **4c** (13%) (mescla d'isòmers *E* i *Z*) (Esquema 31).

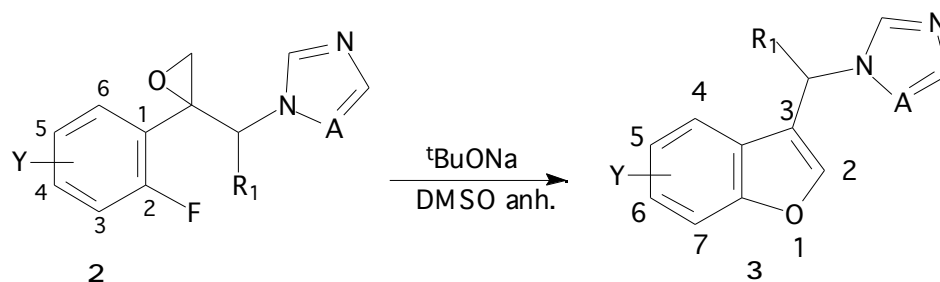


**Esquema 31.** Reacció d'obertura de l'epòxid **2a** amb *tert*-butòxid sòdic.

Quan es va intentar fer reaccionar l'alcohol al·lílic **4c** amb *tert*-butòxid sòdic per generar l'alcòxid i induir la ciclació va tornar-se a obtenir una mescla de **3a** i **4c** en proporcions semblants a les trobades a la reacció anterior. Escalfar la mescla de reacció fins a 60°C no va servir per completar la reacció i obtenir exclusivament **3a**.

Després d'aquests resultats, i tenint en compte que ja no s'havia pogut obtenir l'epòxid **2b**, on també hi hauria àtoms de clor sobre l'anell benzènic, vàrem centrar-nos en productes que tinguessin fluor com a grup sortint. Vam estudiar l'efecte dels substituents en l'anell benzènic i de l'anell azòlic, que fou triazole en alguns casos i imidazole en altres.

En tots els casos la base utilitzada va ser *tert*-butòxid sòdic en DMSO anhidre; la temperatura requerida fou l'ambiental per **3c** i **3j**, mentre que en els altres casos calia escalfar fins a 60°C. Els resultats obtinguts es resumeixen a l'esquema 32 i a la taula 5. Els rendiments són del producte aïllat per cromatografia en columna.



**Esquema 32.** Preparació de benzo[b]furans **3** a partir dels epòxids **2**.

Y <sup>c</sup>	R <sub>1</sub>	A	3	T	t	% Rdt.
4(6)-F	H	N	<b>3c</b>	t.a.	24h	61
4(6)-F	H	CH	<b>3d</b>	t.a.	24h	- <sup>a</sup>
				60°	20h	
H	CH <sub>3</sub>	CH	<b>3e</b>	t.a.	24h	16
				60°	48h	
4(6)-MeO	H	CH	<b>3f</b>	t.a.	24h	17
				60°	24h	
4-F	CH <sub>3</sub>	N	<b>3h</b>	t.a.	24h	18
				60°	24h	
H	CH <sub>3</sub>	N	<b>3i</b>	t.a.	24h	- <sup>a</sup>
				60°	20h	
5(5)-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	<b>3j</b>	t.a.	24h	54 <sup>b</sup>

a.- S'observà la formació del producte desitjat però el cru de reacció era complex i no fou possible l'aïllament del producte en forma pura.

b.- Producte no pur

c: (entre parèntesi) posició del substituent un cop format el benzo[b]furà

**Taula 5.** Rendiments de la preparació de benzo[b]furans **3** a partir dels epòxids **2**.

En el cas de l'epòxid **2j** va obtenir-se un producte que s'identificà com el compost **3j**, que presenta el pic molecular a EM a m/z 281, observant-se la pèrdua de l'anell de triazole (pic a m/z 213) i del grup trifluorometil (pic base a m/z 212). L'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN presenta el sistema CH<sub>3</sub>-CH- (1.98 ppm, d, J=6.6 Hz, 3H; 5.79 ppm, q, J=6.6Hz, 1H) i 5 singlets a la zona aromàtica (7.55, 7.63, 7.73, 7.96 i 8.05) que integren respectivament 2:1:1:1:1. Els protons H6 i H7 de l'anell benzènic deuen exhibir el mateix desplaçament químic i no



s'observa la constant d'acoblament *ortho* que s'esperaria (el càlcul aproximat per regles d'additivitat dona semblants per ambdós protons).

