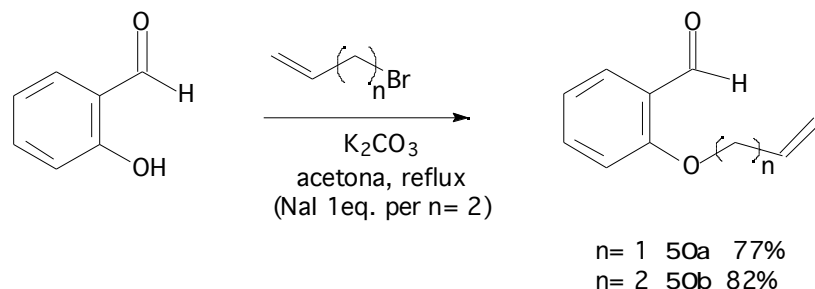


4.5.1.1.- Preparació de [2-(2-propeniloxi)fenil]acetilè 52a, i [2-(3-buteniloxi)fenil]acetilè 52b.

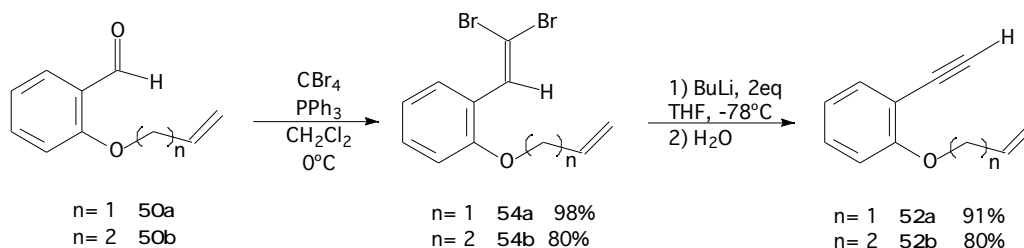
A la literatura es descriu la preparació de l'ení **52a** partint de salicilaldehid (1986JOC3125, 1998SL746). El primer pas consisteix en l'al·lilació del salicilaldehid. Les condicions emprades van ser les mateixes que s'havien utilitzat anteriorment, un excés de bromur d'al·lil, carbonat potàssic com a base en acetona a reflux. Per a la preparació del seu homòleg **52b** s'utilitzaren condicions semblants llevat de l'addició de NaI (1 eq.) en ésser el bromur de partida, el 1-bromo-3-butè, menys reactiu que el bromur al·lílic (Esquema 127).



Esquema 127. Preparació de **50a** i **50b**.

Els aldehids es poden transformar en acetilens d'un àtom de C més (1972TL3769). La primera etapa consisteix en l'allargament de la cadena per formar una 1,1-dibromoolefina. Aquesta reacció té lloc amb tetrabromur de carboni i trifenilfosfina en clorur de metilè. Una variació que permet reduir la quantitat de fosfina consisteix en afegir pols de zinc a la mescla de reacció anterior. La reacció d'aquest 1,1-dibromoderivat amb dos equivalents d'*n*-BuLi en THF a baixa temperatura porta a la ràpida formació del derivat litiat de l'acetilè, que per hidròlisi dóna l'acetilè terminal.

Vàrem utilitzar aquesta metodologia per a preparar els enins **52** tal i com s'indica a l'esquema 128.



Esquema 128. Preparació dels compostos **52**.

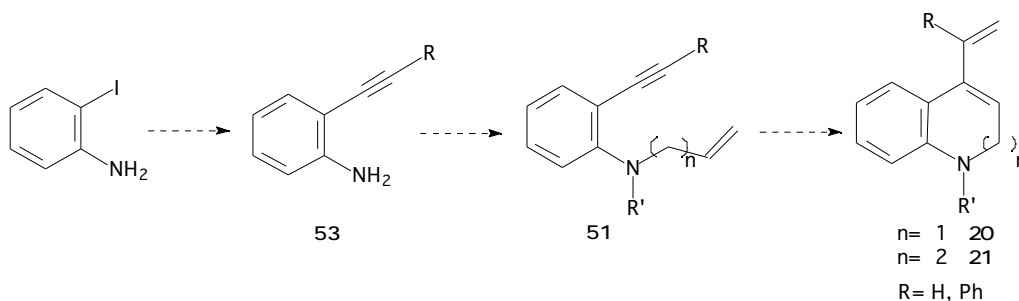
entrada	ení	catalitzador	dissolvent	dienòfil
1	52a	2b	CH ₂ Cl ₂ , reflux	-
2	52a	2b	toluè, reflux	-
3	52a	3a/PCy₃	CH ₂ Cl ₂ , reflux	-
4	52a	2b	CH ₂ Cl ₂ , reflux	55
5	52a	2b	CH ₂ Cl ₂ , reflux	56
6	52a	2b	toluè, reflux	55
7	52a	2b	CH ₂ Cl ₂ , reflux	57
8	52b	2b	CH ₂ Cl ₂ , reflux	-

Taula 9. Intents de metàtesi dels enins **52**.

Mentre intentàvem optimitzar les condicions de reacció per poder aïllar aquests productes ens vàrem assabentar (2001MI1) que el grup de Pérez-Castells estava duent a terme una síntesi molt similar per la qual cosa vàrem decidir abandonar aquesta ruta (Veure apartat 4.5.3.2).

4.5.2.- Intents de preparació de 4-vinil-1,2-dihidroquinolines, **20**, i 5-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]azepines, **21**.

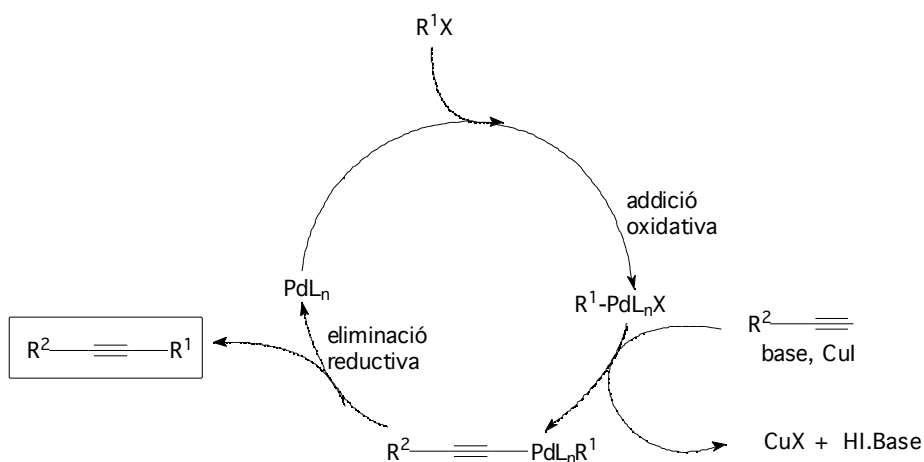
Ens vàrem plantejar la síntesi d'aquests heterocicles segons s'indica a l'esquema 131. La conversió d'*o*-iodoanilina en *o*-etinilanilines **53** seguida de protecció del nitrogen i N-alquilació ens duria als enins **51**, a partir dels quals, per reacció de metàtesi, es formarien els diens **20** i **21**.

Esquema 131. Seqüència sintètica per als diens **20-21**.

Aquests diens **20-21** es podrien fer reaccionar amb dienòfils per formar els corresponents adductes de Diels-Alder.

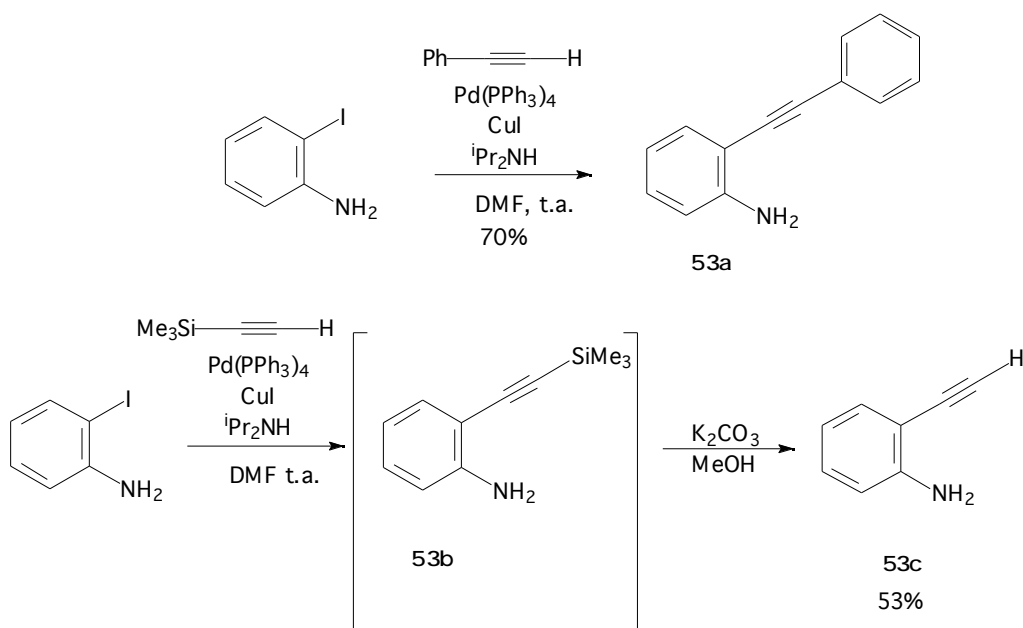
4.5.2.1.- Preparació d'*N*-al·lil-2-etiniltrifluoroacetanilida 51a, d'*N*-al·lil-2-feniletiniltrifluoroacetanilida 51b i d'*N*-(3-butenil)-2-etiniltrifluoroacetanilida 51c.

