

# **Formació de sistemes heterocíclics**

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



|   |     |
|---|-----|
| I.- Índex.....  | 89  |
| 1.- Metàtesi d'alquens i alquins.....   | 95  |
| 1.1.- Introducció.....  | 97  |
| 1.2.- Evolució de les reaccions de metàtesi.....  | 98  |
| 1.3.- Tipus de reaccions de metàtesi.....   | 100 |
| 1.3.1.- <i>Ring-Closing Metathesis</i> .....  | 100 |
| 1.3.2.- <i>Cross Metathesis</i> .....   | 102 |
| 1.3.3.- <i>Ring-Opening Metathesis</i> .....  | 103 |
| 1.3.4.- <i>Tandem Metathesis</i> .....  | 104 |
| 1.4.- Mecanisme de la RCM.....  | 105 |
| 1.5.- Catalitzadors de metàtesi.....  | 106 |
| 1.5.1.- Catalitzadors basats en Molibdè.....  | 106 |
| 1.5.2.- Catalitzadors basats en Ruteni.....   | 107 |
| 1.5.3.- Complexes de Ruteni amb lligands carbè <i>N</i> -heterocíclics.....   | 112 |
| 1.6.- Condicions de reacció.....  | 113 |
| 1.7.- Purificació de les mesclures de reacció.....  | 114 |
| 1.8.- Tendències de futur.....  | 115 |
| 1.9.- Metàtesi de diins.....  | 118 |
| 2.- Metàtesi d'enins.....   | 121 |
| 2.1.- Introducció.....  | 123 |
| 2.2.- Metàtesi d'enins intramolecular.....  | 123 |
| 2.2.1.- Metàtesi d'enins amb carbens de Fischer (W, Mo, Cr).....  | 123 |
| 2.2.2.- Metàtesi d'enins catalitzada per Pd i Pt.....   | 124 |
| 2.2.3.- Metàtesi d'enins catalitzada per ruteni.....  | 126 |
| 2.3.- Aplicacions de la metàtesi d'enins.....   | 128 |
| 2.4.- Metàtesi intermolecular o creuada entre alquí i alquè.....  | 130 |
| 3.- Objectius.....  | 133 |
| 4.- Resultats.....  | 137 |
| 4.1.- Intents d'obtenció de sals d'indolizini <b>8</b> i sals de 3,4-dihidroquinolizini, <b>9</b> .....   | 139 |
| 4.1.1.- Preparació de sals d'1-al·lil-2-vinilpiridini, <b>24</b> , i assaigs de reaccions de metàtesi intramolecular.....   | 140 |
| 4.1.2.- Preparació de sals d' <i>N</i> -al·lil-2-estirilpiridini, <b>26</b> .....   | 142 |
| 4.1.3.- Intents de preparació de sals d'indolizini <b>8</b> , mitjançant reaccions de metàtesi sobre les sals de piridini <b>26</b> .....                             | 146 |
| 4.1.4.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -3-butenil-2-estirilpiridini i assaigs de reaccions de metàtesi per donar les sals de 3,4-dihidroquinolizini, <b>9</b> ..... | 148 |
| 4.2.- Intents d'obtenció de sals bicíclics <b>10-14</b> .....   | 150 |
| 4.2.1.- Intents de preparació de sals de 5,8-dihidro-9-oxa-4-azoniabenzocicloheptè, <b>10</b> .....   | 151 |
| 4.2.1.1.- Precedents d'alquilacions de la 2-piridona.....   | 151 |
| 4.2.1.2.- Intents de preparació del bromur d'1-al·lil-2-al·liloxipiridini, <b>28</b> .....  | 152 |
| 4.2.2.- Intents de preparació de 5,8-dihidro-9-tio-4-azoniabenzocicloheptè, <b>11</b> , i de 6,9-dihidro-5 <i>H</i> -10-tio-4-azoniabenzociclooctè, <b>14</b> .....   | 153 |
| 4.2.2.1.- Precedents d'alquilacions de la 2-tiopiridona..   | 153 |
| 4.2.2.2.- Preparació dels bromurs d' <i>N</i> -al·lil-2-al·liltiopiridini, <b>32a</b> i d' <i>N</i> -3-butenil-2-al·liltiopiridini, <b>32b</b> .....                  | 154 |
| 4.2.2.3.- Assaigs de RCM sobre les sals de piridini <b>32a</b> i  |     |

|  |     |
|--|-----|
| <b>32b</b> .....   | 155 |
| 4.2.2.4.- Intents de preparació de 9,9-dioxo-8,9-dihidro-9-tio-4a-azoniabenzocicloheptè, <b>12</b> .....   | 155 |
| 4.2.3.- Intents d'obtenció de 5,8,9,10-tetrahidro-9-aza-4a-azoniabenzociclooctè, <b>13</b> .....   | 158 |
| 4.2.3.1.- Preparació del bromur d'1-al·lil-2-[(al·lil- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)metil]piridini, <b>36</b> .....  | 159 |
| 4.2.3.2.- Assaigs de RCM sobre la sal de piridini <b>36b</b> ...   | 160 |
| 4.3.- Preparació de bis(pirrol-1-il)sulfona <b>15a</b> i bis(pirrol-1-il)metanona <b>16a</b> .....   | 162 |
| 4.3.1.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona <b>15</b> i de bis(pirrol-1-il)sulfona <b>15a</b> .....   | 162 |
| 4.3.1.1.- Precedents de síntesi de sulfamides.....   | 162 |
| 4.3.1.2.- Preparació d' <i>N,N,N',N'</i> -tetraal·lilsulfamida <b>38</b> .   | 164 |
| 4.3.1.3.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona <b>15</b> i bis(pirrol-1-il)sulfona <b>15a</b> per RCM.....   | 164 |
| 4.3.1.4.- Proves de reactivitat de <b>15a</b> .....  | 166 |
| 4.3.2.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)carbonil <b>16</b> i de bis(pirrol-1-il)metanona <b>16a</b> .....   | 167 |
| 4.3.2.1.- Precedents de síntesi d'urees.....   | 167 |
| 4.3.2.2.- Preparació d' <i>N,N,N',N'</i> -tetraal·liurea <b>39</b> .....   | 169 |
| 4.3.2.3.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)carbonil <b>16</b> i bis(pirrol-1-il)carbonil <b>16a</b> per RCM.....   | 170 |
| 4.4.- Preparació de 2,3,4,7-tetrahidro[1 <i>H</i> ]azepines, <b>17</b> .....   | 172 |
| 4.4.1.- Síntesis de tetrahidroazepines.....  | 172 |
| 4.4.2.- Preparació d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1 <i>H</i> ]azepina, <b>17a</b> .....   | 174 |
| 4.4.3.- Preparació d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1 <i>H</i> ]azepina, <b>17c</b> .....   | 177 |
| 4.4.4.- Intents de preparació d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-2,3-difenil-4-metil-2,3,4,7-tetrahidro[1 <i>H</i> ]azepina, <b>17e</b> i d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-2,3-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro[1 <i>H</i> ]azepina, <b>17f</b> .. | 178 |
| 4.5.- Intents d'obtenció de 4-vinil-2 <i>H</i> -cromens, <b>18</b> , 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]oxepines, <b>19</b> , 4-vinil-1,2-dihidroquinolines, <b>20</b> , 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]azepines, <b>21</b> .....    | 184 |
| 4.5.1.- Intents de preparació de 4-vinil-2 <i>H</i> -cromens, <b>18</b> , i 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]oxepines <b>19</b> .....   | 187 |
| 4.5.1.1.- Preparació de [2-(2-propeniloxi)fenil]acetilè <b>52a</b> , i [2-(3-buteniloxi)fenil]acetilè, <b>52b</b> .....  | 188 |
| 4.5.1.2.- Intents de metàtesi dels enins <b>50a</b> i <b>50b</b> .....   | 189 |
| 4.5.2.- Intents de preparació de 4-vinil-1,2-dihidroquinolines, <b>20</b> , i 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]azepines, <b>21</b> .....  | 190 |
| 4.5.2.1.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil-2-etiniltrifluoroacetanilida, <b>51a</b> , d' <i>N</i> -al·lil-2-feniletiniltrifluoroacetanilida, <b>51b</b> i d' <i>N</i> -(3-butenil)-2-etiniltrifluoroacetanilida, <b>51c</b> .....            | 191 |
| 4.5.2.2.- Intents de metàtesi dels enins <b>51a-c</b> .....  | 193 |
| 4.6.- Preparació de 3-vinil-2 <i>H</i> -cromens, <b>22</b> , de 3-vinil-2,5-dihidrobenzoxepines, <b>23</b> i de derivats tricíclics i tetracíclics de tetrahidrobenzoxepines.....  | 196 |
| 4.6.1.- Intents de síntesi de 3-vinil-2 <i>H</i> -cromens, <b>22</b> .....   | 196 |
| 4.6.1.1.- Preparació de 2-vinil-1-al·liloxibenzè, <b>58a</b> .....   | 197 |
| 4.6.1.2.- Intents de metàtesi del 2-vinil-1-al·liloxibenzè, <b>58a</b> .....   | 197 |
| 4.6.2.- Preparació de 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]oxepines <b>23</b> , i   |     |

|   |     |
|---|-----|
| derivats tricíclics i tetracíclics.....   | 198 |
| 4.6.2.1.- Preparació de 2-al·lil-1-propargiloxibenzens,<br><b>59</b> .....  | 201 |
| 4.6.2.2.- Síntesi de 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[b] oxepines,<br><b>21</b> per metàtesi d'enins.....                         | 202 |
| 4.6.2.3.- Determinació de l'estereoquímica dels<br>cicloadductes <b>66</b> .....  | 208 |
| 5.- Resum i Conclusions.....  | 213 |
| 6.- Part Experimental.....  | 219 |
| 6.1.- Preparació de sals de 2-vinil, metil i estirilpiridini.....   | 221 |
| 6.1.1- Preparació de bromur d' <i>N</i> -al·lil-2-vinilpiridini, <b>24a</b> .....   | 221 |
| 6.1.2.- Preparació de tetrafluoroborat d' <i>N</i> -al·lil-2-vinilpiridini,<br><b>24b</b> .....                           | 222 |
| 6.1.3- Preparació de tetrafenilborat d' <i>N</i> -al·lil-2-vinilpiridini,<br><b>24c</b> .....                             | 222 |
| 6.1.4.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -(2-fenil-1-etenil)-2-vinilpiridini,<br><b>24d</b> .....                         | 223 |
| 6.1.5.- Preparació de 2-estirilpiridina, <b>25</b> .....  | 223 |
| 6.1.6.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -al·lil-2-metilpiridini, <b>27a</b> .....  | 224 |
| 6.1.7.- Preparació de tetrafenilborat d' <i>N</i> -al·lil-2-metilpiridini,<br><b>27c</b> .....                            | 225 |
| 6.1.8.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -(3-butenil)-2-metilpiridini,<br><b>27b</b> .....                                | 226 |
| 6.1.9.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -al·lil-2-estirilpiridini, <b>26a</b> .....                                      | 226 |
| 6.1.10.- Preparació de tetrafluoroborat d' <i>N</i> -al·lil-2-estirilpiridini,<br><b>26a</b> .....                        | 227 |
| 6.1.11.- Preparació d'hexafluorofosfat d' <i>N</i> -al·lil-2-estirilpiridini,<br><b>26a</b> .....                         | 227 |
| 6.1.12.- Preparació de tetrafenilborat d' <i>N</i> -al·lil-2-estirilpiridini,<br><b>26d</b> .....                         | 228 |
| 6.1.13.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -(3-butenil)-2-estirilpiridini,<br><b>26e</b> .....                             | 229 |
| 6.2.- Reaccions d'al·lilació de la 2-piridona.....  | 229 |
| 6.2.1.- Preparació de 2-al·liloxipiridina, <b>29</b> .....  | 229 |
| 6.2.2.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil-2-piridona, <b>30</b> .....  | 230 |
| 6.3.- Preparació de sals de la 2-tiopiridona.....   | 230 |
| 6.3.1.- Preparació de 2-(al·lilitio)piridina, <b>31</b> .....   | 230 |
| 6.3.2.- Preparació de 2-al·lilsulfonilpiridina, <b>34</b> .....   | 231 |
| 6.3.3.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -(al·lilitio)piridini, <b>32a</b> .....  | 232 |
| 6.3.4.- Preparació de bromur d' <i>N</i> -(3-butenil)-2-(al·lilitio)piridini,<br><b>32b</b> .....                         | 232 |
| 6.3.5.- Preparació de tetrafenilborat d' <i>N</i> -al·lil-2-(al·lilitio)piridini,<br><b>32c</b> .....                     | 233 |
| 6.4.- Preparació de bromur d'1-al·lil-2-[(al·lil- <i>tert</i> -butoxicarbonil<br>amino)metil]piridini, <b>36b</b> .....   | 233 |
| 6.4.1.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil-2-piridilmetanimina, <b>37</b> .....   | 233 |
| 6.4.2.- Preparació de 2-(al·lilaminometil)piridina, <b>35a</b> .....  | 234 |
| 6.4.3.- Preparació de 2-[(al·lil- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)metil]-<br>piridina, <b>35b</b> .....                  | 234 |
| 6.4.4.- Preparació de bromur d'1-al·lil-2-[(al·lil- <i>tert</i> -<br>butoxicarbonilamino)metil]piridini, <b>36b</b> ..... | 235 |
| 6.5.- Preparació de bis(pirrol-1-il)sulfona <b>15a</b> i bis(pirrol-1-il)metanona,<br><b>16a</b> .....                    | 236 |
| 6.5.1.- Preparació d' <i>N,N,N',N'</i> -tetraal·lilsulfamida, <b>38</b> .....   | 238 |
| 6.5.2.- Preparació d' <i>N,N,N',N'</i> -tetraal·lilurea, <b>39</b> .....  | 238 |
| 6.5.3.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona, <b>15</b> .....   | 237 |