L'epòxid **2c**, que havia conduït al millor rendiment de compost benzo[b]furànic en utilitzar *tert*-butòxid sòdic, fou sotmès també a l'acció de l'LDA (diisopropilamidur de liti) com a base en el si de THF a temperatura ambient durant 16 hores. El cru de reacció en aquestes condicions era més brut i s'observaven per  $^1\text{H-RMN}$  productes amb esquelet benzo[b]furànic i amb una estructura d'alcohol al·lílic en una proporció 1:6.

També es va assajar la reacció de l'epòxid **2c** amb *tert*-butòxid sòdic en DMSO i amb un atrapador de radicals com el galvinoxil sense observar-se cap canvi a la reacció.

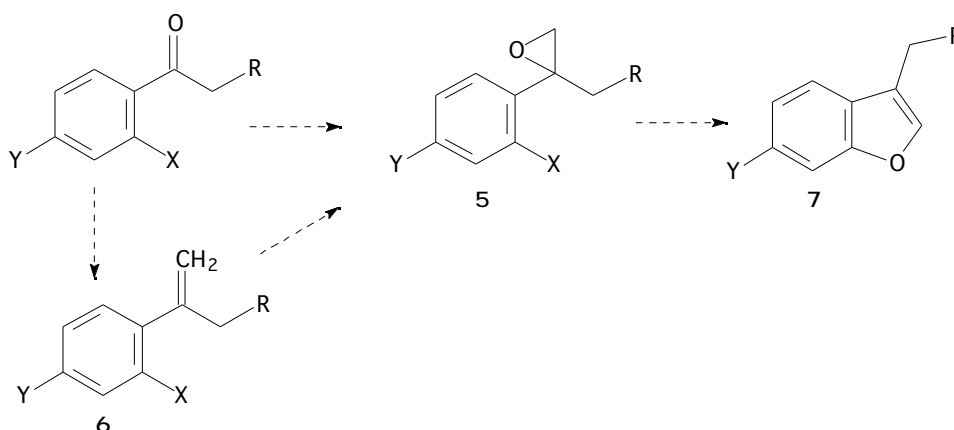
### 3.2.- Intents de preparació de 3-metil (o etil)benzo[b]furans substituïts.

#### 3.2.1.- Ruta sintètica general.

En aquest apartat es descriuen els resultats corresponents als intents de preparació de 3-metil(o etil)benzo[b]furans substituïts en l'anell benzènic. Encara que apareixen més tard a la memòria, molts experiments es feren paral·lelament als descrits a l'apartat 3.1.

A l'esquema 33 es mostra la ruta sintètica general plantejada i a la taula 6 els diferents valors d'R, X i Y, així com la numeració que s'ha assignat als diferents productes **5**, **6** i **7**.

A partir de cetones comercials van ser preparats els oxirans **5** per dues vies: una per metilenciació directa del grup carbonil utilitzant el mètode de Corey (1987T2609) i l'altra en dues etapes consistents en una reacció de Wittig per obtenir un alquè **6** que per epoxidació amb àcid *meta*-cloroperbenzoic va donar l'epòxid **5**. El tractament amb una base dels epòxids **5** hauria de donar els benzo[b]furans **7**.



