



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

## Reaccions de Pauson-Khand amb alcoxialquins derivats d'alcohols quirals

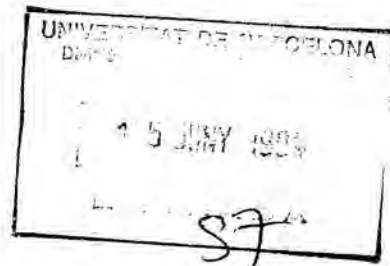
Xavier Verdaguer i Espauella



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



# **REACCIONS DE PAUSON-KHAND AMB ALCOXIALQUINS DERIVATS D'ALCOHOLS QUIRALS**

**Xavier Verdaguer i Espauella**  
Departament de Química Orgànica  
Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques  
Universitat de Barcelona



Memòria presentada per Xavier Verdaguer i Espauella per optar  
al grau de DOCTOR en CIÈNCIES QUÍMIQUES.



Xavier Verdaguer i Espauella

Revisada per:



Dr. Miquel A. Pericàs i Brondo



Dr. Antoni Riera i Escalé

Barcelona, juny de 1994.

*Vull donar gràcies al Dr. Antoni Riera i al Dr. Miquel A. Pericàs per l'oportunitat que em brindaren d'integrar-me al seu grup de recerca, per la confiança que han depositat en mi i per l'estímul que ha representat aprendre cada dia al seu costat. Vull donar gràcies, també, al Dr. Albert Moyano pels seus valuosos consells i per la seva passió per la botifarra.*

*Vull agrair a tots els companys del grup per l'amistat que m'han brindat. A l'Elvira, la Marta, la Mireia i la Montse pel temps que hem compartit al laboratori i que així s'ha fet més agradable. A la Marina, la Patrícia, la Sílvia, en Jordi i en Jaume per per l'ambient cordial que han sabut crear. A en Lluís per la seva visió optimista de les coses.*

*Vull fer-me ressò, també, de tots els companys del Departament de Química Orgànica i de tots aquells que han fet possible la realització d'aquest treball. Vull agrair la col.laboració: del Dr. Miguel Feliz, de Francisco Cárdenas i de la Maria Antònia Molins per l'enregistrament dels espectres de RMN, de la Dra. Irene Fernández i de l'Àngels Manuel per la realització dels espectres de masses i de la Pilar Navarro que s'ocupa de la sala d'aparells. Vull agrair, també, a Àngel Alvarez-Larena i a Joan Francesc Piniella de la Universitat Autònoma de Barcelona les difraccions de raigs X i l'elucidació de les estructures cristal.lines.*

*Vull donar gràcies a Guillermo Muller, a Miquel Seco i a J. Ignasi Ordinas del Departament de Química Inorgànica per l'inestimable suport tècnic que ens han ofert.*

*Vull recordar, també, al meu germà i a tots els amics i companys amb els quals, al llarg d'aquest temps, he compartit el temps de lleure. Gràcies per les bones estones que m'heu fet passar.*

*Finalment, vull agrair als meus pares el recolzament incondicional que m'han ofert en els estudis. Sense ells aquest treball no hauria estat possible.*

*A cadascun de vosaltres, moltes gràcies !!*

*"Aconsellat pel més ancià dels samanes, practicava la despersonalització i l'abstracció segons les seves noves regles: Una garsa passava volant sobre el bosc de bambús i Siddhartha acollia la garsa dins de la seva ànima, volava sobre boscos i muntanyes, era garsa, engolia peixos, passava fam de garsa, parlava amb crit de garsa, moria amb mort de garsa. Sobre la sorra s'inflava, podia, es descomponia, era esmicolat per les hienes, era despellussat pels voltors, era un esquelet i la pols que el vent escampa pels camps. I l'ànima de Siddhartha retornava, després d'haver estat morta, descomposta, polvoritzada, després d'haver tastat la tèrbola embriaguesa del cicle."*

Siddhartha, Hermann Hesse

## Abreviatures.

|                 |   |   |
|-----------------|---|---|
| Ac              | : | Acetil  |
| AN              | : | Acetonitril   |
| Anh.            | : | Anhidre   |
| aq.             | : | Aquós   |
| atm             | : | Atmosfera   |
| ccf             | : | Cromatografia en capa fina  |
| CI              | : | Ionització química  |
| d.e.            | : | Excés diastereomèric  |
| DIBAL           | : | Hidrur de di- <i>iso</i> -butilalumini                                |
| DMAP            | : | 4-dimetilaminopiridina  |
| DMF             | : | <i>N,N</i> -dimetilformamida  |
| DMSO            | : | Dimetilsulfòxid   |
| e.e.            | : | Excés enantiomèric  |
| EI              | : | Impacte electrònic  |
| EM              | : | Espectroscòpia de masses  |
| GC              | : | Cromatografia de Gasos  |
| HMPA            | : | Hexametilfosforotriamida  |
| HPLC            | : | Cromatografia líquida d'alta pressió                                  |
| IPA             | : | <i>Iso</i> -propanol  |
| IR              | : | Espectroscòpia infraroiga   |
| L-Selectride®   | : | Tri- <i>sec</i> -butil-borohidrur de liti (1M en THF)                 |
| MA              | : | Anhídrid maleic   |
| MPLC            | : | Cromatografia líquida de mitja pressió                                |
| NMO             | : | <i>N</i> -òxid de <i>N</i> -metilmorfolina                            |
| NMP             | : | <i>N</i> -metilpirrolidona  |
| PCC             | : | Clorocromat de piridini   |
| Red-Al®         | : | Dihidrur de <i>bis</i> (2-metoxietoxi)alumini i sodi (3.4 M en toluè) |
| RMN             | : | Ressonància Magnètica Nuclear   |
| Super-hydride®  | : | Trietilborohidrur de Liti (1M en THF)                                 |
| t.amb.          | : | Temperatura ambient   |
| TBS             | : | <i>Tert</i> -butildimetilsilil  |
| <sup>t</sup> Bu | : | <i>Tert</i> -butil  |
| THF             | : | Tetrahidrofur   |
| TMS             | : | Tetrametilsilà  |

# Index

---

|   |     |
|---|-----|
| 1. Introducció i Objectius                          | 1   |
| 2. Antecedents                                      | 11  |
| 3. Reaccions de Pauson-Khand amb inductors estèrics | 33  |
| 4. Reaccions de Pauson-Khand amb inductors quelants | 89  |
| 5. Interpretació de la diastereoselectivitat        | 189 |
| 6. Part experimental                                | 203 |
| 7. Selecció d'espectres                             | 285 |
| 8. Conclusions                                      | 317 |
| Apendix   | 321 |
| Index d'estructures                                 | 331 |
| Index General                                       | 337 |

# Capítol 1

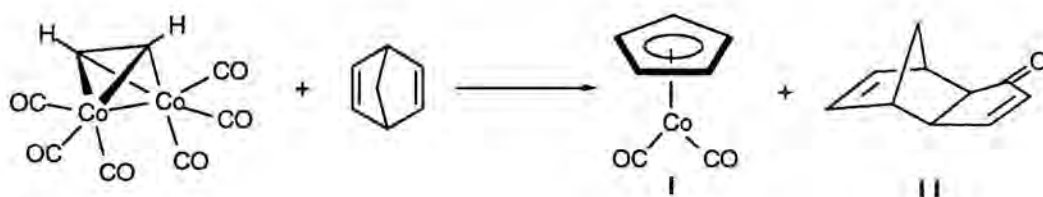
---

## Introducció i Objectius



## Introducció.

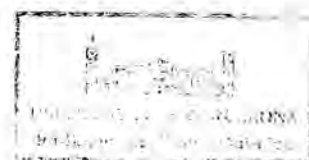
La primera referència bibliogràfica del que avui es coneix com a reacció de Pauson-Khand data del 1973 i respon a treballs realitzats als laboratoris de la Universitat de Strathclyde a Glasgow, Escòcia. Els seus descobridors varen ser el professor Peter L. Pauson i el doctor d'origen paquistaní Ihsan U. Khand<sup>1</sup>, mentre estudiaven la preparació i la reactivitat dels complexos de cobalt derivats del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  i diferents alquins. La reacció del complex de dicobalt hexacarbonil de l'acetilè amb el norbornadiè donava, com el propi Pauson havia descrit, el dicarbonil(ciclopentadienil) cobalt (II), I. Tanmateix, quan el procés es feu en un solvent aromàtic s'observà que el producte majoritari en el cru era un altre.

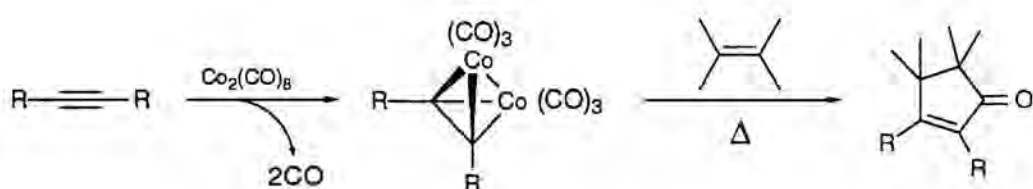


Esquema 1

La major part del diè s'havia transformat en un producte cetònic que es va caracteritzar com l'enona policíclica II de l'esquema 1. Aquesta nova reacció tenia un interès sintètic molt notable, atesos els nombrosos esforços dedicats en aquell moment a la síntesi de prostaglandines, i durant el que quedava dels anys 70 el grup de Pauson s'encarregà de dur a terme un extens estudi a fi d'establir-ne les característiques químiques i explorar-ne el rang d'aplicabilitat<sup>2</sup>.

La reacció de Pauson-Khand és formalment una cicloaddició [2+2+1] entre un alquè, un alquí i una molècula de monòxid de carboni mediada per cobalt (0). El procés comença per la formació del complex de dicobalt hexacarbonil de l'alquí, la qual té lloc posant en contacte l'acetilè amb el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . La reacció ocorre a temperatura ambient i amb rendiments quasi quantitius. A continuació només cal afegir l'olefina i escalfar. L'activació tèrmica és la que provoca la ciclació i formació de les corresponents ciclopentenones.

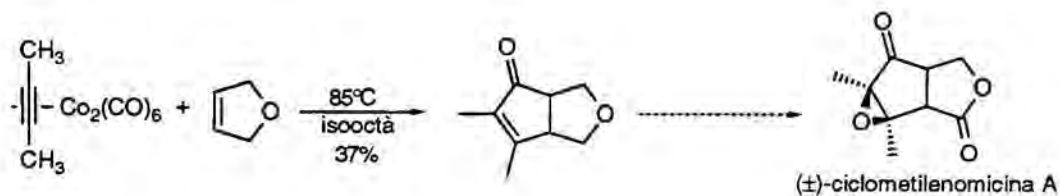
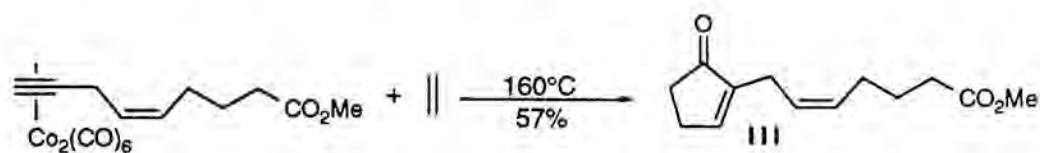




La reacció té lloc habitualment en un solvent hidrocarbonat a una temperatura entre 40 i els 160°C. Els temps de reacció varien molt; depenent de la temperatura i el substrat poden anar des de 1h a 4 dies. Els rendiments són generalment moderats, entre el 40 i el 60%. La tolerància, tant en l'estructura de l'olefina com en la del acetilè, és força gran. Els alquins que funcionen millor són l'etí i els triples enllaços terminals; els alquins interns també reaccionen però ho fan amb més dificultat i rendiments inferiors. Pel que fa a les olefines el ventall de possibilitats és potser un xic més restringit; les cícliques i tensionades són les que donen millors rendiments de ciclació, si bé l'impediment estèric al voltant del doble enllaç redueix de forma considerable la seva reactivitat. Els grups funcionals són, en canvi, ben tolerats en la reacció de Pauson-Khand; s'han fet ciclacions amb substrats que contenien èters, alcohols, cetones, esters, amines terciàries, amides terciàries, tioesters, tioèters, anells aromàtics, etc<sup>3</sup>.

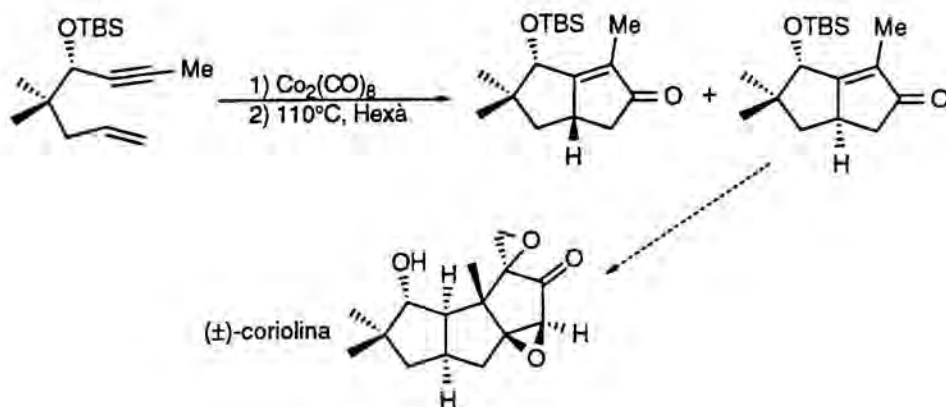
Com ja s'ha comentat els rendiments no són molt elevats i sovint, acabada la reacció, es detecta una important perda de massa. Això és degut a processos competitiu com poden ser la trimerització de l'alquí i l'oligomerització tant del doble com del triple enllaç catalitzades pel mateix cobalt. Aquest fet recalca la importància d'una bona aptitud de l'olefina per competir amb el CO per a un lloc de coordinació de cara a minimitzar processos paral·lels que disminueixin el rendiment. Amb tot, la ciclació de Pauson-Khand s'ha demostrat una reacció molt útil en síntesi orgànica en la preparació de ciclopentenones.

El primer exemple descobert de la reacció de Pauson-Khand va ser, com hem vist, un procés intermolecular entre el complex de l'etí i el norbornadiè. És lògic, doncs, que a l'inici fos la versió intermolecular la més ampliament estudiada i l'escollida en les síntesis on la reacció de Pauson-Khand constituïa el pas clau. Dins aquest context es situa l'estudi metodològic en la síntesi de prostaglandines<sup>4</sup> o les síntesis de la Metilenomicina B<sup>5</sup> i la ciclometilenomicina A<sup>6</sup>.

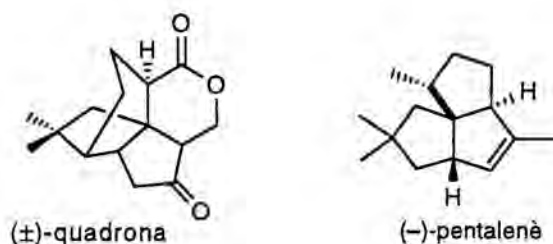


Aquest treball, realitzat també per Pauson i col·laboradors, és un exemple representatiu de les possibilitats d'aquesta reacció. Val la pena fixar-se en la síntesi de III, conegut sintó en el camp de les prostaglandines, que il·lustra la compatibilitat de la reacció amb els diferents grups funcionals existents a la molècula de l'alkí.

Ben aviat, però, foren molts els que començaren a emprar la reacció convençuts de les seves avantatges. També es començà a explorar la versió intramolecular. El primer en fer-ho va ser Schore<sup>7</sup>, qui el 1981 va publicar-ne els primers exemples. Aquest procés presenta una sèrie d'avantatges respecte a la reacció intermolecular com són unes condicions de reacció més suaus, una millora en els rendiments i la possibilitat de passar de cop i volta d'un sistema obert a un de policíclic d'elevada complexitat. A més, s'evita el problema de la regioselectivitat, doncs aquesta ve determinada intrínsecament per l'estructura del substrat. Un exemple de tot això és la síntesi de la (±)-coriolina.



La síntesi total formal de la ( $\pm$ )-coriolina que Magnus<sup>8</sup> publicà el 1983 va representar un gran pas endavant en el coneixement de la cicloadició de Pauson-Khand. Per una banda, va deixar ben palesa l'utilitat del procés de ciclació intramolecular, ja que fins aleshores les molècules objectiu de síntesi eren d'una complexitat molt menor. I per l'altre, va permetre que Magnus proposés el primer mecanisme<sup>9</sup> detallat per aquest procés. A partir d'aquell moment la la reacció de Pauson-Khand ha experimentat una evolució constant i el nombre de síntesis que l'utilitzen en el pas clau ha crescut de forma apreciable. Entre elles hi trobem la de la ( $\pm$ )-quadrona<sup>10</sup> i la del (-)-pentalenè<sup>11</sup> realitzades respectivament per Magnus i Hua.



Per tal de millorar els rendiments i accelerar la reacció s'han desenvolupat tot un ventall de noves metodologies que amb més o menys èxit aconseguen aquest propòsit. En aquest sentit podem parlar de la reacció sobre sílica o alúmina, de la catàlisi per òxids d'amina i fosfina, de l'utilització dels ultrasons o de l'ús de solvents electrodonadors com ara l'acetonitril, el THF o el DMSO. D'aquestes modificacions experimentals en parlarem més detalladament en el capítol d'antecedents.

Dins aquesta evolució, mereixen una atenció especial els esforços dirigits cap al desenvolupament d'una versió asimètrica de la reacció que ens ocupa. Noteu, que exceptuant la ciclació amb l'etè, en tots els altres casos es formen de bell nou de un a dos centres quirals (Fig. 1). Si fem una anàlisi acurada de quins són els fragments capaços de transferir quiralitat al producte de ciclació, aviat ens donarem compte que només hi ha tres aproximacions possibles,

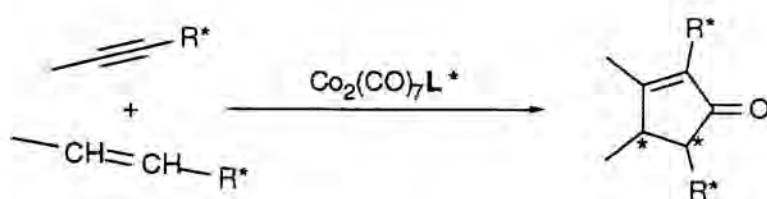
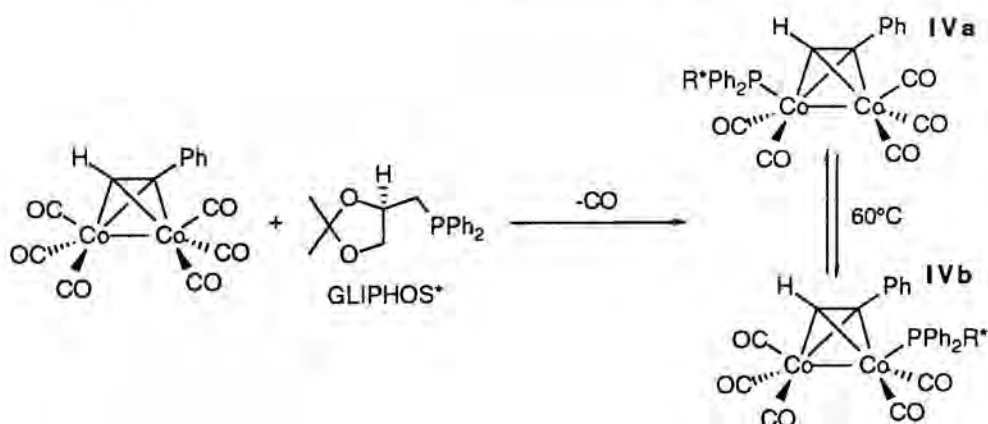


Figura 1

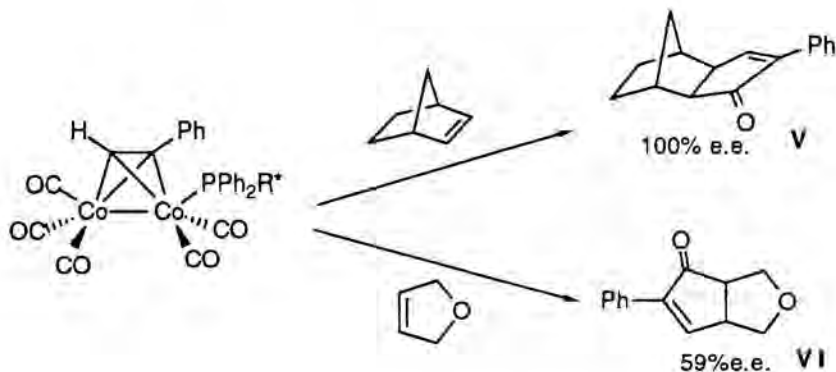
- Lligand quiral en el complex de cobalt
- Alquè que contingui un fragment quiral
- Alquí que contingui un fragment quiral

Els primers a posar-s'hi varen ser H. Brunner i Peter L. Pauson<sup>12</sup> i triaren la primera aproximació, on el fragment que indueix quiralitat pren la forma d'una fosfina òpticament pura lligada covalentment al cobalt. Quan el complex de cobalt derivat del feniletí es posa amb contacte amb la (R)-(+)-2,3-O-isopropilidengliceril-1-difenilfosfina – GLIPHOS – s'obté una barreja de diastereòmers IVa i IVb, els quals difereixen només en la quiralitat del clúster tetraèdric que forma el cobalt amb l'alquí i es poden separar per MPLC. A temperatures superiors a 60°C, però, s'equilibren i en 3h es tornen a tenir els dos complexos diastereomèrics amb una proporció de 3/2.



La reacció d'un dels diastereòmers amb el norbornè durant 4h a 45°C proporciona la ciclopentenona V amb una puresa òptica del 100% e.e. i un rendiment del 30%. En canvi la reacció del 2,5-dihidrofuran amb el mateix

complex sobre sílica a 59°C durant 20h dóna la corresponent biciclooctenona **VI** amb un rendiment del 41% i una puresa enantiomèrica de només un 59%<sup>13</sup>.



Sembla clar que, al pujar la temperatura l'excés enantiomèric baixa i Brunner ho atribueix a l'equilibració que hi ha entre els complexos a temperatures properes o superiors a 60°C; és a dir, un complex es transforma en l'altre abans de reaccionar amb l'olefina. Això representa una greu limitació a aquesta metodologia. Val la pena adonar-se de que el 100% e.e. s'ha obtingut emprant el norbornè, una olefina tensionada que dóna la Pauson-Khand amb facilitat, i tot i així el rendiment és baix. Això és d'una gran importància, ja que la majoria de reaccions exigeixen temperatures superiors als 60°C. A més a més, els autors no han pogut determinar la configuració absoluta del producte resultant ni la del clúster que conté la foscina quiral.

