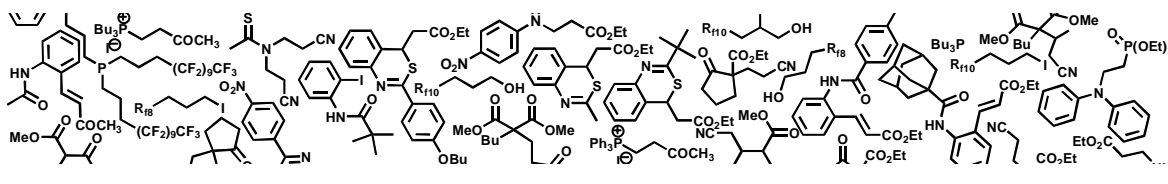


ORGANOCATÀLISI D'ADDICIONS
CONJUGADES MITJANÇANT FOSFINES.
RECICLATGE I MECANISME.
SÍNTESI DE BENZOTIAZINES



TESI DOCTORAL
Carolina Gimbert Suriñach

UAB

Juny 2008



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

ORGANOCATÀLISI D'ADDICIONS
CONJUGADES MITJANÇANT FOSFINES.
RECICLATGE I MECANISME.
SÍNTESI DE BENZOTIAZINES

Revisada per la Directora:

Memòria presentada a l'Escola de
Postgrau de la Universitat Autònoma
de Barcelona per optar al Grau de
Doctor en Química per:

Dra. Adelina Vallribera Massó
Professora Titular de Química Orgànica
Bellaterra, juny de 2008.

Carolina Gimbert Suriñach

ÍNDEX

ÍNDEX	i
PRÒLEG	vi
1- INTRODUCCIÓ	1
1-1- Organocatàlisi. Reaccions catalitzades per fosfines.	1
1-1-1- <i>Reaccions catalitzades per fosfines 1: Carbanió 2 actua com a nucleòfil.</i>	4
1-1-1-1- <i>Reacció de Morita-Baylis-Hillman.</i>	4
1-1-1-2- <i>Reacció de Rauhut-Currier.</i>	5
1-1-1-3- <i>Cicloaddicions (3 + 2), (4 + 2) i (2 + 2 + 2).</i>	6
1-1-2- <i>Reaccions catalitzades per fosfines 2: Carbanió 2 actua com a base.</i>	8
1-1-2-1- <i>Isomerització d'alquins activats als corresponents diens.</i>	8
1-1-2-2- <i>α- i γ- Addició nucleofílica a alquins i al·lens activats (addicions umpolung).</i>	9
1-1-3- <i>Altres reaccions catalitzades per fosfines.</i>	12
1-2- L'addició conjugada.	13
1-2-1- <i>L'addició conjugada i la seva catàlisi per fosfines. Precedents a la literatura.</i>	13
1-2-2- <i>Precedents en el nostre grup de recerca.</i>	17
2- OBJECTIUS	21
3- RESULTATS I DISCUSSIÓ	23
3-1- Addicions conjugades catalitzades per fosfines.	23
3-1-1- Addicions de Michael de compostos β -dicarbonílics.	23
3-1-1-1- <i>Addicions de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, 21.</i>	23
3-1-1-2- <i>Addicions de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona, 28.</i>	26
3-1-1-3- <i>Addicions de Michael del malonat de dimetil, 27.</i>	28
3-1-1-4- <i>Addicions de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, 22.</i>	33
3-1-2- Addicions conjugades de N-nucleòfils.	36
3-1-2-1- <i>Introducció.</i>	36
3-1-2-2- <i>Addicions conjugades de l'uracil, 64.</i>	38
3-1-2-3- <i>Addicions conjugades de la 4-metilbenzensulfonamida, 65 i la sultama d'Opolzer, 66.</i>	40
3-1-2-4- <i>Addicions conjugades de la tioacetamida, 67.</i>	41
3-1-2-5- <i>Addicions conjugades de la 4-nitroanilina, 68 i la 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, 89.</i>	44
3-1-2-6- <i>Addicions conjugades de la benzamida, 69.</i>	45
3-1-2-7- <i>Addicions conjugades de la difenilamina, 70.</i>	46
3-1-2-8- <i>Addicions conjugades de la urea, 71.</i>	47
3-1-3- Resum i conclusions.	48
3-2- Michael addition reactions catalyzed by polyfluorinated phosphines. Recycling processes.	49

3-2-1-	Introduction to organic-fluorous biphasic catalysis and polyfluorinated phosphines.	49
3-2-2-	Synthesis of polyfluorinated phosphines.	52
3-2-3-	Activity of fluorous phosphines in Michael addition reactions.	54
3-2-4-	Michael addition reactions with fluorous phosphines as recoverable catalysts.	55
3-2-4-1-	<i>Election of a suitable solvent.</i>	55
3-2-4-2-	<i>Recycling processes.</i>	57
3-2-5-	Summary and conclusions.	64
3-3-	Mecanisme de l'addició conjugada catalitzada per fosfines.	65
3-3-1-	Consideracions respecte l'Etapa 1 de l'Esquema 55.	66
3-3-2-	Consideracions respecte l'Etapa 2 de l'Esquema 55.	68
3-3-3-	Resum i conclusions.	71
3-4-	Síntesi de benzotiazines mitjançant una S-addició conjugada intramolecular.	72
3-4-1-	Introducció a les 4H-[d][1,3]-benzotiazines i el reactiu de Lawesson (RL).	72
3-4-1-1-	<i>Les 4H-[d][1,3]-benzotiazines.</i>	73
3-4-1-2-	<i>El reactiu de Lawesson (RL).</i>	76
3-4-2-	Síntesi dels precursors de les 4H-[d][1,3]-benzotiazines.	80
3-4-2-1-	<i>Condensacions de la 2-iodoanilina amb clorurs d'àcids.</i>	80
3-4-2-2-	<i>Reaccions de Mizoroki-Heck.</i>	81
3-4-3-	Reacció amb el reactiu de Lawesson (RL). Ciclació sense fosfina.	84
3-4-3-1-	<i>Reaccions de ciclació de substrats amb substituents alifàtics.</i>	85
3-4-3-2-	<i>Reaccions de ciclació de substrats amb substituents aromàtics.</i>	89
3-4-3-3-	<i>Reaccions de ciclació del substrat amb substituent perfluorat.</i>	90
3-4-3-4-	<i>Reaccions de ciclació de substrats que contenen grups nitril i cetona.</i>	91
3-4-4-	Resum i conclusions.	93
4-	CONCLUSIONS	95
5-	DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL	97
5-1-	Addicions conjugades catalitzades per fosfines.	99
5-1-1-	Preparació de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, 21 .	99
5-1-2-	Addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per trifenílfosfina. Obtenció de la 2-[N,N'-bis(etoxicarbonil)hidrazino]-2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, 37 .	99
5-1-3-	Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a la metil vinil cetona sota catàlisi per trifenílfosfina. Obtenció de la 2-etoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 41 .	100
5-1-4-	Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a l'acrilonitril sota catàlisi per trifenílfosfina. Obtenció del 2-(2-cianoetil)-2-etoxicarbonilciclopentanona, 42 .	100
5-1-5-	Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a l'acrilat d'etil sota catàlisi per trifenílfosfina. Obtenció del 2-etoxicarbonil-2-[2-(etoxicarbonil)etil]ciclopentanona, 43 .	101
5-1-6-	Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona al metacrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la mescla de	101

	diastereòmers de la 2-etoxicarbonil-2-[2-(etoxicarbonil)propil]ciclopentanona, 44 .	
5-1-7-	Addició de Michael del malonat de dimetil al crotonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, 46 .	102
5-1-8-	Addició de Michael del malonat de dimetil al vinilfosfonat de dietil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, 52 i el 2,2-bis[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, 53 .	102
5-1-9-	Addició de Michael del malonat de dimetil al metacrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, 54 .	103
5-1-10-	Preparació del 2-butilmalonat de dimetil, 22 .	104
5-1-11-	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al crotonitril sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, 57 .	104
5-1-12-	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil a la 4-vinilpiridina sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(4-piridil)etil]malonat de dimetil, 58 .	105
5-1-13-	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)etil]malonat de dimetil, 60 .	106
5-1-14-	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al metacrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, 61 .	107
5-1-15-	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al vinilfosfonat de dietil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, 62 .	107
5-1-16-	Addició conjugada de l'uracil a la metil vinil cetona sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 1,3-bis(3-oxobutil)uracil, 72 .	108
5-1-17-	Addició conjugada de l'uracil a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 1,3-bis(2-cianoetil)uracil, 73 .	109
5-1-18-	Addició conjugada de la 4-metilbenzensulfonamida a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis(2-cianoetil)-4-metilbenzensulfonamida, 76 .	109
5-1-19-	Addició conjugada de la 4-metilbenzensulfonamida a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -Bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-metilbenzensulfonamida, 77 .	110
5-1-20-	Addició conjugada de la tioacetamida a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis(2-cianoetil)tioacetamida, 79 .	110
5-1-21-	Addició conjugada de la tioacetamida a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis[2-(etoxicarbonil)etil]tioacetamida, 81 .	111
5-1-22-	Addició conjugada de la 4-nitroanilina a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis(2-cianoetil)-4-nitroanilina, 86 .	111
5-1-23-	Addició conjugada de la 4-nitroanilina a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-nitroanilina, 87 .	112
5-1-24-	Addició conjugada de la benzamida a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis(2-cianoetil)benzamida, 90 .	113
5-1-25-	Addició conjugada de la benzamida al vinilfosfonat de dietil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la <i>N,N</i> -bis[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, 92 , i la <i>N</i> -[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, 93 .	113
5-1-26-	5-1-26- Addició conjugada de la difenilamina al vinilfosfonat de dietil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del [2-(difenilamino)etil]fosfonat de dietil, 94 .	114

5-2-	Michael addition reactions catalyzed by polyfluorinated phosphines. Recycling processes.	116
5-2-1-	Synthesis of diethyl 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -undecylphosphonate, 101 .	116
5-2-2-	Synthesis of diethyl 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -tridecylphosphonate, 102 .	116
5-2-3-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -undecylphosphine, 103 .	117
5-2-4-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -tridecylphosphine, 104 .	117
5-2-5-	Synthesis of tris(1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -undecyl)phosphine, 95 .	118
5-2-6-	Synthesis of tris(1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -tridecyl)phosphine, 96 .	118
5-2-7-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro-1-iodo- <i>n</i> -undecane, 97 .	119
5-2-8-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro-1-iodo- <i>n</i> -tridecane, 98 .	119
5-2-9-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro-2-iodo- <i>n</i> -tridecan-1-ol, 99 .	120
5-2-10-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -tridecan-1-ol, 100 .	120
5-2-11-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -undec-1-ene, 105 .	121
5-2-12-	Synthesis of 1 <i>H</i> , 1 <i>H</i> , 2 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 3 <i>H</i> -perfluoro- <i>n</i> -tridec-1-ene, 106 .	121
5-2-13-	Example for a typical catalytic recycling process. Michael addition of ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate and acrylonitrile.	122
5-3-	Síntesi dels productes relacionats amb l'estudi del mecanisme.	123
5-3-1-	Preparació de la 4-iodo-2-butanona, 111 .	123
5-3-2-	Preparació del iodur de tributil(3-oxobutil)fosfoni, 112 .	123
5-3-3-	Preparació del iodur de trifeníl(3-oxobutil)fosfoni, 113 .	124
5-3-4-	Preparació de l'enolat de sodi de la 1,3-difenil-1,3-propandiona, 114 .	124
5-3-5-	Preparació de l'enolat de sodi de la 1,3-ciclohexandiona, 115 .	124
5-3-6-	Addició de Michael de la 2-adamantoxicarbonilciclopentanona a la metil vinil cetona sota catàlisi per (<i>R</i>)-Tol-BINAP, 116 . Obtenció de la 2-adamantoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 118 .	125
5-4-	Síntesi de 4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazines.	126
	<i>Síntesi de les amides</i>	
5-4-1-	Preparació de la <i>N</i> -(2-iodofenil)acetamida, 125 .	126
5-4-2-	Preparació de la <i>N</i> -(2-iodofenil)pivalamida, 126 .	126
5-4-3-	Preparació de la <i>N</i> -(2-iodofenil)-1-adamantanamida, 127 .	127
5-4-4-	Preparació de la <i>N</i> -(2-iodofenil)-4-nitrobenzamida, 128 .	127
5-4-5-	Preparació de la 4-butoxi- <i>N</i> -(2-iodofenil)benzamida, 129 .	128
5-4-6-	Preparació de la 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro- <i>N</i> -(2-iodofenil) butanamida, 130 .	128
	<i>Reaccions de Mizoroki-Heck</i>	
5-4-7-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(acetamido)fenil]acrilat d'etil, 131 .	129
5-4-8-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(pivalamido)fenil]acrilat d'etil, 132 .	129
5-4-9-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(1-adamantanamido)fenil]acrilat d'etil, 133 .	130
5-4-10-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(4-nitrobenzamido)fenil]acrilat d'etil, 134 .	131
5-4-11-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(4-butoxibenzamido)fenil]acrilat d'etil, 135 .	131
5-4-12-	Preparació del (<i>E</i>)-3-[2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamido)fenil]acrilat d'etil, 136 .	132
5-4-13-	Preparació de la <i>N</i> -{2-[(<i>E</i>)-2-cianovinil]fenil}acetamida, 137 .	132
5-4-14-	Preparació de la <i>N</i> -{2-[(<i>E</i>)-3-oxo-1-butenil]fenil}acetamida, 138 .	133

5.4.15-	Preparació de la <i>N</i> -{2-[(<i>E</i>)-2-cianovinil]fenil}pivalamida, 139 .	133
5.4.16-	Preparació de la <i>N</i> -{2-[(<i>E</i>)-3-oxo-1-butenil]fenil}pivalamida, 140 .	134
	<i>Ciclacions amb el reactiu de Lawesson (RL)</i>	
5.4.17-	Preparació del 2-(2-metil-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, 145 .	134
5.4.18-	Preparació del 2-(2- <i>tert</i> -butil-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, 146 .	135
5.4.19-	Preparació del 2-[2-(1-adamantil)-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il]acetat d'etil, 147 .	135
5.4.20-	Preparació del 2-[2-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il]acetat d'etil, 149 .	136
5.4.21-	Preparació del 2-[2-(4-butoxifenil)-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il]acetat d'etil, 150 .	136
5.4.22-	Preparació del 2-(2-metil-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-4-il)acetonitril, 153 .	137
	ÍNDIX DE FÓRMULES	139
	ANNEX: COL·LECCIÓ D'ESPECTRES	143

AGRAÏMENTS

La Tesi Doctoral que s'exposa a continuació s'ha realitzat a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció de la Dra. Adelina Vallribera, a qui agraeixo no només haver-me donat l'oportunitat de treballar al seu grup d'investigació, ara ja fa cinc anys, sinó també l'ajuda i suport constants que m'ha ofert i que han estat imprescindibles. També m'agradaria mostrar el meu agraïment cap al Prof. Marcial Moreno-Mañas ja que aquesta tesi és en bona part seva. No oblidaré la seva gran passió per la química que crec i espero em va saber transmetre.

A la Prof. Roser Pleixats i a la Dra. Rosa M^a Sebastián, estic agraïda pels ajuts puntuals però essencials que m'han aportat al llarg d'aquests anys.

Part d'aquesta tesi s'ha realitzat als laboratoris del grup de recerca del Prof. J. A. Gladysz i per això vull agrair-li que em donés l'oportunitat de treballar amb el seu equip. Igualment, faig extensió d'aquest agraïment a l'*Institut für Organische Chemie* de la *Friedrich-Alexander Universität d'Erlangen-Nürnberg*, on vaig poder gaudir de les seves instal·lacions i serveis.

Un treball d'aquestes característiques no seria possible sense l'ajuda dels tècnics i professionals de diferents serveis, entre ells, el Servei d'Anàlisi Química de la UAB, el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UAB, el Servei de Microanàlisi Elemental de l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (CSIC) i la *Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba*.

Un altre aspecte indispensable és sens dubte el finançament. Per això m'agradaria fer esment de la meua gratitud a la Generalitat de Catalunya per les beques FI i BE que se'm van concedir i pel finançament de diversos projectes en els que ha participat el grup d'investigació en general. També han finançat aquesta tesi la Universitat Autònoma de Barcelona amb la concessió d'un contracte de professor associat i el *Ministerio de Educación i Ciencia* amb el finançament de diversos projectes.

Un agraïment especial a aquells amb els qui he compartit tantes hores al laboratori, dinars, sopars, cafès, alguns berenars, sortides de dia, sortides de nit, moments d'alegria o tristesa, de satisfacció o desesperació, de nervis o tranquil·litat, de desacord o harmonia, d'emoció, estrès o serenitat... I és que garanteixo que totes aquestes sensacions són possibles al llarg de cinc anys i que aquesta experiència no hagués estat el mateix sense sentir-les i jo no les hagués sentit sense vosaltres: Àlex P., Àlex S., Amàlia, Angela, Anna, Belén, d'altres grups de la unitat (Àlex M., Fran, Jordi A.,...), d'altres grups del departament (Carles, Eva,...), Elena, Eli, Erasmus (Antoine, Camille, Lea, Jan,...), Erlangen (Patri, Dante, Markus, Giampiero,...), Galí, Gemma, Helena, Ilaria, James, Jordi S., Juanjo, Laura A., Laura M., Laure, Lupe, Mar, Marc, Mercè, Montse (tantes coses compartides... no hagués set el mateix sense tu!), Nere, Paula, Pep, Rafa, Raúl, Roger, Sandra M., Sandra N., Úrsula i Xavi. Moltes gràcies!!

Per acabar, expressar el meu agraïment a l'ajuda incondicional, única, que he rebut sempre des de casa. Aquesta tesi us la dedico a vosaltres mare i Sara, als avis i a en Xevi.

PUBLICACIONS

Tributylphosphine, excellent organocatalyst for conjugate additions of non-nucleophilic N-containing compounds. Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8305-8310.

Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method. Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8598-8605.

PRESENTACIONS

Autors: Carolina Gimbert, Marcial Moreno-Mañas, Elisabet Pérez i Adelina Vallribera.

Títol: *Phosphines: excellent organocatalysts for conjugate additions.*

Tipus de presentació: comunicació oral.

Congrés: COST Action D24/0013-02 Meeting.

Lloc: Roma.

Data: 5-7 d'octubre de 2006.

Autors: Carolina Gimbert, Marcial Moreno-Mañas, Elisabet Pérez i Adelina Vallribera.

Títol: *Las Fosfinas como organocatalizadores en adiciones de Michael y adiciones conjugadas.*

Tipus de presentació: comunicació oral.

Congrés: XXI Bienal de Química Orgánica de la RSQE.

Lloc: Valladolid.

Data: 18-20 de setembre de 2006.

Autors: Carolina Gimbert, Marcial Moreno-Mañas i Adelina Vallribera.

Títol: Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method.

Tipus de presentació: pòster.

Congrés: Annual Workshop. COST Chemistry D24. Stereocat 2005.

Lloc: Barcelona.

Data: 15-18 de setembre de 2005.

ABREVIATURES

AcOEt	acetat d'etil
AIBN	2,2'-azobisisobutironitril
anh.	anhidre
atm	atmosfera
ATR	attenuated total reflectance
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalè
CAN	nitrat de ceri (IV) i amoni ((NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆])
Cat.	catalitzador
CG	cromatografia de gasos
cHex	ciclohexil
¹³C-RMN	ressonància magnètica nuclear de carboni-13
Cu(sal-5-^tBu)₂	bis-(5- <i>tert</i> -butilsalicilaldehidat) de coure (II)
d (a RMN)	doblet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecè
dd (a RMN)	dobte doblat
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
DPPE	1,2-difenilfosfinoetà
DPPP	1,3-difenilfosfinopropà
dq (a RMN)	dobte quartet
ed	excés diastereomèric
ee	excés enantiomèric
EM	espectrometria de masses
Eq.	equació
eq	equivalents
¹⁹F-RMN	ressonància magnètica nuclear de fluor-19
FTBA	fluorur de tetrabutilamoni
h	hores
HMPA	hexametilfosforamida
¹H-RMN	ressonància magnètica nuclear de protó
Hz	hertz
IR	espectroscòpia d'infraroig
J (a RMN)	constant d'acoblament
Lit.	literatura
LDA	diisopropilamidur de liti
M⁺	pic molecular
m (a RMN)	multiplet

% mol	tant per cent molar
³¹P-RMN	ressonància magnètica nuclear de fòsfor-31
pàg.	pàgina
P.eb.	punt d'ebullició
PEG	polietilenglicol
P.f.	punt de fusió
PFMCH	perfluorometilciclohexà
q (a RMN)	quartet
quint	quintoplet
Rd	rendiment
RL	reactiu de Lawesson
s (a RMN)	singlet
t	temps
t (a RMN)	triplet
T^a (°C)	temperatura en graus Centígrads
t.a.	temperatura ambient
^tamil-OH	alcohol <i>tert</i> -amílic
THF	tetrahidrofurà
TMS	trimetilsilil
TMSCI	clorur de trimetilsilil
(R)-ToI-BINAP	(<i>R</i>)-2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'-binaftil
Ts	tosil
δ (a RMN)	desplaçament químic
ν (a IR)	número d'ona
VAZO[®]	iniciadors radicalaris de la DuPont TM . N'hi ha de diferent tipus però tots són azonitrils que descomponen tèrmicament donant N ₂ i 2 radicals lliures per molècula.

1- INTRODUCCIÓ

1.1- Organocatàlisi. Reaccions catalitzades per fosfines.

Quan una reacció és accelerada amb una quantitat subestequiomètrica d'un compost orgànic que no conté cap àtom metàl·lic es defineix com una reacció organocatalítica.¹ En general, aquests compostos orgànics són molècules estables que permeten treballar en condicions aeròbiques i no anhidres. Són barats, no tòxics i no contaminen el medi ambient. A més, acostumen a ser molècules simples i per tant, es poden ancorar fàcilment a suports sòlids per tal de ser recuperats i reutilitzats. Tots aquests avantatges han propiciat que durant els darrers anys una bona part de la comunitat científica s'hagi interessat per aquest tipus de catalitzadors dissenyant noves molècules senzilles amb aquest propòsit. Un dels camps on s'han obtingut més resultats és en la catàlisi asimètrica, on l'ús d'organocatalitzadors ha permès obtenir enantioselectivitats comparables a les obtingudes mitjançant sistemes catalítics més estudiats anteriorment com els complexos metàl·lics, els enzims o els biocatalitzadors. Així doncs, l'organocatàlisi es considera actualment una eina valuosa que s'ha de tenir en compte com a complement o alternativa als altres catalitzadors.

Una manera interessant de classificar els organocatalitzadors és segons el mecanisme d'interacció amb el substrat.^{1c} Des d'aquest punt de vista es diferencien 4 tipus d'organocatalitzadors: bases de Lewis, àcids de Lewis, bases de Brønsted o àcids de Brønsted (Figura 1). Aquesta classificació no contempla ni les reaccions radicalàries ni les electroquímiques, que no cal oblidar com a altres mecanismes possibles d'organocatàlisi.

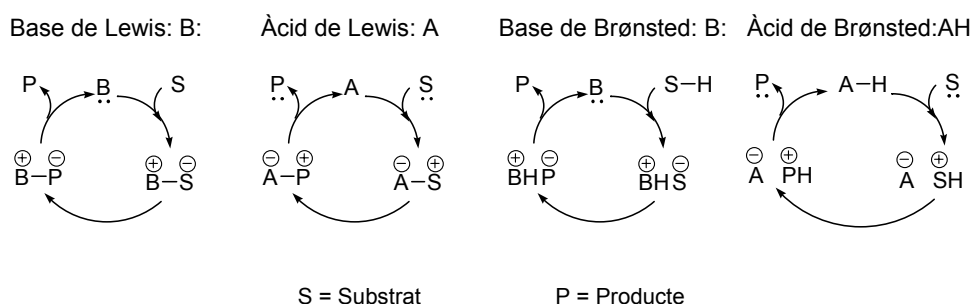


Figura 1: Mecanismes d'actuació de diferents organocatalitzadors.

Els organocatalitzadors més utilitzats a la literatura, sobretot en catàlisi asimètrica, són amines i els seus derivats com sals d'amoni o imines. De totes maneres, altres compostos amb altres àtoms donadors com O, P o S també han donat molt bons resultats en determinats processos.¹

¹ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267-9331; (b) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; (c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724; (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175; (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.

Les fosfines, per exemple, ja fa uns anys que s'han reconegut com a organocatalitzadors eficaços d'una gran varietat de reaccions, que han estat revisades en diverses ocasions.²

Moltes reaccions en les que una fosfina actua com a catalitzador, es basen en la capacitat nucleofílica que li dóna el parell no enllaçant del fòsfor. Cal destacar que a diferència de les amines, les fosfines es caracteritzen per ser en general bases molt febles, així, l'ió fosfoni PH_4^+ , l'equivalent a l'ió amoni NH_4^+ és molt difícil de preparar. En canvi, tal i com es mostra a la Taula 1^{2a,3} sí que és important el seu caràcter nucleòfil ja que les fosfines alifàtiques es troben entre els nucleòfils més forts en l'escala considerada. Aquestes dades indiquen que les fosfines formen part dels organocatalitzadors que actuen com a base de Lewis en la classificació que es mostra a la Figura 1.

Nucleòfil	$n_{\text{CH}_3\text{I}}^*$	$\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})$ àcid conjugat
MeOH	0.0	-1.7
Ph_3P	1.3	2.7
F^-	2.7	3.5
AcO^-	4.3	4.8
Cl^-	4.4	-5.7
Et_2S	5.3	-5.3
H_3N	5.5	9.3
Br^-	5.8	-7.7
Et_3N	6.7	10.7
Et_3As	6.9	<2.6
I^-	7.4	-10.7
Et_3P	8.7	8.7
Bu_3P	8.7	8.4
PhS^-	9.9	2.9

* n és un paràmetre utilitzat per avaluar la nucleofília:

$$n_{\text{CH}_3\text{I}} = \log(k_{\text{nucleòfil}} / k_{\text{CH}_3\text{OH}})$$

On: $k_{\text{nucleòfil}}$ = constant de velocitat de la reacció de substitució nucleòfila del iodur de metil per part d'un nucleòfil en metanol i a 25°C.

$k_{\text{CH}_3\text{OH}}$ = constant de velocitat de la reacció de substitució nucleòfila del iodur de metil per part del metanol, a 25°C.

Taula 1. Paràmetres n de nucleofília i pK_a de l'àcid conjugat de diversos compostos i anions.

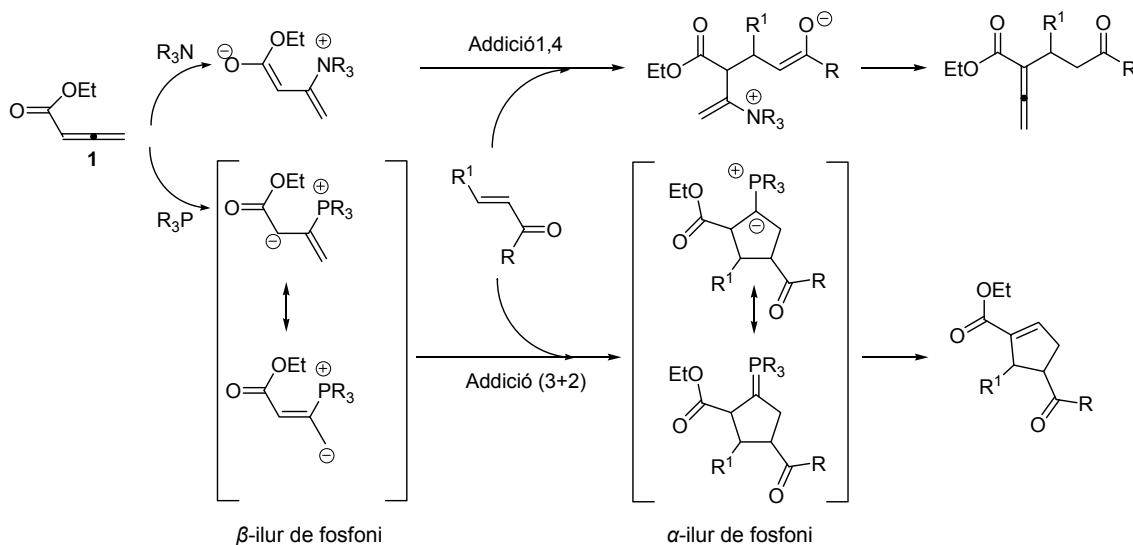
La Taula 1 ens permet comparar les propietats de la trietilfosfina i la trietilamina; el caràcter nucleòfil de la fosfina és major que la del seu equivalent amb nitrogen (8.7 versus 6.7) mentre

² (a) Methot, J. L.; Roush, W.R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050; (b) Valentine, D. H.; Hillhouse, J. H. *Synthesis* **2003**, 317-334; (c) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544; (c) Buono, G.; Chiodi, O.; Wills, M. *Synlett* **1999**, 377-388.

³ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 2a Edició; Plenum Press: New York, **1984**. Capítol 5, pàg. 263-270.

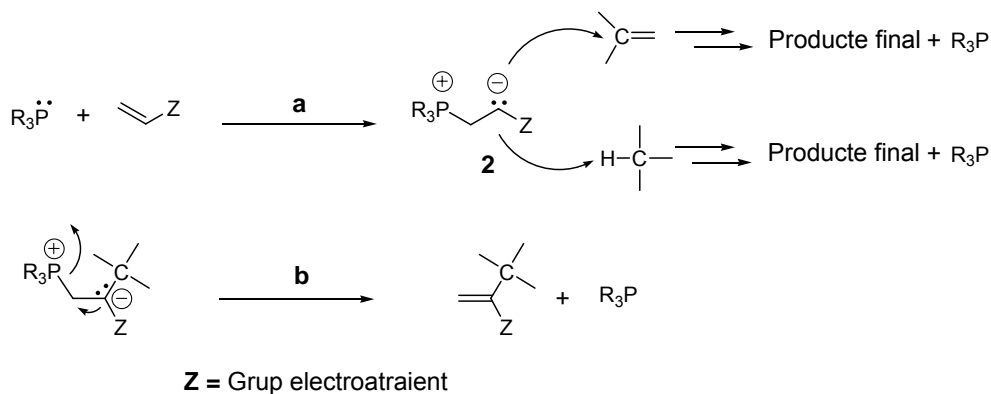
que la basicitat en aigua és major la de l'amina. És interessant destacar també que la trifenilfosfina és un dels nucleòfils més febles de la taula a causa dels seus substituents aromàtics.

Un exemple interessant que també posa de manifest la diferència de propietats entre amines i fosfines es mostra a l'Esquema 1. El 2,3-dienoat d'etil **1** reacciona amb compostos carbonílics α,β -insaturats per donar un derivat de l'addició 1,4 mitjançant amines, mentre que l'organocatàlisi per fosfines permet obtenir heterocicles derivats d'una addició tipus (3 + 2) tal i com es comentarà més endavant. En aquest cas no és una qüestió de basicitat sinó de l'habilitat que té el fòsfor d'estabilitzar els α -ilurs de fosfoni i que no té l'amina.⁴



Esquema 1: Diferent comportament d'amines i fosfines com a catalitzadors.

La catàlisi nucleòfila basada en fosfines amb més aplicacions s'inicia per l'atac nucleofilic de la fosfina a la posició β d'un alquè, aquí o al·lè empobrit electrònicament generant un carbanió **2** que pot actuar posteriorment com a base o com a nucleòfil donant lloc a processos ben diferents (Esquema 2, etapa **a**). Una característica comuna de la majoria de les reaccions és una etapa final en la qual la fosfina es recupera gràcies a la seva capacitat com a grup sortint (Esquema 2, etapa **b**).

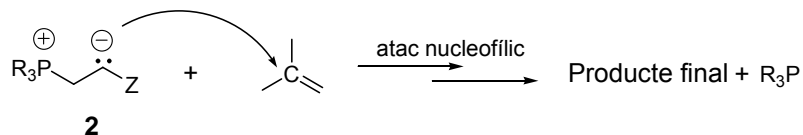


Esquema 2: **a)** atac d'una fosfina a un alquè empobrit electrònicament; **b)** etapa final d'una reacció catalitzada per fosfina.

⁴ Evans, C. A.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12395-12395.

A continuació es comentaran les reaccions més importants catalitzades per fosfines que es troben a la literatura. Primerament es descriuran aquelles reaccions en les que el carbanió **2** de l'Esquema 2 actua com a nucleòfil i després aquelles en què ho fa com a base.

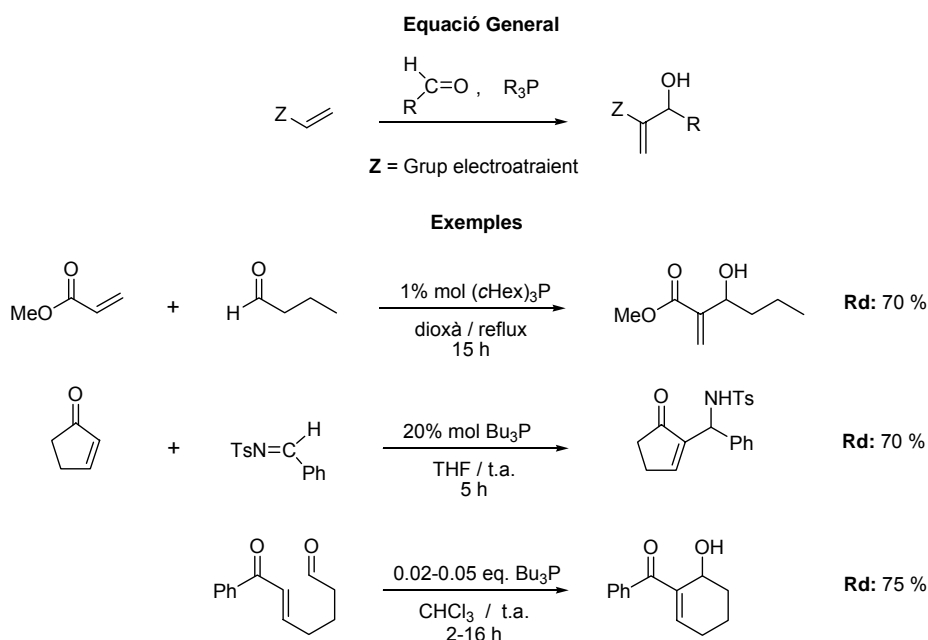
1.1.1- Reaccions catalitzades per fosfines 1: Carbanió **2** actua com a nucleòfil.



1.1.1.1- Reacció de Morita-Baylis-Hillman.

Segurament la reacció més coneguda que utilitza la catàlisi nucleòfila per fosfines és l' α -hidroxialquilació d'olefines activades de Morita-Baylis-Hillman⁵ catalitzada també per amines terciàries com la DABCO. Es tracta de la reacció entre una olefina deficient en electrons i un al·lehid (Esquema 4). És un mètode de generació d'enllaços C-C amb economia d'àtoms i generació de nous grups funcionals i que per tant té gran importància sintètica. L'ús de fosfines en lloc d'amines comporta avantatges com el d'evitar subreaccions com la reacció aldòlica que es dona en presència de base. També els rendiments són majors i els temps de reacció menors quan s'utilitzen fosfines.

Actualment es troben exemples de reaccions amb imines⁶ en substitució de l'al·lehid així com reaccions intramoleculares⁷ (Esquema 4).



Esquema 4: Reacció de Morita-Baylis-Hillman.

⁵ (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; (b) Ciganek, E. *Org. React.*, John Wiley & Sons, Inc., **1997**, *51*. Capítol 2, pàg. 208-211 i 218-219.

⁶ (a) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Chem. Commun.* **2001**, 1876-1877; (b) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 696-701.

⁷ Dinon, F.; Elinor, R.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3279-3282.

Diverses fosfines quirals s'han assajat com a organocatalitzadors de reaccions de Morita-Baylis-Hillman asimètriques amb poc èxit.⁸ Les amines són millors en aquests casos tot i que encara no s'ha trobat un catalitzador òptim.⁹ Els millors resultats amb fosfines s'han obtingut emprant la fosfina **3a**^{8b,g-h} i els seus derivats **3b**,⁹ **3c**^{8c,9} i la fosfina **4**⁹ en reaccions només amb imines (Figura 2). Tot i que aquestes fosfines permeten obtenir excessos enantiomèrics raonables, l'abast de les reaccions no és gaire gran. És per això que la cerca de catalitzadors adequats per aquest propòsit és un dels camps atractius i competitius encara actualment i ho demostren les contínues publicacions sobre aquest tema durant els últims anys.

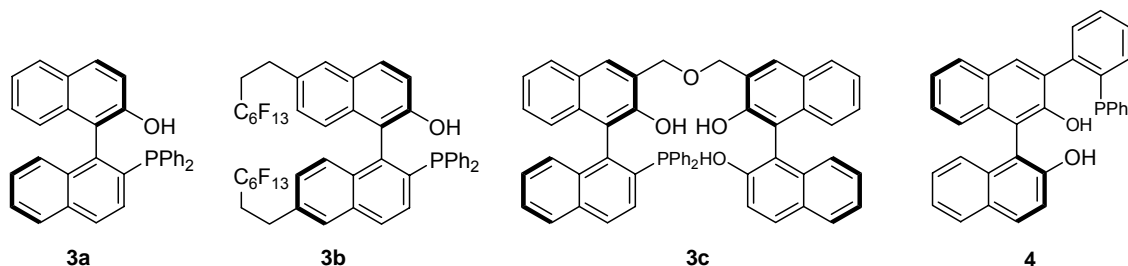


Figura 2: Fosfines quirals utilitzades en reaccions de Morita-Baylis-Hillman d'imines asimètriques.

Finalment, és interessant comentar que també s'han utilitzat amb èxit resines poliestirèniques que contenen grups fosfina com a catalitzadors recuperables en la reacció de Morita-Baylis-Hillman.¹⁰

1.1.1.2- Reacció de Rauhut-Currier.

La dimerització de compostos acrílics o reacció de Rauhut-Currier, es va observar per primera vegada a mitjans del segle passat.¹¹ Molts autors consideren aquesta reacció una variant de la reacció de Morita-Baylis-Hillman tot i que el seu descobriment és anterior a aquesta. Efectivament la reacció segueix un mecanisme molt semblant en el qual el carbaníon **2** (Esquema 3) no ataca a un compost carbonílic sinó a una nova olefina deficient en electrons.

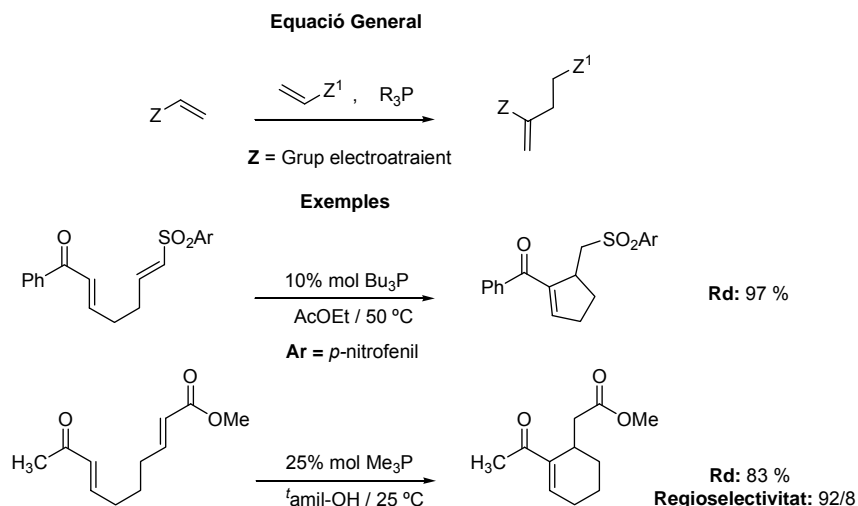
⁸ (a) Qi, M.- J.; Ai, T.; Shi, M.; Li, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1181-1186; (b) Shi, M.; Ma, G.- N.; Gao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9779-9781; (c) Ito, K.; Nishida, K.; Gotanda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6147-6149; (d) Seidel, F.; Gladysz, J. A. *Synlett* **2007**, 986-988; (e) Liu, Y.- H.; Chen, L. H.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 973-979; (f) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Synlett* **2006**, 761-765; (g) Shi, M.; Chen, L. H.; Li, C.- Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790-3800; (h) Shi, M.; Chen, L. H.; Li, C.- Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1385-1391; (i) Shi, M.; Chen, L. H.; Teng, W.- D. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1781-1789; (j) Shi, M.; Xu, Y.- M. *Chem. Commun.* **2003**, 1310-1311; (k) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095; (l) Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489-3496; (m) Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 1271-1272; (n) Roth, F.; Gigax, P.; Fráter, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045-1048.

⁹ Masson, G.; Housseman, Ch.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.

¹⁰ Zhao, L. J.; Kwong, C. K. W.; Shi, M.; Toy, P. H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12026-12032.

¹¹ (a) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3091-3094; (b) Rauhut, M.; Currier, H. (American Cyanamide Co.), U.S. Patent 3,074,999, **1963**; *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 11224a.

Existeixen versions intramoleculares d'aquesta reacció on $Z \neq Z^1$ de l'Esquema 5. Aquest tipus de reaccions han estat objecte d'estudi d'autors com Krische,¹² Roush,¹³ i més recentment Murphy,¹⁴ que mitjançant aquest mètode han aconseguit formar anells ciclopentènics o ciclohexènics funcionalitzats amb bons resultats (Esquema 5).



Esquema 5: Reacció de Rauhut-Currier.

1·1·1·3- Cicloaddicions (3 + 2), (4 + 2) i (2 + 2 + 2).

Si la fosfina en lloc d'atacar un alquè ataca un 2,3-dienoat o un 2-alquinoat es poden formar dues espècies zwitteriòniques, sintons de tres carbonis susceptibles de reaccionar amb un dipolaròfil (Esquema 6). El primer exemple d'aquest tipus de reaccions va ser descrit per Lu i col·laboradors, en una reacció tipus (3 + 2) entre 2,3-dienoats i olefines empobrides electrònicament per donar els corresponents ciclopentens.¹⁵ Poc després, s'amplia l'abast d'aquesta reacció a l'obtenció de pirrolines per reacció amb imines activades.¹⁶ Ambdós processos són aproximacions molt interessants a la síntesi de cicles de 5 membres, estructura molt abundant en productes naturals i compostos farmacològicament actius i per això han estat objecte d'estudi d'una bona part de la comunitat científica aquests darrers anys.¹⁷

¹² (a) Luis, A. L.; Krische, M. J. *Synthesis* **2004**, 2579-2585; (b) Jellerichs, B. G.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758-7759; (c) Wang, L.-C.; Luis, A. L.; Agapiou, K.; Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *11*, 2402-2403.

¹³ (a) Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *11*, 2404-2405; (b) Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157-3160.

¹⁴ Brown, P. M.; Käppel, N.; Murphy, P. J.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1100-1106.

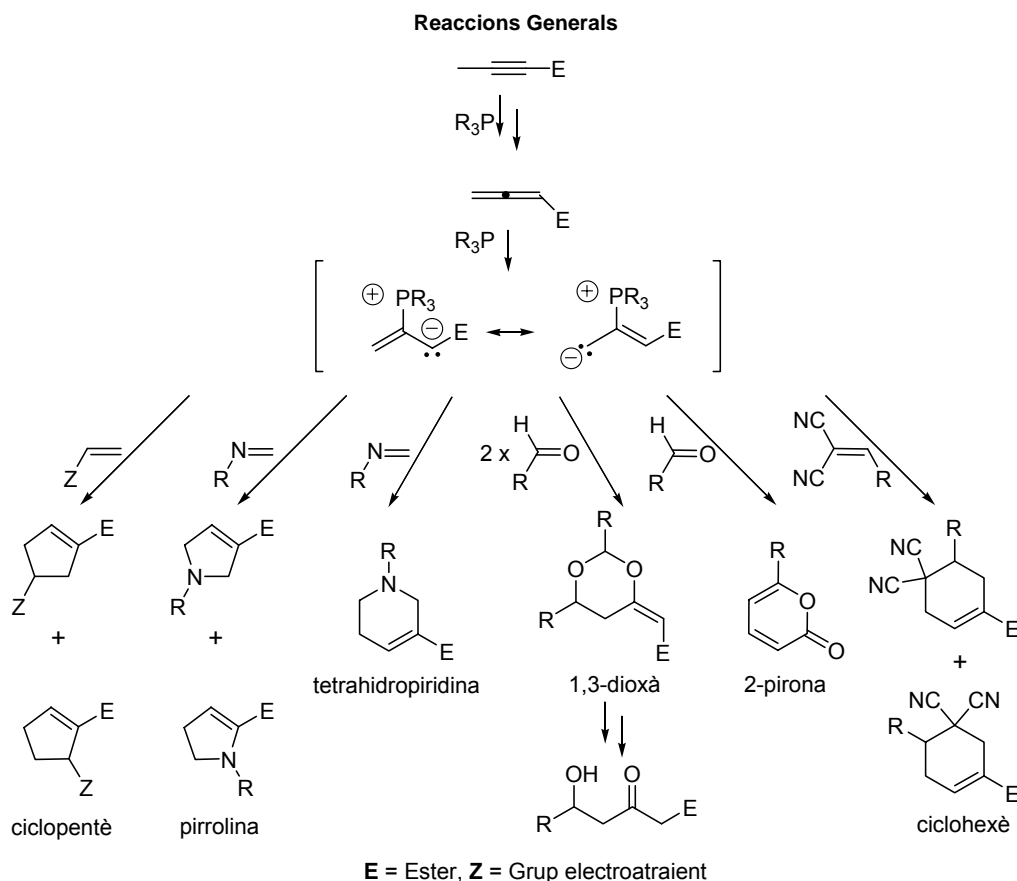
¹⁵ Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.

¹⁶ (a) Xu, Z.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3461-3464; (b) Xu, Z.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031-5041.

¹⁷ (a) Mercier, E.; Fonovic, B.; Henry, C.; Kwon, O.; Dudding, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3617-3620; (b) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471; (c) Wallace, D. J.; Sidda, R. L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1051-1054; (d) Henry, C. E.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3069-3072; (e) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988-10989; (f) Fleury-Brégeot, N.;

Kwon i col·laboradors han emprat la imaginació per aplicar aquesta reactivitat de les fosfines a la síntesi d'altres carbocicles i heterocicles de diferent naturalesa a través de ciclacions (4 + 2) o (2 + 2 + 2).¹⁸ Aconsegueixen amb èxit la síntesi de tetrahidropiridines,^{18c,f,g} 1,3-dioxans,^{18d} 2-pirones,^{18a,e} ciclohexens^{18b} entre d'altres, jugant amb diferents dipolaròfils, substrats i fosfines amb més o menys impediments estèrics i en alguns casos afegint additius (Esquema 6).

Entre els treballs esmentats, es troben exemples de reaccions asimètriques,^{17e-h,19} així com aplicacions de la metodologia a la síntesi de compostos amb interès sintètic o farmacològic^{17d,i,18c,f} i estudis del mecanisme de la reacció.^{17a-b,j}

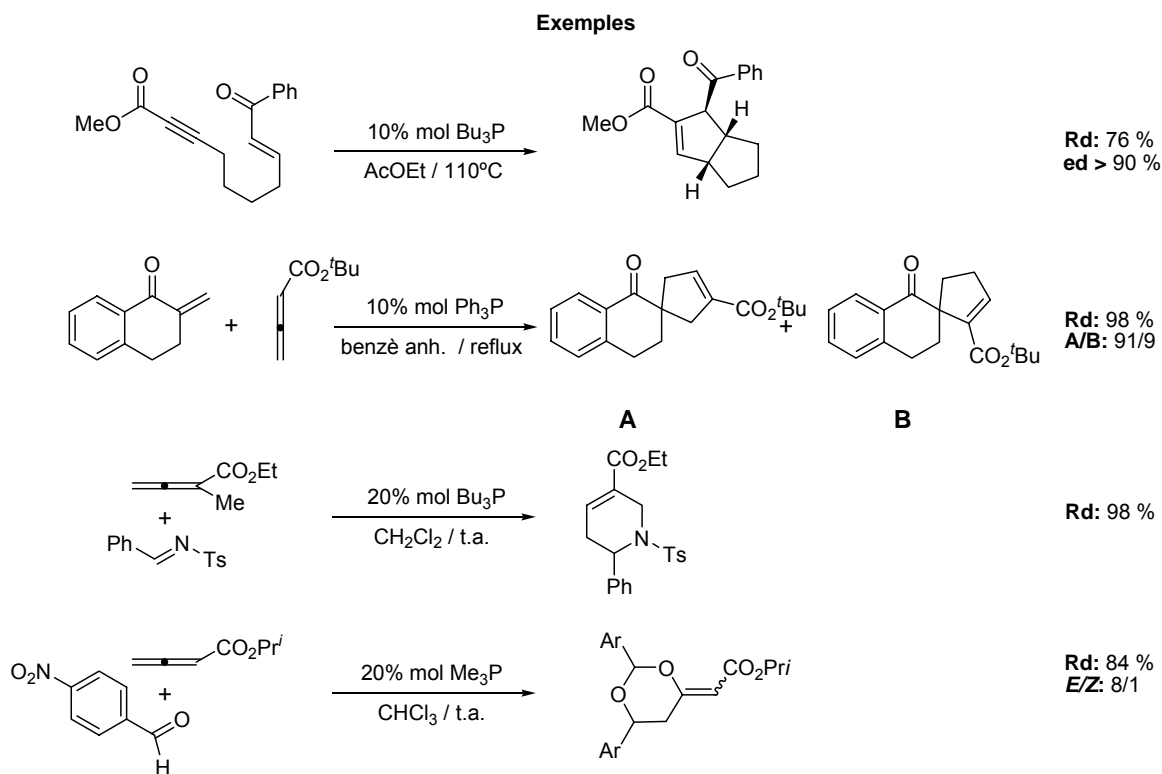


Esquema 6: Addicions (3 + 2), (4 + 2) i (2 + 2 + 2) entre 2,3-dienoats o 2-alquinoats i diferents dipolaròfils.

Jean, L.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11920-11927; (g) Jean, L.; Marinetti, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2141-2145; (h) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1426-1429; (i) Lu, X.; Lu, Z.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 457-460; (j) Dudding, T.; Kwon, O.; Mercier, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3643-3646; (k) Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12234-12235; (l) Pham, T. W.; Pyne, S. G.; Skeleton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6369-6377; (m) Wang, J.-Ch.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5855-5857; (n) Wang, J.-C.; Ng, S.-S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3682-3683; (o) Du, Y.; Lu, X.; Yu, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8901-8905; (p) Zhu, G.; Chen, Z.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836-3837.

¹⁸ (a) Creech, G. S.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 429-432; (b) Tran, Y. S.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12632-12633; (c) Castellano, S.; Fiji, H. D. G.; Kinderman, S. S.; Watanabe, M.; de Leon, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843-5845; (d) Zhu, X.-F.; Henry, C. E.; Wang, J.; Dudding, T.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1387-1390; (e) Zhu, X.-F.; Schaffner, A.-P.; Li, R. C.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2977-2980; (f) Tran, Y. S.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4289-4291; (g) Zhu, X.-F.; Lan, J.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4716-4717.

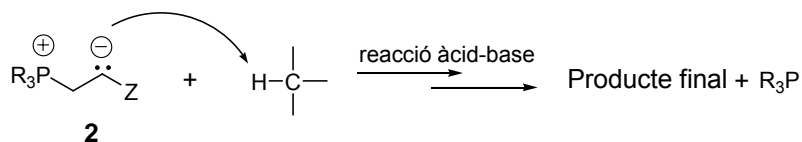
¹⁹ Scherer, A.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6335-6337.



Esquema 6 (continuació): Addicions (3 + 2), (4 + 2) i (2 + 2 + 2) entre 2,3-dienoats o 2-alkinoats i diferents dipolaròfils.

Altres reaccions més limitades, aplicables a substrats molt concrets, però que també són ciclacions catalitzades per fosfines inclouen la formació de 2(5*H*)-furanones²⁰ i cicloaddicions (8 + 2).²¹

1-1-2- Reaccions catalitzades per fosfines 2: Carbaní 2 actua com a base.



Esquema 7

1-1-2-1- Isomerització d'alquins activats als corresponents diens.

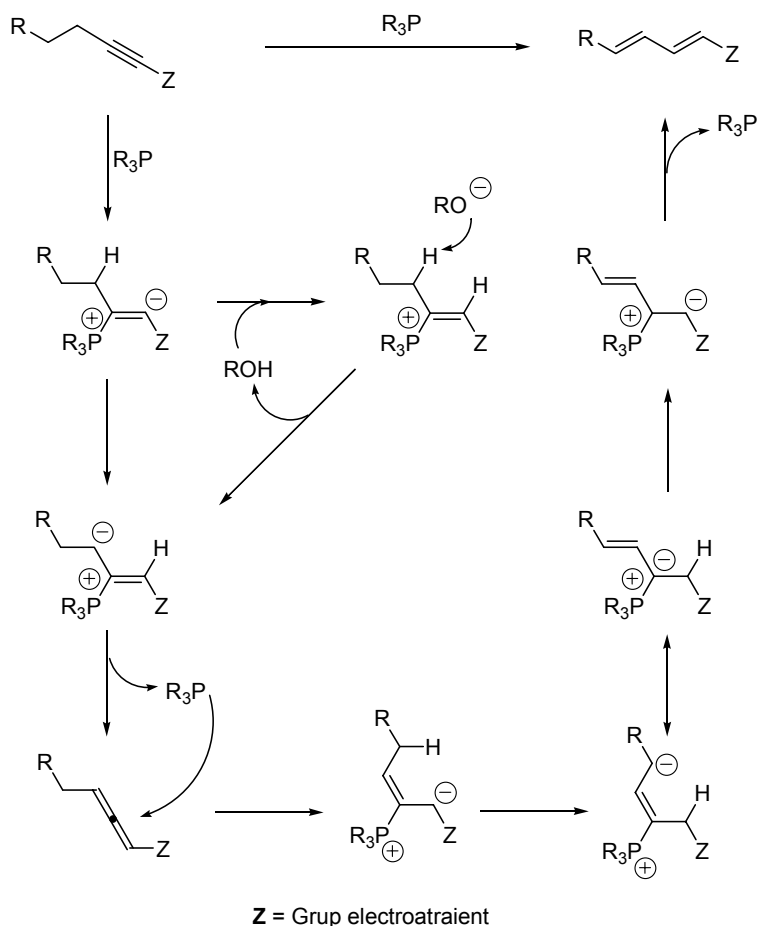
La isomerització d'alquinoats a dienones sota catalisi per fosfines va ser observada per Trost i per Lu quasi paral·lelament.²² En aquest cas l'espècie generada després de l'atac de la fosfina al triple enllaç actua com a base captant un protó, que pot provenir de la pròpia molècula o bé d'una espècie pròtica diferent present en el medi de reacció (Esquema 8). És important

²⁰ Nozaki, K.; Sato, N.; Ikeda, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4516-4519.

²¹ Kumar, K.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 787-789.

²² (a) Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935; (b) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1993**, 1921-1923.

destacar que el mecanisme passa per un intermedi al·lènic, que torna a acceptar una molècula de fosfina generant una nova espècie zwitteriònica equivalent a la que es formava en les cicloaddicions comentades en l'apartat anterior. La reacció també funciona amb alquins activats per grups ester o amida. Aquest fet explica la reactivitat semblant dels alquinoats i 2,3-dienoats en les addicions (3 + 2), entre d'altres. La senzillesa d'aquest procediment el converteix en una eina pràctica que cal tenir en compte per a la síntesi de sistemes amb diens conjugats.



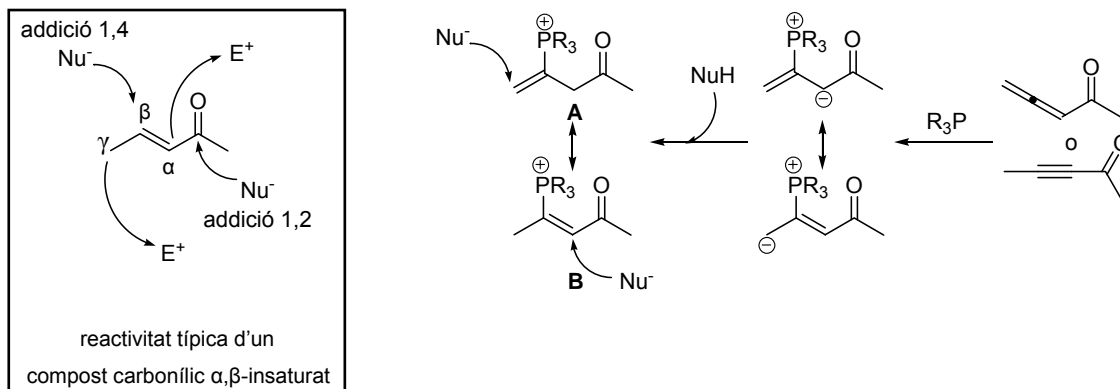
Esquema 8: Isomerització d'alquins a diens.

1·1·2·2- α - i γ - Addició nucleofílica a alquins i al·lens activats (addicions umpolung).

Els compostos carbonílics α,β -insaturats es caracteritzen pel caràcter electròfil del carboni carbonílic i el carboni en posició β , que poden ser atacats per nucleòfils mitjançant addicions 1,2 o 1,4 respectivament. Aquest fet implica que els carbonis α i γ d'aquests compostos puguin ser nucleòfils amb tendència a reaccionar amb electròfils. Un exemple d'aquesta reactivitat és la comentada α -hidroxialquilació de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 4). Aquesta reactivitat, indicada a l'Esquema 9, pot ser invertida per acció d'una fosfina, tal i com van observar per primera vegada Trost i col·laboradors.²³ L'estratègia es basa en fer reaccionar un alquí o 1,2-

²³ Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167-3168.

diè activat amb una fosfina per generar una espècie zwitteriònica, que seguidament agafa un protó donant lloc a les espècies **A** i **B** de l'Esquema 9, equivalents d'un compost carbonílic α,β -insaturat amb la reactivitat invertida dels carbonis α i γ . La naturalesa de l'alquí i el 2,3-diè determina quina serà la reactivitat més favorable en cada cas.



Esquema 9: Inversió de reactivitat d'un compost carbonílic α,β -insaturat.

Així, Trost i col·laboradors van assajar una gran varietat de nucleòfils, derivats de compostos amb grup metilè actiu com malonats o β -cetoesters, en la γ -addició a alquins activats per grups cetona, ester o amida, un exemple dels quals s'indica a l'Equació 1 de l'Esquema 10.²³ L'acidesa del pronucleòfil és crítica en aquest procés ja que s'observa que les espècies amb $\text{pK}_a < 16$ són vàlides per aquest tipus d'addicions. A més en totes les reaccions s'afegeix un tampó AcOH/AcONa com a cocatalitzador, que afavoreix els intercanvis de protó que tenen lloc durant la reacció. Poc després, es va demostrar que aquest tipus d'addició també és possible amb heteronucleòfils amb nitrogen (Eq. 3, Esquema 10)²⁴ o oxigen.²⁵

Més endavant Lu i col·laboradors demostraren que els al·lens terminals, igual que els alquins activats, també poden experimentar γ -addicions (Eq. 2, Esquema 10).²⁶ Aquest fet no sorprèn tenint en compte que mitjançant fosfines es poden obtenir les mateixes espècies intermèdies amb ambdós substrats (Esquema 8).

Treballs més recents sobre γ -addicions inclouen la utilització de diferents nucleòfils com azoles,²⁷ α -nitroacetats,²⁸ la utilització d'un polímer funcionalitzat amb trifenilfosfina com a organocatalitzador en medi aquós²⁹ i l'aplicació d'aquest mètode a la síntesi d'heterocicles.³⁰

²⁴ Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670-5671.

²⁵ (a) Alvarez-Ibarra, C.; Csáky, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8465-8467; (b) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819-10820.

²⁶ Zhang, C.; Lu, X. *Synlett* **1995**, 645-646.

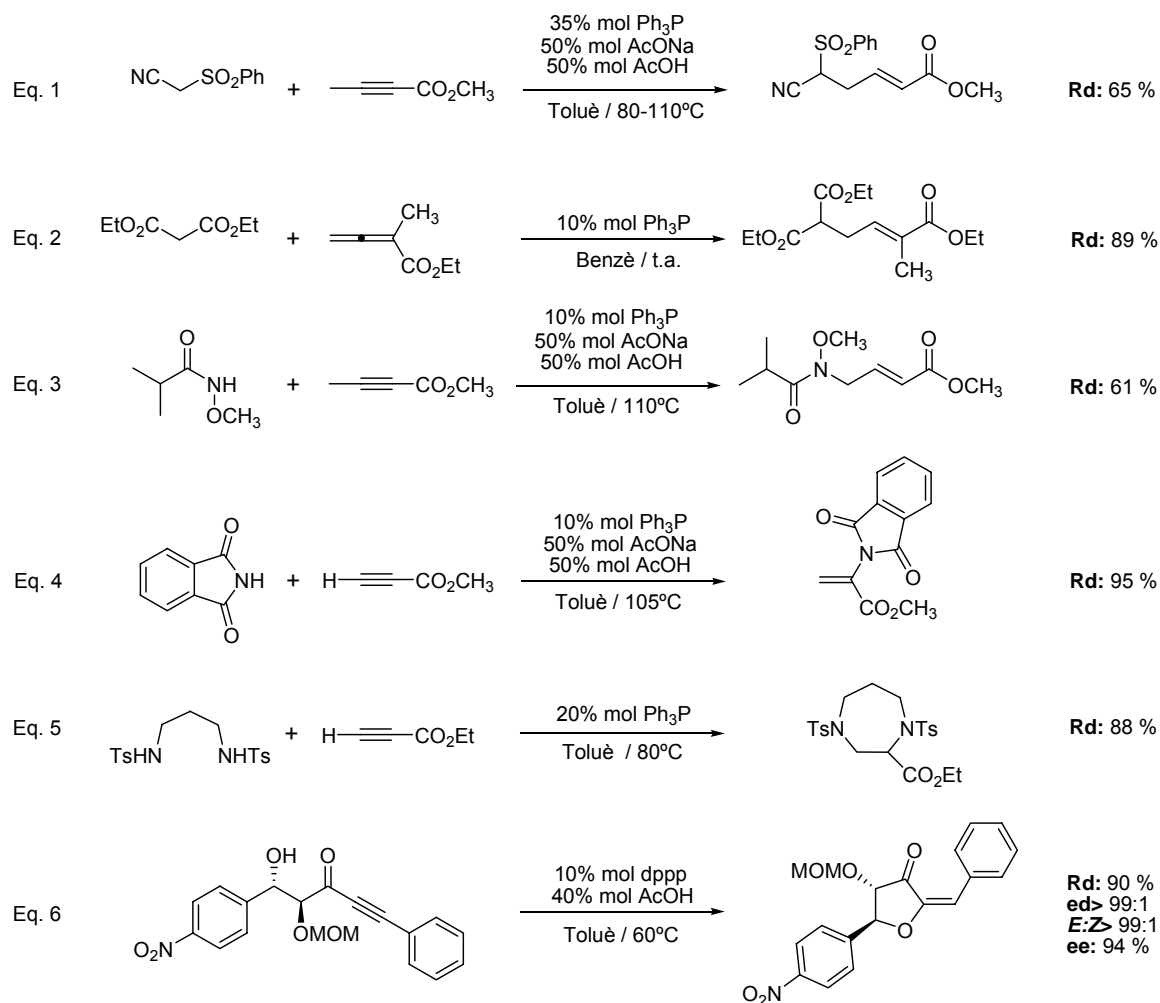
²⁷ Virieux, D.; Guillouzie, A.-F.; Cristau, H.-J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3710-3720.

²⁸ Alvarez-Ibarra, C.; Csáky, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3544-3547.

²⁹ Skouta, R.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2005**, *7*, 571-575.

³⁰ (a) Lu, C.; Lu, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4677-4679; (b) Liu, B.; Davis, R.; Joshi, B.; Reynolds, D. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4595-4598.

Si s'utilitza un alquí que no tingui hidrogen en posició γ i no és possible que es doni ni una isomerització del triple enllaç ni una γ -addició. És en aquest cas, doncs, que s'afavoreix l' α -addició. També van ser Trost i col·laboradors que van assajar les primeres reaccions d'aquest tipus entre propionats o fenilpropionats i nucleòfils de tipus ftalimida o sulfonamida sota catalisi per fosfines (Eq. 4, Esquema 10).³¹ Igual que en les γ -addicions, els autors afegeixen un tampó AcOH/AcONa com a cocatalitzador. Altres substrats vàlids per aquestes reaccions són nucleòfils carbonílics amb grup metilè actiu,³² acetanilides,³³ o *P*-nucleòfils.³⁴



Esquema 10: Exemples de α i γ -addicions catalitzades per fosfines.

³¹ Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595-7596.

³² Hanédanian, M.; Loreau, O.; Taran, F.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7035-7038.

³³ Yavari, I.; Hazeri, N.; Maghsoodlou, M. T.; Sourì, S. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *264*, 313-317.

³⁴ Lecerclé, D.; Sawicki, M.; Taran, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4283-4285.

Finalment, comentar que les α -addicions s'han utilitzat habitualment en reaccions intermoleculares així com intramoleculares amb l'objectiu de sintetitzar heterocicles com els que es mostren a les Equacions 5 i 6 de l'Esquema 10.³⁵

Les α i γ -addicions són un complement a la tradicional addició conjugada en la qual un nucleòfil s'addiciona a la posició β d'un compost insaturat activat, reacció que també poden catalitzar les fosfines i que són l'objecte d'estudi de la present Tesi Doctoral. Aquesta reacció es comentarà més detalladament a continuació, a l'apartat 1-2.

1-1-3- Altres reaccions catalitzades per fosfines.

Fins ara s'han comentat diferents reaccions iniciades per l'atac nucleofilic d'una fosfina a la posició β d'un alquè, alquí o al·lè empobrit electrònicament. Existeixen però, altres reaccions en les que les fosfines ataquen altres centres electrofílics, normalment un carboni carbonílic. Entre elles trobem l'acilació d'alcohols,³⁶ la sililació d'alcohols³⁷ i la reacció de Stetter entre benzaldehids i *N,N*-dimetilacrilamides.³⁸ També s'han descrit condensacions de Knoevenagel per donar α -cianoacrilats i α -cianoacrilonitrils,³⁹ substitucions nucleofíliques d'acetòxids en posició al·lílica⁴⁰ i més recentment reaccions nitroaldòliques⁴¹ i halociclacions en cascada per donar compostos amb estructura esteroïdal.⁴²

Finalment, destacar la perfluoroalquilació d'alquens catalitzada per trifenilfosfina, reacció que té lloc a través d'un mecanisme radicalari gràcies a l'habilitat de la fosfina de generar un catió radical.⁴³

³⁵ (a) Gabillet, S.; Lecerclé, D.; Loreau, O.; Carboni, M.; Dézard, S.; Gomis, J.- M.; Taran, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3925-3927; (b) Gabillet, S.; Lecerclé, D.; Loreau, O.; Dézard, S.; Gomis, J.- M.; Taran, F. *Synthesis* **2007**, 515-522; (c) Baharfar, R.; Asghari, S.; Hamedaninejad, A.; Abbasi, A.; Ostadzadeh, A.; Bijanzadeh, H. R. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 429-432; (d) Silva, F.; Swicki, M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5417-5419; (e) Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260-9266; (f) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 129-131.

³⁶ (a) MacKay, J. A.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498-503; (b) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Tuttle, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1389-1392; (c) Vedejs, E.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3358-3359; (d) Vedejs, E.; Bennett, N. S.; Conn, L. M.; Diver, S. T.; Gingras, M.; Lin, S.; Oliver, P. A.; Peterson, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7286-7288; (e) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Mackay, J. A.; Rozners, E. *Synlett* **2001**, 1499-1506.

³⁷ (a) D'Sa, B. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13832-12833; (b) D'Sa, B. A.; McLeod, D.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5057-5061.

³⁸ Gong, J. H.; Im, Y. J.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1247-1251.

³⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, A. V. N.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546-551.

⁴⁰ Cho, C.-W.; Kong, J.-R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337-1339.

⁴¹ Weeden, J. A.; Chisholm, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9313-9316.

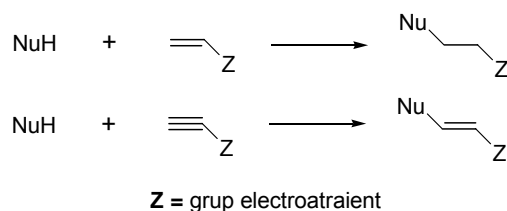
⁴² Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900-903.

⁴³ (a) Lumbierres, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4061-4065; (b) Huang, W.-Y.; Zhang, H.-Z. *J. Fluorine Chem.* **1990**, *50*, 133-140.

1.2- L'addició conjugada.

1.2.1- L'addició conjugada i la seva catàlisi per fosfines. Precedents a la literatura.

L'addició conjugada és un dels mètodes més antics i eficaços a l'hora de formar enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom. Aquesta reacció té lloc quan un nucleòfil, de qualsevol naturalesa, reacciona amb un sistema insaturat en conjugació amb un grup activant, normalment un grup electroatraient (Esquema 11).⁴⁴ Només quan el nucleòfil és un carbanió, la reacció rep el nom d'addició de Michael.



Esquema 11: Addició conjugada.

Tradicionalment les addicions conjugades són catalitzades per bases fortes, com alcòxids o hidròxids de metalls alcalins. Tot i que sota aquestes condicions l'addició és molt general i s'obtenen bons rendiments, la presència d'una base comporta una sèrie de limitacions importants com la retro-addició, polimerització de l'acceptor, transposicions, isomeritzacions,... Així, l'assaig de nous catalitzadors alternatius per aquest tipus de reaccions ha estat objecte d'estudi durant molts anys. S'ha comprovat que certes bases de Brønsted febles com Ba(OH)₂ anhidre,⁴⁵ alúmines,⁴⁶ zeolites bàsiques⁴⁷ entre d'altres⁴⁸ són catalitzadors vàlids per addicions conjugades. La utilització de complexos de metalls com a catalitzadors no bàsics ha permès treballar en condicions neutres i suaus i obtenir processos quimioselectius millors que els aconseguits mitjançant catàlisi bàsica.⁴⁹ Els avantatges que ofereixen aquests nous catalitzadors metàl·lics ha obert un gran camp d'investigació en l'estudi de les addicions de Michael i addicions conjugades en general.

Dins del camp de l'organocatàlisi, també s'han trobat mètodes molt eficients i que han donat selectivitats excel·lents en addicions conjugades. La majoria d'organocatalitzadors utilitzats són

⁴⁴ Perlmutter, P. en *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis, Tetrahedron Organic Chemistry Series*; Pergamon Press: Oxford, **1992**; Vol. 9.

⁴⁵ García-Raso, A.; García-Raso, J.; Campaner, B.; Mestres, R.; Sinisterra, J. V. *Synthesis* **1982**, 1037-1041.

⁴⁶ Ranu, B. C.; Bhar, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1327-1332.

⁴⁷ Sreekuma, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6557-6560.

⁴⁸ (a) Kumbhar, P.; Sanchez-Valente, J.; Figueras, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1091-1092; (b) Kabashima, H.; Hattori, H. *Catal. Today* **1998**, *44*, 277-283.

⁴⁹ (a) Comelles, J.; Pericas, À.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledós, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, S.; Roces-Fernández, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2077-2087; (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Arkivok* **2005** (ix), 207-238; (c) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6834-6842; (d) Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259-1266.

compostos nitrogenats alguns dels quals es mostren a la Figura 3. Entre ells es troben la L-prolina **8**, derivats de la mateixa com els compostos **9** i derivats d'alcaloides de quinona com els productes **6** i **7**.⁵⁰

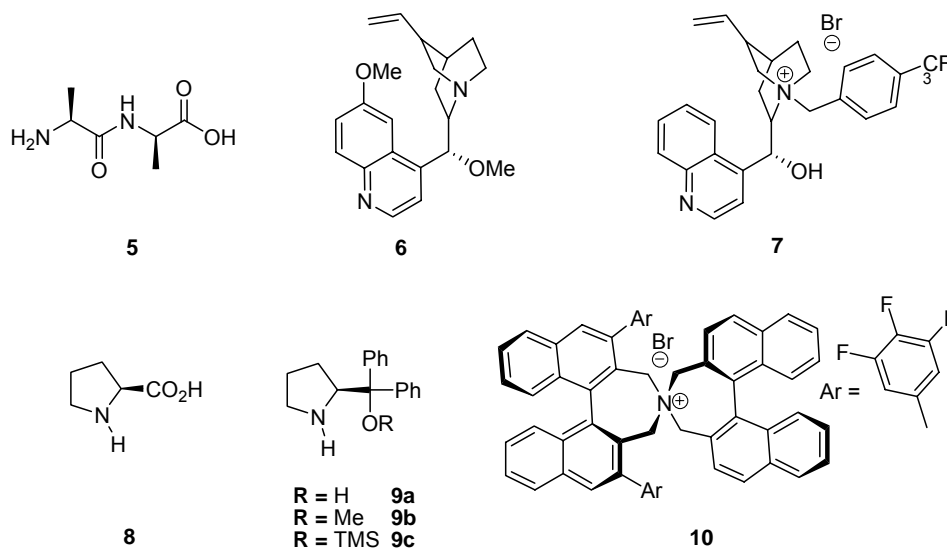


Figura 3: Organocatalitzadors d'addicions conjugades asimètriques.

Finalment, una catàlisi alternativa menys coneguda per les addicions conjugades és la catàlisi nucleòfila per fosfines. Es coneix que compostos acetilènics activats reaccionen amb alcohols,⁵¹ tiols⁵² i oximes⁵³ sota catàlisi per fosfines terciàries, donant lloc als corresponents productes d'addició conjugada (Eq. 1, Eq. 3 i Eq. 4, Esquema 12). També han estat objecte d'estudi fosfines polifluorades com a catalitzadors en addicions d'alcohols a propionats amb l'objectiu de recuperar el catalitzador en condicions de catàlisi bifàsica (Eq. 2, Esquema 12).⁵⁴ També s'han publicat treballs en els que certes fosfines catalitzen l'addició d'oximes⁵⁵ i alcohols o aigua⁵⁶ a olefines activades, i l'addició de carbamats a cetones α,β -insaturades tot i que en aquest últim cas és necessària la presència de clorur de trimetilsilil com a cocatalitzador⁵⁷ (Eq. 5, Eq. 6 i Eq. 7, Esquema 12). Cal destacar que de totes les reaccions indicades a l'Esquema

⁵⁰ (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365; (b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716; (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065-2092; (d) Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A. A. *Synthesis* **2007**, 0959-0980.

⁵¹ Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T. *Chem. Lett.* **1993**, 241-244.

⁵² (a) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Polymer* **1997**, *38*, 3655-3662; (b) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Polymer* **1997**, *38*, 6049-6054; (c) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 6020-6025; (d) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 433-436.

⁵³ Yavari, I.; Ramazani, A. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1449-1454.

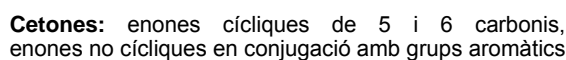
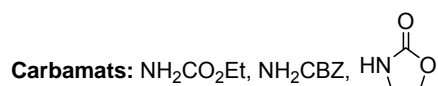
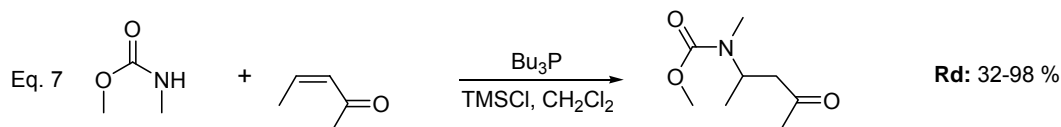
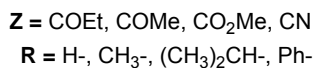
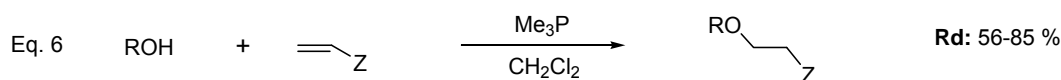
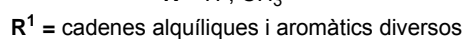
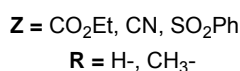
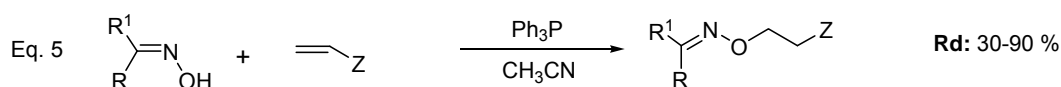
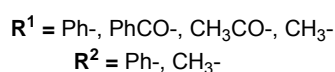
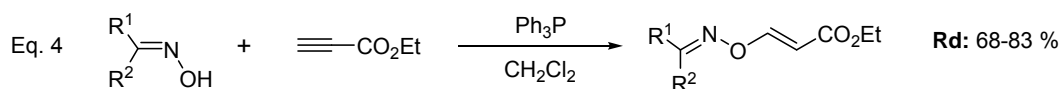
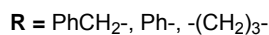
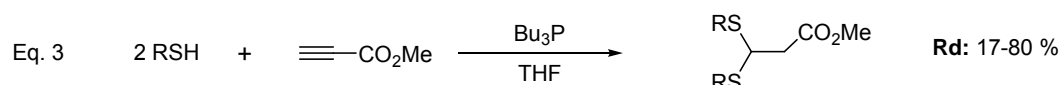
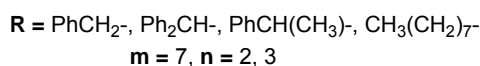
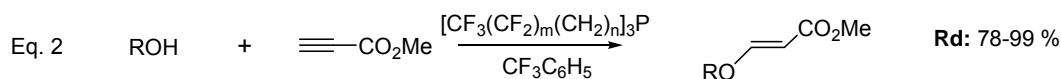
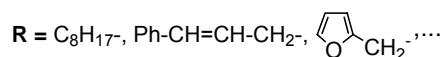
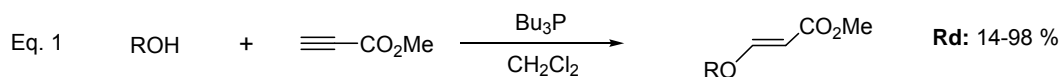
⁵⁴ (a) Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490-11491; (b) Wende, M.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5861-5872.

⁵⁵ Bhuniya, D.; Mohan, S.; Narayanan, S. *Synthesis* **2003**, 1018-1024.

⁵⁶ (a) Yavari, I.; Sour, S.; Sirouspour, M.; Djahaniani, H. *Synthesis* **2006**, 3243-3249; (b) Stewart, I. C.; Bergman, K. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696-8697; (c) Jenner, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4311-4317.

⁵⁷ Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4507-4510.

12 només n'hi ha una on intervé un *N*-nucleòfil, tot i la importància dels productes resultants d'una reacció d'aquest tipus.

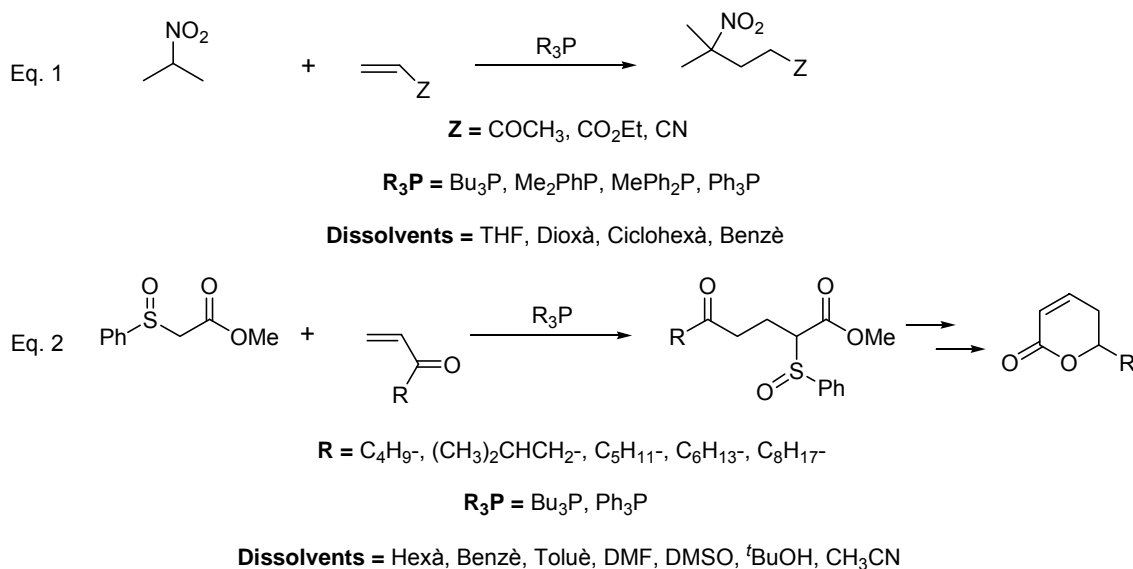


Esquema 12: Addicions conjugades a alquins i alquens catalitzades per fosfines descrites a la literatura.

Tot i que es coneixen alguns exemples aïllats en els que les fosfines catalitzen addicions de Michael (cas concret d'addició conjugada on el nucleòfil és un carbanió), aquest tipus de catàlisi no ha estat molt estudiada.

El primer exemple que apareix a la literatura és el treball de White i Baizer de l'any 1973 on es descriu l'addició de Michael del 2-nitropropà a olefines empobrides com l'acrilat d'etil o la metil vinil cetona sota catàlisi per diverses fosfines (Eq. 1, Esquema 13).⁵⁸ En aquest mateix article els autors comenten que també observen reaccions similars amb altres compostos amb grup metilè actiu com el malonat de dimetil o l'acetilacetona tot i que no n'aporten dades experimentals. Més tard, Yoshida i col·laboradors publiquen un treball en el que utilitzen l'addició del (fenilsulfinil)acetat de metil a diverses enones sota catàlisi per tributilfosfina o trifenilfosfina per tal de sintetitzar δ -lactones α,β -insaturades (Eq. 2, Esquema 13).⁵⁹ Finalment, alguns treballs publicats durant la dècada dels 80 també descriuen aquesta capacitat catalítica de les fosfines.⁶⁰

A partir de llavors, sembla que la contribució de les fosfines en la catàlisi d'addicions de Michael ha estat oblidada per la comunitat científica, fet que contrasta amb la importància que s'ha donat als metalls de transició i lantànids per la catàlisi d'aquest mateix tipus de reaccions.^{49(pàg.13)}



Esquema 13: Addicions de Michael catalitzades per fosfines descrites a la literatura.

⁵⁸ White, D. A.; Baizer, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *37*, 3597-3600.

⁵⁹ Yoshida, T.; Saito, S. *Chem. Lett.* **1982**, 1587-1590.

⁶⁰ (a) Miyakoshi, T. *Yukagaku* **1988**, *37*, 19-22; (b) Wada, M.; Tsuboi, A.; Nishimura, K.; Erabi, T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, *7*, 1284-1285; (c) Miyakoshi, T.; Saito, S. *Yukagaku* **1985**, *34*, 115-119; (d) Miyakoshi, T.; Saito, S. *Yukagaku* **1982**, *31*, 35-38; (e) Miyakoshi, T.; Omichi, H.; Saito, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1980**, *1*, 44-48; (f) Miyakoshi, T.; Omichi, H.; Saito, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1979**, *6*, 748-753.

1·2·2- Precedents en el nostre grup de recerca.

La cerca de nous catalitzadors d'addicions de Michael que permetin dur a terme reaccions en condicions suaus ha estat objecte d'estudi del nostre grup de recerca durant molts anys. Una de les contribucions més destacades en aquest camp inclou l'ús de metalls de transició com el Cu o el Ni en complexos metàl·lics estabilitzats per lligands del tipus salicilaldehiats (**11**, Figura 4). Amb aquests catalitzadors s'han obtingut bons resultats emprant β -dicetones i β -cetoesters com a nucleòfils i acceptors típics com la metil vinil cetona, l'acrilat d'etil o l'acrilonitril.^{49c(pàg.13)},⁶¹

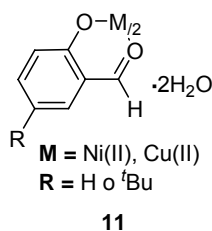


Figura 4: Salicilaldehiat de Níquel o Coure.

Els lligands quirals **12** i **13** indicats a la Figura 5, han estat sintetitzats també pel nostre grup d'investigació i s'han emprat com a estabilitzants de complexos de metalls de transició^{49c(pàg.13)} i lantànids^{49a(pàg.13)} juntament amb els lligands comercials **14** i **15**, de configuració inversa. D'aquests estudis, cal remarcar els resultats obtinguts en catàlisi asimètrica utilitzant metalls lantànids com Yb^{3+} , Eu^{3+} o La^{3+} . Aquests catalitzadors han donat lloc a diferents reaccions d'addició de Michael amb rendiments molt bons i enantioselectivitats de fins a $> 99\%$. Els millors resultats s'han obtingut emprant Eu^{3+} o Yb^{3+} i el lligand (S,S)-ip-pybox **15**.^{49a(pàg.13)}

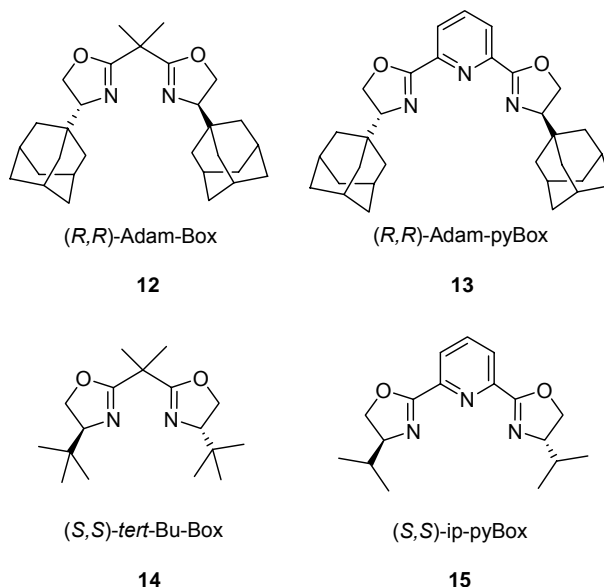


Figura 5: Lligands quirals de tipus bis(oxazolidina) emprats en catàlisi asimètrica d'addicions de Michael.

⁶¹ (a) Marchi, C.; Trepate, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5699-5708; (b) Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7331-7344.

Una altra àrea d'interès treballada al grup és el disseny de sistemes catalítics reciclables. Amb aquest objectiu, s'ha emprat el complex **16** en la catàlisi bifàsica orgànica-fluorada i s'ha aconseguit reutilitzar-lo fins a cinc vegades en la reacció entre β -dicetones i l'azodicarboxilat de dietil.⁶² Amb la mateixa finalitat, s'han realitzat processos de catàlisi heterogènia utilitzant diferents tipus de gels i aerogels dopats amb metalls. Així, s'han assajat aerogels de Si dopats amb Fe en la catàlisi de l'acetilacetona i l'azodicarboxilat de dietil i s'ha aconseguit recuperar i reutilitzar el catalitzador diverses vegades sense perdre activitat.⁶³ Per altra banda, gels i aerogels orgànics dopats amb Eu han presentat bona activitat en addicions de Michael entre β -cetoesters cíclics i cetones α,β -insaturades.⁶⁴

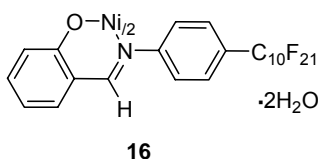


Figura 6: Complex de Níquel estabilitzat per una base de Schiff polifluorada derivada del salicilaldehid.

Finalment, l'interès per a l'organocatàlisi mitjançant fosfines va sorgir quan s'estava estudiant l'activitat catalítica d'espècies de ruteni(II) en addicions de Michael. En principi es va utilitzar el complex $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$, que ja havia donat bons resultats a Murahashi⁶⁵ i Echavarren,⁶⁶ però de seguida es va observar que el complex $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, que és més accessible i estable que l'anterior, donava resultats comparables i fins i tot millors. Paral·lelament a aquest estudi es va veure que la trifenilfosfina sola (liligand que estava present com a estabilitzador de l'espècie metàl·lica) era capaç de catalitzar les mateixes reaccions que catalitzaven les espècies de ruteni(II) que s'estaven estudiant. El paper decisiu de la trifenilfosfina ja havia estat suggerit per Echavarren que va considerar que la barreja del complex de ruteni + trifenilfosfina lliure constituïen el millor catalitzador.⁶⁶ Els resultats obtinguts pel nostre grup de recerca, en canvi, demostren que la catàlisi per fosfines és millor que la catàlisi per les espècies de ruteni(II) estudiades.⁶⁷ A més, la metodologia es simplifica molt donat que els complexos de ruteni no són comercials i per tant s'han de preparar. La síntesi de $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$, per exemple, implica

⁶² Meseguer, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4093-4095.

⁶³ Martínez, S.; Meseguer, M.; Casas, L.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sebastián, R.- M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1553-1556.

⁶⁴ Martínez, S.; Martín, L.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Vallribera, A. *Monatshefte für Chemie* **2006**, *137*, 627-633.

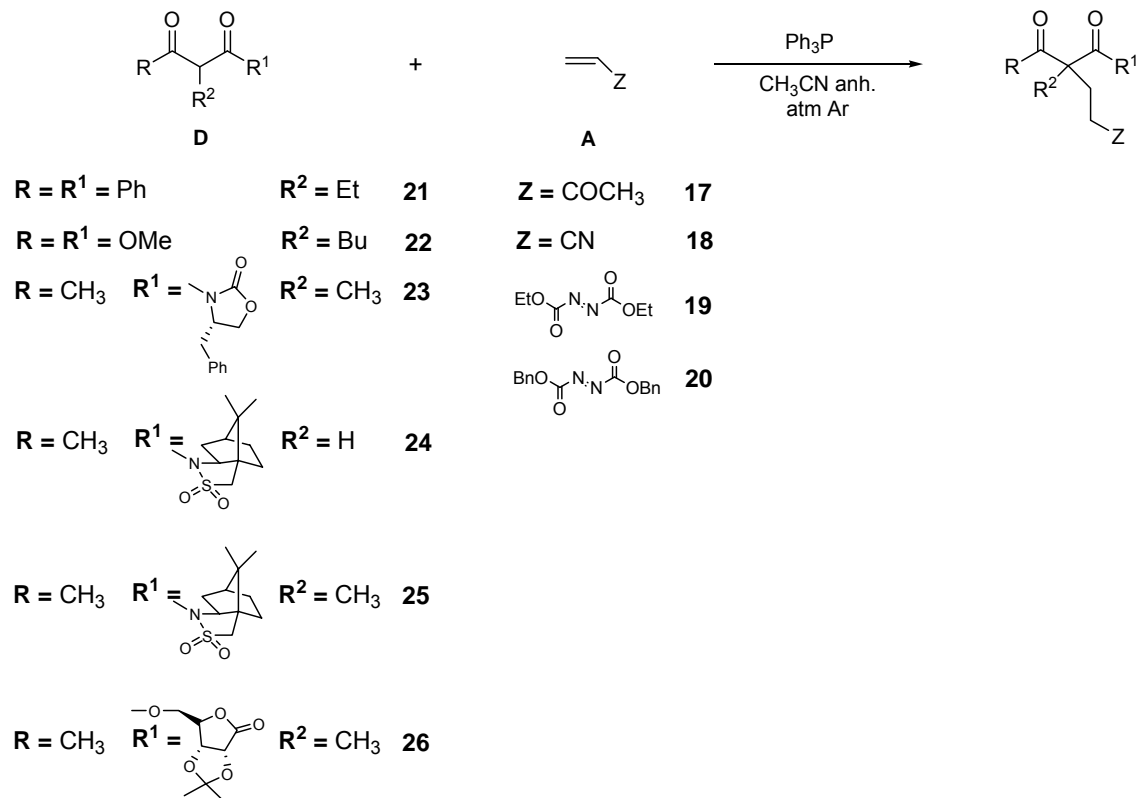
⁶⁵ (a) Murahashi, S.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiyama, S.; Mizuho, Y.; Oyasato, N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12436-12451; (b) Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954-5955.

⁶⁶ Gómez-Bengoña, E.; Cuerva, J. M.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8553-8565.

⁶⁷ (a) Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2321-2328; (b) Lumbierres, M. *Tesi Doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès. **2001**.

una etapa de reducció en atmosfera d'hidrogen ($P = 1 \text{ atm}$, t.a.) i el complex és sensible a l'oxigen i a la llum.

Les reaccions que es van dur a terme en el grup en aquell moment així com les condicions experimentals i rendiments es mostren a l'Esquema 14 i a la Taula 2.



Esquema 14: Addicions de Michael amb trifenilfosfina assajades pel nostre grup d'investigació.

Donador (D)	Accepter (A)	mols A / mols D	Ph_3P (% molar)	T^a ($^\circ\text{C}$)	t (h)	Rd (%)
21	19	1.5	18	reflux	24	100
22	17	4.0	18	t.a.	24	62
22	18	6.3	18	t.a.	72	78
23	17	1.5	18	t.a.	24	57 (ed 36 %)
24	20	1.2	18	reflux	24	86 (ed 22 %)
25	17	2.4	18	t.a.	24	63 (ed 86 %)
26	17	2.4	9-18	t.a.	24	90-100 (ed 30-42 %)
26	19	1.2	9	t.a.	24	83 (ed 48 %)
26	20	1.2	9	t.a.	24	65 (ed 0 %)

Taula 2

Els bons resultats obtinguts fins el moment (Taula 2), la capacitat catalítica de les fosfines en reaccions tan diverses com les que s'han presentat al llarg de la introducció i el fet que a la

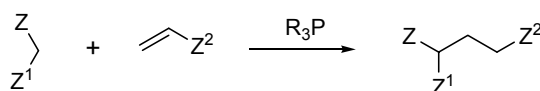
literatura hi hagi només algunes referències puntuals i antigues sobre la catàlisi d'addicions de Michael amb fosfines, va encoratjar-nos a fer un estudi més exhaustiu sobre aquest mètode que permetés presentar a la comunitat científica el seu abast i les seves limitacions.

A continuació es presentaran els resultats d'aquest estudi i altres estudis derivats del primer, que per fer-los més entenedors s'han dividit en 4 apartats. El primer inclou l'estudi de les addicions de Michael catalitzades per fosfines de compostos β -dicarbonílics i l'aplicació d'aquest mètode a una nova família de substrats *N*-nucleòfils. El segon apartat recull el treball dut a terme en col·laboració amb el grup de recerca del Prof. J. A. Gladysz. Aquest treball té com a objectiu la síntesi de fosfines polifluorades i l'estudi de la seva activitat com a organocatalitzadors d'addicions de Michael en processos de reciclatge en condicions de catàlisi bifàsica. Aquest apartat s'ha redactat en anglès. El següent, tracta dels estudis que s'han realitzat per tal d'aprofundir en el mecanisme de les reaccions assajades mitjançant, bàsicament, tècniques de ressonància magnètica nuclear. Finalment, es presenta l'aplicació d'una *S*-addició conjugada intramolecular a la síntesi de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines. Aquesta última part està inspirada, sobretot, per alguns resultats obtinguts en el primer apartat, tal i com es comentarà més endavant.

2- OBJECTIUS

Tenint en compte els precedents presentats a la introducció sobre l'organocatàlisi mitjançant fosfines, així com els resultats obtinguts en el nostre grup d'investigació en addicions de Michael abans de realitzar la present Tesi Doctoral, ens plantejarem els següents objectius:

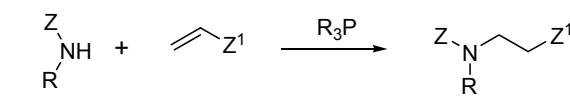
1- Estudiar l'abast i limitacions de l'organocatàlisi d'addicions de Michael mitjançant fosfines. Per fer-ho, s'utilitzarien nucleòfils de tipus β -dicarbonílics de diferent naturalesa així com diversos electròfils, posant èmfasi en aquells poc reactius.



Z i Z¹ = carbonil
Z² = carbonil, nitril, fosfonat, piridina

Esquema 15

2- Aplicar la mateixa metodologia a substrats *N*-nucleòfils que es caracteritzin per tenir grups electroatraients en posició α del nitrogen. També es donaria importància al pK_a d'aquesta nova família de substrats per tal de poder establir-ne un rang útil.



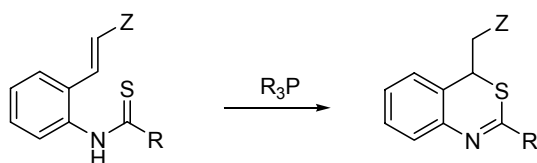
pK_a = 14-27 **Z** = carbonil, aromàtic, sulfonil
Z¹ = carbonil, nitril
R = Z, H, alquil

Esquema 16

3- Sintetitzar fosfines polifluorades que s'utilitzarien com a organocatalitzadors d'addicions de Michael en processos de catàlisi bifàsica orgànica-fluorada. Treball que es realitzaria en col·laboració amb el grup del Prof. J. A. Gladysz.

4- Estudiar el mecanisme de les addicions conjugades catalitzades per fosfines.

5- Aplicar la metodologia optimitzada a una *S*-addició conjugada intramolecular amb l'objectiu de sintetitzar 4*H*-benzo[d][1,3]tiazines.



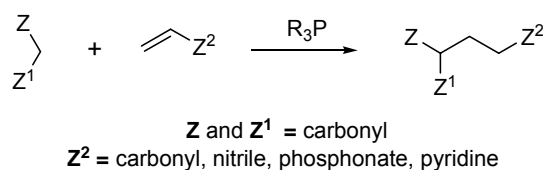
Z = carbonil, nitril
R = alquil, aril

Esquema 17

2- OBJECTIVES

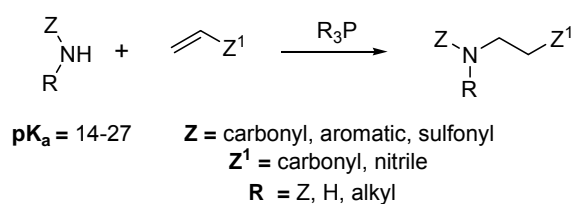
The successful results obtained using phosphine organocatalysis in so many reactions presented in section 1-1 and 1-2-1 as well as the previous results obtained in our research group about Michael addition reactions (section 1-2-2) prompted us to initiate an exhaustive study with the following objectives:

1- Study the scope and limitations of Michael addition reactions catalyzed by phosphines using different kinds of β -dicarbonyl compounds and a broad diversity of electron-poor olefins.



Scheme 15

2- Study the same methodology using a new family of substrates such as non-nucleophilic N -containing compounds with different pK_a .

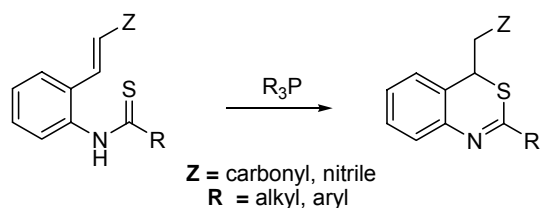


Scheme 16

3- Synthesize polyfluorinated phosphines, which would be used as organocatalysts of Michael addition reactions in recycling processes using organic-fluorous biphasic catalysis. This work would be carried out in collaboration with Prof. J. A. Gladysz research group.

4- Study the mechanism of conjugate additions catalyzed by phosphines.

5- Synthesize 4*H*-benzo[*d*][1,3]thiazines using the former optimized methodology applied to an intramolecular conjugate addition of conveniently functionalized substrates such as the ones shown in Scheme 17.



Scheme 17

3- RESULTATS I DISCUSSIÓ

3-1- Addicions conjugades catalitzades per fosfines.

3-1-1- Addicions de Michael de compostos β -dicarbonílics.

Els substrats escollits per tal de dur a terme l'estudi de les addicions de Michael es recullen a la Figura 7. Els compostos β -dicarbonílics **21**, **22** i **28** són especialment interessants perquè permetrien generar nous centres quaternaris. Cal destacar la gran diversitat d'electròfils, seleccionats amb l'objectiu d'estudiar l'aplicabilitat del mètode a substrats de diferent naturalesa (cetona, ester, nitril, fosfonat,...) i dificultat estèrica.

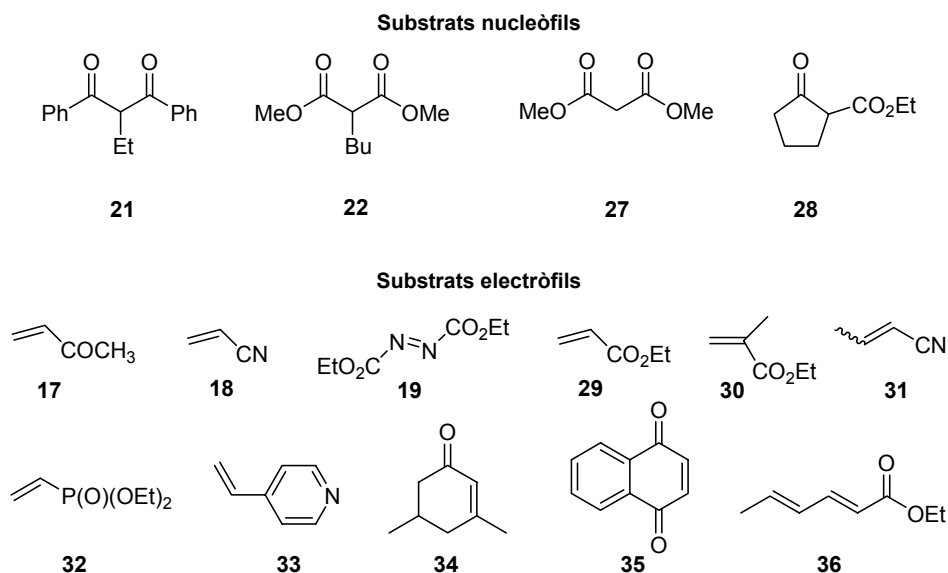
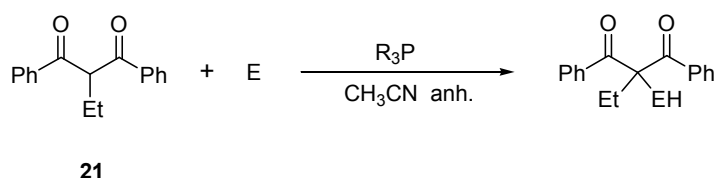


Figura 7: Substrats escollits per a les addicions de Michael.

Per començar l'estudi, s'utilitzarien les condicions de reacció ja optimitzades en el nostre grup d'investigació, és a dir, trifenilfosfina com a catalitzador i acetonitril com a dissolvent. Per evitar l'oxidació de la fosfina es treballaria sempre en atmosfera de nitrogen. A continuació, es comenten els resultats obtinguts dividits segons el substrat nucleòfil utilitzat.

3-1-1-1- Addicions de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **21**.

El compost **21** es va fer reaccionar amb diferents electròfils tal i com s'indica a l'Esquema 18 i a la Taula 3.



Esquema 18

Entrada	E	[21] (M)	mols E/mols 21	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.8	1.5	Ph ₃ P (10)	t.a.	23	100	37 (64)
2		2.7	4.5	Ph ₃ P (10)	reflux	144	<100 ^(a)	(b)

*Conversió respecte la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **21**.

(a) No es coneix la conversió exacta; (b) Cru de reacció molt complicat, més d'un producte de reacció.

Taula 3

L'azodicarboxilat de dietil va reaccionar satisfactòriament amb la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, tal i com s'havia demostrat en el nostre grup d'investigació (Taula 2),^{67(pàg.18)} aquesta vegada però, la reacció es va dur a terme a temperatura ambient. Tot i que s'observa una conversió del 100 % en el mateix temps de reacció, el rendiment és inferior al que s'havia obtingut a temperatura de reflux. Cal destacar la formació de dos subproductes de fragmentació **38** i **39** (Esquema 19) identificats per ¹H-RMN però que no s'han aïllat. Aquests dos productes també havien estat observats en reaccions idèntiques però només en els casos en què la reacció era catalitzada per [RuH₂(PPh₃)₄].^{67a(pàg.18),68} A l'Esquema 19 s'indica el mecanisme proposat per a la formació de **38** i **39**, que s'inicia per l'atac nucleofílic de l'espècie zwitteriònica derivada de la trifenilfosfina i l'azodicarboxilat d'etil, a la β-dicetona, produint-se la transferència del grup -COPh (Ruta 2). El carboni α-carbonílic, carregat negativament, ataca l'espècie catiònica generada, alliberant la fosfina. Una reorganització que dóna lloc al trencament de l'enllaç N-N, condueix a l'obtenció del producte **38**. Finalment, una isomerització del doble enllaç, acaba generant el subproducte **39**. La Ruta 1 de l'Esquema 19, indica el mecanisme proposat per a l'obtenció de l'adducte d'addició conjugada, que es comentarà més detalladament a l'apartat 3·3.

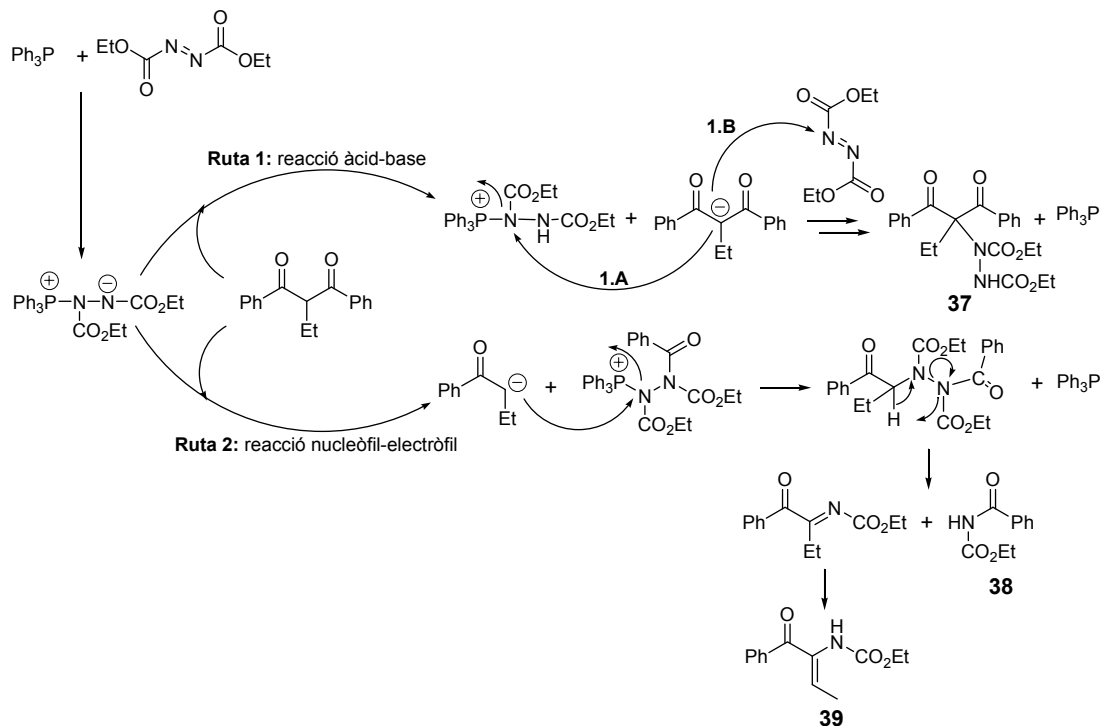
Tot i que s'observa la desaparició parcial del producte de partida en la reacció amb la metil vinil cetona (Entrada 2, Taula 3) no s'observava cap producte majoritari. És per això que no es va aïllar cap producte i es va decidir intentar millorar els resultats emprant altres catalitzadors.

A la literatura les fosfines més emprades en catàlisi nucleòfila són la trifenilfosfina i la tributilfosfina (vegeu apartat 1·1). En molts casos la tributilfosfina complementa a la primera en

⁶⁸ Martínez, S.; Trepal, E.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallibera, A.; Mata, I.; Molins, E. *Arkivok* **2007**, 170-181.

aquelles reaccions on es requereix major nucleofília. Coneixent els bons resultats que havia donat aquesta fosfina alifàtica en algunes reaccions, es va decidir assajar-la com a catalitzador. També es va provar la DPPE (**42**, Figura 8), una fosfina bidentada.

Malauradament, tal i com es mostra a la Taula 4, no es van observar millores en la reacció. Els crus de reacció eren pràcticament idèntics que l'obtingut sota catalisi per trifenilfosfina.



Esquema 19: Mecanismes proposats per a l'obtenció de **37**, i els subproductes, **38** i **39**.

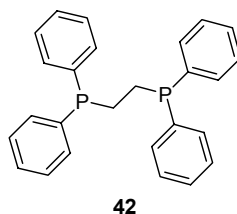


Figura 8: DPPE, 1,2-bis(difenilfosfino)età.

Entrada	E	[21] (M)	mols E/mols 21	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.0	4.5	Bu ₃ P (10)	reflux	41	<100 ^(a)	(b)
2		2.7	4.5	DPPE (10)	reflux	68	<100 ^(a)	(b)

*Conversió respecte la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **21**.

(a) No es coneix la conversió exacta; (b) Cru de reacció molt complicat, més d'un producte de reacció.

Taula 4

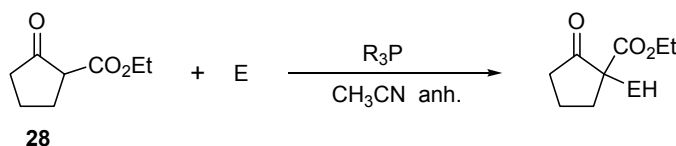
La manca de reactivitat de la 1,3-difenil-1,3-propandiona es pot justificar perquè s'està intentant generar un centre quaternari i perquè els grups fenil de la β -dicetona representen un fort impediment estèric a l'hora de donar-se l'addició.

Tenint en compte que la metil vinil cetona és un dels electròfils més reactius en addicions de Michael, es va creure innecessari realitzar cap altra prova amb aquest nucleòfil.

3.1.1.2- Addicions de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona, **28**.

El nucleòfil **28**, un β -cetoester cíclic, és un compost reactiu actualment molt emprat com a substrat en addicions de Michael i que ja s'havia utilitzat en el nostre grup d'investigació sota catalisi per metalls amb bons resultats.^{49(pàg.13)}

Així doncs, la 2-etoxicarbonilciclopentanona es va fer reaccionar amb diferents electròfils sota catalisi per trifenilfosfina (Esquema 20). Les condicions de reacció i els resultats d'aquestes proves es recullen a la Taula 5.



Esquema 20

Entrada	E	[28] (M)	mols E/mols 28	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		3.8	3.0	Ph ₃ P (10)	t.a.	5.5	100	41 (89) ^(a)
2		3.8	3.0	Ph ₃ P (10)	reflux	5.5	100	42 (71)
3		4.0	3.0	Ph ₃ P (10)	reflux	21	100	43 (89)
4		3.2	1.5	Ph ₃ P (10)	reflux	30	0	44 (0)

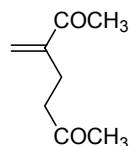
* Conversió respecte la 2-etoxicarbonilciclopentanona, **28**.

(a) El rendiment de producte aïllat pur és del 63%. El 26% restant s'ha calculat a partir d'espectres de ¹H-RMN de fraccions que contenen dímer de la metil vinil cetona (*vide infra*) i que no s'ha pogut separar del producte.

Taula 5

La 2-etoxicarbonilciclopentanona va reaccionar amb la metil vinil cetona amb bon rendiment (Entrada 1, Taula 5). En el cru d'aquesta reacció s'observa la presència d'un subproducte identificat com el dímer de la metil vinil cetona (**45**, Figura 9). La formació d'aquest compost

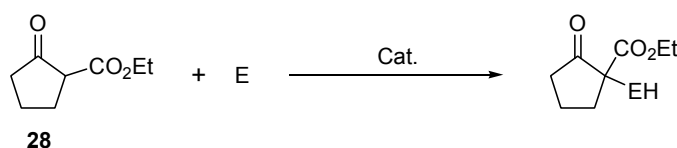
s'explica per un procés catalitzat també per fosfines, conegut amb el nom de reacció de Rauhut-Currier com s'ha comentat a la introducció.



45

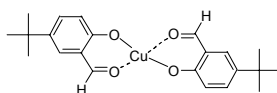
Figura 9: Dímer de la metil vinil cetona.

La 2-etoxicarbonilciclopentanona també va reaccionar satisfactòriament amb l'acrilonitril i l'acrilat d'etil (Entrades 2 i 3, Taula 5). En aquests casos, no es va observar la formació del dímer, tot i que la dimeritzacions de nitrils i esters α,β -insaturats són reaccions tan coneguda com la dimerització de cetones α,β -insaturades. És interessant comentar que els resultats d'aquestes reaccions són especialment satisfactoris ja que els compostos tipus nitril i ester α,β -insaturats són en general electròfils molt menys actius que les cetones corresponents i els rendiments de reacció que s'aconsegueixen a la literatura acostumen a ser baixos. Per exemple, si es comparen els resultats obtinguts mitjançant trifenilfosfina amb els millors resultats obtinguts pel nostre grup d'investigació mitjançant la catàlisi per metalls,^{49(pàg.13)} s'observa que la utilització de la trifenilfosfina suposa una millora important dels rendiments de reacció (Esquema 21, Taula 6).



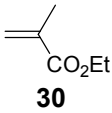
Esquema 21

E	Rd (%)	Rd (%)
	Cat.: Ph ₃ P	Cat.: Cu(sal-5- ^t Bu) ₂ *
17	89	80
18	71	52
29	89	34

*On Cu(sal-5-^tBu)₂

Taula 6

L'interès de la reacció entre el nucleòfil **28** i el metacrilat d'etil va sorgir precisament per la seva baixa reactivitat com a acceptor de Michael. La reacció va ser nul·la sota catàlisi per trifenilfosfina i per això es va procedir a fer una nova prova sota catàlisi per tributilfosfina, el resultat de la qual s'exposa a la Taula 7. Cal tenir en compte que el producte d'aquesta reacció té dos centres quirals i que per tant s'obté una barreja de dos diastereòmers.

Entrada	E	[28] (M)	mols E/mols 28	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		3.2	1.5	Bu ₃ P (10)	t.a.	14.5	100	44 (43)

*Conversió respecte la 2-etoxicarbonilciclopentanona, **28**.

Taula 7

Tot i que la conversió és d'un 100 %, el rendiment de la reacció és baix degut a la presència d'una impuresa que no s'ha pogut identificar i que no s'ha pogut separar de la resta de producte. En aquesta reacció no és possible la formació del dímer de l'electròfil ja que el metil en posició α ho impedeix.

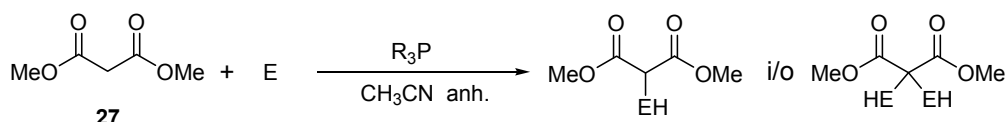
Un altre aspecte que és interessant comentar és el tractament de la reacció que s'ha dut a terme en alguns dels processos anteriors. Un dels objectius del disseny i optimització d'un mètode és facilitar al màxim el tractament d'un cru de reacció. Així, aprofitant la capacitat de la trifenilfosfina de reaccionar ràpidament i irreversiblement amb el iodur de metil i el fet que la sal de fosfoni formada fos insoluble en benzè, es podia aconseguir eliminar la trifenilfosfina mitjançant una simple filtració obtenint el producte final pur. Aquest procediment s'ha aplicat per exemple en el cas de la reacció entre la 2-etoxicarbonilciclopentanona i l'acrilat d'etil i es descriu detalladament a l'apartat de la descripció experimental. En altres casos, quan un producte s'ha hagut de purificar mitjançant una destil·lació, s'ha preferit tenir la trifenilfosfina també en forma de la seva sal de fosfoni ja que aquesta no destil·larà. Finalment, si la purificació s'ha fet per cromatografia en columna a través de sílica gel, tenir la sal de fosfoni també és més pràctic perquè es queda més retinguda i facilita la separació.

3.1.1.3- Addicions de Michael del malonat de dimetil, **27**.

Després d'assajar reaccions amb nucleòfils del tipus β -dicetona i β -cetoester, es va decidir treballar amb un nucleòfil nou i de diferent naturalesa, un β -diester, molt emprat en addicions de Michael com és el malonat de dimetil.

Aquest nucleòfil es va fer reaccionar amb diverses olefines empobrides electrònicament diferents de les que s'havien utilitzat fins al moment, sempre amb la idea d'augmentar la dificultat i utilitzar acceptors de Michael poc freqüents a la literatura. A l'Esquema 22 es contempla la possibilitat de que es donin dues reaccions de Michael consecutives.

Les primeres proves assajades sota catàlisi per trifenilfosfina no van donar bons resultats tal i com s'observa a la Taula 8.



Esquema 22

Entrada	E	[27] (M)	mols E/mols 27	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)*	t (h)	Conversió** (%)	Producte (Rd (%))
1		3.5	5.0	Ph ₃ P (10)	150	15	100	(a)
	31							
2		2.9	2.0	Ph ₃ P (20)	150	71	100	(a)
	32							
3		3.3	2.0	Ph ₃ P (10)	100	53	100	50 (b)
	33							
4		2.2	1.5	Ph ₃ P (20)	120	97	0	0
	34							
5		2.2	1.2	Ph ₃ P (20)	100	124	0	(c)
	35							
6		3.8	2.1	Ph ₃ P (10)	150	68	100	(a)
	36							

*Reacció en tub tancat.

**Conversió respecte el malonat de dimetil, 27.

(a) Cru de reacció molt complicat, més d'un producte de reacció; (b) S'aconsegueix obtenir el producte en el cru de reacció (confirmació per ¹H-RMN) però la reacció reverteix; (c) Formació de productes derivats de la naftoquinona 35. En cap cas s'observa un producte d'addició de Michael.

Taula 8

El malonat de dimetil reacciona amb el crotonitril sota catàlisi per trifenilfosfina i a altes temperatures, però no dóna cap producte majoritari (Entrada 1, Taula 8). Els principals productes que es poden formar s'indiquen a la Figura 10. A part dels productes de monoaddició

i de doble addició, **46** i **47**, cal tenir en compte la formació dels dos dímers (*Z* i *E*) del crotonitril, **48**, així com el seu possible producte d'addició amb el malonat, **49**.

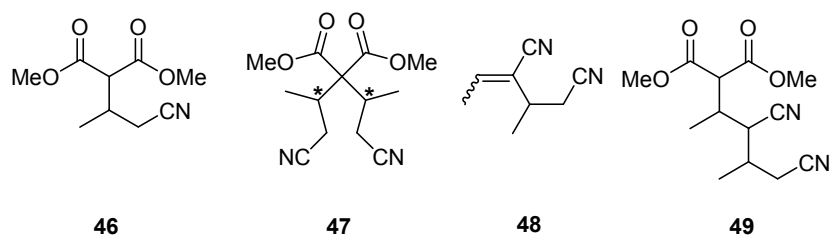


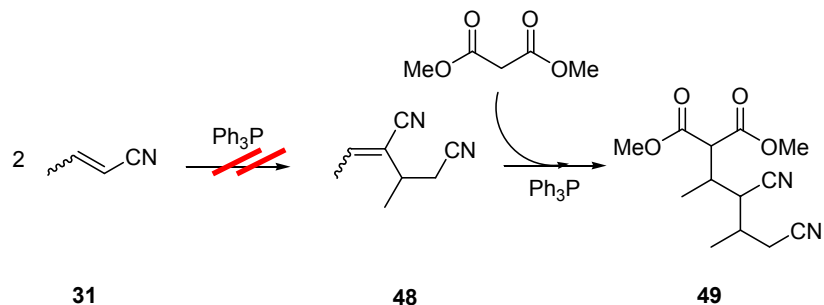
Figura 10

Es van intentar altres condicions de reacció amb menys quantitat d'electròfil (2 equivalents) per afavorir la formació de **46** i més quantitat d'electròfil (10 equivalents) per afavorir la formació de **47**, però en tots els casos, el fet de treballar a altes temperatures afavoreix la formació de mesclades. El cru de reacció és molt similar en totes les reaccions assajades i qualsevol intent de purificació mitjançant columnes cromatogràfiques o destil·lacions no permet la separació de cap producte pur.

Anàlisi per CG-EM d'una mostra demostren la formació de les espècies diastereomèriques tipus **48** (*Z* i *E*) per la presència del pic molecular M^+ a 134, així com altres pics de trencaments característics d'aquesta molècula. A més, la presència dels senyals característics de doble enllaç a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ a $\delta \approx 6.4\text{-}6.6$ ppm corroboren la presència d'aquestes espècies en el cru de reacció.

D'altra banda, ni l'espectre de masses ni l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ ens van permetre determinar quines altres espècies de les mostrades a la Figura 10 o altres s'havien format. Cal tenir en compte que els compostos **47** i **49** tenen la mateixa massa molecular i els trencaments en una espectrometria de masses són molt similars, fins i tot en el producte **46**.

Un cop comprovada la presència dels dímers tipus **48**, es va dissenyar una nova estratègia. Es volien sintetitzar prèviament els productes tipus **48**, i a continuació afegir el nucleòfil, sempre en presència de trifenilfosfina. Seguint aquest procediment, evitaríem la formació dels productes **46** i **47** i dirigiríem la reacció a la formació d'un únic producte **49**, tal i com es mostra a l'Esquema 23.



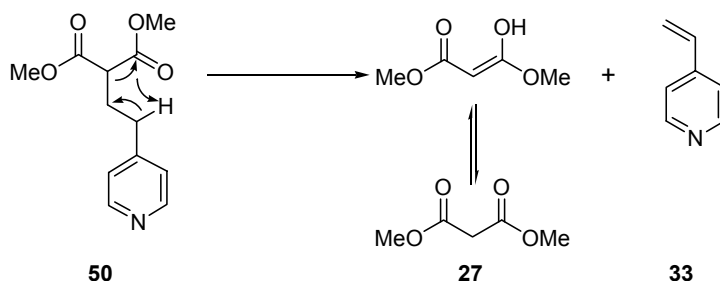
Esquema 23

Sorprenentment, els dímers tipus **48** no es van formar en presència de trifenilfosfina i en condicions similars a les que s'havien assajat les reaccions anteriors (fins a 150 °C de

temperatura). Així doncs, la presència del malonat de dimetil és imprescindible per a la formació dels productes dimèrics **48**. Probablement els protons àcids del carboni intercarbonílic juguin un paper decisiu en la formació d'aquests compostos.

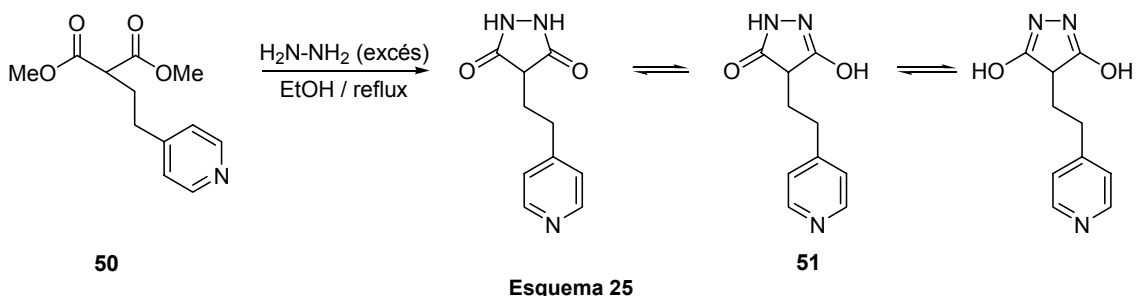
L'Entrada 2 de la Taula 8 mostra que el malonat de dimetil no s'addiciona satisfactòriament al vinilfosfonat de dietil observant-se un cru molt complicat sense un producte de reacció majoritari. En aquest cas, l'espectre de ^1H -RMN mostra diversos senyals amples, indicant la presència d'espècies polimèriques que poden provenir del vinilfosfonat de dietil.

D'altra banda, el malonat de dimetil sí que reacciona favorablement amb la 4-vinilpiridina per donar lloc al producte de monoaddició de Michael **50** (Esquema 24) amb un 100 % de conversió. De totes maneres, quan s'intenta purificar aquest producte, s'aïllen només els dos productes de partida **27** i **33**. A la literatura ja s'esmenta la inestabilitat d'aquest tipus de compostos⁶⁹ i això condueix a pensar que aquesta retroaddició no és a causa de la presència de la fosfina sinó que es tracta d'un procés no catalitzat, que segurament passa per un estat de transició cíclic de 6 centres molt afavorit tal i com es mostra a l'Esquema 24.



Esquema 24: Mecanisme proposat per la reacció de retroaddició de Michael del compost **50**.

Davant la reversibilitat d'aquesta espècie, es va plantejar la possibilitat d'atrapar-la a través d'una transformació a un compost estable com podria ser una pirazolona. Així doncs, es va repetir la reacció i immediatament després d'arribar al 100 % de conversió es va evaporar el dissolvent i el residu obtingut es va sotmetre a un tractament amb hidrazina en etanol a reflux, tal i com s'indica a l'Esquema 25. Tot i que a l'espectre de ^1H -RMN del cru s'observen senyals típiques del producte de reacció **51**, va ser impossible aïllar-lo després de nombroses proves de purificació. De totes maneres s'havia pogut comprovar l'eficàcia de la trifenilfosfina com a catalitzador, fins i tot en productes intrínscament inestables.



⁶⁹ Shapiro, S.L.; Bandurco, V.; Freedman, L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 174-178.

Tornant a la taula 8, es van estudiar també els electròfils **34**, **35** i **36**. En el cas de la ciclohexenona **34**, no s'observa cap reacció quan es posa en contacte amb el malonat de dimetil en presència de trifenilfosfina, tot i les temperatures elevades (Entrada 4). El fet que el carboni β d'aquesta espècie electròfila sigui disubstituit dificulta l'entrada de la fosfina i impedeix l'evolució de la reacció.

Respecte a l'electròfil **35** (Entrada 5, Taula 8) cal esmentar que la reacció amb el malonat de dimetil no és possible donat que la naftoquinona reacciona alternativament amb la trifenilfosfina, segurament mitjançant processos d'oxidació-reducció i la inhabilita com a catalitzador.

Finalment, el sorbat d'etil **36** té dos centres susceptibles a ser atacats i era interessant veure si hi havia alguna predilecció entre aquestes dues posicions (Entrada 6, Taula 8). Malauradament, de manera semblant a la reacció amb el vinilfosfonat de dietil, l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció mostra bandes molt amples que indiquen la presència de polímers, en aquest cas derivats del sorbat d'etil. També hi ha indicis de la presència d'adductes de Michael però no s'observa cap producte majoritari. Després d'intentar separar algun producte mitjançant cromatografia en columna sense èxit, es va decidir abandonar la reacció.

Tot i que la trifenilfosfina es mostra activa com a catalitzador en les reaccions del malonat de dimetil, es requereixen elevades temperatures que afavoreixen altres reaccions secundàries i dificulten el tractament de la reacció. Per tant, era convenient trobar una fosfina que fos més activa i que permetés treballar en condicions més suaus. Es va decidir recórrer a la tributilfosfina i els resultats van millorar considerablement, tal i com es mostra a la Taula 9.

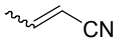
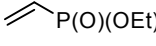
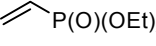
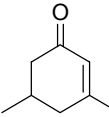
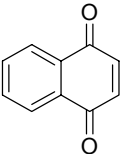

Contràriament al resultat obtingut sota catàlisi per trifenilfosfina, la reacció entre el malonat de dimetil i el crotonitril emprant tributilfosfina com a catalitzador és una reacció neta que succeeix a temperatura ambient i dona un sol producte de reacció, que s'aïlla sense cap dificultat i amb un bon rendiment (Entrada 1, Taula 9).

La reacció amb el vinilfosfonat de dietil també es dona a temperatura ambient, però en aquest cas s'obtenen dos productes de reacció corresponents als adductes de mono i doble addició de Michael. Modulant les condicions de reacció es pot obtenir majoritàriament un producte o l'altre segons es desitgi (Entrades 2 i 3, Taula 9).

La ciclohexenona **34** es va mantenir inalterada també sota catàlisi per tributilfosfina. El carboni β d'aquest electròfil està prou impedit com perquè no es doni l'addició de la fosfina al doble enllaç (Entrada 4, Taula 9).

La naftoquinona va reaccionar irreversiblement amb la tributilfosfina de la mateixa manera que la trifenilfosfina observant-se productes derivats de la naftoquinona, segurament procedents de reaccions d'oxidació-reducció entre ambdós productes (Entrada 5, Taula 9).

Finalment també es va assajar el metacrilat d'etil com a electròfil i es va obtenir el producte de monoaddició **54** amb bon rendiment i sense subproductes de reacció.

Entrada	E	[27] (M)	mols E/mols 27	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.9	5.0	Bu ₃ P (10)	t.a.	38	100	46 (90)
2		2.9	1.1	Bu ₃ P (10)	t.a.	4	100	52 (60) ^(a) 53 (25) ^(b)
3		2.9	2.0	Bu ₃ P (10)	t.a.	46	100	52 (11) ^(a) 53 (78) ^(b)
4		3.4	1.5	Bu ₃ P (10)	reflux	24	0	0
5		3.4	1.6	Bu ₃ P (10)	t.a.	24	0	(c)
6		2.9	1.1	Bu ₃ P (10)	t.a.	21	100	54 (73)

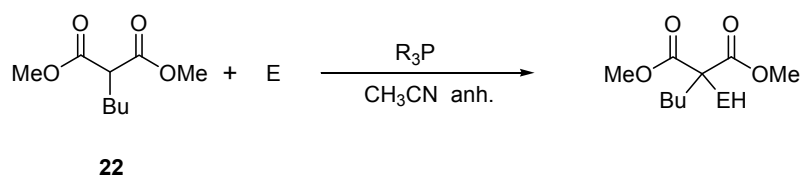
*Conversió respecte el malonat de dimetil, **27**.

(a) Producte de monoaddició de Michael; (b) Producte de doble addició de Michael; (c) Formació de productes derivats de la naftoquinona **35**. En cap cas s'observa un producte d'addició de Michael.

Taula 9

3.1.1.4- Addicions de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, **22**.

A la Taula 10 es recullen els resultats obtinguts de les reaccions del 2-butilmalonat de dimetil, un nucleòfil amb més impediment estèric i per tant amb més dificultat. També s'adjunten els resultats que s'havien obtingut en el nostre grup d'investigació abans de començar aquest estudi.



Esquema 26

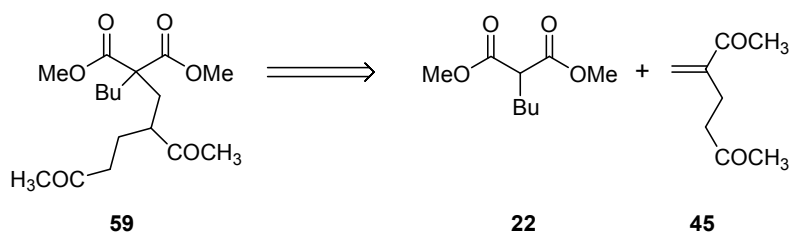
Entrada	E	[22] (M)	mols E/mols 22	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.5	4	Ph ₃ P (10)	t.a.	24	100	55 (62) ^(a)
2		2.5	6.3	Ph ₃ P (10)	t.a.	72	100	56 (78) ^(a)
3		2.7	1.4	Ph ₃ P (10)	100 ^(b)	96	0	(c)
4		2.2	5.0	Ph ₃ P (10)	165	15	100	57 (7) ^(d)
5		2.7	2.2	Ph ₃ P (20)	100 ^(b)	30	100	58 (42)

*Conversió respecte el 2-butilmalonat de dimetil, **22**.

(a) Resultat obtingut per la Dra. Maria Lumbierres a la seva Tesi Doctoral;^{67(pàg.18)} (b) Reacció en tub tancat; (c) Polimerització de l'acrilat d'etil; (d) La reacció reverteix, però s'aconsegueix aïllar part del producte.

Taula 10

El 2-butilmalonat de dimetil reacciona favorablement amb la metil vinil cetona i l'acrilonitril sota catalisi per trifenilfosfina tal i com es mostra a l'Entrada 1 i 2 de la Taula 10. En el primer cas també s'aïlla un subproducte de reacció que correspon al producte d'addició de Michael entre el compost **22** i el dímer de la metil vinil cetona (compost **59**, Esquema 27).



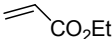
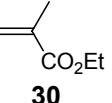
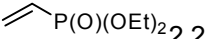
Esquema 27

Els bons resultats observats en els dos primers experiments de la Taula 10 no es repeteixen en el cas de la reacció amb l'acrilat d'etil (Entrada 3). A temperatura ambient, no es dona cap reacció, i a l'augmentar la temperatura es dona preferentment la dimerització i posterior polimerització de l'acrilat d'etil. Aquesta reacció es provaria posteriorment amb tributilfosfina.