Cacchi i col. descriuen la preparació de diverses *o*-alquinilanilines (1994T437, 1998JOC1001). La metodologia emprada es basa en l'acoblament d'un acetilè terminal amb una *o*-haloanilina. Castro i Stephens descriuen l'acoblament d'alquinurs de coure amb electròfils a alta temperatura (1963JOC2163). Posteriorment, el grup de Sonogashira va demostrar que quantitats catalítiques de Pd(0) i Cu(I), en presència d'una base orgànica, permetien l'acoblament d'alquins terminals amb halurs vinílics o arílics (1975TL4467, 1977S777). El mecanisme es visualitza a l'esquema 132 (1995MI2).



Esquema 132. Mecanisme d'acoblament d'acetilens terminals amb halurs vinílics o arílics.

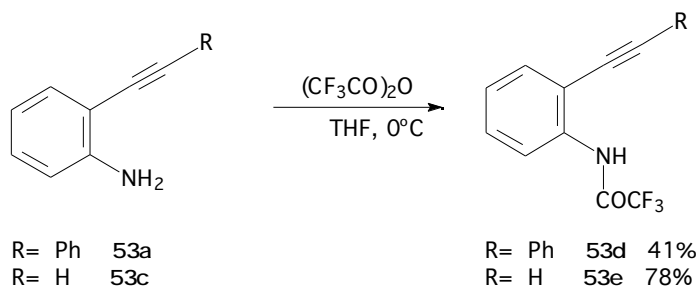
Vàrem utilitzar aquesta metodologia per preparar les *o*-alquinilanilines **53a-c** per reacció d'*o*-iodoanilina amb fenilacetilè i trimetilsililacetilè respectivament. (Esquema 133).



Esquema 133. Preparació de les *o*-alquinilanilines **53a** i **53c**.

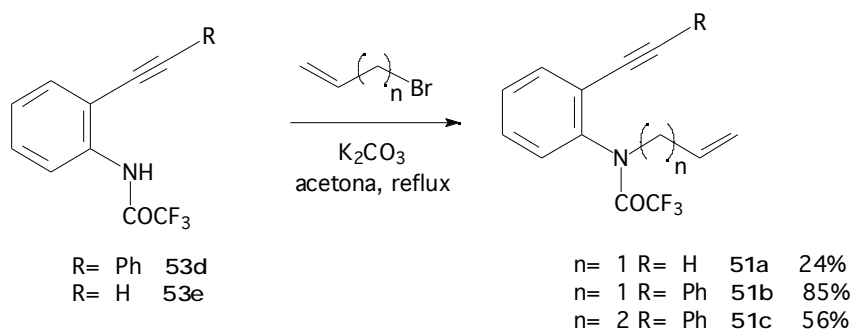
El següent pas de la síntesi va consistir en la protecció del grup amino. Calia protegir-lo per evitar la possible dialquilació en la següent etapa. A més a més, com ja hem explicat anteriorment, la protecció és necessària perquè el catalitzador de Grubbs és incompatible amb els grups N-H.

La protecció es va dur a terme per reacció amb anhídrid trifluoroacètic en THF a 0°C (1998JOC1001) (Esquema 134).



Esquema 134. Protecció de les anilines **53**.

L'alquilació de les trifluoroacetamides **53d-e** es va efectuar amb K_2CO_3 , en acetona a reflux i excés de bromur d'al·lil o d'1-bromo-3-butè (Esquema 135).

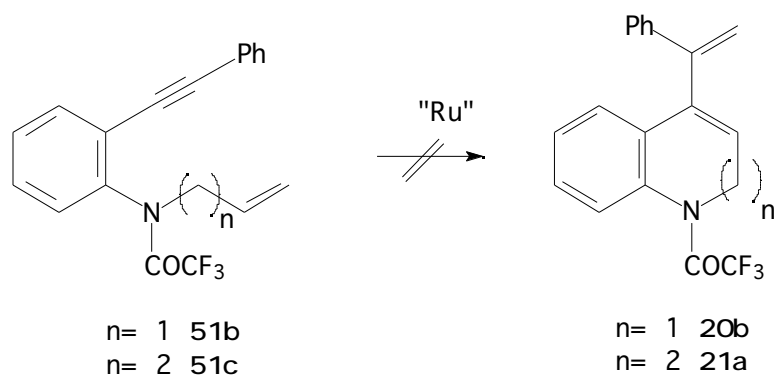
**Esquema 135.** Alquilació de les amines **53d** i **53e**.

Degut al baix rendiment i al llarg temps de reacció (76 hores), la reacció d'al·lilació de la trifluoroacetamida **53e** es va assajar en unes altres condicions: hidrur sòdic com a base, THF a reflux durant 24 hores i el rendiment va millorar fins al 55%.

A l'espectre d'¹H-RMN (veure Apartat 6.8.) dels productes **51a-c**, es pot observar que els protons del grup metilè unit al nitrogen són diastereotòpics. Aquest fet és degut a la presència del substituent alquinil en posició relativa *orto* que impedeix la rotació al voltant de l'enllaç N-anell aromàtic, convertint-lo en un eix estereogènic conformacional (1999EJOC3305). Això provoca que el grup trifluoroacetil i el grup alquenil (al·lil o 3-butenil) unit a l'àtom de N es situin fora del pla de l'anell benzènic, i per tant, ja no hi ha cap element de simetria que relacioni els H metilènics entre ells.

4.5.2.2.- Intents de metàtesi dels enins **51a-c**.

Es varen assajar diferents condicions de reacció per la metàtesi de les trifluoroacetamides **51b-c** (Esquema 136, taula 10).

**Esquema 136.** Intents de metàtesi de les trifluoroacetamides **51b-c**.

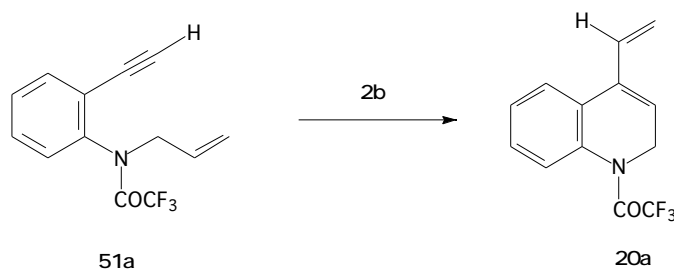
entrada	amida	catalitzador	dissolvent	temperatur
---------	-------	--------------	------------	------------

			t	a
1	51b	2b	CH ₂ Cl ₂	reflux
2	51b	2b	toluè	reflux
3	51b	3a /PCy ₃	CH ₂ Cl ₂	reflux
4	51b	3a /Imes.HCl/Cs ₂ CO ₃	toluè	reflux
5	51c	2b	CH ₂ Cl ₂	reflux

Taula 10. Intents de metàtesi dels enins **51b-c**.

Es va assajar la reacció de metàtesi de l'ení **51b** amb el catalitzador de Grubbs **2b** en clorur de metilè, primer a temperatura ambient i després a reflux, per ¹H-RMN no es va observar cap canvi en el producte de partida (entrada 1), tampoc es va observar canvi al dur a terme la reacció en toluè a reflux (entrada 2), ni a l'utilitzar altres sistemes catalítics (entrades 3 i 4). Quan es va assajar la reacció amb l'ení **51c** tampoc es va observar evolució de la reacció (entrada 5).

Es va sotmetre l'amida **51a** sota condicions de metàtesi (Esquema 137) amb el complex de ruteni **2b** (6% molar), en clorur de metilè a temperatura ambient. Després de 72 hores de reacció encara s'observava producte de partida, però també la formació d'un altre producte. Per aconseguir esgotar tot el producte de partida, va ser necessari afegir més complex **2b** (2% molar) i escalfar a reflux. Després de 48 hores més de reacció es va observar la desaparició del producte de partida. Quan es va intentar aïllar el producte **20a** per cromatografia en columna a través de gel de sílice es va recuperar un oli, l'¹H-RMN del qual no coincidia amb el del cru. Semblava que hi havia hagut descomposició del producte **20a**.