Poc després, el nostre grup de treball s'introduí també en aquesta àrea de recerca. L'aproximació que es va escollir inicialment fou la d'unir a l'alquí un auxiliar quiral recuperable un cop feta la ciclació. Es decidí assajar la versió intramolecular pels aventatges ja comentats anteriorment. La forma d'unir l'auxiliar quiral al triple enllaç (Fig. 2) vingué determinada per l'experiència prèvia del nostre grup de treball en el cap dels dièters i els monoèters acetilènics<sup>14</sup>. Es va optar per unir un alcohol quiral a l'ení amb un enllaç del tipus èter acetilènic.

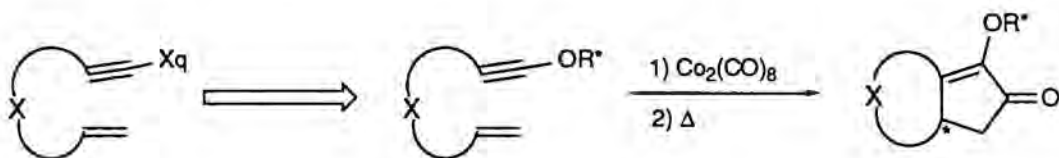
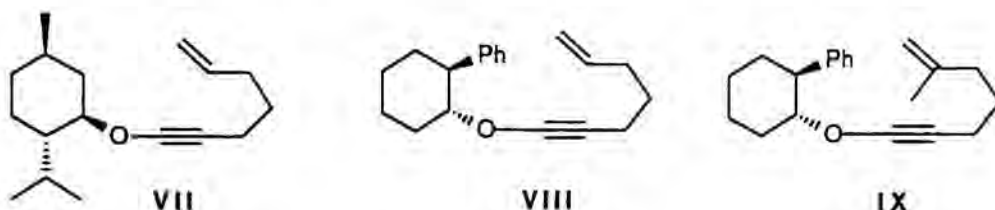
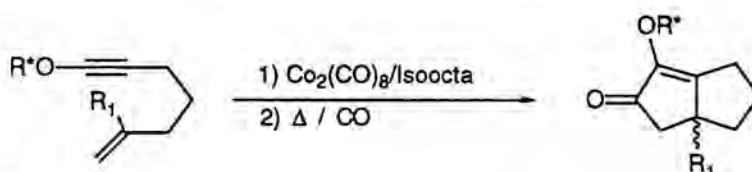


Figura 2.

Va ser en la Tesi de Llicenciatura de Marta Poch<sup>15</sup> on es va estudiar la reacció intramolecular de Pauson-Khand d'alguns 7-alcoxi-1-hepten-6-íns derivats del *l*-mentol i del (-)-*trans*-2-fenilciclohexanol.



Els enins es varen preparar a partir dels corresponents alcohols emprant una metodologia d'obtenció d'èters acetilènics desenvolupada per A. Moyano i A. E. Greene<sup>16</sup>. La ciclació d'aquestes molècules va conduir a les biciclooctenones X, XI i XII amb rendiments moderats, tal com s'aprecia a la Taula 1.



**Taula 1.** Cilacions de Pauson-Khand de 1-alcòxi-5-hepten-1-íns

| Entr. | ení  | R <sub>1</sub> | enona | Rend. | Rel.dias. (d.e.) | reflux      |
|-------|------|----------------|-------|-------|------------------|-------------|
| 1     | VII  | H              | X     | 30%   | 1:1 (5%)         | xilè/4h     |
| 2     | VIII | H              | XI    | 38%   | 3.2:1 (52%)      | isooctà/16h |
| 3     | IX   | Me             | XII   | 28%   | 1.2:1 (9%)       | isooctà/15h |

La ciclació de l'ení derivat del mentol VII (Taula 1) donà una diastereoselectivitat quasi nul·la; això no és sorprenent ja que generalment el mentol no té un poder d'inducció gaire gran. Fou esperançador, en canvi, el resultat que s'obtingué amb el *trans*-2-fenilciclohexanol: quan R<sub>1</sub>=H (Entrada 2) l'enona XI s'obté amb un 53% d'excés enantiomèric. Tanmateix, quan s'augmentà la congestió estèrica al voltant del doble enllaç (Entrada 3) la diastereoselectivitat baixà altre cop en picat.

Aquesta primera temptativa demostrà que la ciclació d'enins derivats d'alcoxiacetilens òpticament actius era una aproximació perfectament viable.

En aquest punt la present Tesi doctoral reprèn el fil dels esdeveniments i per això des de l'inici ens varem plantejar els següents objectius,

## Objectius.

- Preparar i estudiar l'ús d'altres auxiliars quirals en la reacció de Pauson-Khand d'alcoialquins derivats d'alcohols òpticament actius i que puguin millorar els resultats obtinguts amb el *trans*-2-fenilciclohexanol.
- Desenvolupar metodologies que permetin alliberar els adductes de Pauson-Khand dels respectius auxiliars.
- Determinar la configuració absoluta dels adductes de Pauson-Khand.



## Referències

---

- 1 I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1973**, 977-981.
- 2 a) I. U. Khand, P. L. Pauson *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 30-32. b) P. Baldon, I. U. Khand, P. L. Pauson *J. Chem. Res. (S)*, **1977**, 8. c) I. U. Khand, P. L. Pauson *J. Chem. Res. (S)*, **1977**, 9. d) I. U. Khand, P. L. Pauson, J. A. Habib *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 346-347. e) I. U. Khand, P. L. Pauson, J. A. Habib *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 348-349. f) I. U. Khand, E. Murphy, P. L. Pauson *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 350-351.
- 3 **Principals articles de revisió sobre la reacció de Pauson-Khand:** a) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860. b) Pauson, P. L. in *Organometallics in Organic Synthesis. Aspects of a Modern Interdisciplinary Field*; de Meijere, A.; tom Dieck, H., Eds.; Springer: Berlin, **1988**; p 233. c) N. E. Schore, *Organic Reactions*, **1991**, Vol. 40, Cap. 1, 1-90.
- 4 R. F. Newton, P. L. Pauson, R. G. Taylor *J. Chem. Res. (S)*, **1980**, 277.
- 5 D. C. Billington, P. L. Pauson, *Organometallics*, **1982**, *1*, 1560-1561.
- 6 D. C. Billington *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2905-2908.
- 7 a) N. E. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5436. b) N. E. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5357-5363.
- 8 C. Exon, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2477-2478.
- 9 P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5861.
- 10 P. Magnus, L. M. Principe, M. S. Slater. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1483.
- 11 a) D. H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3835. b) N. E. Schore, E. G. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5224.
- 12 P. L. Pauson, H. Brunner, P. Bladon, R. Eder, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *355*, 449-454.
- 13 H. Brunner, A. Niedernhuber. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1990**, *1*, 711-714.
- 14 Pericàs, M. A.; Serratos, F. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4433-4436.
- 15 M. Poch, E. Valentí, A. Moyano, M. A. Pericàs, J. Castro, A. DeNicola, A. E. Greene. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7505-7508.
- 16 **Obtenció d'èters acetilènics derivats d'alcohols òpticament actius:** A. Moyano, F. Charbonnier, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2919-2922.

# Capítol 2

---

## Antecedents

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. Mecanisme</b>                   | <b>11</b> |
| <b>II. Condicions experimentals</b>   | <b>13</b> |
| Activació tèrmica                     | 13        |
| Adsorció sobre sílica i alúmina       | 14        |
| Òxids de fosfina i amina              | 15        |
| Solvents electrodonadors              | 17        |
| <b>III. Reacció intermolecular</b>    | <b>19</b> |
| Alquens, rang d'aplicabilitat         | 19        |
| Esteroselectivitat respecte a l'alquè | 20        |
| Regioselectivitat respecte a l'alquí  | 21        |
| Regioselectivitat respecte a l'alquè  | 21        |
| <b>IV. Reacció intramolecular</b>     | <b>25</b> |
| Avantatges i característiques         | 25        |
| Diastereoselectivitat                 | 27        |
| Aproximacions asimètriques.           | 28        |

## I. Mecanisme

Arran dels estudis de ciclació realitzats durant la síntesi de la ( $\pm$ )-coriolina, Magnus proposà un mecanisme<sup>1</sup> que explica de forma satisfactòria el comportament regio i estereoquímic dels seus substrats en la reacció de Pauson-Khand (fig. I.1). D'entrada, no podem esperar gaire més, doncs mai no s'ha aïllat cap intermedi que pugui afegir pistes al transcurs mecanístic del procés de ciclació. Només podem afirmar amb seguretat, que en l'inici del procés hi ha involucrat el complex hexacarbonílic de l'alquí I, aquest és l'únic producte que s'ha pogut carateritzar degudament per raigs X<sup>2</sup>. Es tracta d'un clúster on els dos cobalts i els dos carbonis de l'alquí ocupen els vèrtexs d'un tetraedre. En la major part dels casos pren la forma d'un sòlid cristal·lí de color vermell que s'aïlla amb relativa facilitat.

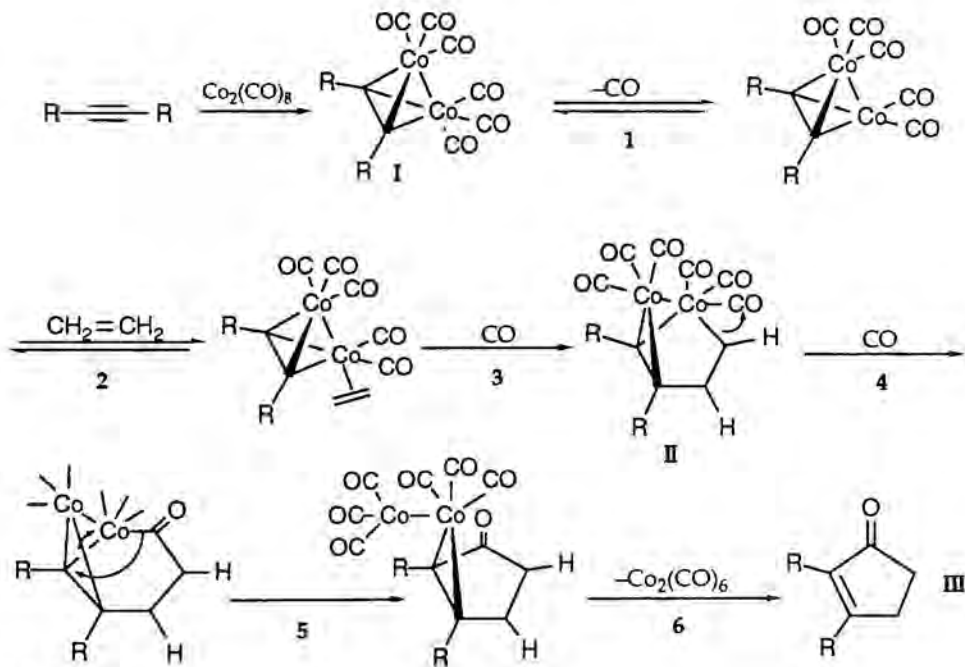


Figura I.1

Un cop format el complex hexacarbonílic, el pas següent és l'intercanvi d'un lligand CO per l'olefina (pas 1 i 2). Fins aquí el procés és totalment reversible. A continuació, hi ha l'inserció de l'alquí entre l'enllaç C-Co del clúster tetraèdric (pas 3), que té lloc per la cara complexada de l'enllaç  $\pi$  de l'olefina. Això implica la formació del metal·locicle II amb la subsegüent addició de CO sobre l'àtom de Co insaturat. Fixeu-vos que en aquest darrer pas és on es forma l'enllaç C-C

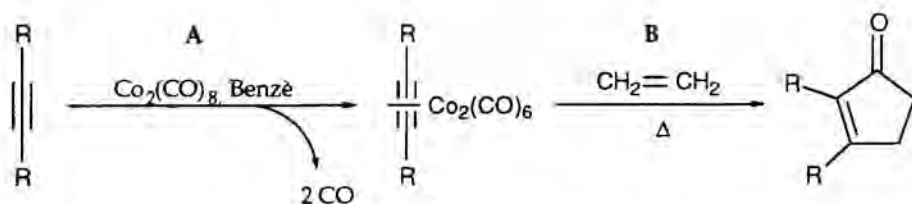
entre l'alquí i l'alquè, i per tant, és en aquest punt on es fixa la regió i l'estereoquímica de la ciclopentenona final. Tot seguit, un lligand CO pren el lloc del cobalt en el metal·locicle (pas 4 i 5). I per acabar, l'eliminació reductiva d'un fragment de  $\text{Co}_2(\text{CO})_6$  dona com a producte la ciclopentenona III.

Aquest mecanisme ha servit de base per racionalitzar la majoria de resultats experimentals. Això farà que a partir d'ara i per explicar el comportament que exhibeix la reacció Pauson-Khand en molts aspectes ens hi referim sovint.

## II. Condicions experimentals

### Activació tèrmica

L'activació tèrmica és el mètode més apliament utilitzat per a dur a terme la cicloadició de Pauson-Khand<sup>3</sup>. El pas previ és sempre la formació del complex hexacarbònic amb l'alquí (Esq. II.1, pas A). Aquesta reacció entre el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  i l'acetilè succeeix en el sí d'un solvent hidrocarbonat (benzè, isooctà, hexà...) a temperatura ambient i en el seu transcurs s'allibera monòxid de carboni. El complex hexacarbònic es pot aïllar amb facilitat i bons rendiments; això, però, és molt sovint innecessari, doncs la ciclació es pot fer *in situ*. Un cop format el complex ja es pot dur a terme la cicloadició de Pauson-Khand. Per a això només cal afegir-hi l'olefina i escalfar la mescla fins a generar les corresponents ciclopentenones (pas B). La tria del solvent es fa segons el seu punt d'ebullició, quant més difícil sigui la ciclació més alt haurà de bullir el solvent escollit. La temperatura necessària per induir la reacció de ciclació és molt variable, des de  $60^\circ\text{C}$  –Hexà–, fins a  $160^\circ\text{C}$  –*tert*-butilbenzè–. A vegades apareixen dificultats experimentals degudes a la volatilitat d'algun reactiu i a les altes temperatures a que cal arribar. Per solucionar-ho s'empra com a recipient de reacció un autoclau o un tub tancat que impedeixi l'evaporació dels reactius.



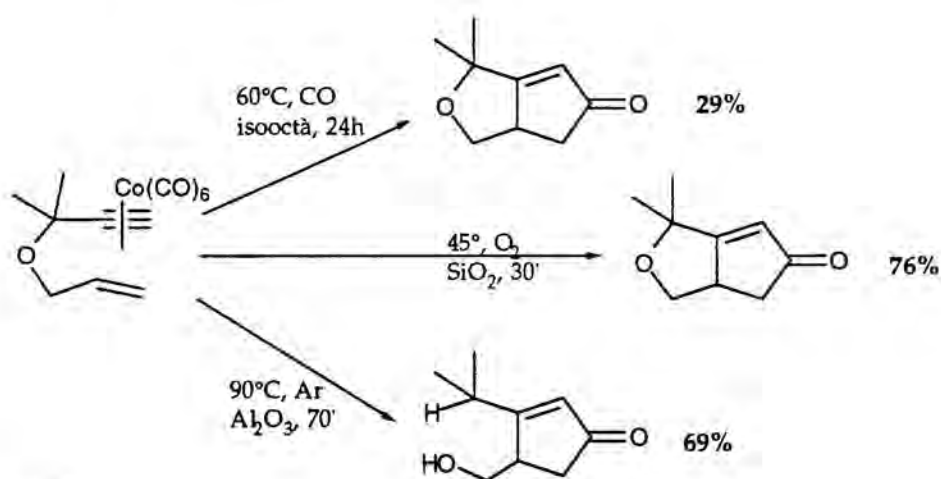
Esquema II.1

Un factor a tenir en compte, també, és l'atmosfera en la qual duem a terme la reacció de ciclació. Una tendència generalitzada és la de fer-la sota atmosfera de monòxid de carboni. Una altra possibilitat és fer-ho en un gas inert, com ara nitrogen o argó. En tot cas, la conveniència d'aplicar l'una o l'altra és molt discutible. Segons el mecanisme de la Pauson-Khand, hi ha passos on s'allibera CO, mentre que n'hi ha d'altres on aquest s'incorpora. En aquest punt la casuística de la reacció és imprevisible i el millor és provar quines condicions donen uns resultats més satisfactoris.

Quant a l'estequiometria del procés, la relació entre l'acetilè i el dicobalt octacarbonil és habitualment equimolar. Amb alquins volàtils, però, s'ha provat amb èxit una versió catalítica que requereix una proporció de només el 10% de cobalt respecte l'olefina<sup>4</sup>, i molt recentment, s'ha descrit un procés intramolecular que transcorre en presència d'únicament un 3% de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  i d'un 10% de  $\text{P}(\text{OPh})_3$ <sup>5</sup>. En aquests casos l'atmosfera de CO és estrictament necessària, a fi de regenerar el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  inicial. Aquesta modalitat, tot i que molt atractiva formalment, és d'una aplicabilitat força restringida. Avui en dia existeixen tècniques amb un abast més gran i seran aquestes les que tot seguit repassarem.

### Adsorció sobre sílica i alumina

L'ús de suports sòlids com a medi de reacció provoca en alguns casos augments espectaculars en els rendiments. L'any 1986 Smit i col.laboradors exposaren que la superfície del gel de sílice era un medi idoni per a la cicloaddició de Pauson-Khand<sup>6</sup>. Entre els seus avantatges s'hi compta un descens significatiu de les temperatures i els temps de reacció.



Esquema II.2

La metodologia és vàlida tant per la versió intermolecular com per la intramolecular. Amb tot, els resultats més interessants pertanyen a aquesta última; en concret, a les ciclacions d'èters al·lil propargílics (Esq. II.2). La raó d'això rau en la forta interacció que s'estableix entre l'heteroàtom de l'ení i la superfície polar de la sílica. Aquesta superfície repel els extrems apolars de

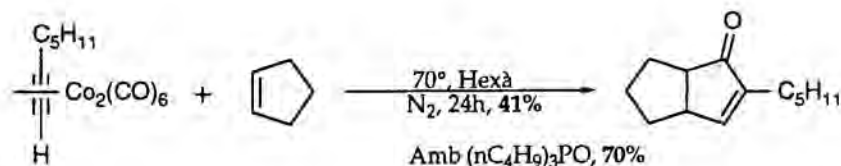
l'esquelet carbonat de l'ení i provoca un acostament entre el doble i el triple enllaç que es tradueix, finalment, en un fort augment de la velocitat de la reacció i en una millora dels rendiments.

La metòdica que s'empra en aquest tipus de reaccions és ben senzilla: es prepara el complex de dicobalthexacarbonil de l'alquí de la forma habitual, s'hi aboca l'adsorbent elegit (sílica, alumina), s'evapora el solvent a sequetat i tot seguit, sota atmosfera d'oxigen, s'escalfa el sòlid fins que el color vermell del complex desapareix. Noteu que si es fa la reacció en una atmosfera inert es produeix l'hidrogenòlisi de l'enllaç carboni-oxigen (Esq. I.2). Aquesta reacció secundària pot ser, en alguns casos, un bon mètode per obtenir hidroximetilciclopentenones.

## Òxids de fosfina i amina

Un dels passos crítics en la reacció de Pauson-Khand és el bescanvi inicial que hi ha entre un lligand CO i l'olefina. Qualsevol cosa que afavoreixi la complexació del doble enllaç afavorirà, també, el procés de ciclació. És en aquest sentit que actuen els òxids de fosfina i amina. Oxiden el CO a CO<sub>2</sub> i això provoca l'aparició de llocs de coordinació assequibles per l'alquè.

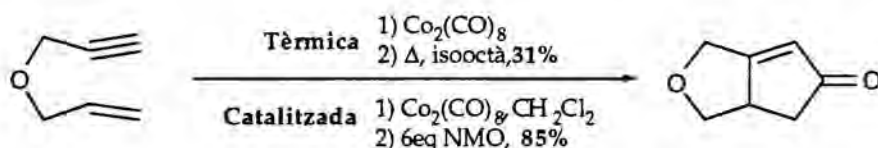
El primer a utilitzar aquest tipus d'estratègia fou altre cop Pauson i l'òxid que emprà va ser el de tributilfosfina<sup>7</sup>. Amb l'ús d'aquest reactiu s'observa una millora general en els rendiments de ciclació. Aquest efecte és només apreciable per a les reaccions intermoleculars; en les intramoleculars no s'observà cap millora.



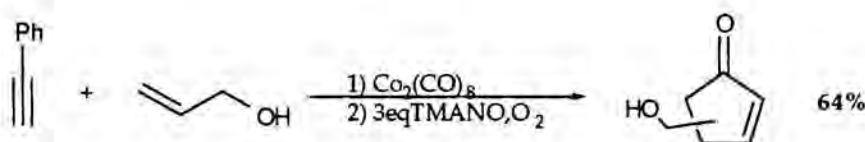
Esquema II.3

Més tard, Schreiber i Jeong, independentment introduirien l'ús dels òxids d'amina que es mostrà d'una aplicabilitat molt més general. El reactiu introduït per Schreiber és l'òxid de N-metilmorfolina (NMO)<sup>8</sup>. Es pot valorar la seva eficàcia comparant els rendiments de la ciclació de l'èter al·lilpropargílic induïda per activació tèrmica, amb la de catàlisi per òxids d'amina (Esq. II.4).

Sovint els rendiments són superiors al 80%. Aquests mateixos avantatges presenta l'òxid de trimetilamina (TMANO), utilitzat per Jeong<sup>9</sup>. El reactiu funciona bé tant en les reaccions intramoleculares com en les intermoleculares i no presenta problemes quan el substrat és un alcohol al·lílic o propargílic (Esq. II.5).



Esquema II.4

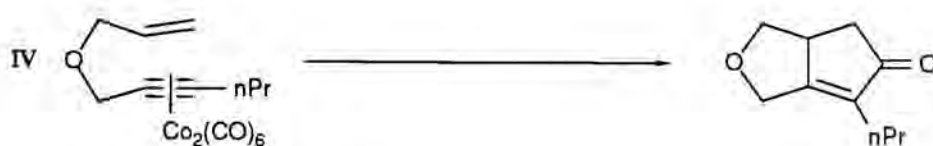


Esquema II.5

Habitualment, es fa servir una quantitat d'òxid d'amina que oscil·la entre els tres i els sis equivalents. La reacció transcorre en solució de clorur de metilè a temperatura ambient. Cal treballar sota una atmosfera de nitrogen o oxigen, ja que si es fa sota CO l'òxid d'amina es redueix i se n'anul·la l'acció.