En el cas del crotonitril (Entrada 4) s'observa un fenomen similar al de la 4-vinilpiridina amb el malonat de dimetil (Entrada 3, Taula 8). En el cru de reacció s'observa la presència del producte d'addició de Michael **57** amb un 100 % de conversió, però a l'hora d'aïllar-lo s'obtenen majoritàriament els corresponents productes de partida. Aquesta reacció de retroaddició seguiria un mecanisme anàleg al que es mostra a l'Esquema 24 pel compost **50**.

Finalment, el 2-butilmalonat de dimetil reacciona amb la 4-vinilpiridina per donar el corresponent producte d'addició, **58**. El baix rendiment d'aquesta reacció fa pensar que probablement es dona també una retroaddició parcial del producte final.

Per acabar de completar l'estudi d'aquestes addicions de Michael, es van realitzar algunes reaccions amb el mateix nucleòfil però emprant tributilfosfina com a catalitzador, els resultats de les quals es resumeixen a la Taula 11.

Entrada	E	[22] (M)	mols E/mols 22	R ₃ P (% mol)	T ^a (°C)	t (h)	Conversió * (%)	Producte (Rd (%))
1	 29	2.2	1.5	Bu ₃ P (10)	t.a.	15.5	100	60 (99) ^(a)
2	 30	2.2	1.3	Bu ₃ P (10)	t.a.	12.5	<100 ^(b)	61 (60)
3	 32	2.2	2.2	Bu ₃ P (10)	t.a.	6.5	100	62 (82)

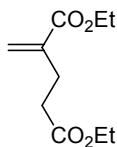
*Conversió respecte el 2-butilmalonat de dimetil, **22**.

(a) Rendiment calculat a partir de l'espectre de ¹H-RMN. Presència del dímer de l'acrilat d'etil (*vide infra*), que no s'ha pogut separar del producte; (b) No es coneix la conversió exacta. La reacció arriba a un equilibri.

Taula 11

Com es pot observar a la Taula 11, les últimes reaccions realitzades sota catàlisi per tributilfosfina donen bons rendiments. Els resultats són remarcables tenint en compte l'impediment estèric present en el nucleòfil i la poca reactivitat dels esters i del vinil fosfonat amb altres sistemes catalítics.

Cal destacar la millora que s'observa en el cas de la reacció amb l'acrilat d'etil (Entrada 1, Taula 11) respecte a la reacció amb la trifenilfosfina (Entrada 3, Taula 10). En aquesta reacció s'obté també el dímer de l'acrilat d'etil (**63**, Figura 11) i no es va pot separar del producte de reacció, **60**. Es van intentar proves amb un equivalent d'electròfil per evitar la formació d'aquest subproducte però la velocitat de la reacció disminuïa molt i sempre s'observava la formació d'una petita quantitat de dímer, **63**.



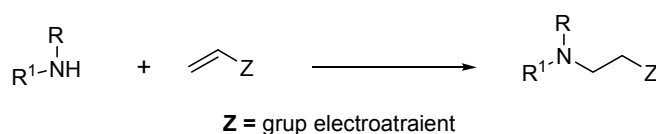
63

Figura 11: Dímer de l'acrilat d'etil.

3.1.2- Addicions conjugades de *N*-nucleòfils.

3.1.2.1- Introducció.

L'addició conjugada de nucleòfils nitrogenats a olefines activades es coneix habitualment amb el nom de reacció d'aza-Michael (Esquema 28). Aquesta reacció té gran importància sintètica tenint en compte que els productes resultants (β -aminocarbonils, β -aminonitrils, etc...) són compostos amb un esquelet freqüent en molts productes naturals biològicament importants i són també intermedis versàtils per a la síntesi d'una gran varietat de compostos nitrogenats com 1,3-aminoalcohols o β -aminoàcids.



Esquema 28: Reacció d'aza-Michael.

Les reaccions d'aza-Michael amb amines i amidurs metàl·lics són reaccions conegudes, àmpliament estudiades i que moltes vegades no requereixen activació.^{44(pàg.13),70} Quan la font de nitrogen és un substrat poc nucleòfil, com en el cas de les amides, tioamides, sulfonamides, anilines, carbamats, urees, entre d'altres, la reacció sí que requereix la presència d'un catalitzador, normalment àcid o bàsic.⁷¹ Per tal d'evitar els problemes derivats d'aquest tipus de catàlisi, ja fa temps que es busquen alternatives per tal de dur a terme aquestes reaccions en medis neutres. Amb aquest objectiu, s'han aconseguit bons resultats en addicions conjugades

⁷⁰ Alguns exemples de reaccions d'aza-Michael amb amines i amidurs de liti: (a) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz, N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 513-538; (b) Asao, N.; Shimada, T.; Tomoko, S.; Tsukada, N.; Yazawa, Y. S. G.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6274-6282.

⁷¹ Alguns exemples de reaccions d'aza-Michael catalitzades per àcids o bases: (a) Yeom, Ch.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 904-909; (b) Amore, K. M.; Leadbeater, N. E.; Miller, T. A.; Schminck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8583-8586; (c) Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7429-7432; (d) Xin, Z.; Pei, Z.; von Geldern, T.; Jirousek, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1147-1150; (e) Saito, T.; Tsuda, K.; Saito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 209-212; (f) Fang, F. G.; Prato, M.; Kim, G.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3625-3628; (g) Hiram, M.; Shigemoto, T.; Yamazaki, Y.; Itô, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1798.

de carbamats a olefines pobres en electrons emprant àcids de Lewis⁷² com $\text{InCl}_3/\text{TMSCl}$,^{72a} ZrCl_4 ,^{72b} $\text{RuCl}_3\text{-PEG}$,^{72c} $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}/\text{Al}_2\text{O}_3$,^{72d} $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{TMSCl}$,^{72f} $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,^{72g} $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,^{72h} i $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$,^{72j} o altres espècies com $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.^{72e} També s'han utilitzat amides i lactames en reaccions semblants, emprant $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ ^{73a} i $\text{CsF-Si}(\text{OEt})_4$ ^{73b} respectivament i anilines,^{72c,74} emprant $\text{Y}(\text{NO}_3)_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^{74a} o CAN .^{74b} Altres substrats d'aquest tipus que s'han assajat són les carbodiïmides en reaccions catalitzades per FTBA ⁷⁵ o hidrazines en reaccions catalitzades per $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.⁷⁶

També s'han descrit processos dissenyats amb l'objectiu de ser benignes amb el medi ambient.⁷⁷ Entre aquests, es troben els que utilitzen l'àcid poliestirensulfònic,^{77a} β -ciclodextrines^{77b} o el dodecilsulfat de sodi (SDS)^{77d} en medis aquosos i en reaccions sense dissolvent s'han emprat amb èxit líquids iònics^{77c} o síliques.^{77e}

Finalment, un mètode neutre alternatiu per aquestes reaccions és l'ús de fosfines terciàries com a organocatalitzadors, mètode que no s'havia estudiat encara emprant substrats nitrogenats poc nucleòfils com els que s'han presentat. Com ja s'ha comentat a la introducció, sí que hi ha un precedent a la literatura on s'utilitza la tributilfosfina en l'addició conjugada de carbamats a cetones α,β -insaturades però cal també el clorur de trimetilsilil com a cocatalitzador (Eq. 7, Esquema 12, pàg. 15).

Així doncs, després de comprovar que aquest és un bon mètode per a dur a terme addicions de Michael de compostos β -dicarbonílics, es va procedir a estudiar una nova família de substrats nitrogenats poc nucleòfils tipus amida, tioamida, sulfonamida, anilina o urea com a donadors d'addicions conjugades catalitzades per fosfines. Com es pot observar a la Figura 12, els compostos seleccionats presenten una acidesa variable, fet que ens permetria establir un límit de pK_a útil del nucleòfil per aplicar el mètode.

⁷² (a) Yang, L.; Xu, L.- W.; Xia, Ch.- G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1599-1603; (b) Smitha, G.; Reddy, Ch. S. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 434-436; (c) Zhang, J.; Zhang, Y.; Liu, L.; Xu, H.; Wang, Y. *Synthesis* **2005**, 2129-2136; (d) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 169-174; (e) Yang, L. Y.; Xu, L.- X.; Xia, Ch.- G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3279-3282; (f) Xu, L.- W.; Xia, Ch.- G.; Hu, X.- X. *Chem. Commun.* **2003**, 2570-2571; (g) Srivastava, N.; Banik, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114; (h) Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891-3894; (i) Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiura, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319-1322; (j) Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 25-28.

⁷³ (a) Takasu, K.; Nishida, N. Ihara, M. *Synlett* **2004**, 1844-1446; (b) Ahn, K. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1875-1878.

⁷⁴ (a) Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Jagtap, S. R.; Bhanage, B. M. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1189-1195; (b) Duan, Zh.; Xuan, X.; Li, T.; Yang, Ch.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 543-5436.

⁷⁵ Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Synthesis* **1998**, 283-287.

⁷⁶ Enders, D.; Müller, S. F.; Raabe, G.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879-892.

⁷⁷ (a) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735-8738; (b) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Sridhar, R.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2125-2127; (c) Yang, L.; Xu, L.- W.; Zhou, W.; Li, L.; Xia, Ch.- G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7723-7726; (d) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 655-661; (e) Basu, B.; Das, P.; Hossain, I. *Synlett* **2004**, 2630-2632.

Com a substrats electròfils es van escollir les olefines pobres en electrons mostrades també a la figura. En aquest cas interessava posar èmfasi en la diversitat de nucleòfils donat que l'aplicabilitat del mètode a diferents electròfils ja havia quedat demostrada en l'estudi anterior.

Aquestes reaccions es van realitzar emprant únicament la tributilfosfina com a catalitzador tenint en compte la major nucleofília i activitat en processos d'aquest tipus. Per evitar l'oxidació de la fosfina, es treballaria sempre sota atmosfera de nitrogen.

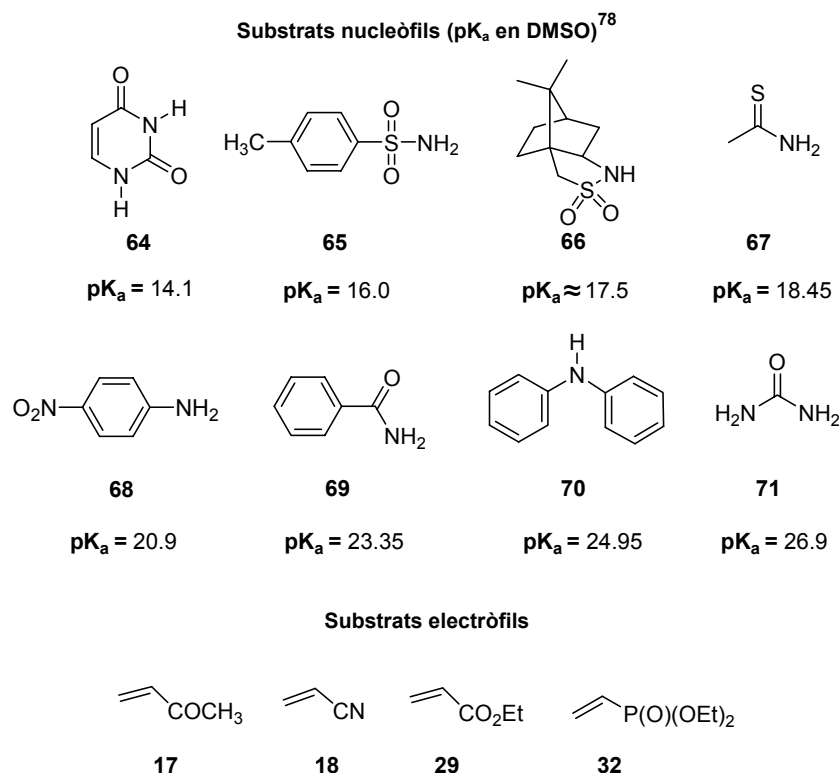


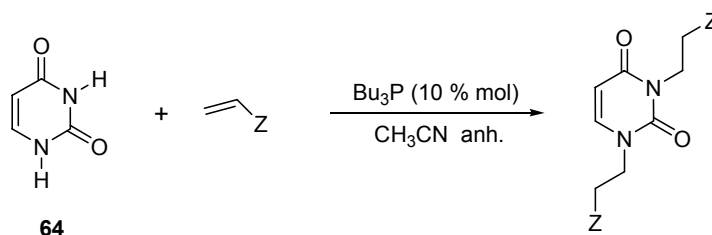
Figura 12: Substrats escollits per a les addicions conjugades i pK_a en DMSO dels nucleòfils.

3.1.2.2- Addicions conjugades de l'uracil, **64**.

L'uracil **64** és un compost amb 2 centres nitrogenats pobres en electrons per la presència de grups carbonil en la posició α del nitrogen i per tant és un substrat adequat per l'estudi de les addicions conjugades objectiu.

La reacció general de l'uracil amb diferents electròfils s'indica a l'Esquema 29 i les condicions de reacció emprades a la Taula 12. En tots els casos s'ha treballat en condicions de gran excés d'electròfil amb l'objectiu d'obtenir el producte de doble addició conjugada.

⁷⁸ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.



Esquema 29

Entrada		[64] (M)	mols E/mols 64	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.9	2.8	t.a.	3.5	100	72 (95) ^(a)
2		2.9	5.9	t.a.	22	100	73 (89)

*Conversió respecte l'uracil, **64**.

(a) El rendiment s'ha estimat a partir de l'espectre de ¹H-RMN ja que no s'ha aconseguit aïllar el producte totalment pur.

Taula 12

Tal i com s'observa a l'Entrada 1, l'uracil va reaccionar satisfactòriament amb la metil vinil cetona sota catalisi per tributilfosfina. El producte de doble addició conjugada **72** és un oli incolor que no s'aconsegueix obtenir totalment pur després de nombroses proves de purificació mitjançant cromatografia en columna i destil·lacions. En el cru també es detecta una petita quantitat de producte de monoaddició conjugada **74** que no s'ha quantificat.

Respecte a aquesta mateixa reacció cal destacar que el blanc, sense la presència de la fosfina, dóna lloc a la formació d'una certa quantitat de producte de monoaddició **74**, però és necessari escalfar la reacció a temperatura de reflux aconseguint només una conversió aproximada del 20 % en un temps de reacció de 48 hores. Aquesta és la única reacció el blanc de la qual dóna la formació de producte. La resta de blancs assajats per a les addicions conjugades que es comentaran a continuació no han funcionat en cap cas.

L'acrilonitril també va reaccionar amb l'uracil, però en aquest cas es va requerir una quantitat més elevada d'electròfil i temps de reacció majors (Entrada 2, Taula 12). Això s'explica per la menor reactivitat d'aquest compost olefínic respecte a la metil vinil cetona. Cal destacar que en aquest cas no es detecta la presència de producte de monoaddició però sí la formació del dímer de l'electròfil (**75**, Figura 13).

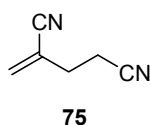
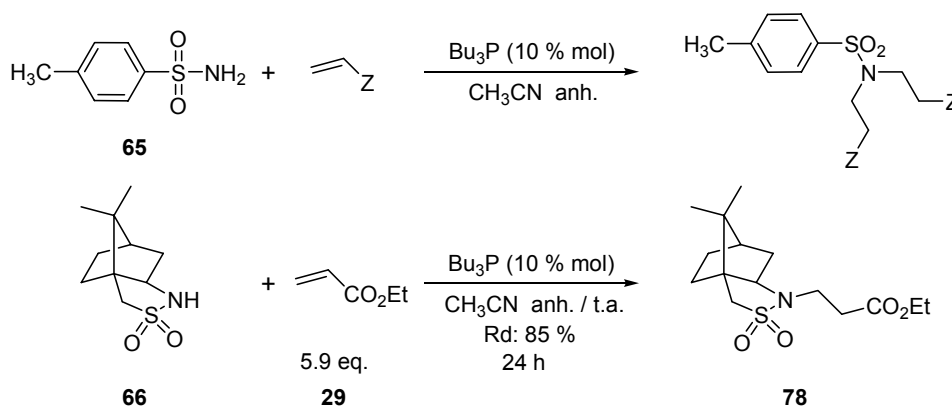


Figura 13: Dímer de l'acrilonitril.

3.1.2.3- Addicions conjugades de la 4-metilbenzensulfonamida **65** i la sultama d'Opolzer, **66**.

La 4-metilbenzensulfonamida i la sultama d'Opolzer també tenen un centre nitrogenat pobre en electrons, en aquest cas a causa de la presència d'un grup sulfonil en posició α del nitrogen. Ambdós compostos s'han assajat com a nucleòfils de reaccions d'aza-Michael catalitzades per tributilfosfina, tal i com s'indica a l'Esquema 30.



Esquema 30

Les condicions de reacció així com els resultats obtinguts amb la 4-metilbenzensulfonamida es resumeixen a la Taula 13. La reacció amb la sultama d'Opolzer ha estat realitzada per Elisabet Pérez, durant el seu estudi d'addicions de Michael diastereoselectives amb compostos β -dicarbonílics que contenen un auxiliar quiral, els resultats del qual es presentaran properament.

Entrada		[65] (M)	mols E/mols 65	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.8	2.8	t.a.	1.5	100	(a)
	17						
2		2.9	6.0	t.a.	6	100	76 (76)
	18						
3		2.8	3.0	t.a.	18	100	77 (52)
	29						

*Conversió respecte la 4-metilbenzensulfonamida, **65**.

(a) Cru de reacció molt complicat. Més d'un producte de reacció que no s'han pogut identificar.

Taula 13

La reacció entre la metil vinil cetona i la 4-metilbenzensulfonamida va donar lloc a un cru molt complicat sense cap producte majoritari (Entrada 1, Taula 13). L'espectre de ¹H-RMN d'aquest

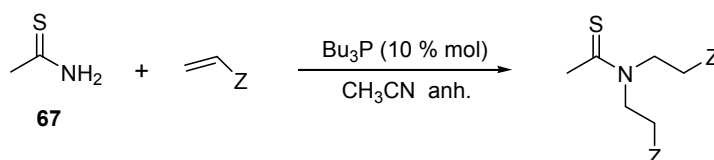
cru mostra la presència de derivats de la sulfonamida que no s'han pogut identificar mitjançant anàlisis per CG-EM. Es pensa que sí que es dona una doble addició conjugada però que l'adducte resultant, reacciona de forma intramolecular mitjançant condensacions aldoliques o altres reaccions. Aquest fet pot ser a causa de la gran reactivitat i proximitat dels grup cetona del producte.

Es va intentar millorar aquests resultats emprant menys equivalents d'electròfil per conduir a la formació del monoadducte i treballar a baixes temperatures per tal d'evitar possibles reaccions secundàries però ambdós intents van fracassar ja que es van obtenir crús molt semblants al primer.




D'altra banda, les reaccions amb l'acrilonitril i l'acrilat d'etil (Entrada 2 i 3, Taula 13) van donar lloc a la formació del producte de doble addició conjugada amb una única impuresa identificada com el dímer del corresponent electròfil. En el cas de l'acrilat d'etil s'utilitzen només 3 equivalents d'electròfil perquè quan se n'utilitzen 6 equivalents es forma una gran quantitat de dímer **63** que és difícil de separar del producte final. Aquest fet juntament amb la baixa reactivitat de l'acrilat d'etil es tradueix en un temps de reacció prolongat i un rendiment menor.

3.1.2.4- Addicions conjugades de la tioacetamida, **67**.

El següent nucleòfil assajat, la tioacetamida, es va fer reaccionar amb l'acrilonitril i l'acrilat d'etil (Esquema 31 i Taula 14). Es va descartar la metil vinil cetona com a electròfil per evitar la possibilitat d'obtenir reaccions secundàries com les que s'havien obtingut amb la 4-metilbenzensulfonamida.



Esquema 31

Entrada		[67] (M)	mols E/mols 67	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1	 18	2.9	5.7	t.a.	3.5	100	79 (50) ^(a) 80 (4) ^(b)
2	 29	2.9	5.8	t.a.	3.5	100	81 (43) ^(a) 82 (9) ^(b)

*Conversió respecte la tioacetamida, **67**.

(a) Producte de doble addició conjugada; (b) Producte de monoaddició conjugada.

Taula 14

Tal i com s'observa a la Taula 14, l'acrilonitril i l'acrilat d'etil van reaccionar amb la tioacetamida donant lloc a rendiments moderats. Tot i l'excés d'electròfil, en ambdós casos s'obté també una petita quantitat de producte de monoaddició i també s'observa la formació del dímer de l'olefina corresponent. Per evitar la presència del producte de monoaddició s'ha intentat prolongar els temps de reacció i augmentar la temperatura fins a reflux, però els resultats no milloren i en alguns casos impliquen la formació d'una major quantitat de dímer.

Els rendiments moderats d'aquestes reaccions es poden explicar per la formació dels subproductes **83**, **84** i **85** (Figura 14), identificats per CG-EM.

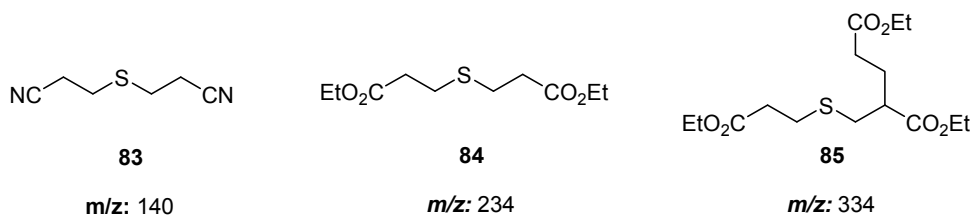


Figura 14

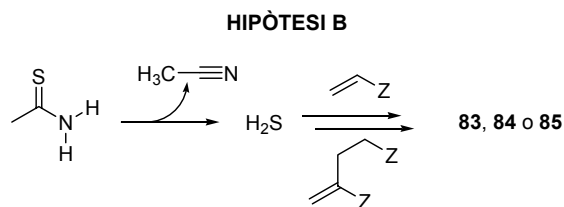
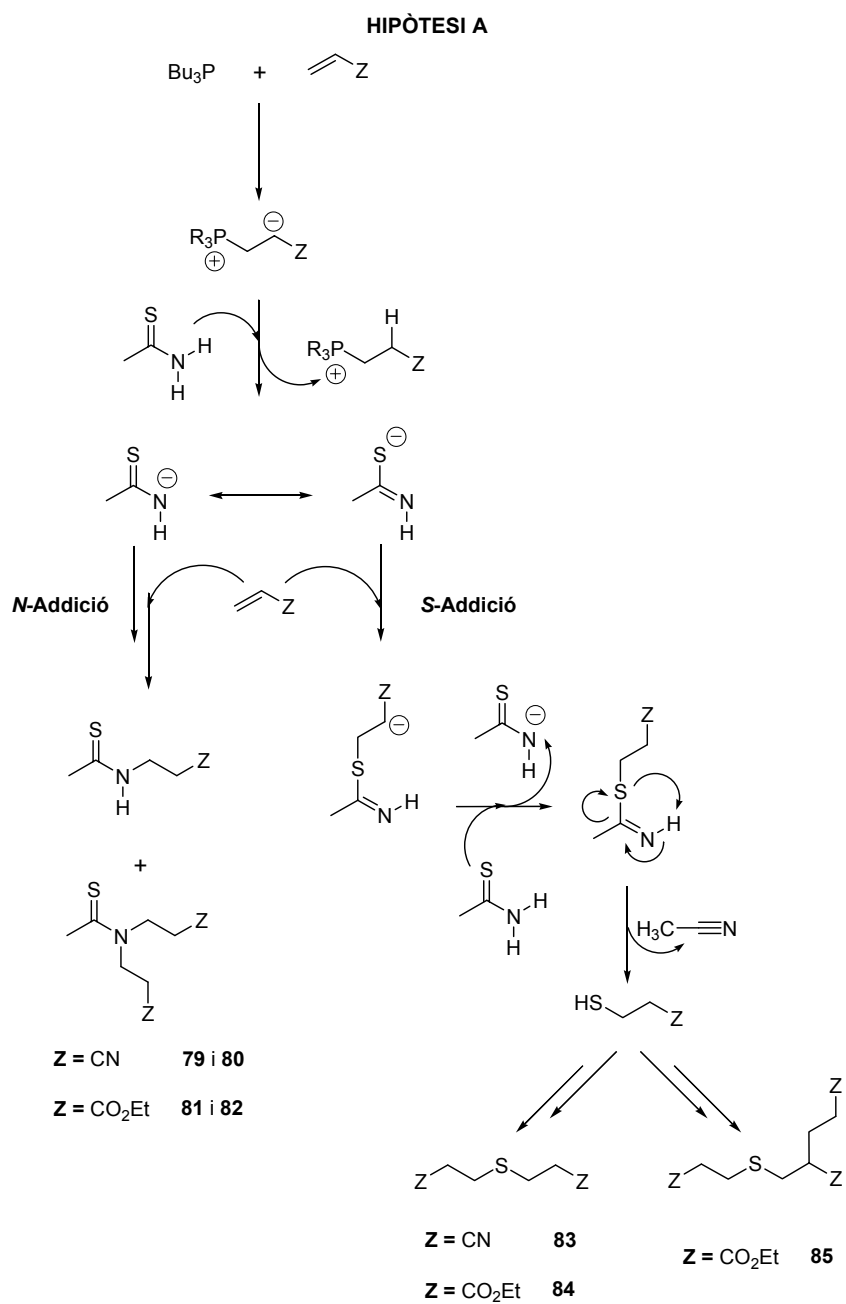
A l'Esquema 32 es proposen 2 hipòtesis que explicarien la formació d'aquests sulfurs. La primera, es basa en la S-addició conjugada de la tioacetamida a l'electròfil, afavorida per l'estabilitat de l'estructura ressonant de la base conjugada de la tioamida en la qual el sofre suporta la càrrega negativa (Hipòtesi A). El producte resultant de la S-addició no és estable i descompondria alliberant un tiol i un nitril. Curiosament, el nitril alliberat en aquest procés és l'acetonitril, que coincideix amb el dissolvent emprat per dur a terme la reacció. Finalment, el mateix tiol duria a terme una altra addició conjugada, o bé amb una nova molècula d'olefina per donar els sulfurs **83** o **84**, o amb una molècula del dímer de l'electròfil per donar el sulfur **85**. A la literatura es troben processos semblants on tioamides reaccionen amb altres electròfils com el clorur de benzil o clorurs de dialquilfosfit generant productes anàlegs.⁷⁹

La segona hipòtesi es basa en la inestabilitat de certes tioamides per donar nitrils i àcid sulfhídric, que ha estat descrita en presència de pentasulfur de fòsfor (Hipòtesi B).⁸⁰ L'àcid format és, en aquest cas, el nucleòfil que duu a terme 2 addicions conjugades consecutives o bé amb dues molècules d'electròfil (**83** i **84**) o bé amb una d'electròfil i una de dímer (**85**).

Finalment, és interessant destacar que l'espectre de ¹H-RMN dels productes de doble N-addició conjugada **79** i **81** (vegeu annex pàg. 182-183), suggereixen que l'enllaç entre el carboni tiocarbonílic i el nitrogen té el gir restringit, indicant que l'estructura ressonant zwitteriònica indicada a la Figura 15 té una contribució important. En aquests espectres s'observa que els parells de protons a/a' i b/b' surten diferenciats quan haurien de ser equivalents en el cas de tractar-se 100 % de la molècula neutre. Aquest fet torna a posar de manifest la gran capacitat del sofre de les tioamides d'estabilitzar la càrrega negativa.

⁷⁹ (a) Funakoshi, Y.; Takido, T.; Kunio, I. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1299-1303; (b) Al'fonsow, V. A.; Pudovik, D. A.; Batyeva, E. S.; Pudovik, A. N. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1985**, *55*, 559-562.

⁸⁰ Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45-86.



Esquema 32: Hipòtesis mecàniques per a la formació dels subproductes **83**, **84** i **85**.

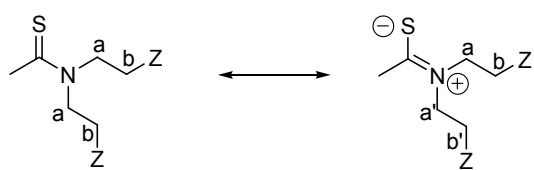


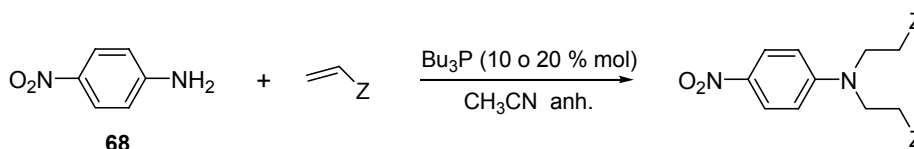
Figura 15: Estructures ressonants dels productes **79** i **81**.

La capacitat de les tiomides per dur a terme addicions conjugades a través del sofre es va considerar molt interessant i es va decidir estudiar l'aplicabilitat d'aquesta reacció a la síntesi de productes amb interès sintètic. Els resultats d'aquest estudi derivat es tracten a l'apartat 3·4 de la present Tesi Doctoral.

3·1·2·5- Addicions conjugades de la 4-nitroanilina, **68** i la 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, **89**.

Les anilines són, en general, amines pobres en electrons que requereixen activació externa per dur a terme addicions conjugades. El grup nitro de la 4-nitroanilina accentua encara més aquest caràcter de baixa nucleofília i per tant és un substrat interessant per assajar-lo en les condicions de catàlisi per fosfina.

Com s'observa a la Taula 15, els resultats obtinguts en les reaccions indicades a l'Esquema 33 són bons. Una altra vegada, la menor reactivitat de l'acrilat d'etil respecte l'acrilonitril es tradueix en un rendiment més baix i en la presència del producte de monoaddició i del producte de partida en el cru de reacció, tot i treballar a temperatura de reflux i amb major quantitat de catalitzador. Una altra conseqüència de la menor reactivitat de l'acrilat d'etil és la formació d'una quantitat considerable de dímer.



Entrada		[68] (M)	mols E/mols 68	% mol Bu ₃ P	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.8	6.1	10	t.a.	20	<100 ^(a)	86 (71) ^(b)
	18							
2		2.8	9.4	20	reflux	30.5	<100 ^(a)	87 (56) ^(b) 88 (2) ^(c)
	29							

*Conversió respecte la 4-nitroanilina, **68**.

(a) No es coneix la conversió exacta; (b) Producte de doble addició conjugada; (c) Producte de monoaddició conjugada.

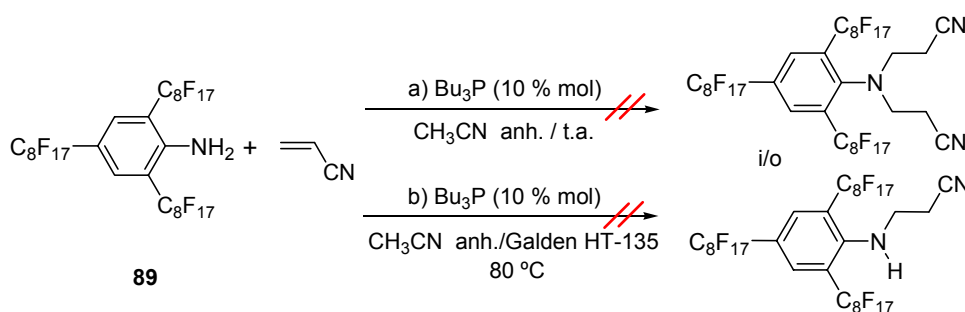
Taula 15

Després de comprovar l'efectivitat del mètode amb una anilina pobre en electrons i tenint en compte l'interès del nostre grup d'investigació pels compostos fluorats es va pensar en assajar l'anilina polifluorada **89** (Esquema 34) que conté un nitrogen poc nucleòfil a causa de l'efecte inductiu de les cadenes perfluorades en les posicions orto i para.

Cal tenir en compte que el compost **89** és molt insoluble i per això es va treballar en condicions 10 vegades més diluïdes que anteriorment ($[89] = 0.26 \text{ M}$ en acetonitril), condicions que tampoc van permetre dissoldre totalment l'anilina de partida. Tot i que en l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del cru de reacció s'observen unes senyals a 2.1 i 3.1 ppm, que podrien ser del producte d'addició conjugada, integren molt poc respecte el producte de partida i es va decidir no tractar la reacció.

Com que la manca de reactivitat podia ser a causa de la poca solubilitat de l'anilina, es va assajar una reacció en condicions de catàlisi bifàsica orgànica-fluorada emprant acetonitril i el dissolvent polifluorat Galden HT-135. En aquest cas, el compost **89** sí que es solubilitza completament a la fase fluorada però les dues fases romanen insolubles tot i treballar a temperatura de reflux. És per això que aquestes condicions tampoc garanteixen que el nucleòfil estigui en contacte amb el catalitzador. Novament, s'observen les senyals a 2.1 i 3.1 ppm a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ del cru però amb proporcions també molt petites.

Tot i que caldrien altres proves per afirmar que aquesta reacció no és possible es va decidir abandonar aquest experiment i seguir amb els nucleòfils que s'han plantejat a la introducció.



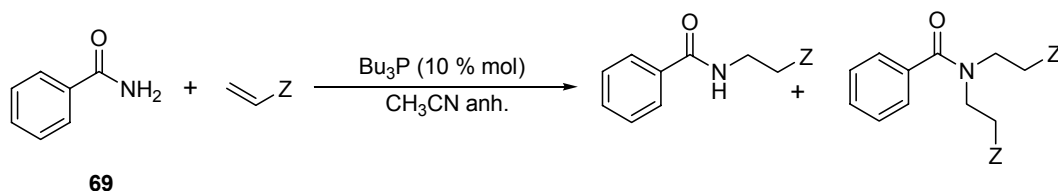
Esquema 34



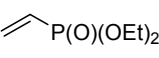
3.1.2.6- Addicions conjugades de la benzamida, **69**.

La benzamida, amb un $\text{pK}_{\text{a(DMSO)}}$ de 23.35, mostra una reactivitat menor a la dels anteriors nucleòfils. Tal i com s'observa a la Taula 16, el rendiment del producte de monoaddició conjugada és comparable al del producte de doble addició i per això a l'Esquema 35 es contempla la formació dels dos productes possibles de reacció.

La reacció amb l'acrilonitril dona també la formació del dímer de l'electròfil que cal separar del producte final. S'ha intentat millorar el rendiment d'aquesta reacció treballant a temperatura de reflux sense èxit. El fet que la conversió respecte el producte de partida sigui del 100 % i el rendiment tant baix indica que aquest descompon a través de reaccions secundàries que es desconeixen. No s'ha aïllat ni identificat cap subproducte que permetés deduir quin és el procés de descomposició.

En el cas de la reacció amb el vinilfosfonat de dietil, els rendiments són millors però no és possible dirigir la reacció a la formació d'un únic producte de doble addició conjugada tot i fer assajos amb temps prolongats de reacció. En aquest cas s'ha utilitzat una menor quantitat d'acceptor de Michael perquè el fosfonat de dietil no és un compost volàtil com la resta d'electròfils utilitzats.



Entrada		[69] (M)	mols E/mols 69	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1	 18	2.9	5.9	t.a.	142	100	90 (27) ^(a) 91 (7) ^(b)
2	 32	2.9	2.2	reflux	5	100	92 (51) ^(a) 93 (24) ^(b)

*Conversió respecte la benzamida, **69**.

(a) Producte de doble addició conjugada; (b) Producte de monoaddició conjugada.

Taula 16

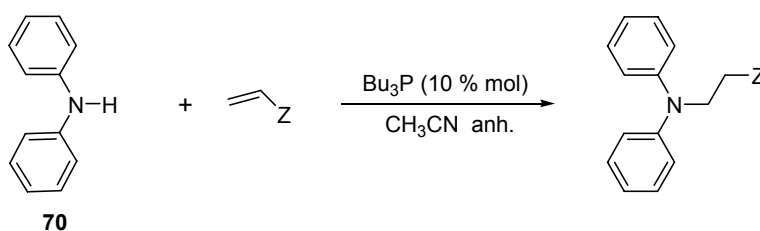
3.1.2.7- Addicions conjugades de la difenilamina, **70**.

A l'Esquema 36 i a la Taula 17 es recullen els resultats de les reaccions amb la difenilamina. Els primers acceptors de Michael que es van assajar amb aquest nucleòfil van ser la metil vinil cetona i l'acrilat d'etil (Entrada 1 i 2 respectivament, Taula 17). Cap de les reaccions va donar el producte d'addició conjugada corresponent, sinó que únicament es va observar la formació del dímer de l'electròfil. No es van fer més proves a temperatures elevades perquè es preveia afavorir encara més la reacció de Rauhut-Currier.

Precisament per evitar aquesta reacció secundària es va decidir fer una prova amb el metacrilat d'etil, acceptor de Michael que no pot dur a terme la reacció de dimerització a causa de la presència del grup metil en posició α (Entrada 3, Taula 17). Malauradament, tot i les elevades temperatures utilitzades no es va observar cap indicatiu de la formació del producte d'addició conjugada.

Finalment, la reacció amb el vinilfosfonat de dietil sí que va donar lloc al producte desitjat tot i que es van requerir temperatures molt elevades. Cal destacar que s'ha observat la reversió d'aquesta reacció, fet que explicaria que no s'arribi al 100 % de conversió. De totes maneres, a diferència dels resultats obtinguts amb altres reaccions reversibles (Entrada 3, Taula 8 i Entrada 4, Taula 10) en aquest cas no sembla que el producte sigui inestable sinó que s'estableix un equilibri entre producte de partida i producte final.

Tots aquests resultats indiquen que amb la difenilamina s'està arribant al límit de $pK_{a(DMSO)}$ en el qual la catàlisi d'addicions conjugades amb fosfines és possible.



Esquema 36

Entrada		[70] (M)	mols E/mols 70	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1		2.8	3.1	t.a.	24	0	-
	17						
2		2.8	3.1	t.a.	48	0	-
	18						
3		2.8	3.0	150 ^(a)	24	0	-
	30						
4		2.8	1.5	140 ^(a)	14	<100 ^(b)	94 (29)
	32						

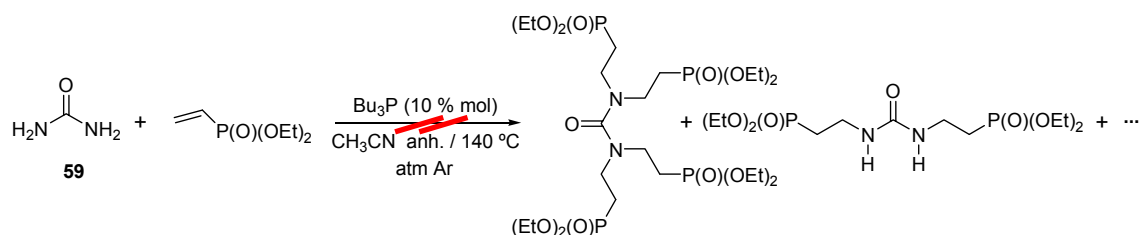
*Conversió respecte la difenilamina, **70**.

(a) Reacció en tub tancat; (b) No es coneix la conversió exacta.

Taula 17

3.1.2.8- Addicions conjugades de la urea, **71**.

L'única reacció que es va assajar amb la urea com a nucleòfil s'indica a l'Esquema 37. Es va escollir el vinilfosfonat de dietil com a electròfil perquè és l'acceptor de Michael que havia presentat major reactivitat enfront als nucleòfils menys reactius (vegeu Taula 17). Tot i les elevades temperatures emprades, no s'observa la formació de cap dels productes d'addició conjugada esperat. Així doncs, la urea amb un $pK_{a(DMSO)} = 26.9$, no entra dins dels nucleòfils reactius en addicions conjugades catalitzades per fosfines.



Esquema 37: Reacció de la urea amb el vinilfosfonat de dietil; reacció en tub tancat.

3-1-3- Resum i conclusions.

S'ha demostrat la capacitat de la trifenilfosfina i la tributilfosfina com a organocatalitzadors de reaccions d'addició de Michael de compostos β -dicarbonílics i reaccions d'addició d'aza-Michael amb compostos amb nitrogen de baixa densitat electrònica. La tributilfosfina ha resultat ser més activa gràcies a la seva major nucleofília.

Els rendiments de les reaccions són bons per aquells nucleòfils amb $pK_{a(DMSO)} < 20$. Amb nucleòfils menys àcids s'han aconseguit addicions conjugades fins a $pK_{a(DMSO)} \approx 25$, però amb rendiments moderats i amb la obtenció de quantitats comparables de productes de monoaddició.

La reacció de dimerització de l'acceptor de Michael competeix amb l'addició conjugada, sobretot en les reaccions on el nucleòfil és poc reactiu. Aquesta és una reacció que també és catalitzada per fosfines i es pot evitar emprant acceptors amb el carboni α bloquejat com per exemple el metacrilat d'etil. El vinilfosfonat de dietil també és un electròfil amb poca tendència a dimeritzar tot i que en condicions d'elevada temperatura s'ha arribat a observar.

A la Taula 18 es presenten els compostos donadors amb el seu $pK_a^{78(p\grave{a}g.38)}$ que han resultat actius en aquest estudi, així com els diferents acceptors. Com es pot observar, l'abast del mètode és molt ampli i per tant, és una alternativa a la catàlisi bàsica o per metalls que cal tenir en compte a l'hora de realitzar una addició conjugada.

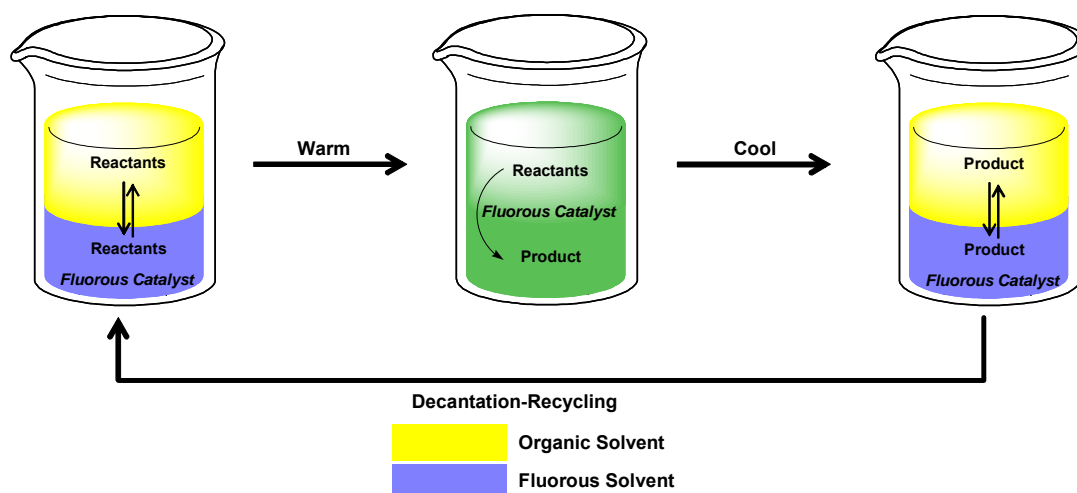
Donadors			Acceptors	

Taula 18: Donadors i acceptors de Michael reactius en addicions conjugades catalitzades per fosfines.

3·2- Michael addition reactions catalyzed by polyfluorinated phosphines. Recycling processes.

3·2·1- Introduction to organic-fluorous biphasic catalysis and polyfluorinated phosphines.

Organic-fluorous biphasic catalysis⁸¹ consists in performing a reaction in a two-phase media, usually a mixture of two liquids, which have temperature-dependent miscibility. One example is shown in Scheme 38, where the reaction takes place under homogeneous conditions in the high temperature monophasic state and the catalyst can be separated and recovered easily in the low temperature biphasic state. This strategy combines the best features of homogeneous and heterogeneous catalysis. Two requirements are essential to perform such a process successfully. First of all, it's necessary to find the suitable solvents which fulfill the required properties. It's known that many organic-fluorous solvents combinations afford bilayers at low temperature, but one phase at higher temperature.⁸² Finally, it's also very important to have a catalyst with enough affinity to the fluorous phase and therefore with a suitable partition coefficient in order to achieve an optimal separation and reuse after the reaction.



Scheme 38: Liquid-liquid organic-fluorous catalysis.

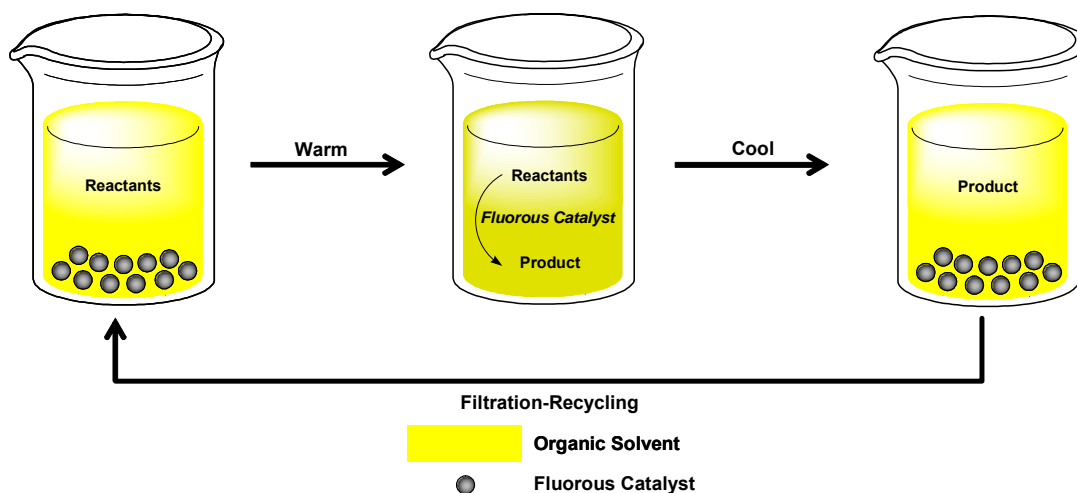
Another related process is the liquid-solid organic-fluorous catalysis. This method exploits the thermomorphic properties of some polyfluorinated compounds, which are insoluble in a solvent at low temperature, but soluble when the mixture is heated at a specific temperature. This strategy has the same advantages of liquid-liquid organic-fluorous catalysis and moreover doesn't require the use of a fluorous solvent (Scheme 39).

Both methods mentioned above require a catalyst with high fluorous affinity. That's why since the first report about organic-fluorous biphasic catalysis, many fluorous containing compounds

⁸¹ Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, 266, 72.

⁸² Barthel-Rosa, L. P.; Gladysz, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190-192, 587-605.

have been synthesized. Among them, highly fluorinated phosphines have received much attention,⁸³ since they could play a valuable role as ligands of metal complexes, which could be used as recoverable catalysts. However, these phosphines have been seldom used as organocatalysts for phosphine-catalyzed reactions such as the ones mentioned in section 1.1. The following chapter deals with the attempt to find a suitable method in order to recycle and reuse fluorinated phosphines in Michael addition reactions. There is already a close precedent to this work, where two different fluorinated phosphines could be recycled in conjugate additions of different kinds of alcohols to propiolates.^{54(pàg.14)}



Scheme 39: Liquid-solid organic-fluorous catalysis.

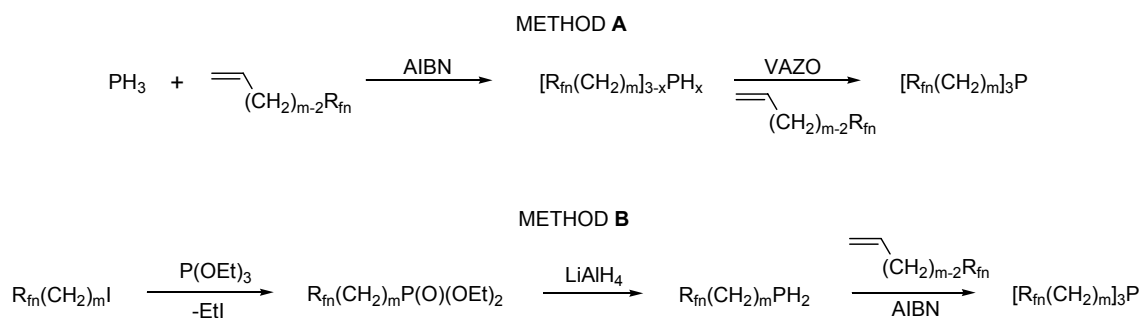
Although there are some commercially available fluorinated phosphines, they are usually very expensive and are limited to a small variety of substituents, most of them aromatic.⁸⁴ That's why we decided to initiate a cooperation with J. A. Gladysz and collaborators, who have a large experience in the synthesis of many kinds of polyfluorinated phosphines.^{83a-b,f-h,j-k} For instance, they have developed two main methods to obtain phosphines with the structure $[R_f(CH_2)_m]_3P$ (Scheme 40), where "n" is the number of carbons of the perfluoroalkyl chain (R_f) and "m" the number of methylene groups which isolate the electron-withdrawing chain from the reactive

⁸³ (a) Tuba, R.; Tesevic, V.; Dinh, L. V.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Dalton Trans.* **2005**, 2275-2283; (b) Emnet, C.; Tuba, R.; Gladysz, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1819-1826; (c) Adams, D. J.; Bennett, J. A.; Cole-Hamilton, D. J.; Hope, E. G.; Hopewell, J.; Kight, J.; Pogorzelec, P.; Stuart, A. M. *Dalton Trans.* **2005**, 3862-3867; (d) Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T. *Handbook of Fluorous Chemistry*, 1st edition: Wiley/VCH Weinheim Ed., **2004**, chapter 10, pp 247-256; (e) Vlád, G.; Richter, F.; Horváth, I. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4559-4561; (f) Wende, M.; Seidel, F.; Gladysz, J. A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 45-54; (g) Soós, T.; Bennett, B. L.; Rutherford, D.; Barthel-Rosa, L. P.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2001**, *20*, 3079-3086; (h) Alvey, L. J.; Meier, R.; Soós, T.; Bernatis, P.; Gladysz, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1975-1983; (i) Richter, B.; de Wolf, E.; van Koten, G.; Deelman, B.-J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3885-3893; (j) Klose, A.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2665-2674; (k) Alvey, L. J.; Rutherford, D.; Juliette, J. J. J.; Gladysz, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6302-6308; (l) Battacharyya, P.; Gudmunsen, D.; Hope, E. G.; Kemmitt, R. D. W.; Paige, D. R.; Stuart, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3609-3612; (m) Langer, F.; Püntener, K.; Stürmer, R.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 715-738.

⁸⁴ (a) Fluorous Technologies Inc.; (b) Fluorochem Ltd.

phosphorous atom. This methylene moiety is usually called “spacer”. This structure is very interesting because it provides a compound which can feature modulated electronic properties (shortening or lengthening the spacer) and fluorine affinities (shortening or lengthening the perfluorinated chain).

The first method involves the free-radical addition of PH_3 gas to alkenes (Method A, Scheme 40). This process is straightforward, gives high yields and is very valuable from the standpoint of atom economy. However, it has several limitations such as selectivity when primary or secondary phosphines are required. Moreover, PH_3 is a toxic, hazardous and expensive gas and requires a specific set-up in order to be handled, which is not always available. That’s why another safer and more practical method was developed in the same research group (Method B, Scheme 40). This alternative uses an Arbuzov reaction as the key step followed by a reduction to give the primary phosphine, which adds to alkenes through a free-radical addition in analogous manner as in method A. This process is much safer and allows the chemist to perform selective reactions to obtain primary and secondary phosphines. On the other hand it’s quite longer and doesn’t fulfill the atom economy advantage.



Scheme 40: Synthesis of polyfluorinated phosphines.

Because of practical and safety reasons, we decided to use Method B to synthesize our selected phosphines **95** and **96** (Figure 16). These phosphines have both a “three methylene spacer”, which resulted to be enough to effectively isolate the electronic effect of the highly electron-withdrawing ponytail in our reactions.⁸⁵ Compounds **95** and **96** have different kinds of perfluorinated chains so that the effect in the solubility and recyclability could be compared.

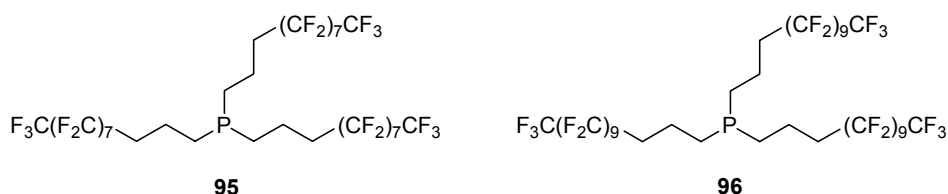


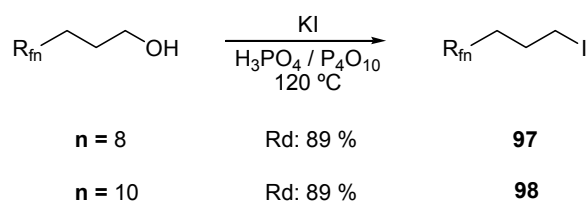
Figure 16

⁸⁵ For an exhaustive study about how to isolate a reactive center from a perfluoroalkyl group: Jiao, H.; Le Stang, S.; Soós, T.; Meier, R.; Kowski, K.; Rademacher, P.; Jafarpour, L.; Hamard, J.-B.; Nolan, S. P.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1516-1523.

The following results were obtained in the Prof. J. A. Gladysz research group's laboratories in Erlangen (Germany) during a 4 months stage.

3.2.2- Synthesis of polyfluorinated phosphines.

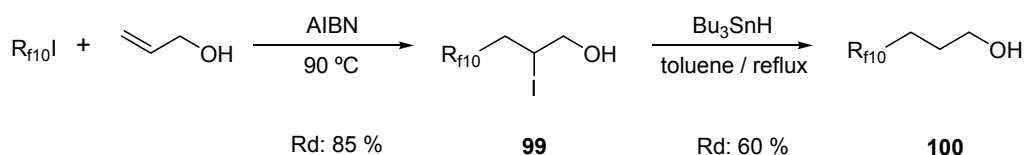
The required starting iodides to synthesize the phosphines according to Method B in Scheme 40 are not commercially available but can be easily prepared from the corresponding alcohols by reacting with KI in a mixture of H_3PO_4 / P_4O_{10} . These reactions had already been optimized in the Prof. J. A. Gladysz research group and were reproduced successfully as depicted in Scheme 41.



Scheme 41: Synthesis of polyfluorinated iodides **97** and **98**.

Compounds **97** and **98** are white solids with relative low boiling points and can be purified by a simple distillation.

The alcohol with the $\text{R}_{\text{f}10}$ chain is also prepared through known routes from perfluorodecyl iodide and allylic alcohol. This synthetic sequence starts with the radical addition of the iodide to the alcohol and follows with the reduction of the resulting secondary iodide using Bu_3SnH .

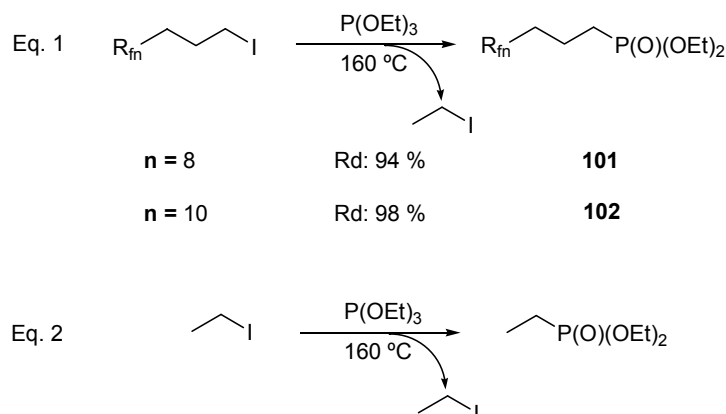


Scheme 42: Synthesis of alcohol **100**.

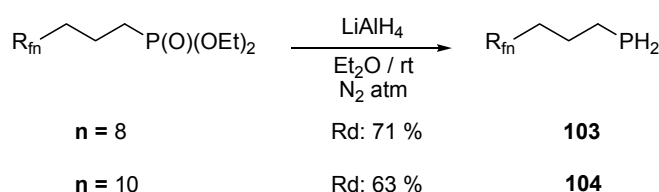
After synthesizing the iodides, it was already possible to perform the key Arbuzov step using excess of triethylphosphite (Eq. 1, Scheme 43). This reaction proceeds at 160 °C and it is important to extract the formed ethyl iodide by coupling a distillation system in the reaction flask. At the end of the reaction the phosphonate is purified by distilling the rest of ethyl iodide and the phosphonate resulting from the secondary Arbuzov reaction between ethyl iodide and triethylphosphite (Eq. 2, Scheme 43). The remaining residue after the distillation is the desired phosphonate and it's used in the following step without further purification.

The former phosphonates are reduced using LiAlH_4 in diethyl ether (Scheme 44). This reaction requires total inert atmosphere and degassed solvents during the reaction as well as during the work up. Both primary phosphines have a strong smell. That's why is also important to keep all the system tightly closed. Moreover, a trap containing a sodium hypochlorite solution is usually connected to the reaction system in order to oxidize the volatile phosphine and avoid its

unpleasant smell to be spread. Compound **103** is a colorless liquid whereas compound **104** is a white solid with a low melting and boiling point.

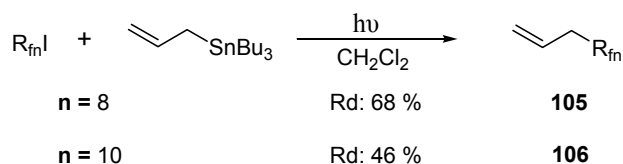


Scheme 43: Synthesis of phosphonates **101** and **102**.



Scheme 44: Synthesis of primary phosphines **103** and **104**.

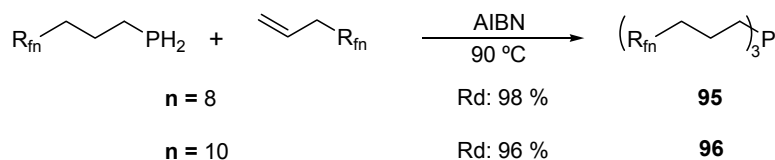
The last step is the radical addition of the primary phosphine to a polyfluorinated alkene. The alkenes which will give the “three methylene spacer” phosphines are not commercially available and have to be prepared previously through a photochemical reaction between the corresponding perfluoroalkyl iodide and allyltributylstannane (Scheme 45).



Scheme 45: Synthesis of alkenes **105** and **106**.

The lower yield of reaction using $\text{R}_{\text{f}10}\text{I}$ is believed to be due to the lower solubility of the starting material in dichloromethane, rather than to the lower reactivity of the iodide $\text{R}_{\text{f}10}\text{I}$.

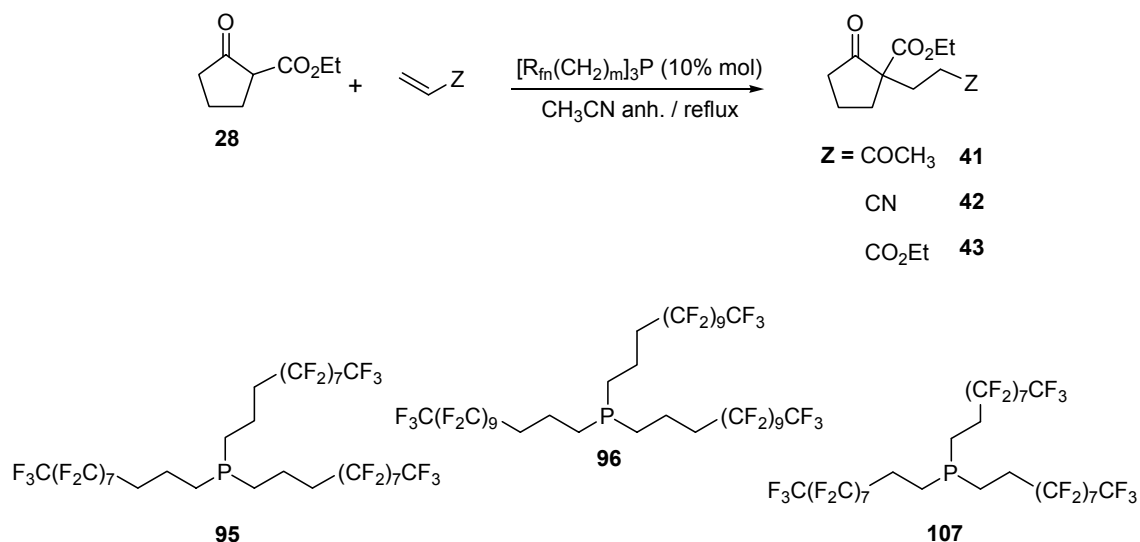
Finally, the radical additions of the phosphines **103** and **104** to the alkenes **105** and **106** respectively were triggered by AIBN (Scheme 46). These reactions were performed in a glove box in order to ensure that the starting phosphine is not oxidized. When reactions have finished the tertiary phosphines are isolated by extracting the crude mixture with fluorinated solvents. No further purification was carried out, although in some cases the protocol requires a fast column chromatography to obtain the phosphine analytically pure.

Scheme 46: Synthesis of tertiary phosphines **95** and **96**.

Compound **95**, a snowy white solid, and compound **96**, a waxy white solid, were both kept in a Schlenk flask under nitrogen to avoid their oxidation. These phosphines are much less oxidizable than their analogous aliphatic compounds, since their heavily fluorinated chains give them stability in the solid state. However, they are much more readily oxidizable in solution and have to be handled under inert atmosphere.

3·2·3- Activity of fluorous phosphines in Michael addition reactions.

As illustrated in Scheme 47, ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate **28** was the nucleophile of choice for the tested Michael additions. As electrophiles, methyl vinyl ketone, acrylonitrile and ethyl acrylate were selected. All these reactions were already discussed in section 3·1·1 under catalysis with triphenylphosphine. Finally, three different fluorous phosphines were chosen as catalysts for this study (Scheme 47). The first one, compound **95**, has a “three methylene spacer” between the perfluorinated chain and the phosphorous atom in order to isolate the electronic effect of the highly electron-withdrawing ponytail. Then, compound **96** and **107**⁸⁶ were chosen in order to see the effect of lengthening the chain or shorting the spacer. All reactions were performed in anhydrous acetonitrile under reflux since the phosphines are not soluble at lower temperature. The election of such solvent will be discussed later when dealing with recycling.



Scheme 47: Michael addition reactions catalyzed by fluorous phosphines.

⁸⁶ Compound **107** can be prepared in analogous way as phosphines **95** and **96**. For this study it was supplied by Markus Jurisch from J. A. Gladysz research group.

All reactions in Scheme 47 were monitored by GC and the results are summarized in Table 19. The data for the same reactions catalyzed by triphenylphosphine are also included in order to compare their activity. No details about concentration of the limiting reagent or molar ratio are given in Table 19 in order to facilitate the understanding. The experimental conditions were the same used in reactions that involved triphenylphosphine in section 3·1·1·2.

Entry	Z	R ₃ P	t (h)	Conversion* (%)
1**	COCH ₃	Ph ₃ P	5.5	100
2	COCH ₃	95	25 min (10 min)	100 (99.9)
3	COCH ₃	96	25 min (10 min)	100 (99.9)
4	COCH ₃	107	1.5 (25 min)	99.9 (99.5)
5	CN	Ph ₃ P	5.5	100
6	CN	95	1.5	99.6
7	CN	96	6 (1.5)	99.6 (97.0)
8	CN	107	27.5	68
9	CO ₂ Et	Ph ₃ P	21	100
10	CO ₂ Et	95	1.5	99.9
11	CO ₂ Et	96	3 (1.5)	100 (99.7)
12	CO ₂ Et	107	27 (17)	96 (92.0)

* Conversion is given as: Area (41, 42 or 43) / [Area (41, 42 or 43) + Area (28)].

** This reaction was performed at room temperature.

Table 19: Michael additions catalyzed by fluororous phosphines.

Table 19 clearly demonstrates that fluororous phosphines are excellent catalysts for the selected Michael additions. The length of the perfluorinated ponytail doesn't change substantially the activity of the phosphine as evidenced in Entries 2-3, 6-7 or 10-11, but the length of the "methylene spacer" seems to be crucial to obtain reasonable reaction time. Only reaction with the most active electrophile, methyl vinyl ketone (Entry 4), gives comparable reaction time using **107**. These results prompted to select only phosphines **95** and **96** to perform the recycling process. That's why only these phosphines were synthesized as described in section 3·2·2.

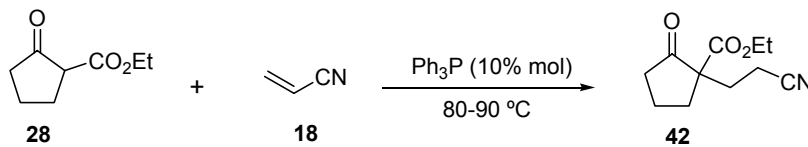
Finally, it's important to notice that phosphines **95** and **96** are better catalyst than triphenylphosphine. It means that the "three methylene spacer" can efficiently isolate the electron-withdrawing effect of the perfluorinated chain.

3·2·4- Michael addition reactions with fluororous phosphines as recoverable catalysts.

3·2·4·1- Election of a suitable solvent.

The rate of phosphine-catalyzed Michael additions is quite influenced by the polarity of the solvent used. Table 20 summarizes the results obtained using the commercially available

triphenylphosphine as catalyst in the reaction of **28** and **18** in several solvents (Scheme 48). A general trend is observed in these results: the reaction becomes faster by increasing the polarity of the solvent with the only exception of 1,2-dichloroethane (Entry 4). It is reasonable, since the mechanism (*vide infra*) involves ionic species which would be more stable in polar media.



Scheme 48

Entry	Solvent	Dielectric constant (ϵ) ⁸⁷	Normalized solvatochromicity parameter (E_T^N) ⁸⁷	t (h)	Conversion* (%)
1	CH ₃ CN	35.94	0.460	5.5	100
2	CHCl ₃	4.81	0.259	20	100
3	THF	7.58	0.207	27	100
4	CICH ₂ CH ₂ Cl	10.37	0.327	45.5	100
5	CH ₃ C ₆ H ₅	2.38	0.099	95	74

* Conversion is given as: Area **42** / [Area **42** + Area **28**]

Table 20: Influence of solvent polarity in phosphine-catalyzed Michael additions.

For this reason it was not trivial to choose a media for the recycling processes and some miscibility tests, shown in Table 21, were carried out in order to find a suitable one based on the organic-fluorous liquid-liquid biphasic systems. Notice that although toluene is known to give good biphasic systems with some fluorous solvents such as perfluorooctyl iodide,^{82(pàg.49)} the initial use of this solvent (Table 20) led to poor results and was not investigated further.

Entry	Solvent system	- 30 °C	rt	60-70 °C	80-90 °C
1	CHCl ₃ / CF ₃ C ₆ F ₁₁ ^{82(pàg.49)}	-	two phase	partially soluble	-
2	CHCl ₃ / perfluorohexane	-	two phase	two phase	-
3	THF / perfluorohexane	-	two phase	two phase	-
4	CH ₂ Cl ₂ / trifluorotoluene	one phase	one phase	-	-
5	CH ₂ Cl ₂ / octafluorotoluene	one phase	one phase	-	-
6	CICH ₂ CH ₂ Cl / octafluorotoluene	one phase	one phase	-	-
7	chlorobenzene / CF ₃ C ₆ F ₁₁	-	two phase	two phase	two phase
8	Bu ₂ O / CF ₃ C ₆ F ₁₁	-	two phase	one phase	-
9	CH ₃ CN / trifluorotoluene	one phase	one phase	-	-
10	CH ₃ CN / octafluorotoluene	one phase	one phase	-	-
11	CH ₃ CN / CF ₃ C ₆ F ₁₁	-	two phase	two phase	-

Table 21: Liquid-liquid organic-fluorous biphasic systems.

⁸⁷ Reichardt, C. *Solvent and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd Edition; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2003. Appendix, page 472-474.

Only two different combinations (Entries 1 and 8, Table 21) were suitable for a liquid-liquid organic-fluorous catalysis process since most of the solvent combinations didn't change their solubility with temperature.

Before making a decision about which system would be used, efforts were focused on a possible solid-liquid biphasic system, since phosphines **95**, **96** and **107** are known to have thermomorphic properties.^{54(pàg.14)}

First *n*-octane was chosen as a candidate, since it had been used before in similar reactions in recycling processes.^{54(pàg.14)} Soon this solvent was discarded because the Michael addition substrates were not very soluble. Moreover, it was not very promising because of its low polarity.

Finally it was discovered that acetonitrile, the best solvent for the goal reactions as shown in Table 20, was able to dissolve the phosphines at 70-80 °C. When the mixture was cooled, the phosphines precipitated and no detectable signal was observed in ³¹P-NMR. Thus, it was decided to use acetonitrile as solvent for the following recycling processes.

3.2.4.2- Recycling processes.

The same substrates in Scheme 47 were used for this study. Only phosphines with “three methylene spacer” **95** and **96** were tested, since they had shown much more efficiency than **107**, with “two methylene spacer”, as demonstrated in Table 19.

All reactions were carried out in a closed Schlenk tube, in anhydrous acetonitrile, using three equivalents of electrophile. GC yields were measured against an internal standard.

To recycle the catalyst, the reaction mixture was cooled to -30 °C, filtered with a canula and the residue washed with more anhydrous acetonitrile. The reaction times for each process as well as the yield for each cycle are summarized in Table 22.

Entry	R ₃ P	Z	t (h)	Yield (%)				
				cycle 1	cycle 2	cycle 3	cycle 4	cycle 5
1	[R ₁₈ (CH ₂) ₃] ₃ P 95	COCH ₃	10 min	90	98	>99	69	37
2		CN	1.5	78	72	68	61	31
3		COOEt	1.5	>99	99	96	80	6
4	[R ₁₀ (CH ₂) ₃] ₃ P 96	COCH ₃	10 min	98	>99	>99	44	50
5		CN	6	69	72	68	74	60
6		COOEt	1.5	97	80	96	76	58

Table 22: Recycling of fluorous phosphines in Michael addition of Scheme 47.

These results show that fluororous phosphines **95** and **96** can be recycled successfully up to 3 cycles. After the third cycle, the yield drops indicating that some amount of phosphine was lost in the previous cycles.

In general phosphine **96** seems to be the best in terms of recyclability, since the yields for the 4th and 5th cycle are higher than the ones obtained using phosphine **95**. It may be possible thanks to the fact that phosphine **96** precipitates easier than **95** after the reaction.

In order to understand what was exactly happening during the recycling some investigations were carried out. Any further information could allow us to improve the actual results.

All the experiments above were designed on the basis that the phosphine is the rest state of the catalyst after the reaction. If this is true and phosphines **95** and **96** have real thermomorphic properties, the recycling should be optimal. However the experimental results demonstrate that it is not. That's why the suspicion that another species was the real rest state became more likely. Scheme 49 describes the postulated mechanism for conjugate addition reactions catalyzed by phosphines, discussed in detail in section 3.3.

Three different stages can be identified which can be designated as initiation, propagation and termination of the catalytic cycle. The initiation stage consists of the addition of the phosphine to the electron-poor olefin (Step 1). Then, the resulting zwitterionic species **I** deprotonates the nucleophile and releases a phosphonium salt **II** (Step 2). The propagation stage begins with the addition of the deprotonated nucleophile to a new molecule of olefin, generating a carbanion intermediate. The cycle completes when a new molecule of nucleophile is deprotonated and the product released.

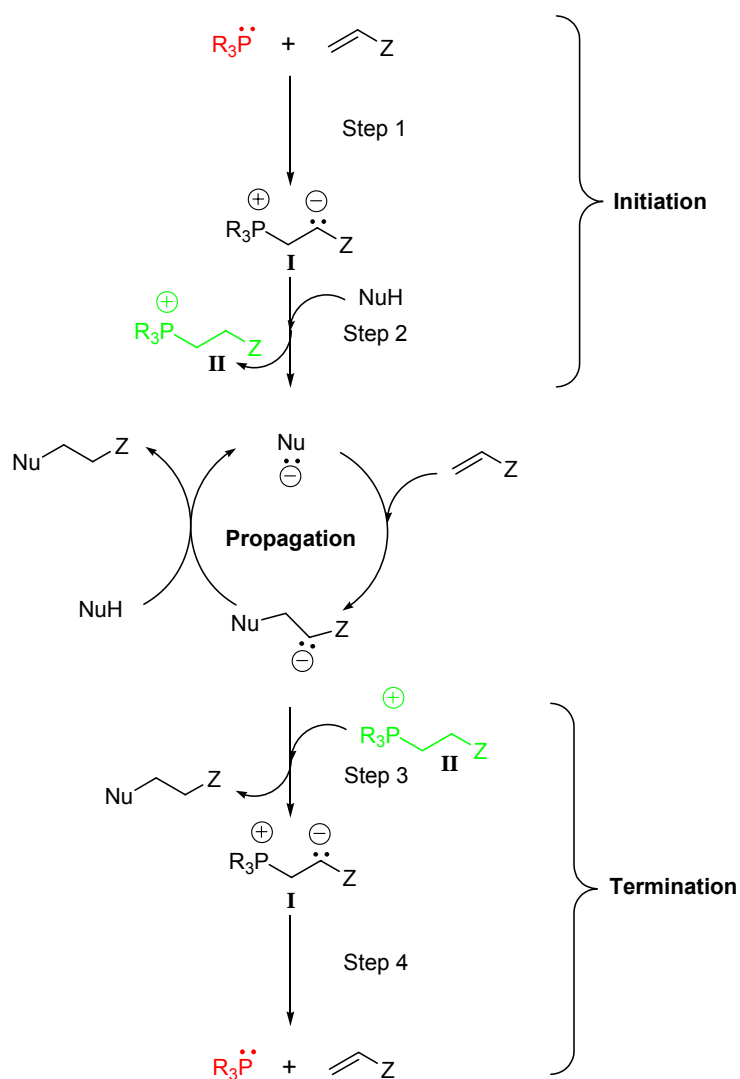
Finally, the termination stage can be considered when no more nucleophile is present in the media, so another protic source has to give the proton to the carbanion. This proton can come from the phosphonium species **II**, thus regenerating the zwitterion **I**, which in a reverse form of Step 1 can give the olefin and the catalytic phosphine. If this termination does not occur, the rest state of the catalyst would be the phosphonium salt **II** derived from the initial conjugate addition of the phosphine to the electron-poor olefin. Thus, the first task was to determine which species were present in the crude reaction mixture after the reaction.

The crude mixtures in Scheme 47 were all analyzed by ³¹P-NMR spectroscopy. In all cases, no phosphine was detected in solution, which was not surprising because **95** and **96** are not soluble at room temperature (conditions used for the NMR measurement). What was interesting was that a unique and intense signal around 37 ppm always appeared in reactions with acrylonitril and ethyl acrylate. In reactions involving methyl vinyl ketone more than one signal in the same zone (34-37 ppm) was observed. These chemical shifts are typical for fluororous phosphonium salts but also for fluororous phosphine oxides. Thus, three different compounds, illustrated in Figure 17, were possible candidates to be the species soluble in acetonitrile, all of them much polar than the starting phosphine.

According to the previous hypothesis, species of type **109** were the most likely ones. To corroborate this, the phosphine oxide **108a** ($[\text{R}_{18}(\text{CH}_2)_3]_3\text{P}=\text{O}$) was synthesized in order to discard the possibility of having oxidized phosphine. Thus, **95** reacted with an excess of

aqueous H_2O_2 in trifluorotoluene, and after work up, oxide **108a** was isolated. This compound had a chemical shift of 45.3 ppm, which didn't match the signal obtained after the Michael addition of any of the reactions performed under catalysis with **95**.

Finally, an attempt to obtain compound **110a** ($[\text{R}_{18}(\text{CH}_2)_3]_3\text{PH}^+\text{BF}_4^-$) was made by reacting **95** with two equivalents of HBF_4 in trifluorotoluene. Although any pure compound could be isolated, ^{31}P -NMR showed a major signal at 40.4 ppm which didn't match any of the unknown species.



Scheme 49: Postulated mechanism of phosphine-catalyzed conjugate additions. In red and green, possible rest states of the catalyst.

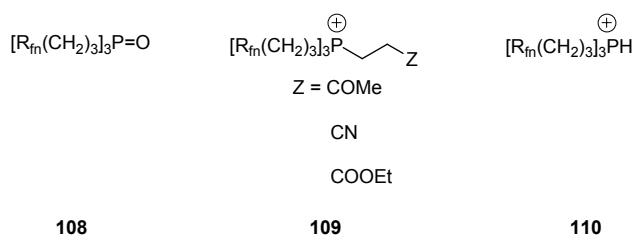
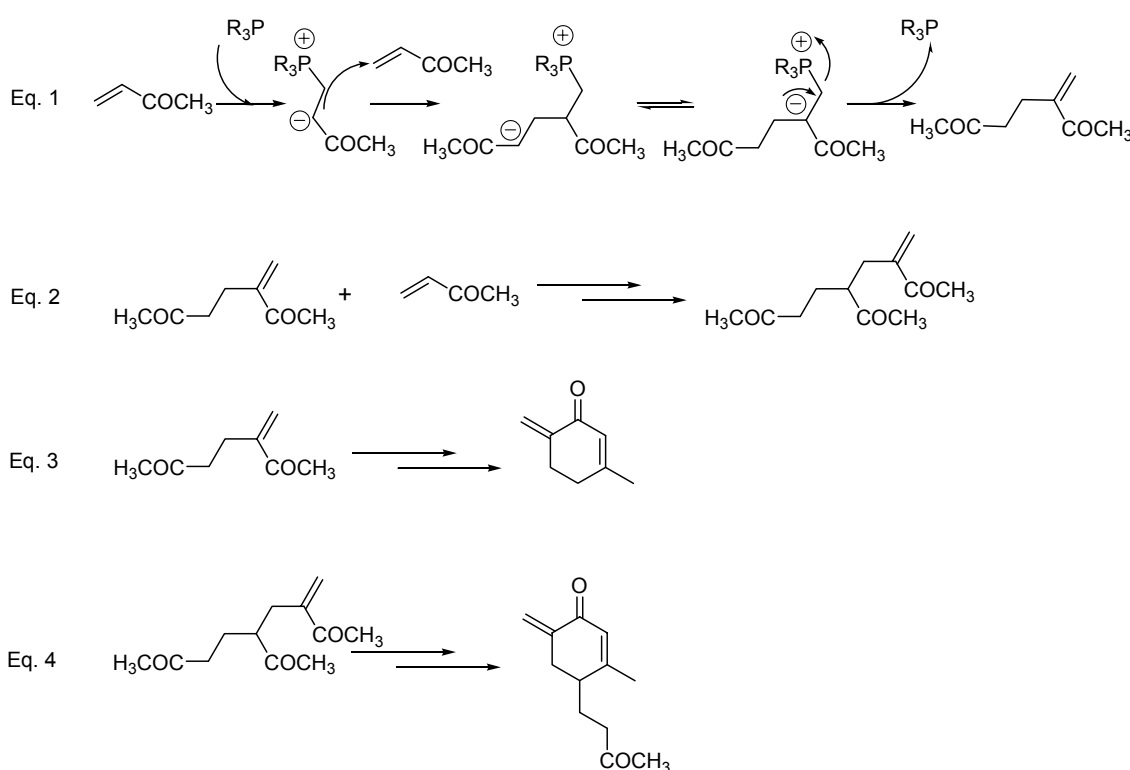


Figure 17

So, the only possible species left was the phosphonium salt of type **109** in Figure 17. This hypothesis was later confirmed by MS-FAB⁺ of different reaction crudes. In reactions involving methyl vinyl ketone more than one phosphonium salt was detected, which matched the results obtained using ³¹P-NMR.

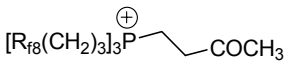
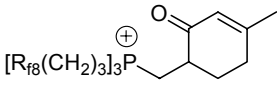
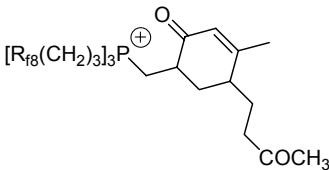
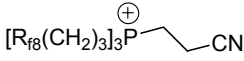
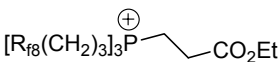
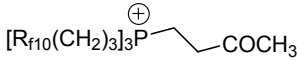
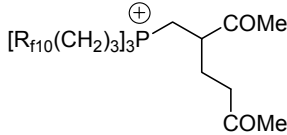
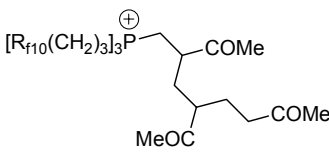
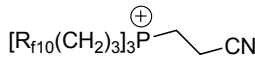
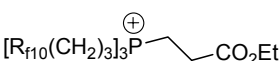
Table 23 summarizes the chemical shifts observed in ³¹P-NMR spectra of each reaction as well as the molecular peaks observed in MS-FAB⁺. The extra species generated in the case of methyl vinyl ketone reactions are derived from the reaction between the phosphine and byproducts generated during the reaction. This byproducts are dimers or trimers of methyl vinyl ketone generated through Rauhut-Currier reaction. Some are derivative products from aldol condensations of the former compounds. All these side reactions occur only with methyl vinyl ketone because of its higher reactivity and because it's the only compound able to give aldol condensations. Scheme 50 illustrates some of these reactions.



Scheme 50: Eq. 1 and Eq. 2 Rauhut-Currier reactions; Eq. 3 and Eq. 4 aldol condensations.

All these results clearly demonstrate that phosphine is not the real rest state of the catalyst or at least it's not the only one. Since this phosphonium salt is soluble in acetonitrile even at - 30 °C, the lost of catalyst is unavoidable and the lost of activity in the 4th and 5th cycle can be explained.

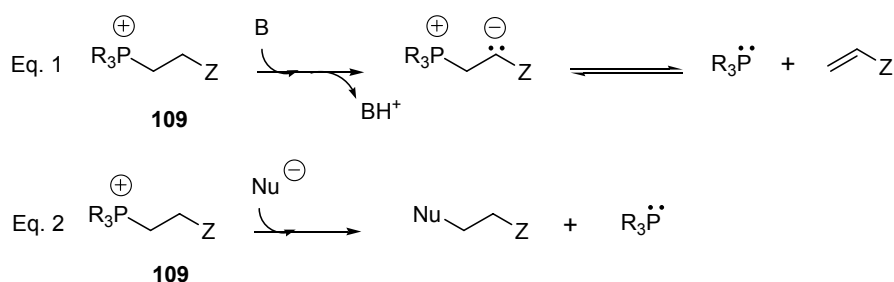
Step 1 and Step 4 in Scheme 49 are the two directions of an equilibrium reaction. The fact that phosphine **96** gives better results in terms of recycling means that probably this equilibrium is more favored to the formation of the phosphine. Its greater facility to precipitate after reaction might explain this tendency.

Entry	R ₃ P	Z	³¹ P-NMR δ (ppm)	MS-FAB ⁺ [M ⁺]	Ion (MW)
1	[R _{f8} (CH ₂) ₃] ₃ P 95	COCH ₃	34.57; 35.55; 36.98	1485 1537 1607 (major)	
					1485.08
					
					1537.11
					
					1607.16
2		CN	37.05	1468	
					1468.46
3		CO ₂ Et	36.58	1514	
					1515.51
4	[R _{f10} (CH ₂) ₃] ₃ P 96	COCH ₃	(a)	1784 (major) 1853 1924	
					1785.53
					
					1855.62
					
					1925.71
5		CN	37.15	1767	
					1768.50
6		CO ₂ Et	36.63	1815	
					1815.56

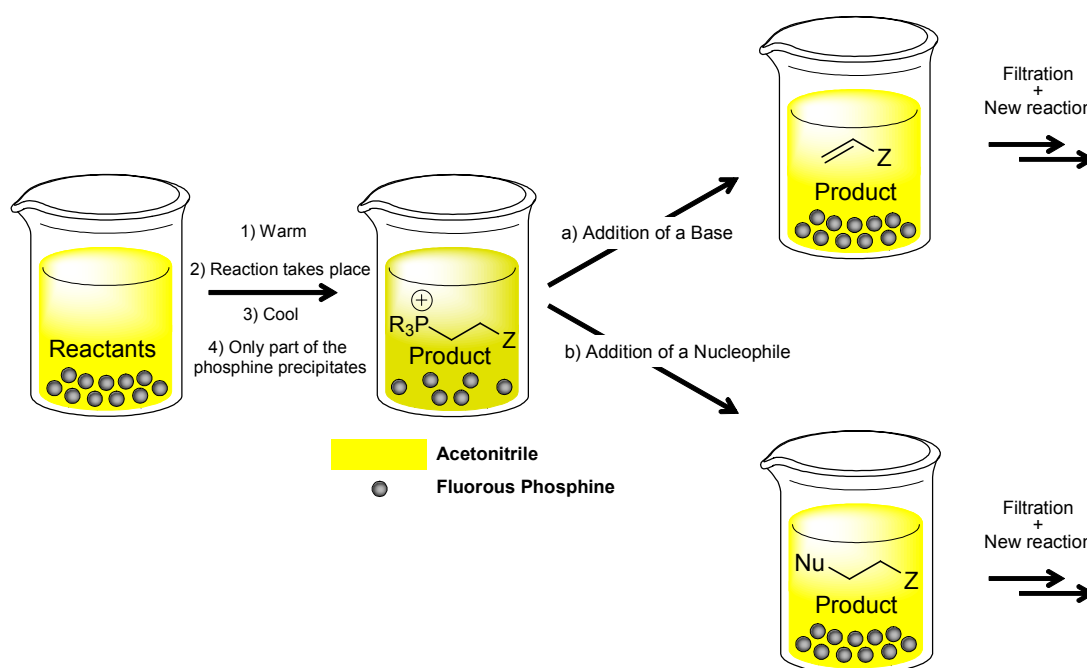
(a) No signal was observed using the same conditions used for the other experiments.

Table 23

After identifying the problem of recycling phosphines in Michael additions, some attempts were carried out in order to improve the first results. If the major rest state of the catalyst was the phosphonium salt of type **109** in Figure 17, a way to revert this phosphonium salt to the starting phosphine had to be found. Some bases and nucleophiles were selected and tested as additives to recover the phosphine according to reactions in Scheme 51. Eq. 1 shows how a base could recover the phosphine by triggering the formation of a zwitterionic species which would evolve to the phosphine and the Michael acceptor. The other alternative, depicted in Eq. 2, was to use a nucleophile able to displace the phosphine attached to the electrophile recovering the starting phosphine and generating a new species which should be separated from the product. The design for the new recycling processes is shown in Scheme 52.



Scheme 51: Design to recover the phosphine.

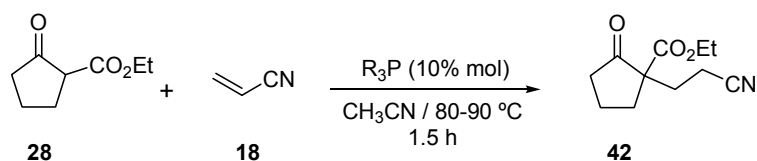


Scheme 52: Design to recover the whole amount of phosphine after reaction.

First, a weak base such as triethylamine was tested but no change was observed when it was added to the reaction crude. On the other hand, when a stronger base such as LDA was used, a visible precipitate was formed and the ^{31}P -NMR spectrum of this same mixture didn't show the

typical signal at ca. 37 ppm corresponding to the phosphonium salt, indicating that something had happened.

Without further investigations, it was decided to assay this methodology for the reaction in Scheme 53. Thus, five cycles were carried out in order to see if any improvement was achieved. After each cycle, 2 equivalents of base in respect to the phosphine were added. As shown in Entry 2 of Table 24, the use of LDA as additive didn't give better results but even worse than the previous ones. Probably the presence of a strong base generated more side products and could somehow degrade the catalyst. In fact, it is known that fluoros phosphines can decompose according to reaction in Scheme 54.

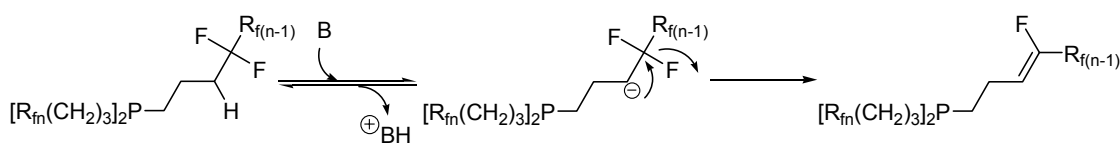


Entry	R ₃ P	Additive	Yield (%)				
			cycle 1	cycle 2	cycle 3	cycle 4	cycle 5
1		-	78	72	68	61	31
2	[R _f (CH ₂) ₃] ₂ P, 95	LDA ^(a)	94	88	57	6	4
3		Bu ₄ Ni ^(a)	80	83	76	41	1
4		Bu ₄ Ni ^(b)	81	80	51	6	1

(a) 2 equivalents of additive added after each cycle.

(b) 2 equivalent of additive added only after the first cycle.

Table 24



Scheme 54: Possible degradation of fluoros phosphines in the presence of a base.

The next step involved testing non-basic nucleophilic species such as halides. Their tetrabutylammonium salts (Bu₄NF, Bu₄NCl, Bu₄NBr and Bu₄Ni) were the compounds of choice as soluble, cheap and easily available source of halides. In all the cases, a precipitate was formed after the addition and no phosphonium salt was detected in solution. After some analysis with ³¹P-NMR and MS-FAB⁺, the precipitate was identified as a mixture of the desired phosphine and the phosphonium salt type **109** in Figure 17. The precipitation of the phosphonium salt might be due to the interchange of anions. Although the objective was not completely achieved, it was an advantage to have all the phosphorous species precipitated

because they remained in the reaction flask after the filtration. That's why recycling processes for the same reaction in Scheme 53 were also carried out. Only iodide was tested since it had given the best results (better precipitation). Again, as shown in Entry 3 and Entry 4 of Table 24 no improvement was observed.

Finally, another nucleophile such as sodium thiophenolate was tested but no reaction took place, probably because of its low solubility in acetonitrile. Taking into account such unpromising results, it was considered worthless to continue with this study and no other nucleophiles were searched.

3·2·5- Summary and conclusions.

Two different fluorinated phosphines with “three methylene spacer” and eight and ten perfluorinated carbons have been synthesized successfully through known routes. It's worth to say that the employed synthetic sequence is a convenient method to synthesize these phosphines; most compounds are air-stable and the yields are good. Only reduction of the phosphonate requires precaution, since the resulting primary phosphine is easily oxidizable and has a strong smell.

These phosphines have thermomorphic properties in acetonitrile, the optimal solvent for Michael additions catalyzed by phosphines. They are also active catalysts for such reactions, with better activity than triphenylphosphine.

Some recycling processes have been carried out. Although 5 cycles are possible, after the 3rd one the yield drops.

The rest state of the catalyst has been explored and it has been determined that it's not a phosphine but a phosphonium salt resulting from the addition of the phosphine to the electron-poor olefin.

These phosphines are definitely excellent catalysts for reactions catalyzed by “Nucleophilic Phosphine Catalysis”. Although these phosphines are already very active, it is likely that even higher activity could be achieved introducing more methylene groups between the phosphorous and the carbon.

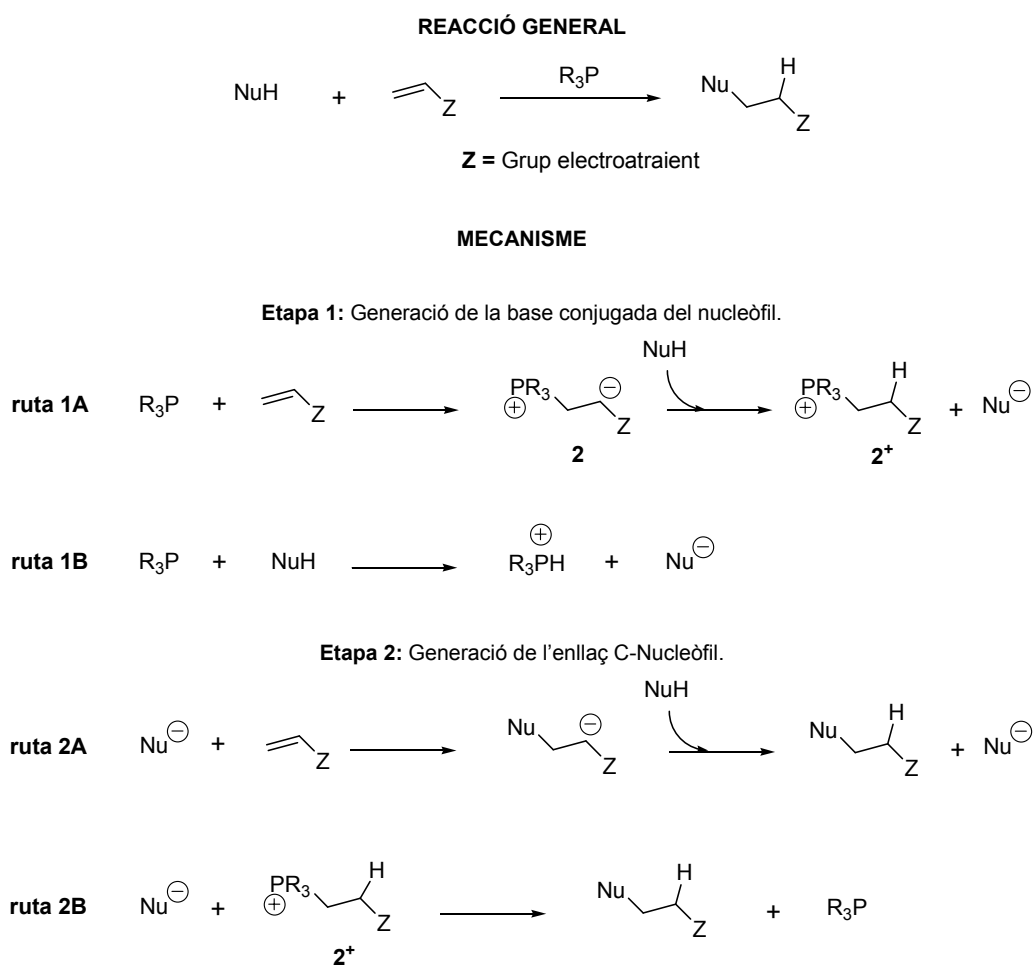
They are also very promising catalysts for the recycling processes of reactions in which the real rest state of the catalyst is the phosphine. Some candidates for such purpose are Morita-Bayllis-Hillman reactions, Rauhut-Currier reactions, (3 + 2) cycloadditions, isomerizations of alkynes to diens or α - and γ – additions to alkynes and allenes.

3·3- Mecanisme de l'addició conjugada catalitzada per fosfines.

A la literatura, diversos autors proposen un mecanisme per les addicions conjugades catalitzades per fosfines.^{56b(pàg.14),58(pàg.16),66-67(pàg.18),88} A l'Esquema 49 de l'apartat 3·2 també s'ha presentat el mecanisme més probable per aquest tipus de reaccions, però s'han obviat alguns aspectes que es comentaran en detall a continuació.

El mecanisme de la reacció general presentada a l'Esquema 55 es pot dividir en dues etapes.⁸⁸ La primera correspon a l'activació del nucleòfil, és a dir, la formació de la seva base conjugada (Etapa 1). Per fer-ho, es poden considerar dues maneres d'actuar de la fosfina: la que es presenta a la ruta 1A, que consisteix en l'addició conjugada de la fosfina al doble enllaç seguida de la desprotonació del nucleòfil per part del zwitterió **2**, o bé mitjançant la ruta 1B, que es tracta de la desprotonació directa del nucleòfil per part de la fosfina.

La segona etapa es tracta de la formació de l'enllaç C-Nucleòfil (Etapa 2) que pot donar-se per l'addició de la base conjugada del nucleòfil (Nu⁻) a una nova molècula d'olefina (ruta 2A) o bé mitjançant la ruta 2B, una reacció de S_N2 del Nu⁻ a la sal de fosfoni **2⁺** generada a l'Etapa 1.



Esquema 55

⁸⁸ Wang, X.; Li, Sh.; Jiang, Y. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10770-10775.

3·3·1- Consideracions respecte l'Etapa 1 de l'Esquema 55.

Com s'ha comentat a la introducció, les fosfines són bases molt febles i per això es pot pensar que la ruta 1B és poc probable. D'altra banda, també s'ha parlat de la gran nucleofília d'aquests compostos, que també coincideix en considerar la ruta 1A com a preferida.

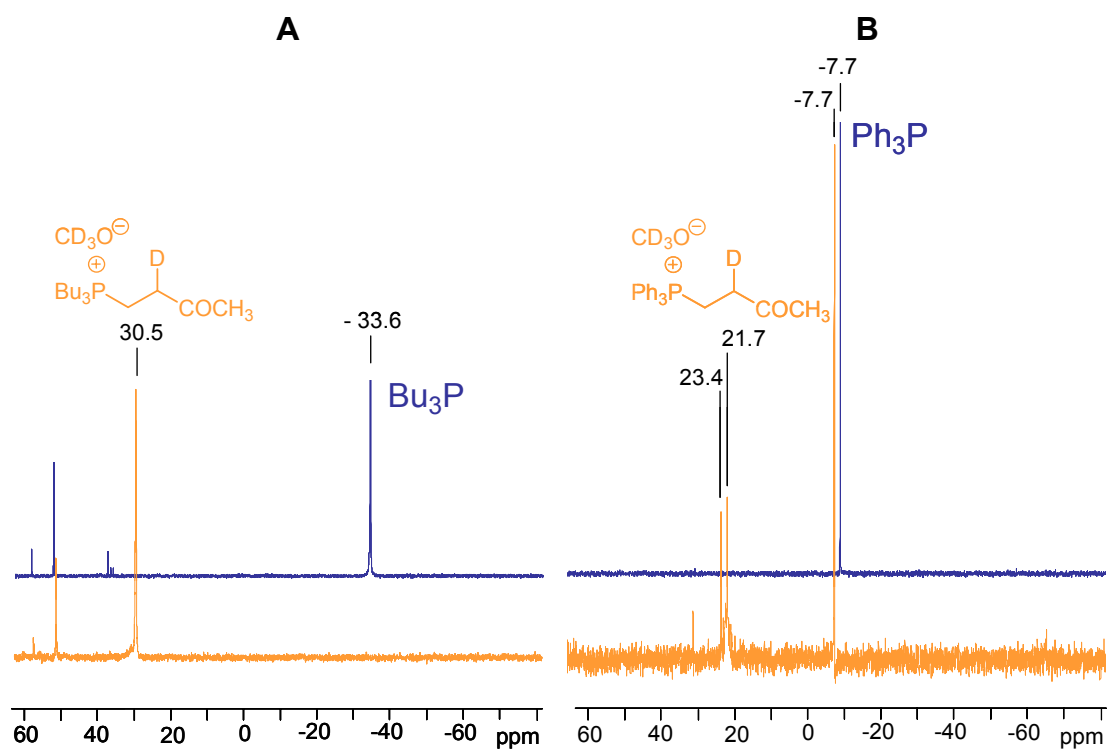
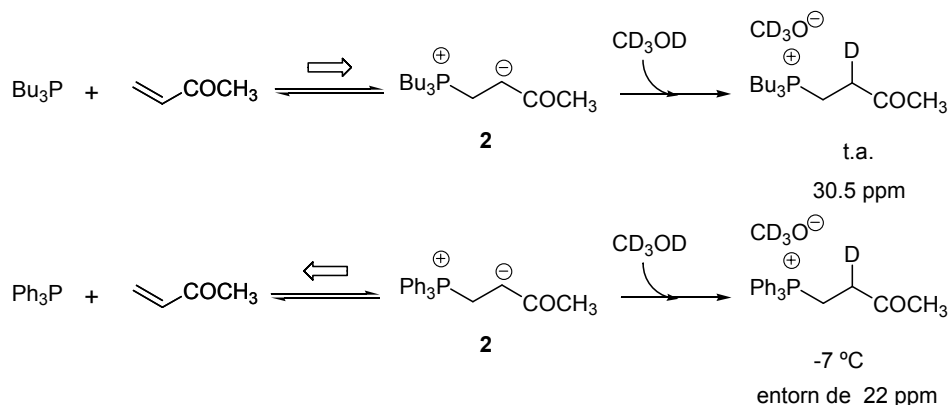
Un altra aspecte que reafirma aquesta hipòtesi és que si la primera etapa es donés a través de la reacció àcid-base directa entre la fosfina i el nucleòfil, les mateixes reaccions es podrien catalitzar amb bases febles com la trietilamina o la DABCO, que a la vegada són compostos més bàsics que les fosfines emprades. En canvi, s'ha comprovat que aquestes amines no catalitzen reaccions d'aquest tipus.^{56b(pàg.14)}

Per tal d'aportar noves proves per a confirmar que l'Etapa 1 es dona a través de la ruta 1A es va pensar en demostrar la presència de la sal de fosfoni **2**⁺ en una mescla de fosfina i un típic acceptor de Michael com la metil vinil cetona. Per fer-ho, es van enregistrar espectres de ³¹P-RMN {H} en CD₃OD de la mescla generada *in situ* en el tub de ressonància. En el cas de la tributilfosfina, després d'afegir la metil vinil cetona, es va obtenir una única senyal a 30.5 ppm en forma de multiplet (acoblament amb deuteri). Amb la trifenilfosfina, en canvi, es van obtenir diversos senyals al voltant de la zona de 22 ppm. Aquests desplaçaments químics són típics de sals de fosfoni i per tant poden correspondre a les espècies que es pretenia detectar. La reacció que té lloc en el tub de ressonància s'indica a l'Esquema 56 i a la Figura 18 es mostren els espectres enregistrats.

Cal destacar que s'ha emprat metanol deuterat com a dissolvent per tal de tenir una font de "protons" i permetre l'obtenció de la sal de fosfoni **2**⁺ a partir del zwitterió **2**. Val a dir que espectres realitzats de les mateixes mescles en cloroform deuterat van donar lloc a senyals amples gens definides i per això es considera imprescindible la presència d'una espècie pròtica.

Un altre factor important d'aquests experiments és la temperatura. Mentre que la sal de fosfoni de la tributilfosfina s'observa a temperatura ambient, en el cas de la trifenilfosfina cal enregistrar l'espectre a - 7 °C per tal de veure la seva sal equivalent. Tot i la baixa temperatura, s'observa encara la presència de trifenilfosfina majoritària en el medi indicant que les diferents espècies estan en equilibri i essent més estable la fosfina de partida. Pel mateix raonament, es pot dir que en el cas de la tributilfosfina, l'equilibri està desplaçat cap a la formació de la sal de fosfoni o el que és més probable, que la reacció d'addició inicial és irreversible. Així doncs, aquests experiments no només demostren la viabilitat de la ruta 1A, sinó que també indueixen a pensar que l'estat residual del catalitzador en el cas de la tributilfosfina és la sal de fosfoni (cas anàleg al de les fosfines polifluorades **95** i **96**, apartat 3·2), mentre que amb la trifenilfosfina ho és la mateixa fosfina de partida. Actualment s'estan realitzant estudis per obtenir més informació sobre els estats residuals del catalitzador i els intermedis d'aquestes reaccions mitjançant tècniques de difusió RMN/DOSY.

Les diverses senyals observades en el cas de la trifenilfosfina poden ser degudes a la presència de diferents sals de fosfoni presents en el medi, algunes de les quals podrien ser les que es presenten a la Figura 19. Cal tenir en compte també l'acoblament amb el deuteri.



A) ^{31}P -RMN {H} (CD_3OD , 101 MHz) T = 25 °C. Blau: Bu_3P ; Taronja: Bu_3P + metil vinil cetona.

B) ^{31}P -RMN {H} (CDCl_3 + CD_3OD (lock), 146 MHz) T = - 7 °C. Blau: Ph_3P ; Taronja: Ph_3P + metil vinil cetona.

Figura 18: Espectres de ^{31}P -RMN {H} (blau = R_3P , taronja = R_3P + metil vinil cetona).

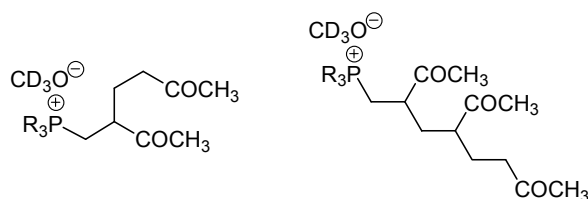
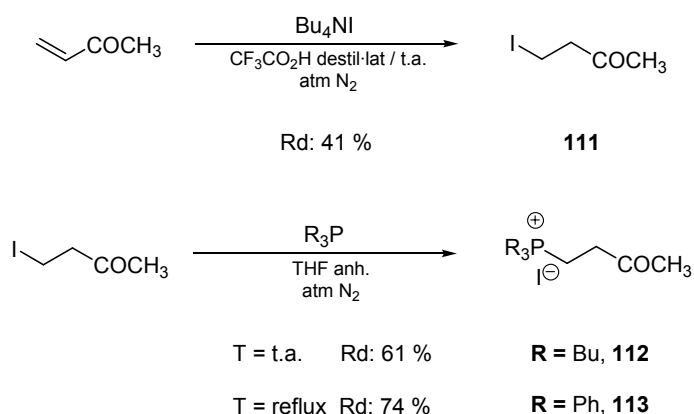


Figura 19: Altres sals de fosfoni que poden formar-se en el tub de ressonància.

Independentment, es van sintetitzar les sals de fosfoni **112** i **113** (Esquema 57), compostos equivalents a les espècies que es formaven *in situ* en el tub de ressonància dels experiments anteriors. El mètode de preparació es troba descrit a la literatura^{8g(pàg.5)} i es basa en l'obtenció de la 4-iodo-2-butanona **111** a partir de la metil vinil cetona i el iodur de tetrabutilamoni en el si d'àcid trifluoroacètic. Per aquest procés és molt important evitar la presència d'aigua en el medi de reacció i per això es treballa en atmosfera inert i amb àcid trifluoroacètic destil·lat. El següent pas és la reacció de substitució del iode per part de la fosfina, procés que es dona a temperatura ambient en el cas de la tributilfosfina però que requereix escalfar a reflux en el cas de la trifenilfosfina per la seva menor nucleofília.



Esquema 57: Síntesi de les sals de fosfoni **112** i **113**.

Els espectres de ^{31}P -RMN {H} en CD_3OD de les sals **112** i **113** presenten un singlet a 32.7 ppm i 22.7 ppm respectivament, desplaçaments químics que s'assemblen molt als observats en els experiments *in situ* en el tub de ressonància (Figura 18). Aquests resultats corroboren la hipòtesi inicial de que la primera etapa de la catàlisi per fosfines s'inicia per la formació d'una sal de fosfoni d'aquestes característiques.

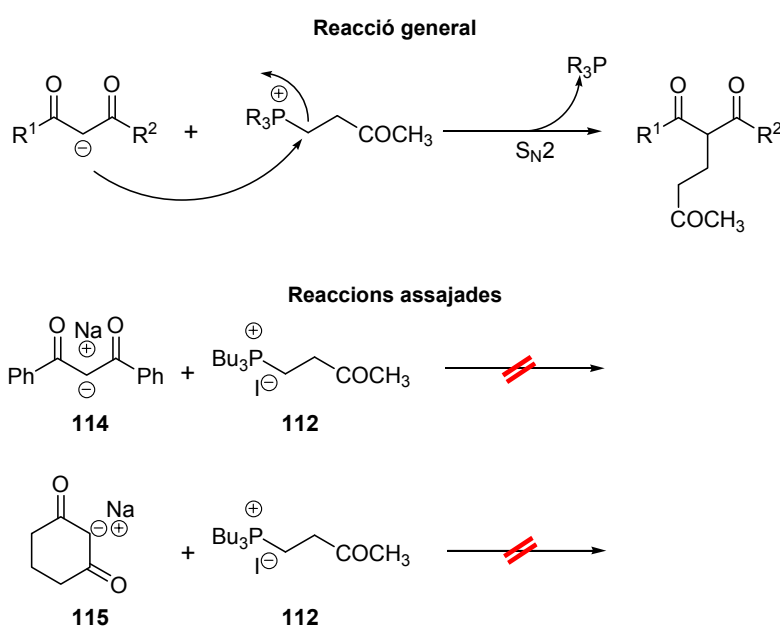
3-3-2- Consideracions respecte l'Etapa 2 de l'Esquema 55.

Per motius estèrics, és lògic pensar que l'Etapa 2 es duu a terme a través de la ruta 2A de l'Esquema 55. D'altra banda, la possibilitat que el nucleòfil activat (Nu^-) fos capaç de substituir directament la fosfina com es mostra a la ruta 2B, implicaria la possibilitat de dur a terme processos estereoselectius mitjançant l'ús de fosfines quirals ja que la fosfina estaria molt propera al centre on s'estaria generant el nou enllaç. És per això que es va pensar que valia la pena dedicar esforços en estudiar la viabilitat de la ruta 2B.

Per fer-ho, es va pensar en dur a terme la reacció de $\text{S}_{\text{N}}2$ que s'estava qüestionant a partir de compostos equivalents a les espècies Nu^- i 2^+ (Esquema 55). De fet, ja es disposava d'equivalents de 2^+ perquè en aquest moment ja s'havien sintetitzat les sals **112** i **113**, per tant només faltava obtenir els equivalents de Nu^- . Es van escollir les sals sòdiques de la 1,3-

propandiona **114** i la 1,3-ciclohexandiona **115** (Esquema 58), ambdós compostos sintetitzats per reacció amb hidrur de sodi en THF anhidre.

Tal i com es simbolitza a l'Esquema 58 no es va observar reacció entre les sals sòdiques **114** i **115** i la sal de fosfoni **112**. En un primer intent es van assajar les condicions de reacció que s'havien utilitzat per les addicions conjugades de l'apartat 3·1, és a dir, acetonitril anhidre com a dissolvent, però no es va observar la formació del producte de substitució. La baixa solubilitat de les sals sòdiques podia ser la causa de la manca de reactivitat d'aquests compostos i per això es van fer nous assajos emprant catalitzadors de transferència de fase com el Bu_4NI o canviant el dissolvent per THF anhidre. Finalment, també es va fer una prova afegint un èter corona (*18-crown-6*) amb la intenció de deixar l'enolat nu i per tant augmentar la seva reactivitat, però tampoc es va observar cap reacció.



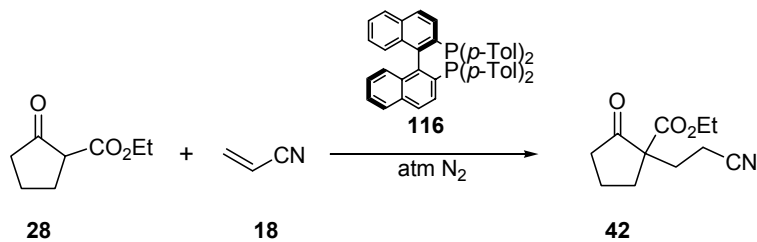
Condicions:

- CH_3CN anh.
- CH_3CN anh. + Bu_4NI
- THF anh.
- THF anh. + *18-crown-6*

Esquema 58: Reacció de substitució $\text{S}_{\text{N}}2$.

Una altra estratègia per determinar si es donava aquesta reacció era intentar induir asimetria mitjançant l'ús d'una fosfina quiral. Així doncs, es va procedir a assajar la reacció entre la 2-etoxicarbonilciclopentanona i la metil vinil cetona sota catàlisi per (*R*)-Tol-BINAP **116** (Esquema 59). Aquesta fosfina és comercialment assequible i estava disponible ja als nostres laboratoris. L'assaig que s'anava a dur a terme posava a prova aquesta fosfina des del punt de vista de reactivitat, ja que no estàvem segurs de que l'activitat com a catalitzador pogués ser prou satisfactòria, així com la seva capacitat inductora de quiralitat. La falta de solubilitat de la

fosfina **116** en les condicions de reacció que s'havien assajat a l'apartat 3·1 va obligar a provar nous dissolvents per aquesta reacció. Els resultats d'aquestes proves es recullen a la Taula 25.



Esquem 59

Entrada	Dissolvent	[28] (M)	mols 18/mols 28	% mol de cat.	T ^a (°C)	t (h)	Conversió* (%)	Producte (Rd (%))
1	CH ₃ CN	3.8	3.0	10	t.a.	163	<100 ^(a)	42 (33)
2	Toluè	0.9	3.0	10	t.a.	29	<100 ^(a)	42 (52)
3	CH ₂ Cl ₂	0.9	3.0	10	t.a.	25	<100 ^(a)	42 (68)

* Conversió respecte la 2-etoxicarbonilciclopentanona, **28**.

(a) Conversió pròxima al 100 %.

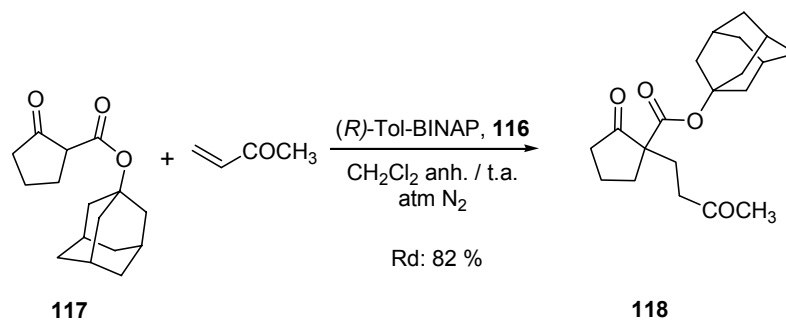
Taula 25

El diclorometà va resultar ser el dissolvent més eficaç per dur a terme la reacció amb (*R*)-Tol-BINAP (Entrada 3, Taula 25). Malauradament els excessos enantiomèrics no van poder ser determinats mitjançant la tècnica de HPLC quiral ja que no es van trobar condicions que permetessin separar els dos enantiòmers. És per això que abans de recórrer a tècniques alternatives per a la determinació d'excessos enantiomèrics, es va provar una reacció els productes enantiomèrics de la qual es poguessin separar mitjançant la columna d'HPLC quiral disponible al laboratori. Es va escollir com a nucleòfil la 2-adamantoxicarbonilciclopentanona **117** i com a electròfil la metil vinil cetona (Esquema 60). Aquesta reacció ja s'havia assajat al nostre grup d'investigació sota catàlisi per metalls i s'havien obtingut excessos enantiomèrics excel·lents.

Desafortunadament, tot i que la (*R*)-Tol-BINAP va mostrar-se activa com a catalitzador tal i com es mostra a l'Esquema 60, l'excés enantiomèric obtingut va ser pràcticament nul.

Aquest resultat, juntament amb els obtinguts anteriorment, no són definitius però tots apunten a que la substitució directa de la fosfina per part del nucleòfil Nu⁻ (ruta 2B, Esquema 55) no és possible. Aquest fet anul·la una línia d'investigació tan interessant com el desenvolupament d'un mètode per dur a terme addicions conjugades enantioselectives mitjançant l'ús de fosfines quirals.

D'altra banda sí que és possible dur a terme processos diastereoselectius mitjançant auxiliars quirals. Aquesta àrea d'investigació ja s'havia iniciat en el nostre grup de recerca abans de començar els estudis de la present Tesi Doctoral i actualment es continua estudiant per part d'Elisabet Pérez.



Esquema 60

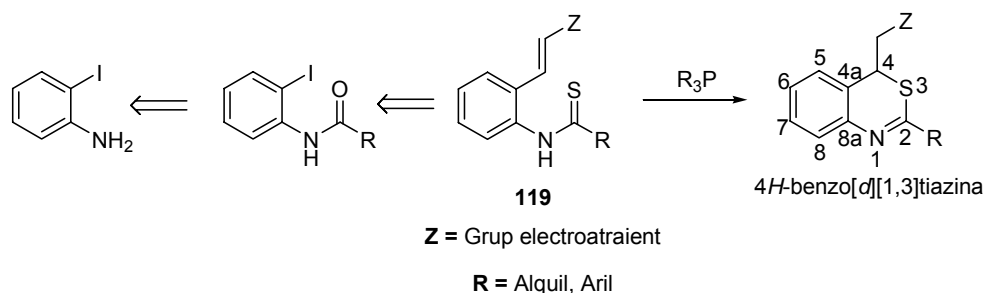
3·3·3- Resum i conclusions.

Els resultats obtinguts en aquesta part donen informació mecanística de les addicions conjugades catalitzades per fosfines. S'han aportat noves proves per justificar que el mecanisme es dona a través del procés indicat a l'Esquema 49 i s'ha vist que l'estat residual del catalitzador depèn de la naturalesa de la fosfina. En el cas de la trifenilfosfina, aquest és la fosfina de partida, tal i com s'esperava *a priori*. D'altra banda, en el cas de fosfines més nucleòfiles com la tributilfosfina o les fosfines polifluorades **95** i **96**, l'estat residual del catalitzador ha resultat ser la sal de fosfoni derivada de l'addició de la fosfina a l'acceptor de Michael. Com ja s'ha comentat, s'estan realitzant nous experiments que aportin més informació sobre els intermedis de reacció que contenen la fosfina en la seva estructura així com sobre l'estat residual del catalitzador.

3-4- Síntesi de benzotiazines mitjançant una S-addició conjugada intramolecular.

3-4-1- Introducció a les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines i el reactiu de Lawesson (RL).

Després de l'estudi de les addicions conjugades presentades als apartats anteriors, i tenint en compte els bons resultats obtinguts, es va pensar en la possibilitat d'aplicar un mètode similar a la preparació de compostos cíclics mitjançant una reacció intramolecular. Val a dir que els resultats obtinguts en les addicions conjugades de la tioacetamida a l'acrilat d'etil o l'acrilonitril (apartat 3-1-2-4, pàg. 41) també van inspirar les reaccions que es tracten en el següent apartat, ja que es va creure prou interessant la capacitat de les tioamides per fer l'addició conjugada a través de l'àtom de sofre. Així doncs, els substrats que es van escollir per assajar aquestes reaccions van ser les espècies **119** de l'Esquema 61. Aquests compostos, no són comercialment assequibles però es podrien preparar fàcilment a partir de la 2-iodoanilina, a través d'una condensació amb el corresponent clorur d'àcid seguida d'un acoblament de Mizoroki-Heck amb un acceptor de Michael. Finalment, la tionació de l'amida obtinguda amb el reactiu de Lawesson (RL, *vide infra*), donaria lloc al compost desitjat que ciclaria mitjançant una addició conjugada catalitzada per fosfines.



Esquema 61: Estratègia dissenyada per a la preparació de benzotiazines.

L'estratègia sintètica que es proposa a l'Esquema 61 permetria l'obtenció de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines substituïdes en les posicions 2 i 4 amb un gran ventall de possibilitats tenint en compte que Z podrien ser diferents grups electroatraits (cetona, ester, nitril,...) i R cadenes alifàtiques molt diverses o qualsevol grup aromàtic.

Un altre motiu que va encoratjar-nos a dur a terme el següent estudi va ser el fet que no hi ha un mètode amb abast prou ampli per a la síntesi de les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines i per tant, era interessant estudiar una nova alternativa.

Per tal de contextualitzar tots els resultats obtinguts d'aquesta part, és convenient fer una introducció de dos dels protagonistes d'aquest estudi. Primerament es comentaran els mètodes de síntesi de les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines que es troben descrits a la literatura en el moment que es realitza el treball de la present Tesi Doctoral. A continuació, s'introduirà el reactiu de

Lawesson, que és important per la comprensió de l'apartat 3-4-3. Es tractaran aspectes tan importants com la seva reactivitat, selectivitat o el mecanisme d'acció.

3-4-1-1- Les 4H-benzo[d][1,3]tiazines.

Tot i les seves aplicacions biològiques⁸⁹ i en el camp dels materials fotogràfics i de gravació,⁹⁰ les 4H-benzo[d][1,3]tiazines són sistemes que no s'han estudiat exhaustivament en comparació amb altres isòmers com els que es mostren a la Figura 20.

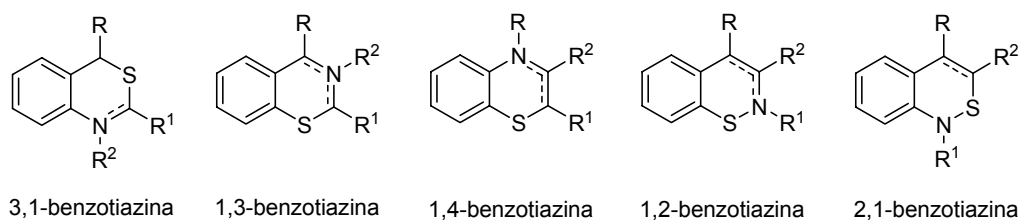


Figura 20: Isòmers de les 4H-benzo[d][1,3]tiazines.

No obstant, és notable la varietat de procediments que s'han ideat per tal d'obtenir aquests heterocicles amb el màxim rendiment i variabilitat possible. A l'Esquema 62 es recullen els mètodes que s'han trobat a la literatura. El primer que s'indica, i un dels més antics, es basa en la condensació del clorur 2-aminobenzílic amb tioamides, tiourees o benzopiran-2-tiones (Eq. 1).⁹¹ La cicloaddició a través de l'enllaç C=S de tiones i el sistema diènic (C=C-N=C) d'imines de cetena convenientment substituïdes ha estat àmpliament estudiada i s'han aconseguit bons resultats (Eq. 2).^{92a-c} També s'han aïllat benzotiazines com a subproductes de la reacció de Willgerodt-Kindler, en la qual cetones i aldehids reaccionen amb amines i excés de sofre elemental per donar les corresponents tioamides. La formació de la benzotiazina s'explica mitjançant una cicloaddició similar a la de l'Eq. 2.^{92d} Diversos alcohols 2-(N-acilamino)benzílics,

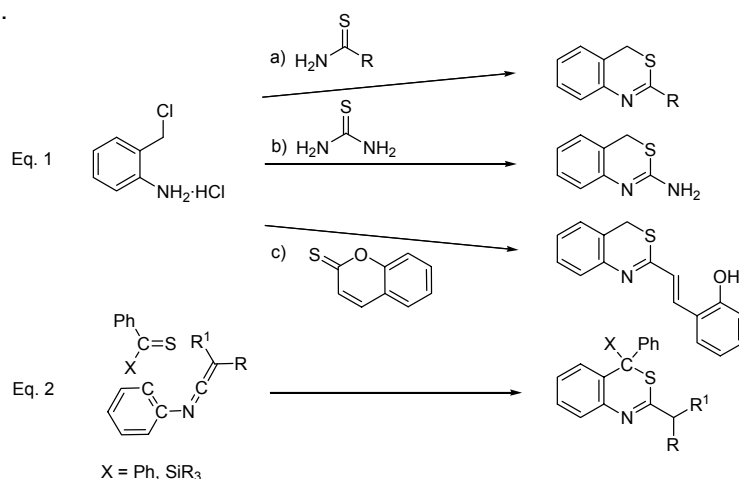
⁸⁹ (a) Matysiak, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2613-2619; (b) Su, Y.; Guo, Q.; Wang, G.; Guo, S. Jpn. Patent 1683349, 2005; (c) Gauthier, J. A.; Asselin, A. A. Can. Patent 1,212,396, 1986; *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 176409; (d) Kluge, S.; Leistner, S.; Wagner, G.; Schuster, G.; Lohmann, D.; Laban, G. Ger. Patent 293,713, 1983; (e) Morgenstern, O.; Richter, P.; Rouvinen, J.; Mätkönen, P. Ger. Patent 287,037, 1983; (f) Dreikorn, B.A. U.S. Patent 4,001,227, 1977; *Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 155674; (g) Fr. Patent 7,359, 1969; *Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 151817; (h) Umio S.; Kariyone, K.; Kishimoto, T. Jpn. Patent 45,037,020, 1970; *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 76433; (i) Umio S.; Kariyone, K.; Kishimoto, T. Jpn. Patent 44,027,032, 1969; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 79068.

⁹⁰ (a) Obayashi, T.; Okawa, A. Jpn. Patent 2,001,253,172, 2001; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 233952; (b) Jpn. Patent 59,197,051, 1984; *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 176471; (c) Ishige, S.; Usui, H.; Saeki, K. Ger. Patent 2,704,724, 1977; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 144134; (d) Usui, H.; Ishige, S.; Saeki, K. Ger. Patent 2,658,246, 1977; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 137318.

⁹¹ (a) Csomós, P.; Fodor, L.; Bernáth, G.; Sinkkonen, J.; Salminen, J.; Wiinamäki, K.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1002-1011; (b) El-Desoky, S. I.; Kandeel, E. M.; Abd-el-Rahman, A. H.; Schmidt, R. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 153-160; (c) Beilenson, B.; Hamer, F. M. *J. Chem. Soc.* **1942**, 98-102.

⁹² (a) Carisi, P.; Mazzanti, G.; Zani, P.; Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2647-2651; (b) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3766-3773; (c) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *2*, 43-44; (d) Nomura, Y.; Hayama, T.; Takeuchi, S.; Tomoda, S.; Kato, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1276-1278.

2-aminobenzílics i derivats han estat utilitzats també com a precursors de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines per diferents autors mitjançant estratègies molt similars.^{93,89a,89c,89g} En un primer cas, utilitzen el reactiu de Lawesson (RL) com a agent sulfurant per generar la tioamida que cicla a través d'una reacció intramolecular (Eq. 3).⁹³ En altres, utilitzen el reactiu STB que incorpora part de la seva estructura a la molècula final (Eq. 4 (a)),^{89a} l'isotiocianat d'etil (Eq. 4 (b))^{89g} o la tiourea (Eq. 4 (c)).^{89c} Alguns autors com Besson i col·laboradors utilitzen compostos més específics com el clorur de 4,5-dicloro-1,2,3-ditiazoli **120**, que juntament amb la trifenilfosfina converteixen àcids 2-aminocarboxílics a 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines substituïdes per un grup ciano a la posició 2 (Eq. 5).⁹⁴ Altres, parteixen del clorur de *N*-(2-cianofenil)-benzimidol **121**, i per reacció amb la tioacetamida obtenen la 2-fenil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-imina (Eq. 6).⁹⁵ Diferents tioformamides també han estat convertides a benzotiazines per acció de la base DBU (Eq. 7).⁹⁶ Altres camins interessants són els que parteixen de substrats que contenen grups isotiocianats com a font de sofre (Eq. 8⁹⁷, Eq. 9⁹⁸, Eq. 10⁹⁹ i Eq. 11¹⁰⁰) o els que es basen en la sulfuració directa d'heterocicles com benzoxazines¹⁰¹ o quinazolines¹⁰² (Eq. 12 i Eq.13 respectivament).



Esquema 62: Síntesis de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines.

⁹³ (a) Nishio, T.; Sekiguchi, H. *Heterocycles* **2002**, *58*, 203-212; (b) Nishio, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1106-1111.

⁹⁴ Besson, T.; Rees, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2343-2348.

⁹⁵ Fathalla, W. M.; Pazdera, P. *Molecules* **2002**, *7*, 96-103.

⁹⁶ Fernandes, M. A.; Reid, D. *Synlett* **2003**, 2231-2233.

⁹⁷ (a) Deck, L. M.; Turner, S. D.; Deck, J. A.; Papadopoulos, E. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 343-347; (b) Dean, V. L.; Lindamood, B. S.; Papadopoulos, E. P. *Synthesis* **1984**, 68-71; (c) Dean, W. D.; Papadopoulos, E. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1117-1124.

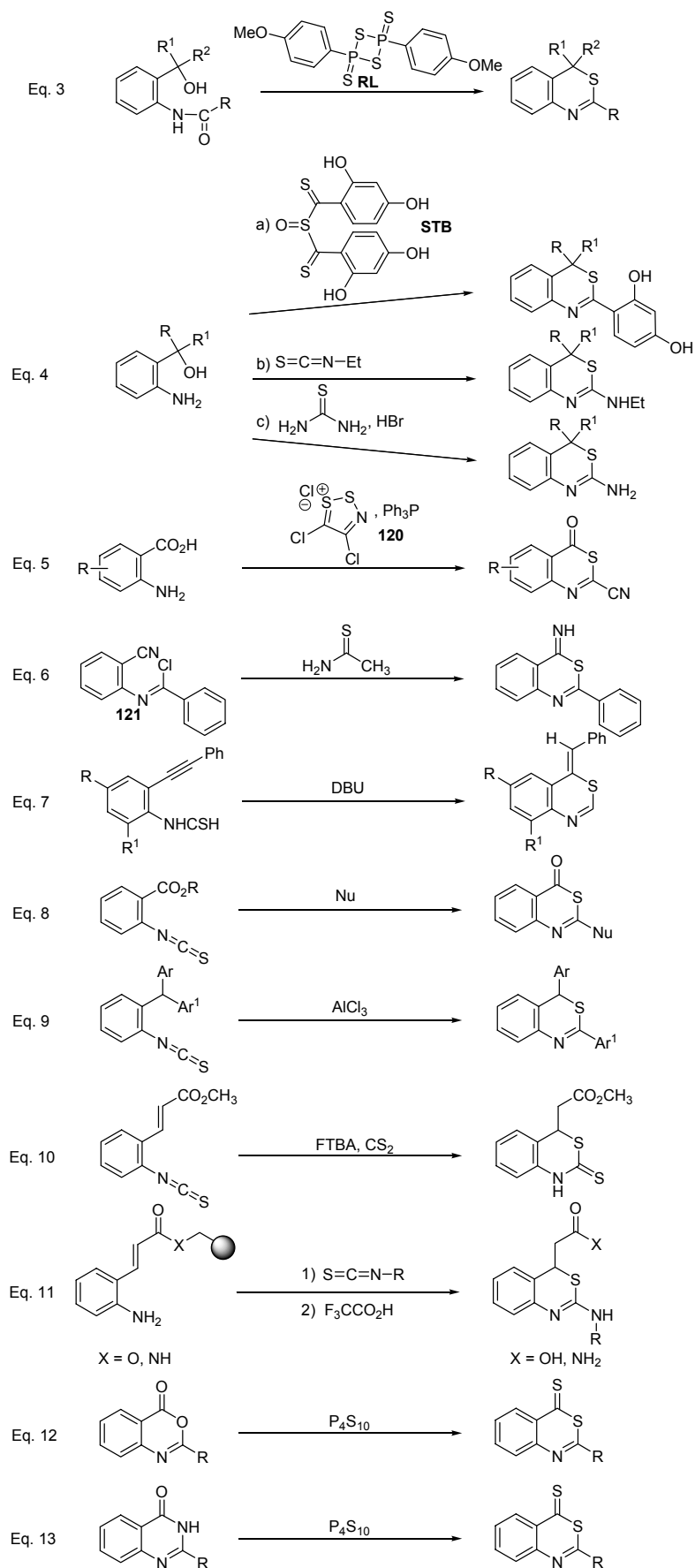
⁹⁸ (a) Abaev, V. T.; Tsiunchik, F. A.; Gutnov, A. V.; Butin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4029-4032; (b) Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Stroganova, T. A.; Gutnov, A. V. *Molecules* **1997**, *2*, 62-68.

⁹⁹ Tárraga, A.; Molina, P.; López, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4895-4899.

¹⁰⁰ Hari, A.; Millar, B. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3667-3670.

¹⁰¹ (a) Wasfy, A. A. F. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 1901-1910; (b) Essawy, A.; El-Hashash, M. A.; Mohamed, M. M. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry* **1980**, *19B*, 663-666.

¹⁰² Selim, M.; Sammour, A.; Abdalla, M.; Elkasaby, M. *Pakistan Journal of Scientific Research* **1975**, *27*, 67-72.



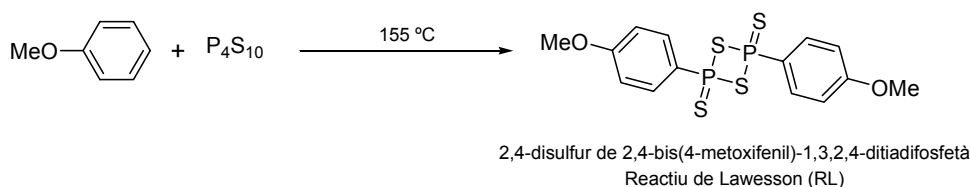
Esquema 62 (continuació): Síntesis de 4H-benzo[d][1,3]tiazines.

Molts processos indicats a l'Esquema 62 tenen aplicabilitat limitada com per exemple els indicats a les equacions Eq. 5 i Eq. 6. També els rendiments són baixos o moderats en molts casos i per això es va creure interessant treballar en una síntesi alternativa que pogués complementar aquest esquema.

Finalment, cal destacar els mètodes indicats a les equacions Eq. 10 i Eq. 11, que tenen com a pas clau la ciclació a través d'una addició conjugada intramolecular, procés similar al de la present Tesi Doctoral.

3.4.1.2- El reactiu de Lawesson (RL).

L'any 1956, Lecher et al. descriuen la síntesi del 2,4-disulfur de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetà, actualment conegut amb el nom de reactiu de Lawesson (RL), a partir del pentasulfur de fòsfor i excés d'anisole (Esquema 63).¹⁰³



Esquema 63: Síntesi del reactiu de Lawesson.

