

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA

CONTRIBUCIÓ DE LA TRIFENILFOSFINA EN LA CATÀLISI PER
ESPÈCIES DE RUTENI EN ADDICIONS DE MICHAEL I
PERFLUOROALQUILACIONS D'OLEFINES

Maria Lumbierres Burgués
Octubre 2001

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA

**CONTRIBUCIÓ DE LA TRIFENILFOSFINA EN LA CATÀLISI PER
ESPÈCIES DE RUTENI EN ADDICIONS DE MICHAEL I
PERFLUOROALQUILACIONS D'OLEFINES**

Memòria presentada a l'Escola de
Doctorat i Formació Continuada de
la Universitat Autònoma de
Barcelona, per aspirar al grau de
Doctor en Química, per

Maria Lumbierres Burgués

Revisada pel director:

Prof. Marcial Moreno Mañas
Catedràtic de Química Orgànica
Cerdanyola del Vallés, Octubre de 2001

La vida no es fácil. Hay que preservar y, sobretudo, tener confianza en sí misma. Hay que creer que se está dotado para alguna cosa y que esta cosa hay que alcanzarla cueste lo que cueste.

Marie Curie

**Als meus pares i a les meves germanes,
per haver estat sempre al meu costat.**

ÍNDEX

PRÒLEG	I
CAPÍTOL 1. CONTRIBUCIÓ DE LA TRIFENILFOSFINA EN LA CATÀLISI PER $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ I $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ EN ADDICIONS DE MICHAEL DE COMPOSTOS β-DICARBONÍLICS.	1
1.1. INTRODUCCIÓ	3
1.1.1. Introducció a les addicions de Michael.	5
1.1.2. Addicions de Michael catalitzades per metalls de transició i/o lantànids.	6
1.1.2.1. Generació de centres quaternaris.	8
1.1.2.2. Addicions de Michael catalitzades per espècies de níquel.	9
1.1.2.2.1. Generació de centres quaternaris per espècies de níquel.	10
1.1.2.3. Addicions de Michael catalitzades per espècies de ruteni.	12
1.1.3. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per metalls.	19
1.1.3.1. Precedents a la bibliografia.	19
1.1.3.2. Precedents dins el nostre grup de treball.	23
1.2. OBJECTIUS	29
1.3. RESULTATS	33
1.3.1. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. Generació de centres quaternaris.	35
1.3.1.1. Optimització de les addicions de Michael de metilacetoacetats de diversos inductors de quiralitat.	35
1.3.1.2. Addicions de Michael de la (4 <i>S</i>)-4-benzil- <i>N</i> -((2 <i>R</i>)-2-metil-1,3-dioxobutil)-oxazolidin-2-ona, 19a .	39
1.3.1.3. Addicions de Michael de la (2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 20 .	40
1.3.1.4. Addicions de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -ribonolactona, 24a .	42
1.3.2. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.	44
1.3.3. Addicions de Michael de β -dicetones i malonats catalitzades per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.	48
1.3.3.1. Addicions de Michael de les 2-alkil-1,3-difenil-1,3-propanodiones, 35 .	49
1.3.3.2. Addicions de Michael dels malonats de dimetil, 10 .	50
1.3.4. Comparació de l'activitat catalítica de tres espècies de ruteni(II) en les addicions de Michael.	58
1.3.5. Addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina.	62
1.3.5.1. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per trifenilfosfina.	66
1.3.6. Mecanisme postulat per les addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina.	68
1.3.7. Addicions de Michael catalitzades per trifenilfosffina ancorada a un suport sòlid.	73

CAPÍTOL 2. ADDICIÓ DE IODUR DE PERFLUOROOCUTIL A DIVERSES OLEFINES SOTA CATÀLISI PER TRIFENILFOSFINA.	75
2.1. INTRODUCCIÓ	77
2.1.1. Aplicacions dels compostos orgànics amb cadenes perfluoroalquílques.	79
2.1.1.1. Repelents tèxtils i fluorosurfactants.	79
2.1.1.2. Agents colorants.	80
2.1.1.3. Aplicacions biomèdiques dels compostos perfluorats i les seves emulsions.	80
2.1.2. Introducció de cadenes perfluoroalquílques en molècules orgàniques.	81
2.1.2.1. Addicions de iodurs de perfluoroalquil a olefines iniciades tèrmicament, fotoquímicament o per iniciadors radicalaris	81
2.1.2.2. Addicions de iodurs de perfluoroalquil a enllaços múltiples iniciades electroquímicament.	82
2.1.2.3. Addicions de iodurs de perfluoroalquil a enllaços múltiples catalitzades per espècies metàl·liques.	83
2.1.2.4. Addicions de iodurs de perfluoroalquil a enllaços múltiples catalitzades per altres espècies.	87
2.1.3. Reacció de Kharasch. Similituds amb l'addició d'halurs de perfluoroalquil a olefines.	88
2.2. OBJECTIUS	89
2.3. RESULTATS	93
2.3.1. Addicions de iodur de perfluoroocutil a diverses olefines sota catàlisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.	95
2.3.2. Addicions de iodur de perfluoroocutil a diverses olefines sota catàlisi per trifenilfosfina.	97
2.3.2.1. Addició del iodur de perfluoroocutil a olefines linials.	97
2.3.2.2. Addició del iodur de perfluoroocutil a olefines cícliques.	100
2.3.2.3. Addició del iodur de perfluoroocutil a enamines i èters d'enol.	102
2.3.3. Estudis de ressonància magnètica nuclear per a l'elucidació estructural dels adductes 72 i 73 .	105
2.3.3.1. Elucidació estructural de l'adducte 72 .	105
2.3.3.2. Elucidació estructural de l'adducte 73 .	107
2.3.4. Estudis mecanístics de la perfluoroalquilació d'olefines sota catàlisi per trifenilfosfina.	111
2.3.4.1. Experiments amb atrapadors radicalaris.	112
2.3.4.2. Experiments per intentar detectar la presència de la sal 78 .	114

CONCLUSIONS	117
EXPERIMENTAL	121
CONSIDERACIONS GENERALS.	123
I. PREPARACIÓ DELS CATALITZADORS DE RUTENI(II).	125
I.1. Preparació del diclorotris(trifenilfosfina)ruteni(II).	127
I.2. Preparació del <i>cis</i> -dihidrurotetraquis(trifenilfosfina)ruteni(II).	127
I.3. Preparació del <i>trans</i> -di- μ -cloro-bis[(⁶ -benzè)clororuteni(II)], 49 .	128
I.4. Preparació del clorur de ciclopentadienil(⁶ -benzè)ruteni(II), 50 .	129
I.5. Preparació de l'hexafluorofosfat de ciclopentadienil(⁶ -benzè)ruteni(II), 51 .	130
I.6. Preparació de l'hexafluorofosfat de tris(acetonitril)ciclopentadienilruteni(II), 52 .	131
II. PREPARACIÓ DELS PRODUCTES DERIVATS DE LES ADDICIONS DE MICHAEL DIASTEROSELECTIVES DE METILACETOACETATS DE DIVERSOS INDUCTORS DE QUIRALITAT.	133
II.1. Preparació dels productes derivats de la (4 <i>S</i>)-4-benziloxazolidin-2-ona, 14 .	135
II.1.1. Preparació de la (4 <i>S</i>)- <i>N</i> -acetoacetil-4-benziloxazolidin-2-ona, 13a .	135
II.1.2. Preparació de les (4 <i>S</i>)-4-benzil- <i>N</i> -(2-metil-1,3-dioxobutil)oxazolidin-2-ones, 19a i 19b .	136
II.1.3. Addició de Michael de la (4 <i>S</i>)-4-benzil- <i>N</i> -((2 <i>R</i>)-2-metil-1,3-dioxobutil)oxazolidin-2-ona, 19a , a la metil vinil cetona sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció de les (4 <i>S</i>)-4-benzil-3-(2-acetil-2-metil-1,5-dioxohexil)oxazolidin-2-ones, 31a i 31b .	137
II.2. Preparació dels productes derivats de la (-)-10,2-bornanosultama, 15 .	138
II.2.1. Preparació de la (+)-(1 <i>S</i>)-10-camforsulfonamida, 83 .	138
II.2.2. Preparació de la (-)-(camforsulfonil)imina, 84 .	139
II.2.3. Preparació de la (-)-10,2-bornanosultama, 15 .	140
II.2.4. Preparació de la (2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, 13b .	141
II.2.5. Preparació de la (2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 20 .	142
II.2.6. Addició de Michael de la (2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 20 , a la metil vinil cetona sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció de la (2 <i>R</i>)- <i>N</i> -((2 <i>R</i>)-2-acetil-2-metil-1,5-dioxohexil)bornano-10,2-sultama, 32 .	143
II.3. Preparació dels productes derivats de la 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 18 .	144
II.3.1. Preparació de la 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 18 .	144
II.3.2. Preparació del 3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 13e .	145
II.3.3. Preparació del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a .	146

II.3.4.	Addició de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a la metil vinil cetona sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció dels 2-acetil-2-metil-5-oxohexanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 26a i 26b .	147
II.3.5.	Addició de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'acrilonitril sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció dels 2-(2-cianoetil)-2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona 30a i 30b .	148
II.3.6.	Addició de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'acrilat d'etil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció del 2-acetil-4-etoxicarbonil-2-metilbutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 33a i 33b .	149
II.3.7.	Addició de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció dels 2-(<i>N,N'</i> -bis(etoxicarbonil)hidrazino)-2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 27a i 27b .	151
II.3.8.	Addició de Michael dels 2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'azodicarboxilat de diisopropil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció dels 2-(<i>N,N'</i> -bis(isopropiloxicarbonil)hidrazino)-2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 28a i 28b .	152
II.3.9.	Addició de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'azodicarboxilat de dibenzil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció del 2-(<i>N,N'</i> -bis(benziloxicarbonil)hidrazino)-2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 29a i 29b .	154
II.3.10.	Addició de Michael dels 2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 24a , a l'azodicarboxilat de <i>tert</i> -butil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció del 2-(<i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butoxicarbonil)hidrazino)-2-metil-3-oxobutanoats de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, 34a i 34b .	155
III.	PREPARACIÓ DELS PRODUCTES DERIVATS DE LES ADDICIONS DE MICHAEL DE -DICETONES I 2-ALQUILMALONATS DE DIMETIL.	157
III.1.	Preparació de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a .	159
III.2.	Addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a , a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ . Obtenció de la 2-(<i>N,N'</i> -bis(etoxicarbonil)hidrazino)-2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 36 .	160
III.3.	Addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a , a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per RuH ₂ (PPh ₃) ₄ . Obtenció de la 2-etoxicarbonilamino-1-fenil-2-buten-1-ona, 54 , i la <i>N</i> -etoxicarbonilbenzamida, 53 .	161
III.4.	Preparació del 2-butilmalonat de dimetil, 10b .	162

III.5.	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, 10b , a la metil vinil cetona sota catàlisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Obtenció del 2-butil-2-(3-oxobutil)malonat de dimetil, 37 .	163
III.6.	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, 10b , a la metil vinil cetona sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció del 2-butil-2-(3-oxobutil)malonat de dimetil, 37 , i el 4-acetil-2-butil-2-metoxicarbonil-7-oxooctanoat de metil, 55 .	164
III.7.	Addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, 10b , a l'acrilonitril sota catàlisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Obtenció del 2-butil-2-(2-cianoetil)malonat de dimetil, 38 , i el 2-butil-2-(2,4-dicianobutil)malonat de dimetil, 39a .	165
III.8.	Addició de Michael del malonat de dimetil, 10a , a la 2-vinilpiridina sota catàlisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.	166
III.9.	Addició de Michael de la 2,4-pentanodiona, 5a , a la 2-vinilpiridina sota catàlisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Obtenció del 3,5-dimetil-4-(2-(2-piridil)etil)pirazole, 47 .	167
III.10.	Preparació del dipicrat del 3,5-dimetil-4-(2-(2-piridil)etil)pirazolil, 48 .	169
IV.	ADDICIONS DE L'HEPTADEC AFLUORO-1-IODOOCTÀ A DIVERSES OLEFINES SOTA CATÀLISI PER TRIFENILFOSFINA.	171
IV.1.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà a l'1-octè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció de l'1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptadecafluoro-10-iodohexadecà, 64 .	173
IV.2.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà al 2-metil-1-hexè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció de l'1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptadecafluoro-10-iodo-10-metiltetradecà, 66 .	174
IV.3.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodoheptà a l'àcid undecilènic sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció de l'àcid 12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,19-heptadecafluoro-10-iodononadecanoic, 61a .	175
IV.4.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà a l'1,5-hexadiè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció de l'1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-tetratriafluoro-10-13-diododocosà, 69 .	176
IV.5.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà al ciclohexè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció dels 1-(1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptadecafluorooctil)-2-iodociclohexans, 65a i 65b .	178
IV.6.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà al ciclopentè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció de l'1-(1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptadecafluorooctil)-2-iodociclopentà, 72 .	179
IV.7.	Addició de l'heptadecafluoro-1-iodooctà al norbornè sota catàlisi per PPh_3 . Obtenció del 2-(1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptadecafluorooctil)-3-iodobiciclo[2.2.1]heptà, 73 .	180

INDEX DE FÓRMULES	183
COL·LECCIÓ D'ESPECTRES	195
BIBLIOGRAFIA	291

PRÒLEG

AGRAÏMENTS

Els treballs que han permès la redacció de la present Tesi Doctoral han estat realitzats als laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció del Prof. Marcial Moreno Mañas i la Dra. Adelina Vallribera Massó, als quals vull agrair tot l'ajut que m'han donat, així com les hores de dedicació i la confiança que han dipositat en mi.

Agraeixo també la Dra. Roser Pleixats i al Prof. Jordi Marquet, i a la resta de professors de la Unitat de Química Orgànica, els quals han estat de gran ajuda en algun moment.

Vull fer constar també el meu agraïment a la *Direcció General d'Universitats de la Generalitat de Catalunya*, per la financiació del projecte a través d'una beca C.I.R.I.T.

Agraeixo a la Rosa Segura del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la UAB, la realització d'alguns dels espectres. Vull agrair de manera especial al Dr. Teodor Parella del mateix servei, la realització dels experiments bidimensionals. També m'agradaria agrair al Dr. Josep Maria Paulis, la Dra. Alba i en José Manuel Rodríguez del *Servei d'Anàlisi* de la UAB la realització dels experiments d'espectrometria de masses i les anàlisis elementals, al Dr. Elies Molins de l'*Institut de Ciència de Materials* de Barcelona (CSIC), per la realització de l'experiment de difracció de raigs X. Un agraïment especial a Isabel Filella del *Servei de Documentació (Biblioteca de la Facultat de Ciències)* de la UAB per la seva gran ajuda en les cerques bibliogràfiques.

Agraeixo als meus companys de laboratori, totes les bones estones que m'han fet passar i la valuosa ajuda que m'han donat en els moments més difícils. De manera més particular, un record especial pels companys fotoquímics: Robert (amb qui sempre pots tenir una xerrada agradable cap al tard, després d'una llarga jornada de treball), Oriol, Chiara, Imma, Isma, Xavi A., i els que acaben d'arribar, Úrsula i Francesc, i pels nois « moreno »: Raquel (la meva paisana, que aprecio de manera molt especial), Lurdes, Ana L., Anna R., Jordi C., Caroline (a qui agraeixo tot el temps que em va dedicar quan vaig arribar, i sobretot tota la química que vaig aprendre d'ella), Jaume (a qui agraeixo de manera molt especial la seva ajuda, i les estones tan divertides que vam compartir al laboratori), Paqui G. (per la seva simpatia), Rosi (la nostra veterana, amb qui vaig passar molt bones estones a Toulouse), Sílvia V. (qui alegra el laboratori amb la seva vitalitat), Elisenda i Toni (companys de patiments), Jan

(amb el que he rigut molt, tot i tenir un sentit de l'humor força especial), Belén, Pep i els més joves: Xavi, Mar, Nacho i Sandra.

Vull dedicar un record molt especial al Javier, un bon company de poiata amb el que hem rigut molt, a la Miriam, a qui agraeixo la seva amistat, tot el suport que m'ha donat i sobretot, la confiança que ha depositat en mi, la Montse, amb qui he compartit bones estones i a la Sílvia C., gràcies per la teva amistat, per les xerrades que tant trobo a faltar, i sobretot per la teva ajuda en tot moment.

No vull deixar d'agrair a la resta de companys de la Unitat l'ajuda que m'han donat sempre que ho he necessitat.

Vull agrair de manera especial al Dr. Bruno Chaudret i la Dra. Sylviane Sabo-Etienne la seva acollida durant la meva estada al LCC de Toulouse. A tots els meus companys de l'*Equipe L*, *merci beaucoup pour être si gentilles avec moi*.

Un agraïment molt especial pels meus amics, per haver confiat en mi i haver estat sempre al meu costat : les meves amigues de la carrera, gràcies per les estones que vam compartir durant els estudis i sobretot per les anècdotes que hem viscut en les nostres excursions, Sena, a qui desitjo el millor en la seva estada a Corea, les meves companyes de pis, Angels i Neus, amb qui vaig viure moments molt especials, Félix, a qui agraeixo que no m'hagi deixat sola en els moments més difícils, i que m'hagi ensenyat que no importa el preu que es paga, si finalment s'aconsegueix el somni, Lourdes, amb qui he compartit totes les meves alegries i penes des de que erem petites, Mayte, per la seva amistat incondicional, Gloria i Tomás, als qui sempre he sentit molt a prop tot i estar a molts km de distància.

A qui més he d'agrair és a la meva família, els meus pares i les meves germanes. Gràcies per haver confiat en mi, per haver-me donat un suport incondicional, i sobretot per haver-me suportat en els moments més difícils.

 ABREVIATURES

[] _D	Rotació específica mesurada a la ratlla D del sodi i temperatura ambient
ABN	Azabis(2-metilpropionitril)
Ac	Acetil
acac	Acetilacetonat
AIBN	Azabis(isobutironitril)
anh.	Anhidre
atm. H ₂	Atmosfera d'hidrogen
atm. N ₂ o Ar	Atmosfera inert de nitrogen o argó
BINOL	4,4'-Bi-1-naftol
Bn	Benzil
c (en [] _D)	Concentració (unitats : g / 100 ml)
ca	<i>Circa</i> = aproximadament
cat.	Catalitzador
CG	Cromatografia de gasos
COD	1,5-ciclooctadiè
col.	Col·laboradors
Cp	Ciclopentdienil
d	Dies
D (en P.f.)	Descomposició
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà
DMSO	Dimetilsulfòxid
dpe	<i>Diphosphineethane</i>
dte	Dissolvent
ed	Excés diastereoisomèric
EM	Espectrometria de masses
ent.	Enantiòmer
eq.	Equivalents (en sentit de relació molar referida al reactiu limitant)
Eu(hfc) ₃	tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilè)-(+)-camforat] d'europi (III)
Exp.	Experiment
<i>gem</i>	Geminal
h	hores
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
ⁱ Pr	Isopropil
IR	Infraroig

Lit.	Literatura
LSB	<i>Lanthanum-sodium 4,4'-bi-1-naftol</i>
M/z	Relació massa/càrrega
M	Metall
M (en EM)	Pic molecular
Me	Metil
(en IR)	Número d'ona (unitats : cm^{-1})
nBu	nBu
Nu	Nucleòfil
P.eb.	Punt d'ebullició
P.f.	Punt de fusió
Ph	Fenil
Pm	Pes molecular
rd	Relació diastereoisomèrica
rdt	Rendiment
R _F	Cadena perfluoroalquíllica ($\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$)
S	Dissolvent
sal	Salicilaldehid
SET	<i>Single electron transfer</i>
st (en IR)	<i>Stretching</i>
t	Temps
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambient
^t Bu	<i>Tertbutil</i>
Tf	Triflat
THF	Tetrahidrofuran
TMSCl	Clorotimetilsil·là
X _C	Auxiliar quiral

Abreviatures emprades en ressonància

¹ H-RMN	Ressonància magnètica nuclear de protó
¹³ C-RMN	Ressonància magnètica nuclear de carboni
¹⁹ F-RMN	Ressonància magnètica nuclear de fluor
³¹ P-RMN	Ressonància magnètica nuclear de fósfor
	Desplaçament químic (unitats: ppm)
abs. compl.	Absorció complexa
ca.	<i>circa</i> = aproximadament
COSY	<i>CO</i> rrrelation <i>Sp</i> ectroscopy

d	Doblet
dd	Doble doblet
2D	bidimensional
DEPT	<i>Distorsionless Enhancement by polarization transfer</i>
dt	Doble triplet
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
<i>J</i>	Constant 'acoblament (unitats: Hz)
m	Multiplet
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i>
q	Quartet
s	Singlet
t	Triplet
tt	Triple triplet

PUBLICACIONS

The Contribution Made by Triphenylphosphane in the Putative Catalysis by Ruthenium Species in Conjugate Additions of α,β -Dicarbonyl Compounds. Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2321.

Addition of Perfluorooctyl Iodide to Alkenes. Catalysis by Triphenylphosphane. Lumbierres, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* 2001, en viat.

CAPÍTOL 1

CONTRIBUCIÓ DE LA TRIFENILFOSFINA EN LA
CATÀLISI PER $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ I $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ EN
ADDICIONS DE MICHAEL DE COMPOSTOS β -
DICARBONÍLICS.

1.1. INTRODUCCIÓ

1.1. INTRODUCCIÓ

1.1.1. Introducció a les addicions de Michael.

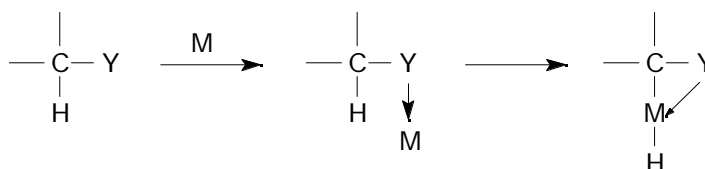
L'addició conjugada constitueix un dels mètodes més eficaços a l'hora de formar enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom. Aquesta reacció té lloc quan un nucleòfil, de qualsevol naturalesa, reacciona amb un sistema insaturat en conjugació amb un grup activant (normalment un grup electroatraient). Quan el nucleòfil és un carbanió la reacció rep el nom d'addició de Michael (91MI1, 92MI1).

Tradicionalment, les addicions de Michael són catalitzades per bases fortes, tals 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. Es coneix que els adductes de Michael poden experimentar una retro-addició en condicions fortament bàsiques (59OR179, 87MI1, 91MI1, 92MI1, 92MI2). La polimerització de l'acceptor de Michael és un altre dels inconvenients que limita l'aplicació de les addicions de Michael catalitzades per bases fortes (59OR179, 87MI1, 91MI1, 92MI1, 92MI2). D'altra banda, quan es vol induir estereoselectivitat, en els adductes que provenen d'una monoaddició, es pot produir una alteració de la configuració del nou centre quiral generat, degut a que encara hi ha un hidrogen actiu en la posició intercarbonílica (2001TL5021).