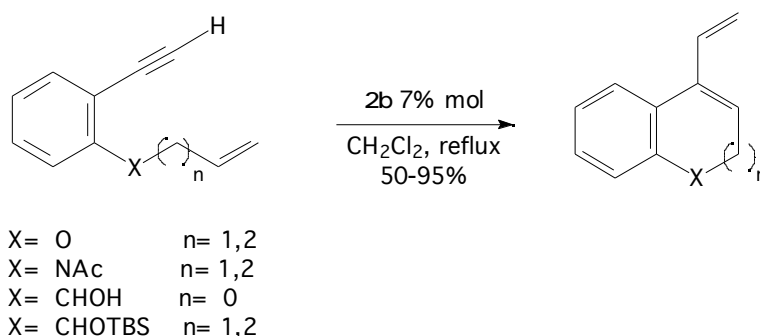


Esquema 137. Metàtesi de l'ení **51a**.

Mentre estàvem duent a terme aquests assajos ens vàrem assabentar que el grup de Pérez-Castells (2001MI1) estava duent a terme una síntesi molt similar per la qual cosa vàrem decidir abandonar aquesta ruta.

Recentment el grup de Javier Pérez-Castells de la Universidad de San Pablo-CEU de Madrid ha publicat (2001TL7029) uns resultats molt similars als que es pretenien assolir en els apartats 4.5.2.2 i 4.5.3.2. Abans de l'aparició d'aquesta publicació en vàrem tenir coneixement en el congrés ESOC 12 celebrat el juliol de 2001 a Groningen (Holanda).

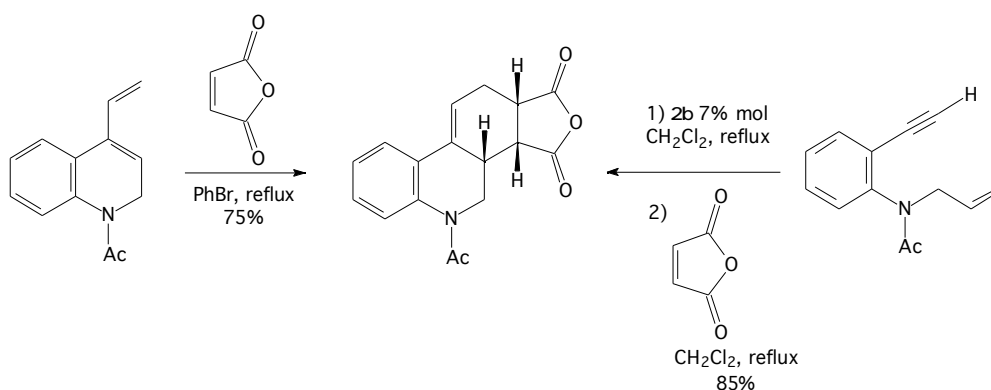
Preparen els enins descrits a l'esquema 138 i els sotmeten a una reacció de metàtesi amb un 7% molar del complex de ruteni **2b** en diclorometà a reflux. Cal dir que pels èters va caldre afegir fins a un 10% de catalitzador en quatre porcions iguals, i abans d'afegir cada porció es filtrava la mescla de reacció a través de Celite.



Esquema 138. Reaccions de metàtesi d'enins efectuades pel grup de Pérez-Castells (2001TL7029).

Com ja hem explicat la reacció de Diels-Alder d'aquests diens amb els dienòfils adequats, porta a la formació de compostos tetracíclics. En aquest article es descriu la preparació de diversos compostos tetracíclics usant aquesta metodologia (Esquema 139).

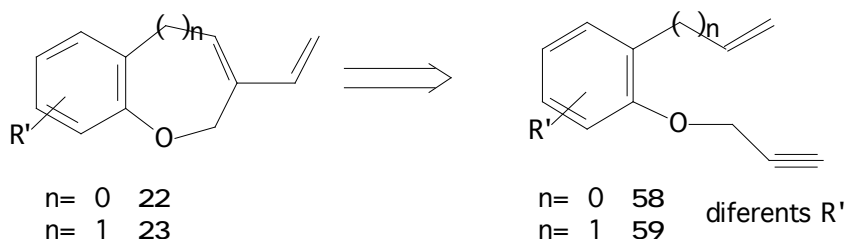
La reacció de l'*N*-acetil-4-vinil-1,2-dihidroquinolina amb anhídrid maleic en bromobenzè a reflux dóna el 75 % de rendiment de l'adducte *endo*, l'isòmer *exo* minoritari es detecta en el cru de reacció per ¹H-RMN en quantitats menors al 10% (Esquema 139). La reacció *one-pot* metàtesi/Diels-Alder dóna millors rendiments en condicions més suaus i s'especula amb un possible efecte catalític del ruteni en la reacció de cicloaddició de Diels-Alder.



Esquema 139. Preparació de compostos tetracíclics per la seqüència metàtesi/Diels-Alder (Pérez-Castells, 2001TL7029).

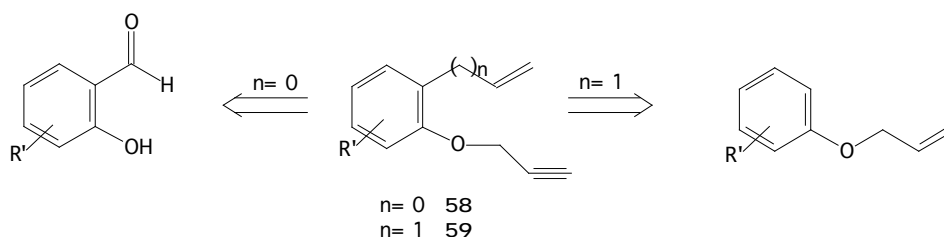
4.6.- Preparació de 3-vinil-2*H*-cromens **22**, de 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[*b*]oxepines **23** i de derivats tricíclics i tetracíclics de tetrahydrobenzoxepines.

En l'objectiu *f*) ens plantejàvem la 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 (Esquema 140).



Esquema 140. Retrosíntesi de **22-23**.

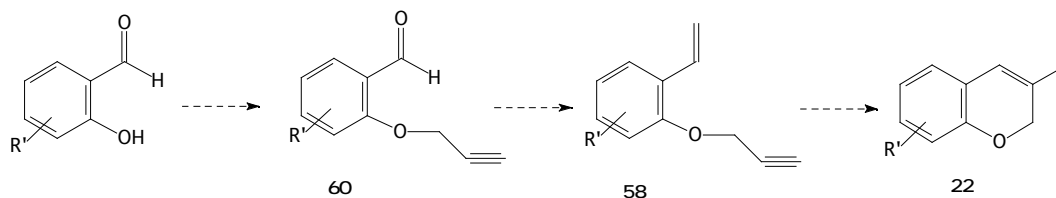
Els enins necessaris per a dur a terme la metàtesi es preparen de formes diferents en funció de la llargada de la cadena. Per $n=0$ el grup vinil es pot aconseguir per una reacció de Wittig a partir del salicilaldehid, mentre que per $n=1$ la cadena d'al·lil es pot introduir mitjançant una reacció de transposició [3,3]-sigmatròpica (Esquema 141).



Esquema 141. Retrosíntesi dels enins **58** i **59**.

4.6.1.- Intents de síntesi de 3-vinil-2*H*-cromens **22**.

La síntesi dels cromens **22** s'ha plantejat tal i com es mostra a l'esquema 142.

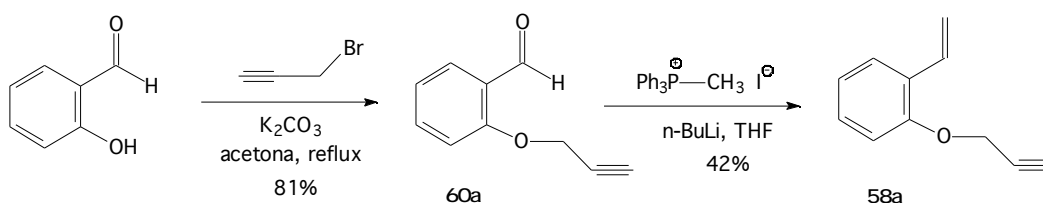


Esquema 142. Proposta sintètica per 3-vinil-2*H*-cromens, **22**.

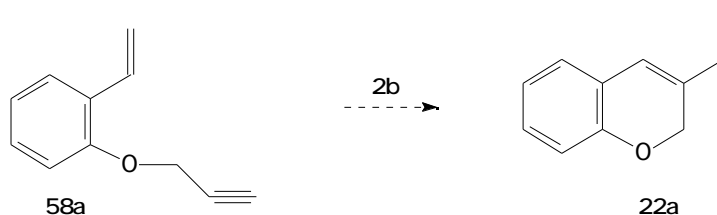
4.6.1.1.- Preparació de 2-vinil-1-al·liloxibenzè **58a**.

Pérez-Castells i col. (1999TL2817) descriuen la preparació de diversos enins **58**, que utilitzen per a la preparació de ciclopentenones tricíclics mitjançant una reacció de Pauson-Khand. La seqüència que segueixen per a la preparació dels enins **58** és primer la reacció del salicilaldehid amb bromur de propargil i seguidament una reacció de Wittig que transforma el carbonil en un grup vinil.