|   |     |
|---|-----|
| 6.5.4.- Preparació de bis(2,5-dihidropirrol-1-l)metanona, <b>16</b> ....  | 237 |
| 6.5.5.- Preparació d'1-(2,5-dihidropirrol-1-sulfonil)-1H-pirrole, <b>15b</b> .....  | 238 |
| 6.5.6.- Preparació de bis(pirrol-1-il)sulfona <b>15a</b> .....  | 238 |
| 6.6.- Preparació de 2,3,4,7-tetrahidro[1H]azepines, <b>17</b> .....   | 239 |
| 6.6.1.- Preparació d'al·lil(1-metil-4-pentenilide)amina, <b>45a</b> .....   | 239 |
| 6.6.2.- Preparació d'al·lil(1-metil-4-pentenil)amina, <b>44a</b> .....  | 239 |
| 6.6.3.- Preparació de 2-acetil-4-pentenoat d'etil, <b>46b</b> .....   | 240 |
| 6.6.4.- Preparació de 2-(1-al·lilaminoetil)-4-pentenoat d'etil, <b>44d</b> .....  | 241 |
| 6.6.5.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil- <i>N</i> -(1-metil-4-pentenil)carbammat de <i>tert</i> -butil, <b>44b</b> .....     | 242 |
| 6.6.6.- Preparació de 2-[1-(al·lil- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)etil]-4-pentenoat d'etil, <b>44c</b> .....             | 242 |
| 6.6.7.- Preparació d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepina, <b>17b</b> .....                     | 243 |
| 6.6.8.- Preparació d' <i>N-tert</i> -butoxicarbonil-3-etoxicarbonil-2-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, <b>17c</b> ..... | 243 |
| 6.6.9.- Preparació de 3-oxobutanoat d'(E)-2-butenil, <b>48b</b> .....   | 244 |
| 6.6.10.- Preparació de 4-metil-5-hexen-2-ona, <b>46f</b> .....  | 244 |
| 6.7.- Intents d'obtenció de 4-vinil-2H-cromè, <b>18</b> i de 5-vinil-2,3-dihidrobenczo[b]oxepina, <b>19</b> .....           | 245 |
| 6.7.1.- Preparació de 2-al·liloxibenzaldehyd, <b>50a</b> .....  | 245 |
| 6.7.2.- Preparació de 2-(3-buteniloxi)benzaldehyd, <b>50b</b> .....   | 245 |
| 6.7.3.- Preparació d'1-(2,2,-dibromovinil)-2-(2-propeniloxi) benzè, <b>54a</b> .....  | 246 |
| 6.7.4.- Preparació d'1-(2,2,-dibromovinil)-2-(3-buteniloxi) benzè, <b>54b</b> .....   | 246 |
| 6.7.5.- Preparació de [2-(2-al·liloxi)fenil]acetilè, <b>52a</b> .....   | 247 |
| 6.7.6.- Preparació de [2-(3-buteniloxi)fenil]acetilè, <b>52b</b> .....  | 248 |
| 6.8.- Preparació d' <i>N</i> -trifluoroacetil-4-vinil-1,2,-dihidroquinolina, <b>20a</b> ...                                 | 248 |
| 6.8.1.- Preparació d' <i>o</i> -feniletinilanilina, <b>53a</b> .....  | 248 |
| 6.8.2.- Preparació d' <i>o</i> -etinilanilina, <b>53c</b> .....   | 249 |
| 6.8.3.- Preparació de 2-feniletiniltrifluoroacetanilida, <b>53d</b> .....   | 250 |
| 6.8.4.- Preparació de 2-etiniltrifluoroacetanilida, <b>53e</b> .....  | 250 |
| 6.8.5.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil-2-etiniltrifluoroacetanilida, <b>51a</b> .....                                       | 251 |
| 6.8.6.- Preparació d' <i>N</i> -al·lil-2-feniletiniltrifluoroacetanilida, <b>51b</b> .....                                  | 251 |
| 6.8.7.- Preparació d' <i>N</i> -(3-butenil) -2-feniletiniltrifluoro acetanilida, <b>51b</b> .....                           | 252 |
| 6.8.8.- Preparació d' <i>N</i> -trifluoroacetil-4-vinil-1,2,-dihidro quinolina, <b>20a</b> .....                            | 252 |
| 6.9.- Preparació de 2-(2-propargiloxi)estirè, <b>58a</b> .....  | 254 |
| 6.9.1.- Preparació de 2-(2-propargiloxi)benzaldehyd, <b>60a</b> .....   | 254 |
| 6.9.2.- Preparació de 2-(2-propargiloxi)estirè, <b>58a</b> .....  | 254 |
| 6.10.- Preparació de derivats tricíclics i tetracíclics de tetrahidrobenczoepines.....                                      | 255 |
| 6.10.1.- Preparació d'1-al·liloxi-2- nitrobenzè, <b>62a</b> .....   | 255 |
| 6.10.2.- Preparació d'1-al·liloxi-2-cloro-4-nitrobenzè, <b>62b</b> .....  | 255 |
| 6.10.3.- Preparació d'1-al·liloxi-4-clorobenzè, <b>62c</b> .....  | 256 |
| 6.10.4.- Preparació de 2-al·lil-6-nitrofenol, <b>61a</b> .....  | 257 |
| 6.10.5.- Preparació de 2-al·lil-6-nitro-1-propargiloxibenzè, <b>59a</b> .....   | 257 |
| 6.10.6.- Preparació de 2-al·lil-1-(2-propargiloxi)benzè, <b>59b</b> .....   | 258 |
| 6.10.7.- Preparació de 2-al·lil-6-metil-1-propargiloxibenzè, <b>59c</b> .....   | 258 |
| 6.10.8.- Preparació de 2.al·lil-6-metoxi-1-propargiloxibenzè, <b>59d</b> .....  | 259 |
| 6.10.9.- Preparació de 3-vinil-2,5-dihidrobenczo[b]oxepina, <b>23</b> .....   | 260 |
| 6.10.10.- Preparació de 6,8,10a,11-tetrahidrobenczo[b,e] oxepina-9,10-dicarboxilat de dimetil, <b>66a</b> .....             | 260 |

|   |     |
|---|-----|
| 6.10.11.- Preparació d'1,2,3,5,11,11a-hexahidrobenzo[6,7,]oxepino[4,3-c]piridazina-1,2-dicarboxilat de dietil, <b>66b</b> ..... | 261 |
| 6.10.12.- Preparació d'1,3,3a,4,6,12,12a,12b-octahidrobenzo[6,7]oxepino[4,3-e]isobenzofuran-1,3-diona, <b>66d</b> .....         | 262 |
| 6.10.13.- Preparació de 2,3,3a,4,6,12,12b-octahidro-1H-benzo[6,7]oxepino[4,3-e]isoindole-1,3-diona, <b>66e</b> .....            | 262 |
| 6.10.14.- Preparació d'1,4,4a,5,7,13,13b-octahidrobenzo[b]nafto[1,2-e]oxepino-1,3-diona, <b>66f</b> .....                       | 263 |
| 6.10.15.- Preparació de 8-metil-2,3,3a,4,6,12,12b-octahidro-1H-benzo[6,7]oxepino[4,3-e]isoindole-1,3-diona, <b>66g</b> .....    | 264 |
| 6.10.16.- Preparació de 8-metoxi-2,3,3a,4,6,12,12b-octahidro-1H-benzo[6,7]oxepino[4,3-e]isoindole-1,3-diona, <b>66h</b> .....   | 265 |
| 6.10.17.- Preparació de 8-nitro-2,3,3a,4,6,12,12b-octahidro-1H-benzo[6,7]oxepino[4,3-e]isoindole-1,3-diona, <b>66i</b> .....    | 266 |
| 7.- Bibliografia.....   | 267 |
| 8.- Índex de fórmules.....  | 279 |





## **1.- Metàtesi d'alquens i alquins.**



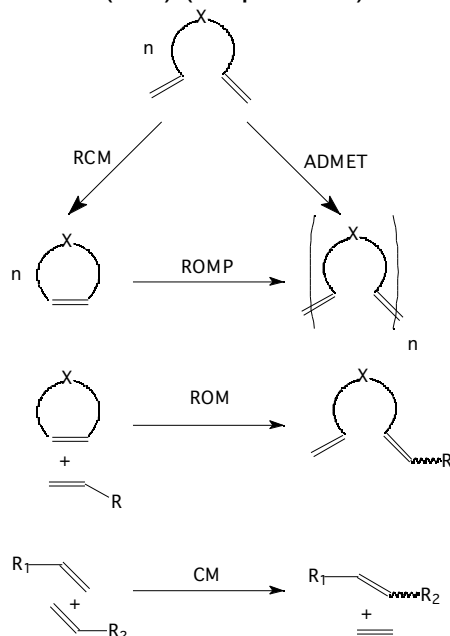
## 1.1.- Introducció.

Reaccions com la metàtesi d'olefines o les ciclopropanacions són catalitzades per espècies de metalls de transició que contenen lligands carbè. Diverses d'aquestes reaccions són utilitzades industrialment tant amb catalitzadors homogenis com heterogenis.

Els recents estudis en el camp dels complexos d'alquilidens metàl·lics han permès aprofundir en la natura de les reaccions de metàtesi, i això ha fet que aquest hagi estat un dels camps que més publicacions ha donat en la química orgànica i organometàl·lica en els darrers anys. El 1990, per exemple, només es van publicar 35 articles que feien referència a la metàtesi d'olefines. El 1999 el nombre de publicacions arribava a les 250, en el 75% de les quals s'utilitzen catalitzadors de ruteni.

Aquesta introducció s'ha basat en articles de revisió recents sobre reaccions de metàtesi d'autors com: Grubbs (1995ACR446, 1998T4413, 2001ACR18), Armstrong (1998JCS(P1)371), Fürstner (2000AG(E)3012), Sarkar (1998CCR1), Blechert (1997AG(E)2036), Snapper (1998JMC(A)29), Ivin (1998JMC(A)1), Mori (1998TOC133).

Les reaccions de *Ring-Closing Metathesis* (RCM) de diens han estat utilitzades per a la preparació de carbo i heterocicles de diferents mides i per a la síntesi de productes naturals. A part de la RCM, que és potser el tipus de metàtesi més emprada en el món acadèmic, existeixen altres tipus de metàtesi com la *acyclic diene metathesis* (ADMET) que condueix a polímers, la *ring-opening metathesis* (ROM), la *ring-opening metathesis polymerization* (ROMP), i la *cross-metathesis* (CM) (Esquema 1).



**Esquema 1.** Tipus de reaccions de metàtesi d'olefines.

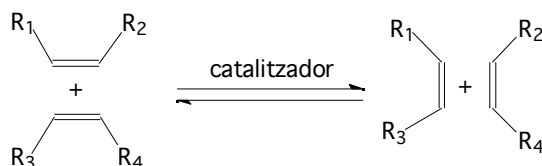
## 1.2.- Evolució de les reaccions de metàtesi.

Cap al 1950 es van descriure les primeres reaccions en què catalitzadors formats *in situ* a partir de certes sals de metalls de transició promouen la polimerització d'olefines. Aquests estudis van ser iniciats per Karl Ziegler i han tingut un gran impacte en la recerca química i també en la indústria.

Posteriorment, es va descobrir que els catalitzadors tipus "Ziegler" no només promouen la polimerització, sinó altres reaccions que impliquen el trencament i la formació de dobles enllaços.

Algunes de les mesclades usades eren  $WCl_6/Bu_4Sn$ ,  $WOCl_4/EtAlCl_2$ ,  $MoO_3/SiO_2$ ,  $Re_2O_7/Al_2O_3$ . Degut al seu baix cost i fàcil preparació han jugat un paper important en aplicacions comercials de la metàtesi d'olefines com el procés Shell o el procés del neohexè. La seva utilitat era limitada degut a les dràstiques condicions de reacció i als àcids de Lewis forts que es requeren i que eren incompatibles amb la majoria de grups funcionals. Aquests problemes van motivar una extensa recerca per comprendre millor el procés de la metàtesi d'olefines per tal de poder trobar catalitzadors millors.

No va ser fins l'any 1967 que Calderon i col·laboradors van proposar el terme metàtesi d'olefines per designar el tipus de reacció que comporta una redistribució de dobles enllaços carboni-carboni catalitzada per metalls (Esquema 2). El terme metàtesi ve dels mots grecs *meta* (canvi) i *tithemi* (lloc).



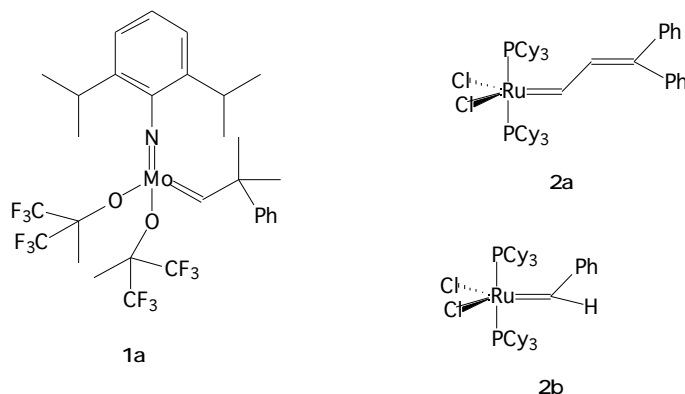
**Esquema 2.** Metàtesi d'olefines.

Es van proposar diverses alternatives mecanístiques, però el mecanisme proposat per Chauvin va ser el que tenia més consistència amb els fets experimentals i encara és acceptat.

A partir d'aquest mecanisme, del que es parlarà més tard (vegeu apartat 1.4), la recerca en el camp de la química organometàl·lica ha portat cap el desenvolupament racional dels complexos alquilidè-metall, nous catalitzadors amb estructures definides com  $(CO)_5W=CPh_2$  entre altres. El desenvolupament d'aquests catalitzadors, que permeten treballar en condicions més suaus, es va fer cap a finals dels anys 70 i principis dels 80.

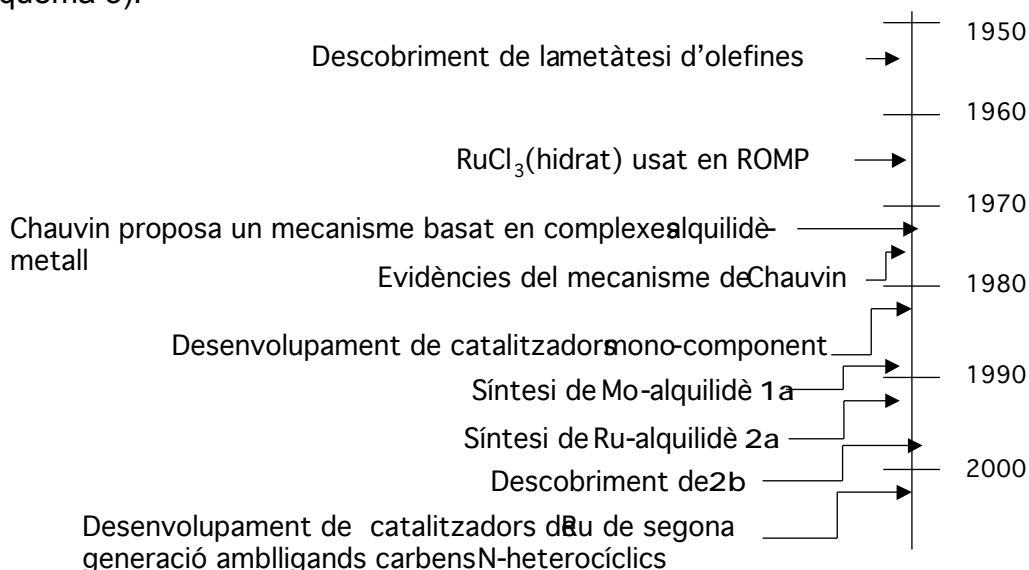
Posteriorment, es van desenvolupar altres complexos alquilidens de Mo i W, que han estat àmpliament usats i que presentaven una gran activitat, però a la vegada eren molt sensibles a l'aire. Un d'ells és el catalitzador d'Schrock **1a** (Figura 1).

Més recentment, a mitjans dels anys 90, s'han preparat complexos alquilidens amb ruteni, els anomenats catalitzadors de Grubbs **2a** i **2b**, que són més fàcils de preparar i d'usar que els de tungstè o molibdè. Amb l'aparició d'aquests nous catalitzadors les reaccions de metàtesi d'olefines s'han convertit en una important eina dins de la síntesi orgànica.



**Figura 1.**

El desenvolupament de catalitzadors basats en una sola espècie ha estat un gran avenç, però la recerca no s'ha aturat aquí i ja han estat desenvolupats nous catalitzadors de ruteni amb lligands heterocíclics, anomenats *catalitzadors de segona generació*, més actius que els anteriors (Esquema 3).