**Esquema 33.** Proposta de síntesi de 3-alkilbenzo[b]furans.

X	Y	R	5	7
Cl	Cl	H	5k	7k
F	F	H	5l	7l
F	H	CH <sub>3</sub>	5m	7m

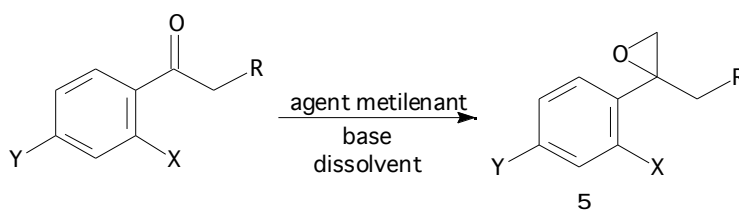
**Taula 6.** Numeració donada als productes.

A continuació es descriuen els diferents mètodes assajats per a l'obtenció dels oxirans **5**, i els intents d'obertura que es van realitzar.

### 3.2.2.- Obtenció de 2-aril-2-metiloxirans i 2-aril-2-etiloxirans, **5**.

Quan la 1-(2',4'-diclorofenil)etanona es va tractar a temperatura ambient amb metilur de dimetilsulfoxoni, generat a partir de iodur de trimetilsulfoxoni i NaH en DMSO anhidre (1987JA3353) es va obtenir l'oxirà **5k** impurificat amb productes de metilació al C respecte al grup carbonil que no es varen poder separar.

Per a millorar el rendiment del compost oxirànic i evitar la formació de subproductes es varen assajar algunes modificacions del mètode que impliquen canvis en la base, el dissolvent o l'agent metilenant (Esquema 34, Taula 7).



**Esquema 34.** Preparació dels oxirans **5** per metilenciació de cetones.

X	Y	R	5	Reactiu metilenant	Base i Dissolvent	% Rdt.
Cl	Cl	H	5k	$[(\text{CH}_3)_3\text{SO}]^+ \text{I}^-$	$\text{NaOH}_{\text{aq}}$ 50%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	98
Cl	Cl	H	5k	$[(\text{Me})_3\text{S}]^+ [\text{CH}_3\text{SO}_4]^-$	$\text{NaOH}_{\text{aq}}$ 50%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	54
F	F	H	5l	$[(\text{Me})_3\text{S}]^+ [\text{CH}_3\text{SO}_4]^-$	$\text{NaOH}_{\text{aq}}$ 50%/benzè	79
F	H	CH <sub>3</sub>	5m	$[(\text{Me})_3\text{S}]^+ [\text{CH}_3\text{SO}_4]^-$	$\text{NaOH}_{\text{aq}}$ 50%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62

a: amb clorur de benziltrimetilamoni com agent de transferència de fase.

**Taula 7.** Condicions i rendiments de les reaccions de metilenciació.

Quan es va assajar la metilenciació de la 1-(2',4'-diclorofenil)etanona comercial, generant el metilur de dimetilsulfoxoni amb fluorur de tetrabutilamoni a partir de iodur de trimetilsulfoxoni en el si de THF

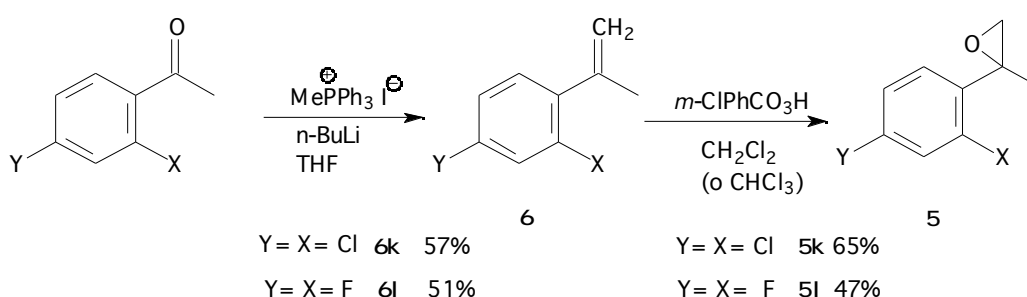
(1987JOC603), no es va obtenir l'oxirà **5k** desitjat, sinó que es va recuperar la cetona de partida.