Vàrem utilitzar aquesta via per a la preparació de l'ení **58a** que posteriorment utilitzaríem per assajar la reacció de metàtesi (Esquema 143). La reacció de propargilació del salicilaldehid es va dur a terme en les mateixes condicions que s'han usat per a les reacció d'al·lilació descrites en apartats anteriors. La generació de l'ilur de fósfor es va fer per reacció del iodur de metiltrifenilfosfoni amb n-butil·liti en THF.

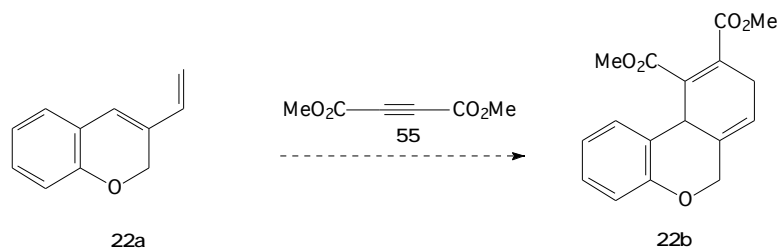
Esquema 143. Preparació de **58a**.4.6.1.2.- Intents de metàtesi del 2-vinil-1-al·liloxibenzè, **58a**.

Un cop preparat l'ení **58a**, vàrem intentar fer-lo reaccionar sota condicions de metàtesi amb el complex **2b**, per intentar obtenir el cromè **22a** (Esquema 144).

Esquema 144. Intent d'obtenció de **22a**.

La reacció es va dur a terme en diclorometà a temperatura ambient amb 5% molar de **2b**. Al cap de 48 hores de reacció, l'espectre del cru era complex, no s'observava producte de partida ni cap producte identificable.

Vàrem decidir afegir al medi de reacció un dienòfil que permetés atrapar el diè resultant de la metàtesi per formació d'un cicloadducte de Diels-Alder (Esquema 145). Es va provar com a dienòfil l'acetilendicarboxilat de dimetil, però tampoc es va poder aïllar cap producte definit. A l'article de Pérez-Castells es descriu que el producte de partida **58a** és inestable i descomposa després de dos dies a temperatura ambient.

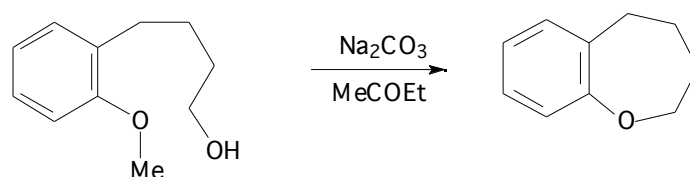


Esquema 145. Intent d'obtenció del cicloadducte **22b**.

4.6.2.- Preparació de 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[b]oxepines **21**, i derivats tricíclics i tetracíclics.

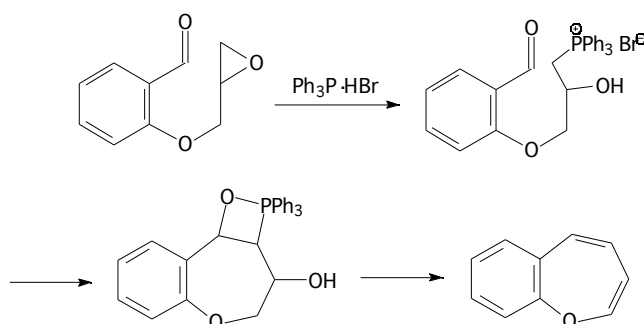
A la bibliografia es poden trobar descrits diferents mètodes de síntesi de benzoxepines, fet que indica que no hi ha un mètode general per la preparació d'aquest tipus de compostos (1984CHEC577)

Un d'ells consisteix en la formació d'un enllaç per desplaçament intramolecular d'un grup sortint unit a un aril. En aquest cas s'obté una tetrahydro-1-benzoxepina (Esquema 145).



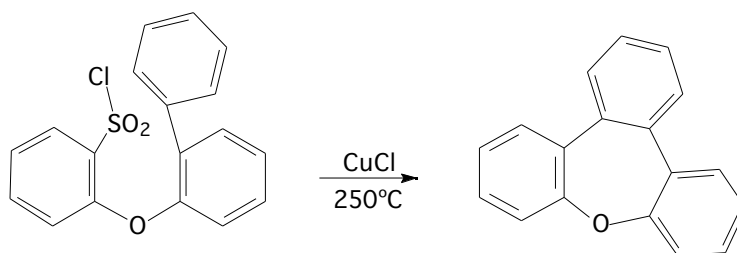
Esquema 145. Síntesi de benzoxepines.

Les benzoxepines són sintetitzades habitualment per ciclació d'alquil aril o diaril èters. L'etapa de ciclació, en la síntesi d'1-benzoxepines, es pot aconseguir mitjançant una reacció de Wittig (Esquema 147).



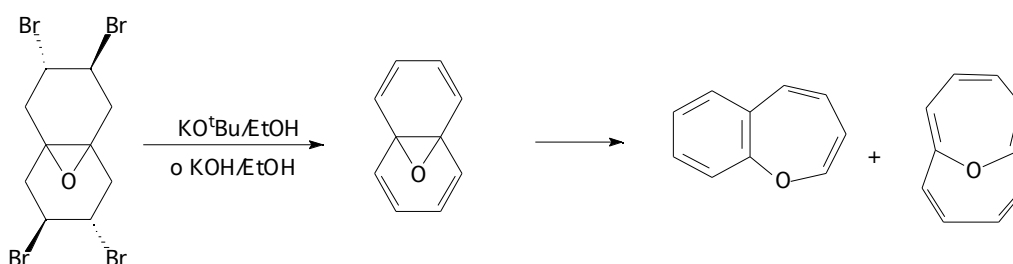
Esquema 147. Síntesi de benzoxepines per reacció de Wittig

Un altre mètode consisteix en una ciclació intramolecular d'un clorur de sulfonil a alta temperatura (250°C) en presència d'un catalitzador de Cu(I) (Esquema 148).



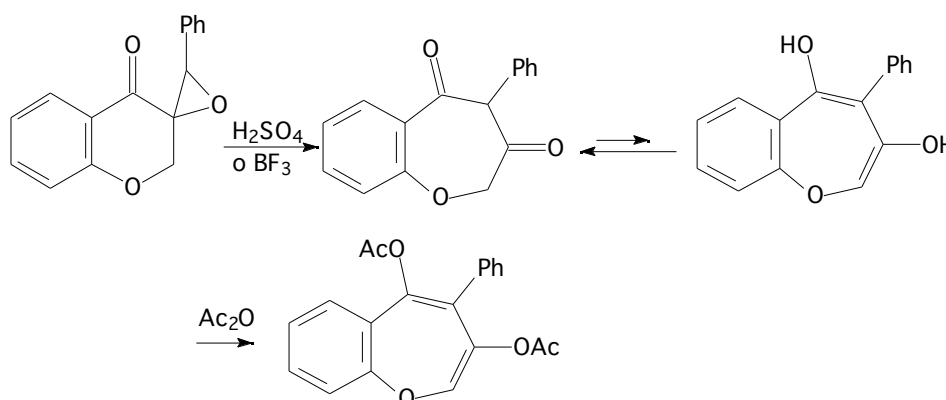
Esquema 148. Síntesi de benzoxepines per ciclació intramolecular d'un clorur de sulfonil.

El principal mètode de síntesi d'oxepines i benzoxepines consisteix en la formació de l'anell de 7 baules a partir d'un epòxid per expansió de l'anell (Esquema 149).



Esquema 149. Síntesi de benzoxepines per expansió d'anell.

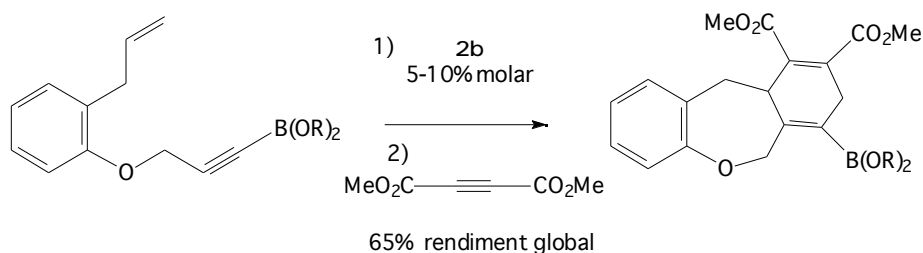
Un altre exemple d'expansió d'anell és el que es mostra a l'esquema 150, en que l'expansió d'un espiroepòxid porta a la formació del tautòmer ceto d'una 1-benzoxepina. La forma enòlica es pot establitzar per formació de l'acetat.



Esquema 150. Síntesi de benzoxepines per expansió d'anell d'un espiroepòxid.

S'ha descrit recentment un exemple de síntesi de tetrahydrobenzoxepines (2000AG(E)3101), mitjançant una reacció de metàtesi catalitzada per complexes de ruteni seguida de cicloadició de Diels-Alder. Els autors utilitzen la metàtesi d'alquenilboronats cíclics a partir d'esters dienilborònics (Esquema 151). En aquest cas l'alquí està substituït amb el grup

borònic. Quan es va trobar aquest exemple a la bibliografia ja s'estaven desenvolupant els treballs descrits en aquesta memòria.