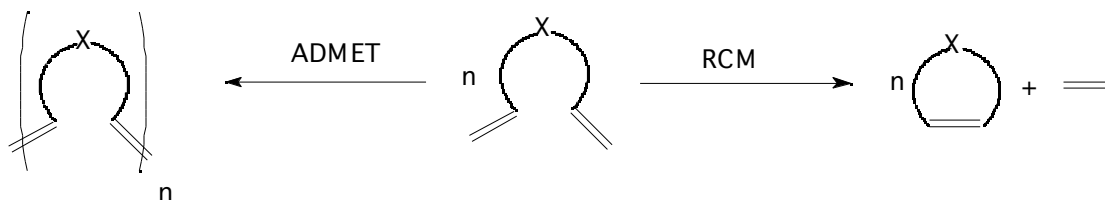
**Esquema 3.** Desenvolupament cronològic de les reaccions de metàtesi.

La metàtesi d'olefines sorgeix, doncs, del món industrial i durant molts anys les seves aplicacions es mantenen, fonamentalment, dins d'aquest àmbit. No és fins a l'última dècada que les aplicacions sintètiques comencen a multiplicar-se degut a l'esforç previ d'alguns grups pel que fa a la comprensió mecanística i la recerca de millors catalitzadors, d'estructura ben definida.

### 1.3.- Tipus de reaccions de metàtesi.

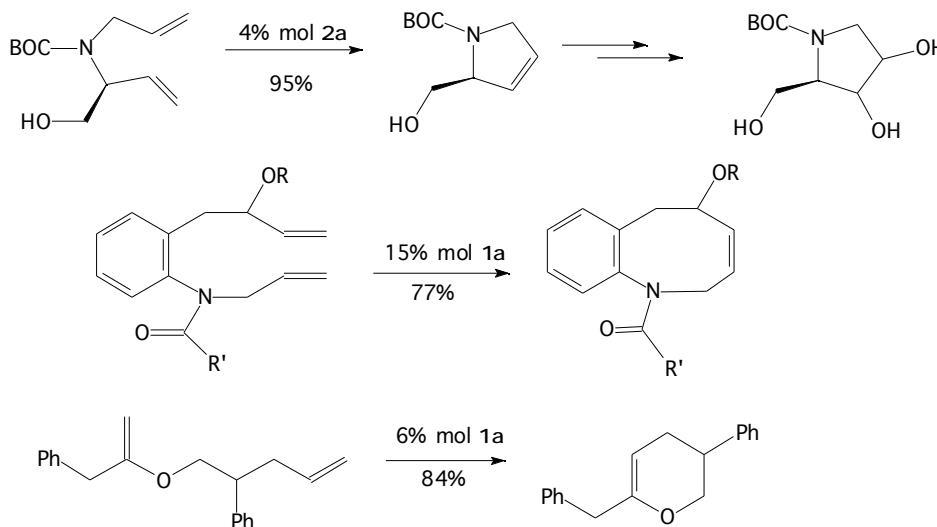
### 1.3.1.- Ring-Closing Metathesis.

Els diens acíclics poden ser usats com a substrats per a polimeritzacions (ADMET) o per reaccions de formació d'anells (RCM). El camí que se segueixi dependrà de la mida de l'anell, la dilució, del substrat i del catalitzador (Esquema 4).



**Esquema 4.** Metàtesi de diens (RCM i ADMET).

No es poden preparar cicles de 4 baules usant les reaccions de metàtesi, mentre que els anells de 5, 6, 7 i fins i tot 8 baules poden ser obtinguts amb bons rendiments. Les reaccions de RCM han estat àmpliament utilitzades en la síntesi d'heterocicles nitrogenats, degut a la presència d'aquest tipus d'heterocicles en alcaloides o altres substàncies biològicament actives (Esquema 5).



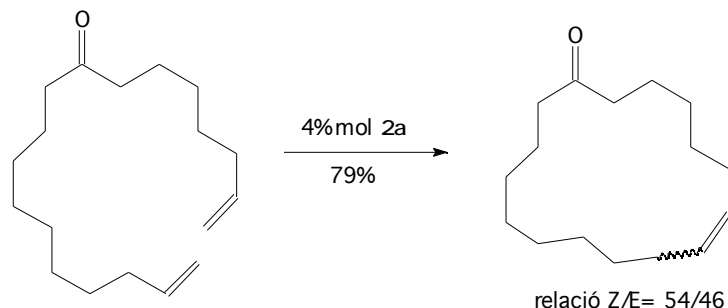
**Esquema 5.** Alguns exemples de RCM.

Les reaccions de RCM han permès també la síntesi d'anells de més de 9 baules, i de macrocicles.

A mesura que augmenta la mida de l'anell i la conformació de la molècula fa que els dobles enllaços estiguin més allunyats, disminueix la velocitat de ciclació i a la vegada augmenta la velocitat d'oligomerització. L'oligomerització es pot reduir disminuint la concentració del diè o mitjançant l'addició lenta del substrat. Les altes temperatures també afavoreixen la ciclació. Ara bé, elevada temperatura i dilució també afavoreixen la

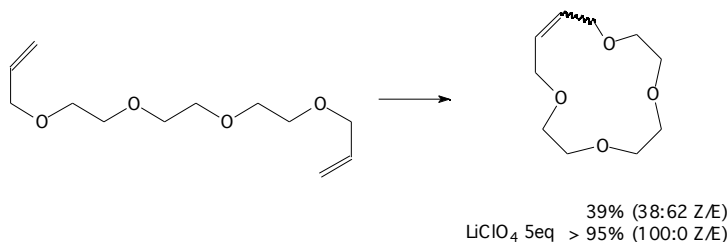
descomposició del catalitzador, la qual cosa fa que la síntesi d'anells grans requereixi més quantitat de catalitzador.

En anells prou grans i amb la suficient flexibilitat els dobles enllaços poden ser *cis* o *trans*. Normalment s'obtenen mescles d'isòmers (Esquema 6).



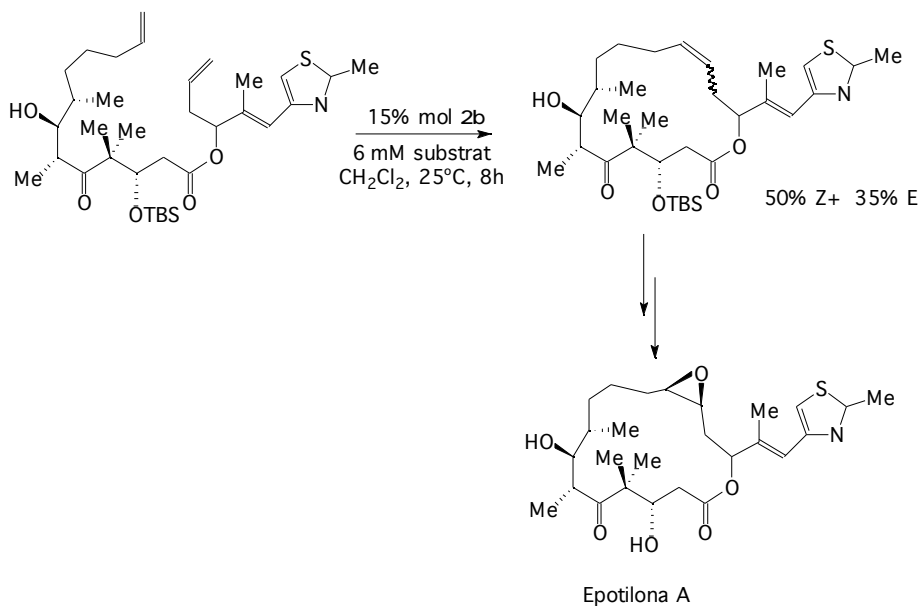
**Esquema 6.** Exemple de síntesi de macrocicles mitjançant RCM.

Es poden usar motlles per tal de millorar l'estereoselectivitat i el rendiment dels productes cíclics. Es creu que la preorganització al voltant del centre metàl·lic dona una conformació favorable que facilita la ciclació i augmenta el control estereoquímic. Un dels motlles usats en la síntesi d'èters corona és el  $\text{LiClO}_4$  (Esquema 7).



**Esquema 7.** Ús de motlles en reaccions de RCM.

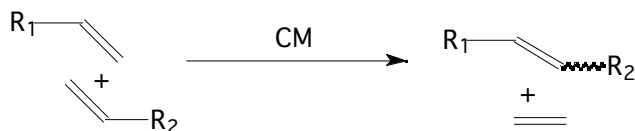
En la síntesi de l'*Epotilona A*, un producte aïllat del mixobacteri *Sorangium cellulosum* que té gran importància en la teràpia del càncer, la construcció de l'anell es fa per una reacció de RCM d'olefines (Esquema 8).



**Esquema 8.** Ús d'una RCM en la síntesi de l'Eptilona A.

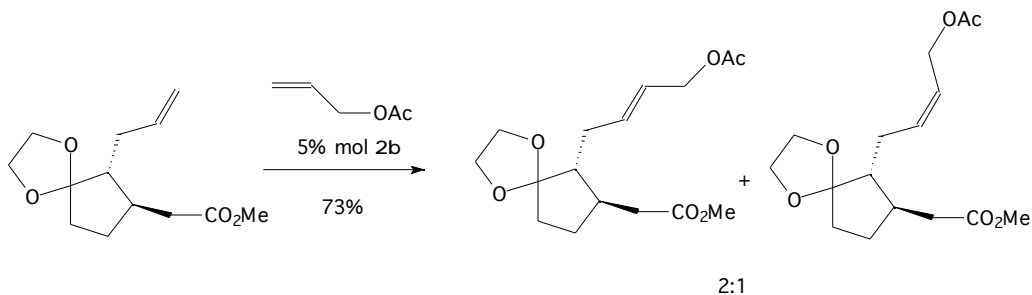
### 1.3.2.- Cross Metathesis.

Les olefines terminals amb un substituent alquil poden reaccionar química i estereoselectivament, mitjançant una reacció de metàtesi creuada (CM), amb olefines terminals -substituídes com estirè o acrilonitril, en presència de catalitzador d'Schrock o de Grubbs (Esquema 9).



**Esquema 9.** Cross Metathesis.

Aquest tipus de reacció ha estat utilitzat per Blechert i col. en la síntesi de derivats de l'àcid jasmònic (1997AG(E)2036) (Esquema 10).

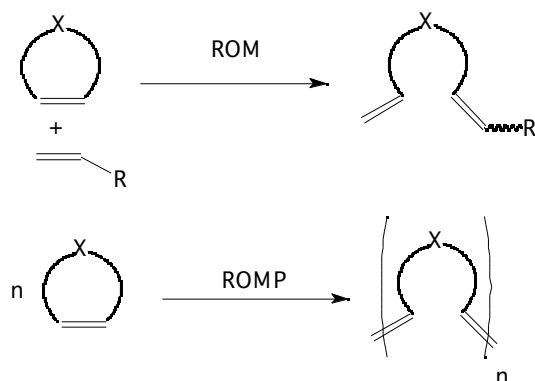


**Esquema 10.** Síntesi de derivats de l'àcid jasmònic mitjançant CM.



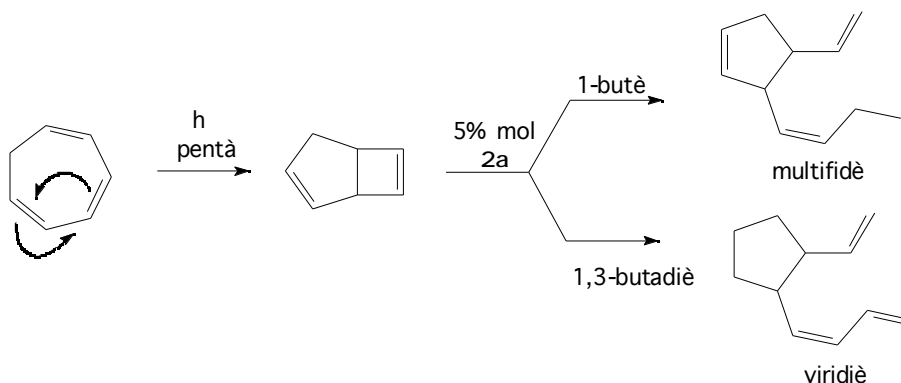
### 1.3.3.- Ring-Opening Metathesis.

Cal, aquí, distingir entre les reaccions de metàtesi d'obertura d'anells (ROM) per formar molècules aïllades i les reaccions d'obertura d'anells seguides de polimerització (ROMP) (Esquema 11).



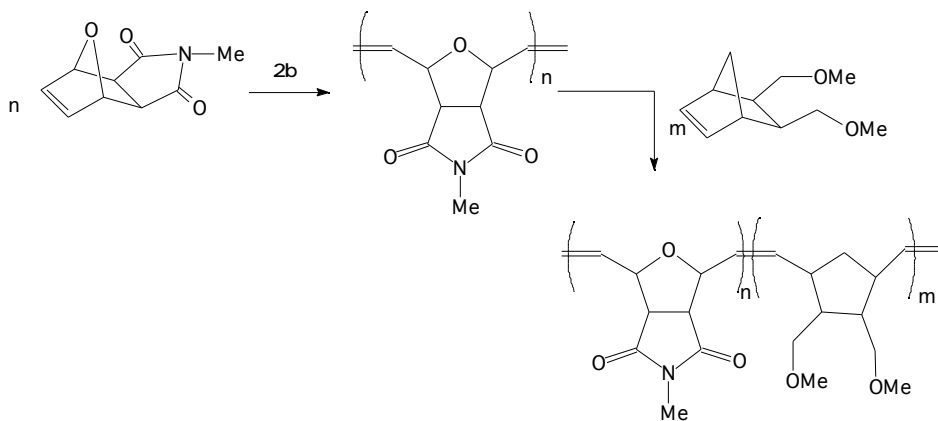
**Esquema 11.** Ring-Opening Metathesis.

Les reaccions de metàtesi amb obertura d'anell es donen en sistemes cíclics tensionats. A l'esquema 12 es mostren exemples de ROM.



**Esquema 12.** Exemples de ROM.

Històricament, i en el món industrial, l'aplicació més comú de la metàtesi d'olefines ha estat la preparació de polímers utilitzant la ROMP. Aquest tipus de reaccions mantenen les insaturacions en l'esquelet i permeten la incorporació de funcionalitat directament des del monòmer (Esquema 13).

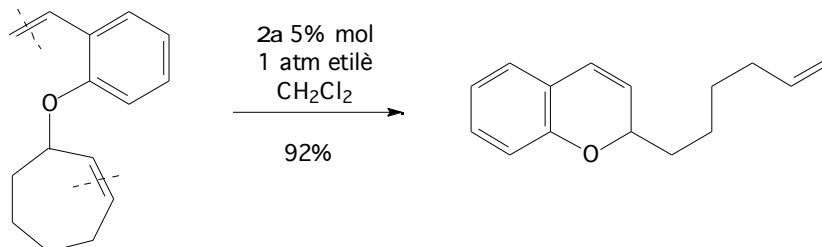


Esquema 13. Exemple de ROMP.

### 1.3.4.- Tandem Metathesis.

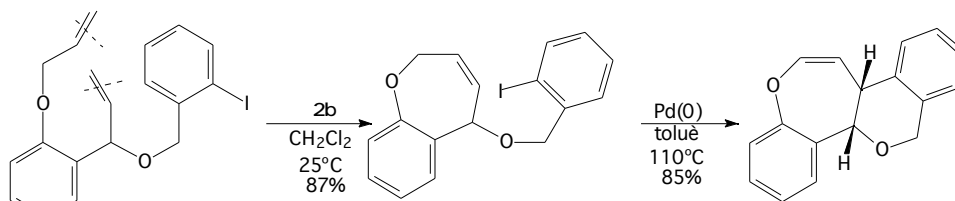
Com ja hem comentat, els catalitzadors de molibdè i ruteni no només catalitzen les reaccions de RCM sinó també les reaccions de metàtesi d'obertura d'anells. Aquest fet ha permès encadenar dos o més tipus de reaccions de metàtesi, són les reaccions tàndem o dòmino (ROM/RCM, RCM/ROM/CM, RCM/ROM/RCM).