Una dècada després, aquest reactiu s'utilitza per primera vegada com a agent sulfurant en la conversió de la benzofenona a la tiobenzofenona,¹⁰⁴ però no és fins l'any 1978 quan Lawesson i col·laboradors en fan un estudi sistemàtic i es reconeix com a l'alternativa predilecta als altres agents sulfurants de l'època.¹⁰⁵ Des de llavors, el potencial d'aquest compost ha quedat demostrat per la seva àmplia aplicació en síntesi orgànica, no només en la conversió de grups carbonils als seus derivats amb sofre sinó també en la síntesi d'heterocicles de tota mena.¹⁰⁶ De les principals avantatges d'utilitzar el RL respecte altres agents sulfurants destaquen els temps de reacció curts, alts rendiments, tractament de la reacció relativament fàcil i que les reaccions es donen en condicions equimolars o amb baix excés de reactiu. D'altra banda, cal tenir en compte les seves limitacions com és per exemple la seva inestabilitat a l'aire, sobretot quan es troba en dissolució i a elevades temperatures.

A l'Esquema 64 es mostra el mecanisme d'acció del reactiu de Lawesson proposat a la literatura,¹⁰⁶ que s'inicia per la seva dissociació donant la veritable espècie reactiva **122**. A continuació, aquest monòmer reacciona amb el compost carbonílic, generant un anell de tiaoxafosfetà, reacció iniciada o bé per l'atac de l'oxigen del carbonil al fòsfor (A, Esquema 64) o bé per l'atac del sofre al carboni carbonílic (B, Esquema 64), o per ambdós efectes alhora.

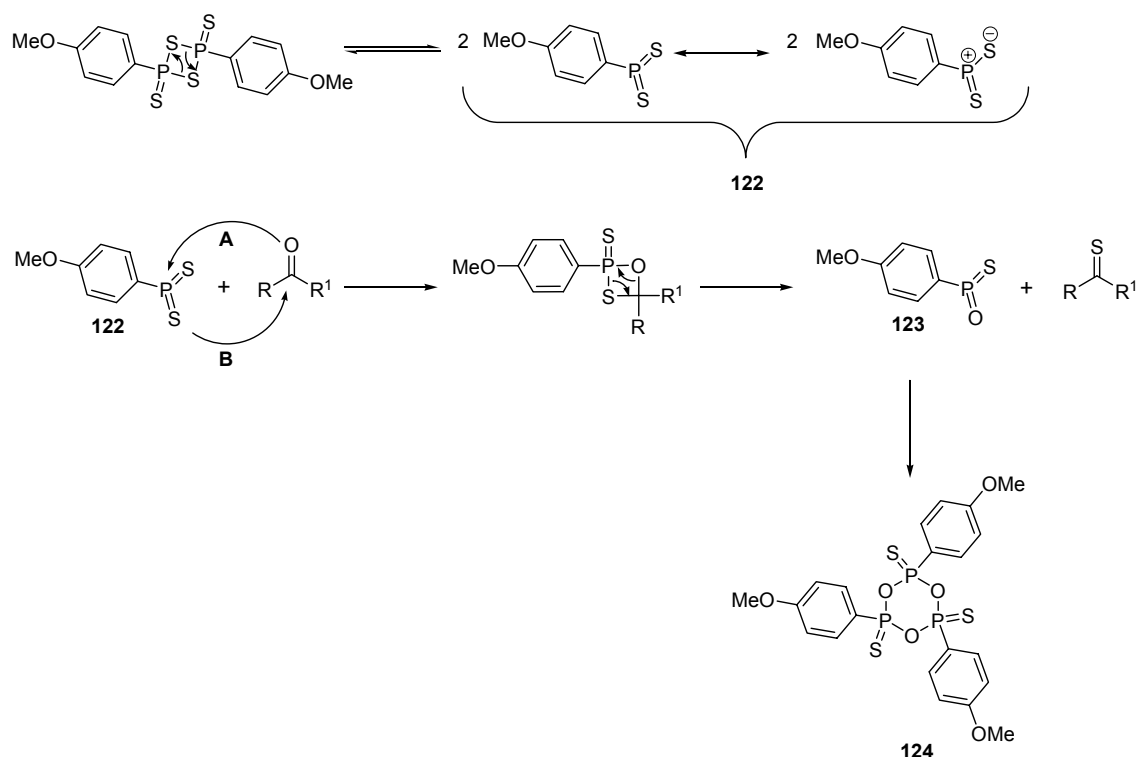
¹⁰³ Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018-5021.

¹⁰⁴ Hoffman, H.; Schumacher, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *31*, 2963-2966.

¹⁰⁵ Scheibe, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-238.

¹⁰⁶ (a) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210-5278; (b) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, *13*, 1929-1958; (c) Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061-5087.

Finalment, la reorganització d'aquest anell dona el derivat tiocarbonílic i l'espècie **123**. El compost trimètric **124** ha estat aïllat en cru de reacció corroborant la formació del subproducte **123**.¹⁰⁷

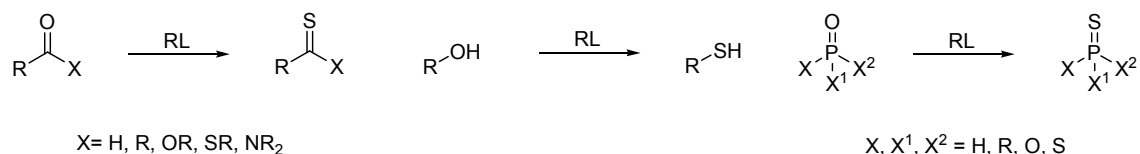


Esquema 64: Mecanisme proposat per la tionació de carbonils.

A continuació es comentaran les dues transformacions més importants que duu a terme el reactiu de Lawesson, és a dir, la substitució d'un àtom d'oxigen per un àtom de sofre i la formació d'heterocicles que contenen sofre i/o fòsfor.

Intercanvi O-S

El reactiu de Lawesson reacciona amb grups carbonil per donar lloc als corresponents tioderivats amb bons rendiments (Esquema 65). També és coneguda la seva capacitat per transformar alcohols a tiols i els grups oxo del fòsfor (P=O) a tio (P=S).¹⁰⁶



Esquema 65: Transformacions O-S per acció del reactiu de Lawesson.

El dissolvent més emprat per dur a terme aquestes reaccions és el toluè però també s'ha utilitzat benzè, xilè, piridina, disulfur de carboni i altres dissolvents més polars com THF, dioxà, dimetoxietà, diclorometà, acetonitril o HMPA. Moltes vegades es treballa en condicions

¹⁰⁷ Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2433-2436.

anhidres i atmosfera inert per tal d'evitar la descomposició del reactiu de Lawesson però si la reacció és prou ràpida aquesta no és una condició imprescindible.

Nishio et al. han fet un estudi molt interessant sobre la diferent reactivitat dels grups esmentats davant del reactiu de Lawesson i han establert una jerarquia de grups funcionals molt útil a l'hora de fer transformacions regioselectives.¹⁰⁸ A la Figura 21 s'indica aquest ordre de reactivitat, que va des dels hidroxils com a grups més reactius fins als esters com a grups menys reactius.

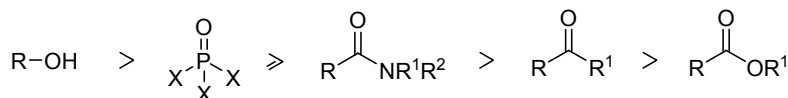


Figura 21: Ordre de reactivitat de diferents grups funcionals amb el reactiu de Lawesson.

És interessant destacar que la tendència no depèn del caràcter electròfil de l'àtom que és sulfurat, quedant palesa la contribució de l'oxigen com a nucleòfil que ataca el fòsfor del reactiu de Lawesson (atac A, Esquema 64).

Aquesta escala de reactivitat ha permès transformar amides a tioamides en presència d'esters, ureas i uretans, combinacions molt freqüents en pèptids,¹⁰⁹ nucleòsids, purines o pirimidines,¹⁰⁶ aconseguint els corresponents tioanàlegs amb l'objectiu de trobar nous compostos biològicament actius.

Obtenció d'heterocicles

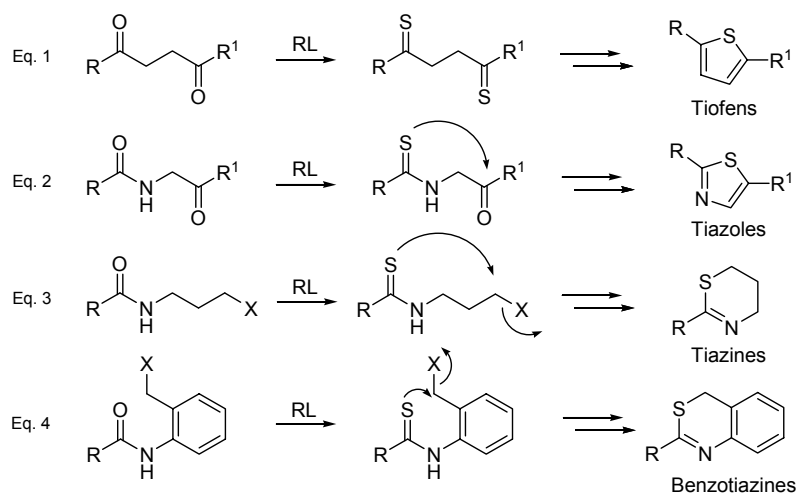
Si el reactiu de Lawesson es fa reaccionar amb compostos convenientment funcionalitzats, es poden obtenir derivats heterocíclics molt diversos. Per la seva varietat és difícil fer una classificació sistemàtica però sí que es poden diferenciar en dos grans grups. El primer correspondria a aquells heterocicles que provenen de la tionació prèvia d'un o més grups carbonils, seguida d'una ciclació. Els compostos resultants es caracteritzen per tenir com a mínim un àtom de sofre.¹⁰⁶ A l'Esquema 66 (Grup A) es recullen alguns exemples d'aquest grup, entre ells, les benzotiazines (Eq. 4), objectes d'estudi d'aquest apartat.

Els segon grup inclou el conjunt d'heterocicles que incorporen una part del reactiu de Lawesson en la seva estructura final. En aquest cas, el compost que reacciona amb el reactiu de Lawesson no acostuma a tenir grups carbonílics sinó un o més centres nucleòfils tipus hidroxil, amina o tiol. Alguns exemples d'aquest grup d'heterocicles, així com el mecanisme proposat per a la seva formació, es mostren a l'Esquema 66 (Grup B).¹⁰⁶

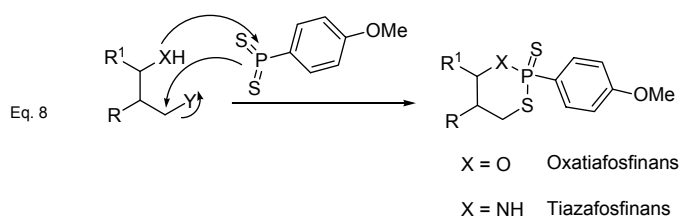
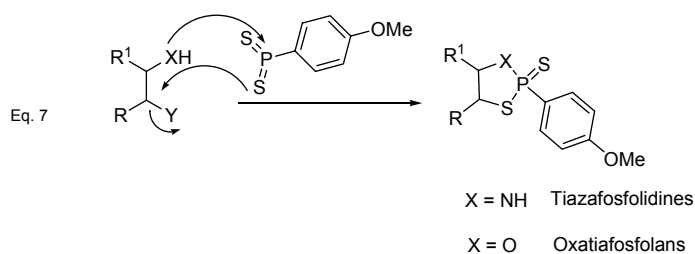
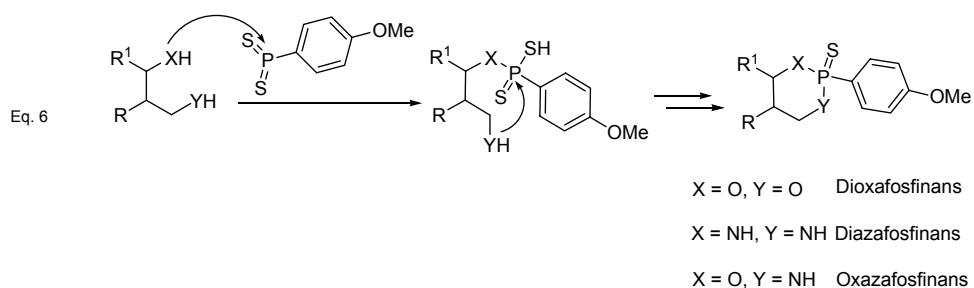
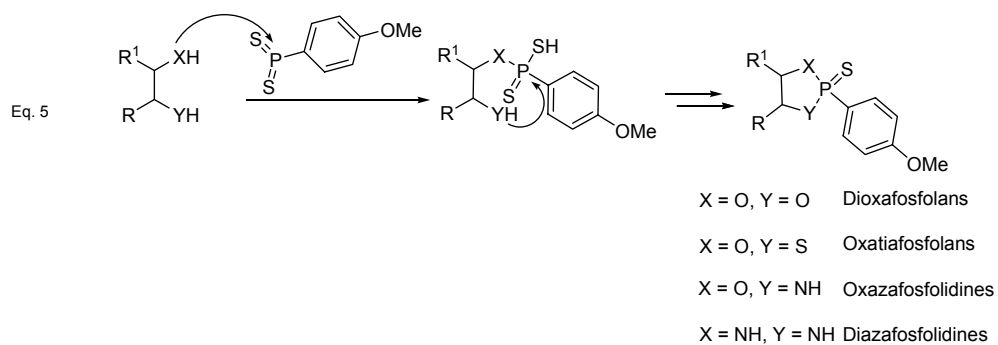
¹⁰⁸ Ori, M.; Nishio, T. *Heterocycles* **2000**, *52*, 111-116.

¹⁰⁹ (a) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H. Shirota, O. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 631-636; (b) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 677-680; (c) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2327-2331; (d) Jensen, O. E.; Senning, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6555-6564; (e) Jensen, O. E.; Lawesson, S.-O.; Bardi, R.; Piazzesi, A. M.; Toniolo, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5595-5606; (f) Clausen, K.; Thorsen, M.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635-3639.

Grup A: Heterocicles amb sofre.



Grup B: Heterocicles que incorporen part del reactiu de Lawesson.

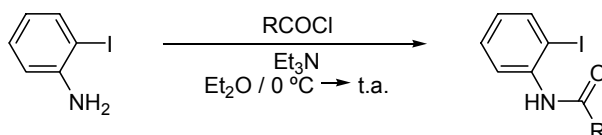


Esquema 66: Síntesis d'heterocicles amb el reactiu de Lawesson.

3.4.2- Síntesi dels precursors de les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines.

3.4.2.1- Condensacions de la 2-iodoanilina amb clorurs d'àcids.

El primer pas cap a la síntesi de les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines és la conversió de la 2-iodoanilina a la corresponent amida per condensació amb un clorur d'àcid (1.1 eq) en presència de trietilamina (1.1 eq). La reacció general s'indica a l'Esquema 67 i els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 26. Era important escollir clorurs d'àcid de diferent naturalesa que aportessin diversitat estructural per poder treure conclusions de la l'abast de la ciclació final. És per això que es van escollir diferents grups alifàtics i aromàtics amb diferent impediment estèric i propietats electròniques. També es va utilitzar un clorur d'àcid comercial amb una cadena perfluorada de 3 carbonis.



Esquema 67: Reaccions de condensació de la 2-iodoanilina amb clorurs d'àcid.

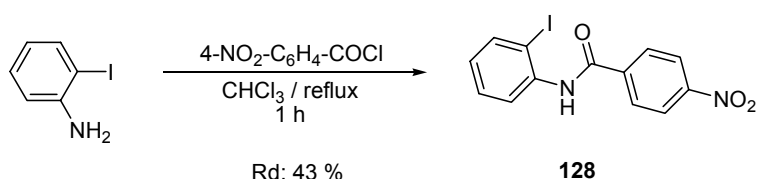
Entrada	R	t (h)	Producte (Rd (%))
1	CH ₃	19 ^(a)	125 (85)
2	^t Bu	72	126 (79)
3	Ad	8	127 (75)
4*		5 dies	128 (26)
5		4	129 (73)
6	C ₃ F ₇	20	130 (80)

* Reacció realitzada en condicions anhidres i sota atmosfera de nitrogen.

(a) S'ha deixat tota la nit.

Taula 26

Com es pot observar a la Taula 26, els rendiments són excel·lents en tots els casos excepte pel clorur de 4-nitrobenzoïl (Entrada 4). Aquest fet no és a causa de la manca de reactivitat del clorur d'àcid sinó de la descomposició del producte final o del mateix producte de partida ja que la conversió és del 100 % i s'han detectat alguns subproductes en el cru d'aquesta reacció, que no s'han identificat. Per tal de millorar el rendiment obtingut es va assajar un nou mètode que es va trobar descrit a la literatura on utilitzen cloroform com a dissolvent (Esquema 68).¹¹⁰ Sorprenentment, el canvi de dissolvent i l'absència de la trietilamina van millorar el rendiment fins a un 43 %. Segurament la presència de la base sigui la causa de la descomposició dels productes final o inicial del medi de reacció en el primer procediment. Tot i que el rendiment és moderat, s'havia augmentat considerablement respecte l'anterior.

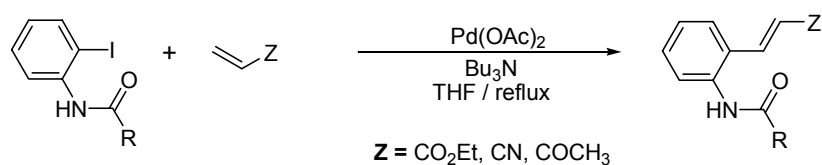


Esquema 68

La reacció amb el clorur d'heptafluorobutanoïl (Entrada 6, Taula 26) s'ha dut a terme amb doble proporció de clorur d'àcid ja que aquest és un líquid molt volàtil. El producte **130** és un sòlid blanc que sublima i que per tant s'aïlla amb molta més facilitat que la resta de productes, la majoria dels quals requereixen purificació per cromatografia en columna.

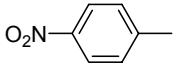
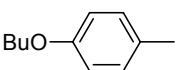
3.4.2.2- Reaccions de Mizoroki-Heck.

Les iodofenilamides anteriors es van fer reaccionar amb l'acrilat d'etil en THF, en presència de tributilamina (1 eq) i una quantitat subestequiomètrica de Pd(OAc)₂ (Esquema 69 i Taula 27). Per tal d'augmentar la diversitat de Z, les amides **125** i **126** també es van fer reaccionar amb altres acceptors de Michael com l'acrilonitril i la metil vinil cetona. Els resultats d'aquestes reaccions s'indiquen a la Taula 28.



Esquema 69: Reaccions de Mizoroki-Heck.

¹¹⁰ Wardell, J.L.; Low, J.N.; Skakle, J.M.S.; Glidewell, Ch. *Acta Cryst.* **2006**, B62, 931-943.

Entrada	R	Z	% Pd	t (h)	Producte (Rd (%))
1	CH ₃	CO ₂ Et	2	1	131 (95)
2	^t Bu	CO ₂ Et	5	40	132 (78)
3	^t Bu	CO ₂ Et	10	19 ^(a)	132 (91)
4	Ad	CO ₂ Et	10	8	133 (83)
5		CO ₂ Et	5	4	134 (96)
6		CO ₂ Et	5	4	135 (99)
7	C ₃ F ₇	CO ₂ Et	5	44	136 (87)

(a) En 3 hores s'ha arribat a una conversió propera al 100 %.

Taula 27

Les reaccions de Mizoroki-Heck amb l'acrilat d'etil van donar resultats excel·lents tal i com es mostra a la Taula 27. El % de Pd utilitzat depèn de la naturalesa del substituent R. En el cas del metil, per exemple, la reacció acaba en una hora utilitzant només un 2 % de metall (Entrada 1) mentre que per substituents més impeditos estèricament com el *tert*-butil o l'adamantil, cal emprar fins a un 10 % per aconseguir temps de reacció comparables (Entrada 2, 3 i 4). En el cas dels grups aromàtics i la cadena perfluorada, la utilització d'un 5 % s'ha considerat raonable (Entrada 5, 6 i 7), tot i que en el darrer cas es podria millorar el temps de reacció emprant una quantitat superior de pal·ladi.

Finalment, els resultats de la Taula 28 mostren com el canvi d'acceptor de Michael produeix un canvi substancial en la reactivitat davant la reacció de Mizoroki-Heck. Mentre que la reacció de l'amida **125** amb l'acrilat d'etil es dona en 1 hora en THF (Entrada 1, Taula 27), la reacció amb l'acrilonitril no acaba després de 48 hores (Entrada 1, Taula 28). En el cas de la metil vinil cetona es requereix una quantitat superior de Pd per tal que la reacció acabi en 46 hores (Entrada 4). De totes maneres, aquests resultats es van millorar emprant altres dissolvents com l'acetonitril o la DMF, essent aquesta última l'alternativa òptima. L'Entrada 7 i l'Entrada 8 fan

referència als últims experiments realitzats, pels quals es va escollir l'acetonitril com a dissolvent ja que va funcionar molt bé i és un dissolvent més agraït que la DMF per treballar.

Entrada	R	Z	% Pd	Dissolvent	t (h)	Producte* (Conversió (%))
1	CH ₃	CN	3	THF	48	137 (<100) ^(a)
2	CH ₃	CN	3	CH ₃ CN	24	137 (100)
3	CH ₃	CN	3	DMF	1	137 (100) Rd: 84 %
4	CH ₃	COCH ₃	6	THF	46	138 (100)
5	CH ₃	COCH ₃	3	CH ₃ CN	1	138 (100)
6	CH ₃	COCH ₃	3	DMF	1	138 (100) Rd: 77 % ^(b)
7	^t Bu	CN	3	CH ₃ CN	3	[139 (E) + 142 (Z)] (100) Rd: 59 %
8	^t Bu	COCH ₃	10	CH ₃ CN	2	140 (100) Rd: 74 %

* Conversió respecte de la *N*-(2-iodofenil)acetamida, **125**, o la *N*-(2-iodofenil)pivalamida, **126**.

(a) No es coneix la conversió exacta; (b) Rendiment calculat a partir de l'espectre de ¹H-RMN ja que el producte **138** no s'ha separat del producte de reducció **143** (*vide infra*).

Taula 28

Cal destacar que tot i que les reaccions de la Taula 28 milloren considerablement amb el canvi de dissolvent, s'ha observat la formació de subproductes que no es formaven en el cas de l'acrilat d'etil. Així, en les reaccions de l'acrilonitril s'ha detectat la presència dels isòmers Z dels productes **137** i **139** (**141** i **142** respectivament, Figura 22) i en el cas de la metil vinil cetona, el producte de reducció del doble enllaç dels productes **138** i **140** (**143** i **144** respectivament, Figura 22). Aquests fenòmens ja havien estat observats en reaccions semblants a la

literatura¹¹¹ i explicarien que els rendiments no siguin tan elevats com els obtinguts amb l'acrilat d'etil.

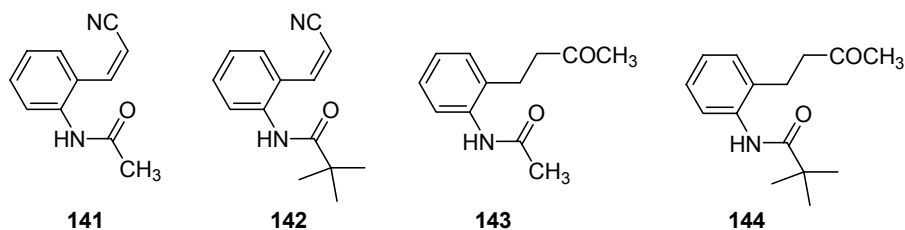


Figura 22: Subproductes identificats en els crús de reacció amb l'acrilonitril o la metil vinil cetona.

3-4-3- Reacció amb el reactiu de Lawesson (RL). Ciclació sense fosfina.

El pas previ abans de la ciclació amb tributillfosfina era la conversió de les amides **131-140** a les corresponents tioamides (Eq. 1, Esquema 70). El dissolvent escollit per dur a terme aquestes reaccions seria el toluè, el més utilitzat en reaccions que impliquen l'ús del reactiu de Lawesson. La sorpresa va ser que els productes aïllats d'aquestes reaccions no van ser les tioamides esperades sinó directament les 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines objectiu de la seqüència sintètica inicial. Així doncs, la ciclació que s'havia plantejat des d'un principi no requeria la presència d'un catalitzador, sinó que procedia per la pròpia reactivitat de la tioamida formada. Aquest fet donava un valor afegit al mètode, ja que s'eliminava un pas de la síntesi, amb el consegüent guany de temps, rendiment i evitant l'ús de fosfines. Aquest procés, així com els possibles intermedis de reacció, es presenten a l'equació Eq. 2 del mateix Esquema 70. La tioamida formada per acció del reactiu de Lawesson podria estar en equilibri amb el seu tautòmer **A**, que donaria lloc a l'espècie **A'**, precursor directe de la benzotiazina final. Igualment, es pot considerar que la tioamida està present en forma de la seva estructura ressonant majoritària **B**, que proporciona una densitat de càrrega negativa elevada sobre l'àtom de sofre, facilitant així l'addició conjugada al doble enllaç. Com s'ha comentat a l'apartat 3-1-2 aquesta estructura ressonant **B** té gran importància en les tioacetamides **79** i **81** (Figura 15, pàg. 43).

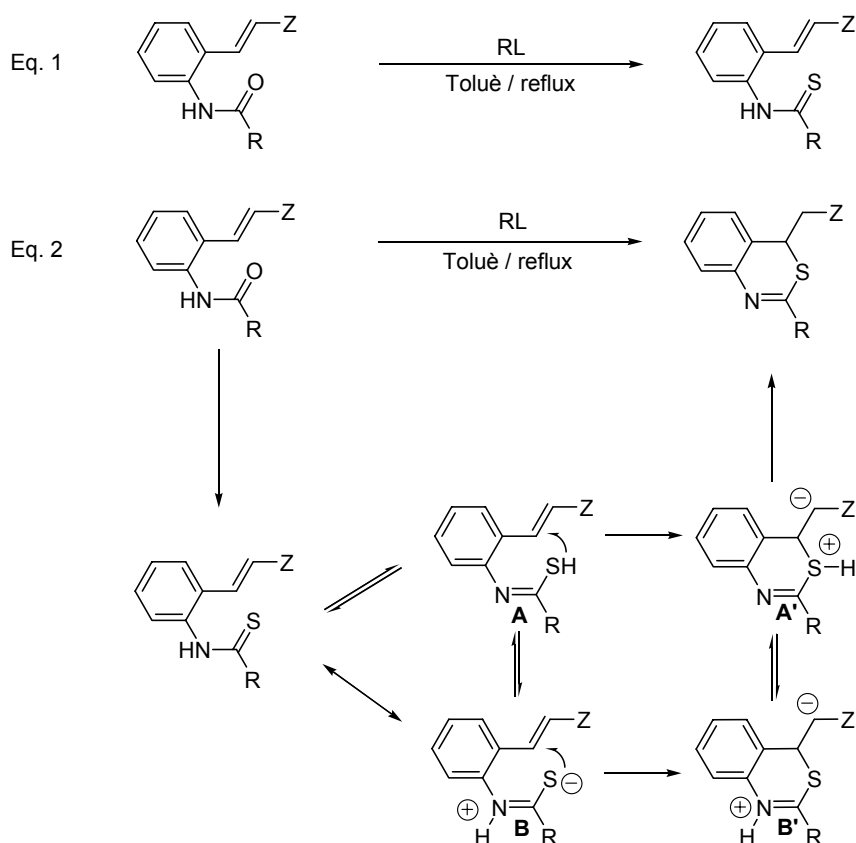
D'aquesta manera, sabent que la ciclació no requeria la presència de fosfina, es va procedir a la síntesi directa de les benzotiazines objectiu a partir de les amides **131-140** per acció del reactiu de Lawesson. Com s'indica a l'Eq. 2 de l'Esquema 70, totes les reaccions es van dur a terme a temperatura de reflux de toluè.

Cal destacar que els substrats d'aquestes reaccions no només tenen l'amida com a centre susceptible a reaccionar amb el RL sinó que també contenen un grup ester o, en el cas de les amides **138** i **140**, un grup cetona. A favor d'aquesta síntesi i tal i com s'ha mencionat a la

¹¹¹ (a) Altava, B.; Burguete, I.; García-Verdugo, E.; Karbass, S. V. L.; Puzary, A.; Sans, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2311-2314; (b) Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834-6839; (c) Zhang, Z.; Zha, Zh.; Gan, Ch.; Pan, Ch.; Zhou, Y.; Wang, Zh.; Zhou, M.-M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4339-4342; (d) Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360-4369; (e) Botella, L.; Nájera, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1833-1836.

introducció, l'ordre de reactivitat del RL establert per Nishio descriu les amides com els grups funcional més reactius.

Per tal de facilitar i fer més entenedors els comentaris dels resultats, aquests s'han dividit en quatre parts. La primera inclou les reaccions de les amides amb $R =$ cadenes alifàtiques i $Z =$ CO_2Et . La segona, recull els resultats de les reaccions amb els dos substrats amb substituents aromàtics. La tercera, els de l'amida amb cadena perfluorada i la última els resultats obtinguts amb els substrats que tenen $Z = \text{CN}$ o COCH_3 .



Esquema 70: Reacció amb el reactiu de Lawesson (RL).

3.4.3.1- Reaccions de ciclació de substrats amb substituents alifàtics.

A la Taula 29 es mostren els resultats de les primeres reaccions de ciclació assajades. L'amida **131** va mostrar una elevada reactivitat ja que va reaccionar en presència de 0.5 equivalent de RL i en una hora (Entrada 1). D'altra banda, els substrats **132** i **133**, que presenten un major impediment estèric, van requerir la presència de 1 i 3 equivalents de RL respectivament per tal que la reacció es donés en temps de reacció comparables. De totes maneres els rendiments obtinguts en tots els casos són bons.

Els productes **145** i **146** són olis groguencs mentre que el compost **147** és un sòlid blanc gràcies al substituent adamantílic. Tots ells presenten 2 dobles doblats (o doblats) característics dels protons 4 i 9 de la 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines (Figura 23 i 24). És interessant destacar també la diastereotopia que presenten els protons 11 del grup de l'ester etílic.

Entrada	R	Z	P. Partida	equivalents RL	t (h)	Producte (Rd (%))
1	CH ₃	CO ₂ Et	131	0.5	1	145 (77)
2	^t Bu	CO ₂ Et	132	0.5	48	(a)
3	^t Bu	CO ₂ Et	132	1	3	146 (95)
4	Ad	CO ₂ Et	133	2 + 2 ^(b)	27	147 (55)
5	Ad	CO ₂ Et	133	3	3	147 (76)

(a) Conversió < 100 %, no es tracta la reacció; (b) Al principi de la reacció s'han posat 2 eq de RL i al cap de 22 hores 2 eq més.

Taula 29

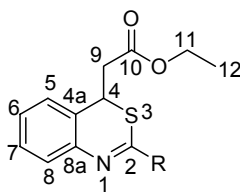


Figura 23

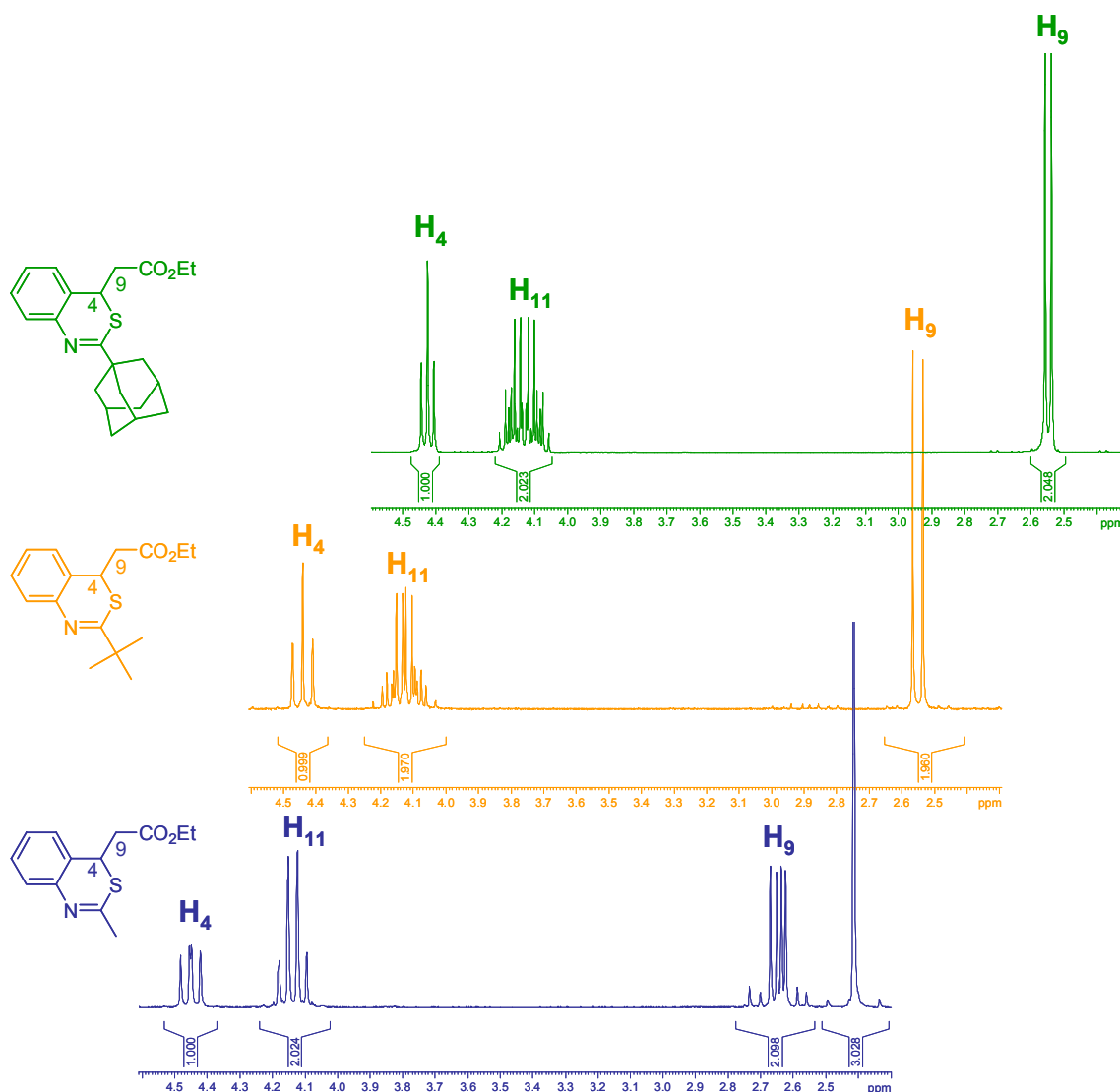


Figura 24

S'ha observat la inestabilitat del producte **145** quan està durant un període llarg en contacte amb l'atmosfera. S'ha comprovat per CG-EM que aquest compost descompon donant un producte $[M + H_2O]^+$ que s'ha associat al producte **148** de la Figura 25 i Figura 26, proposada en base a espectres d'IR (ATR), ^1H -RMN i ^{13}C -RMN d'una mescla de **145** i **148**.

L'espectre d'IR mostra una banda ampla a 3266 i una banda a 1665 que s'associen al grup NH i C=O d'una amida respectivament. La presència d'aquest grup funcional es confirma per la senyal característica a 169.2 ppm a l'espectre de ^{13}C -RMN. Finalment l'espectre de ^1H -RMN mostra les senyals característiques dels carbonis 4 i 9 desplaçades respecte la benzotiazina de partida i un doblet ample a 7.65 ppm que podria correspondre al protó del grup SH. El producte **148** pot provenir de l'obertura del compost resultant de l'addició d'aigua al doble enllaç C=N de la benzotiazina **145** (Figures 25 i 26).

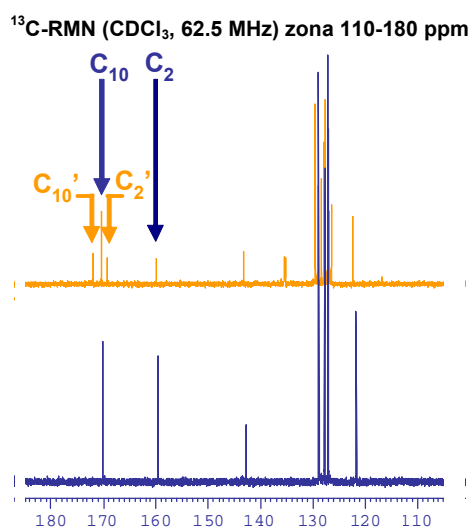
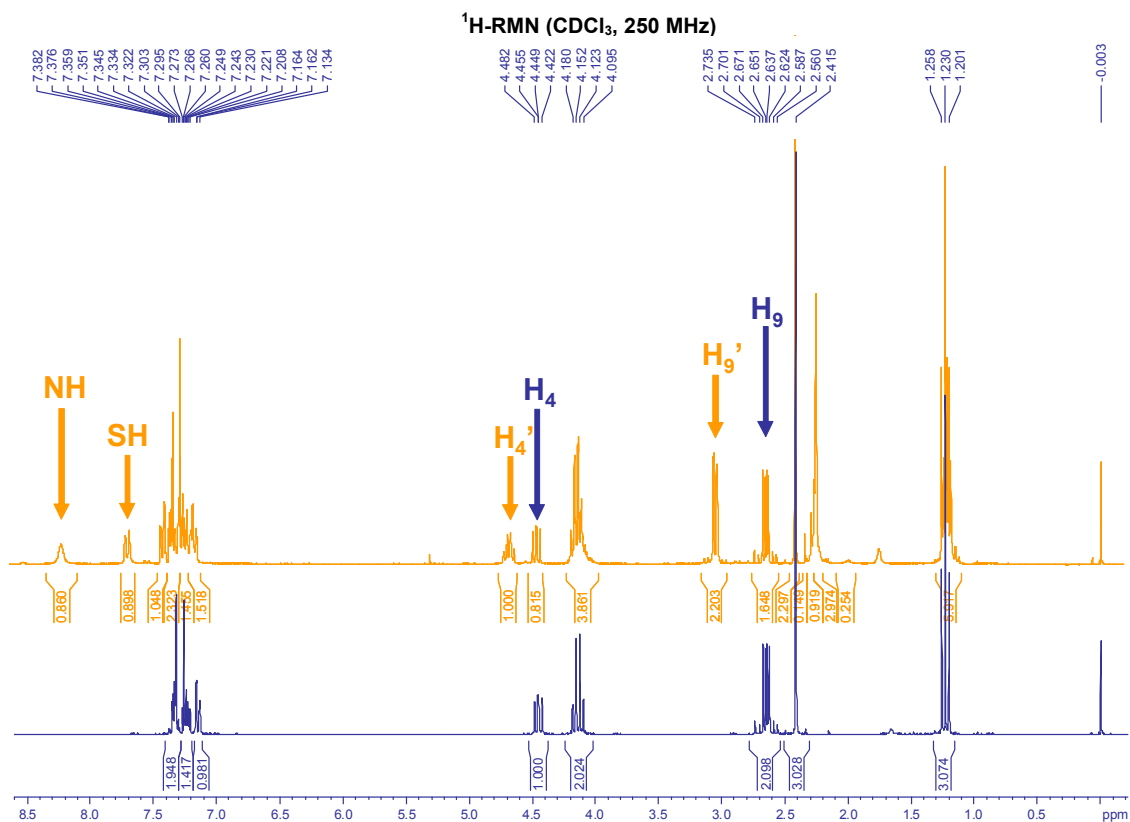
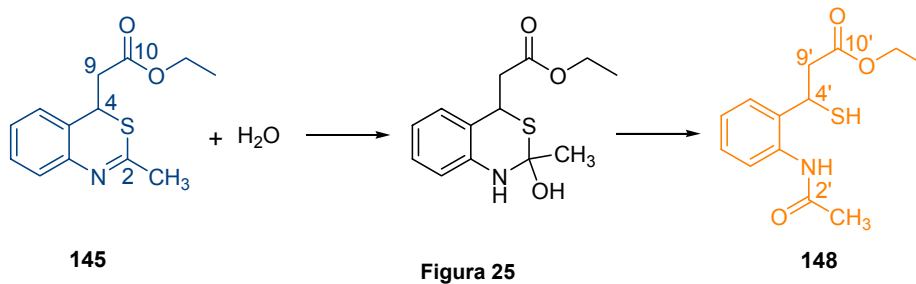
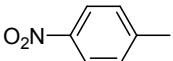
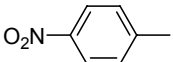
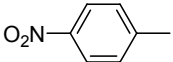
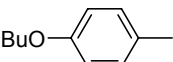
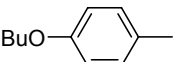


Figura 26: Espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN d'una mescla de **145** i **148** (taronja) i espectres ¹H-RMN i ¹³C-RMN de **145** pur (blau).

3.4.3.2- Reaccions de ciclació de substrats amb substituents aromàtics.

Les dues reaccions amb els substrats aromàtics **134** i **135** es van assajar amb èxit i amb bons rendiments.

Cal destacar la major reactivitat del compost **135**, amb un grup electrodonador, enfront al compost **134**, amb un grup electroatraient. Aquest fet es pot explicar precisament pels efectes electrònics del substituent, ja que tant per la reacció amb el reactiu de Lawesson com per la posterior addició al doble enllaç, és favorable tenir densitat electrònica elevada al grup amida i tioamida respectivament. En la reacció amb el RL és important per la gran contribució de l'atac de l'oxigen al fòsfor (vegeu mecanisme de l'Esquema 64, atac A). I per l'addició conjugada és obvi que com més densitat de càrrega negativa tingui el sofre de la tioamida, més fàcil és la seva reacció amb el doble enllaç electròfil.

Entrada	R	Z	P. Partida	equivalents RL	t (h)	Producte (Rd (%))
1		CO ₂ Et	134	0.5	24	(a)
2		CO ₂ Et	134	1	72	(a)
3		CO ₂ Et	134	3	2.5	149 (63)
4		CO ₂ Et	135	0.5	72	(a)
5		CO ₂ Et	135	1	2.5	150 (72)

(a) La reacció no acaba. No es coneix la conversió exacta.

Taula 30

A la Figura 27 es presenta la zona característica dels espectres de ¹H-RMN de les benzotiazines **149** i **150**, amb els mateixos pics propis dels protons 4, 9 i la diastereotopia dels protons 11. El compost **149** és un sòlid de color groc intens mentre que **150** és un oli de color groc pàl·lid. Ambdós productes es poden considerar estables ja que en cap cas s'ha observat descomposició.

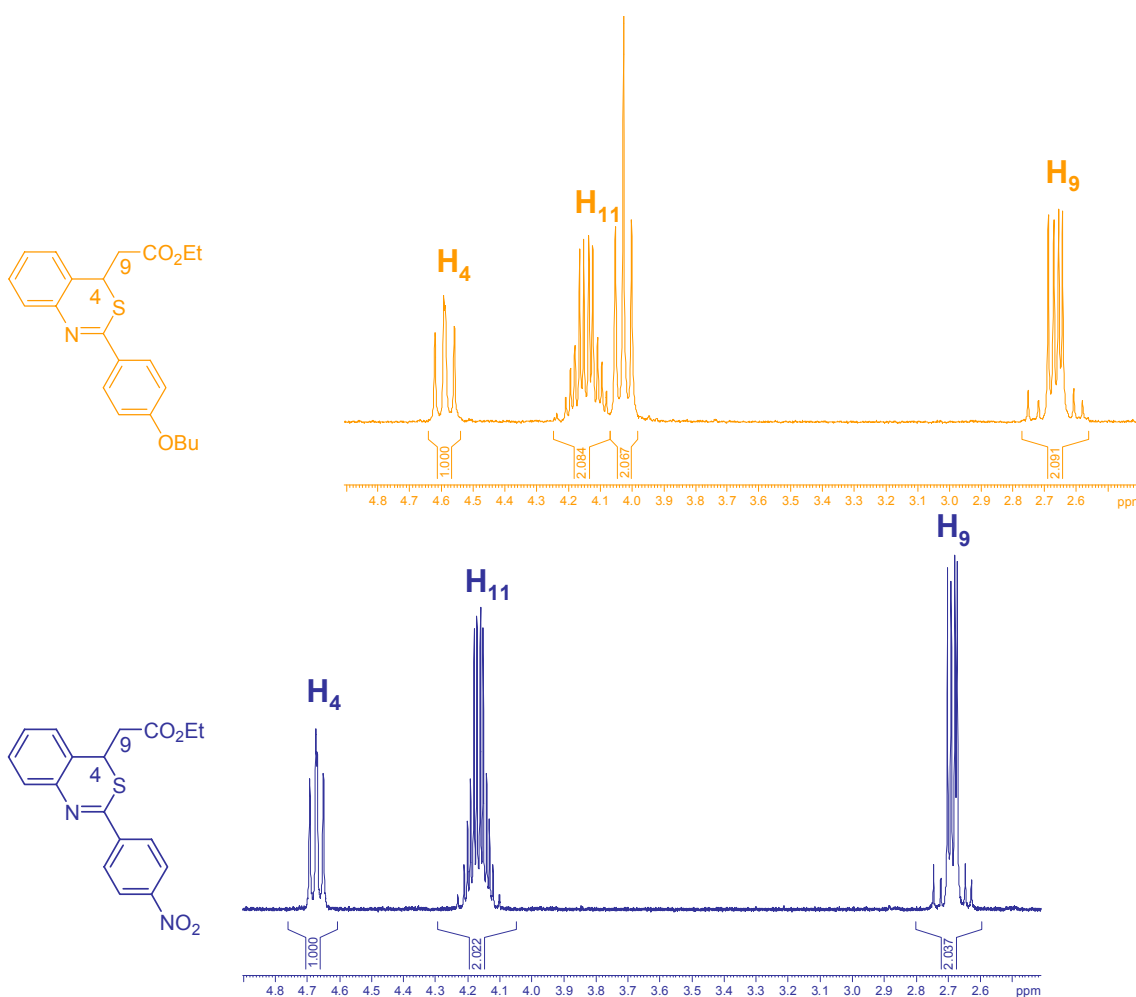


Figura 27

3.4.3.3- Reaccions de ciclació del substrat amb substituent perfluorat.

La baixa reactivitat que mostra el substrat polifluorat **136** implica temps de reacció llargs que poden provocar la descomposició del reactiu de Lawesson tenint en compte que és inestable quan està en dissolució. És per això que la reacció de l'Entrada 1 de la Taula 31 s'ha assajat en atmosfera inert, emprant toluè anhidre i afegint el RL en diferents porcions. Tot i que s'observa la formació del producte de ciclació, aquestes precaucions no són suficients per obtenir una conversió completa respecte el producte de partida.

Un altre intent a temperatures més elevades i en tub tancat tampoc és prou satisfactori (Entrada 2). Es segueix observant la presència del producte de partida, així com altres subproductes que compliquen el cru de reacció.

Tot i que no s'ha aïllat, la formació del producte de ciclació **151** s'ha confirmat per ^1H -RMN i CG-EM. Juntament amb **151**, s'ha detectat el producte disulfurat **152**, conseqüència de la gran quantitat de reactiu de Lawesson utilitzada i les elevades temperatures en què s'ha dut a terme la reacció (Figura 28).

Entrada	R	Z	P. Partida	equivalents RL	T (°C)	t (dies)	Producte (Rd (%))
1*	C ₃ F ₇	CO ₂ Et	136	3 + 3 ^(a)	reflux	3	(b) (c)
2	C ₃ F ₇	CO ₂ Et	136	6	150 ^(d)	4	(c) (e)

* Reacció realitzada en atmosfera inert i amb toluè anhidre.

(a) Al principi de la reacció s'han posat 3 eq i al cap de 44 hores 3 eq més; (b) Fins a les 3 hores es detecta únicament el producte **151** amb una conversió molt menor a 100 %; (c) Al final de la reacció: conversió < 100 %, mescla de productes **136**, **151**, **152** i derivats del RL; (d) Reacció en tub tancat; (e) Fins a les 24 hores es detecta únicament el producte **151** amb una conversió menor al 100 %.

Taula 31

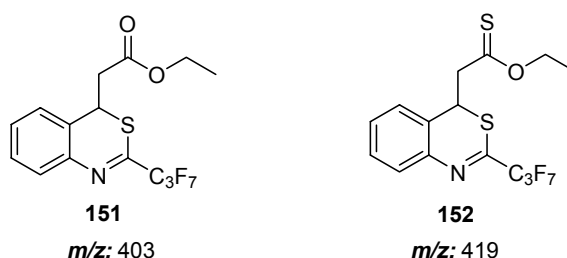


Figura 28

3.4.3.4- Reaccions de ciclació de substrats que contenen grups nitril i cetona.

Els productes **137** i **138**, amb grups nitril i cetona respectivament, reaccionen en presència de 0.5 equivalents de Reactiu de Lawesson (Taula 32).

Després de 3 hores de reacció, el compost **137** es consumeix donant el producte de ciclació **153** amb un 51 % de rendiment (Entrada 1). Aquest rendiment moderat pot ser a causa de la inestabilitat del producte final, que podria descompondre durant el tractament de la reacció per cromatografia en columna. Aquesta inestabilitat ja s'havia observat en el cas de la benzotiazina **145**, compost anàleg que conté un substituent ester etílic (Figura 25). En aquest cas no s'ha obtingut cap fracció que permetés identificar el producte de descomposició.

Les condicions de reacció emprades fins al moment no van ser adequades pel substrat **138** (Entrada 2). La presència de la cetona, grup més reactiu que l'ester enfront al reactiu de Lawesson, provoca la formació de diversos productes de mono i doble tionació que compliquen molt el cru de reacció. Cal tenir en compte també que aquesta reacció s'ha dut a terme partint d'una mescla de **138** impurificada amb el seu anàleg reduït **143**, ja que no s'han separat en el pas anterior i que conduiria a la formació de més subproductes de reacció. Tot i que s'ha intentat aïllar algun producte per tractament mitjançant cromatografia en columna, no s'ha aconseguit obtenir cap fracció pura. No obstant, sí que s'han identificat les senyals

característiques dels protons 4 i 9 d'una benzotiazina en l'espectre de ^1H -RMN d'alguna fracció que podrien correspondre al producte **154**.

Es preveu assajar noves reaccions en condicions més suaus que permetin la tioració selectiva del grup amida i que condueixin a la formació d'un únic producte **154**. També queda pendent l'assaig de les tioamides **139** i **140** amb un substituent *tert*-butílic en reaccions de ciclació. En aquest cas es preveu que la benzotiazina final sigui més estable i per tant els rendiments siguin millors.

A la Figura 29 s'indica l'espectre de la benzotiazina **153**, de nou amb els pics dels protons 4 i 9 característics observats també pels seus anàlegs.

Entrada	R	Z	P. Partida	equivalents RL	T (°C)	t (h)	Producte (Rd (%))
1	CH ₃	CN	137	0.5	reflux	3	153 (51)
2	CH ₃	COCH ₃	138	0.5	reflux	1	(a)

(a) Conversió del 100 % respecte el producte de partida **138**. No s'observa la formació d'un producte majoritari sinó mescla de molts productes de reacció.

Taula 32

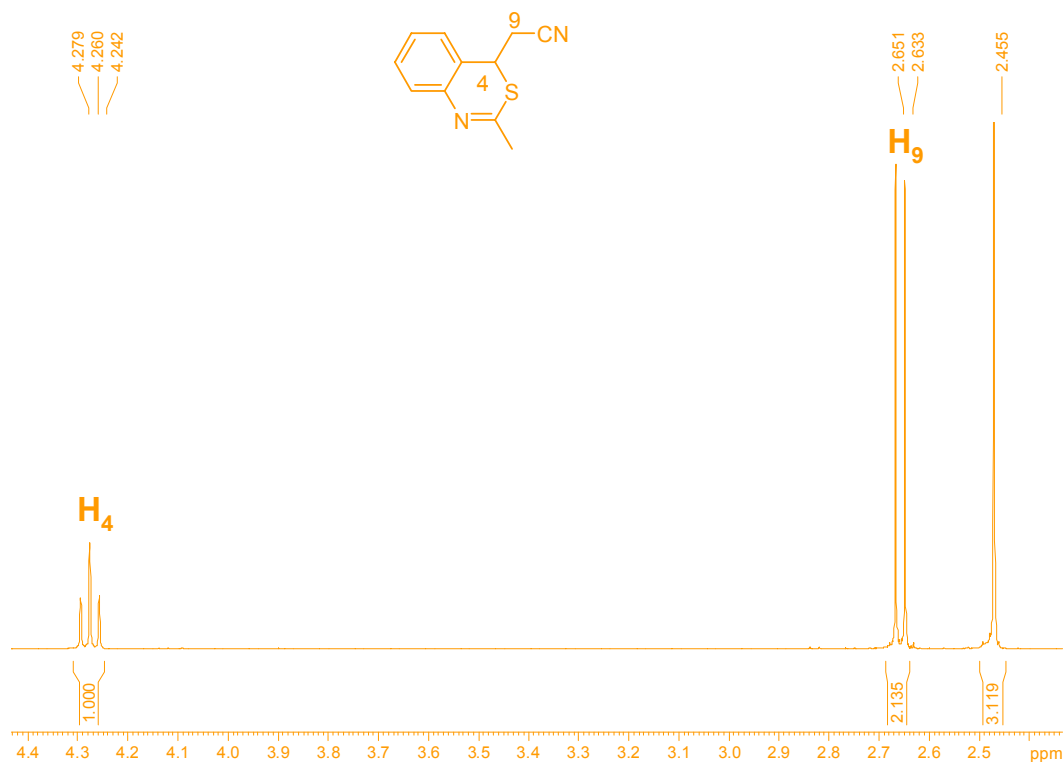
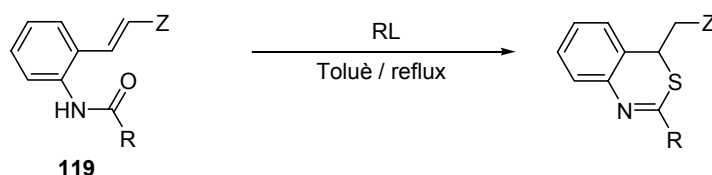


Figura 29

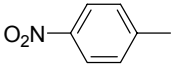
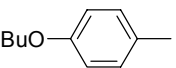
3.4.4- Resum i conclusions.

S'han assajat amb èxit ciclacions dels composts de tipus **119** amb diferents substituents R (cadena alifàtiques o aromàtiques) i Z (ester o nitril) per reacció amb el reactiu de Lawesson i en absència de fosfina tal i com s'indica a l'Esquema 71. El mètode és senzill, dóna bons rendiments i per tant es pot considerar una alternativa valuosa per a la síntesi de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines substituïdes en posicions 2 i 4. Els precursors tipus **119** s'han sintetitzat a partir de compostos comercials en dos passos i amb rendiments excel·lents en la majoria de casos, fet que dóna un valor afegit al mètode.

A la Taula 33 es recullen els rendiments globals obtinguts en la síntesi de les diferents benzotiazines des de la 2-iodoanilina comercial. Aquests rendiments són comparables i en molts casos millors als obtinguts a la literatura a través d'altres mètodes de síntesi de benzotiazines.



Esquema 71

Entrada	R	Z	Rendiment Global (%)
1	CH ₃	CO ₂ Et	62
2	^t Bu	CO ₂ Et	68
3	Ad	CO ₂ Et	47
4		CO ₂ Et	26
5		CO ₂ Et	52
6	CH ₃	CN	36

Taula 33

4- CONCLUSIONS

1- Les fosfines són organocatalitzadors d'addicions de Michael i addicions conjugades de *N*-nucleòfils excel·lents. Com a substrats nucleòfils vàlids en les addicions de Michael es troben compostos β -dicarbonílics de tipus dicetona, diester, cetoester i cetoamida substituïts i no substituïts en posició α , així com compostos cíclics o de cadena oberta. La diversitat d'electròfils aptes per aquestes reaccions (esters, nitrils, cetones, fosfonats, piridines, azodicarboxilats) contrasta amb l'aplicabilitat limitada que ofereix la catàlisi mitjançant metalls, fet que dona un valor afegit al mètode. Respecte a les addicions conjugades de compostos *N*-nucleòfils pobres en electrons, han mostrat activitat amides, tioamides, anilines, sulfonamides, benzamides i fenilamines. S'ha observat que la reactivitat d'aquests compostos depèn del pK_a del nucleòfil i s'ha establert un valor límit aproximat de $pK_a = 25$ fins al qual el mètode funciona. Aquestes reaccions complementen l'àmplia llista de processos que catalitzen les fosfines mitjançant el que es coneix actualment com la Catàlisi Nucleòfila per Fosfines (NPC) i demostren, una vegada més, el valor d'aquests compostos senzills com a organocatalitzadors.

2- Les fosfines polifluorades **95** i **96** s'han emprat amb èxit com a organocatalitzadors de diverses reaccions d'addició de Michael amb l'objectiu de ser reciclades i reutilitzades mitjançant processos de catàlisi bifàsica orgànica-fluorada. Tot i que la seva activitat com a catalitzadors és excel·lent, la seva reciclabilitat és limitada. Aquest resultat s'ha atribuït al fet que l'estat residual del catalitzador en aquestes reaccions no és la fosfina esperada sinó una sal de fosfoni derivada de l'addició conjugada de la fosfina a l'acceptor de Michael.

3- Estudis mecanístics sobre les d'addicions conjugades catalitzades per fosfines han aportat proves per corroborar que la reacció s'inicia per l'atac de la fosfina catalítica a l'electròfil, generant un zwitterió que activa el nucleòfil i acaba donant una sal de fosfoni que serà l'estat residual del catalitzador en el cas de les fosfines més nucleòfiles (Bu_3P , **95** i **96**). Els estudis també indueixen a descartar una possible substitució nucleòfila directa del nucleòfil activat a la sal de fosfoni anterior i recolzen la hipòtesi que la ruta més probable implica l'atac del nucleòfil activat a una nova molècula d'olefina.

4- *4H*-benzo[*d*][1,3]tiazines substituïdes en les posicions 2 i 4 es poden obtenir a través d'una ruta senzilla i eficaç en 3 passos a partir de compostos comercialment assequibles. Aquesta síntesi té com a pas clau la *S*-addició conjugada intramolecular de compostos convenientment funcionalitzats. Aquesta addició conjugada no requereix la catàlisi per fosfines tal i com es plantejava *a priori* sinó que succeeix espontàniament gràcies a la reactivitat intrínseca de les tioamides precursors.

4- CONCLUSIONS

1- Phosphines are excellent organocatalysts of Michael addition reactions and conjugate additions of non-nucleophilic *N*-containing compounds. Diesters, ketoesters, diketones and ketoamides, substituted and not substituted at the intercarbonylic position, as well as cyclic and open-chain compounds are active nucleophiles in these Michael additions. The diversity of active electrophiles (ketones, esters, nitriles, pyridines, phosphonates and azodicarboxylates) is in sharp contrast with the limited scope of metal catalysis. As for *aza*-Michael reactions, active compounds include amides, thioamides, anilines, sulfonamides, benzamides and phenylamines. The range of useful pK_a of nucleophiles has also been established with a maximum around $pK_a = 25$.

These reactions complete the long list of processes catalyzed by Nucleophilic Phosphine Catalysis (NPC) and demonstrate, once more, the great importance of these simple compounds as organocatalysts.

2- Fluorous phosphines **95** and **96** have been tested successfully as organocatalysts of several Michael additions under organic-fluorous biphasic catalysis. Although they are very active catalysts, their recyclability is limited. This result is believed to be due to the fact that the rest state of the catalyst is a phosphonium salt derived from the conjugate addition of the phosphine to the Michael acceptor, rather than the phosphine itself.

3- New insights into the mechanism of conjugate additions catalyzed by phosphines have been proposed. It has been demonstrated that the reaction starts with the nucleophilic attack of the phosphine to the electron-poor olefin generating a β -ylide, which deprotonates the nucleophile and gives a phosphonium salt, which will be the rest state of the catalyst in reactions involving the most nucleophilic phosphines (Bu_3P , **95** and **96**). These studies also permitted us to discard a direct substitution of the phosphonium salt and support the hypothesis that the most likely path involves the attack of the activated nucleophile to a new molecule of olefin.

4- *4H*-benzo[*c*][1,3]thiazines substituted at 2 and 4 positions can be effectively synthesized through a 3 step sequence from commercially available compounds. The key step of the synthesis is an intramolecular *S*-conjugate addition of conveniently functionalized compounds. This cyclisation takes place without phosphine catalysis, since the thiomide precursor is reactive enough to give straightforward the desired heterocycle.

5- DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL

Consideracions generals

- Les **anàlisis elementals** han estat realitzades al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona o bé al Servei de Microanàlisi Elemental de l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (CSIC).
- Les **cromatografies en capa prima** s'han fet en *cromatofolis Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix.
- Les **cromatografies en columna** han estat realitzades sota pressió amb gel de sílice de *Fluka*, grandària de partícula 0.035-0.070 (220-440 mesh) i grandària de porus 60 Å. S'utilitzen dissolvents destil·lats.
- Les anàlisis per **cromatografia de gasos** (CG) han estat realitzades en un cromatògraf *Hewlett-Packard 5890 Sèrie II Plus* acoblat a un integrador *Hewlett-Packard 3396 Sèrie II*, amb una columna capil·lar *HP ultra 1* (cross-linked de dimetilsilicona) de 12 m x 0.2 mm x 0.33 µm.
- Les anàlisis per **cromatografia líquida** (HPLC) han estat realitzades en un cromatògraf de la firma *Waters* i model *Alliance 2690*. Detector de matriu de diodes model 996 de *Waters*.
- Els **espectres de ressonància magnètica nuclear** (RMN) de protó, carboni-13, fòsfor i fluor, han estat enregistrats en aparells de la marca *Bruker*, a la freqüència indicada a la descripció de cada espectre i a una temperatura de 298 K, excepte pels experiments indicats. La referència interna en el cas del CDCl₃ és el tetrametilsilà.
- Els **espectres d'infraroig** (*neat*) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre d'una sola reflectància *Bruker Tensor 27* amb ATR (Attenuated Total Reflectance) Golden Gate i finestra de diamant.
- Els **espectres de masses** (CG-EM) per impacte electrònic han estat enregistrats en un espectròmetre *Hewlett-Packard 5989 A*.
- Els **espectres de masses d'alta resolució** (EM d'Alta Resolució) han estat realitzats al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona emprant un espectròmetre de masses d'alta resolució *micrOTOF_Q* de *BRUKER DALTONICS*[®] equipat amb una font d'ionització d'electrosprai o bé a la *Unidad de Espectrometría de Masas de*

la *Universidad de Córdoba* emprant un espectròmetre de masses d'alta resolució *VG AutoSpec* de sector magnètic per impacte electrònic a 40 eV amb resolució de 7500 i una velocitat de 1 scan/4 segons.

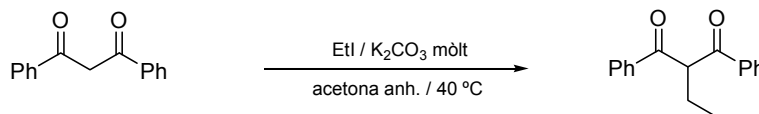
- Els **punts de fusió** s'han determinat en un bloc *Kofler* de la marca *Reichert* i no han estat corregits.

*Els dissolvents s'han anhidritzat mitjançant procediments estàndard.

*Dels productes ja descrits a la literatura s'aporten exclusivament les dades físiques i/o espectroscòpiques que són necessàries per a la seva identificació.

5-1- Addicions conjugades catalitzades per fosfines.

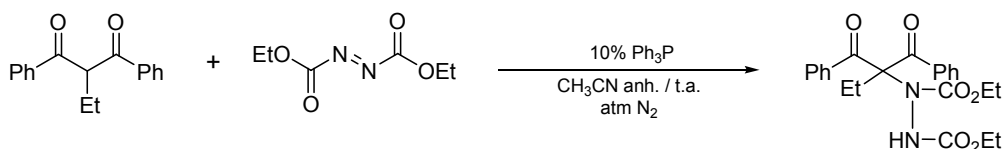
5-1-1- Preparació de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **21**.¹¹²



En un baló de 250 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de clorur càlcic, s'hi posen 18.1 g (79.2 mmol) de 1,3-difenil-1,3-propandiona, 12.4 g (89.0 mmol) de carbonat potàssic mòlt i 8.5 ml (105 mmol) de iodur d'etil dissolt en 22 ml d'acetona anhidra. S'escalfa la mescla a 40 °C durant 27 hores, es deixa refredar, es filtren les sals i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es dissol en diclorometà i s'extreu amb aigua (3 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. El sòlid obtingut es recristal·litza en ciclohexà, obtenint-se 15.4 g (61.0 mmol, Rd: 77 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 84-87 °C (ciclohexà) (P.f. Lit.:¹¹² 83-84 °C); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3061, 2973, 2938, 2875, 1688, 1659, 1588, 1444, 1349, 1272, 1227, 1197, 1172, 1099, 988, 824, 781, 692, 643; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.17 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 5.13 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 4H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.1, 23.3, 59.1, 128.8, 129.1, 133.7, 136.6, 196.5.

5-1-2- Addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció de la 2-[N,N'-bis(etoxicarbonil)hidrazino]-2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **37**.^{67(pàg.18)}



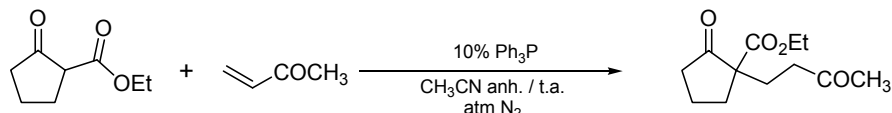
En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 116 mg (0.438 mmol) de trifenilfosfina, 1.02 g (4.04 mmol) de 2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, 2.80 ml (6.11 mmol) d'azodicarboxilat de dietil (dissolució 40 % en toluè) i 1.50 ml d'acetonitril anhidre. Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 24 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (2:3). S'aïlla un sòlid que es recristal·litza en ciclohexà obtenint 1.11 g (2.60 mmol, Rd: 64 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 125-127 °C (ciclohexà) (P.f. Lit.:^{67(pàg.18)} 122-125 °C); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3327, 3060, 2972, 2929, 1758, 1719, 1597, 1506, 1374, 1335, 1228, 1122, 1095, 1059, 706; ¹H-RMN (C₆D₆, 250 MHz) δ (ppm) T^a = 336 K: 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.16-7.27 (m, 6H), 7.64 (d, J = 8.1

¹¹² Barrington, C.; Walworth, B.L. U.S. Patent 3958001; *Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 63065^a.

Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (C_6D_6 , 62.5 MHz) δ (ppm) $T^a = 336$ K: 12.5, 14.4, 22.8, 61.9, 62.6, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 130.3, 130.4, 132.4, 133.4, 135.2, 143.4, 156.3, 164.9.

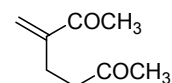
5-1-3- Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a la metil vinil cetona sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció de la 2-etoxicarbonil-2-(3-oxobutyl)ciclopentanona, **41**.^{49c(pàg.13)}



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.169 g (0.644 mmol) de trifenilfosfina, 1.5 ml d'acetonitril anhidre, 1.00 ml (6.74 mmol) de 2-etoxicarbonilciclopentanona i 1.58 ml (19.0 mmol) de metil vinil cetona. Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 5.5 hores. S'afegeixen 0.10 ml (1.60 mmol) de iodur de metil i s'agita uns minuts. S'evapora la mescla per eliminar el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es destil·la a pressió reduïda. S'obté una primera fracció (70 °C, 0.7-1.4 mbar) que s'identifica com el dímer de la metil vinil cetona **45**. La segona fracció obtinguda conté una mescla d'aquest mateix dímer i del producte d'addició de Michael. Finalment s'aïllen 0.960 g d'un oli incolor identificat com el producte pur, que destil·la a 100-140 °C, 0.7-1.4 mbar. Rd: 89%.¹¹³

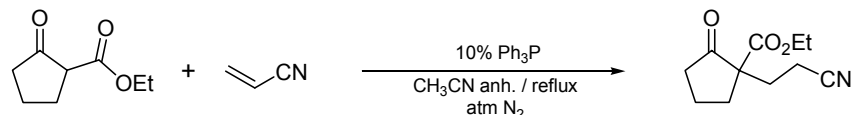
P.eb.: 100-140 °C, 0.7-1.4 mbar (P.eb. Lit.:^{49c(pàg.13)} 155 °C, 1.3 mbar); IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2964, 2936, 2890, 1747, 1710, 1448, 1406, 1367, 1259, 1230, 1164, 1028, 860, 732; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.82-2.20 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 2.23-2.50 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 19.9, 27.3, 30.2, 34.7, 38.3, 39.2, 59.2, 61.7, 171.7, 208.1, 215.2.

3-metilen-2,6-heptandiona, **45**¹¹⁴



P.eb.: 70 °C, 0.7-1.4 mbar (P.eb. Lit.:¹¹⁴ 91-92 °C, 6.7 mbar); ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.47-2.61 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 6.02 (s, 1H).

5-1-4- Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a l'acrilonitril sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-(2-cianoetil)-2-etoxicarbonilciclopentanona, **42**.^{49c(pàg.13)}



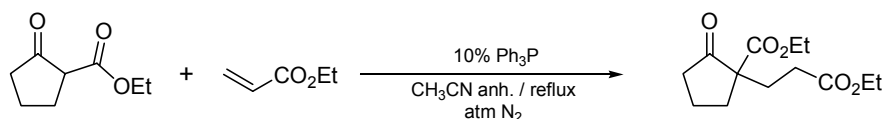
¹¹³ Aquest rendiment correspon a la suma del producte aïllat pur més els 26 % de producte calculat a partir de l'espectre de ^1H -RMN de la fracció impurificada amb el dímer de la metil vinil cetona.

¹¹⁴ McClure, J.D. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3045-3048.

En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.171 g (0.651 mmol) de trifenilfosfina, 1.5 ml d'acetonitril anhidre, 1.00 ml (6.74 mmol) de 2-etoxicarbonilciclopentanona i 1.28 ml (19.5 mmol) d'acrilonitril. Es deixa la mescla agitant a reflux durant 5.5 hores. Es refreda, s'afegeixen 0.10 mL (1.60 mmol) de iodur de metil i es deixa agitant uns minuts. S'evapora per eliminar el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es destil·la a pressió reduïda. S'obté 1.00 g (4.77 mmol, Rd: 71 %) d'un oli incolor que destil·la a 150-170 °C, 1.5-2.0 mbar i que s'identifica com el producte.

P.eb.: 150-160 °C, 1.5-2.0 mbar (P.eb. Lit.: ^{49c}(pàg.13) 165 °C, 4.0 mbar); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2981, 2937, 2891, 2248, 1748, 1717, 1164, 1147, 1113, 1029, 918, 731; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.83-2.64 (m, 10H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.3, 14.2, 19.8, 29.5, 34.1, 38.0, 58.8, 62.1, 119.5, 170.6, 214.0.

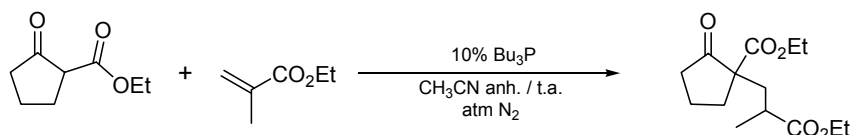
5-1-5- Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona a l'acrilat d'etil sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-etoxicarbonil-2-[2-(etoxicarbonil)etil]ciclopentanona, **43**.
^{49c}(pàg.13)



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.480 g (1.83 mmol) de trifenilfosfina, 4 ml d'acetonitril anhidre, 2.47 ml (16.7 mmol) de 2-etoxicarbonilciclopentanona i 5.47 ml (50.3 mmol) d'acrilat d'etil. Es deixa la mescla agitant a reflux durant 21 hores. Es refreda, s'afegeixen 0.299 ml (4.80 mmol) de iodur de metil, es deixa agitant uns minuts i s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils. El residu es tracta amb benzè fins que s'observa la precipitació de la sal de fosfoni, es submergeix en un bany de gel i es filtra en celite. El filtrat s'evapora obtenint un oli de color taronja-marronós que es destil·la a pressió reduïda. S'obtenen 3.79 g (14.8 mmol, Rd: 89 %) d'un oli incolor que destil·la a 155-160 °C, 1.5-2.4 mbar i que s'identifica com el producte.

P.eb.: 155-160 °C, 1.5-2.4 mbar (P.eb. Lit.: ^{49c}(pàg.13) 165 °C, 3.0 mbar); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2981, 2937, 2873, 1751, 1727, 1445, 1367, 1182, 1160, 1022, 918, 856, 732; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.24 (m, 6H), 1.81-2.02 (m, 4H), 2.19-2.55 (m, 6H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 14.5, 19.9, 28.7, 30.2, 34.0, 38.2, 59.6, 60.8, 61.8, 171.3, 173.3, 214.6.

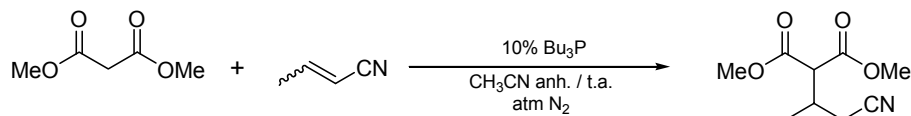
5-1-6- Addició de Michael de la 2-etoxicarbonilciclopentanona al metacrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la mescla de diastereòmers de la 2-etoxicarbonil-2-[2-(etoxicarbonil)propil]ciclopentanona, **44**.



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 1.00 ml (6.41 mmol) de 2-etoxicarbonilciclopentanona, 2 ml d'acetonitril anhidre, 160 μL (0.642 mmol) de tributilfosfina i 1.20 ml (9.52 mmol) de metacrilat d'etil. Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 14.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1). S'obtenen 0.753 g (2.78 mmol, Rd: 43 %) d'un oli incolor identificat com el producte en forma de mescla de diastereòmers i altres fraccions que també contenen el producte però que no s'ha pogut separar d'una impuresa no identificada.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2778, 2935, 2878, 1754, 1723, 1457, 1375, 1181, 1158, 1028, 857, 761; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.11-1.24 (m, 9H), 1.67-2.61 (m, 9H), 4.00-4.16 (m, 4H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.2, 14.3, 14.4, 19.4, 19.6, 19.7, 19.8, 32.3, 34.8, 36.5, 37.0, 37.1, 37.2, 37.5, 38.1, 59.9, 60.6, 60.7, 60.8, 61.6, 61.7, 170.6, 171.6, 176.6, 176.8, 214.1, 215.0; EM (m/z, %): 270 (M^+ , 5), 242 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 52), 225 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 57), 213 ($[\text{M}-2-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 29), 197 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 16), 185 (56), 179 ($[\text{M}-2-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 20), 169 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 75), 156 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 34), 151 (41), 141 (96), 123 ($[\text{M}-2-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 100), 113 (74), 95 (77).

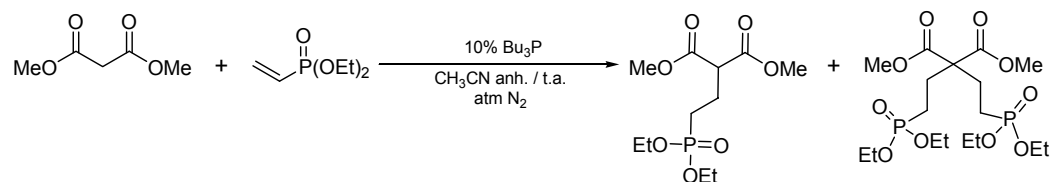
5-1-7- Addició de Michael del malonat de dimetil al crotonitril sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, **46**.



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.98 ml (8.57 mmol) de malonat de dimetil, 3 ml d'acetonitril anhidre, 218 μL (0.874 mmol) de tributilfosfina i 3.47 ml (42.6 mmol) de crotonitril. Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 38 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (1:1). S'aïllen 1.54 g (7.73 mmol, Rd: 90%) d'un líquid incolor que s'identifica com el producte.

P.eb.: 60-75 $^{\circ}\text{C}$, 1.5-1.7 mbar; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2958, 2885, 2846, 2247, 1729, 1464, 1433, 1267, 1237, 1196, 1154, 1092, 1022, 905, 876; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.44-2.65 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 17.6, 22.4, 30.6, 52.9, 56.5, 118.1, 168.3; Anal. Calc. per $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 54.26 %; H, 6.58 %; N, 7.03 %. Trobat: C, 54.22 %; H, 6.72 %; N, 7.13 %.

5-1-8- Addició de Michael del malonat de dimetil al vinilfosfonat de dietil sota catalisi per tributilfosfina.



Obtenció del 2-[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, **52**.

En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.98 ml (8.57 mmol) de malonat de dimetil, 3 ml d'acetonitril anhidre, 213 µl (0.854 mmol) de tributilfosfina i 1.45 ml (9.47 mmol) de vinilfosfonat de dietil. Es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 4 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla AcOEt:metanol (9.5:0.5). S'aïllen 1.53 g (5.16 mmol, Rd: 60 %) d'un oli incolor que s'identifica com el producte **52** i 0.990 g (2.15 mmol, Rd: 25%) d'un oli incolor que s'identifica com el producte de doble addició **53**.

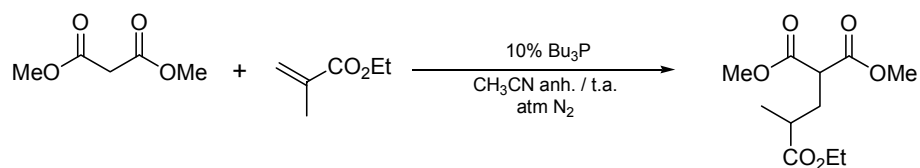
P.eb.: 150 °C, 2.3 mbar; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2987, 2953, 2906, 1730, 1440, 1241, 1203, 1145, 1098, 1058, 1018, 959, 789; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 4.07 (dq ample, $J = 9.3$ i 7.3 Hz, 4H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 16.5 (d, $J = 5.7$ Hz), 22.3, 23.5 (d, $J = 147.3$ Hz), 51.7 (d, $J = 16.2$ Hz), 52.9, 62.0 (d, $J = 6.7$ Hz), 169.4; Anal. Calc. per C₁₁H₂₁O₇P: C, 44.60 %; H, 7.14 %. Trobat: C: 44.63 %; H, 7.43 %.

Obtenció del 2,2-bis[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, **53**.

Es segueix el procediment anterior, amb les següents condicions experimentals: Malonat de dimetil: 0.98 ml (8.57 mmol); acetonitril anhidre: 3ml; tributilfosfina: 213 µl (0.854 mmol); vinilfosfonat de dietil: 2.72 ml (17.7 mmol); temperatura de reacció: t.a; temps de reacció: 46 hores. S'aïllen 3.07 g (6.67 mmol, Rd: 78 %) d'un oli incolor molt espès que s'identifica com el producte **53** i 0.49 g (1.65 mmol, Rd: 19%) d'un oli incolor que s'identifica com el producte **52**.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2984, 2906, 1730, 1443, 1243, 1220, 1164, 1057, 1017, 964, 940, 789; ¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (ppm): 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 12 H), 1.71-1.86 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 4.18 (dq ample, $J_{H-P} = 8.9$ i $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 8H); ¹³C-RMN (CD₃OD, 62.5 MHz) δ (ppm): 17.6 (d, $J = 6.7$ Hz), 22.0 (d, $J = 142.1$ Hz), 27.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 54.2, 59.2 (t, $J = 17.6$ Hz), 64.4 (d, $J = 6.7$ Hz), 172.8; EM (m/z, %) = 460 (M⁺, 2), 401 ([M-C₂H₃O₂]⁺, 4), 296 ([M-C₆H₁₃O₃P]⁺, 70), 261 (25), 233 (13), 177(13), 165 ([M-C₅H₆O₄-C₆H₁₄O₃P]⁺, 100), 152 ([M-C₆H₇O₄-C₆H₁₄O₃P]⁺, 77), 137 ([M-C₇H₁₀O₄-C₆H₁₄O₃P]⁺, 12), 95 (19); EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₇H₃₄O₁₀P₂ (M⁺): 460.1627. Trobat: 460.1639.

5-1-9- Addició de Michael del malonat de dimetil al metacrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, **54**.

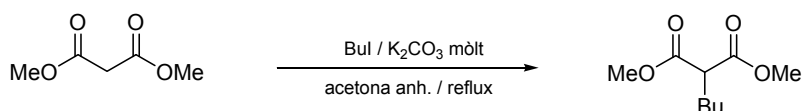


En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.985 ml (8.57 mmol) de malonat de dimetil, 3 mL d'acetonitril anhidre, 214 µl (0.85 mmol) de tributilfosfina i 1.19 ml (9.52 mmol) de metacrilat d'etil. Es deixa la mescla agitant a

temperatura ambient durant 21 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (2:1). S'aïllen 0.168 g (0.68 mmol) d'un oli incolor que s'identifica com el producte **54** i 1.79 g de producte **54** impurificat. Aquesta última fracció es destil·la a pressió reduïda (75-90 °C, 1.2-1.6 mbar) obtenint 1.37 g (5.56 mmol) del producte **54** pur. Rd: 73%.

P.eb.: 75-90 °C, 1.2-1.6 mbar; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2984, 2930, 1728, 1437, 1276, 1241, 1201, 1154, 1015, 844, 689; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.01 (ddd, J = 14.4, 8.8 i 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.46 (sextet, J = 7.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 8.8 i 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 17.7, 32.5, 37.6, 49.8, 52.8, 52.9, 60.8, 169.7, 169.8, 175.7; Anal. Calc. per C₁₁H₁₈O₆: C, 53.65 %; H, 7.37 %. Trobat: C, 53.46 %; H, 7.40 %.

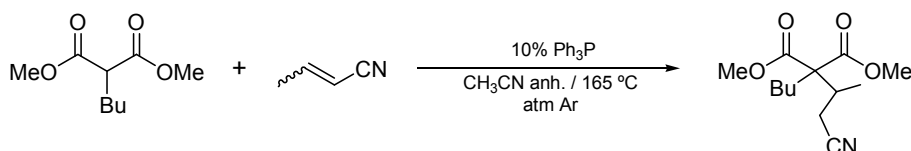
5-1-10- Preparació del 2-butilmalonat de dimetil, **22**.¹¹⁵



En un baló de 250 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de clorur càlcic s'hi posen 25.9 g (186 mmol) de carbonat potàssic mòlt, 70 ml d'acetona anhidra, 11.8 ml (103 mmol) de malonat de dimetil i 23.2 ml (204 mmol) de iodur de butil. S'agita la mescla a reflux durant 77 hores, es deixa refredar, es filtren les sals i s'evapora el dissolvent. S'afegeixen 20 ml de diclorometà i es fan extraccions amb aigua (4 x 30 ml). La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra, s'evapora el dissolvent i el residu es destil·la a pressió reduïda (57-59 °C, 1.2-1.9 mbar). S'obtenen 14.7 g (78.1 mmol, Rd: 76 %) d'un líquid incolor identificat com el producte.

P.eb.: 57-59 °C, 1.2-1.9 mbar (P.eb. Lit.:¹¹⁵ 219-221 °C, 1013 mbar); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2957, 2932, 2861, 1756, 1733, 1434; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18-1.35 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 2H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz): 14.0, 22.6, 28.8, 29.8, 52.0, 52.6, 170.2.

5-1-11- Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al crotonitril sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, **57**.



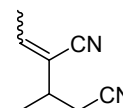
En un reactor de tub tancat de 25 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó s'hi posen 0.278 g (1.06 mmol) de trifenilfosfina. En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'atmosfera de nitrogen s'hi posen 2.00 g (10.6 mmol) de 2-butilmalonat de dimetil, 5 ml

¹¹⁵ Straukas, J.; Degutis, J. *Lietuvos TSR Akad. Darbai, Ser. B.* **1965**, *4*, 47-53; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 14124c.

d'acetonitril anhidre i es transvasa al reactor mitjançant una cànula. S'afegeixen 4.45 ml (54.7 mmol) de crotonitril i s'escalfa la mescla a 165°C durant 15 hores (en aquest moment una al·lquota del cru és analitzada per $^1\text{H-RMN}$ i s'observa una conversió del 100%). Es deixa refredar, s'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (2:1). S'aïllen 0.518 g de 2-butilmalonat de dimetil (la reacció ha revertit) i 0.188 g (0.736 mmol, Rd: 7 %) d'un líquid incolor identificat com el producte d'addició de Michael. També s'aïllen altres fraccions minoritàries amb mescla del producte i els dímers (*Z* i *E*) del crotonitril **48**.

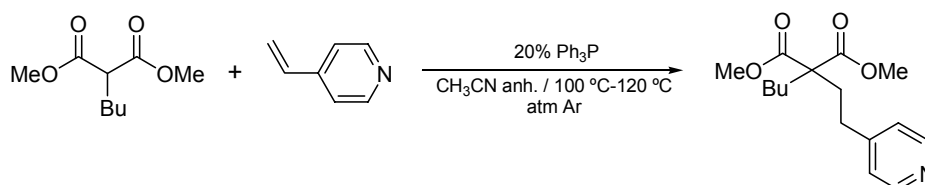
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2959, 2869, 2246, 1727, 1462, 1433, 1209, 1147, 1025; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97-1.32 (m, 4H), 1.86 (t aparent, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J = 16.5$ i 9.3 Hz, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.5$ i 3.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 15.0, 21.9, 23.0, 26.5, 33.4, 33.6, 52.5, 52.6, 60.8, 119.1, 170.4, 171.2; EM (m/z, %): 256 ($[\text{M}+1]^+$, 22), 226 (17), 224 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 61), 199 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 18), 196 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 34), 188 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}]^+$, 40), 183 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_3]^+$, 11), 171 (26), 168 (10), 164 (11), 160 (13), 159 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}_2\text{H}_2\text{N}]^+$, 100), 145 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 51), 136 (13), 127 (53); EM d'alta resolució: m/z Calc. per $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 256.1549. Trobat: 256.1517.

2-etiliden-3-metilglutaronitril (mescla *Z* i *E*), **48**¹¹⁶



IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2929, 2880, 2249, 2215, 1742, 1635, 1455, 1424, 1384, 1329, 1264, 1082, 970, 851, 645; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 5.0$ Hz, 5.4H), 1.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 4.6H), 2.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3.3H), 2.73 (sextet, $J = 6.9$, 1.6H), 3.10 (sextet, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 6.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.7, 17.4, 18.9, 19.0, 23.4, 24.0, 29.9, 35.9, 117.3, 117.6, 117.7, 117.9, 118.0, 144.5, 145.2.

5-1-12- Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil a la 4-vinilpiridina sota catàlisi per trifenilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(4-piridil)etil]malonat de dimetil, **58**.



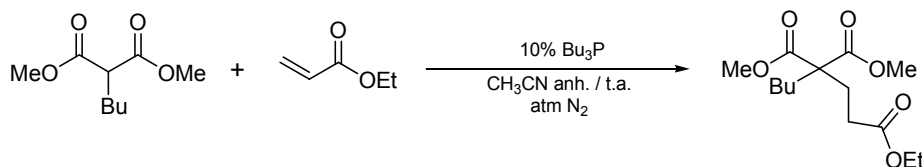
En un reactor de tub tancat de 25 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó, s'hi posen 0.569 g (2.17 mmol) de trifenilfosfina. En un tub Schlenk de 25 ml proveït d'atmosfera de nitrogen s'hi posen 2.00 g (10.6 mmol) de 2-butilmalonat de dimetil, 4 ml d'acetonitril anhidre i es transvasa al reactor mitjançant una cànula. S'afegeixen 2.28 ml (21.1 mmol) de

¹¹⁶ Shabtai, J.; Ney-Igner, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1158-1161.

4-vinilpiridina. S'escalfa la mescla a 100 °C durant 150 hores i després a 120°C durant 138 hores. Es deixa refredar, s'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (1:4). S'aïllen 1.30 g (4.43 mmol, Rd: 42%) d'un oli marronós identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3071, 3025, 2955, 2860, 1728, 1600, 1560, 1433, 1204, 808, 628; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04-1.29 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 7.03 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 4.6 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.0, 23.0, 26.5, 30.3, 32.9, 33.6, 52.6, 57.7, 123.9, 149.9, 150.5, 172.0; EM (m/z, %): 294 ([M+1]⁺, 6), 262 ([M-CH₃O]⁺, 11), 234 ([M-C₂H₃O₂]⁺, 22), 202 (23), 188 ([M-C₇H₈N]⁺, 69), 174 (11), 156 (11), 148 (11), 146 (22), 145 ([M-C₇H₈N-C₃H₇]⁺, 100), 132 ([M-C₄H₉-C₇H₈N]⁺, 10), 130 (13), 128 (31); EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₆H₂₄NO₄ ([M + H]⁺): 294.1705. Trobat: 294.1721.

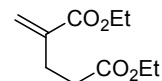
5-1-13- Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil a l'acrilat d'etil sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)etil]malonat de dimetil, **60**.



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 1.01 g (5.36 mmol) de 2-butilmalonat de dimetil, 2.5 ml d'acetonitril anhidre i 129 μ l (0.517 mmol) de tributilfosfina. S'afegeixen 0.80 ml (7.31 mmol) d'acrilat d'etil gota a gota i es deixa agitant a temperatura ambient durant 15.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es destil·la a pressió reduïda. S'aïllen 1.54 g d'un líquid de color groc pàl·lid (125-150 °C, 0.4-0.5 mbar) que s'identifica com el producte impurificat amb el dímer de l'acrilat d'etil. Rd: 99 %.¹¹⁷

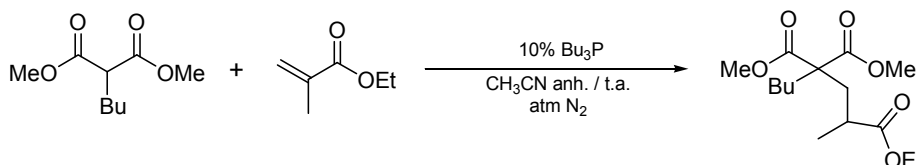
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2958, 2869, 1730, 1459, 1436, 1377, 1199, 1164, 1119, 1018, 797; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-1.34 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 14.5, 23.1, 26.5, 28.1, 29.9, 33.2, 52.6, 57.2, 60.8, 172.1, 173.0; EM (m/z, %): 288 (M⁺, 8), 257 ([M-CH₃O]⁺, 51), 243 ([M-C₂H₅O]⁺, 81), 232 ([M-C₄H₈]⁺, 94), 229 ([M-C₂H₃O₂]⁺, 11), 188 ([M-C₅H₈O₂]⁺, 43), 183 (66), 172 (61), 158 ([M-C₅H₈O₂-C₂H₅]⁺, 34), 145 ([M-C₅H₈O₂-C₃H₇]⁺, 100), 141 (39); EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₄H₂₄O₆ (M⁺): 288.1573. Trobat: 288.1614; Anal. Calc. per C₁₄H₂₄O₆: C, 58.32 %; H, 8.39 %. Trobat: C, 58.26 %; H, 8.45 %.

¹¹⁷ El rendiment s'ha calculat a partir de l'espectre de ¹H-RMN.

2-metilenglutarat de dietil, **63**¹¹⁸

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2984, 2936, 2905, 2871, 1735, 1713, 1631, 1143, 1373, 1256, 1180, 1135, 1023, 947, 815; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.15, (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 14.5, 27.6, 33.4, 60.7, 61.0, 125.8, 139.5, 166.9, 173.0.

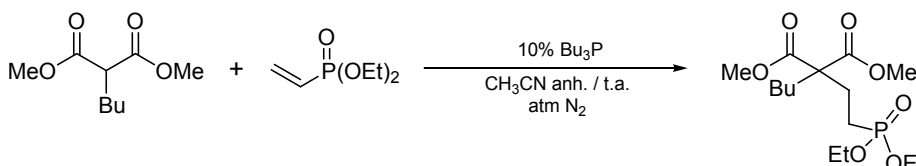
5-1-14- Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al metacrilat d'etil sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, **61**.



En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 1.01 g (5.36 mmol) de 2-butilmalonat de dimetil, 2.5 ml d'acetonitril anhidre i 129 μ l (0.517 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 0.89 ml (7.14 mmol) de metacrilat d'etil gota a gota i es deixa agitant a temperatura ambient durant 12.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (4:1). S'aïllen 0.970 g (3.21 mmol, Rd: 60%) d'un líquid incolor que s'identifica com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2958, 2870, 1729, 1460, 1436, 1379, 1211, 1177, 1142, 1075, 1020, 964, 851, 690; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93-1.32 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.71-1.95 (m, 3H), 2.34-2.48 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 14.4, 19.8, 23.2, 26.6, 33.3, 36.1, 36.4, 52.5, 52.6, 57.3, 60.7, 172.2, 172.3, 176.5; Anal. Calc. per C₁₅H₂₆O₆: C, 59.58 %; H, 8.67 %. Trobat: C, 59.50 %; H, 8.64 %.

5-1-15- Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil al vinilfosfonat de dietil sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció del 2-butil-2-[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, **62**.



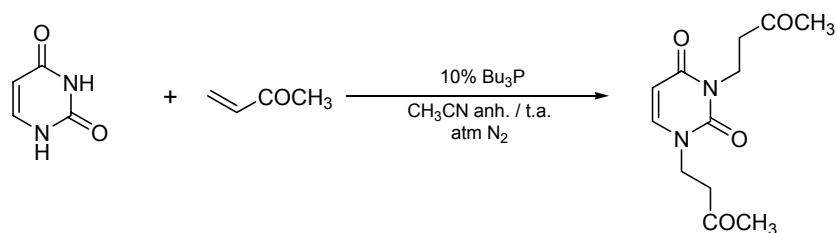
En un tub Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 1.02 g (5.42 mmol) de 2-butilmalonat de dimetil, 2.5 ml d'acetonitril anhidre, 139 μ l (0.558 mmol) de tributilfosfina, 0.87 ml (5.68 mmol) de vinilfosfonat de dietil i es deixa agitant a temperatura ambient durant 6.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia

¹¹⁸ Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7381-7382.

en columna eluint amb èter dietílic. S'aïllen 187 mg (0.53 mmol) d'un oli groc pàl·lid identificat com el producte **62** i 1.46 g de producte **62** impurificat de vinilfosfonat de dietil. Aquesta última fracció es destil·la a pressió reduïda per eliminar el fosfonat (55-60 °C, 1.8-2.0 mbar) i sobtaven 1.36 g (3.86 mmol) de producte pur. Rd: 82 %.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2957, 2868, 1729, 1440, 1260, 1205, 1161, 1058, 1018, 964, 792; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.03-1.15 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H) 3.68 (s, 6H), 4.05 (dq ample, J_{H-P} = 8.3 i J_{H-H} = 7.3 Hz, 4H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 16.7 (d, J = 5.7 Hz), 21.3 (d, J = 142.1 Hz), 23.1, 26.1 (d, J = 3.8 Hz), 26.4, 32.8, 52.7, 57.8 (d, J = 18.1 Hz), 62.0 (d, J = 6.7 Hz), 171.8; EM (m/z, %) = 352 (M⁺, 3), 321 ([M-CH₃O]⁺, 27), 307 ([M-C₂H₅O]⁺, 15), 296 ([M-C₄H₈]⁺, 71), 261 (30), 233 (16), 165 ([M-C₉H₁₅O₄]⁺, 100), 152 ([M-C₁₀H₁₆O₄]⁺, 60), 137 ([M-C₁₁H₁₉O₄]⁺, 10), 95 (18); EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₅H₂₉O₇P (M⁺): 352.1651. Trobat: 352.1655.

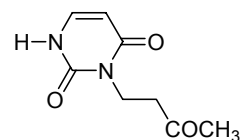
5-1-16- Addició conjugada de l'uracil a la metil vinil cetona sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció del 1,3-bis(3-oxobutil)uracil, **72**.¹¹⁹



En un baló Schlenk proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.481 g (4.29 mmol) d'uracil, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addiciona 1.0 ml (12.0 mmol) de metil vinil cetona gota a gota durant un període de 20 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 3.5 hores. Es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9.5:0.5) i augmentant la polaritat fins a metanol 100 %. S'aïlla una fracció que conté el dímer de la metil vinil cetona **45** i una altra fracció que és mescla dels productes de mono i doble addició conjugada juntament amb alguna altra impuresa. Aquesta última fracció es tracta amb cloroform observant-se la formació d'un precipitat blanc, que es filtra i s'identifica com el producte de monoaddició **74**. El filtrat s'evapora obtenint 1.04 g d'un residu en forma d'oli marronós identificat com el producte de doble addició que no s'aconsegueix separar de la resta d'impureses. Rd: 95 %.

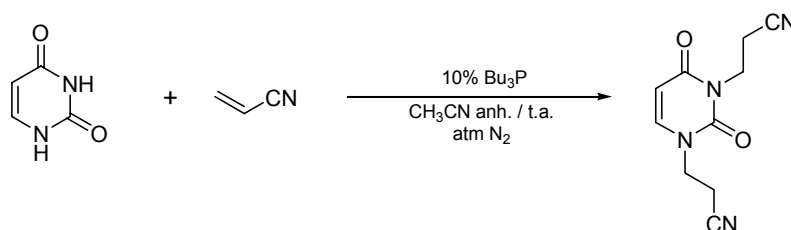
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3093, 2964, 1701, 1649, 1455, 1355, 1226, 1165, 804, 767; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 30.1, 30.3, 36.6, 41.3, 41.9, 45.3, 101.2, 144.4, 151.5, 163.1, 206.7, 206.8.

¹¹⁹ Singh, P.; Deep, K.; Singh, H. *J. Chem. Research (M)* **1984**, 0636-0650.

3-(3-oxobutil)uracil, **74**

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3077, 2896, 1733, 1707, 1630, 1441, 1232, 823, 764; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 30.6, 35.8, 41.4, 100.6, 141.7, 152.2, 163.9, 207.8.

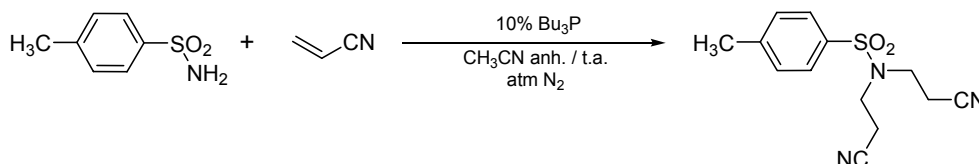
5-1-17- Addició conjugada de l'uracil a l'acrilonitril sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció del 1,3-bis(2-cianoetil)uracil, **73**.¹²⁰



En un baló Schlenk proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.483 g (4.31 mmol) d'uracil, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μl (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.7 ml (25.4 mmol) d'acrilonitril gota a gota durant un període de 20 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 21 hores. Es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb AcOEt. S'aïllen 0.835 g (3.82 mmol, Rd: 89 %) d'un oli marronós que s'identifica com el producte.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2244, 1704, 1649, 1451, 1345, 1228, 802, 764; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 16.4, 17.8, 36.8, 46.3, 102.5, 117.1, 117.4, 143.0, 151.1, 162.3.

5-1-18- Addició conjugada de la 4-metilbenzensulfonamida a l'acrilonitril sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis(2-cianoetil)-4-metilbenzensulfonamida, **76**.¹²¹



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.729 g (4.25 mmol) de 4-metilbenzensulfonamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μl (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.7 ml (25.4 mmol) d'acrilonitril gota a gota durant un període de 5 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 6 hores. S'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es

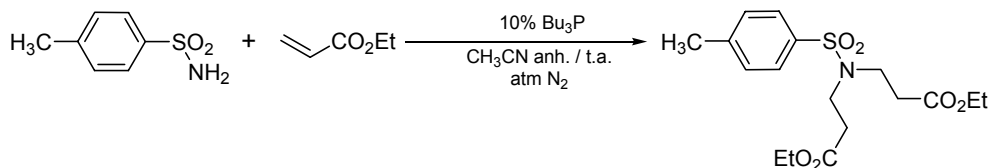
¹²⁰ Chambers, R.W. *Biochemistry* **1965**, 4(2), 219-226.

¹²¹ Buckus, P.; Stonite, R. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1963**, 33, 624-628.

cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:1). S'aïllen 0.892 g (3.22 mmol, Rd: 76 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 102-104 °C (P.f. Lit.:¹²¹ 104-105 °C); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2944, 2254, 1597, 1340, 1159, 1112, 712, 698; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 19.2, 21.8, 46.3, 117.8, 127.5, 130.5, 134.9, 145.1.

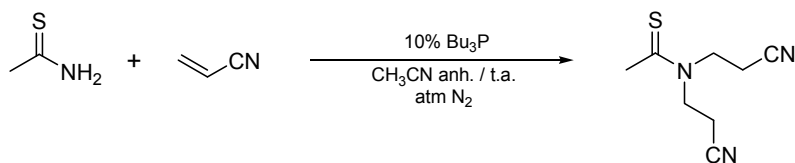
5-1-19- Addició conjugada de la 4-metilbensulfonamida a l'acrilat d'etil sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-metilbensulfonamida, **77**.¹²¹



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.728 g (4.25 mmol) de 4-metilbensulfonamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.4 ml (13.1 mmol) d'acrilat d'etil gota a gota durant un període de 15 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 17 hores. S'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1). S'aïllen 0.818 g (2.20 mmol, Rd: 52 %) d'un oli incolor identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2981, 1727, 1598, 1314, 1184, 1155, 690; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.3, 21.7, 34.6, 45.2, 61.0, 127.4, 129.9, 136.1, 143.7, 171.4.

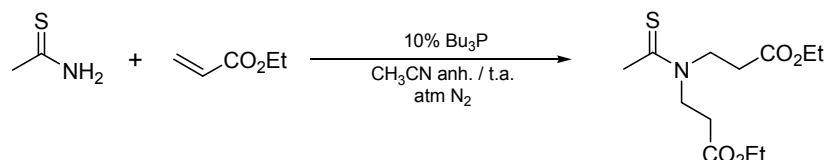
5-1-20- Addició conjugada de la tioacetamida a l'acrilonitril sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis(2-cianoetil)tioacetamida, **79**.



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.333 g (4.43 mmol) de tioacetamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.7 ml (25.4 mmol) d'acrilonitril gota a gota durant un període de 45 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 23 hores. Es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb èter dietílic i augmentat la polaritat fins a èter dietílic:AcOEt (4:1). S'aïllen 0.402 g (2.21 mmol, Rd: 50 %) d'un oli verd que s'identifica com el producte de doble addició conjugada. També s'aïlla una fracció que conté el producte de monoaddició conjugada **80** que no s'ha purificat (Rd aproximat: 4 %).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2996, 2249, 1453, 1359, 1274, 1218, 1004; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.75 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.7, 17.3, 32.9, 49.1, 49.5, 116.5, 118.4, 202.9; Anal. Calc. per $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$: C, 53.01 %; H, 6.12 %; N, 23.18 %. Trobat: C, 52.93 %; H, 6.00 %; N, 22.95 %.

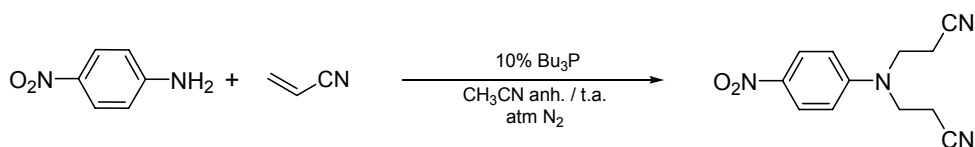
5-1-21- Addició conjugada de la tioacetamida a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis[2-(etoxicarbonil)etil]tioacetamida, **81**.



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.327 g (4.35 mmol) de tioacetamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μL (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 2.8 ml (25.2 mmol) d'acrilat d'etil gota a gota durant un període de 20 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 3 hores. Es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (3:2). S'aïllen 0.513 g (1.86 mmol, Rd: 43 %) d'un oli incolor que s'identifica com el producte de doble addició conjugada. També s'aïlla una fracció que conté el producte de monoaddició conjugada **82** que no s'ha purificat (Rd aproximat: 9 %).

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2980, 2937, 1724, 1501, 1454, 1419, 1375, 1181, 1014; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.09-4.20 (m, 6H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 31.2, 32.8, 33.1, 48.9, 49.2, 61.0, 61.5, 170.5, 172.0, 201.0; Anal. Calc. per $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C, 52.34 %; H, 7.69 %; N, 5.09 %. Trobat: C, 52.27 %; H, 7.91 %; N, 4.82 %.

5-1-22- Addició conjugada de la 4-nitroanilina a l'acrilonitril sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis(2-cianoetil)-4-nitroanilina, **86**.^{72c(pàg.37)}

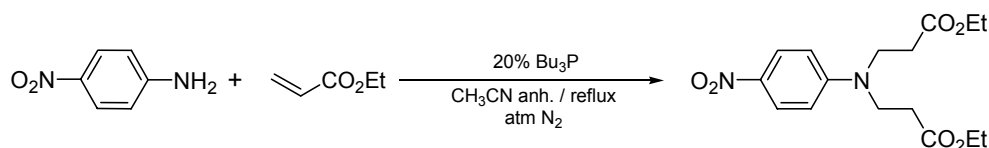


En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.577 g (4.18 mmol) de 4-nitroanilina, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μL (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.7 ml (25.4 mmol) d'acrilonitril gota a gota durant un període de 15 minuts i es deixa la mescla agitant a temperatura ambient durant 20 hores. S'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils obtenint un residu negre que es tracta amb diclorometà fred. El precipitat obtingut, sòlid de color groc intens, es filtra, es renta amb

diclorometà fred i s'identifica com el producte de doble addició conjugada. Les aigües mares es concentren i es tracten de nou amb diclorometà fred obtenint més precipitat. Aquest procés es repeteix una tercera vegada. En total s'aïllen 0.729 g (2.98 mmol, Rd: 71 %) de producte.

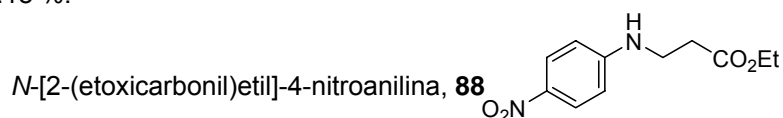
P.f.: 159-161 °C (P.f. Lit.:^{72c(pàg.37)} 163-164 °C); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2249, 1588, 1492, 1315, 1112, 834, 751; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ (ppm): 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ (ppm): 15.7, 46.3, 112.3, 119.5, 126.4, 137.7, 152.2.

5-1-23- Addició conjugada de la 4-nitroanilina a l'acrilat d'etil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-nitroanilina, **87**.



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.576 g (4.17 mmol) de 4-nitroanilina, 1.5 ml d'acetonitril anhidre, 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina, 2.7 ml (26.2 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 24 hores. Es refreda, s'addicionen 1.4 ml (13.1 mmol) d'acrilat d'etil i 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina més i es torna a escalfar la mescla a reflux durant 6.5 hores. Es refreda, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (3:2). S'aïlla una fracció que conté els productes de mono i doble addició conjugada. Aquesta mescla es cromatografia en columna eluint amb diclorometà 100 %. S'aïllen 0.790 g (2.33 mmol, Rd: 56 %) d'un oli groc intens identificat com el producte de doble addició conjugada **87** i 14.9 mg (0.06 mmol, Rd: 2 %) d'un sòlid groc intens identificat com el producte de la monoaddició **88**.

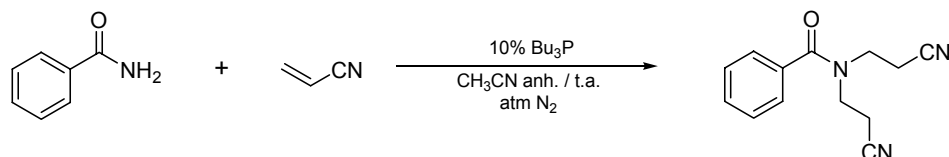
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2981, 2906, 1724, 1592, 1513, 1490, 1308, 1181, 1111; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 6.63 (dd, *J* = 7.4 Hz i 2.1 Hz, 2H), 8.10 (dd, *J* = 7.4 Hz i 2.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 32.4, 47.1, 61.2, 110.9, 126.6, 137.9, 151.8, 171.5; Anal. Calc. per C₁₆H₂₂N₂O₆: C, 56.80 %; H, 6.55 %; N, 8.28 %. Trobat: C, 56.80 %; H, 6.58 %; N, 8.18 %.



P.f.: 72-75 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3367, 2961, 2921, 2858, 1705, 1612, 1596, 1478, 1311, 1185, 1113, 827; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (s ample, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.0 Hz i 2.1 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 7.0 Hz i 2.1 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 33.8, 39.0, 61.3, 111.4, 126.7, 138.6, 153.1, 172.2; Anal. Calc. per

$C_{11}H_{14}N_2O_4$: C, 55.46 %; H, 5.92 %; N, 11.76 %. Trobat: C, 54.45 %; H, 5.96 %; N, 11.41 %.

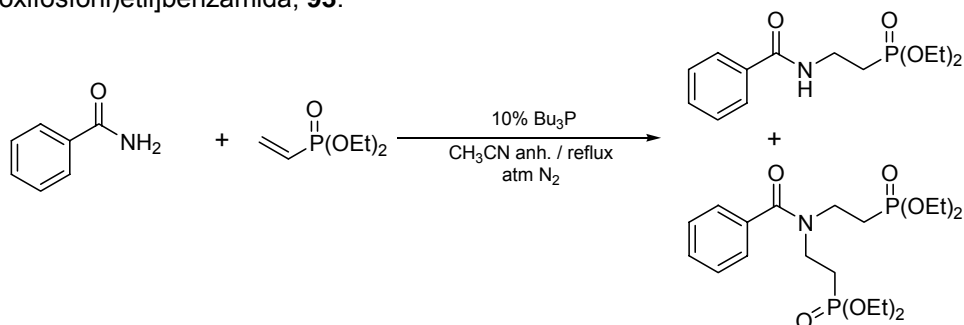
5·1·24- Addició conjugada de la benzamida a l'acrilonitril sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis(2-cianoetil)benzamida, **90**.¹²²



En un baló Schlenk proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.525 g (4.29 mmol) de benzamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre i 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina. S'addicionen 1.7 ml (25.4 mmol) d'acrilonitril gota a gota durant un període de 40 minuts i es deixa agitant a temperatura ambient. Després de 142 hores de reacció encara s'observa producte de partida i es decideix parar la reacció. Es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i l'excés de substàncies volàtils i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla AcOEt:hexà (4:1). S'aïllen 0.078 g (0.34 mmol) d'un sòlid groguenc identificat com el producte de doble addició conjugada **90** i altres fraccions que contenen aquest mateix producte juntament amb altres impureses que no s'han pogut identificar (Rd: 27 %). També s'obtenen algunes fraccions que contenen el producte de monoaddició conjugada **91** juntament amb altres impureses però no s'ha pogut purificar (Rd aproximat: 7%).

P.f.: 101-104 °C (P.f. Lit.: 106-108 °C,^{122a} 109.5-112 °C,^{122b} 110 °C^{122c}); IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2967, 2246, 1630, 1417, 1255, 1024, 701; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ (ppm) T = 336 K: 2.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 7.45-7.54 (m, 5H); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ (ppm) T = 336 K: 16.7, 40.0, 119.1, 127.3, 129.2, 130.2, 136.4, 171.9.

5·1·25- Addició conjugada de la benzamida al vinilfosfonat de dietil sota catalisi per tributilfosfina. Obtenció de la *N,N*-bis[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, **92**, i la *N*-[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, **93**.



En un baló Schlenk proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.518 g (4.30 mmol) de benzamida, 1.5 ml d'acetonitril anhidre, 104 μ l

¹²² (a) Sorrel, T.N.; Garrity, M.L. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 210-215; (b) Purslove, L.A. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 576-577; (c) Mariella, R. P.; Jonauskas, R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 923.

(0.417 mmol) de tributilfosfina i 1.4 ml (9.4 mmol) de vinilfosfonat de dietil. S'escalfa la mescla a reflux durant 5 hores, es refreda, es transvasa el cru en un baló i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla AcOEt:metanol (9.5:0.5). S'obtenen 2 fraccions que corresponen als productes de mono i doble addició conjugada impurificats. El producte de mono addició es purifica mitjançant una cromatografia en columna eluint amb una mescla AcOEt:èter dietílic (1:1) i s'aïllen 0.292 g (1.02 mmol, Rd: 24 %) d'un oli incolor identificat com el producte **93**. El producte de doble addició conjugada es purifica mitjançant una altra cromatografia en columna eluint amb èter dietílic:metanol (9.5:0.5) i s'aïllen 0.977 g (2.17 mmol, Rd: 51 %) d'un oli incolor identificat com el producte **92**.

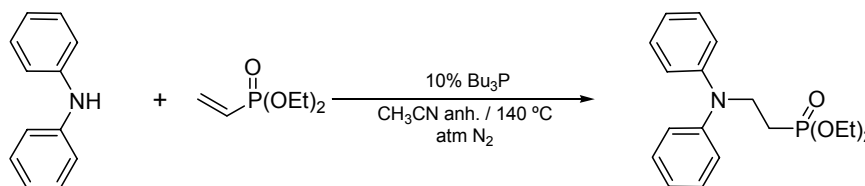
N,N-bis[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, **92**

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2981, 2931, 2907, 1633, 1425, 1368, 1239, 1051, 1022, 956; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ (ppm) T = 373 K: 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 12H), 2.05-2.19 (m, 4H), 3.56-3.67 (m, 4H), 4.04 (dq, *J*_{H-P} = 8.6 Hz i *J*_{H-H} = 7.0 Hz, 8H), 7.41-7.50 (m, 5H); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ (ppm) T = 373 K: 16.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 24.9 (d, *J* = 134.9 Hz), 41.6, 61.4 (d, *J* = 6.4 Hz), 126.6, 128.4, 129.3, 137.1, 170.8; EM d'alta resolució: *m/z* Calc. per C₁₉H₃₄NO₇P₂ ([M + H]⁺): 450.1811. Trobat : 450.1805.

N-[2-(dietoxifosforil)etil]benzamida, **93**

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3295, 3064, 2981, 2907, 1641, 1538, 1221, 1023, 960, 699, 631; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.07 (dt, *J* = 17.2 Hz i 6.3 Hz, 2H), 3.76 (dt, *J* = 22.4 Hz i 6.3 Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 7.29 (s ample, 1H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.79-7.83 (m, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 16.7 (d, *J* = 6.4 Hz), 25.6 (d, *J* = 139.2 Hz), 34.1 (d, *J* = 6.6 Hz), 62.2 (d, *J* = 6.1 Hz), 127.2, 128.8, 131.7, 134.4, 167.3; EM d'alta resolució: *m/z* Calc. per C₁₃H₂₁NO₄P ([M + H]⁺): 286.1208. Trobat: 286.1203.

5-1-26- Addició conjugada de la difenilamina al vinilfosfonat de dietil sota catàlisi per tributilfosfina. Obtenició del [2-(difenilamino)etil]fosfonat de dietil, **94**.



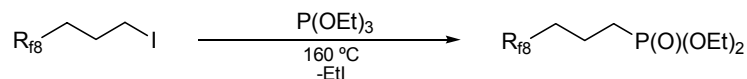
En un reactor de tub tancat proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'argó s'hi posen 0.718 g (4.24 mmol) de difenilamina, 1.5 ml d'acetonitril anhidre, 104 μ l (0.417 mmol) de tributilfosfina i 0.97 ml (6.31 mmol) de vinilfosfonat de dietil. S'escalfa la mescla a 140 °C durant un període de 14 hores, es refreda, es transvasa el cru en un baló i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:1) i augmentant la polaritat fins a AcOEt 100 %. S'obtenen 0.439 g (2.59

mmol) de difenilamina i 0.415 g (1.24 mmol, Rd: 29 %) d'un oli incolor identificat com el producte d'addició conjugada.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2979, 2904, 1858, 1493, 1367, 1242, 1023, 954, 1748, 694; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.98-4.14 (m, 6H), 6.93-7.01 (m, 6H), 7.24-7.30 (m, 4H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 16.5 (d, $J = 6.2$ Hz), 23.9 (d, $J = 134.1$ Hz), 46.0, 61.7 (d, $J = 6.6$ Hz), 121.0, 121.7, 129.4, 147.1; EM d'alta resolució: m/z Calc. per $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{P}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 334.1572. Trobat: 334.1567.

5-2- Michael addition reactions catalyzed by polyfluorinated phosphines. Recycling processes.

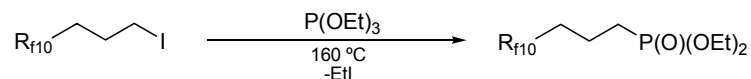
5-2-1- Synthesis of diethyl 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecylphosphonate, **101**.¹²³



A round-bottom flask connected to a distillation system was charged with 20.0 g (34.0 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-1-iodo-*n*-undecane 35 ml (191 mmol) of triethyl phosphite and heated to 160 °C for 21.5 hours. During this time EtI was evolved and distilled. The reaction crude was then cooled to room temperature and vacuum was applied in order to distill the remaining EtI, the excess of triethyl phosphite and the byproduct EtP(O)(OEt)₂ (higher distillation temperature observed 50 °C, 5·10⁻² mbar). The remaining colorless oil was the desired product (19.1 g, 32.0 mmol, Yield: 94 %).

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2986, 2912, 1235, 1199, 1146, 1056, 1028, 962, 705, 654, 629; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.70-1.96 (m, 4 H), 2.06-2.24 (m, 2H), 3.97-4.12 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.3 (d, *J* = 4.3 Hz), 16.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 25.3 (d, *J* = 143.1 Hz), 31.5 (td, *J*_{C-F} = 22.2 Hz and *J*_{C-P} = 14.9 Hz), 62.0 (d, *J* = 6.5 Hz), 104.4-123.6 (m); ³¹P{¹H}-NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm): 31.2; ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -127.0, -124.3, -123.5, -122.6, -115.3, -81.7 (t, *J* = 10.0 Hz).

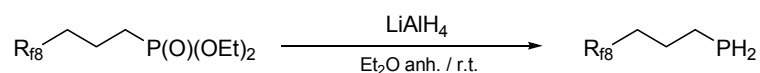
5-2-2- Synthesis of diethyl 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecylphosphonate, **102**.



A round-bottom flask connected to a distillation system was charged with 2.22 g (3.23 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-1-iodo-*n*-tridecane, 3.3 ml (18.1 mmol) of triethyl phosphite and heated to 160 °C for 21 hours. During this time EtI was evolved and distilled. The reaction crude was then cooled to room temperature and vacuum was applied in order to distill the remaining EtI, the excess of triethyl phosphite and the byproduct EtP(O)(OEt)₂ (higher distillation-temperature observed 50 °C, 5·10⁻² mbar). The remaining colorless oil was the desired product (2.21 g, 3.16 mmol, Yield: 98 %).

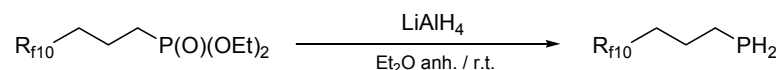
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2985, 2911, 1202, 1149, 1056, 1027, 961, 832, 788, 661, 640; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.77-2.01 (m, 4 H), 2.15-2.26 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 14.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 16.6 (d, *J* = 6.0 Hz), 25.2 (d, *J* = 143.1 Hz), 31.4 (td, *J*_{C-F} = 22.4 Hz and *J*_{C-P} = 15.1 Hz), 61.9 (d, *J* = 6.5 Hz), 99.8-123.0 (m); ³¹P{¹H}-NMR (CDCl₃, 121.5 MHz) δ (ppm): 31.2; ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.6, -124.1, -123.2, -122.3, -115.1, -81.3 (t, *J* = 10 Hz). Anal. Calc. for C₁₇H₁₆F₂₁O₃P: C, 29.24 %; H, 2.31 %. Found: C, 29.20 %; H, 2.40 %.

¹²³ Emnet, Ch.; Gladysz, J. A. *Synthesis* **2005**, 1012-1018.

5·2·3- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecylphosphine, **103**.^{83h(pàg.50)}

A Schlenk flask provided with an addition funnel was charged with 0.789 g (20.8 mmol) of LiAlH₄ and 20 ml of anhydrous diethyl ether. The suspension was cooled in an ice bath and a solution of 6.004 g (10.0 mmol) of diethyl 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecylphosphonate in 60 ml of anhydrous diethyl ether was added dropwise keeping the temperature at 0 °C. After stirring at room temperature for 44 hours, the mixture was cooled again to 0 °C and 70 ml of HCl 3M were added dropwise. The mixture was stirred during some minutes at room temperature and 20 ml of anhydrous diethyl ether added. The organic layer was separated and the aqueous one washed with 50 ml more of anhydrous diethyl ether. The ethereal layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent removed under atmosphere pressure. The resulting yellowish residue was distilled under membrane-pump vacuum (93-96 °C, 21 mbar) to give the desired phosphine as a colorless liquid (3.530 g, 7.14 mmol, Yield: 71 %).

¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ (ppm): 0.87-0.95 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 2.49 (dt, *J*_{H-P} = 191.2 Hz and *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H); ¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.3 (d, *J* = 10 Hz), 23.9 (d, *J* = 2.9 Hz), 31.6 (td, *J*_{C-F} = 22.2 Hz and *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 105.1-123.3 (m); ³¹P{¹H}-NMR (C₆D₆, 121.5 MHz) δ (ppm): -137.4; ¹⁹F-NMR (C₆D₆, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.7, -123.8, -123.2, -122.3, -122.1, -114.6, -81.4 (t, *J* = 9 Hz).

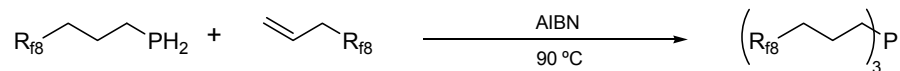
5·2·4- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecylphosphine, **104**.

A Schlenk flask provided with an addition funnel was charged with 0.227 g (6.14 mmol) of LiAlH₄ and 5 ml of anhydrous diethyl ether. The suspension was cooled in an ice bath and a solution of 2.008 g (2.88 mmol) of diethyl 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecylphosphonate in 20 ml of anhydrous diethyl ether was added dropwise keeping the temperature at 0 °C. After stirring at room temperature for 41 hours, the mixture was cooled again to 0 °C and 20 ml of HCl 3M were added dropwise. The mixture was stirred during some minutes at room temperature and 20 ml of anhydrous diethyl ether added. The organic layer was separated and the aqueous one washed with 20 x 2 ml more of diethyl ether. The ethereal layers were combined, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent removed under atmosphere pressure. The resulting residue was distilled under oil-pump vacuum (65-70 °C, 2·10⁻² mbar) to give the desired phosphine as a white solid (1.084 g, 1.82 mmol, Yield: 63 %).

¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ (ppm): 0.71-0.83 (m, 2 H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 2H), 2.9 (dt, *J*_{H-P} = 191.5 Hz and *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H); ¹³C-NMR (C₆D₆, 75.5 MHz) δ (ppm): 13.5 (d, *J* = 10.3 Hz), 24.1, 31.8 (t, *J*_{C-F} = 22.5 Hz); ³¹P{¹H}-NMR (C₆D₆, 121.5 MHz) δ

(ppm): -137.2; ^{19}F -NMR (C_6D_6 , 282.4 MHz) δ (ppm): -126.7, -123.8, -123.2, -122.3, -122.1, -114.6, -81.4 (t, $J = 9$ Hz).

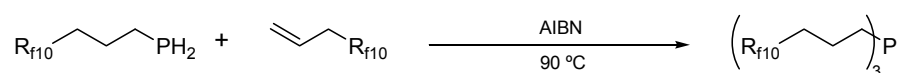
5-2-5- Synthesis of tris(1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecyl)phosphine, **95**.^{83e,83k(pàg.50)}



In a glove box, a Schlenk flask was charged with 1.528 g (3.09 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecylphosphine, 3.558 g (7.73 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undec-1-ene and 0.101 g (0.62 mmol) of AIBN. The mixture was heated to 90 °C for 19 hours, cooled to room temperature and ca. 5 ml of toluene and ca. 5 ml of PFMCH were added. After vigorous stirring the toluene layer was separated and the fluoruous one washed with ca. 5 ml more of toluene. The fluoruous phase was evaporated under vacuum out of the glove box and the remaining snowy white solid was identified as the desired phosphine (4.318 g, 3.05 mmol, Yield: 98 %).

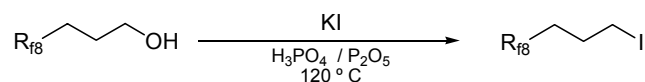
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2951, 2894, 1461, 1439, 1371, 1331, 1196, 1145, 1134, 1115, 703, 654; ^1H -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 300 MHz) δ (ppm): 1.20-1.55 (m, 2H), 1.71-1.95 (m, 2H), 2.04-2.3 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 75.5 MHz) δ (ppm): 16.8 (d, $J = 16.7$ Hz), 26.8 (d, $J = 14.8$ Hz), 32.1 (td, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz and $J_{\text{C-P}} = 12.5$ Hz); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 121.5 MHz) δ (ppm): -33.6; ^{19}F -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 282.4 MHz) δ (ppm): -128.4, -126.9, -125.9, -124.7, -123.8, -116.7, -83.8 (m).

5-2-6- Synthesis of tris(1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecyl)phosphine, **96**.



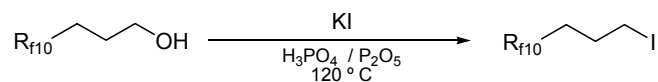
In a glove box, a Schlenk flask was charged with 1.000 g (1.68 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecylphosphine, 2.399 g (4.28 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridec-1-ene and 0.058 g (0.35 mmol) of AIBN. The mixture was heated to 90 °C for 19 hours. The mixture was then cooled to room temperature and ca. 5 mL of toluene and ca. 5 mL of PFMCH were added. After vigorous stirring the toluene layer was separated and the fluoruous one washed with ca. 2 x 5 mL more of toluene. The fluoruous phase was evaporated under vacuum out of the glove box and the remaining waxy white solid was identified as the desired phosphine (2.767 g, 1.61 mmol, Yield: 96 %).

M.p.: 103-105 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2950, 1461, 1374, 1342, 1202, 1150, 1111, 1077, 642; ^1H -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 300 MHz) δ (ppm): 1.13-1.34 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 75.5 MHz) δ (ppm): 16.2 (m), 26.7 (m), 32.0 (m); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 121.5 MHz) δ (ppm): -33.6; Anal. Calc. for $\text{C}_{33}\text{H}_{18}\text{F}_{63}\text{P}$: C, 27.30 %; H, 1.05 %. Found: C, 27.39 %; H, 1.14 %.

5·2·7- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-1-iodo-*n*-undecane, **97**.¹²⁴

A round-bottom flask containing 125 ml of H₃PO₄ 85 % was cooled in an ice-bath. 48 g (331 mmol) of P₂O₅, 55.6 g (335 mmol) of KI, 20.1 g (42.0 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecan-1-ol were added and the mixture stirred and heated to 120 °C. After 21 hours the reaction crude was cooled to room temperature and 400 ml of distilled water were added. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (4 x 250 ml). The ethereal layers were combined and washed with aqueous Na₂S₂O₃ 0.1M (4 x 200 mL), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed under vacuum. The resulting residue was distilled under oil-pump vacuum (87-90 °C, 4.5·10⁻¹ mbar) to give 21.984 g (37.4 mmol, Yield: 89 %) of a white solid identified as the desired iodide.

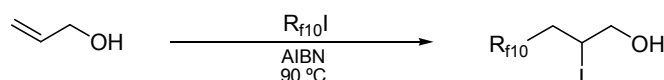
P.f.: 31-33 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2946, 1198, 1144, 1115, 995, 961, 652; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.08-2.31 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 4.2, 24.6 (t, *J* = 3.7 Hz), 32.3 (t, *J* = 22.2 Hz), 104.9-121.8 (m); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.8, -124.0, -123.4, -122.5, -114.4, -81.3 (m).

5·2·8- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-1-iodo-*n*-tridecane, **98**.

A round-bottom flask containing 13 ml of H₃PO₄ 85 % was cooled in an ice-bath. 5.020 g (34.6 mmol) of P₂O₅, 5.75 g (34.6 mmol) of KI, 2.497 g (4.32 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecan-1-ol were added and the mixture stirred and heated to 120 °C. After 20.5 hours the reaction crude was cooled to room temperature and 40 ml of distilled water were added. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (5 x 40 ml). The ethereal layers were combined and washed with aqueous Na₂S₂O₃ 0.1M (3 x 50 ml), dried with MgSO₄, filtered and the solvent removed under vacuum. The resulting residue was distilled under oil-pump vacuum (81-85 °C, 1.6-1.7·10⁻² mbar) to give 2.634 g (3.82 mmol, Yield: 89 %) of a white solid identified as the desired iodide.

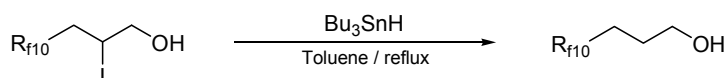
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.09-2.32 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 4.3, 24.7, 32.3 (t, *J* = 22.4 Hz), 105.0-125.0 (m); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.6, -123.9, -123.1, -122.2, -114.2, -81.2 (t, *J* = 10.5 Hz); Anal. Calc. for C₁₃H₆F₂₁I: C, 22.69 %; H, 0.88 %. Found: C, 22.60 %; H, 0.97 %.

¹²⁴ Vincent, J.- M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 888-895.

5-2-9- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-2-iodo-*n*-tridecan-1-ol, **99**.¹²⁵

A Schlenk flask was charged with 20.066 g (31.1 mmol) of $R_{f10}I$, 7.5 ml (107 mmol) of allyl alcohol and 0.260 g (1.58 mmol) of AIBN. It was degased and the mixture heated to 90 °C for 3 hours. A second portion of AIBN was added (0.370 g, 2.25 mmol) and the mixture heated again for 11 hours. A yellowish solid precipitated, it was dissolved with hot hexane (ca. 250 ml), cooled again and the white solid filtrated and identified as the desired compound mixed with some impurities (18.384 g, 26.1 mmol, Yield: 85 %). An attempt to recrystallize in hexane was carried out but any improvement was achieved and a big amount of product was lost.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2.03 (s broad, 1H), 2.67-2.87 (m, 1H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.81-3.82 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm): 22.2, 37.9 (t, $J = 21.1$ Hz), 68.3, 98.0-121.0 (m); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.5, -123.9, -123.1, -122.2, -114.1, -113.5, -81.2 (m).

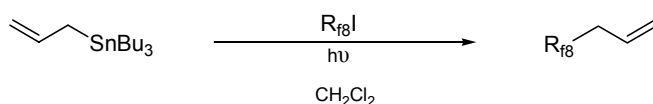
5-2-10- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecan-1-ol, **100**.^{125,126}

A round-bottom flask was charged with 6.922 g (9.83 mmol) of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-2-iodo-*n*-tridecan-1-ol, 3.9 ml (14.3 mmol) of Bu_3SnH , ca. 60 ml of toluene and heated to reflux for 6 hours. The mixture was cooled, evaporated and the residue dissolved in ca. 70 ml of hot hexane. After cooling to 0 °C, the precipitated solid was collected and chromatographed through silica gel with hexane:acetone (4:1). A white solid identified as the desired alcohol was obtained (3.374 g, 5.83 mmol, Yield: 60 %).

P.f.: 84-86 °C (P.f. Lit.: 85-87 °C,¹²⁵ 86-89 °C¹²⁶); IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3335, 2957, 2922, 1203, 1149, 1059, 1019, 662, 642; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 3.75 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm): 23.6, 27.8 (t, $J = 22.4$ Hz), 61.7, 107.5-120.0 (m); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.6, -124.0, -123.2, -122.2, -114.8, -81.2 (t, $J = 9.8$ Hz).

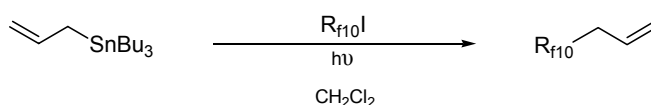
¹²⁵ Stuart, A. M.; Vidal, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3735-3740.

¹²⁶ Szlávik, Z.; Tárkányi, G.; Tarczay, G.; Gömöry, Á.; Rábai, J. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 83-87.

5·2·11- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undec-1-ene, **105**.^{83k(pàg.50),127}

A quartz Schlenk flask connected to a condenser was charged with 8 ml (29.3 mmol) of $R_{18}I$, 15 ml (46.9 mmol) of $Bu_3SnCH_2CH=CH_2$ and 16 ml of dichloromethane. After irradiation with a medium-pressure mercury lamp for 5 hours, the mixture was cooled to room temperature and 16 ml of dichloromethane were added (two phases were observed). The organic layer was extracted first with perfluorohexane (2 x 12 ml) and then with PFMCH (10 ml). The fluorous layers were combined, evaporated and the residue distilled under membrane-pump vacuum (70-72 °C, 40 mbar) to give 9.198 g (20.0 mmol, Yield: 68 %) of a colorless oil identified as the product.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3095, 1650, 1237, 1199, 1145, 1115, 725, 705, 653; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2.84 (td, $J_{H-F} = 18.2$ Hz and $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 2H), 5.29-5.36 (m, 2H), 5.73-5.87 (m, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm): 36.2 (t, $J = 22.6$ Hz), 104.9-121.4 (m), 122.9, 125.5 (t, $J = 4.5$ Hz); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.9, -123.8, -123.5, -122.5, -114.0, -81.6 (t, $J = 10.2$ Hz).