Esquema 151. Síntesi de tetrahidrobenzoxepines per RCM d'enins.

La reacció de metàtesi té lloc en benzè a temperatura ambient, amb una quantitat de catalitzador de Grubbs entre el 5 i el 10%, i una concentració de substrat de 0.06 M. Els autors comenten que els 1,3-diens sintetitzats que tenen un anell de 5 o 7 baules no poden ser aïllats, probablement degut a que dimeritzen i han de ser transformats directament en els corresponents cicloadductes per reacció de Diels-Alder amb un dienòfil. La cicloadició té lloc en benzè a 80°C sense necessitat d'eliminar el catalitzador de ruteni.

Un gran nombre de derivats de tetrahidro-1-benzoxepines i 10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepines han estat descrits a la literatura de patents per la seva activitat farmacològica. Se n'han descrit amb propietats com a relaxants musculars, estimulants del sistema nerviós central, sedants, antiestamínics, antiepilèptics i anticonvulsius. El nombre de compostos descrits és molt gran, però entre ells cal destacar que l'estructura general de 10,11-dihidrodibenzo[b,f]oxepinilpiperazina (Figura 12) presenta una marcada activitat neurolèptica.

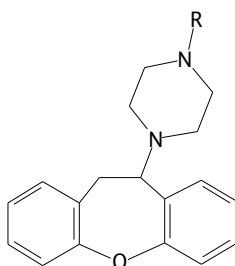
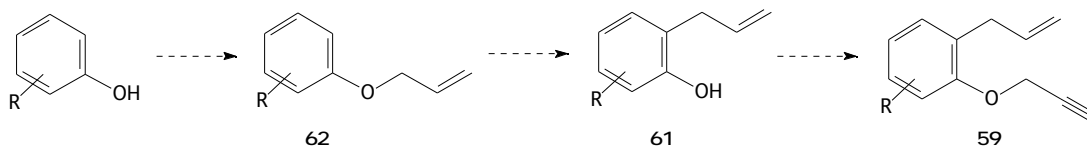


Figura 12.

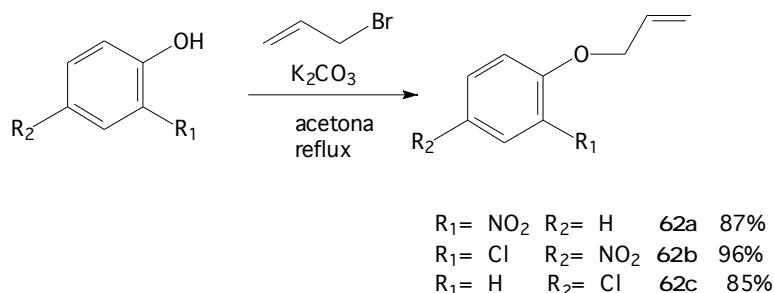
4.6.2.1.- Preparació de 2-al·lil-1-propargiloxibenzens **59**.

Tal com ja s'ha comentat anteriorment a l'esquema 141, ens vàrem plantejar la preparació dels enins **59** segons la seqüència sintètica de l'esquema 152.

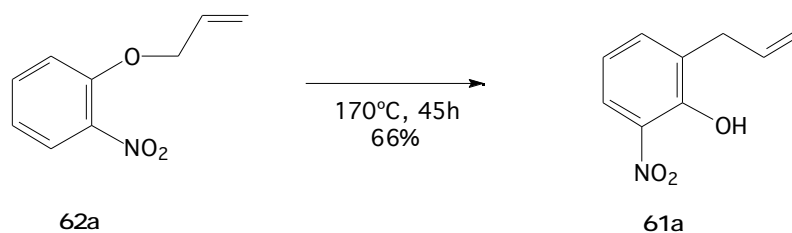
**Esquema 152.** Proposta de síntesi dels enins **59**.

Consisteix en l'al·lilació estàndard de fenols seguida de la transposició de Claisen i posterior propargil·lació de l'hidròxil fenòlic. Per evitar problemes de regioselectivitat en la transposició es van escollir fenols substituïts en una posició *orto* o bé en *para*.

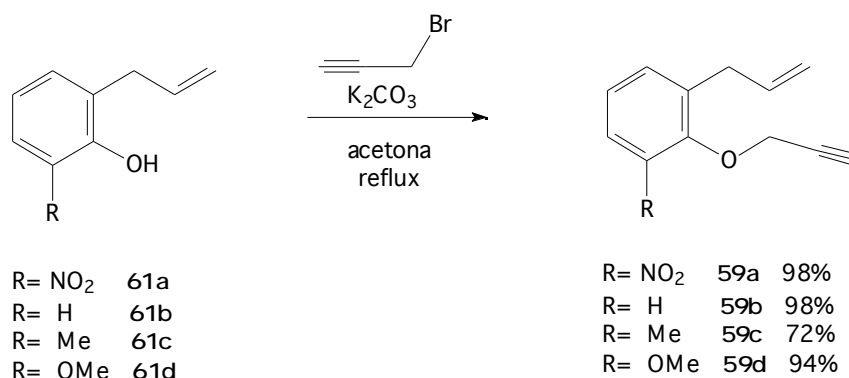
Així, es van preparar, amb bons rendiments, els al·liloxibenzens **62a-c**, fent reaccionar els fenols amb un excés de bromur d'al·lil en presència de carbonat potàssic en acetona a reflux (Esquema 153).

**Esquema 153.** Síntesi dels al·liloxibenzens **62a-c**.

La reacció de transposició sigmatròpica es va dur a terme escalfant el producte de partida sense dissolvent. Només l'al·liloxi-2-nitrobenzè **62a**, va donar bons resultats (Esquema 154). En els altres dos casos no es va poder aïllar el fenol desitjat, tot i variar la temperatura de reacció des de 120 fins 180 °C no es va observar la formació del producte desitjat, mentre que la cromatografia de gasos mostrava la desaparició del producte de partida.

**Esquema 154.** Transposició de Claisen de l'1-al·liloxi-2-nitrobenzè **62a**.

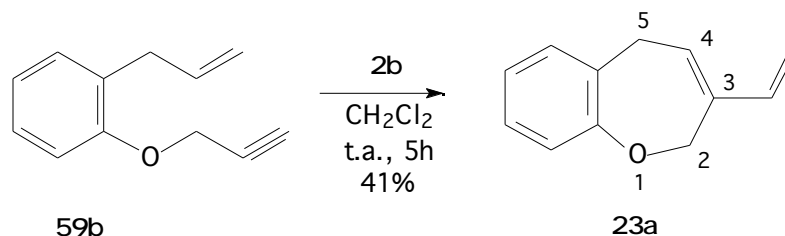
Els enins **59** foren preparats a partir de 2-al·lifenols, per reacció amb bromur de propargil en les mateixes condicions que hem utilitzat anteriorment en la reacció d'al·lilació (carbonat potàssic/acetona/reflux) (Esquema 155). Cal dir que els compostos **61b-d** són comercials i no van haver de ser preparats.



Esquema 155. Síntesi dels enins **59a-d**.

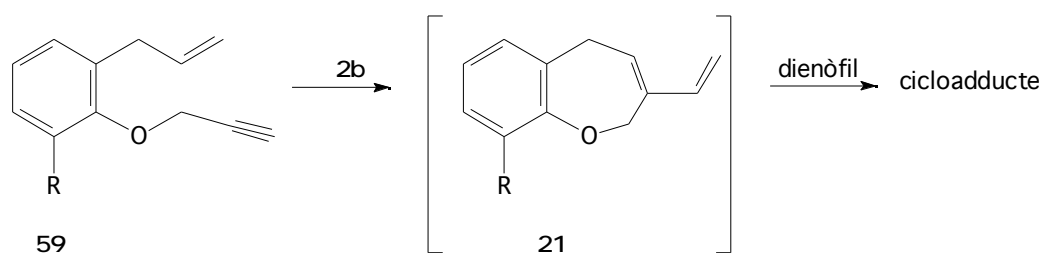
4.6.2.2.- Síntesi de 3-vinil-2,5-dihidrobenzo[b]oxepines **23** per metàtesi d'enins.

Es va assajar la reacció de metàtesi, catalitzada pel complex de ruteni **2b** (6 % molar) en clorur de metilè com a dissolvent i temperatura ambient, sobre l'ení **59b** (R=H) (24 mM) i es va observar la formació del diè **23a** (Esquema 156). Vàrem intentar aïllar aquest compost, el tractament va consistir en evaporar el dissolvent i seguidament purificar la mescla de reacció per cromatografia en columna a través de gel de sílice.



Esquema 156. Preparació del diè exocíclic **23a** per RCM.

Es va obtenir, amb un rendiment del 41%, el diè **23a**, però es va observar que amb el temps el producte descomposava. Així que vàrem decidir no intentar aïllar els diens de la reacció de metàtesi amb altres enins, sinó atrapar-los formant el cicloadducte de Diels-Alder amb diferents dienòfils (Esquema 157).