Una de les variants de les reaccions tàndem, ROM/RCM, ha estat utilitzat per Hoveyda i col. (1998JA2343) en la síntesi de cromens (Esquema 14).



Esquema 14. Exemple de ROM/RCM en tàndem.

De la mateixa manera, també són atractives combinacions de reaccions de metàtesi amb altres tipus de transformacions d'alquens com poden ser reaccions de Diels-Alder, Cope o Heck (1998TL4139) (Esquema 15).

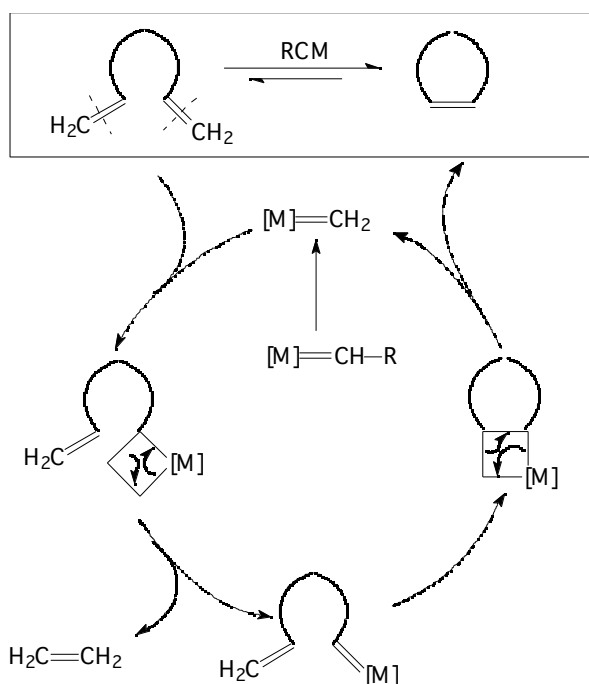


Esquema 15. Seqüència RCM-Heck (1998TL4139).

### 1.4.- Mecanisme de la RCM.

En els primers sistemes catalítics produïts per mescles *in situ* de dues o més espècies organometàl·liques, la natura del catalitzador no era coneguda amb seguretat. Això feia molt difícil obtenir una evidència que confirmés qualsevol mecanisme postulat.

Les espècies catalítiques més emprades actualment són complexos alquilidè-metal ben definits. És acceptat un mecanisme (mecanisme de Chauvin) que consisteix en una sèrie alternada de cicloaddicions [2+2] i cicloneversions entre intermedis metal·laciclobutànics i metal·l'alquilidènics (Esquema 16)



**Esquema 16.** Cicle catalític bàsic de la RCM.

En el primer cicle de la reacció el subproducte format depèn del grup R en el complex precatalític, mentre que a partir del segon cicle catalític el subproducte depèn del substrat. Si els alquens són terminals, el subproducte de la reacció és etilè. Totes les reaccions del cicle catalític són reversibles.

La reacció directa és afavorida entròpicament, ja que en les reaccions de RCM es trenca el substrat en dues noves molècules. Si a més a més una d'elles és un producte volàtil com etilè, el cicloalquè desitjat s'acumularà en el medi de reacció.

A les reaccions de ROM o ROMP l'alliberament de la tensió de l'anell és la principal força motriu de la reacció.

La substitució en els dobles enllaços pot afectar a la velocitat de reacció i a la conversió, ja que molts catalitzadors no toleren els impediments estèrics.

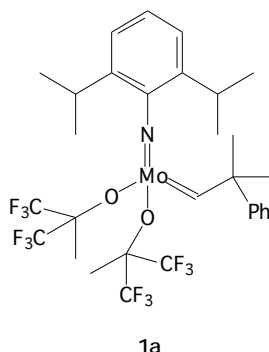
### 1.5.- Catalitzadors de Metàtesi.

Des de les primeres mescles de diversos components que catalitzaven reaccions de polimerització i de metàtesi d'olefines, es van desenvolupar complexos alquilidè-metal·la que han estat àmpliament utilitzats com a catalitzadors o precursors de catalitzadors en els darrers anys. Aquestes espècies són basades principalment en molibdè (catalitzadors d'Schrock) i en ruteni (catalitzadors de Grubbs).

Actualment es parla de catalitzadors de metàtesi de segona generació, en què s'han millorat les propietats catalítiques variant els lligands. També s'han desenvolupat catalitzadors basats en altres metalls com titani.

#### 1.5.1.- Catalitzadors basats en Molibdè.

El complex **1a** (Figura 2), descrit per Schrock, té l'inconvenient que és extremadament sensible a l'oxigen i a l'aigua, fins i tot en forma sòlida. És difícil d'emmagatzemar, ja que cal fer-ho en una caixa de guants refrigerada sota atmosfera de nitrogen. S'ha de sintetitzar dins d'una caixa de guants, encara que es poden fer reaccions utilitzant tècniques d'Schlenk en absència total d'aire. Es començà a utilitzar com a catalitzador de metàtesi el 1992 pels grups de Grubbs, Fobes i Wagener.



**Figura 2.**

Encara que és sensible a la presència de grups hidroxil i carboxil, probablement és el catalitzador més actiu dels descrits fins ara. És compatible amb amines i amides terciàries, amb sulfurs i disulfurs.

Ha estat utilitzat per la síntesis de carbo i heterocicles des de 5 fins a 16 baules. Fins fa poc era l'únic catalitzador que permetia la metàtesi d'olefines, di-, tri- i tetrasubstituïdes. No és afectat per les característiques electròniques de l'alquè, reacciona amb olefines riques en electrons (èters d'enol) i olefines pobres (acrilats).

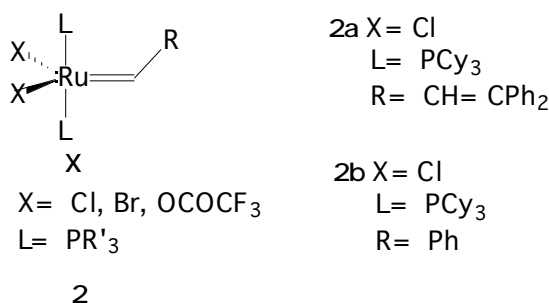
#### 1.5.2.- Catalitzadors basats en Ruteni.

Durant varies dècades el ruteni no va ser considerat com un bon metall per a catalitzar reaccions de metàtesi d'olefines. Se sabia que el  $\text{RuCl}_3$ (hidrat)

catalitzava ROMP en dissolvents com etanol a reflux, però amb llargs temps d'iniciació i baixos rendiments. Contràriament al que s'esperava, els temps d'iniciació es reduïen i els rendiments milloraven al realitzar les reaccions en aigua. Efectivament, el  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  i el  $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{tos})_2$  en aigua, donaven temps d'iniciació curts, rendiments bons i polímers de pesos moleculars elevats. Les solucions d'aquests precatalitzadors contenien adductes ruteni-olefina que podien ser observats per  $^1\text{H}$ -RMN, i podien ser reciclats diverses vegades.

El procés d'iniciació no era clar, però aquestes observacions van suggerir que l'espècie activa era un alquilidè de ruteni.

El descobriment fet per Grubbs que carbens de ruteni de fórmula general **2** (Figura 3) eren precatalitzadors molt eficients, va ser un veritable punt de partida que ha provocat un allau d'investigacions en el camp de la metàtesi d'olefines.



**Figura 3.**

La seva activitat sol ser menor que la del catalitzador d'Schrock **1a**, però presenten una tolerància més elevada a un àmpli ventall de grups funcionals.

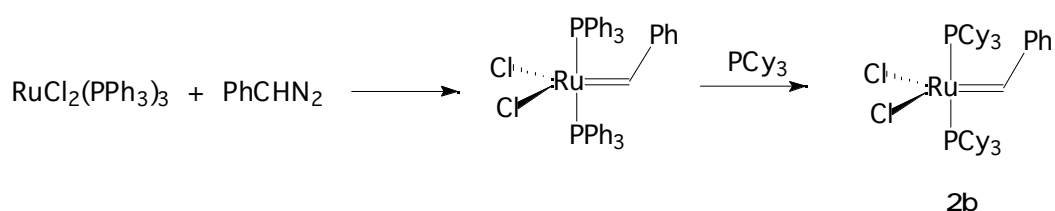
El primer catalitzador de la sèrie va ser el complex **2a**. El 1993 Grubbs descriu la seva utilització en reaccions de RCM. És més senzill de preparar i d'utilitzar que el complex de molibdè **1**. És relativament estable a l'aire en períodes curts, encara que en la seva preparació i utilització es requereix treballar en atmosfera inert fent servir tècniques d'Schlenk.

Tolera grups funcionals com alcohol, àcid carboxílic i aldehyd, que són incompatibles amb el catalitzador de molibdè **1**. També tolera la presència d'amides secundàries, carbamats, sulfonamides entre altres.

És incompatible amb la presència d'amines, la qual cosa es pot solucionar protegint l'amina en forma de carbamat o bé per protonació formant una sal d'amoni. S'han descrit casos d'incompatibilitat amb la presència de sulfurs a la molècula. En els dos casos, sulfurs i amines, probablement per coordinació del substrat amb el ruteni.

És altament sensible als impediments estèrics, un substituent en el sistema al·lílic encara que sigui un grup metil pot reduir dràsticament el rendiment de RCM.

El següent catalitzador de ruteni desenvolupat, actualment comercialitzat i conegut amb el nom de catalitzador de Grubbs, fou el complex **2b**. Va ser descrit l'any 1995, i a partir del període 1996-97 hi ha hagut un augment espectacular de les publicacions en què s'utilitza aquest catalitzador, sobretot en la síntesi de productes heterocíclics. És un complex fàcil de preparar (Esquema 17), estable i més fàcil d'usar que els anteriors, és relativament estable a l'aire per períodes de temps curts, fet que permet que pugui ser pesat a l'aire. La descomposició es pot detectar pel canvi de color. Cal treballar amb ell, però, sota atmosfera inert.

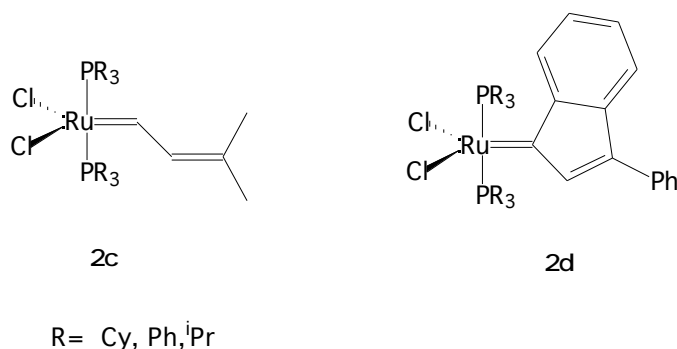


**Esquema 17.** Preparació del catalitzador de Grubbs **2b**.

És compatible amb la presència d'alcohols i àcids carboxílics. Hi ha poques publicacions en que es descriu la compatibilitat d'aquest complex amb sulfurs (2001SL605), mentre que la majoria d'investigadors no han tingut èxit en utilitzar aquest catalitzador per fer sulfurs cíclics.

Permet la metàtesi d'alquens terminals, però deixa intactes alquens interns di- i trisubstituïts.

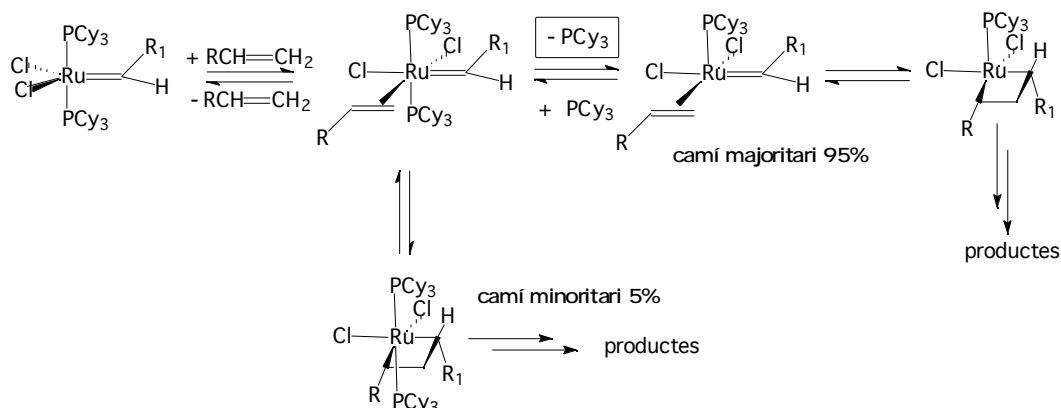
Altres complexos carbènics del mateix tipus que s'han preparat i estudiat es mostren a la figura 4.



**Figura 4.**

S'han fet estudis mecanístics de la influència de les fosfines en el cicle catalític. S'ha demostrat que hi ha dos possibles camins que porten a la formació dels productes. El majoritari implica la dissociació d'una de les dues

fosfines, en el minoritari les fosfines queden unides al centre metàl·lic (1998JCS(P1)371, 2000AG(E)3012) (Esquema 18).



**Esquema 18.** Dissociació d'una fosfina en els mecanismes proposats per catalitzadors tipus Grubbs.

Els estudis de raigs X de les estructures dels catalitzadors de tipus  $L_2X_2Ru=CHR$ , **2**, demostren que l'estructura és una piràmide de base quadrada distorsionada, en què el grup alquilidè es troba en posició axial, mentre que les fosfines i els halurs estan en el pla equatorial, amb una disposició relativa *trans* entre les dues fosfines.

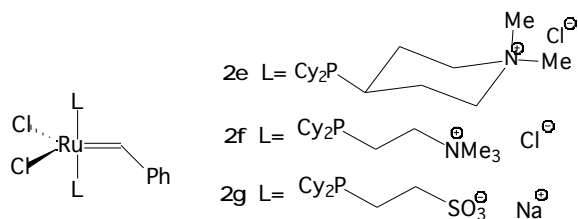
La influència dels lligands en l'activitat catalítica del complex penta-coordinat de ruteni de 16 electrons, ha estat àmpliament estudiada. El clorur sembla ser el lligand aniònic òptim. Com a lligands neutres s'han estudiat diverses fosfines, però només la  $PCy_3$  o la  $P(\text{ciclopentil})_3$ , grups electrodonadors amb àngles cònics grans han donat una activitat bona.

L'activitat del catalitzador augmenta amb la grandària i la capacitat donadora de les fosfines i disminueix en augmentar la donació dels halurs. Una de les contribucions de les fosfines és per  $\pi$ -donació al centre metàl·lic, la qual cosa facilita la dissociació d'una fosfina, estabilitzant la posició vacant *trans*, i sobretot el complex ciclobutànic intermediari de 14 electrons (vegeu l'esquema 18). Com més voluminosa sigui la fosfina més desestabilitzat estarà el complex de 18 electrons amb les dues fosfines i l'olefina.

Per contra, els halurs fan disminuir l'activitat com més grans i electrodonadors són, així l'ordre d'activitat és  $Cl > Br >> I$ . Això és degut a que l'olefina al coordinar-se al centre metàl·lic ho fa en *trans* a l'halur, com més donador sigui aquest més feble serà l'enllaç ruteni-olefina i desfavorirà la coordinació.