Marie E. Krafft també ha estudiat l'efecte que té el THF com a cosolvent en les reaccions promugudes per NMO. Els rendiments són semblants a quan la reacció té lloc en clorur de metilè, però el que si s'observa, és un augment significatiu de la velocitat de reacció quan utilitza una mescla 1:1 de THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>10</sup>. La mateixa Krafft va estendre la seva investigació a un ampli ventall de dissolvents. Tal com es pot comprovar, a la taula II.1, els resultats evidencien que existeix una relació entre la capacitat coordinadora del solvent i la velocitat de reacció. Un resultat anòmal és el temps de reacció tan llarg que cal per al DMSO. Aquest efecte desaccelerador es deu, amb tota probabilitat, a la fortalesa que exhibeix el DMSO com a lligand del cobalt, impeding així la coordinació de l'olefina. Tot això sembla recolzar el paper atribuït a aquest tipus de substàncies en el mecanisme de la Pauson-Khand.





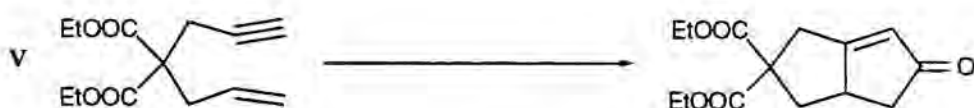
**Taula II.1** : Cilacions de IV catalitzades per NMO-H<sub>2</sub>O en diferents solvents

| <i>Solvent</i>                            | <i>Temps de reacció</i> | <i>Rendiment (%)</i> |
|---|-------------------------|----------------------|
| Acetonitril                               | 4 min                   | 88                   |
| AcOEt                                     | 8 min                   | 63                   |
| THF                                       | 10 min                  | 72                   |
| Acetona                                   | 10 min                  | 78                   |
| THF/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1) | 25 min                  | 61                   |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>           | 30 min                  | 70                   |
| EtO <sub>2</sub>                          | 8 h                     | 50                   |
| DMSO                                      | 14 h                    | 71                   |

## Solvents electrodonadors

El paper que juguen els dissolvents coordinants en la ciclació de Pauson-Khand té a veure amb els passos inicials del mecanisme. Es creu que poden actuar, d'una forma més suau, com a lligands substituïts del CO facilitant l'intercanvi posterior per l'olefina. L'ús d'aquests solvents no implica la destrucció del complex de cobalt, com passa amb els òxids d'amina, i poden ser aplicables en una variant catalítica del procés. Aquests avantatges contrasten, però, amb una aplicabilitat no del tot general.

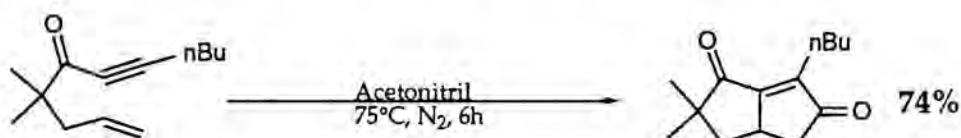
Són dos els solvents que han demostrat una certa aplicabilitat en aquesta àrea: el DMSO i l'acetonitril. El DMSO es fa servir com a additiu<sup>11</sup> conjuntament amb algun altre tipus de solvent, en general CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o benzè. Si bé, els rendiments són sovint semblants als obtinguts amb Me<sub>3</sub>NO, la reacció amb DMSO demana temperatures més elevades i temps de reacció més llargs que quan es fan servir òxids d'amina (Taula II.2).



**Taula II.2:** Ciclació de V en diferents solvents

| Promotor           | solvent                         | T(°C) | Temps | Rend. |
|--------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Me <sub>3</sub> NO | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 20    | 3h    | 90%   |
| DMSO               | C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>   | 40    | 24h   | 92%   |

L'acetonitril funciona particularment bé com a dissolvent quan el que s'intenta ciclar són alquins pobres en electrons<sup>12</sup>. Promou amb molta efectivitat la reacció d'acetilens adjacents a un grup carbonil (Esq. II. 6).

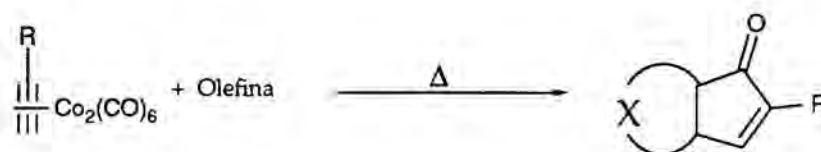


**Esquema II.6**

### III. Reacció intermolecular

#### Alquens, rang d'aplicabilitat

Aquesta és, potser, una de les limitacions més grans de la Pauson-Khand intermolecular. Mentre les olefines cícliques i tensionades com el norbornè, el norbornadiè i els ciclobutens reaccionen tèrmicament amb relativa facilitat –de 60 a 70°C–. Els ciclopentens, els ciclohexens i els dobles enllaços acíclics requereixen de temperatures de reacció força més elevades –fins a 160°C– (Taula III.1). Aquestes condicions són molt dràstiques i pocs grups funcionals poden suportar-les.

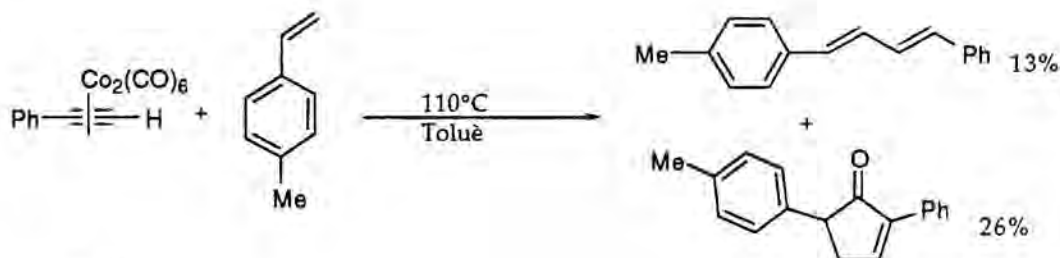


**Taula III.1:** Ciclació intermolecular amb diverses olefines.

| R               | Olefina | Condicions        | Rendiment |
|-----------------|---------|-------------------|-----------|
| CH <sub>3</sub> |         | Toluè, 110°, 6h   | 31%       |
| Ph              |         | Toluè, 110°, 7h   | 15%       |
| H               |         | Benzè, 60-70°, 4h | 55%       |
| H               |         | Toluè, 110°, 36h  | 49%       |
| CH <sub>3</sub> |         | Toluè, 110°, 6h   | 17%       |

A mida que augmenta la congestió estèrica sobre el doble enllaç la reacció esdevé més difícil. S'han ciclat amb bons rendiments alquens tensionats di- i trisubstituïts. En canvi, els no tensionats accepten com a màxim un parell de substituents. Els efectes electrònics també afecten a la reacció: l'acoblament alquè-alquí sense inserció de CO es un procés a tenir en compte quan s'usen

alquens o alquins deficients d'electrons (Esq. III.1). Aquesta reacció secundària proporciona 1,3-diens<sup>13</sup>.

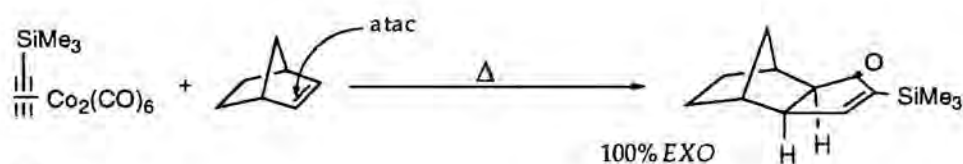


Esquema III.1

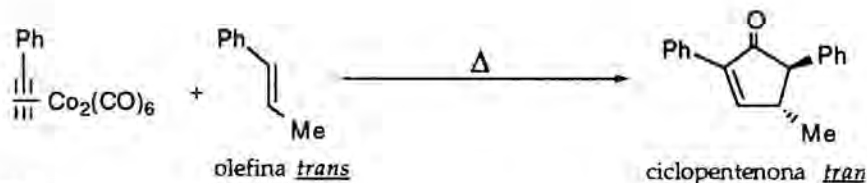
### Esteroselectivitat respecte a l'alquè

Dins el comportament esteroquímic dels dobles enllaços destaquen dos fenòmens. L'un és la tendència que tenen les olefines a coordinar-se per la cara menys impedida (Esq. III.2). La reacció d'un complex de dicobalthexacarbonil amb el norbornè ocorre sempre per la cara més accessible de l'enllaç  $\pi$ , és a dir, per la cara *EXO*.

La segona característica important és l'estereoespecificitat de la reacció respecte l'olefina. L'enona resultant de la ciclació manté intacta l'estereoquímica original de l'alquè, o d'una forma més planera, que a partir d'un doble enllaç *trans* obtindrem sempre un anell de ciclopentenona amb els substituents en disposició també *trans*, i a partir d'una olefina *cis* una ciclopentenona *cis* (Esq. III.3).



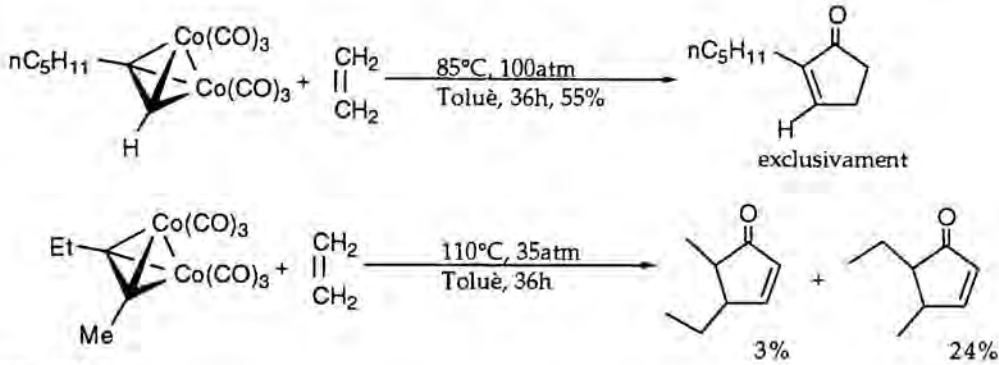
Esquema III.2



Esquema III.3

## Regioselectivitat respecte a l'alquí

Els acetilens terminals donen exclusivament ciclopentenones substituïdes en la posició 2. En els alquins interns que tenen ramificacions de grandàries diferents és la més voluminosa la que ocuparà la posició adjacent al carbonil. Quan aquesta diferència és poc accentuada la regioselectivitat no és total (Esq. III.4).



Esquema III.4

Aquests resultats es poden racionalitzar mecanísticament per les repulsions estèriques que hi ha en l'estadi dels metal·locicles i, presumiblement, en els estats de transició que condueixen a ells (Fig. III.1). És més favorable la formació del cobaltacicle **VIa** que la del **VIb**, doncs en el primer les repulsions que afecten al grup R unit a l'alquí són molt menors. Això provoca que l'energia de **VIa** i la del corresponent estat de transició siguin inferiors i, per tant, que la posició preferida pel substituent sigui l'adjacent al carbonil.

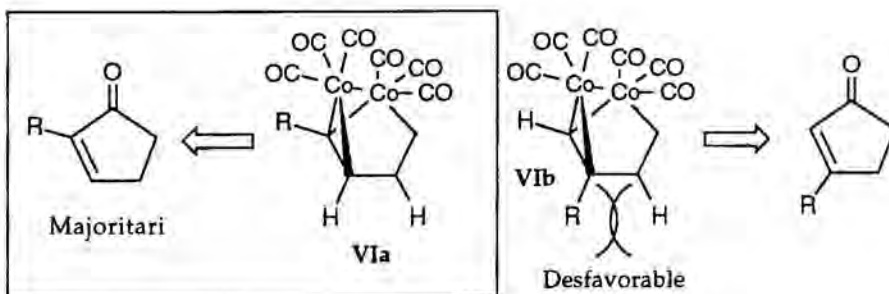
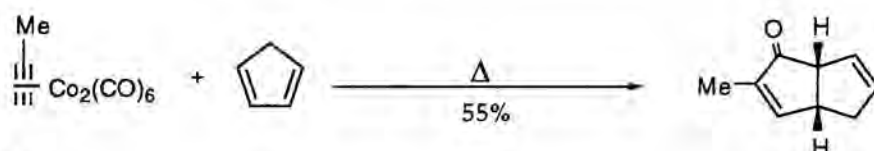


Figura III.1

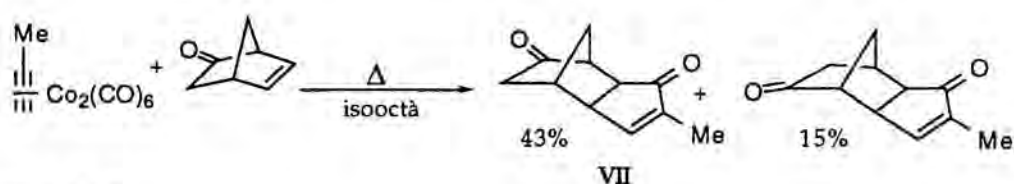
## Regioselectivitat respecte a l'alquè

La regioselectivitat respecte a l'olefina és més complexa que respecte a l'acetilè. Abans de tot, cal distingir entre els efectes purament estèrics i els electrònics.

Dins d'aquests últims podem parlar de la preferència que tenen els grups aril o vinil per situar-se en alfa al carbonil (Esq. III.5) o, també, del comportament regioquímic de les norbornen-2-ones<sup>14</sup>. Mentre els norbornen-2-ols no mostren cap regioselectivitat en la seva ciclació, les corresponents cetones donen preferentment l'enona VII (Esq. III.6).

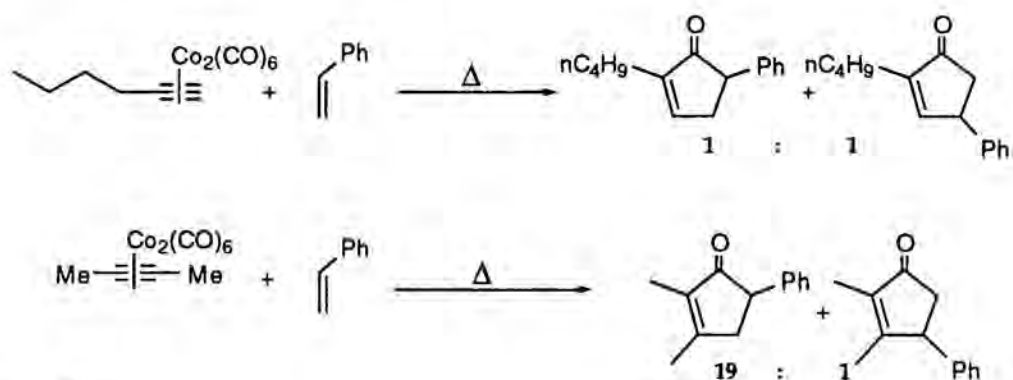


Esquema III.5



Esquema III.6

Pel que fa als efectes purament estèrics, és molt il·lustratiu l'exemple que es mostra en l'esquema III.7, relatiu a la diferència de selectivitat que hi ha entre quan es fa la reacció amb un acetilè terminal i quan es fa amb un d'intern<sup>15</sup>. Aquest comportament és, altre cop, explicable a través del mecanisme de la Pauson-Khand (Fig. III.2). Quan  $R_1=H$ , ens trobem en el cas d'un acetilè terminal, la repulsió estèrica existent entre  $R_1$  i  $R_2$  no és prou gran i la diferència energètica entre VIIIa i VIIIb és petita. Això comporta una ciclació poc regioselectiva. En canvi, quan  $R_1$  és un grup més voluminós que l'hidrogen –metil, etil...–, el metal·locicle VIIIb és comparativament més estable que l'altre i la reacció guanya en selectivitat.



Esquema III.7

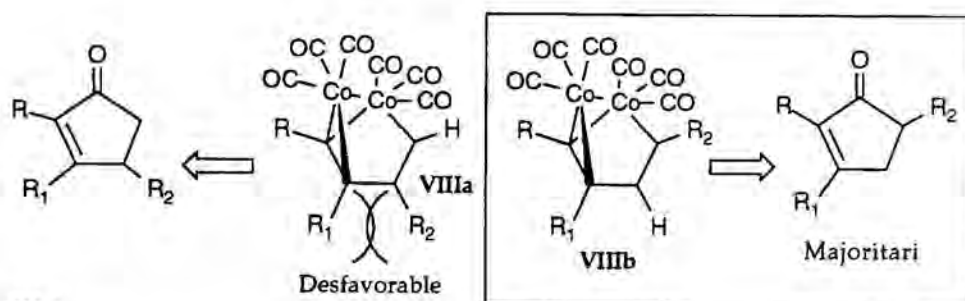
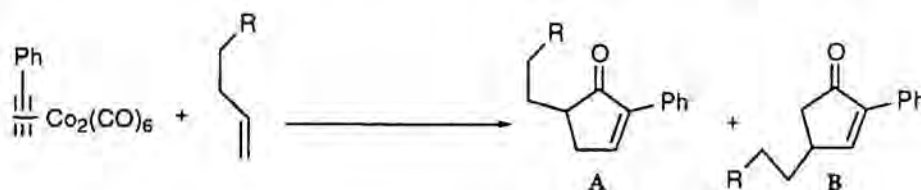


Figura III.2

Una nova aproximació al problema que representa la regioselectivitat de l'alquè podria ser el que Marie E. Krafft anomena reacció de Pauson-Khand dirigida<sup>16</sup>. Krafft va sotmetre a estudi un elevat nombre d'olefines que contenen en el seu esquelet algun tipus d'heteroàtom (O, S, N) i va observar que, quan aquest heteroàtom es trobava en una posició homoal·lílica, la regioselectivitat del procés era molt superior (Taula III.1). Compari's el resultat obtingut en la ciclació de l'olefina IX amb la de l'anàleg hidrocarbonat XI.



Taula III.1: Reacció de Pauson-Khand dirigida

| Olefina | R                             | solvent | T(°C) | rendiment | relació (A:B) |
|---------|-------------------------------|---------|-------|-----------|---------------|
| IX      | SMe                           | toluè   | 90    | 61%       | 18:1          |
| X       | NMe <sub>2</sub>              | toluè   | 90    | 72%       | 5:1           |
| XI      | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | toluè   | 95    | 49%       | 1:1           |

L'explicació a aquest fenomen rau, segons Krafft, en la capacitat d'aquests heteroàtoms per actuar com a lligands del cobalt i, així, dirigir la regioquímica del procés. En la Figura III.1 es pot observar de quina manera la coordinació prèvia de l'heteroàtom sobre el cobalt fixa l'estructura del metal·locicle i, en conseqüència la del producte final. En base a això s'enten que la diferència de selectivitats canvia amb la naturalesa de l'heteroàtom. El sofre és un àtom més tou que el nitrogen i, per tant, és un complexant més eficaç del cobalt. Per mitjà del mecanisme també pot entendre's perquè els àtoms en posició homoal·lílica condueixen a una millor regioselectivitat. Si s'escurça o s'allarga molt la distància entre el doble enllaç i l'heteroàtom, la complexació simultànea

d'aquests dos al cobalt es fa més difícil. Estructuralment, la distància òptima és la que suposa una agrupació  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

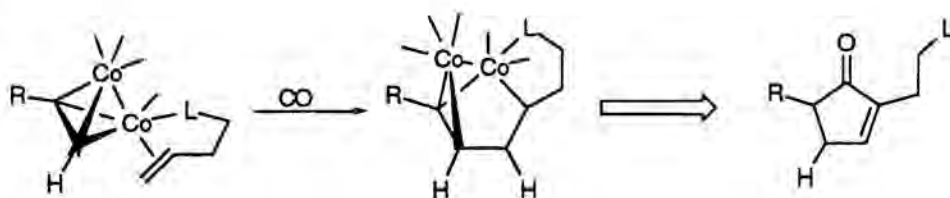


Figura III.3



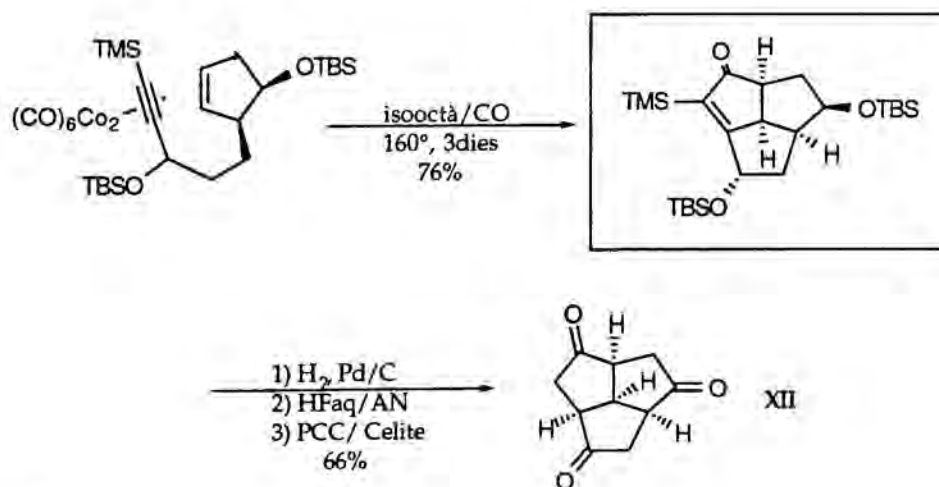
## IV. Reacció intramolecular

### Avantatges i característiques

Aquesta versió és la que ha trobat més aplicacions en la síntesi total de molècules complexes. Les avantatges que l'han fet la més emprada es poden resumir en els següents punts:

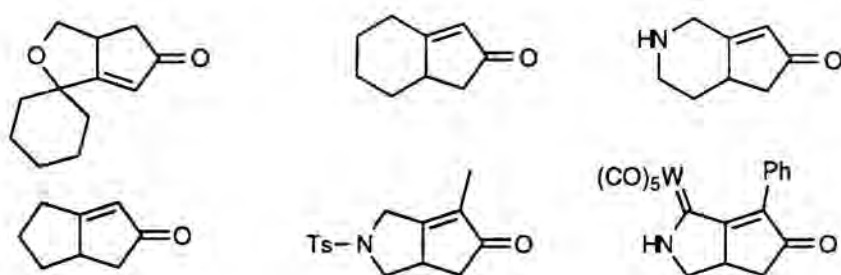
- Condicions de reacció suaus i rendiments elevats.
- Eludeix el problema de la regioselectivitat, ja que aquesta ve determinada d'antuvi per l'estructura del substrat.
- Presenta una diastereoselectivitat molt elevada.
- Aconsegueix, en una sola etapa, augmentar en dos el nombre de cicles del sistema.