Esquema 157. Reacció "one-pot" metàtesi d'enins/Diels-Alder.

Es va assajar la reacció dels diens descrits a l'apartat 4.6.2.1. amb els diferents dienòfils que apareixen a la figura 13.

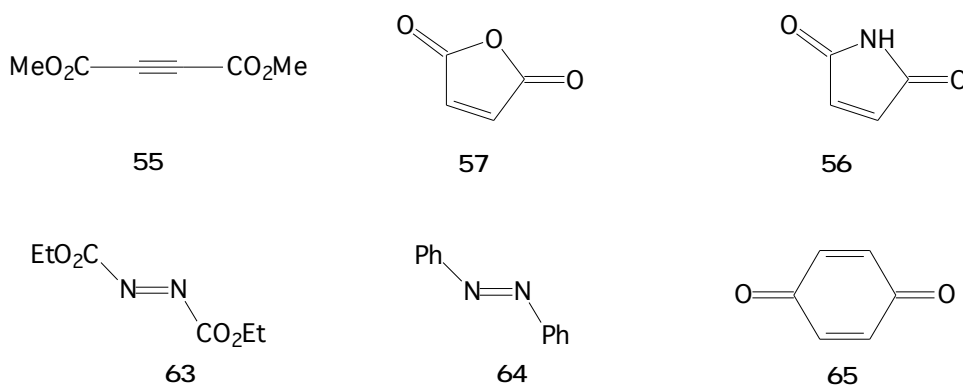


Figura 13.

Els resultats de les reaccions "one-pot" metàtesi/Diels-Alder es resumeixen a la taula 11. La majoria de les reaccions de metàtesi es van fer amb diclorometà a temperatura ambient. Quan per cromatografia de gasos s'observava la desaparició de l'ení de partida (5 h), s'addicionava a la mescla de reacció el dienòfil dissolt en diclorometà i s'augmentava la temperatura fins a reflux. Les reaccions de Diels-Alder necessitaven diversos dies a reflux per acabar-se. En el cas d'usar acetilendicarboxilat de metil **55** i diazobenzè **64**, com a dienòfils (entrades 1,3), va ser necessari canviar el dissolvent per toluè per tal de poder augmentar la temperatura de reacció i afavorir la cicloadició. Tot i això, en el primer cas el rendiment de producte aïllat va ser baix (8%), mentre que en el cas del diazobenzè no es va observar la formació del producte de cicloadició.

L'evolució de les reaccions es va seguir per cromatografia de gasos o per RMN de protó. Els productes **66a** i **66b** (entrades 1 i 2) es van purificar per cromatografia en columna amb gel de sílice, mentre que la resta d'adductes van ser aïllats fent-los precipitar a l'afegir èter dietílic a la mescla de reacció, i posteriorment es recristal·litzaven.

L'1,4-quinona **65** només va reaccionar com a dienòfil per un dels dobles enllaços. No es va observar la formació del producte que provindria de la reacció com a dienòfil dels dos dobles enllaços presents a la molècula (Figura 14).

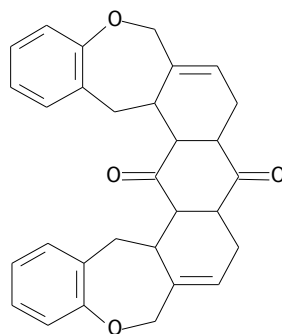


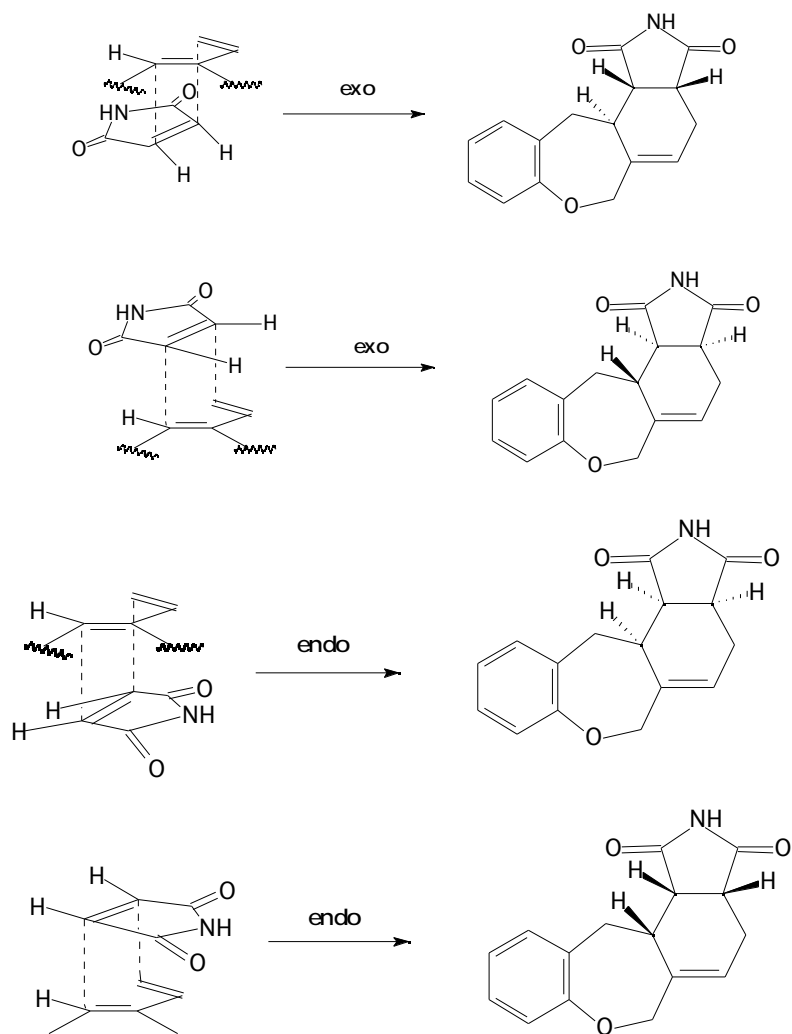
Figura 14.

En tots els casos, tant quan es purificava el producte de reacció per cromatografia en columna, com quan es feia precipitar en èter dietílic només es va observar la formació d'un sol producte corresponent a un dels possibles diastereoisòmers de la molècula, l'adducte *endo* (Esquema 158).

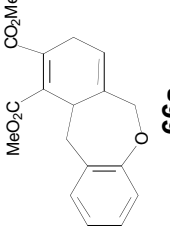
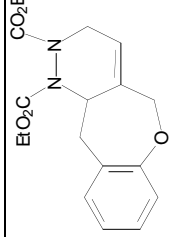
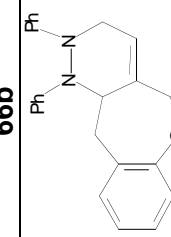
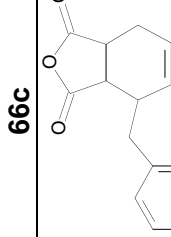
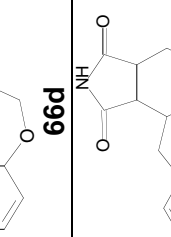
En els adductes **66a** i **66b** no podem parlar d'aproximació *endo* o *exo*, ja que els dienòfils són acíclics i simètrics i no existeixen aquests dos tipus d'aproximacions.

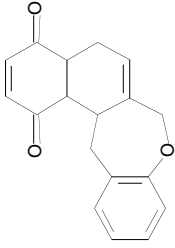
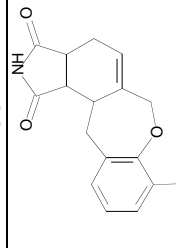
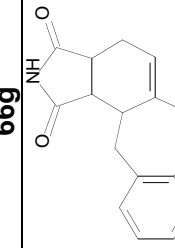
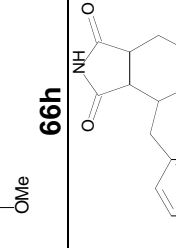
Les reaccions de Diels-Alder són cicloaddicions [4+2] concertades. L'estat de transició requereix que el diè adopti una conformació *s-cis*, i el dienòfil es pot acostar per les dues cares del diè. La simetria dels orbitals permet formar interaccions estabilitzants entre els carbonis C1-C4 del diè i els dos carbonis del dienòfil.

Per dienòfils cíclics i pels acíclics no simètrics hi ha dues possibles aproximacions depenent de l'orientació del dienòfil. En l'estat de transició *endo*, el grup de referència del dienòfil es troba dirigit cap als orbitals del diè mentre que en l'aproximació *exo* es troba allunyat del sistema .