Encara que el catalitzador de Grubbs, el complex **2b**, és actiu en presència d'espècies pròtiques, té la limitació de ser insoluble en aigua, i en condicions d'emulsió no sempre dona bons resultats. Això ha motivat la preparació de catalitzadors amb fosfines alifàtiques voluminoses, que incorporin grups amoni quaternaris o grups sulfonats. Així, els complexos **2e-g**

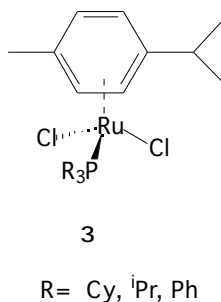
han donat bons resultats com a catalitzadors de RCM en aigua o metanol, i permeten reaccions de ROMP en sistemes bifàsics (1996OM4317).



**Figura 5.**

Malgrat l'èxit que han tingut els carbens de Grubbs, s'han estudiat altres tipus de catalitzadors de ruteni, alguns amb activitat catalítica comparable a la dels carbens **2**.

Els complexos de 18 electrons [(<sup>6</sup>-cimè)RuCl<sub>2</sub>(PR<sub>3</sub>)], **3** (Figura 6), que es formen a partir del dímer comercial [(<sup>6</sup>-cimè)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> **3a**, per addició de la fosfina, presenten una activitat moderada (R = Cy > <sup>i</sup>Pr > Ph), però poden ser activats per diverses vies:



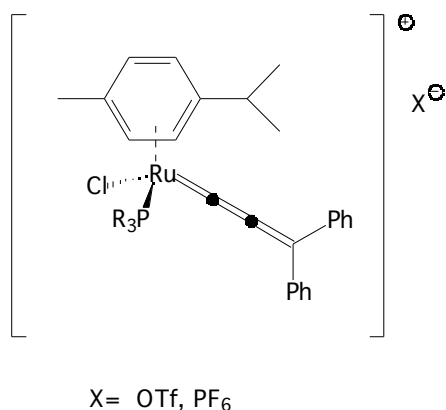
**Figura 6.**

a) Per addició de trimetilsilildiazometà o diazoacetat d'etil.

b) Per via fotoquímica, mitjançant irradiació amb llum UV, o fins i tot llum dels fluorescents o llum solar forta.

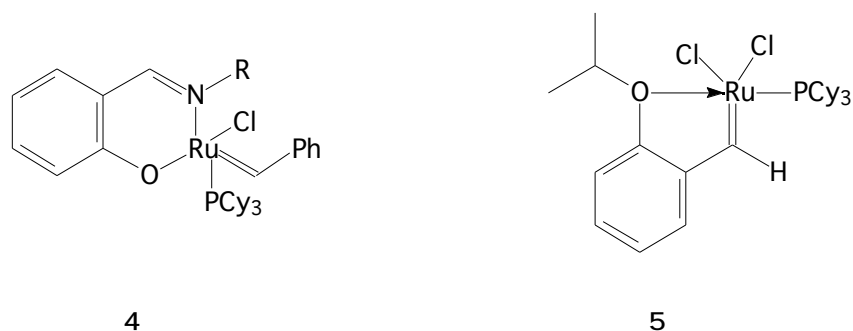
c) Per reacció amb alcohols propargílics en presència d'un atrapador de clorurs que porta a la formació de complexos catiónics (Figura 7). En aquests complexos tant important és l'efecte de la fosfina com del contraanió.



**Figura 7.**

Grubbs ha descrit també (1998OM3460) una modificació dels alquilidens de ruteni **4**, que incorpora bases de Schiff derivades de salicilaldehid. Aquesta família de carbens presenta elevada estabilitat en presència d'aire i d'humitat i té activitat catalítica en dissolvents polars pròtics, habitualment no emprats amb els catalitzadors clàssics.

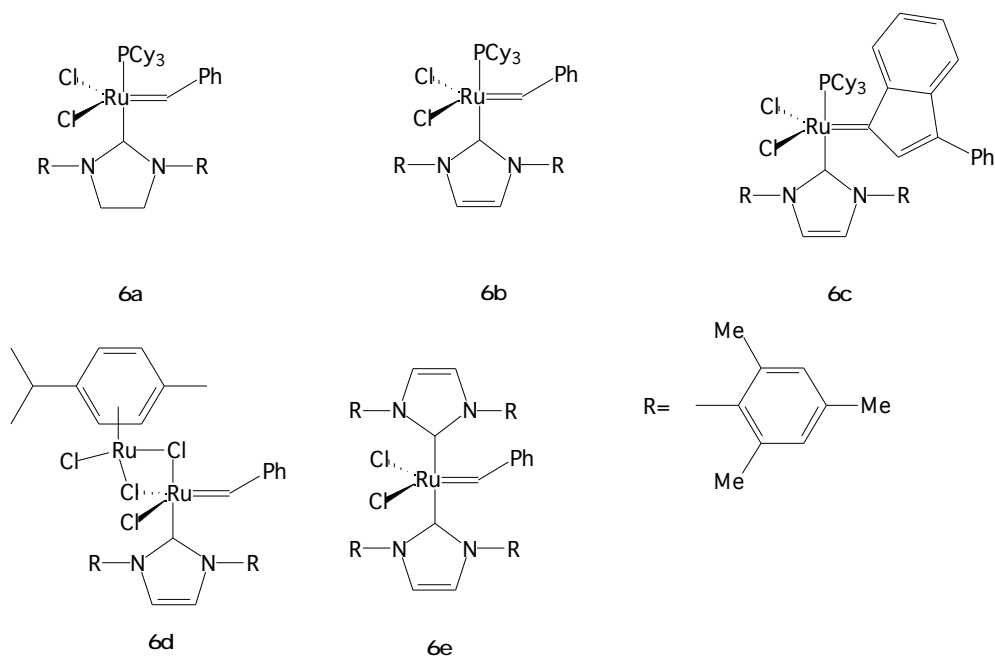
Hoveyda ha preparat recentment (1999JA791) un catalitzador de ruteni **5**, que també és estable en presència d'aire i d'humitat i que es pot recuperar per cromatografia.

**Figura 8.**

### 1.5.3.- Complexos de Ruteni amb lligands carbè N-heterocíclics.

Com ja s'ha comentat anteriorment, les propietats estèriques i electròniques dels lligands neutres són molt importants per l'activitat del catalitzador. Per tal d'augmentar el temps de vida i l'activitat del catalitzador, els lligands han de ser més bàsics i més impeditos estèricament que la triciclohexilfosfina. Els carbens N-heterocíclics (NHC) nucleofílics d'Arduengo (1991JA361, 1996AG(E)725) compleixen aquestes condicions.

Herrmann i col. (1998AG(E)2490) van ser els primers a descriure la preparació i l'utilització en les reaccions de metàtesi de complexos **6** amb aquest tipus de lligands. Actualment ja són anomenats complexos carbènics de ruteni de *segona generació* (Figura 9).

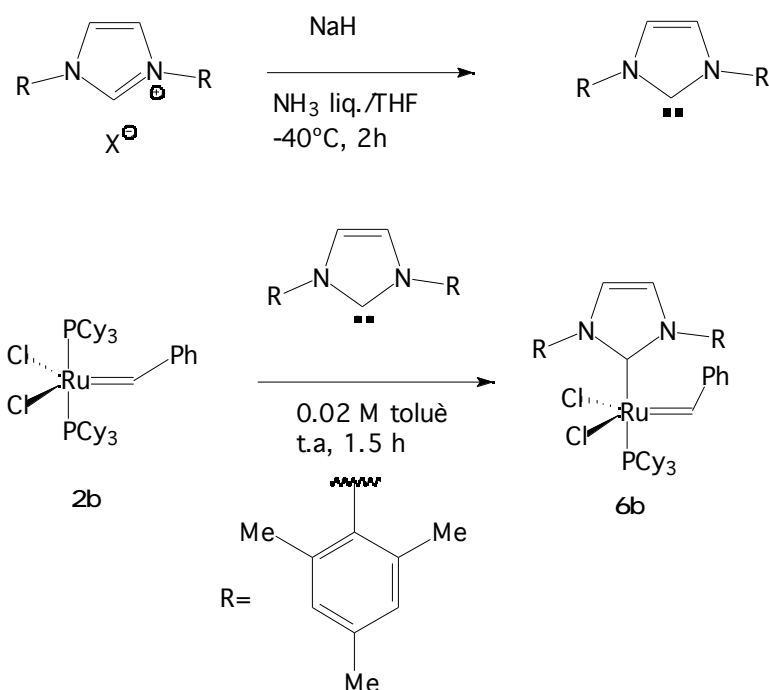
**Figura 9.**

La seva activitat és superior a la del carbè de Grubbs **2b**, i similar, o fins i tot superior a la del catalitzador d'Schrock, **1**. Tenen una gran estabilitat tèrmica i són més resistent a l'aigua i a l'oxigen. Són compatibles amb una gran varietat de grups funcionals. Poden formar olefines tri- i tetrasubstituïdes i milloren l'estereoselectivitat.

Els diversos catalitzadors es diferencien en que el lligand heterocíclic pot ser saturat o insaturat, en els substituents R en els àtoms de nitrogen, en els grups làbils complementaris i en el grup alquilidè que no ha de ser necessàriament =CHPh.

S'han fet estudis que han determinat que el lligand NHC amb R=mesitilè té una energia d'enllaç més forta que la PCy<sub>3</sub> (aproximadament 5 kcal/mol). Els anàlisis de raigs X han mostrat una distància d'enllaç entre el lligand i el centre metàl·lic més curta. L'enllaç Ru-NHC es considera com un enllaç simple, el lligand actua com a un  $\sigma$ -donador fort i pràcticament no té propietats de  $\pi$ -acceptor. La rotació de l'enllaç està fortament impedita per efectes estèrics.

A la literatura es troba descrita la síntesi del compost **6b** fent reaccionar el lligand imidazolin-2-ilidè amb el complex de ruteni **2b** (1998AG(E)2490, 1999TL2247) (Esquema 19).



**Esquema 19.** Síntesi del catalitzador **6b** amb un lligand NHC.

Complexos d'aquest tipus es poden generar *in situ* en el medi de reacció a partir de la mescla del complex  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})_2]$  **3a**, la sal d'imidazolí corresponent i carbonat de cesi en una proporció 1:2:4 respectivament (2001SL397, 2001ASC184)

### 1.6.- Condicions de reacció.

El catalitzador d'Schrock **1a** s'ha usat principalment en benzè i en diclorometà i en alguns casos s'ha utilitzat també en n-pentà, n-hexà, toluè, xilè i sense dissolvent. S'ha descrit que la utilització de THF redueix la velocitat de reacció.

La temperatura de reacció acostuma a oscil·lar entre 20 i 80°C, disminuir la temperatura fins a -20°C redueix la velocitat de reacció, però en escalfar augmenta la descomposició del catalitzador.

La quantitat de catalitzador varia entre un 2 i un 5%, s'ha descrit alguna reacció amb un 0.1% molar. La concentració de substrat és baixa (10-50 mM) en cas de voler fer una RCM.

El catalitzador **2a**, s'ha usat en els dissolvents habituals, toluè i diclorometà o també en THF, *tert*-butanol, benzè, cloroform, fins i tot en aigua per reaccions de polimerització. Les reaccions s'acostumen a fer entre 20 i 50°C, i algunes a reflux de toluè. En la majoria de casos s'utilitza una proporció de catalitzador entre 1-10% molar. La concentració típica de substrat és de 30-50 mM.

El catalitzador de Grubbs, **2b**, té característiques similars a l'anterior. Toluè, benzè i diclorometà són els dissolvents més utilitzats. Les reaccions es fan principalment en diclorometà a reflux, o bé benzè o toluè quan cal més temperatura per afavorir la reacció, encara que també són normals les reaccions a temperatura ambient.

La velocitat de reacció és intermitja entre les dels catalitzadors **1** i **2a**, s'utilitza al voltant d'un 5% molar de catalitzador. Les concentracions del substrat acostumen a ser inferiors a les emprades amb el catalitzador **2a**, normalment de l'ordre de 20 mM.

Quan hi ha perill de competència amb la polimerització es treballa a alta dilució i amb addició lenta.

Els catalitzadors basats en complexos Ru-NHC permeten treballar amb % molars de catalitzador al voltant de l'1%.

### **1.7.- Purificació de les mesclades de reacció.**

La purificació de les mesclades de reacció se sol fer pels mètodes habituals: cromatografia en columna, recristal·lització, destil·lació, etc. Aquest tractament sol donar els compostos raonablement purs, encara que poden contenir traces de sals metàl·liques derivades del catalitzador.

Aquestes traces poden ser un problema per a les transformacions següents o bé per estudis farmacològics dels productes. Grubbs i col. han desenvolupat un mètode de tractament de les mesclades de reacció especialment útil en reaccions a gran escala (1999TL4137) que consisteix en afegir un excés d'una fosfina soluble en aigua, la tris(hidroximetilfosfina) a la mescla de reacció. Aquest lligand polar fa que els complexos formats amb el ruteni puguin ser eliminats per extracció amb aigua o bé dipositats sobre gel de sílice i posteriorment filtrats.

Un altre mètode es basa en l'ús de tetraacetat de plom (2000OL1259). Molt recentment s'ha descrit com a mètode efectiu per eliminar els subproductes de ruteni el tractament del cru de reacció amb òxid de trifenilfosfina o bé dimetilsulfòxid, seguit de filtració a través de gel de sílice (2001OL1411).

### **1.8.- Tendències de futur.**

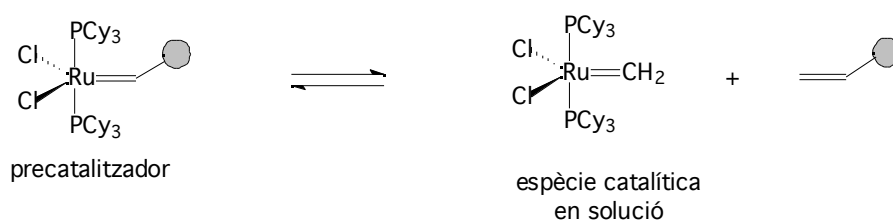
S'han realitzat diversos intents per immobilitzar catalitzadors de tipus Grubbs a suports sòlids per facilitar la separació i fer més atractiva aquesta reacció per a la síntesi a nivell industrial.

Per tant, trobar un mètode per separar fàcilment el catalitzador del producte de metàtesi i trobar la manera de recuperar i reutilitzar el catalitzador és un tema de gran interès donat l'elevat preu d'aquests compostos carbènics i donada la importància sintètica de la reacció de metàtesi. La immobilització del

catalitzador de metàtesi en un suport sòlid permetria la separació per una simple filtració. Aquest catalitzador ancorat al suport hauria de ser prou estable com per poder ésser recuperat i reutilitzat.

Aquest tema ha començat a despertar l'interès en el món científic i en els últims anys han aparegut algunes publicacions al respecte. El treball pioner és de Grubbs (1995JOM195), el qual utilitza els lligands fosfina per ancorar el ruteni a una matriu de poliestirè. Utilitza aquests polímers per efectuar una ROMP, però són força menys reactius que l'homogeni i es perd considerable activitat en els cicles successius. Barret ha descrit (1999TL8657, 2000SL1007) la preparació i la utilització en RCM de catalitzadors carbènics de ruteni reciclables tipus "boomerang", en els quals l'ancoratge a poliestirè es fa a través del grup alquilidè. Durant el procés es forma la veritable espècie catalítica soluble que és recuperada després pel polímer (Esquema 20). Hoveyda (2000JA8168) ha modificat el catalitzador **5** substituint el lligand fosfina per un carbè nucleofílic d'Arduengo i ha preparat derivats dendrímèrics solubles d'ambdós tipus de catalitzadors, els quals poden separar-se per cromatografia més fàcilment que els corresponents monòmers.