5·2·12- Synthesis of 1*H*, 1*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridec-1-ene, **106**.^{127b,128}

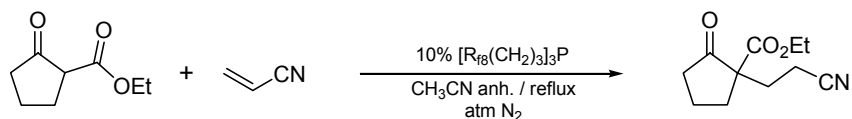
A Schlenk flask connected to a condenser was charged with 10.1 ml (18.5 mmol) of $R_{110}I$, 9.5 ml (30.6 mmol) of $Bu_3SnCH_2CH=CH_2$ and 150 ml of dichloromethane. After irradiation with a medium-pressure mercury lamp for 6 hours, the mixture was cooled to room temperature and the mixture extracted with perfluorohexane (5 ml + 2 x 20 ml). A big interface was formed, which was impossible to eliminate. The fluorous layers were combined, evaporated and the residue distilled under oil-pump vacuum (49-52 °C, 2.5-3.3·10⁻² mbar) to give 4.050 g (7.2 mmol, Yield: 46 %) of the product as a white solid.

P.f.: 33 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3092, 1649, 1200, 1149, 1112, 661, 642; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2.84 (td, $J_{H-F} = 18.2$ Hz and $J_{H-H} = 7.0$ Hz, 2H), 5.29-5.36 (m, 2H), 5.73-5.87 (m, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ (ppm): 36.2 (t, $J = 22.5$ Hz), 104.9-121.4 (m), 122.9, 125.5 (t, $J = 4.5$ Hz); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.9, -123.8, -123.4, -122.5, -114.0, -81.6 (t, $J = 10.0$ Hz).

¹²⁷ (a) Gambaretto, G.; Conte, L.; Fornasieri, G.; Zarantonello, C.; Tonei, D.; Sassi, A.; Bertani, R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 57-63; (b) Ryu, I.; Kreimerman, S.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Luo, Z.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 947-950; (c) Améduri, B.; Boutevin, B.; Nouri, M.; Talbi, M. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 191-197.

¹²⁸ (a) Wang, Ch.-Y.; Meng, W.-D.; Huang, Y.-G.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 996-1001.

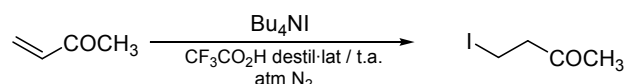
5-2-13- Example for a typical catalytic recycling process. Michael addition of ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate and acrylonitrile.



A 2 ml closed Schlenk flask was charged with 46 mg (0.032 mmol) of tris(1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecyl)phosphine, 0.4 ml of anhydrous acetonitrile, 51 μ L (0.33 mmol) of ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate, 25 μ L (0.23 mmol) of pentanenitrile (internal standard) and 66 μ L (0.99 mmol) of acrylonitrile. The mixture was heated to 85-90 °C for 1.5 hours and an aliquot analyzed by GC. The reaction crude was then cooled to - 30 °C and filtered with a canula. 0.4 ml of anhydrous acetonitrile were added to the resulting residue, the mixture stirred for some minutes, cooled again to - 30 °C and filtered. The combined filtrated fractions were analyzed by 1H -NMR and ^{31}P -NMR. The Schlenk containing the residual phosphine (now a yellowish solid) was charged again with the same amounts of anhydrous acetonitrile, ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate, pentanenitrile and acrylonitrile. The procedure was repeated exactly as before. The product, described before (page 100-101), matched the spectral data.

5.3- Síntesi dels productes relacionats amb l'estudi del mecanisme.

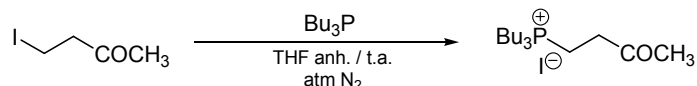
5.3.1- Preparació de la 4-iodo-2-butanona, **111**.^{8g(pàg.5),129}



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 4.07 g (11.0 mmol) de iodur de tetrabutilamoni, 0.83 ml (9.99 mmol) de metil vinil cetona i 10 ml d'àcid trifluoroacètic que s'ha destil·lat prèviament sota atmosfera de nitrogen (71-72 °C, 760 mmHg). S'agita la mescla a temperatura ambient durant una hora i s'addicionen 30 ml d'aigua i 30 ml de pentà. Es separen les dues fases, descartant la interfase que es forma i la fase aquosa s'extreu amb 40 ml més de pentà. Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evaporen. S'obtenen 0.815 g (4.12 mmol, Rd: 41 %) d'un oli groguenc identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2969, 1710, 1413, 1361, 1325, 1170, 1145; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 2.11 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): -4.3, 30.1, 47.1, 206.4.

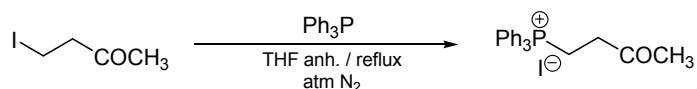
5.3.2- Preparació del iodur de tributil(3-oxobutil)fosfoni, **112**.



En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.354 g (1.79 mmol) de 4-iodo-2-butanona, 3.5 ml de THF anhidre i 1.4 ml (5.56 mmol) de tributilfosfina. S'agita la mescla a temperatura ambient durant 20 hores, es transvasa el cru en un baló i s'evapora el dissolvent. S'afegeixen 10 ml d'aigua, 10 ml d'èter dietílic i es separen les dues fases. La fase aquosa s'extreu amb 2 x 10 ml més d'èter dietílic, s'evapora l'aigua i el residu obtingut s'asseca a l'estufa de buit a 50 °C. S'obtenen 0.438 g (1.09 mmol, Rd: 61 %) d'un oli incolor identificat com el producte.

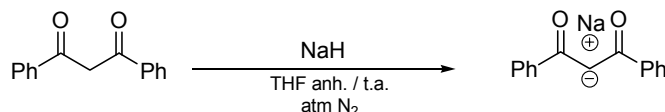
IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2957, 2931, 2871, 1713, 1642, 1407, 1363, 1229, 1167, 628; ¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H), 1.48-1.68 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.35 (m, 6H), 2.48 (dt, $J_{\text{H-P}} = 13.0$ i $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (dt, $J_{\text{H-P}} = 12.2$ i $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 2H); ³¹P{¹H}-RMN (CD₃OD, 101 MHz) δ (ppm): 32.7; EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₆H₃₄OP (M⁺): 273.2342. Trobat: 273.2338.

¹²⁹ (a) Marx, J. N. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1529-1531; (b) Irifune, S.; Kibayashi, T.; Ishii, T.; Ogawa, M. *Synthesis* **1988**, 366-369.

5-3-3- Preparació del iodur de trifenil(3-oxobutil)fosfoni, **113**.

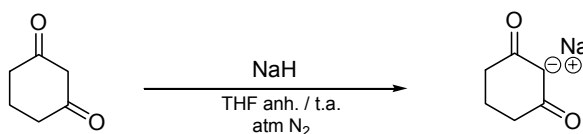
En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 1.302 g (4.91 mmol) de trifenilfosfina i es dissolen en 2 ml de THF anhidre. Es prepara una dissolució de 0.815 g (4.12 mmol) de 4-iodo-2-butanona en 28 ml de THF anhidre, s'addicionen a la mescla anterior i s'escalfa a reflux durant 96 hores. S'observa la precipitació d'un sòlid blanc i l'evaporació parcial del dissolvent. S'afegeix èter dietílic, es filtra i s'asseca el sòlid. S'obtenen 1.395 g (3.03 mmol, Rd: 74 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 176-178 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 2954, 2870, 2812, 1713, 1437, 1109, 739, 721, 688; ¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 3.04 (dt, $J_{H-P} = 11.5$ i $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 2H), 3.68 (dt, $J_{H-P} = 13.2$ i $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 2H), 7.91-7.93 (m, 15H); ¹³C-RMN (CD₃OD, 62.5 MHz) δ (ppm): 18.3 (d, $J = 55.6$ Hz), 30.5, 37.1 (d, $J = 2.1$ Hz), 120.6 (d, $J = 86.5$ Hz), 132.5 (d, $J = 12.6$ Hz), 135.8 (d, $J = 10.1$ Hz), 137.2 (d, $J = 9.5$ Hz), 206.4 (d, $J = 12.3$ Hz); ³¹P{¹H}-RMN (CD₃OD, 101 MHz) δ (ppm): 22.7; EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₂₂H₂₂OP (M⁺): 333.1403. Trobat: 333.1396.

5-3-4- Preparació de l'enolat de sodi de la 1,3-difenil-1,3-propanodiona, **114**.¹³⁰

En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.495 g (12.4 mmol) de NaH 60 % (dispersió en oli mineral) i 5 ml de THF anhidre. Es dissolen 2.169 g (10.0 mmol) de 1,3-difenil-1,3-propanodiona en 5 ml de THF anhidre i s'addicionen gota a gota a la mescla anterior. S'agita la mescla a temperatura ambient durant 22 hores, es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i el residu obtingut es renta amb hexà i es filtra. S'obté un sòlid groguenc identificat com el producte, del qual no s'ha determinat el rendiment.

P.f.: 294 °C (descomposa); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3059, 1597, 1553, 1512, 1420, 748, 713, 687, 608; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ (ppm): 6.40 (s, 1H), 7.39-7.41 (m, 6H), 7.90-7.93 (m, 4H); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ (ppm): 91.5, 127.5, 128.7, 129.8, 145.0, 183.0.

5-3-5- Preparació de l'enolat de sodi de la 1,3-ciclohexandiona, **115**.¹³¹

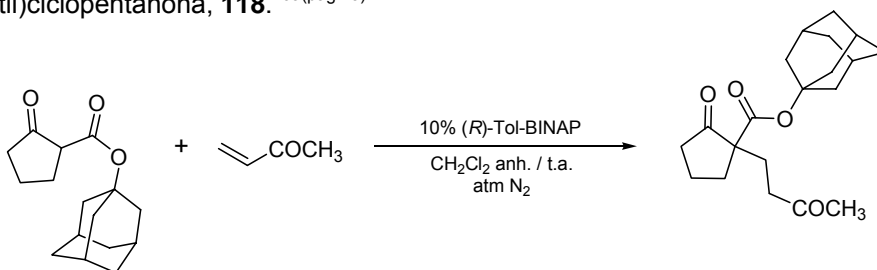
¹³⁰ Halcrow, M. A.; Sun, J.-S.; Huffman, J. C.; Christou, G. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4167-77.

¹³¹ House, H. O.; Prabhu, A. V.; Phillips, W. V. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1209-1214.

En un baló Schlenk de 20 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 0.488 g (12.2 mmol) de NaH 60 % (dispersió en oli mineral) i 5 ml de THF anhidre. Es dissolen 1.168 g (10.4 mmol) de 1,3-ciclohexandiona en 5 ml de THF anhidre i s'addicionen gota a gota a la mescla anterior. S'agita la mescla a temperatura ambient durant 22 hores, es transvasa el cru en un baló, s'evapora el dissolvent i el residu obtingut es renta amb hexà i es filtra. S'obtenen 1.259 g (9.25 mmol, Rd: 89 %) d'un sòlid ataronjat identificat com el producte.

P.f.: 226 °C (descompon); IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2942, 2931, 2890, 2869, 1569, 1509, 1412, 1371, 1313, 1237, 1187, 819; ^1H -RMN (CD_3OD , 360 MHz) δ (ppm): 1.75 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 4.55 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CD_3OD , 90.5 MHz) δ (ppm): 23.2, 37.4, 102.0, 192.7.

5-3-6- Addició de Michael de la 2-adamantoxicarbonilciclopentanona a la metil vinil cetona sota catàlisi per (*R*)-Tol-BINAP, **116**. Obtenció de la 2-adamantoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, **118**.^{49a(pàg.13)}

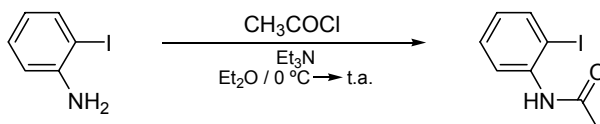


En un tub Schlenk de 5 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 50.2 mg (0.074 mmol) de (*R*)-Tol-BINAP, 201 mg (0.766 mmol) de 2-adamantoxicarbonilciclopentanona, 0.8 ml de diclorometà i 188 μl (2.3 mmol) de metil vinil cetona. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 14 hores. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:èter dietílic (1:1). S'aïllen 0.208 g (0.63 mmol, Rd: 82 %) d'un oli incolor identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2910, 2854, 1749, 1713, 1451, 1358, 12.27, 11.56, 1051, 965, 881, 719; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.59-1.62 (m, 6H), 1.74-2.47 (m, 8H), 2.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.05-2.15 (m, 3H), 2.27-2.47 (m, 4H), 2.7 (ddd, $J = 17.7, 10.0$ i 5.6 Hz, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 19.8, 27.3, 30.1, 31.0, 31.1, 34.9, 36.3, 38.2, 39.1, 41.4, 45.5, 59.8, 82.3, 170.6, 208.2, 215.5.

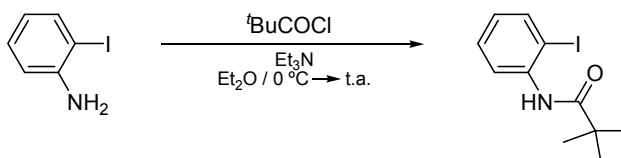
5·4- Síntesi de 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazines.

Síntesi de les amides

5·4·1- Preparació de la *N*-(2-iodofenil)acetamida, **125**.¹³²

En un baló de 250 ml es dissolen 5.00 g (22.4 mmol) de 2-iodoanilina en 150 ml d'èter dietílic. S'afegeixen 3.5 ml (25.0 mmol) de trietilamina i es submergeix la mescla en un bany d'aigua-gel. Es prepara una dissolució de 1.8 ml (24.8 mmol) de clorur d'acetil en 75 ml d'èter dietílic i s'addiciona gota a gota a la mescla anterior mantenint la temperatura a 0 °C. Es deixa evolucionar a temperatura ambient i s'agita tota la nit. El cru de reacció es filtra per eliminar la sal Et₃N·HCl i el filtrat s'evapora obtenint 5.02 g (19.2 mmol, Rd: 85 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte encara impurificat d'una petita quantitat de Et₃N·HCl.¹³³ Per tal de caracteritzar el producte pur, una fracció del sòlid anterior es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:1).

P.f.: 109-110 °C (P.f. Lit.: 109-110 °C,^{132a} 100 °C,^{132b} 109-111 °C^{132c}); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3270, 1658, 1573, 1526, 1430, 1291, 1014, 720, 663; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 6.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s ample, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.9 i 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 24.9, 90.0, 122.1, 126.1, 129.4, 138.3, 138.8, 168.3.

5·4·2- Preparació de la *N*-(2-iodofenil)pivalamida, **126**.¹³⁴

En un baló de 100 ml es dissolen 0.999 g (4.47 mmol) de 2-iodoanilina en 30 ml d'èter dietílic. S'afegeixen 0.7 ml (4.99 mmol) de trietilamina i es submergeix la mescla en un bany d'aigua-gel. Es prepara una dissolució de 0.61 ml (4.90 mmol) de clorur de pivaloïl en 15 ml d'èter dietílic i s'addiciona gota a gota a la mescla anterior mantenint la temperatura a 0 °C. Es deixa evolucionar a temperatura ambient i s'agita tota la nit. El cru de reacció es

¹³² (a) Ramalingan, C.; Park, Y.- T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4536-4538; (b) Kabalka, G.W.; Wang, L.; Pagni, R.M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017-8028; (c) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.

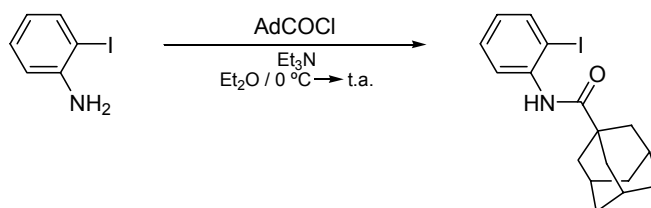
¹³³ Aquest sòlid sense purificar pot ser utilitzat en reaccions posteriors ja que la presència de la sal Et₃N·HCl no interfereix per la posterior reacció de Mizoroki-Heck.

¹³⁴ Ladziata, U.; Kuposov, A. Y.; Lo, K. Y.; Willging, J.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7127-7131.

filtra per eliminar la sal $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ i el filtrat s'evapora.¹³³ El residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9:1). S'aïllen 1.073 g (3.54 mmol, Rd: 79 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 67-69 °C (P.f. Lit.:¹³⁴ 68-69 °C); IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3262, 2963, 2925, 2901, 2868, 1642, 1581, 1500, 1468, 1174, 739; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.36 (s, 9H), 6.82 (ddd, $J = 7.9, 7.2$ i 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.9$ i 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s ample, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.0$ i 1.5 Hz, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 28.0, 40.5, 90.3, 122.0, 126.0, 129.6, 138.6, 139.0, 177.1.

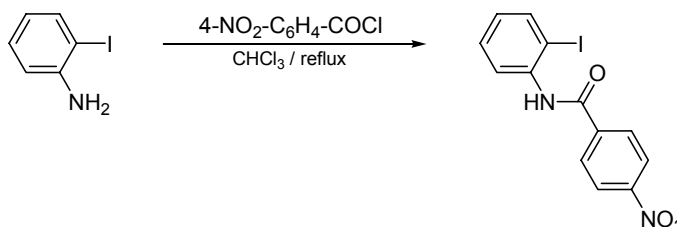
5-4-3- Preparació de la *N*-(2-iodofenil)-1-adamantanamida, **127**.



En un baló de 25 ml es dissolen 0.209 g (0.94 mmol) de 2-iodoanilina en 7 ml d'èter dietílic. S'afegeixen 140 μl (1.00 mmol) de trietilamina i es refreda la mescla en un bany d'aigua-gel. Es prepara una dissolució de 0.207 g (1.04 mmol) de clorur de d'adamantan-1-carbonil en 5 ml d'èter dietílic i s'addiciona gota a gota a la mescla anterior mantenint la temperatura a 0 °C. Es deixa evolucionar a temperatura ambient i s'agita tota la nit. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9.5:0.5). S'aïllen 0.274 g (0.72 mmol, Rd: 75 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 125-127 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3307, 2897, 2845, 1633, 1491, 739; ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 171-185 (m, 6H), 2.00-2.05 (m, 6H), 2.09-2.16 (m, 3H), 6.82 (ddd, $J = 8.7, 7.8$ i 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 8.7, 8.1$ i 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8$ i 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s ample, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.1$ i 1.6 Hz, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 28.5, 36.8, 39.7, 42.4, 90.4, 122.1, 125.9, 129.6, 138.6, 139.0, 176.6; Anal. Calc. per $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}$: C, 53.56 %; H, 5.29 %; N, 3.67 %. Trobat: C, 53.85 %; H, 5.37 %; N, 3.75 %.

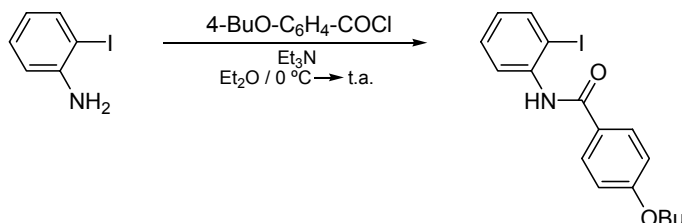
5-4-4- Preparació de la *N*-(2-iodofenil)-4-nitrobenzamida, **128**.^{110(pàg.81)}



En un baló de 100 ml s'hi posen 0.503 g (2.25 mmol) de 2-iodoanilina, 0.460 g (2.48 mmol) de clorur de 4-nitrobenzoil, 50 ml de cloroform i s'escalfa la mescla a reflux durant una hora. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es recristal·litza en EtOH. S'aïllen 0.348 g (0.98 mmol, Rd: 43 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 147-149 °C (P.f. Lit.:^{110(pàg.81)} 196-198 (descompon); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3277, 3073, 2861, 1650, 1517, 1297, 1014, 758, 709; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 6.93 (ddd, $J = 8.0, 7.3$ i 1.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.5, 7.3$ i 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0$ i 1.2 Hz, 1H), 8.20 (ddd, $J = 9.2, 2.2$ i 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s ample, 1H), 8.36-8.40 (m, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 91.1, 122.5, 124.9, 127.4, 130.0, 138.0, 139.6, 140.6, 150.7, 163.8.

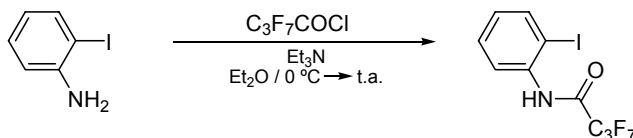
5-4-5- Preparació de la 4-butoxi-*N*-(2-iodofenil)benzamida, **129**.



En un baló de 100 ml es dissolen 0.500 g (2.24 mmol) de 2-iodoanilina en 30 ml d'èter dietílic. S'afegeixen 0.34 ml (2.43 mmol) de trietilamina i es refreda la mescla en un bany d'aigua-gel. Es prepara una dissolució de 0.47 ml (2.45 mmol) de clorur de 4-butoxibenzoïl en 30 ml d'èter dietílic i s'addiciona gota a gota a la mescla anterior mantenint la temperatura a 0 °C. Es deixa evolucionar a temperatura ambient i s'agita tota la nit. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9.5:0.5). S'aïllen 0.643 g (1.63 mmol, Rd: 73 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 95-97 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3275, 2953, 2925, 2868, 1641, 1607, 1571, 1503, 1430, 1269, 1255, 1176, 1013, 739; ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.76-7.84 (m, 2H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.85 (ddd, $J = 8.0, 7.4$ i 1.5 Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 9.8, 3.0$ i 2.0 Hz, 2H), 7.38 (ddd, $J = 8.3, 7.4$ i 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.0$ i 1.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 9.8, 3.0$ i 2.0 Hz, 2H), 8.21 (s ample, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.3$ i 1.5 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 19.5, 31.4, 68.3, 90.4, 114.9, 121.9, 126.0, 126.7, 129.3, 129.7, 138.8, 139.0, 162.7, 165.16; Anal. Calc. per C₁₇H₁₈INO₂: C, 51.66 %; H, 4.59 %; N, 3.54 %. Trobat: C, 51.76 %; H, 4.45 %; N, 3.55 %.

5-4-6- Preparació de la 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-*N*-(2-iodofenil)butanamida, **130**.



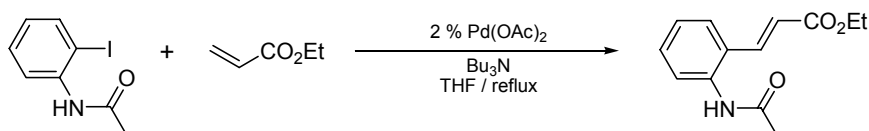
En un baló de 25 ml es dissolen 0.200 g (0.91 mmol) de 2-iodoanilina en 7 ml d'èter dietílic. S'afegeixen 140 μ l (0.99 mmol) de trietilamina i es refreda la mescla en un bany d'aigua-gel. S'addicionen 170 μ l (1.11 mmol) de clorur d'heptafluorobutanoïl gota a gota a la mescla anterior mantenint la temperatura a 0 °C. Es deixa evolucionar a temperatura ambient, s'agita durant 4 hores, s'afegeixen 25 μ l (0.16 mmol) més de clorur d'heptafluorobutil i s'agita durant tota la nit. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut

es transvasa a un sublimador que es sotmet a una pressió de 3.6 mbar i a una temperatura de 60 °C. S'observa la sublimació d'un sòlid blanc identificat com el producte (0.302 g, 0.73 mmol, Rd: 80 %).

P.f.: 44-45 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3301, 1705, 1580, 1531, 1438, 1212, 1170, 1147, 753; ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 6.90 (td, J = 7.6 i 1.6 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.5 i 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3 i 1.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1 i 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s ample, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz) δ (ppm): 90.6, 105.9-119.7 (m), 122.5, 128.3, 130.0, 136.1, 139.6, 122.6 (t, J = 26.1 Hz); EM d'alta resolució: m/z Calc. per C₁₀H₅F₇INONa ([M + Na]⁺): 437.9196. Trobat: 437.9200.

Reaccions de Mizoroki-Heck

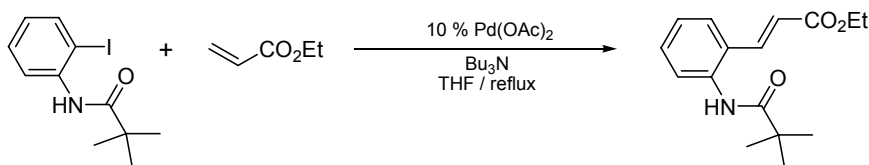
5-4-7- Preparació del (*E*)-3-[2-(acetamido)fenil]acrilat d'etil, **131**.¹³⁵



En un baló de 25 ml s'hi posen 1.501 g (5.70 mmol) de *N*-(2-iodofenil)acetamida, 0.028 g (0.12 mmol) d'acetat de pal·ladi, 1.6 ml (6.70 mmol) de tributilamina, 1.2 ml (11.2 mmol) d'acrilat d'etil, 7.5 ml de THF i s'escalfa la mescla a reflux durant una hora. El cru s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (2:3). S'obtenen 1.255 g (5.4 mmol, Rd: 95 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 140-142 °C (P.f. Lit.:¹³⁵ 137-138 °C); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3260, 2978, 2935, 1711, 1656, 1578, 1535, 1454, 1300, 1268, 1246, 1235, 1042, 970, 764, 737; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.6, 24.5, 61.0, 121.2, 125.3, 126.1, 127.5, 127.7, 131.1, 136.1, 139.4, 167.0, 168.9.

5-4-8- Preparació del (*E*)-3-[2-(pivalamido)fenil]acrilat d'etil, **132**.

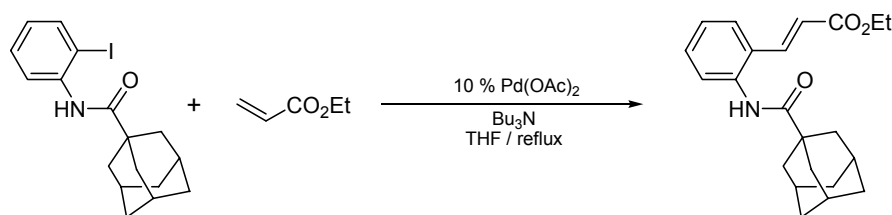


¹³⁵ Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Pedersen, J. M.; Lovell, P. J.; Elsegood, M. R. J.; Hernández, E.; McKee, V.; Potts, G. B. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 191-203.

En un baló de 10 ml s'hi posen 0.054 g (0.24 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.728 g (2.40 mmol) de *N*-(2-iodofenil)pivalamida i es dissolen en 6.3 ml de THF. S'addicionen 0.7 mL (2.92 mmol) de tributilamina, 0.5 ml (4.67 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 19 hores. El cru s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9:1). S'obtenen 0.602 g (2.19 mmol, Rd: 91 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

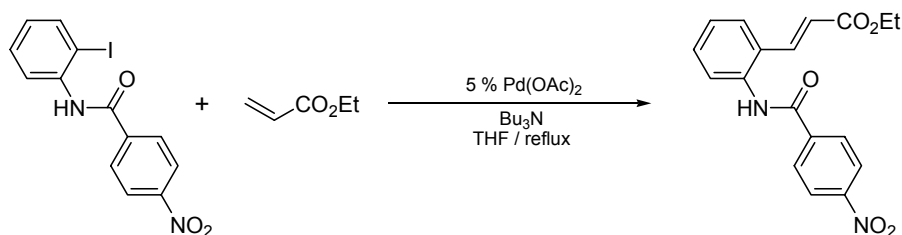
P.f.: 79-80 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3278, 2959, 2903, 2870, 1712, 1650, 1637, 1601, 1478, 1318, 1291, 1266, 1442, 1180, 760; ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 5.3 i 0.8 Hz, 1H), 7.38 (s ample, 1H), 7.39 (td, *J* = 4.9 i 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8 i 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3 i 0.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz) δ (ppm): 14.6, 28.0, 40.0, 61.0, 121.2, 125.5, 126.2, 127.5, 128.4, 131.0, 136.2, 139.5, 166.9, 177.3; Anal. Calc. per C₁₆H₂₁NO₃: C, 69.79 %; H, 7.69 %; N, 5.09 %. Trobat: C, 69.55 %; H, 7.81 %; N, 5.09 %.

5-4-9- Preparació del (*E*)-3-[2-(1-adamantanamido)fenil]acrilat d'etil, **133**.



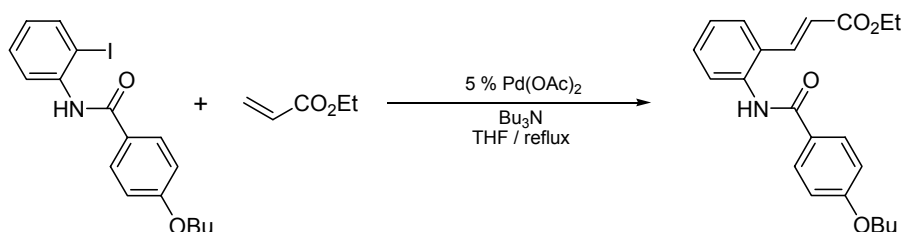
En un baló de 25 ml s'hi posen 0.609 g (1.60 mmol) de *N*-(2-iodofenil)adamantanamida, 35.0 mg (0.16 mmol) d'acetat de pal·ladi i es dissolen en 4.5 ml de THF. S'addicionen 0.41 mL (1.71 mmol) de tributilamina, 0.34 ml (3.18 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 43 hores. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (8:2). S'obtenen 0.467 g (1.32 mmol, Rd: 83 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 198-199 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3261, 2979, 2898, 2849, 1712, 1651, 1638, 1480, 1317, 1176, 762; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.71-1.84 (m, 6H), 1.96-2.03 (m, 6H), 2.06-2.15 (m, 3H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.0, 7.4 i 1.4 Hz, 1H), 7.4 (s ample, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.8 i 1.5 Hz, 1H), 7.7 (dd, *J* = 8.0 i 1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.4, 28.2, 36.5, 39.4, 41.7, 60.7, 120.8, 125.3, 125.9, 127.2, 128.2, 130.8, 136.1, 139.4, 166.7, 176.6; Anal. Calc. per C₂₂H₂₇NO₃: C, 74.76 %; H, 7.70 %; N, 3.96 %. Trobat: C, 74.13 %; H, 7.76 %; N, 3.88 %.

5·4·10- Preparació del (*E*)-3-[2-(4-nitrobenzamido)fenil]acrilat d'etil, **134**.

En un baló de 10 ml s'hi posen 9.4 mg (0.04 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.305 g (0.86 mmol) de *N*-(2-iodofenil)-4-nitrobenzamida i es dissolen en 2.5 ml de THF. S'addicionen 220 µl (0.92 mmol) de tributilamina, 185 µl (1.72 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 4 hores. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (3:2). S'obtenen 0.280 g (0.82 mmol, Rd: 96 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 188-191 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3257, 3102, 3075, 3039, 2976, 1709, 1649, 1636, 1601, 1520, 1484, 1346, 1300, 1183, 1025, 766, 721; ¹H-RMN (CD₃OD (lock) + CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.2 i 1.9 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); ¹³C-RMN (CD₃OD (lock) + CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.5, 62.3, 120.7, 125.1, 128.4, 128.9, 130.6, 132.0, 132.4, 137.4, 141.2, 141.7, 151.3, 169.0, 167.7; Anal. Calc. per C₁₈H₁₆N₂O₅: C, 63.52 %; H, 4.74 %; N, 8.23 %. Trobat: C, 63.57 %; H, 4.66 %; N, 8.29%.

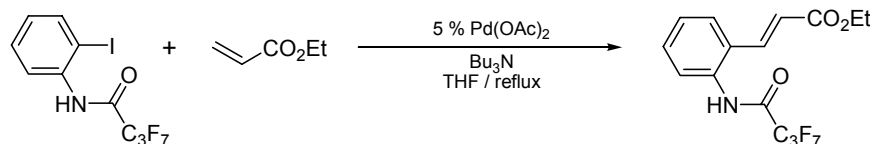
5·4·11- Preparació del (*E*)-3-[2-(4-butoxibenzamido)fenil]acrilat d'etil, **135**.

En un baló de 10 ml s'hi posen 11.6 mg (0.05 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.405 g (1.02 mmol) de 4-butoxi-*N*-(2-iodofenil)benzamida i es dissolen en 2.7 ml de THF. S'addicionen 270 µl (1.12 mmol) de tributilamina, 216 µl (2.02 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 4 hores. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1) i augmentant la polaritat fins a Hexà:AcOEt (3:2). S'obtenen 0.375 g (1.02 mmol, Rd: 99 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 148-150 °C; IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3272, 2979, 2959, 2872, 1702, 1639, 1603, 1480, 1294, 1254, 1176, 768; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.73-7.86 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.6, 3.0 i 2.1 Hz, 2H), 7.21 (td, *J* =

7.6 i 0.6 Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.2, 7.3$ i 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.8$ i 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.91 (m, 5H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 14.6, 19.5, 31.5, 61.0, 68.3, 114.9, 121.3, 125.4, 126.0, 126.5, 127.6, 128.1, 129.4, 131.1, 136.5, 139.6, 162.6, 165.8, 166.9; Anal. Calc. per $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 71.91 %; H, 6.86 %; N, 3.81 %. Trobat: C, 72.14 %; H, 7.01 %; N, 3.92 %.

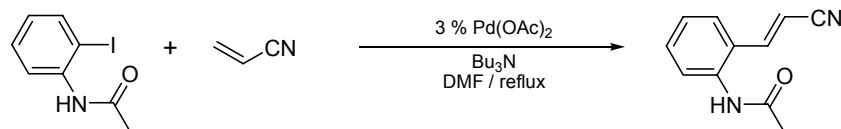
5-4-12- Preparació de la (*E*)-3-[2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamido)fenil]acrilat d'etil, **136**.



En un baló de 10 ml s'hi posen 5.8 mg (0.03 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.203 g (0.49 mmol) de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-*N*-(2-iodofenil)butanamida i es dissolen en 1.4 ml de THF. S'addicionen 130 μl (0.54 mmol) de tributilamina, 105 μl (0.98 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 5 hores. S'addicionen 50 μl (0.47 mmol) d'acrilat d'etil i s'escalfa la mescla a reflux durant 14 hores més. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (8.5:0.5). S'obtenen 0.165 g (0.43 mmol, Rd: 87 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 103-104 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3251, 2995, 2950, 2878, 1722, 1685, 1286, 1226, 1188, 1118, 977, 946, 767; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.246 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.7$ i 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 8.73 (s ample, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.3, 61.2, 108.6-122.3 (m), 121.6, 126.2, 127.6, 128.3, 129.4, 131.2, 133.1, 138.5, 156.7 (t, $J = 26.1$ Hz), 166.8; Anal. Calc. per $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{NO}_3$: C, 46.52 %; H, 3.12 %; N, 3.62 %. Trobat: C, 46.81 %; H, 3.14 %; N, 3.53 %.

5-4-13- Preparació de la *N*-{2-[(*E*)-2-cianovinil]fenil}acetamida, **137**.¹³⁶



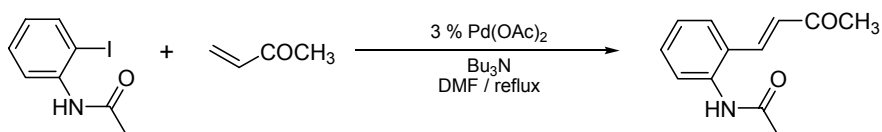
En un baló de 5 ml s'hi posen 2.9 mg (0.013 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.150 g (0.57 mmol) de *N*-(2-iodofenil)acetamida i es dissolen en 0.8 ml de DMF. S'addicionen 165 μl (0.69 mmol) de tributilamina, 80 μl (1.19 mmol) d'acrilonitril i s'escalfa la mescla a reflux durant 1 hora. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna

¹³⁶ (a) Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416-4422; (b) de Mayo, P.; Sydnès, L. K.; Wenska, G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1549-1556.

eluint amb una mescla hexà:AcOEt (7:3). S'obtenen 0.089 g (0.48 mmol, Rd: 84 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 172-175 °C (P.f. Lit.: 171-172 °C,^{136a} 172-174 °C^{136b}); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3261, 3064, 3037, 2211, 1658, 1523, 1452, 1296, 958, 752, 735; ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 5.83 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (s ample, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz) δ (ppm): 24.3, 98.4, 118.5, 126.4, 126.5, 126.8, 128.1, 132.1, 135.8, 146.6, 169.4.

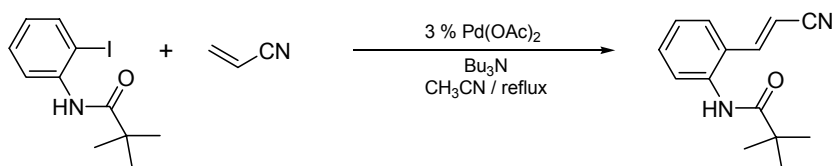
5-4-14- Preparació de la *N*-{2-[(*E*)-3-oxo-1-butenil]fenil}acetamida, **138**.^{136a}



En un baló de 5 ml s'hi posen 3.2 mg (0.014 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.154 g (0.58 mmol) de *N*-(2-iodofenil)acetamida i es dissolen en 0.8 ml de DMF. S'addicionen 165 μ l (0.69 mmol) de tributilamina, 97 μ l (1.29 mmol) de metil vinil cetona i s'escalfa la mescla a reflux durant 1 hora. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:9). S'aïlla una mescla del producte d'acoblament **138** desitjat juntament amb una petita quantitat de producte **143** (equivalent amb el doble enllaç hidrogenat). Rd: 77 %.¹³⁷

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3179, 1693, 1645, 1300, 737; ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s ample, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz) δ (ppm): 24.3, 28.6, 126.0, 126.4, 127.3, 128.5, 128.6, 131.3, 136.5, 138.4, 169.5, 198.5.

5-4-15- Preparació de la *N*-{2-[(*E*)-2-cianovinil]fenil}pivalamida, **139**.



En un baló de 5 ml s'hi posen 22.0 mg (0.10 mmol) d'acetat de pal·ladi, 1.00 g (3.30 mmol) de *N*-(2-iodofenil)pivalamida i es dissolen en 12 ml d'acetonitril. S'addicionen 0.95 ml (3.96 mmol) de tributilamina, 0.44 ml (6.60 mmol) d'acrilonitril i s'escalfa la mescla a reflux durant 3 hores. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:1). S'obtenen 0.448 g (1.96 mmol, Rd: 59 %) d'un sòlid

¹³⁷ Rendiment calculat a partir de l'espectre de ¹H-RMN. Descripció a partir d'espectres de la mescla de **138** i **143**.

grogüenc identificat com la mescla d'isòmers *E*(**139**)/*Z*(**142**) en una relació aproximada de 5:1.

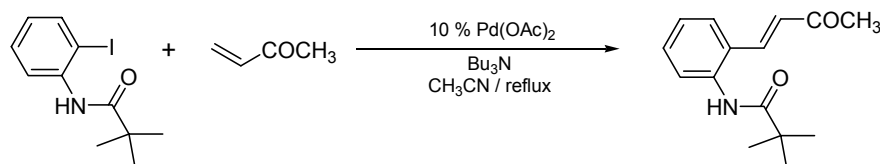
N-{2-[(*E*)-2-cianovinil]fenil}pivalàmida, **139**¹³⁸

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.35 (s, 9H), 5.85 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.18-7.59 (m, 6H).

N-{2-[(*Z*)-2-cianovinil]fenil}pivalàmida, **142**¹³⁸

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.37 (s, 9H), 5.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.59 (m, 5H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

5·4·16- Preparació de la *N*-{2-[(*E*)-3-oxo-1-butenil]fenil}pivalàmida, **140**.^{136a}

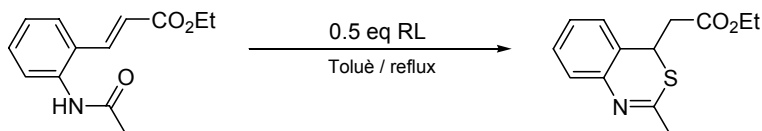


En un baló de 25 ml s'hi posen 35.0 mg (0.16 mmol) d'acetat de pal·ladi, 0.498 g (1.65 mmol) de *N*-(2-iodofenil)pivalàmida i es dissolen en 6 ml d'acetonitril. S'addicionen 0.48 ml (1.98 mmol) de tributilamina, 0.27 ml (3.30 mmol) de metil vinil cetona i s'escalfa la mescla a reflux durant 2 hores. El cru de reacció s'evapora i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (1:3). S'aïllen 0.299 g (1.22 mmol, Rd: 74 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3278, 2960, 1672, 1647, 1479, 1248, 746; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.36 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.67 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (s ample, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 27.9, 39.9, 126.2, 126.5, 127.4, 129.1, 129.3, 131.2, 136.6, 138.7, 177.5, 198.3.

Ciclacions amb el reactiu de Lawesson (RL)

5·4·17- Preparació del 2-(2-metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **145**.



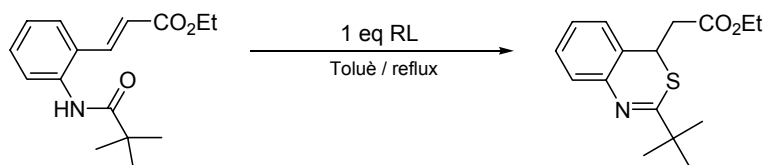
En un baló de 10 ml s'hi posen 100.5 mg (0.43 mmol) de (*E*)-3-(2-acetamidofenil)acrilat d'etil, 89.6 mg (0.22 mmol) de reactiu de Lawesson, 2.5 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant una hora. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1). S'obtenen 83.0 mg (0.33 mmol, Rd: 77 %) d'un oli groguenc identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3066, 2980, 2907, 1729, 1610, 1585, 1570, 1240, 1216, 1140, 1015, 764; ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* =

¹³⁸ Descripció a partir de l'espectre de ¹H-RMN d'una mescla d'isòmers *E*(**139**) i *Z*(**142**).

16 i 6.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.0$ i 8.5 Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 8.5$ i 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.38 (m, 4H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.3, 28.9, 38.4, 42.9, 61.0, 121.6, 127.0, 127.2, 127.7, 128.8, 142.6, 159.6, 170.2; EM d'alta resolució: m/z Calc. per $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 250.0896. Trobat: 250.0894.

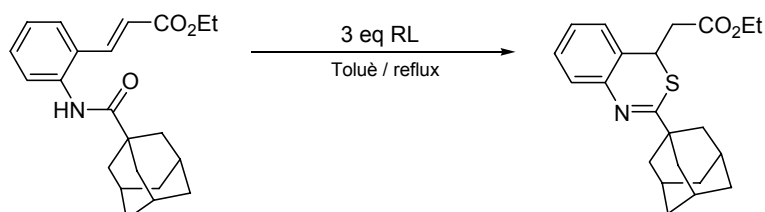
5·4·18- Preparació del 2-(2-^tbutil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **146**.



En un baló de 10 ml s'hi posen 0.225 g (0.82 mmol) de (*E*)-3-[2-(pivalamido)fenil]acrilat d'etil, 0.341 g (0.82 mmol) de reactiu de Lawesson, 5 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant 3 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es destil·la a pressió reduïda (190-200 °C, $3.3 \cdot 10^{-2}$ - $4.0 \cdot 10^{-2}$ mbar). S'obtenen 0.227 g (0.78 mmol, Rd: 95 %) d'un oli groc identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2965, 2902, 2866, 1732, 1567, 1567, 1238, 1151, 985, 765, 629; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.4$, 6.0 i 2.6 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.5, 27.3, 37.0, 41.0, 41.4, 60.1, 121.9, 125.8, 126.5, 126.7, 127.7, 141.9, 169.5, 170.1; EM d'alta resolució: m/z Calc. per $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 292.1366. Trobat: 292.1365.

5·4·19- Preparació del 2-[2-(1-adamantil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **147**.

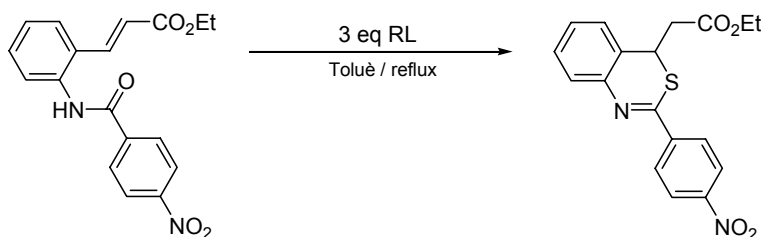


En un baló de 10 ml s'hi posen 0.534 g (1.28 mmol) de reactiu de Lawesson, 0.155 g (0.44 mmol) de (*E*)-3-[2-(1-adamantanamido)fenil]acrilat d'etil, 3 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant 3 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9.5:0.5) i augmentant la polaritat fins a hexà:AcOEt (9:1). S'obtenen 0.124 g (0.336 mmol, Rd: 83 %) d'un sòlid blanc identificat com el producte.

P.f.: 90-94 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2976, 2900, 2851, 1731, 1566, 1203, 1145, 764; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 6H), 2.00-2.01 (m, 6H), 2.06-2.11 (m, 3H), 2.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.06-4.21 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.13 (ddd, $J = 7.6$, 5.8 i 3.0 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.5, 28.8, 37.1, 37.7, 40.4, 42.0, 44.2, 61.1, 123.2, 126.8,

127.5, 127.6, 128.7, 142.9, 170.6, 171.4; Anal. Calc. per $C_{22}H_{27}NO_2S$: C, 71.51 %; H, 7.36 %; N, 3.79 %. Trobat: C, 71.69 %; H, 7.32 %; N, 3.74 %.

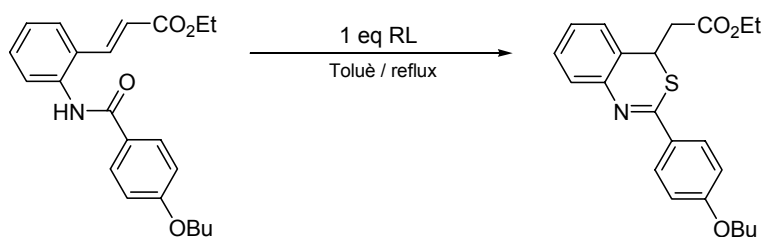
5-4-20- Preparació del 2-[2-(4-nitrofenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **149**.



En un baló de 50 ml s'hi posen 0.080 g (0.24 mmol) de (*E*)-3-[2-(4-nitrobenzamido)fenil]acrilat d'etil, 0.308 g (0.74 mmol) de reactiu de Lawesson, 5 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant 2.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1). S'aïllen 0.910 g d'un oli identificat com el producte i una impuresa, derivada del reactiu de Lawesson. Aquest oli es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9:1). S'aïllen 0.053 g (0.15 mmol, Rd: 63 %) d'un sòlid de color groc intens identificat com el producte.

P.f.: 104-106 °C; IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3241, 3107, 2978, 1724, 1592, 1542, 1508, 1474, 1345, 1192, 937, 847, 746, 692; 1H -RMN ($CDCl_3$, 360 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.65 (dd, $J = 15.9$ i 6.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 15.9$ i 8.3 Hz, 1H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.66 (dd, $J = 8.3$ i 6.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.5$ i 1.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.5$, 7.3 i 1.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.8$, 7.3 i 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.8$ i 1.3 Hz, 1H), 8.29-8.31 (m, 4H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 90.5 MHz) δ (ppm): 14.5, 38.7, 42.6, 61.4, 122.5, 124.0, 127.1, 128.5, 129.2, 129.3, 129.4, 143.2, 143.9, 149.8, 156.3, 170.1; Anal. Calc. per $C_{18}H_{16}N_2O_4S$: C, 60.66 %; H, 4.53 %; N, 7.86 %. Trobat: C, 60.22 %; H, 4.36 %; N, 7.68 %.

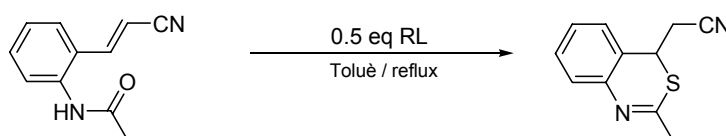
5-4-21- Preparació del 2-[2-(4-butoxifenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **150**.



En un baló de 10 ml s'hi posen 0.126 g (0.34 mmol) de (*E*)-3-[2-(4-butoxibenzamido)fenil]acrilat d'etil, 0.141 g (0.34 mmol) de reactiu de Lawesson, 5 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant 2.5 hores. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (9:1). S'aïllen 0.095 g (0.25 mmol, Rd: 72 %) d'un oli groguenc identificat com el producte.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3066, 2957, 2933, 2871, 1730, 1602, 1540, 1504, 1247, 1165, 1026, 935, 836, 764; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 16.1$ i 6.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.1$ i 8.7 Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.08-4.28 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 8.7$ i 6.7 Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 9.8, 2.9$ i 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.3$ i 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.4, 7.3$ i 1.3 Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.8, 7.4$ i 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8$ i 1.3 Hz, 1H), 8.07 (ddd, $J = 9.8, 2.9$ i 1.9 Hz, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.2, 14.5, 19.5, 31.5, 38.7, 42.2, 61.2, 68.2, 114.6, 123.0, 127.0, 127.6, 127.7, 128.9, 130.3, 130.9, 143.8, 158.4, 162.5, 170.6; Anal. Calc. per $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C, 68.90 %; H, 6.57 %; N, 3.65 %. Trobat: C, 68.76 %; H, 6.53 %; N, 3.61 %.

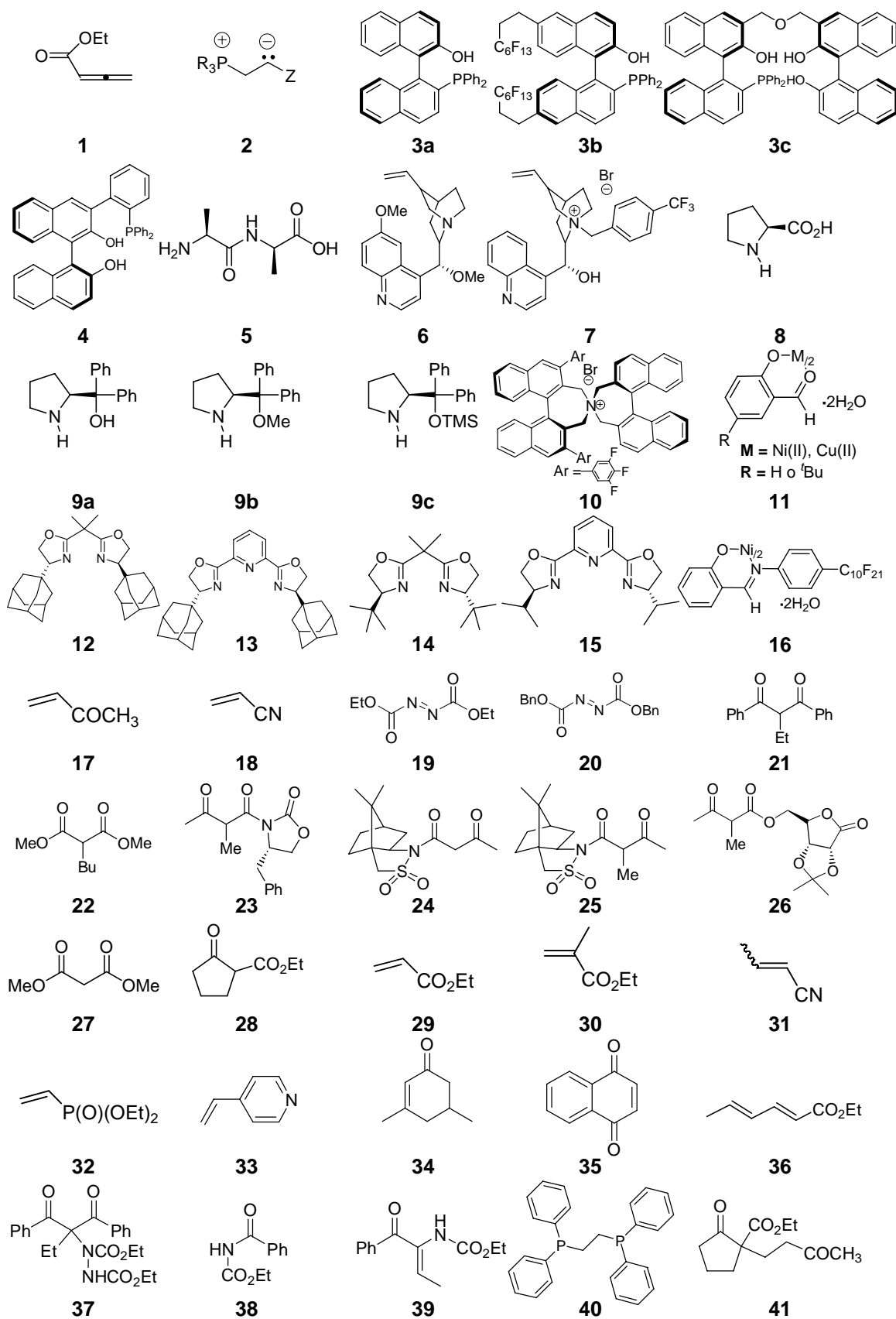
5-4-22- Preparació del 2-(2-metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetonitril, **153**.

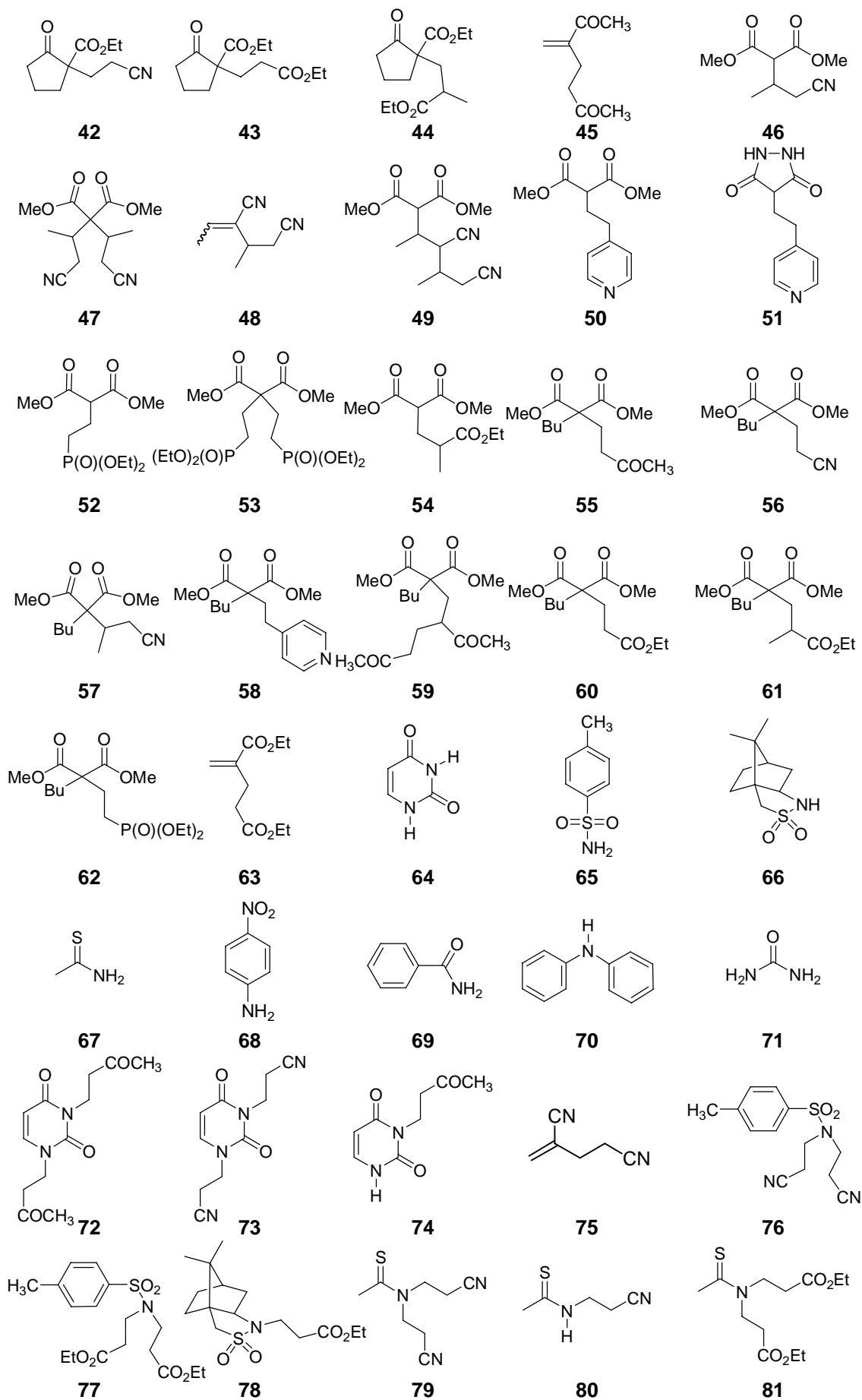


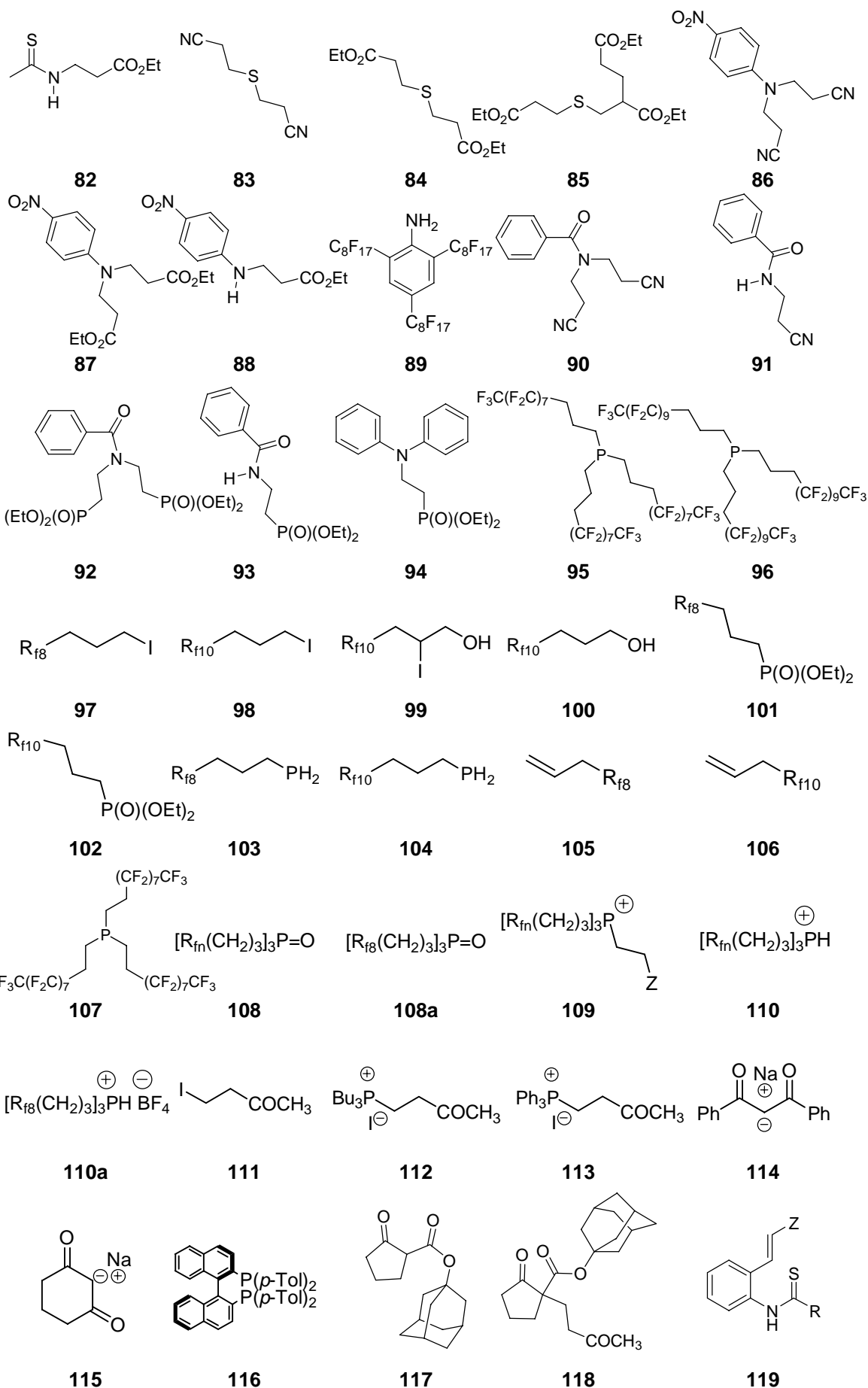
En un baló de 2 ml s'hi posen 12.3 mg (0.066 mmol) de *N*-{2-[(*E*)-2-cianovinil]fenil}acetamida, 14.5 mg (0.035 mmol) de reactiu de Lawesson, 0.38 ml de toluè i s'escalfa la mescla a reflux durant 1 hora. S'evapora el dissolvent i el residu obtingut es cromatografia en columna eluint amb una mescla hexà:AcOEt (4:1) i apujant la polaritat a hexà:AcOEt (7:3) i finalment a AcOEt 100 %. S'aïllen 6.8 mg (0.033 mmol, Rd: 51 %) d'un oli groguenc identificat com el producte.

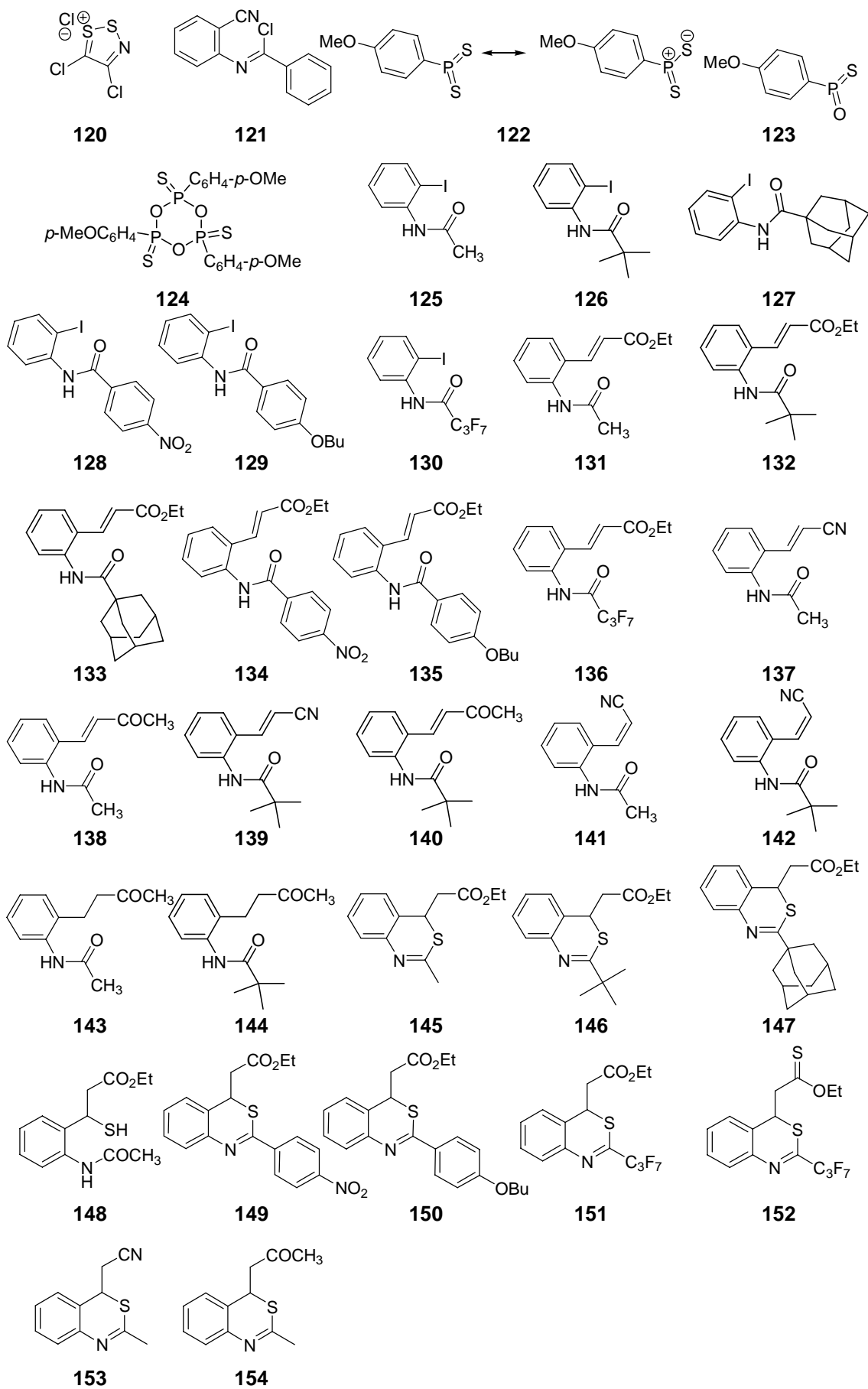
IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3064, 2997, 2954, 2917, 2249, 1666, 1140, 764, 634; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2.45 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.6$ i 1.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.6, 7.1$ i 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0$ i 1.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.0, 7.1$ i 1.5 Hz, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 26.4, 28.0, 37.9, 115.9, 118.5, 126.5, 126.9, 127.4, 129.0, 141.2, 157.1; EM d'alta resolució: m/z Calc. per $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 203.0637. Trobat: 203.0637.

ÍNDIX DE FÓRMULES

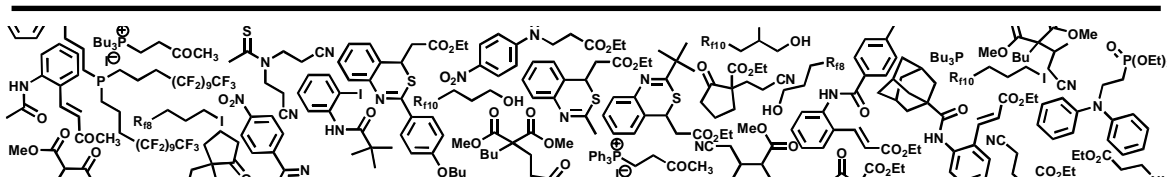








ORGANOCATÀLISI D'ADDICIONS
CONJUGADES MITJANÇANT FOSFINES.
RECICLATGE I MECANISME.
SÍNTESI DE BENZOTIAZINES



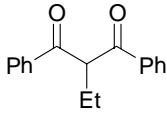
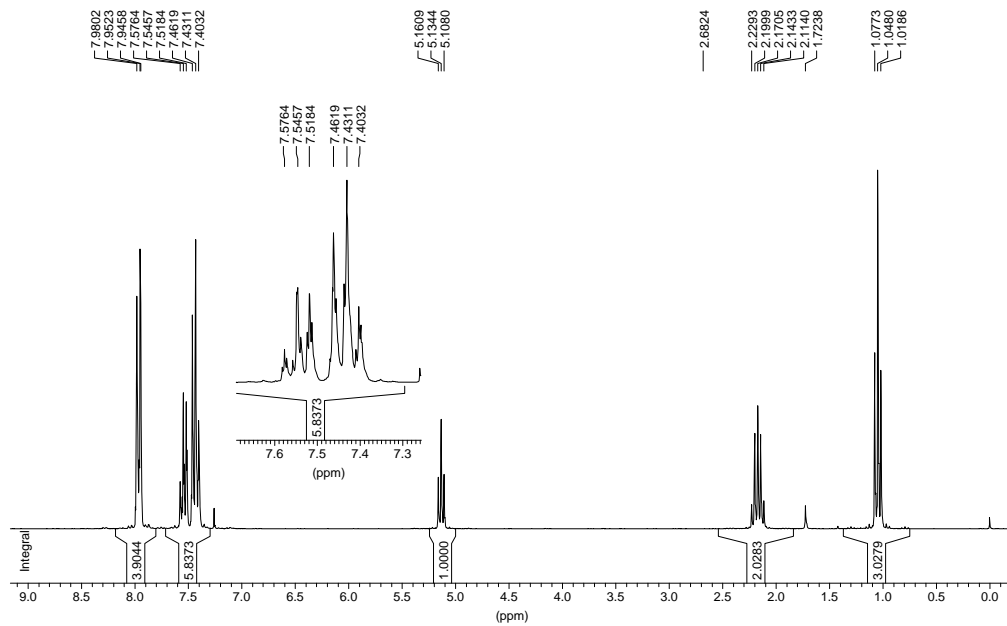
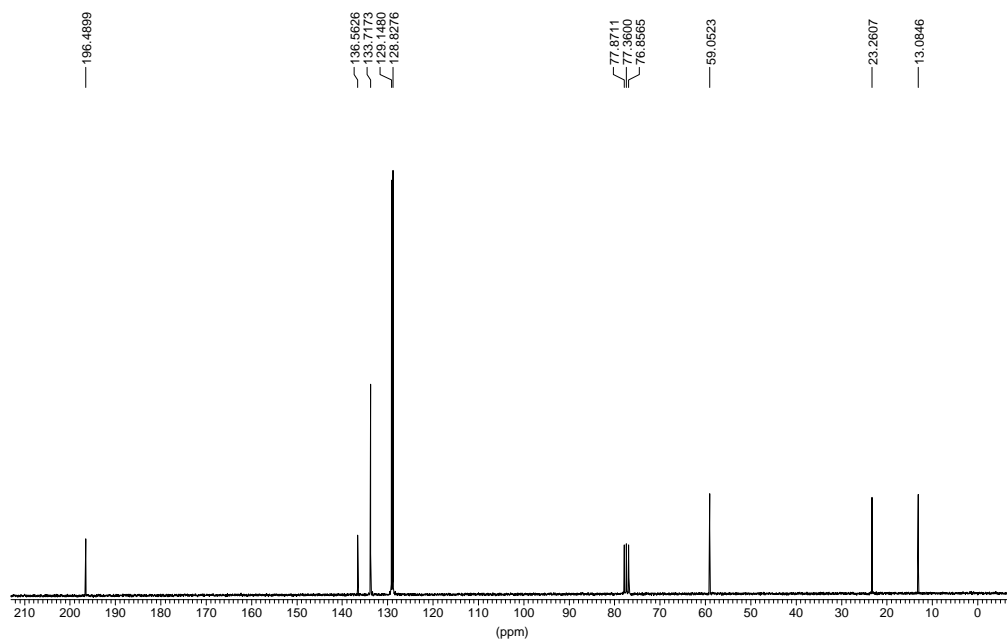
ANNEX: COL·LECCIÓ D'ESPECTRES

TESI DOCTORAL
Carolina Gimbert Suriñach

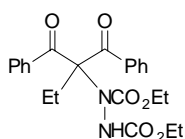
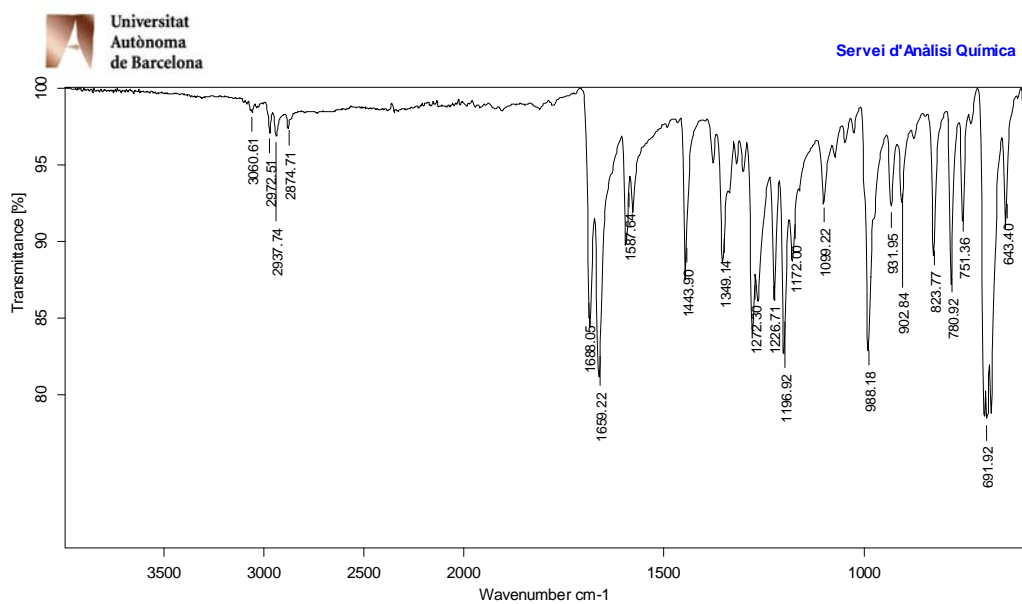
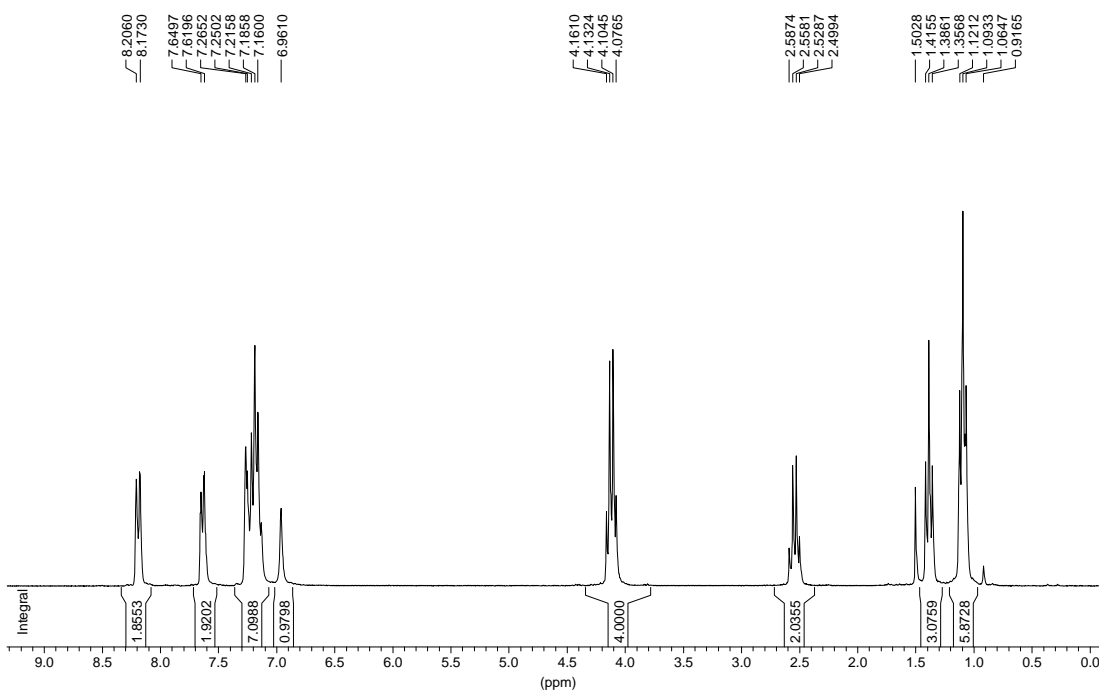
UAB

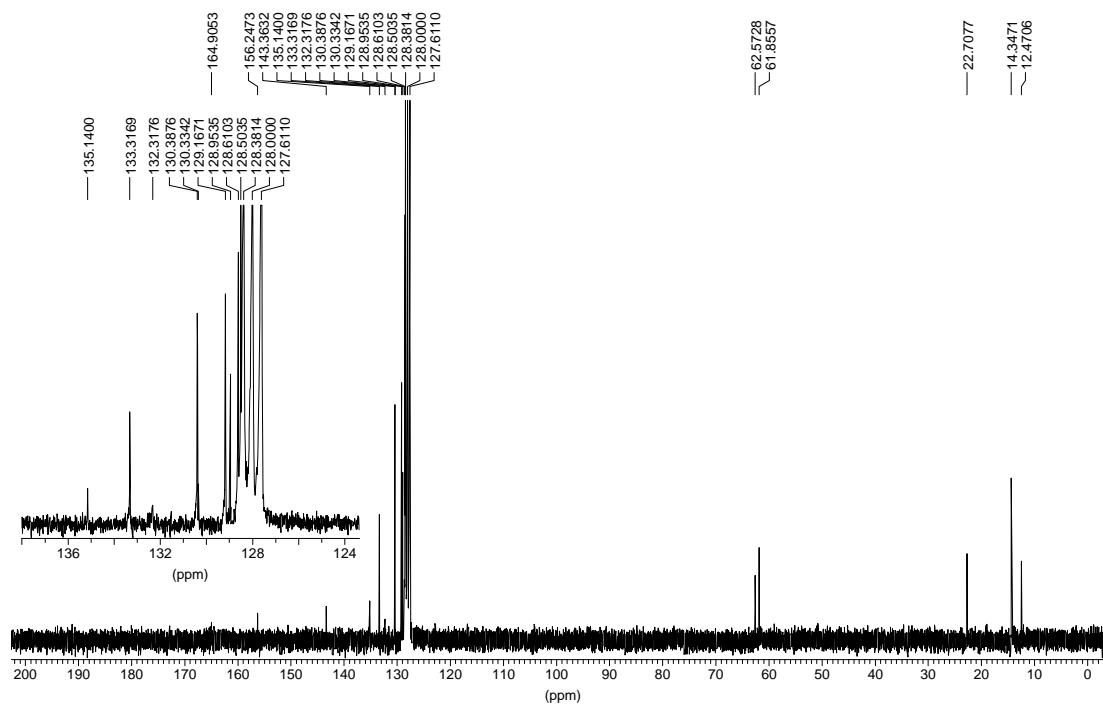
Juny 2008

ANNEX: COL·LECCIÓ D'ESPECTRES

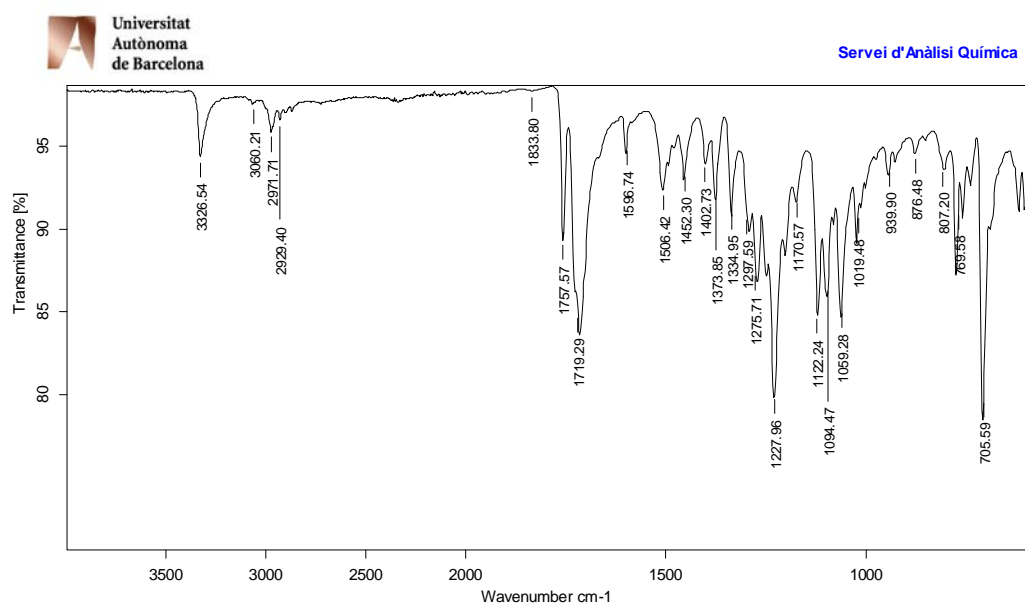
2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **21**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

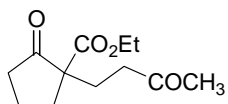
IR (ATR)

2-[*N,N'*-bis(etoxycarbonyl)hidrazino]-2-etil-1,3-difenil-1,3-propandiona, **37**¹H-RMN (C₆D₆, 250 MHz) T^a = 336 K

¹³C-RMN (C₆D₆, 62.5 MHz) T^a = 336 K

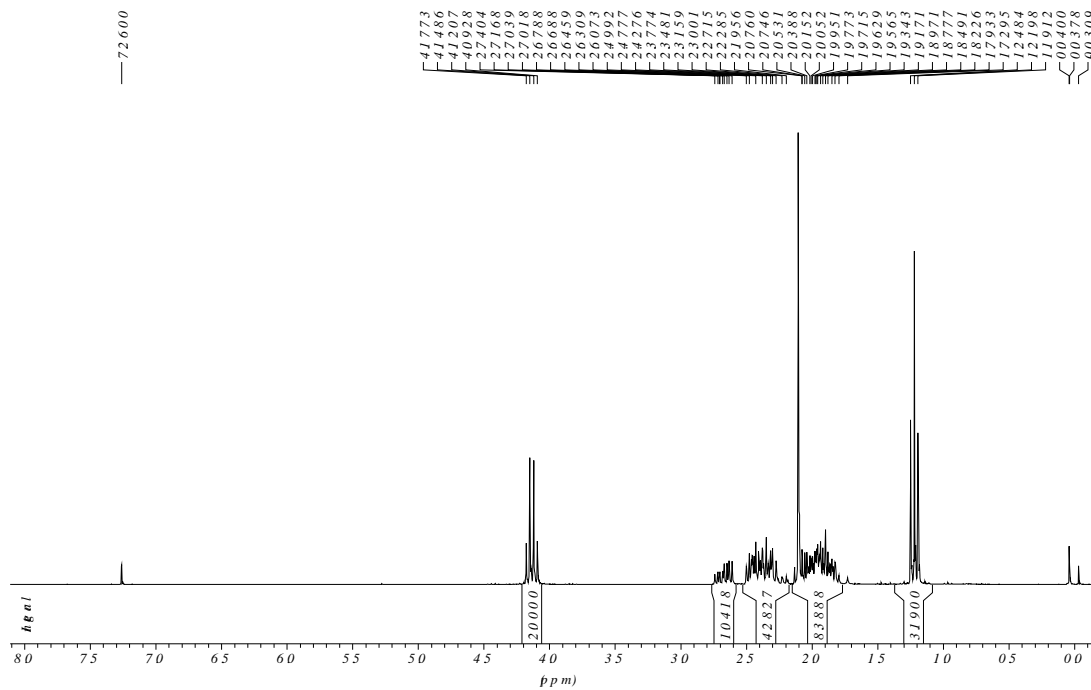
IR (ATR)



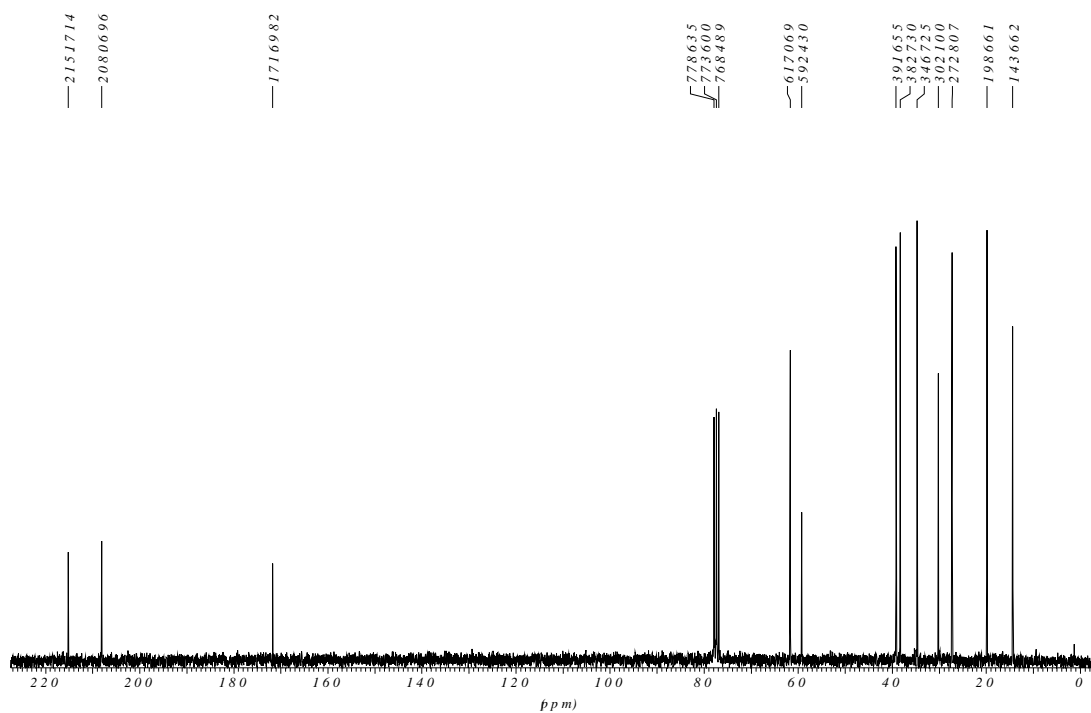


2-etoixarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 41

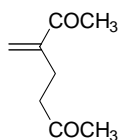
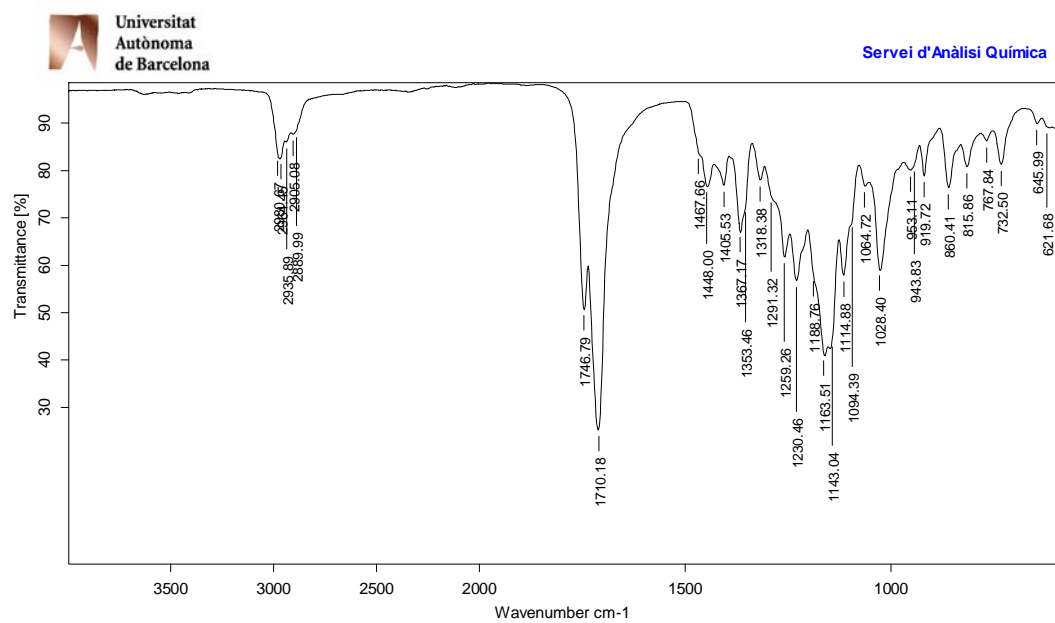
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



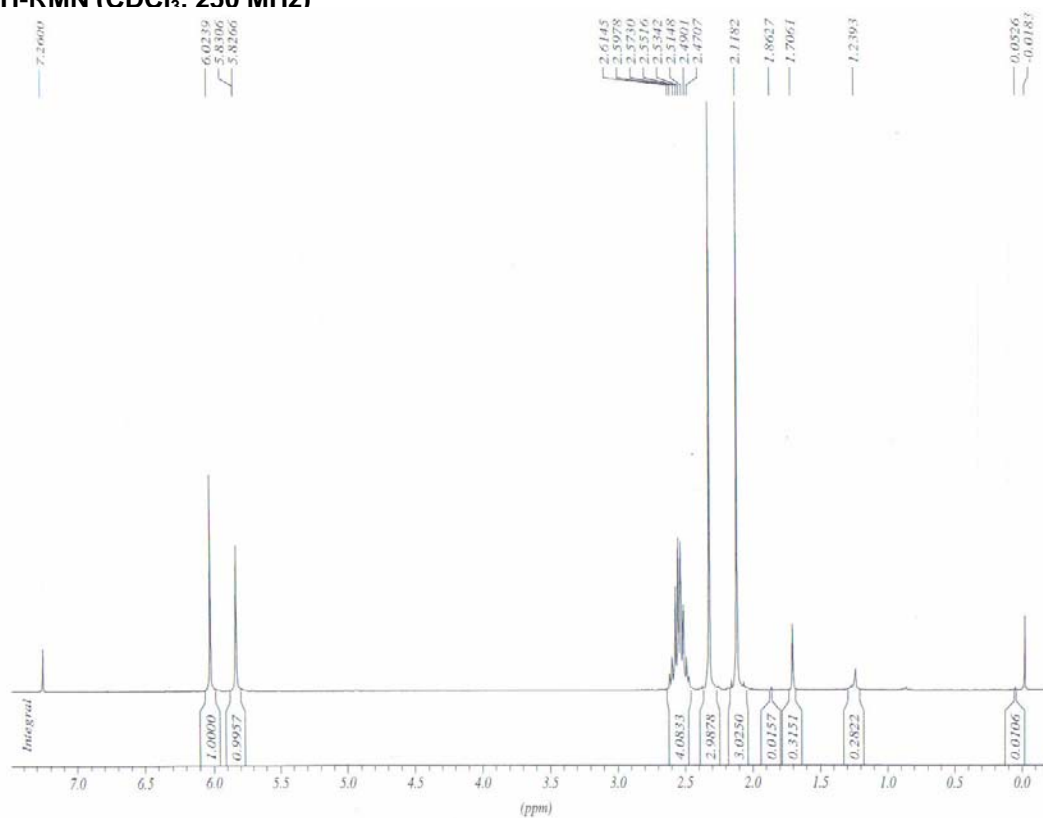
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

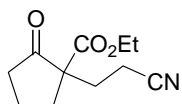


IR (ATR)



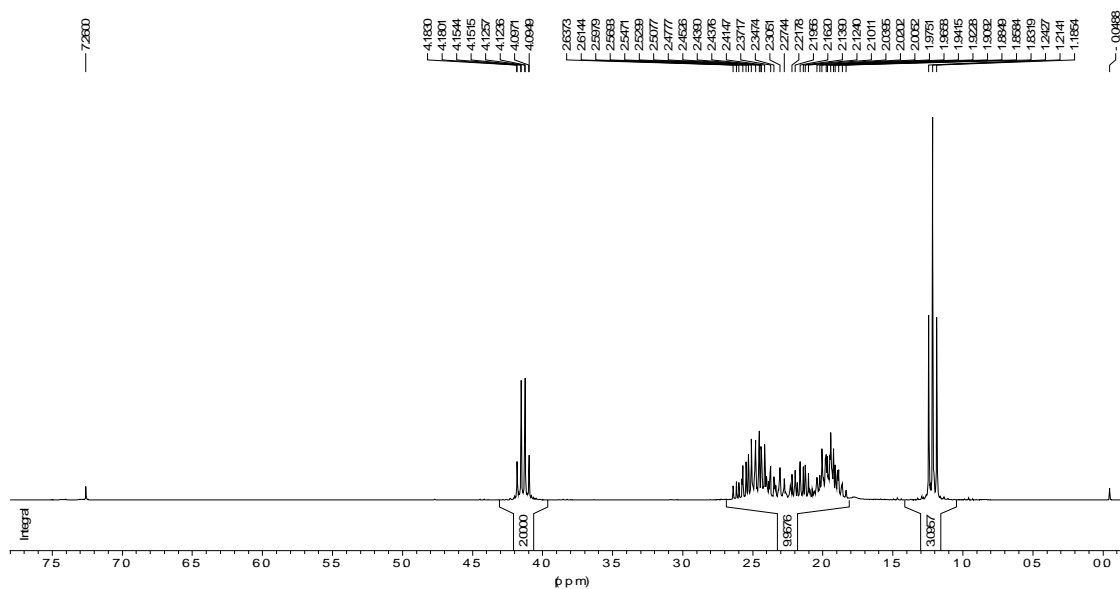
3-metilen-2,6-heptandiona, 45

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

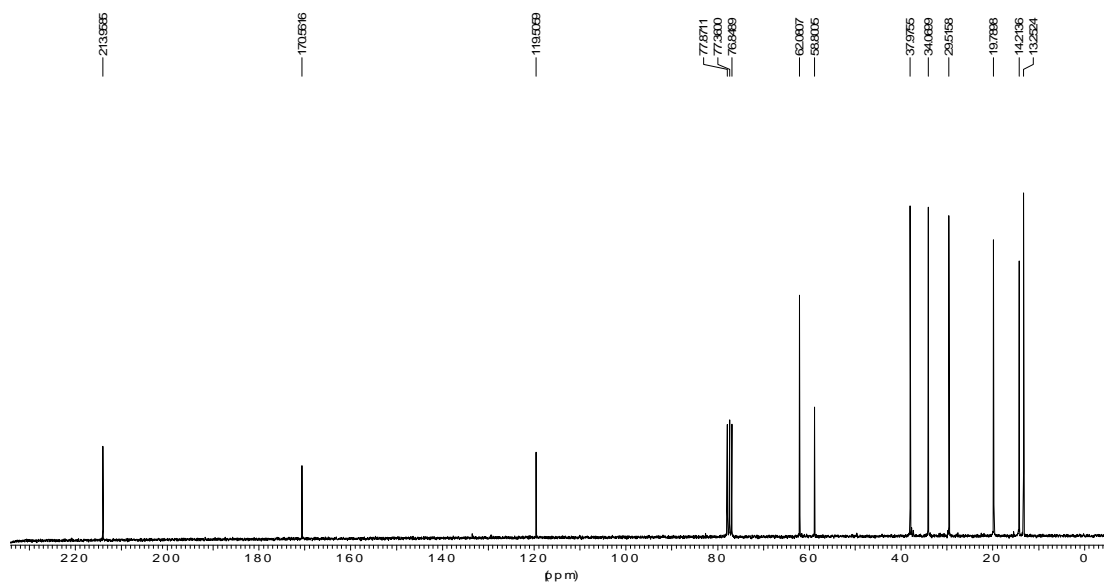


2-etoxicarbonil-2-(2-cianoetil)ciclopentanona, 42

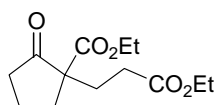
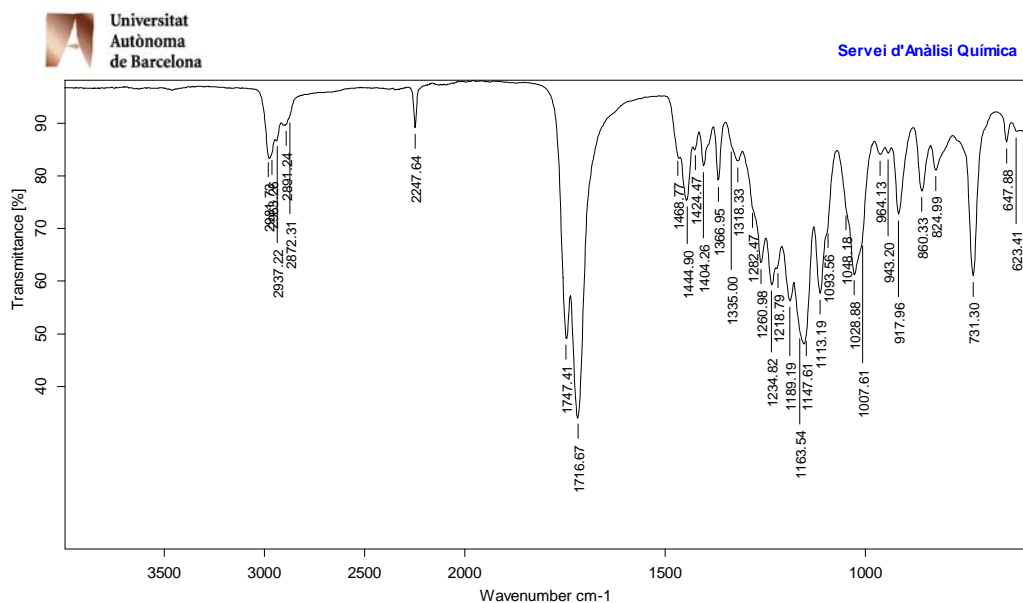
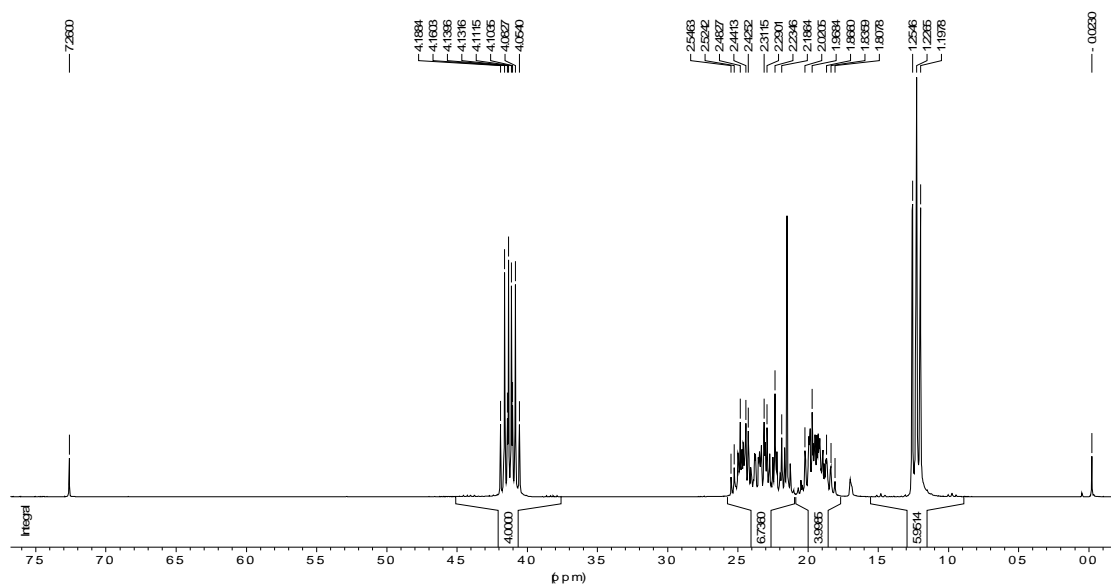
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



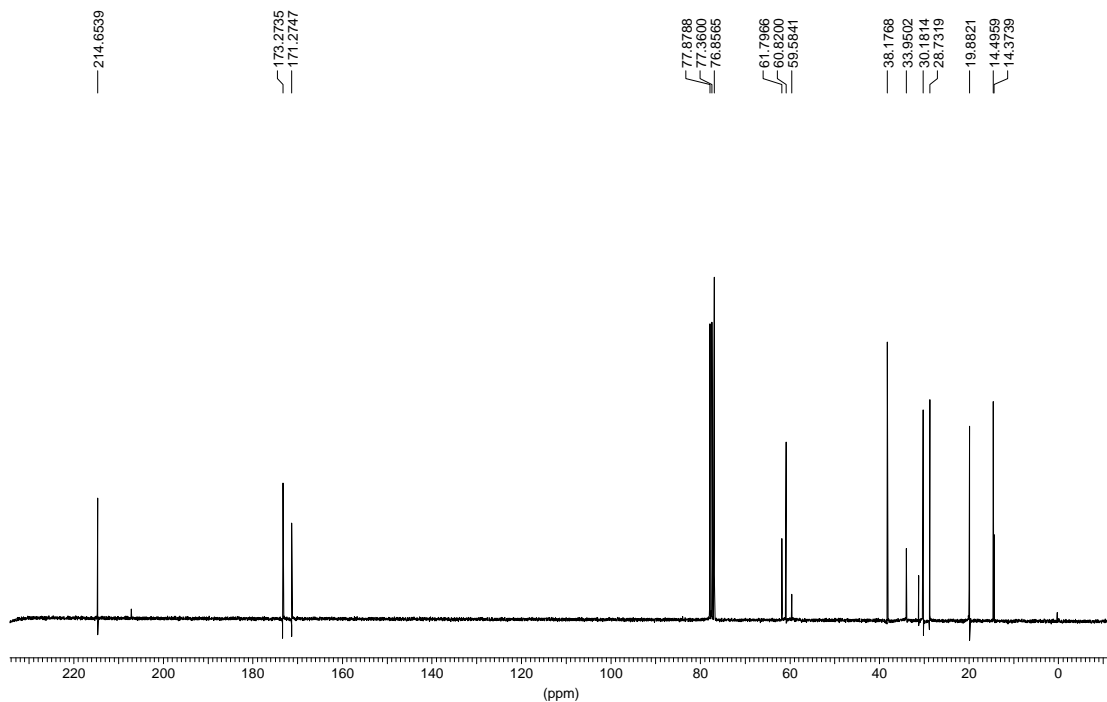
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



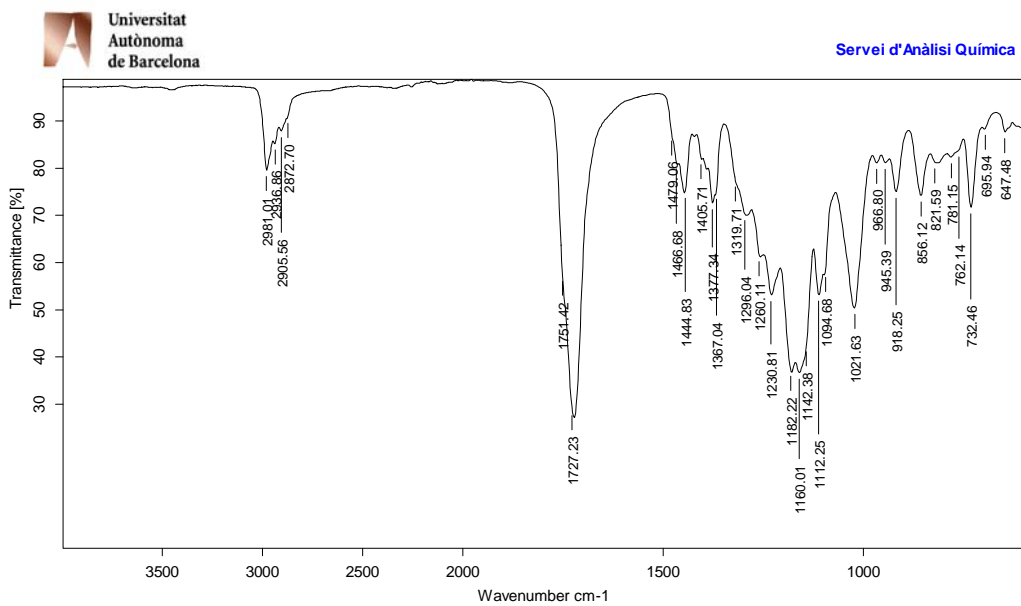
IR (ATR)

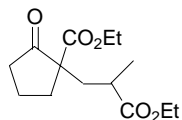
2-etoxicarbonil-2-(2-etoxicarboniletil)ciclopentanona, **43**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



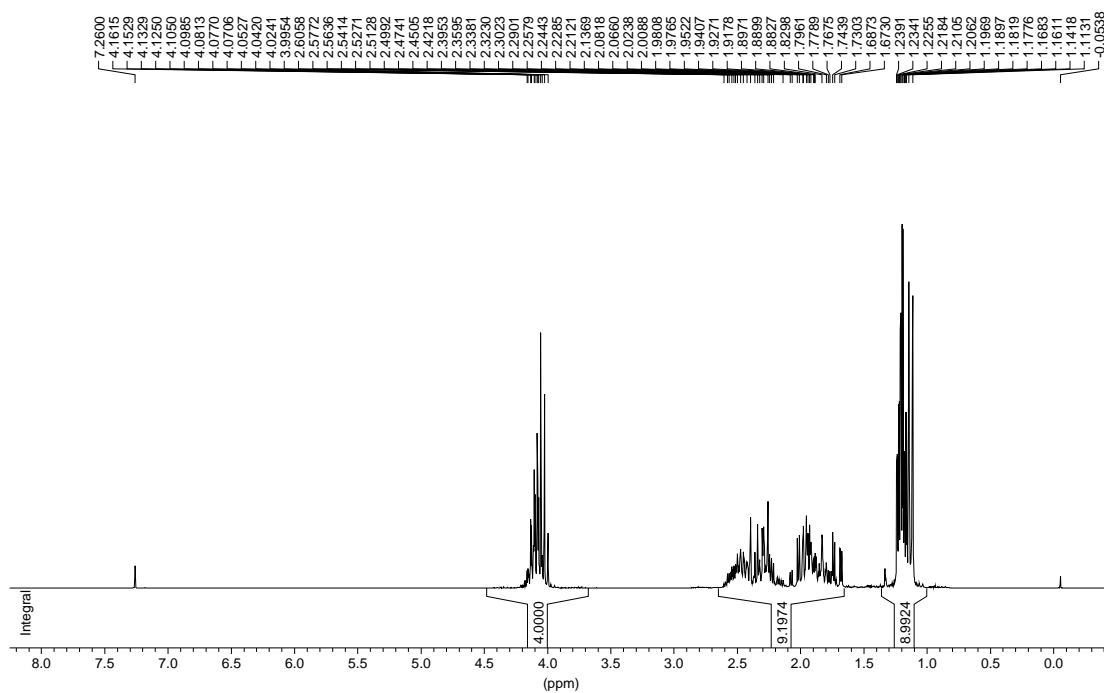
IR (ATR)



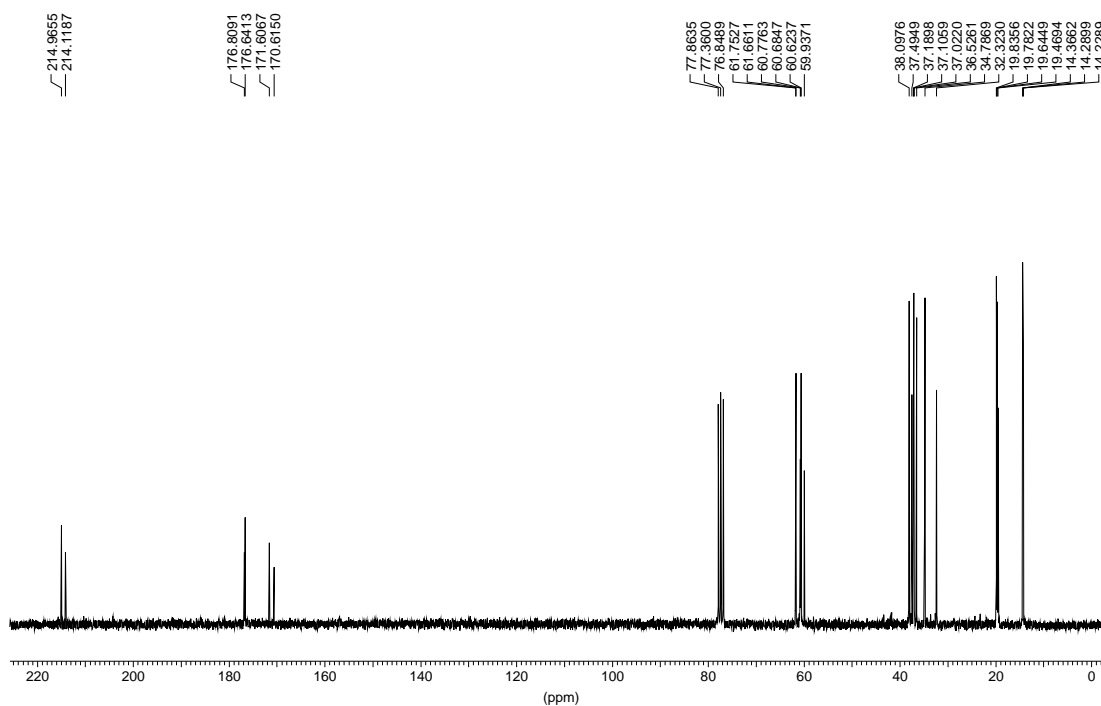


2-etoixicarbonil-2-[2-(etoixicarbonil)propil]ciclopentanona, **44**
(mescla diastereòmers)

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



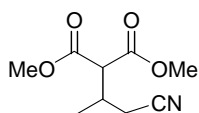
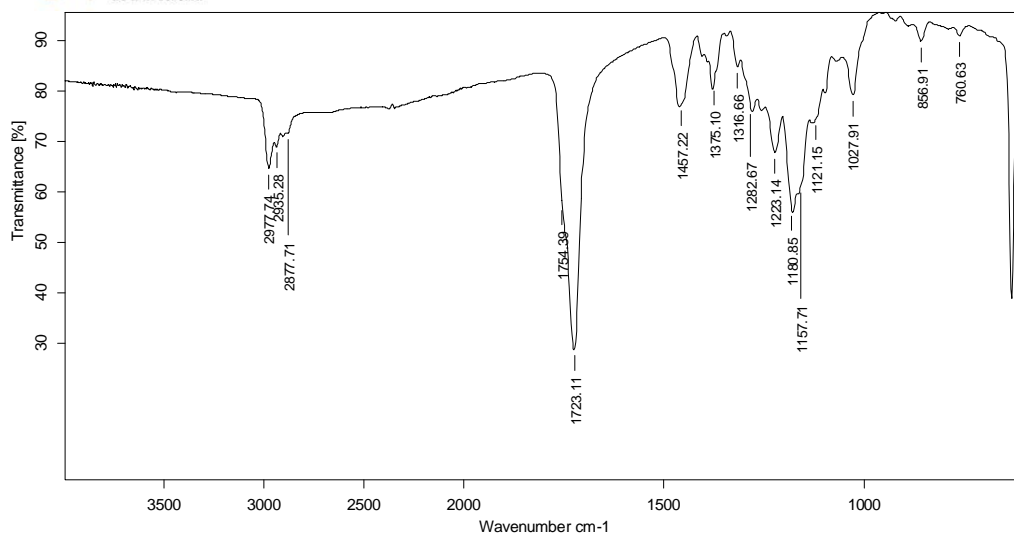
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



IR (ATR)

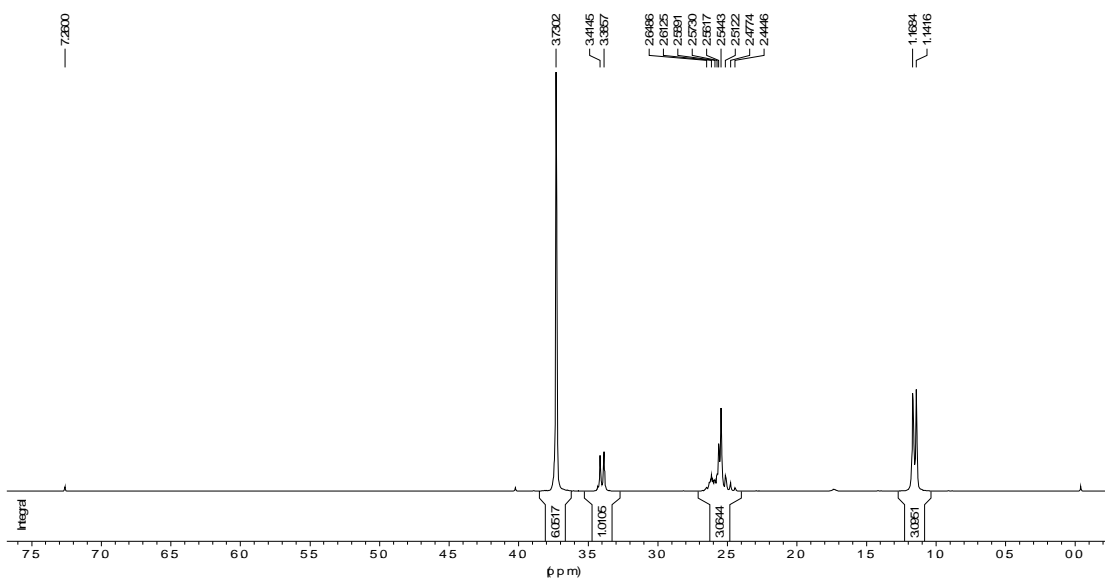


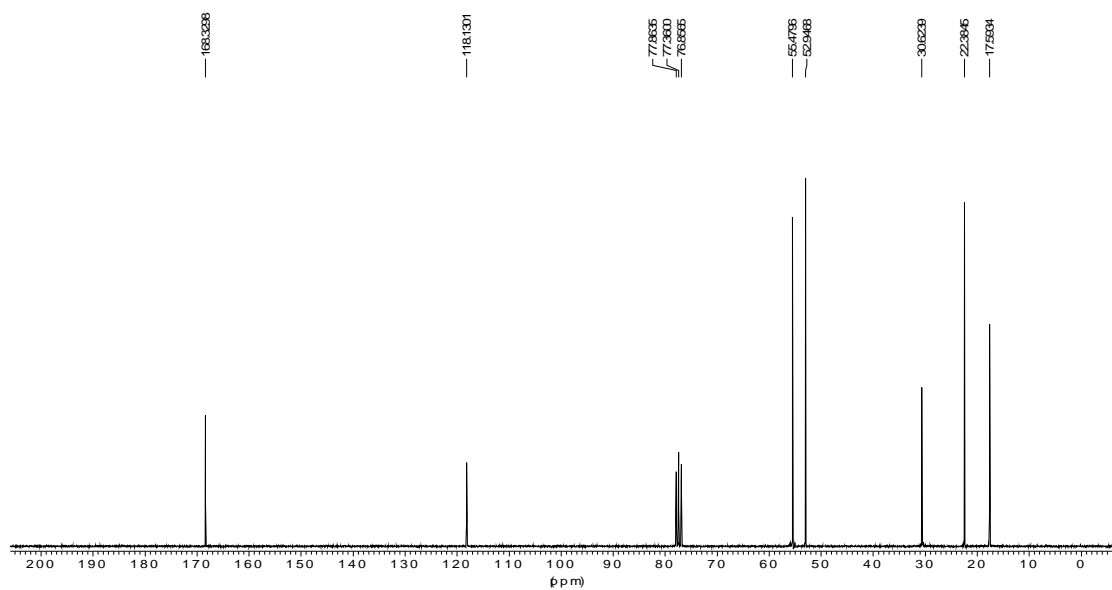
Servei d'Anàlisi Química



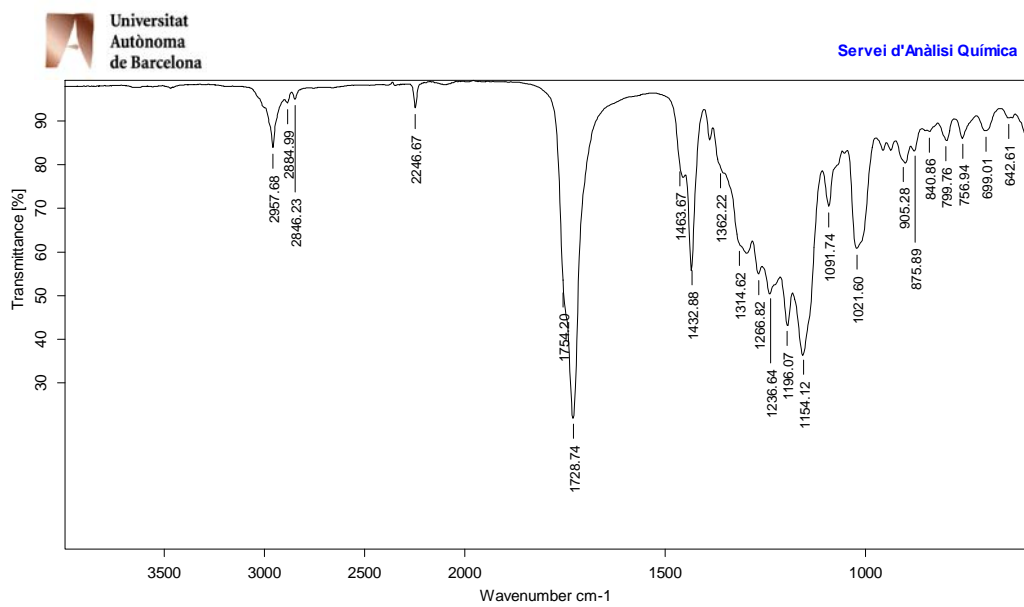
2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, 46

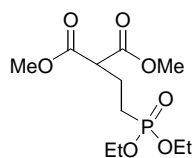
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)

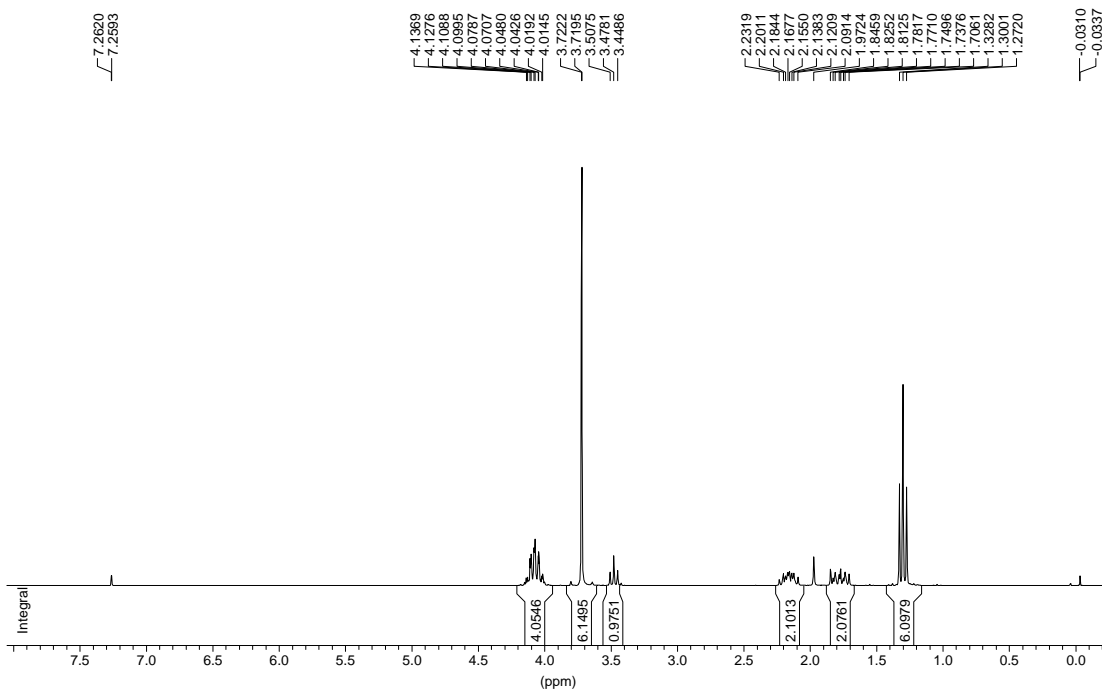
IR (ATR)



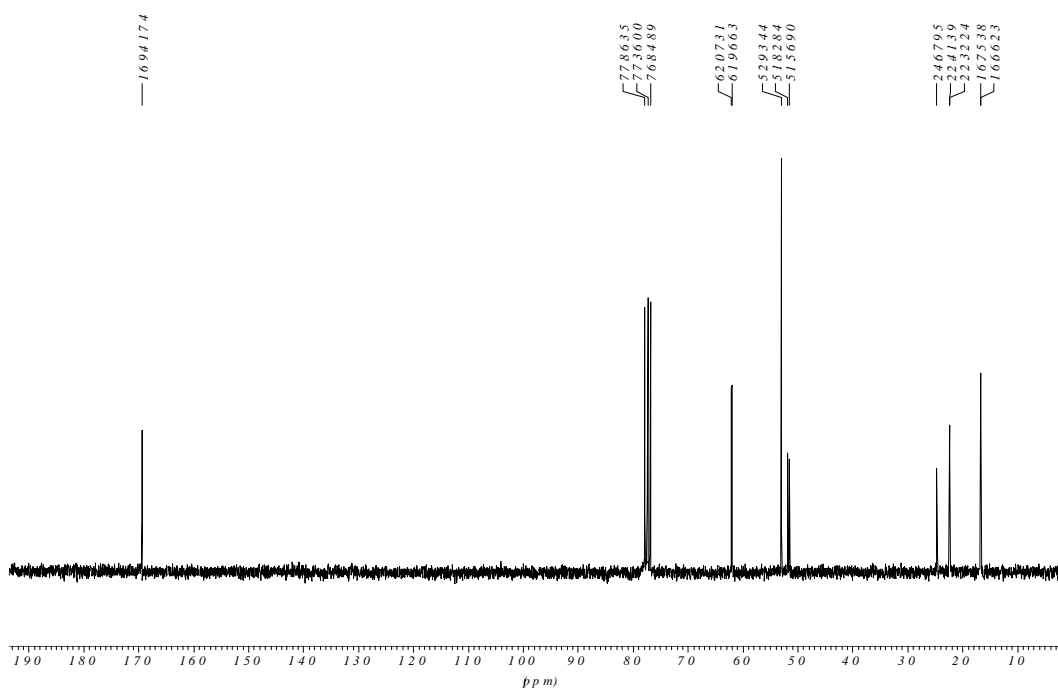


2-[2-(dietoxifosfor)etil]malonat de dimetil, 52

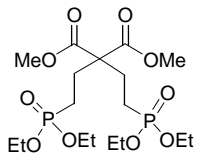
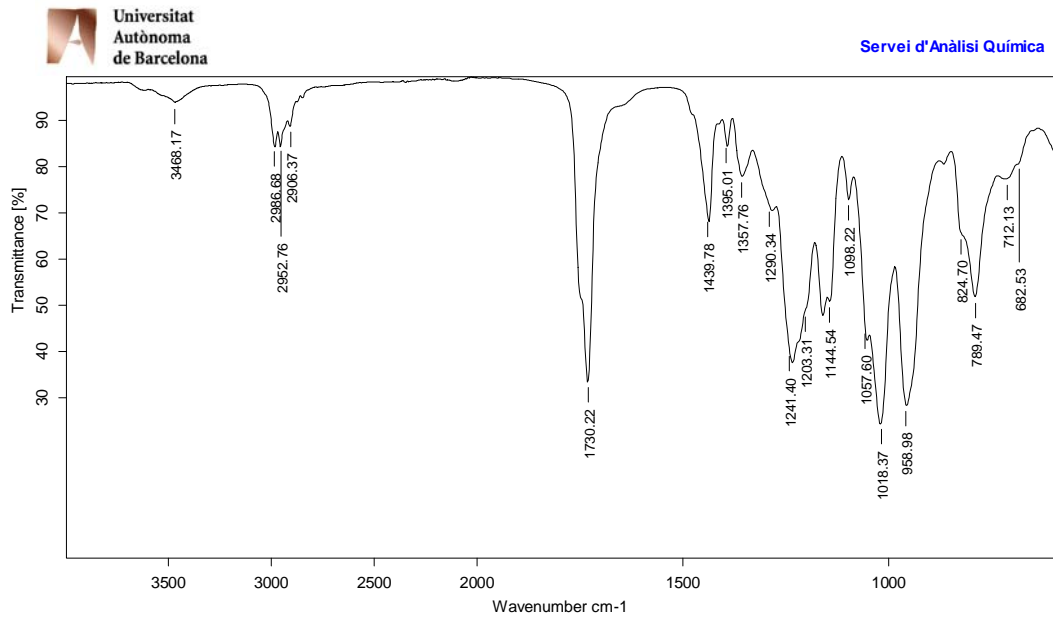
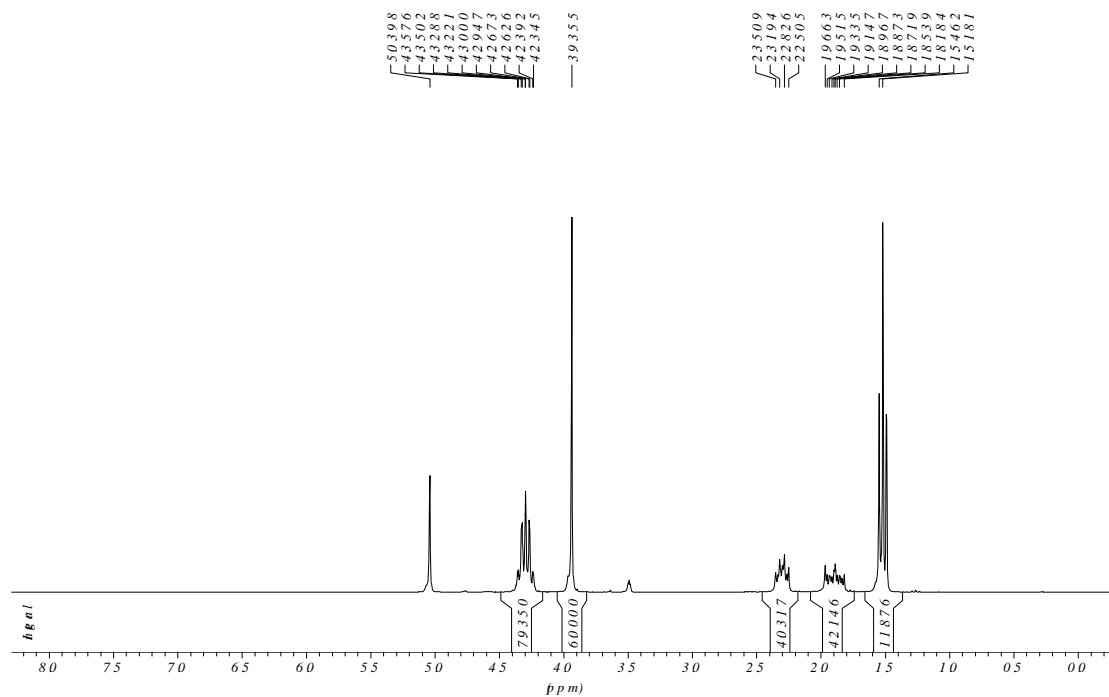
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



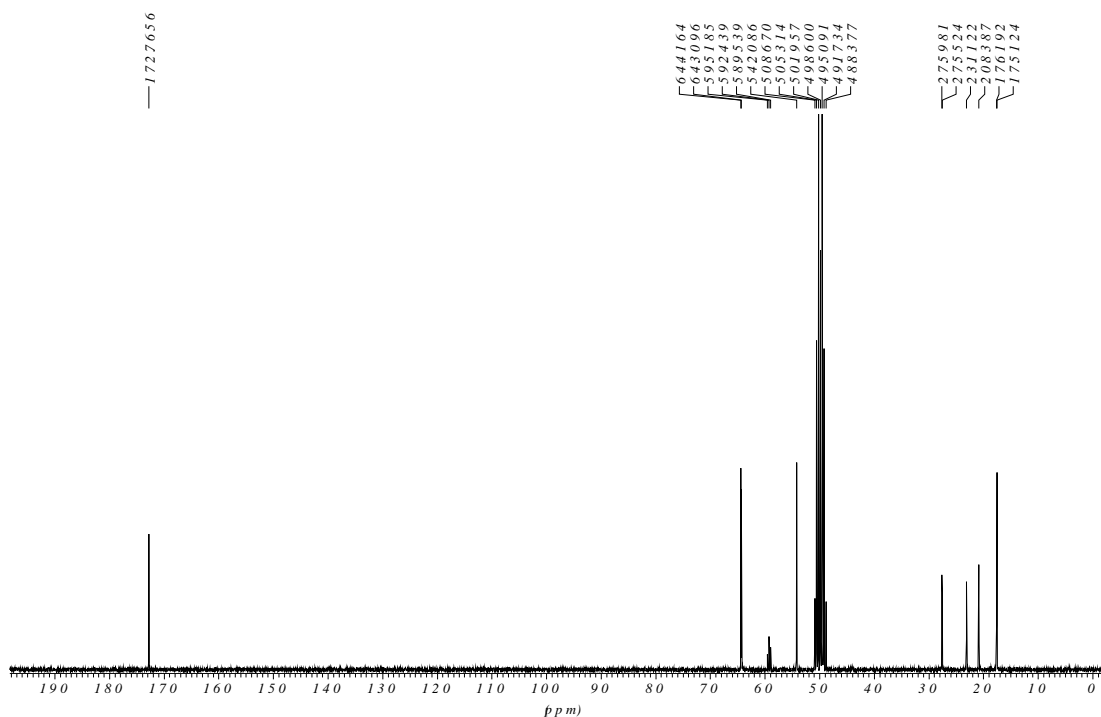
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



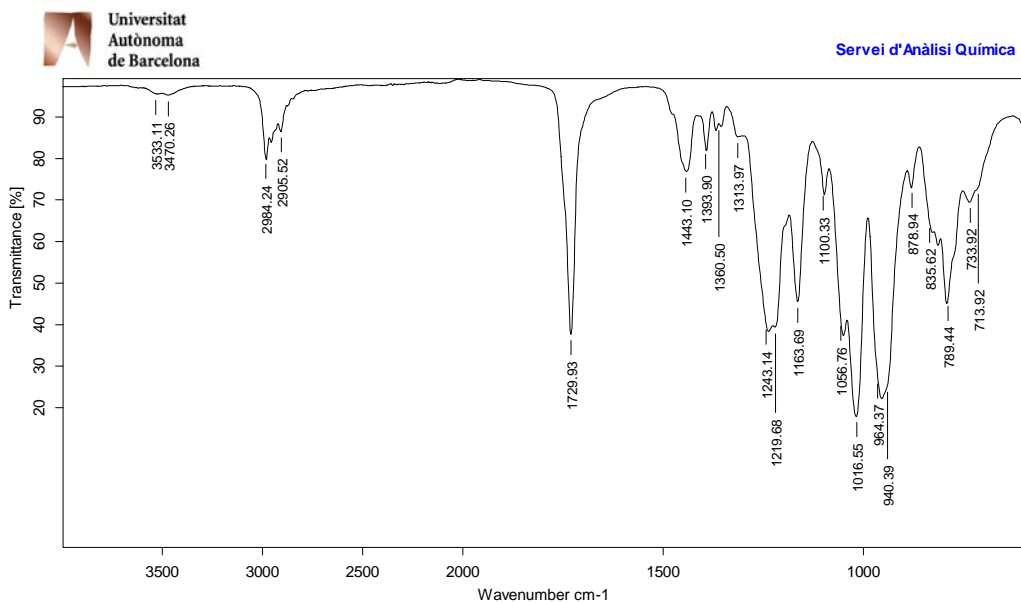
IR (ATR)

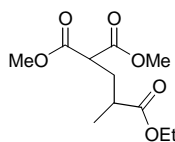
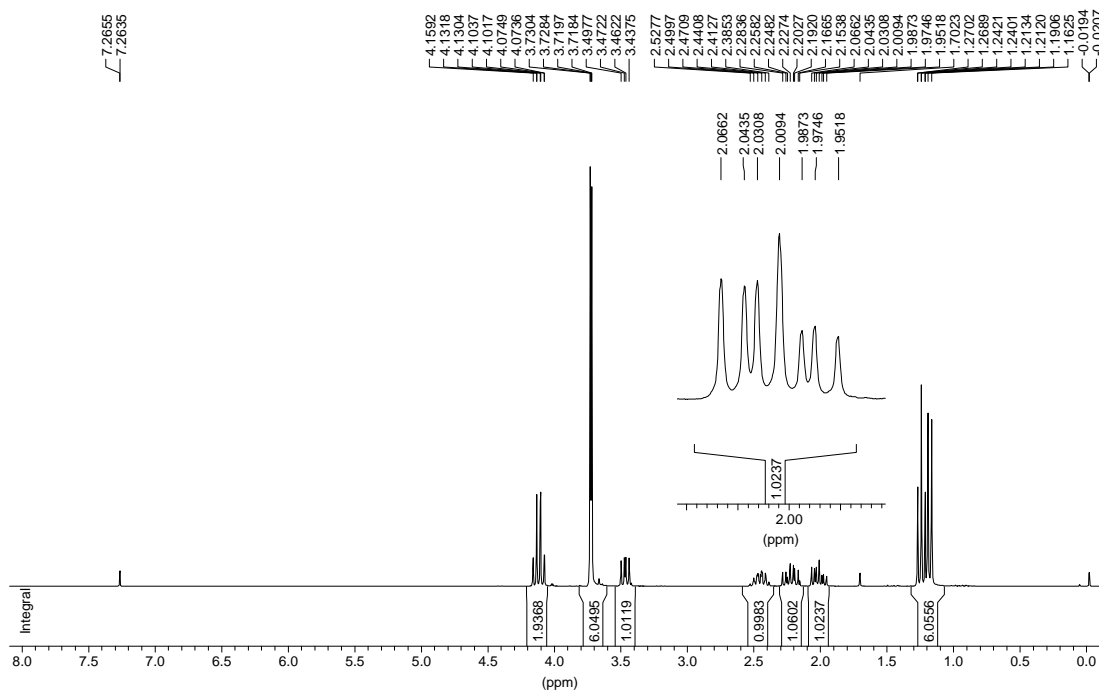
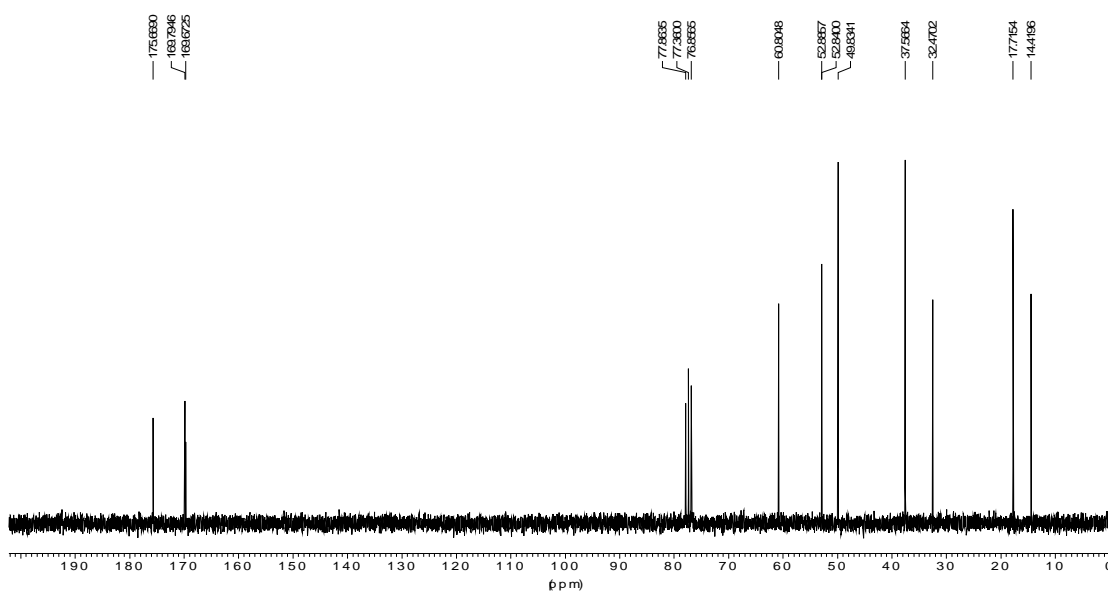
2,2-bis[2-(diethoxyfosforil)etil]malonat de dimetil, **53**¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz)