Esquema 157. Possibles cicloadductes de Diels-Alder

entrada	ení, R, []	dienòfil	% 2b	dvent	t, T metàtesi	t, T D-A	cicloadducte	rendiment _a
1	59b , H, 48mM	55	3.6 %	toluè	5 h, t.a	5 d, reflux	 66a	8%
2	59b , H, 24 mM	63	4.8%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66b	82%
3	59b , H, 36 mM	64	4.0%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a	2 d, reflux CH ₂ Cl ₂ 3 d, reflux toluè	 66c	-
4	59b , H, 48 mM	57	3.1%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a	4 d, reflux	 66d	53%
5	59b , H, 32 mM	56	3.6%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66e	51%

6	59b , H, 34 mM	65	6.1%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66f	49%
7	59c , Me, 35 mM	56	4.0%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66g	48%
8	59d , OMe, 30 mM	56	5.9%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66h	61%
9	59a , NO ₂ , 30 mM	56	5.7%	CH ₂ Cl ₂	5 h, t.a.	4 d, reflux	 66i	62%

a: rendiment global de les dues etapes dels productes purs

Taula 11. Resultats de les reaccions "one-pot" metàtesi/Diels-Alder sobre els enins **59**.

4.6.2.3.- Determinació de l'estereoquímica dels cicloadductes 66.

Per tal de conèixer quina era l'estereoquímica dels productes obtinguts es van fer diferents experiments de RMN per tal de conèixer la disposició relativa dels protons 3a, 12a i 12b. Es va escollir la tetrahydrobenzoxepina **66e**, com a model (Figura 15).

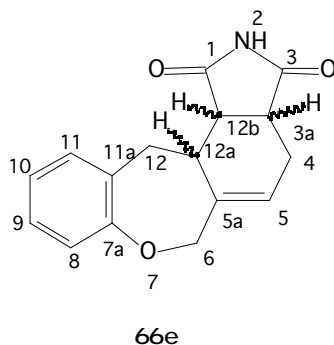


Figura 15.

Primer de tot, calia assignar correctament els diferents protons (Figura 16) i carbonis (Figura 17) de la molècula (Taula 12), la qual cosa es va fer amb experiments, DEPT, COSY (Figura 18), HMBC i HMQC

POSICIÓ	$^1\text{H-RMN } \delta$ (ppm)	$^{13}\text{C-RMN } \delta$ (ppm)
1,3	-	180.1, 178.4
2	7.79, s_{ample}	-
3a,12b	3.29-3.20, m	41.9, 46.0
4	2.76, dd, $J= 15.5 \text{ Hz}, 7.1 \text{ Hz}$	24.6
4	2.23 d_{ample} , $J \text{ ca } 15.5 \text{ Hz}$	
5	6.05, m	126.7
5a	-	140.7
6	5.09, d, $J= 13.2 \text{ Hz}$	70.3
6	4.31, d, $J=12.6 \text{ Hz}$	
7a	-	156.7
8	6.77, d, $J= 7.9 \text{ Hz}$	119.4
9	7.09, t_{ample} , $J= 8.2 \text{ Hz}$	128.5
10	6.81, t_{ample} , $J= 7.3 \text{ Hz}$	121.4
11	7.03, d, $J=7.6 \text{ Hz}$	132.7
11a	-	125.4
12	4.16, t_{aparent} , $J \text{ ca } 13.7 \text{ Hz}$	34.5
12	2.81, dd, $J=15,8 \text{ Hz}, J=2.9 \text{ Hz}$	
12a	2.91, d_{ample} , $J \text{ ca } 13 \text{ Hz}$	38.9

Taula 12. Assignació dels senyals de $^1\text{H-RMN}$ (400MHz) i $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz) de **66e** en CDCl_3 .

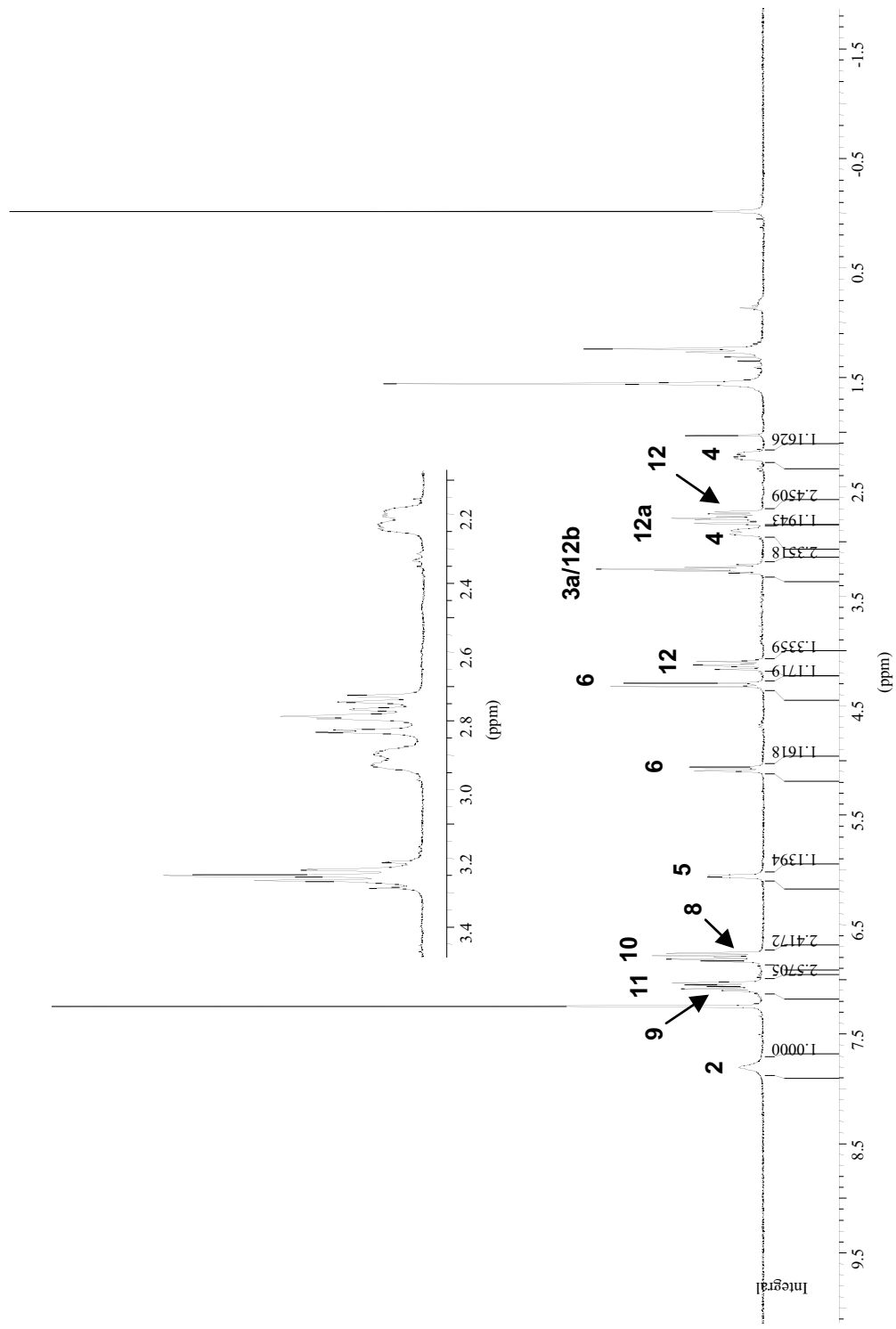


Figura 16. Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de **66e**.