Una modificació del mateix catalitzador **5** ancorat a un polímer soluble de polietilenglicol ha estat descrita per Yao (2000AG(E)3896). La reacció es porta a terme en medi homogeni i el catalitzador es recupera per precipitació i filtració. Una altra modificació ben recent (2001CC37) d'aquest catalitzador **5** consisteix en el seu ancoratge a poliestirè. Blechert (2000AG(E)3898) descriu la síntesi i l'aplicació en RCM d'un catalitzador de metàtesi permanentment immobilitzat, on un complex carbènic de tipus **6** és ancorat a poliestirè a través del lligand heterocíclic. Finalment, Nolan (2000OL4075) també prepara catalitzadors reciclables de tipus "boomerang" per immobilització dels catalitzadors **2b**, **6** en una resina macroporosa de polidivinilbenzè mitjançant un mètode d'impregnació.

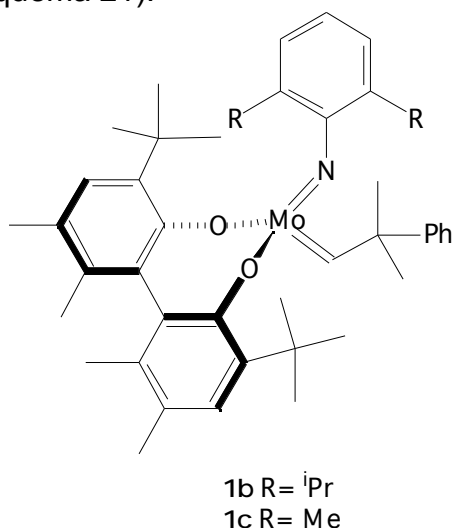


### Esquema 20. Catalitzadors en suports sòlids tipus "boomerang".

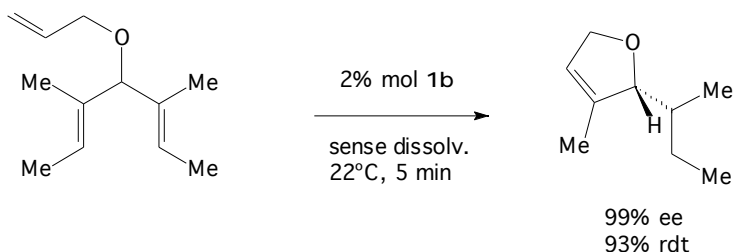
En el nostre grup de recerca s'està començant també a treballar en aquest sentit.

S'han descrit reaccions de metàtesi (RCM, ROMP, ADMET) amb catalitzadors de molibdè i ruteni en CO<sub>2</sub> supercrític. A part de ser el dissolvent, el CO<sub>2</sub> serveix com a "medi protector" per certs grups funcionals. Així, per exemple, es poden fer reaccions amb amines lliures degut a la formació reversible dels corresponents àcids carbàmics (1997AG(E)2466).

El complex de molibdè d'Schrock **1a** s'ha modificat recentment per tal de preparar catalitzadors quirals (2001CEJ945) per ser usats en reaccions asimètriques de *ring-opening* (AROM) i *ring-closing metathesis* (ARCM). S'ha escollit aquest complex perquè conté grups imido i alcoxi que no es dissocien durant la reacció, els grups alcoxi permeten incorporar fàcilment quiralitat, presenta una alta activitat i pot catalitzar la reacció de metàtesi d'olefines altament substituïdes. Així s'han preparat catalitzadors com els complexos **1b** i **1c** (Figura 10), que s'han usat per a la síntesi de molècules quirals a partir d'olefines aquirals (Esquema 21).



**Figura 10.**

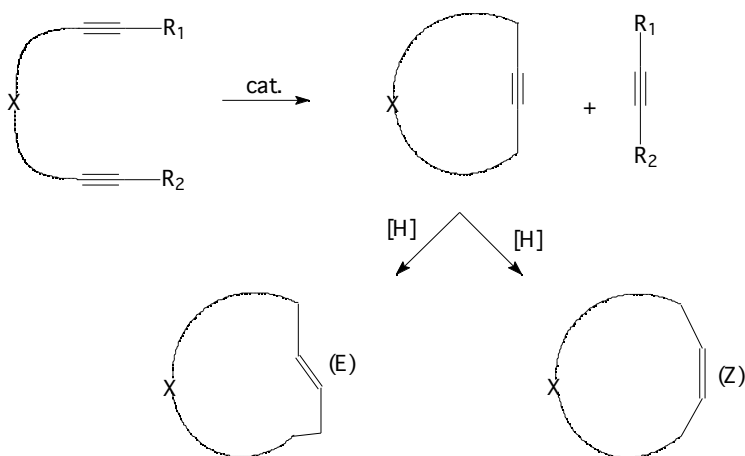


**Esquema 21.** ARCM catalitzada per Mo.

### 1.9. Metàtesi de diins

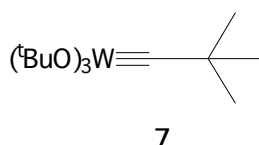
Un dels problemes de la síntesi de macrocicles olefínics usant reaccions de metàtesi de diens és la manca de control en l'estereoquímica de la reacció, atès que els productes s'acostumen a obtenir com a mesclades d'isòmers *Z* i *E*.

Una de les possibles solucions a aquest problema és efectuar una metàtesi d'alquins seguida de reducció parcial del triple enllaç (Esquema 22).

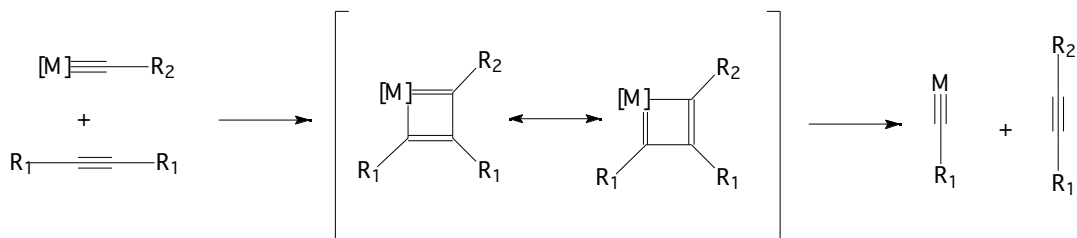


**Esquema 22.** Metàtesi de diins i posterior reducció.

S'han desenvolupat dos tipus de catalitzadors per la metàtesi de diins, els complexos metall-carbí tipus Schrock **7** (Figura 11), ben definits, amb elevada activitat catalítica, i que reaccionen seguint un mecanisme anàleg al proposat per Chauvin per les RCM de diens (Esquema 23).



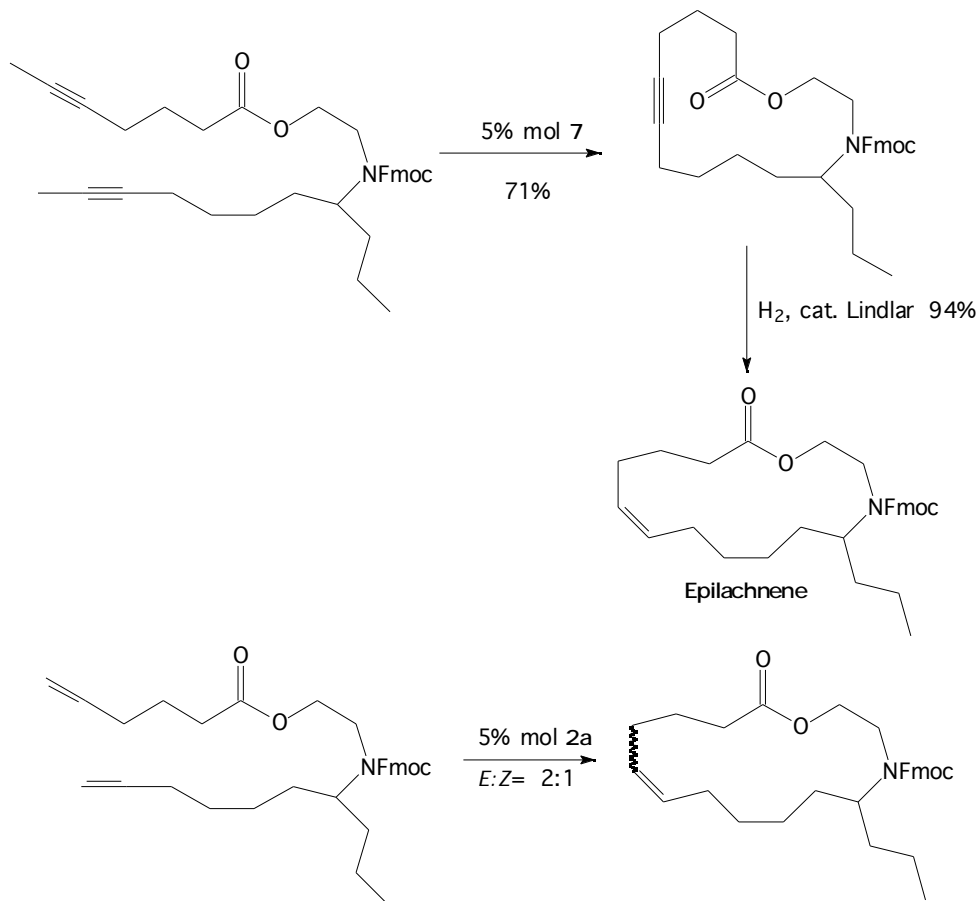
**Figura 11**



**Esquema 23.** Mecanisme de la metàtesi d'alquins

Una segona classe comprèn sistemes multicomponent, d'estructura desconeguda, formats *in situ* a partir de diferents ingredients. Per exemple una combinació de Mo(CO)<sub>6</sub> i derivats de fenol (p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH, p-(F<sub>3</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH, etc.) que presenta activitat catalítica a elevades temperatures.

En una síntesi de l'*Epilachnene*, una azamacrolida que s'usa com a repel·lent d'insectes, s'utilitza la metàtesi d'alquins seguida de reducció. S'obté exclusivament l'isòmer *Z*, mentre que si es fa per metàtesi del diè s'obté majoritàriament l'isòmer no natural *E* (Esquema 24).



**Esquema 24.** Síntesi d'*Epilachnene* per metàtesi de diins.



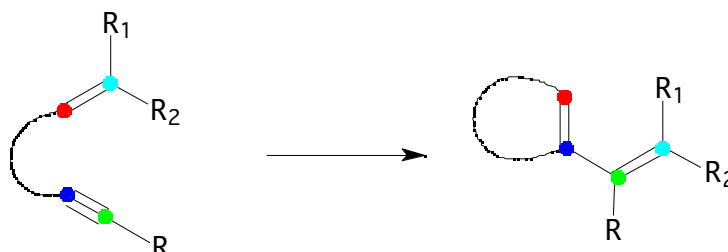


## **2.- Metàtesi d'enins.**



## 2.1.- Introducció.

Un tipus particular de reaccions de metàtesi són les metàtesi d'enins (1998TOC133). A diferència de la metàtesi de diens o alquins, hi intervenen un doble i un triple enllaç i en aquest cas no es formen dues molècules noves, sinó un compost diènic que conté tots els àtoms del compost o compostos de partida. Es parla de la metàtesi d'enins com un procés amb *economia d'àtoms*. S'ha de veure aquesta reacció com una migració de la part alquè cap a la part alquí catalitzada per metalls de transició (Esquema 25).



**Esquema 25.** Metàtesi d'enins.

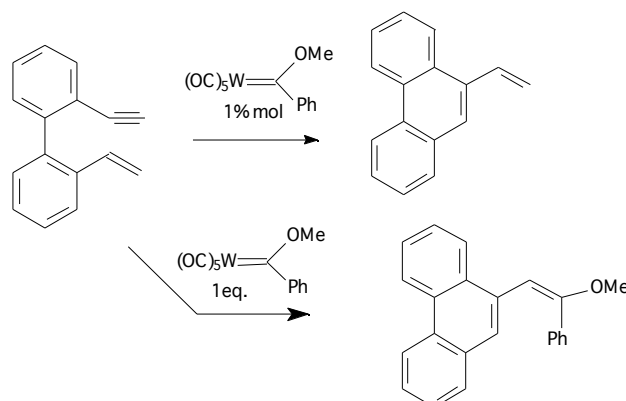
Existeixen dos tipus de metàtesi d'enins:

- Una catalitzada per un complex metall-carbè, com en la metàtesi d'olefines, via cicloadició [2+2].
- Un segon tipus promoguda per metalls en baix estat d'oxidació, mitjançant una ciclació oxidativa.

## 2.2.- Metàtesi d'enins intramolecular.

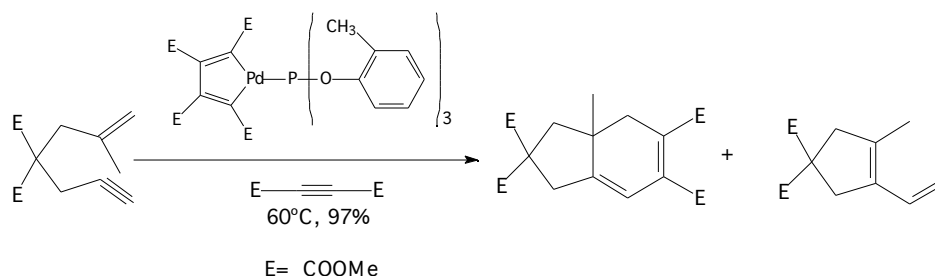
### 2.2.1.- Metàtesi d'enins amb carbens de Fischer (W, Mo, Cr).

El primer exemple de metàtesi d'enins va ser descrit per Katz (1985JA737, 1989OM1620), usant un 1% molar de carbens de tungstè. La migració del grup alquilidè tenia lloc en un 31% de rendiment. Quan s'usava una quantitat estequiomètrica del mateix complex s'obtenia un producte de metàtesi diferent amb rendiments del 50% (Esquema 26).