Algunes sals i complexos de metalls de transició i/o lantànids, catalitzen les addicions de Michael (96T3377, 98EJOC1259). L'ús alternatiu d'aquests catalitzadors metàl·lics assegura unes condicions neutres i suaus que eviten les reaccions secundàries no desitjades provocades per medis fortament bàsics. D'altra banda, la quimioselectivitat dels processos catalitzats per espècies metàl·liques es força superior a la dels processos que tenen lloc en medi fortament bàsic. Els avantatges que ofereixen aquests nous catalitzadors han conduït a l'estudi de sistemes elaborats, de manera que s'ha descrit l'ancoratge de complexos metàl·lics en un suport sòlid (97TL7583, 2000ORM4025). Aquests sistemes permeten no només simplificar el tractament de la reacció, sino també la recuperació i reutilització del catalitzador.

L'activació d'enllaços C-H per part d'algunes espècies metàl·liques representa una valuosa eina sintètica a l'hora de formar enllaços carboni-carboni, degut a la important capacitat de generar nucleòfils carbonats i dur a terme la reacció en condicions neutres i suaus. L'activació de l'enllaç C-H adjacent a un heteroàtom, en

una addició catalitzada per metall, es pot explicar basant-nos en l'efecte γ -heteroàtom (78JA348, 79JA7429, 95JA12436) (esquema 1).



Esquema 1 : Activació d'un enllaç C-H mitjançant l'efecte γ -heteroàtom.

La coordinació del metall (M) a l'heteroàtom (Y) augmenta la basicitat del metall, així com la δ -aciditat de l'H γ -heteroàtom. D'aquesta manera es facilita la inserció del metall a l'enllaç C-H, mitjançant una addició oxidant.

Les limitacions que presenten els catalitzadors bàsics, així com els avantatges que ofereix l'ús alternatiu de complexos i sals de metalls de transició i/o lantànids sota condicions neutres, ha obert un nou camp en l'estudi de les addicions de Michael. En l'apartat següent es fa menció dels treballs més rellevants que descriuen diversos complexos metàl·lics com a catalitzadors d'aquests processos.

1.1.2. Addicions de Michael catalitzades per metalls de transició i/o lantànids.

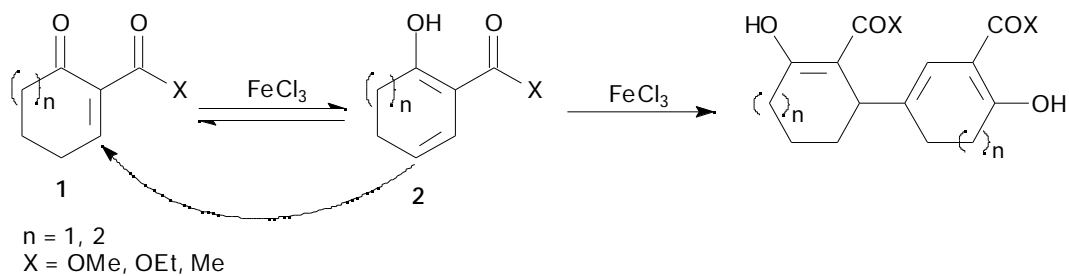
Són nombrosos els treballs que descriuen addicions de Michael sota catàlisi per espècies metàl·liques, si bé no s'aconsegueix en tots els casos la generació de centres quaternaris. Donada la dificultat que normalment suposa la generació de centres quaternaris, farem especial èmfasi en aquests treballs, en un apartat posterior.

Kocovsk_ va descriure addicions de Michael de diversos α -cetoesters i malonats sota catàlisi per complexos de Fe i Cu amb lligands acetilacetat, $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{BF}_3$ i $\text{Fe}(\text{acac})_2/\text{BF}_3$ (86TL5015, 88CCC2667).

Posteriorment, l'any 1997 Soriente i Spinella descriuen l'activitat catalítica del $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en addicions de Michael de β -dicetones i α -cetoesters sota l'efecte de les microones (97TL289). Paral·lelament, Sanhu va dur a terme addicions de Michael de nucleòfils molt similars en presència dels catalitzadors CdI_2 i BiCl_3 també sota l'efecte de les microones (97TL1449).

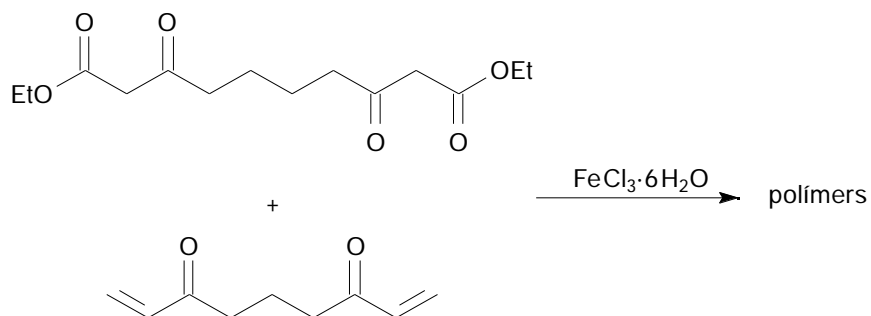
L'any 1999 Bartoli va dur a terme addicions de Michael de diversos compostos α -dicarbonílics amb diferents cetones i aldehyds vinílics sota catalisi per $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /NaI (99EJOC617).

Cal destacar el treball de Christoffers on es descriu una addició de Michael viniloga de cicloalquenones **1** sota catalisi per $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (esquema 2) (98JOC4539, 99EJOC2511). Es produeix un equilibri tautomèric entre la cicloalquenona **1** i el dienol **2**. Posteriorment, la presència del catalitzador de Fe promou una addició de Michael viniloga on el dienol **2** actua com a donador de Michael en la posició 2, mentre que la cicloalquenona **1** actua com acceptor de Michael.



Esquema 2 : Addició de Michael viniloga catalitzada per $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Posteriorment, Christoffers descriu la síntesi de polímers mitjançant addicions de dicetones diviníliques terminals a compostos α -dicarbonílics sota catalisi per $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (esquema 3) (00SL349).



Esquema 3 : Obtenció de polímers mitjançant addicions de Michael sota catalisi per $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

1.1.2.1. Generació de centres quaternaris.

L'any 1972 Saegusa va descriure l'addició de Michael sota catàlisi per espècies de coure (72BCJ496). Complexes de Cu^I-isonitril, preparats *in situ* a partir de Cu₂O catalitzaven l'addició conjugada de diversos malonats i dicetones a un nombre limitat d'electròfils (propiolats, acrilats i acrilonitril).

L'any 1993 Scettri descriu addicions de Michael catalitzades per EuCl₃ en CCl₄ anhidre (93TL7649). Cal destacar la importància d'aquest descobriment per ser el primer treball que utilitza un làntanid com a catalitzador en aquests processos. D'altra banda, s'observa també per primera vegada que no es requereix un lligand dionat en el metall o d'un anió bàsic (com l'acetat) que generi espècies dionat *in situ* a partir d'un compost 1,3-dicarbonílic.

Keller i Feringa van dur a terme addicions de Michael en medi aquós a temperatura ambient, en presència de Yb(OTf)₃ (96TL1879, 97SL842). Kotsuki va aconseguir estendre l'ús de Yb(OTf)₃ a un ampli rang d'electròfils (97TL7583). L'ancoratge de la sal d'iterbi en un suport de gel de sílice, li va permetre una fàcil recuperació i reutilització del catalitzador (figura 1).

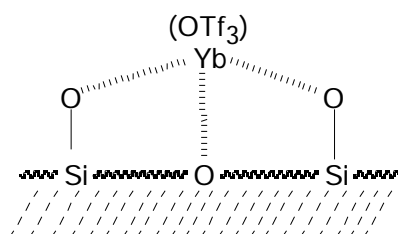
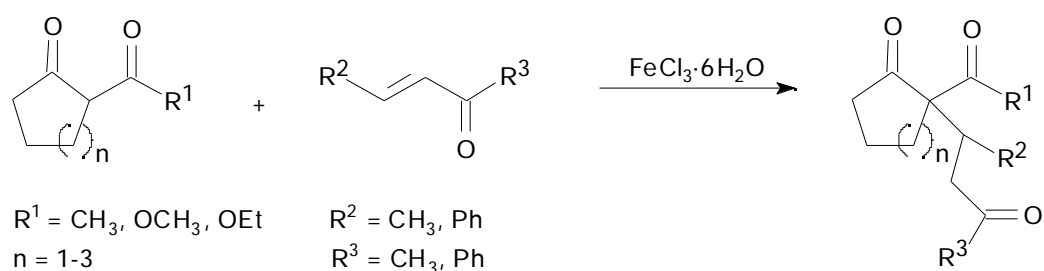


Figura 1

Christoffers va descriure addicions de Michael de diverses α -dicetones i α -cetoesters sota catàlisi per FeCl₃·6H₂O (97CC943, 97JCS(P1)3141) (esquema 4). El metall augmenta l'acidesa del protó intercarbonílic per coordinació amb els carbonils del nucleòfil, i per altra banda, activa també l'electròfil coordinant-se als seus grups donadors.



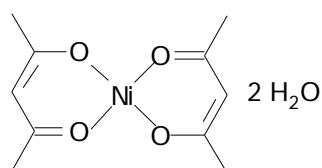
Esquema 4 : Addicions de Michael catalitzades per $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Poteriorment, Christoffers va estendre aquest estudi a un ampli rang de complexos metàlics : $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 (99EJOC1475).

1.1.2.2. Addicions de Michael catalitzades per espècies de níquel.

Cal destacar que en els treballs més rellevants que descriuen addicions de Michael sota catàlisi per espècies de Ni no s'aconsegueix la generació de centres quaternaris. A continuació farem esment dels precedents més importants existents a la bibliografia.

Nelson va demostrar l'eficàcia del complex $\text{Ni}(\text{acac})_2$, **3**, (figura 2) com a catalitzador en addicions de diversos compostos α,β -dicarbonílics a una sèrie d'electròfils (79FHRC921, 80JOC1246).



3: $\text{Ni}(\text{acac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Figura 2

El catalitzador presenta una limitació important, donat que és un complex d'una α,β -dicetona pot reaccionar amb l'electròfil acceptor. D'aquesta manera es contamina el producte de reacció desitjat amb el producte derivat de la reacció del de l'acetilacetona amb l'electròfil.

Posteriorment, Chan va aprofitar els bons resultats obtinguts per Nelson amb el complex $\text{Ni}(\text{acac})_2$ per a dissenyar un sistema catalític fàcilment recuperable, ancorant el complex de Ni a un polímer de poliestirè (figura 3) (82S467). Un dels lligands acac s'intercanvia amb el nucleòfil, i d'aquesta manera el Ni augmenta l'acidesa del protó intercarbonílic, facilitant l'addició.

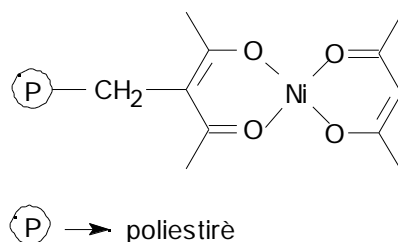


Figura 3

Cal destacar el treball de Lazzlo on es descriuen addicions de Michael sota l'activitat catalítica d'un doble sistema sílice-Ni(acac) / FeCl_3 (90TL4867). Es combina l'activació del nucleòfil per part del catalitzador heterogeni de Ni, amb l'acció del catalitzador homogeni de Fe, que augmenta l'electrofilia de l'acceptor de Michael (figura 4).

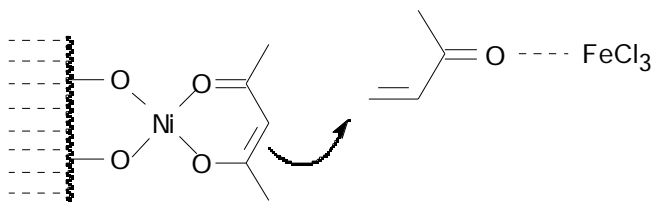
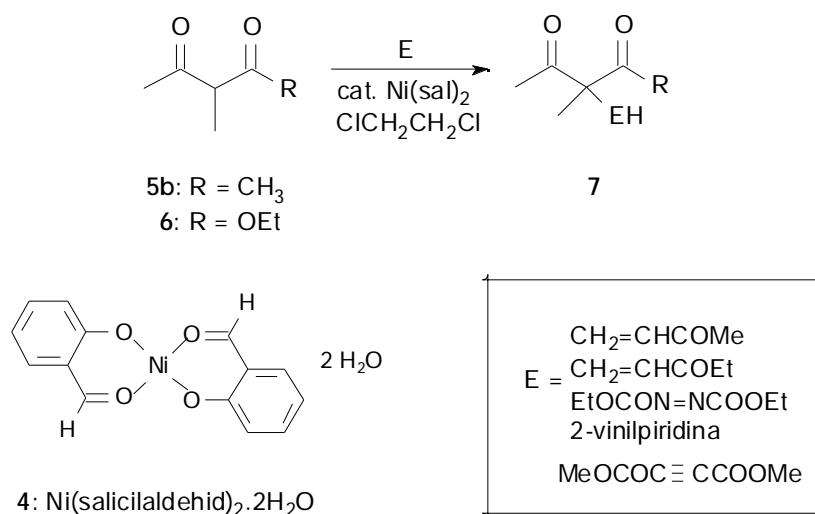


Figura 4

1.1.2.2.1. Generació de centres quaternaris per espècies de níquel.

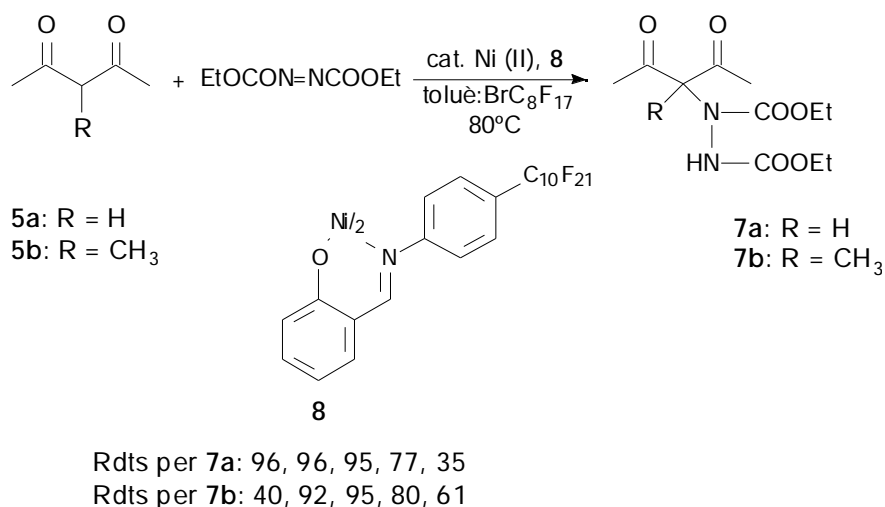
L'interès del nostre grup de treball en aquest camp, ens va conduir a explorar els complexes de Ni(II) en la generació de centres quaternaris mitjançant addicions de Michael. J. Clariana a la seva Tesi Doctoral (2000TH1) va estudiar aquestes addicions utilitzant un catalitzador semblant, $\text{Ni}(\text{saliciladehid})_2$, **4** (esquema 5) (99T7331). En particular, es van dur a terme addicions dels productes **5b** i **6** amb diversos electròfils, obtenint-se amb bons resultats els adductes **7** (taula 1).


 Esquema 5 : Addicions de Michael catalitzades per Ni(salicilaldehid)₂·2H₂O, 4.

Exp.	Nu	E	T(°C)	t(h)	Rdt(%)
1	5b	CH ₂ =CHCOCH ₃	100	15	83
2	6	CH ₂ =CHCOCH ₃	100	39	87
3	5b	CH ₂ =CHCOCH ₂ CH ₃	100	17	55
4	6	CH ₂ =CHCOCH ₂ CH ₃	100	50	77
5	5b	EtOC(=O)N=NCOOEt	50	20	96
6	6	EtOC(=O)N=NCOOEt	50	23	73
7	5b	2-vinilpiridina	130	48	18
8	5b	MeOC(=O)C≡CCOOMe	50	42	27

 Taula 1 : Addicions de Michael catalitzades per Ni(salicilaldehid)₂·2H₂O, 4.

Malgrat els bons rendiments obtinguts en aquestes addicions, el tractament de la reacció presenta certs inconvenients. Per tal de separar el complex de Ni del producte final es fa una hidròlisi àcida, de tal manera que Ni hidratat passa a la fase aquosa, alliberant-se el salicilaldehid que resta a la fase orgànica requerint-se una cromatografia per purificar el producte d'addició. Donat l'interès que mostrava el nostre grup de treball en el disseny de sistemes catalítics reutilitzables, M. Meseguer, en el seu Treball de Recerca (2001MI1), va sintetitzar un complex de Ni(II) molt similar, **8**, que incorporava una cadena perfluoroalquíllica, amb l'objectiu de recuperar fàcilment el catalitzador (esquema 6) (2000TL4093).



Esquema 6 : Addició de Michael catalitzada pel complex de Ni(II) **8** recuperable en fase perfluorada.

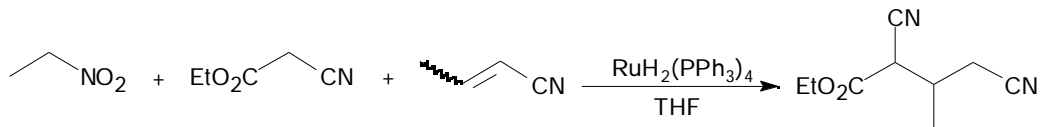
L'addició de l'azodicarboxilat de dietil a les dicetones **5a** i **5b** es va dur a terme en una mescla toluè : 1-bromoperfluorooctà (1 :1). Aquests dissolvents són miscibles a 80°C, per tant la reacció té lloc en una única fase. Un cop finalitza la reacció, es deixa refredar el sistema, els dos dissolvents es tornen immiscibles. Els productes finals **7a** i **7b** es recuperen en la fase orgànica, mentre que el dissolvent perfluorat que conté el catalitzador de Ni(II) dissolt, es pot tornar a reutilitzar.

1.1.2.3. Addicions de Michael catalitzades per espècies de ruteni.

S'han escrit diversos articles de revisió on s'evidencia la importància que han adquirit en els darrers anys les espècies de ruteni, com a catalitzadors en moltes reaccions orgàniques (98CR2599, 99EJIC1047). En particular, es destacable l'elevada capacitat d'algunes d'aquestes espècies en l'activació enllaços C-H de metilens actius.

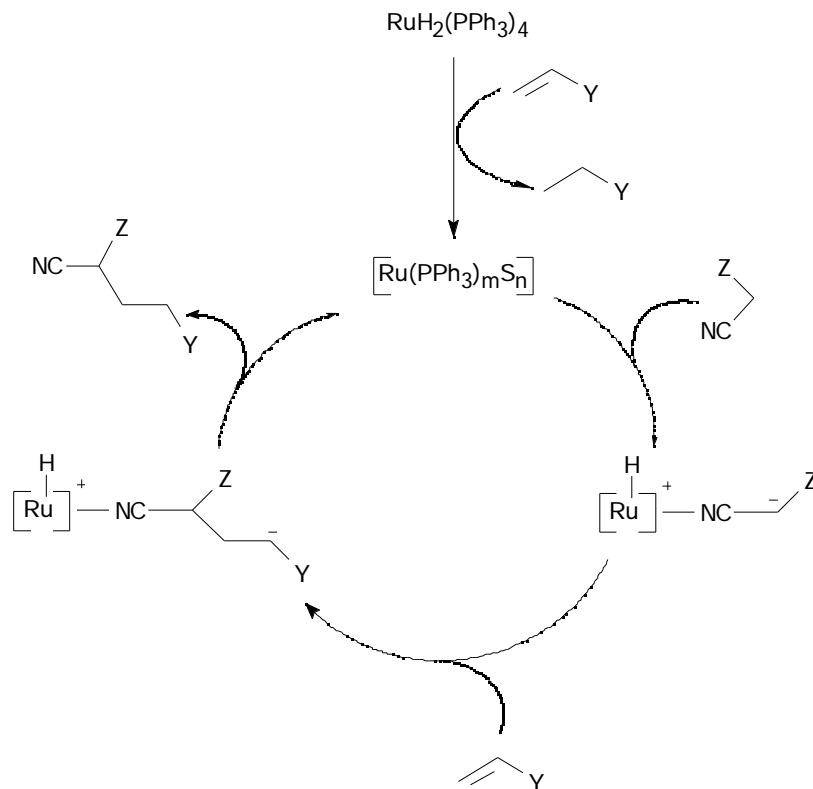
Concretament, el dihidrotetrakis(trifenilfosfina)ruteni(II), RuH₂(PPh₃)₄, ha demostrat ser un catalitzador eficient en addicions conjugades de compostos -dicarbonílics i -cianocarbonílics a sistemes -activats (89JA5954, 95JA12436, 96JA8553).

Murahashi va descriure que el $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, catalitza eficientment les addicions conjugades i condensacions aldòliques de compostos amb nitrils actius (89JA5954, 95JA12436). La coordinació del grup nitril al metall sembla un requeriment en l'activitat catalítica de l'hidrur de ruteni(II), donat que altres compostos amb metilens actius que careixen d'un grup nitril es mostren inerts en les mateixes condicions (esquema 7).



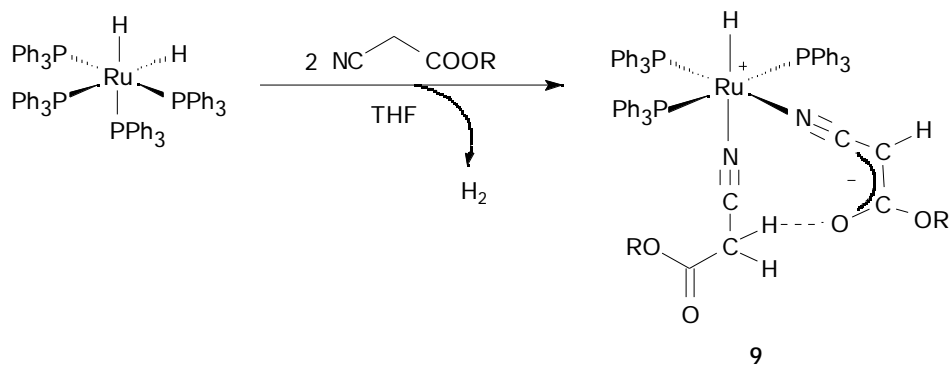
Esquema 7: Addició de Michael quimiosselectiva d'un α -cianoester en presència d'un compost nitrat catalitzada per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$.

L'esquema 8 mostra el mecanisme proposat per Murahashi i Komiya (95JA12436). El procés s'inicia amb l'activació de l'enllaç C-H del α -cianocarbonil, mitjançant una addició oxidant d'una espècie de ruteni(0) generada *in situ*. El metilè del α -cianocarbonil, activat pel ruteni, s'addiciona a l'acceptor de Michael. Finalment s'obté l'adducte desitjat, per eliminació reductiva, regenerant-se l'espècie de ruteni(0) que ha iniciat el procés.



Esquema 8 : Mecanisme de l'addició conjugada de cianocarbonils a olefines amb grups activants sota catalisi per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$.