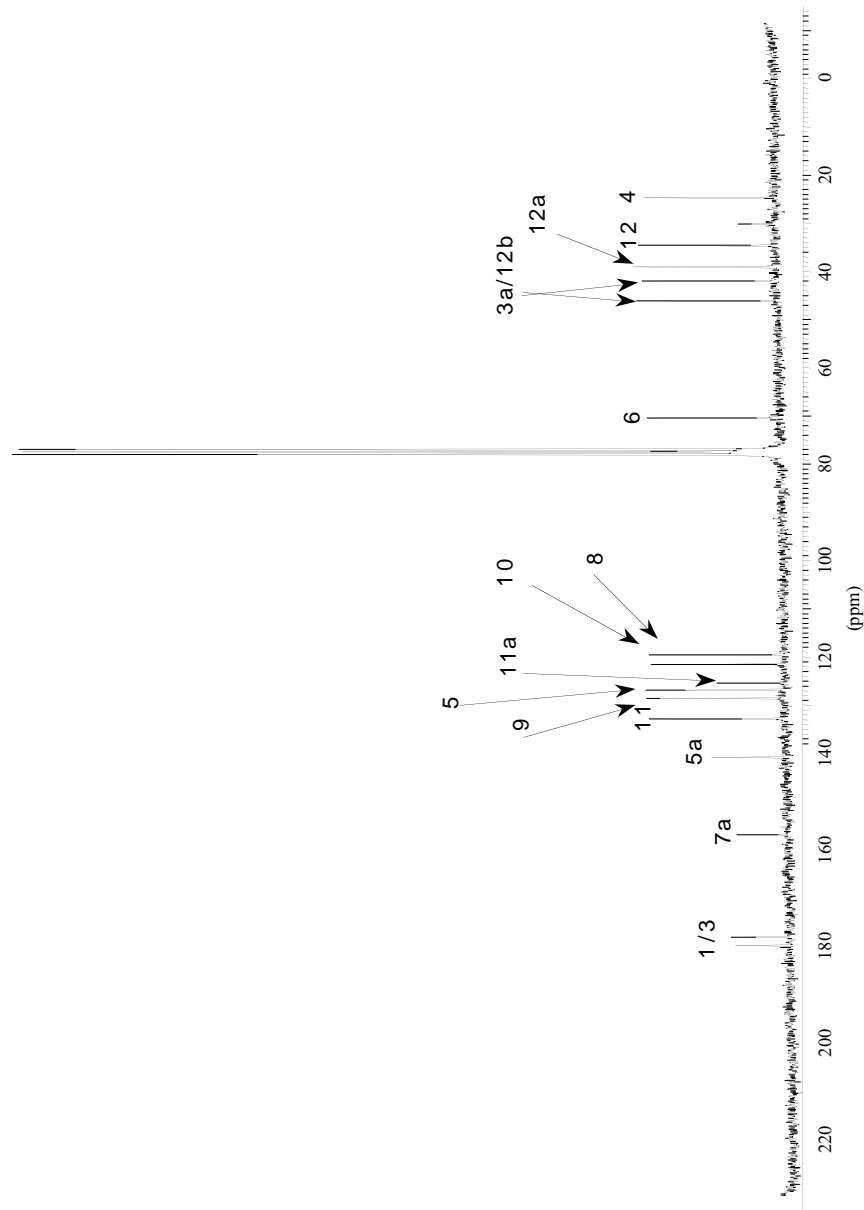


Figura 17. Espectre de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de **66e**.

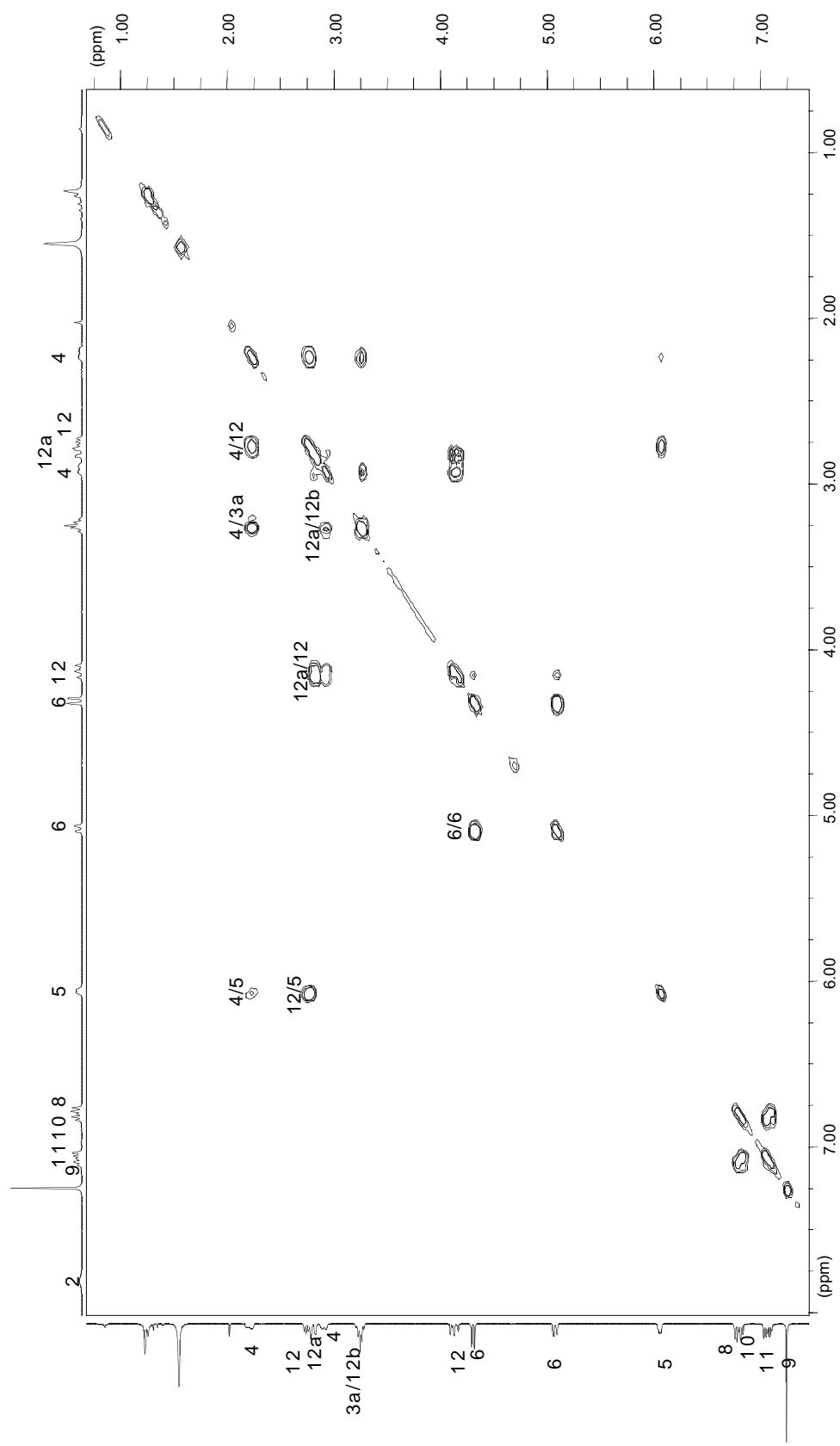


Figura 18. Correlació ¹H-¹H (COSY) (400 MHz, CDCl₃) de **66e**.

Per determinar la disposició relativa dels protons metínics 3a, 12a, i 12b es van enregistrar espectres de protó irradiant selectivament una freqüència per tal d'observar els efectes nOe que causava sobre els altres protons (Figura 19). Els protons 3a i 12b tindran una disposició relativa *cis* ja que les cicloadicions de Diels-Alder són addicions *syn* amb retenció de configuració del dienòfil i aquests protons provenen de la maleimida, que té una disposició *cis*. Caldrà veure, doncs, quina és la disposició relativa d'aquests protons respecte el 12a.

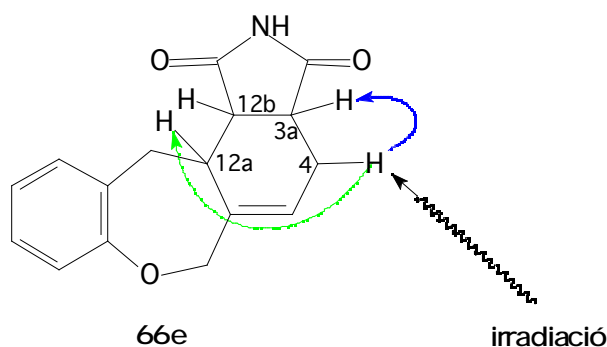


Figura 20.

La irradiació selectiva d'un dels dos protons 4 ($\delta = 2.23$ ppm), provocava efecte nOe sobre els protons 3a/12b i 12a, això indica que aquests quatre protons estan situats a la mateixa cara de la molècula i per tant l'adducte que es forma és l'adducte *endo*, corresponent a la cicloadició sota control cinètic (Figura 20).

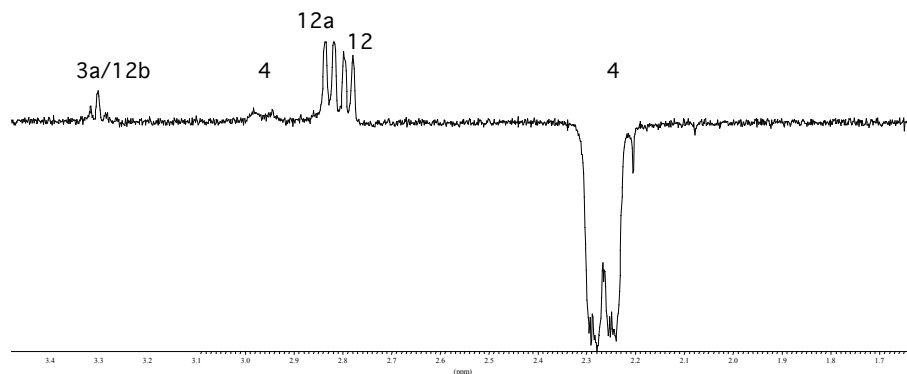


Figura 20. Irradiació nOe del H4 ($\delta = 2.23$ ppm)

Les constants d'acoblament corroboren aquesta assignació. El protó metínic 12a ($\delta = 2.91$ ppm) mostra una constant d'acoblament gran (J ca 13.7 Hz) amb un dels protons del C-12 ($\delta = 4.16$ ppm), i dues J petites degudes a l'acoblament amb l'altre protó del C-12 ($\delta = 2.81$ ppm) i amb el protó 12b que està en disposició relativa *cis*.

Els resultats descrits en aquest apartat han estat publicats a: *Synlett*, **2001**, 1784.