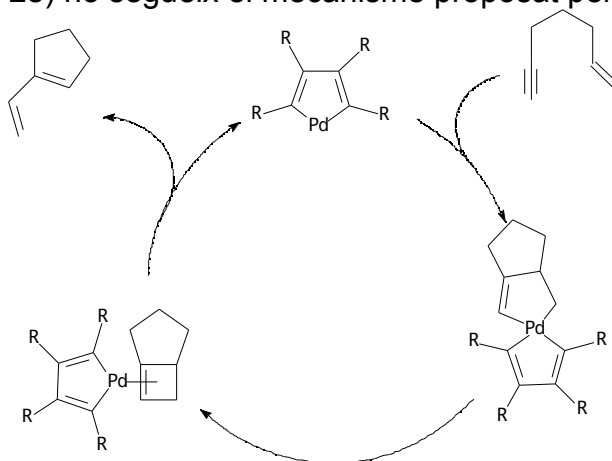


**Esquema 26.** Metàtesi d'enins amb carbens de Fischer.**2.2.2.- Metàtesi d'enins catalitzada per Pd i Pt.**

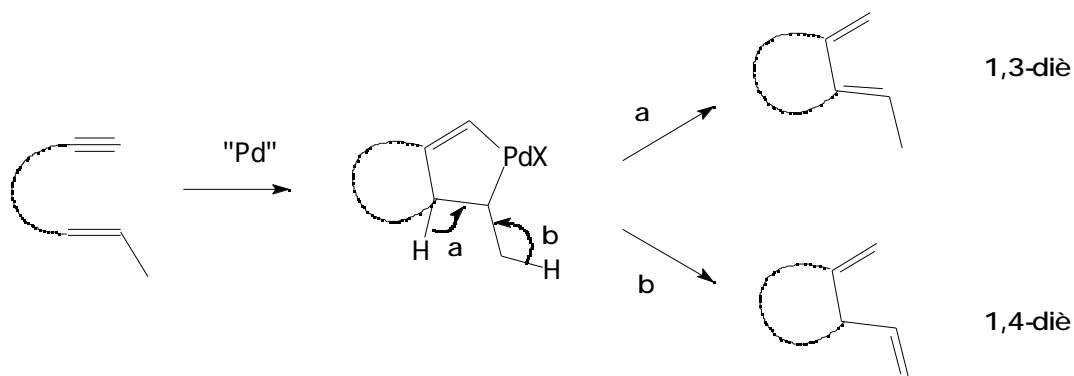
Trost (1988JA1636, 1991TL3647, 1998SL1) descriu una metàtesi d'enins formal d'1,6- o 1,7-enins (Esquema 27).

**Esquema 27.** Exemple de metàtesi d'enins catalitzada per pal·ladi(+2).

Aquesta reacció es basa en les característiques redox del pal·ladi que pot passar de Pd(+2) a Pd(+4). El mecanisme de la reacció es va considerar com una ciclació oxidativa. Per tant, la metàtesi d'enins catalitzada per aquests metalls (Esquema 28) no segueix el mecanisme proposat per Chauvin.

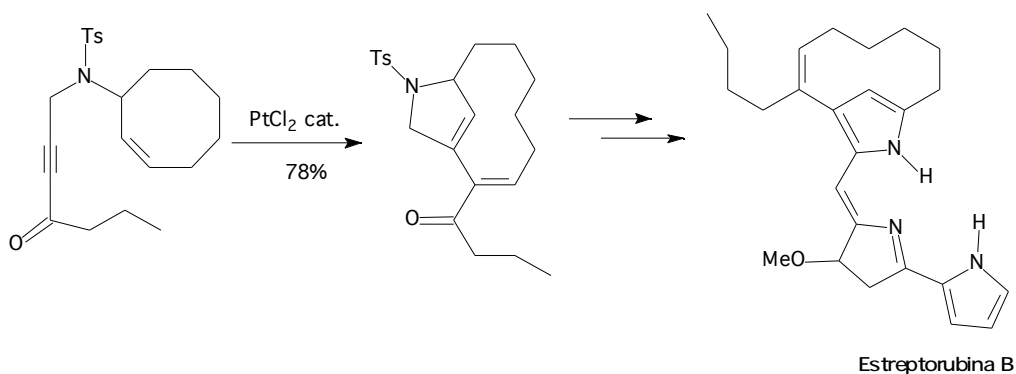
**Esquema 28.** Metàtesi d'enins catalitzada per Pd(+2).

Trost també descriu reaccions de cicloisomerització d'enins catalitzades per pal·ladi. L'ení es transforma en un 1,3-diè o 1,4-diè per acció d'una espècie de Pd(0) (1990ACR34, 1994JA4255) o de Pd(+2) (1994JA4268). En aquest cas no es tracta d'una reacció de metàtesi, no hi ha "canvi de lloc" dels àtoms de carboni sinó una reorganització dels enllaços (Esquema 29).



**Esquema 29.** Possibles productes de la cicloisomerització d'enins catalitzada per Pd.

Murai i col. (1996OM901) van trobar que el  $\text{PtCl}_2$  era un bon catalitzador per aquest tipus de reacció. Si el substrat conté un alquè cíclic, durant la reacció de metàtesi hi ha una expansió de l'anell pre-existent (2000JA6785). Aquesta reacció ha estat utilitzada com etapa clau en la síntesi d'*estreptorubina B*, un alcaloide immunodepressor (1998JA8305) (Esquema 30).

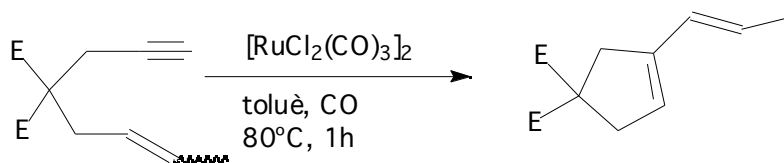


**Esquema 30.** Síntesi de l'*Estreptorubina B*.

Durant l'estudi del mecanisme d'aquesta reacció es va descobrir el primer cas de "*metàtesi catalitzada per protó*". Es va veure que la reacció anterior no només era catalitzada pel clorur de platí, sinó que també s'obtenia el producte final per catàlisi amb un àcid de Lewis o de Brönsted (1998JA8305). Quan el substrat era tractat amb  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  o amb  $\text{HBF}_4$  s'obtenia el producte final amb un 64% i un 57% de rendiment respectivament.

### 2.2.3 Metàtesi d'enins catalitzada per ruteni.

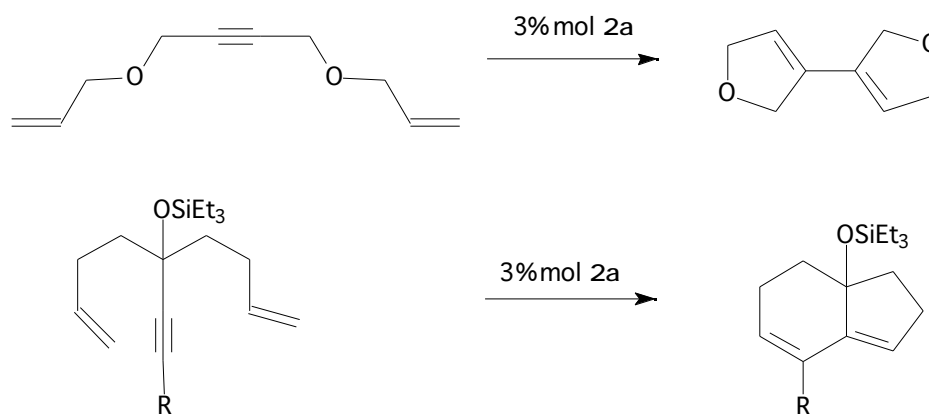
Murai i Chatani (1994JA6049) van descriure la reorganització d'1,6-enins catalitzada per ruteni. Usaven  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  com a catalitzador i la reacció tenia lloc sota atmosfera de monòxid de carboni (Esquema 31).



**Esquema 31.** Exemple de metàtesi d'enins amb ruteni.

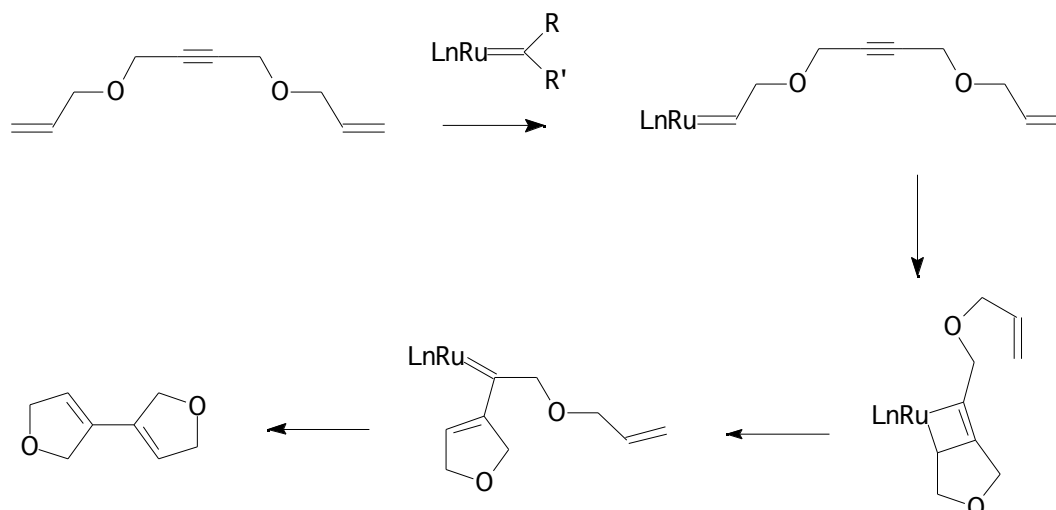
Altres catalitzadors usats per aquest tipus de reacció han estat  $[\text{RuBr}_2(\text{CO})_3]_2$ ,  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimè})]_2$  i  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

Els complexos carbènics descoberts per Shrock **1a** i Grubbs, **2a** i **2b**, que han estat àmpliament utilitzats en la metàtesi d'olefines, també són bons catalitzadors per a la metàtesi d'enins. Els primers exemples que es troben a la literatura de la utilització d'aquests complexos corresponen a la metàtesi de dienins (1994JA10801, 1996JOC1073) (Esquema 32).



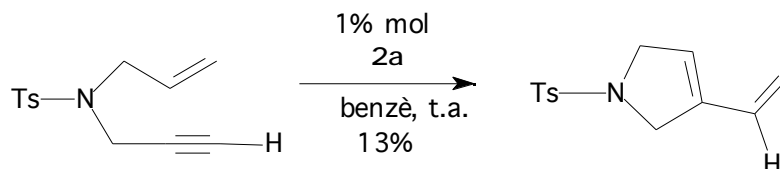
**Esquema 32.** Exemples de metàtesi de dienins.

En aquest cas es donen dues reaccions consecutives, primer una reacció de metàtesi d'enins entre un dels dobles enllaços i l'alquí per formar un sistema diènic que reacciona mitjançant una metàtesi d'olefines (1998TOC133) (Esquema 33).

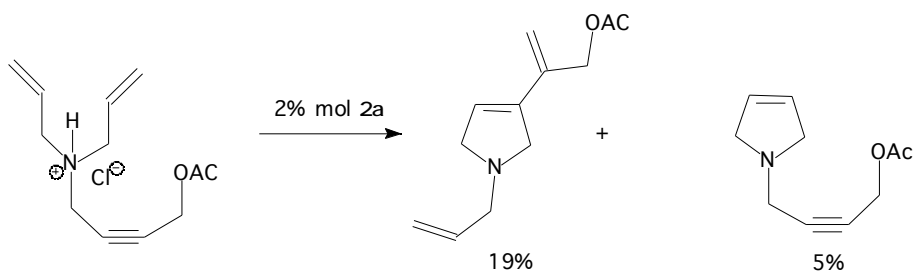


**Esquema 33.** Seqüència de reaccions de metàtesi en dienins.

La metàtesi d'enins utilitzant el catalitzador **2a** ha estat desenvolupada per Mori i Kinoshita. Les primeres proves de metàtesi es van dur a terme en benzè a temperatura ambient durant 22h. Tan sols es va obtenir el producte ciclat en un 13% (1994SL1020) (Esquema 34).

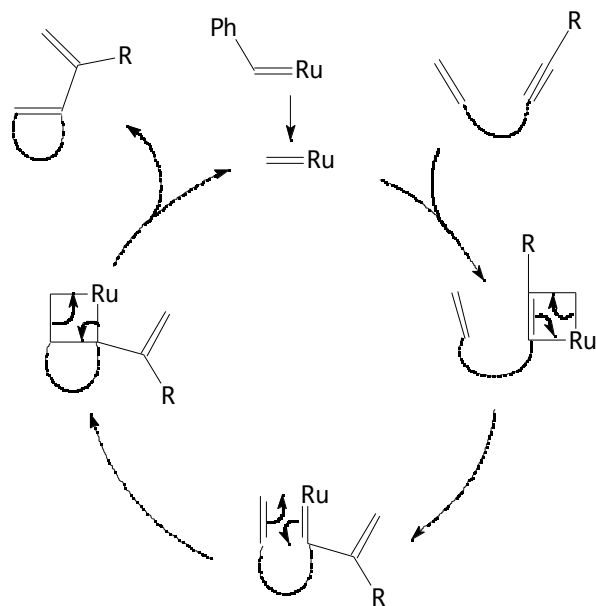
**Esquema 34.** Exemple de metàtesi d'enins.

S'ha investigat la competència entre metàtesi de diens i diins. A la reacció de l'esquema 35 el complex **2a** dona els dos productes indicats, amb un 19 i 5% de rendiment, cosa que indica que la reacció del complex metàl·lic alquilidènic amb l'alquí és més ràpida que amb l'alquè.

**Esquema 35.** Competició entre metàtesi de diens i enins.

A partir d'aquest fet es proposa el mecanisme següent per a la metàtesi d'enins (Esquema 36). El complex metall-alquilidè reacciona amb l'alquí per formar un rutenaciclobutè via cicloaddició [2+2]. La seva obertura dona lloc a un nou carbè de ruteni que reacciona amb l'alquè via cicloaddició [2+2] per donar un rutenaciclobutà. La seva obertura allibera el producte final i regenera l'espècie catalítica (2001S654).



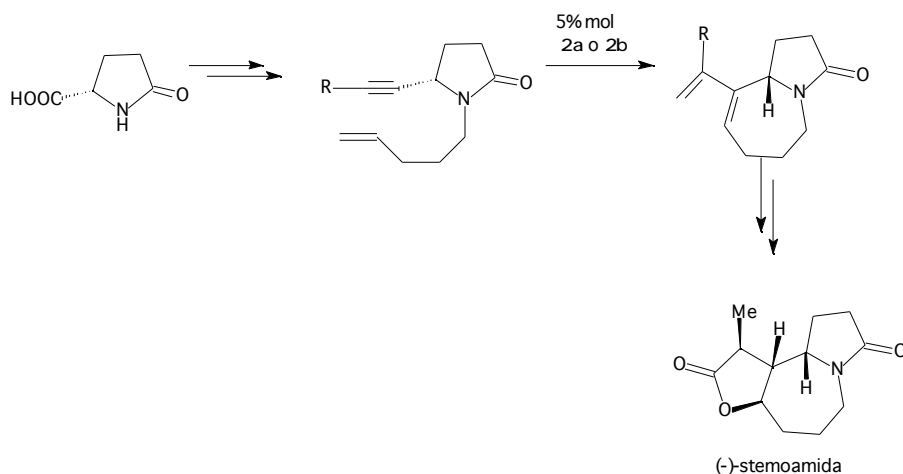


**Esquema 36.** Mecanisme de la metàtesi d'enins.

### 2.3.- Aplicacions de la metàtesi d'enins.

La metàtesi d'enins amb carbens de ruteni de Grubbs s'ha desenvolupat recentment, en els últims 5 anys, i això fa que el nombre d'exemples del seu ús en la síntesi de productes naturals o amb activitat farmacològica sigui encara relativament petit en comparació amb la molt àmplia utilització de la metàtesi de diens.

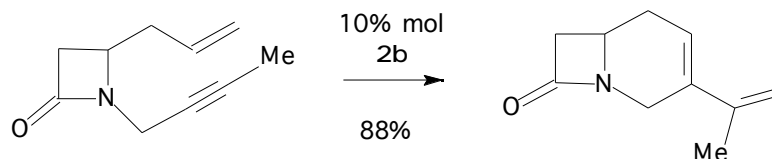
Un exemple és la síntesi de la (-)-*stemoamida* descrita per Kinoshita i Mori (1996JOC8356). Es parteix de l'àcid (-)-piroglutàmic i en una de les etapes s'usa la metàtesi d'enins per a generar un sistema diènic exocíclic (Esquema 37).