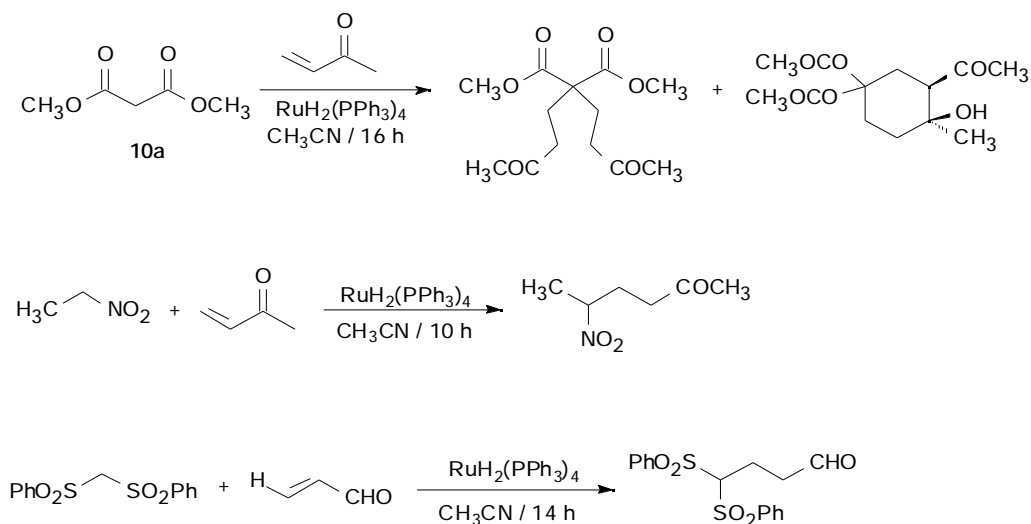
Es postula que el complex hidruro(*N*-enolato)ruteni(II), **9**, (esquema 9), és un intermedi clau que justifica la estereoselectivitat i quimioselectivitat d'aquests processos. Aquest complex, resultat de l'addició oxidant de cianoacetats d'alquil al $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, va ser aïllat i caracteritzat. Cal destacar que aquesta espècie va resultar ser un eficient catalitzador en les addicions de Michael de cianocarbonils.



Esquema 9 : Obtenció dels complexos hidruro(*N*-enolato)ruteni(II), **9**.

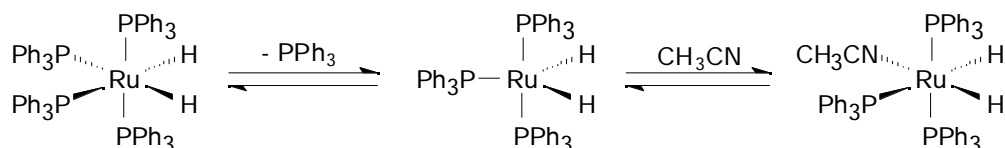
Posteriorment, Echavarren va demostrar que no és necessari disposar de nucleòfils amb grups nitril per a dur a terme una addició de Michael catalitzada per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (96JA8553). El grup nitril, que semblava indispensable per a coordinar-se al ruteni, es pot incorporar al dissolvent, fent així extensiu el mètode per tota una àmplia gamma de nucleòfils.

Així doncs, la substitució del THF (dissolvent emprat per Murahashi) per l'acetonitril, permet assolir bons resultats en les addicions de Michael de compostos - dicarbonílics, 1,1-disulfones i nitrocompostos, tal i com es mostra a l'esquema 10. Cal destacar que l'hidrur de ruteni (II) va permetre l'obtenció de centres quaternaris quan es va dur a terme l'addició del malonat de dimetil, 10a, a la metil vinil cetona.



Esquema 10 : Addicions conjugades catalitzades per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ en acetonitril.

Echavarren postula que l'hidrur de ruteni(II) perd un dels lligands fosfina, formant-se una espècie pentacoordinada de ruteni(II) que coordina ràpidament una molècula d'acetonitril (esquema 11).



Esquema 11 : Coordinació de l'acetonitril al catalitzador de ruteni(II).

Donat que és coneix l'activitat catalítica de les fosfines en addicions de Michael de certs compostos amb metilens actius (91MI1, 73TL3597, 84JCS(P1)2501, 81H941, 84JOC3233), és raonable pensar que l'addició pugui ser catalitzada simplement per la trifenilfosfina alliberada, sense intervenció alguna del metall.

Echavarren fa un estudi comparatiu de l'activitat catalítica de la trifenilfosfina i l'hidrur de ruteni(II) (96JA8553). No només observa que la trifenilfosfina catalitza els processos, sino que també es fa patent que la reacció catalitzada per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ requereix la presència de trifenilfosfina lliure¹.

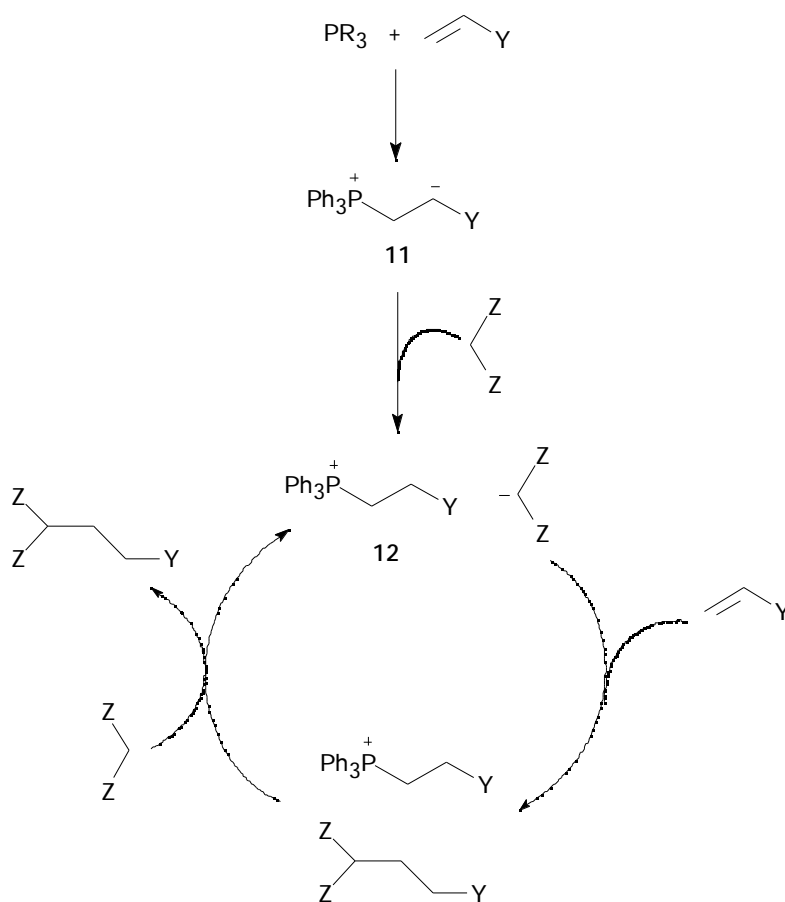
Va dur a terme un estudi de l'activitat catalítica d'altres complexos de ruteni, que li va permetre concloure que, només aquells complexos que poden alliberar fosfina fàcilment, són catalitzadors eficients de les addicions de Michael. Això confirma un cop més el paper decisiu que juga la fosfina en la catàlisi d'aquests processos.

D'altra banda, tot i observar-se una regioselectivitat idèntica en les reaccions catalitzades per trifenilfosfina i les catalitzades per l'hidrur de ruteni(II), la velocitat de reacció és diferent. Les reaccions catalitzades per trifenilfosfina són més lentes, i s'obtenen rendiments més baixos. En general, es pot considerar, que l'hidrur de ruteni(II) és millor catalitzador que la trifenilfosfina en aquests processos.

Totes aquestes observacions condueixen a Echavarren a considerar que en els processos catalitzats per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ hi ha una contribució catalítica tant de la trifenilfosfina alliberada, com d'una espècie de ruteni derivada de $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$.

Segons el mecanisme postulat per Echavarren (esquema 12), la trifenilfosfina alliberada s'addiciona a l'acceptor de Michael formant un intermedi zwitteriònic, **11**, que desprotona el metilè actiu, generant-se així un enolat de fosfoni, **12**, com a intermedi clau del procés.

¹ L'addició de $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$, complex que atrapa irreversiblement la trifenilfosfina, inhibeix l'addició de Michael.

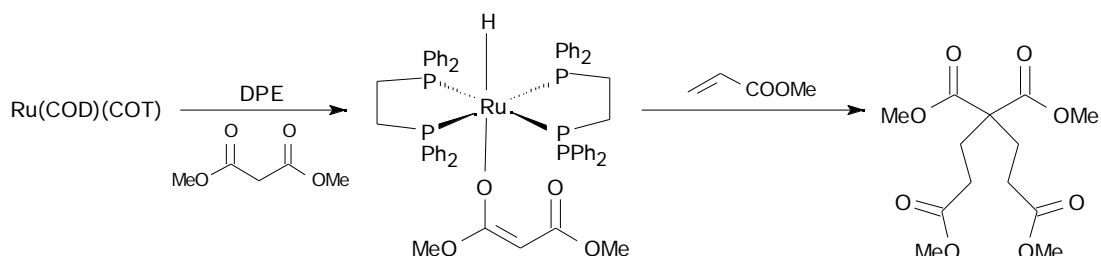


Esquema 12 : Mecanisme del procés catalític iniciat per la trifenilfosfina.

Les dades de que disposen no els permeten determinar amb precisió quin és el paper que juga el complex de ruteni(II). No obstant, postulen que el catalitzador de ruteni(II) activa el donador de Michael coordinant els seus grups bàsics, fet que facilita la posterior desprotonació del mateix per part de l'intermedi zwitteriònic, **11**. D'altra banda, el complex de ruteni, actua també com àcid de Lewis coordinant el grup electroatraient (carbonil, ciano) de l'olefina acceptora de Michael, augmentant així la seva electrofília.

Amb posterioritat han aparegut altres treballs publicats on diversos complexos de ruteni, tots ells contenint lligands fosfina, es mostren com a catalitzadors molt eficients en addicions conjugades de compostos amb metilens actius a sistemes π -activats.

L'any 1998 Komiya va descriure l'activació d'enllaços C-H que li permetia obtenir bons resultats en addicions conjugades a compostos α,β -dicarbonílics utilitzant complexos de ruteni(II) amb lligands enolato monodentat ((dpe)₂RuH(α -acac)) (98TL5209) (esquema 13).



Esquema 13 : Addicions de Michael catalitzades per complexos ((dpe)₂RuH(α -acac)).

Fins a la data, tots els catalitzadors de ruteni utilitzats en addicions de Michael contenen lligands hidruro. L'any 1999 Dixneuf descriu l'addició de Michael de diversos nucleòfils α,β -dicarbonílics en presència del complex binuclear de ruteni [Ru(O₂CH)(CO)₂(PR₃)₂]₂ que careix de lligands hidruro (99T3937).

Posteriorment, Murahashi descriu l'activitat catalítica en les addicions de Michael, d'un nou complex de ruteni que careix també de lligands hidruro (00SL1016). La utilització d'aquest, (figura 5) que conté un lligand ciclopentadienur i l'enolat d'un compost α,β -cianocarbonílic, permet millorar els resultats obtinguts amb el RuH₂(PPh₃)₄ en les addicions de Michael de nitrils activats (89JA5954, 95JA12436).

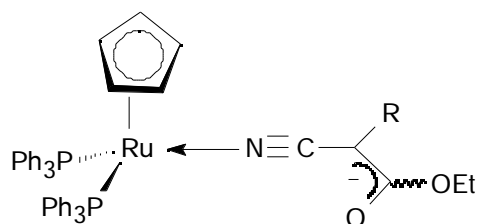


Figura 5

D'altra banda cal destacar la importància del treball de Majoral, on l'ancoratge d'un hidrur de ruteni(II) a un dendrímer que conté fosfines, permet una senzilla recuperació i reutilització del catalitzador (figura 6) (2000ORM4025).

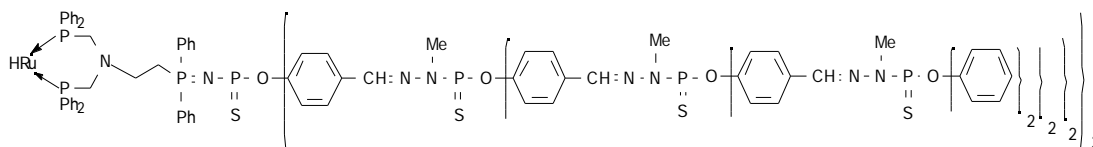


Figura 6

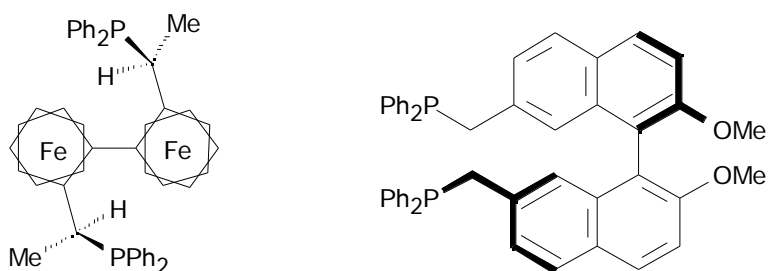
1.1.3. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per metalls.

1.1.3.1. Precedents a la bibliografia.

A la bibliografia es troben nombrosos treballs que descriuen versions asimètriques de les addicions de Michael catalitzades per metalls de transició i/o lantànids. S'han escrit diversos articles de revisió on es descriuen diverses estratègies per controlar la inducció d'asimetria en les addicions de Michael (98EJOC2051, 00T8033). Cal destacar, que els treballs més rellevants en aquest camp descriuen la generació de centres quaternaris. En molts dels casos la inducció de quiralitat s'aconsegueix incorporant lligands enantiomèricament purs a l'esfera de coordinació del metall.

Botteghi i Boga descriuen addicions de Michael diastereoselectives de compostos α -dicarbonílics, utilitzant complexos de Ni i Co amb lligands acetilacetonat que s'intercanvien amb lligands diamina quirals, aconseguint-se així inducció d'asimetria (91JMOC7).

S'han descrit diversos treballs on complexos de Rh(I) amb lligands difosfina quirals donen excel·lents resultats en addicions de Michael asimètriques de α -cianoamides i α -cianoesters (figura 7) (95TL6479, 97SL119).



(*S, S*)-(*R, R*)-PhTRAP

Figura 7

D'altra banda, Desimoni va descriure addicions de Michael de α -cetoesters sota catàlisi per complexos de Cu amb lligands quirals (figura 8) aconseguint bons resultats en la generació de centres quaternaris, així com en la inducció d'asimetria (90T2927, 95T4131).

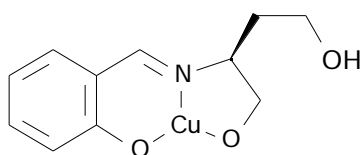


Figura 8

Shibasaki proposa diversos complexos metàl·lics que contenen el lligand BINOL (4,4'-bi-1-naftol) com a catalitzadors en addicions de Michael asimètriques (94JA1571, 96AG(E)104). Cal destacar la importància del treball on descriu el complex heterobimetàl·lic, LSB (*lanthanum-sodium BINOL*) (95JA6194, 96TL5561). Aquest complex presenta per una banda caràcter bàsic (afavoreix l'activació de l'enllaç C-H del donador de Michael), i al mateix temps actua com àcid de Lewis, ja que el carbonil de l'acceptor es coordina al lantà controlant així la direcció del carbonil, i induint una elevada enantioselectivitat (figura 9).

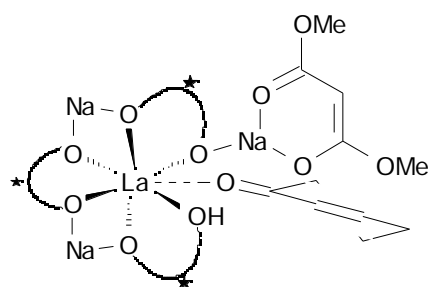


Figura 9

Cal destacar el treball de Brunner, on es descriuen addicions de Michael amb diversos complexos metàl·lics del tipus $M(\text{acac})_n$ ($M = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{La}, \text{Eu}, \text{Yb}$). Quan es combinen el $\text{Co}(\text{acac})_2$ amb diamines quirals, i el $\text{Zn}(\text{acac})_2$ amb salicilaldimines quirals, s'aconsegueixen bons resultats en la inducció d'asimetria (99JMOC(A)7).

Posteriorment, Christoffers aconsegueix induir diastereoselectivitat en addicions de Michael de α -cetoesters, amb un complex de Ni resultat de la combinació del $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ amb el *trans*-1,2-diaminociclohexà (00EJOC701). Aquest complex activa tant el nucleòfil com l'electròfil, per coordinació amb els seus grups donadors (figura 10).

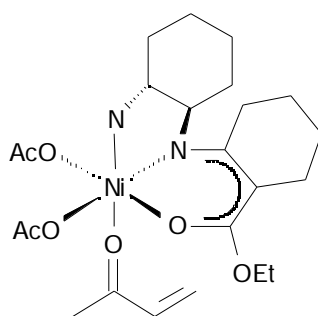


Figura 10

Una altra estratègia per induir asimetria, és aquella en que s'incorpora l'inductor de quiralitat al nucleòfil (figura 11). Aquesta estratègia ha estat ampliament estudiada dins el nostre grup de treball. Els resultats que es van obtenir utilitzant els inductors de quiralitat 14, 15, 16, 17 i 18 seran discutits en un apartat posterior.

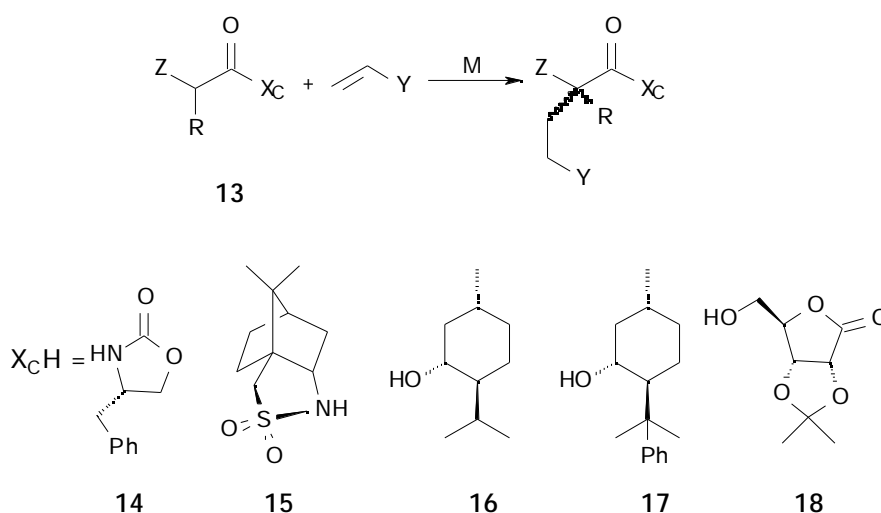
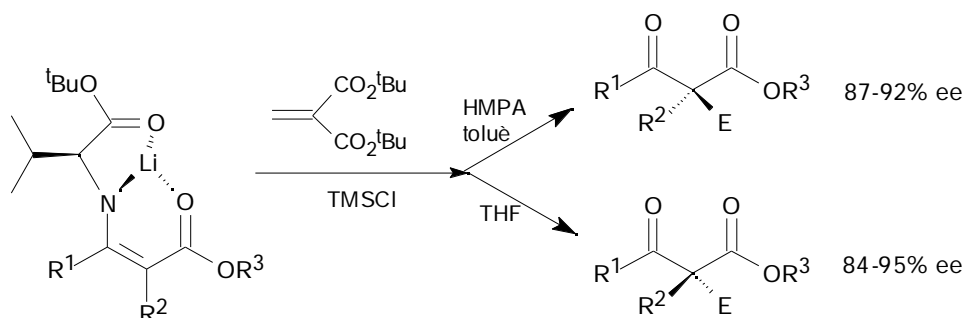


Figura 11

Snider descriu la inducció d'asimetria en les ciclacions de l'acetoacetat de fenilmentol, **13** ($R = \text{al·lil}$, $Z = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) i d'acetoacetamides de 2,5-dimetilpirrolidina. Aquests processos son mediat per espècies de $\text{Mn}(\text{III})$ i $\text{Cu}(\text{II})$, i intervenen radicals lliures (93JOC7640). Les addicions conjugades de **13b** ($Z = \text{COCH}_3$, $R = \text{H}$, $X_C\text{H} = \text{15}$) han estat satisfactòriament utilitzades en la preparació de 2-amino-4-*aril*-4*H*-pirans (93TL5627, 94T3509).

Una estratègia alternativa consisteix en incorporar l'inductor de quiralitat en forma d'enamina. Koga descriu l'addició de Michael asimètrica d'una litioenamina quiral mediada per clorotrimetilsil·là (TMSCl) (esquema 14) (94T13081, 94JCS(P1)277). Observa una clara influència del dissolvent en el control de la diastereoselectivitat facial de l'addició.

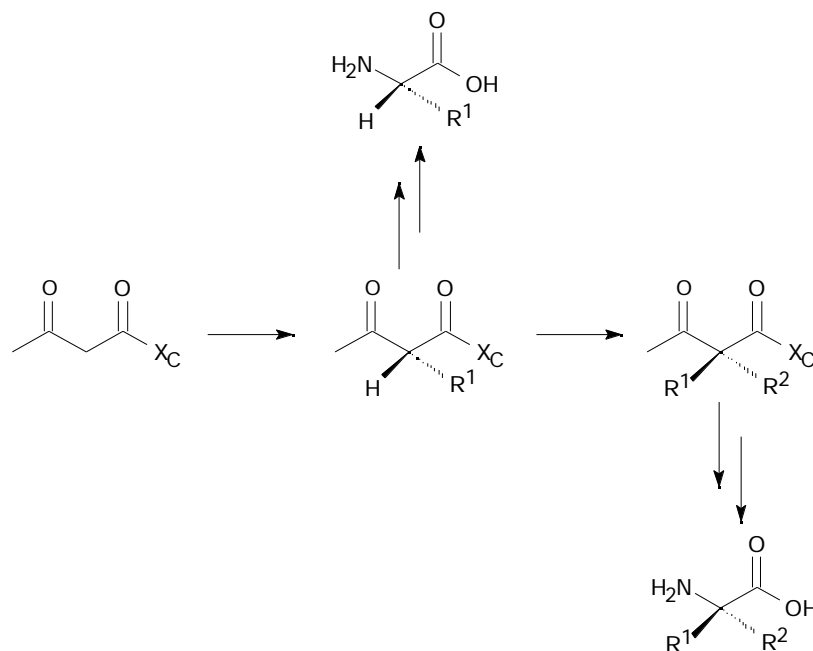


Esquema 14 : Inducció d'assimetria en l'addició de Michael d'una litioenamina quiral.

Stille descriu l'anulació aza que condueix a la formació de centres quaternaris asimètrics, adoptant també el mètode que incorpora l'inductor de quiralitat en forma d'enamina (94JA6201).

1.1.3.2. Precedents dins el nostre grup de treball.

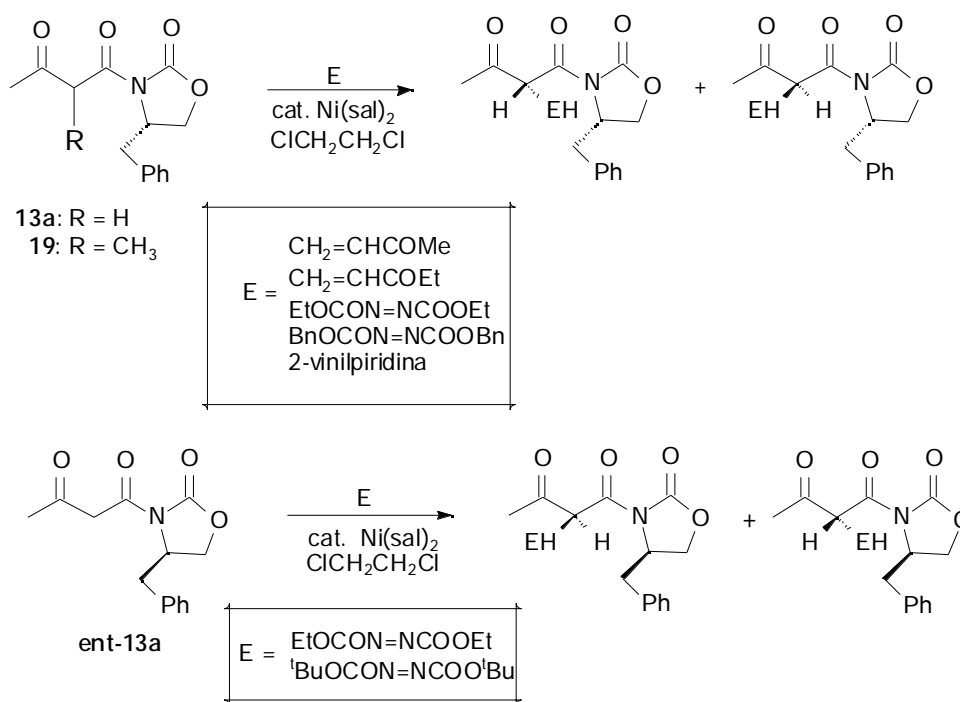
Dins el nostre grup de treball es va obrir una línia de recerca per arribar a la síntesi d'aminoàcids no naturals α -monosubstituïts i α,β -disubstituïts. La inducció d'asimetria en la funcionalització de compostos α,β -dicarbonílics, és un dels passos clau en aquesta síntesi. Per aquest propòsit es van dur a terme tant addicions de Michael diastereoselectives, com alquilacions diastereoselectives (esquema 15).



Esquema 15 : Plantejament esquemàtic de la síntesi d'aminoàcids no naturals α -monosubstituïts i α,β -disubstituïts.

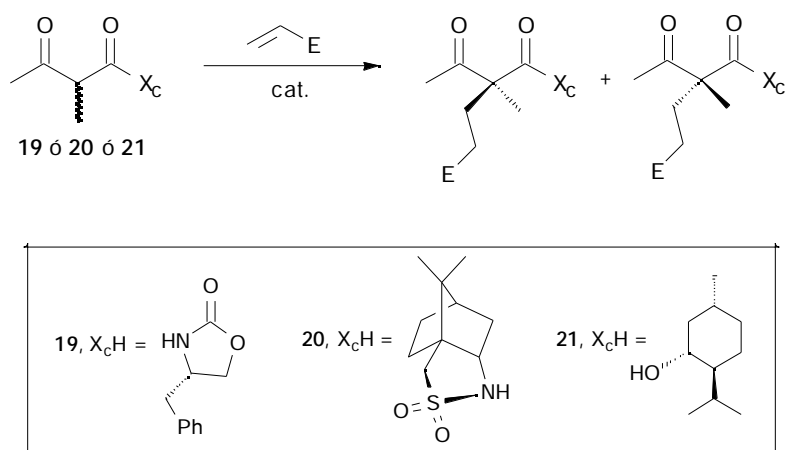
Tal i com s'ha comentat amb anterioritat (apartat 1.1.2.2.1, esquema 5), J. Clariana va assolir bons resultats en les addicions de Michael de l'acetilacetona catalitzades pel complex $Ni(\text{salicialdehid})_2 \cdot 2H_2O$, **4**. Això el va conduir a realitzar un estudi per tal d'induir asimetria en addicions de Michael de l'acetoacetat de l'oxazolidinona d'Evans, **13a**, sota catàlisi per $Ni(\text{sal})_2$.

L'acetoacetat **13a**, i el seu enantiòmer **ent-13a**, van donar molt bons rendiments (82-100% rdt) i excessos diastereoisomèrics (20-48% ed) moderats en les addicions conjugades catalitzades per Ni(sal)₂ (esquema 16) (99T7331). Les addicions conjugades del producte **19** (R = Me) no van ser possibles sota catàlisi per Ni(II).



Esquema 16 : Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per Ni(sal)₂, 4.

D'altra banda, R.M. Sebastián a la seva Tesi Doctoral (97TH1) va assajar la generació de centres quaternaris mitjançant addicions conjugades dels derivats -dicarbonílics **19**, **20** i **21**, tant en condicions bàsiques com sota catàlisi pel complex Ni(acac)₂, en condicions neutres, com havia descrit Nelson (80JOC1246). Alguns dels resultats queden recollits a l'esquema 17 i la taula 2.



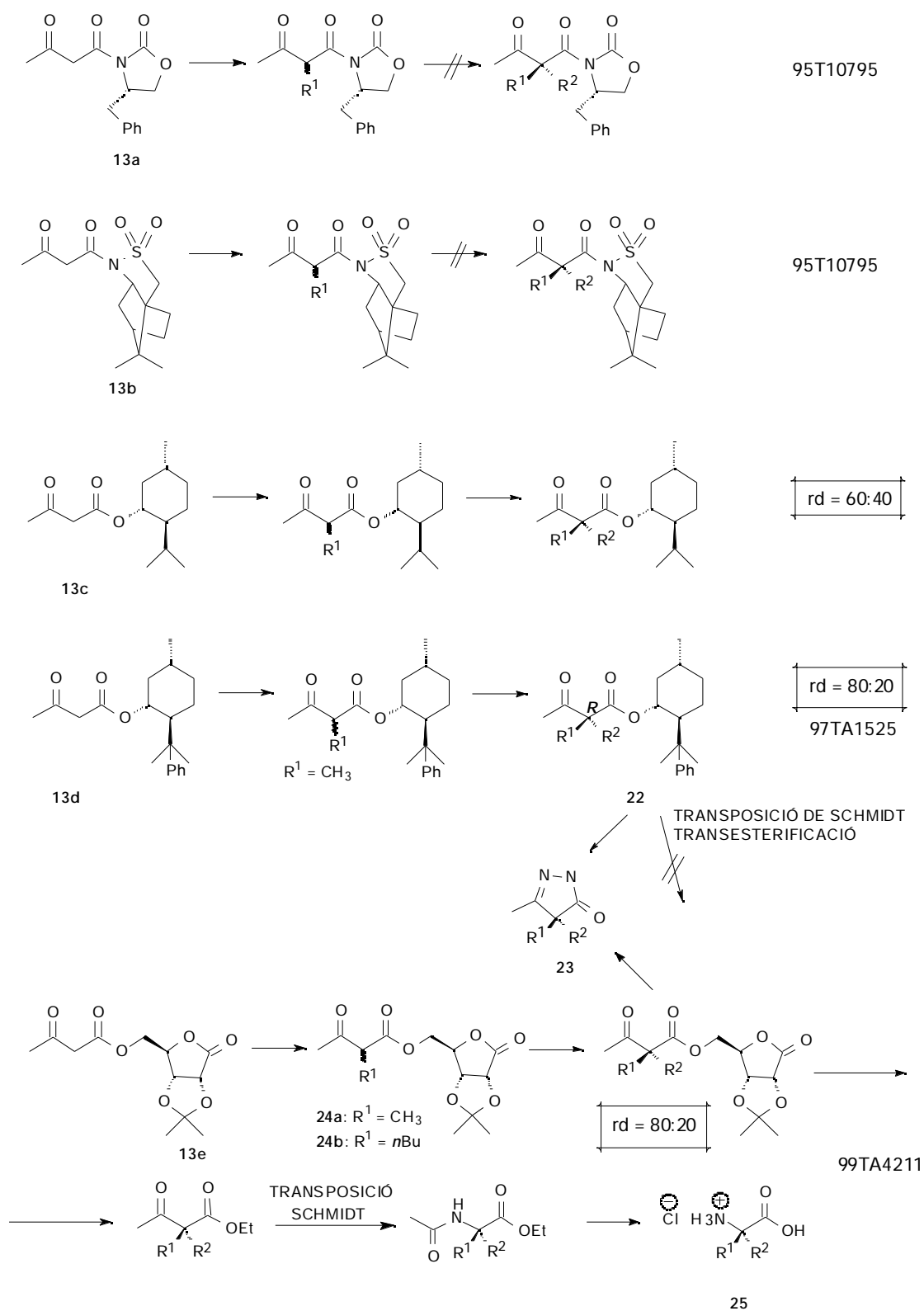
Esquema 17 : Intent de generar centres quaternaris mitjançant addicions de Michael diastereoselectives.

Exp.	Substrat	Electròfil	cat.	ed (%)	rdt (%)
1	19	CH ₂ =CHCOCH ₃	Ni(acac) ₂	-	0
2	20	CH ₂ =CHCOOEt	Piperidina	-	0
3	21	CH ₂ =CHCOCH ₃	Ni(acac) ₂	0	57
4	21	CH ₂ =CHCOOEt	Ni(acac) ₂	-	0
5	21	CH ₂ =CHCN	Ni(acac) ₂	-	0

Taula 2: Intents de generar centres quaternaris mitjançant addicions de Michael diastereoselectives.

Només la reacció del 2-metil-3-oxobutanoat de (1*S*,3*S*,4*R*)-mentil, 21, amb la metil vinil cetona va donar l'addició esperada, amb un rendiment moderat, però amb diastereoselectivitat nul·la (experiment 3, taula 2).

Paral·lelament, es va dur a terme un estudi d'alquilacions diastereoselectives. No menys de cinc inductors de quiralitat han estat assajats amb el propòsit d'induir asimetria en les alquilacions. A l'esquema 18, es recullen els resultats de les alquilacions diastereoselectives que es van dur a terme en condicions bàsiques.



Esquema 18 : Alquilacions diastereoselectives en medi bàsic utilitzant diversos auxiliars quirals.

Els derivats de la (4*S*)-4-benziloxazolidin-2-ona, **13a**, i de la (-)-10,2-bornanosultama, **13b**, van ser alquilats amb diversos grups R¹ obtenint-se excessos diastereoisomèrics entre moderats i alts (95T10795). La presència d'un protó actiu en la posició intercarbonílica, comprometia la estereoquímica dels productes finals, amb elevada tendència a epimeritzar. Tots els intents de dialquilació van fracassar.

El derivat de (1*R*,3*R*,4*S*)-mentol, **13c**, es va poder dialquilar seqüencialment (R¹ = CH₃, R² = CH₃) però els excessos diastereoisomèrics van ser baixos (ed 20%). D'altra banda, l'acetoacetat del (1*R*,3*R*,4*S*)-8-fenilmentol, **13d**, va permetre assolir per primer cop bons resultats d'inducció d'asimetria en dialquilacions. Es va obtenir el diastereoisòmer *R* amb un ed ca 60% (rd 80 :20) (97TA1525). Malgrat tot, no van ser possibles ni la transesterificació del grup 8-fenilmentol amb etanol, ni la transposició de Schmidt, etapes requerides per a la conversió dels compostos α -dicarbonílics dialquilats en els corresponents aminoàcids enantiomèricament purs del tipus α -dialquilglicina.

El diastereoisòmer majoritari de **22** (R¹ = CH₃, R² = CH₂Ph i CH₂-C₆H₄-Cl-4), va ser analitzat per difracció de raigs X, la qual cosa va permetre conèixer la configuració absoluta del nou centre esterogènic. La conversió de **22** en les corresponents pirazolin-5-ones, **23**, permet la determinació de la configuració absoluta de tots els productes **23**, per comparació de l'efecte Cotton determinat en **23** (97TA1525).

L'acetoacetat de la 2,3-*O*-isopropiliden- α -D-ribonolactona, **13e**, no només va permetre assolir els corresponents productes dialquilats amb bons excessos diastereoisomèrics, si no que va permetre a més arribar als aminoàcids desitjats **25**, tal i com s'indica a l'esquema **18** (99TA4211). Cal remarcar el fet que aquest auxiliar quiral indueixi excessos molt semblants als del (1*R*,3*R*,4*S*)-8-fenilmentol, **17**, malgrat tenir el primer centre diferenciador un enllaç més allunyat del metil·lè actiu. El fet de ser la 2,3-*O*-isopropiliden- α -D-ribonolactona un alcohol primari facilita les transformacions requerides per arribar als correponents aminoàcids.

1.2. OBJECTIUS

1.2. OBJECTIUS

En el nostre grup de treball s'han descrit alquilacions diastereoselectives amb el propòsit de funcionalització de compostos α -dicarbonílics dins el marc d'interès de la síntesi d'aminoàcids no naturals (introducció apartat 1.1.3.2., esquema 18). Existeixen també en el grup precedents d'addicions de Michael diastereoselectives de compostos α -dicarbonílics. Aquest estudi es va limitar però a l'exploració d'un sol auxiliar quiral, oxazolidinona d'Evans, 14, i no es va aconseguir la generació de centres quaternaris. Amb el propòsit de millorar aquests resultats ens vam plantejar com a objectius per a la present Tesi Doctoral :

- 1.- Generar centres quaternaris mitjançant addicions de Michael diastereoselectives de metilacetoacetats de diversos inductors de quiralitat sota catalisi per espècies de ruteni. En particular es centrarà l'atenció en el $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, el qual s'ha descrit com un catalitzador eficient en addicions de Michael (89JA5954, 95JA12436, 96JA8553).
- 2.- Explorar l'activitat catalítica d'altres espècies de ruteni en aquests processos, en particular, el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, precursor sintètic del $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, el qual no ha estat descrit com a catalitzador de l'addició de Michael.

1.3 RESULTATS

1.3. RESULTATS

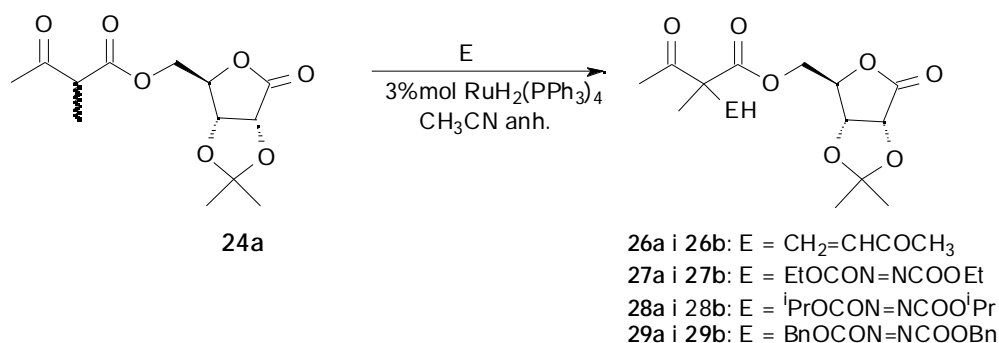
1.3.1. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. Generació de centres quaternaris.

1.3.1.1. Optimització de les addicions de Michael de metilacetoacetats de diversos inductors de quiralitat.

A l'inici d'aquest estudi vam escollir com inductors de quiralitat, la (4*S*)-4-benziloxazolidin-2-ona, **14**, la (-)-10,2-bornanosultama, **15**, (seguint la línia en que havia treballat R.M. Sebastián (95T10795)) i la 2,3-*O*-isopropiliden- -D-ribonolactona, **18**, amb el que E. Trepal, en el nostre grup de treball, estava duent a terme dialquilacions diastereoselectives (99TA4211).

Tal i com havia descrit Echavarren (96JA8553), l'acetonitril sembla el dissolvent adient per a dur a terme aquestes addicions. Cal recordar l'important paper que sembla tenir la coordinació del grup nitril al ruteni per tal d'assolir bons resultats en les addicions de Michael sota catàlisi per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (89JA5954, 95JA12436, 96JA8553). Cal esmentar, que durant el transcurs d'aquest estudi, es van realitzar diverses proves utilitzant altres dissolvents (THF, 1,2-dicloroetà), i en cap dels casos es va aconseguir millorar els resultats que s'obtenien en acetonitril.

Es van realitzar una sèrie d'experiments per tal de definir les condicions òptimes de reacció. Es va iniciar aquest estudi duent a terme addicions de Michael de **24a**, observant l'efecte de la temperatura en aquests processos. A l'esquema **19** i la taula **3** es recullen els resultats obtinguts.



Esquema 19 : Estudi de l'efecte de la temperatura. Addicions de Michael de **24a**.

Exp.	E	mols E / mols Nu	T(°C)	t(h)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	t.a.	24h	27 ^(a)	69
2	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	60°C	24h	34 ^(a)	87
3	EtOCON=NCOOEt	1.2	t.a.	24h	33 ^(b)	72
4	EtOCON=NCOOEt	1.2	50°C	24h	33 ^(b)	(c)
5	EtOCON=NCOOEt	1.2	reflux	24h	38 ^(b)	72
6	ⁱ PrOCON=NCOO ⁱ Pr	1.2	t.a.	24h	40 ^(b)	69
7	ⁱ PrOCON=NCOO ⁱ Pr	1.2	-29°C	72h	57 ^(b)	(c)
8	BnOCON=NCOOBn	1.2	t.a.	24h	40 ^(b)	(c)
9	BnOCON=NCOOBn	1.2	-12°C	72h	34 ^(b)	64

- (a) Determinat per integració dels senyals de l'espectre ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) corresponents als protons CH₃CO afegint Eu(hfc)₃.
- (b) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, C₆D₆) T = 336 K corresponents al protó N-H.
- (c) No es va determinar el rendiment, perquè no es va purificar.

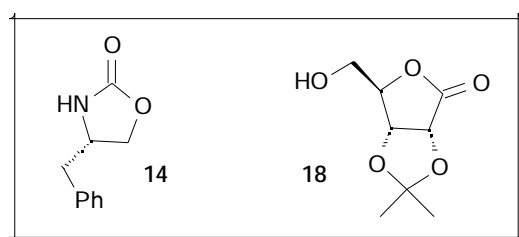
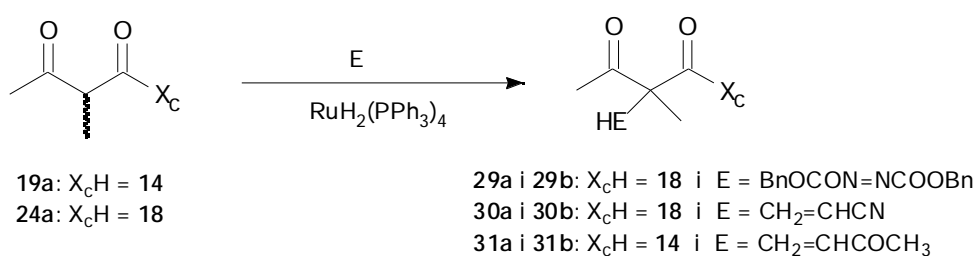
Taula 3 : Estudi de l'efecte de la temperatura. Addicions de Michael de **24a**.

El cru de reacció de l'addició de **24a** a la metil vinil cetona (experiments 1 i 2, **taula 3**) presentava un espectre de ¹H-RMN on cap dels senyals estava desdoblada, i per tant no es podia determinar l'excès diastereoisomèric per integració. Es va decidir determinar l'excès diastereoisomèric amb l'ajuda d'un agent de desplaçament quiral. Així doncs, inicialment es va purificar la mescla de productes **26a** i **26b** per cromatografia en columna i després es va determinar la seva composició mitjançant l'enregistrament de l'espectre de ressonància afegint 0.013g de l'agent de desplaçament quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilè)-(+)-camforat] d'europi(III), Eu(hfc)₃. Els dos senyals corresponents als protons CH₃CO a = 2.14 i 2.15 ppm es van desdoblar en dos senyals cadascún, a = 2.58 i 2.62, i 2.96 i 2.99, respectivament, permetent així la determinació de l'excès diastereoisomèric per integració.

Quan es va dur a terme l'addició de **24a** a l'azodicarboxilat de dietil a tres temperatures força diferents (experiments 3, 4 i 5, **taula 3**), es van obtenir els productes **27a** i **27b** amb rendiments similars. Els rendiments obtinguts són bons, en canvi només es pot parlar d'excés diastereoisomèrics moderats. Tal i com es mostra a la **taula 3** (experiments 6, 7, 8 i 9), a més baixa temperatura no hi van haver canvis significatius en la diastereoselectivitat, i les reaccions es van fer massa lentes.

En línies generals, podem observar que la temperatura no té un efecte significatiu ni en la reactivitat ni en la diastereoselectivitat.

De manera similar, es va estudiar també l'efecte de la concentració del catalitzador de ruteni(II). Les primeres proves realitzades es van dur a terme amb una concentració de 0.005 M de catalitzador. Davant la manca de reactivitat d'alguns electròfils, es va decidir augmentar la concentració a 0.06 M. Tal i com es mostra a l'esquema 20 i la taula 4, es va observar un efecte positiu en les addicions de Michael degut a aquest augment de la concentració.



Esquema 20 : Estudi de l'efecte de la concentració del catalitzador. Addicions de Michael de 19a i 24a.

Exp.	X _C	E	mols E / mols Nu	[cat.] (M)	T(°C)	ed(%)	Rdt(%)
1	18	CH ₂ =CHCN	2.4	0.005	t.a.	-	0
2	18	CH ₂ =CHCN	2.4	0.005	reflux	-	0
3	18	CH ₂ =CHCN	2.4	0.06	t.a.	0 ^(a)	52
4	18	BnOCON=NCOOBn	1.2	0.005	t.a.	32 ^(b)	(d)
5	18	BnOCON=NCOOBn	1.2	0.06	t.a.	40 ^(b)	(d)
6	14	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	0.005	t.a.	-	0
7	14	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	0.005	60°C	-	0
8	14	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	0.06	t.a.	47 ^(c)	77

(a) Determinat un cop separats els diasteroisòmers per cromatografia.

(b) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, C₆D₆) T = 336 K corresponents al protó N-H.

(c) Determinat per integració dels senyals de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) corresponent a un dels protons CH₂Ph.

(d) No es va determinar el rendiment, perquè no es va purificar.

Taula 4 : Estudi de l'efecte de la concentració del catalitzador.

L'acrilonitril es va mostrar totalment inert vers l'addició de Michael del metilacetoacetat de la 2,3-*O*-isopropiliden- -D-ribonolactona, **24a**, treballant amb una concentració del catalitzador de 0.005 M (experiments 1 i 2, **taula 4**). En augmentar la concentració a 0.06 M, es va assolir l'adducte desitjat amb un rendiment acceptable (experiment 3, **taula 4**). Es va observar un comportament similar en l'addició de Michael de la metil vinil cetona al 2-metilacetoacetat de l'oxazolidinona, **19a**, (experiments 6, 7 i 8, **taula 4**). L'azodicarboxilat de dibenzil ja mostrava reactivitat a baixa concentració de ruteni(II), en repetir la reacció augmentant la concentració del catalitzador no es va observar cap millora (experiments 4 i 5, **taula 4**).

Els resultats de l'estudi d'optimització ens van conduir a considerar com a condicions òptimes :

Dissolvent : acetonitril anhidre

Temperatura : ambient

[RuH₂(PPh₃)₄] : 0.06 M

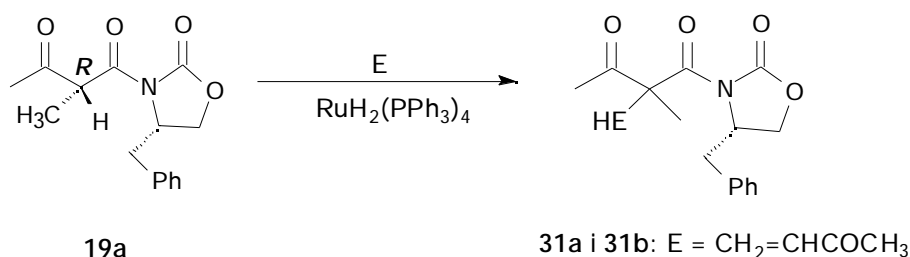
% mol Ru. : 3% mol

Un cop definides les millors condicions de reacció, es va iniciar un estudi per tal de induir asimetria en la generació de centres quaternaris, mitjançant addicions de

Michael de metilacetoacetats de diversos auxiliars quirals. Tots els experiments que es descriuran a continuació s'han dut a terme sota aquestes condicions, per això ja no s'especificaran més que altres condicions diferents de les anteriors.

1.3.1.2. Addicions de Michael de la (4S)-4-benzil-N-((2R)-2-metil-1,3-dioxobutil)oxazolidin-2-ona, 19a.

En primer lloc, es va assajar la generació de centres quaternaris, mitjançant addicions de Michael utilitzant com a inductor de quiralitat la (4S)-4-benziloxazolidin-2-ona, 14. A l'esquema 21 i la taula 5 es mostren els resultats obtinguts.



Esquema 21 : Addicions de Michael de la (4S)-4-benzil-N-((2R)-2-metil-1,3-dioxobutil)oxazolidin-2-ona, 19a.

Exp.	E	mols E / mols Nu	t(h)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	24h	47 ^(a)	77
2	CH ₂ =CHCN	2.4	72h	-	(b)
3	CH ₂ =CHCOOEt	2.4	72h	-	(b)

(a) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) corresponents a un dels protons CH₂Ph.

(b) No es produeix l'addició de Michael. Es recupera una mescla de diastereoisòmers del producte de partida, resultat de l'epimerització del centre intercarbonílic.

Taula 5 : Addicions de Michael de la (4S)-4-benzil-N-((2R)-2-metil-1,3-dioxobutil)oxazolidin-2-ona, 19a.

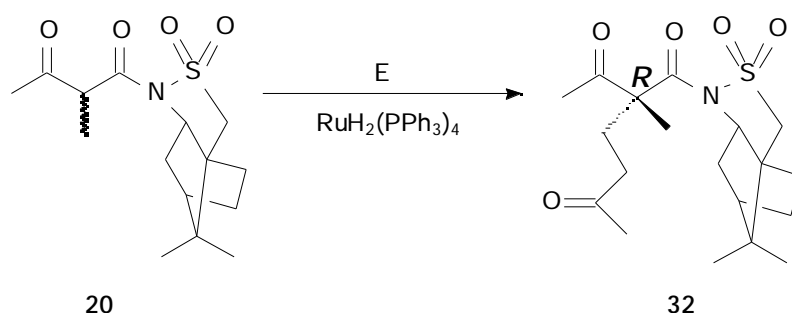
Malgrat que *a priori* sembla que els resultats són més aviat negatius, cal destacar la importància d'haver obtingut els adductes 31a i 31b amb un bon rendiment i un excès diastereoisomèric acceptable (exp. 1, taula 5). Recordem, que fins al

moment tots els intents de generar centres quaternaris en el metilacetoacetat de l'oxazolidinona d'Evans, **19a**, tant mitjançant alquilacions (introducció apartat 1.1.3.2., esquema 18) com mitjançant addicions de Michael catalitzades per Ni(II) (introducció apartat 1.1.3.2., esquema 17 i taula 2), havien fracassat.

D'altra banda, la manca de reactivitat en els experiments assajats en les mateixes condicions amb acrilat d'etil i acrilonitril no és d'extranyar, degut a la inèrcia que havien presentat aquests dos electròfils vers les addicions de Michael en estudis precedents dins el nostre grup de treball. J. Clariana a la seva Tesi Doctoral (2000TH1) va estudiar les addicions de Michael de la (4*S*)-*N*-acetoacetil-4-benziloxazolidin-2-ona, **13a**, catalitzades per complexos de Ni(II), no havent aconseguit l'addició de l'acrilonitril. En el cas que nosaltres descrivim s'ha d'afegir la dificultat que generalment suposa crear un centre quaternari.

1.3.1.3. Addicions de Michael de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **20**.

La (-)-10,2-bornanosultama, **15**, havia induït elevada diastereoselectivitat en les monoalquilacions d'acetoacetats estudiades en el nostre grup de treball (95T10795), però no havia permès arribar als correponents productes dialquilats. D'altra banda, la generació de centres quaternaris, tampoc es va poder assolir mitjançant addicions de Michael (introducció apartat 1.1.3.2., esquema 17 i taula 2). Amb l'objectiu de millorar aquests precedents, vam estudiar les addicions del 2-metilacetoacetat **20** a diversos electròfils, sota catalisi per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. Els resultats obtinguts queden recollits a l'esquema 22 i la taula 6.



Esquema 22 : Addicions de Michael de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **20**.

Exp.	E	mols E / mols Nu	t(d)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	14	100	33
2	EtOCON=NCOOEt	1.2	14	(a)	(b)

(a) No es van poder determinar ni l'excès diastereoisomèric ni el rendiment, degut a la difícil purificació del cru.

(b) La reacció va ser incompleta, recuperant-se un 13% del producte de partida.

Taula 6 : Addicions de Michael de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **20**.

Van ser necessàries dues setmanes per a completar-se l'addició de la metil vinil cetona al metilacetoacetat **20** (experiment 1, **taula 6**). La complexitat del cru de reacció no ens va permetre determinar l'excès diastereoisòmeric abans de la purificació. Per cromatografia en columna es va aïllar un únic diastereoisòmer. Es van obtenir també altres productes secundaris que no es van arribar a identificar. Es va realitzar una anàlisi per difracció de raigs X de l'adducte **32** (**figura 12**) que ens va permetre determinar la configuració del nou centre estereogènic, (*R*). Malgrat que el rendiment de l'addició va ser baix, cal destacar la importància d'aquest resultat, no només per l'elevada diastereoselectivitat induïda per la sultama d'Oppolzer, **18**, si no també per ser el primer cop que s'aconseguia generar centres quaternaris en acetoacetats derivats d'aquest auxiliar quiral.



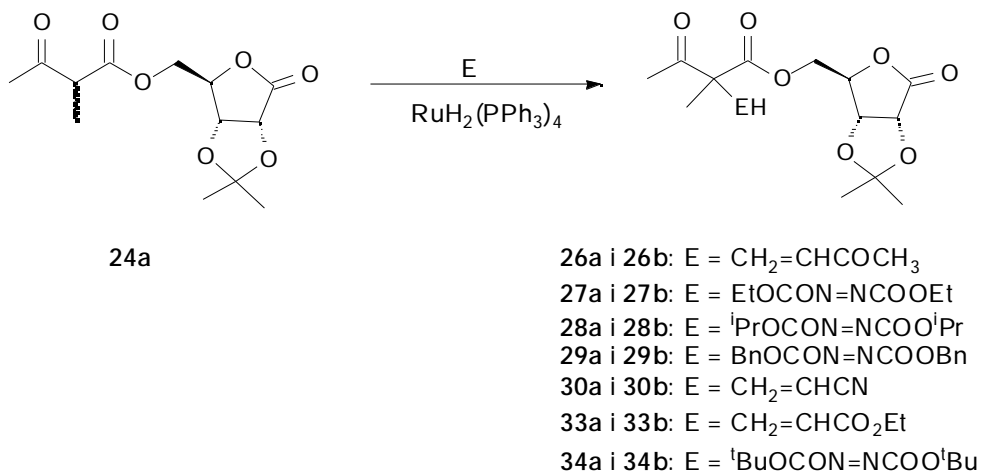
Figura 12: Estructura del producte **32** determinada per difracció de raigs X.

La reacció de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **20**, amb l'azodicarboxilat de dietil va resultar encara més complexa (experiment 2, taula 6). A l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció, tot i la seva complexitat, s'observa presència del producte d'addició desitjat, si bé no es podia mesurar l'excès diastereoisomèric. La purificació per cromatografia en columna va resultar complicada. Es va recuperar un 13% del producte de partida, però no es va aconseguir aïllar el producte d'addició desitjat. És per això que no podem donar valors de rendiment ni d'excès diastereoisomèric.

Davant la lentitud de les addicions de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **20**, amb els electròfils més reactius, no es va considerar adient assajar addicions amb altres electròfils.

1.3.1.4. Addicions de Michael del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3-*O*-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **24a**.

Tal i com es mostra a l'esquema 23 i la taula 7, es va aconseguir l'addició de **24a** a un gran nombre d'electròfils.



Esquema 23 : Addicions de Michael del metilacetoacetat **24a**.

Exp.	E	mols E / mols Nu	t(h)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	24h	27 ^(a)	69
2	CH ₂ =CHCN	2.4	24h	0 ^(b)	52
3	CH ₂ =CHCOOEt	2.4	24h	42 ^(b)	51
4	2-vinilpiridina	2.4	72h	-	0
5	EtOCON=NCOOEt	1.2	24h	33 ^(c)	72
6	BnOCON=NCOOBn	1.2	24h	40 ^(c)	(d)
7	ⁱ PrOCON=NCOO ⁱ Pr	1.2	24h	40 ^(c)	69
8	^t BuOCON=NCOO ^t Bu	1.2	24h	19 ^(b)	55

- (a) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) corresponents als protons CH₃CO afegint Eu(hfc)₃.
- (b) Determinat un cop separats els dos diastereoisòmers per cromatografia.
- (c) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, C₆D₆) T = 336 K corresponents al protó N-H.
- (d) No es va determinar el rendiment, perquè no es va purificar el cru.

Taula 7 : Addicions de Michael dels 2-metil-3-oxobutanoats de 2,3-*O*-isopropiliden- -D-ribonolactona, **24a**.

En línies generals, cal destacar els bons resultats pel que fa a la reactivitat del 2-metil-3-oxobutanoat de 2,3-*O*-isopropiliden- -D-ribonolactona, **24a**, amb un gran ventall d'acceptors de Michael. Només la 2-vinilpiridina es va mostrar inert, recuperant-se el producte de partida inalterat (experiment 4, **taula 7**). Un cop més però, només podem parlar d'excessos diastereoisomèrics que van de moderats (ed 30-40%), en la majoria dels casos, a nuls, en la reacció amb acrilonitril (experiment 2, **taula 7**).

En particular, és destacable el fet d'haver aconseguit la generació de centres quaternaris per addició de l'acrilonitril (adductes **30a** i **30b**) i l'acrilat d'etil (adductes **33a** i **33b**) (experiments 2 i 3, **taula 7**). Aquests electròfils sempre s'havien mostrat inerts en les addicions de Michael assajades prèviament en el nostre grup de treball amb catalitzadors de Ni(II) (2000TH1).

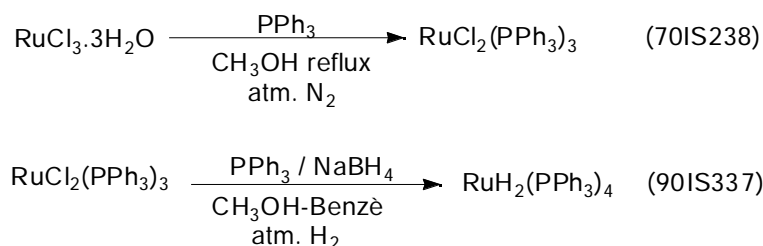
Els excessos diastereoisomèrics de les reaccions amb l'acrilonitril, l'acrilat d'etil i l'azodicarboxilat de dibutil (experiments 2,3 i 8, **taula 7**) no es van poder mesurar en el cru, ja que cap dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN apareixia desdoblats. Es va intentar, sense èxit, determinar l'ed amb l'ajut de l'agent de desplaçament quiral Eu(hfc)₃, tal i com s'havia fet en el cas del producte d'addició de la metil vinil cetona (experiments 1 i 2, **taula 3** i experiment 1, **taula 7**). A mesura que s'augmentava la

quantitat d'Eu(hfc)₃, els senyals no només s'anaven desdoblant, sino que també s'anaven deformant, de manera que no va ser possible realitzar una integració fiable per determinar l'excès diastereoisomèric. Per aquesta raó, va ser necessari determinar-lo a partir dels pesos de cada diastereoisòmer un cop separats per cromatografia.

La configuració del nou centre estereogènic creat en les addicions de Michael no va poder ser determinada. Resultava difícil obtenir sòlids cristal·lins per a realitzar una anàlisi per difracció de raigs X, degut a que la majoria dels productes eren olis. E. Trepat, dins el nostre grup de treball, va convertir els derivats de la 2,3-*O*-isopropiliden-D-ribonolactona en les corresponents pirazolin-5-ones, **23**, (introducció apartat 1.1.3.2, esquema 18) (99TA4211), per determinar la configuració absoluta dels centres estereogènics. Prèviament s'havia determinat la configuració del producte **22** per anàlisi per difracció de raigs X (97TA1525). La conversió de **22** en les pirazolin-5-ones, **23**, permet la determinació de la configuració absoluta de tots els productes **23**, per comparació de l'efecte Cotton determinat per anàlisi de dicroïsmes circulars. Vam pensar en convertir els nostres adductes de Michael en les corresponents pirazolin-5-ones, **23**, però la reacció va resultar molt complexa i el producte de partida es va degradar sense convertir-se en el producte desitjat.

1.3.2. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per RuCl₂(PPh₃)₃.

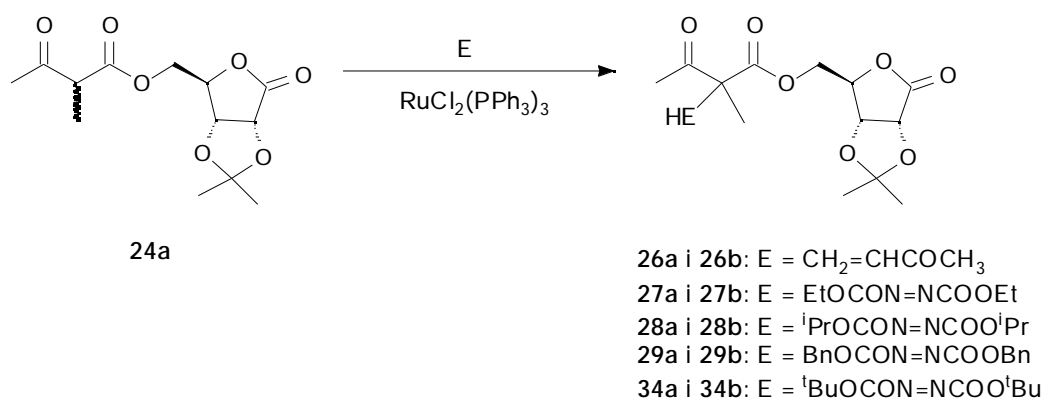
Amb el catalitzador RuH₂(PPh₃)₄ havíem assolit bona reactivitat en les addicions de Michael, millorant alguns resultats obtinguts en estudis precedents dins el nostre grup de treball. Per contra, no es va aconseguir induir elevada asimetria, doncs els excessos diastereoisomèrics només van ser moderats. En aquest punt, ens vam plantejar explorar altres complexos de ruteni. El RuCl₂(PPh₃)₃ semblava un bon candidat, ja que presenta clars avantatges respecte al RuH₂(PPh₃)₄. És menys sensible a l'oxigen i la llum, cosa que facilita la seva manipulació. A més, la seva preparació resulta més senzilla, doncs no només ens estalviem un pas de reacció, sino també l'utilització d'H₂ (esquema 24).



Esquema 24 : Preparació dels catalitzadors RuCl₂(PPh₃)₃ i RuH₂(PPh₃)₄.

Cal destacar que no hi ha cap treball descrit a la bibliografia on s'utilitzi el RuCl₂(PPh₃)₃ com a catalitzador en addicions de Michael. Si bé, Echavarren va mencionar que aquest complex de ruteni(II) va mostrar molt poca activitat en una de les addicions de Michael catalitzades per RuH₂(PPh₃)₄ (96JA8553).

Per tal d'explorar l'activitat catalítica del RuCl₂(PPh₃)₃, algunes de les addicions de Michael, en les que havíem obtingut bons resultats amb l'hidrur de ruteni(II), es van repetir en presència del RuCl₂(PPh₃)₃. Aquestes reaccions es van dur a terme sota les mateixes condicions que s'havien considerat com a òptimes en les reaccions catalitzades per RuH₂(PPh₃)₄. A l'esquema 25 i taula 8 es mostren els resultats obtinguts en les addicions assajades sota catàlisi pel clorur de ruteni(II).



Esquema 25 : Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per RuCl₂(PPh₃)₃.

Exp.	E	mols E / mols Nu	t(h)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	24h	30 ^(a)	92
2	EtOCON=NCOOEt	1.2	24h	13 ^(b)	92
3	ⁱ PrOCON=NCOO ⁱ Pr	1.2	24h	(c)	(c)
4	BnOCON=NCOOBn	1.2	24h	5 ^(b)	98
5	^t BuOCON=NCOO ^t Bu	1.2	24h	-	75

- (a) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) corresponent als protons CH₃CO afegint Eu(hfc)₃.
- (b) Determinat per integració dels senyals de l'espectre de ¹H-RMN (250 MHz, C₆D₆) T = 336 K corresponents al protó N-H.
- (c) No es va poder determinar perquè tot i separar els diastereòisomers per cromatografia es van obtenir impurificats per un producte sense identificar.

Taula 8 : Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per RuCl₂(PPh₃)₃.

Els excessos diastereoisomèrics que es van obtenir van ser baixos, i en algun cas no es van poder aïllar els productes purs (experiment 3, taula 8). Tot i així cal destacar els alts rendiments obtinguts en totes les reaccions.

A la taula 9 es comparen els resultats obtinguts en les addicions de Michael sota catalisi per RuH₂(PPh₃)₄ i per RuCl₂(PPh₃)₃.

Exp.	E	RuH ₂ (PPh ₃) ₄		RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	
		ed(%)	Rdt(%)	ed(%)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	34	69	30	92
2	EtOCON=NCOOEt	33	72	13	92
3	BnOCON=NCOOBn	40	(a)	5	98
4	^t BuOCON=NCOO ^t Bu	19	55	-	75

- (a) No es va purificar per determinar el rendiment.

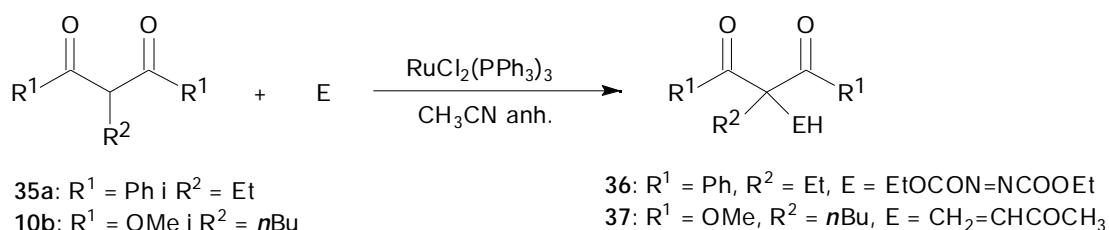
Taula 9 : Comparació dels resultats obtinguts pels catalitzadors RuH₂(PPh₃)₄ i RuCl₂(PPh₃)₃.

Els resultats obtinguts fins al moment, es poden resumir dient que l'hidru de ruteni(II), si bé només ha induït diastereoselectivitat moderada en les addicions de Michael estudiades, ha resultat un bon catalitzador pel que fa a la reactivitat en la generació de centres quaternaris. Amb l'objectiu de millorar aquests resultats, es va explorar l'activitat catalítica d'una altra espècie similar de ruteni(II), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, que no havia estat utilitzada fins a la data en aquest camp. Aquest complex no va millorar la inducció d'asimetria, però va resultar un excel·lent catalitzador en la generació de centres quaternaris, mitjançant addicions de Michael, millorant de manera notable els resultats obtinguts sota catàlisi per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$.

L'anàlisi d'aquests resultats ens va conduir a redirigir la nostra línia de recerca. Vam decidir abandonar l'estudi d'inducció d'asimetria en addicions de Michael de metilacetoacetats de diversos auxiliars quirals. Aprofitant la excel·lent activitat catalítica que mostrava el complex $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en les addicions de Michael estudiades, es va iniciar un estudi general de les possibilitats del $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en la generació de centres quaternaris mitjançant addicions de Michael de compostos α -dicarbonilics aquirals.

1.3.3. Addicions de Michael de β -dicetones i malonats catalitzades per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Vam escollir substrats intercarbonílics senzills, β -dicetones i malonats aquirals, amb substituents alquilícs en la posició intercarbonílica. Vam escollir substituents més voluminosos que l'habitual grup metil. Així vam realitzar diversos experiments preliminars per tal de definir les millors condicions de reacció, amb els nous sistemes. A l'esquema 26 i la taula 10 es recullen els resultats obtinguts.



Esquema 26 : Optimització de les addicions de Michael a β -dicetones i malonats sota catalisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Exp.	Nu	E	$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (M)	% mol Ru	T(°C)	Rdt(%)
1	35a	EtOC(=O)N=C(O)OEt	0.06	3	reflux ^(a)	(b)
2	35a	EtOC(=O)N=C(O)OEt	0.06	10	t.a.	62
3	35a	EtOC(=O)N=C(O)OEt	0.2	6	reflux	83
4	35a	EtOC(=O)N=C(O)OEt	0.2	10	t.a.	71
5	10b	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	0.06	3	t.a.	26 ^(c)
6	10b	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	0.2	6	reflux	67

(a) Les primeres 24 h va es va mantenir a t.a.

(b) Reacció incompleta. No es purificar per determinar el rendiment.

(c) Reacció incompleta, 65% conversió.

Taula 10 : Optimització de les addicions de Michael de β -dicetones i malonats sota catalisi per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Es van realitzar alguns assajos sota les condicions que havíem considerat òptimes en l'estudi d'addicions de Michael diastereoselectives ($[\text{Ru}] = 0.06 \text{ M}$, % mol Ru = 3%, t.a.) (experiments 1 i 5, taula 10), però en cap dels casos es va aconseguir

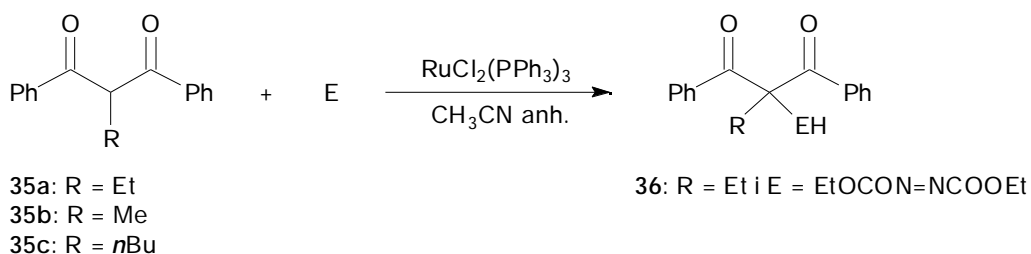
una reacció completa. Quan es van forçar una mica més les condicions ($[Ru] = 0.2 \text{ M}$, % mol Ru = 6%, reflux) (experimentos 3 i 6, taula 10) es van obtenir els productes 36 i 37 amb un 100% de conversió i bons rendiments. Els experimentos 2 i 4 mostren que un augment del % mol Ru a 10% és suficient per a obtenir un 100% conversió duent a terme la reacció a t.a. Si més no, vam considerar més adient dur a terme les addicions a reflux d'acetonitril per tal de disminuir la quantitat de catalitzador a un 6% mol.

Per tant doncs, les condicions que vam considerar òptimes, i amb les que es van dur a terme totes les addicions de Michael posteriors són :

Dissolvent : acetonitril anhidre
 $[RuCl_2(PPh_3)_3] : 0.2 \text{ M}$
 % mol Ru : 6% mol
 Temperatura : reflux

1.3.3.1. Addicions de Michael de les 2-alkil-1,3-difenil-1,3-propanodiones, 35.

Es van estudiar les addicions de Michael de les dicetones, 35, amb diversos electròfils. Tal i com es mostra a l'esquema 27 i la taula 11, les dicetones esmentades no es van mostrar massa reactives aquestes addicions.



Esquema 27 : Addicions de Michael de les 2-alkil-1,3-difenil-1,3-propanodiones, 35.

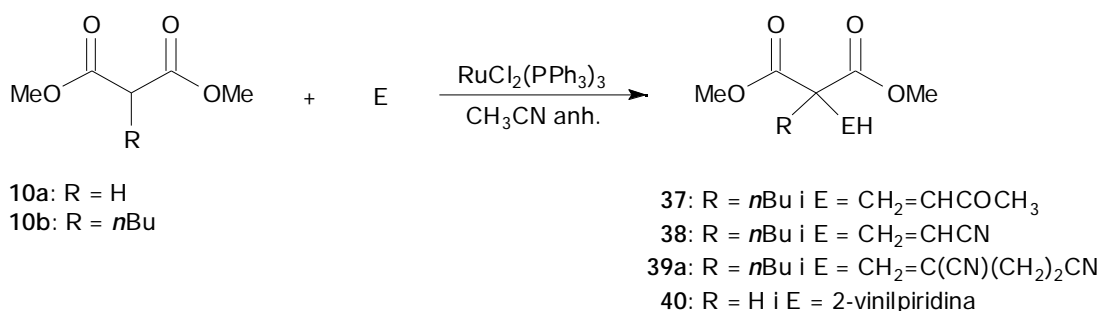
Exp.	R	E	mols E / mols Nu	t(h)	Rdt(%)
1	Et	EtOC(=O)N=C(NC(=O)O)Et	1.5	24	83
2	Et	CH ₂ =CHCN	6	72	0
3	Et	CH ₂ =CHCOCH ₃	6	72	0
4	Me	CH ₂ =CHCOCH ₃	6	72	0
5	Bu	CH ₂ =CHCOCH ₃	6	72	0

Taula 11 : Addicions de Michael de les 2-alkil-1,3-difenil-1,3-propanodiones, 35.

Malgrat el bon rendiment obtingut en l'addició de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, **35a**, a l'azodicarboxilat de dietil (experiment 1, **taula 11**), aquesta dicetona es va mostrar inert a l'addició a altres electròfils. Ens va sorprendre la manca de reactivitat amb la metil vinil cetona, ja que aquesta és una de les olefines electròfiles que més reactiva s'havia mostrat en les addicions de Michael estudiades amb anterioritat. L'addició amb la metil vinil cetona tampoc es va aconseguir amb les 2-alkuil-1,3-difenil-1,3-propanodiones, **35b** i **35c**, ni tan sols quan es va assajar amb un substituent petit (Me) en la posició intercarbonílica (experiment 4, **taula 11**). Davant aquests resultats no vam creure necessari assajar l'addició d'aquestes dicetones amb d'altres electròfils.

1.3.3.2. Addicions de Michael dels malonats de dimetil, 10.

El 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, es va mostrar més reactiu vers les addicions de Michael amb diversos electròfils. A l'esquema **28** i la **taula 12** es recullen els resultats obtinguts.

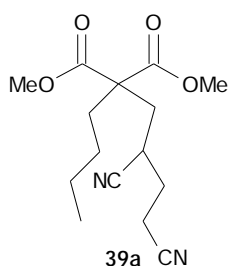


Esquema 28 : Addicions de Michael dels malonats de dimetil, **10a** i **10b**.

Exp.	R	E	mols E/ mols Nu	t(h)	Rdt(%)
1	<i>n</i> Bu	CH ₂ =CHCOCH ₃	4	24	67
2	<i>n</i> Bu	EtOCON=NCOOEt	1.5	24	(a)
3	<i>n</i> Bu	CH ₂ =CHCN	6	24	45 ^(b)
4	<i>n</i> Bu	CH ₂ =CHCOOEt	6	72	0
5	H	2-vinilpiridina	6	24	(c)

(a) No es va aconseguir aïllar el producte pur, estava impurificat per un producte que no es va poder identificar.

(b) Es va obtenir un 25% del producte, **39a**, procedent de l'addició d'un dímer de l'acrilonitril.



(c) La reacció reverteix quan s'intenta purificar ja sigui per destil·lació o per cromatografia.

Taula 12 : Addicions de Michael dels malonats de dimetil, **10a** i **10b**.

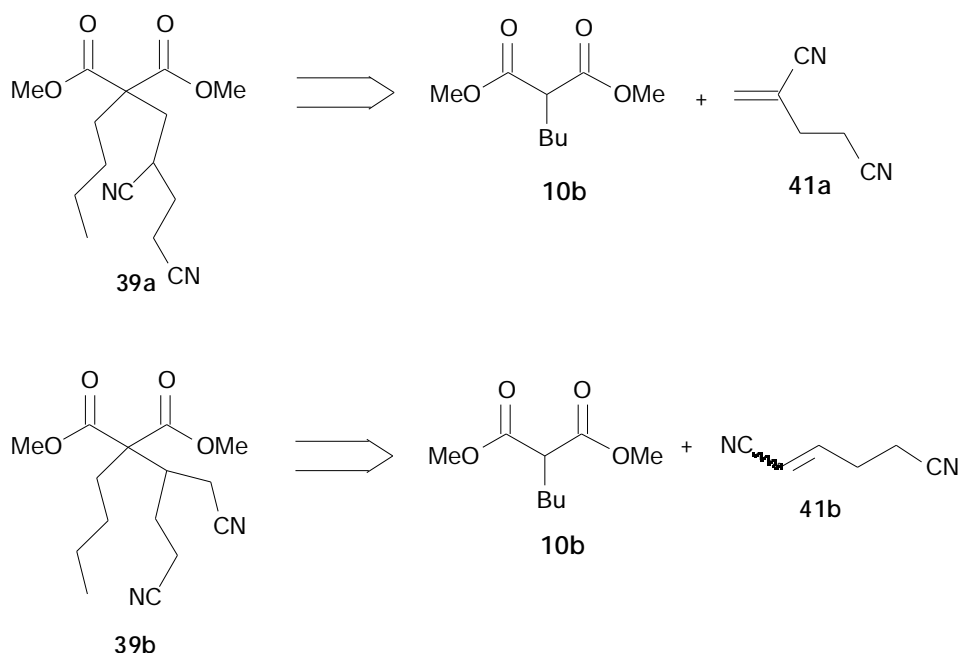
El 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, va reaccionar satisfactòriament amb la metil vinil cetona obtenint-se l'adducte desitjat, **37**, amb bon rendiment.

L'azodicarboxilat de dietil, es va addicionar al 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, però no va ser possible la purificació del producte final (experiment 2, **taula 12**). El cru de reacció es va cromatografiar en columna, aïllant-se una fracció que contenia l'adducte de Michael desitjat impurificat amb un producte que no es va aconseguir identificar.

L'acrilat d'etil es va mostrar totalment inert vers l'addició de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, (experiment 4, **taula 12**).

Cal destacar el resultat obtingut en la reacció del 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, amb l'acrilonitril (experiment 3, **taula 12**). No només es va obtenir l'adducte esperat, **38**, (45% rendiment), sino que a més a més es va obtenir un altre producte, **39a**, que es va identificar a partir del seu espectre de ¹H-RMN i la seva anàlisi elemental com un producte d'addició d'un dímer de l'acrilonitril.

Aquestes dades però, no eren suficients per determinar de forma inequívoca l'estructura del corresponent adducte, ja que existien varies estructures possibles que concordaven amb les dades de que disposavem. A l'esquema 29 es mostren dos adductes de Michael, **39a** i **39b**, amb la mateixa fórmula molecular, que tindran per tant idèntica composició elemental, i als quals els correspondran espectres de $^1\text{H-RMN}$ molt similars.



Esquema 29 : Possibles adductes de Michael procedents de l'addició d'un dímer de l'acrilonitril.

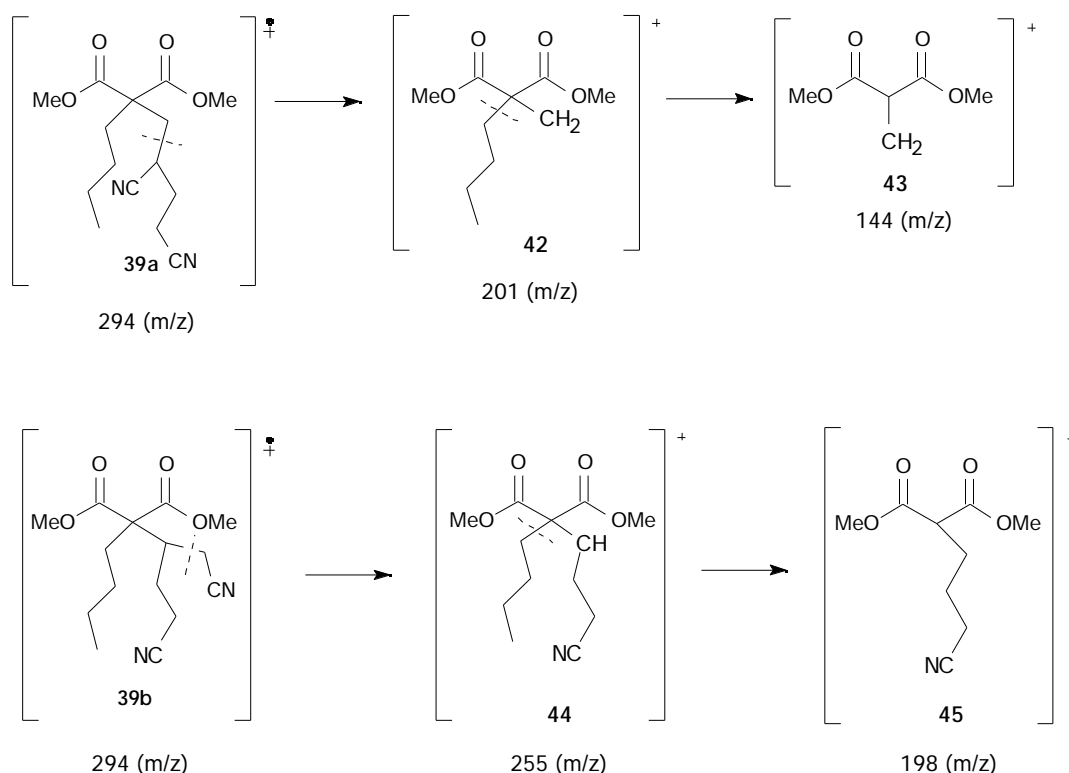
Depenent de si es parteix d'un dímer linial de l'acrilonitril, **41b**, o bé d'un dímer ramificat, **41a**, s'arriba a dos adductes de Michael diferents, **39b** i **39a**, respectivament.

A la bibliografia tots dos dímers són descrits. Diverses espècies de ruteni, com ara el $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (67JCS(CC)357) o el $\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4$ (97ORM2233), han demostrat ser molt eficients en la dimerització linial cua-cua de l'acrilonitril.

D'altra banda, es descriuen diversos treballs on el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà (DABCO) catalitza la síntesi del dímer ramificat, **41a**, de l'acrilonitril (87TL4591, 88JCR(M)2641, 95JCR(M)1656). Es pot obtenir també aquest dímer en processos mediat per diverses espècies metàl·liques, com ara $\text{Pt}(\text{PEt}_3)_4$ (79JA2027), $\text{RhCl}(\text{PMe}_3)_3$ (87BAU1085), complexos de Ni(II) en presència de trialquilfosfina lliure

(91JMOCL5, 92JMOCL15) o bé el complex de ruteni(III) $[(C_5Me_5)Ru(PCy_3)_3H_3]$ (98JOM157). Cal destacar la importància del treball que descriu la dimerització ramificada de l'acrilonitril sota catalisi per triarilfosfines (70JOM3045).

L'espectrometria de masses ens va aportar informació addicional sobre el nostre adducte. Ens vam plantejar alguns dels possibles trencaments que podien experimentar tots dos adductes, **39a** i **39b**, i vam arribar a fragments diferents en cada cas (esquema 30).



Esquema 30 : Possibles trencaments en espectrometria de masses dels adductes **39a** i **39b**.

A continuació es van comparar aquests valors hipotètics amb els valors trobats experimentalment :

EM (m/z, %) : 295 ($[M+1]^+$, 11), 263 (8), 235 (9), 203 (13), 175 (16), 145 (100).

Cap dels dos valors corresponents als fragments, **44** i **45** (255 i 198 (m/z)), procedents de **39b** apareixen entre els valors experimentals. Per contra, cal destacar que el pic

base, (pic de màxima intensitat) 145 (m/z), es pot assignar al fragment, 43, procedent de l'adducte 39a, amb valor de m/z 144, sumant-li una unitat de massa.

L'espectrometria de masses amb ionització per impacte electrònic, sotmet les molècules de la mostra a una quantitat molt elevada d'energia (70 eV), amb lo qual, en molts casos és difícil predir quins seran els trencaments més probables, de vegades, la molècula es trenca en fragments tan petits que no en podem treure cap informació estructural. És per això, que no podem assignar amb tota certesa l'estructura del nostre adducte, només a partir de dades procedents de l'espectrometria de masses.

Per tal de corroborar la informació que havíem extret de l'espectrometria de masses, vam analitzar els valors dels senyals de l'espectre de ^{13}C -RMN. En tots dos adductes només hi ha un carboni terciari (CH). En l'adducte 39a, aquest carboni es troba en posició respecte al grup ciano, en canvi, en l'adducte 39b el carboni terciari es troba en posició respecte al grup ciano. Aquesta observació ens va conduir a pensar que hi havia d'haver una diferència significativa en el desplaçament químic de tots dos carbonis. D'aquesta manera, si es determinava el valor teòric d'aquests carbonis i es comparava amb el valor trobat experimentalment, podríem obtenir informació addicional per a elucidar l'estructura de l'adducte de Michael.

L'enregistrament d'un espectre DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) ens va permetre assignar el carboni terciari en qüestió al senyal de l'espectre de ^{13}C -RMN = 26.7 ppm.

Tal i com es veu a la figura 13, el valor calculat pel carboni terciari de l'adducte 39a, = 25.2 ppm, s'aproxima al valor experimental = 26.7 ppm.

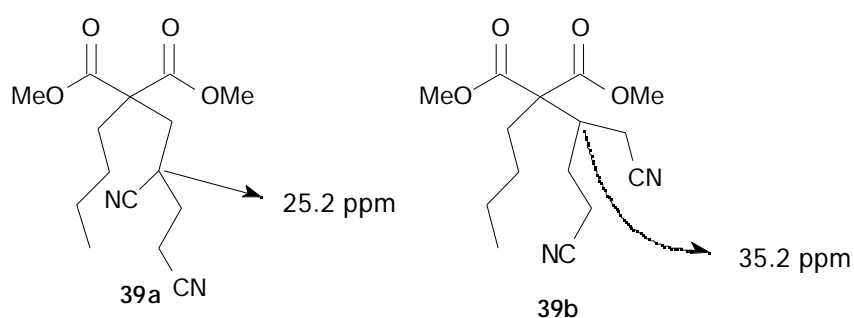
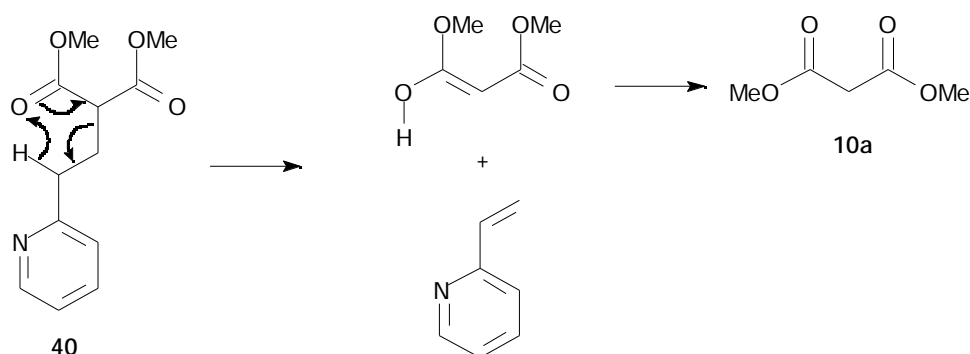


Figura 13 : Assignació teòrica de valors de ^{13}C -RMN (ppm) en base a valors tabulats (76M11).

El conjunt d'aquestes dades ens permet proposar que l'adducte obtingut experimentalment, prové de l'addició del malonat de dimetil al dímer ramificat de l'acrilonitril, **41a**.

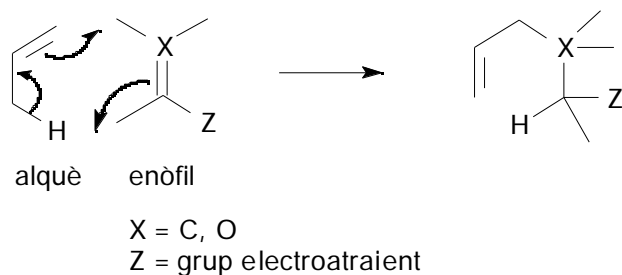
Tornant a la **taula 12**, finalment, cal destacar el resultat obtingut en l'addició del malonat a la 2-vinilpiridina (experiment 5). El seguiment d'aquesta reacció es va fer per $^1\text{H-RMN}$, observant-se la desaparició del malonat de dimetil, **10a**, i la formació del corresponent adducte de Michael **40**. En canvi, quan es va intentar aïllar el producte final per cromatografia en columna, es van recuperar únicament els dos productes de partida, malonat de dimetil, **10a**, i la 2-vinilpiridina. Es va repetir la reacció, i un cop més, al cap de 24h es va identificar a partir de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ l'aparició de l'adducte desitjat, **40**. En aquesta ocasió es va procedir a aïllar el producte final per destil·lació, però un cop més es van recuperar els dos productes de partida.

Sembla clar doncs, que es produeix l'addició de Michael, però el producte final no és estable, i la reacció reverteix als productes de partida. A l'**esquema 31** es mostra un possible mecanisme que explicaria la reversibilitat d'aquesta addició.



Esquema 31 : Mecanisme de reversió de l'addició del malonat de dimetil, **10a**, a la 2-vinilpiridina.

Aquest moviment d'electrons ens recorda al moviment invers d'electrons que es produeix en una reacció tipus *ene*. La reacció *ene* és un procés en el que un doble enllaç (C=C o C=O) conjugat amb un grup electroatrant pot reaccionar amb un alquè que poseeix un H en posició al·lílica, transferint-se aquest hidrògen a l'electròfil (veure 69AG(E)556 i 81PAC1181 per a una revisió de la reacció *ene*). És un procés concertat permès per les regles de Woodward-Hoffmann, en l'estat de transició del qual es veuen involucrats els electrons de l'alquè, els electrons de l'electròfil i electrons de l'enllaç C-H (**esquema 32**).



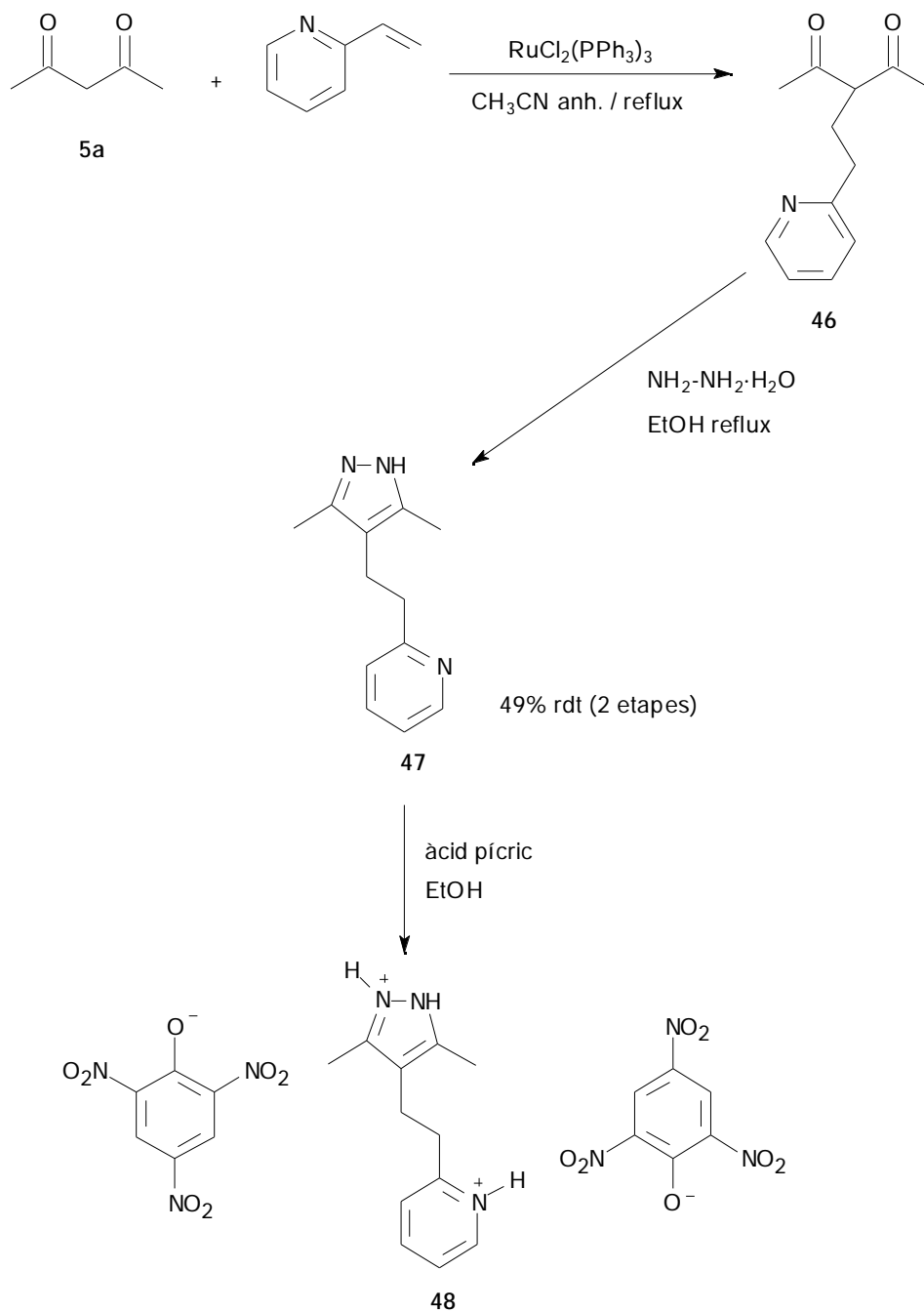
Esquema 32 : Moviment d'electrons en la reacció *ene*.

La reacció *ene* és catalitzada per àcids de Lewis, com ara el clorur d'alumini o el clorur de dietilalumini (80ACR426). La coordinació de l'àcid de Lewis al carbonil (del grup electroatrant de l'enòfil) augmenta l'electrofilia del sistema conjugat afavorint així la reacció fins i tot a baixes temperatures (80HCA2010).

A la bibliografia trobem treballs que descriuen la intervenció d'espècies de ruteni en processos relacionats amb la reacció *ene*. Trost descriu l'acoblament creuat d'un alquè i un alquí mitjançant un procés tipus *Alder ene* mediat pel complex catiònic de ruteni(II), $[\text{CpRu}(\text{N} \text{C-CH}_3)_3]^+ \text{PF}_6^-$ (99TL7739).

Si bé no tenim dades suficients per confirmar que l'addició del malonat de dimetil a la 2-vinilpiridina reverteix segons un procés *retro-ene*, els precedents que es coneixen a la bibliografia i acabem d'esmentar ens fan considerar aquesta proposta com una hipòtesi acceptable.

Davant la reversibilitat de l'addició del malonat de dimetil a la 2-vinilpiridina, ens vam plantejar tornar a dur a terme l'addició d'aquest electròfil seguida d'una transformació de l'adducte de Michael en una espècie estable que pogués ser aïllada sense dificultats (esquema 33).



Esquema 33 : Addició de Michael de l'acetilacetona a la 2-vinilpiridina amb posterior transformació de l'adducte en el corresponent pirazole, 47.

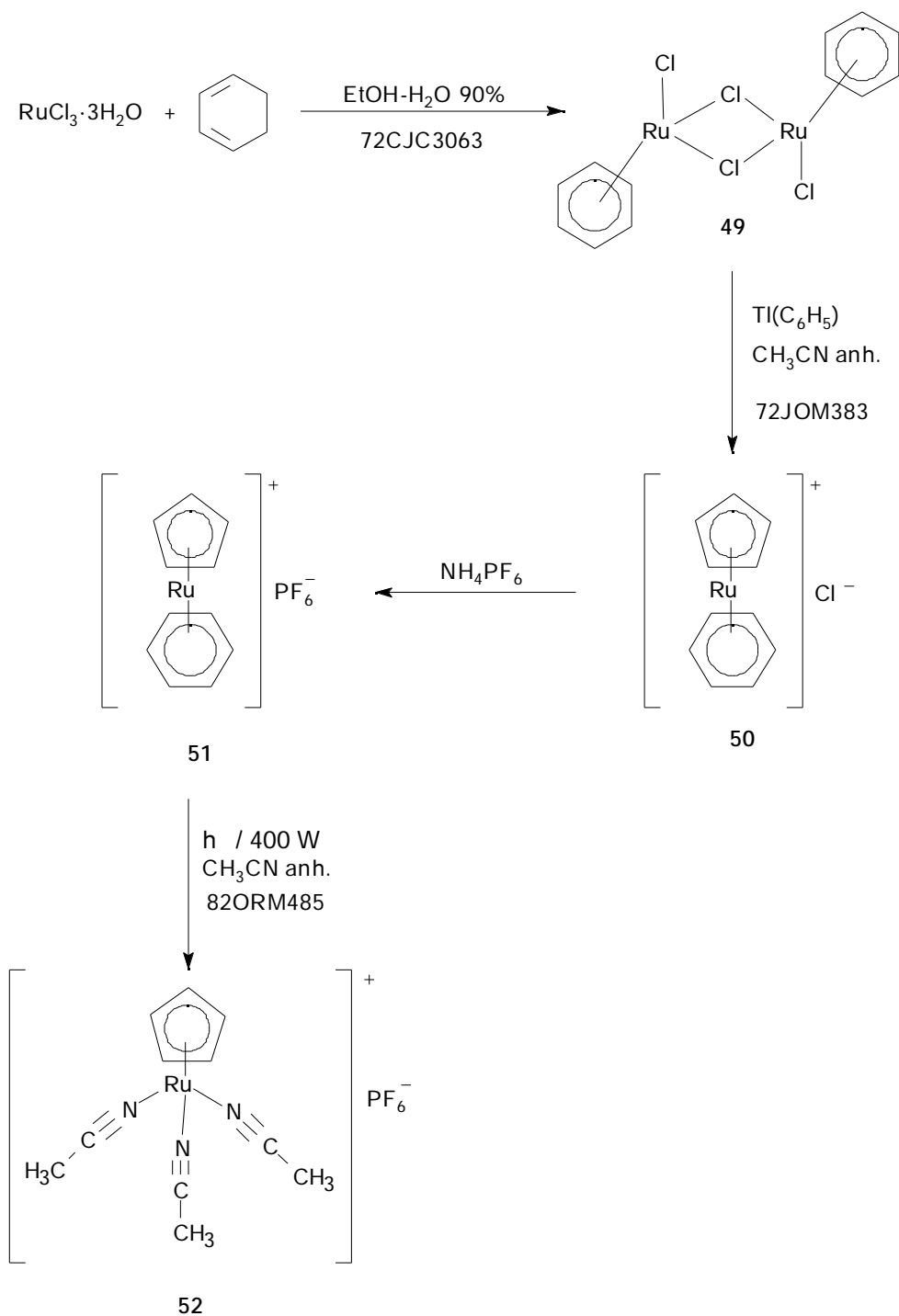
Tal i com es mostra a l'esquema 33, vam repetir l'addició de la 2-vinilpiridina, però aquest cop amb un compost α -dicarbonílic més senzill. L'acetilacetona, 5a, es va addicionar a la 2-vinilpiridina en presència de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en 24 h. Un cop consumida tota l'acetilacetona (reactiu limitant), es va fer reaccionar immediatament el cru de reacció 46 amb hidrazina en etanol a reflux per a obtenir el corresponent pirazole, 47, en 48 h. La transformació del sistema carbonílic en el pirazole elimina tota possibilitat de que la reacció reverteixi seguint el mecanisme esmentat amb anterioritat. El pirazole va ser aïllat sense dificultats. Si bé, al tractar-se d'un oli molt dens, va ser difícil eliminar per complet els dissolvents. Es per això que vam decidir transformar-lo en un compost sòlid, fent-lo reaccionar amb l'àcid pícric. El corresponent dipicrat, 48, es va obtenir amb bon rendiment i va ser totalment caracteritzat.

En aquest punt, si es fa un repàs dels resultats obtinguts en les addicions de Michael dels compostos α -dicarbonílics, tipus α -dicetona (35a) i α -diester (malonats 10a i 10b), es pot dir que en línies generals, es van obtenir bons resultats pel que fa a la reactivitat en la generació de centres quaternaris mitjançant addicions de Michael dutes a terme en presència de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Les nostres expectatives respecte a l'activitat catalítica del clorur de ruteni(II) en les addicions de Michael semblaven confirmar-se. Si bé, vam creure necessari comparar l'activitat catalítica del clorur de ruteni(II) amb altres catalitzadors de ruteni, com ara el $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ el qual ha donat mostres suficients, tant en el treball realitzat en aquesta Tesi Doctoral, com en treballs descrits a la bibliografia (89JA5954, 95JA12436, 96JA8553), que és un catalitzador excel·lent en les addicions de Michael, fent possible fins i tot la generació de centres quaternaris.

1.3.4. Comparació de l'activitat catalítica de tres espècies de ruteni(II) en les addicions de Michael.

Ens vam plantejar comparar l'activitat catalítica del $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, no només amb el $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, sino també amb el complex catiònic $[\text{CpRu}(\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3)_3]^+\text{PF}_6^-$. Com ja s'ha comentat amb anterioritat, aquest complex va resultar un excel·lent catalitzador en la reacció d'acoblament creuat d'un alquè i un alquí tipus *Alder ene* (99TL7739). D'altra banda, vam justificar la reversibilitat de l'addició del malonat de dimetil a la 2-vinilpiridina, postulant que es produïa una reacció *retro-ene* (esquema 31). Això ens va conduir a considerar que l'estudi de l'activitat catalítica del complex catiònic de ruteni(II), $[\text{CpRu}(\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3)_3]^+\text{PF}_6^-$ en les nostres addicions, potser podria aportar-nos informació mecanística.

La síntesi del complex catiónic de ruteni(II) es va dur a terme tal i com es mostra a l'esquema 34.

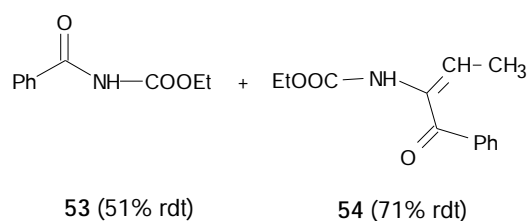


Esquema 34 : Síntesi del complex catiónic de ruteni(II), $[\text{CpRu}(\text{N} \equiv \text{C}-\text{CH}_3)_3]^+\text{PF}_6^-$, 52.

Exp.	Nu	E	cat. Ru	Rdt (%)
1	10b	CH ₂ =CHCOCH ₃	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	67
2	10b	CH ₂ =CHCOCH ₃	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	46
3	10b	CH ₂ =CHCOCH ₃	[CpRu(N C-CH ₃)]PF ₆ ^(a)	0
4	35a	EtOCON=NCOOEt	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	83
5	35a	EtOCON=NCOOEt	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	(b)
6	35a	EtOCON=NCOOEt	[CpRu(N C-CH ₃)]PF ₆ ^(a)	0

(a) L'addició es va dur a terme tant en CH₃CN anh. com en acetona anh.

(b) No es va aïllar el producte d'addició esperat, sino els dos productes :



Taula 13 : Comparació de tres catalitzadors de Ru en les addicions de Michael de 35a i 10b.

No es van assolir els corresponents adductes de Michael en cap de les dues addicions assajades en presència del complex catiònic [CpRu(N C-CH₃)]PF₆ (experiments 3 i 6, **taula 13**).

El RuH₂(PPh₃)₄ va catalitzar l'addició de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona a l'azodicarboxilat de dietil (experiment 2, **taula 13**), però amb un rendiment inferior al obtingut en la reacció mediada pel clorur de ruteni (II) (experiment 1, **taula 13**).

Cal destacar el resultat obtingut quan es va dur a terme l'addició de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per RuH₂(PPh₃)₄ (experiment 5, **taula 13**). No es va aïllar el producte d'addició esperat, sino que es van obtenir els productes 53 i 54, que semblen dos fragments procedents del trencament del producte d'addició. Aquests productes es van obtenir amb rendiments de 51% de 53 i 71% de 54.

Sembla ser que el RuH₂(PPh₃)₄ catalitza en primer lloc l'addició de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona a l'azodicarboxilat de dietil, i posteriorment catalitza el procés de trencament de l'enllaç N-N que condueix als dos productes que van ser aïllats.

No es va creure convenient assajar altres addicions de Michael per a comparar l'activitat de les tres espècies de ruteni, doncs amb aquestes dades ja es podien treure algunes conclusions.

En primer lloc, es pot afirmar que el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ens ha permès assolir millors resultats en les addicions de Michael que el $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. Ja que els rendiments obtinguts amb l'hidrur de ruteni(II) han sigut més baixos, i a més en un dels casos (experiment 5, taula 13), l'hidrur de ruteni(II) ha induït una reacció no desitjada, produint una fragmentació de l'adducte de Michael. La importància d'aquests resultats augmenta si tenim en compte que el clorur de ruteni(II) no havia estat utilitzat fins a la data com a catalitzador en addicions de Michael.

D'altra banda, és important destacar que el complex catiònic de ruteni(II), $[\text{CpRu}(\text{N} \text{ C-CH}_3)]\text{PF}_6$, 52, carent de lligands fosfina, no mostra cap mena d'activitat catalítica en les addicions de Michael. Aquest fet evidencia la contribució de les fosfines en els processos catalitzats per $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ i $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Recordem que Echavarren havia realitzat un estudi comparatiu de l'activitat catalítica de la trifenilfosfina i el complex $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ en les addicions de Michael, postulant que la presència de la trifenilfosfina era decisiva¹ en en els processos catalitzats per l'hidrur de ruteni(II), si bé això no excluïa la participació del metall (introducció, apartat 1.1.2.3) (96JA8553).

Aquestes observacions ens van conduir a realitzar un estudi de l'activitat catalítica de la trifenilfosfina, amb el propòsit d'obtenir més informació mecanística referent a les addicions de Michael que havíem estudiat fins al moment.

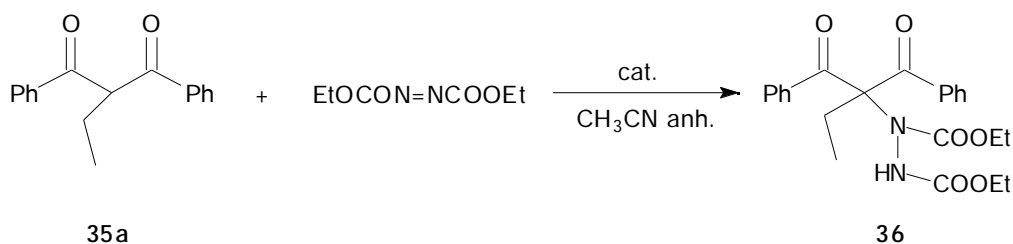
1.3.5. Addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina.

R.M. Sebastián dins el nostre grup de treball, va repetir en presència únicament de trifenilfosfina, algunes de les reaccions que havien estat estudiades sota catàlisi per ruteni (II).

A l'esquema 36 i la taula 14 es mostren els resultats obtinguts en l'addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a, a l'azodicarboxilat de dietil sota

¹ L'addició de $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$, complex que atrapa irreversiblement la trifenilfosfina, inhibeix l'addició de Michael.

catàlisi per trifenilfosfina, comparats amb els resultats obtinguts en les reaccions mediatades pels catalitzadors de ruteni(II).



Esquema 36 : Addició de Michael de la -dicetona 35a sota catàlisi per trifenilfosfina.

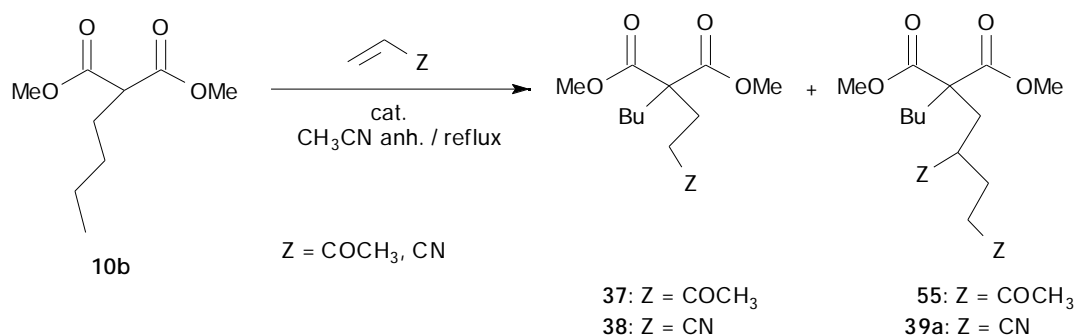
Exp.	mols E / mols Nu	cat. ^(a)	Rdt(%)
1	1.5	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	83%
2	1.5	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>53 (51% rdt)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>54 (71% rdt)</p> </div> </div>
3	1.5	PPh ₃	100%

(a) Totes les reaccions es van dur a terme en atmosfera d'Ar, en acetonitril anhidre a reflux amb 6% mol de Ru ó 18% mol de PPh₃, durant 24 h.

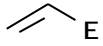
Taula 14 : Addicions de Michael de 35a catalitzades per ruteni(II) i per trifenilfosfina.

Es va assolir un rendiment quantitatiu en l'addició de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a, a l'azodicarboxilat de dietil sota catàlisi per trifenilfosfina.

A l'esquema 37 i la taula 15 es mostren els resultats obtinguts en les addicions de Michael del 2-butilmalonat de dimetil en presència de trifenilfosfina.



Esquema 37 : Addicions de **10b** sota catàlisi per trifenilfosfina.

Exp.	 E	mols E / mols Nu	cat. ^(a)	T(°C)	Rdt(%)
1	CH ₂ =CHCOCH ₃	4	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	reflux	37 (67%)
2	CH ₂ =CHCOCH ₃	4	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	reflux	37 (46%)
3	CH ₂ =CHCOCH ₃	4	PPh ₃	reflux	37 (66%) + 55 (17%)
4	CH ₂ =CHCOCH ₃	4	PPh ₃	t.a.	37 (62%) + 55 (15%)
5	CH ₂ =CHCN	6	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	reflux	38 (45%) + 39a (25%)
6	CH ₂ =CHCN	6	PPh ₃	t.a.	38 (78%) ^(b)

(a) Totes les reaccions es van dur a terme en atmosfera d'Ar amb 6% mol Ru ó 18% mol PPh₃, durant 24 h.

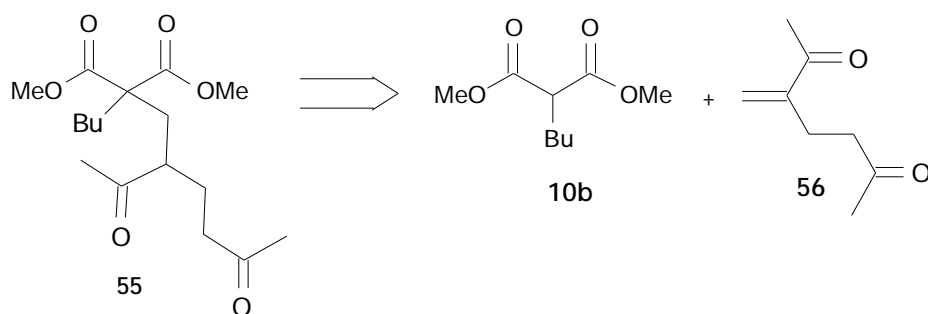
(b) temps reacció = 72 h

Taula 15 : Addicions de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, sota catàlisi per ruteni(II) i trifenilfosfina.

La trifenilfosfina va catalitzar satisfactòriament les addicions de Michael del 2-butilmalonat de dimetil, obtenint-se en tots els casos rendiments molt elevats, fins i tot quan les reaccions es van dur a terme a temperatura ambient. Recordem que el RuCl₂(PPh₃)₃ mostra molt poca activitat catalítica quan l'addició té lloc a temperatura ambient (apartat 1.3.3., taula 10).

L'addició del 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, a l'acrilonitril en presència de trifenilfosfina es va assolir amb bon rendiment a temperatura ambient (experiment 6, taula 15), si bé es van necessitar 72 h per a completar la reacció. Cal destacar, que en aquest cas, a diferència de la reacció catalitzada per RuCl₂(PPh₃)₃ (experiment 5, taula 15), no es va obtenir el producte d'addició del dímer ramificat de l'acrilonitril, **39a**.

L'addició del 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, a la metil vinil cetona sota catàlisi per ruteni(II) (experiment 1 i 2, taula 15) havia donat lloc únicament al adducte de Michael esperat. En canvi, quan es va dur a terme aquesta reacció en presència de trifenilfosfina no només es va obtenir el producte d'addició de la metil vinil cetona, **37**, sino també el producte **55**, procedent de l'addició del dímer ramificat de la metil vinil cetona, **56** (esquema 38). La identificació d'aquest darrer producte, **55**, es va realitzar seguint exactament la mateixa metodologia que va permetre assignar l'estructura del producte d'addició del dímer ramificat de l'acrilonitril, **39a** (apartat 1.3.3.2.).



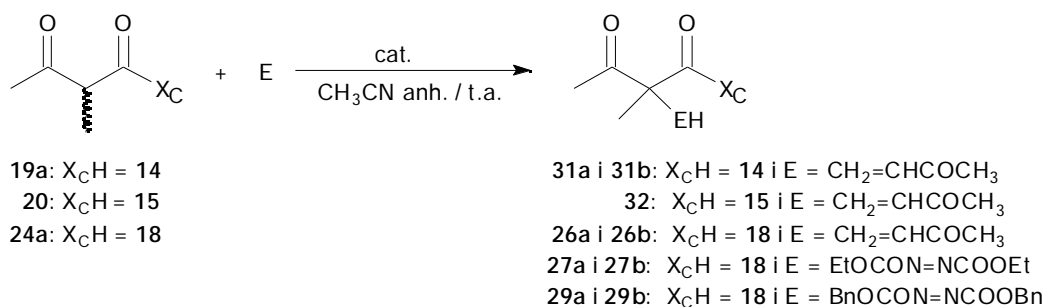
Esquema 38 : Retrosíntesi de l'adducte 55.

A la bibliografia es troben molts treballs on es descriu la dimerització de la metil vinil cetona que condueix a l'obtenció del dímer ramificat 56. Diverses espècies metal·liques de Rh(I) (85CL1875, 89IZV1098, 89JOM347, 90JOM173) i de Ru(II) (89JOM347, 98JOM157) catalitzen satisfactòriament aquesta reacció. Cal destacar en especial, els treballs on s'obté el dímer 56, en processos mediat per trifenilfosfines (70JOM3045, 78NKK473, 80NKK44, 95JCR(S)267).

La notable activitat catalítica que presenta la trifenilfosfina en les addicions de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, 35a, i el 2-butilmalonat de dimetil, 10b, posa en qüestió la contribució del ruteni en els processos catalitzats per $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ i $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$. Aquesta observació ens va conduir a explorar l'activitat catalítica de la trifenilfosfina en altres addicions catalitzades pels dos complexos de ruteni(II). Així doncs, algunes de les addicions diastereoselectives de metilacetotacetats de diversos inductors de quiralitat van ser dutes a terme en presència de fosfina.

1.3.5.1. Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per trifenilfosfina.

A l'esquema 39 i la taula 16 es comparen els resultats obtinguts en les addicions diastereoselectives utilitzant diversos auxiliars quirals, sota catàlisi per ruteni(II) i trifenilfosfina.



Esquema 39 : Addicions de Michael diastereoselectives de 19a, 20 i 24a sota catàlisi per ruteni(II) i trifenilfosfina.

Exp.	X _C H	E	mols E / mols Nu	cat. ^(a)	ed(%)	Rdt(%)
1	14	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	47	77
2	14	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	PPh ₃	36	57
3	15	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	100	33
4	15	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	PPh ₃	86	63
5	18	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	30	92
6	18	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	34	69
7	18	CH ₂ =CHCOCH ₃	2.4	PPh ₃	42	90
8	18	EtOC(=O)N=NCOOEt	1.2	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	13	92
9	18	EtOC(=O)N=NCOOEt	1.2	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	40	72
10	18	EtOC(=O)N=NCOOEt	1.2	PPh ₃	48	83
11	18	BnOC(=O)N=NCOOBn	1.2	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	5	98
12	18	BnOC(=O)N=NCOOBn	1.2	RuH ₂ (PPh ₃) ₄	34	64 ^(b)

(a) Totes les reaccions es van dur a terme en acetonitril a t.a., en atmosfera d'Ar amb 3% mol de Ru i 9% mol de PPh₃.

(b) Es va dur a terme a -12°C.

Taula 16 : Comparació de les addicions diastereoselectives de 19a, 20 i 24a catalitzades per ruteni(II) i trifenilfosfina.

La trifenilfosfina va catalitzar satisfactòriament les addicions de Michael diastereoselectives de **19a**, **20** i **24a**. En línies generals, no s'observen diferències significatives respecte als resultats obtinguts sota catàlisi per ruteni(II). Els rendiments són bons, en canvi, només es pot parlar d'excessos diastereoisomèrics moderats. Cal destacar els elevats rendiment i excès diastereoisomèric obtinguts en l'addició del metilacetoacetat de la (-)-10,2-bornanosultama, **20**, a la metil vinil cetona sota catàlisi per trifenilfosfina (experiment 4, **taula 16**). Si bé, ja s'havia aconseguit induir elevada diastereoselectivitat amb aquest auxiliar quiral quan es va dur a terme la reacció en presència de $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (experiment 3, **taula 16**).

Un cop exposats tots els experiments que es van dur a terme en presència de trifenilfosfina, es pot afirmar que aquesta mostra una notable activitat catalítica en les addicions de Michael de productes α -dicarbonílics, permetent la generació de centres quaternaris amb bons rendiments. En tots els casos estudiats, la trifenilfosfina té efectes similars als dels dos catalitzadors de ruteni(II), tant pel que fa a la reactivitat, com fins i tot a la inducció de diastereoselectivitat. Si bé cal recordar que la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, **35a**, i el 2-butilmalonat de dimetil, **10b**, es mostren poc reactius vers les addicions a temperatura ambient en presència de ruteni (**taula 10**), per contra, la trifenilfosfina catalitza eficientment aquestes addicions a temperatura ambient.

Amb les dades de que disposem es fa difícil discernir en els processos mediatos pels catalitzadors de ruteni(II) quina és la contribució del metall, i quina la de la fosfina que s'allibera. Podriem estar temptats a pensar que l'única funció del metall en aquests processos catalítics és el suministrament de la fosfina, que actuaria com a veritable catalitzador de la reacció. Si bé no podem afirmar aquesta hipòtesi, es fa patent que si s'obtenen els mateixos resultats sota catàlisi per ruteni que en presència de trifenilfosfina, per raons evidents (economia i comoditat) el metall es fa prescindible i es poden substituir els catalitzadors $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ i $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ per la trifenilfosfina en aquest tipus de processos.

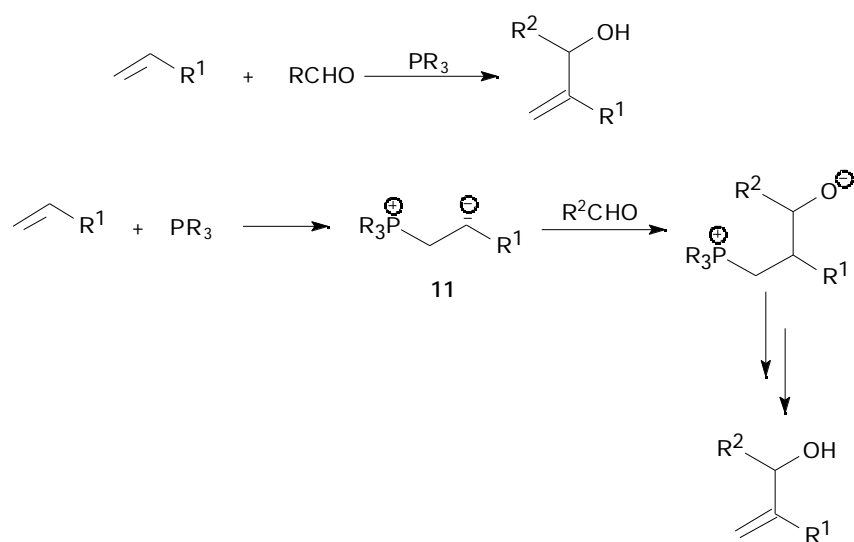
A tot això cal recordar que curiosament el complex catiònic de ruteni(II), $[\text{CpRu}(\text{N} \text{C-CH}_3)_3]^+\text{PF}_6^-$, carent de fosfines, no va mostrar activitat catalítica. En canvi un complex similar de ruteni amb el lligand ciclopentadienur i dos fosfines, $[\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2]$ va catalitzar eficientment les addicions de metilens activats per nitrils (2000SL1016).

A la bibliografia es troben diversos treballs on s'insinua el paper de les fosfines com a veritables catalitzadors en processos suposadament catalitzats per espècies

metàl·liques. La reacció d'isomerització d'inones a dienones conjugades es troba descrita a la bibliografia tant sota catalisi per $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presència de trifenilfosfina (88JA2301), així com també mediada per complexos amb lligands fosfina de reni, iridi i ruteni (concretament, $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ i $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$) (89JOC1105). Amb posterioritat apareixen descrits estudis on tots dos treballs han estat reinvestigats i s'ha trobat que el veritable catalitzador és la fosfina (92JA7933, 93JCS(P1)1921).

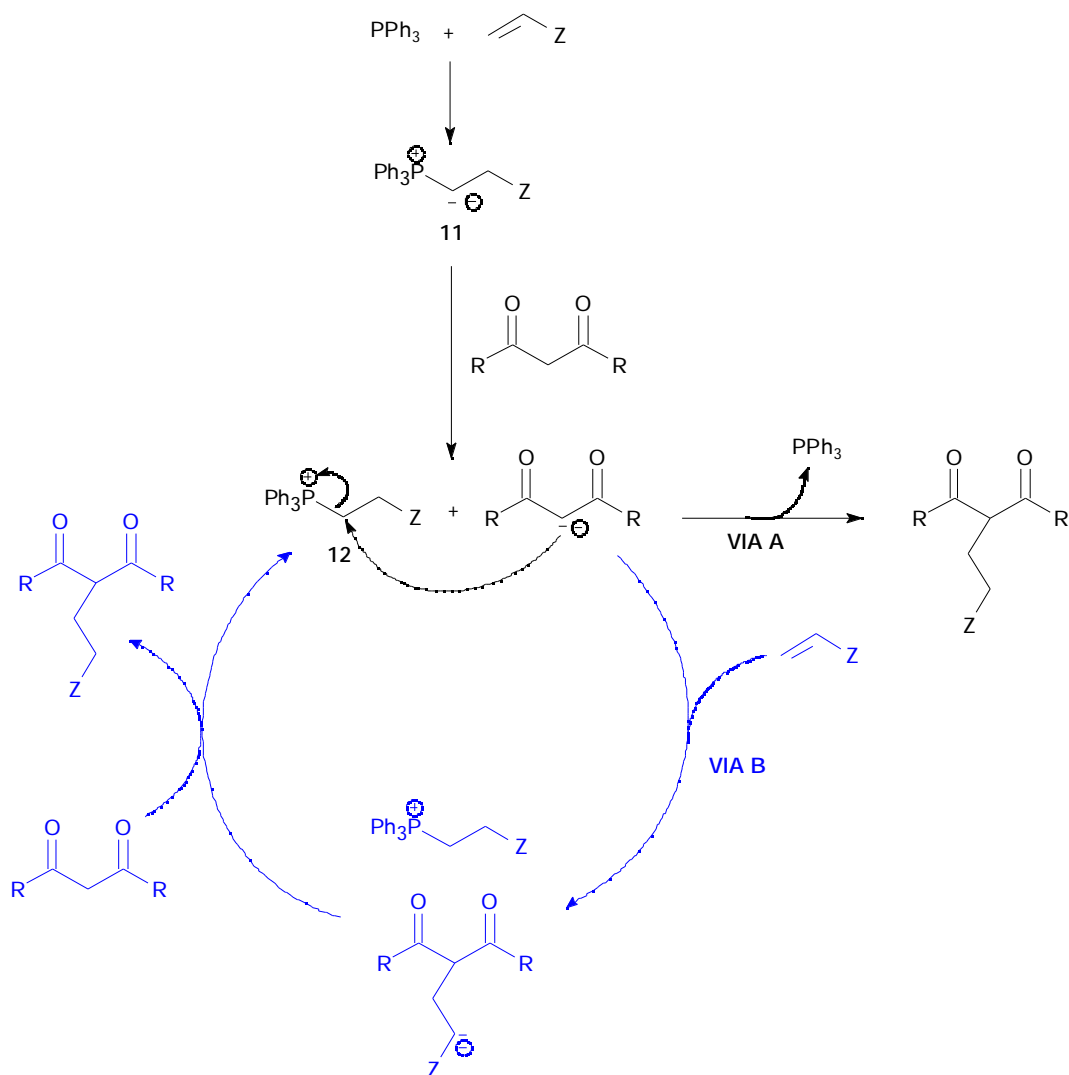
1.3.6. Mecanisme postulat per les addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina.

Amb les dades de que es disposa proposem un mecanisme per les addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina, segons el qual la fosfina es comporta de manera similar a com ho fa en la reacció de Baylis-Hillman (97OR201). Recordem que en la reacció de Baylis-Hillman una olefina activada (carbonils, -insaturats, vinilsulfòxids, vinilsulfonats, vinilsulfones i vinilfosfonats) reacciona amb un electròfil, usualment un aldehyd, en presència d'amines (86TL5007, 87MM2326, 88T4653, 96T8001, 96TL1715), fosfines (68BCJ2815) o algunes espècies metàl·liques, com ara $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ (88JOM340, 89JOM347). A l'esquema 40 es mostra el mecanisme de la reacció de Baylis-Hillman catalitzada per fosfina.



Esquema 40 : Reacció de Baylis-Hillman catalitzada per fosfina.

En el mecanisme que nosaltres proposem (**esquema 41**) la trifenilfosfina ataca l'extrem electrofílic de l'olefina deficient en electrons, obtenint-se així l'il·lur de fosfoni, **11**. Aquesta espècie zwitteriònica desprotona el compost α -dicarbonílic. La corresponent base conjugada pot atacar ara el catió fosfoni, **12**, obtenint-se l'adducte de Michael desitjat, al mateix temps que es regenera la fosfina que ha iniciat el procés (via A, en color negre, **esquema 41**).

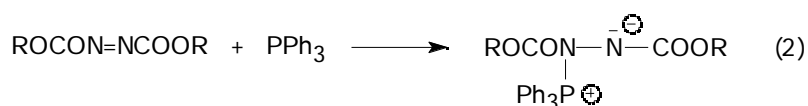
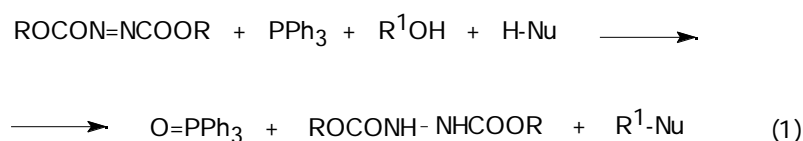


Esquema 41 : Mecanisme proposat per les addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina.

Echavarren descriu una alternativa diferent (via B, en color blau, **esquema 41**) segons la qual la base conjugada del compost α -dicarbonílic no ataca el catió

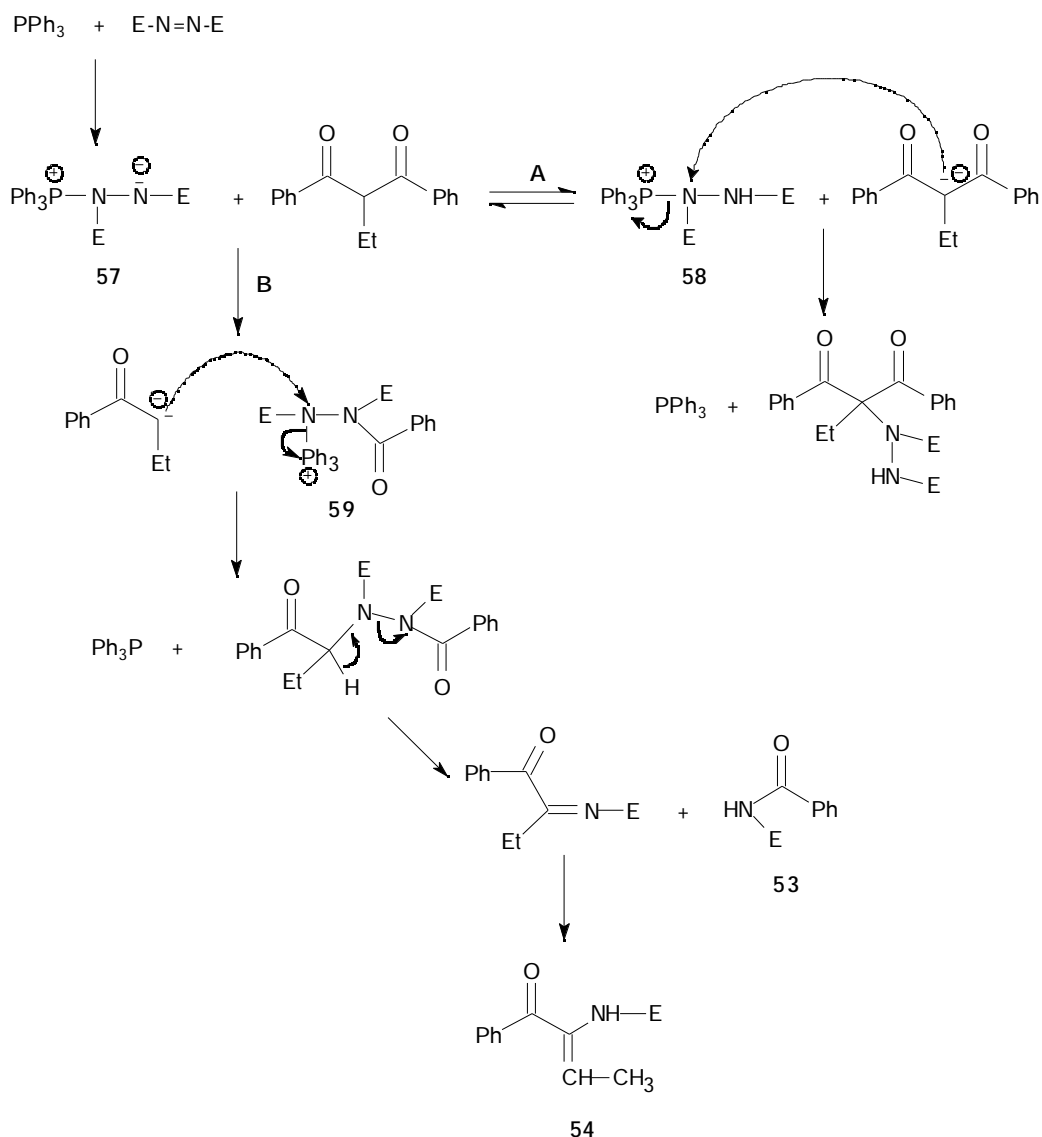
fosfoni, sino una molècula d'olefina (96JA8553). Mitjançant una transferència protònica, des d'una molècula del compost α -dicarbonílic a l'adducte carregat negativament, s'obté l'adducte de Michael desitjat, regenerant-se la base conjugada del compost α -dicarbonílic, que havia iniciat el procés.

Quan l'electròfil és un azodicarboxilat de dialquil, la trifenilfosfina inicia el procés catalític reaccionant de manera equivalent a com ho fa en la reacció de Mitsunobu (81S1, 92OR335). Recordem que en la reacció de Mitsunobu un alcohol R^1OH i un nucleòfil pròtic NuH condensen per formar el producte R^1-Nu , mentre que la trifenilfosfina s'oxida a seu òxid, i l'azodicarboxilat de dialquil es redueix a la corresponent hidrazina (equació 1, esquema 42). Aquest procés s'inicia amb una reacció entre la trifenilfosfina i l'azodicarboxilat de dialquil, formant-se una espècie zwitteriònica (equació 2, esquema 42). Cal destacar que, si bé tradicionalment s'asumia la formació del zwitteriò per atac nucleofílic convencional de la fosfina a l'àtom de N de l'azodicarboxilat, recentment s'ha trobat que hi ha espècies radicalàries involucrades, postulant-se la presència del radical catió $PPh_3^{\cdot+}$ (95JOC2977, 98ACS1293).



Esquema 42 : Reacció de Mitsunobu.

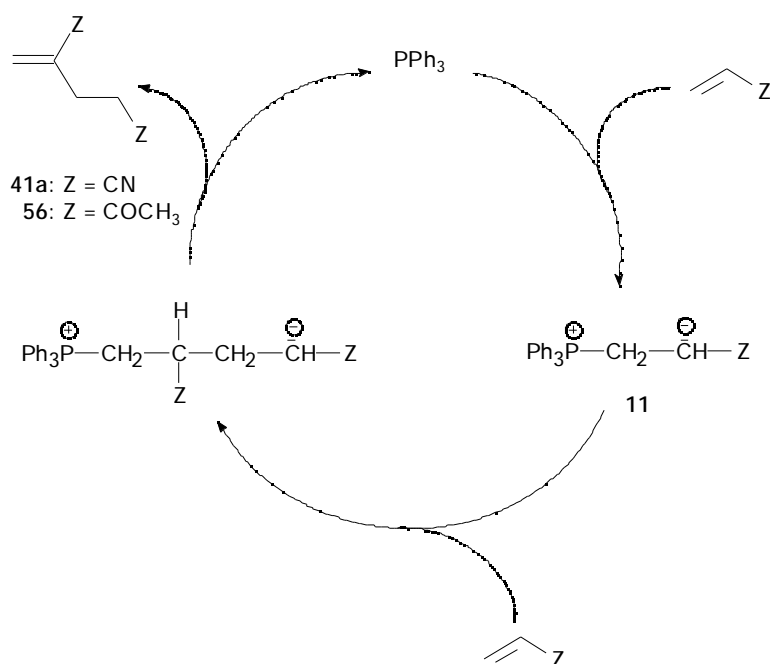
En la nostra proposta mecanística (esquema 43) es postulen dos possibles camins a seguir un cop s'ha format l'espècie zwitteriònica 57. Es pot produir una transferència protònica de la α -dicetona 35a a l'espècie zwitteriònica 57 (via A). Aquesta transferència va seguida d'un atac nucleofílic del carboni intercarbonílic al catió fosfoni 58 obtenint-se el producte d'addició de Michael esperat, al mateix temps que es regenera la trifenilfosfina que ha iniciat el procés.



Esquema 43 : Mecanisme de l'addició de la α -dicetona 35a a l'azodicarboxilat de dietil mediada per trifenilfosfina.

L'altre camí alternatiu (via B) ens permet justificar l'obtenció dels productes de fragmentació 53 i 54 que s'obtenen en algun cas (experiment 5, taula 13). La reversibilitat de la transferència protònica (via A) fa possible l'atac de l'espècie zwitteriònica 57 sobre la α -dicetona, produint-se la transferència del grup $-\text{COPh}$ (via B). El carboni α -carbonílic, carregat negativament, ataca l'espècie catiónica 59, alliberant-se la trifenilfosfina. Una reorganització que passa pel trencament de l'enllaç N-N, condueix a l'obtenció dels dos productes 53 i 54.

D'altra banda, la dimerització de les olefines acceptores de Michael (acrilonitril i metil vinil cetona) es pot justificar amb un mecanisme iniciat per la trifenilfosfina, que per reacció amb l'olefina electròfila genera l'espècie zwitteriònica **11** (esquema 44). Si aquesta espècie reacciona amb una molècula de compost α -dicarbonílic, s'acaba obtenint l'adducte de Michael esperat (via A, en negre, esquema 41). Si per contra, l'espècie zwitteriònica **11** reacciona amb una altra molècula d'olefina acceptora, s'acaba obtenint com a resultat el corresponent dímer ramificat **41a** o **56** de l'esmentada olefina deficient en electrons (esquema 44).



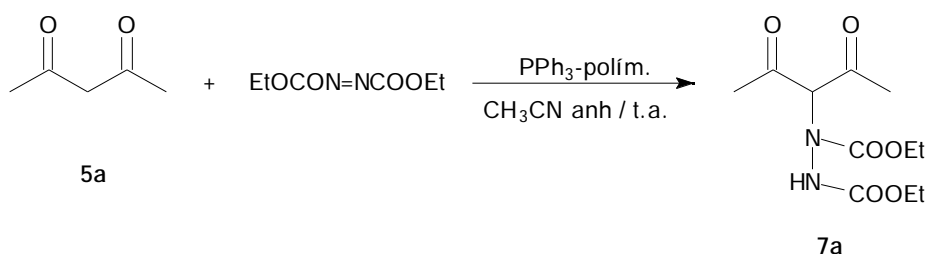
Esquema 44: Dimerització de l'acrilonitril i la metil vinil cetona mediada per trifenilfosfina.

Un cop es va arribar aquest punt, davant l'excel·lent activitat catalítica que mostrava la trifenilfosfina en les addicions de Michael, ens vam proposar per tal de completar aquest estudi utilitzar trifenilfosfina ancorada a un suport sòlid, per tal de recuperar i reutilitzar fàcilment el sistema catalític.

1.3.7. Addicions de Michael catalitzades per trifenilfosfina ancorada a un suport sòlid.

Vam escollir com a catalitzador un sistema on la trifenilfosfina està ancorada a un suport polimèric de poliestiré amb un 2% de divinilbenzè de 200-400 mesh. El sistema conté 3 mmol de P / 1 g catalitzador.

Es va iniciar l'estudi amb substrats senzills perquè es desconeixia l'activitat de la fosfina ancorada a aquest sistema polimèric. Així doncs, es va dur a terme l'addició de Michael de l'acetilacetona a l'azodicarboxilat de dietil en presència de l'esmentat catalitzador (esquema 45).



Esquema 45: Addició de Michael de l'acetilacetona a l'azodicarboxilat de dietil catalitzada per PPh₃-polím.

	1r cicle	2n cicle	3r cicle	4t cicle
t (h)	4	18	18	72
Rdt(%)	93	38	42	20 ^(a)

(a) No es va assolir una conversió total del producte de partida.

Taula 17: Addició de Michael de l'acetilacetona a l'azodicarboxilat de dietil catalitzada per PPh₃-polímer.

Tal i com es mostra a la **taula 17**, en el primer cicle del catalitzador, es va assolir un rendiment excel·lent en tan sols 4 h. La solució de reacció es va filtrar en atmosfera inert, es va rentar el catalitzador amb acetonitril i es va reutilitzar en cicles posteriors. A partir del segon cicle, observem que no només augmenta el temps de reacció a 18 h, sino que també hi ha una clara disminució del rendiment (38-42%). En

el quart cicle, es pot considerar que el sistema catalític ja ha perdut gairebé tota l'activitat, doncs van ser necessàries 72 h per assolir tan sols un 20% de rendiment.

Malgrat que el sistema catalític no va resultar tan eficient com s'esperava, es va assajar de tota manera l'addició de Michael de la 2-etil-1,3-difenil-1,3-propanodiona, **35a**, a l'azodicarboxilat de dietil en presència de la trifenilfosfina ancorada al suport polimèric. Quan es va dur a terme la reacció a temperatura ambient, no va tenir lloc l'addició recuperant-se els dos productes de partida inalterats, recordem que amb la trifenilfosfina lliure s'havia assolit un rendiment quantitatiu en 24 h de reacció (experiment 3, **taula 14**). Quan es va augmentar la temperatura fins a 50°C, es va obtenir l'adducte desitjat en 18 h amb un 80 % de rendiment. El catalitzador va perdre tota la seva activitat en aquest primer cicle, ja que quan es va repetir l'addició en les mateixes condicions amb el catalitzador recuperat, es van aïllar els productes de partida inalterats.