¹³C-RMN (CD₃OD, 62.5 MHz)

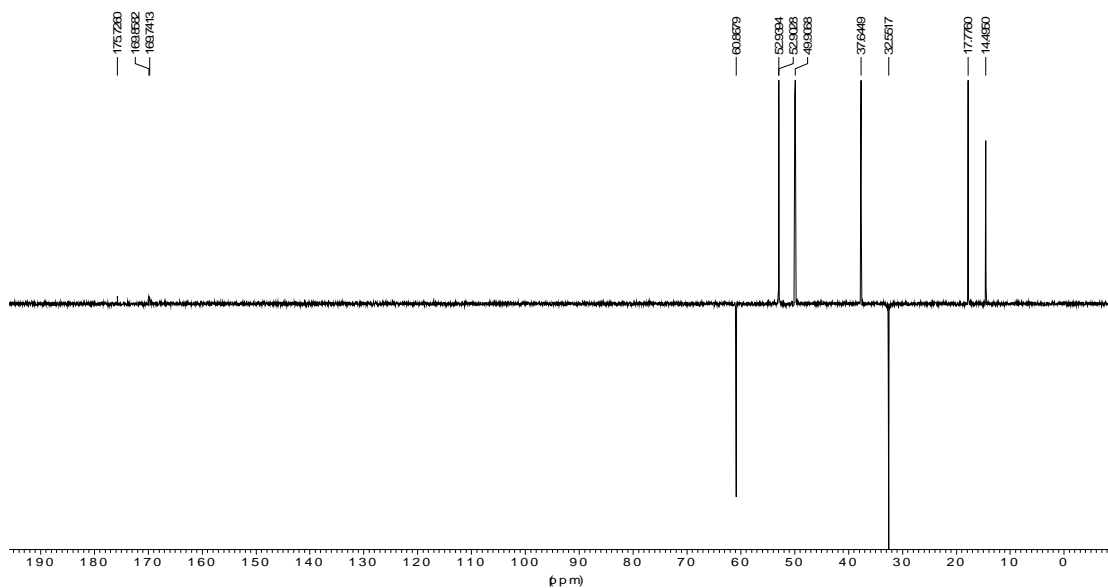


IR (ATR)

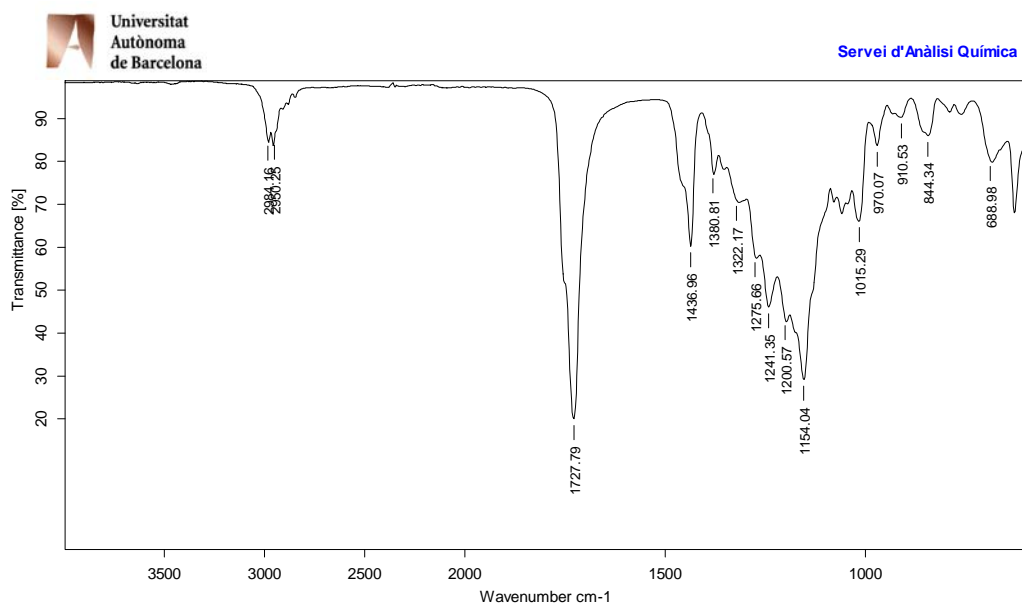


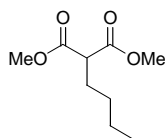
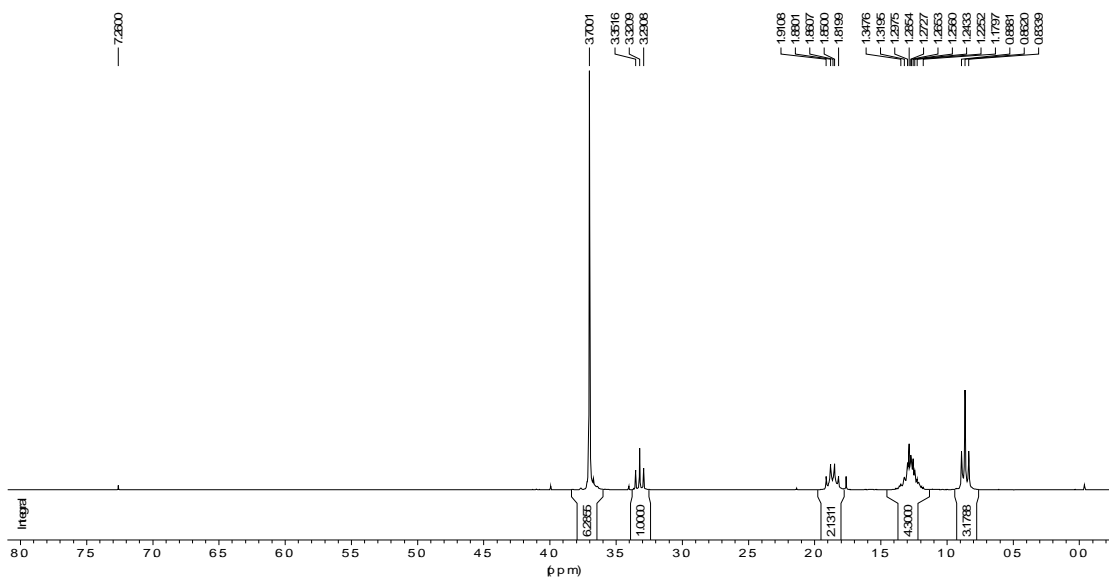
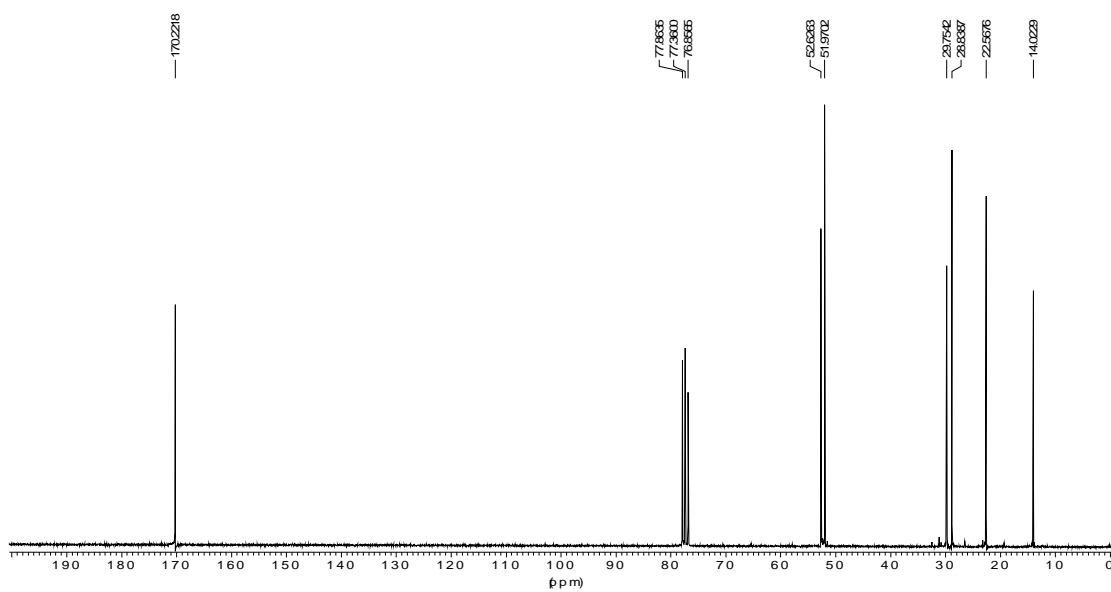
2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, **54**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

¹³C-DEPT-135 (CDCl₃, 62.5 MHz)

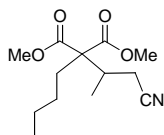
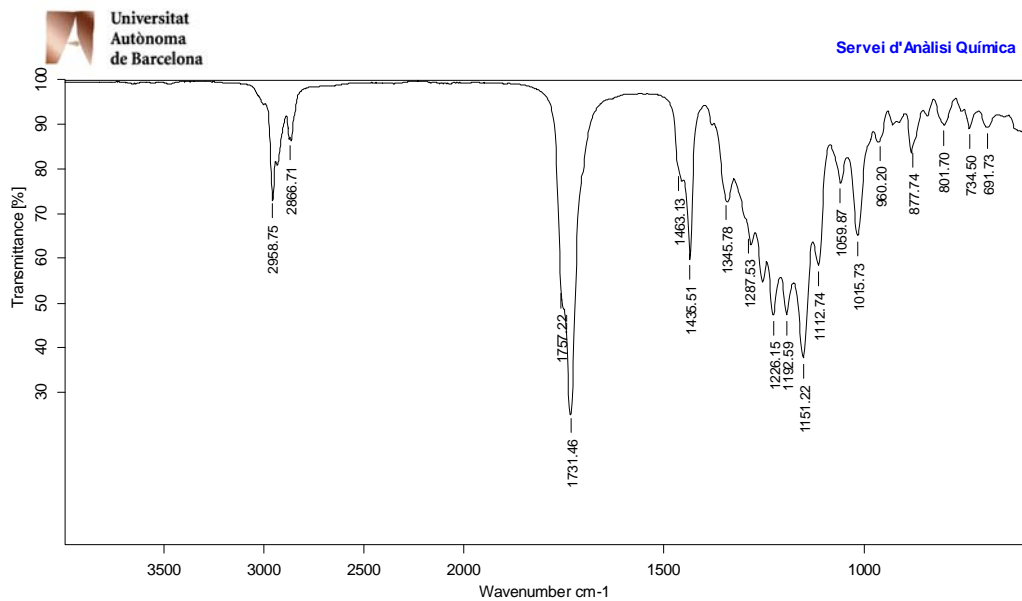


IR (ATR)



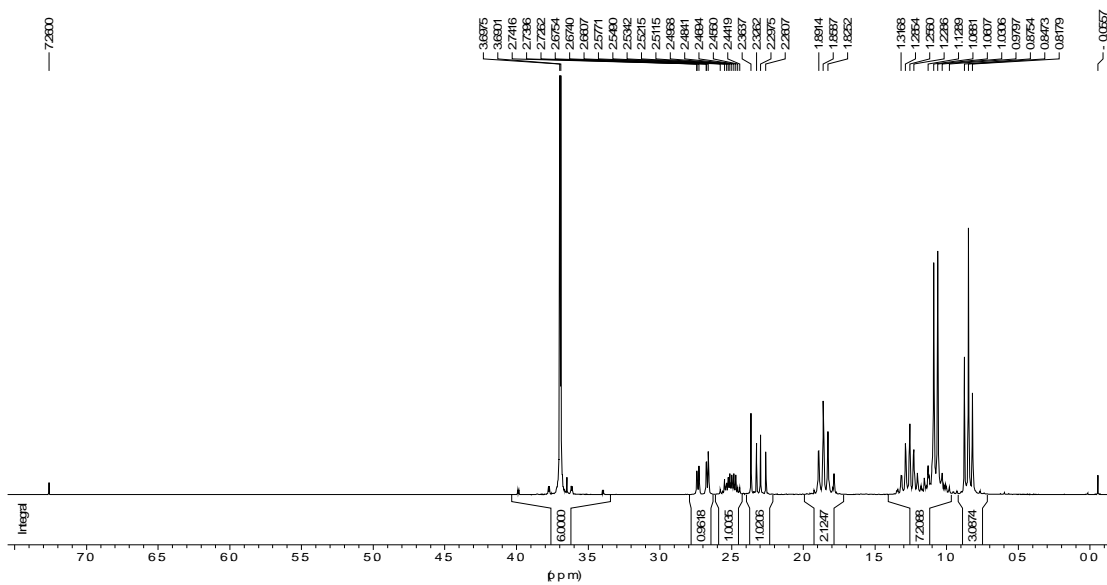
2-butilmalonat de dimetil, **22** **^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz)** **^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)**

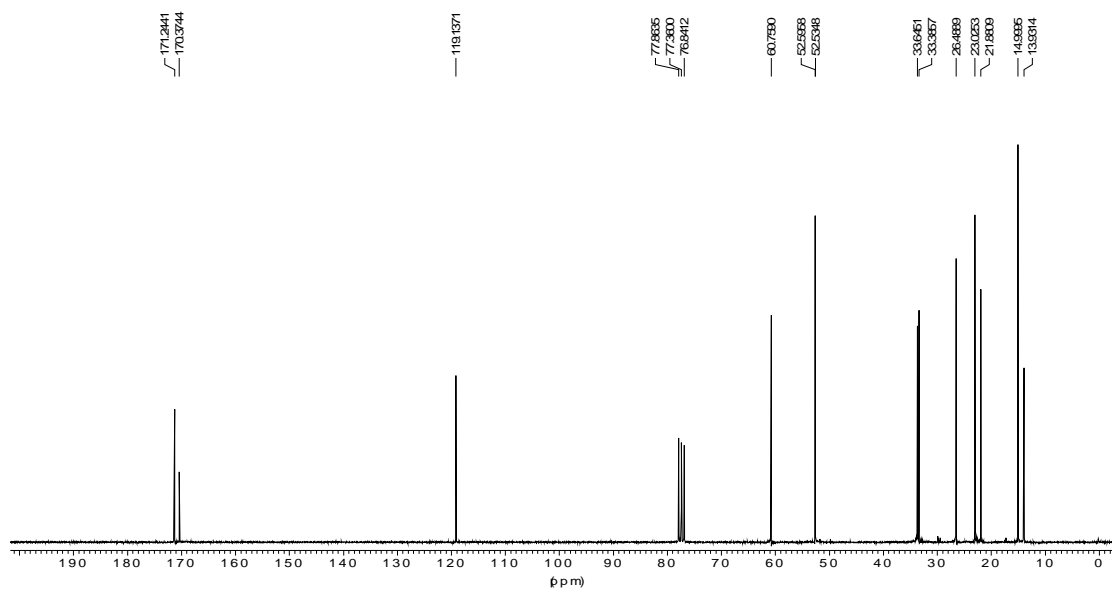
IR (ATR)



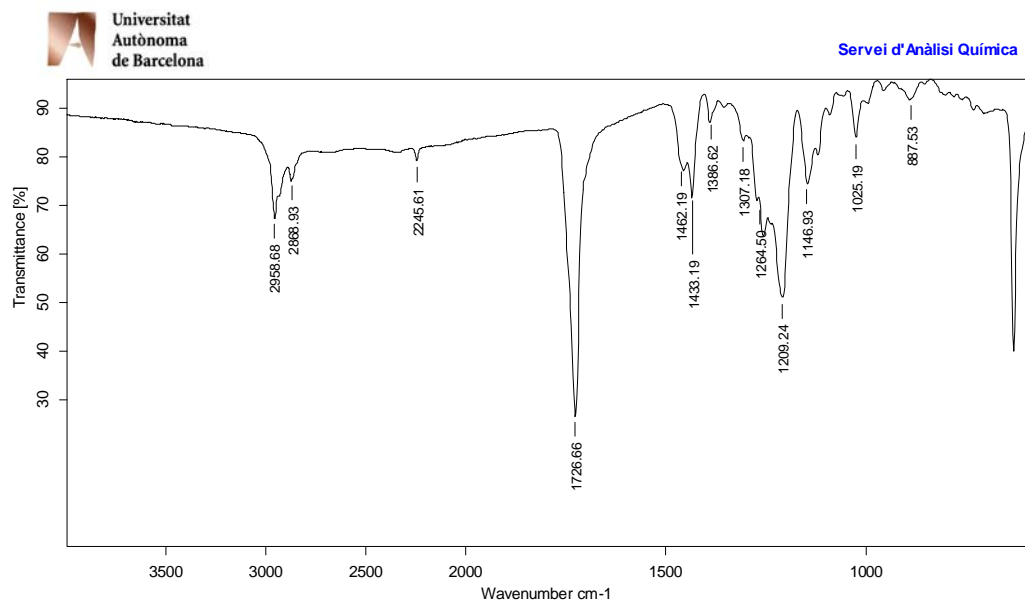
2-butil-2-[(2-ciano-1-metil)etil]malonat de dimetil, 57

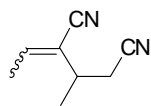
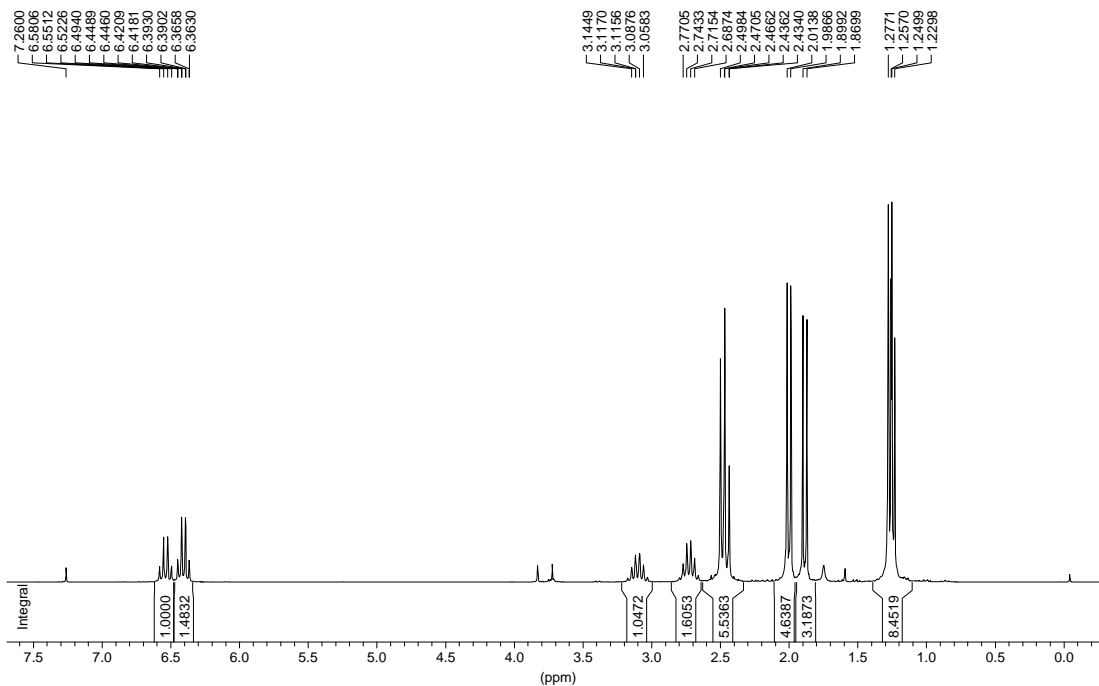
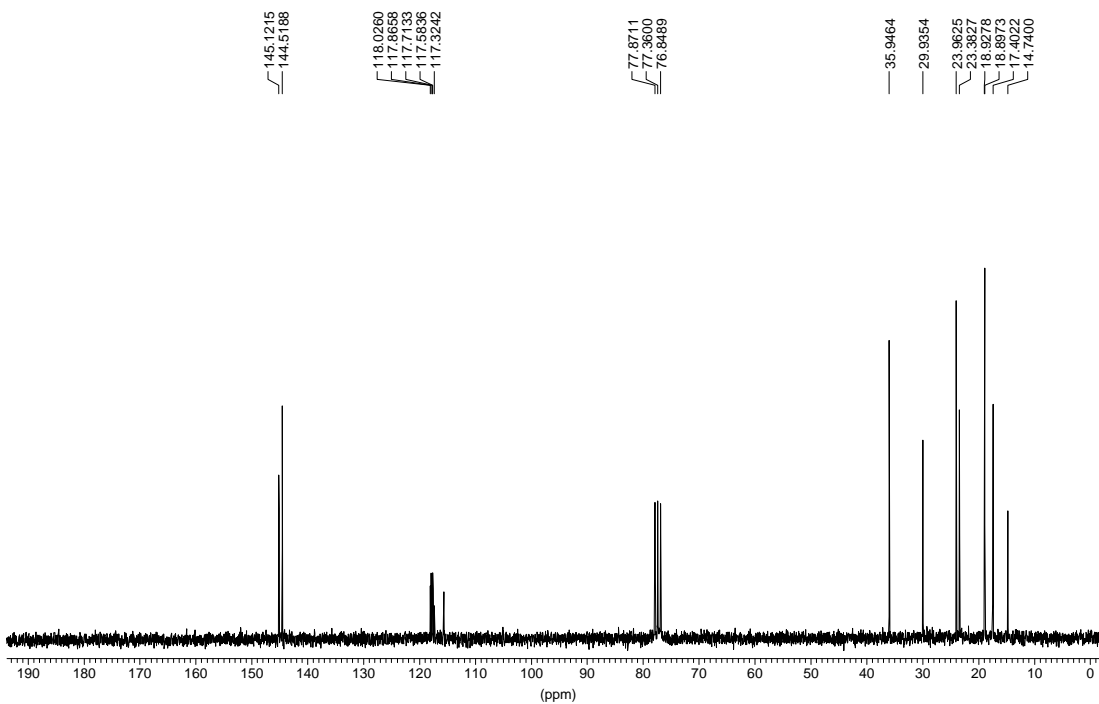
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



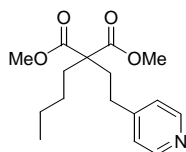
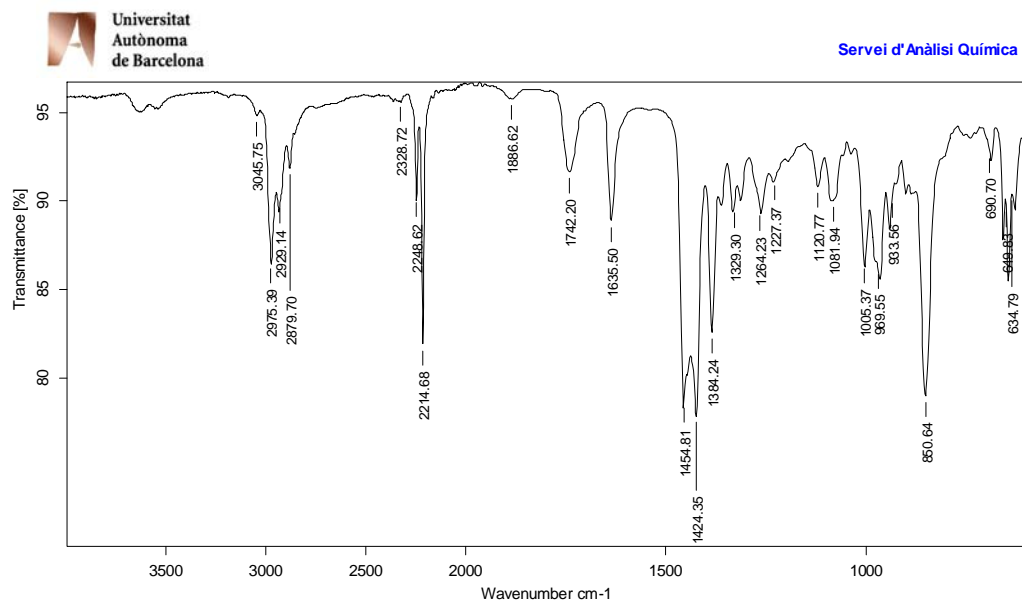
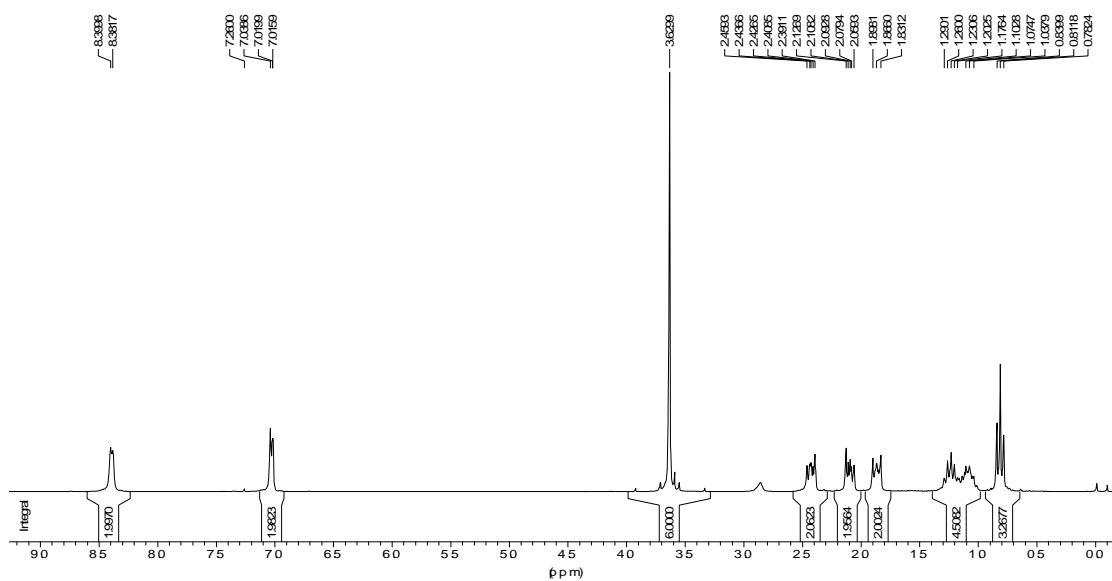
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)

IR (ATR)

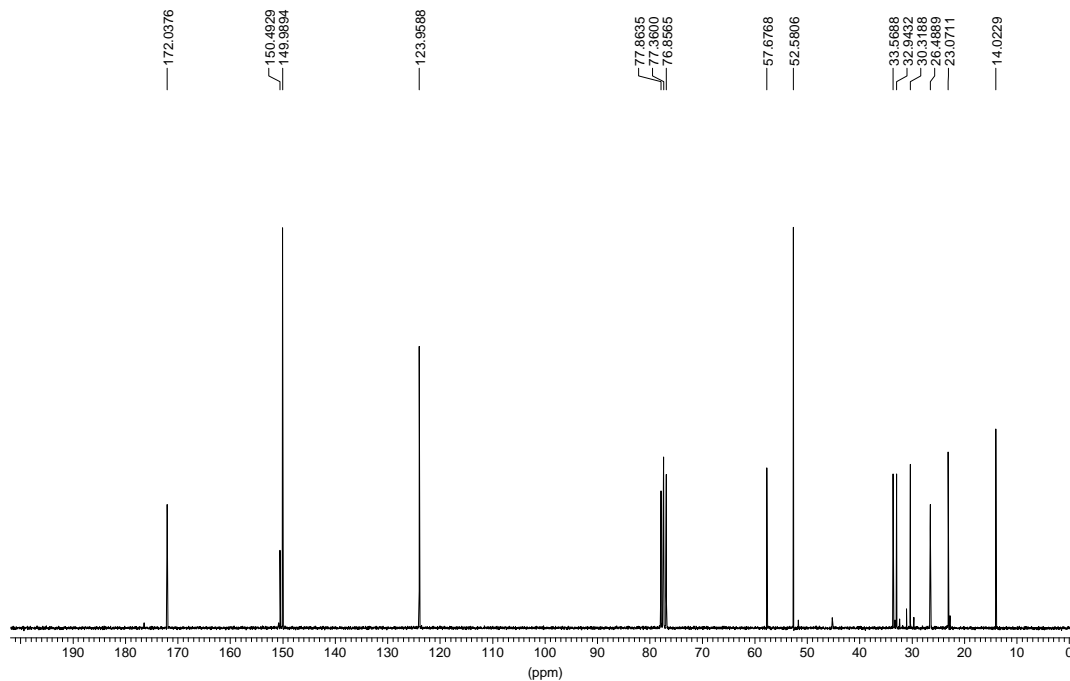


2-etiliden-3-metilglutaronitril, **48**, (mescla *Z* i *E*)¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

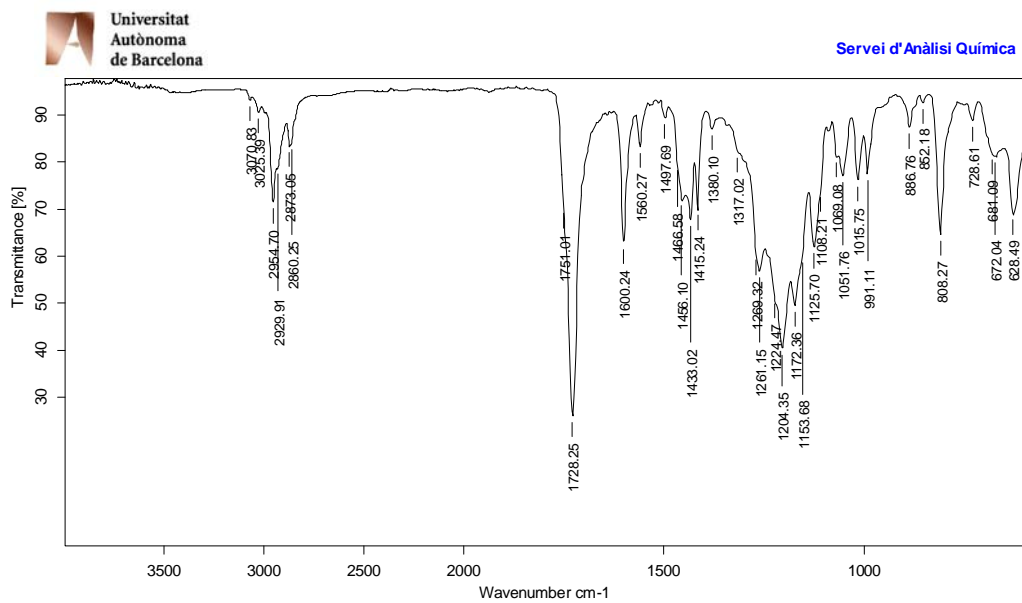
IR (ATR)

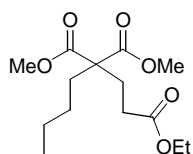
2-butil-2-[2-(2-piridil)etil]malonat de dimetil, **58**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

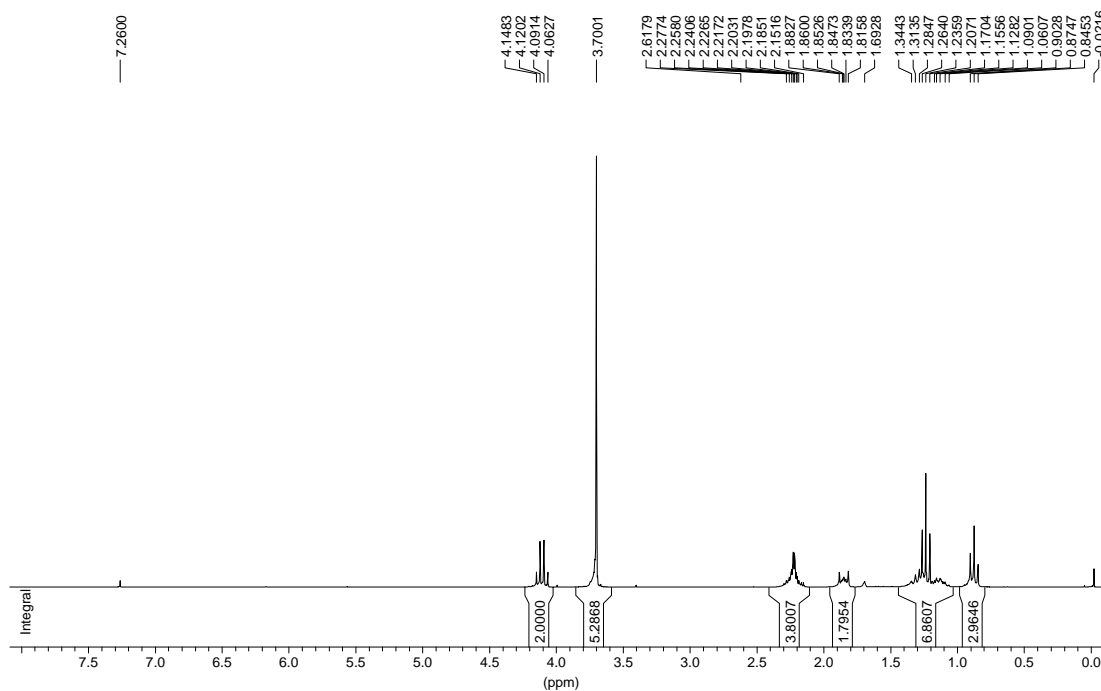
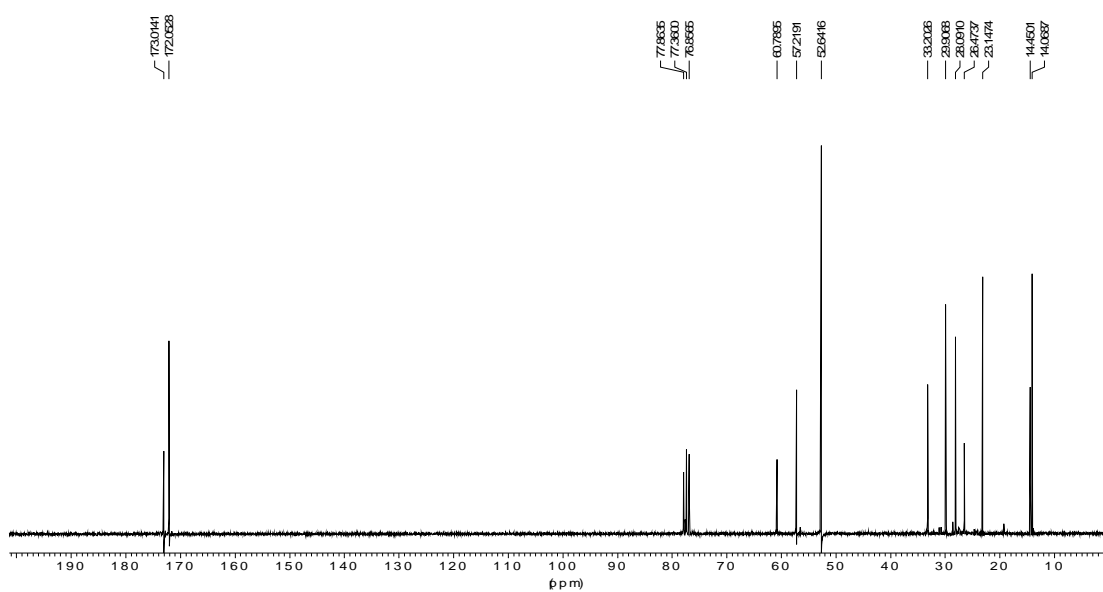


IR (ATR)

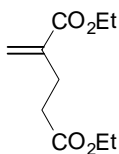
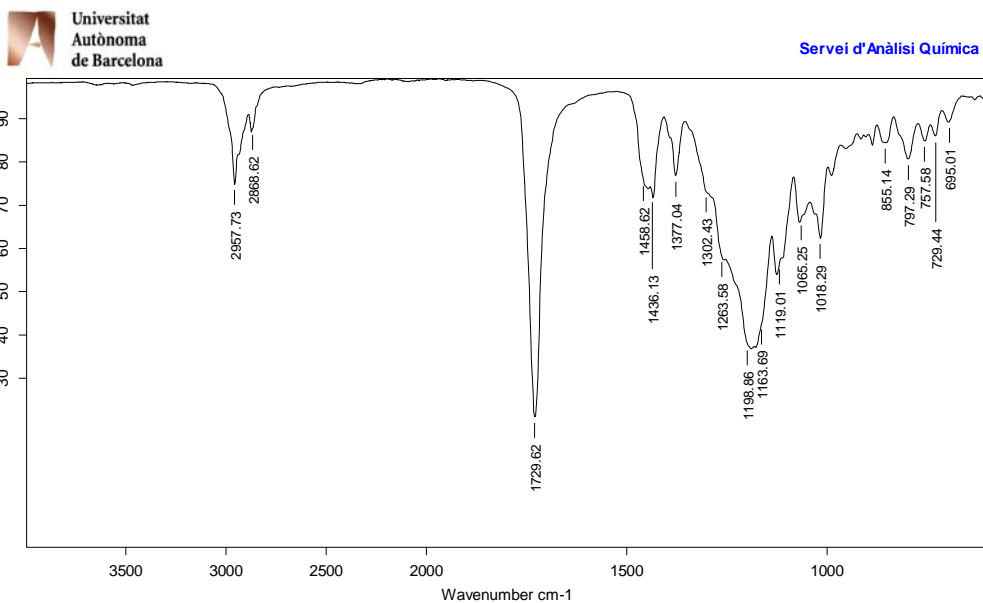




2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)etil]malonat de dimetil, 60

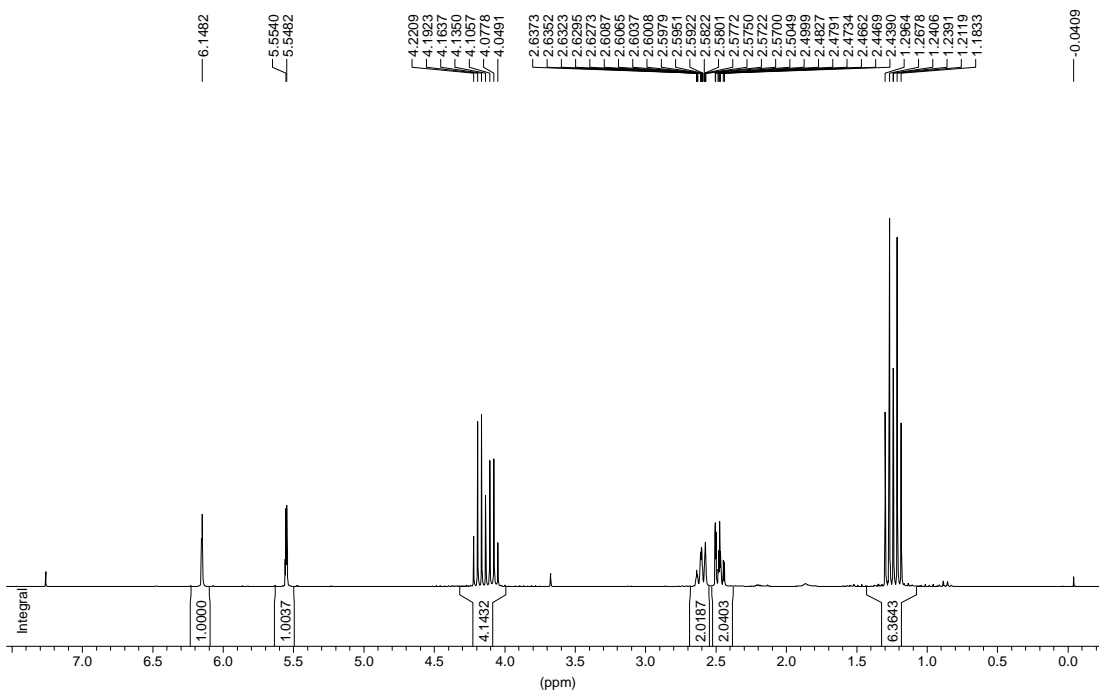
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

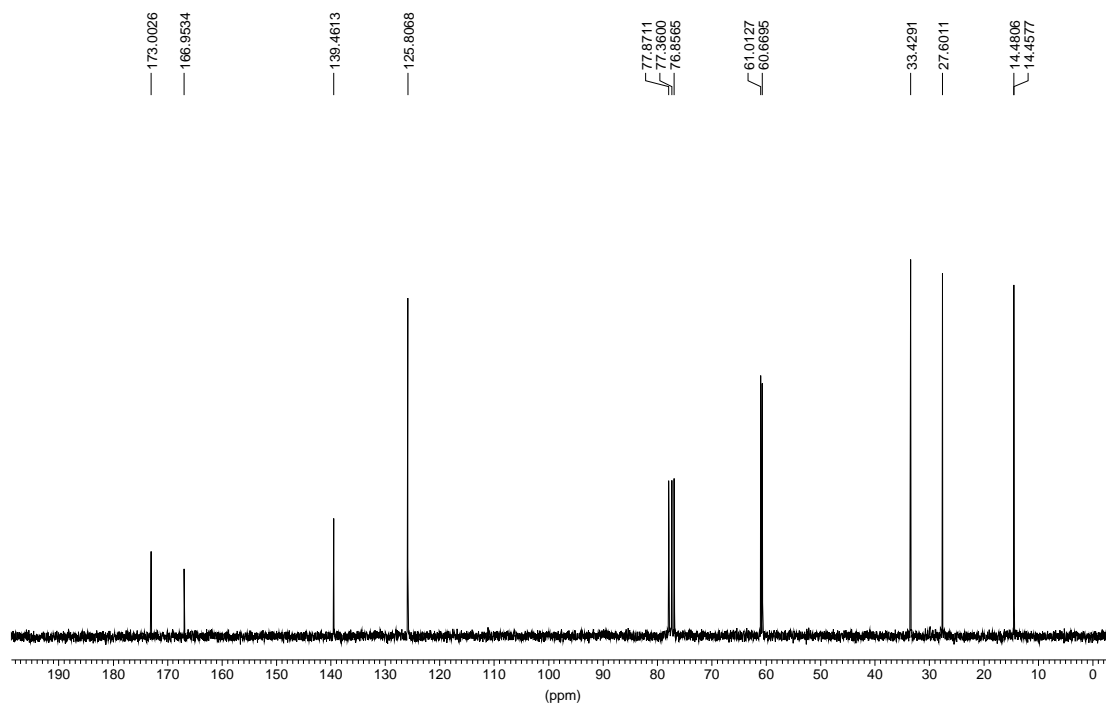
IR (ATR)



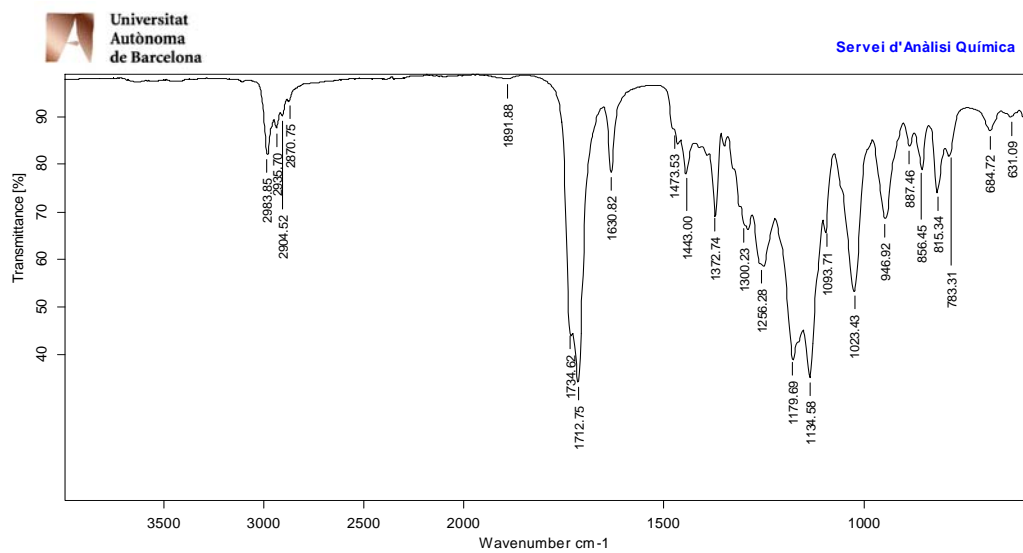
2-metilenglutarat de dietil, 63

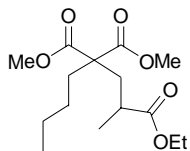
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



^{13}C -RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

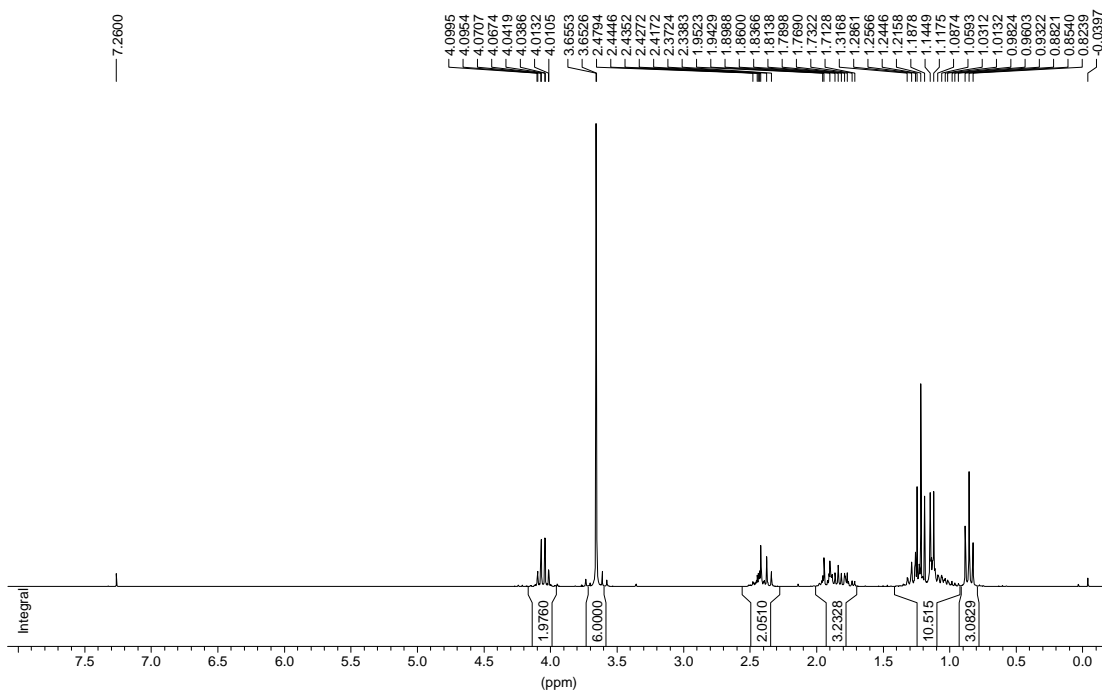
IR (ATR)



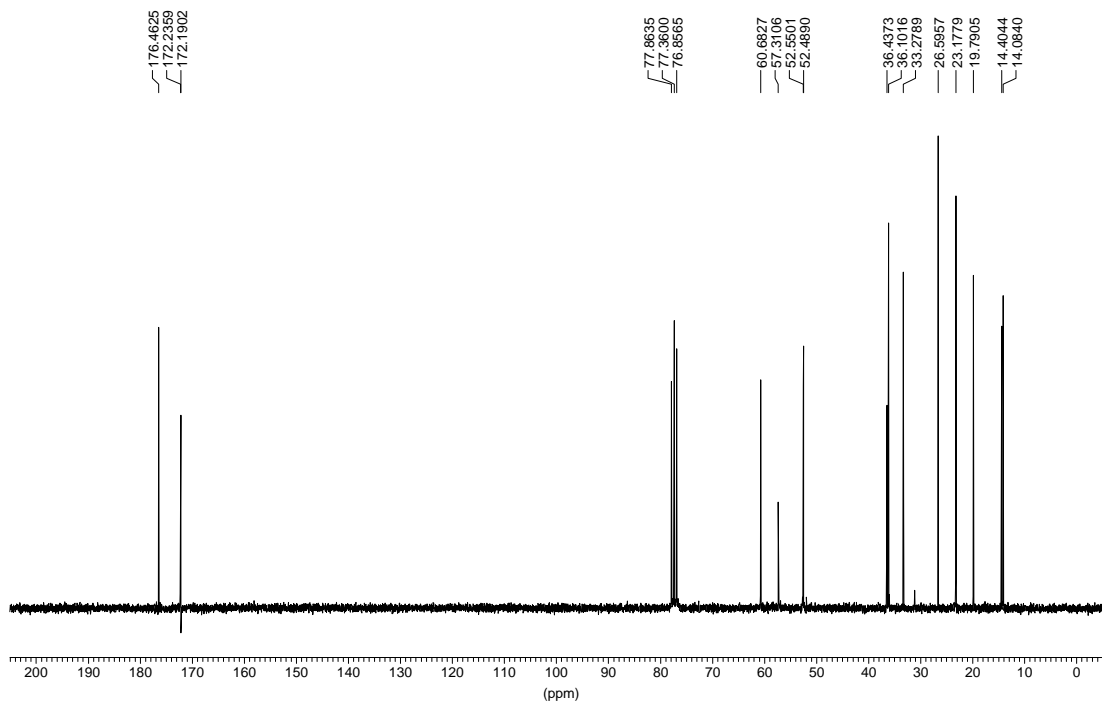


2-butil-2-[2-(etoxicarbonil)propil]malonat de dimetil, **61**

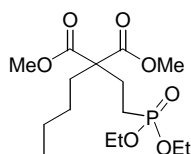
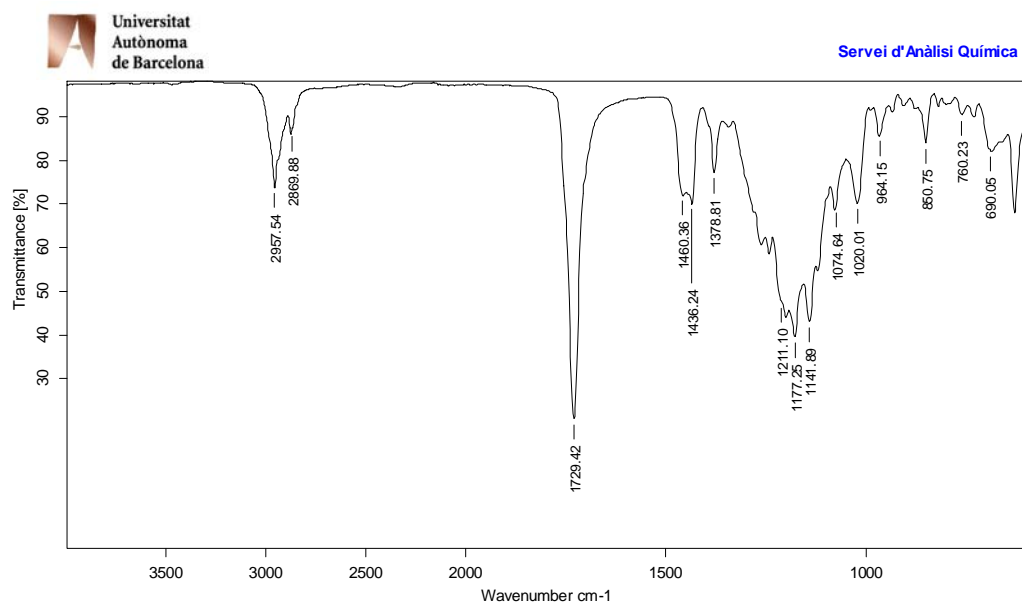
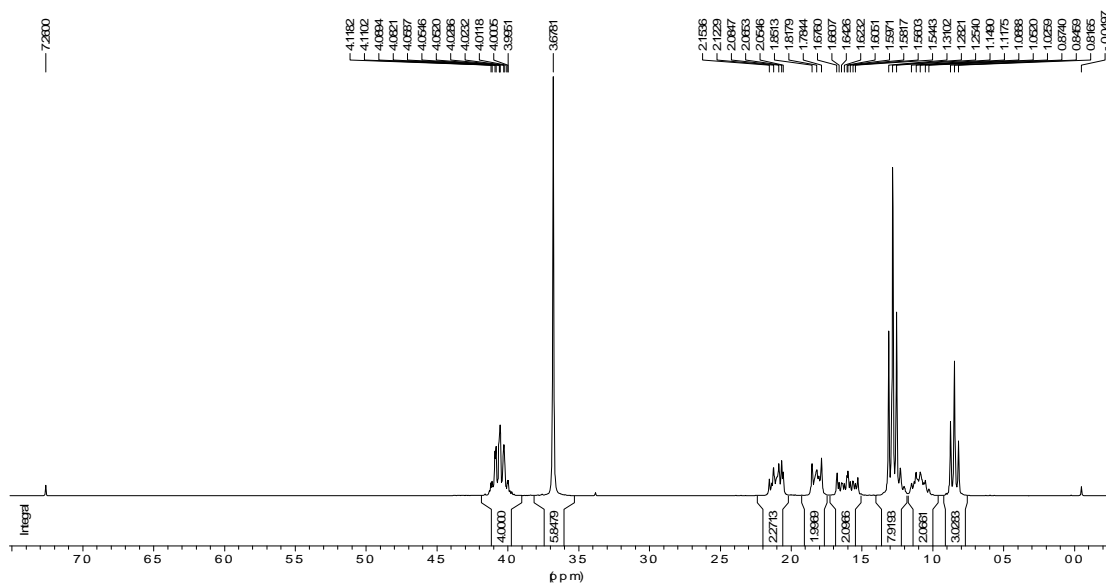
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



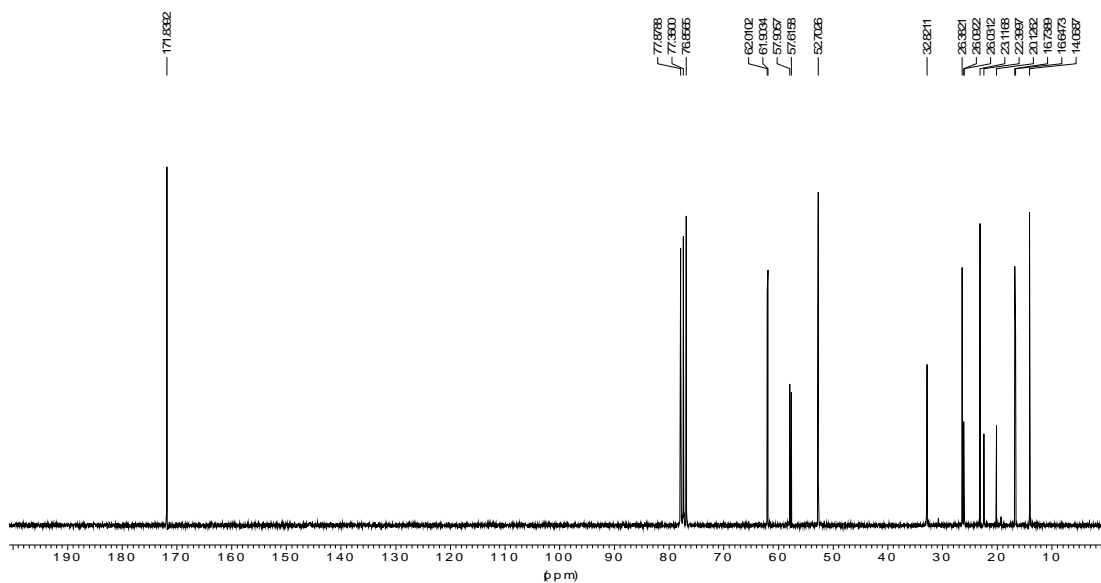
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



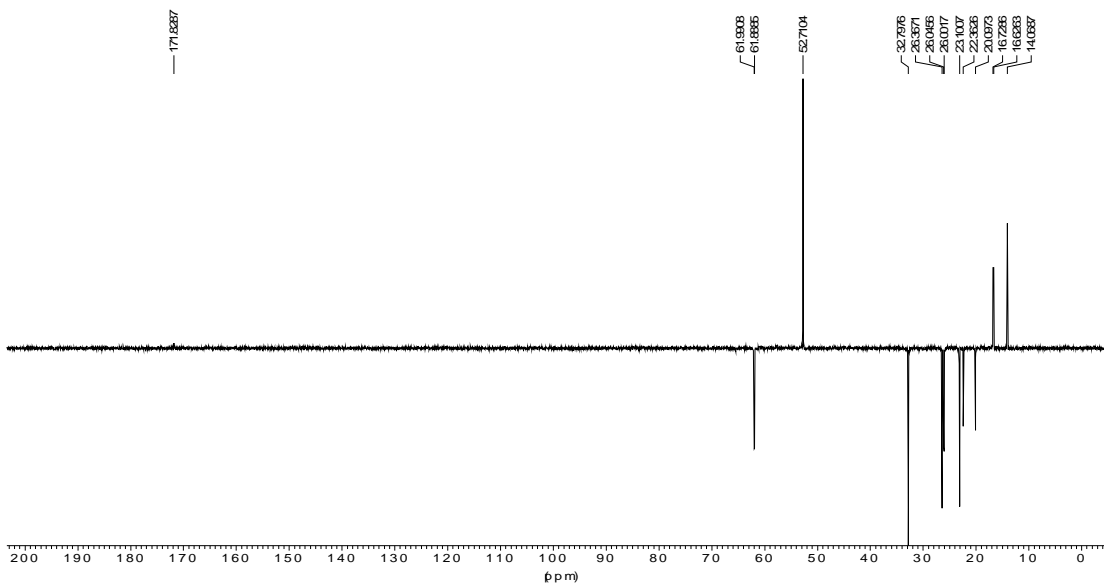
IR (ATR)

2-butil-2-[2-(dietoxifosforil)etil]malonat de dimetil, **62**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

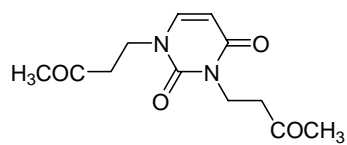
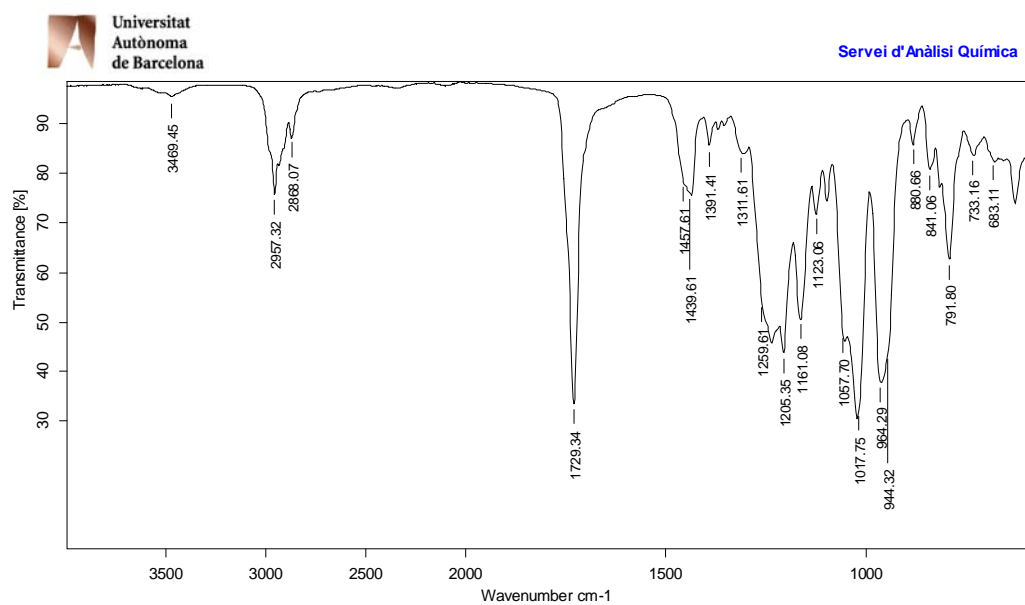
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



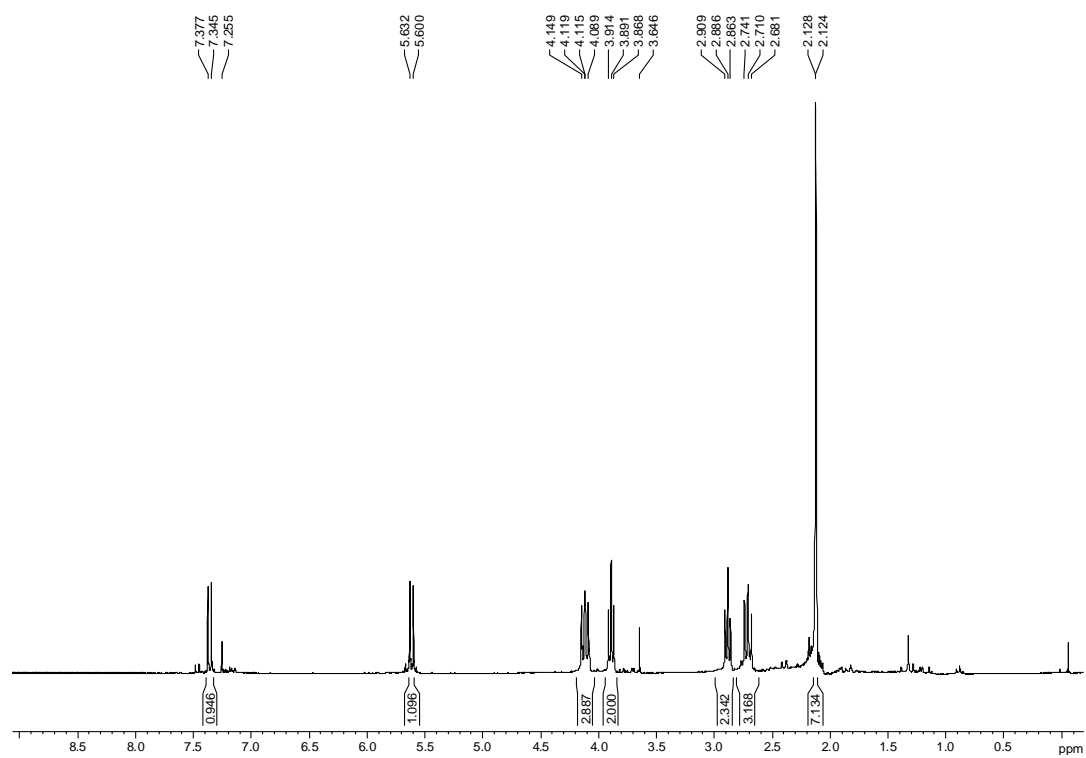
¹³C-DEPT-135 (CDCl₃, 62.5 MHz)



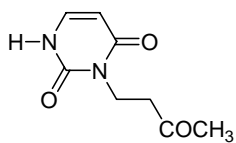
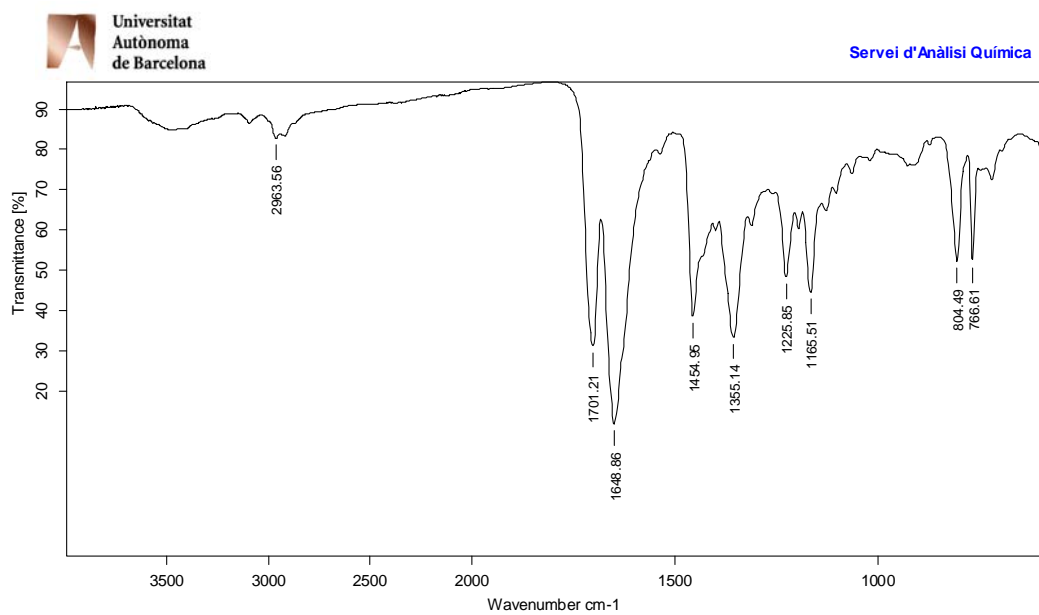
IR (ATR)



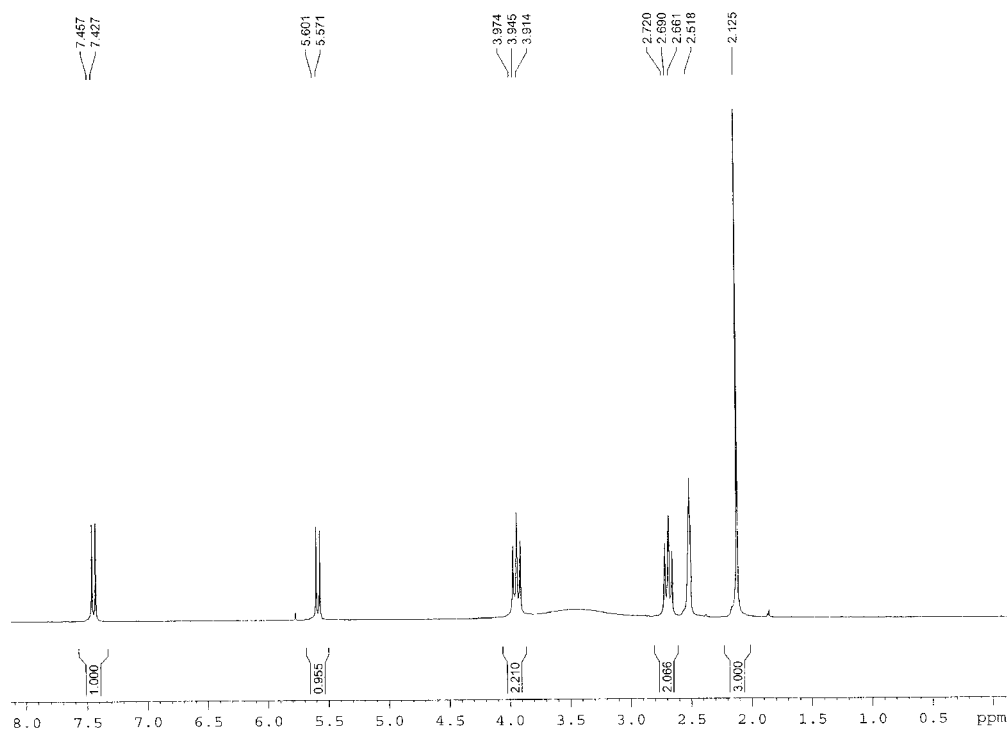
1,3-bis(3-oxobutyl)uracil, 72

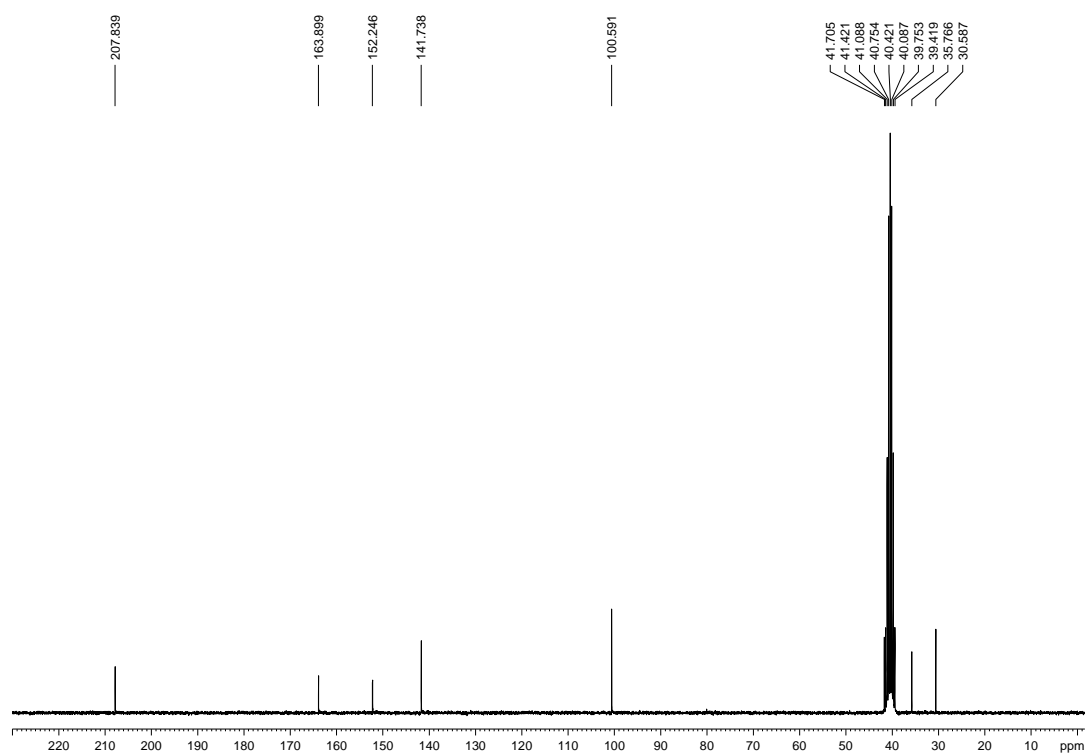
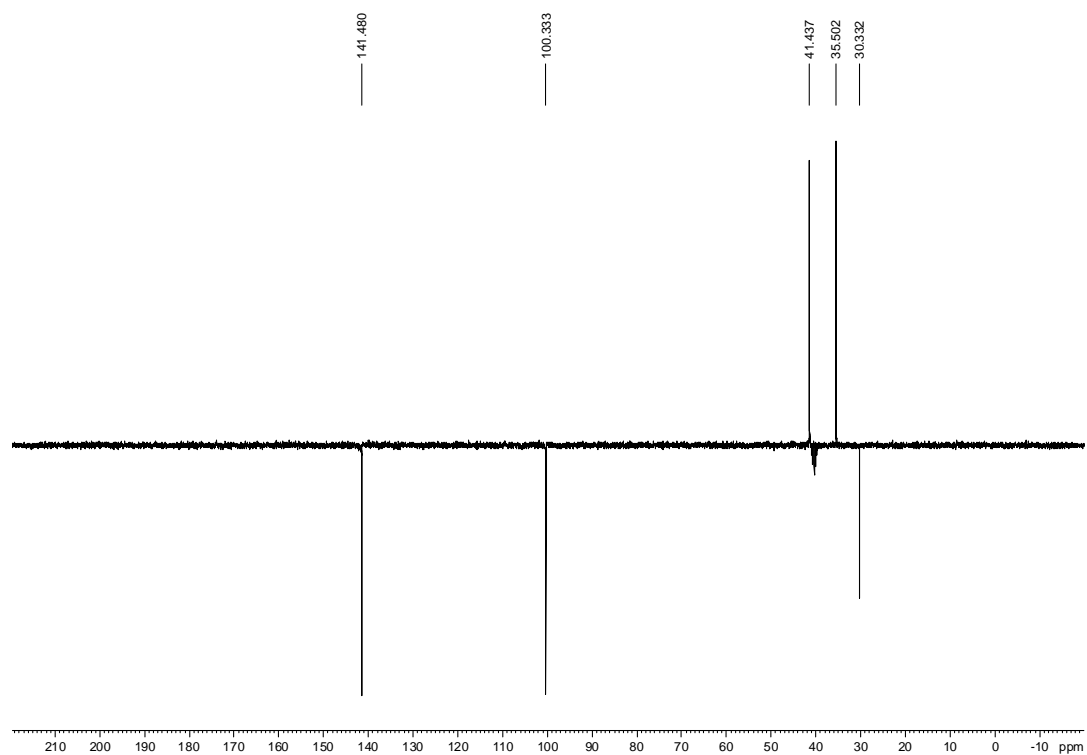
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

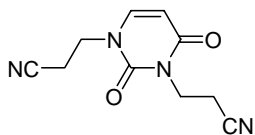
IR (ATR)



3-(3-oxobutyl)uracil, 74

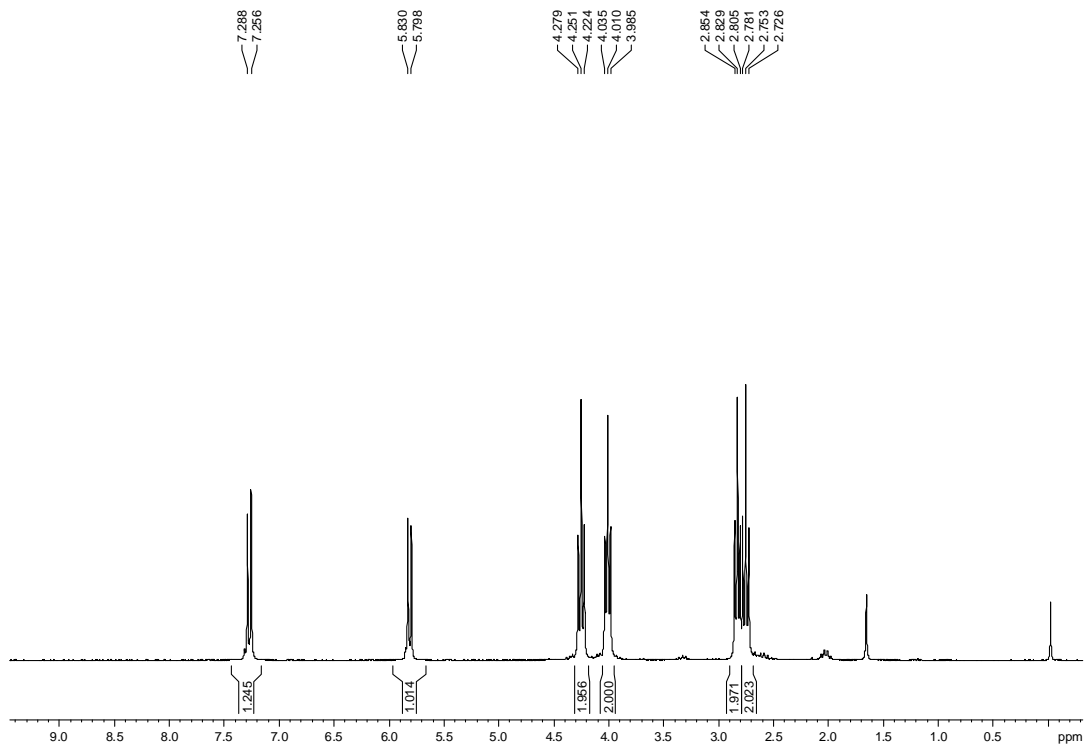
¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 62.5 MHz)**Dept (DMSO- d_6 , 62.5 MHz)**

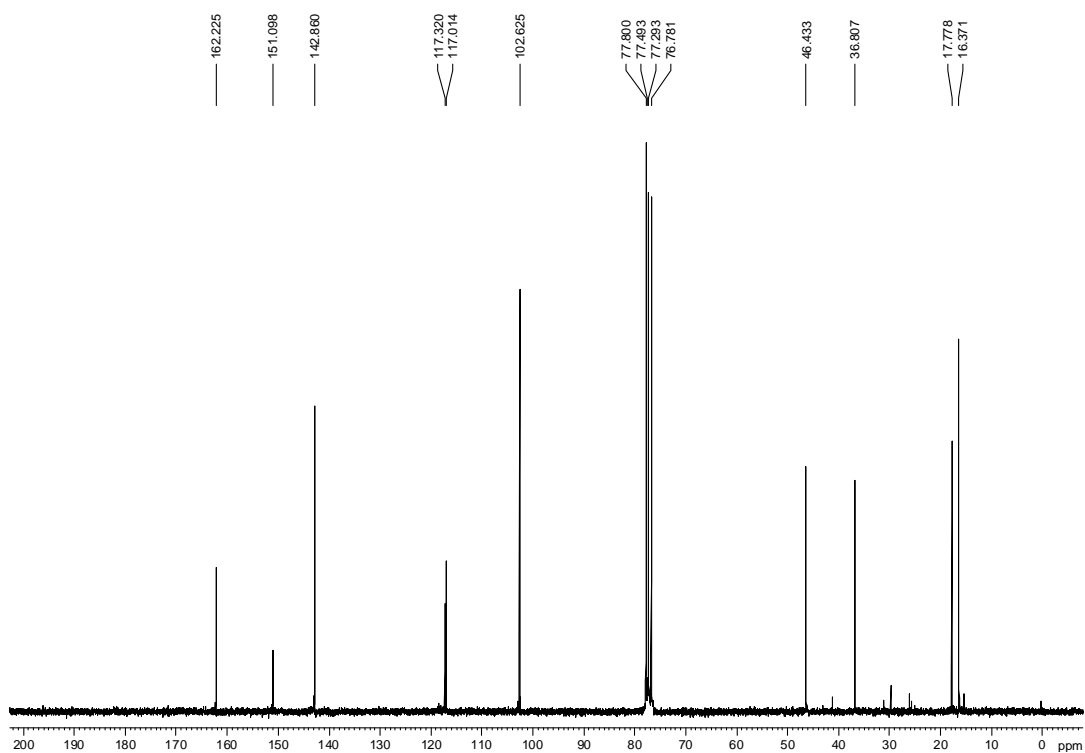


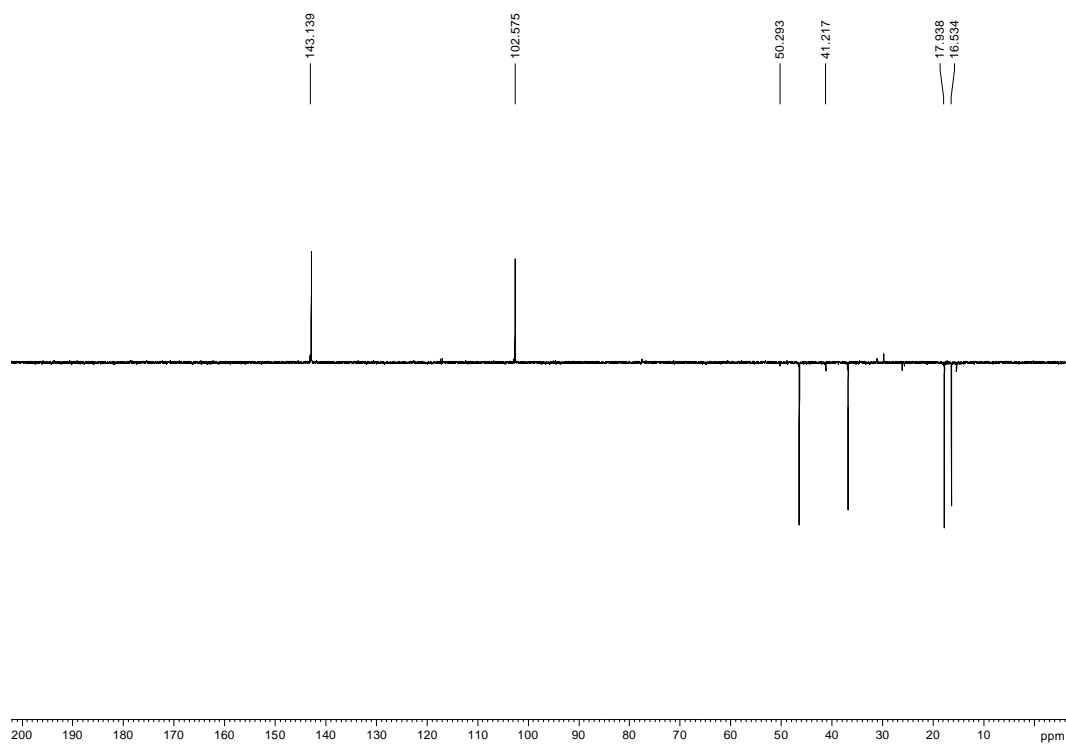
1,3-bis(2-cianoetil)uracil, **73**

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

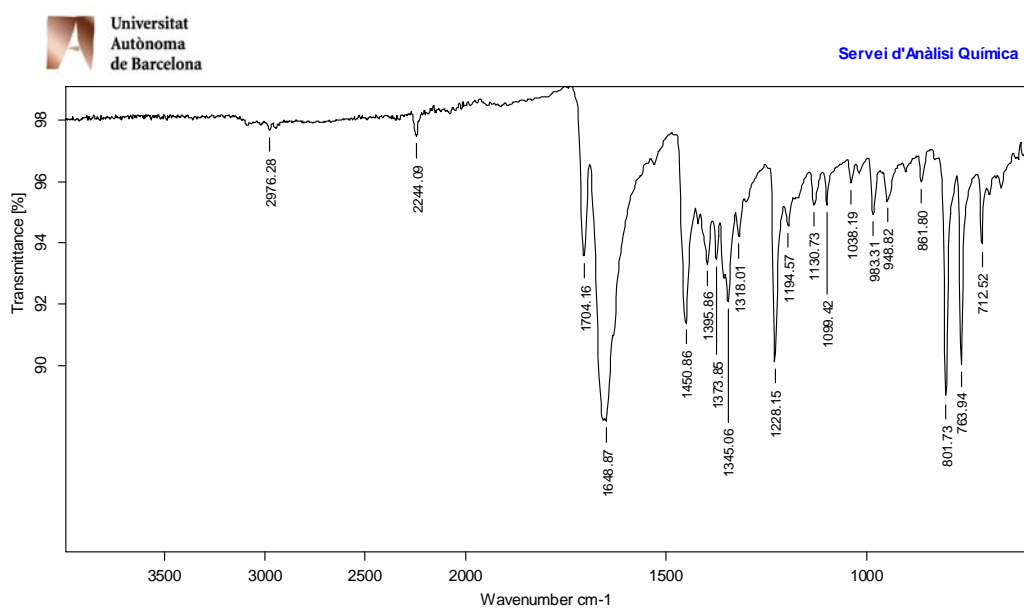


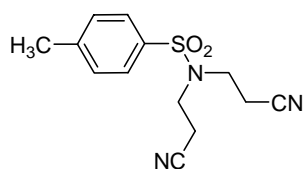
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)

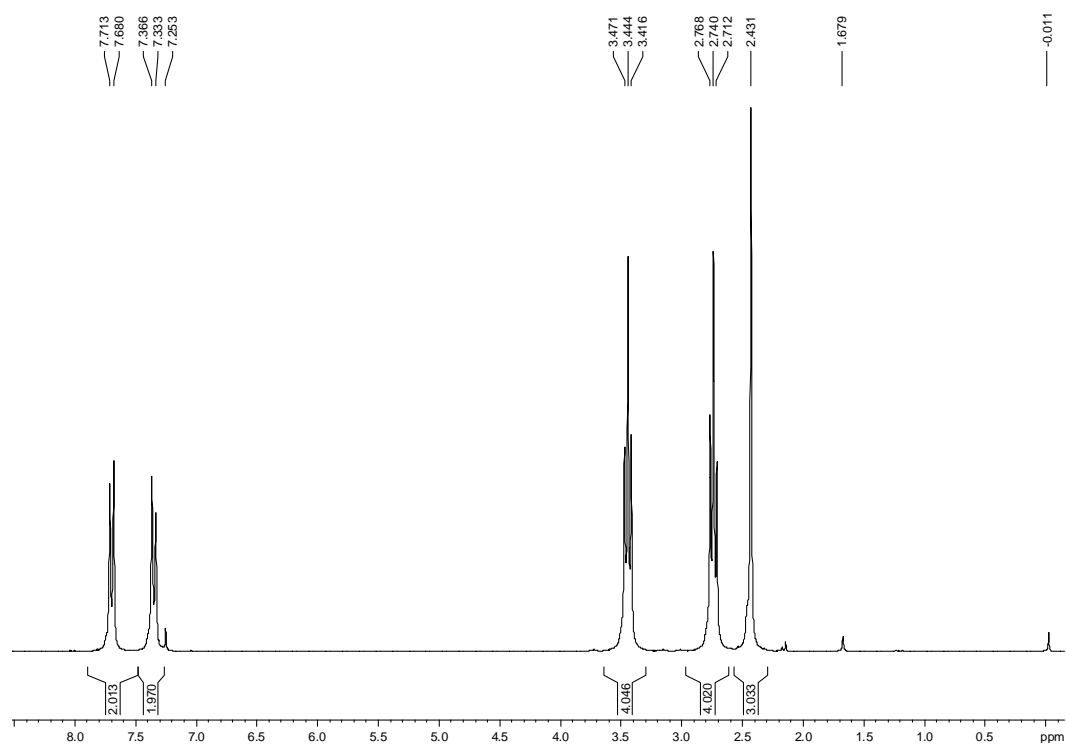
IR (ATR)



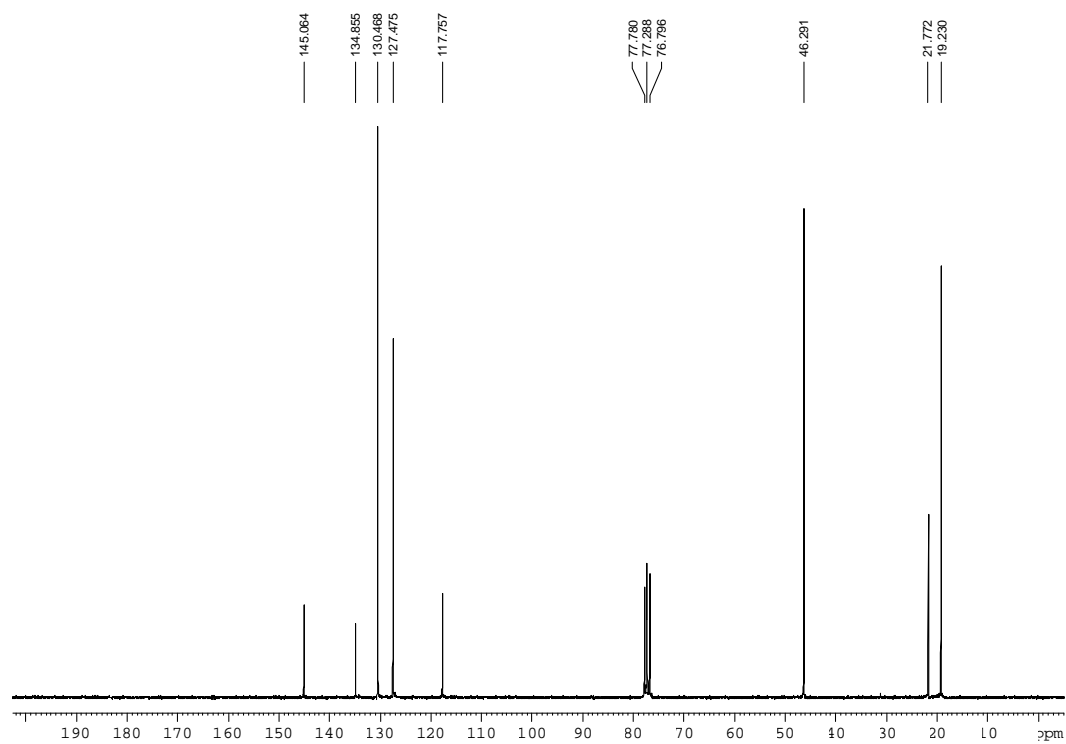


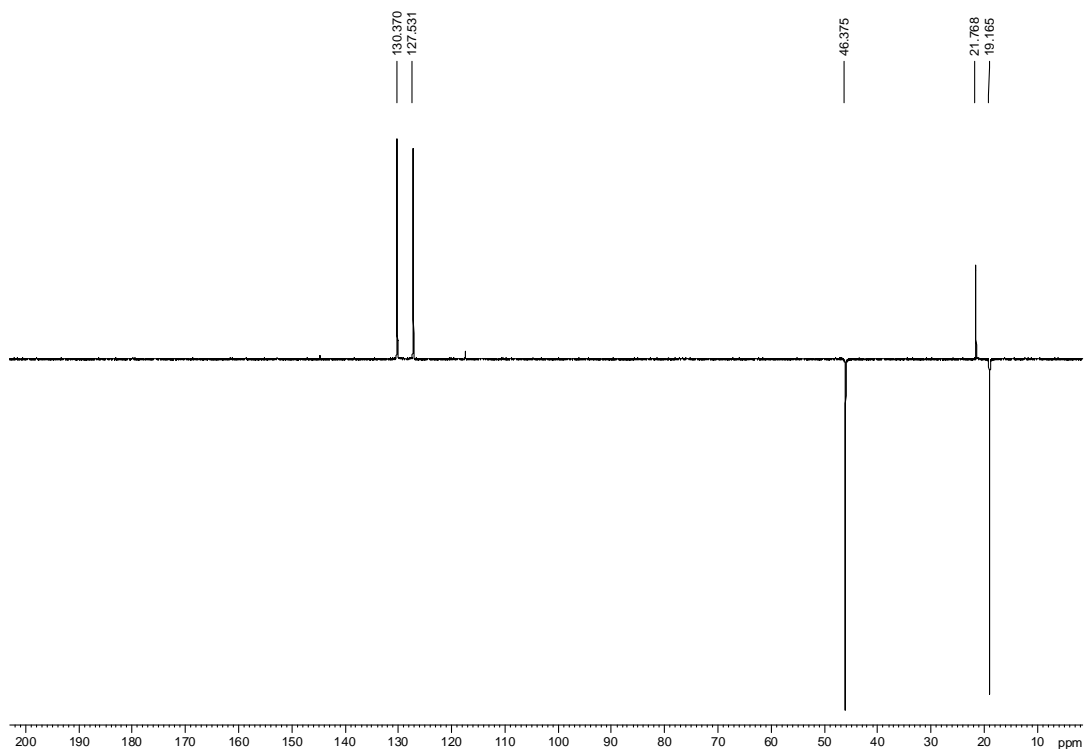
N,N-bis(2-cianoetil)-4-metilbenzensulfonamida, **76**

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

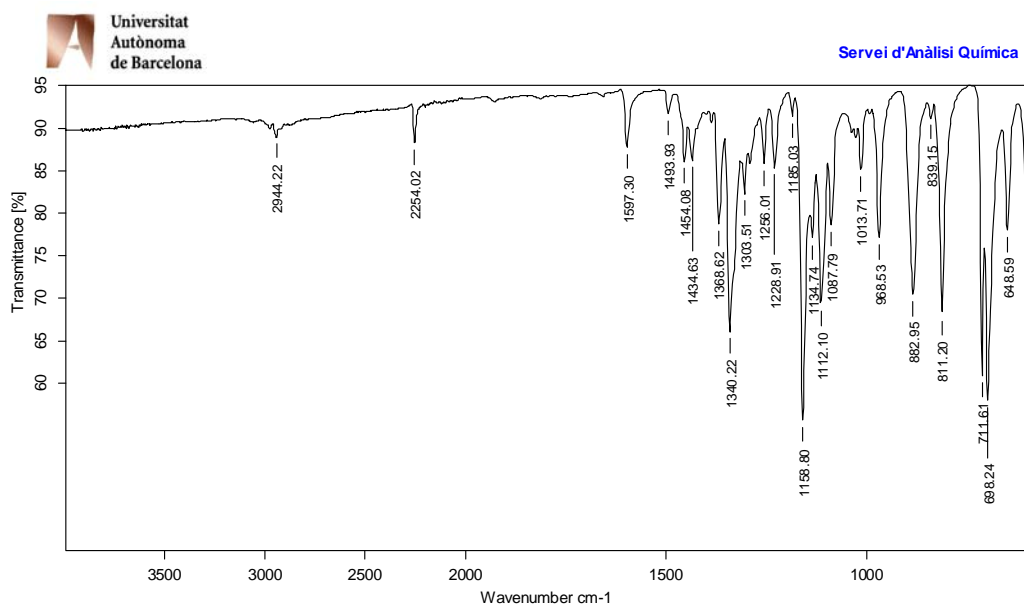


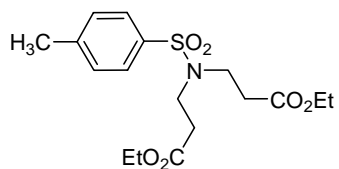
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)

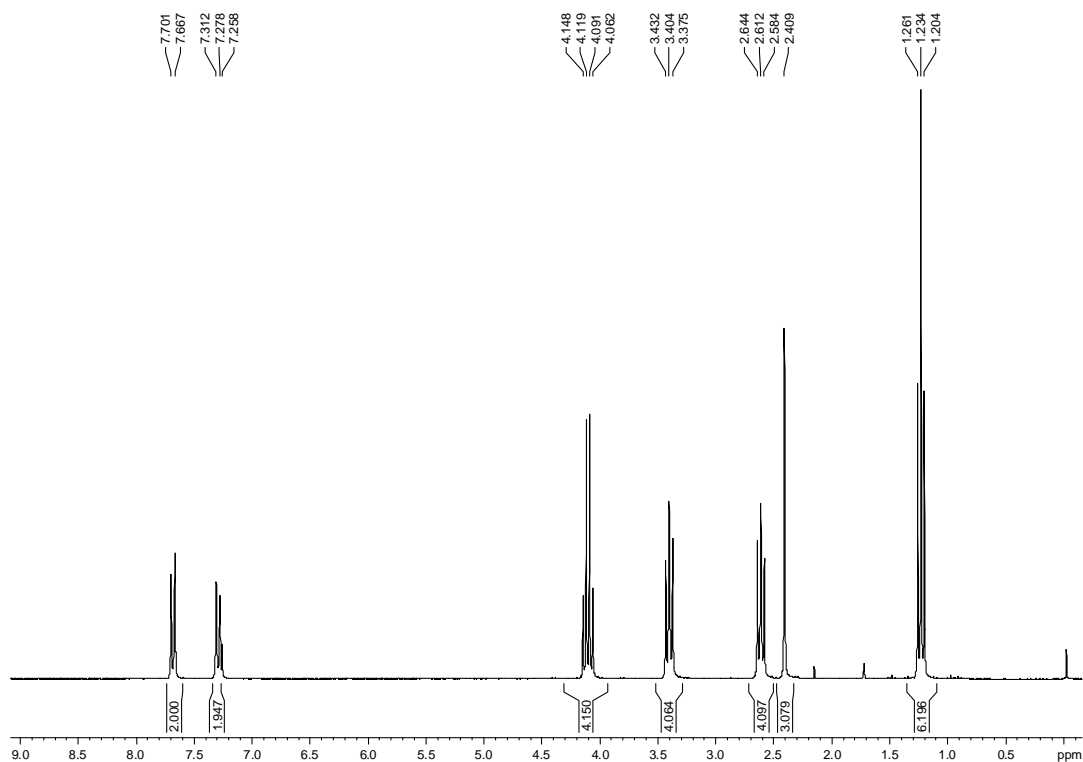
IR (ATR)



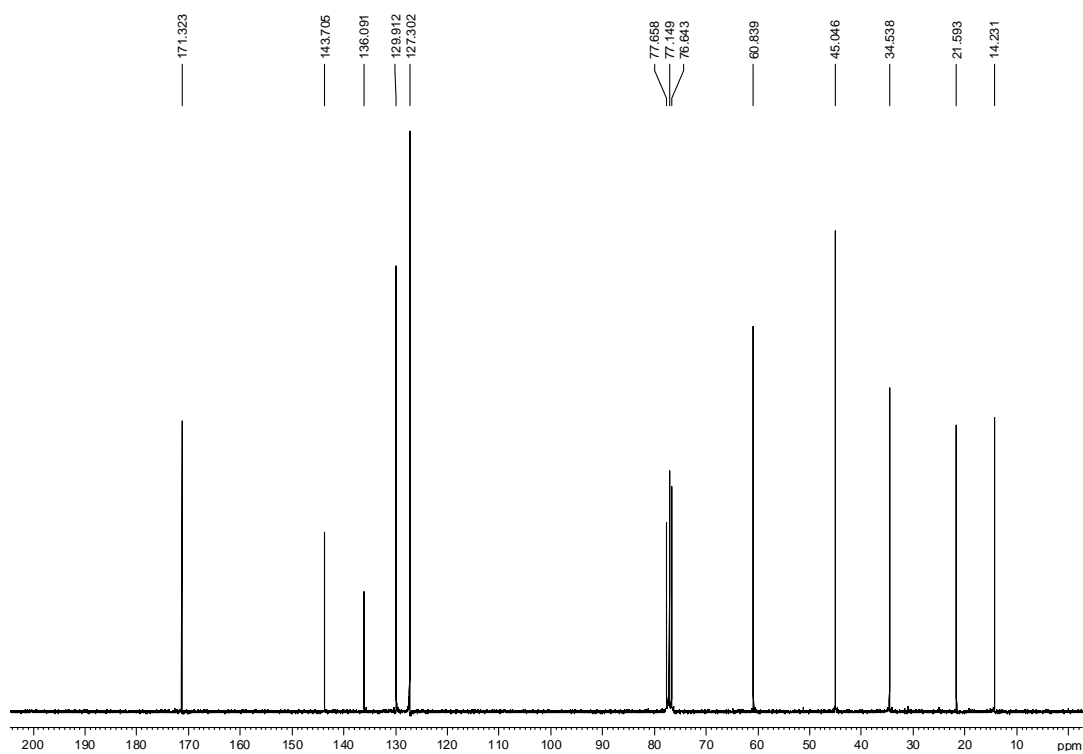


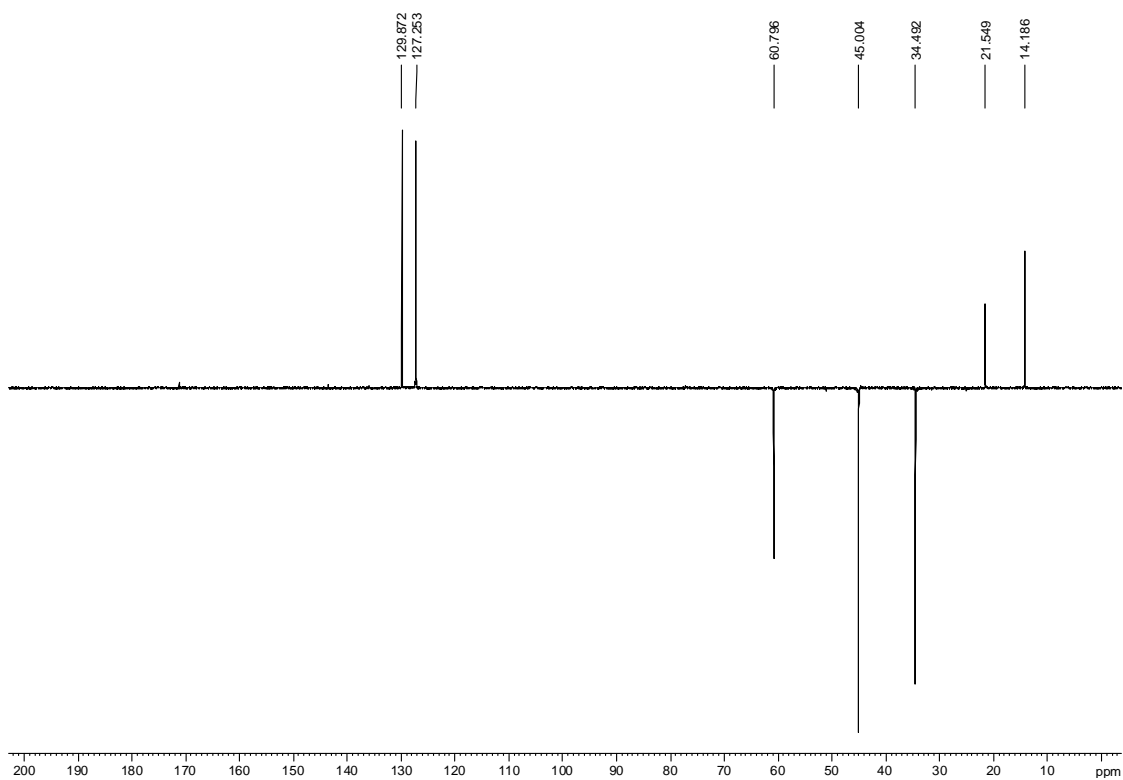
N,N-bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-metilbensulfonamida, **77**

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

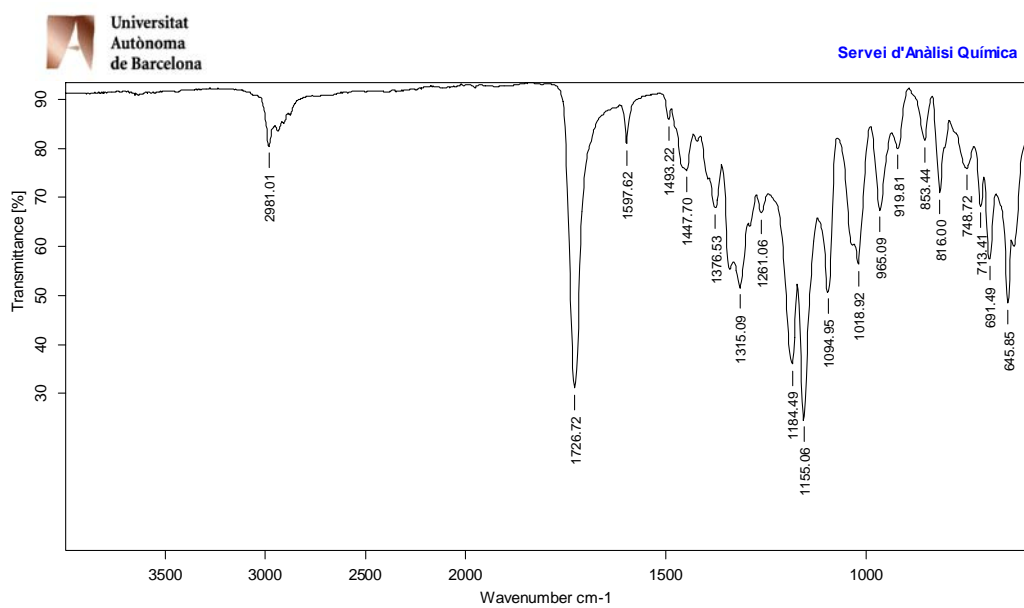


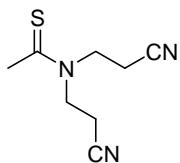
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)

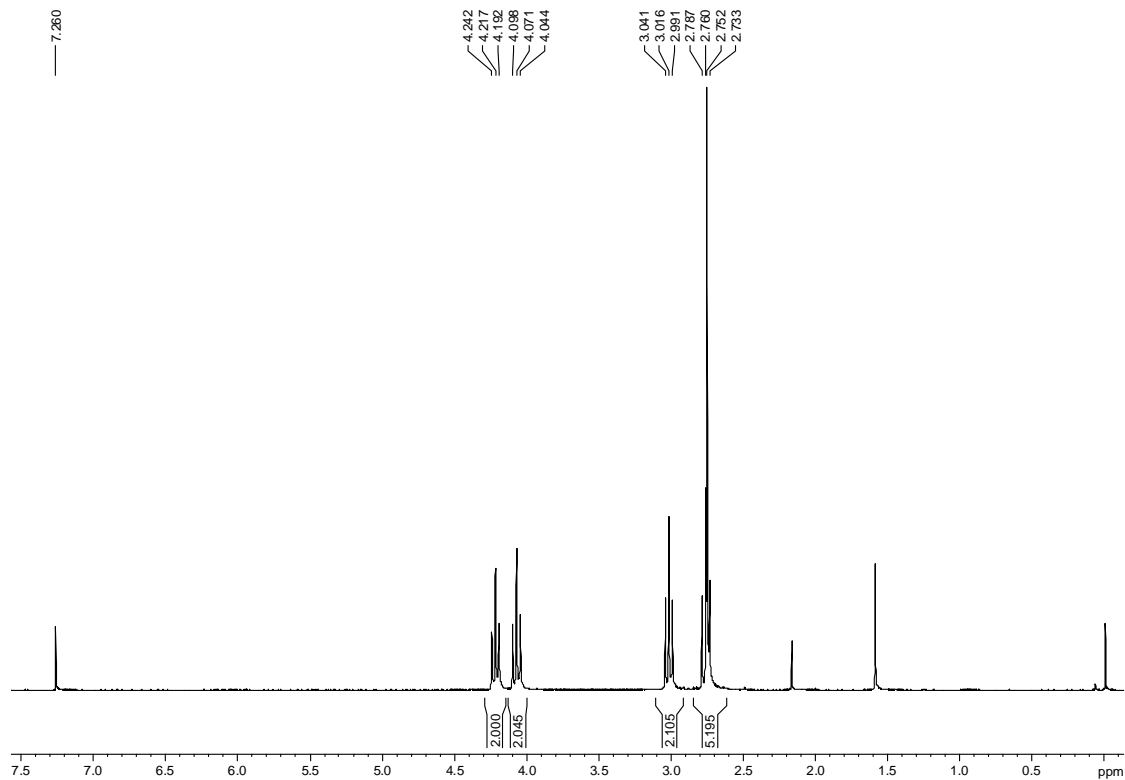
IR (ATR)



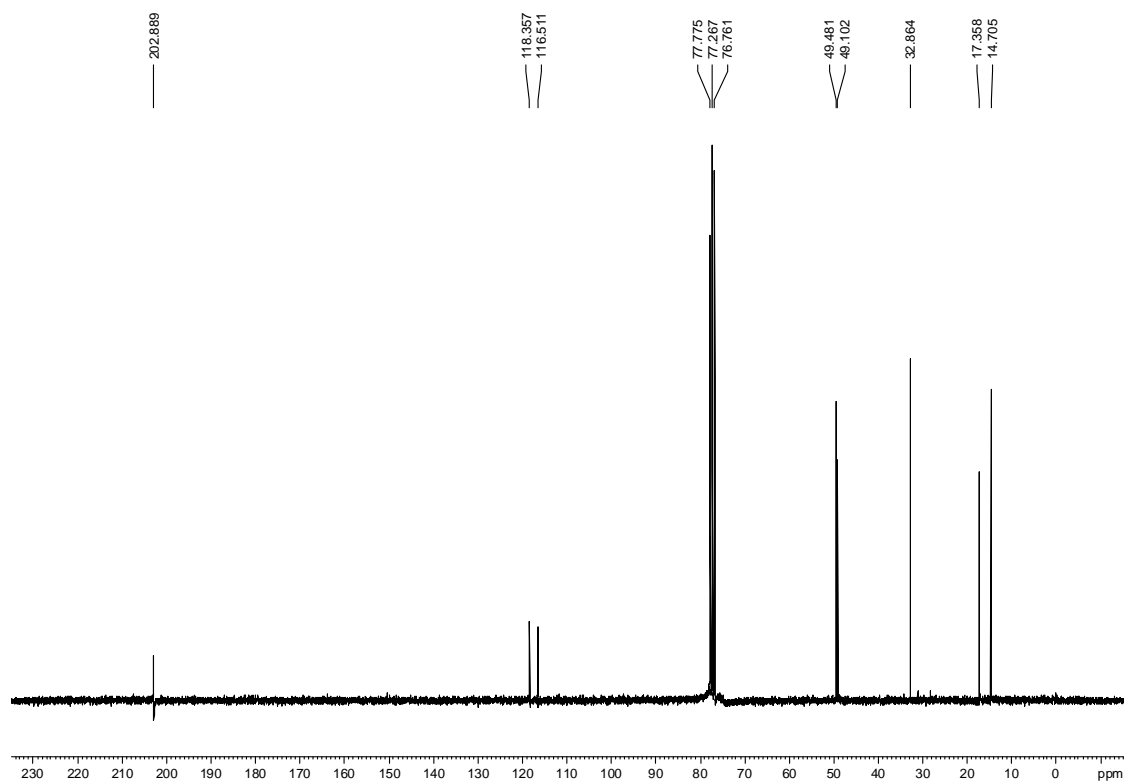


N,N-bis(2-cianoetil)tioacetamida, 79

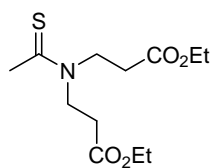
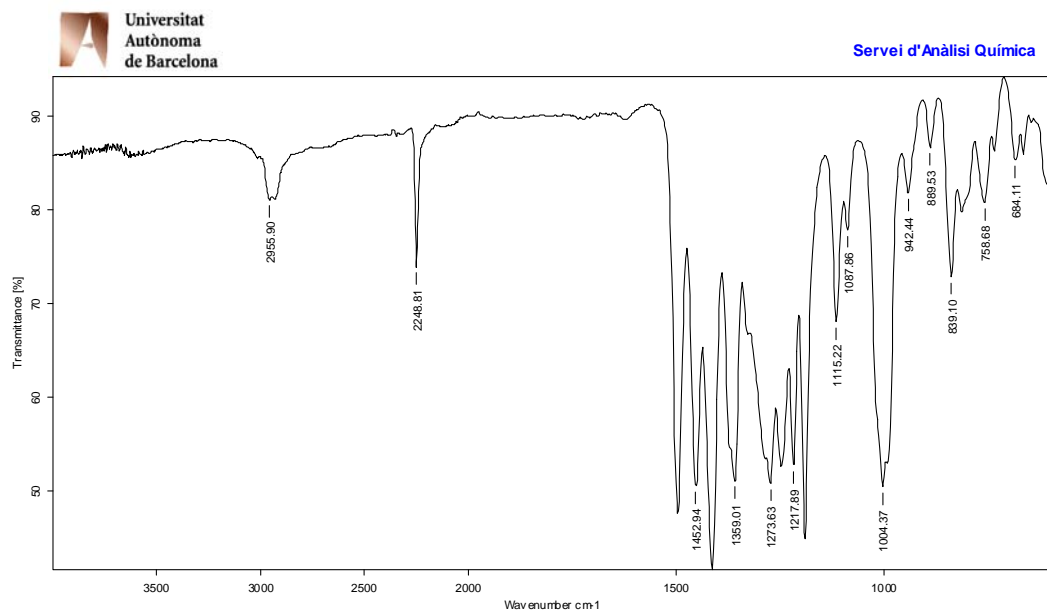
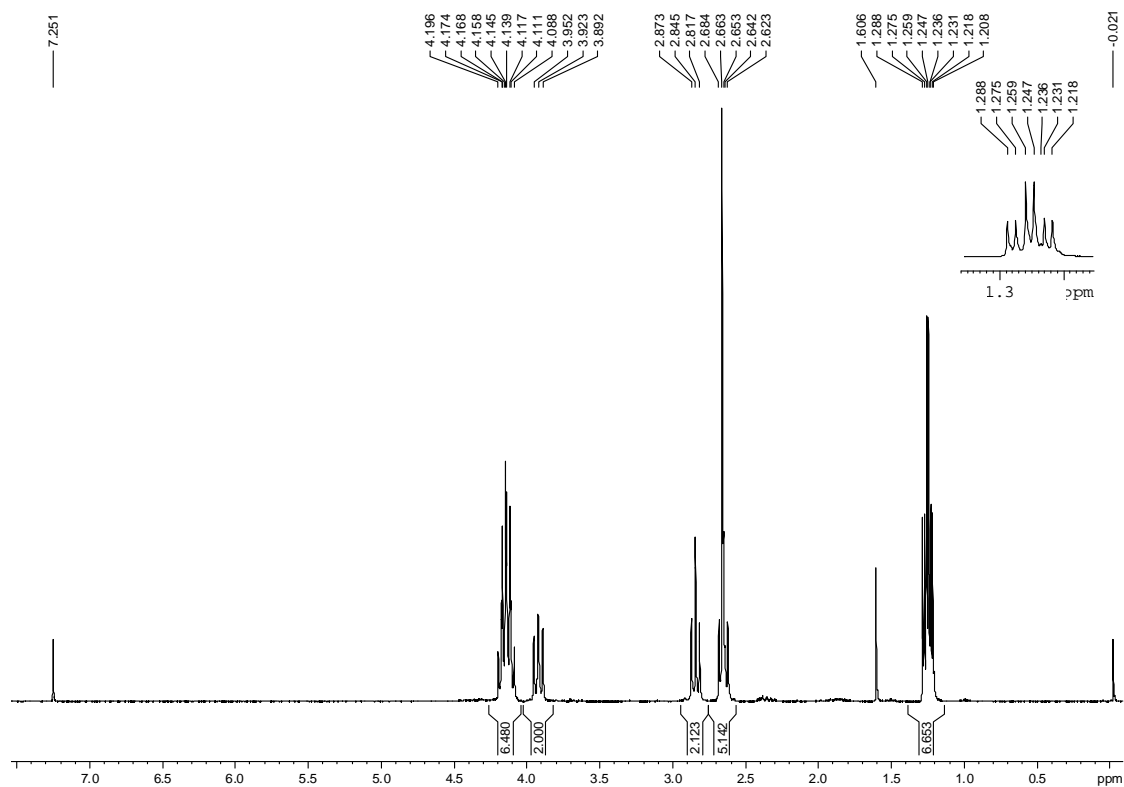
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



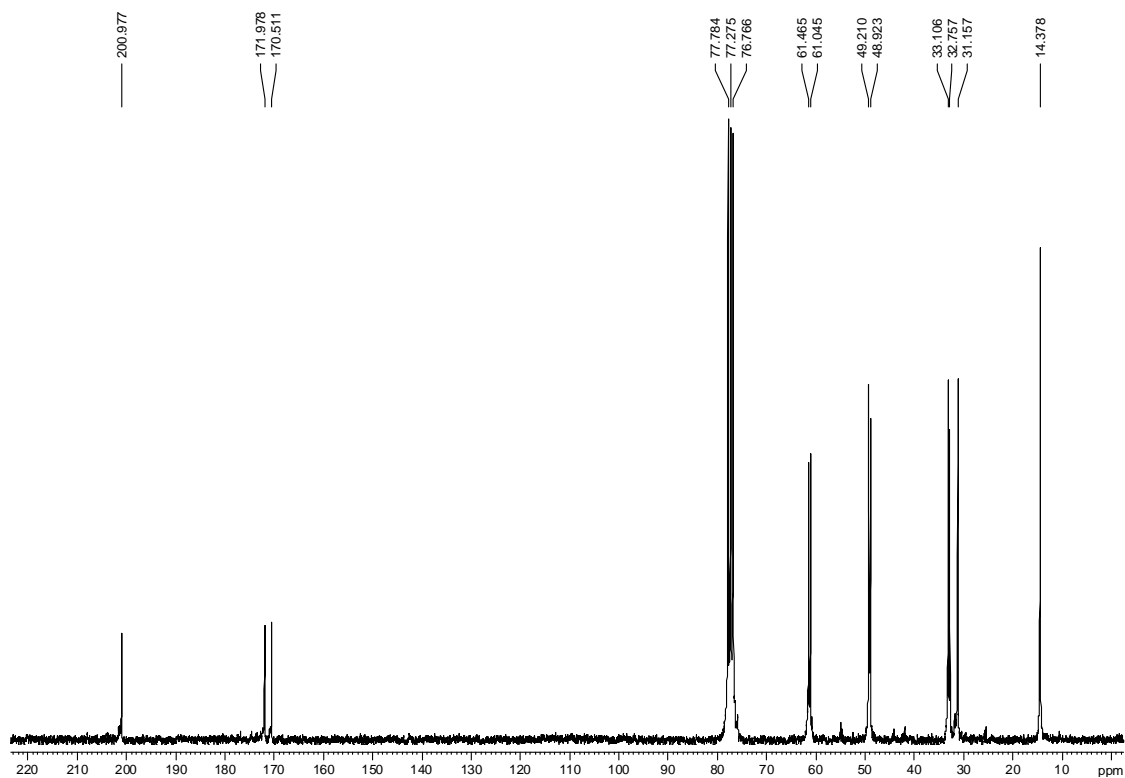
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



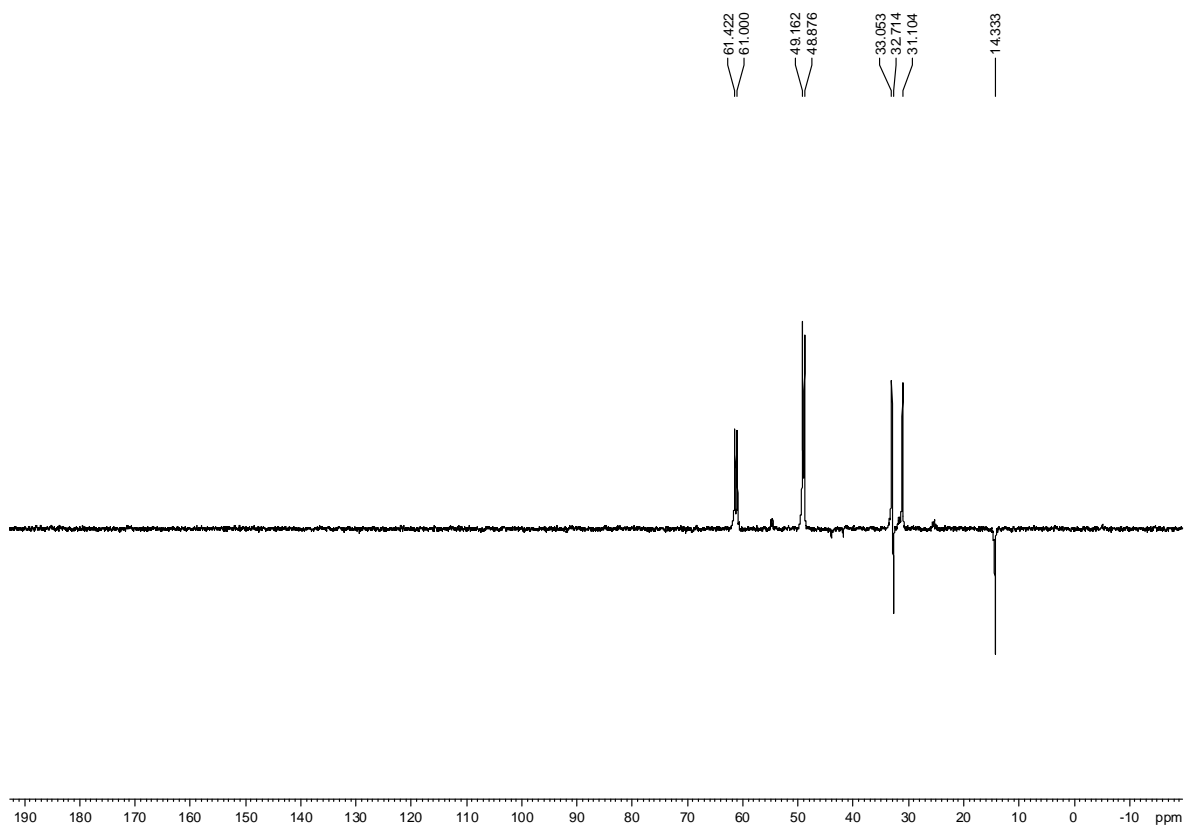
IR (ATR)

*N,N*-bis[2-(etoxicarbonil)etil]tioacetamida, **81**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

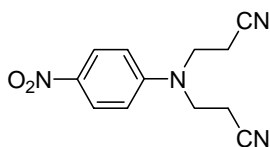
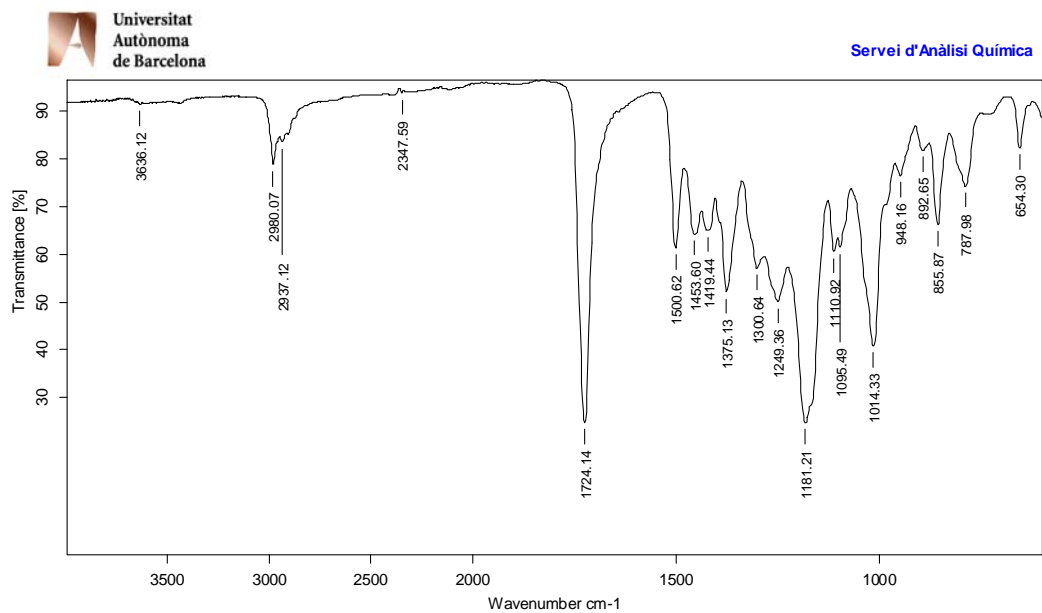
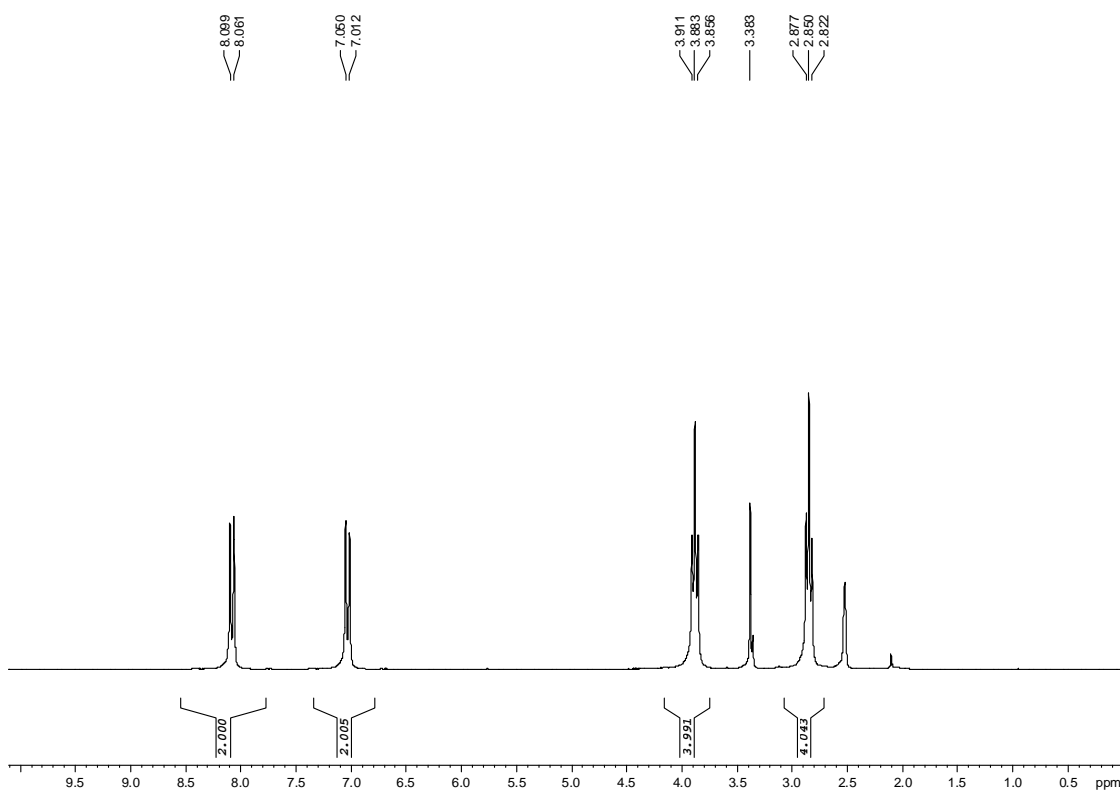
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



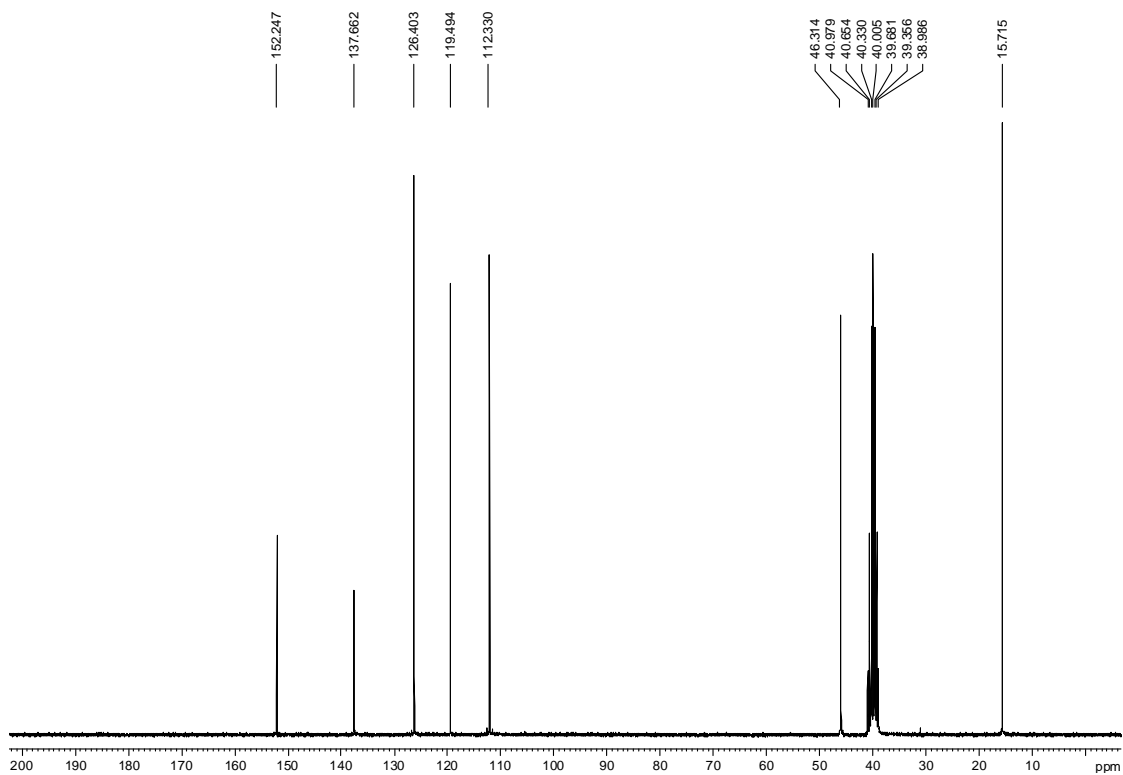
Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)



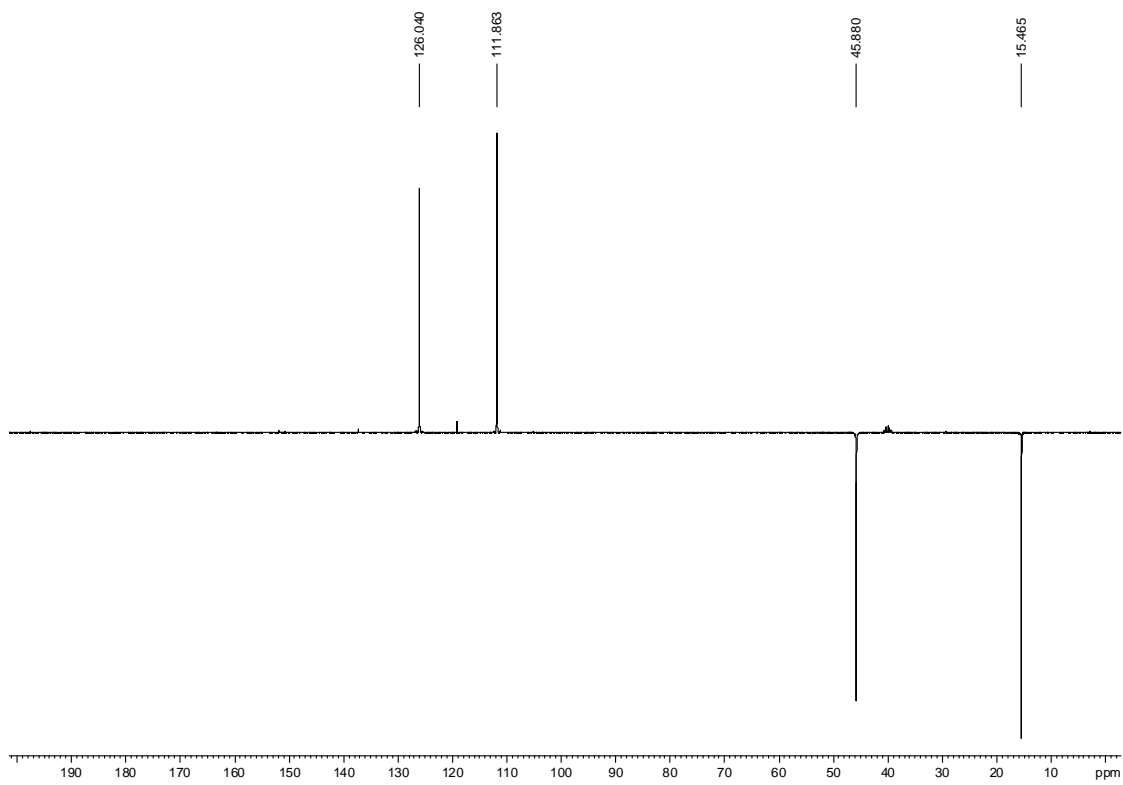
IR (ATR)

*N,N*-bis(2-cianoetil)-4-nitroanilina, **86**¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz)