Aquest últim punt és molt rellevant quan el que es pretén fer són síntesis de sistemes policíclics condensats. Una bon exemple és la preparació de la perhidrotriquinacen-1,4,7-triona XII<sup>17</sup>, que va dur a terme el grup de Serratosa (Esq. IV.1). En un sol pas es passa d'un sistema que conté només un cicle a un de tricíclic altament funcionalitzat. Inicialment i durant molt temps s'havia provat d'obtenir aquesta mateixa estructura a través d'una síntesi convencional, aquesta requeria una seqüència molt més llarga i complicada.



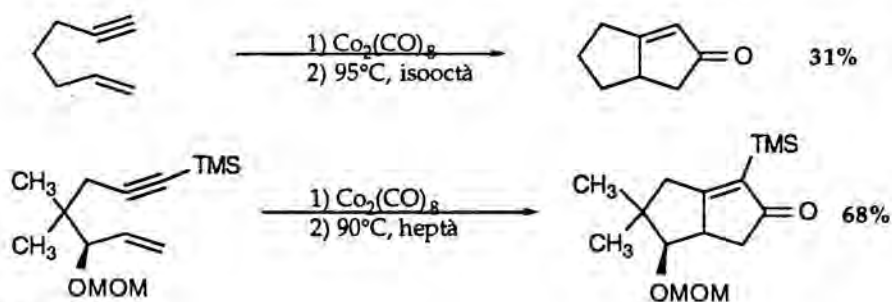
Esquema IV.1

Mitjançant la reacció intramolecular es pot preparar un ampli ventall d'estructures bicícliques (Esq. IV.2). Hi ha documentades ciclacions d'enins de cadena carbonada<sup>18</sup>, d'enins que contenen un heteroàtom pont entre l'alquí i l'alquè<sup>19</sup>, d'enins precursors de sistemes espirànics<sup>20</sup> o, fins i tot, d'enins que contenen carbens de Fisher<sup>21</sup>. Aquesta adaptabilitat als diferents grups funcionals contrasta amb el sensible que és la reacció a la distància entre el doble i el triple enllaç. Només cicleu amb bons rendiments enins que continguin tres o quatre baules; el que proporciona un accés fàcil a estructures de biciclo[3.3.0]octà i de biciclo[4.3.0]nonà. La resta de sistemes reaccionen amb dificultat o no donen producte de ciclació.



Esquema IV.2

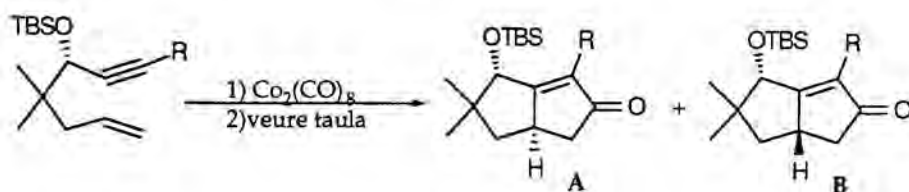
Un altre tret estructural important en les reaccions intramoleculars és l'efecte que exerceixen els substituents en la posició C4 de l'ení (C7 de la biciclooctenona). Un grup *gem*-dimetil en aquest punt de la molècula fa la reacció més fàcil. Això és degut a l'efecte Thorpe-Ingold<sup>22</sup>, és a dir, a l'acostament conformacional entre l'alquè i complex de cobalt provocat pel grup *gem*-dimetil en C4. També beneficia la reacció l'existència de grups silil sobre l'acetilè. La conjunció d'aquests dos fenòmens pot provocar que el rendiment de la ciclació es multipliqui per més del doble (Esq. IV.3)<sup>23</sup>.



Esquema IV.3

## Diastereoselectivitat

Tornem de nou a la coneguda síntesi de la coriolina. En el seu decurs, Magnus demostrà que la reacció intramolecular de Pauson-Khand podia arribar a ser altament diastereoselectiva (Taula IV.1)<sup>24</sup>.



**Taula IV.1:** Diastereoselecció en la reacció intramolecular, síntesi de la coriolina.

| Ení  | R                 | Temps | T (°C) | rendiment | relació (A:B) |
|------|-------------------|-------|--------|-----------|---------------|
| XIII | SiMe <sub>3</sub> | 20 h  | 110    | 80%       | 26:1          |
| XIV  | Me                | 20 h  | 110    | 65%       | 3:1           |

En la ciclació de l'ení **XIII**, quan R=SiMe<sub>3</sub> s'obté la biciclopentenona amb una gran diastereoselectivitat: una relació 26/1 dels corresponents epímers. En canvi, quan R=Me la selectivitat es veu reduïda dràsticament. Aquestes observacions les explicà Magnus en base a les repulsions estèriques entre els substituents R i OTBS en el metal·locicle intermedi.

Si el metal·locicle intermedi majoritari és el *cis* o, en altres paraules, el cobalt restant es troba a la cara convexa de la molècula, Magnus suposa que el cobaltacicle **A** ha de ser més estable que el **B** (Fig. IV.1) degut a les repulsions estèriques que hi ha en aquest últim en la cara *endo*. Com a conseqüència, la biciclopentenona **XV** i el corresponent enantiòmer s'obtenen de forma majoritària. Això també explica la importància que té la grandària de R. Quan R passa de Me a SiMe<sub>3</sub> la diastereoselectivitat augmenta 8 vegades. Aquest no és un cas aïllat. En múltiples síntesis de policicles on s'ha emprat la reacció intramolecular (pentanelè, àc. hirsútic, etc.) s'observen comportaments estereoquímics similars. Aquest treball de Magnus ha servit molt sovint de base per a postular que els metal·locicles *cis* són més estables que els *trans*.

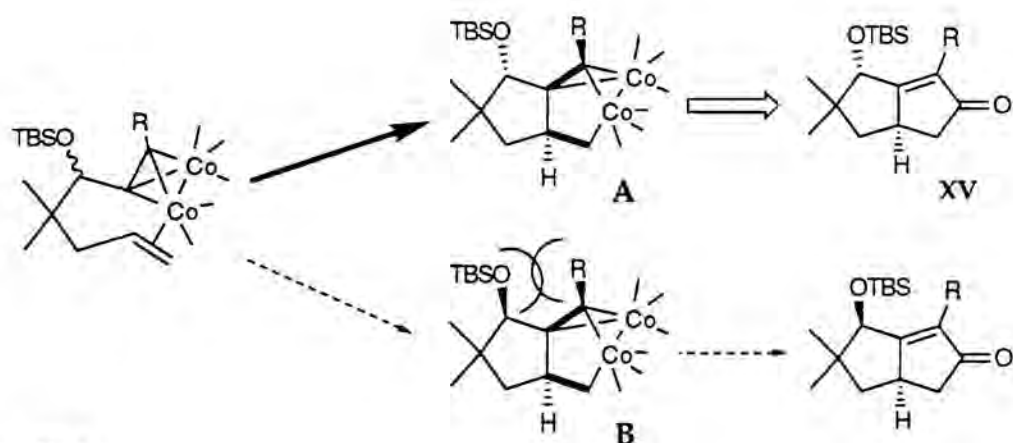


Figura IV.1

### Aproximacions asimètriques.

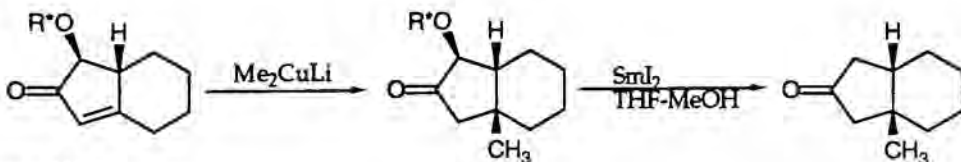
Quan en la introducció de la present Tesi Doctoral s'ha parlat de les localitzacions que podia adoptar l'inductor quiral, varem veure que n'hi havia tres de possibles: sobre el complex de cobalt, sobre l'alquè o sobre l'alquí. Aquesta última ja s'ha comentat en la mateixa introducció i va ser el tema de la Tesi de Llicenciatura de Marta Poch<sup>25</sup>. L'altra aproximació que representa situar l'auxiliar quiral sobre el doble enllaç s'ha estudiat en la Tesi Doctoral de Jaume Castro<sup>26</sup>. El treball es va dur a terme també al nostre grup de recerca i d'una forma gairebé simultània a la nostra. En la Tesi de J. Castro es dugueren a terme les ciclacions d'un gran nombre de *Z/E*-1-alcoxiens derivats d'alcohols òpticament actius (Taula IV.2). Entre tots els inductors assajats el més ampliament emprat i el que donà millors resultats va ser el *trans*-2-fenilciclohexanol.

La diastereoselecció amb la que transcorren aquestes cicloaddicions és notable, i més tenint en compte que en la majoria de casos els adductes resultants són separables per cromatografia. Utilitzant un mateix auxiliar es poden obtenir adductes amb diferent configuració en C4, simplement utilitzant una olefina *trans* o *cis* (Entr. 1 i 2). Amb tot, les reaccions d'èters d'enol *cis* tenen uns rendiments i una diastereoselectivitat inferior a la dels corresponents enins amb estereoquímica *trans*. Els millors resultats s'aconsegueixen en l'obtenció de sistemes de biciclo[4.3.0]nonenones, on s'arriba a relacions diastereomèriques de l'ordre de 10:1 (Entr. 5 i 6).

**Taula IV.2:** Ciclacions de 1-alcoxiens òpticament actius, RO=*trans*-2-fenilciclohexanol.

| Entrada | ení | diast. major. | Rend. | r.d.  |
|---------|-----|---------------|-------|-------|
| 1       |     |               | 55%   | 7:1   |
| 2       |     |               | 20%   | 5:1   |
| 3       |     |               | 41%   | 4.5:1 |
| 4       |     |               | 35%   | 10:1  |
| 5       |     |               | 45%   | 10:1  |
| 6       |     |               | 65%   | 11:1  |

En la mateixa Tesi Doctoral, Castro desenvolupà mètodes que permeten alliberar l'auxiliar quiral de l'adducte de Pauson-Khand. El protocol a seguir es basa en l'addició conjugada sobre l'enona i posterior trencament reductiu amb  $\text{SmI}_2$  de la  $\alpha$ -alcoxicetona resultant (Esq. IV.4). Aquesta metodologia també va permetre determinar la configuració absoluta de les ciclohexanones obtingudes.

**Esquema IV.4**

Finalment, cal esmentar que la predicció de l'estereoquímica dels diastereòmers majoritaris es pot fer en base a la conformació de l'alcoxiens (Fig. IV.2). Per a

això només s'ha d'assumir que l'èter d'enol adopta una disposició estesa *s-trans* i que la complexació al cobalt té lloc per la cara menys apantallada del doble enllaç.

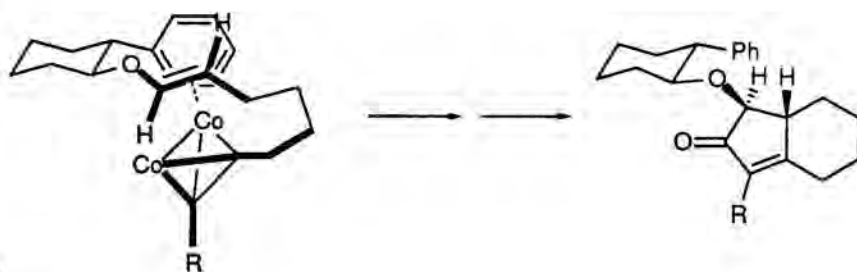


Figura IV.2

## Referències

---

- 1 P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5861.
- 2 F. A. Cotton, J. D. Jamerson, B. R. Stults *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1774-1779.
- 3 **Revisions sobre la reacció de Pauson-Khand:** a) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860. b) Pauson, P. L. in *Organometallics in Organic Synthesis. Aspects of a Modern Interdisciplinary Field*; de Meijere, A.; tom Dieck, H., Eds.; Springer: Berlin, **1988**; p 233. c) N. E. Schore, *Organic Reactions*, **1991**, Vol. 40, Cap. 1, 1-90. d) Peter J. Harrington, *Transition metals in total synthesis*, Ed. J. Wiley & sons: New York, 1990, 259-301.
- 4 D. C. Billington, W. J. Kerr, P. L. Pauson, C. F. Farnocchi, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *356*, 213-219.
- 5 Jeong et al *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159.
- 6 a) W. A. Smit, S. A. Gybin, A. S. Shashkov, I. T. Strychkov, L. G. Kyzmina, G. S. Mikaelian, R. Caple, E. D. Swanson, *Tetrahedron*, **1986**, *27*, 1241. b) S. D. Simonyan, W. A. Smit, S. A. Gybin, A. S. Shashkow, G. S. Mikaelian, V. A. Tarasov, I. I. Ibagimov. R. Caple, D. E. Froen, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1245. c) W. A. Smit, S. O. Simonyan, V. A. Tarasov, G. S. Mikaelian, S. A. Gybin, I. I. Ibagimov, R. Caple, D. E. Froen, A. Kreager. *Synthesis.*, **1989**, 472. d) W. A. Smit, S. L. Kireeu, O. M. Nefodov, V. A. Tarasov, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4021.
- 7 D. C. Billington, I. M. Helps, P. L. Pauson, W. Thomson, D. Willison, , *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *354*, 233.
- 8 P. S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5289-5292.
- 9 N. Jeong, Y. K. Chung, B. Y. Lee, S. H. Lee, Sung-Eun Yoo, *Synlett.*, **1991**, 204-206.
- 10 M. E. Kraft, T. L. Scott, R. H. Romero, S. Feibelman, C. E. Van Pelt *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199-7207.
- 11 Y. K. Chung, B. Y. Lee, N. Jeong, M. Hudecek, P. L. Pauson *Organometallics*, **1993**, *12*, 220-223.
- 12 T. R. Hoye, J. A. Suriano, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1659-1660.
- 13 I. U. Khand, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 379.
- 14 S. M. Whorter, V. Sampath, M. Olmstead, N. E. Schore, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 203-205.
- 15 M. E. Krafft, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 999.
- 16 a) M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 968. b) M. E. Krafft, C. A. Juliano, I. L. Scott, C. Wright, M. D. McEachin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *103*, 1693-1703.

- 
- 17 a) E. Carceller, V. Centelles, A. Moyano, M. A. Pericàs, F. Serratosa, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 2475. b) E. Carceller, M. Ll. García, A. Moyano, M. A. Pericàs, F. Serratosa, *Tetrahedron*, **1986**, 1831; c) C. Almansa, E. Carceller, E. García, F. Serratosa, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1079.
- 18 a) N. E. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5436. b) N. E. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5357-5363.
- 19 a) W. A. Smit, S. O. Simonyan, V. A. Tarasov, G. S. Mikaelian, S. A. Gybin, I. I. Ibagimov, R. Caple, D. E. Froen, A. Kreager *Synthesis.*, **1989**, 472. b) N. Jeong, Sung-eun Yoo, S. J. Lee, S. H. Lee, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2137-2140. c) P. S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5289-5292.
- 20 W. A. Smit, S. A. Gybin, A. S. Shashkov, I. T. Strychkov, L. G. Kyzmina, G. S. Mikaelian, R. Caple, E. D. Swanson, *Tetrahedron*, **1986**, *27*, 1241.
- 21 F. Camps, J. M. Moretó, S. Ricart, J. M. Viñas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1470-1472.
- 22 E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill: New York, **1962**, 197-202.
- 23 a) N. E. Schore, M. Croudace, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5436. b) P. Magnus, L. M. Principe, M. S. Slater. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1483.
- 24 a) C. Exon, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2477-2478. b) P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5861.
- 25 M. Poch, E. Valentí, A. Moyano, M. A. Pericàs, J. Castro, A. DeNicola, A. E. Greene. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7505-7508.
- 26 a) J. Castro, H. Sorensen, A. Riera, C. Morin, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9389. b) J. Castro, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1994**, *5*, 307-310.



# Capítol 3

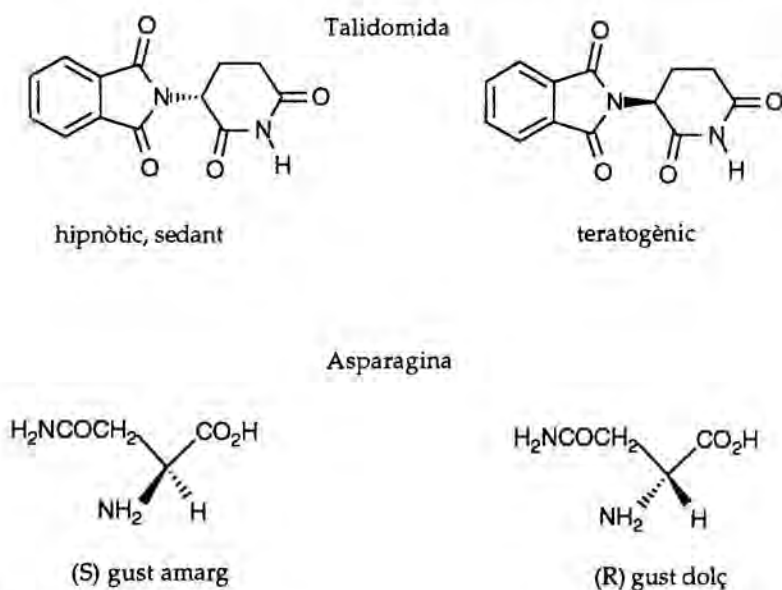
---

## Reaccions de Pauson-Khand amb inductors estèrics

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Introducció.</b>   | <b>33</b> |
| I.1 Aproximació de l'auxiliar quirals.                             | 34        |
| I.2 Tria dels inductors.   | 37        |
| <b>II. Preparació dels inductors.</b>                              | <b>41</b> |
| II.1 Preparació del 2-neopentiloxi-3-bornanol.                     | 41        |
| II.2 Preparació del 3-neopentiloxi-iso-borneol.                    | 42        |
| II.3 Preparació del 3,3-(2,2-dimetil-1,3-propandioxi)-iso-borneol. | 44        |
| II.4 Conclusions.  | 47        |
| <b>III. Reaccions intramoleculares.</b>                            | <b>48</b> |
| III.1 L'inductor unit a l'alquí.                                   | 48        |
| III.2 L'auxiliar unit a l'alquè.                                   | 68        |
| <b>IV. Reaccions intermoleculares.</b>                             | <b>77</b> |
| IV.1 Avantatges i dificultats.                                     | 77        |
| IV.2 Precedents  | 78        |
| IV.3 Formació dels complexos dels alcoxietsins.                    | 80        |
| IV.4 Cicloaddicions intermoleculares.                              | 84        |

## I. Introducció.

Actualment, i cada cop més, els químics orgànics han vist la necessitat de controlar l'estereoquímica de les reaccions. Aquest afany ve motivat en gran mesura per les demandes de la indústria farmacèutica. En el cos humà la majoria de biomolècules es troba en forma enantiomèricament pura. Els enzims contenen receptors quirals on només hi tenen cabuda uns enantiòmers determinats. Fins fa poc, la majoria de principis actius quirals s'administraven en forma de racèmic. No obstant, els efectes beneficiosos els produïa un sol dels enantiòmers mentre que l'altre en el millor dels casos era innocu. Aquesta pràctica, però, començà a trontollar arran del cas de la Talidomida, als anys seixanta (Esq. I.1). Aquest medicament, un tranquil·litzant subministrat a les dones embarassades, provocà malformacions greus a un gran nombre de nadons. Més tard es demostrà que, si bé un dels enantiòmers tenia el desitjat efecte sedant, l'altre feia que nombrosos nens nasquessin mutilats.



**Esquema I.1**

Aquesta no és l'única raó per la qual avui es dóna cada cop més importància a la preparació de compostos enantiomèricament purs. Molt sovint el compost òpticament actiu mostra una activitat de més del doble que el racèmic. Això és degut al fenomen de l'antagonisme: Una proporció del 1% d'un enantiòmer pot inhibir totalment l'acció de l'altre. En certs països la presència de l'isòmer no desitjat en un preparat farmacèutic és considerada com una impuresa. Per últim, i no menys important, la preparació del producte òpticament pur en

comptes del racemat pot tenir una importància econòmica capital. Si la preparació enantioselectiva del compost objectiu no és molt més cara podem fàcilment duplicar la capacitat del nostre procés industrial i, com a conseqüència, n'augmentarem l'eficàcia.

## I.1 Aproximació de l'auxiliar quiral.

Quan en una reacció feta al laboratori es crea un centre quiral a partir de precursors aquirals s'obtindrà un racèmic. En un medi totalment aquiral, els estats de transició que condueixen a cada un dels enantiòmers són enantiomèrics i, per tant, degenerats en energia (Fig. I.1). Els cost energètic per anar a un isòmer o l'altre és idèntic. És doncs, impossible obtenir-ne cap dels dos d'una forma preponderant.

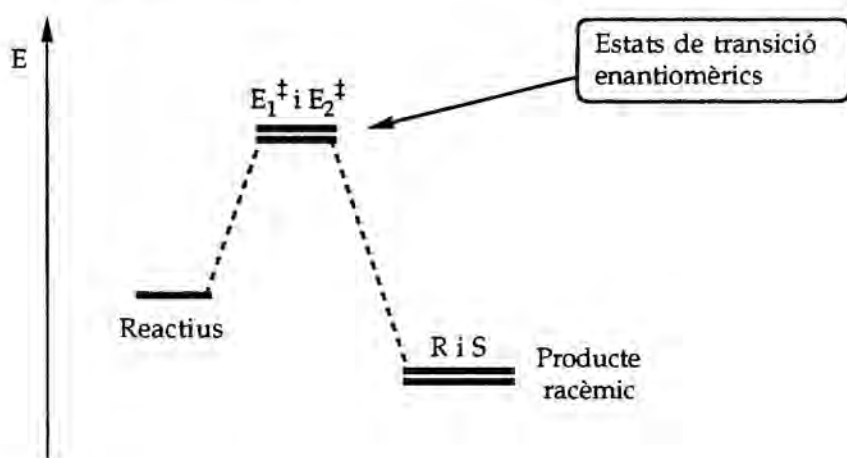


Figura I.1

Amb el propòsit de poder sintetitzar al laboratori i a voluntat l'enantiòmer desitjat s'han desenvolupat diverses estratègies. El que es vol en totes elles és diferenciar energèticament els dos estats de transició. Per fer això cal d'entrada un element que contingui informació quiral i que, alhora, sigui capaç de transmetrer-la. Aquest element pot pendre múltiples formes. Pot ser un solvent, un catalitzador, enzimàtic o no, un reactiu quiral, o també, una molècula quiral unida de forma covalent al substrat. En tots aquests casos hi pot haver una certa estereoselectivitat. L'última estratègia de que hem parlat, és a dir' quan s'utilitza un inductor unit covalentment al substrat, s'anomena aproximació de l'auxiliar quiral.