**Esquema 37.** Metàtesi d'enins en la síntesi de (-)-*Stemoamida*.

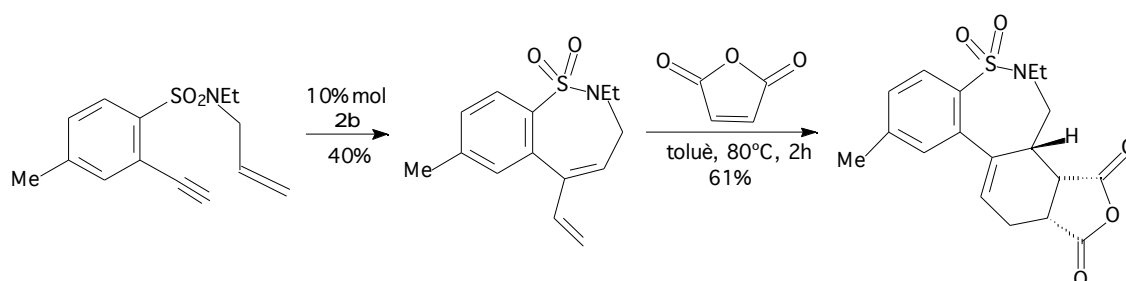
Barrett i col. (1997JA1375) han utilitzat la metàtesi d'enins per a la preparació de lactames bicíclics amb bons rendiments. Cal destacar que

en aquests tipus de productes els alquins terminals no han donat bons resultats (Esquema 38).



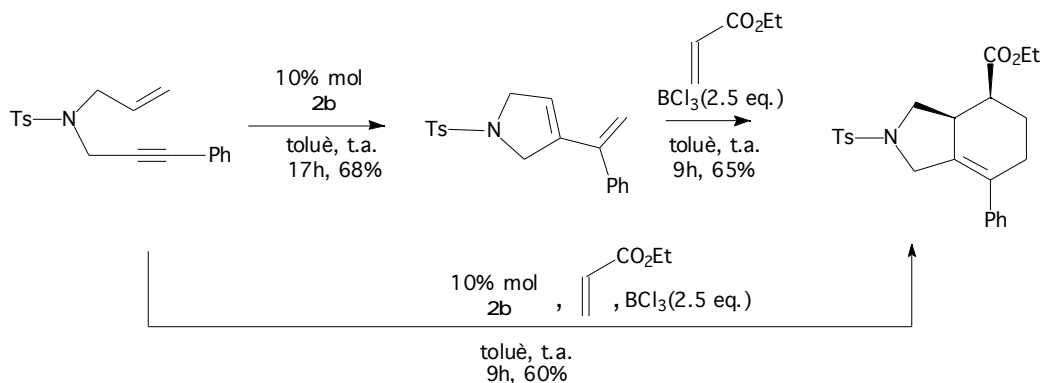
**Esquema 38.** Síntesi de  $\beta$ -lactames bicíclics per metàtesi d'enins.

Les reaccions de metàtesi d'enins s'han usat en la construcció de sistemes policíclics. El sistema diènic exocíclic que es forma com a resultat d'aquesta reacció pot reaccionar amb un dienòfil mitjançant una cicloaddició de Diels-Alder. Així, Snieckus i col. han descrit la síntesi d'una sulfonamida tetracíclica utilitzant aquesta metodologia (2000SL1294) (Esquema 39).



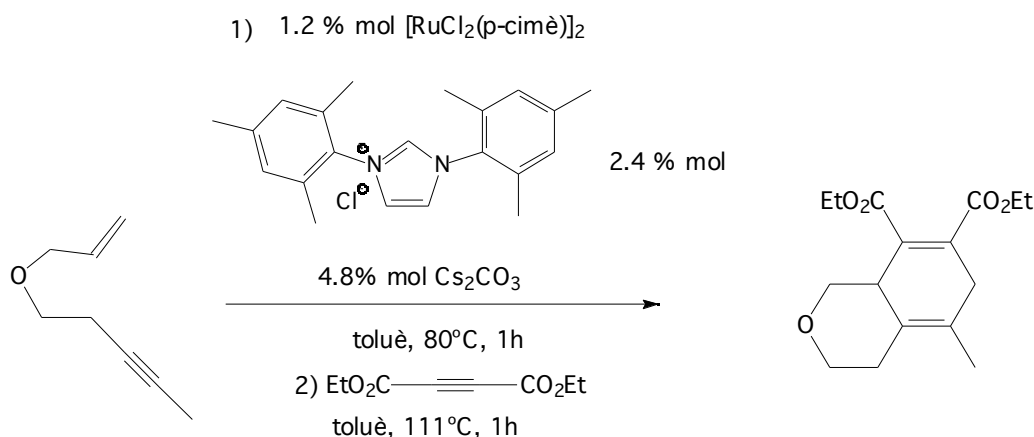
**Esquema 39.** Síntesi d'una sulfonamida tetracíclica per reacció de metàtesi d'enins i cicloaddició de Diels-Alder.

Un altre exemple de la construcció de sistemes policíclics mitjançant la metàtesi d'enins seguida d'una cicloaddició de Diels-Alder (esquema 40), és descrit per Laschat i col. (2000S1766). L'estabilitat del catalitzador de Grubbs en presència d'àcids de Lewis com el triclorur de bor o el triclorur d'alumini ha permès realitzar aquesta seqüència "one-pot", que dona millors rendiments que fer la seqüència per etapes.



**Esquema 40.** Reacció one-pot metàtesis/Diels-Alder.

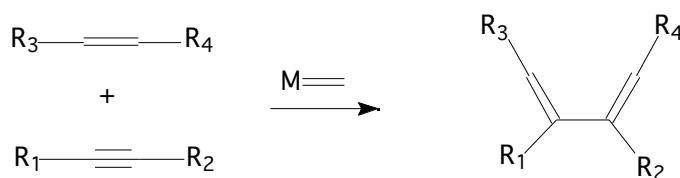
Recentment, s'han descrit reaccions de metàtesi d'enins utilitzant com a catalitzador complexos de ruteni amb lligands heterocíclics (NHC) (Esquema 41). Aquests complexos poden ser preparats prèviament o bé generats *in situ* (2001SL397).



**Esquema 41.** Metàtesi d'enins amb un complex Ru-NHC i cicloaddició de Diels-Alder.

#### 2.4.- Metàtesi intermolecular o creuada entre alquí i alquè

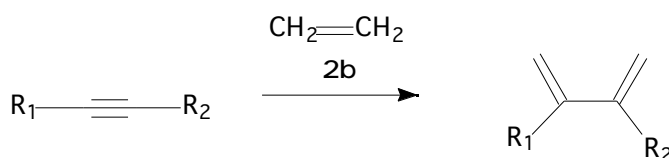
La metàtesi d'enins intermolecular té lloc entre una olefina i un alquí, el doble enllaç es trenca i cada part alquilidènica s'introdueix a una banda del triple enllaç (Esquema 42).



**Esquema 42.** Metàtesi intermolecular d'enins.

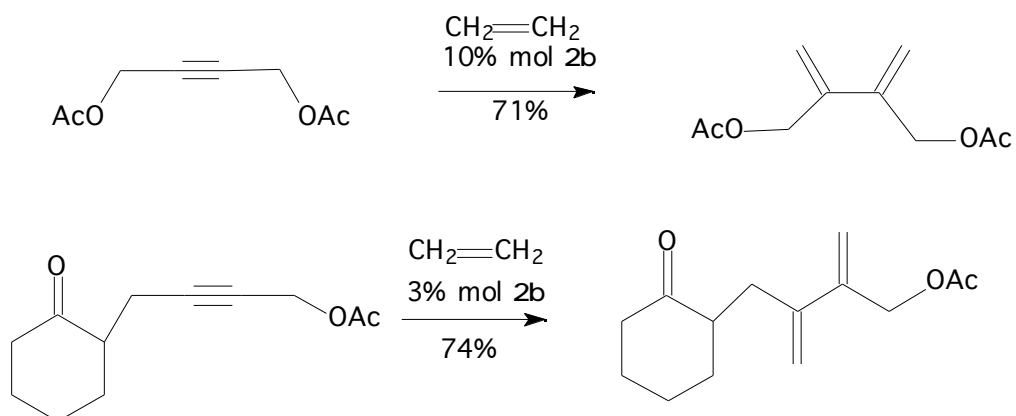
Té el problema que es poden obtenir diverses olefines, diens i polímers com a resultat de la reacció, ja que es pot donar la metàtesi d'alquens, alquins i enins.

Recentment s'ha desenvolupat la metàtesi intermolecular d'enins usant com a olefina etilè gas i com a catalitzador el complex alquilidènic **2b** (Esquema 43).



**Esquema 43.** Metàtesi intermolecular entre un alquí i etilè.

S'han descrit alguns exemples de síntesi de diens usant aquesta metodologia (Esquema 44).



**Esquema 44.** Exemples de metàtesi intermolecular entre alquí i etilè.

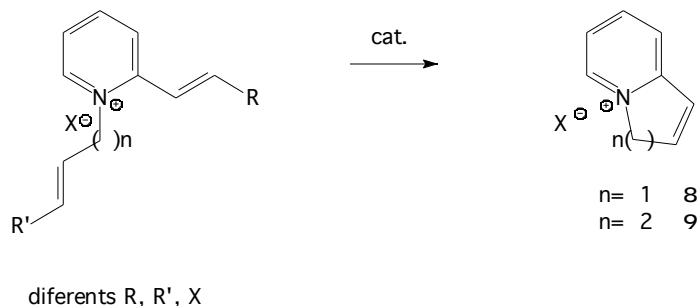


### **3.- Objectius.**

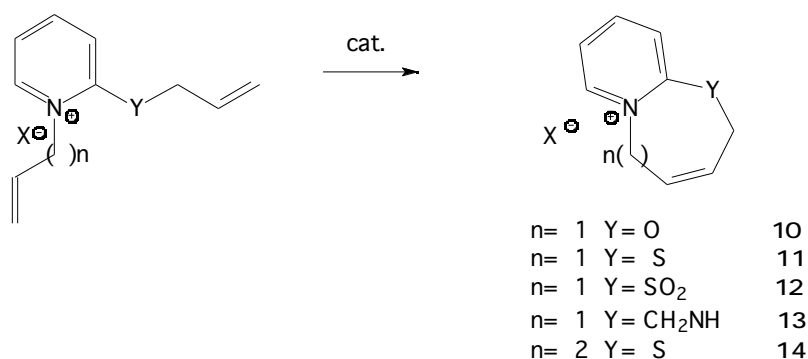


Amb els precedents que acabem de comentar sobre la gran potencialitat de les reaccions de metàtesi intramolecular d'olefines i enins, ens vàrem plantejar com a objectius assajar l'obtenció dels diferents sistemes heterocíclics que s'esmenten a continuació, emprant aquestes metodologies (RCM d'alquens i d'enins):

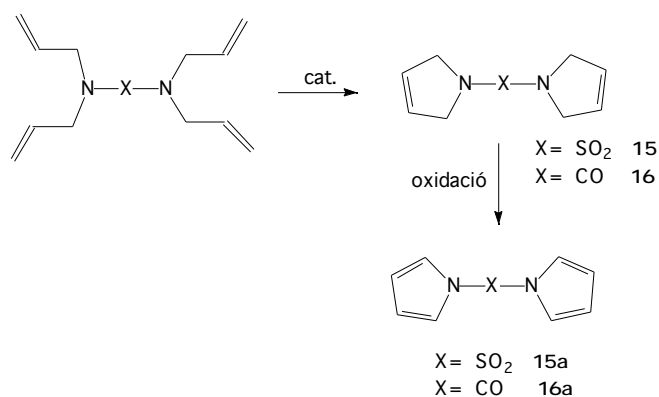
a) Obtenció de sals de 3*H*-indolizini **8**, i 3,4-dihidroquinolizini **9**.



b) Obtenció de sals de 5,8-dihidro-9-oxa-4a-azoniabenzocicloheptè **10**, 5,8-dihidro-9-tio-4a-azoniabenzocicloheptè **11**, 9,9-dioxo-8,9-dihidro-9-tio-4a-azoniabenzocicloheptè **12**, 5,8,9,10-tetrahidro-9-aza-4a-azoniabenzociclooctè **13**, i 6,9-dihidro-5*H*-10-tio-4a-azoniabenzociclooctè **14**.

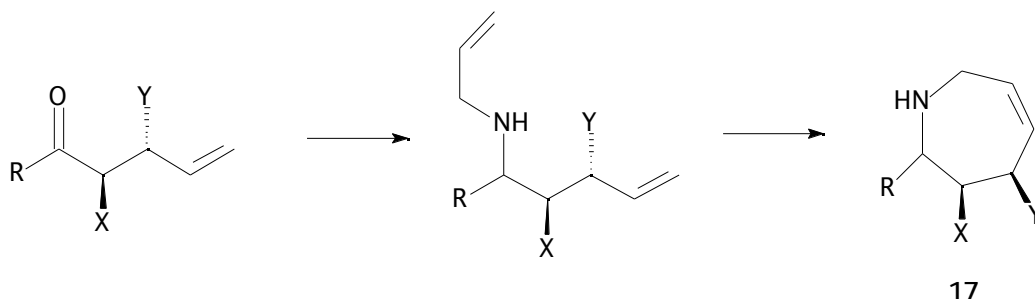


c) Obtenció de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)sulfona **15** i de bis(2,5-dihidropirrol-1-il)metanona **16**, i dels corresponents productes d'oxidació de l'anell heterocíclic, **15a** i **16a**.



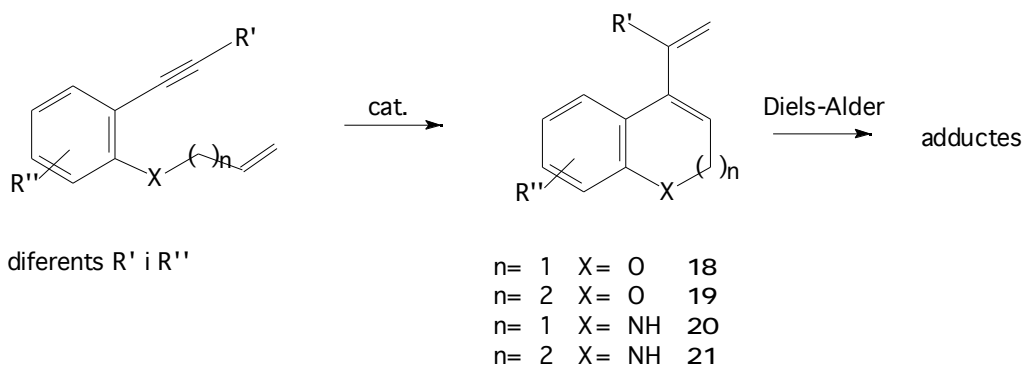
d) Obtenció de 2,3,4,7-tetrahidro[1*H*]azepines **17**:





El desenvolupament d'aquest objectiu es va dur a terme als laboratoris de la Dra. Susan K. Armstrong a la Universitat de Glasgow.

e) 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:



f) Obtenció de 3-vinil-2*H*-cromens **22**, 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[*b*]oxepines **23**, i els corresponents adductes resultat de la reacció de Diels-Alder amb diferents dienòfils:

