



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA  
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA i QUÍMICA TERAPÈUTICA

**REACCIONS D'ALQUENILACIÓ INTRAMOLECULAR  
D'ENOLATS i NUCLEÒFILS RELACIONATS CATALITZADES PER  
PAL·LADI. APROXIMACIONS SINTÈTIQUES A  
L'ESTRICNOPIVOTINA i LA CALICIFILINA A**

XAVIER URBANEJA i BIOSCA

2006

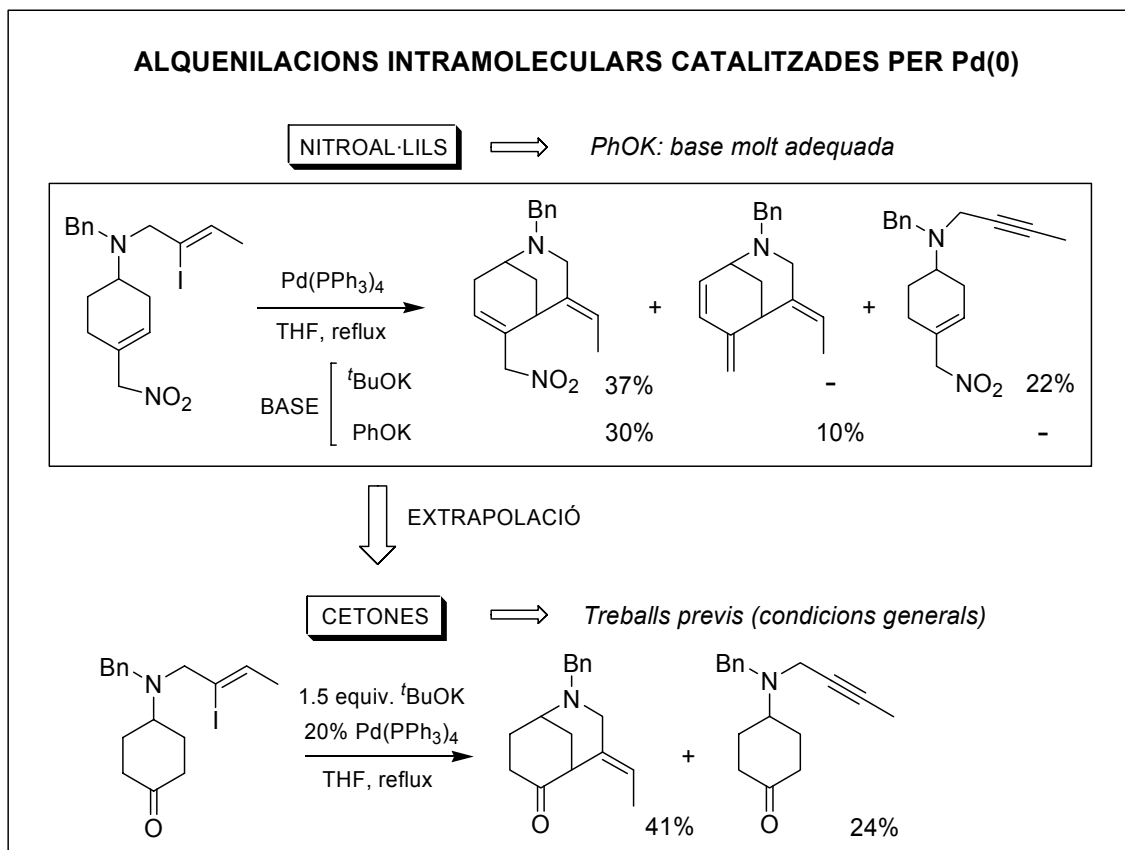
---

**3**      **ACOBLAMENT      INTRAMOLECULAR**  
**CATALITZAT PER Pd(0) D'HALURS DE VINIL i**  
**CETONES, ÈSTERS O NITRILS EN SISTEMES**  
**NITROGENATS EMPRANT PhOK COM A BASE**

*Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1646-1650.

---

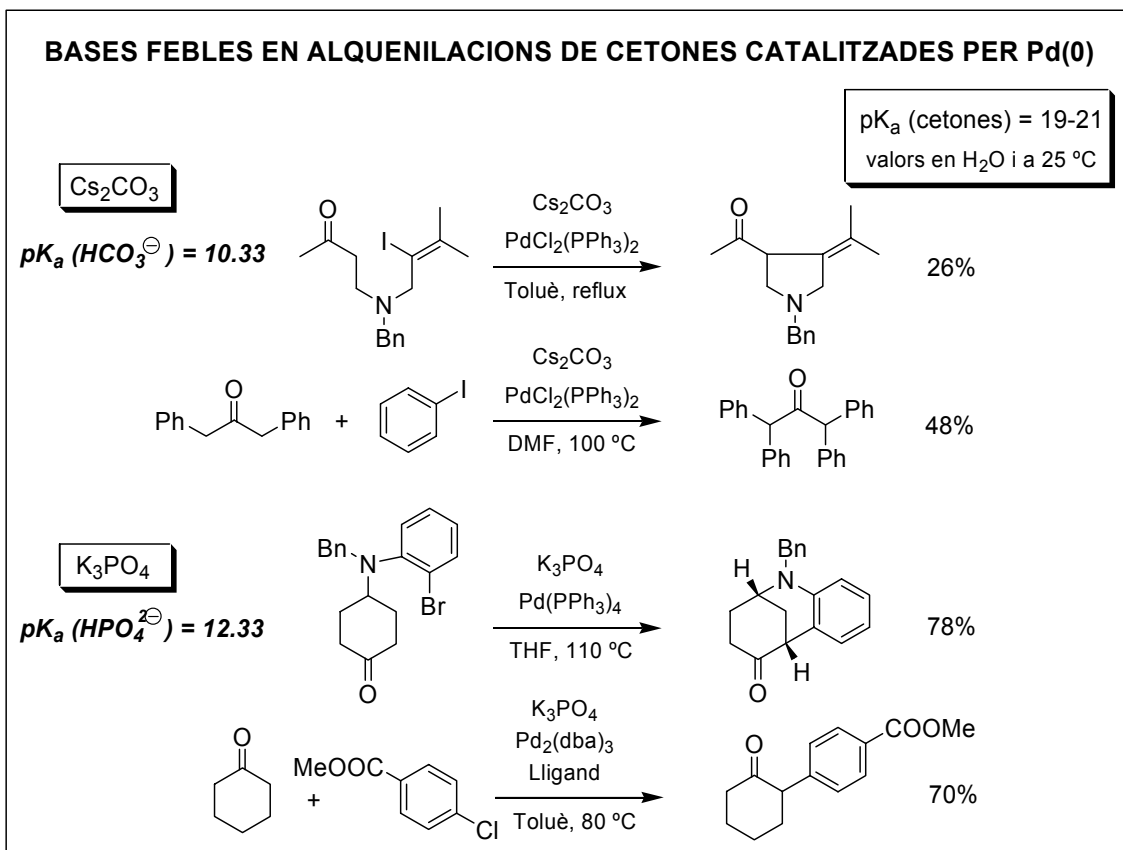




El capítol anterior ha posat de manifest que el PhOK és una base molt adequada per dur a terme l'acoblament intramolecular de nitronats  $\beta,\gamma$ -insaturats amb halurs de vinil o d'aril catalitzat per Pd(0). El seu ús en els processos d'alquenilació minimitza les reaccions laterals, en especial l'eliminació de HX del substrat.

Per aquest motiu es va decidir estudiar la utilització del PhOK com a base en acoblaments intramoleculars de cetones i halurs de vinil catalitzats per Pd(0).

Treballs previs del grup, referits a aquest mateix tipus d'acoblament, havien establert que la ciclació té lloc en les condicions generals següents: 0.2 equivalents de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> i 1.5 equivalents de *tert*-BuOK en THF a reflux.<sup>6b</sup> L'ús d'aquestes condicions per la cetona que es mostra en la figura comporta la formació del producte d' $\alpha$ -alquenilació amb un rendiment del 41%, però també la de l'alquí amb un significatiu 24%.



Tot i això, per l'alquenilació de cetones no és imprescindible la utilització d'una base que formi quantitativament l'enolat. A la literatura es poden trobar descrites  $\alpha$ -vinilacions i  $\alpha$ -arilacions de cetones que empren bases febles, tal com  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . En la figura següent s'hi mostren alguns exemples:

L'alquenilació intramolecular és un exemple que pertany al nostre grup. Tot i el baix rendiment, la ciclació es pot dur a terme amb  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Els estudis realitzats amb aquest tipus de sistemes permeten emprar aquesta base quan comporten la formació d'anells de 5 membres.<sup>6b</sup>

A continuació es mostra una diarilació intermolecular de cetona on també s'utilitza  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  com a base.<sup>48</sup>

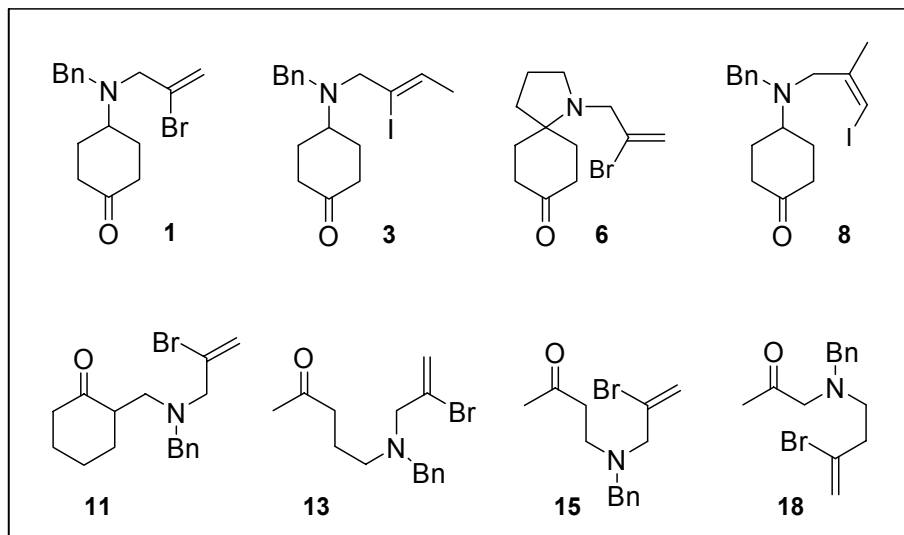
<sup>48</sup> Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742.

L'arilació intramolecular és un altre exemple que pertany també al nostre grup. El producte de ciclació s'obté amb bon rendiment quan la base emprada és  $K_3PO_4$ .<sup>12</sup>

Per últim, es mostra una arilació intermolecular de la ciclohexanona amb la mateixa base.<sup>14a</sup>

## OBJECTIUS

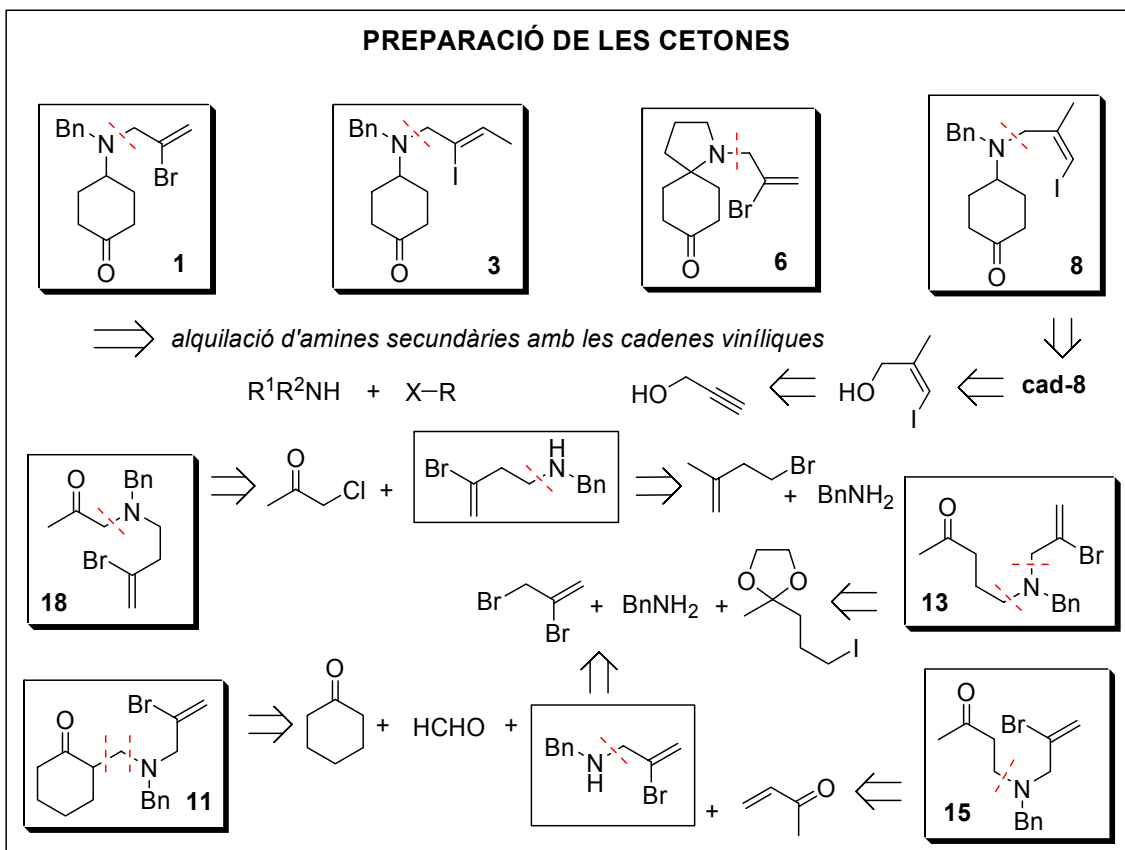
## I- ESTUDI DE LA UTILITZACIÓ DEL PhOK COM A BASE



Així doncs, el primer objectiu que ens vàrem fixar va ser estudiar la utilització del PhOK com a base en l'acoblament intramolecular de cetones i halurs de vinil catalitzat per Pd(0) de sistemes nitrogenats. La reacció es va assajar sobre les cetones que es mostren en la figura següent:

Un grup de compostos és format per les cetones **1**, **3**, **6** i **8**. La ciclació de les tres primeres permet l'obtenció de sistemes de 2-azabiclo[3.3.1]nonà. La ciclació de la cetona **8** comporta la formació d'un anell de 7 membres.

L'altre grup és format pels compostos **11**, **13**, **15** i **18**. Són  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -aminocetones, i de cadena lineal a excepció de **11**. La ciclació d'aquest model en la posició del metí comportaria la formació d'un centre quaternari.



La preparació d'aquests compostos es mostra, de manera general, en la figura següent:

Les cetones **1**, **3**, **6** i **8** s'obtenen per alquilació d'amines secundàries amb les cadenes viníliques. Els productes **1** i **3** ja havien estat obtinguts anteriorment donat que són precursors dels nitroal·lils. La preparació de la cetona **6** no va ser necessària perquè se'n disposava d'una quantitat suficient per realitzar l'estudi. Per a la cetona **8**, la seva cadena es va obtenir per addició del metil cuprat de liti al 2-propinol seguit de tractament amb iode, i posterior conversió de l'alcohol a brom.

La cetona **18** es va obtenir per alquilació de la *N*-benzil-*N*-(3-bromo-3-butenil)amina amb la cloroacetona. Aquesta amina secundària havia estat



prèviament preparada per reacció de la benzilamina amb el 2,4-dibromobutè.<sup>49</sup>

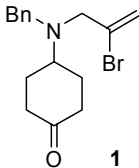
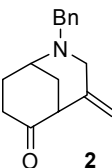
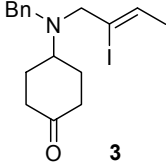
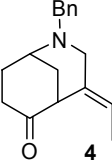
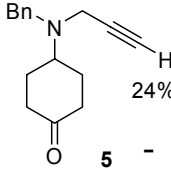
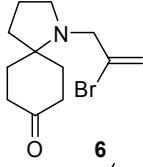
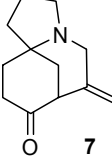
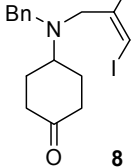
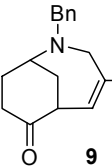
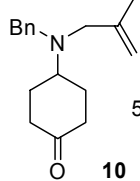
Per a l'obtenció de la cetona **13**, la benzilamina es va fer reaccionar amb l'etilenacetal de la 5-iodo-2-pentanona. L'amina secundària formada es va alquilar amb el 2,3-dibromopropè. El producte resultant es va tractar amb una solució aquosa àcida per tal d'hidrolitzar l'acetal.

La cetona **11** es va preparar per reacció de tipus Mannich de la ciclohexanona, el formaldehid i la *N*-benzil-*N*-(2-bromo-2-propenil)amina.

La cetona **15** es va obtenir per addició de tipus Michael de la mateixa amina a la metil vinil cetona. Aquesta amina secundària s'havia obtingut prèviament per reacció del 2,3-dibromopropè amb la benzilamina.

---

<sup>49</sup> Mouriès, V.; Delouvrié, B.; Lacôte, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1776-1777.

ACOBLEMENT DE LES CETONES 1, 3, 6 i 8					
Compost	Base (equiv.)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	temps	Productes obtinguts	
 1	<sup>t</sup> BuOK (1.5)	20%	30 min	 2	40-50%
	PhOK (2.5)	5%	3 h		92%
 3	<sup>t</sup> BuOK (1.5)	20%	45 min	 4	 5
	PhOK (2.5)	5%	2.5 h		
 6	<sup>t</sup> BuOK (1.5)	20%	30 min	 7	54%
	PhOK (2.5)	5%	3 h		77%
 8	PhOK (2.5)	20%	96 h	 9	48%
				 10	5%

Un cop preparades les cetones, la ciclació d'aquests compostos es va assajar emprant PhOK com a base. En la taula següent es mostren els resultats obtinguts pels compostos **1**, **3**, **6** i **8**, i es comparen amb els que s'havien trobat anteriorment en fer servir una altra base: *tert*-BuOK.

- La ciclació de la cetona **1** amb *tert*-BuOK havia generat el producte **2** amb un rendiment d'entre el 40 i el 50%.

El canvi de base a PhOK va suposar una millora en el rendiment del compost **2**, obtenint-lo amb un 92%, i emprant un 5% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La reducció de catalitzador implica, lògicament, l'augment del temps de reacció.

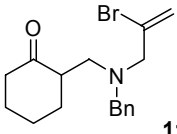
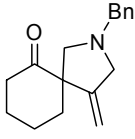
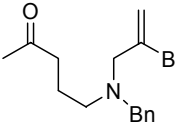
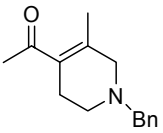
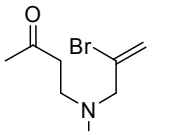
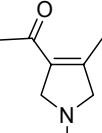
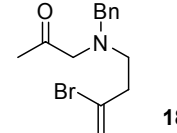
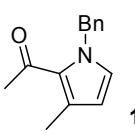
- Per la cetona **3**, la ciclació amb *tert*-BuOK havia comportat la formació del compost **4**, amb un rendiment del 41%, i la del compost **5** amb un rendiment del 24%. Aquest aquí es forma com a conseqüència de l'eliminació de HI del substrat de partida.

El canvi de base a PhOK va proporcionar el producte ciclat **4** amb un 82% de rendiment. Aquest augment va ser degut, en part, a la no formació del subproducte **5**. Les noves condicions de reacció eviten que el procés lateral competeixi.

- La ciclació de la cetona **6** amb *tert*-BuOK havia proporcionat el producte **7** amb un 54% de rendiment.

El canvi de base a PhOK el va fer augmentar fins el 77%. Com tots els models anteriors, la quantitat de catalitzador emprada es va poder reduir al 5%.

- Per la cetona **8** únicament es mostren els resultats obtinguts amb PhOK com a base. Assajos previs amb *tert*-BuOK havien comportat la descomposició del producte de partida. L'ús de PhOK va generar el producte **9** amb un 48% de rendiment. Per a la formació de l'anell de 7 membres es van necessitar 96 hores i un 20% de catalitzador. Aquesta quantitat de Pd(0) no va poder ser disminuïda perquè allargaria encara més el temps de reacció. Juntament amb el producte ciclat **9** es va identificar la cetona **10**, compost que prové de la reducció de l'halur vinílic.<sup>47</sup>

ACOBLAMENT DE LES CETONES 11, 13, 15 i 18				
Compost	Base (equiv.)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	temps	Productes obtinguts
 11	PhOK (2.5)	5%	5 h	 70% 12
 13	<i>t</i> BuOK (1.5)	20%	4 h	 41% 89% 14
	PhOK (2.5)	5%	1 h	
 15	<i>t</i> BuOK (1.5)	20%	4 h	 32%, <b>16/17</b> relació 1:1 83%, <b>16/17</b> relació 2.8:1 16
	PhOK (2.5)	5%	3 h	
 18	PhOK (2.5)	5%	3 h	 15% 19

En la taula següent es mostren els resultats obtinguts en la ciclació dels compostos **11**, **13**, **15** i **18**.

- La ciclació de la cetona **11** amb PhOK va proporcionar el compost azaespirànic **12** amb un rendiment del 70%. Aquest model és particularment interessant perquè demostra que la reacció d'acoblament permet la formació de centres quaternaris.

- Per a la  $\gamma$ -aminocetona **13**, la ciclació amb *tert*-BuOK havia proporcionat el producte **14** amb un 41% de rendiment. El canvi de base a PhOK va permetre'n l'augment fins el 89%.

- La ciclació de la cetona **15** amb *tert*-BuOK havia comportat la formació d'una mescla de productes de ciclació **16** i **17** amb un rendiment global del 32%. En aquestes condicions de reacció, l'acoblament de  $\beta$ -aminocetones competeix amb el procés de retro-addició de Michael.

El compost **16** és resultat de la isomerització del producte de ciclació per donar la cetona termodinàmicament més estable.<sup>50</sup> El compost **17** prové de la fàcil oxidació a l'aire de les 3-acilpirroles.<sup>51</sup>

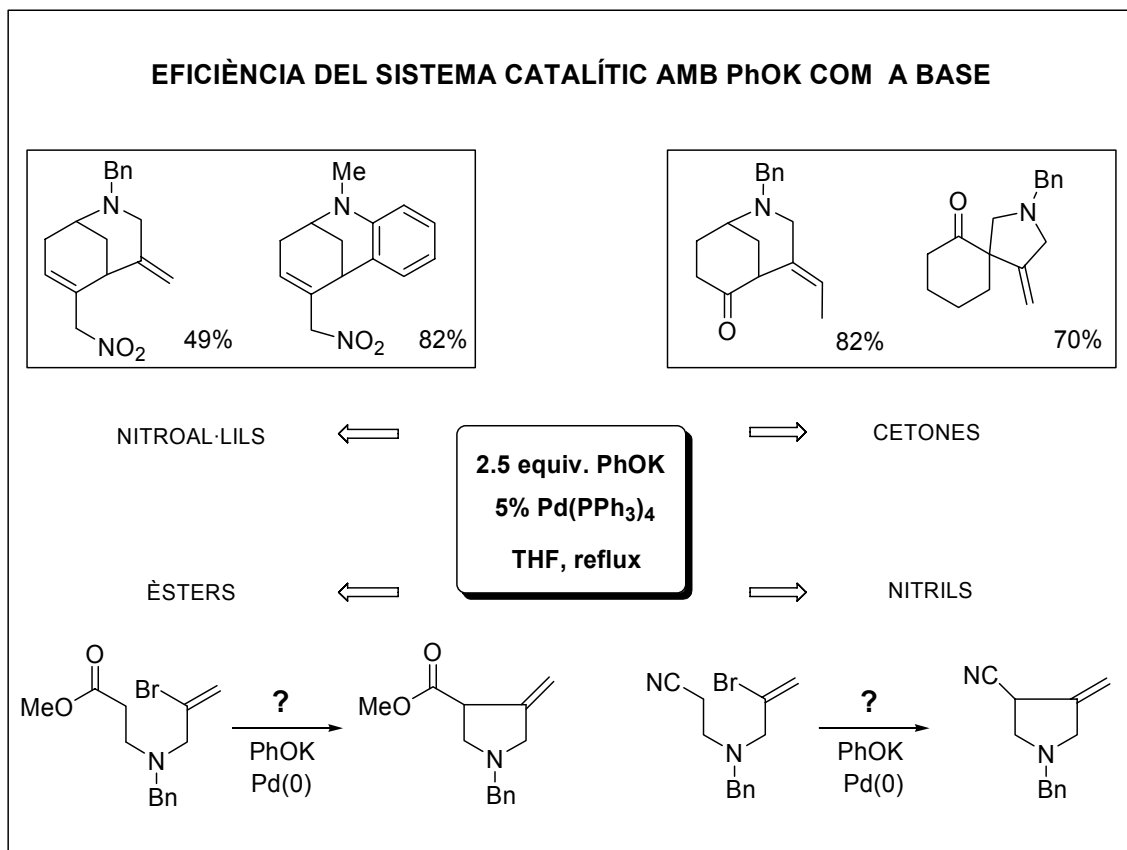
El canvi de base a PhOK va proporcionar novament els compostos **16** i **17** però amb un rendiment global del 83%.

- Per últim, la ciclació de l' $\alpha$ -aminocetona **18** amb PhOK va comportar la formació del producte **19** amb un rendiment del 15%. Aquest resultat podria ser degut a la inestabilitat del producte ciclat, previ a l'oxidació al sistema de 2-acilpirrolidina. Assajos previs realitzats amb *tert*-BuOK com a base no havien conduït a l'obtenció del producte de ciclació.

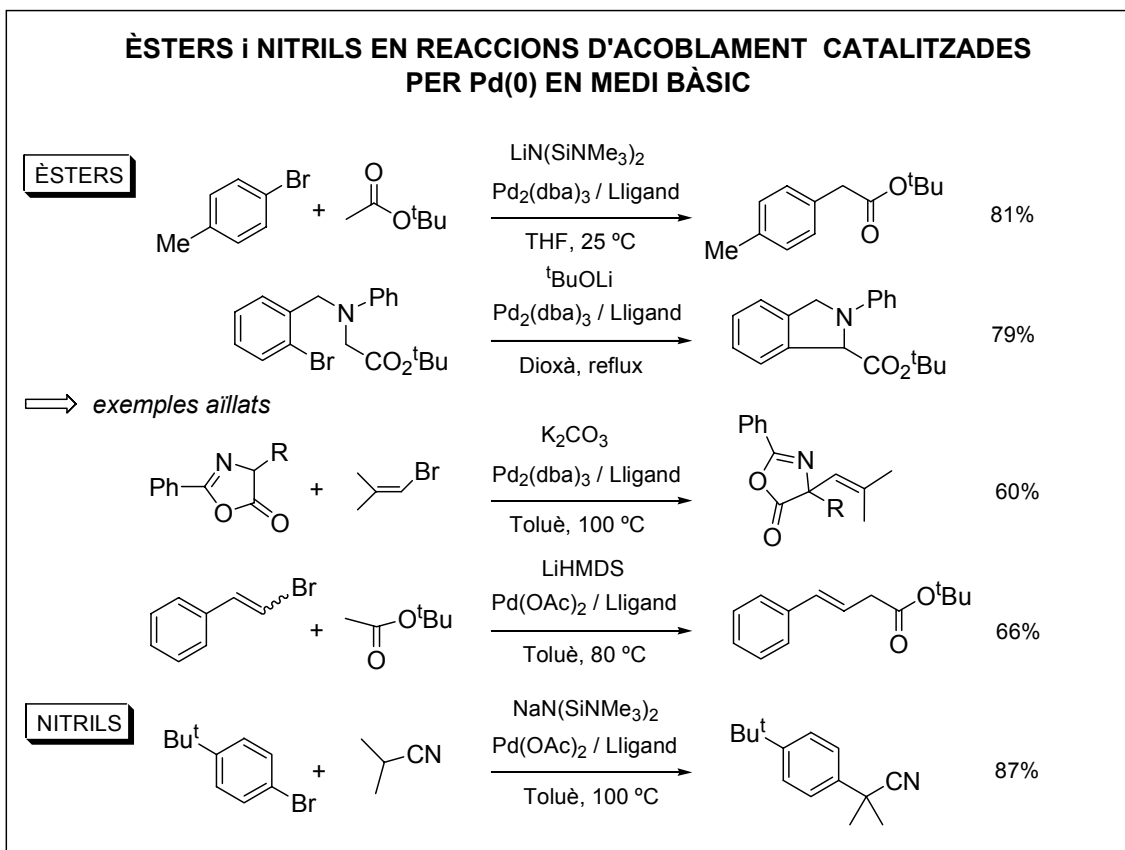
---

<sup>50</sup> Aquesta isomerització de productes en medi bàsic per donar una cetona termodinàmicament més estable ja havia estat descrita prèviament: ref. 5a.

<sup>51</sup> Chou, S.-S. P.; Yuan, T. M. *Synthesis* **1991**, 171-172.



Arribats en aquest punt, i encoratjats per la gran eficiència mostrada pel sistema catalític en els diversos processos d'acoblament realitzats fins el moment, es va decidir estendre l'estudi a altres tipus de sistemes. Per aquest segon objectiu es van escollir els èsters i els nitrils com a precursors d'espècies aniòniques estabilitzades.



És conegut l'ús d'aquests compostos en reaccions d'acoblament catalitzades per Pd(0). A la literatura es poden trobar descrites  $\alpha$ -arilacions tant d'èsters<sup>52</sup> com de nitrils.<sup>53</sup>

En canvi, el procés anàleg d' $\alpha$ -alquenilació no ha estat pràcticament estudiat. Les dues alquenilacions intermoleculares d'enolats d'èster que es mostren en la figura són els únics exemples que existeixen.<sup>17a,28b</sup>

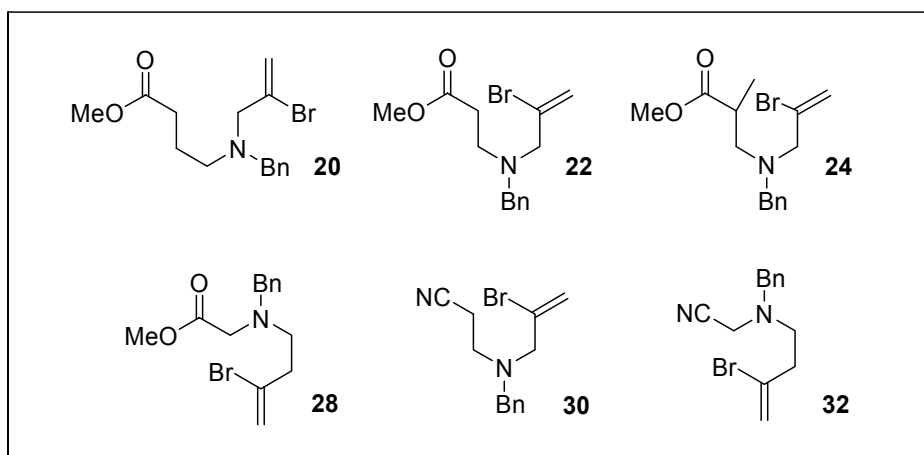
<sup>52</sup> Vegeu les ref. 17a, 17b i 17d. (a) Per a l' $\alpha$ -arilació de lactones, vegeu: Malcolm, S. C.; Ribe, S.; Wang, F.; Hewitt, M. C.; Bhongle, N.; Bakale, R. P.; Shao, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6871-6873. (b) Per a l' $\alpha$ -arilació de intramolecular d' $\alpha$ -amino àcids d'èsters catalitzada per Pd(0), vegeu la ref. 24.

<sup>53</sup> Vegeu la ref. 19a. (a) You, J.; Verkade, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5051-5053.

**OBJECTIUS**

II- EXTENSIÓ DE LA REACCIÓ A ALTRES SISTEMES NITROGENATS

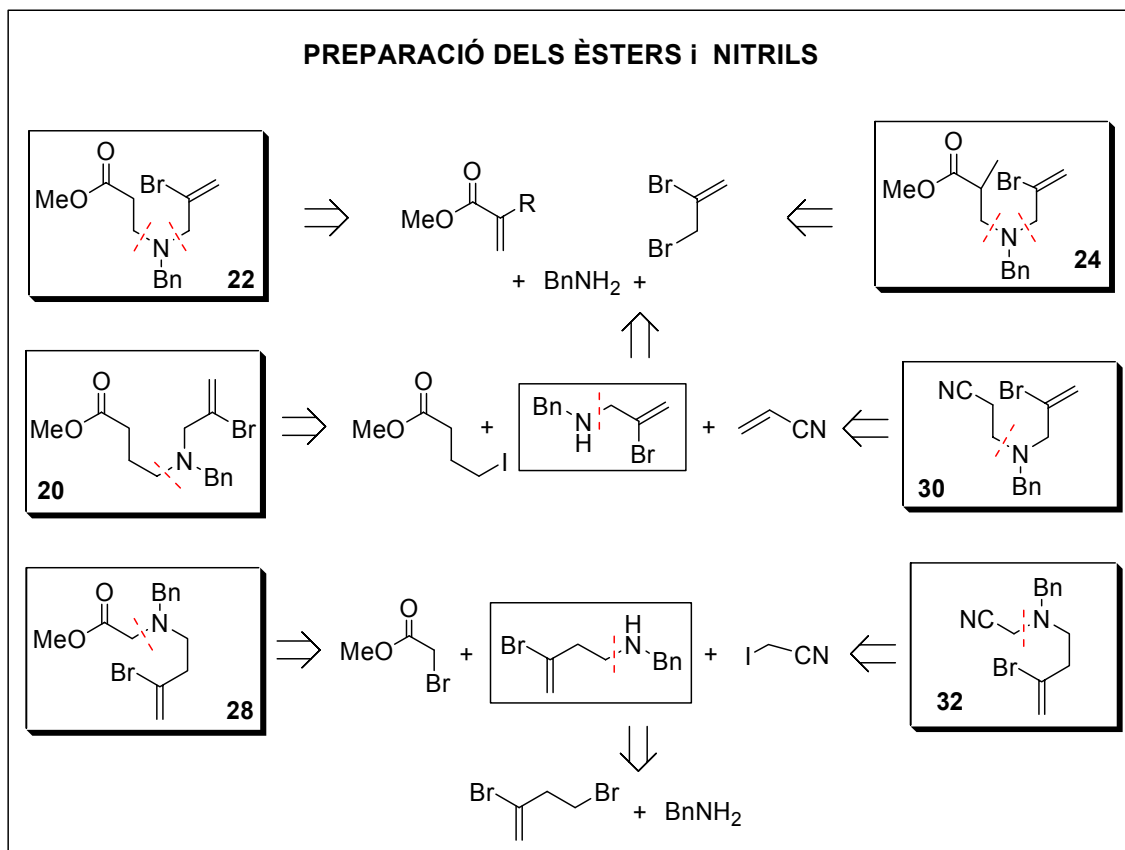
⇒ ÈSTERS (20, 22, 24 i 28) ⇒ NITRILS (30 i 32)



Així doncs, per a la realització d'aquest segon objectiu es va decidir preparar els èsters **20**, **22**, **24** i **28**: El primer és un  $\gamma$ -aminoèster que per ciclació generaria un anell de 6 baules; els compostos **22** i **24** són  $\beta$ -aminoèsters amb diferent grau de substitució en la posició a ciclitzar; i el compost **28** és un  $\alpha$ -aminoèster.

D'igual manera, es van preparar un parell de nitrils: **30**, un  $\beta$ -aminonitril, i **32**, un  $\alpha$ -aminonitril. La ciclació d'ambdós models comportaria la formació d'anells de 5 membres.





La preparació d'aquests compostos es mostra, de manera general, en la figura següent:

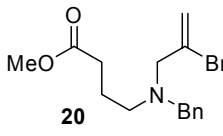
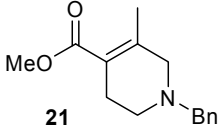
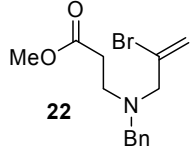
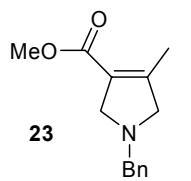
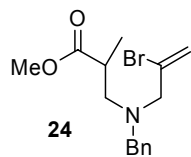
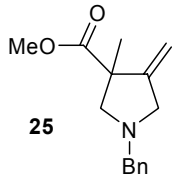
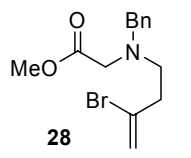
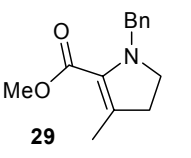
Els èsters **22** i **24** es van preparar per addició conjugada de la benzilamina a acrilats de metil i posterior alquilació amb 2,3-dibromopropè.

L'èster **20** es va obtenir per alquilació de la *N*-benzil-*N*-(2-bromo-2-propenil)amina amb el 4-iodobutanoat de metil.

Aquesta mateixa amina secundària, obtinguda per reacció de la benzilamina amb 2,3-dibromopropè, es va utilitzar per a la preparació del nitril **30**. Aquest compost es va preparar per addició de tipus Michael de l'amina a l'acrilonitril.

L'èster **28** es va obtenir per alquilació de la *N*-benzil-*N*-(3-bromo-3-butenil)amina amb el bromoacetat d'etil. Aquesta amina secundària havia estat preparada per reacció de la benzilamina amb el 2,4-dibromobutè, i es

va utilitzar en la preparació del nitril **32**. Aquest compost es va obtenir per alquilació de l'amina secundària amb el iodoacetnitril.

ACOBLAMENT DELS ÈSTERS 20, 22, 24 i 28				
Compost	Base (equiv.)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	temps	Productes obtinguts
 <p><b>20</b></p>	PhOK (2.5)	10%	15 h	 <p><b>21</b> 42%</p>
 <p><b>22</b></p>	PhOK (2.5)	5%	3 h	 <p><b>23</b> 74%</p>
 <p><b>24</b></p>	PhOK (2.5)	10%	24 h	 <p><b>25</b> 24%</p>
 <p><b>28</b></p>	PhOK (2.5)	5%	16 h	 <p><b>29</b> 79%</p>

En la taula següent es mostren els resultats obtinguts en la ciclació dels èsters. En assajos previs, l'ús del *tert*-BuOK per a l'acoblament intramolecular de **22** i **24** no havia comportat la formació de cap producte de ciclació.<sup>54</sup> Per aquest motiu es va decidir emprar únicament PhOK com a base.

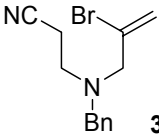
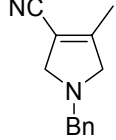
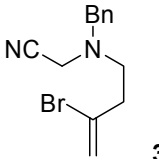
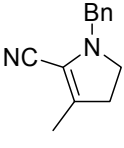
- Pel  $\gamma$ -aminoèster **20** la ciclació amb PhOK va proporcionar **21** amb un 42% de rendiment. Aquest compost prové de la isomerització endocíclica del doble enllaç en el producte ciclat. Per a la formació de l'anell de 6 baules es va requerir un 10% de catalitzador i 15 hores de reacció.

- La ciclació del  $\beta$ -aminoèster **22** va comportar la formació del producte ciclat i isomeritzat **23** amb un rendiment del 74%. Per aquest model, l'acoblament es va poder realitzar emprant un 5% de catalitzador.

<sup>54</sup> Tesi Doctoral de Peidró, E.: *Reaccions d' $\alpha$ -alquenilació i  $\alpha$ -arilació intramolecular de cetones catalitzades per Pd(0). Aplicacions a la síntesi d'heterocicles nitrogenats*. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Gener de 2002.

- Pel  $\beta$ -aminoèster **24**, la ciclació va transcórrer amb un rendiment del 24%. A més, es van necessitar 24 hores de reacció i un 10% de Pd(0). Aquest resultat es pot entendre per la dificultat del sistema en formar un centre quaternari i per l'elevada tendència del  $\beta$ -aminoèster a experimentar reaccions de retro-Michael.
- La ciclació del  $\alpha$ -aminoèster **28** va conduir a la formació del producte **29** amb un 79% de rendiment. Aquest producte prové de la isomerització endocíclica del doble enllaç en el producte ciclat.

ACOBLAMENT DELS NITRILS 30 i 32

<i>Compost</i>	<i>Base (equiv.)</i>	<i>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></i>	<i>temps</i>	<i>Productes obtinguts</i>
 <p><b>30</b></p>	PhOK (2.5)	5%	8 h	 <p><b>31</b> 70%</p>
 <p><b>32</b></p>	PhOK (2.5)	10%	63 h	 <p><b>33</b> 49%</p>

Per últim, en la taula següent es mostren els resultats obtinguts en la ciclació dels nitrils emprant PhOK com a base.

- Pel β-aminonitril **30**, el producte ciclat **31** es va obtenir amb un rendiment del 70%. L'acoblament es va dur a terme amb un 5% de catalitzador.
- La ciclació de l'α-aminonitril **32** va comportar la formació del compost **33** amb un 49% de rendiment. El procés, però, va requerir d'un 10% de catalitzador i 63 hores de reacció.

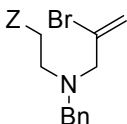
En tots dos casos es produeix la isomerització per donar el producte amb el doble enllaç conjugat.

### CONCLUSIONS

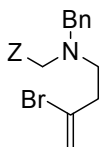
- OBJECTIUS COMPLERTS  $\implies$  alquenilació intramolecular de cetones amb PhOK
- $\implies$  extensió de l'estudi a altres sistemes: èsters i nitrils

#### SÈRIES ANÀLOGUES

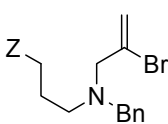
##### $\beta$ -aminocompostos

	Z	%Pd(0)	t <sub>rx</sub>	rdt
	cetona ( <b>15</b> )	5	3h	83%
	èster ( <b>22</b> )	5	3h	74%
	nitril ( <b>30</b> )	5	8h	70%
(centres 4 <sup>aris</sup> )	cetona ( <b>11</b> )	5	5h	70%
	èster ( <b>24</b> )	10	24h	24%

##### $\alpha$ -aminocompostos

	Z	%Pd(0)	t <sub>rx</sub>	rdt
	cetona ( <b>18</b> )	5	3h	15%
	èster ( <b>28</b> )	5	16h	79%
	nitril ( <b>32</b> )	10	63h	49%

##### $\gamma$ -aminocompostos

	Z	%Pd(0)	t <sub>rx</sub>	rdt
	cetona ( <b>13</b> )	5	1h	89%
	èster ( <b>20</b> )	10	15h	42%

Com a conclusions es pot dir que novament s'han aconseguit dur a terme els objectius fixats. Per una part s'ha realitzat amb èxit l'alquenilació intramolecular de cetones amb PhOK com a base. Per l'altra, el procés d'acoblament s'ha fet extensiu a altres sistemes relacionats com els èsters i els nitrils.

La comparació dels resultats obtinguts en la ciclació de cetones, èsters i nitrils anàlegs permet afirmar el següent:

Les cetones són els compostos que acoblen amb millors rendiments, tot i haver alguna excepció. Requereixen dels temps de reacció més curts i empren un 5% de catalitzador.

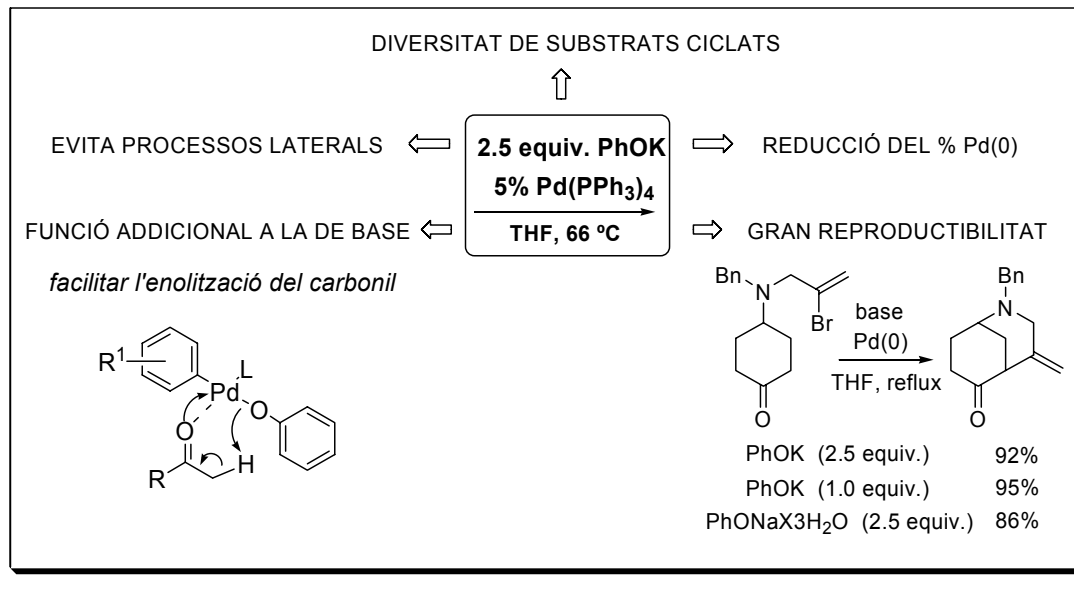
El procés d'acoblament dels èsters s'ha dut a terme satisfactòriament. No obstant, per la ciclació de sistemes amb major complexitat, que impliquen la formació de centres quaternaris o d'anells de 6 membres, es produeix un

augment considerable en el temps de reacció i en la quantitat de catalitzador emprada.

Per últim, les ciclacions dels nitrils requereixen d'uns temps de reacció més llargs que la dels compostos cetona i èster anàlegs.

### CONCLUSIONS

● PhOK: BASE MOLT ADEQUADA  $\Rightarrow$  sistema catalític molt eficient



El PhOK ha resultat ser una base molt adequada per dur a terme aquest tipus de reaccions. El seu ús ha fet augmentar l'eficiència del sistema catalític en l'acoblament intramolecular.

Les condicions desenvolupades permeten la ciclació de diversos substrats. A més, s'eviten els processos laterals i la quantitat de catalitzador pot ser reduïda.

La reacció és molt reproducible i no és necessari prendre precaucions especials. La ciclació del compost que es mostra en la figura amb diferents quantitats de PhOK o en presència d'aigua comporta la formació de l'azabicycle amb rendiments similars.

L'efectivitat d'aquesta base en reaccions d'alquenilació intramolecular catalitzades per Pd(0) és sorprenent ja que el pK<sub>a</sub> del PhOH<sup>41</sup> és considerablement inferior que els de les cetones, èsters i nitrils.<sup>55</sup> Tot i que

<sup>55</sup> pK<sub>a</sub> (H<sub>2</sub>O-25 °C) d'èsters ~ 24.5 i pK<sub>a</sub> (H<sub>2</sub>O-25 °C) de nitrils ~ 25.



bases febles poden ser utilitzades (vist en l'inici del capítol), el PhOK podria tenir una funció addicional a la de base com es pot veure en un treball d'en Buchwald, on s'utilitza el PhOH com additiu en un estudi d' $\alpha$ -arilacions d'enolats de cetona.<sup>56</sup> En la línia del que proposa en Buchwald, creiem que l'existència d'un intermedi estable pal·ladi-fenòxid que faciliti l'enolització dels compostos per coordinació amb el grup carbonil podria ser l'explicació dels bons resultats obtinguts amb aquesta base.

---

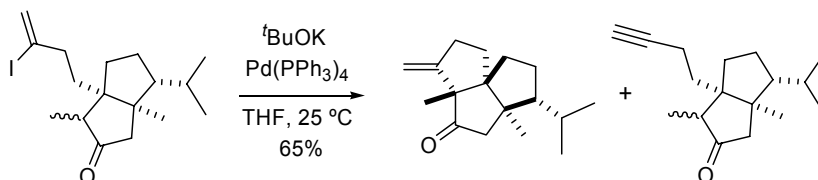
<sup>56</sup> Rutherford, J. L.; Rainka, M. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168-15169.

**CONCLUSIONS**

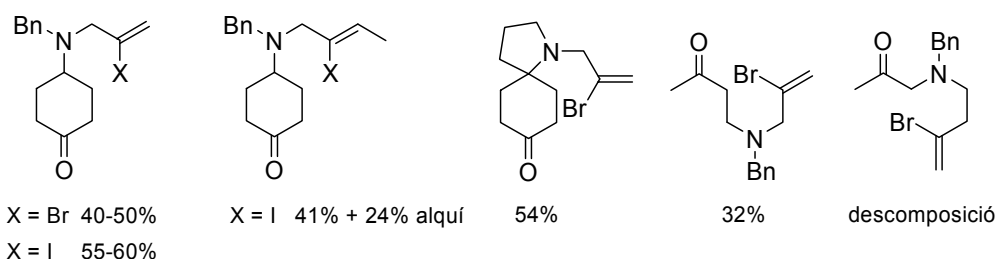
● BASES EMPRADES EN PROCESSOS D'ALQUENILACIÓ

**<sup>t</sup>BuOK**

PIERS ⇒ *Sistemes carbocíclics*



GRUP ⇒ *Sistemes nitrogenats*



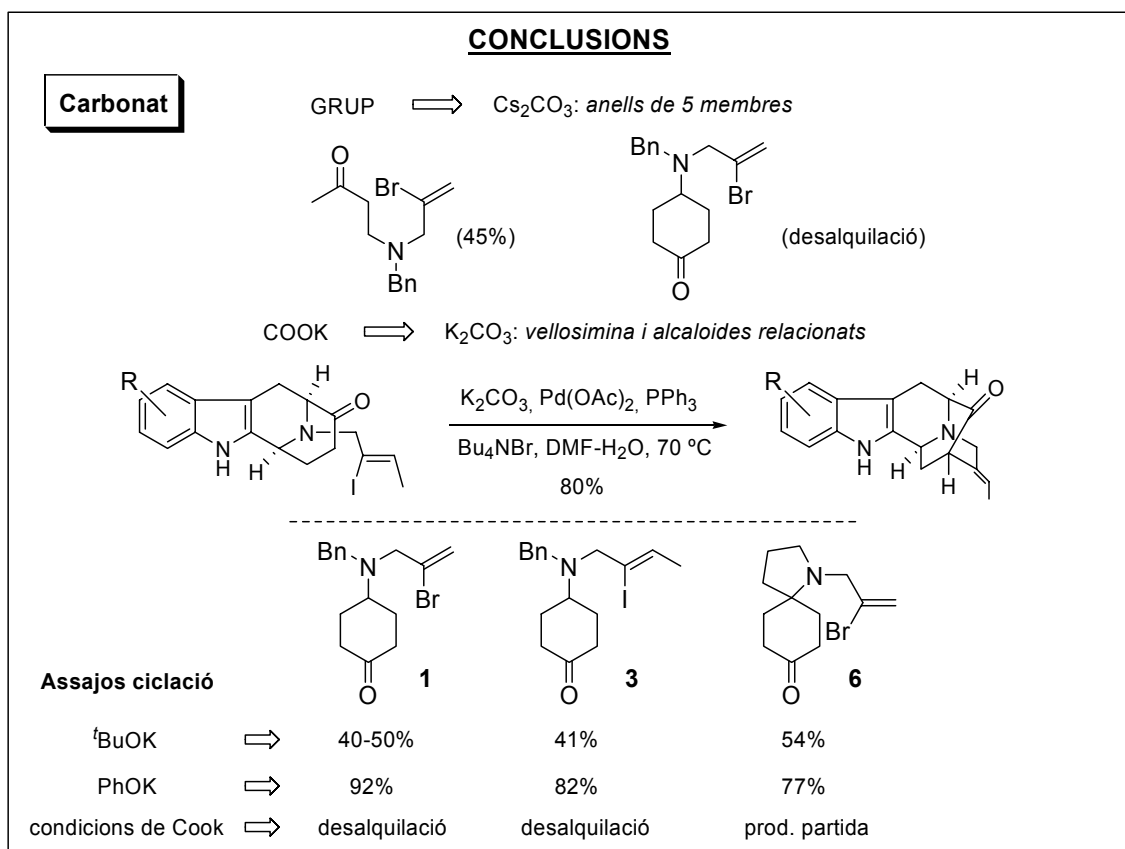
Tal i com s'ha comentat amb anterioritat, per aquest tipus de processos (ja siguin d'arilació o d'alquenilació) és impossible, a dia d'avui, establir una combinació de base, catalitzador i condicions de reacció generals.

Els treballs existents en aquests moments vers l' $\alpha$ -alquenilació d'enolats de cetona catalitzada per Pd(0) permeten concloure que les condicions de ciclació desenvolupades en aquesta Tesi Doctoral, i que empen PhOK com a base, són les més generals descrites fins el moment.

Així per exemple, el *tert*-BuOK ha estat emprat amb èxit per Piers en la ciclació intramolecular de sistemes carbocíclics.<sup>5</sup> No obstant, el procés d'acoblament competeix amb l'eliminació de HI del substrat de partida obtenint-se l'alquí corresponent.

Aquesta mateixa base ha estat emprada en el nostre grup per l'alquenilació intramolecular de sistemes nitrogenats. El seu ús permet la ciclació de diversos substrats amb rendiments moderats, observant-se també

l'eliminació de HX del producte de partida per donar l'alquí, reaccions de tipus retro-Michael quan els productes són  $\beta$ -aminocetones o la descomposició quan la reacció es duu a terme sobre  $\alpha$ -aminocetones.<sup>6,54</sup>



Una altra base utilitzada en aquests processos ha estat el carbonat. En el nostre grup, concretament, s'ha emprat el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Aquesta base, però, únicament ens ha permès la ciclació de substrats que donen lloc a la formació d'anells de 5 membres.<sup>6,54</sup>

Per la seva banda, Cook ha emprat el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> com a base. El seu ús en l'alquenilació intramolecular catalitzada per Pd(0) de substrats nitrogenats ha permès dur a terme la síntesi de la vellosimina i d'altres alcaloides relacionats.<sup>10</sup> Cal destacar però, que en els seus treballs la reacció d' $\alpha$ -alquenilació implica sempre el mateix tipus d'estructura.

En aquest sentit, l'ús de les condicions de ciclació emprades per Cook sobre diversos substrats, pels que nosaltres hem aconseguit dur a terme la ciclació de manera efectiva, va resultar sempre infructuosa.<sup>6,54</sup> Així per exemple, amb els compostos **1** i **3** va tenir lloc la desalquilació del substrat

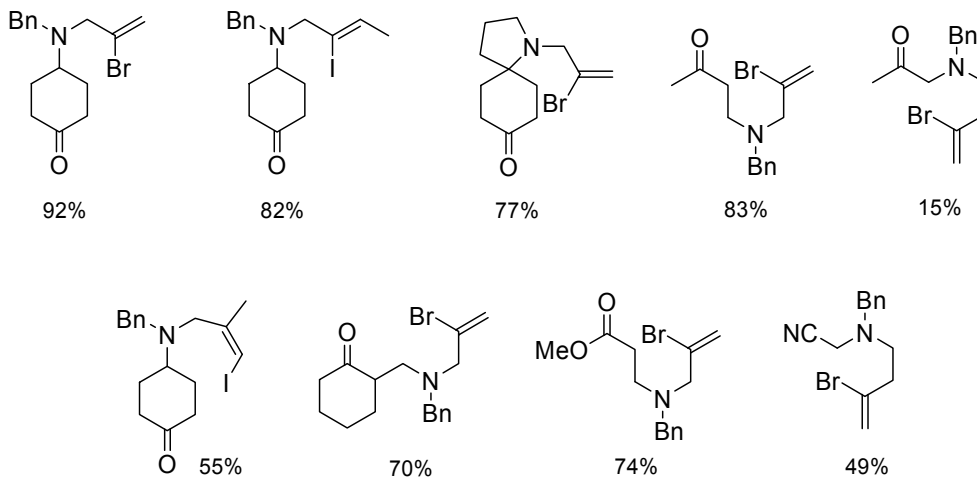
de partida, mentre que amb la cetona **6** es va recuperar inalterat el material de partida.

**CONCLUSIONS**

● BASES EMPRADES EN PROCESSOS D'ALQUENILACIÓ

**PhOK**

⇒ *Condicions descrites més generals*



Tal i com s'ha pogut veure en aquest treball, l'ús del PhOK com a base permet l'obtenció dels productes de ciclació amb bons rendiments. A diferència de les bases anteriors, les reaccions laterals es minimitzen. Així, s'ha aconseguit dur a terme la ciclació d' $\alpha$ -aminocetones, i la formació d'anells de 7 membres o de centres quaternaris, entre altres. A més, l'ús del PhOK ha permès també dur a terme la reacció d'alquenilació a partir d'altres tipus de substrats com són els nitroal·lils, els èsters i els nitrils.