L'auxiliar quiral és una molècula òpticament activa (en els esquemes surt representada amb un asterisc) que s'uneix covalentment al substrat proquiral. Això fa que, en tenir lloc la reacció estereogènica, i crear-se el nou centre quiral, els estats de transició ja no siguin enantiomèrics sinó diastereomèrics (Fig. I.2). Com a conseqüència, aquests estats de transició tindran generalment energies diferents. Quan més gran sigui la diferència energètica entre aquests estats de transició millor serà la diastereoselectivitat.

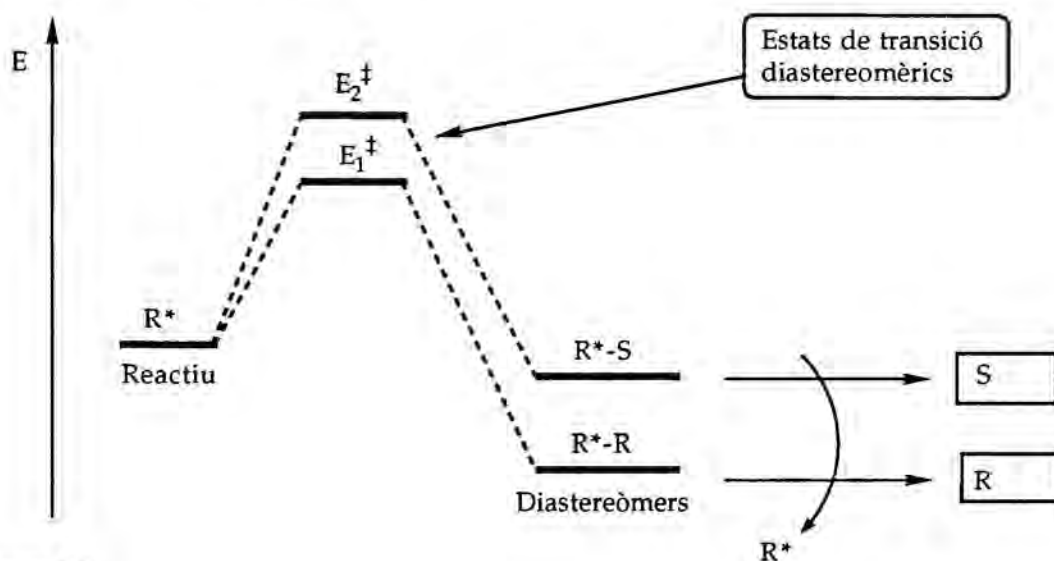


Figura I.2

Els productes que obtinguts seran també diastereòmers. Aquest és un dels avantatges que ofereix l'aproximació de l'auxiliar quiral. Malgrat que les induccions no siguin completes es podrà accedir sovint a productes enantiomèricament purs. Els diastereòmers són compostos amb propietats físiques diferents i, com a tals, poden tenir un comportament cromatogràfic diferenciat. Separant per cromatografia la mescla de diastereòmers arribarem, una vegada alliberat l'inductor, a productes òpticament purs.

Si s'empra aquesta metodologia i hom vol referir-s'hi com a un procés enantioselectiu cal tenir en compte les tres etapes de que consta (Fig. I.3). La primera és l'unió de l'auxiliar al substrat proquiral, la segona la reacció estereogènica i la darrera l'alliberament de l'inductor. Només quan aquestes tres etapes puguin portar-se a terme satisfactòriament podrà parlar-se d'un procés enantioselectiu.

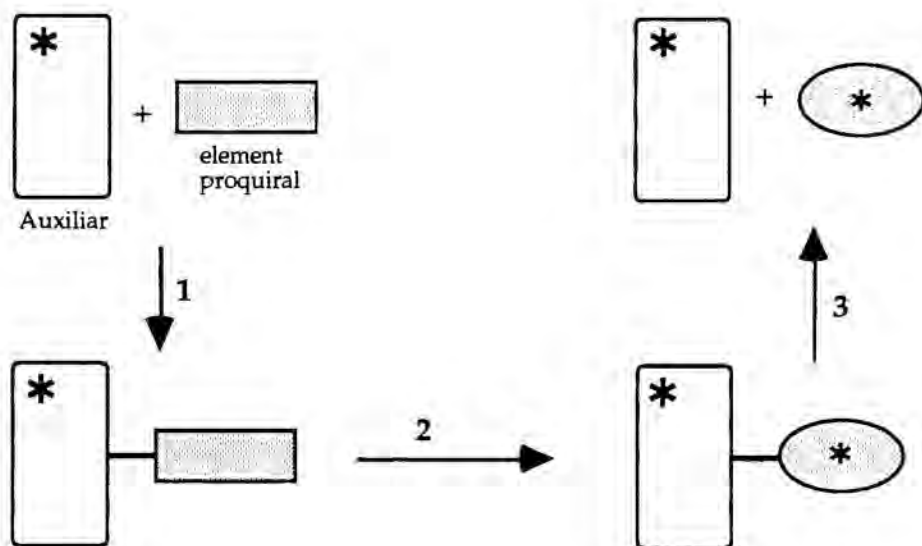


Figura I.3

En l'actualitat hi ha nombroses referències de l'ús exitós d'inductors quirals en síntesi asimètrica. Perquè sigui així els auxiliars han de complir els següents requisits:

- Elevada puresa òptica.
- Cal que mostrin una elevada diastereoselectivitat a les temperatures de treball.
- L'estructura i la funcionalitat de l'auxiliar no ha de ser incompatible amb la reacció que es porta a terme.
- Els dos enantiòmers de l'auxiliar han de ser fàcilment assequibles, tant des del punt de vista econòmic, com de l'esforç que cal per obtenir-los.
- També és important que, un cop acabada la reacció, el substrat es pugui separar fàcilment de l'auxiliar i que aquest sigui reutilitzable.

No és fàcil acomplir aquestes demandes; malgrat això, són nombroses les molècules desenvolupades amb aquest propòsit. La procedència dels auxiliars quirals és molt variada; s'han emprat productes naturals, productes naturals modificats sintèticament o, també, productes no naturals obtinguts en forma òpticament pura ja sigui per resolució del racèmic, o per síntesi asimètrica.

## I.2 Tria dels inductors.

Tal i com hem exposat als objectius, la nostra intenció és assajar la ciclació de Pauson-Khand d'enins que continguin l'auxiliar unit al triple enllaç. La forma d'unió entre l'auxiliar i el grup acetilènic no és evident. En el nostre grup de treball hi ha força experiència en la preparació d'èters acetilènics a partir d'alcohols. En un sol pas i fàcilment passem de l'hidroxil lliure a l'alcoxietí que en deriva. Tot això ens va inclinar a escollir com a auxiliar quiral un alcohol òpticament actiu (Fig. I.4).

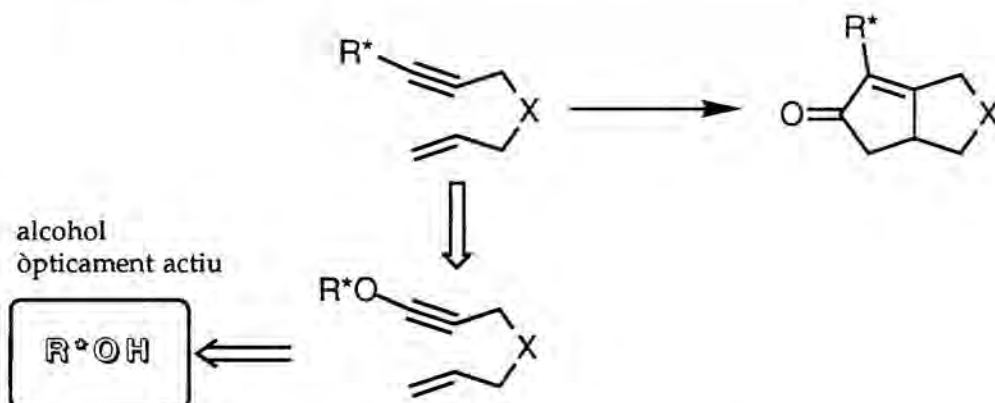
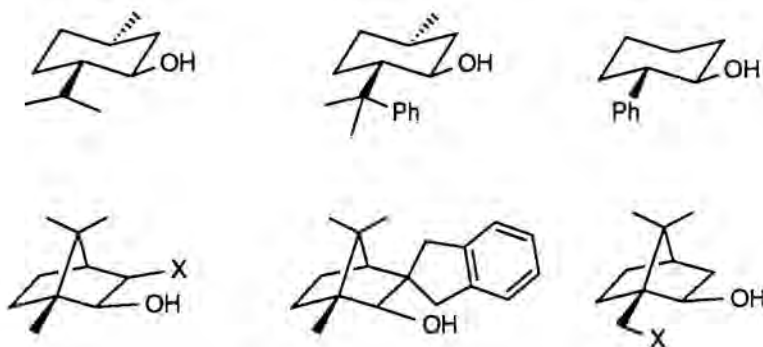


Figura I.4

Són abundants a la literatura les referències a alcohols òpticament actius que s'han usat com auxiliars quirals<sup>1</sup> (Esq. I.2). Entre ells es troben el mentol, el 8-fenilmentol, el *trans*-2-fenilciclohexanol i un bon grup de substàncies derivades de la càmfora.



Esquema I.2

<sup>1</sup> E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *97*, 6908. O. Ort, *Org. Synth., Coll. Vol. VIII*, pp. 522. D. Potin, F. Dumas, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3483-3486. A. Schwartz, P. Madan, J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, *Org. Synth.*, **1990**, *69*, 1.

En la Tesi Doctoral de Jaume Castro i en el context de les reaccions de Pauson-Khand intramoleculars amb èters d'enol es va emprar amb bons resultats el *trans*-2-fenilciclohexanol<sup>2</sup>. El mecanisme pel qual aquest indueix una determinada estereoquímica sembla clar (Fig. I.5). El grup fenil fa de pantalla estèrica impeditint l'accés a una de les cares de l'enllaç  $\pi$  de l'èter d'enol. Multitud d'auxiliars actuen de la mateixa forma. Dels auxiliars que pertanyen a aquest grup en direm inductors estèrics.

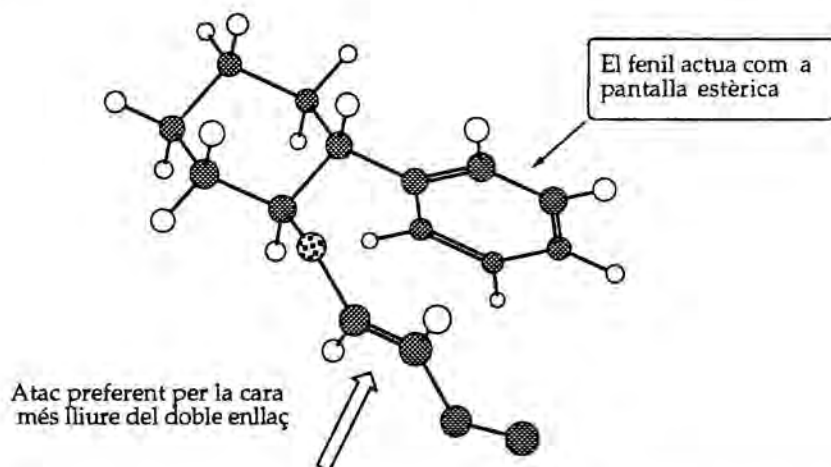


Figura I.5

Tot i que en una aproximació diferent —ara l'inductor s'unia a l'alquí en comptes de a l'olefina— el *trans*-fenilciclohexanol també es va emprar en la Tesi de Llicenciatura de Marta Poch<sup>3</sup> (veure introducció). En aquest treball es demostrà que la ciclació de 1-R\*oxi-enins és una aproximació viable per a la reacció de Pauson-Khand asimètrica, si bé només es varen arribar a relacions diastereomèriques de fins a 3:1. Amb l'ànim de millorar aquests resultats es decidí assajar altres inductors. Això constitueix un dels objectius de la present Tesi Doctoral.

La càmfora té un esquelet rígid molt apte per a la síntesi d'auxiliars quirals (Esq. I.3). Actualment, els dos enantiomers d'aquest producte natural són comercialment assequibles; l'isòmer (+) s'extreu de la fusta i escorça del

<sup>2</sup> J. Castro, H. Sørensen, A. Riera, C. Morin, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 9388-9389.

<sup>3</sup> M. Poch, E. Valentí, A. Moyano, M. A. Pericàs, J. Castro, A. DeNicola, A. E. Greene. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 7505-7508.

camforer, arbre pertanyent a la família de les lauràcies. En canvi, l'isòmer (-) s'obté sintèticament per oxidació del borneol.



### Esquema I.3

La càmfora compta, a més, amb una coneguda i estesa química de transformació del seu esquelet; això en fa un producte de partida ideal per a síntesi de diversos auxiliars<sup>4</sup>. Els alcohols que es varen escollir foren el 2-neopentiloxi-3-bornanol **1** i el seu regioisòmer 3-neopentiloxi-*iso*-borneol **2** (Esq. I.4). A partir d'ara, per facilitar la discussió sovint ens referirem a aquests inductors per la posició relativa de la funció alcohol; així de **1** en direm **OUT** i de **2** que té l'hidroxil situat entre el neopentiloxi i el metil en C1 en direm **IN**.



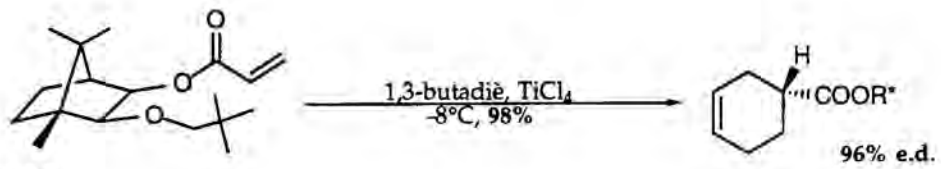
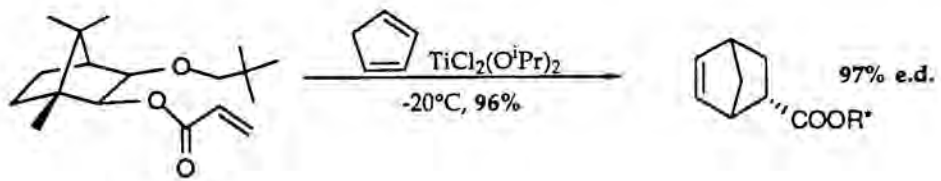
### Esquema I.4

El primer a descriure aquestes molècules com a auxiliars quirals fou W. Oppolzer<sup>5</sup>. El químic suís les va aplicar, entre d'altres coses, a la reacció de Diels-Alder catalitzada per titani on es mostraren altament efectives (Esq. I.5). La cicloaddició dels acrilats derivats de **1** i **2** amb diversos diens transcorre amb rendiments molt bons i amb diastereoselectivitats que en la majoria de casos ultrapassen el 95% e.d..

<sup>4</sup> W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969-2004.

<sup>5</sup> W. Oppolzer, C. Chapuis, M. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4781.



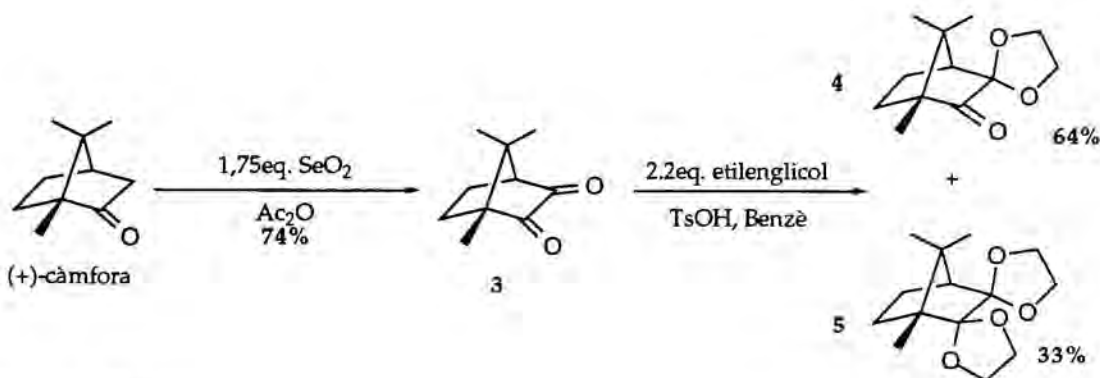


Esquema I.5

## II. Preparació dels inductors.

### II.1 Preparació del 2-neopentiloxi-3-bornanol.

En la preparació d'aquest producte es va seguir la metodologia prèviament descrita per Oppolzer<sup>6</sup>. Aquesta síntesi parteix de la (+)-càmfora i el seu primer pas consisteix en funcionalitzar la posició 3 de l'esquelet de norbornà (Esq. II.1). Per a això es fa servir el diòxid de seleni; l'oxidació amb aquest reactiu condueix a la camforquinona **3**, un producte cristal·lí de color groc intens.



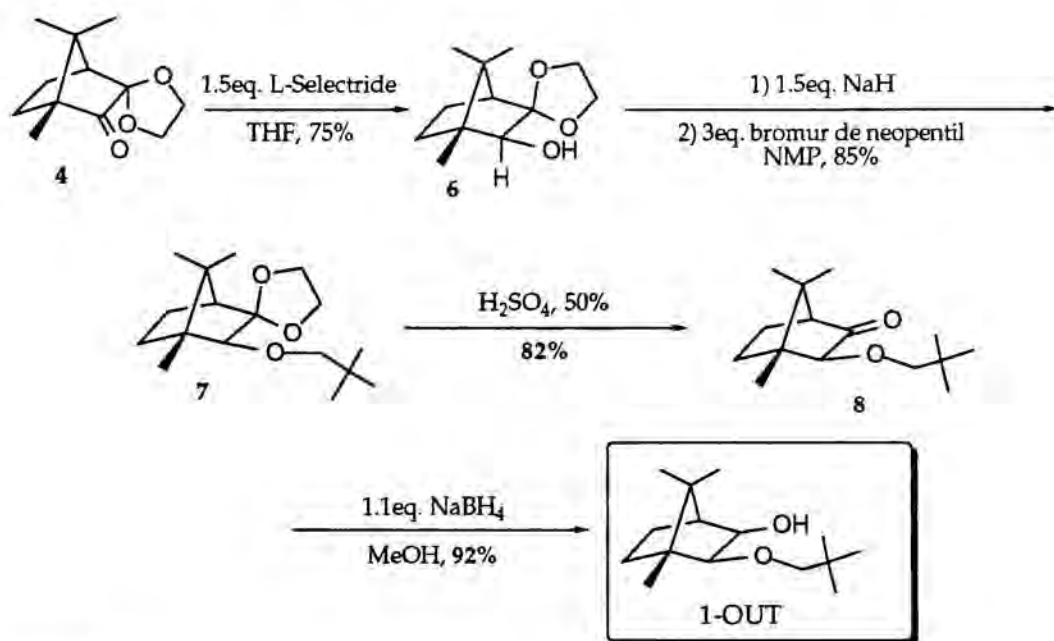
Esquema II.1

L'acetalització de la camforquinona amb l'etilenglicol es duu a terme en un dispositiu Dean-Stark i dóna majoritàriament el monoacetal cinètic **4**. Aquest és el producte de l'acetalització del carbonil menys impedit. La protecció del carbonil en posició 3 és del tot selectiva doncs no s'obté gens de monoacetal en posició 2. Amb tot, s'aïlla una bona quantitat del diacetal corresponent **5**. Aquests dos productes són fàcilment separables per cromatografia en columna. Que s'obtingui el diacetal **5** és un problema menor, ja que aquest s'hidrolitza fàcilment en medi àcid i es recupera el producte de partida. En qualsevol cas, el diacetal **5** té també interessants aplicacions, tal i com es mostra en el següent apartat.

A continuació, i el més rapidament possible per evitar la transacetalització intramolecular, es redueix **4** amb 1.5 eq. de L-Selectride<sup>®</sup> (Esq. II.2). Aquesta

<sup>6</sup> W. Oppolzer, C. Chapuis, D. Dupuis, M. Guo, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 2100.

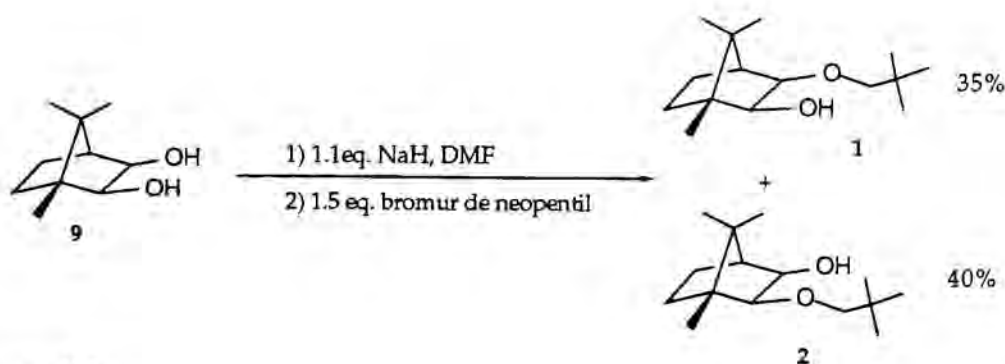
reacció és molt estereoselectiva i proporciona exclusivament l'alcohol *exo*. La reducció, però, no és completa recuperant-se un 10-15% de producte de partida. Tot seguit, en unes condicions força dràstiques (110-130°C), s'alquila l'alcohol 6 amb bromur de neopentil. Aquest halur s'havia preparat prèviament a partir de l'alcohol neopentílic per reacció amb brom i tributilfosfina. La desprotecció de l'acetal remanent es realitza mesclant 7 amb àcid sulfúric al 50%. Finalment, la cetona resultant 8 es redueix també selectivament amb NaBH<sub>4</sub> conduint a l'auxiliar 1. El rendiment global des de la camforquinona és del 30%.