A l'apartat 3.1.3 es descriuen dos procediments per a la metilenciació de grups carbonils. Com que amb ells havíem obtingut bons rendiments vàrem utilitzar-los també per metilenciar cetones que en aquest cas no tenen un anell azòlic en posició  $\alpha$ -carbonílica.

El primer mètode utilitzat va ser generant el metilur de dimetilsulfoxoni a partir del iodur de trimetilsulfoxoni amb sosa aquosa al 50% com a base en diclorometà i emprant el clorur de benziltrimetilamoni com a agent de transferència de fase. El segon mètode va consistir en generar el metilur de dimetilsulfoxoni a partir del sulfat de metil i trimetilsulfoxoni també amb sosa aquosa al 50% en diclorometà, però en aquest cas sense agent de transferència de fase. Aquestes últimes condicions també es van assajar utilitzant benzè com a dissolvent. Els rendiments obtinguts es resumeixen a la taula 7. En tots els casos la reacció va tenir lloc a reflux durant 24 hores.

Utilitzant el sulfat de metil i trimetilsulfoxoni amb  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  50% en diclorometà es va assajar la metilenciació de la 2-cloro-1-(2',4'-diclorofenil)etanona comercial però aquesta reacció va donar un cru molt complex que no es va estudiar més. Tampoc va ser possible obtenir en aquestes condicions l'epòxid de la 2-acetoxi-1-(2',4'-difluorofenil)etanona.

Paral·lelament a les reaccions de metilenciació de cetones es va intentar l'obtenció dels epòxids **5** per epoxidació de 2-arylpropens **6**, utilitzant àcid *meta*-cloroperbenzoic en cloroform (o diclorometà) com a dissolvent. Els alquens **6** es preparaven per reacció de Wittig, generant el metilur de trifenilfosfoni a partir del iodur de metiltrifenilfosfoni amb *n*-BuLi com a base en el si de THF (1997JHC1111) (Esquema 35).



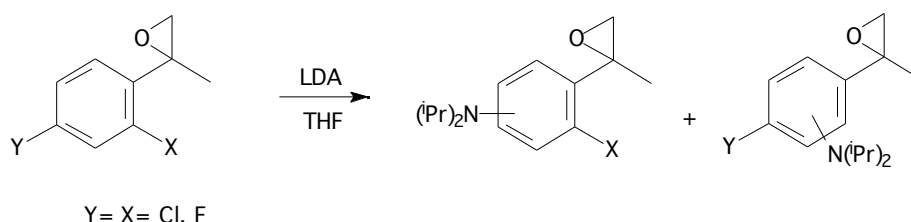
**Esquema 35.** Preparació dels oxirans **5** per epoxidació de 2-arylpropens.

Els rendiments globals obtinguts en aquestes dues etapes eren clarament inferiors als obtinguts pel procés de metilenciació.

### 3.2.3.- Intents d'obtenció de benzo[b]furans substituïts al C3.

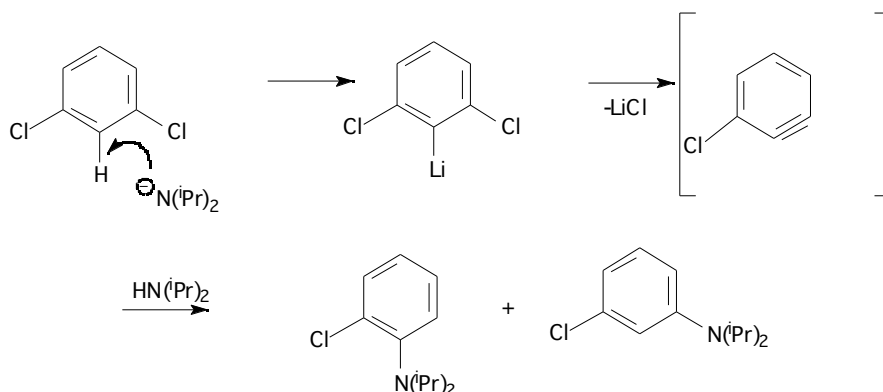
Com ja s'ha comentat a la introducció (vegeu apartat 1.2.) la isomerització d'epòxids a alcohols al·lílics ha estat àmpliament descrita. Concretament, la isomerització del producte de metilenció derivat de la *p*-metilacetofenona amb una base forta i voluminosa com LDA en èter a reflux, dóna 2-(*p*-metilfenil)-2-propen-1-ol (1977IJC(B)1076, 1989MI1) (veure Esquema 4).

Els epòxids **5k** i **5l** es varen tractar amb 1 equivalent d'LDA en el si de THF iniciant la reacció a  $-78^{\circ}\text{C}$  i després escalfant a reflux (*mètode E*). Van obtenir-se uns crús de reacció en els que per ressonància magnètica nuclear de protó s'observaven encara les senyals degudes al grup metilè oxirànic, però que per cromatografia de gasos es detectaven compostos amb temps de retenció diferents als dels productes de partida. Es van identificar per espectrometria de masses i ressonància magnètica nuclear de protó com els productes de substitució d'un dels àtoms d'halogen pel grup diisopropilamino (Esquema 36). En cap cas van ser observats els productes de disubstitució.



**Esquema 36.** Substitució d'àtoms d'halogen pel grup diisopropilamino.

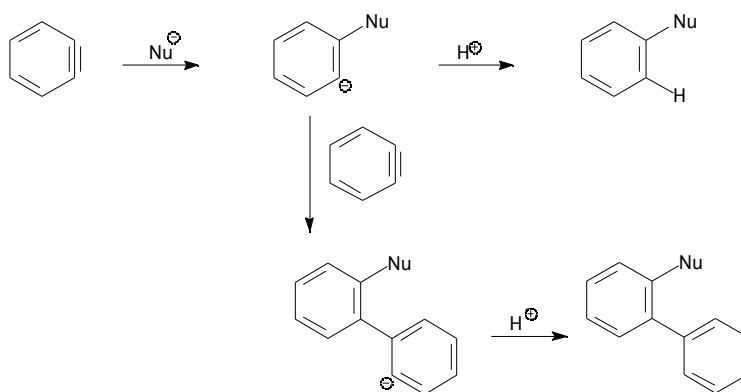
Quan es va repetir la reacció sobre l'1,3-diclorobenzè en les mateixes condicions, és a dir, utilitzant 1 equivalent d'LDA com a base i THF com a dissolvent també es va observar la substitució d'un dels àtoms de clor pel grup diisopropilamino. El cru de reacció es va analitzar per cromatografia de gasos i es van observar 7 pics amb temps de retenció diferents, un dels quals corresponia al producte de partida. L'estudi per espectrometria de masses de la resta va suggerir que la reacció transcorria a través d'un intermedi tipus benzí (Esquema 37).



**Esquema 37.** Substitució d'halògens per grups diisopropilamino via benzí.

Un cop format aquest intermedi la mateixa diisopropilamina formada actuaria com a nucleòfil, addicionant-se al benzí per donar una mescla dels dos regioisòmers.

Es va observar la presència de dos productes amb una massa molecular que corresponia a la substitució dels dos àtoms de clor pel grup diisopropilamino. També es van identificar un dels isòmers possibles del triclorobifenil i del bis(diisopropilamino)bifenil. Aquest tipus d'acoblament es troba descrit a la bibliografia com una reacció lateral que es dona en medis apròtics (1991MI1) (Esquema 38).



**Esquema 38.** Acoblament de fenils via benzí.

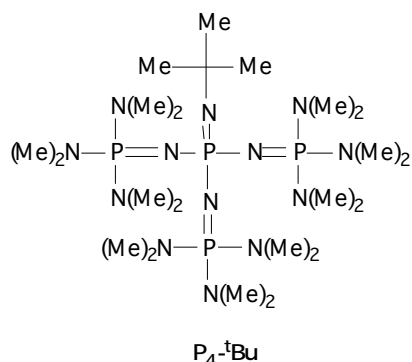
El sistema més usual de generar benzí descrit a la bibliografia és amb amidur potàssic en amoníac líquid, però podem trobar referències on s'utilitza LDA com a base per generar-lo (1986TL5319, 1988JOC1708). A baixa temperatura (-78°C) es dona la reacció de metal·lació mentre que si es fa a temperatura ambient s'observa la formació de l'intermedi benzí (1995JCS(P1)2729).

En els nostres epòxids **5**, la base arrenca el protó més àcid de la molècula que en aquest cas és el de l'anell aromàtic que es troba entre els dos àtoms d'halogen.

L'ús d'altres bases voluminoses no nucleòfiles va conduir a resultats semblants. La utilització de bis(trimetilsilil)amidur de potassi (KHMDs) en el si de THF (*mètode F*) en el cas de l'epòxid **5k** va donar lloc també al producte de substitució d'un àtom d'halogen pel grup bis(trimetilsilil)amino. Vàrem pensar que si eliminàvem el segon àtom d'halogen que es troba en posició *para* respecte al grup oxiril disminuiria l'acidesa del protó *meta* respecte al grup oxiril. Utilitzant KHMDs com a base en THF a temperatura ambient es va intentar l'obertura de l'epòxid **5m**, però en aquest cas també va obtenir-se el producte de substitució.

Quan es va fer reaccionar l'epòxid **5k** amb *tert*-butòxid sòdic en DMSO anh. a 60°C es va recuperar l'epòxid de partida.

Vam intentar la reacció utilitzant bases més fortes com els fosfazens o bases d'Schwesinger (1993AG(E)1361) (Figura 3) . Aquestes són bases fortes, no carregades, que són entre 3 i 17 unitats de pK més bàsiques que la DBU (1993JA5015) i requereixen condicions de reacció més suaus que altres bases fortes com els amidurs.

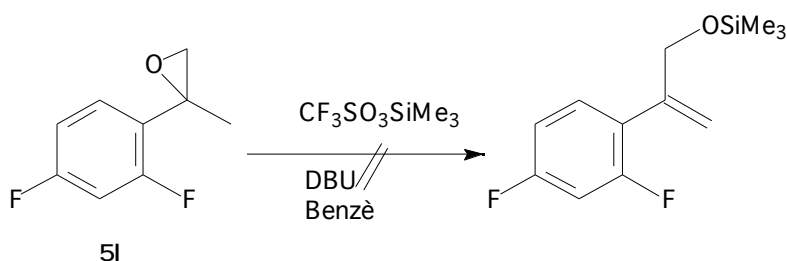


**Figura 3.**

Els epòxids **5k-l** es van fer reaccionar amb  $P_4\text{-}^t\text{Bu}$  ( $pK_a(\text{CH}_3\text{CN})= 42.6$  (1993AG(E)1361),  $pK_a(\text{THF})= 28.04$  (1993JA5015)) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  sota atmosfera d'argó (*mètode G*). Els crus de reacció que es van obtenir foren molt complexos i no va ser possible separar cap producte definit.

Degut a que no va ser possible obrir els oxirans **5** mitjançant l'ús de bases, vàrem intentar la isomerització dels mateixos epòxids **5** però utilitzant reactius organosililats. Com ja s'ha esmentat anteriorment a la introducció (apartat 1.2) els oxirans es poden isomeritzar a alcohols al·lílics per reacció amb reactius organosililats i una base, amb posterior trencament en medi àcid de l'èter sililat format (1983T2323).

Quan va assajar-se la reacció de l'oxirà **5l** amb triflat de trimetilsilil i DBU en benzè, per ressonància magnètica nuclear de protó s'observava la completa desaparició del producte de partida però el cru de reacció era molt complex i no es va obtenir l'èter sililat desitjat (Esquema 39).



**Esquema 39.** Intent d'isomerització de l'epòxid **5l** amb reactius organosililats.

### 3.3.- Comentaris finals.

Dels resultats que s'acaben d'exposar es pot concloure que efectivament l'anell azòlic és necessari perquè tingui lloc l'obertura de l'epòxid i posterior ciclació, ja que no ha sigut possible preparar els benzo[b]furans del tipus **7**. Encara que a la bibliografia hi havia precedents d'obertura d'epòxids amb LDA (veure, per exemple, el descrit a l'esquema 4), en el nostre cas la presència de substituents cloro i fluoro sobre l'anell aromàtic fa que l'esmentada base doni intermedis de tipus benzí (1992MI2), als quals s'addiciona la diisopropilamina formada. L'ús d'altres bases fortes no ha conduït a productes definits i el *tert*-butòxid sòdic ha resultat ineficient, recuperant-se els epòxids de partida **5**.

També s'ha fet palès que en els oxirans **2** és millor el grup fluoro que el cloro com a grup sortint en la substitució nucleòfila aromàtica. Si es comparen els resultats obtinguts amb els oxirans **2a** i **2c** en condicions anàlogues, s'observa que, mentre el tractament de **2c** amb base condueix de forma neta al benzo[b]furan **3c**, en el tractament de **2a** amb base s'obté una mescla de benzo[b]furan **3a** i l'alcohol al·lílic corresponent, fins i tot després d'escalfar la mescla de reacció. S'ha produït l'obertura de l'epòxid però la substitució nucleòfila intramolecular no ha estat completa. Cal dir també, però, que el grup sortint no és l'única diferència entre **2a** i **2c** ja que mentre que a **2a** tenim un altre cloro en *meta* respecte del grup sortint, a **2c** tenim un fluoro en *meta* respecte del grup sortint.

Pel que fa a l'efecte del tipus d'anell azòlic i a l'efecte dels substituents en l'anell benzènic o en la cadena lateral, és una mica aventurat treure conclusions definitives, donat que en molts casos els rendiments són baixos o no s'ha pogut aïllar el producte pur de la mescla de reacció. Tantmateix, si s'observa la taula 5 es pot deduir que el triazole dona millors resultats que l'imidazole (comparar **3c** i **3d**). Un grup metil unit al metilè contigu a l'anell azòlic dificulta la reacció (comparar **3c** i **3h**). Els substituents electroatracients en l'anell benzènic (4-F, 5-CF<sub>3</sub>) afavoreixen la reacció (compareu **3i** i **3j**). Els epòxids **2c** i **2j** que contenen triazole són els únics que amb aquest tipus de substituent han donat el corresponent benzo[b]furan sense necessitat d'escalfar. En l'últim cas, on hi ha un grup CF<sub>3</sub> en *para* respecte al grup sortint fluor, la ciclació funciona bé malgrat la presència del grup metil en la cadena lateral.

Respecte al mecanisme d'aquesta ciclació els fets experimentals apunten a una S<sub>N</sub>Ar (1992MI2) on l'anell azòlic contribuiria a la deslocalització de la càrrega negativa en l'intermedi tal com s'ha comentat en l'apartat 1.1. de la introducció (carbanió estabilitzat per dipol). L'anell triazòlic donaria més estabilització que l'anell imidazòlic (més formes ressonants significatives, Figura 1). L'efecte del grup CF<sub>3</sub> en *para* comentat abans està també d'acord amb aquest mecanisme. Per altra banda, el fluoro sol ser el millor grup sortint entre els halògens en les S<sub>N</sub>Ar.

Un mecanisme de tipus radicalari (SRN1) (1978ACR413, 1992MI2) es pot descartar per diverses raons:

- Per l'absència, en el nostre cas, d'iniciació per fotoestimulació, per reducció electroquímica o per electrons solvatats (metall alcalí en NH<sub>3</sub> líquid).
- El grup sortint cloro resultaria millor que el fluoro.
- L'addició d'un atrapador de radicals com el galvinoxil no afecta sensiblement a la reacció de **2c** amb *tert*-butòxid sòdic per donar **3c**.