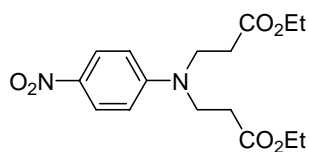
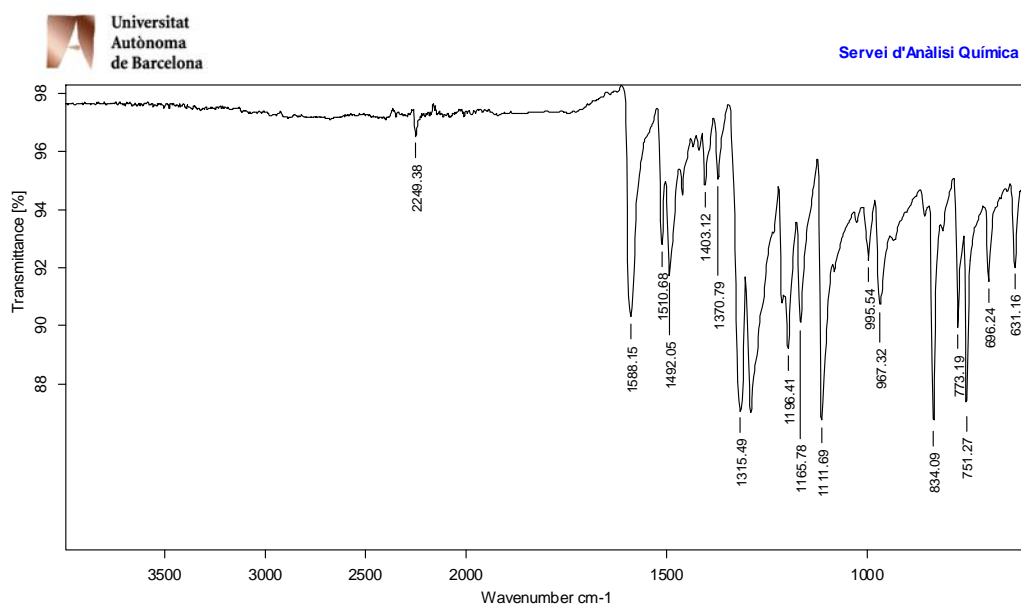
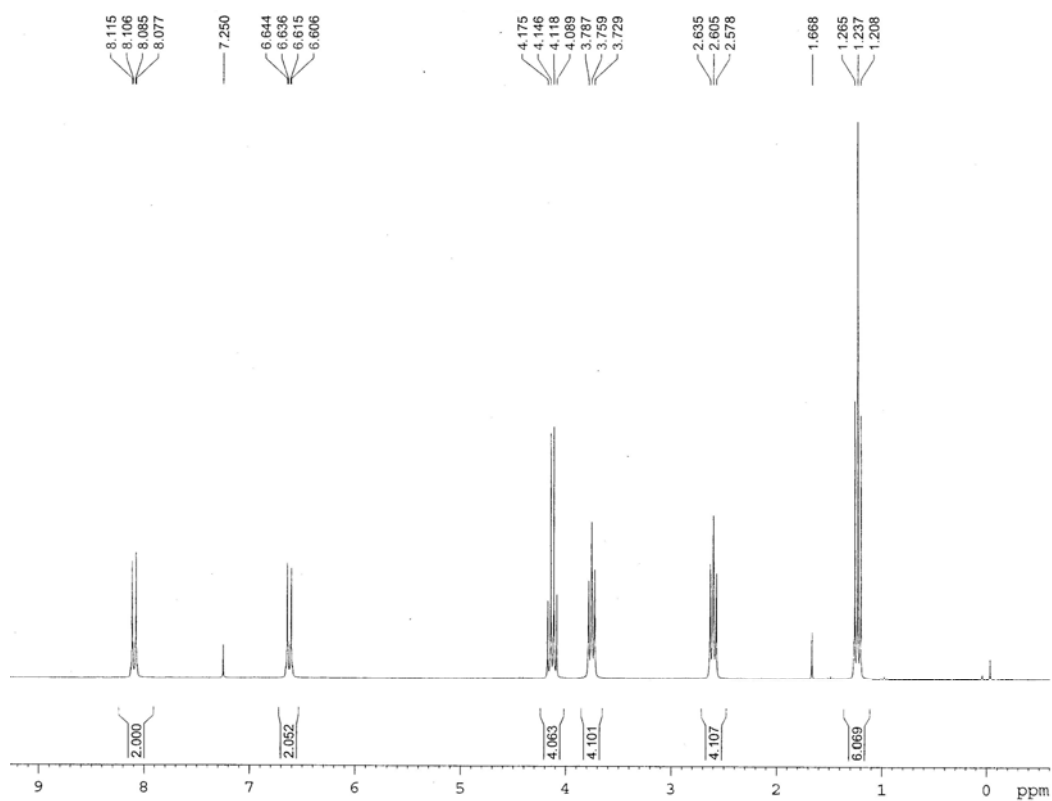
¹³C-RMN (DMSO-d₆, 62.5 MHz)



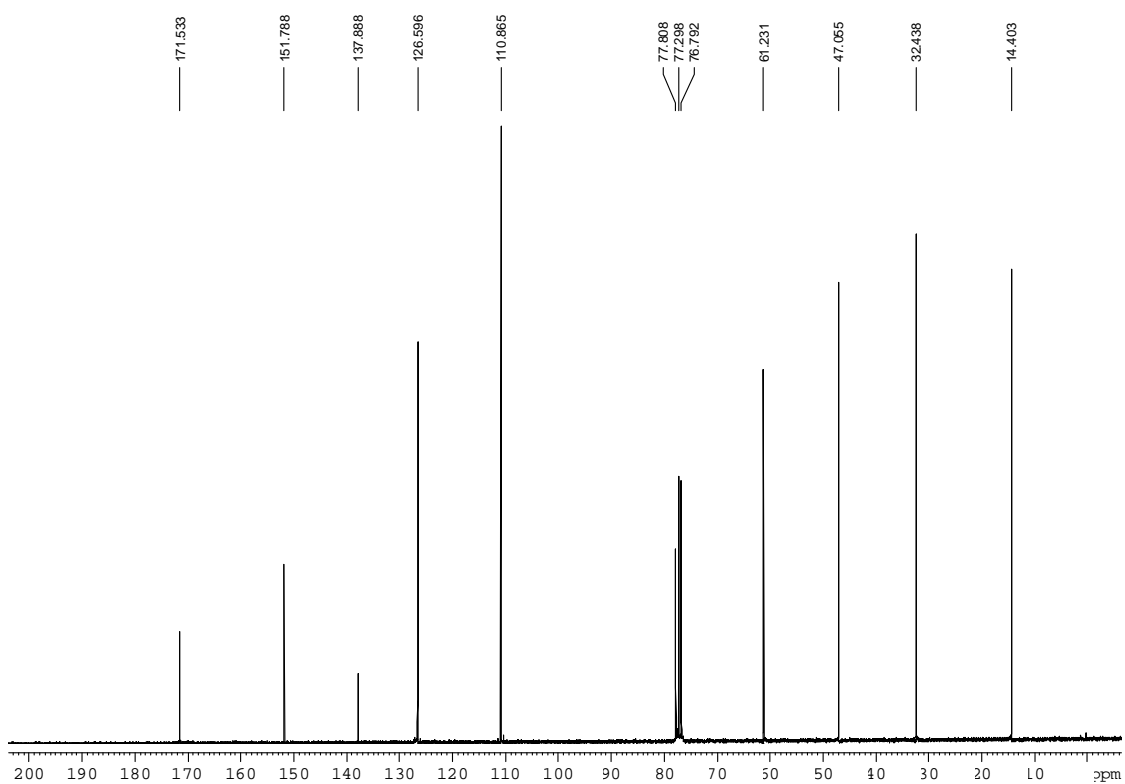
Dept (DMSO-d₆, 62.5 MHz)



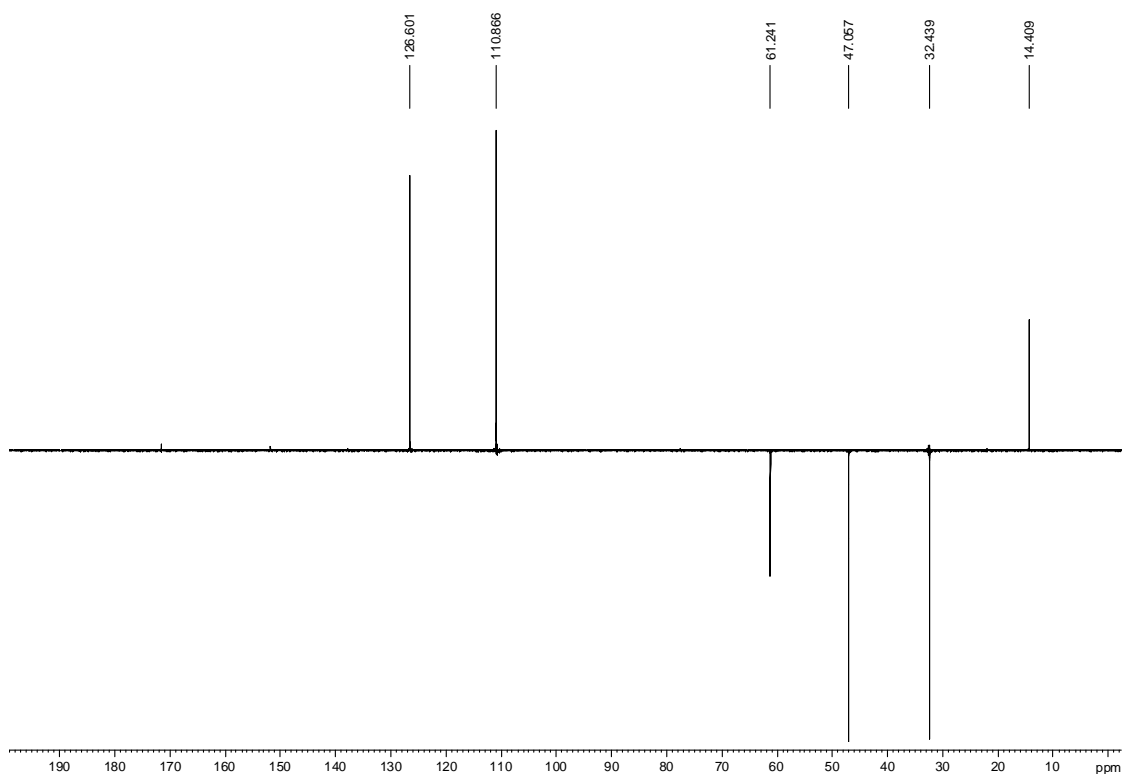
IR (ATR)

*N,N*-bis[2-(etoxicarbonil)etil]-4-nitroanilina, **87**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

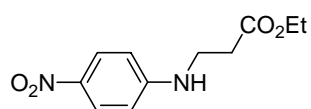
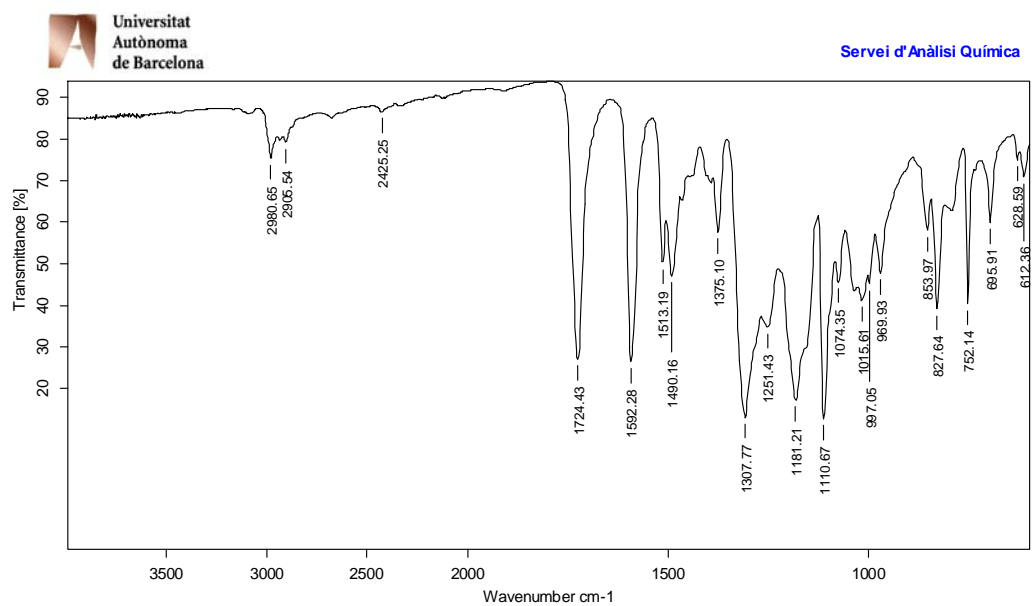
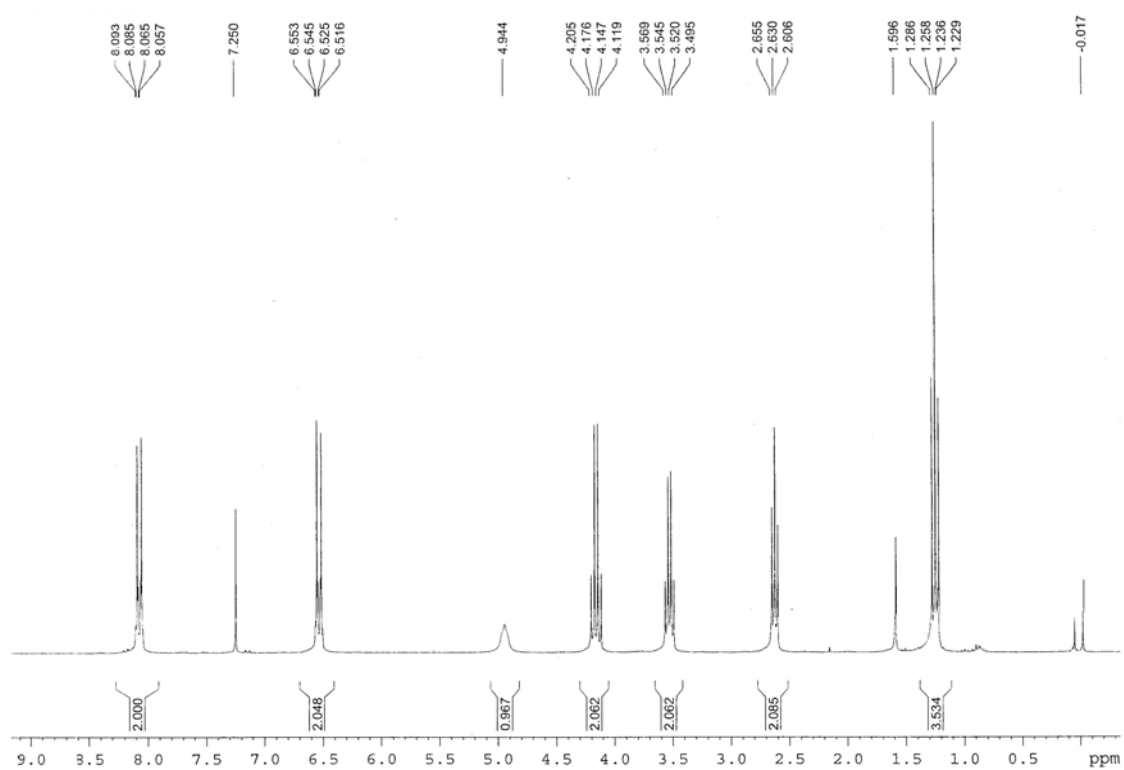
^{13}C -RMN (CDCl₃, 125 MHz)



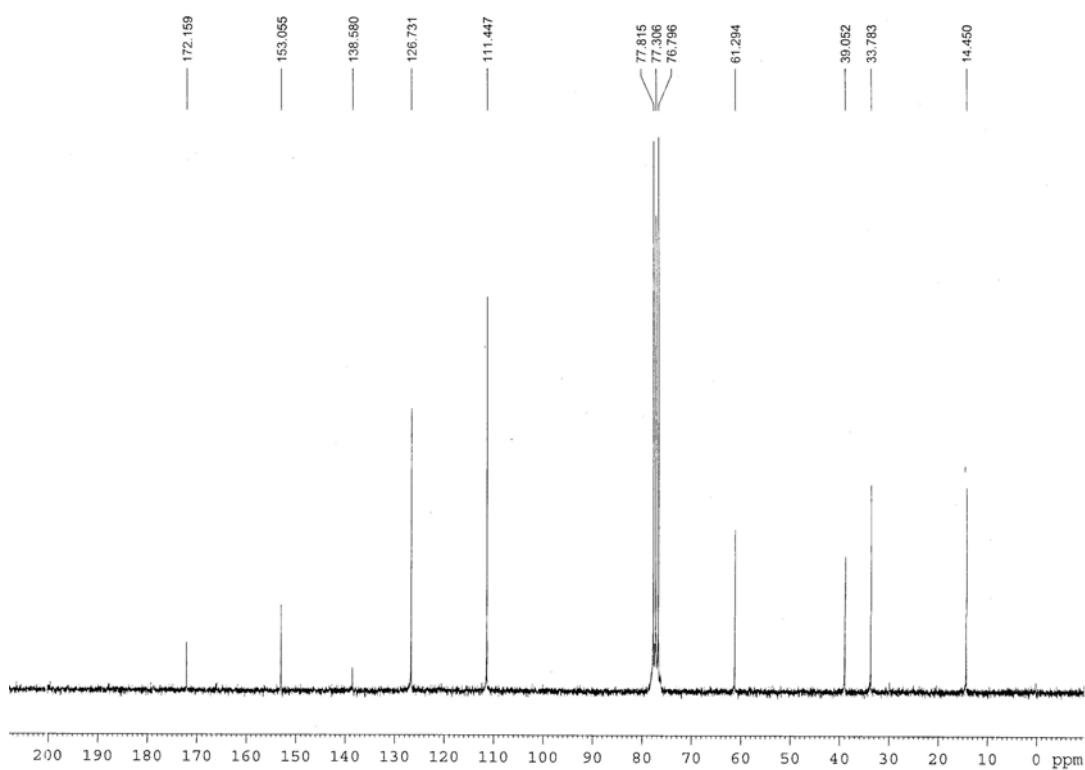
Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)



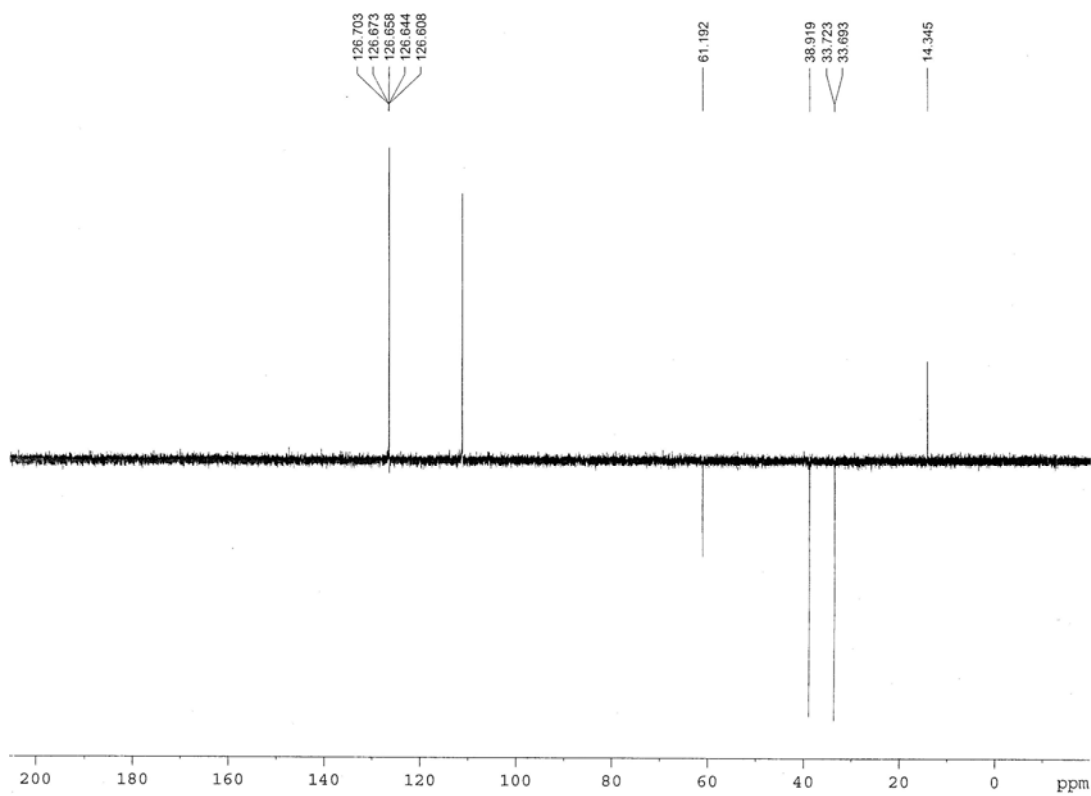
IR (ATR)

N-[2-(etoxicarbonil)etil]-4-nitroanilina, **88**¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

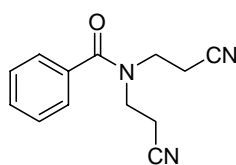
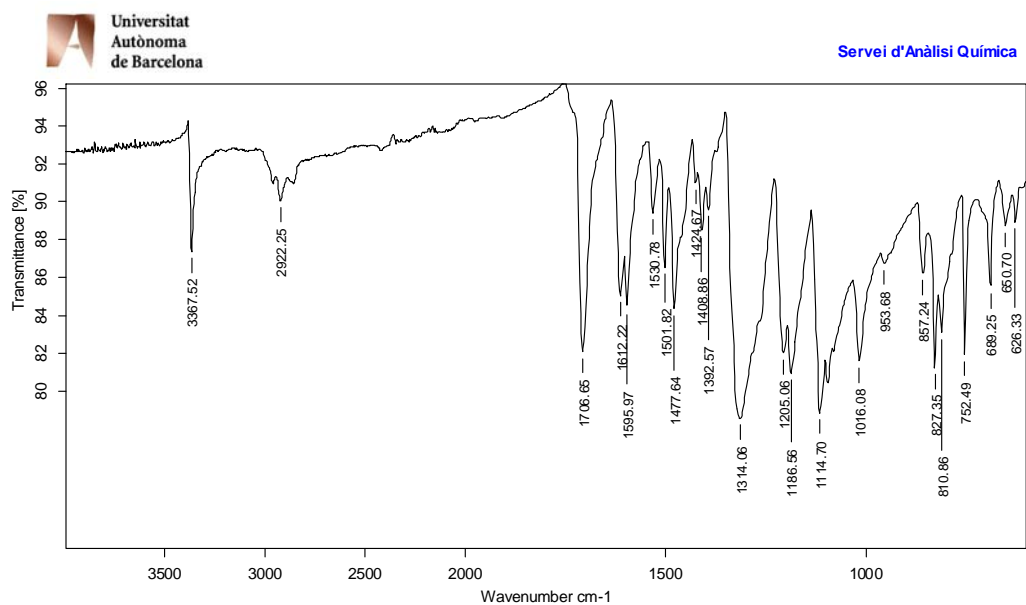
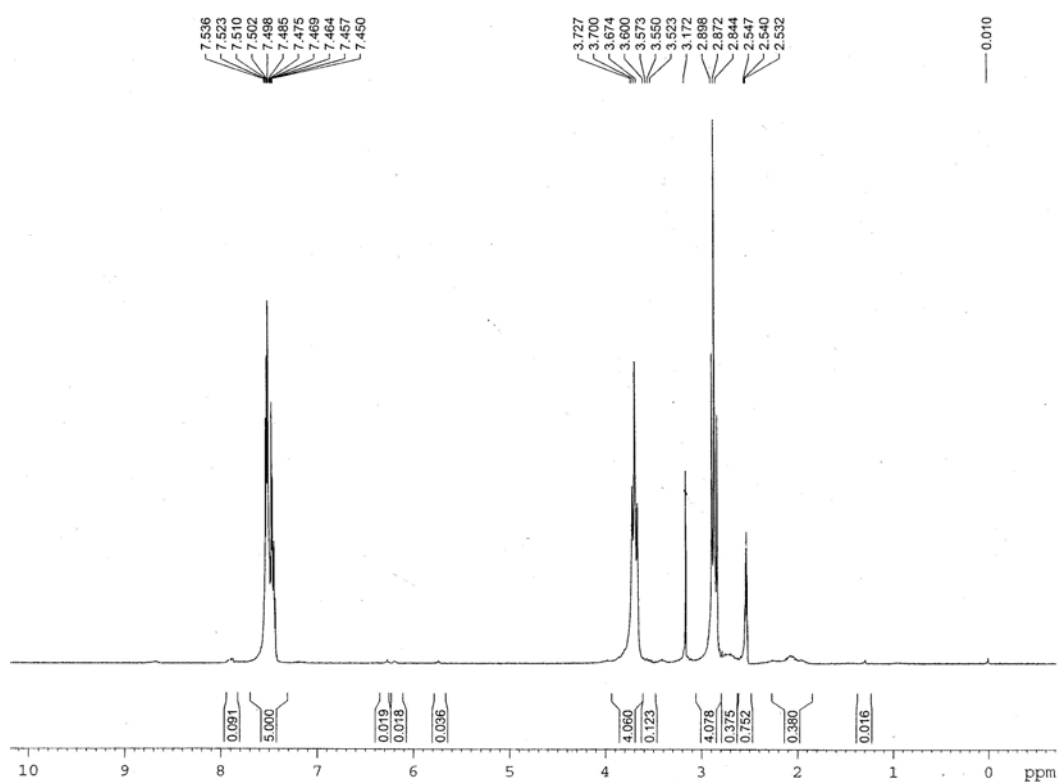
¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)



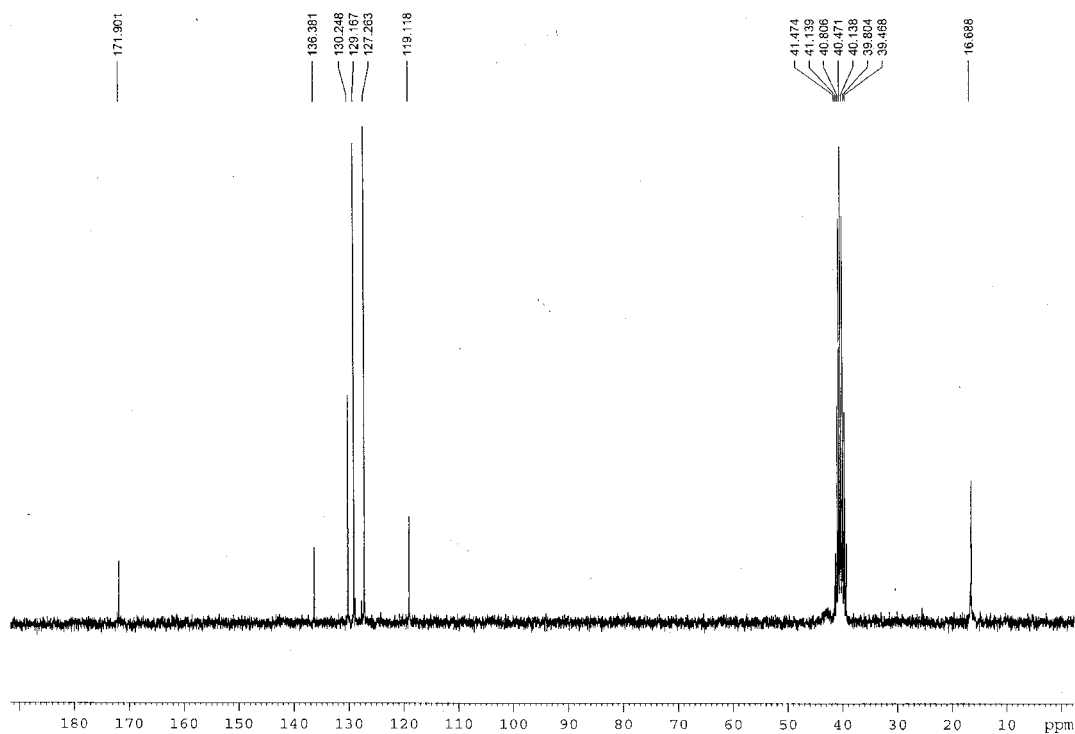
Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)



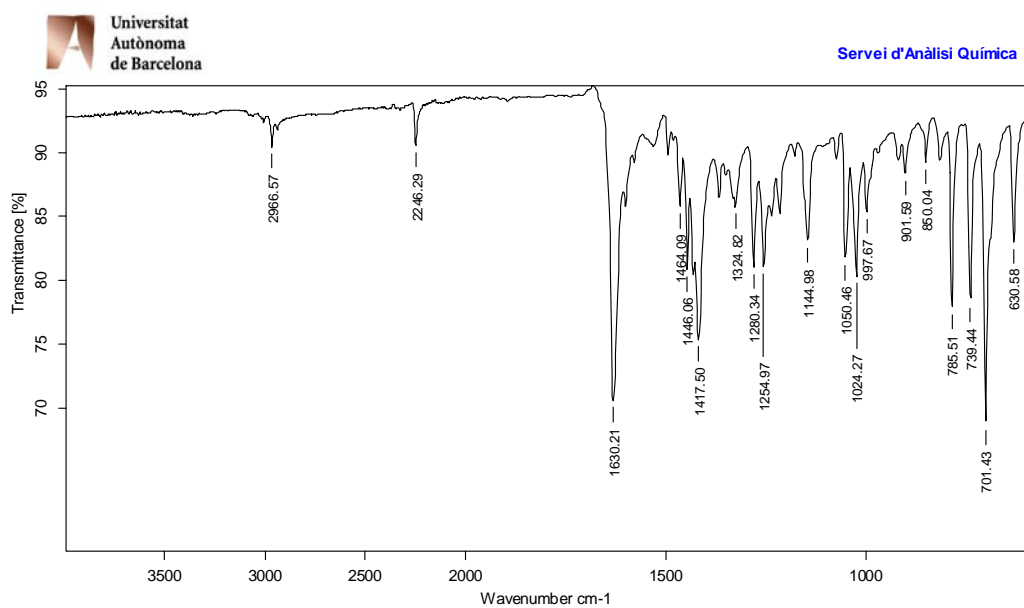
IR (ATR)

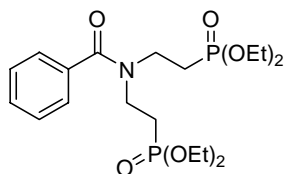
*N,N*-bis(2-cianoetil)benzamida, **90**¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 250 MHz) T = 336 K

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 62.5 MHz) T = 336 K



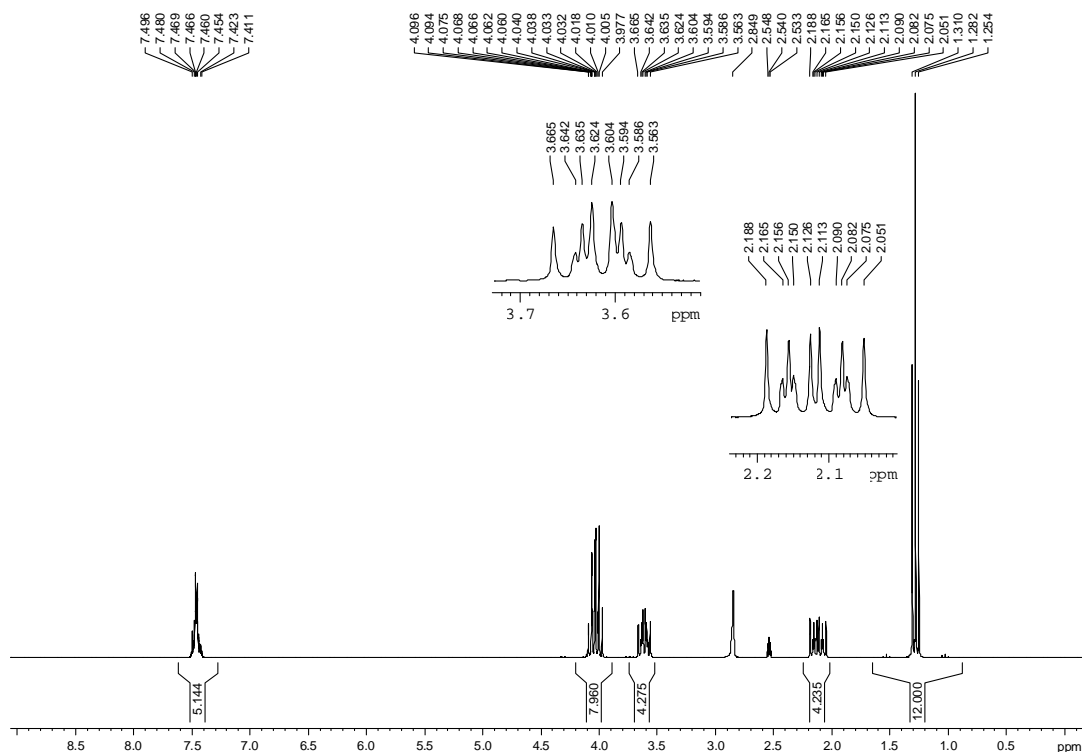
IR (ATR)



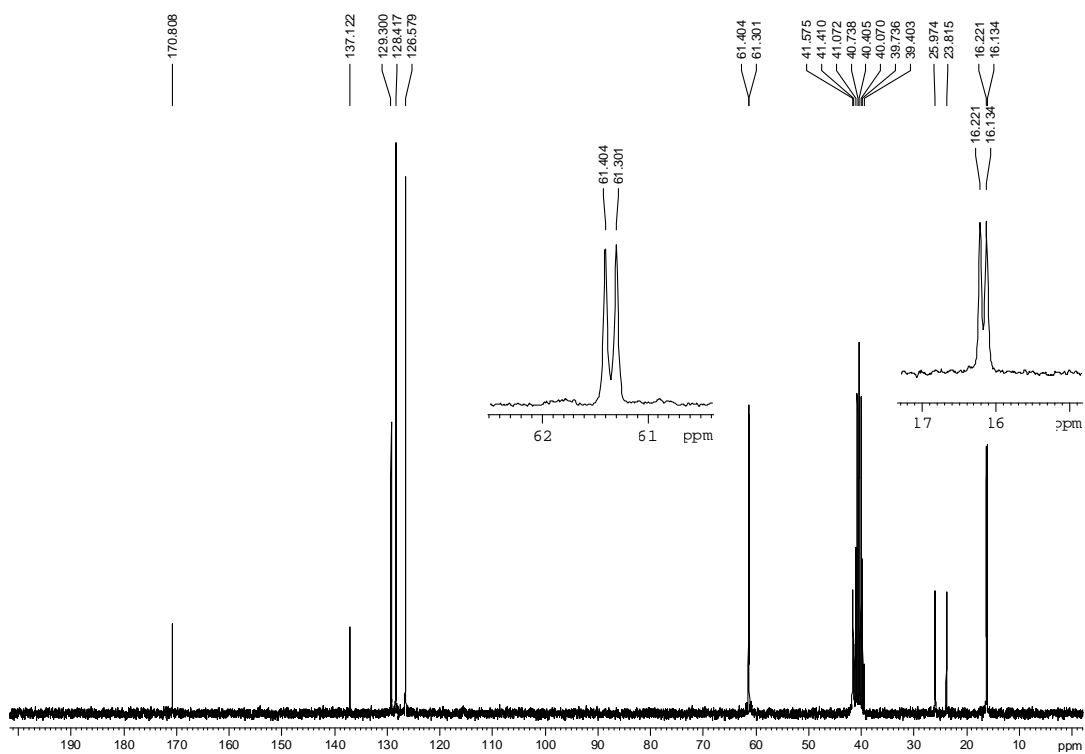


N,N-bis[2-(diethoxyfosforil)etil]benzamida, **92**

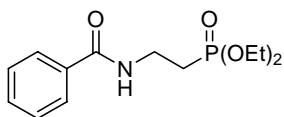
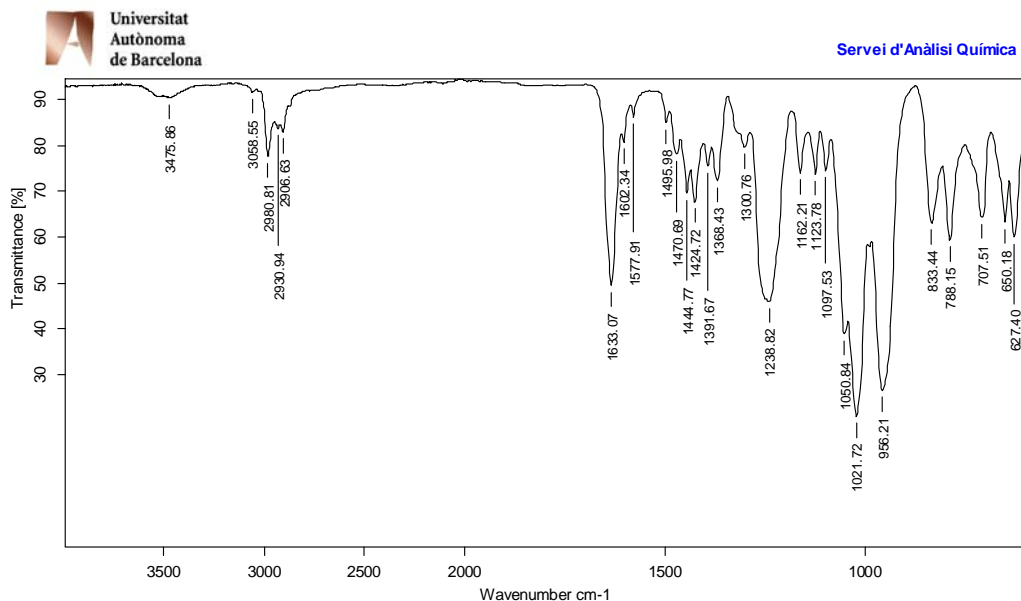
$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 250 MHz) T = 336 K



$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 62.5 MHz) T = 336 K

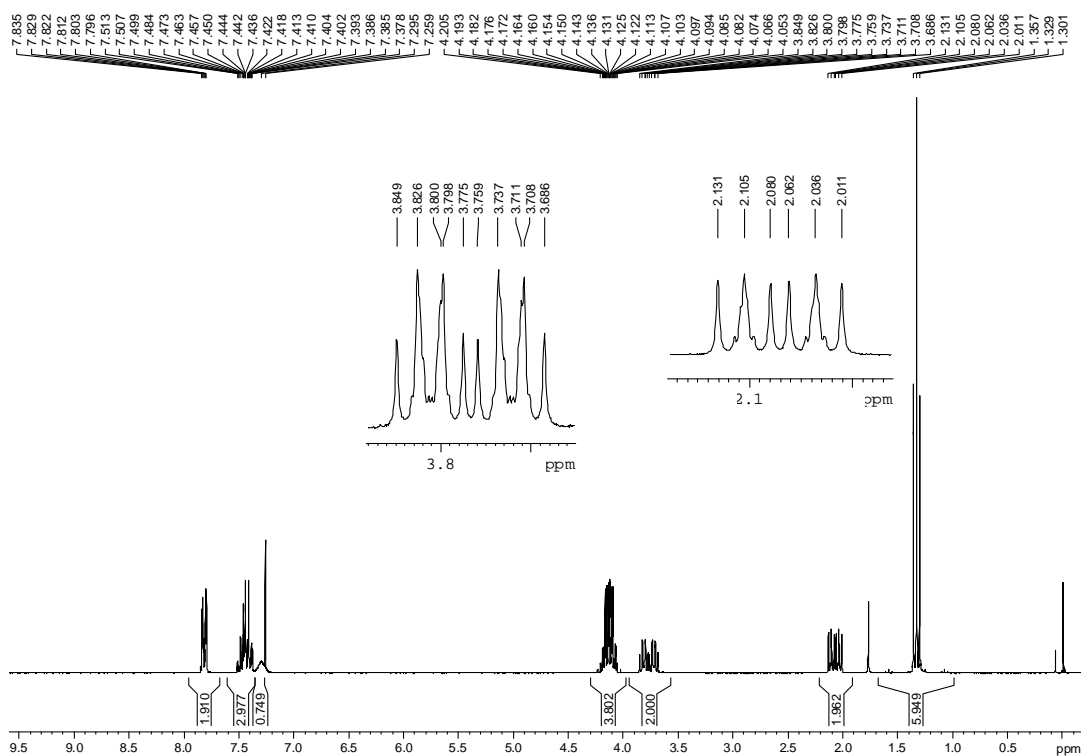


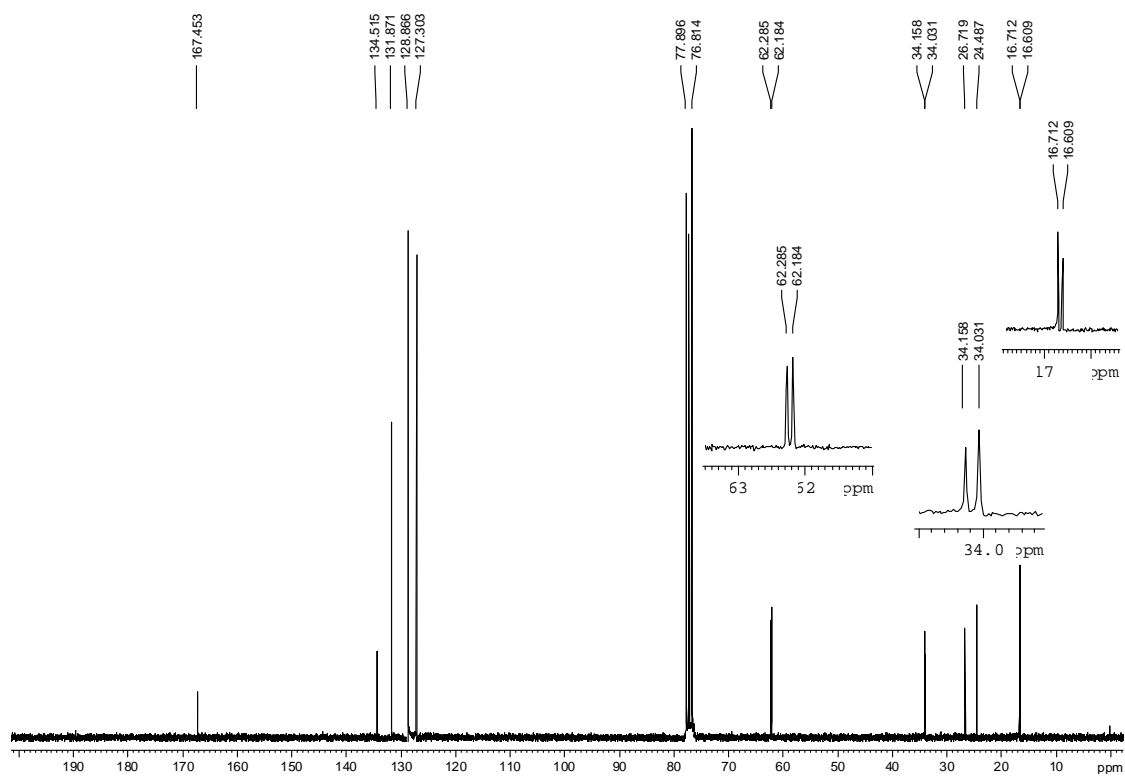
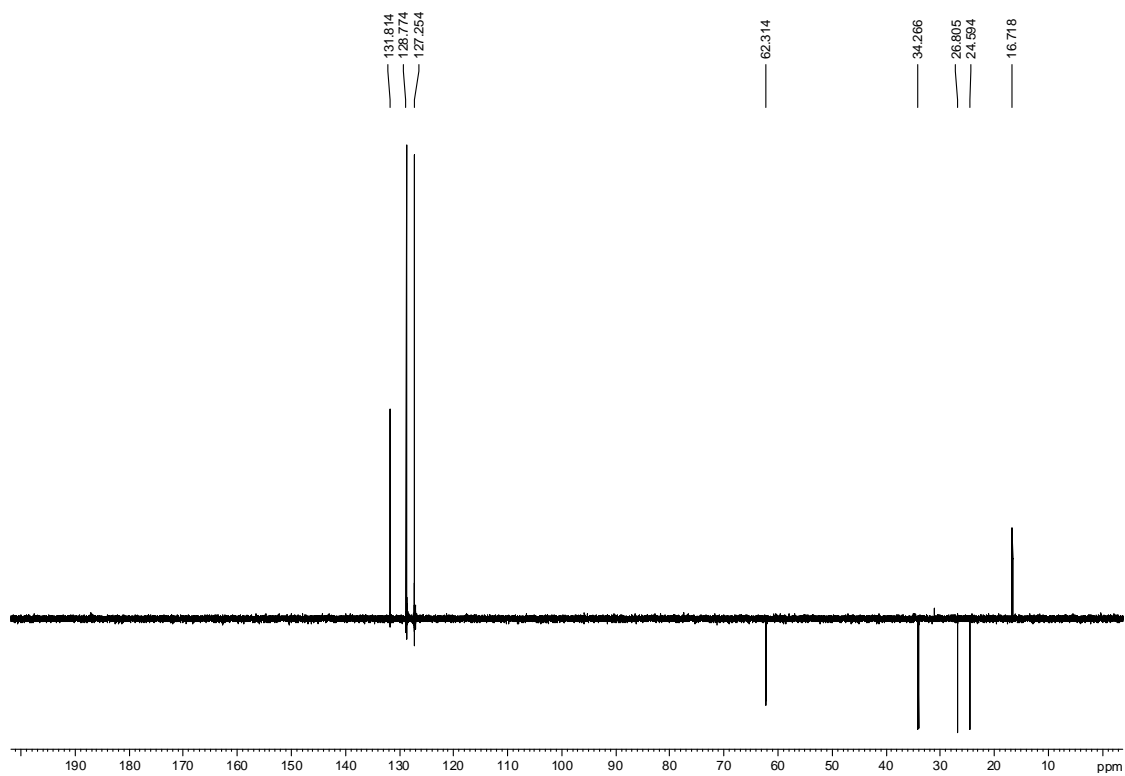
IR (ATR)



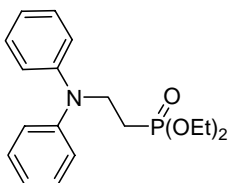
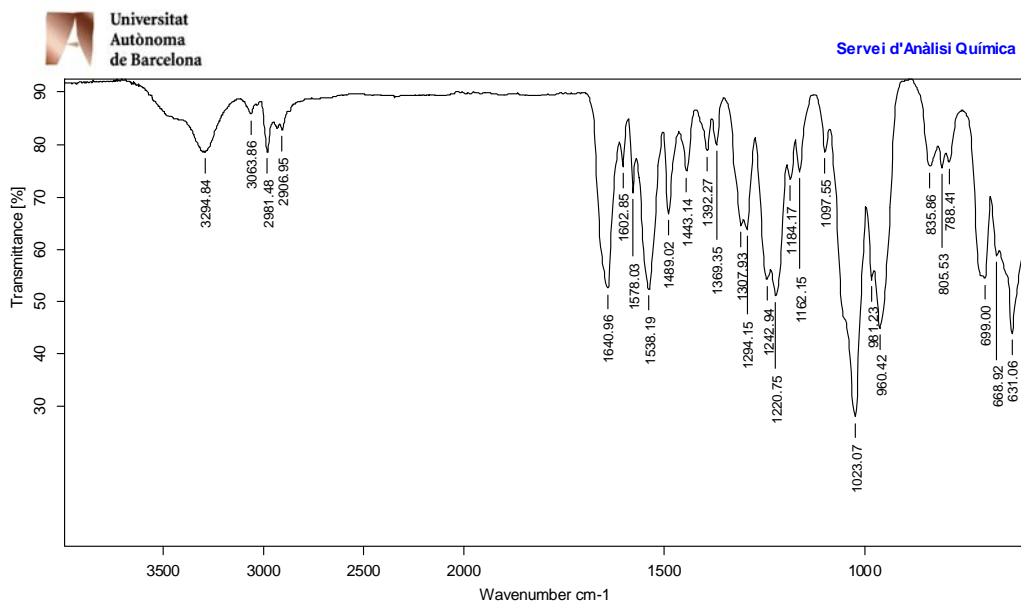
N-[2-(diethoxyfosforil)etil]benzamida, 93

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



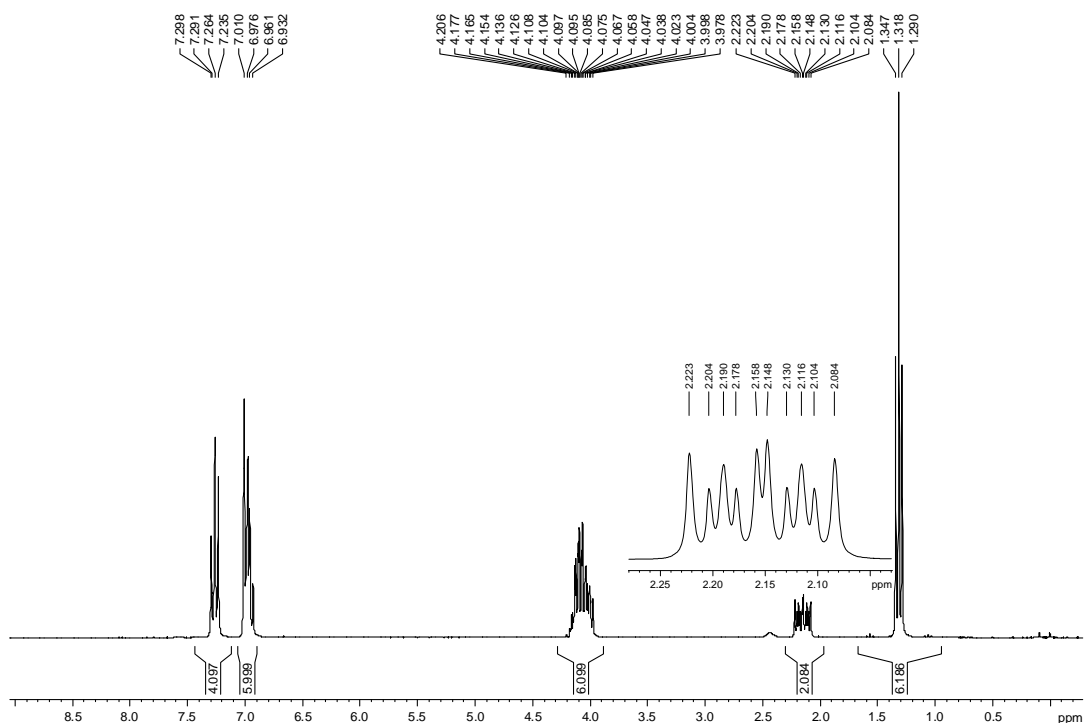
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)Dept (CDCl_3 , 62.5 MHz)

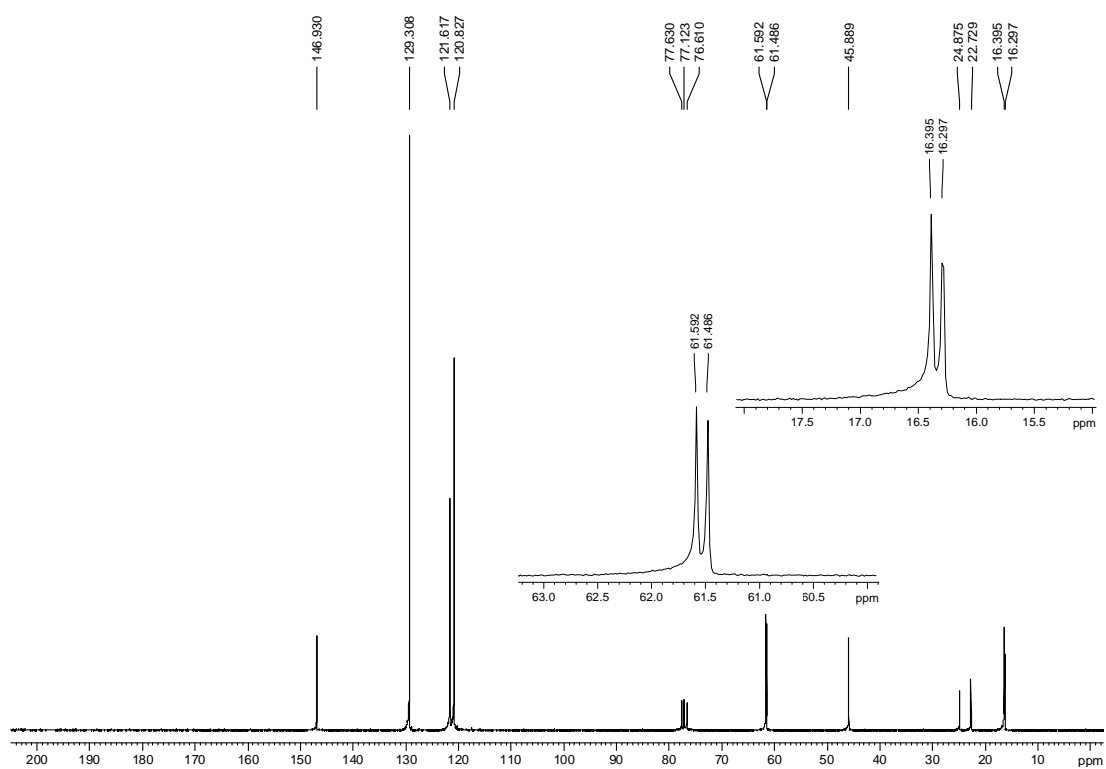
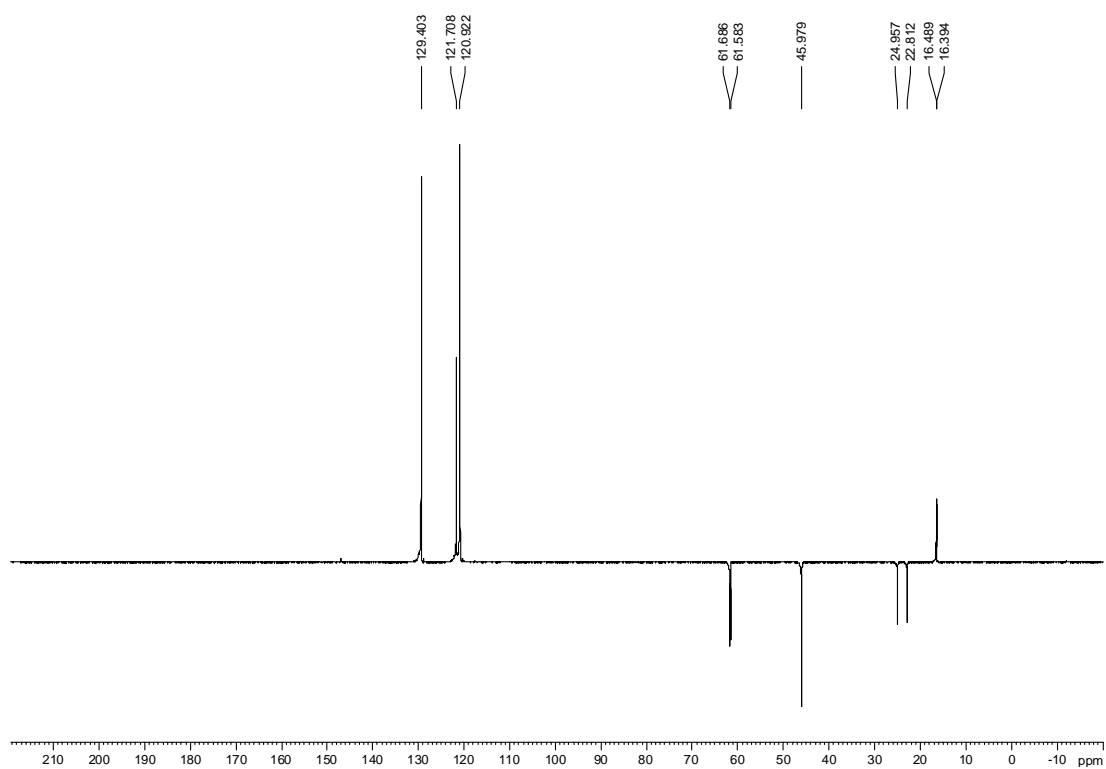
IR (ATR)



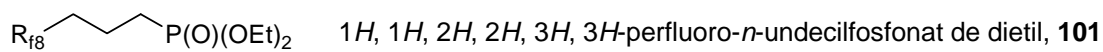
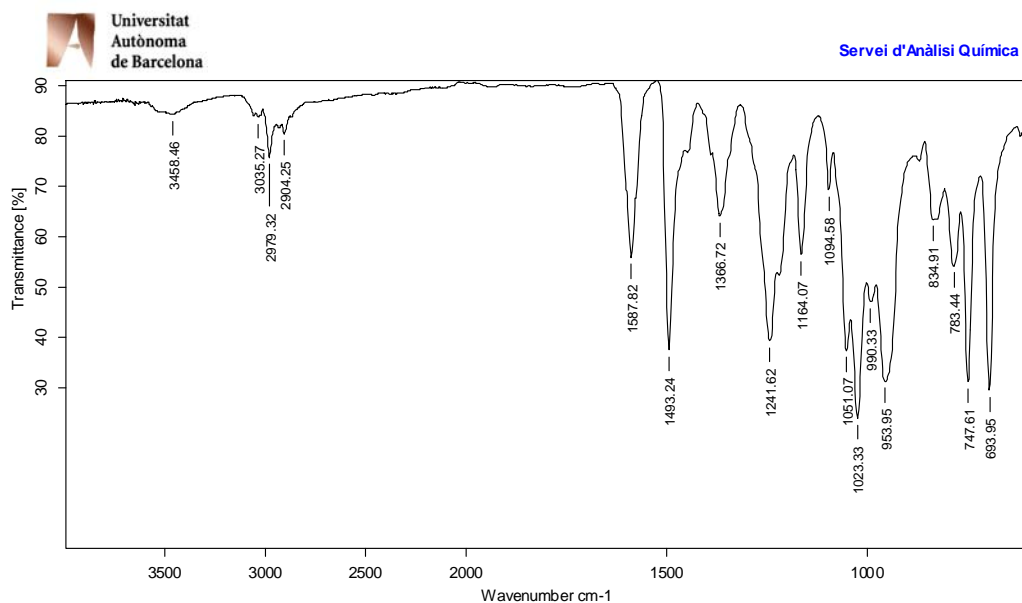
[2-(difenilamino)etil]fosfonat de dietil, 94

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

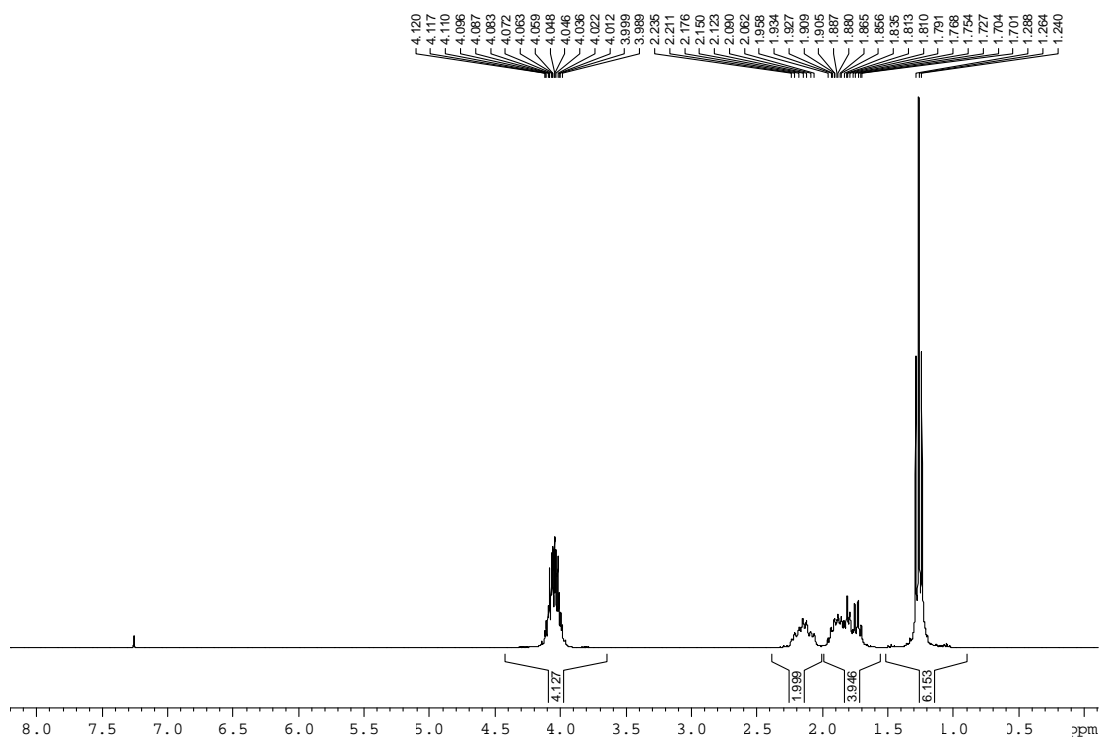


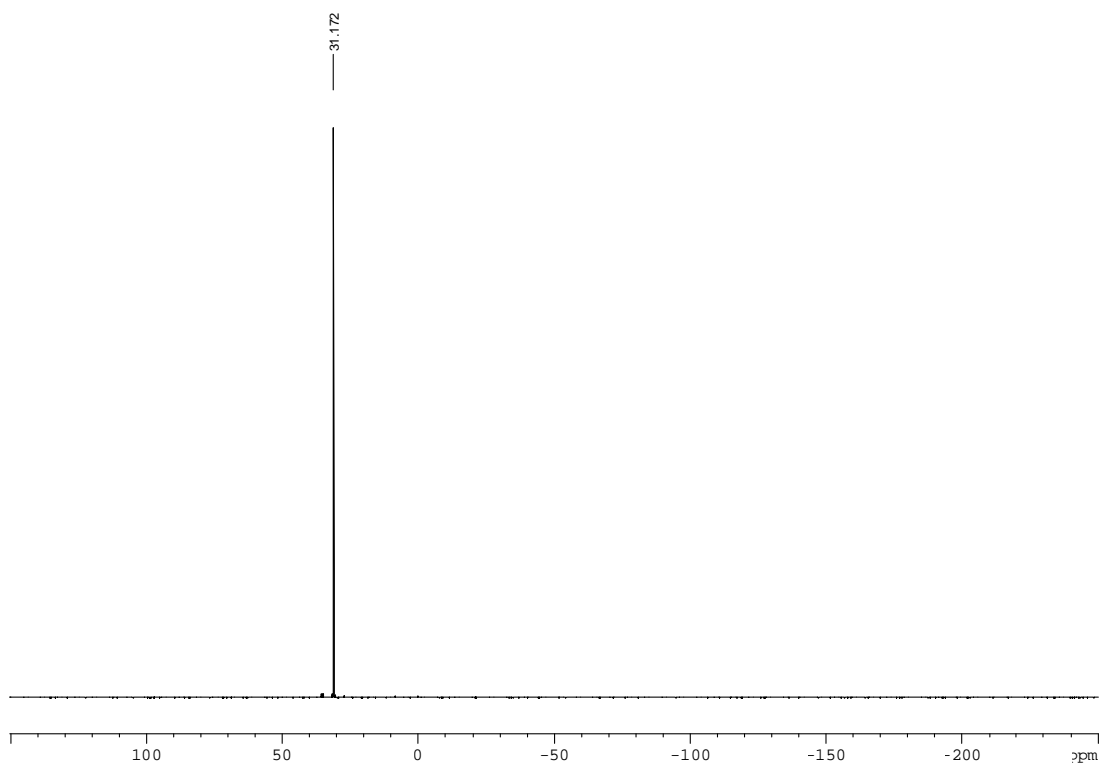
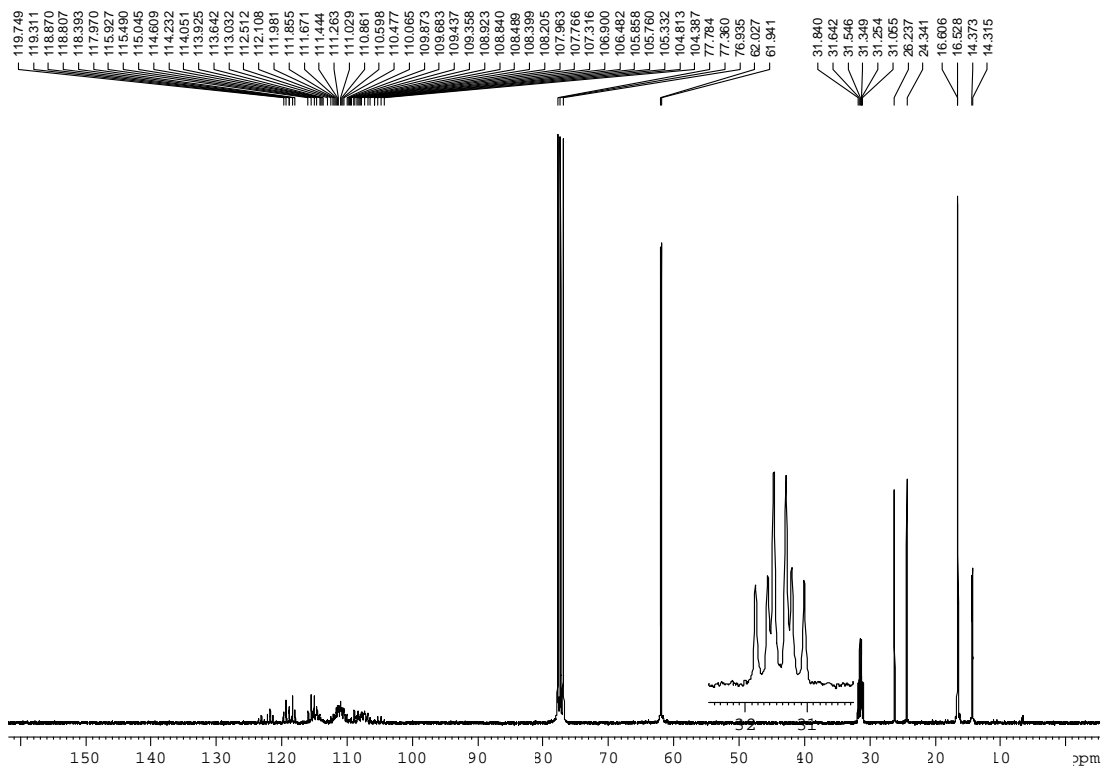
^{13}C -RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)**Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)**

IR (ATR)

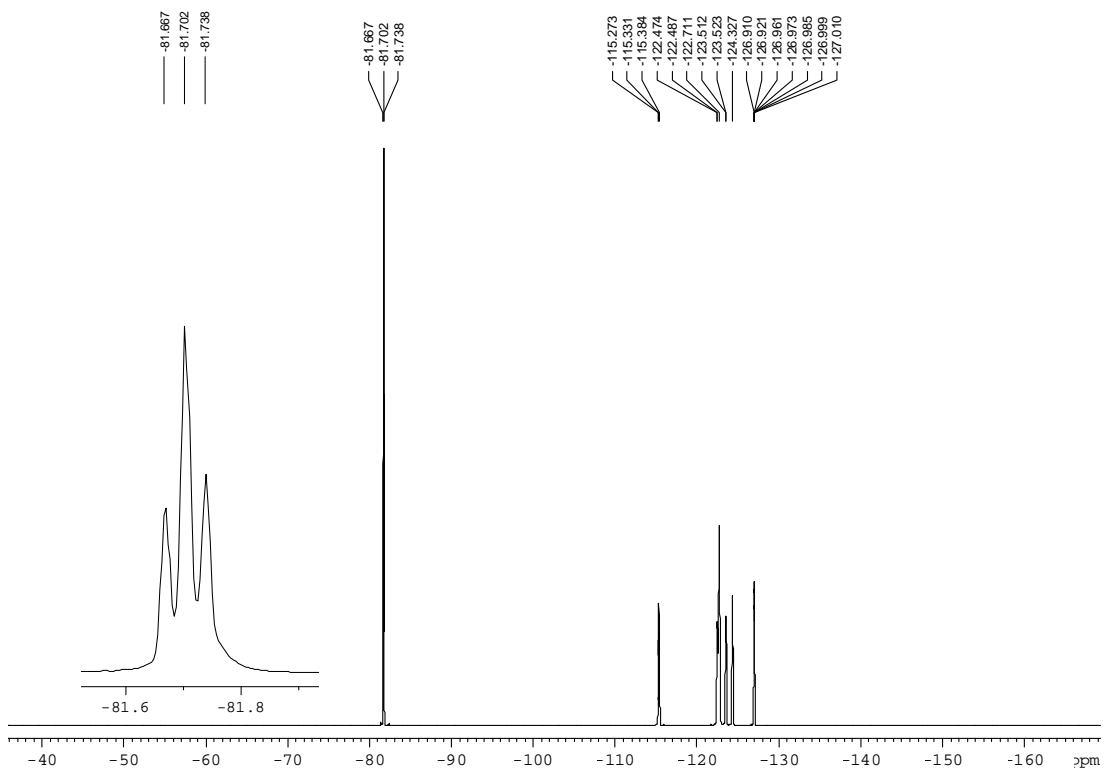


¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)

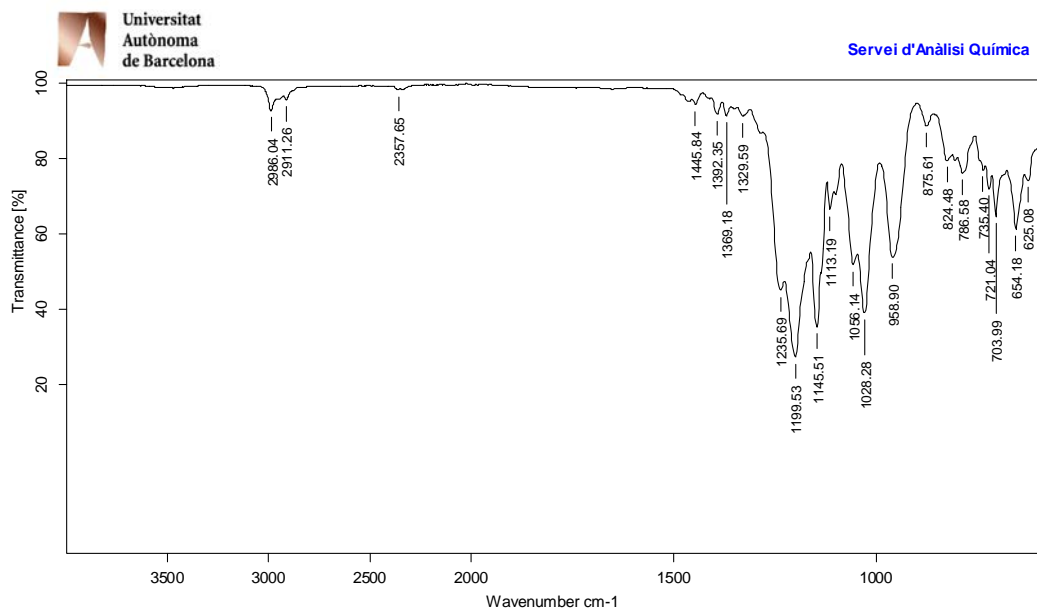


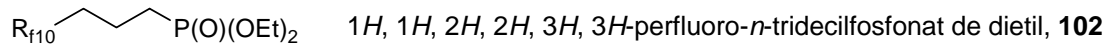
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN (CD}_3\text{OD, 121.5 MHz)}$  $^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{, 75 MHz)}$ 

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz)

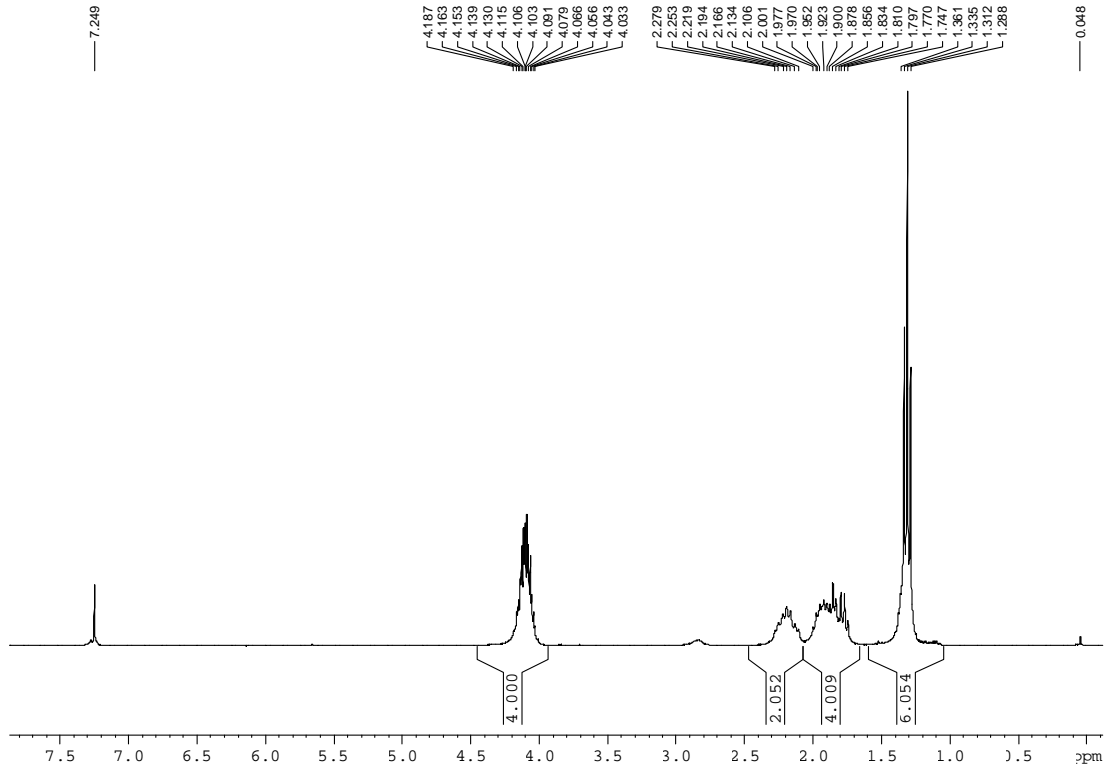


IR (ATR)

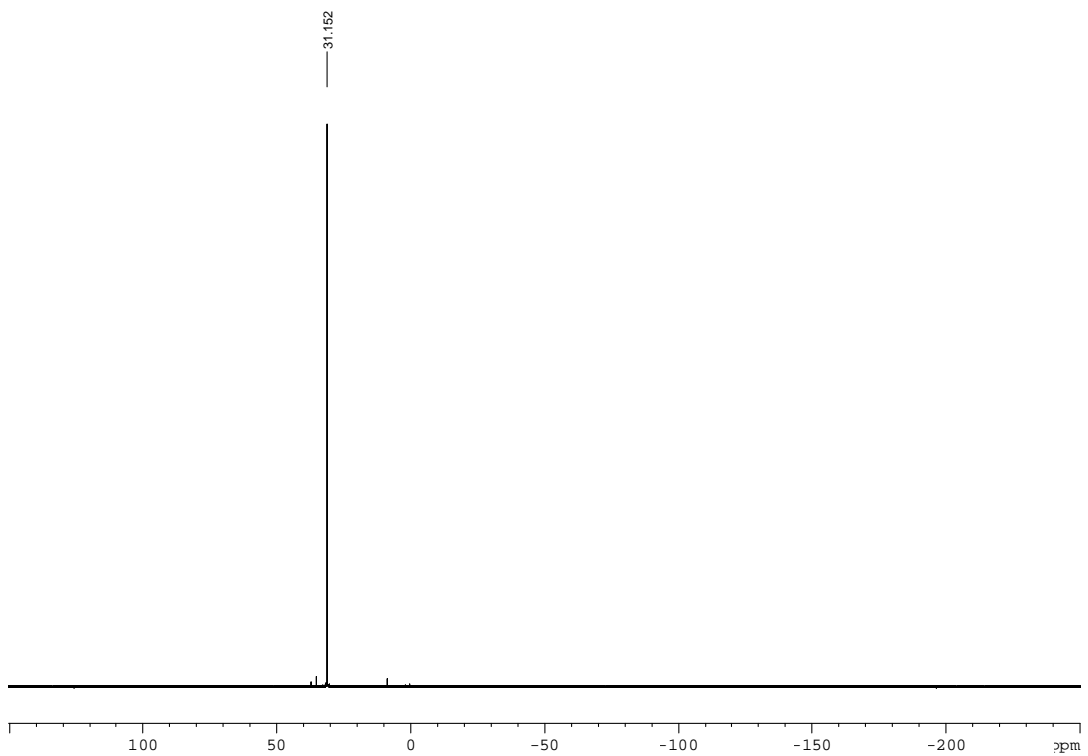




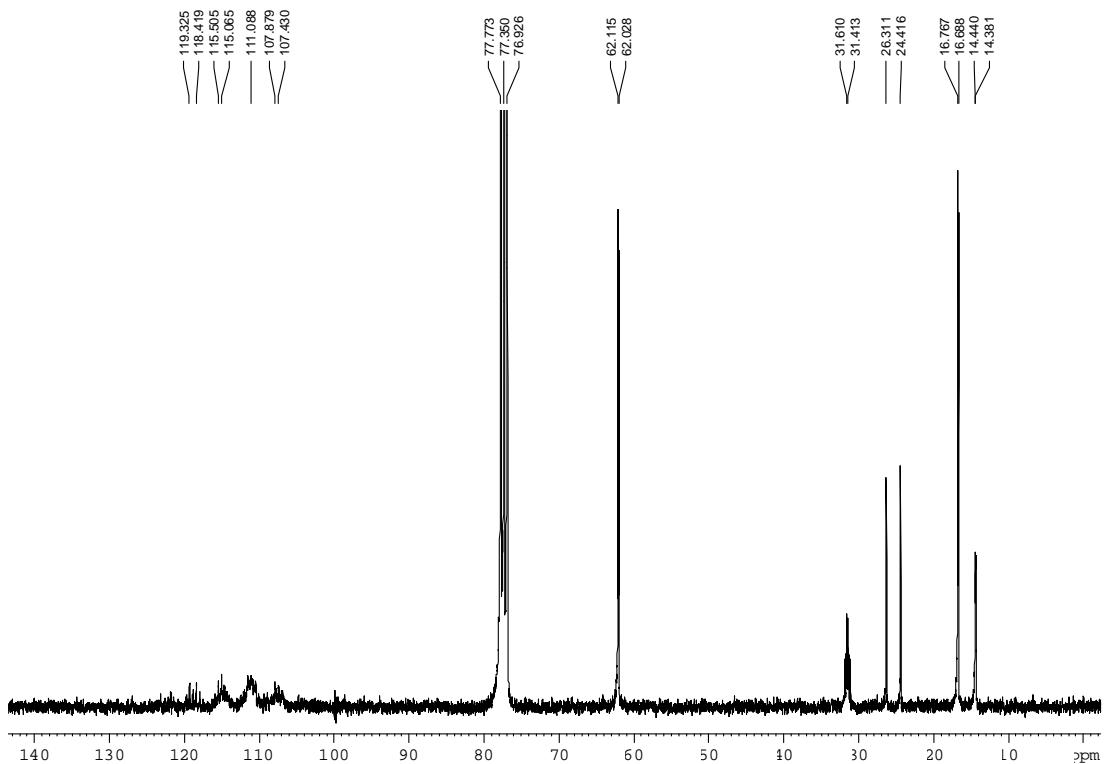
^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz)



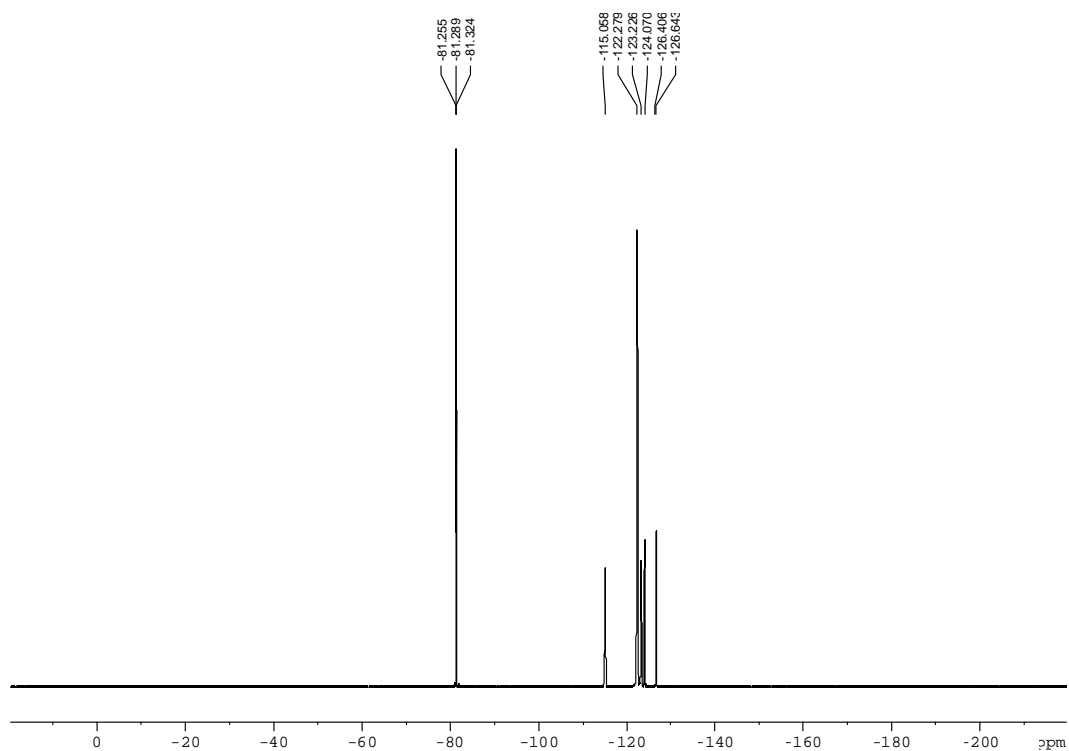
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CD_3OD , 121.5 MHz)



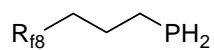
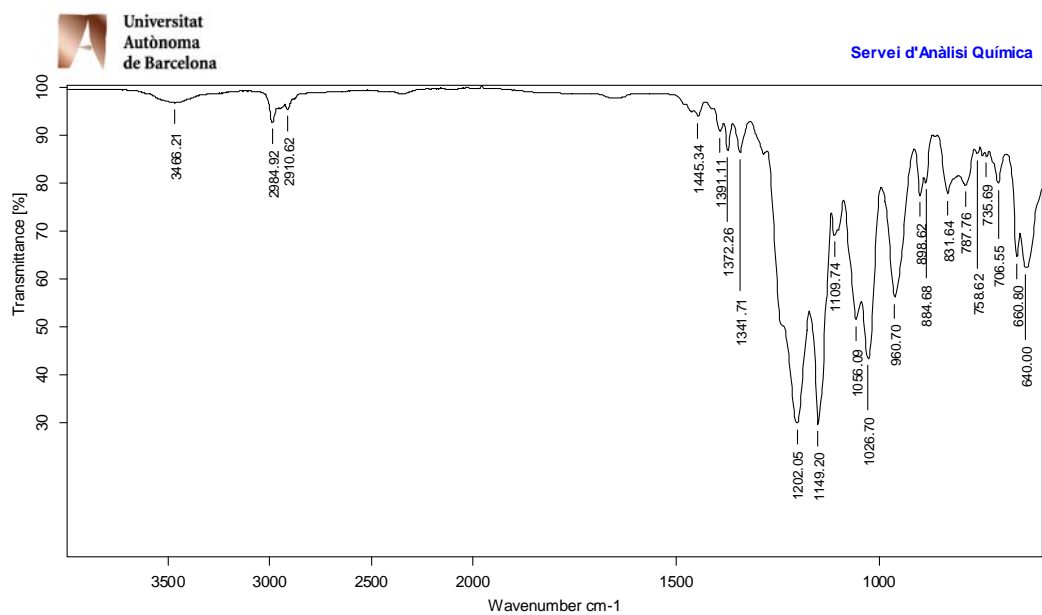
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz)



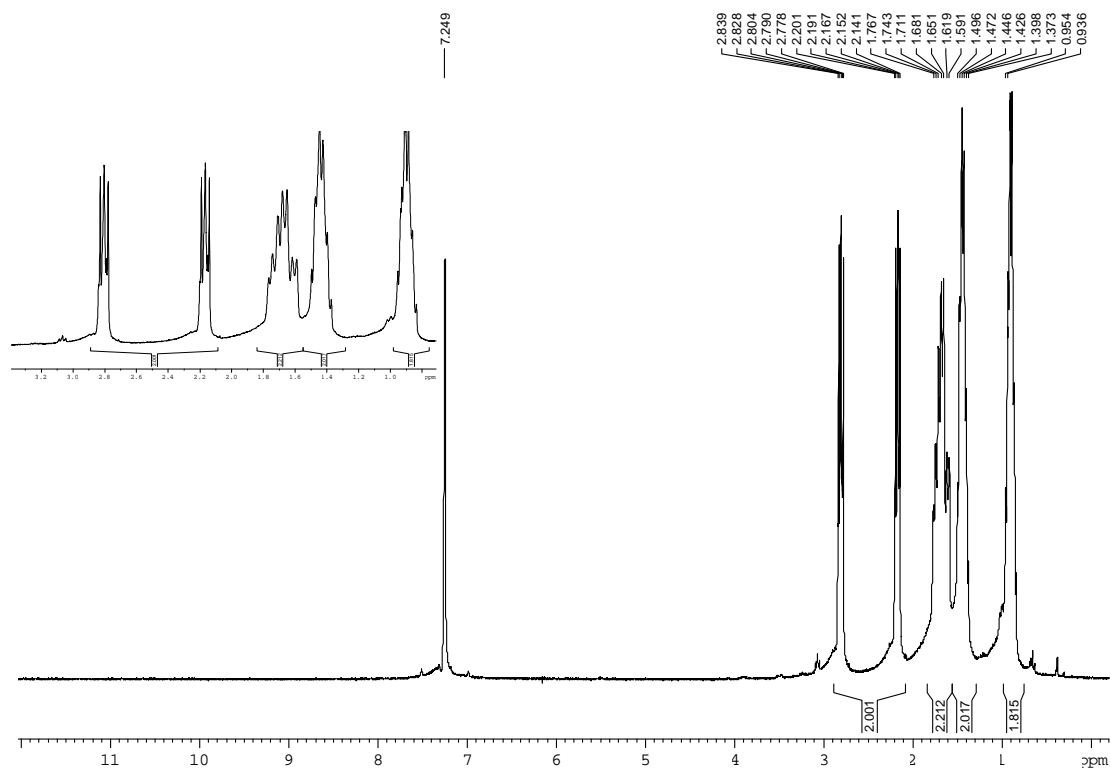
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz)



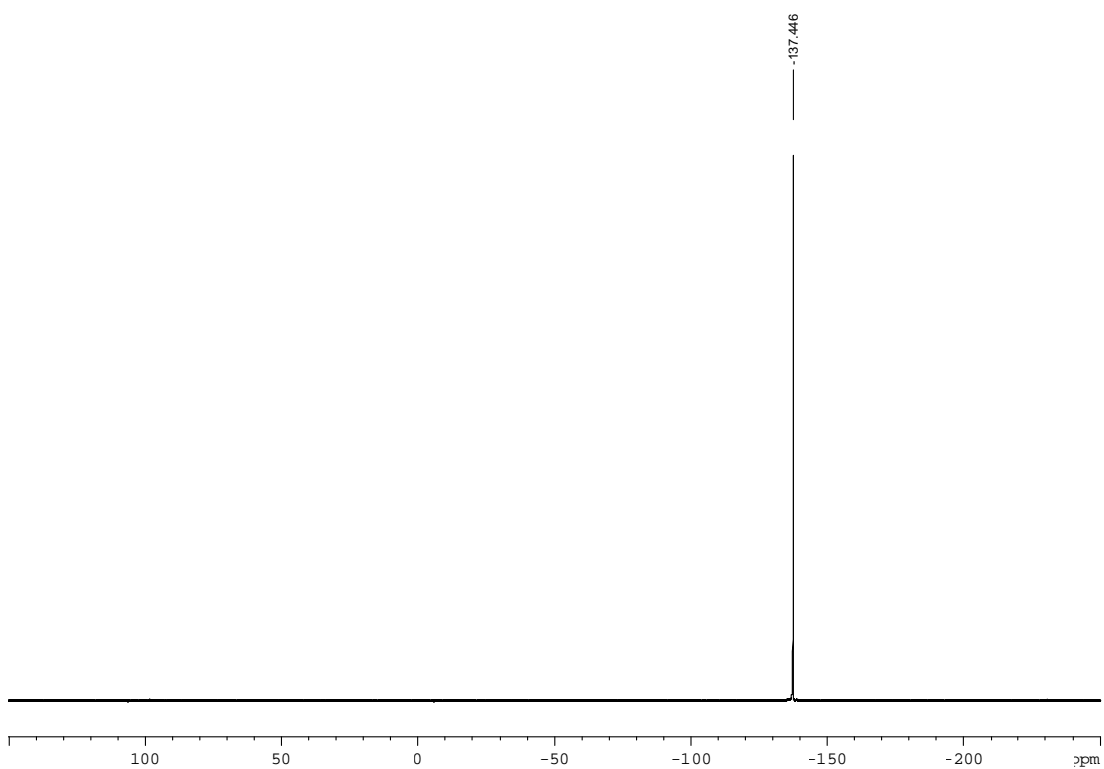
IR (ATR)



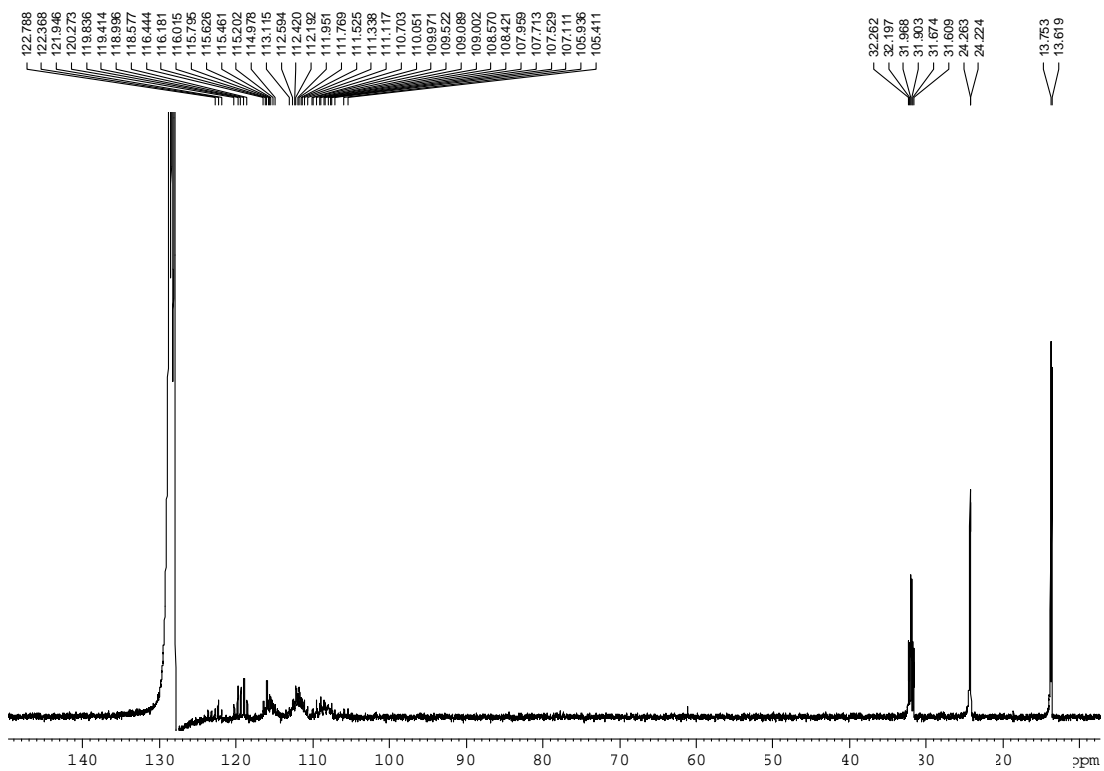
1H, 1H, 2H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-*n*-undecilfosfina, **103**

¹H-RMN (C₆D₆, 300 MHz)

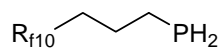
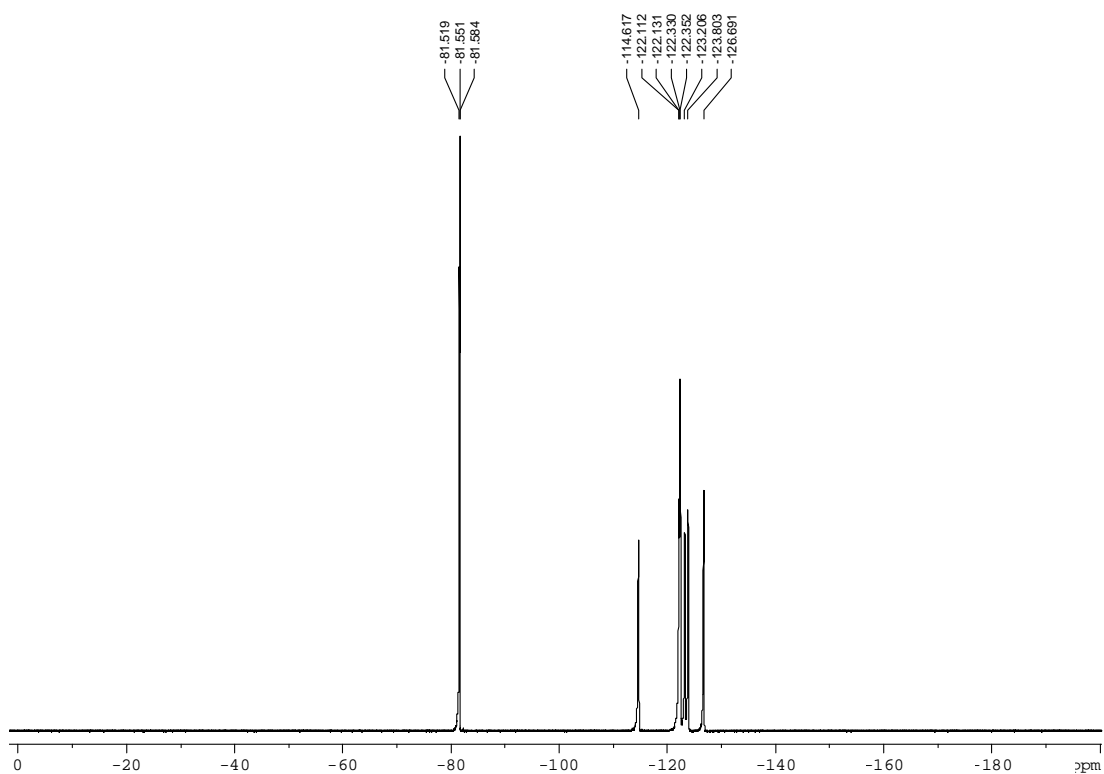
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (C_6D_6 , 121.5 MHz)



^{13}C -RMN (C_6D_6 , 75 MHz)

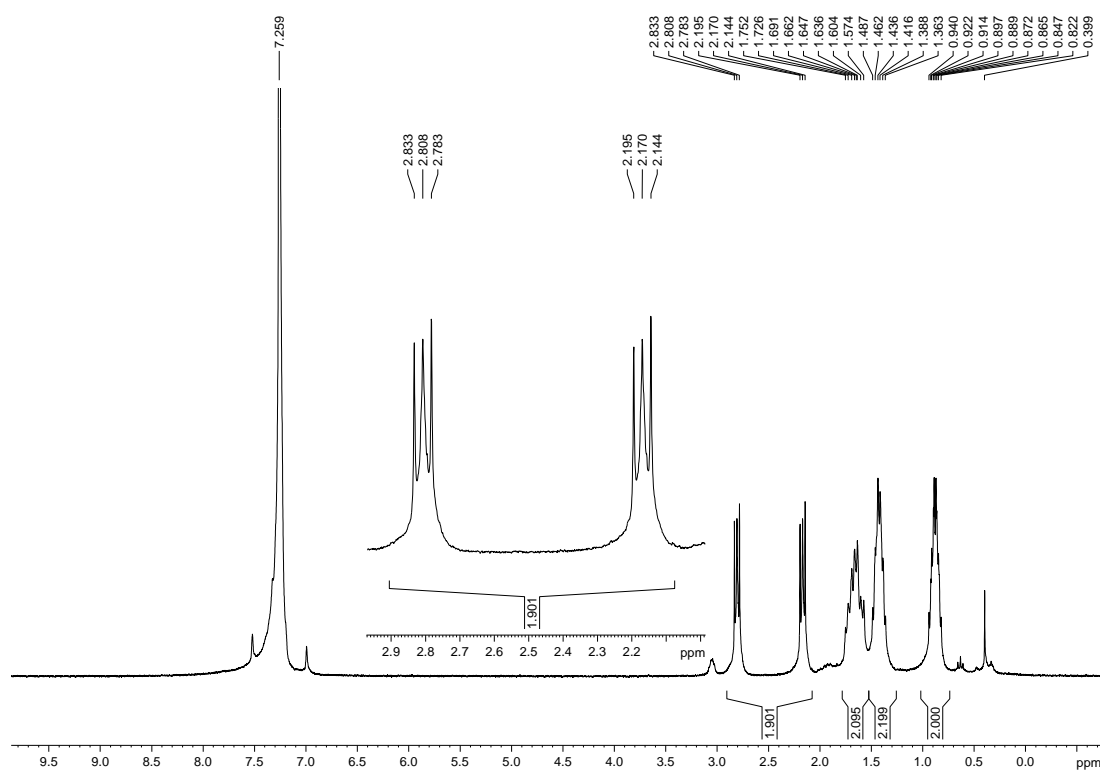


^{19}F -RMN (C_6D_6 , 282.4 MHz)

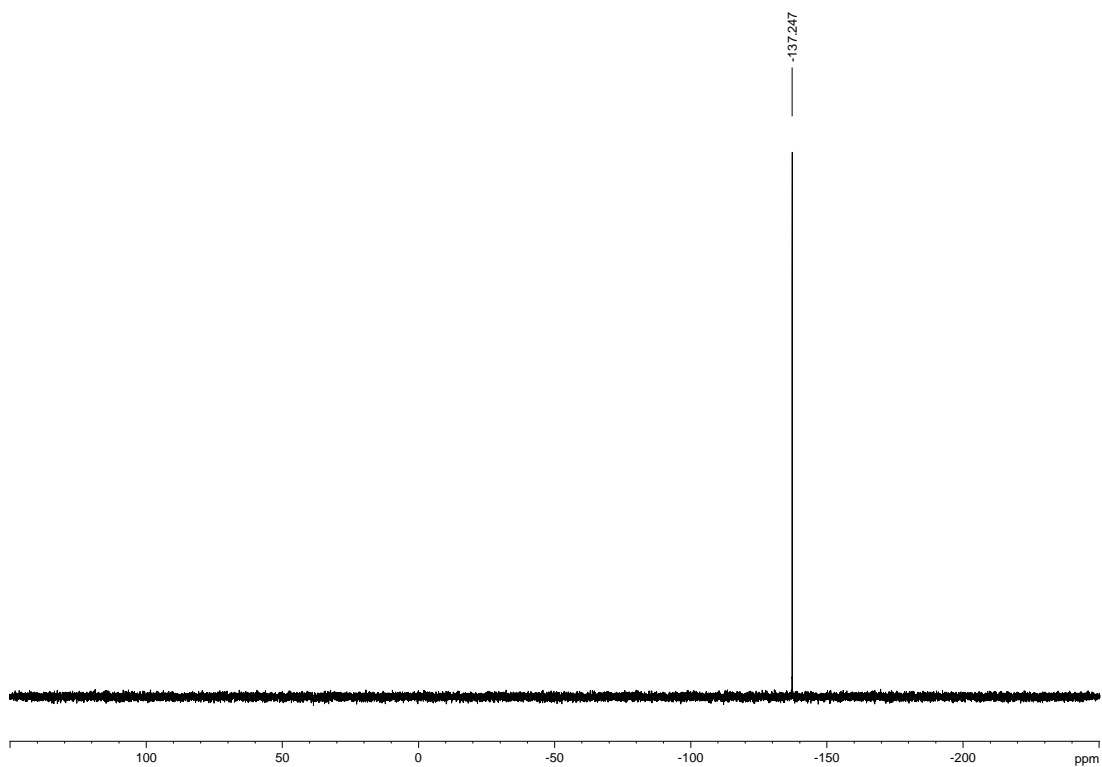


1H, 1H, 2H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-*n*-tridecilsfosfina, 104

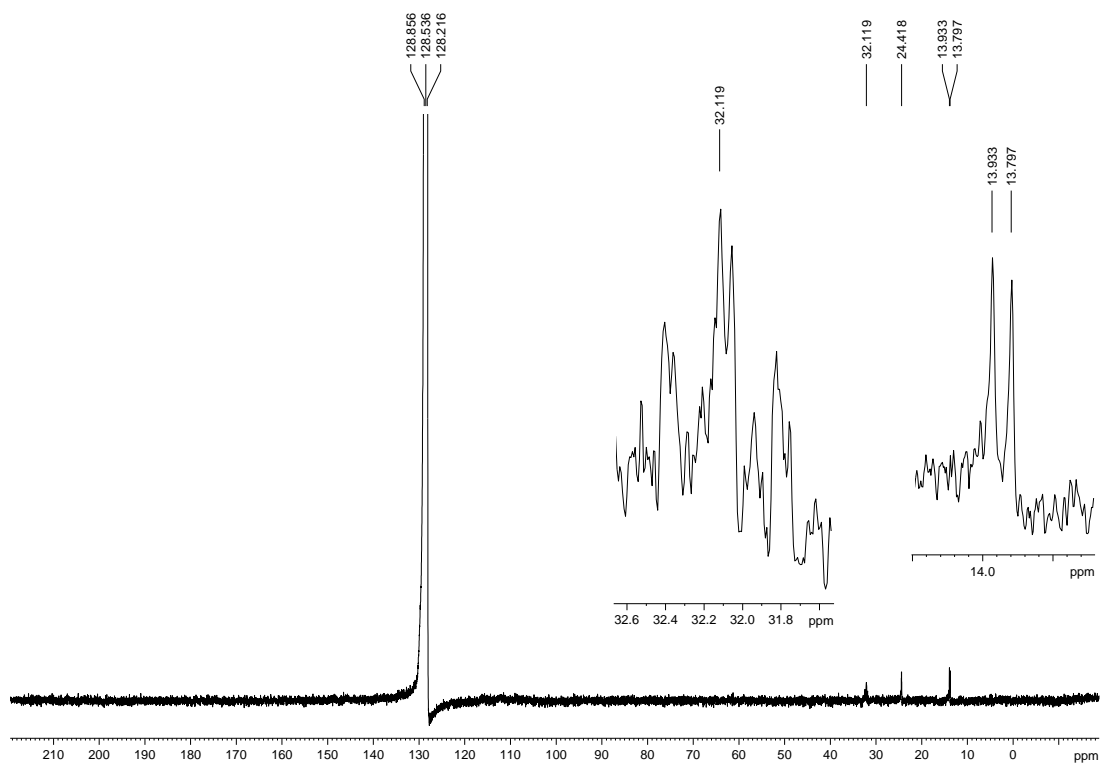
^1H -RMN (C_6D_6 , 300 MHz)

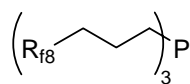
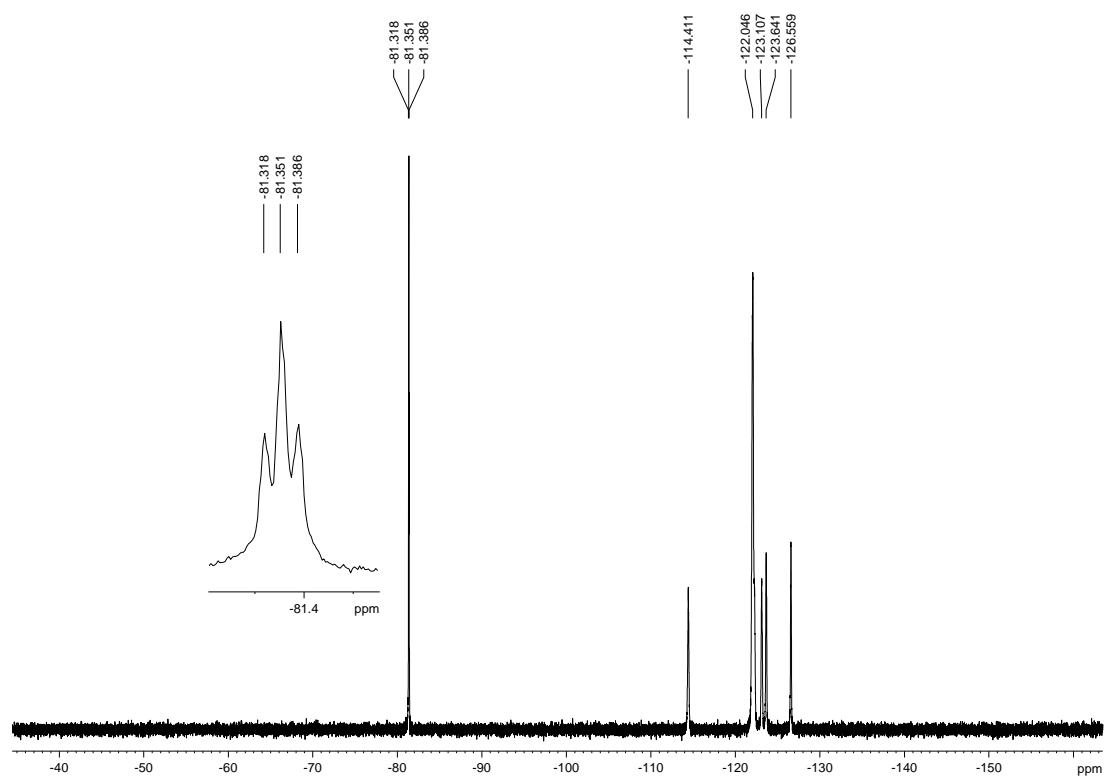
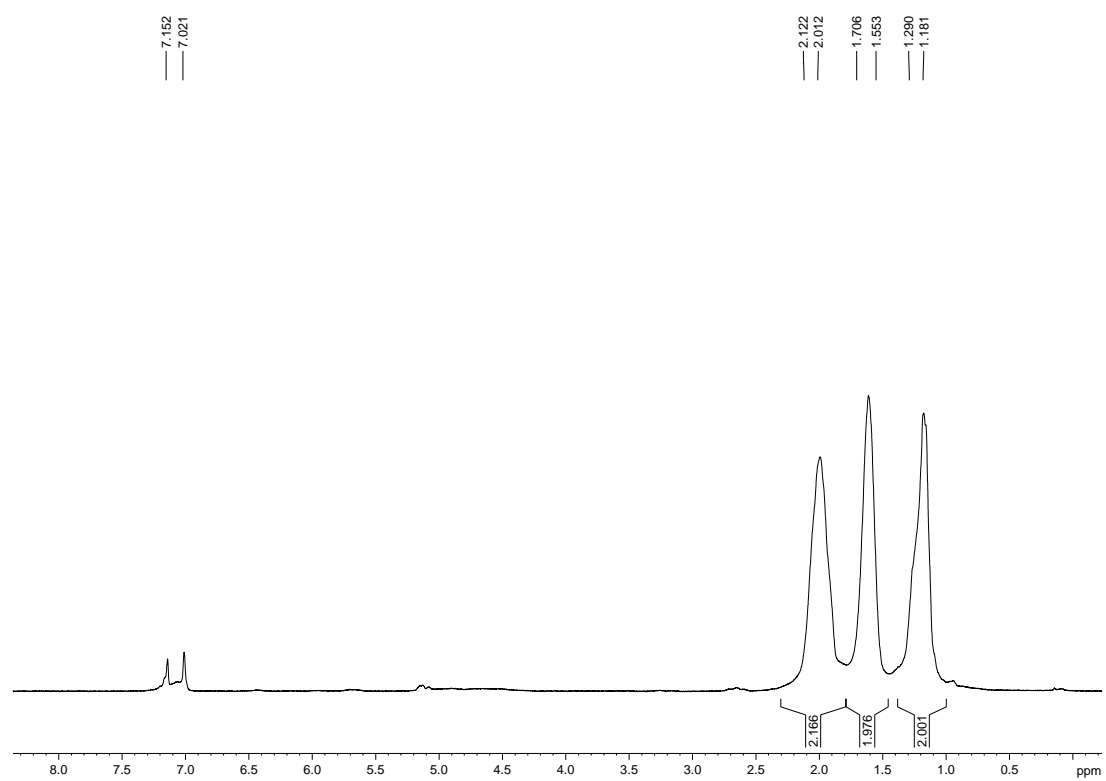


$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (C_6D_6 , 121.5 MHz)

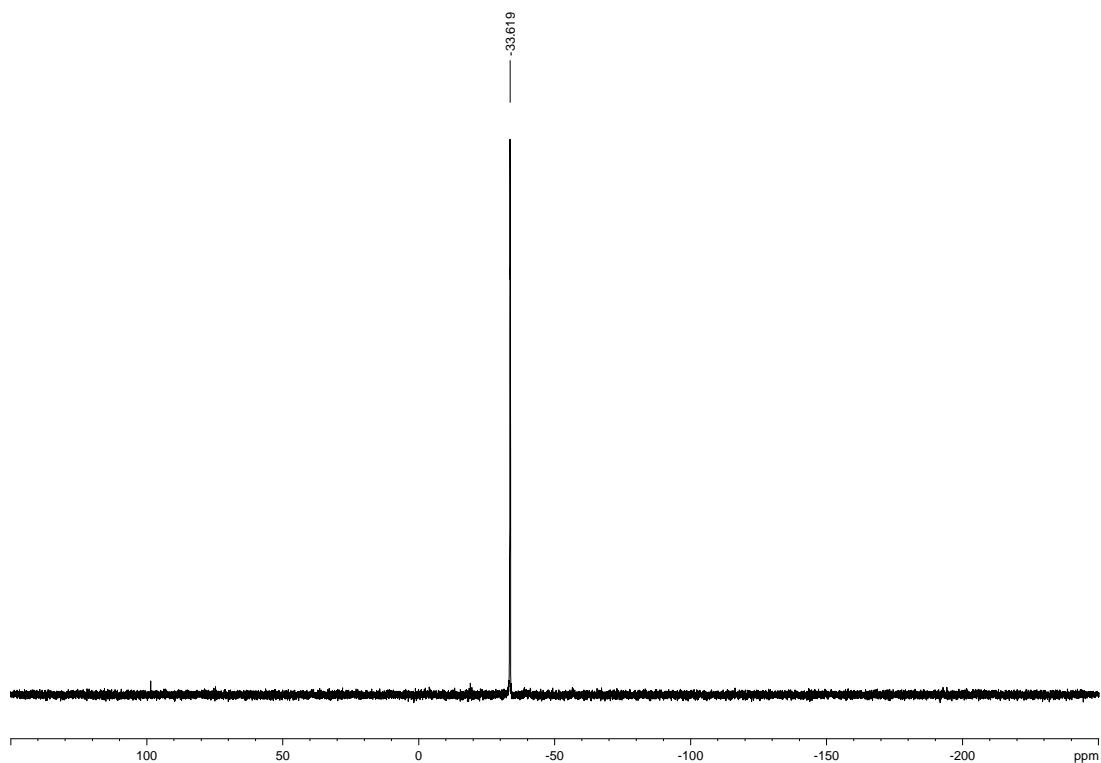


^{13}C -RMN (C_6D_6 , 75 MHz)

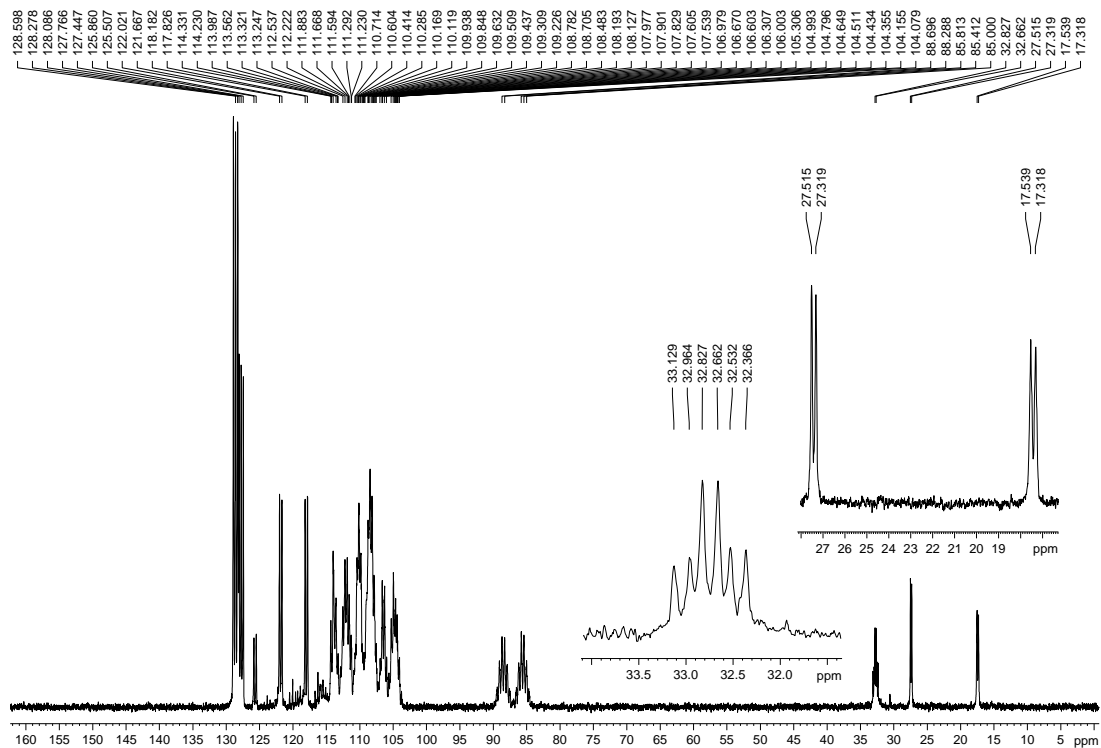


^{19}F -RMN (C_6D_6 , 282.4 MHz)tris(1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-undecil)fosfina, **95** ^1H -RMN ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 300 MHz)

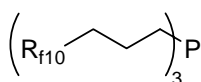
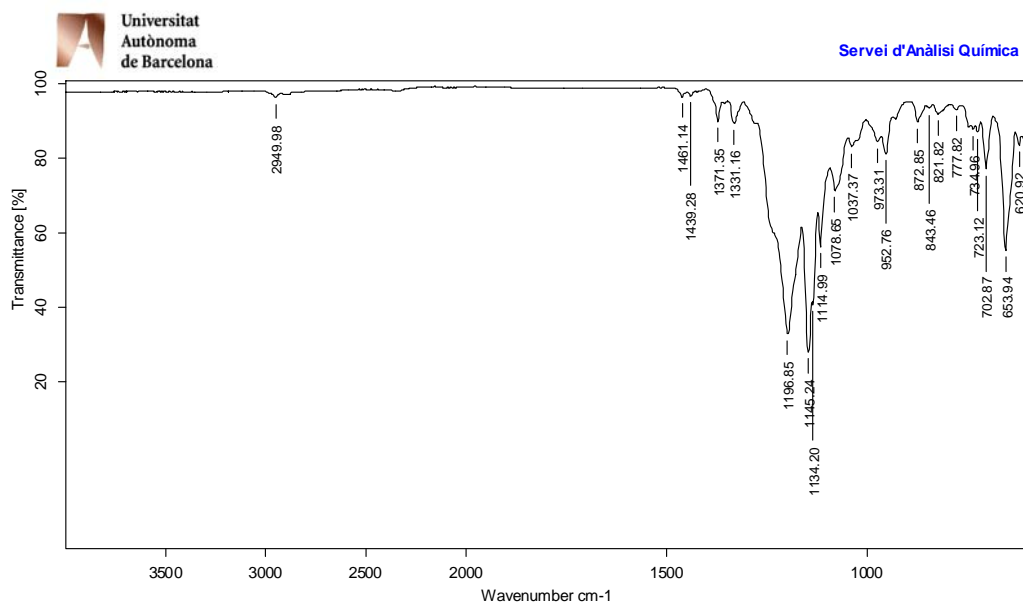
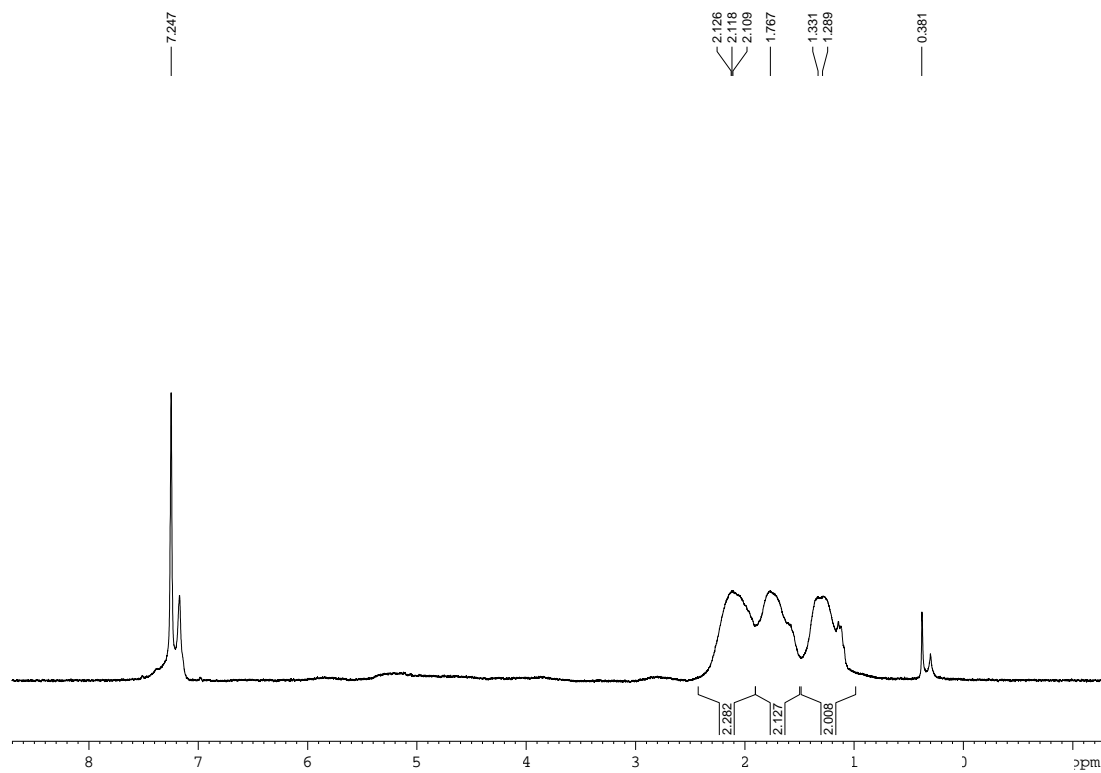
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 121.5 MHz)



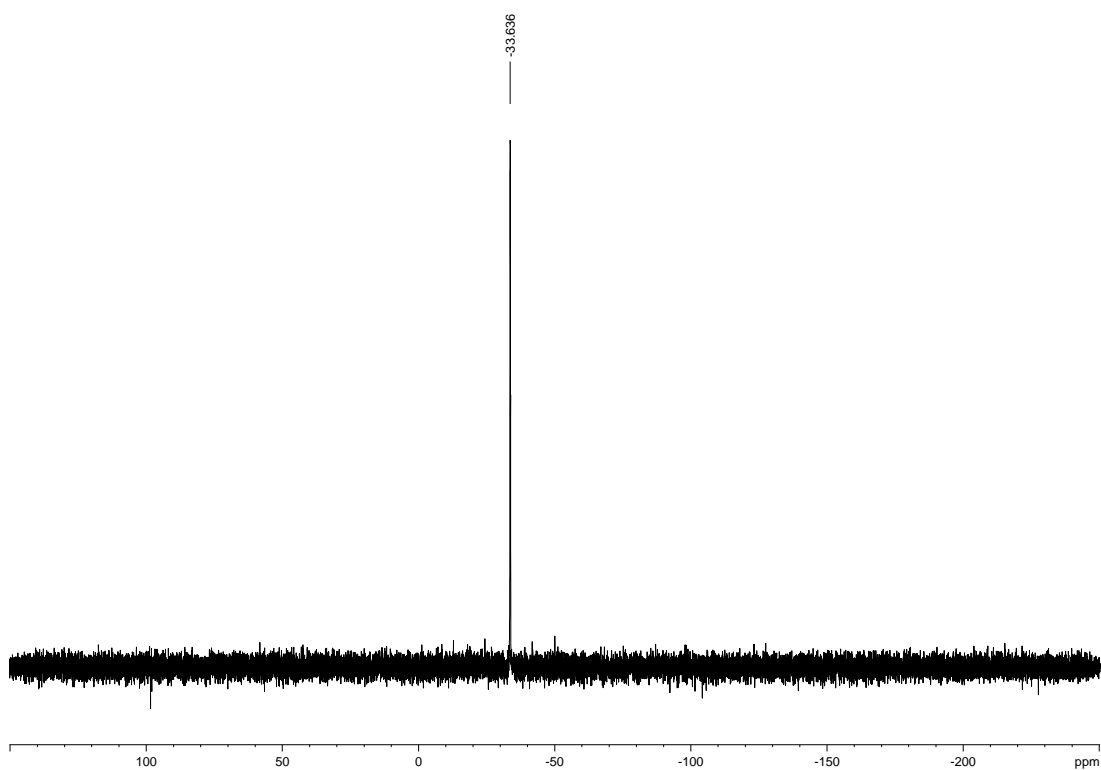
^{13}C -RMN ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 75 MHz)



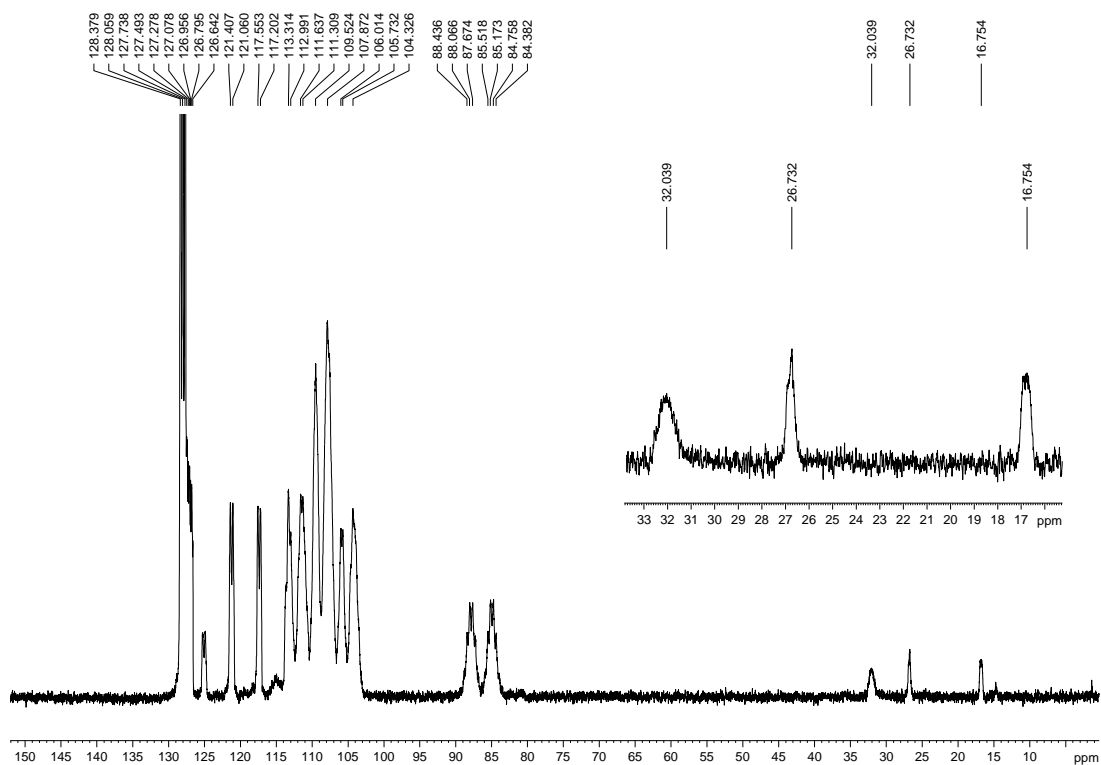
IR (ATR)

tris(1*H*, 1*H*, 2*H*, 2*H*, 3*H*, 3*H*-perfluoro-*n*-tridecil)fosfina, **96**¹H-RMN (C₆D₆ + CF₃C₆F₁₁, 300 MHz)

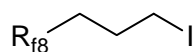
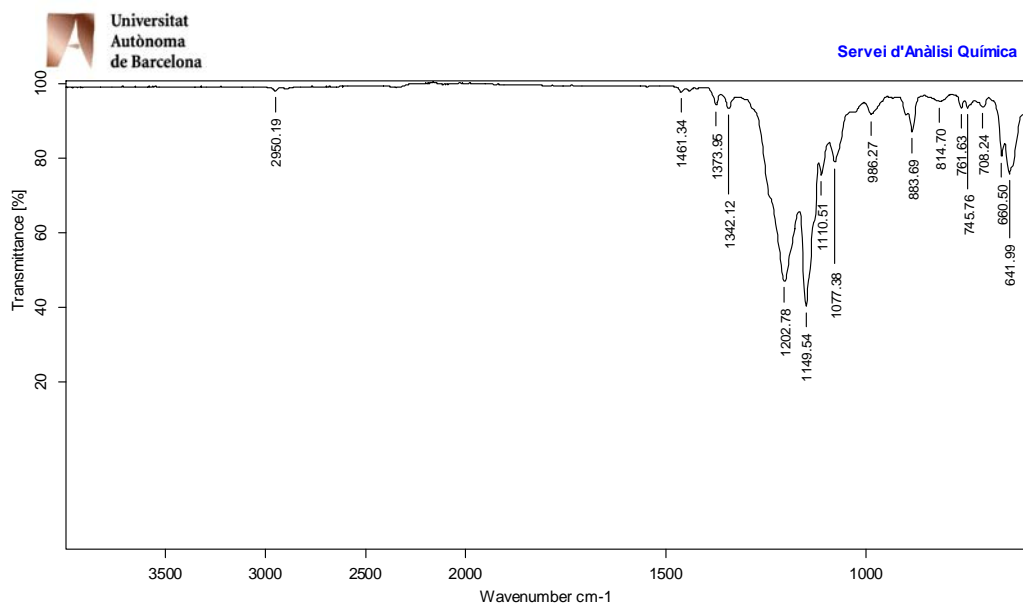
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 121.5 MHz)



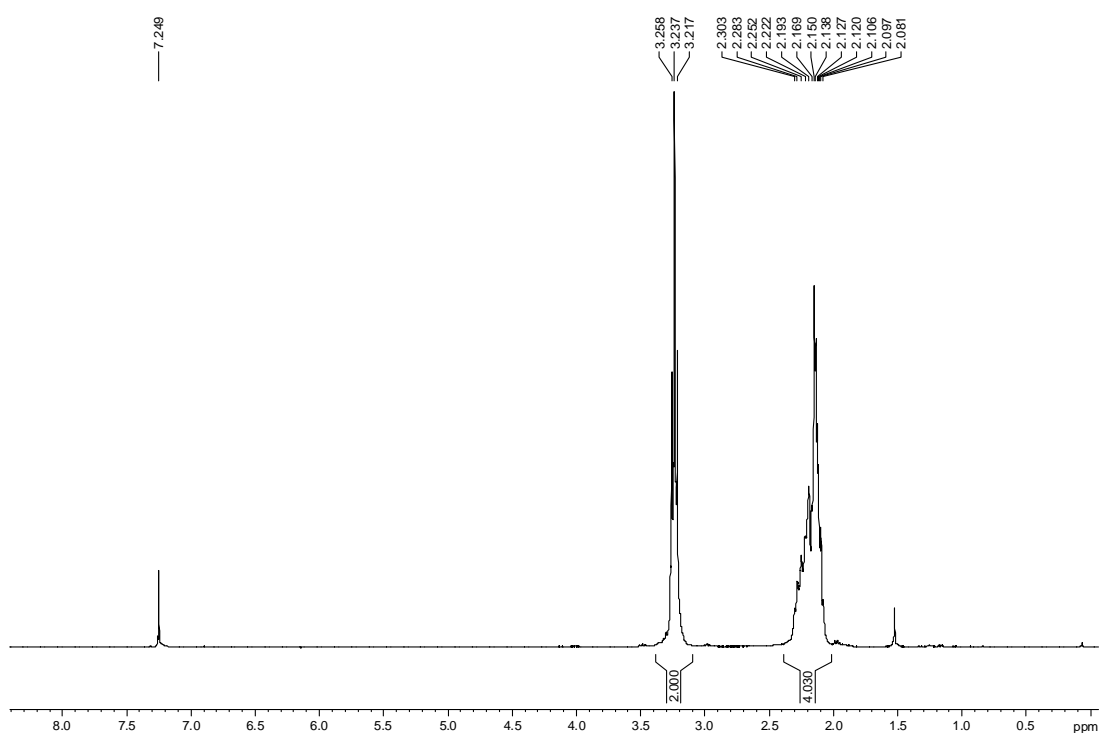
^{13}C -RMN ($\text{C}_6\text{D}_6 + \text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}$, 75 MHz)



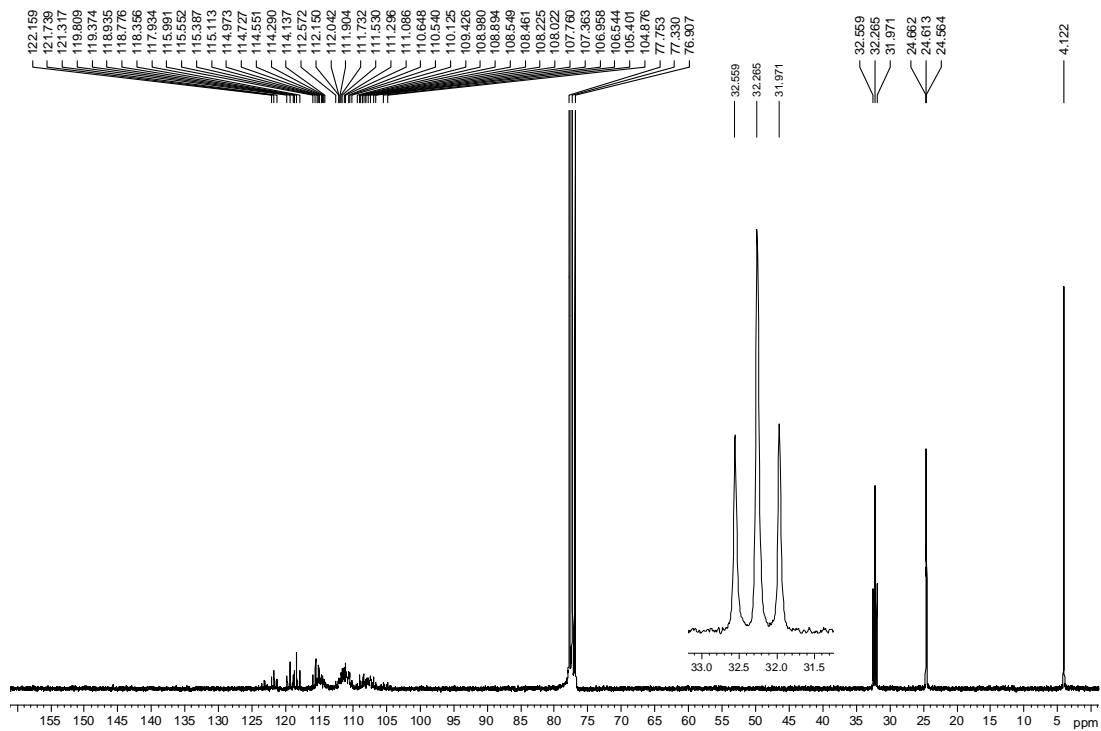
IR (ATR)



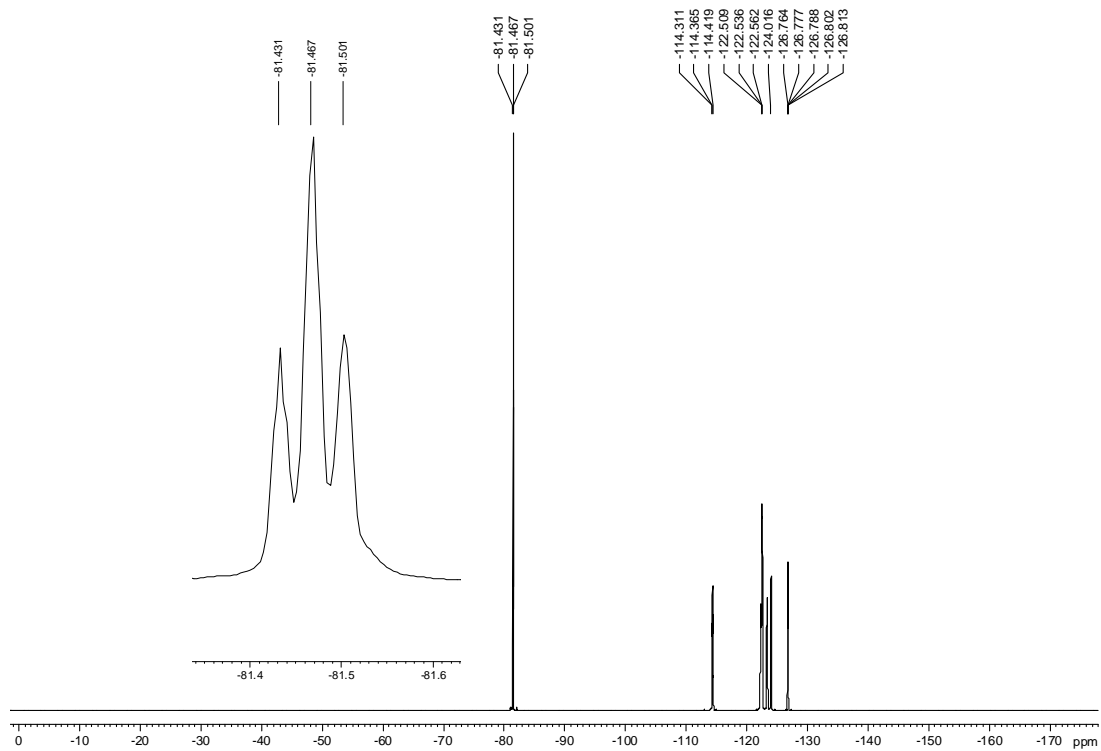
1H, 1H, 2H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-1-iodo-*n*-undecane, **97**

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)

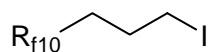
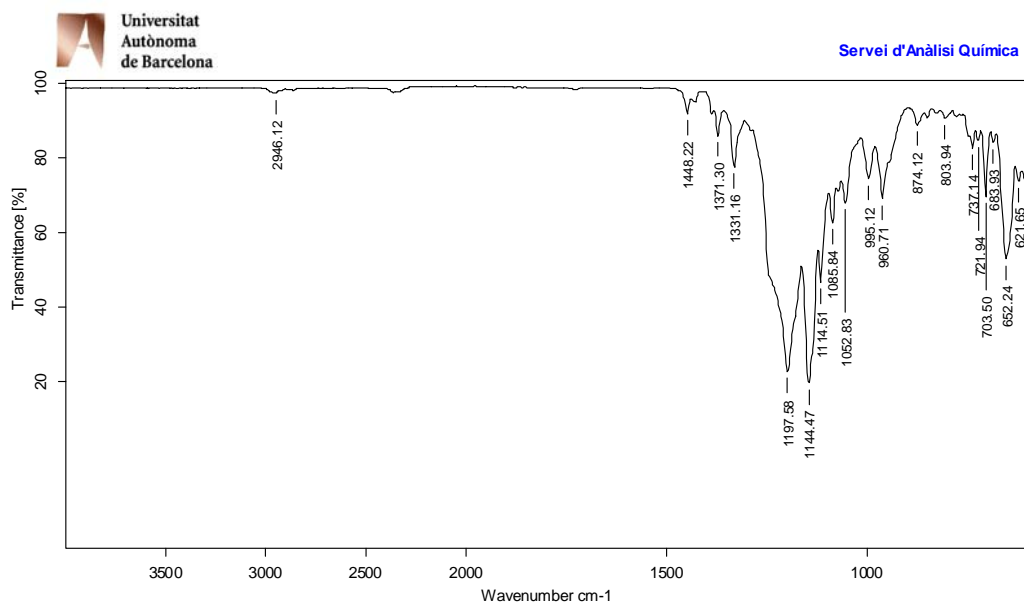
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz)



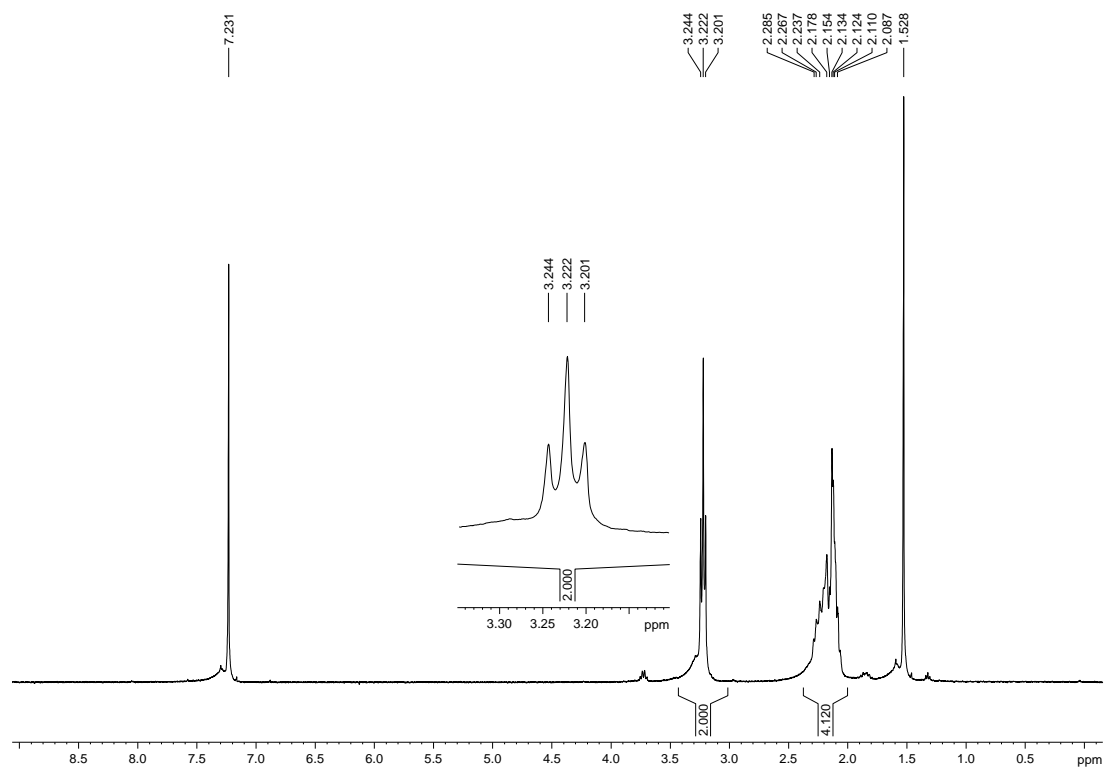
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz)



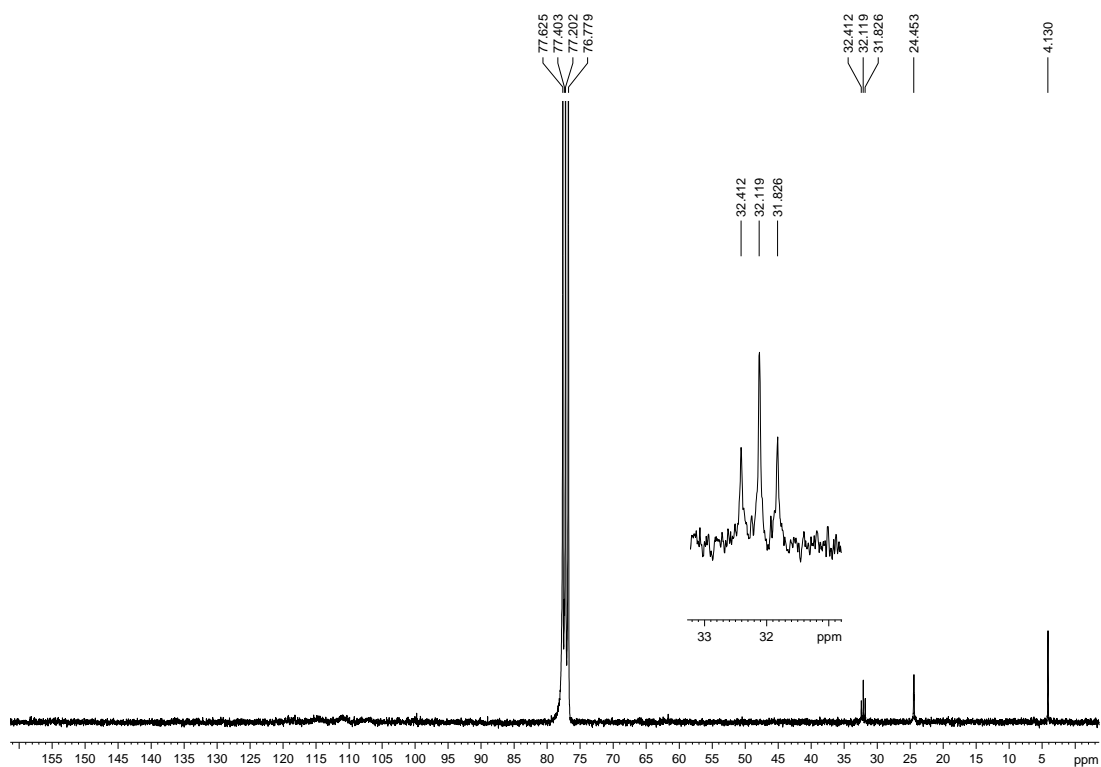
IR (ATR)



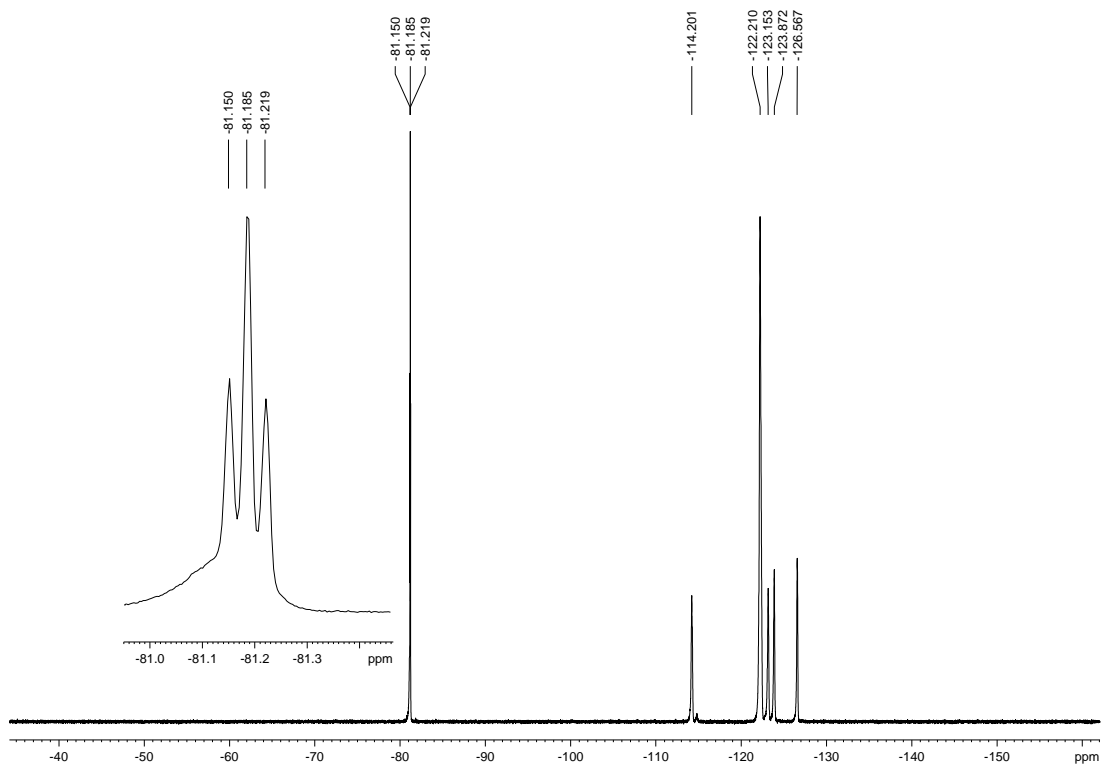
1H, 1H, 2H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-1-iodo-*n*-tridecane, **98**

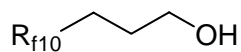
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz)



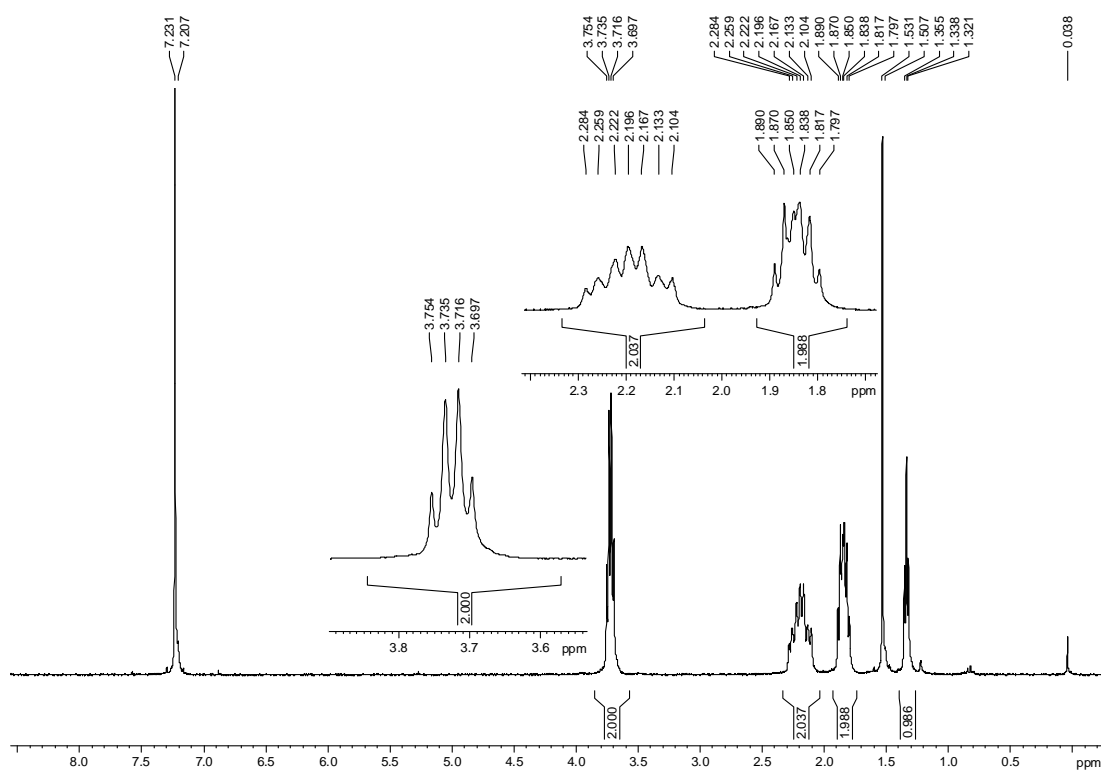
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz)



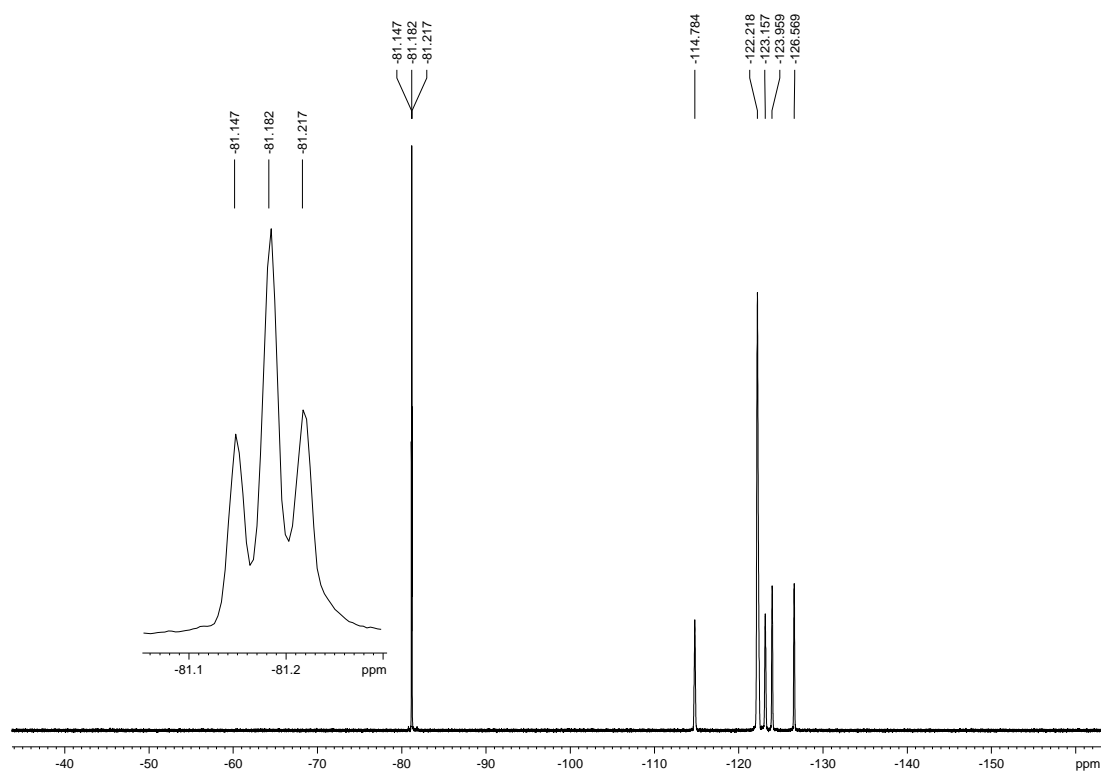


1H, 1H, 2H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-*n*-tridecan-1-ol, 100

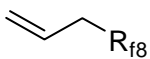
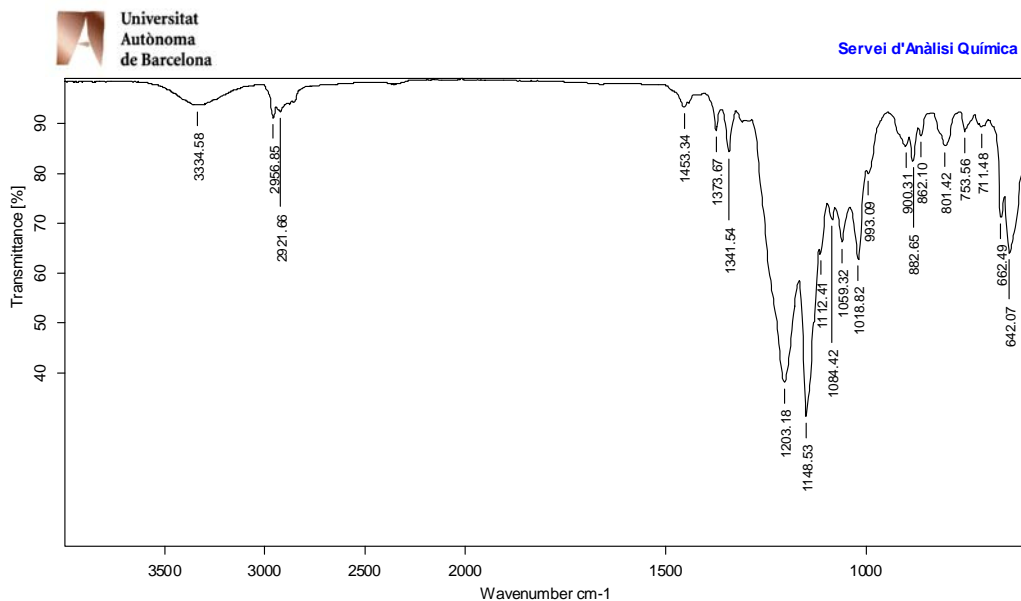
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)



¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz)

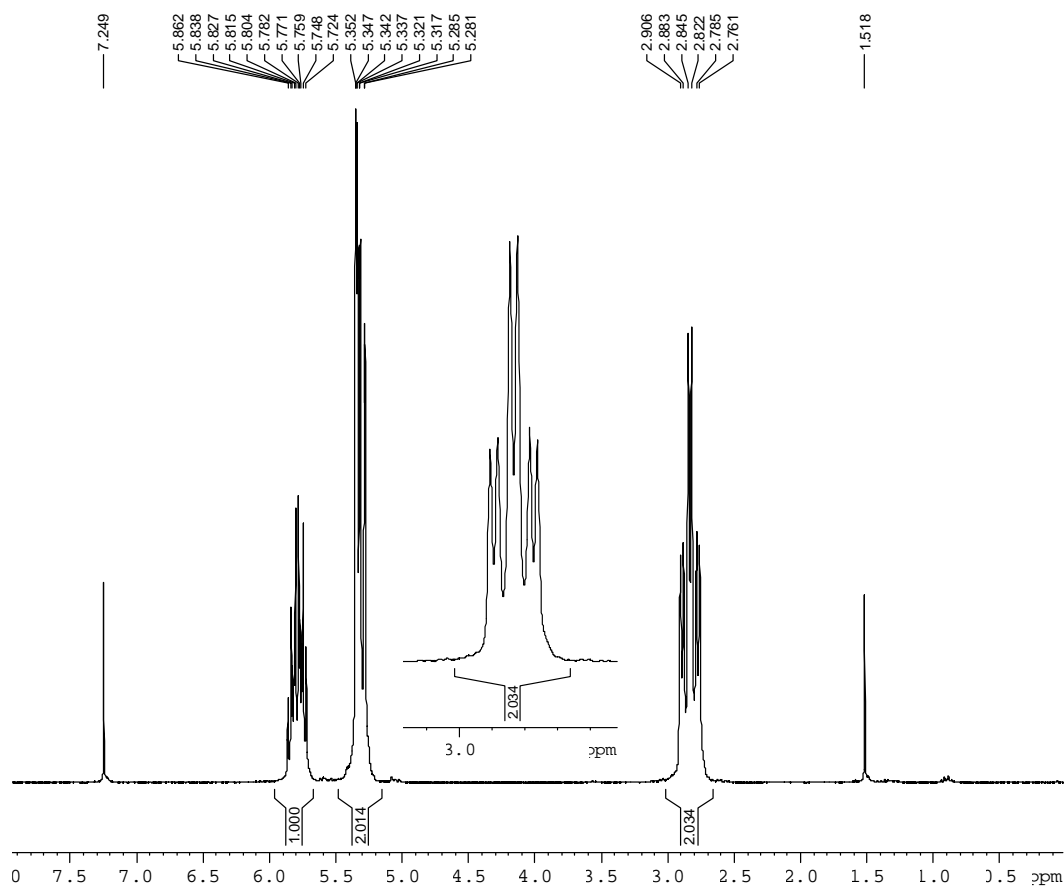


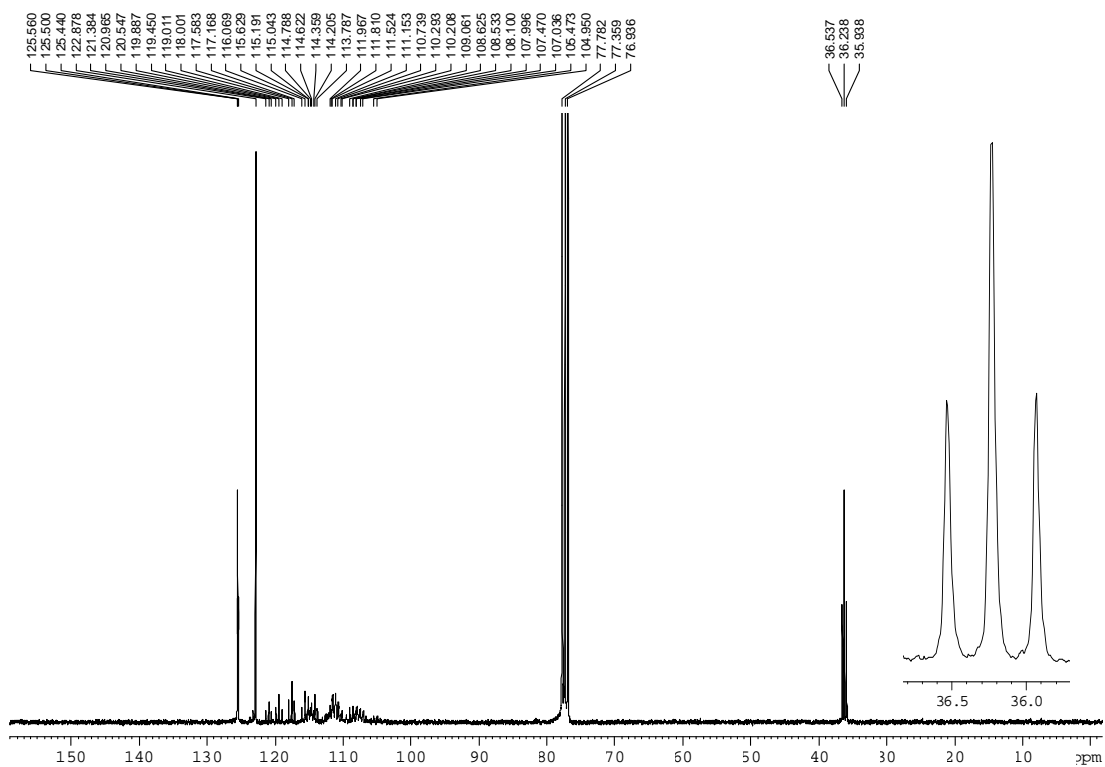
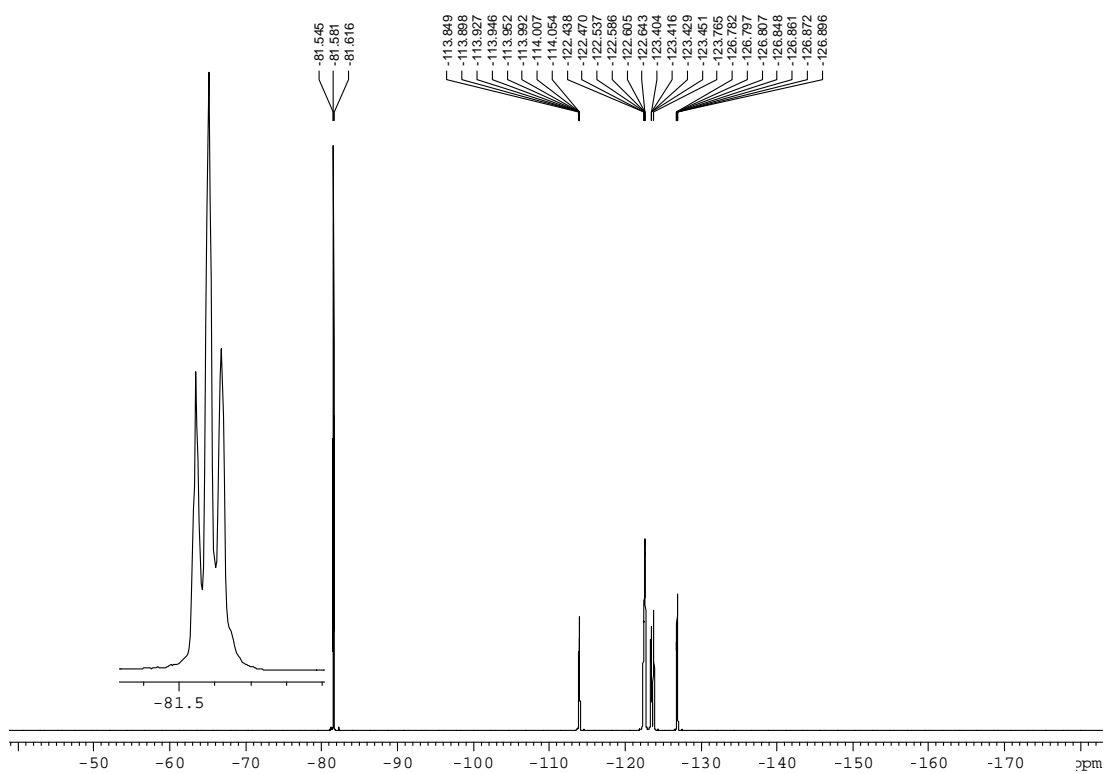
IR (ATR)



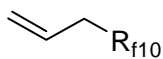
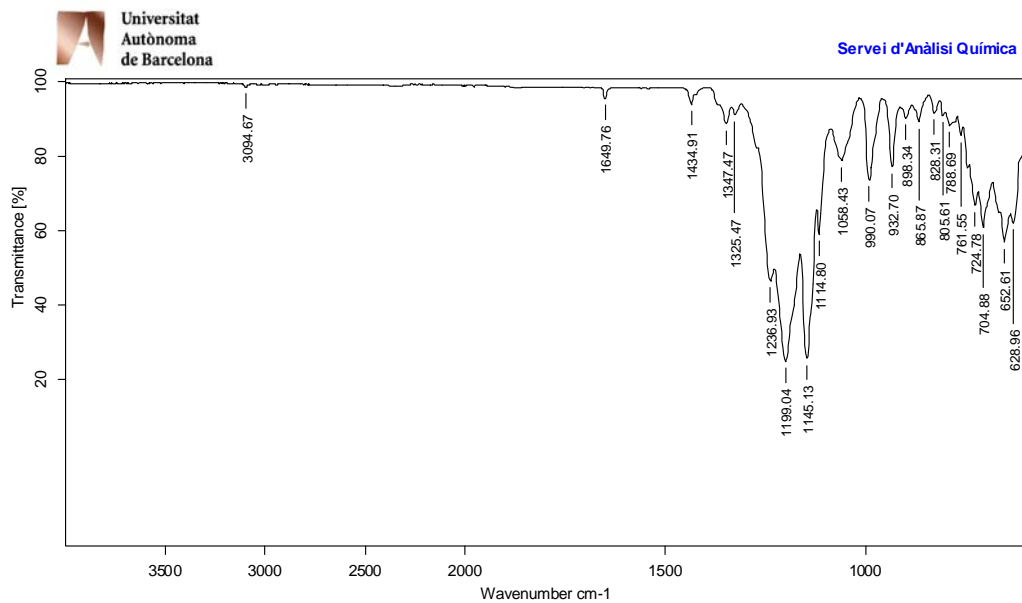
1H, 1H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-*n*-undec-1-ene, 105

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)



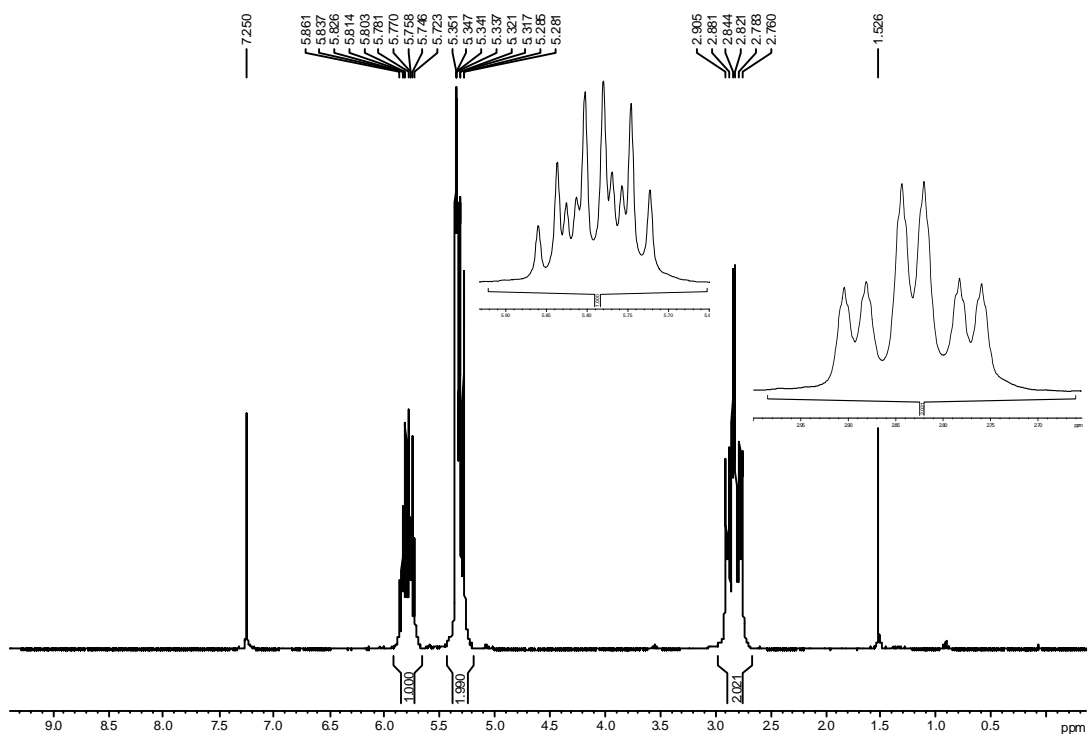
^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) **^{19}F -RMN (CDCl₃, 282.4 MHz)**

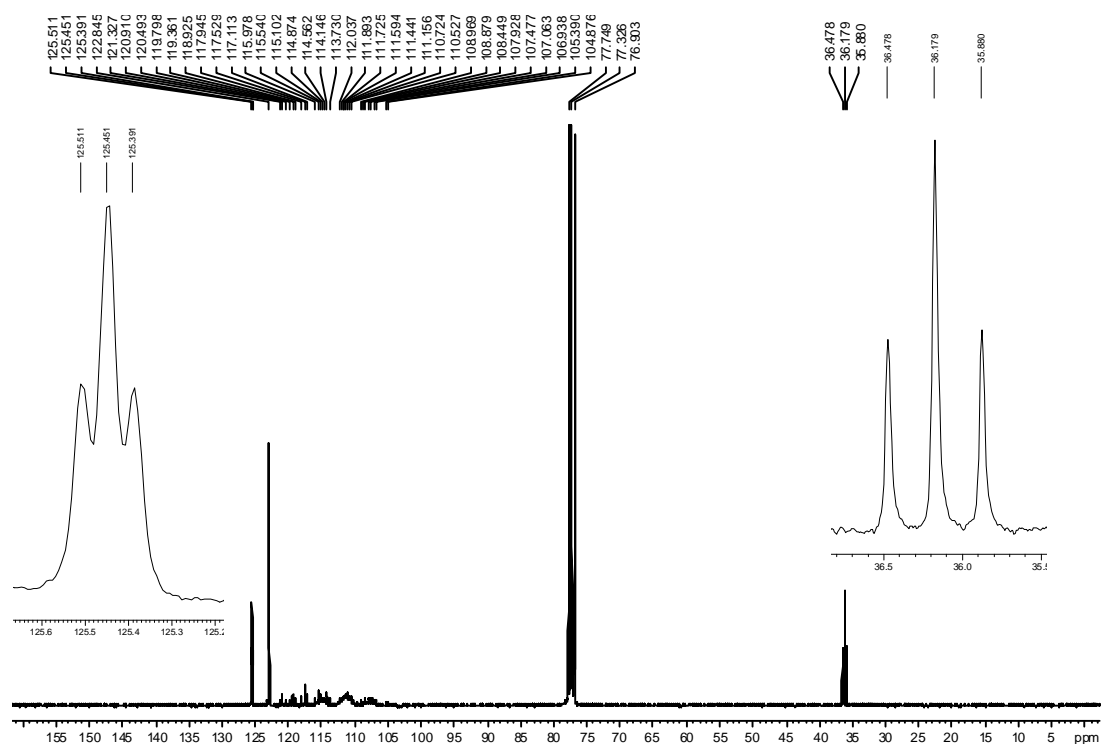
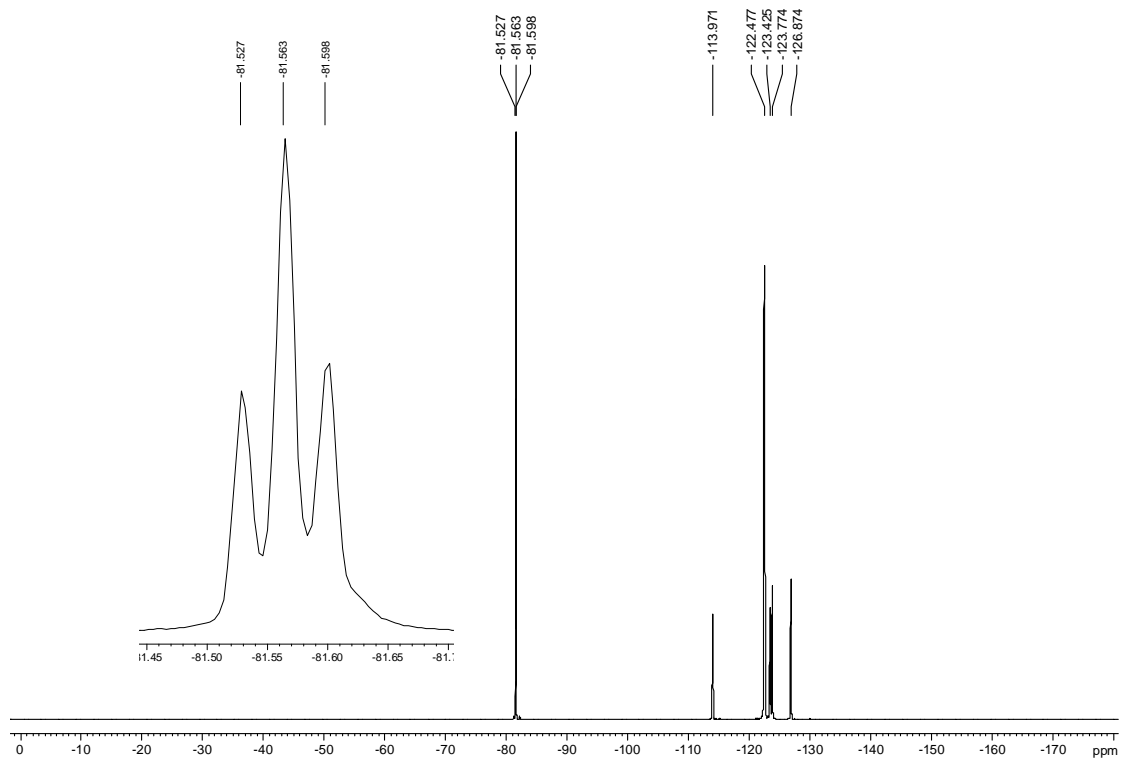
IR (ATR)



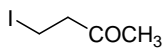
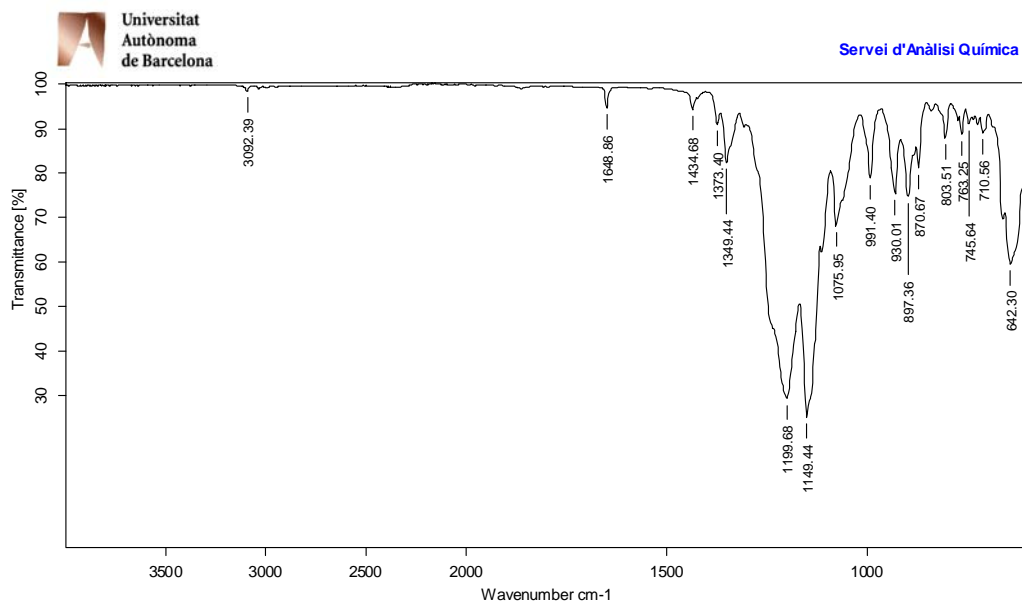
1H, 1H, 2H, 3H, 3H-perfluoro-*n*-tridec-1-ene, 106

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz)



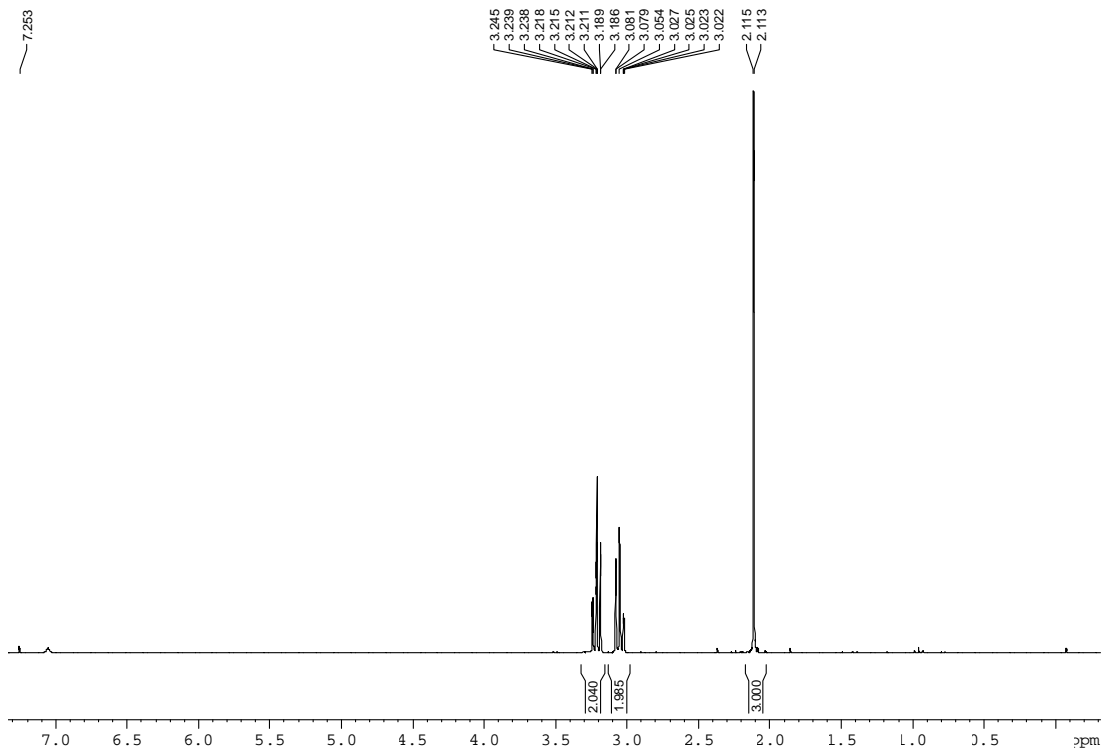
^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) **^{19}F -RMN (CDCl₃, 282.4 MHz)**

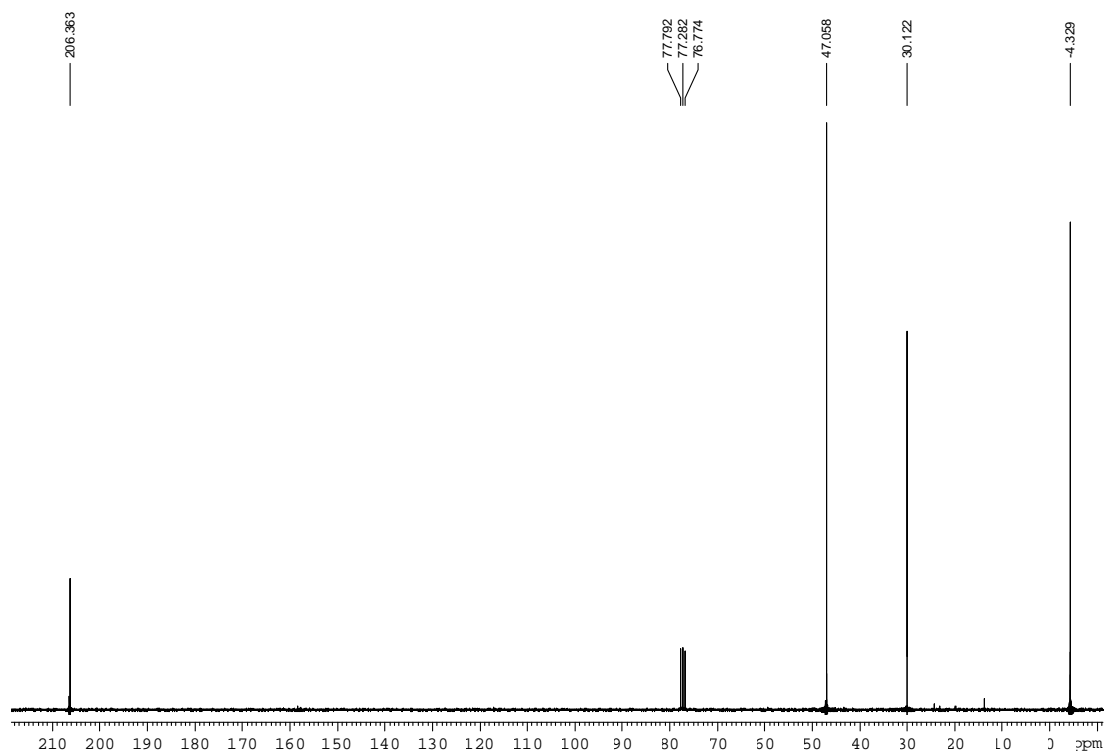
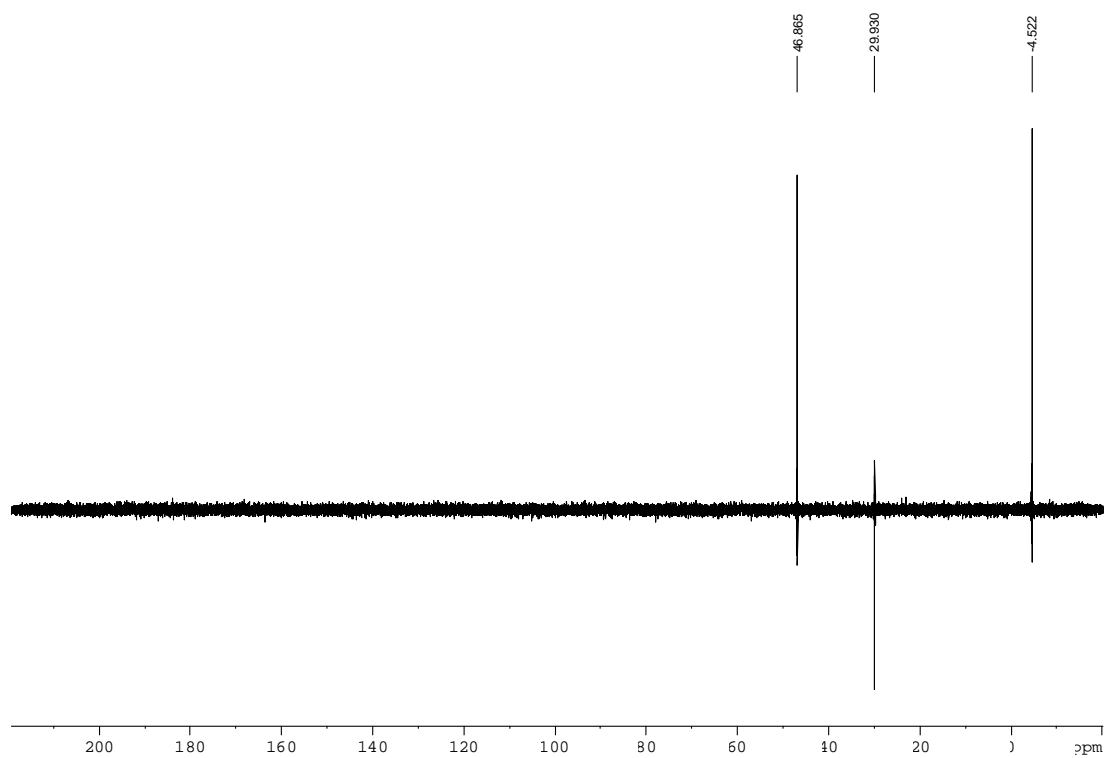
IR (ATR)



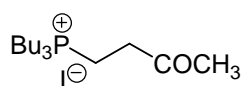
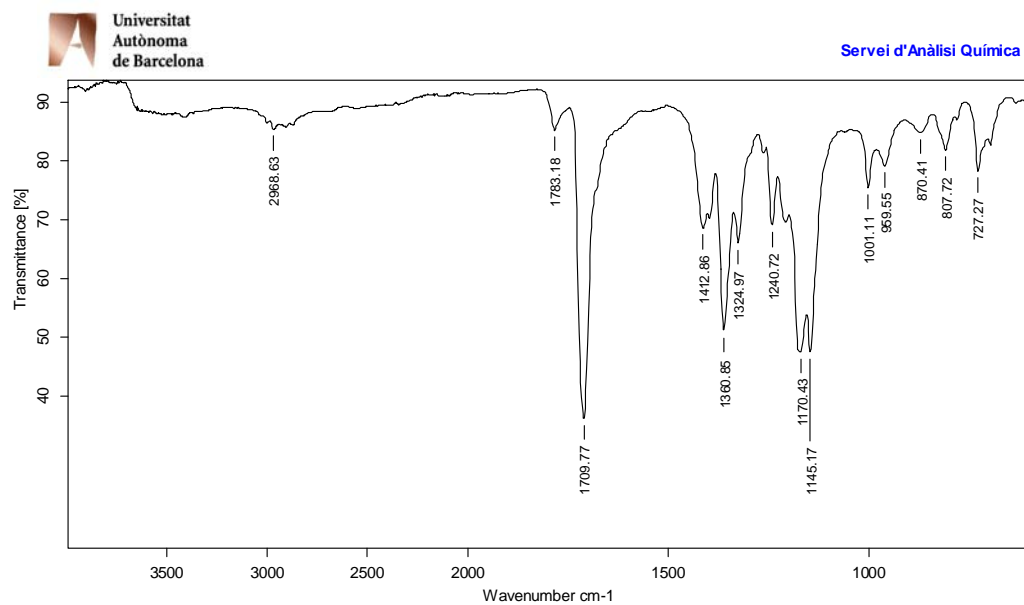
4-iodo-2-butanona, 111

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



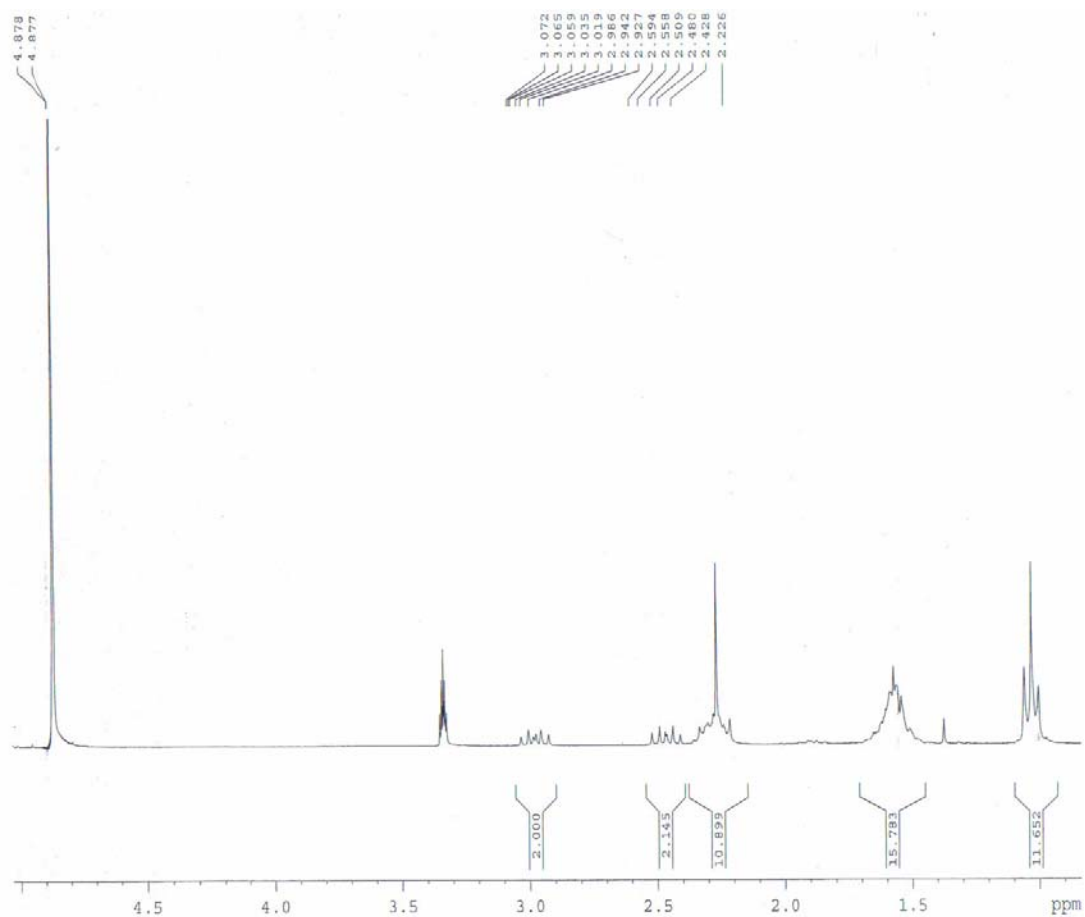
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)Dept (CDCl_3 , 62.5 MHz)

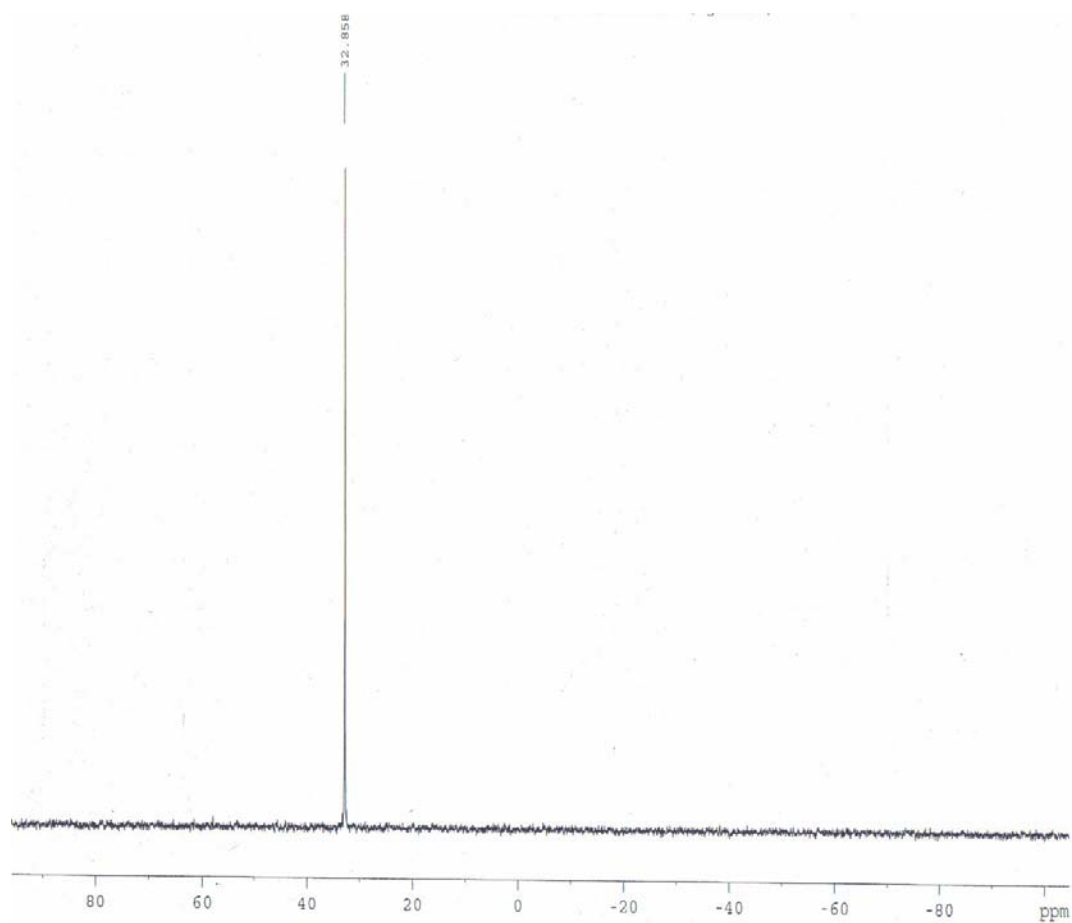
IR (ATR)



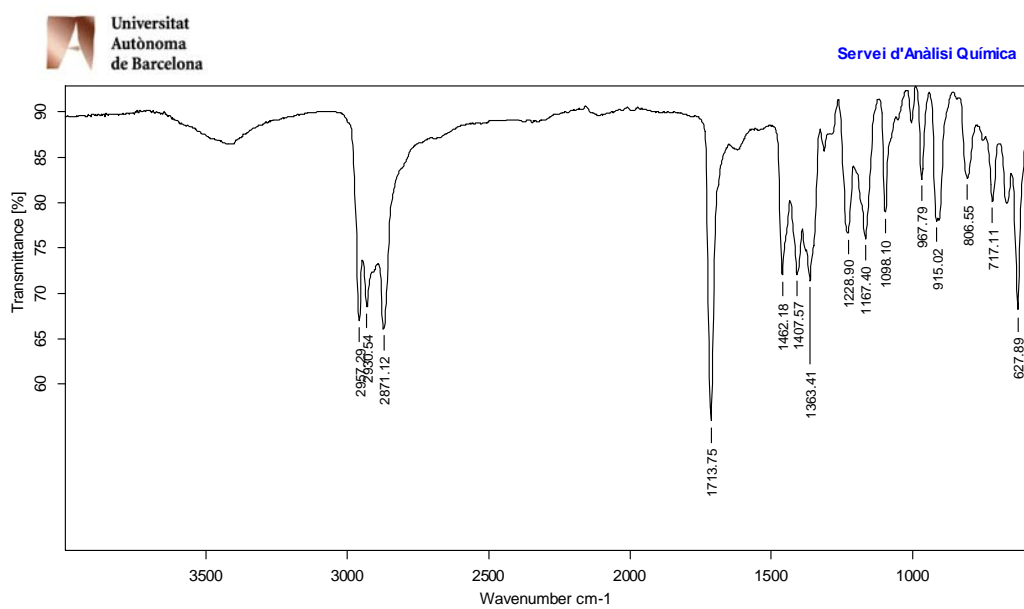
iodur de tributil(3-oxobutil)fosfoni, 112

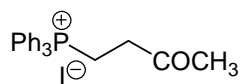
¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz)



$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CD_3OD , 101 MHz)

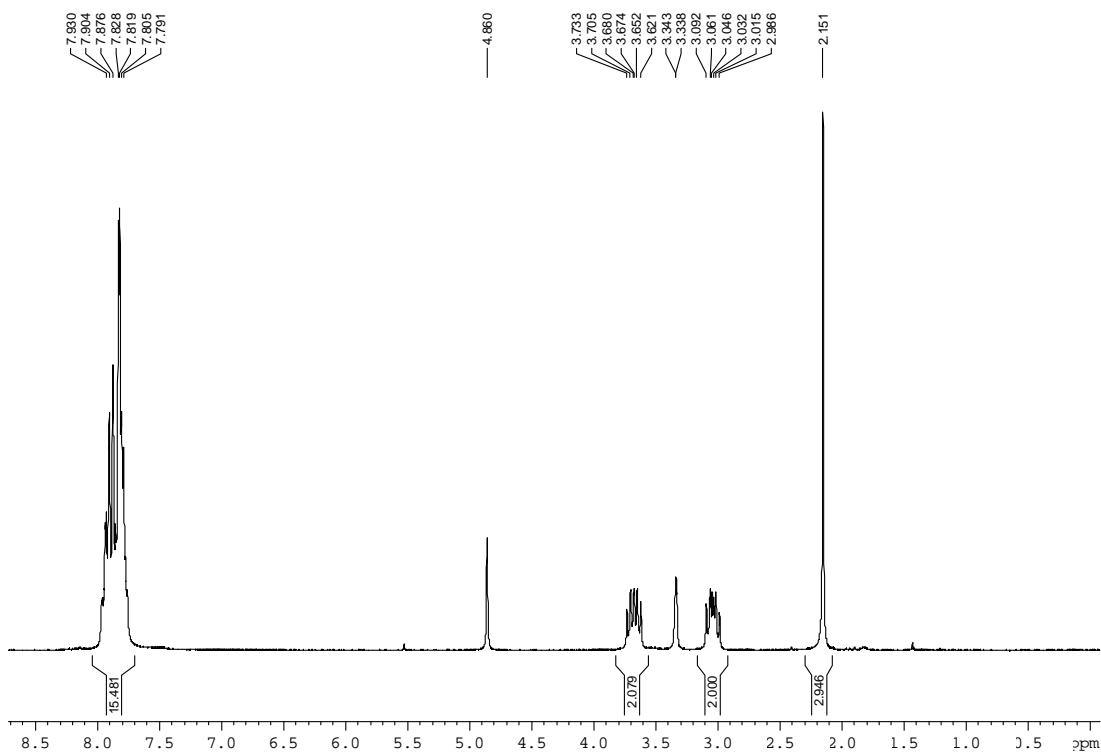
IR (ATR)



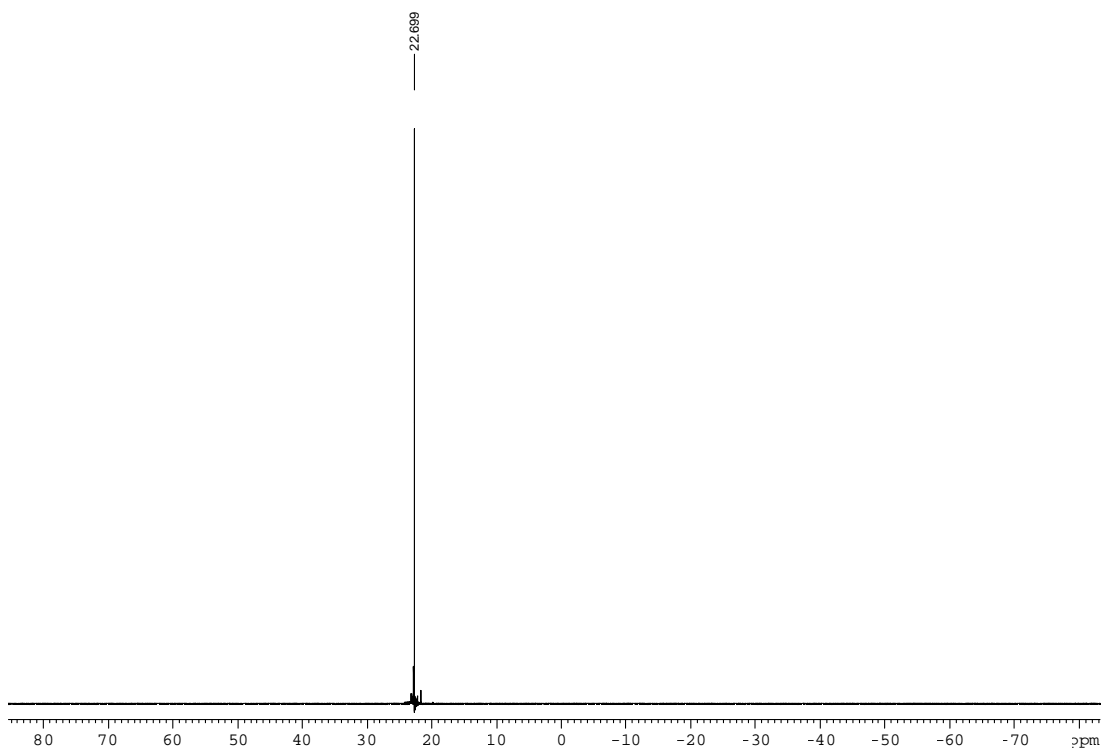


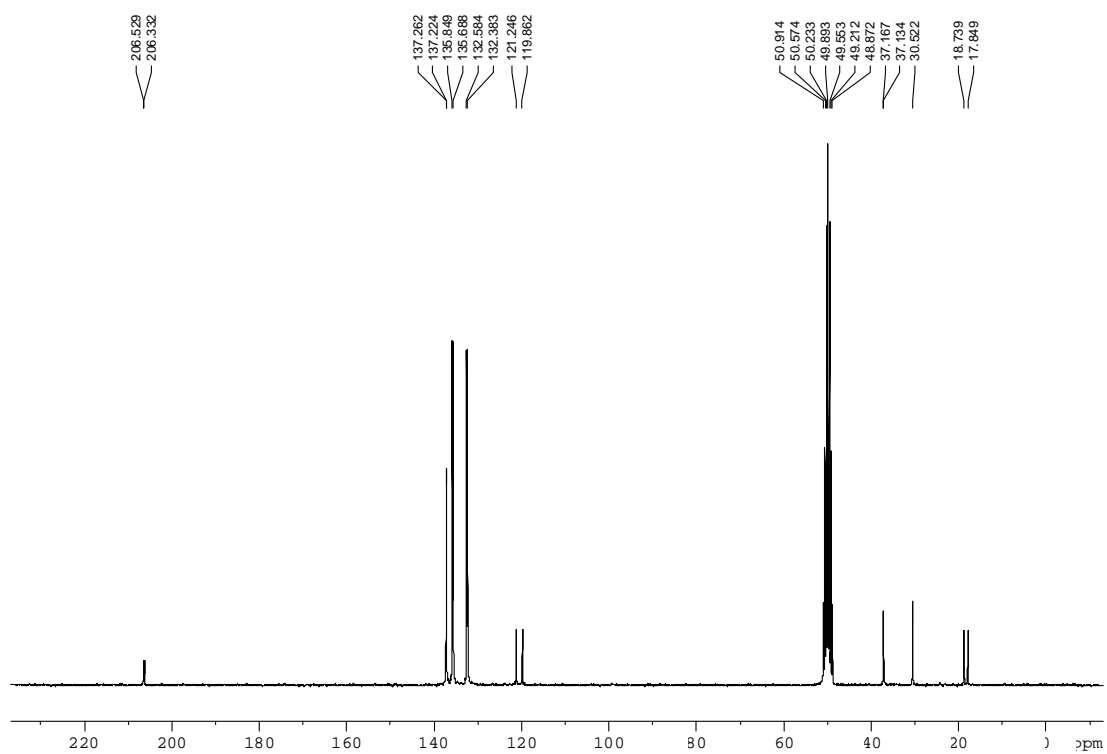
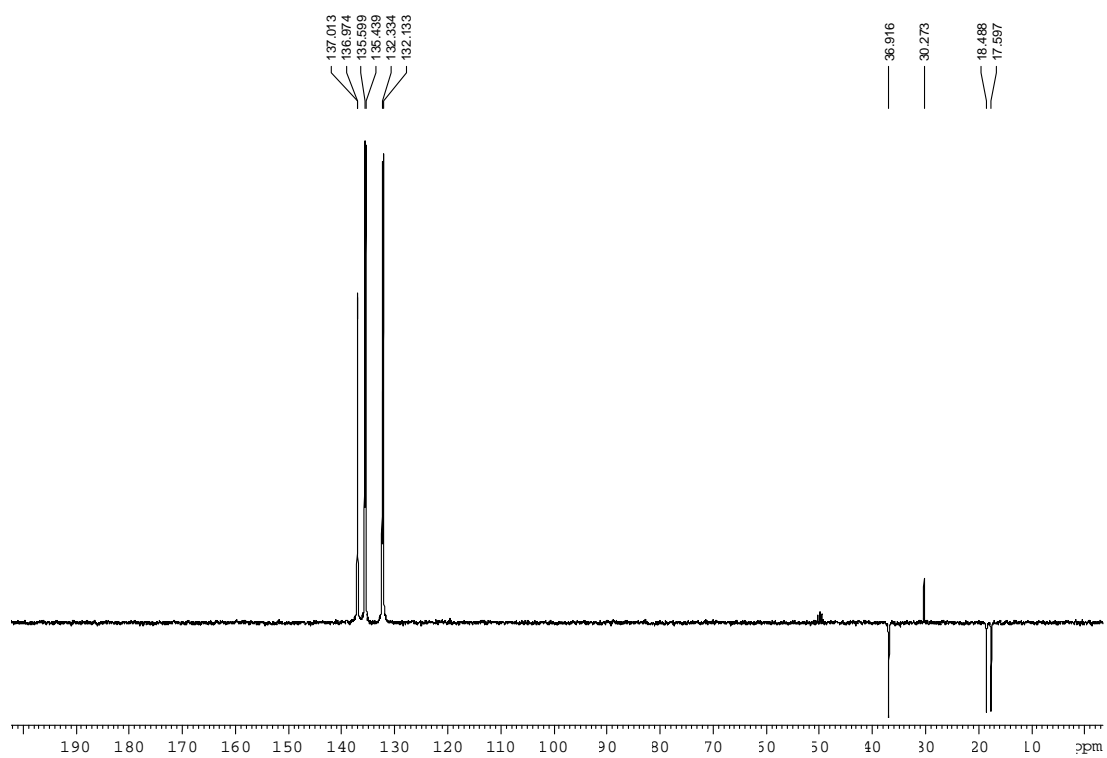
iodur de trifenil(3-oxobutil)fosfoni, 113

¹H-RMN (CD₃OD, 250 MHz)

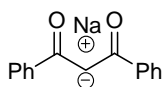
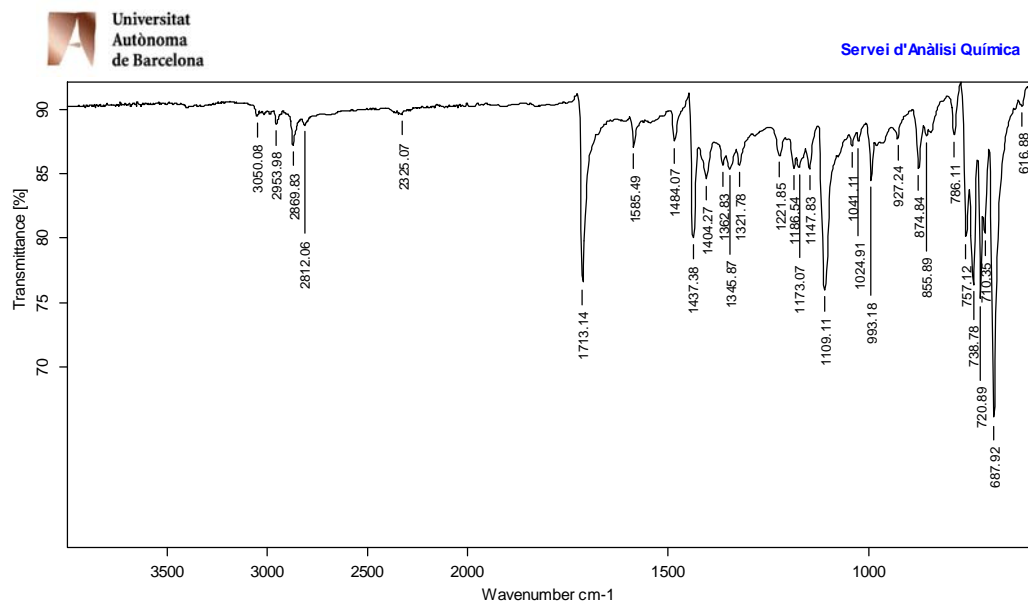


³¹P{¹H}-RMN (CD₃OD, 101 MHz)



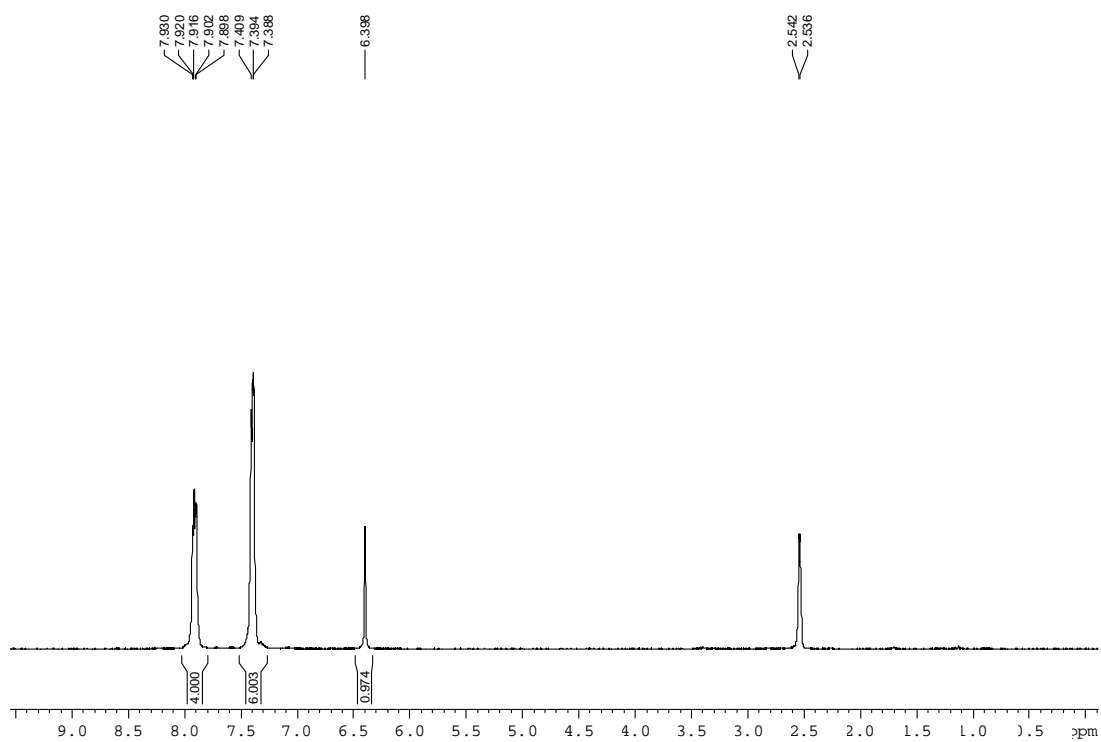
^{13}C -RMN (CD_3OD , 62.5 MHz)Dept (CD_3OD , 62.5 MHz)

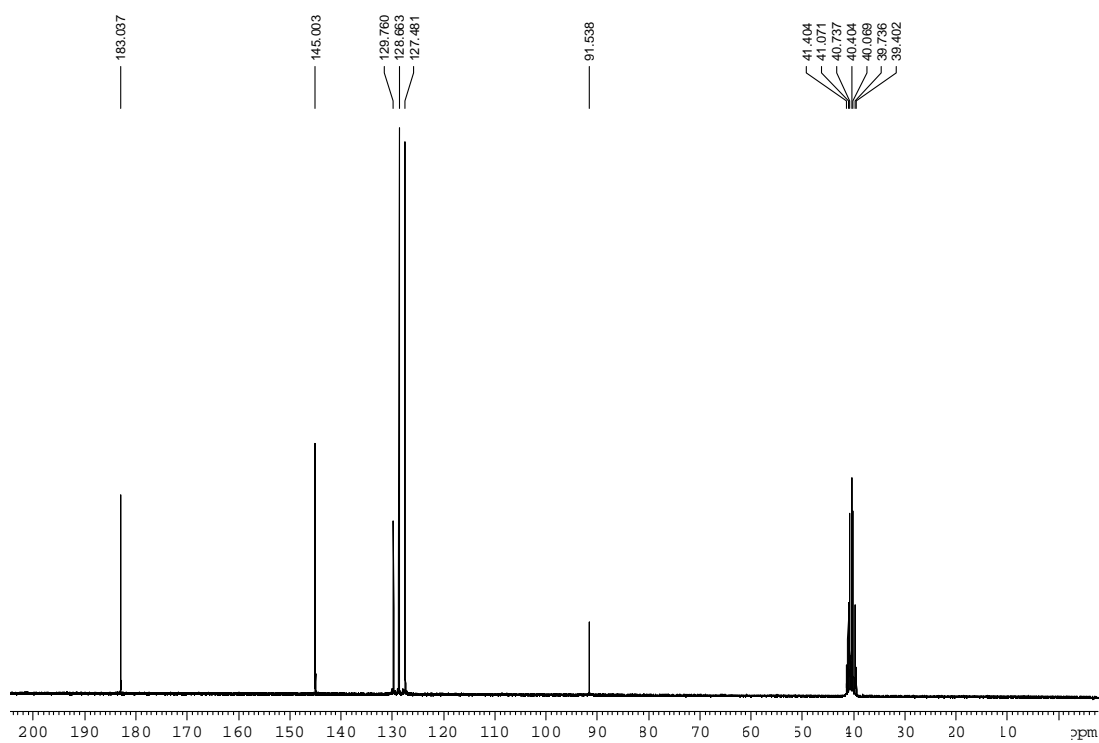
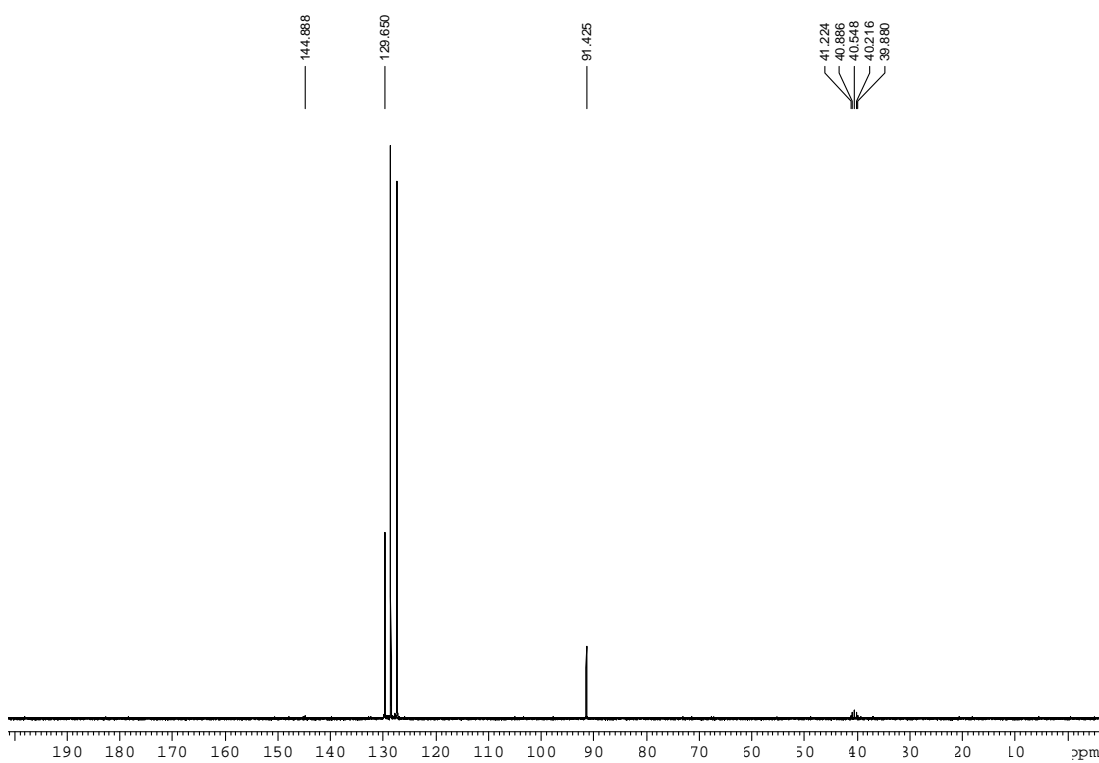
IR (ATR)



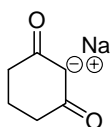
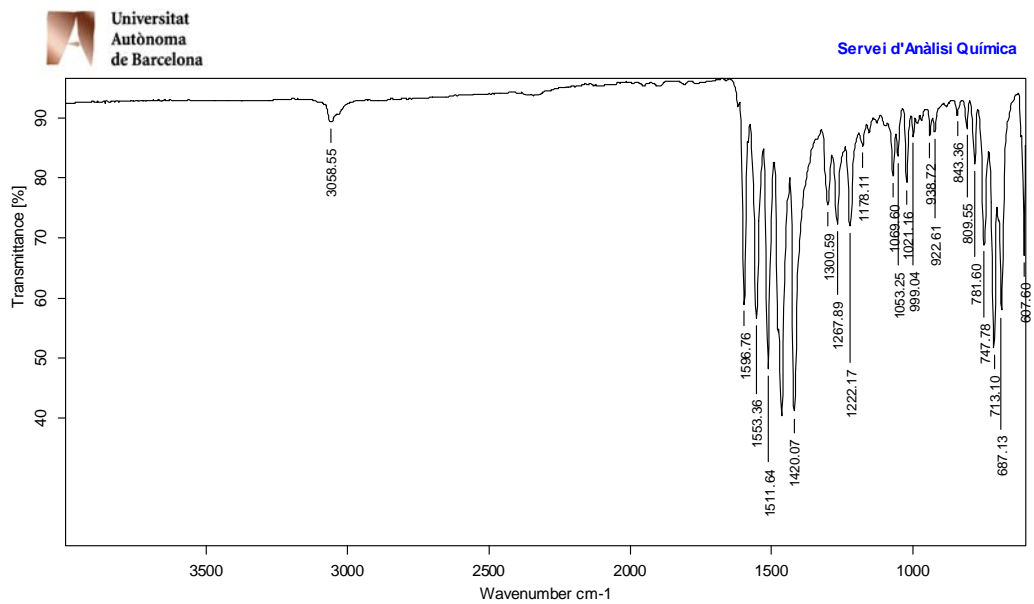
sal sòdica de la 1,3-difenil-1,3-propandiona, 114

¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)



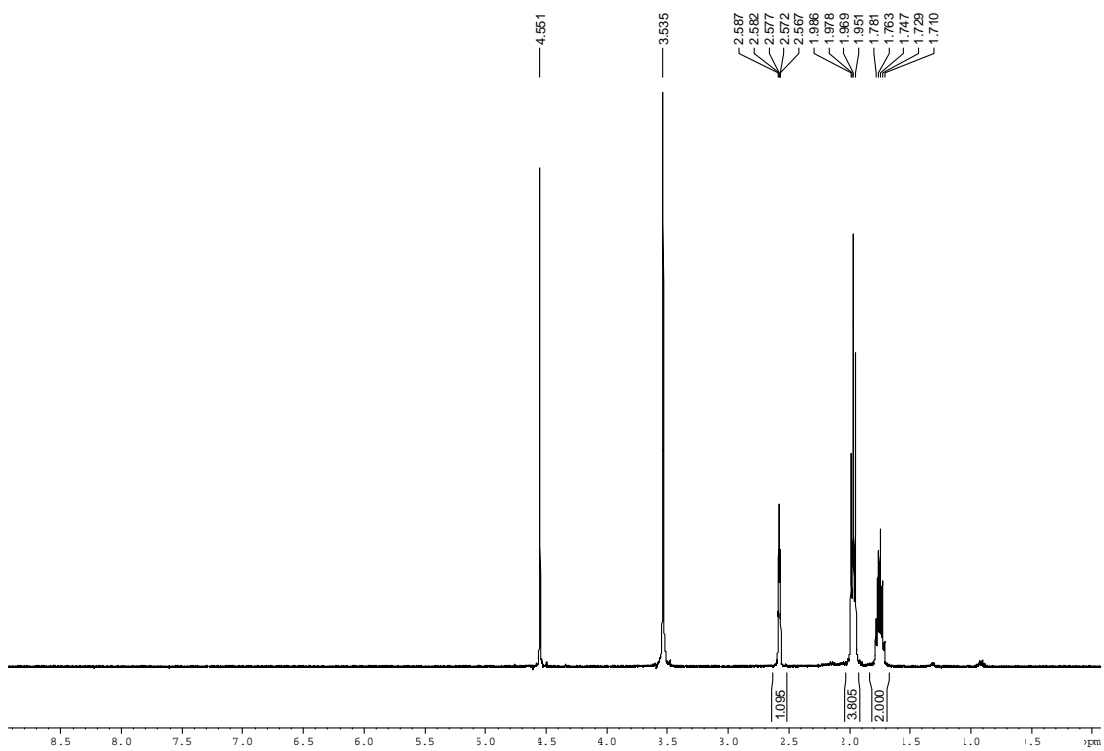
^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 62.5 MHz)**Dept (DMSO- d_6 , 62.5 MHz)**

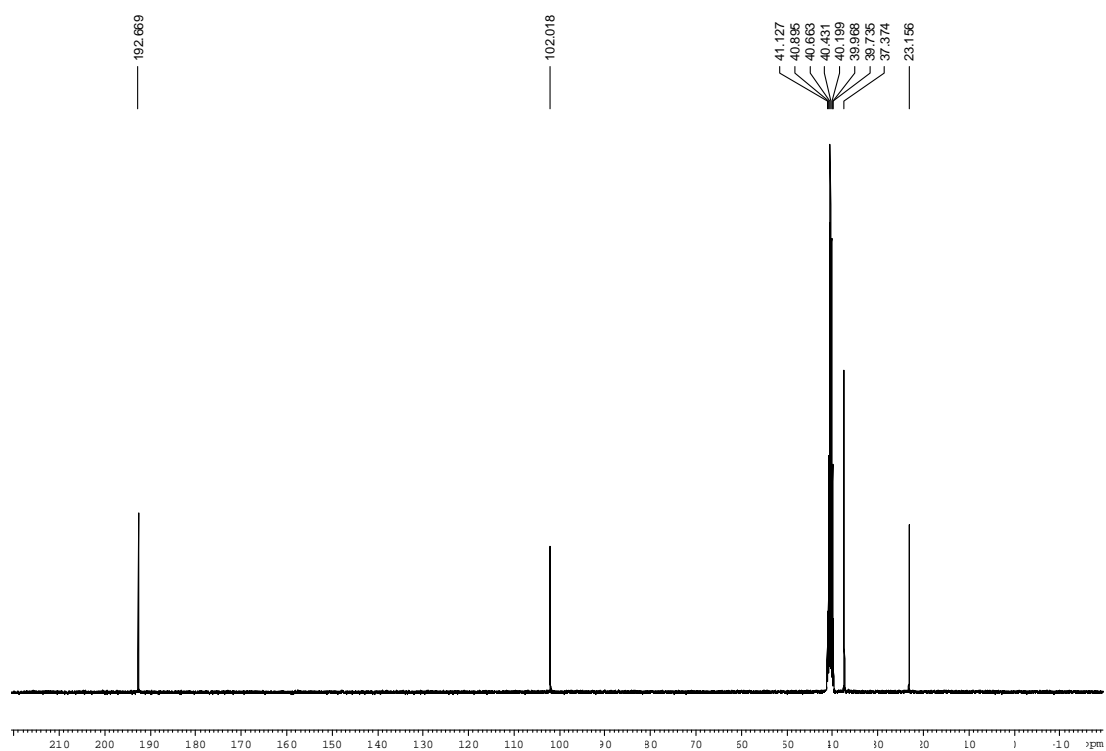
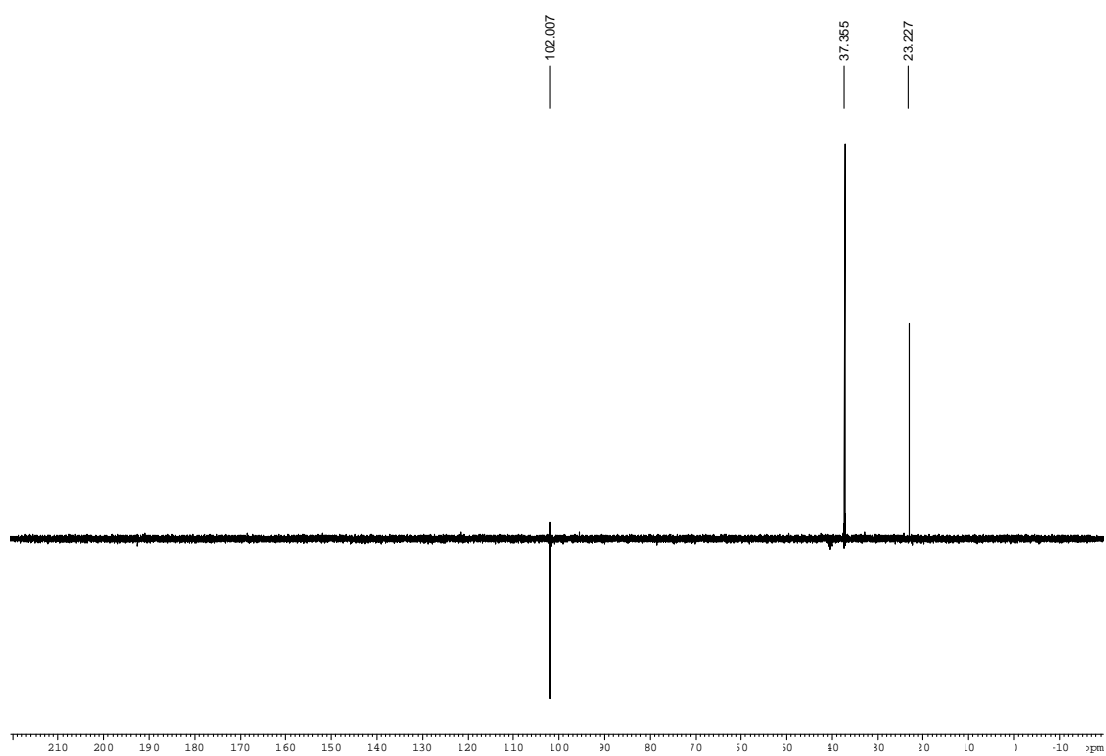
IR (ATR)



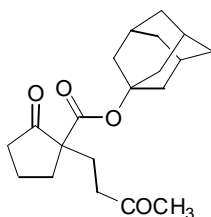
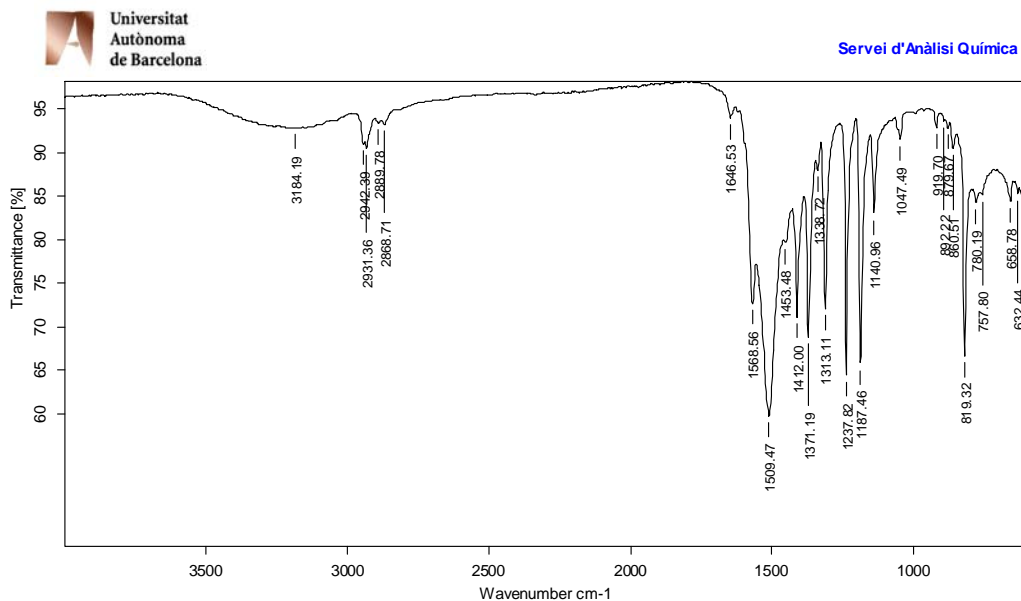
sal sòdica de la 1,3-ciclohexandiona, 115

¹H-RMN (CD₃OD, 360 MHz)



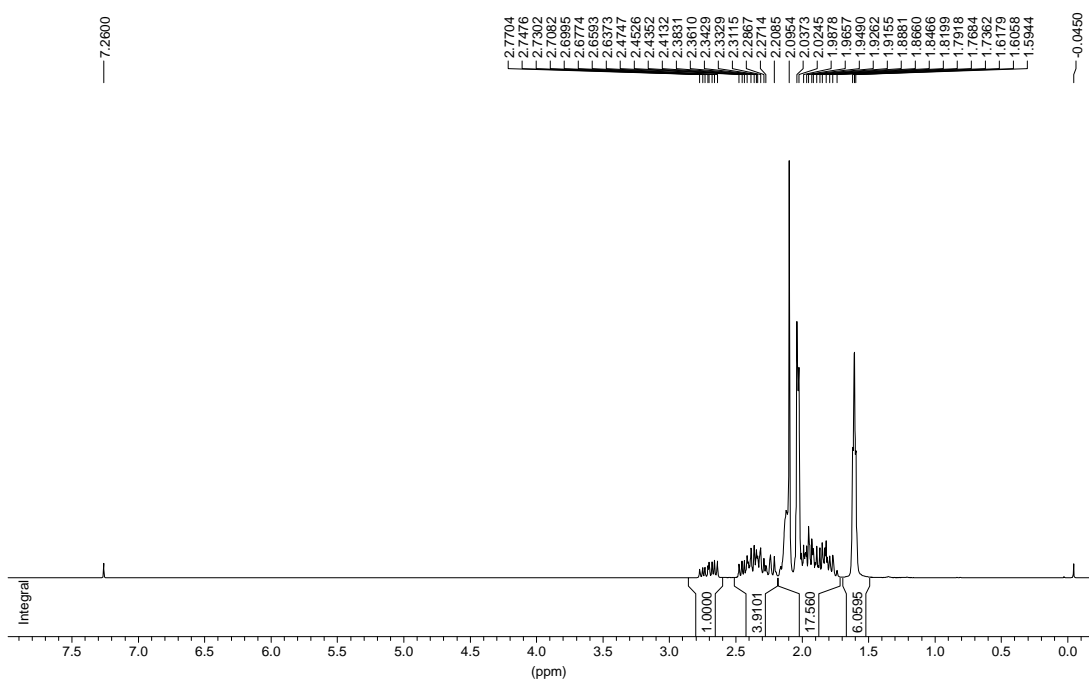
^{13}C -RMN (CD_3OD , 90.5 MHz)Dept (CD_3OD , 90.5 MHz)

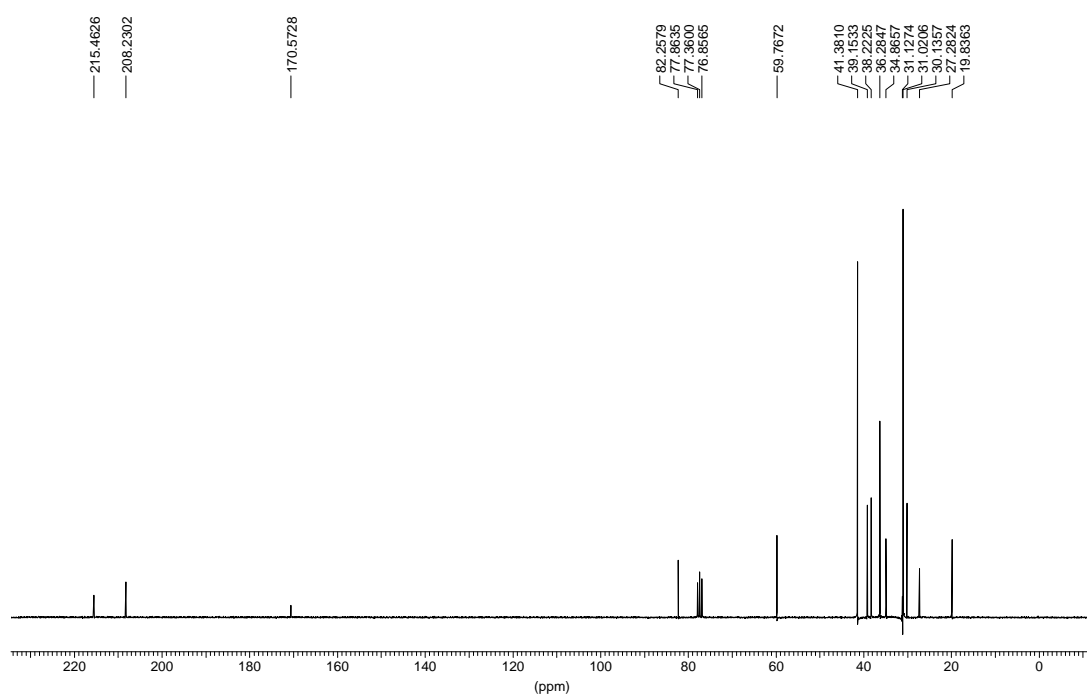
IR (ATR)



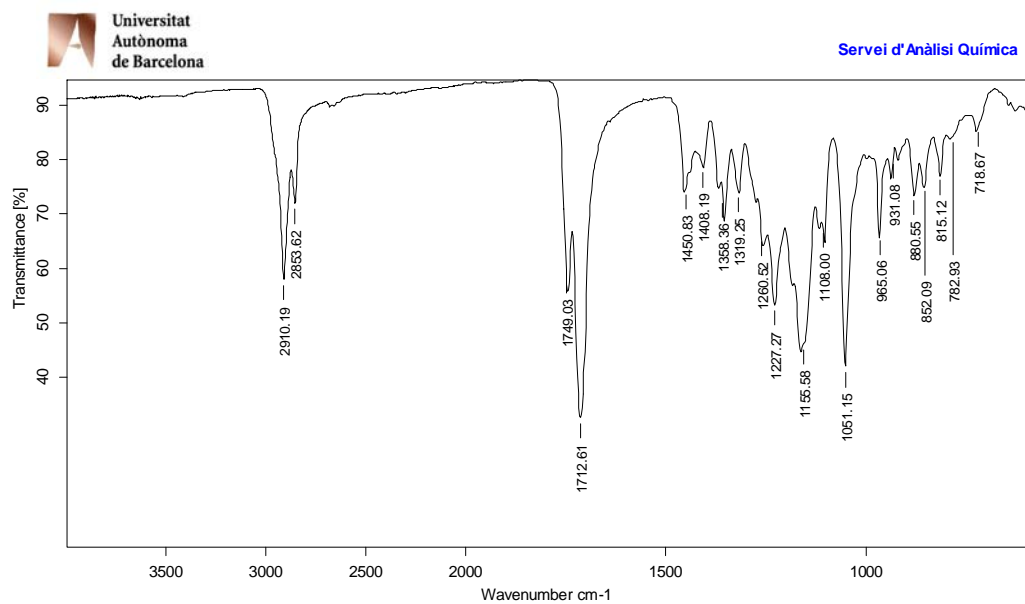
2-adamantoxycarbonyl-2-(3-oxobutyl)ciclopentanona, **118**

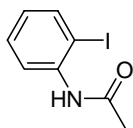
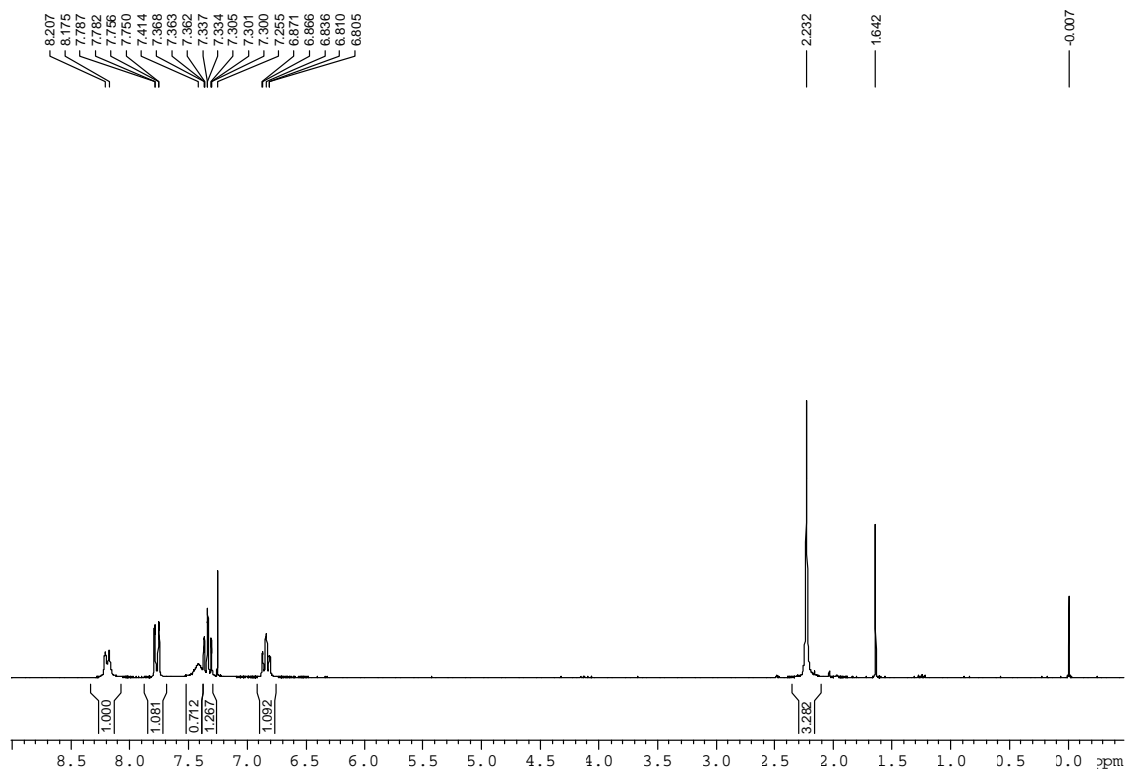
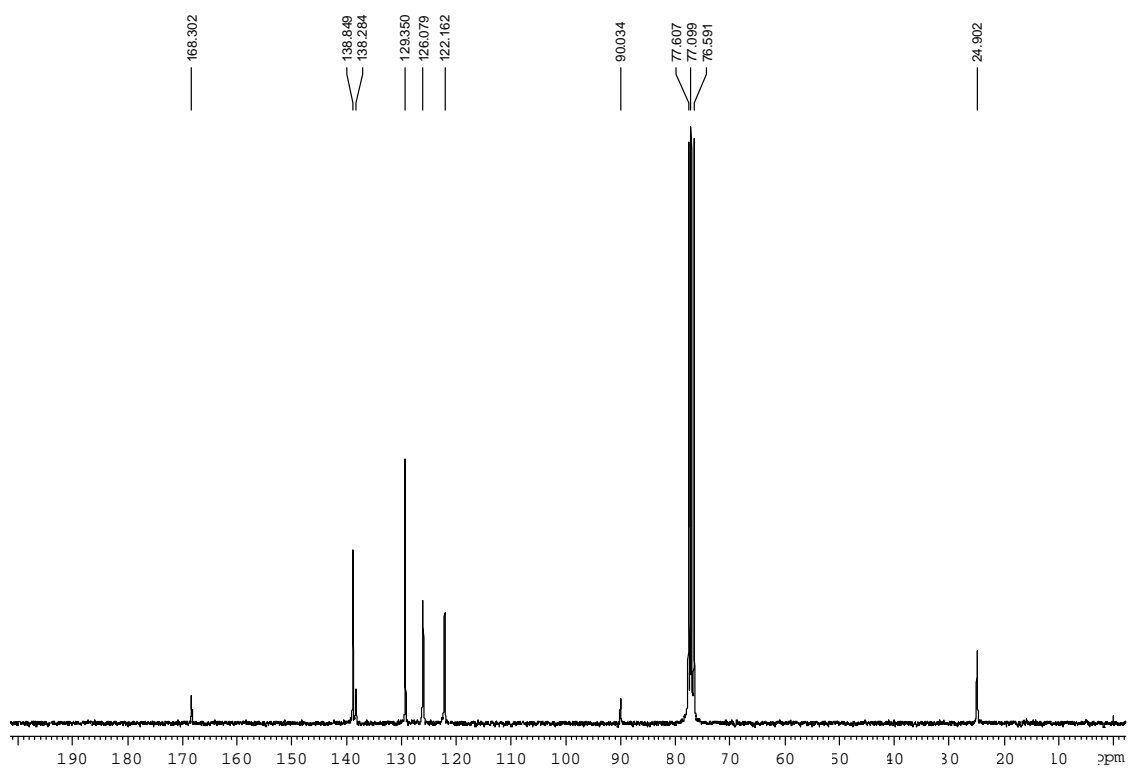
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



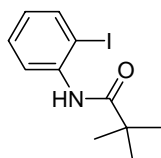
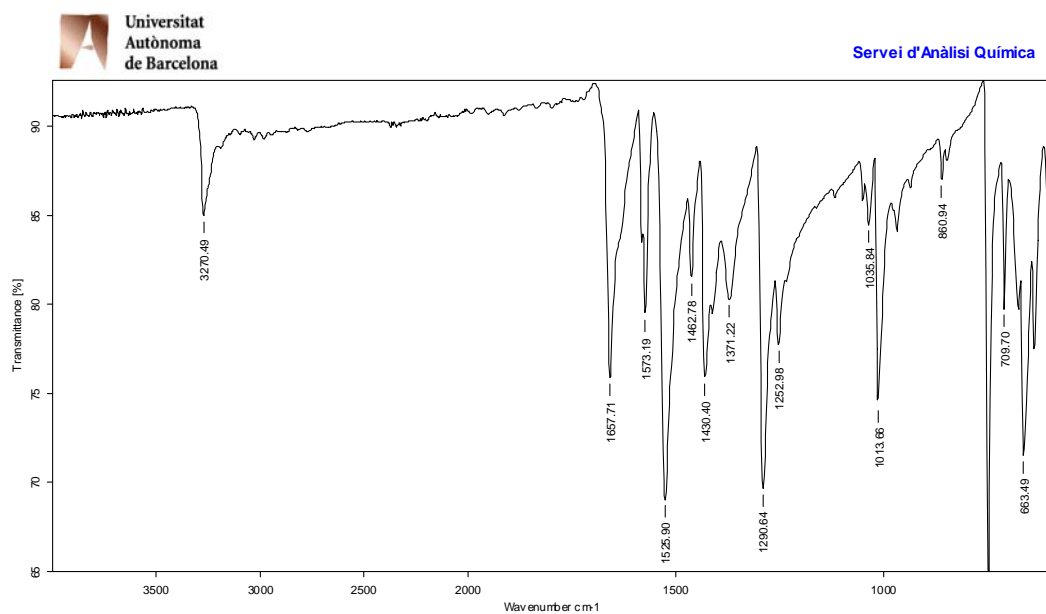
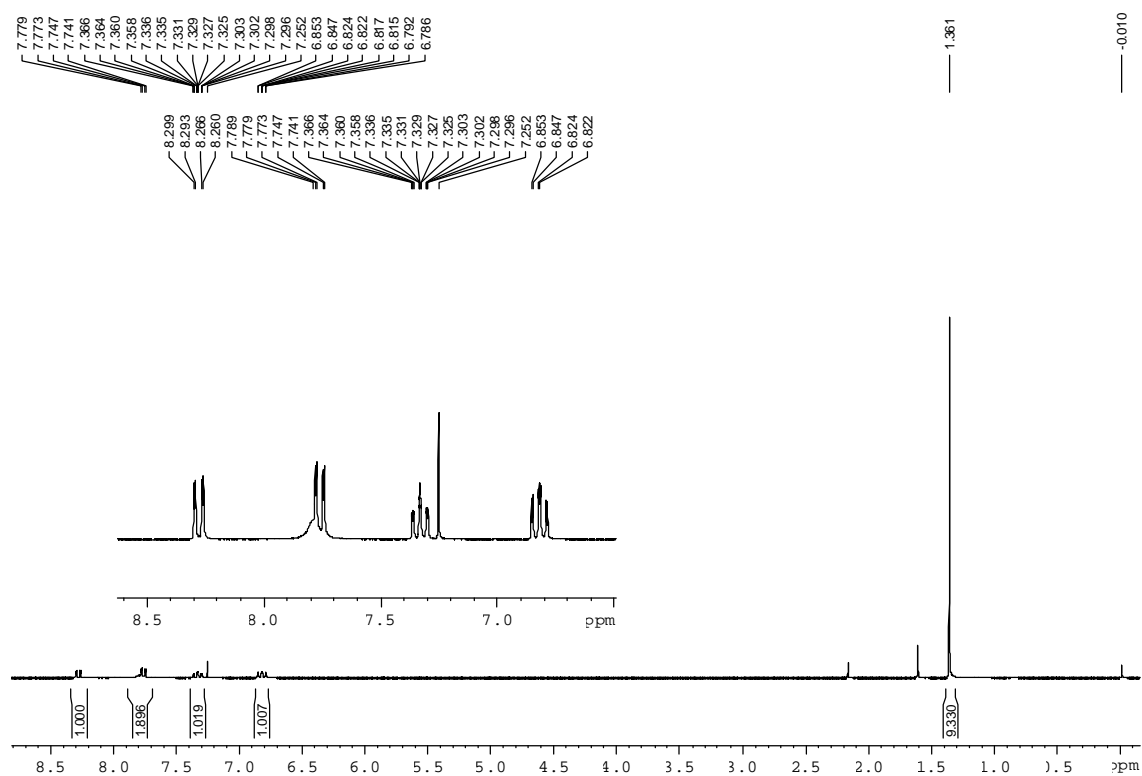
^{13}C -RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

IR (ATR)

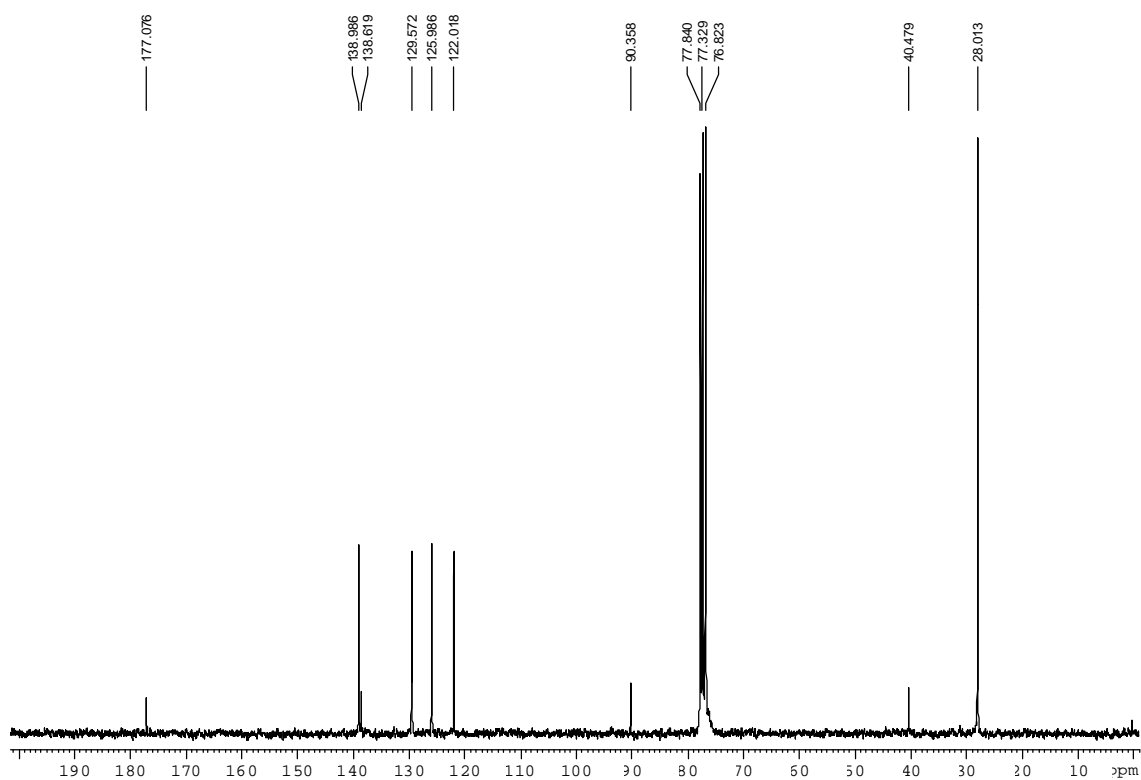


*N*-(2-iodofenil)acetamida, 125¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

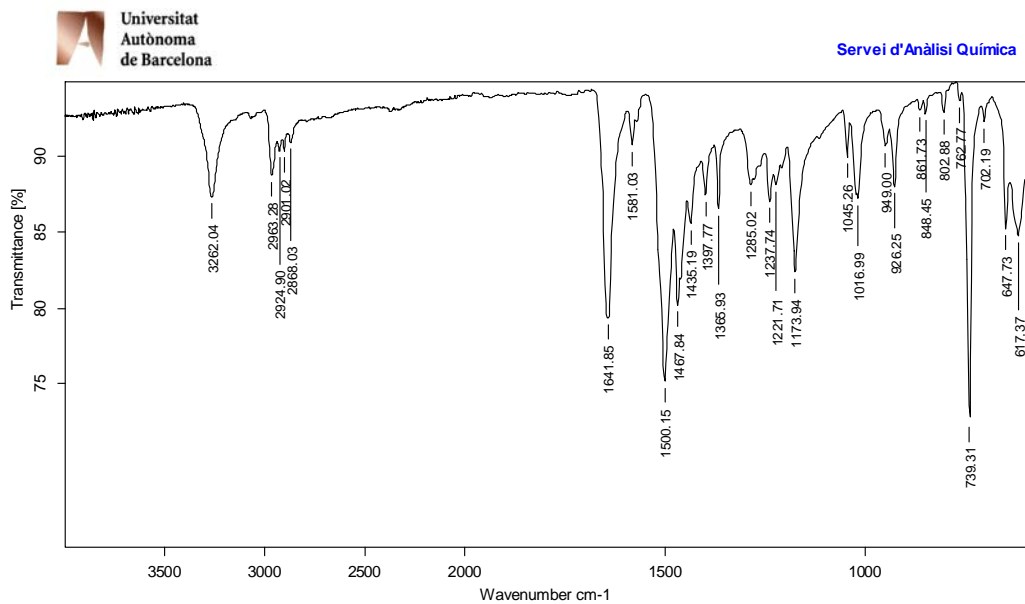
IR (ATR)

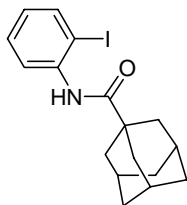
*N*-(2-iodofenil)pivalamida, 126¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

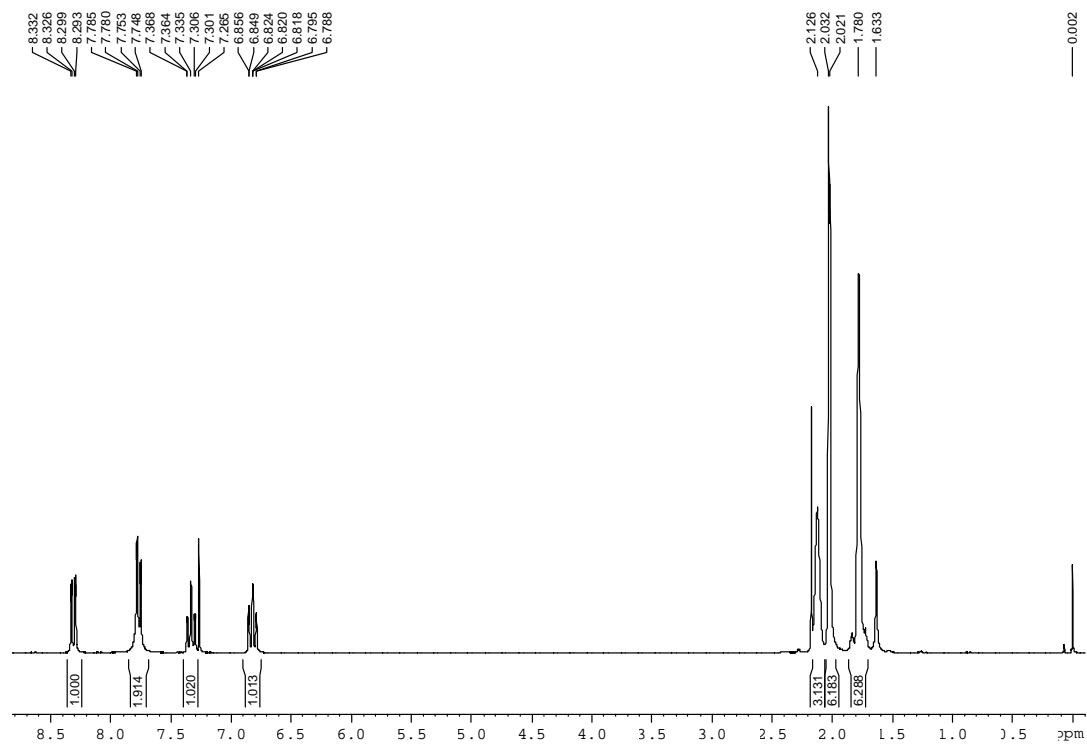
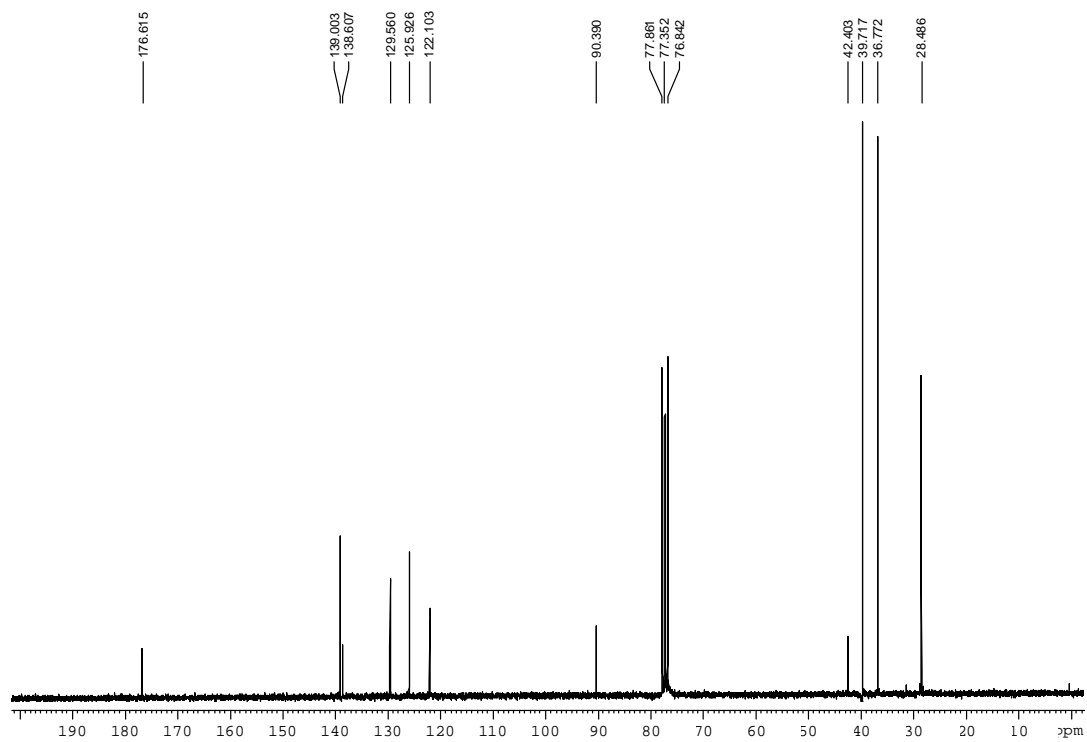


IR (ATR)

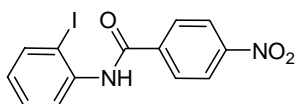
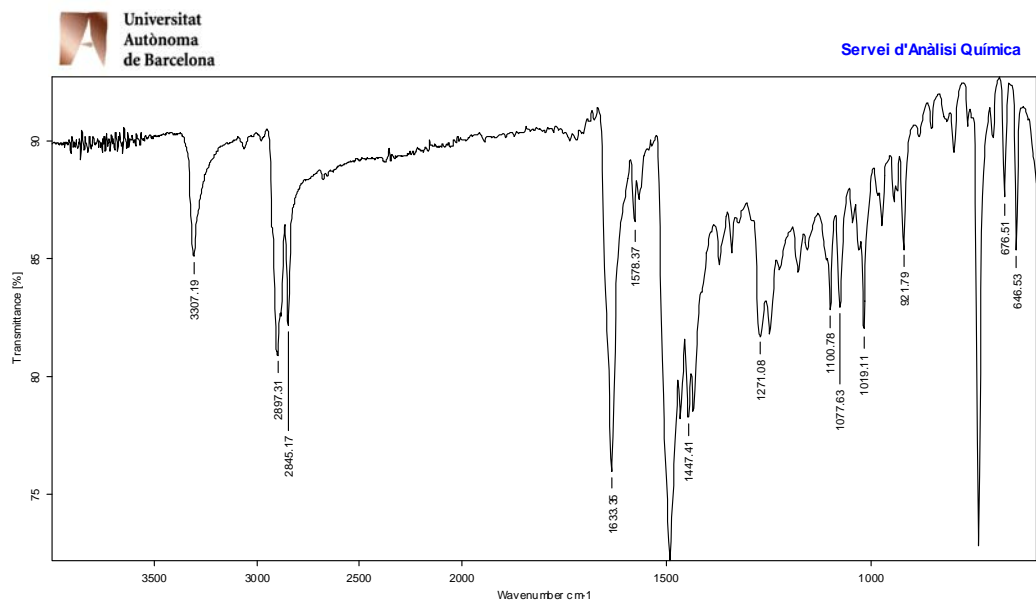




N-(2-iodofenil)-1-adamantanamida, 127

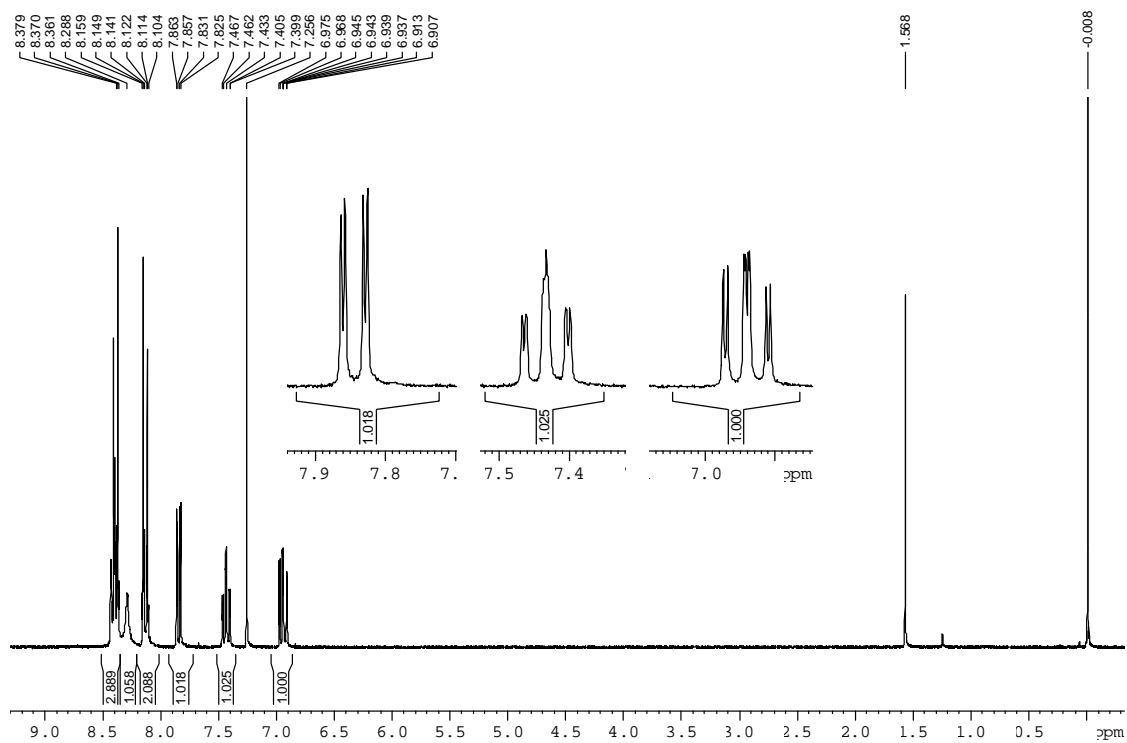
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)**¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)**

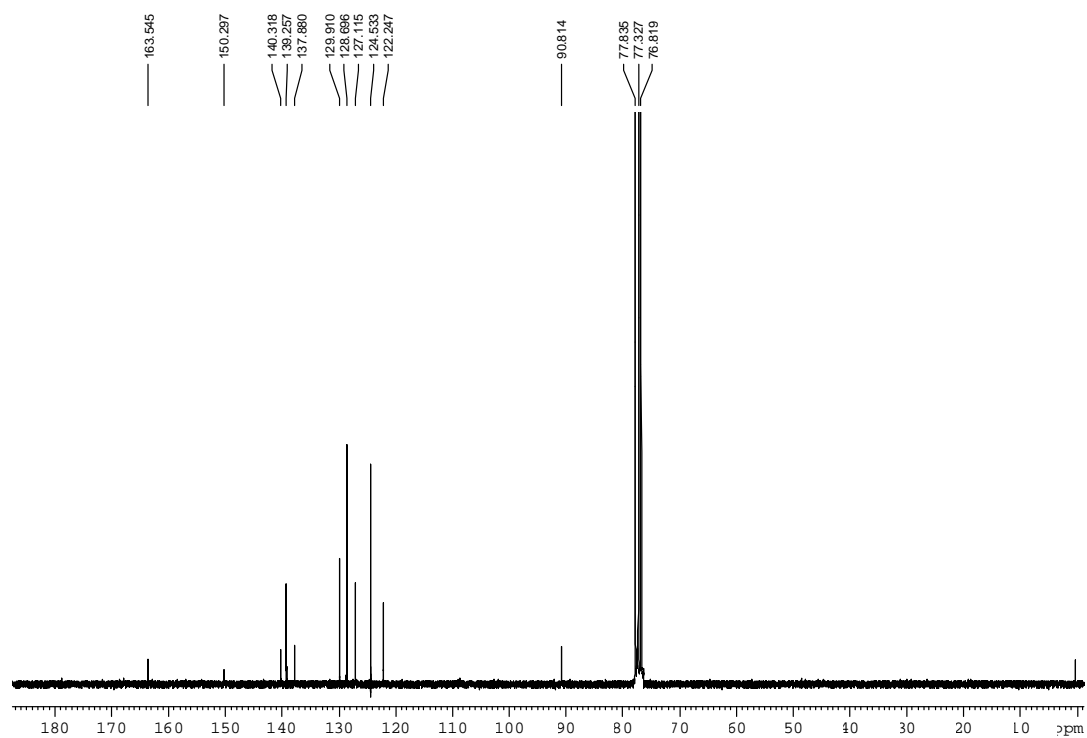
IR (ATR)



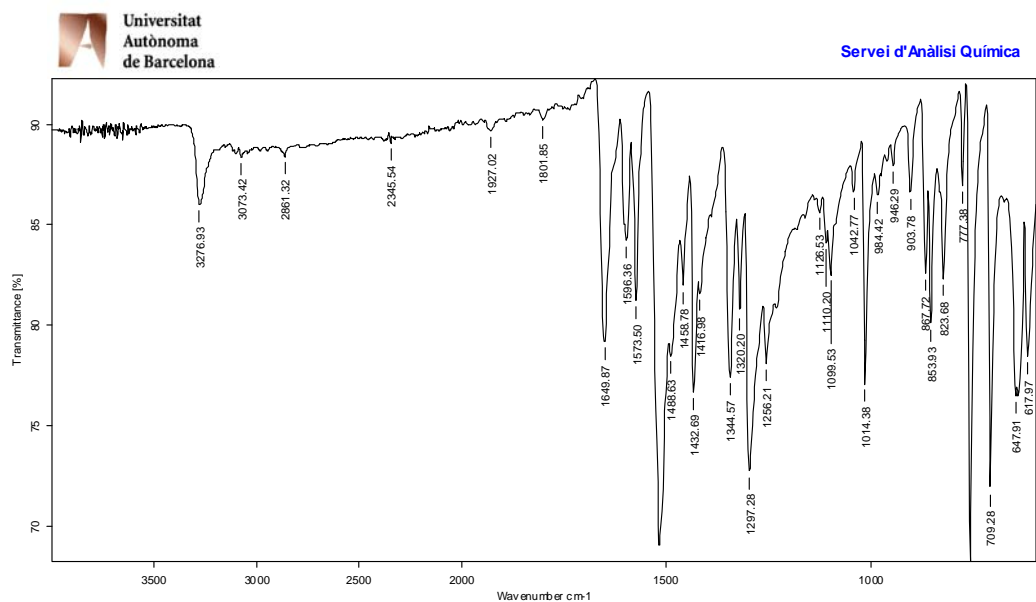
N-(2-iodofenil)-4-nitrobenzamida, **128**

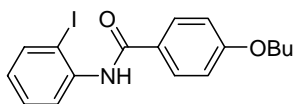
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



^{13}C -RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

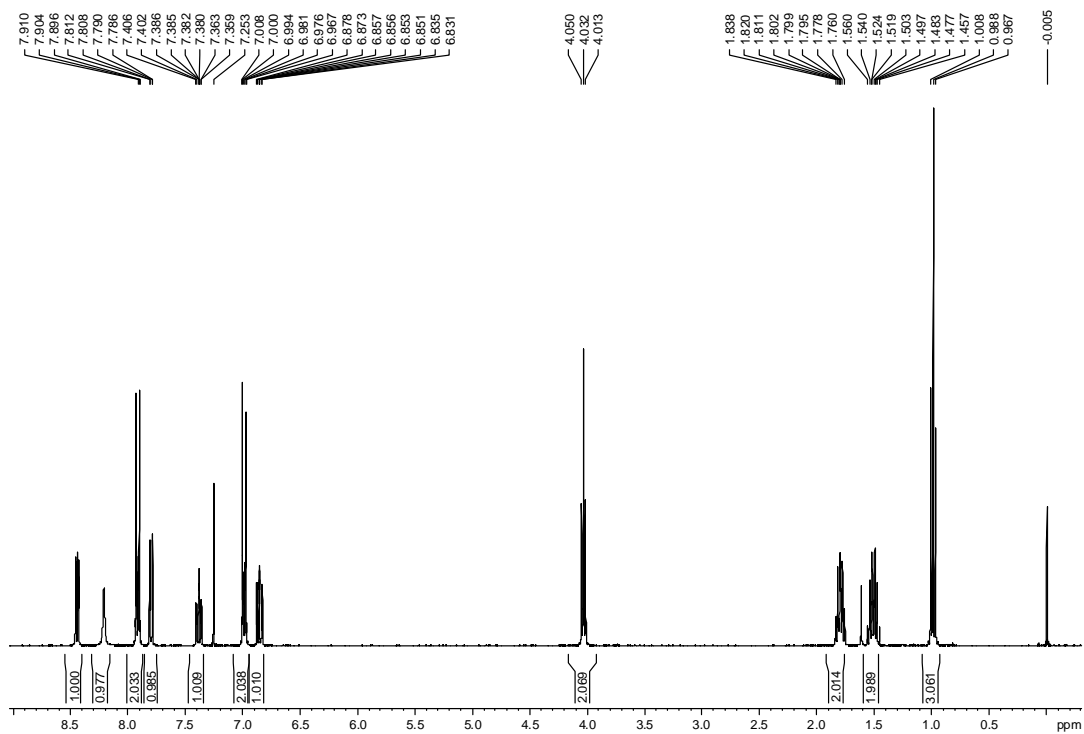
IR (ATR)



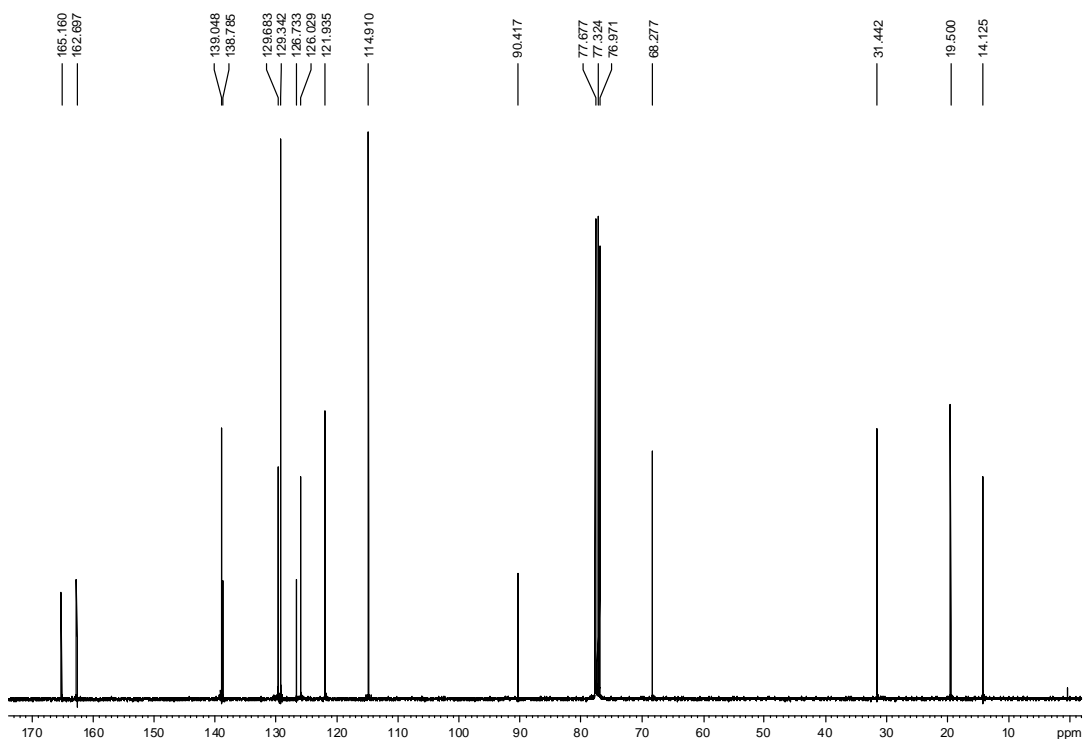


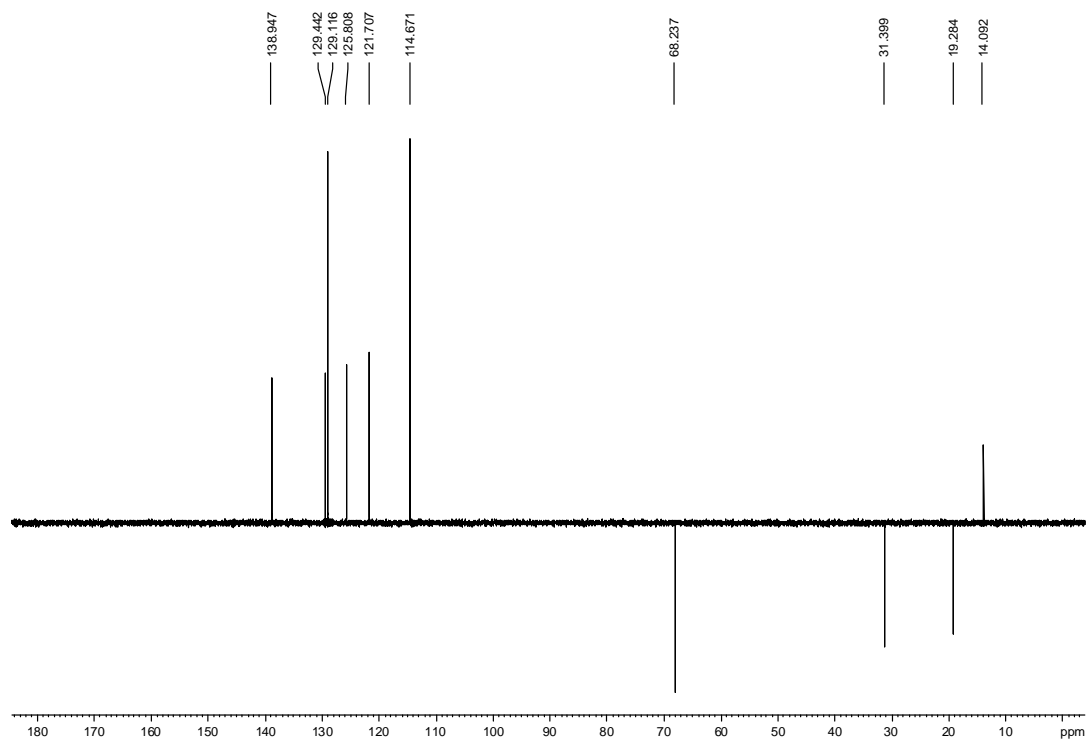
4-butoxi-N-(2-iodofenil)benzamida, 129

¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz)

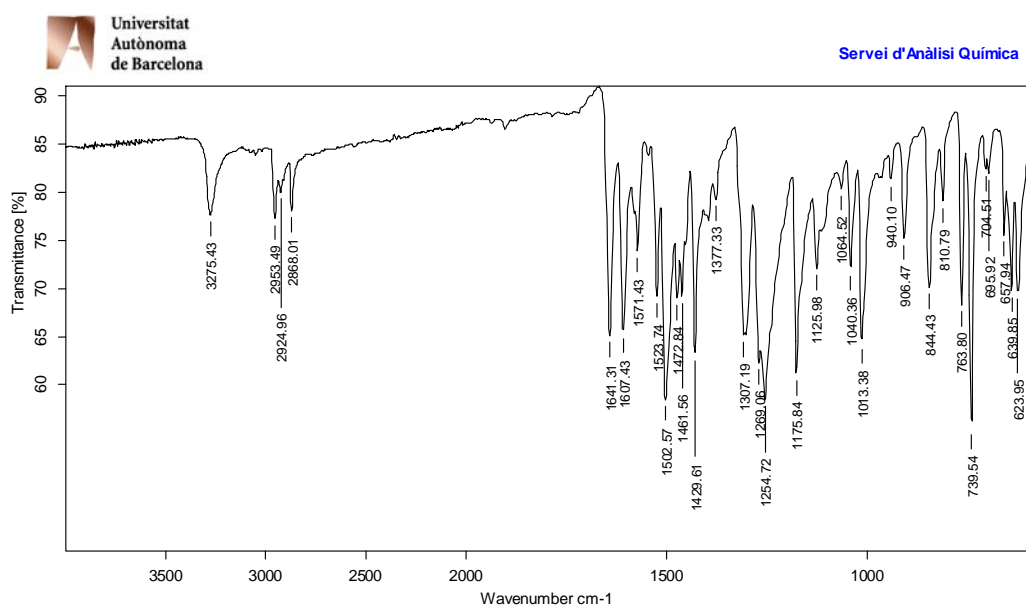


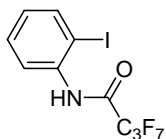
¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz)



Dept (CDCl₃, 90.5 MHz)

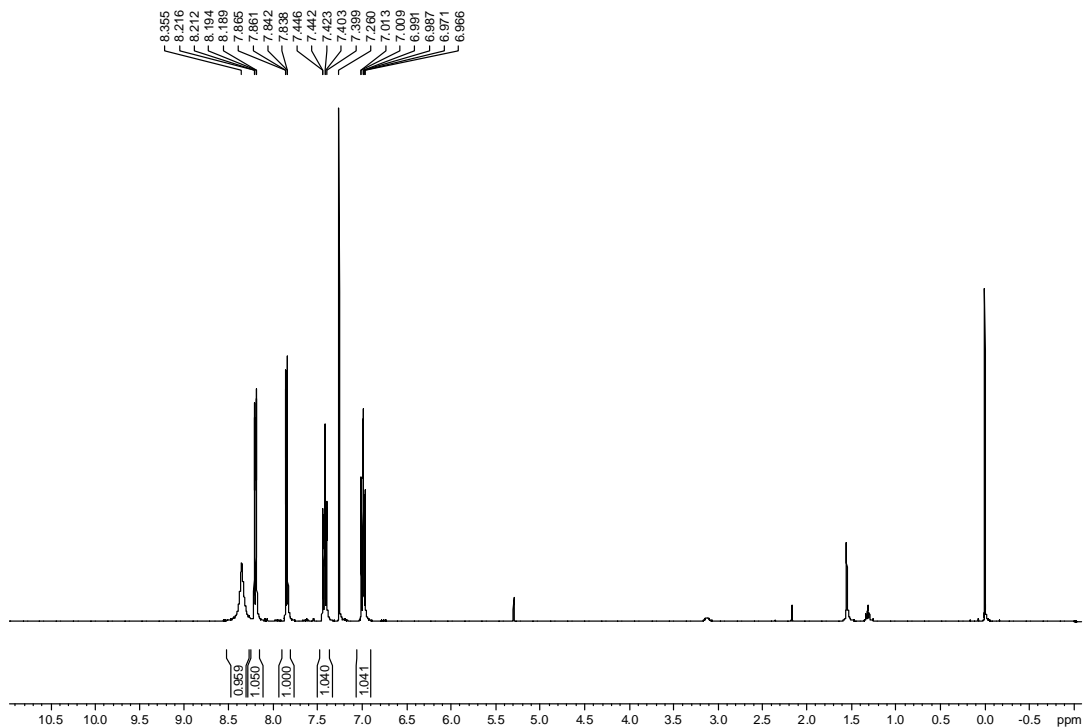
IR (ATR)



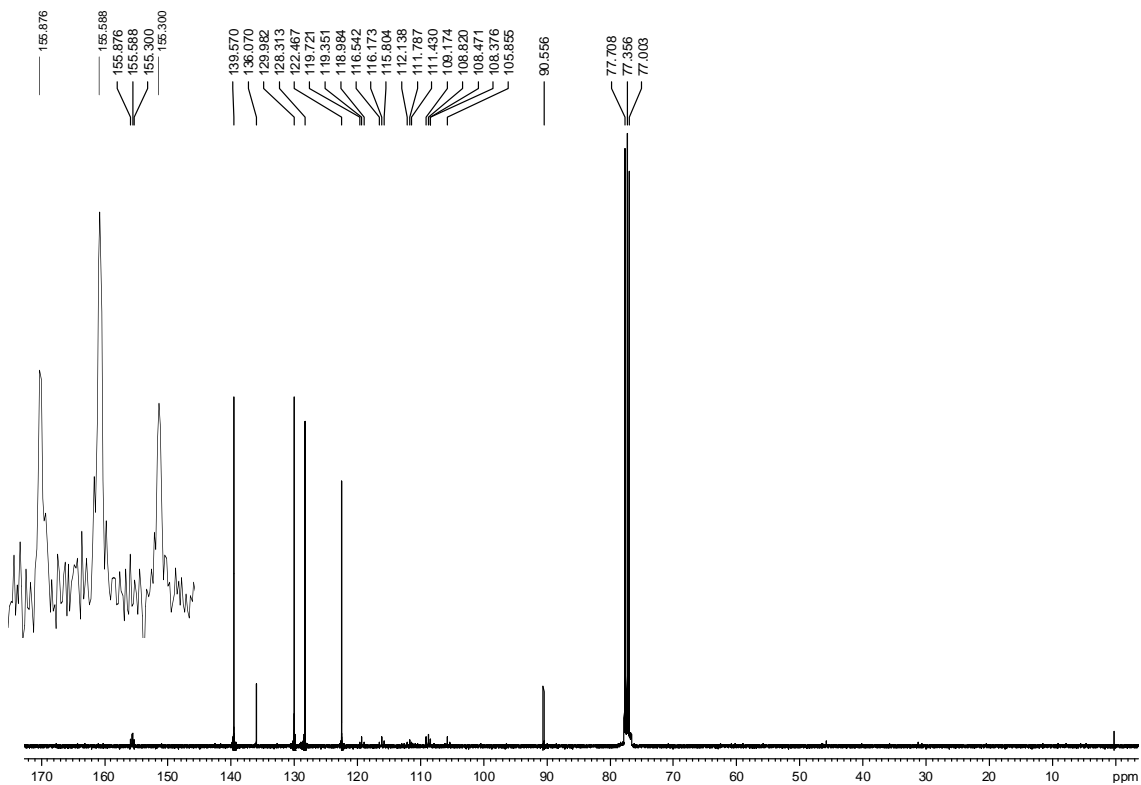


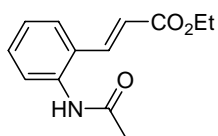
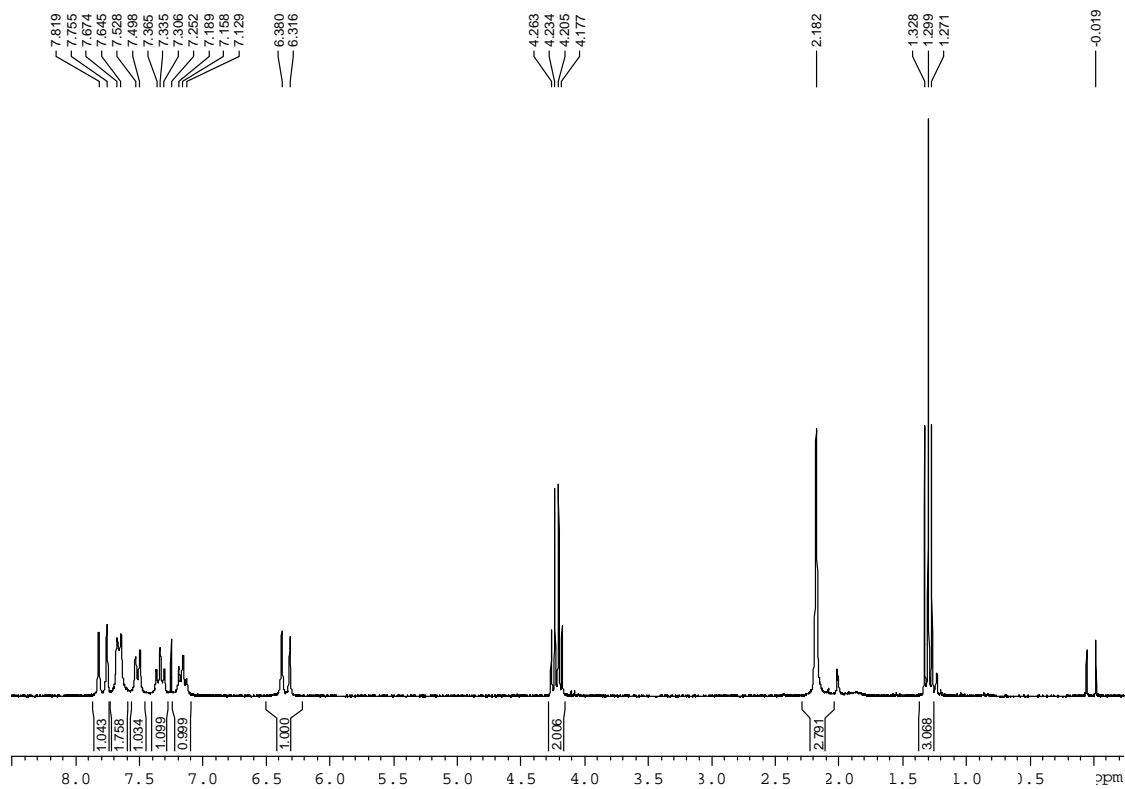
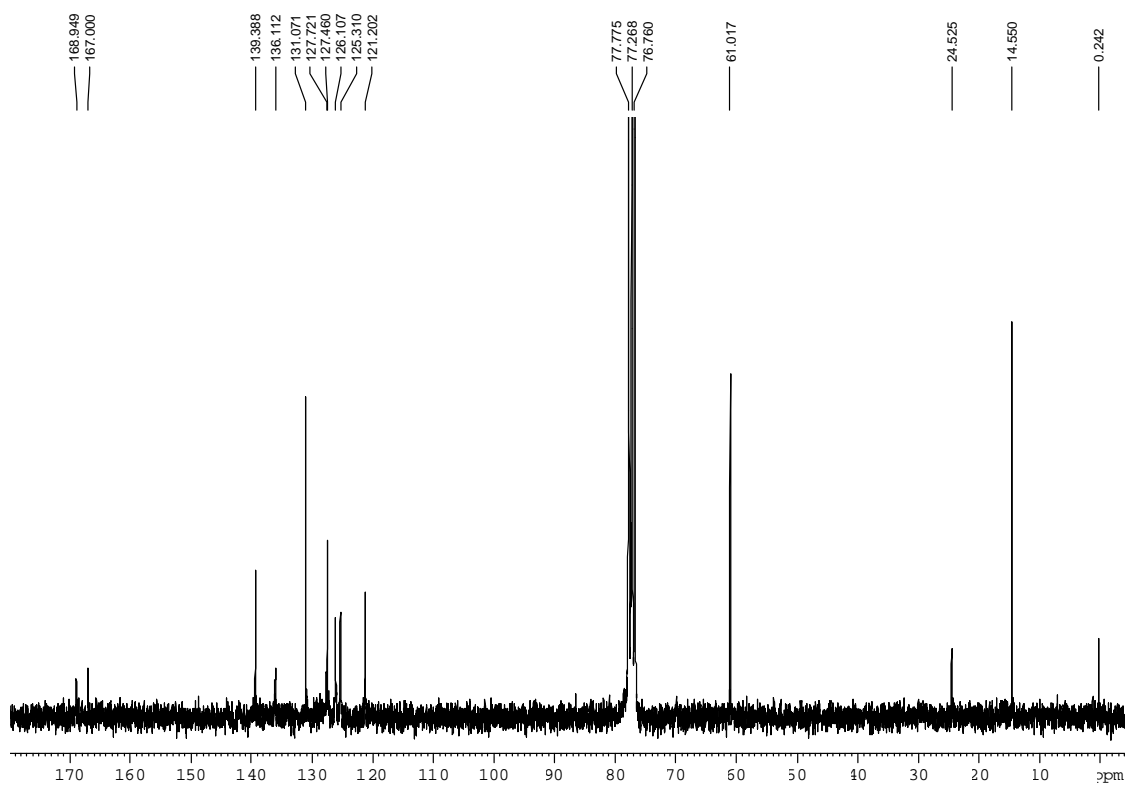
2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-N-(2-iodofenil)butan, 130

¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz)

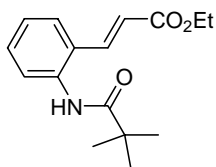
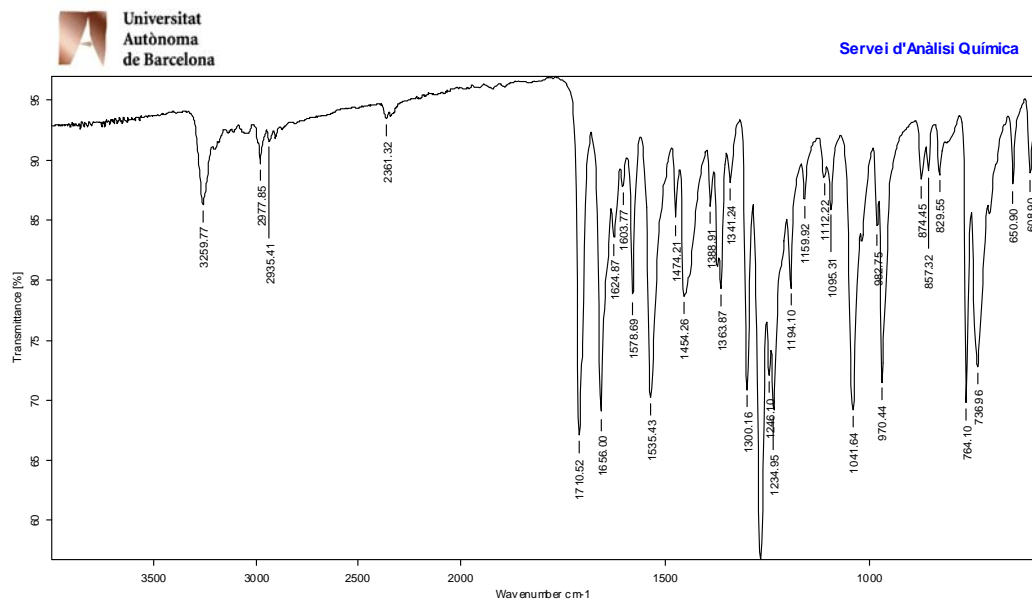


¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz)



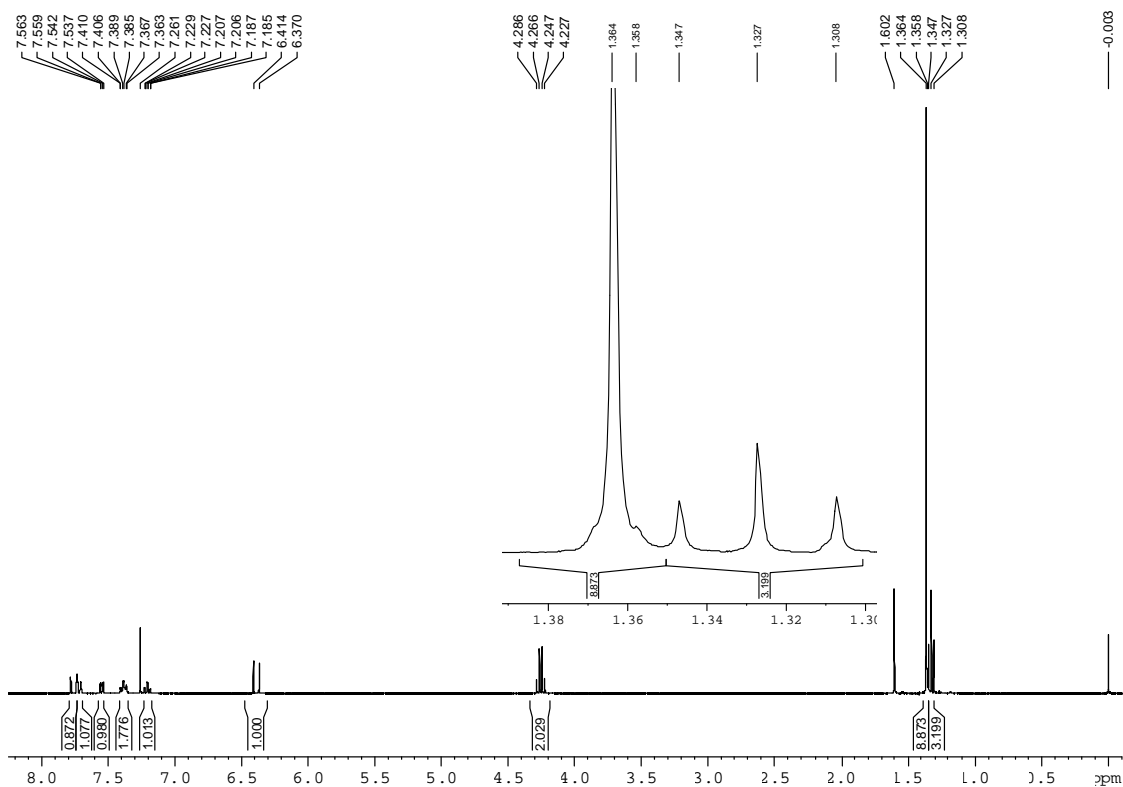
*(E)*-3-[2-(acetamido)fenil]acrilat d'etil, 131¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

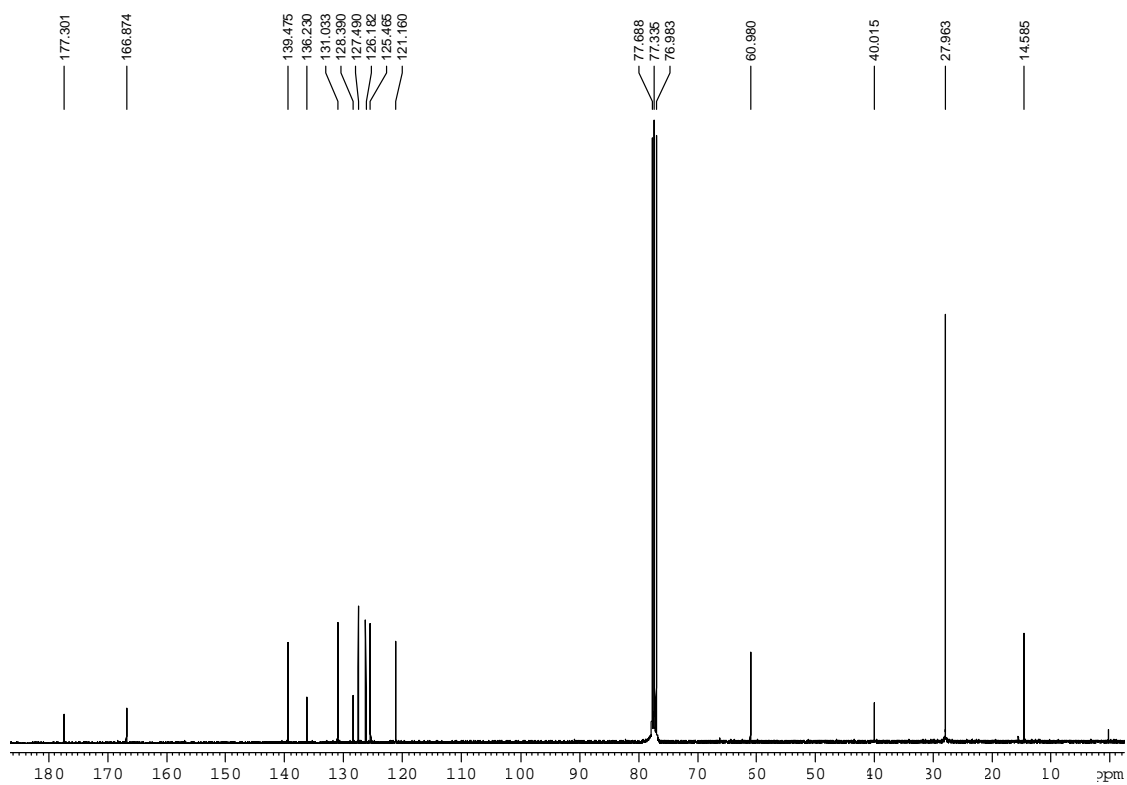
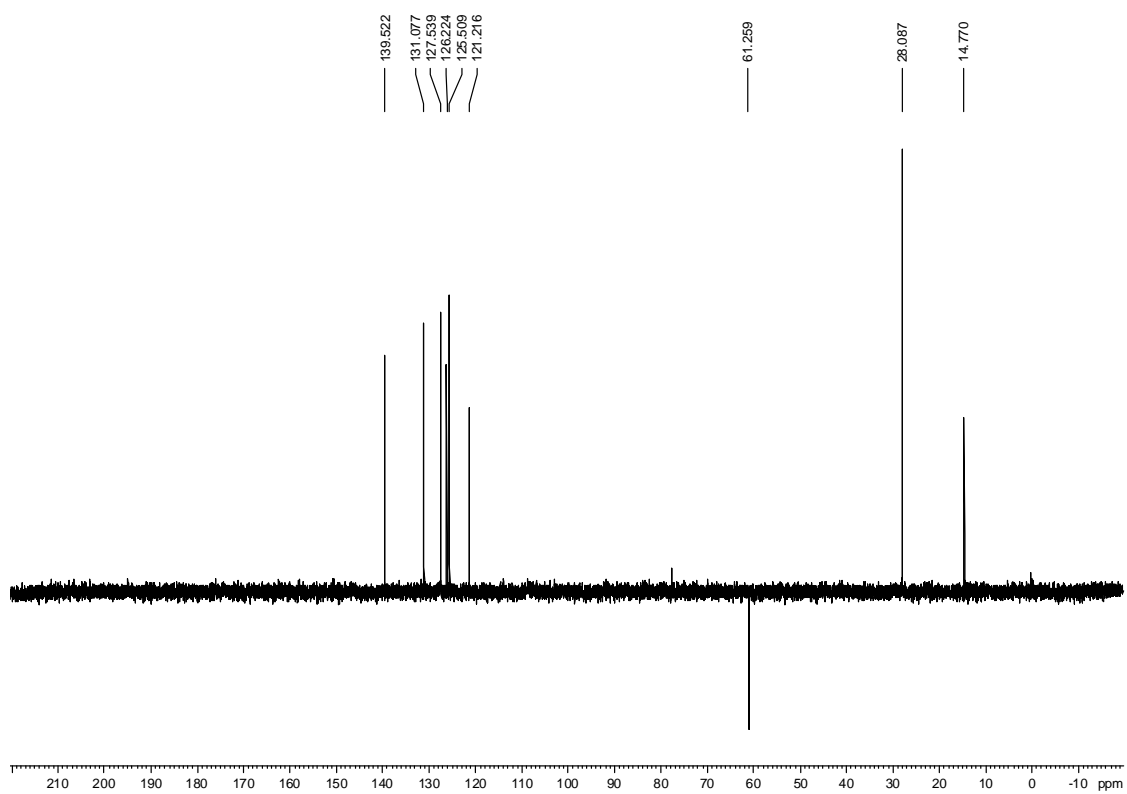
IR (ATR)



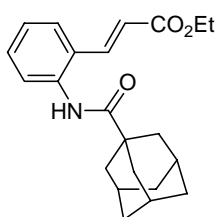
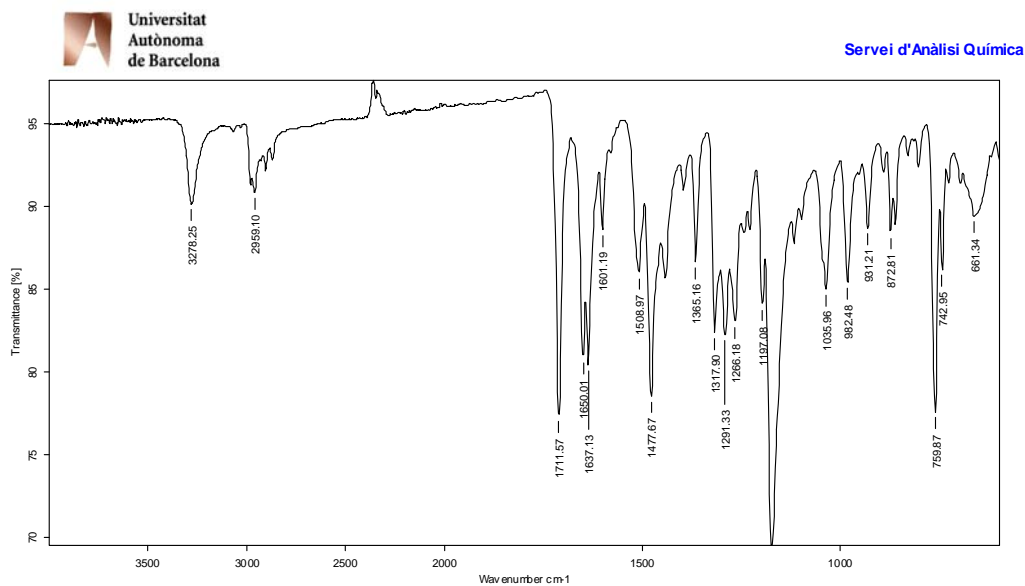
(E)-3-[2-(pivalamido)fenil]acrilat d'etil, 132

¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz)



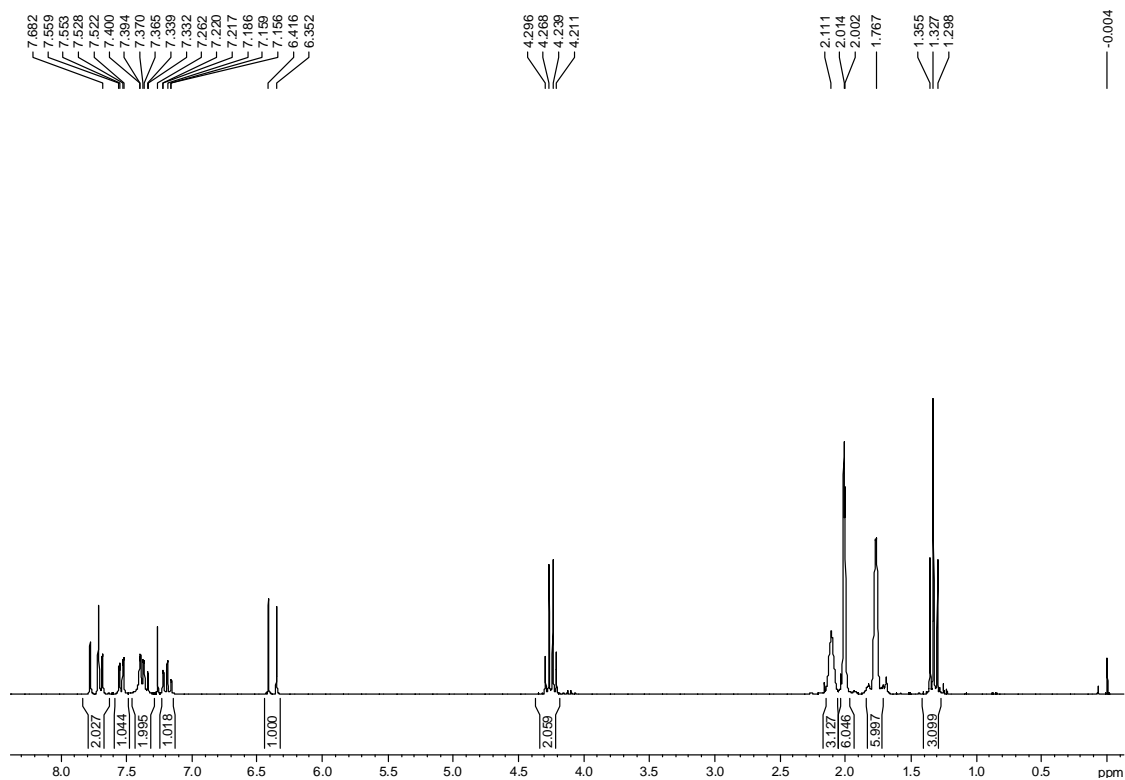
^{13}C -RMN (CDCl₃, 90.5 MHz)**Dept (CDCl₃, 90.5 MHz)**

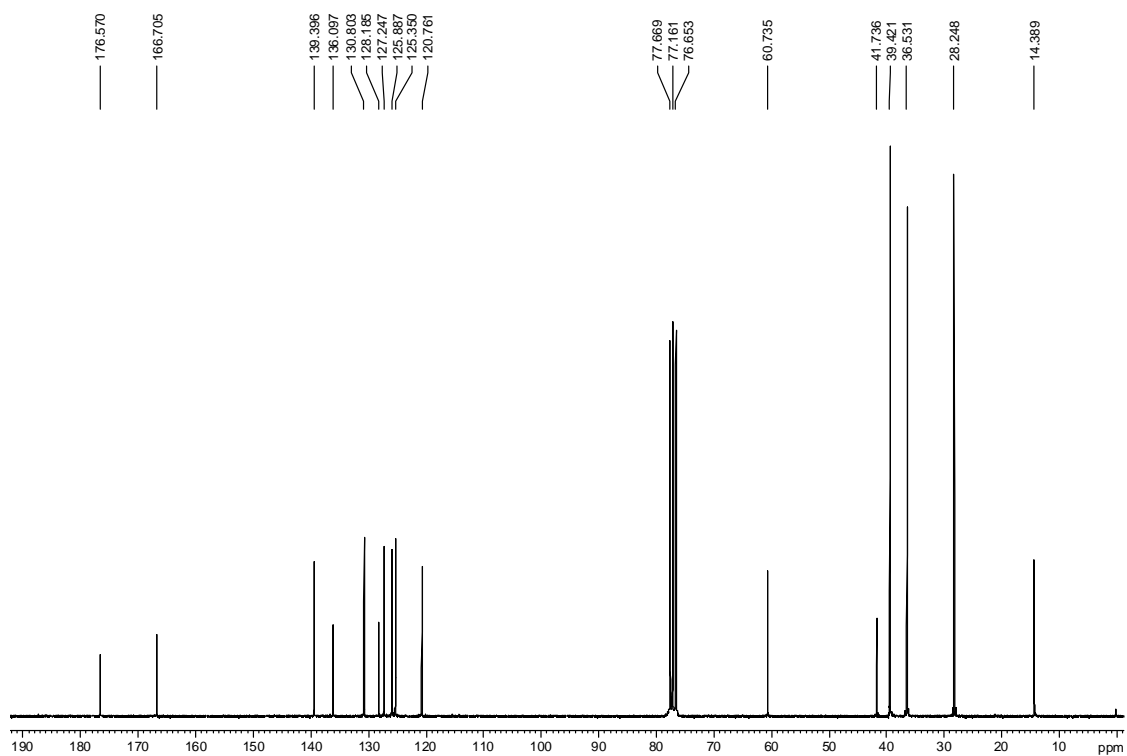
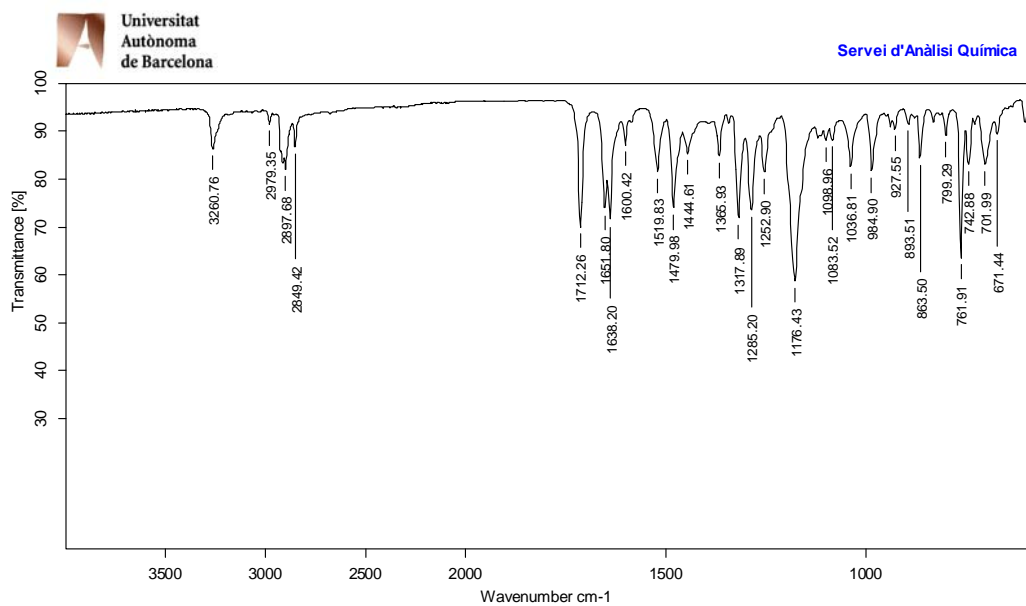
IR (ATR)

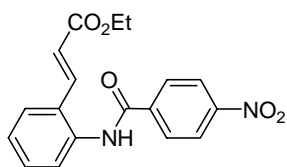
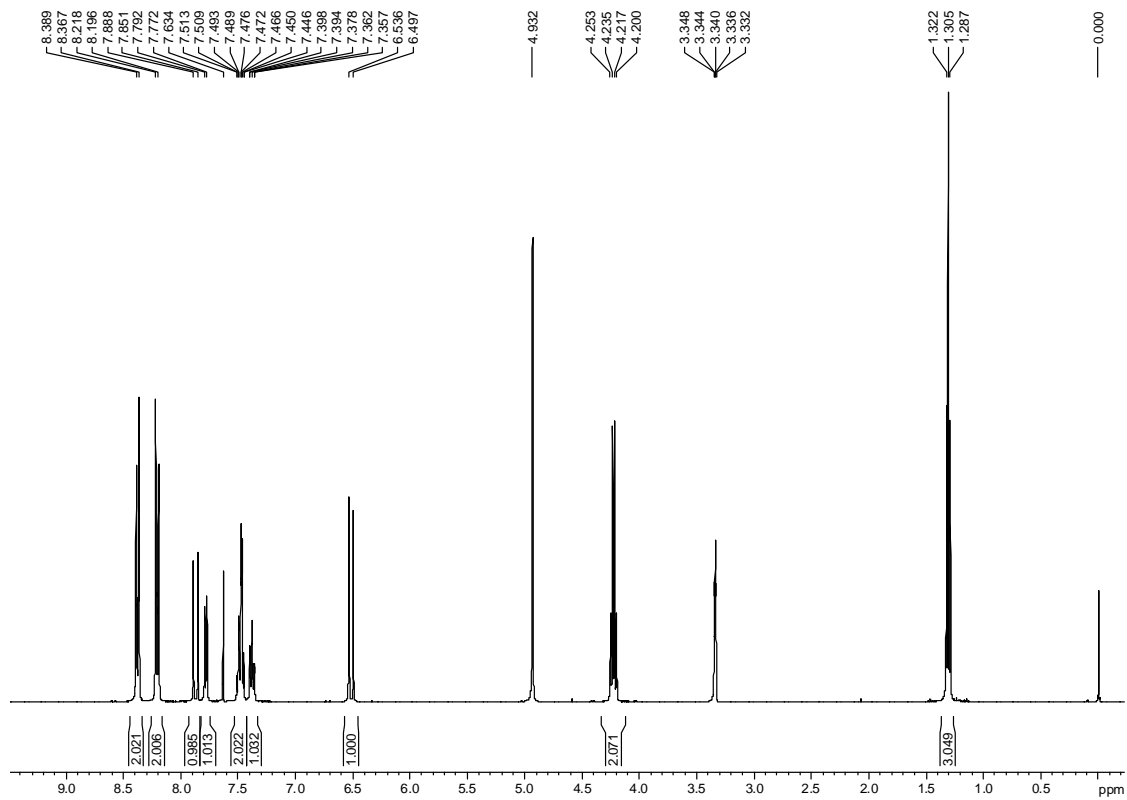
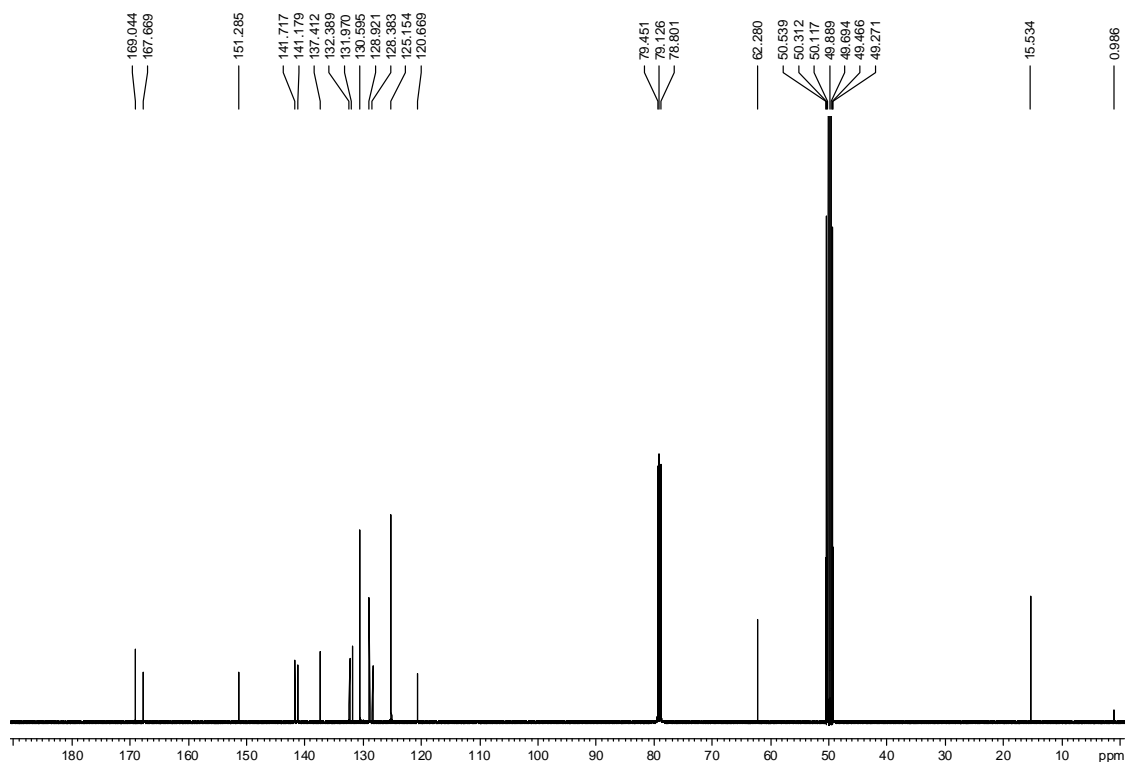


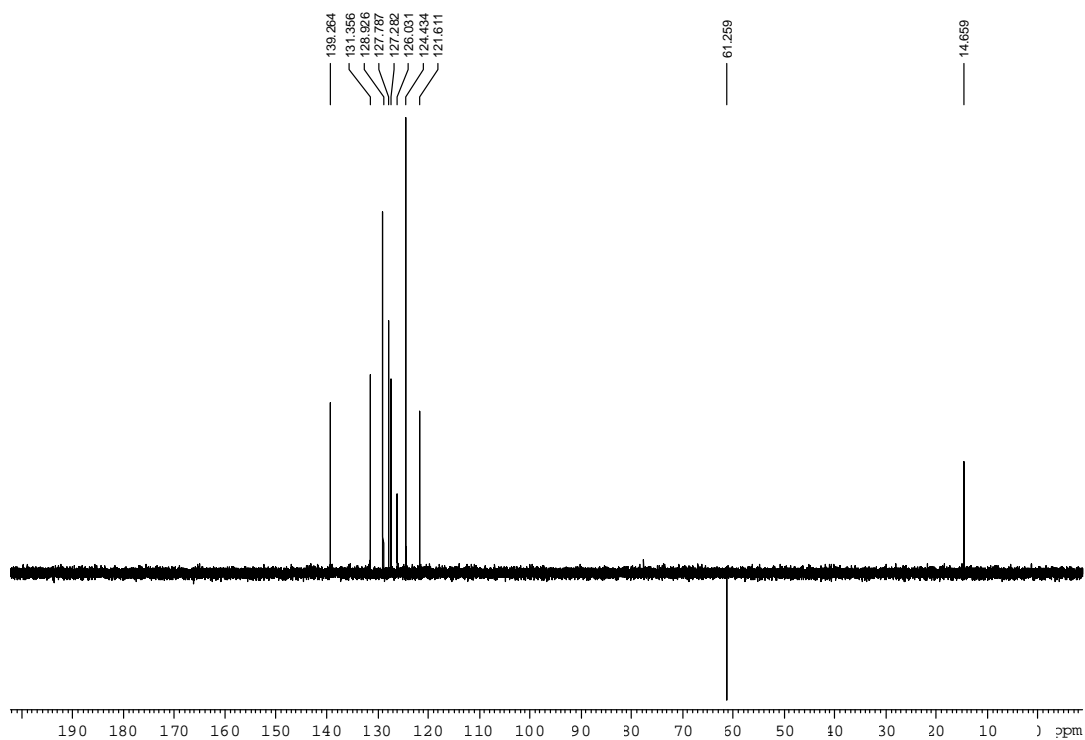
(*E*)-3-[2-(1-adamantanamido)fenil]acrilat d'etil, 133

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

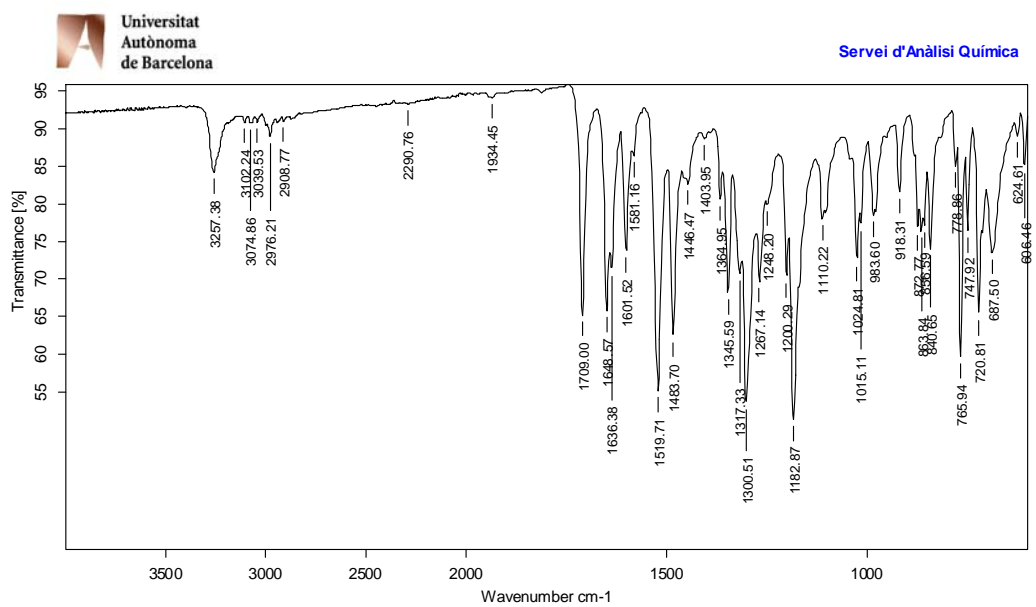


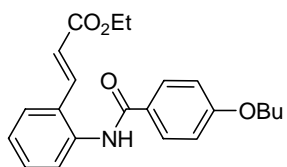
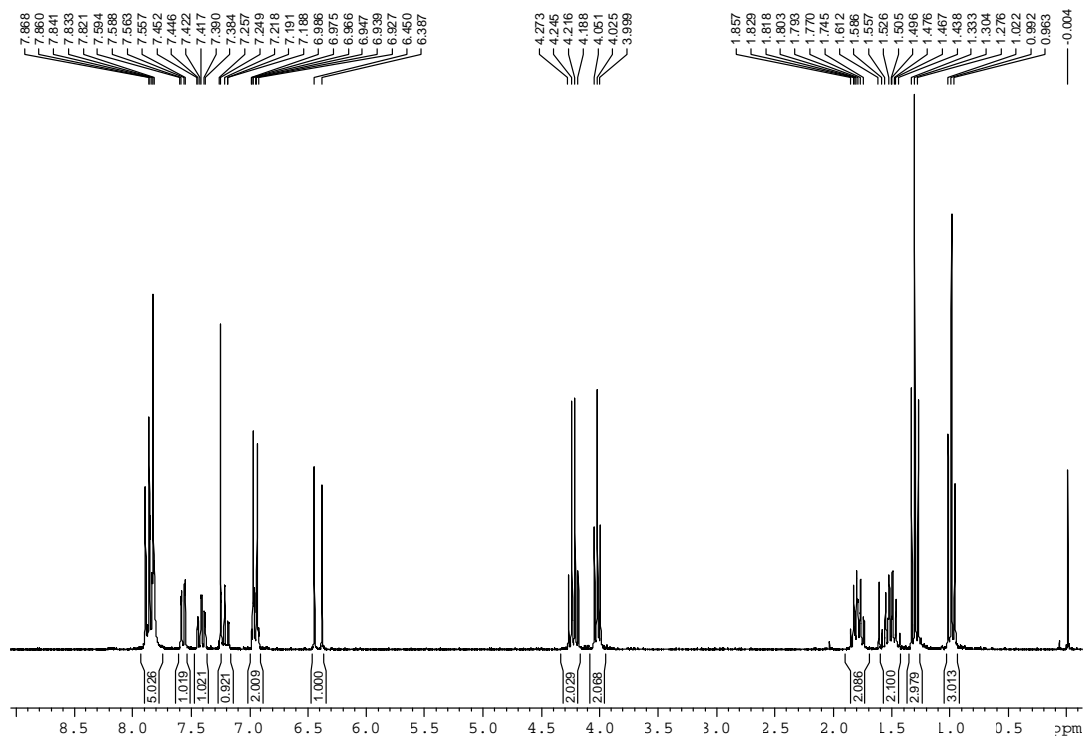
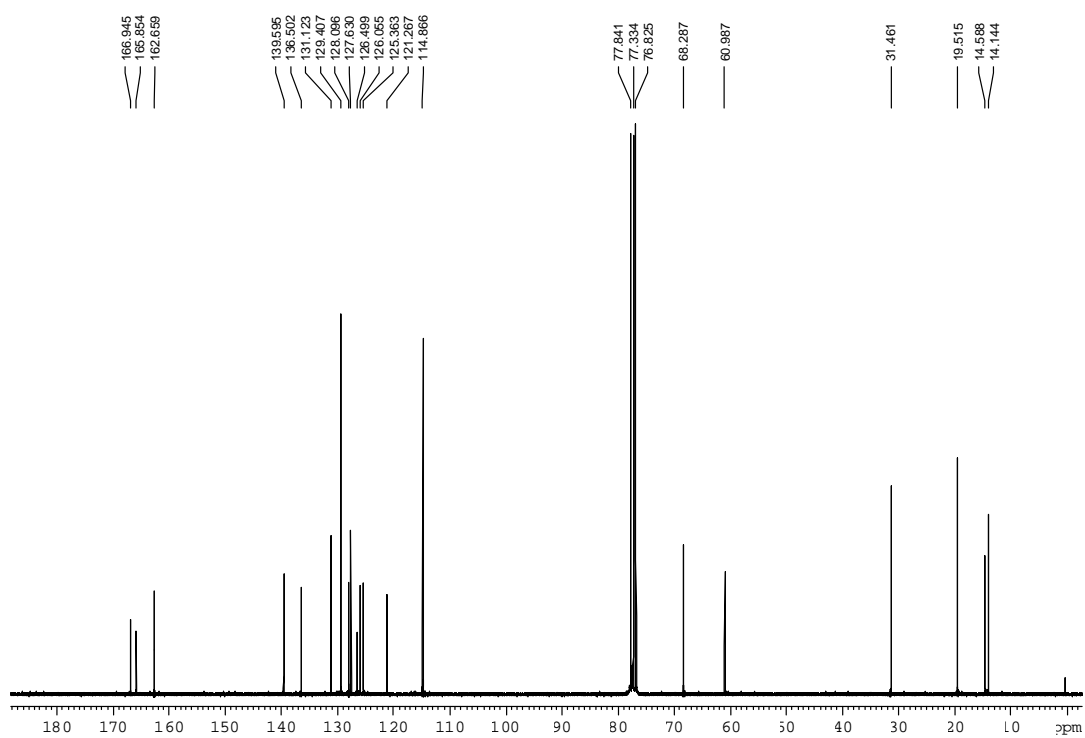
^{13}C -RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)**IR (ATR)**

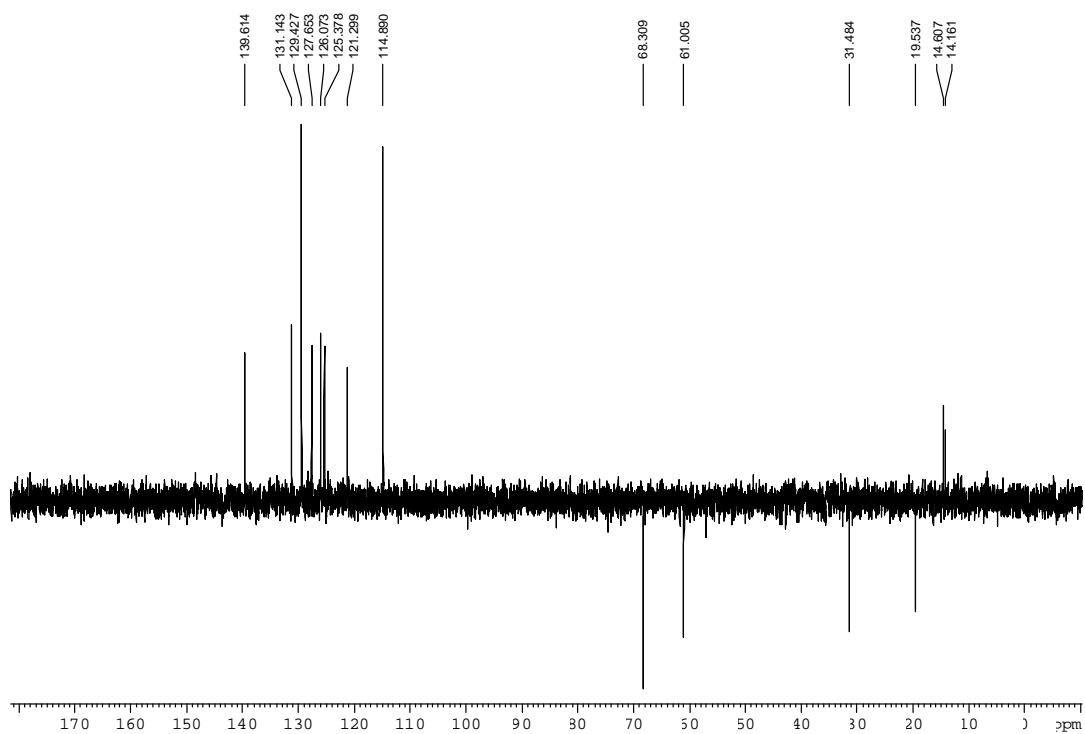
*(E)*-3-[2-(4-nitrobenzamido)fenil]acrilat d'etil, 134¹H-RMN (CD₃OD (lock) + CDCl₃, 400 MHz)¹³C-RMN (CD₃OD (lock) + CDCl₃, 100 MHz)

Dept (CD₃OD (lock) + CDCl₃, 100 MHz)

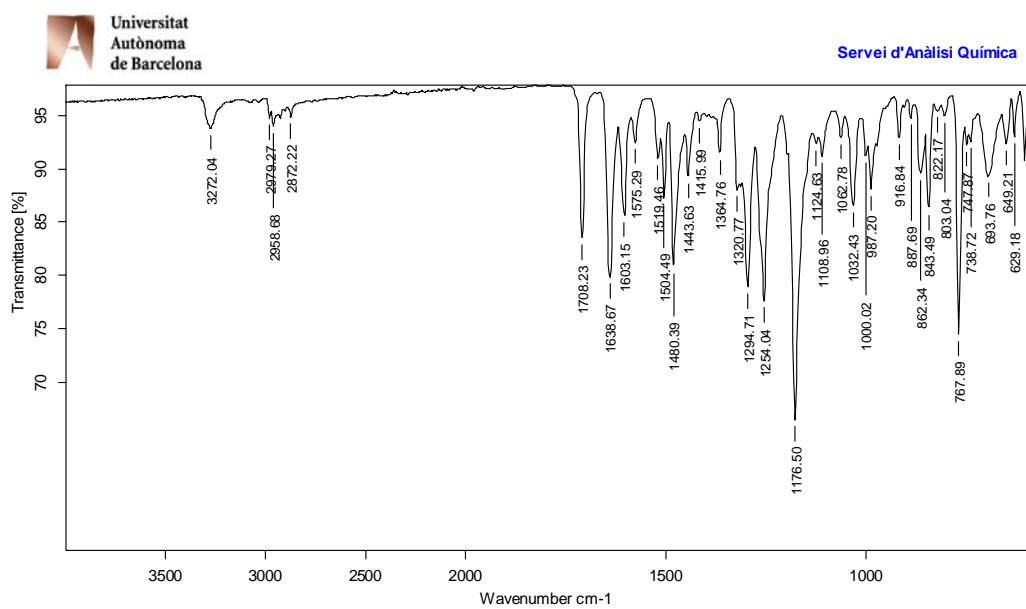
IR (ATR)

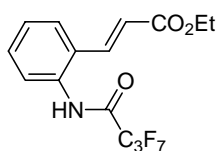


*(E)*-3-[2-(4-butoxybenzamido)fenil]acrilat d'etil, 135¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)

Dept (CDCl₃, 62.5 MHz)

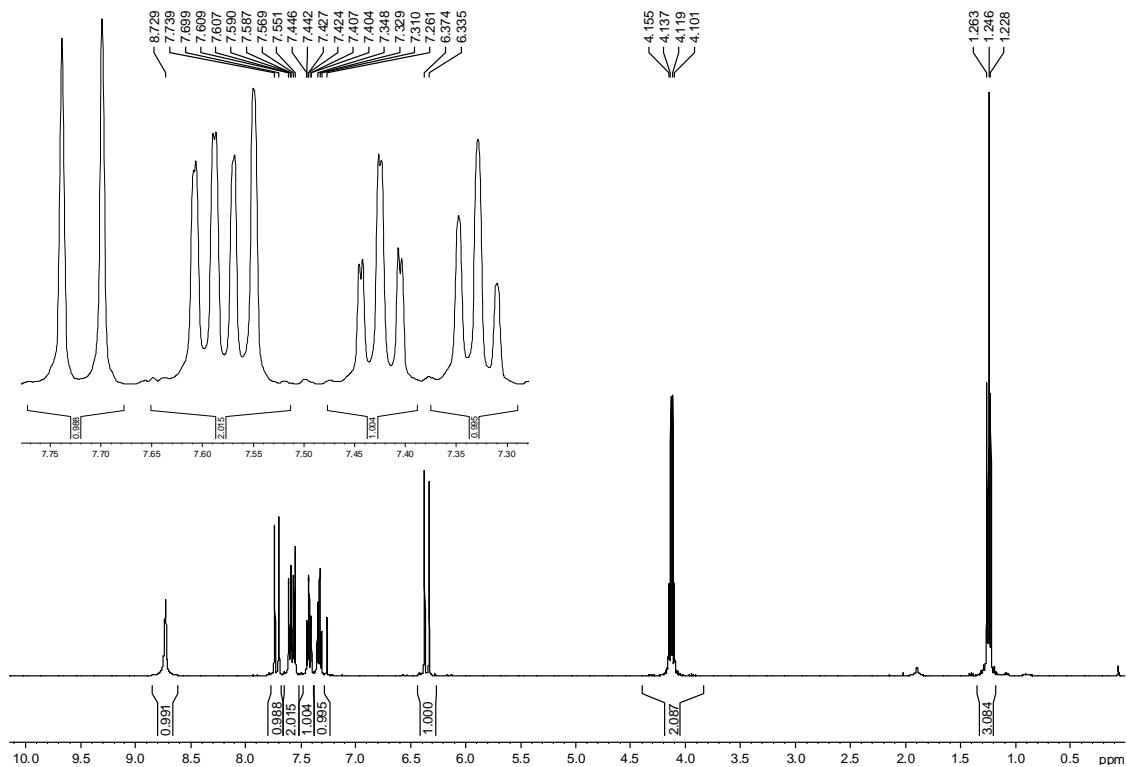
IR (ATR)



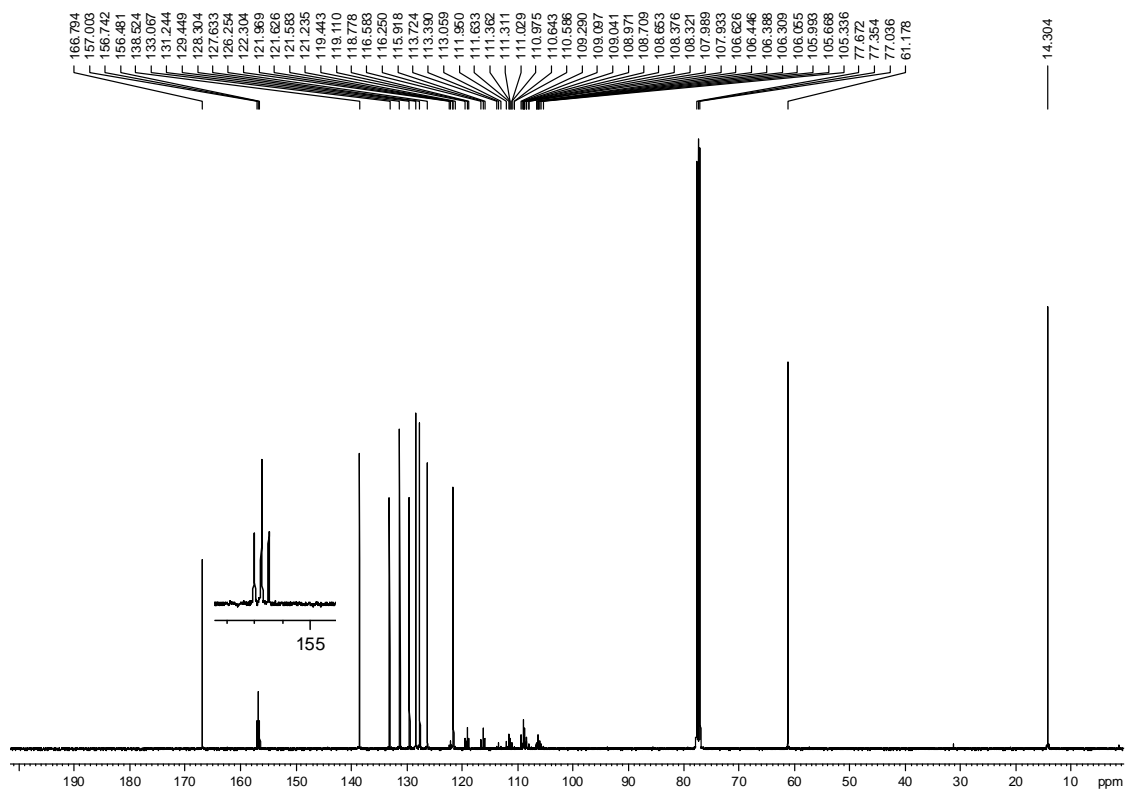


(*E*)-3-[2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanamido)fenil]acrilat d'etil, 136

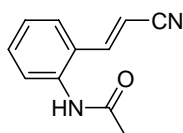
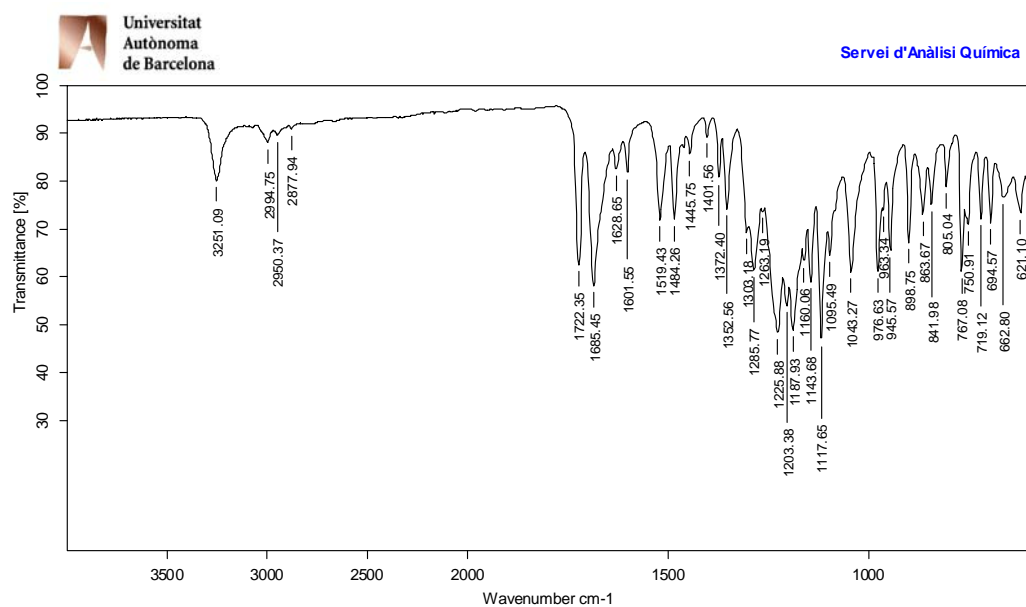
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz)



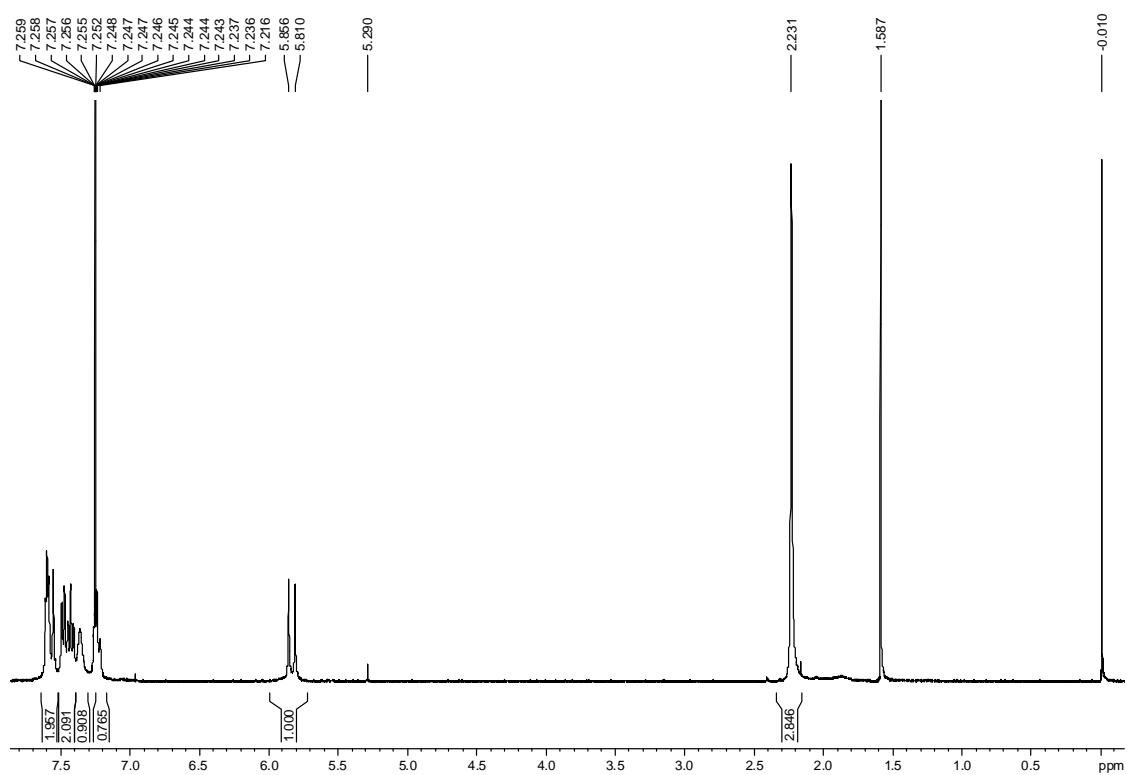
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz)



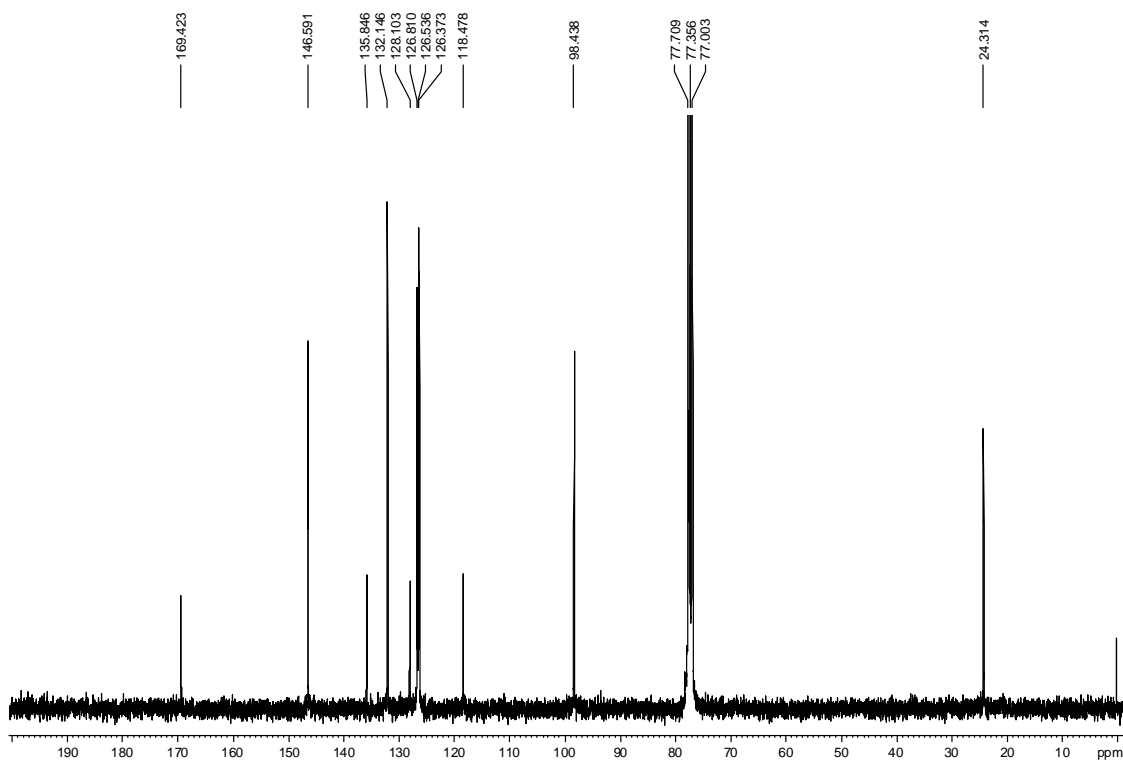
IR (ATR)



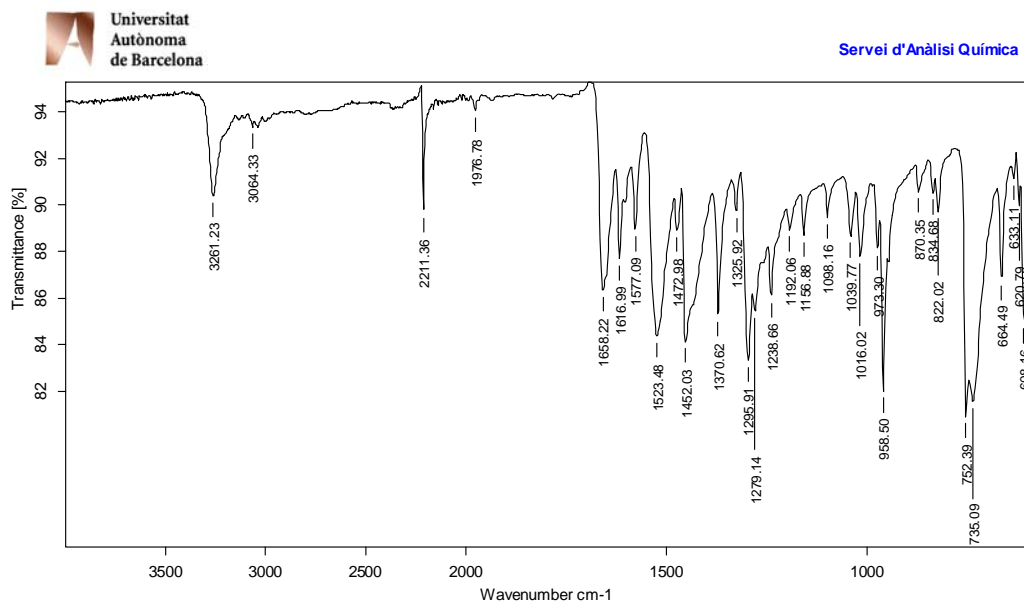
N-{2-[(E)-2-cianovinil]fenil}acetamida, 137

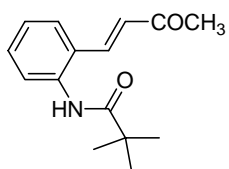
¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz)

¹³C-RMN (CDCl₃, 90.5 MHz)

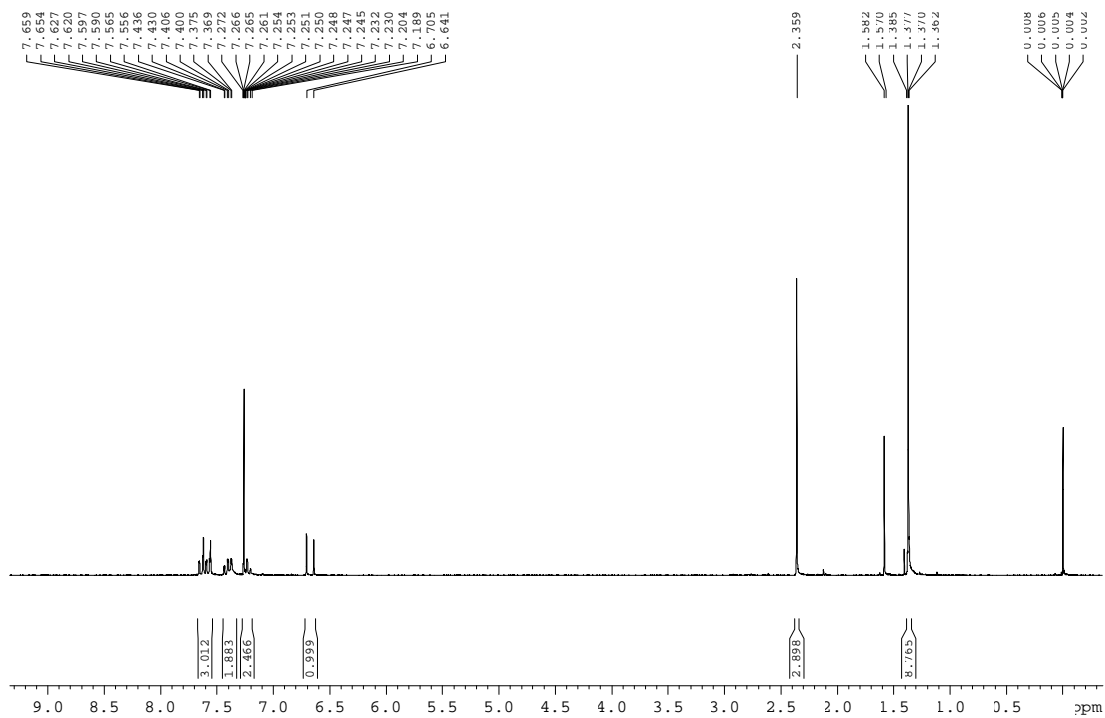
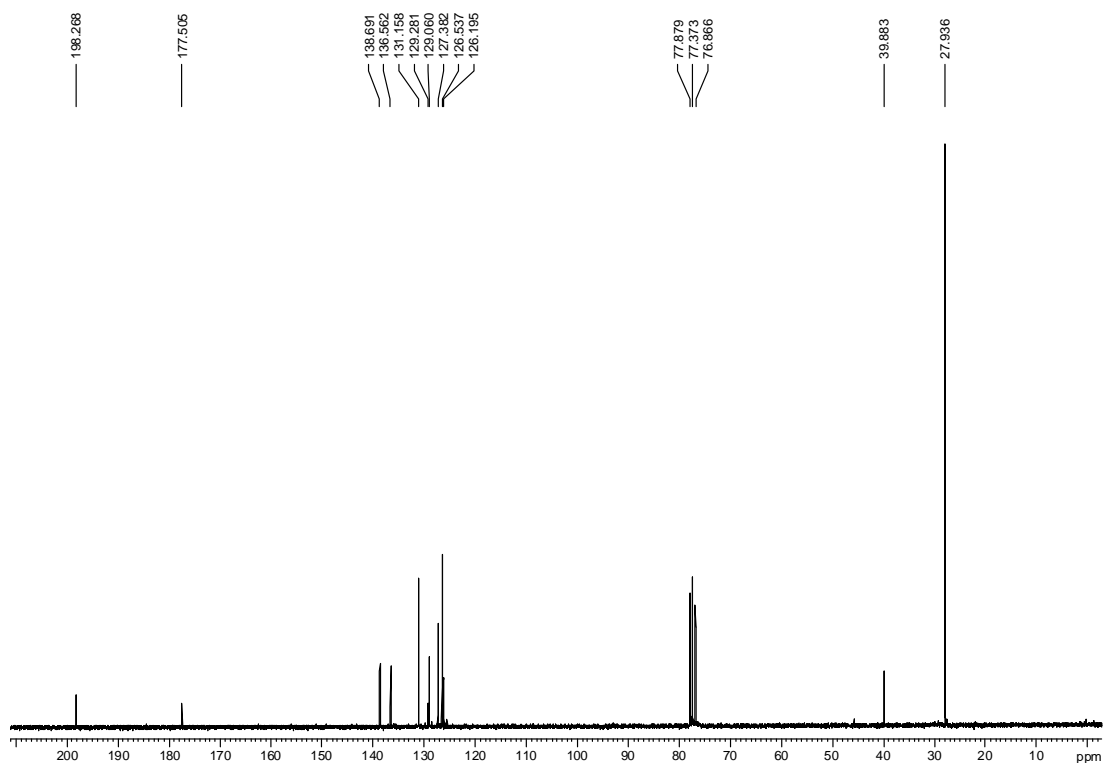


IR (ATR)

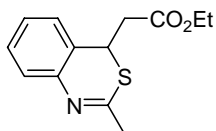
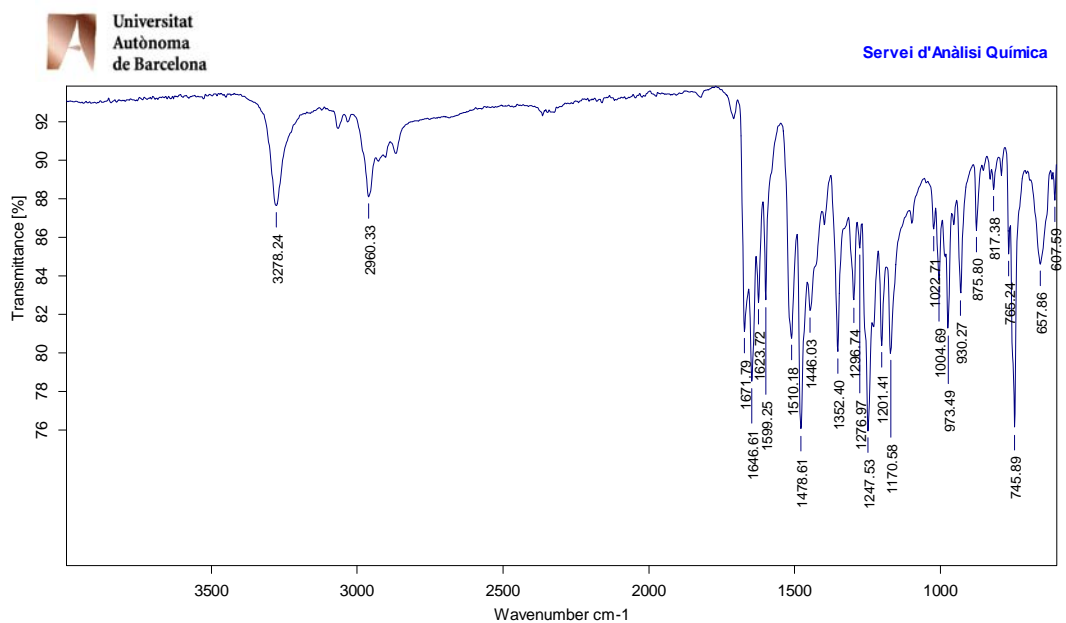




N-{2-[(E)-3-oxo-1-butenil]fenil}pivalamida, 140

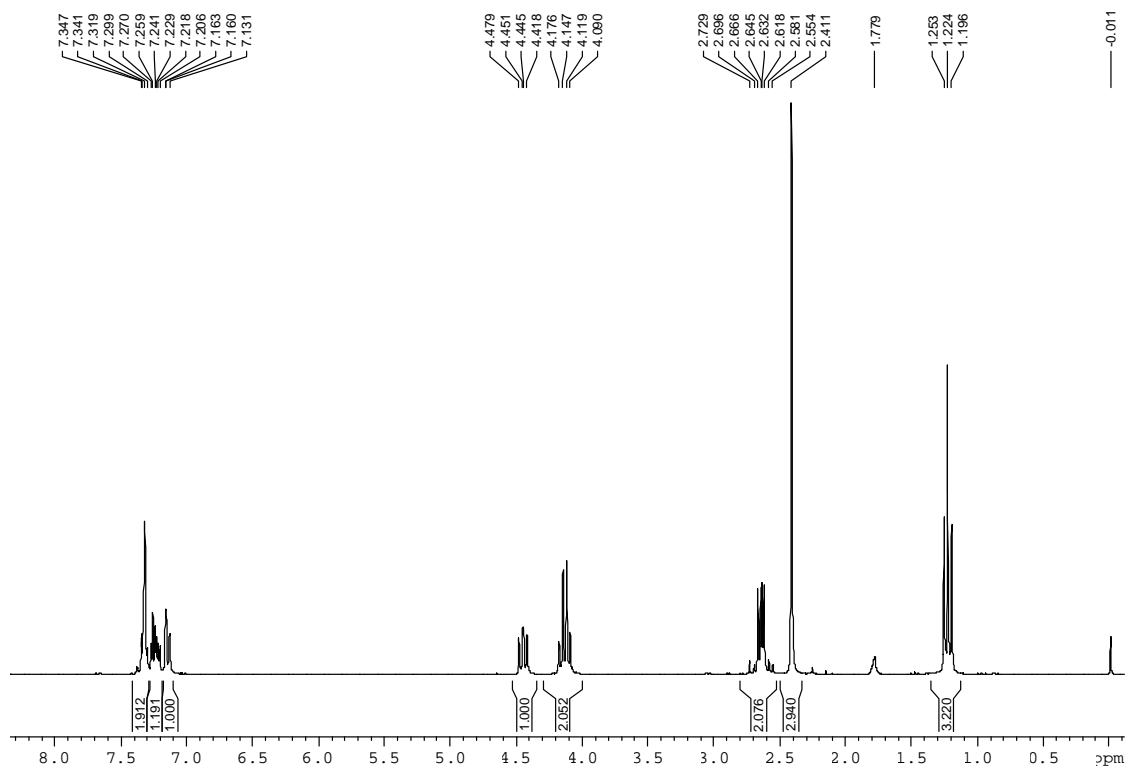
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)**¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz)**

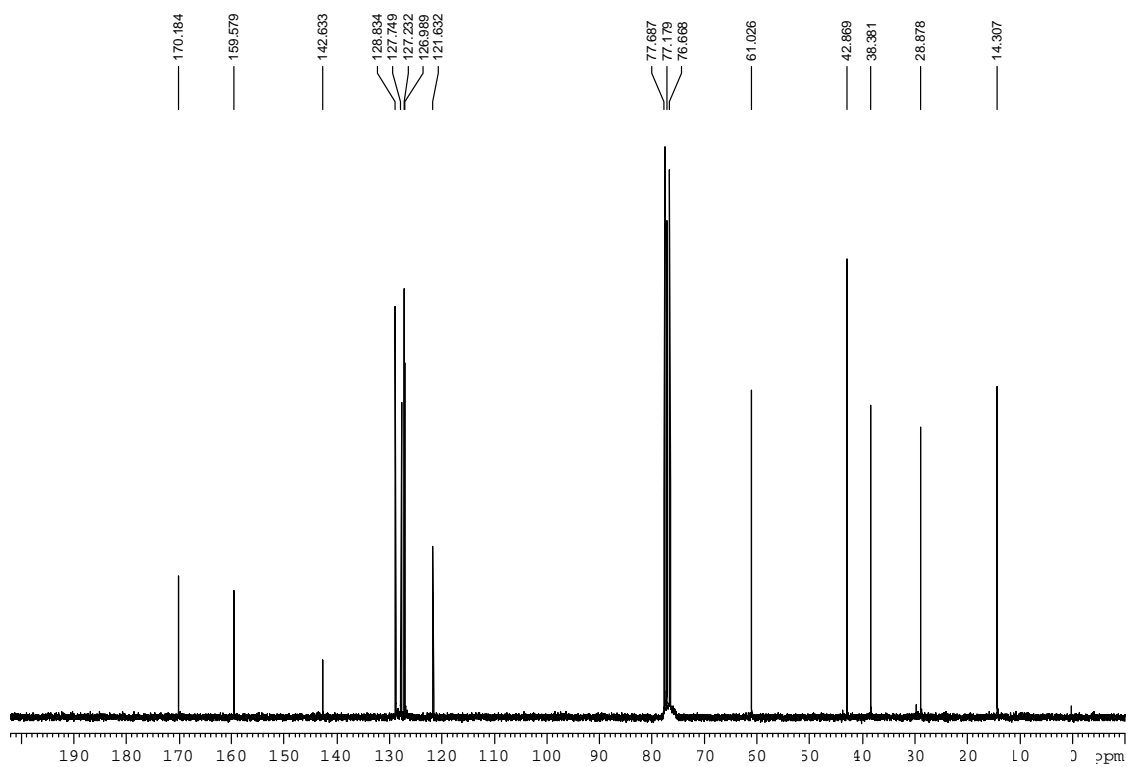
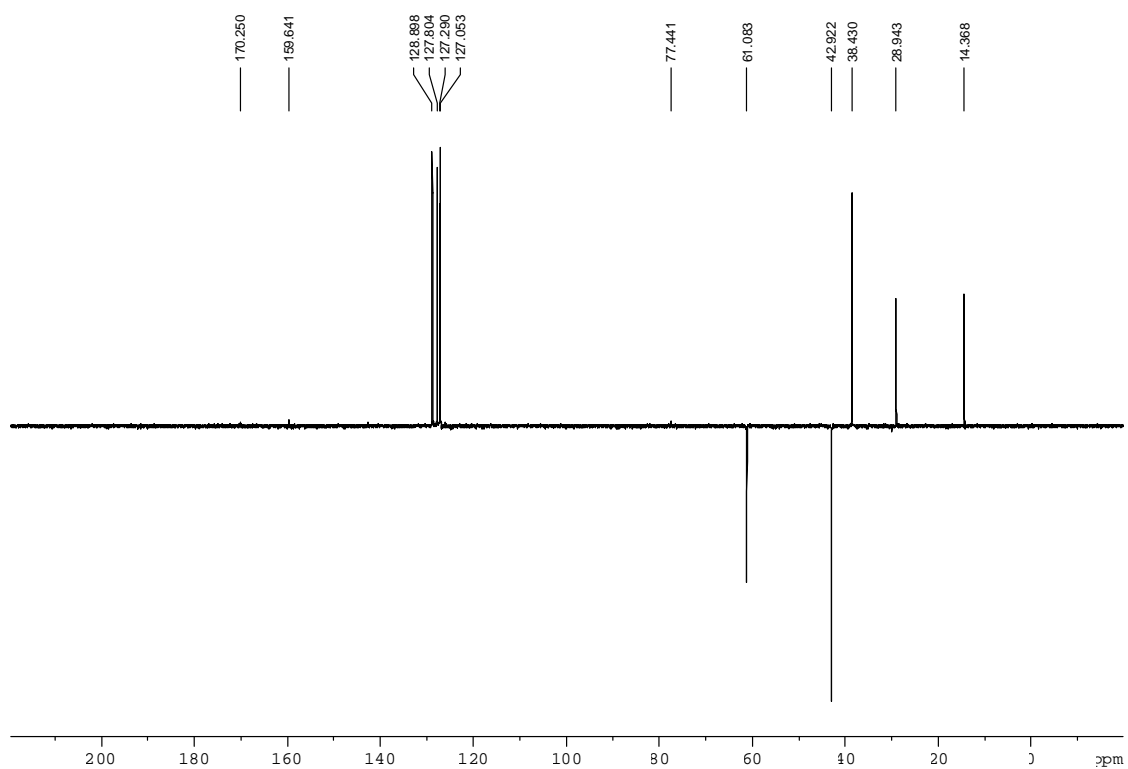
IR (ATR)



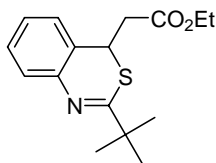
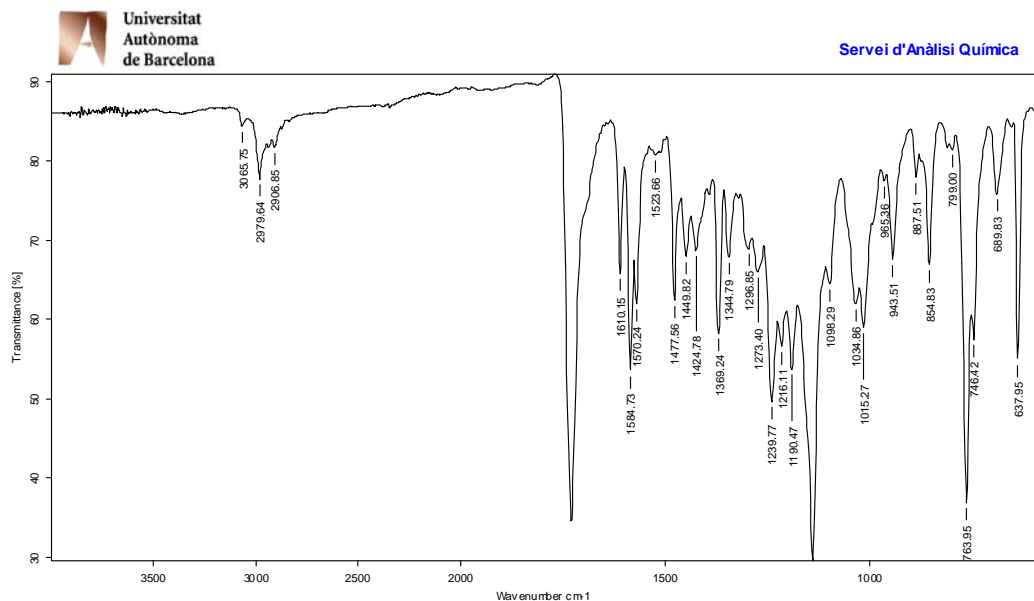
2-(2-metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **145**

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



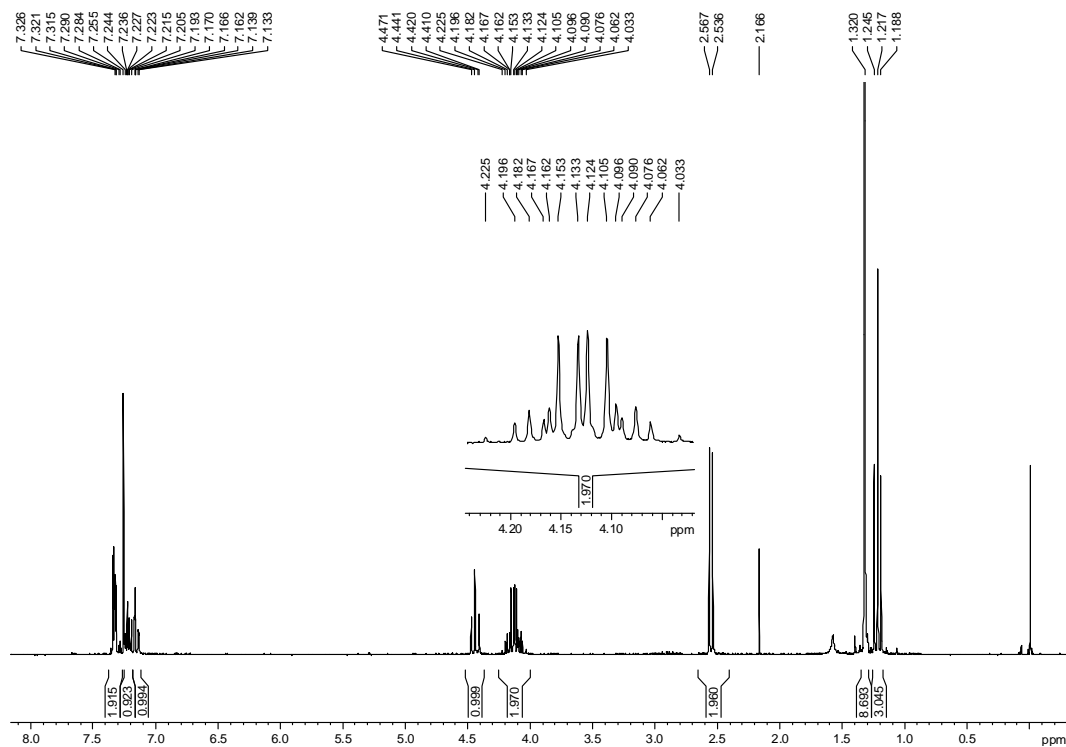
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz)Dept (CDCl_3 , 62.5 MHz)

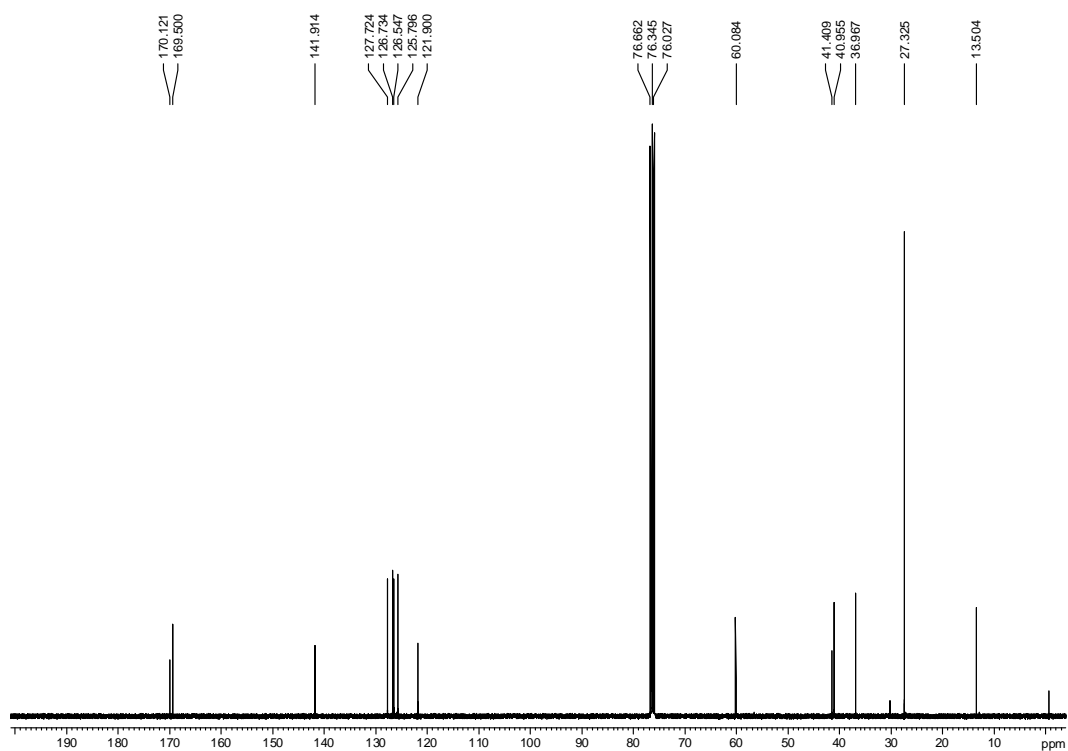
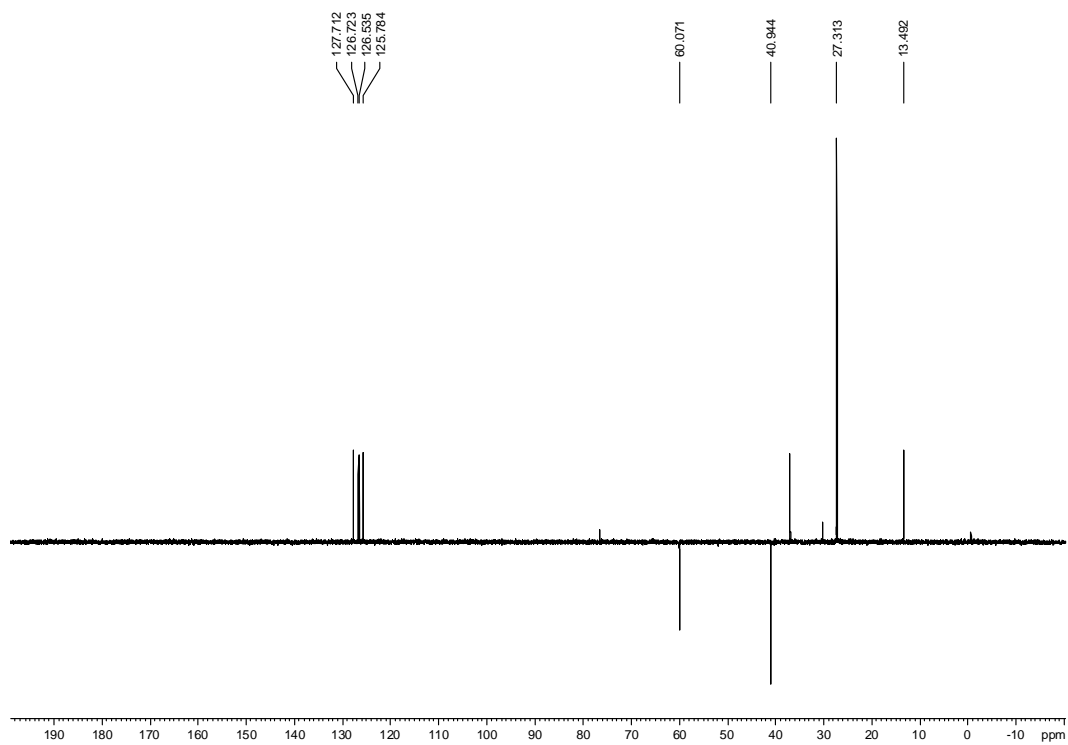
IR (ATR)



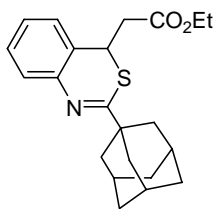
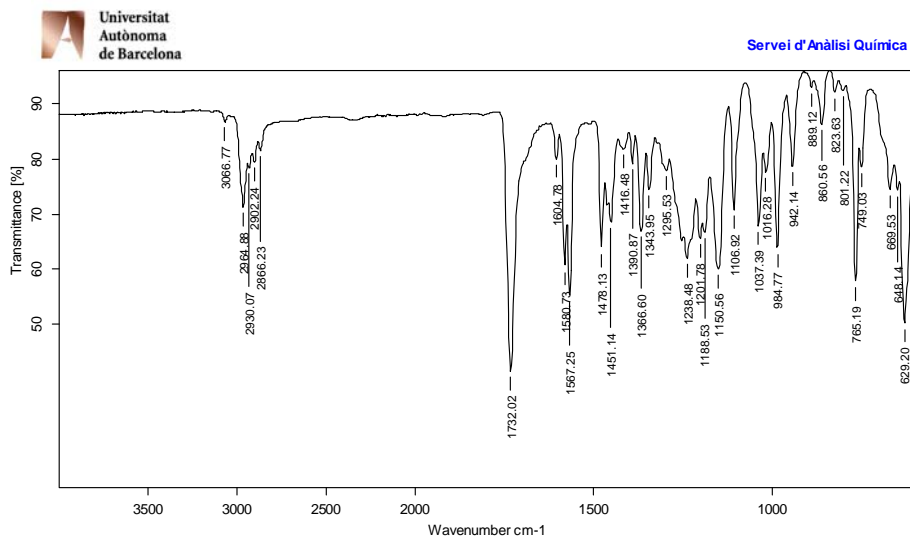
2-(2-^tbutil-4H-benzo[d][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, 146

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz)



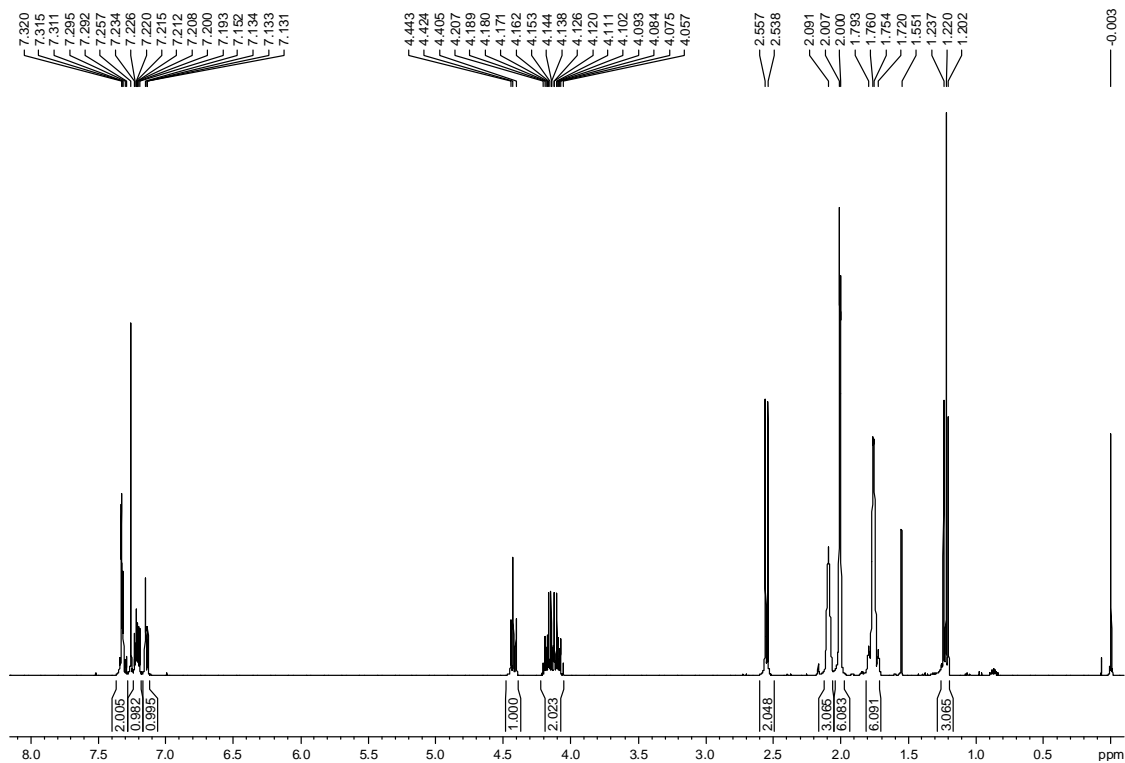
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz)Dept (CDCl_3 , 100 MHz)

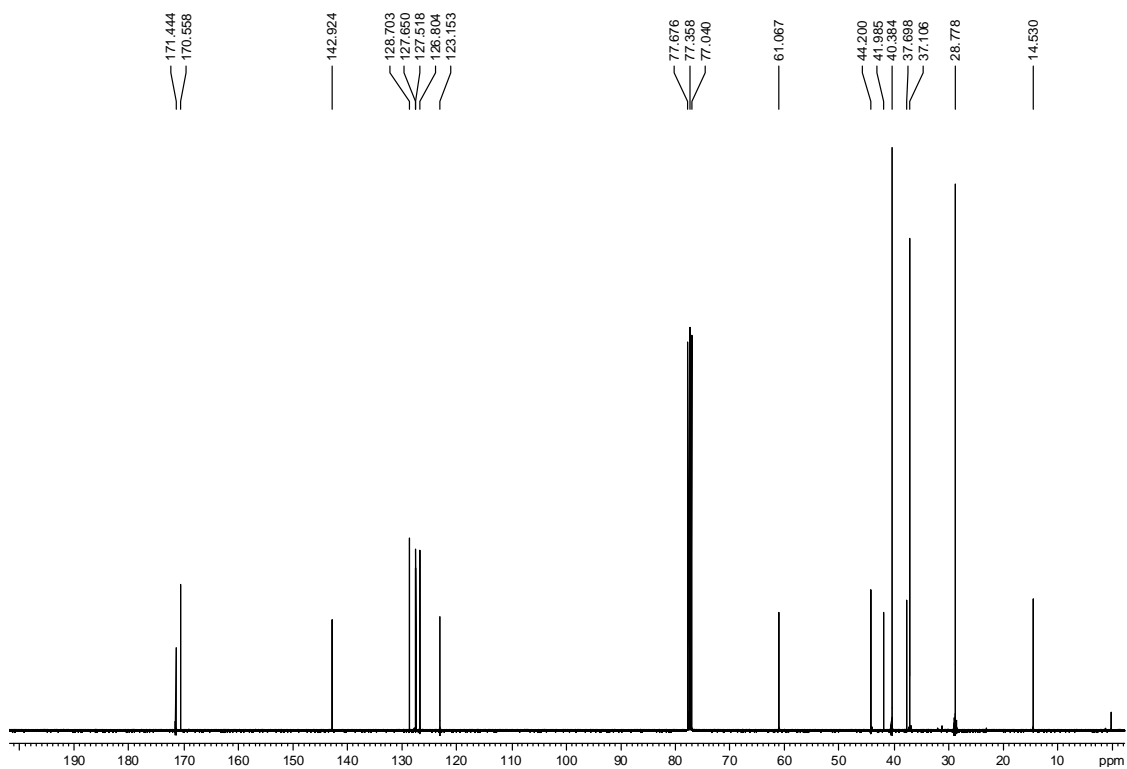
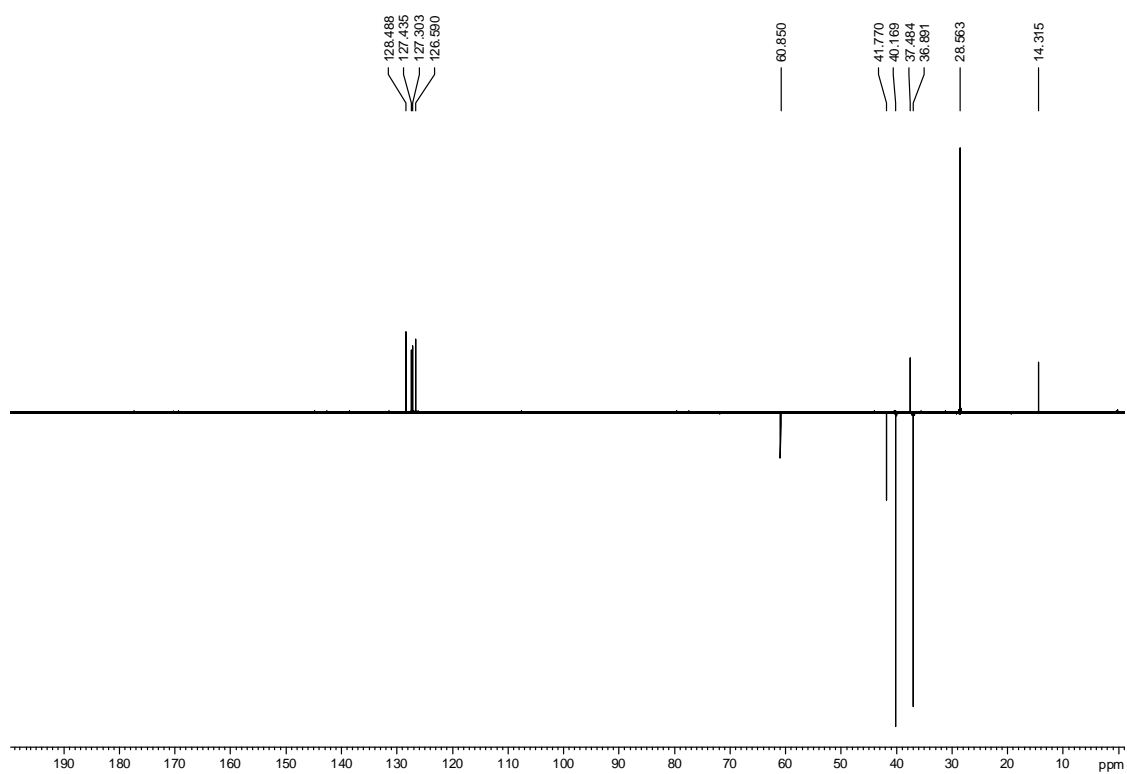
IR (ATR)



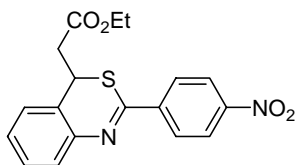
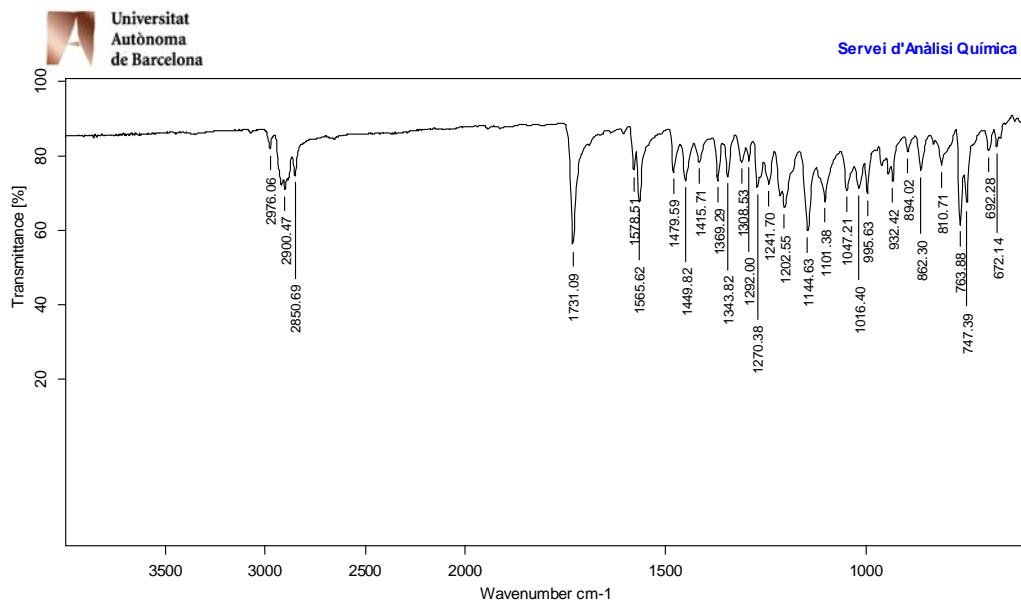
2-[2-(1-adamantil-4H-benzo[d][1,3]tiazin-4-yl)acetat d'etil, 147

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz)



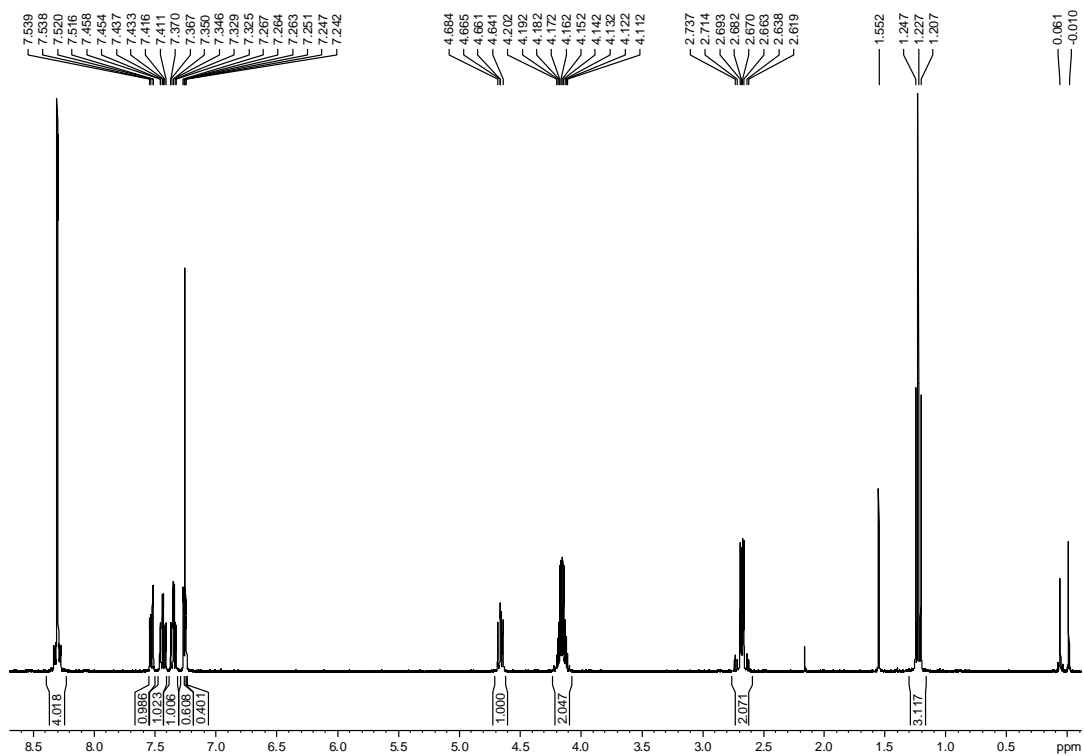
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz)Dept (CDCl_3 , 100 MHz)

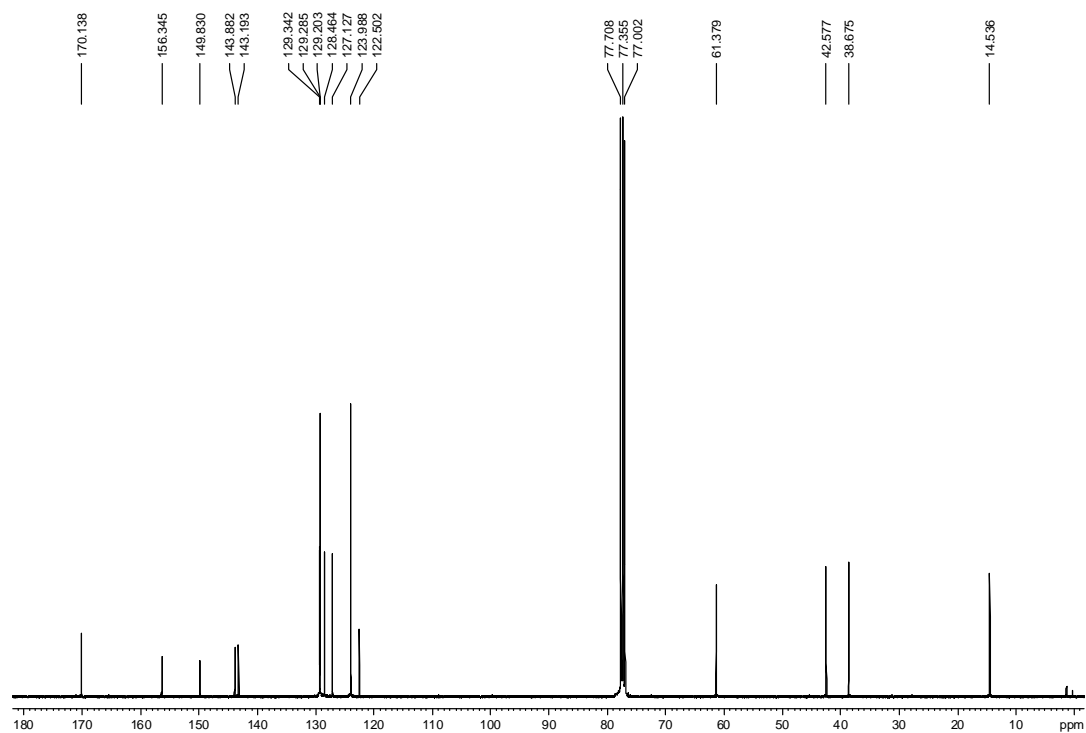
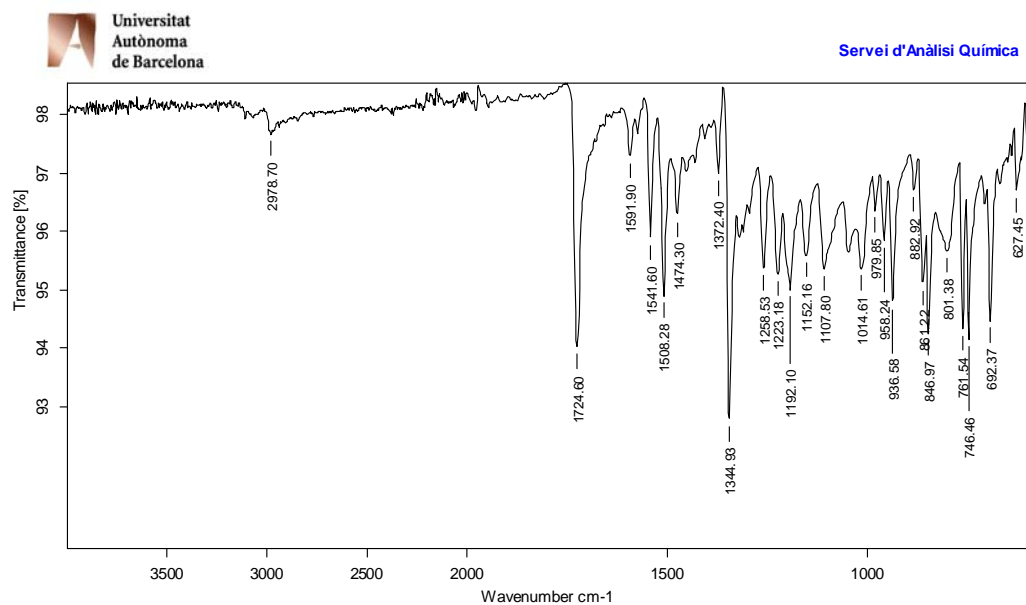
IR (ATR)

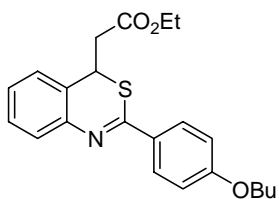
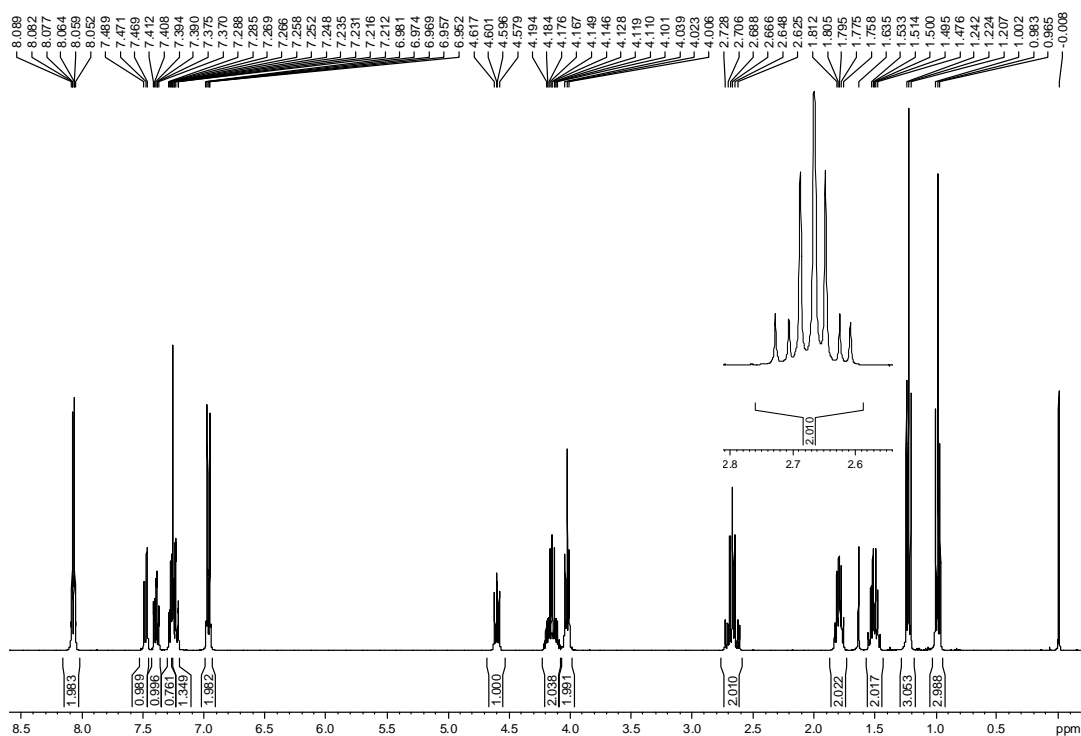
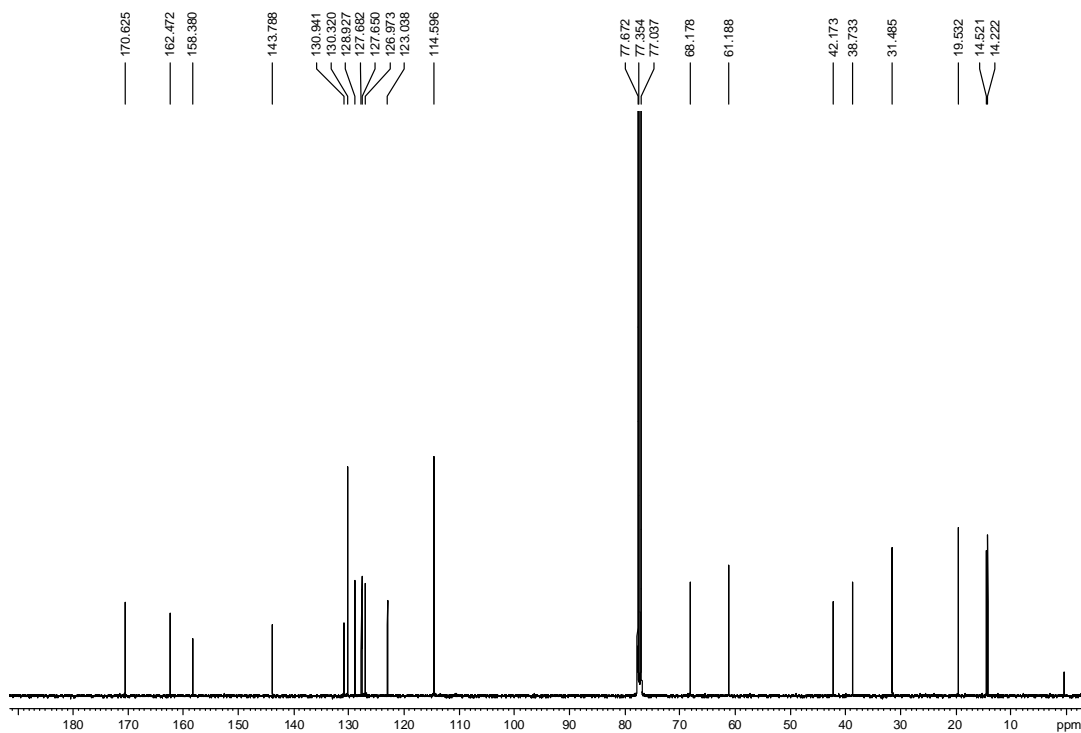


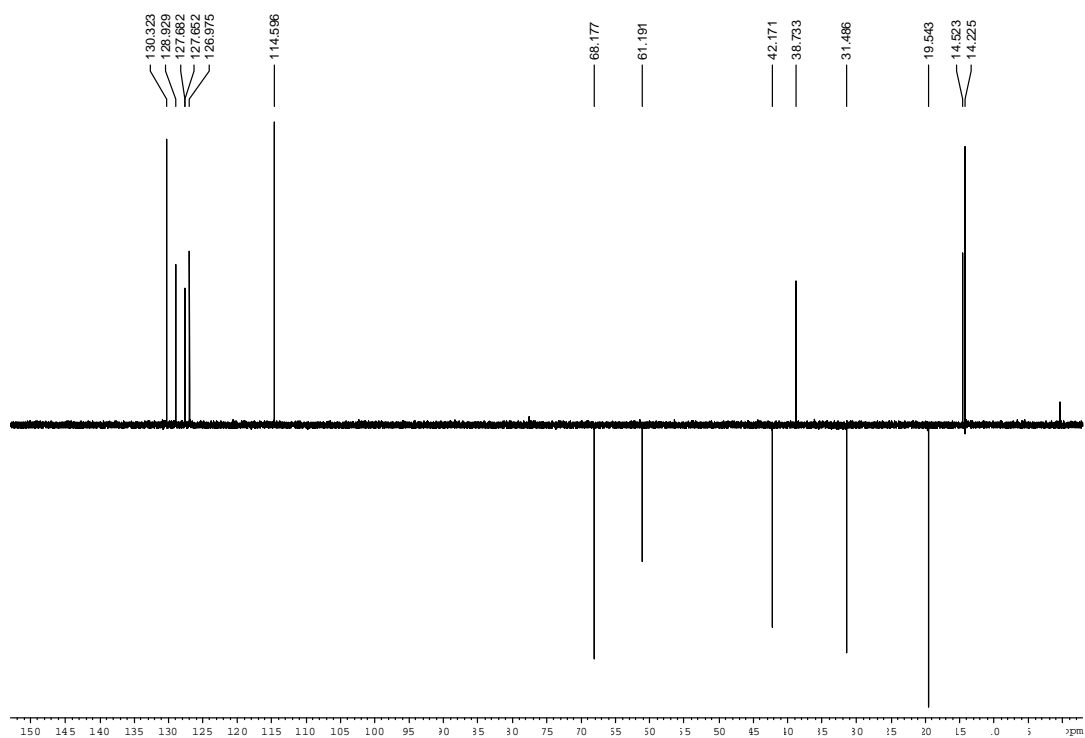
2-[2-(4-nitrofenil)-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetat d'etil, **149**

¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz)

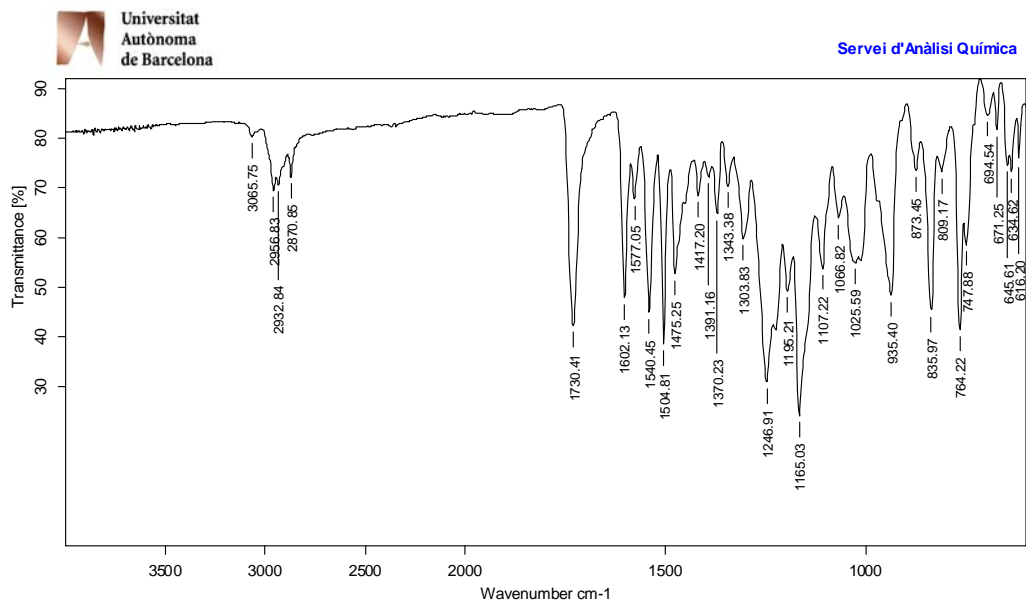


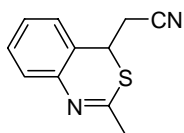
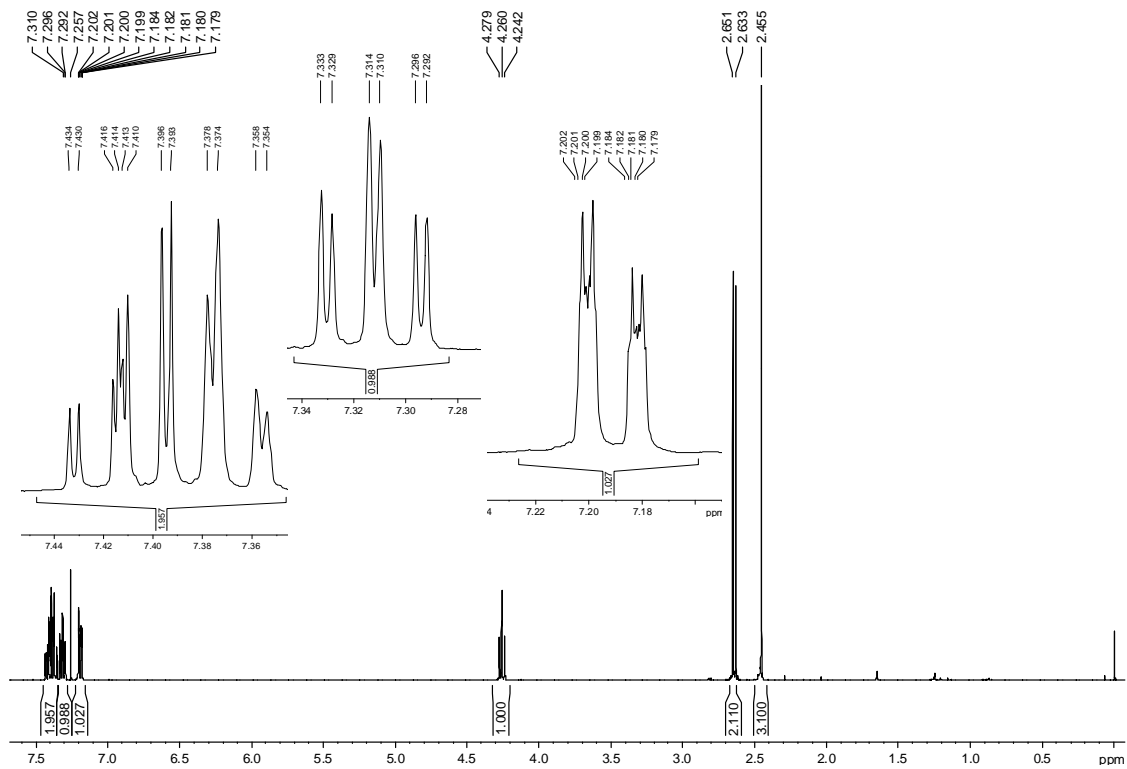
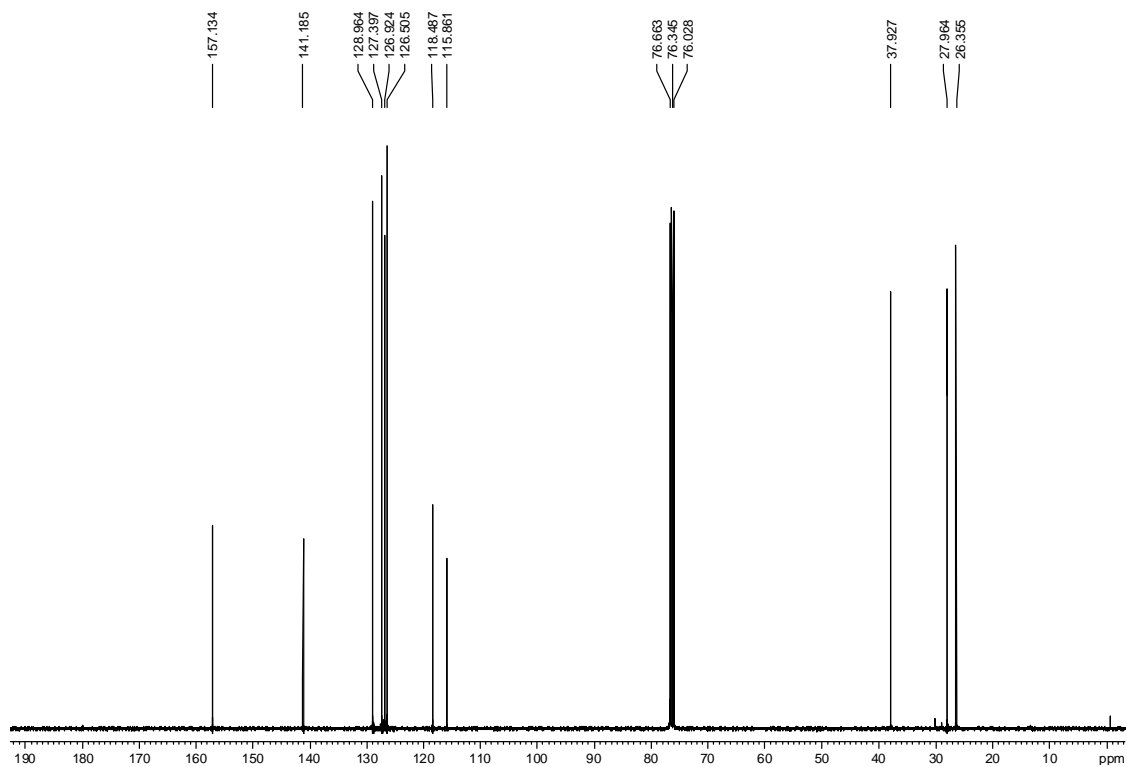
^{13}C -RMN (CDCl₃, 90.5 MHz)**IR (ATR)**

2-[2-(4-butoxyfenil)-4*H*-benzo[d][1,3]tiazin-4-il]acetat d'etil, 150¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz)

Dept (CDCl₃, 100 MHz)

IR (ATR)



2-(2-metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-4-il)acetonitril, 153¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz)¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz)

Dept (CDCl₃, 90.5 MHz)