Esquema II.2

## II.2 Preparació del 3-neopentiloxi-*iso*-borneol.

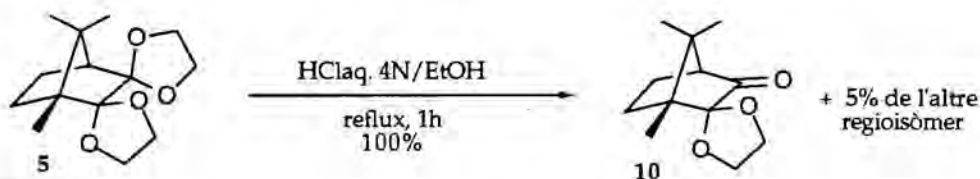
Per a la síntesi de 2, Oppolzer descriu un mètode que consisteix en l'alquilació del diol 9 amb 1.5 eq. de bromur de neopentil (Esq. II.3)<sup>5</sup>. Aquesta metodologia presenta dos seriosos inconvenients. Per una banda, la preparació de 9 per reducció de la camforquinona amb NaBH<sub>4</sub> dóna una mescla complexa d'esteroisòmers de la qual és difícil aïllar el diol desitjat. I per l'altra, l'alquilació amb bromur de neopentil no és regioselectiva i condueix a una mescla dels isòmers 1 i 2, fent necessària una costosa separació.



Esquema II.3

En l'acetalització de la camforquinona, havíem observat que la posició 3 era la cinèticament preferida en la formació del l'anell acetàlic. Quan els temps de reacció són curts s'aïlla un sol producte, mentre que si la reacció s'allarga molt o el monoacetal resultant 4 s'emmagatzema per llargs períodes de temps el que s'obté és una mescla de regioisòmers. Podria ser doncs, que l'acetal en posició 3 fos també el més làbil al medi àcid.

Amb aquesta idea es va assajar la desprotecció selectiva del diacetal 5 en dissolució d'EtOH i HCl aquós (Esq. II.4). Els resultats foren excel·lents. El rendiment és quantitatiu i la regioselectivitat pràcticament total i només es detecta un 5% de l'isòmer amb l'etilendioxi a la posició 3.

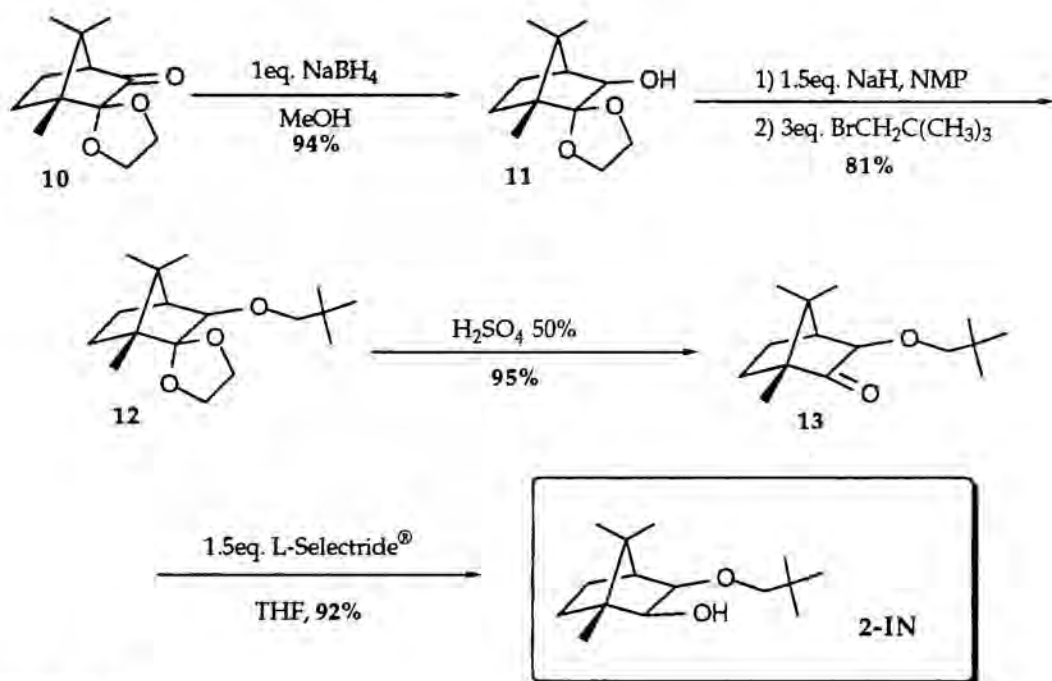


Esquema II.4

A partir d'aquí la síntesi de 2 es desenvolupa de forma similar a la comentada anteriorment (Esq. II.5). Per evitar qualsevol possible isomerització, l'acetal 10 es redueix immediatament. El reductor emprat és el borohidruir sòdic. L'alcohol resultant 11 s'alquila amb el bromur de neopentil amb un 81% de rendiment.

Els dos últims passos de la seqüència tenen lloc amb molt bon rendiment: La desprotecció de l'acetal amb un 95% i la reducció amb L-Selectride<sup>®</sup> amb un 92%. En aquest punt val la pena emfatitzar la importància que té l'elecció de l'agent reductor en cada cas. Per tal que la reducció del carbonil en posició 2 sigui estereoselectiva cal emprar sempre L-selectride<sup>®</sup>, mentre que per el carboni en posició 3 amb NaBH<sub>4</sub> n'hi ha prou. Aquest comportament és degut només al

metil en el cap de pont; el veïnatge d'un grup etilendioxi o neopentiloxi no sembla tenir-hi res a veure. La darrera reducció proporciona l'auxiliar IN amb un rendiment total des del diacetal **5** del 66% , mitjançant el que constitueix una nova síntesi regio i estereoselectiva d'aquest inductor.



Esquema II.5

### II.3 Preparació del 3,3-(2,2-dimetil-1,3-propandioxi)-*iso*-borneol.

Durant la preparació dels auxiliars IN i OUT es va efectuar un estudi dirigit a descobrir el grup protector que minimitzés la proporció del diacetal. Es pretenia trobar un diol que distingís entre les posicions 2 i 3 de la camforquinona (Fig. II.1). Aquest és un problema important de cara a la preparació a gran escala de **1**. En cas de trobar-se un grup adequat podria suprimir-se la separació cromatogràfica del monoacetal i el diacetal.

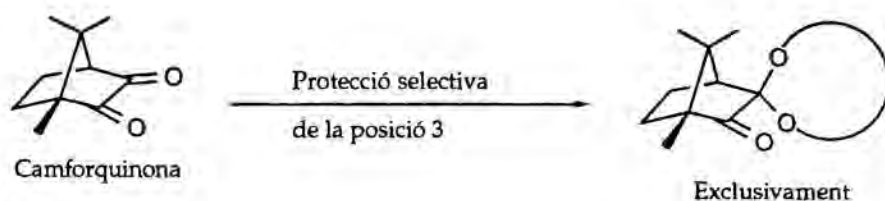
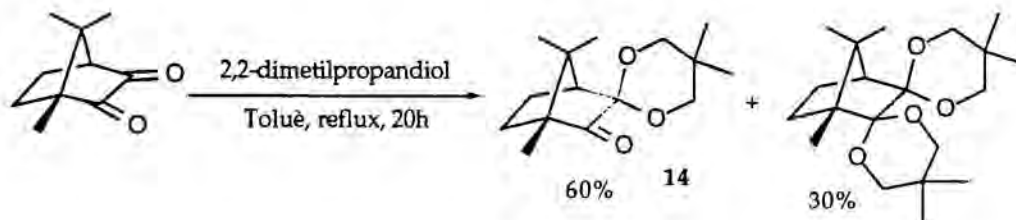


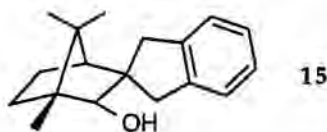
Figura II.1

Entre els alcohols assajats hi havia el 2,2-dimetil-1,3-propandiòl. La reacció d'aquest amb la camforquinona, tot i que donava com a producte majoritari la cetona desitjada, proporcionava també una quantitat important del diacetal (Esq. II.6). S'obtingué una mecla 2/1 del mono i el diacetal.



Esquema II.6

Malgrat que l'objectiu inicial no es va assolir, es va pensar que la cetona **14** era força interessant. La reducció estereoselectiva del carbonil conduiria a un alcohol estructuralment molt semblant al 3-espiro-2'-indan-*iso*-borneol **15**, auxiliar quiral introduït per Helmchen<sup>7</sup>. El nostre inductor presentaria una preparació molt més fàcil i ràpida.



La primera dificultat amb que topàrem va ser la separació del mono i el diacetal. Per ccf aquest dos productes presenten exactament el mateix  $R_f$  i tots els intents de separació cromatogràfica varen ser infructuosos. Finalment, es va optar per fer els assajos de reducció sobre la mescla d'acetals (Taula II.1). Un cop reduïda la cetona, l'alcohol havia de tenir un comportament cromatogràfic bastant diferenciat que en permetés l'aïllament i purificació.

<sup>7</sup> G. Helmchen, A. Sleim, D. Dorsch, I. Taufer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3213. T. Oshikawa, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 3177.

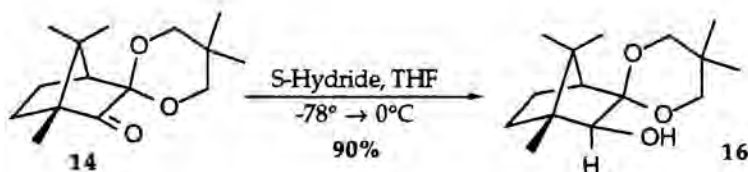


**Taula II.1:** Assajos de reducció estereoselectiva sobre la cetona 14

| Reductor          | Solvent | T. (°C)    | Selectivitat | Rend. (%)          |
|-------------------|---------|------------|--------------|--------------------|
| NaBH <sub>4</sub> | MeOH    | -50—0      | 70% EXO      | 80                 |
| L-Selectride      | THF     | -78—t.amb. | 90% EXO      | reacció incompleta |
| DIBAL             | èter    | -78—t.amb. | 89% EXO      | 75                 |
| Super-Hydride     | THF     | -78—0      | 95% EXO      | 90                 |

El reductor que es mostrà més efectiu va ser el trietilborohidrur de liti en THF (Super-Hydride®). El DIBAL i l'L-Selectride® presenten unes selectivitats no massa diferents però sempre més baixes. Per exemple, en el cas del L-Selectride després de tenir el cru de reacció a temperatura ambient durant més d'un dia, per espectroscòpia d'infraroig encara es detecta senyal de carbonil.

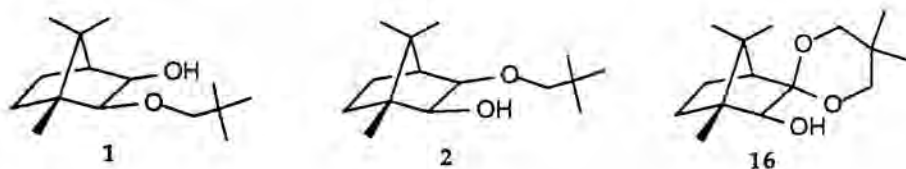
Tal com esperàvem, l'alcohol es pot separar fàcilment del diacetal per cromatografia en columna. Per a la seva utilització com a auxiliar quiral es pot acabar de purificar per cristallització en hexà fred. Això proporciona un sòlid de color blanc amb una puresa diastereomèrica més gran del 98% —per RMN de <sup>13</sup>C no s'observa cap senyal del corresponent epímer *endo*—.



**Esquema II.7**

La preparació de 16 per reducció amb Super-Hydride representa la primera síntesi estereoselectiva d'aquest inductor. Més endavant es descriu la seva utilització en reaccions intermoleculares de Pauson-Khand.

## II.4. Conclusions.



Esquema II.8

S'han preparat amb bons rendiments i elevada puresa tres inductors derivats de la càmfora (Esq. II.8). El 2-neopentiloxi-3-bornanol **1** s'ha sintetitzat segons la metodologia ja descrita per Oppolzer. El seu regioisòmer, el 3-neopentiloxi-*iso*-borneol **2**, s'obté a través d'una estratègia que implica la desprotecció selectiva del diacetal **5**. Aquesta nova síntesi de l'inductor IN és totalment regio i estereoselectiva. Per acabar, també s'ha preparat un auxiliar quiral nou, el 3,3-(2,2-dimetil-1,3-propandioxi)-*iso*-borneol **16**. La seva síntesi té lloc en només dos passos; acetalització de la camforquinona i posterior reducció amb Super-Hydride.



### III. Reaccions intramoleculares.

#### III.1 L'inductor unit a l'alquí.

El nostre grup de treball compta amb una gran experiència en química acetilènica. En els últims anys s'ha desenvolupat una metodologia sintètica eficient per a l'obtenció d'èters i dièters acetilènics derivats d'alcohols terciaris<sup>8</sup>, i posteriorment, l'any 1987 es desenvolupà una altra metodologia que permet preparar èters acetilènics a partir d'alcohols òpticament actius. És per això que l'estratègia sintètica seguida per a l'obtenció dels precursors de ciclació, ha estat en primer terme, la d'unir l'unitat acetilènica a l'inductor (Fig. III.1). En els passos posteriors, l'allargament de la cadena té lloc per alquilació de l'alcoxietí amb un electròfil adient.

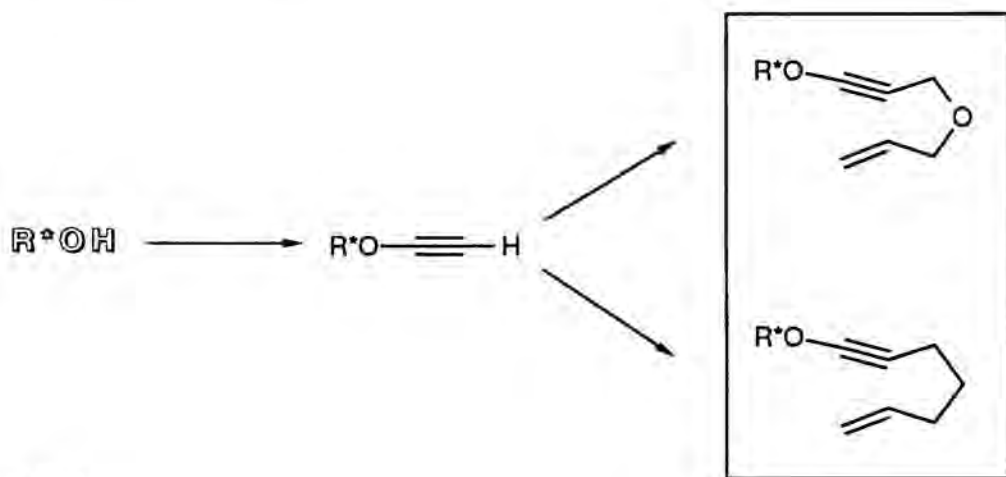


Figura III.1

El mètode emprat per a preparar aquesta mena de substàncies fou el desenvolupat per A. Moyano i col.laboradors (Fig. III.2)<sup>9</sup>. La seva metodologia ens permet preparar els alcoxiacetilens a partir dels alcohols quirals en un sol pas. El mecanisme proposat per aquest procés es basa en l'addició de l'alcohol sobre el fragment de dicloroacetilè generat *in situ*; l'espècie formada experimenta

<sup>8</sup> Pericàs, M. A.; Serratosa, F. *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 4433-4436.

<sup>9</sup> A. Moyano, F. Charbonnier, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2919-2922.

llavors una seqüència d'eliminació/transmetal·lació promoguda per BuLi, obtenint-se l'alcoxiacetilur de liti.

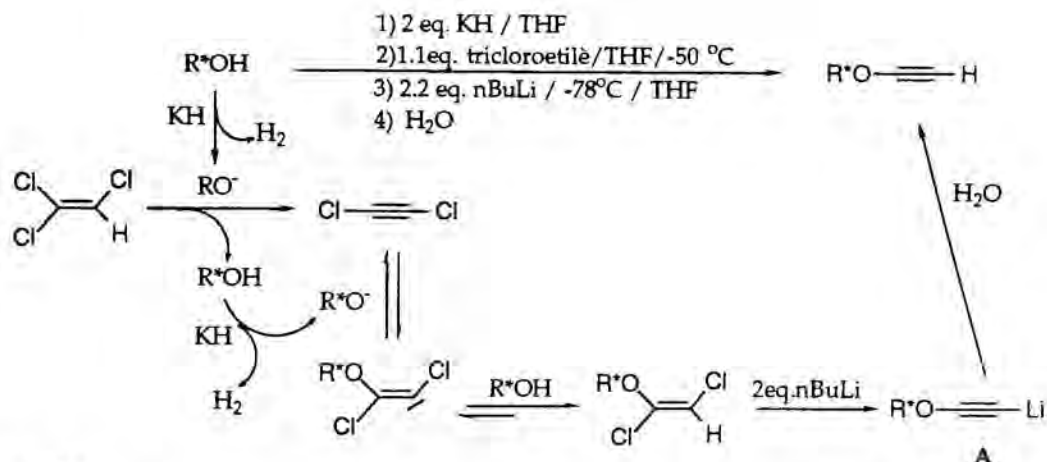


Figura III.2

Aquesta síntesi és molt versàtil doncs un cop tenim l'acetilur i depenent de l'electròfil que s'hi addicioni, podem obtenir productes diferents (Fig. III.3).

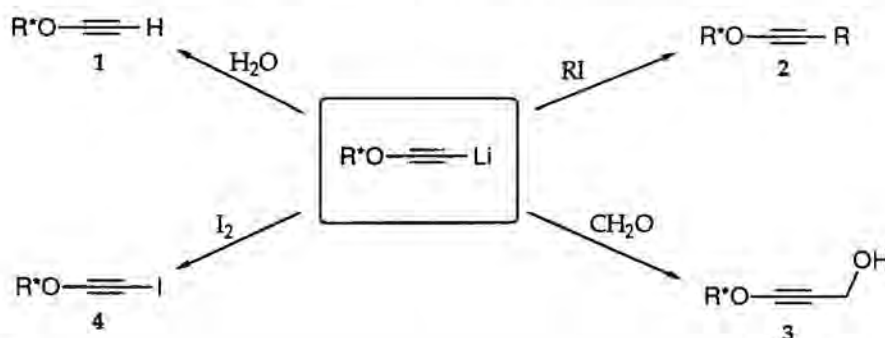


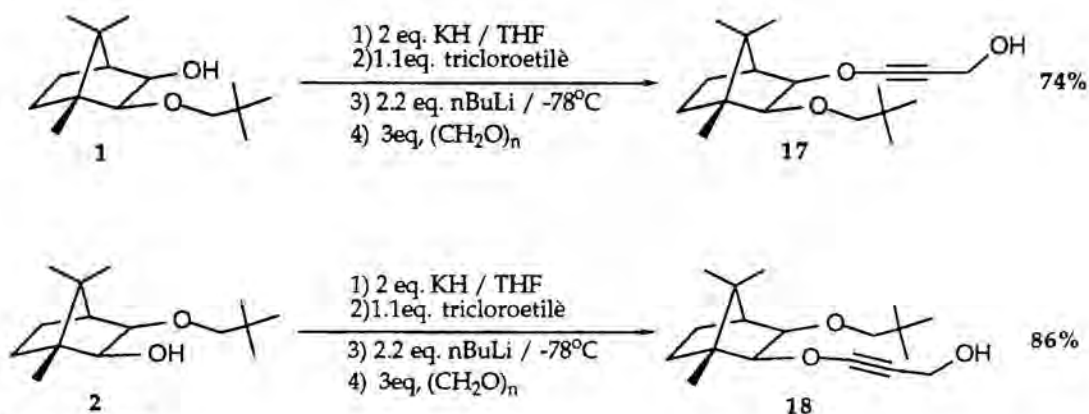
Figura III.3

Si tractem el cru de reacció directament amb aigua tindrem 1-alcoxietsins (1), amb iodurs primaris obtindrem 1-alcoxi-1-alsquins (2), amb paraformaldehyd 3-alcoxi-2-propin-1-ols (3) i amb iode 1-alcoxi-2-iodoetsins (4).

### III.1.1. Preparació dels èters 3-(R\*oxi)-propargil al·lílics

L'esquema retrosintètic que es va seguir per a construir l'esquelet amb un oxigen pont entre el doble i el triple enllaç té com a característica principal el passar per un intermedi del tipus 3-alcoxi-propin-1-ol. En el nostre cas la formació dels alcohols propargílics 17 i 18 partint dels auxiliars IN i OUT va

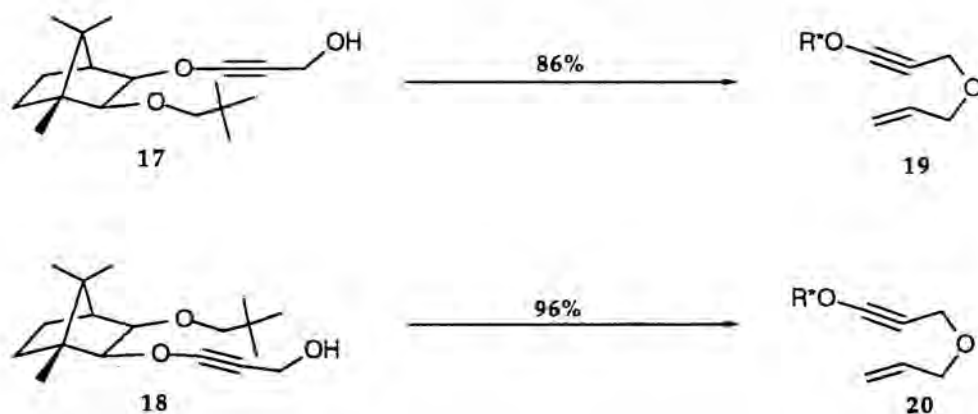
tenir lloc sense problemes (Esq. III.1). Seguint el mètode exposat la darrera alquilació es va fer amb 3 equivalents de paraformaldehyd. Això proporciona els alcohols esperats amb uns rendiments de l'ordre del 70-80%.



Esquema III.1

L'únic entrebanc que vàrem trobar va ser l'aparició de reaccions secundàries si l'alquilació amb el formaldehyd s'allarga més del compte —una nit o més—. Això repercuteix en uns rendiments més baixos de l'habitual. Per evitar-ho només cal controlar el temps de reacció; tres hores són suficients.

Els èters al.lil propargílics es preparen per reacció de substitució nucleòfila sobre l'halur d'al.lil (Esq. III.2).



Condicions: a) 1.5eq. KH/THF b) 2eq. Bromur d'al.lil

Esquema III.2

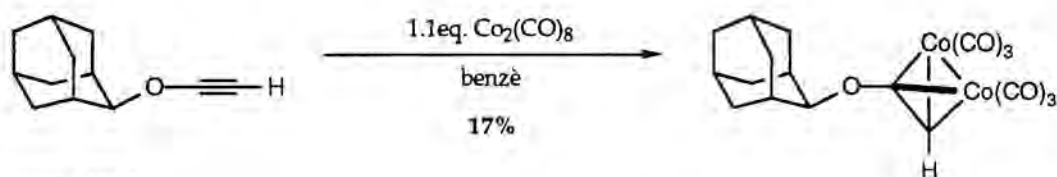
Amb hidrur potàsic en THF es forma l'alcòxid del 3-alcoxipropin-1-ol, el qual en condicions totalment anhidres, s'alquila amb bromur d'al.lil. Si bé els rendiments són en ambdós casos elevats, per als derivats de l'inductor IN són

sempre un xic millors. Això és degut, amb tota probabilitat, a l'impediment estèric que ostenta aquest auxiliar i que confereix una major estabilitat als alcoxiacetilens que en deriven.

Un cop preparats els precursors de ciclació **19** i **20**, és convenient utilitzar-los el més aviat possible. Tot i que s'emmagatzemin a la nevera no es pot evitar que descomposin lentament. Si s'empra un ení en mal estat, els rendiments de la ciclació de Pauson-Khand se'n ressenteixen.

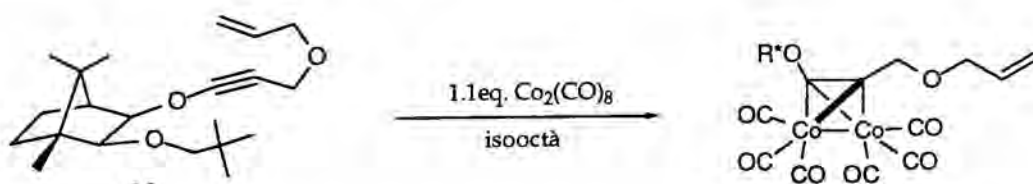
### III.1.2. Ciclacions dels èters 3-(R\*oxi)-propargil al·lílics

Al contrari dels alquins normals, la formació dels complexos de dicobalt hexacarbonil dels alcoxiacetilens és particularment delicada. Durant la seva formació coexisteixen processos de polimerització que en alguns casos redueixen dràsticament els rendiments (Esq. III.3). Una forma d'evitar això és augmentant l'impediment estèric a l'entorn del triple enllaç. En aquest sentit la protecció que ofereix el grup neopentiloxi en els auxiliar IN i OUT sembla prou efectiva.



Esquema III.3

La primera ciclació intramolecular de Pauson-Khand es va fer amb l'ení derivat de l'auxiliar OUT **19**. La formació del complex hexacarbonílic es dugué a terme en dissolució d'isooctà i amb un equivalent de dicobalt octacarbonil (Esq. III.4).

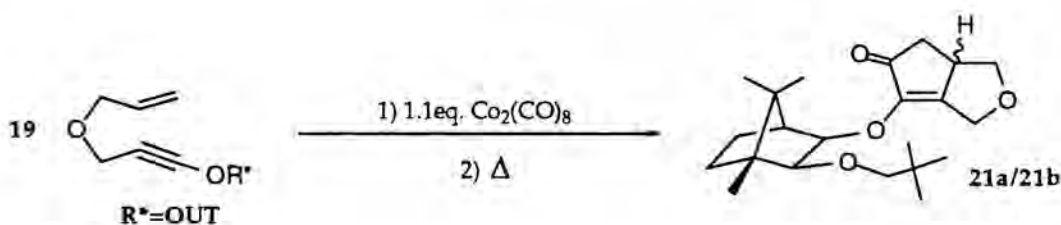


Esquema III.4

La reacció es va seguir per ccf en alúmina; el nou producte dona una taca de color vermell intens a un  $R_f$  força elevat. Una altra forma de controlar la formació del complex de l'alquí és seguint el desprendiment de CO a través del bombollejador. La complexació és força ràpida. A la vista d'aquests dos

indicadors la formació del complex de **19** va transcórrer amb un rendiment apreciable.

Un cop preparat el complex hexacarbonílic hi ha la possibilitat d'aïllar-lo i fer la ciclació amb el complex purificat. La opció més còmoda, però, és fer la reacció "in situ". En el nostre cas, es va optar per aquesta última solució. Sense aïllar el complex i en el mateix dissolvent s'escalfa el cru de reacció fins que el color vermell inicial deixa pas a un de negre. Aquest és un indicati de que la reacció ja ha acabat. Els resultats obtinguts en la ciclació de l'ení derivat de l'auxiliar OUT apareixen a al Taula III.1 . Val la pena resaltar que els rendiments que hi apareixen són els corresponents a les dues etapes, la complexació i la cicloadició.

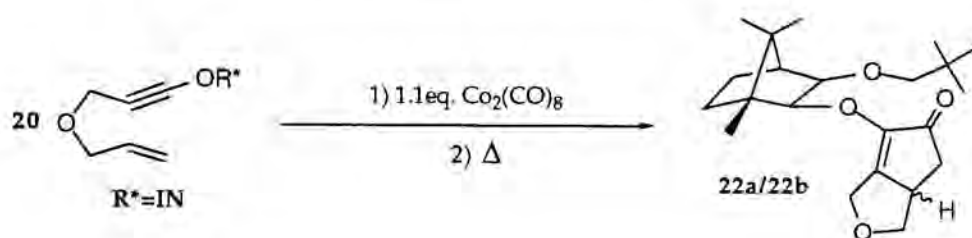


**Taula III.1:** Ciclacions de l'èter 1-alcoxiopropargil al.lílic derivat de l'auxiliar OUT.

| <i>Solvent</i> | <i>atmosfera</i> | <i>T. (°C)</i> | <i>Temps</i> | <i>Rend. (%)</i> | <i>Selec. (r. d.)</i> |
|----------------|------------------|----------------|--------------|------------------|-----------------------|
| isooctà        | CO               | 90             | 1h           | 59               | 5.6/1                 |
| isooctà        | CO               | 50             | 17h          | 65               | 7/1                   |

Amb aquest auxiliar es varen realitzar dues ciclacions. La temperatura és l'única diferència entre elles i representa un paper important en el desenvolupament estereoquímic del procés. Si escalfem a 90°C la diastereoselectivitat és de 5.6/1, mentre que si ho fem a 50°C la diastereoselectivitat puja fins a 7/1. Les millors condicions són clarament a 50°C; a aquesta temperatura tant el rendiment com la diastereoselectivitat són les més elevades. Els diastereòmers **20a** i **20b** no són separables per cromatografia.

En la ciclació de l'ení derivat de l'auxiliar IN **20** es dugué a terme un estudi metodològic amb l'intenció de trobar les millors condicions de reacció. Els resultats són els que s'exposen a la taula III.2.



**Taula III.2 :** Ciclació de l'èter 1-alcòxipropargil al·lílic derivat de l'auxiliar IN.

| Solvent                               | Atmosfera      | Additiu | T. (°C) | Temps | Rend. (%) | Select. (r. d.) |
|---------------------------------------|----------------|---------|---------|-------|-----------|-----------------|
| isooctà                               | CO             | –       | t. amb. | 3h    | 67        | 4.3/1           |
| Hexà                                  | CO             | –       | 22      | 18h   | 53        | 10.5/1          |
| Hexà                                  | CO             | –       | 0→21    | 20h   | 40        | 8/1             |
| Hexà                                  | CO             | base    | 22      | 20h   | 50        | 10/1            |
| Hexà                                  | N <sub>2</sub> | –       | 21→40   | 5h    | 50        | 14/1            |
| THF                                   | CO             | –       | 21      | 22h   | 20        | 6/1             |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexà | N <sub>2</sub> | NMO     | t. amb. | 4h    | inap.     | –               |
| Hexà                                  | N <sub>2</sub> | U.V.    | t. amb. | 3h    | 20        | –               |

El primer que destaca d'aquest substrat és que no li cal una temperatura elevada per ciclar; a temperatura ambient ja ho fa. Aquest és un fet sense precedents en les ciclacions de Pauson-Khand. En aquestes condicions, aïllar el complex és molt difícil; no podem separar el procés de complexació del de ciclació. Al cap de pocs minuts d'haver afegit el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  ja s'aprecia per ccf producte de ciclació. En segons quins casos això pot ser un inconvenient, com per exemple en les reaccions promugudes per òxids d'amina.

Quant als solvents, si be *a priori* no sembla existir una diferència estructural molt gran entre l'isooctà i l'hexà, aquest últim proporciona una diastereoselectivitat de més del doble. Una disminució de la temperatura no mostra cap efecte positiu. En canvi, si que sembla ser descisiu fer la reacció en atmosfera de nitrogen en comptes de monòxid de carboni. El millor resultat, una diastereoselectivitat de 14/1, s'obté emprant com a dissolvent hexà i fent la ciclació sota atmosfera de N<sub>2</sub>. En aquestes condicions i a temperatura ambient la reacció és ràpida ja que un escalfament posterior a 40°C no afecta a la diastereoselecció.

En contra dels resultats descrits per Schreiber<sup>10</sup> en la ciclació d'èters al·lil propargílics simples, l'ús dels òxids d'amina no significa cap millora. Un primer obstacle per a l'aplicació d'aquesta metodologia és l'inestabilitat que presenta el nostre complex hexacarbonílic en solució de clorur de metilè. Per evitar-ho la complexació inicial es va fer en hexà i posteriorment al cru s'hi afegí una dissolució de NMO en clorur de metilè. Tot i pendre aquestes precaucions no es varen poder obtenir sinó traces del corresponent adducte de Pauson-Khand.

Tampoc representa cap millora fer servir el THF com a solvent. El seu poder descarbonilant, però, es pot aprofitar en alguns casos per millorar el tractament posterior a la reacció. Les cromatografies de les reaccions amb THF presenten un aspecte particularment net de qualsevol traça de cobalt. Aquest és un problema reiteratiu en totes les purificacions dels crus de reaccions Pauson-Khand.

Els diastereòmers de l'adducte **22** són separables per cromatografia, el que permet obtenir qualsevol dels dos en forma enantiomèricament pura. L'isòmer minoritari **22b** és el més cristal·lí. Després d'una cristal·lització en hexà en fred se'n va poder aconseguir un monocristall apte per a fer una difracció de raigs X (Fig. III.4) (veure apèndix).

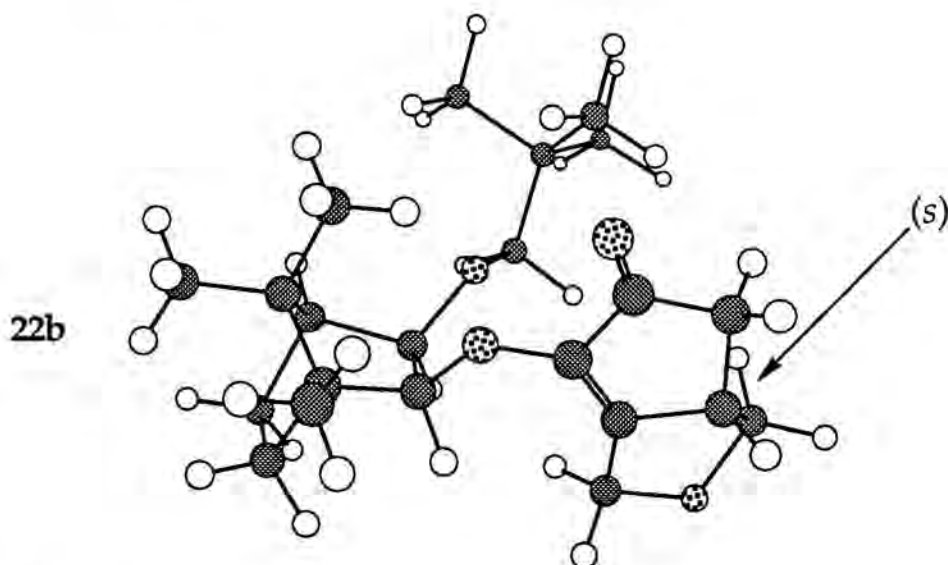


Figura III.4: Estructura de raigs X del diastereòmer minoritari **22b**.

<sup>10</sup> P. S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5289-5292.

Aquest estudi per raigs X va permetre confirmar l'estructura de l'adducte **22b** i també elucidar l'estereoquímica del nou centre quiral. La configuració absoluta del carboni 5 del diastereòmer minoritari és *S*, el que implica que el majoritari ostenta la configuració oposada, és a dir la *R* (Fig. III.5).

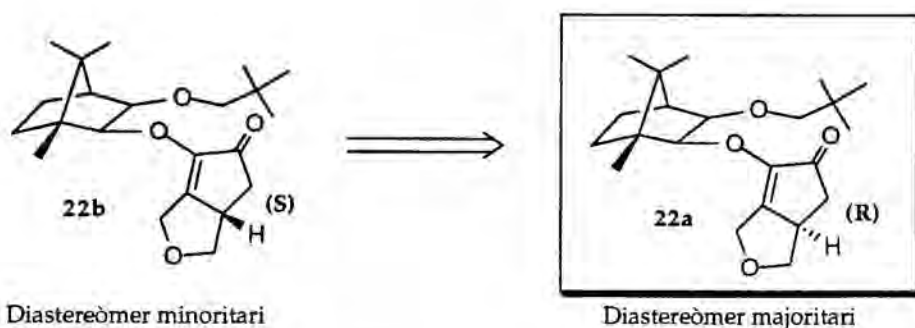


Figura III.5

Com a resum, podem afirmar que els resultats obtinguts amb les ciclacions d'aquests enins representen una millora molt significativa respecte el seu més immediat precedent. En la Tesi de Llicenciatura de M. Poch, on es feia servir com a inductor el *trans*-2-fenilciclohexanol, la relació diastereomèrica més alta assolida era de 3/1 i els rendiments no passaven de discrets. Amb els nostres auxiliars els rendiments de ciclació són en qualsevol dels casos més elevats, al voltant del 50% o superiors. Pel que fa a la diastereoselectivitat la diferència encara és major. Amb l'inductor OUT arribem a relacions diastereomèriques de fins a 7/1. Més efectiu es mostra l'auxiliar IN, que dóna lloc a estereoselectivitats superiors al 10/1, molt per sobre del 3/1 que proporciona el *trans*-2-fenilciclohexanol. Si, a més, es té en compte que els diastereòmers són separables per cromatografia hom pot fer-se una idea de la vàlua real d'aquests resultats.

### III.1.3. Preparació dels enins de cadena hidrocarbonada.

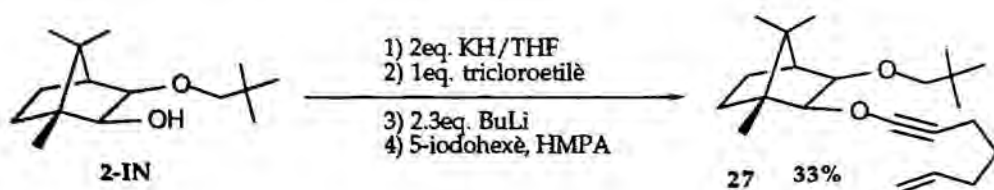
Donat els bons resultats dels auxiliars IN i OUT en la ciclació d'èters 1-alcoxipropargil al·lílics es va voler estendre aquest mètode als corresponents enins de cadena totalment hidrocarbonada. Per a això, es procedí a la síntesi dels 1-alcoxienins que contenen 2 i 3 grups metilè entre el doble i el triple enllaç (Fig. III.6).





Figura III.6

A tal efecte, es va assajar de bon principi l'alquilació de l'acetilur amb un iodur d'alquil en el mateix cru de la reacció, segons la metodologia desenvolupada per A. Moyano i a A. E. Greene . Així, en un sol pas i des de l'alcohol que s'empra com a auxiliar es pot arribar als 1-alcòxialquins desitjats (Esq. III.5). En aquest cas com a electròfils es varen emprar el 5-iodopentè o el 6-iodohexè, depenent de l'ení desitjat.



Esquema III.5

Fer la reacció "one-pot" no va resultar del tot pràctic. Sovint, tot i emprar hexametilfosfortriamida (HMPA) com a cosolvent en l'alquilació del iodur, en el cru final es detectaven quantitats importants d'alcòxietí sense alquilar. Aquest és un problema greu doncs, en la cicloadició de Pauson-Khand, la presència de l'alcòxietí pot enmascarar el resultat. Tampoc podem separar-los per cromatografia. Aquests compostos són molt apolars i tenen un  $R_f$  molt semblant; a més, són sensibles a la sílica. Com a conseqüència de tot això, durant la separació cromatogràfica els productes es fan malbé a la columna i, lògicament, els rendiments se'n resenten. Fins ara aquesta metodologia s'havia emprat amb èxit en la preparació d'enins similars. Probablement, en el nostre cas, el major impediment estèric que representa el grup neopentiloxi dificulta l'alquilació final.

Una alternativa a aquesta dificultat és la de separar el procés de formació de l'alcòxietí de la posterior alquilació amb el iodoalquè. D'aquesta forma es poden forçar les condicions del segon pas i aconseguir així un alcòxiení de més puresa (Fig. III.7).

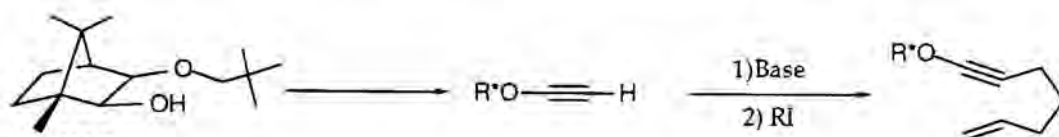
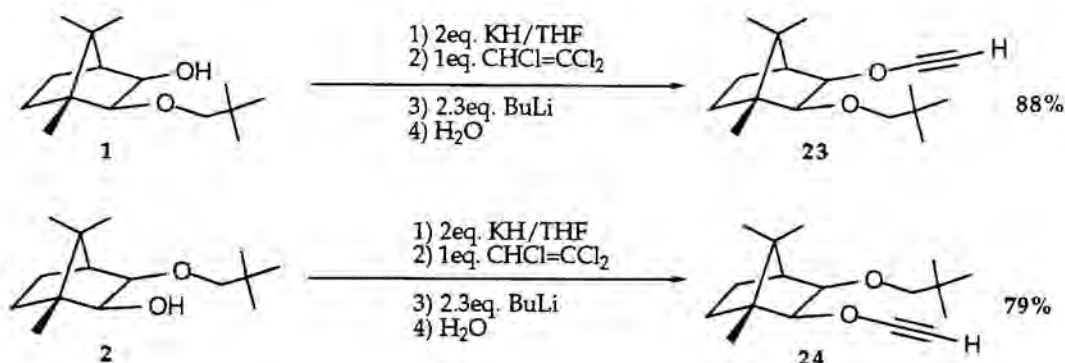


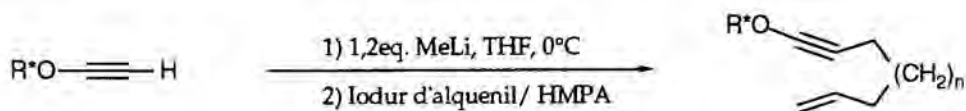
Figura III.7

Tal i com es pot apreciar a l'esquema III.6 la preparació dels alcòxietins terminals no presenta cap dificultat. En l'estadi de l'acetilur de liti, s'addiciona amb cura  $H_2O$  i això forneix 23 i 24 que s'aïllen amb facilitat i amb uns rendiments del 79 i 88% respectivament.



Esquema III.6

L'alquilació posterior amb el iodur d'alquenil es duu a terme a una concentració força més elevada que abans (Taula III.3). La solució 1M de l'alcòxietí en THF es refreda a  $0^\circ C$  i es tracta amb 1.2 eq. de metil liti. És important desprotonar l'acetilè a baixa temperatura; si no es fa així, l'alquil liti ataca el dissolvent i la formació de l'acetilur no és total. Un cop format l'anió de liti s'hi addiciona, també a  $0^\circ C$ , el corresponent iodur dissolt en HMPA ( $\approx 1M$ ).



Taula III.3 : Preparació dels alcòxienins de cadena totalment hidrocarbonada

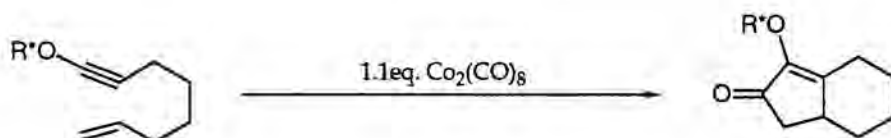
| Alcòxietí | Iodur       | n | Temps  | Rend. (%)* | Ení |
|-----------|-------------|---|--------|------------|-----|
| 24        | 6-iodohexè  | 2 | 3 dies | 91         | 25  |
| 23        | 6-iodohexè  | 2 | 1 dia  | 85         | 26  |
| 24        | 5-iodopentè | 1 | 2 dies | 76         | 27  |
| 23        | 5-iodopentè | 1 | 1 dia  | 85         | 28  |

\* En tots els casos s'obté l'ení lleugerament impurificat per acetilè lliure

La reacció es segueix per espectroscòpia infraroja. Els alcoxiacetilens lliures mostren una banda de tensió del triple enllaç al voltant de  $2150\text{ cm}^{-1}$  mentre que els interns –o sigui els alquilats– la tenen al voltant de  $2250\text{ cm}^{-1}$ . Aquest procediment representa una millora important respecte a l'alquilació directa. Tot i que no s'ha eliminat del tot l'inconvenient que representa la puresa de l'ení –continua havent-hi una petita proporció d'alcoxietí que oscil·la entre el 5 i el 10%– si que s'ha reduït considerablement. Els alcoxiens preparats per aquesta procediment són aptes per a la cicloadició de Pauson-Khand.

### III.1.4. Ciclació dels enins

Les reaccions de Pauson-Khand sobre aquests substrats es varen dur a terme totes elles en les mateixes condicions (Taula III.4). La formació del complex es va fer sota un petit corrent de nitrogen a fi d'eliminar progressivament el CO que s'allibera. Seguidament, sense aïllar el complex i en el mateix dissolvent, s'escalfa el cru de reacció per tal d'induir la cicloadició de Pauson-Khand. Al contrari que en el cas dels èters propargil al·lílics la ciclació es fa sota atmosfera de monòxid de carboni. Amb aquesta mesura es pretenia evitar en el possible la descomposició del complex hexacarbonílic, ja que els temps de reacció són força llargs. Amb tot, els rendiments i les selectivitats són inferiors als obtinguts amb els corresponents enins amb un oxigen a l'esquelet.

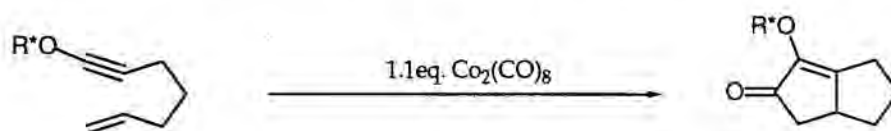


**Taula III.4 :** Preparació de les biciclo[4.3.0]nonenones

| <i>Ení</i> | <i>Auxiliar</i> | <i>condicions</i>                        | <i>Rend. (%)</i> | <i>Select. (r. d.)</i> | <i>Adducte</i> |
|------------|-----------------|--|------------------|------------------------|----------------|
| 25         | IN              | hexà, 12h, reflux<br>N <sub>2</sub> /CO  | 25               | 1/1<br>no separables   | 29             |
| 26         | OUT             | hexà, 3 dies<br>40°C, N <sub>2</sub> /CO | 55               | 1,7/1<br>no separables | 30             |

Si en la Tesi de Jaume Castro la preparació de sistemes de biciclo[4.3.0]-nonenona era la que proporcionava una millor diastereoselectivitat<sup>11</sup>, en el nostre cas passa justament a l'inrevés. La ciclació de 1-alcoxi-7-octen-1-ins (Taula III.4) proporciona els corresponents adductes **29** i **30** amb unes relacions diastereomèriques molt baixes o pràcticament nul·les: 1,7/1 i 1/1.

Quan es disminueix en un grup metilè la distància entre el doble i el triple enllaç els resultats milloren sensiblement (Taula III.5). Les biciclo[3.3.0]-octenones **30** i **31** s'aïllen amb rendiments de l'ordre del 50% i selectivitats al voltant de 4/1. És curiós observar que els dos inductors, el IN i el OUT, proporcionen una diastereoselectivitat molt igual. Fins aquest moment el 3-neopentiloxi-*iso*-borneol (IN) havia demostrat un poder d'inducció superior.



Taula III.5 : Preparació de les biciclo[3.3.0]octenones

| Ení | Auxiliar | condicions                               | Rend. (%) | Select. (r. d.)      | Adducte |
|-----|----------|--|-----------|----------------------|---------|
| 27  | IN       | hexà, 3 dies<br>23°C, N <sub>2</sub> /CO | 53        | 4.3/1<br>separables  | 31      |
| 28  | OUT      | hexà, 3 dies<br>30°C, N <sub>2</sub> /CO | 49        | 4/1<br>no separables | 32      |

La reacció de Pauson-Khand amb aquests enins precisa de temps de reacció més llargs i temperatures més elevades que la dels seus anàlegs amb oxigen a la cadena. La inserció d'aquest heteroàtom en la posició 4 de la cadena sembla que faciliti la ciclació. Finalment, val la pena destacar el sensible que són aquests compostos enfront dels àcids. A l'hora de fer la caracterització per resonància magnètica nuclear no podem emprar CDCl<sub>3</sub>, ja que l'acidesa residual d'aquest solvent descomposa la mostra. Un solvent que evita aquest problema és l'acetonitril deuterat.

<sup>11</sup> J. Castro, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene *Tetrahedron: Asymmetry.*, 1994, 5, 307-310.

### III.1.5. Elaboració dels adductes de Pauson-Khand.

El sistema de  $\alpha$ -alcoxi enona present en els nostres adductes de Pauson-Khand no és fàcil de manejar (Fig. III.8). Per una banda, les addicions del tipus Michael sobre l'enona es veuen desfavorides per la presència del grup alcòxid en  $\alpha$  al carbonil. Aquest grup fa que l'olefina sigui massa rica en electrons i, per tant, poc susceptible a l'atac d'un nucleòfil. D'altra part, es tracta d'un sistema 1,2 dissonant del qual en la literatura no hi ha pràcticament referències. Si, a més, tenim en compte que  $R^*$  és un grup voluminós que provoca una gran impediment estèric, ens adonarem de la magnitud real del problema amb el que ens enfrontem.

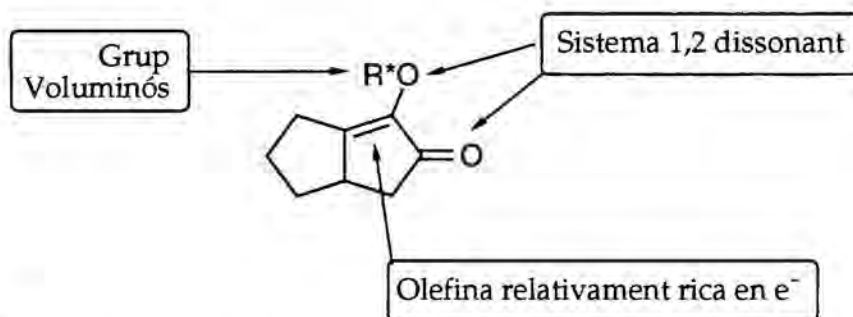


Figura III.8

Alliberar l'auxiliar quiral i correlacionar l'estereoquímica dels adductes obtinguts és l'objectiu que ens mou a l'hora d'estudiar la química d'aquestes molècules. Si volem un procés enantioselectiu eficient és molt important poder recuperar l'auxiliar. Això ens permetrà la seva posterior reutilització. També és important poder esbrinar la configuració absoluta dels adductes de Pauson-Khand; només aleshores estarem en condicions de racionalitzar el curs estereoquímic de la reacció. Amb aquesta finalitat la primera estratègia que es va assajar va ser l'emprada per Marta Poch en la seva Tesi de Llicenciatura. En aquesta s'introdueix un grup metil per addició conjugada i seguidament per reducció amb iodur de samari s'allibera l'inductor de l'adducte de ciclació (Fig. III.9). L'addició del grup metil té lloc de forma estereoselectiva per la cara convexa de la biciclooctenona i amb això aconseguim dues coses al mateix temps. Fixem de manera inequívoca la configuració d'un nou centre quiral i evitem que un cop eliminat l'auxiliar quiral la molècula contingui un pla de simetria.

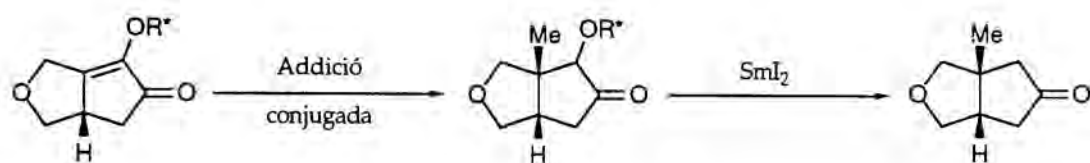
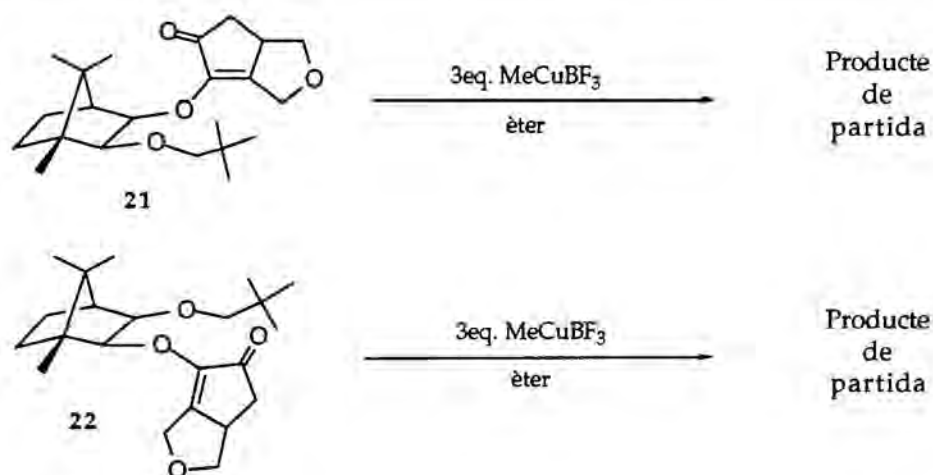


Figura III.9

En l'esmentat treball per dur a terme l'addició conjugada sobre el carbonil  $\alpha,\beta$  insaturat s'havien provat diversos nucleòfils. L'únic capaç de donar producte d'addició 1,4, amb un 29% de rendiment, era el MeCu-BF<sub>3</sub> desenvolupat per Yamamoto<sup>12</sup>. Donada la gran similitud de substrats –les úniques diferències són l'auxiliar quiral emprat i l'oxigen pont en la posició 7– vàrem sotmetre els adductes **21** i **22** a l'addició conjugada amb metilcoure triflorur de bor (Esq. III.7). Per tenir les màximes garanties d'èxit tant el CuI i com el BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> foren purificats just abans de la reacció. Tot i aquestes precaucions, però, no vàrem poder caracteritzar cap producte resultant de l'addició de l'organocúpric.



Esquema III.7

Ni l'adducte provinent de l'auxiliar IN, ni el provinent del OUT, menys impedit que el primer, són susceptibles d'addició conjugada. En una segona temptativa es va provar d'afegir més àcid de Lewis. Amb això preteniem complexar els oxigens de la molècula i fer-la més làbil a l'atac nucleòfil. Com a àcid de Lewis

<sup>12</sup> Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagi, Y. Ishihara, K. Maruyama, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 119-126.

es van fer servir 2 eq. més d'eterat de trifluorur de bor. En el transcurs d'aquesta prova sobre **21** es va poder apreciar per ccf l'aparició d'una nova taca, tot i que de molt feble intensitat. En la cromatografia posterior no vàrem ser capaços d'aïllar cap nou producte, degut principalment a la petita escala en la qual treballàvem.

Per tal d'entendre perquè aquests compostos són tant reàctis a l'addició conjugada només s'ha observar detingudament l'estructura de l'adducte **22a**. L'estructura de **22a** que es mostra en la Figura III.10 s'ha obtingut a partir de la geometria de raigs X del diastereòmer minoritari **22b**, i només s'ha canviat la configuració del carboni C5 de la biciclooctenona. En el diastereòmer majoritari **22a** la part convexa de la biciclooctenona es situa a l'interior de molècula, totalment apantallada pel grup neopentiloxi (Fig. II.9). És justament aquesta zona la que hauria de ser emprada en l'atac dels nucleòfils. La part concava sembla més accessible que l'altra, però això serveix de ben poc, ja que l'atac per aquesta cara conduiria a biciclooctanones *trans*, molt inestables. Aquest estudi ens va fer adonar la conveniència de trobar algun mètode alternatiu a l'addició de Michael.

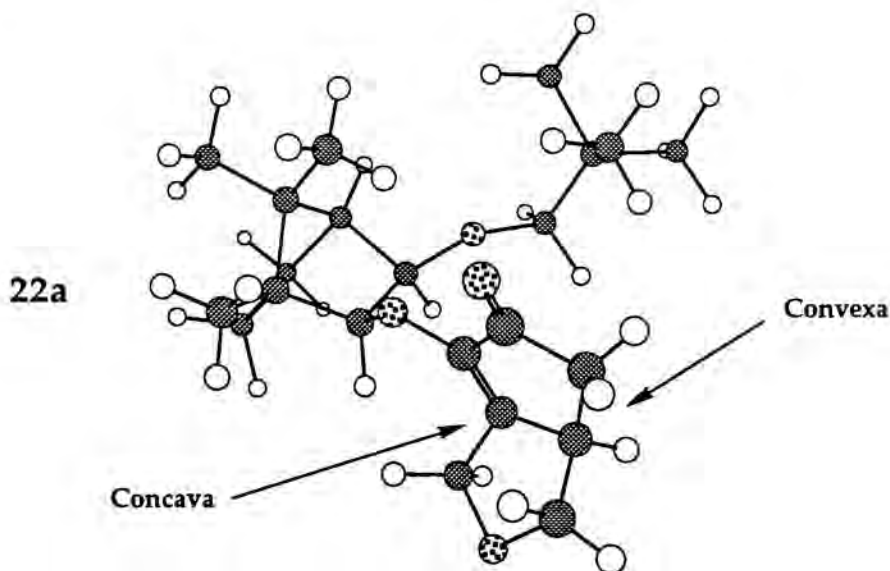
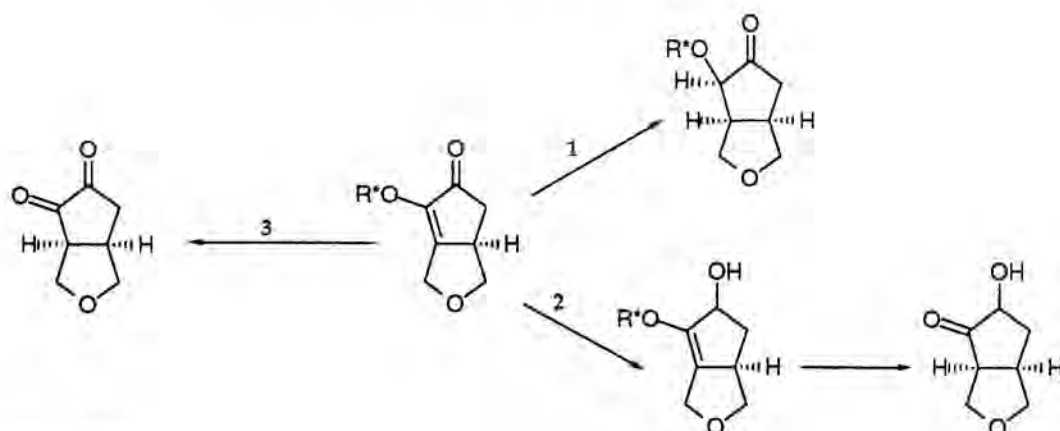


Figura III.10 : Model Chem 3D de l'adducte majoritari 21a

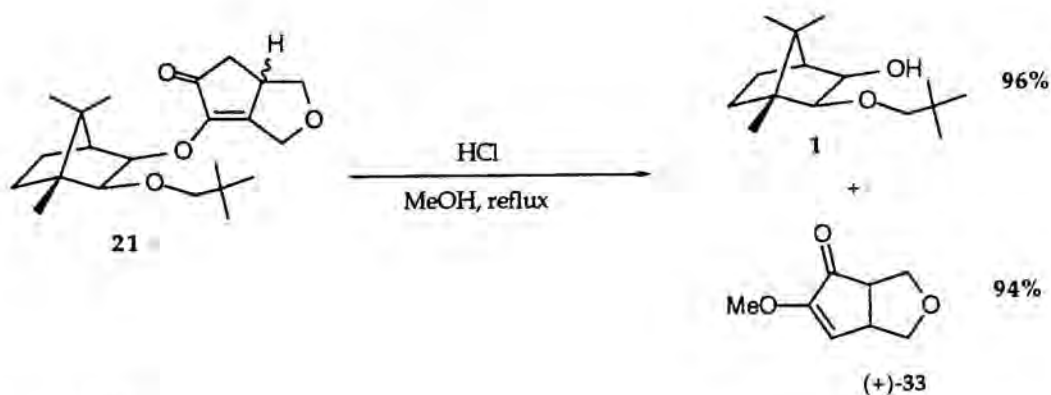
Arribats a aquest punt ens vàrem plantejar diverses rutes que permetessin alliberar l'auxiliar dels adductes de Pauson-Khand i/o correlacionar l'estereoquímica d'aquests (Esq. III.8).



Esquema III.8

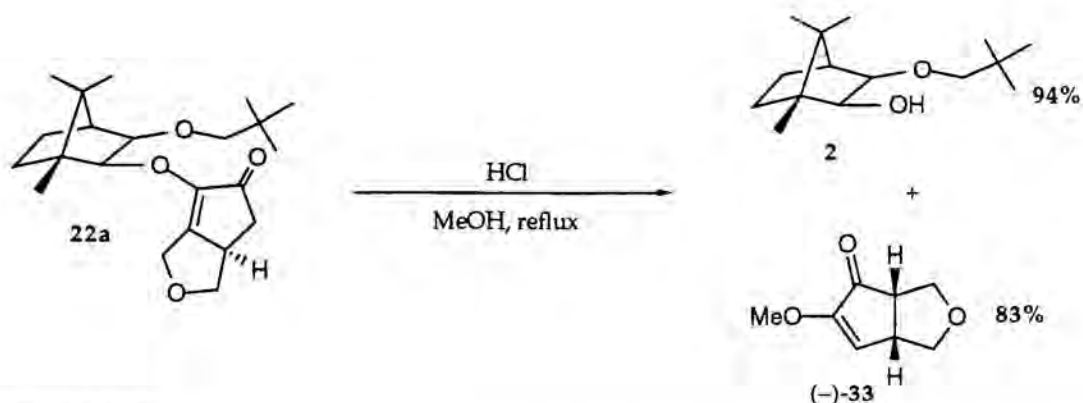
Les dues primeres rutes es varen explorar sense resultats positius. La reducció directa del doble enllaç (1) es va provar tant per reducció catalítica amb Pd/C, com per reducció de Birch amb liti en amoníac líquid i en cap dels dos casos es va aïllar la  $\alpha$ -alcoxicetona esperada. Pel que fa a la reducció del carbonil i posterior hidròlisi de l'èter d'enol (2), tot i que la primera etapa no porta problemes, en la segona el cru d'hidròlisi és molt complex i és difícil separar-ne l'hidroxicetona corresponent. La més efectiva és la que explota la labilitat d'aquestes substàncies als àcids (3).

Quan es van sotmetre els adductes **21** i **22** a un medi àcid, es produí la hidròlisi de l'èter d'enol i el consegüent alliberament de l'inductor (Esq. III.9 i III.9'). Una optimització de les condicions de reacció va mostrar que perquè aquesta descomposició tingui lloc d'una manera controlada calia fer-la en un medi no aquós. Per a això es dissol la mostra en metanol i s'afegeix l'àcid en forma d'una dissolució de HCl en metanol.



Esquema III.9





Esquema III.9'

Després de la reacció s'aïlla amb bons rendiments l'adducte de Pauson-Khand en forma de  $\alpha$ -metoxiciclopentenona. Aquest producte conté la mateixa funcionalitat d'abans, però distribuïda de forma diferent. La recuperació de l'auxiliar és amb aquesta metodologia pràcticament quantitativa. Un mecanisme plausible per aquesta transformació podria ser el que apareix en la figura III.11.

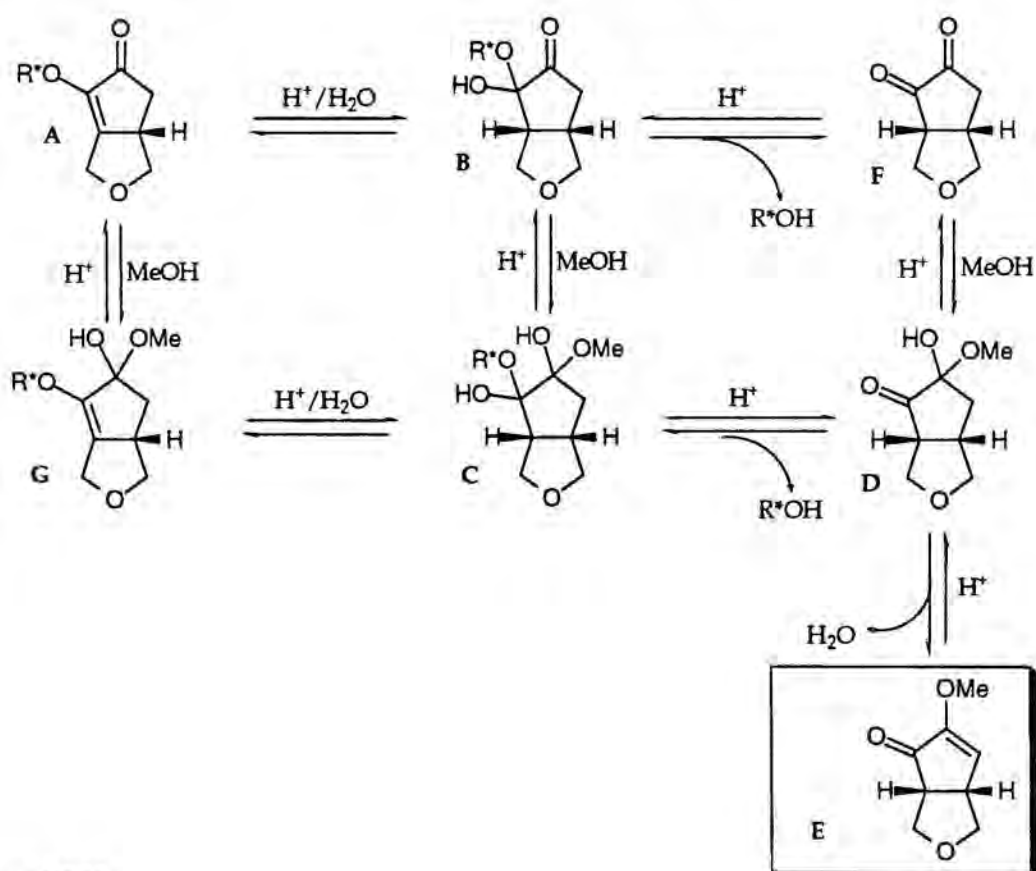


Figura III.11

D'entrada ens adonem de que en el mecanisme hi poden intervenir diferents intermedis i que per arribar a la metoxienona final **E** hi ha més d'un camí possible. El més plausible de tots és el que passa pels intermedis **B,C** i **D** ja que, necessàriament, en algun punt de la seqüència hi ha d'haver una hidròlisi. El primer pas sembla que hagi de ser la protonació del doble enllaç èter d'enol. L'alleugeriment de la tensió d'aquest enllaç C=C en la posició cap de pont és un dels motors que afavoreixen aquesta transformació. El canviar un R\*OH voluminos per un grup metoxi molt més reduït ajuda la reacció, com també, el fer-la en dissolució de MeOH, ja que l'excés d'alcohol desplaça l'equilibri cap a la metoxienona **E**. Tots els passos són reversibles i el procés és catalític en àcid i en H<sub>2</sub>O. Un aspecte important és la compatibilitat d'aquest mecanisme amb la conservació de l'estereoquímica a C5 i que concorda amb el que s'ha observat experimentalment.

Aquesta hidròlisi ha permès correlacionar l'estereoquímica dels adductes obtinguts amb l'auxiliar OUT amb els obtinguts amb l'inductor IN (Fig. III.12). Atès que es coneix la configuració absoluta de l'adducte **22a** a través de la difracció de raigs X, també es coneix la de la corresponent metoxienona **33**. A partir d'aquí, comparant el signe de la rotació òptica de les dues metoxienones podem deduir que el diastereòmer majoritari **21a** en el cas de l'inductor OUT té una configuració S.

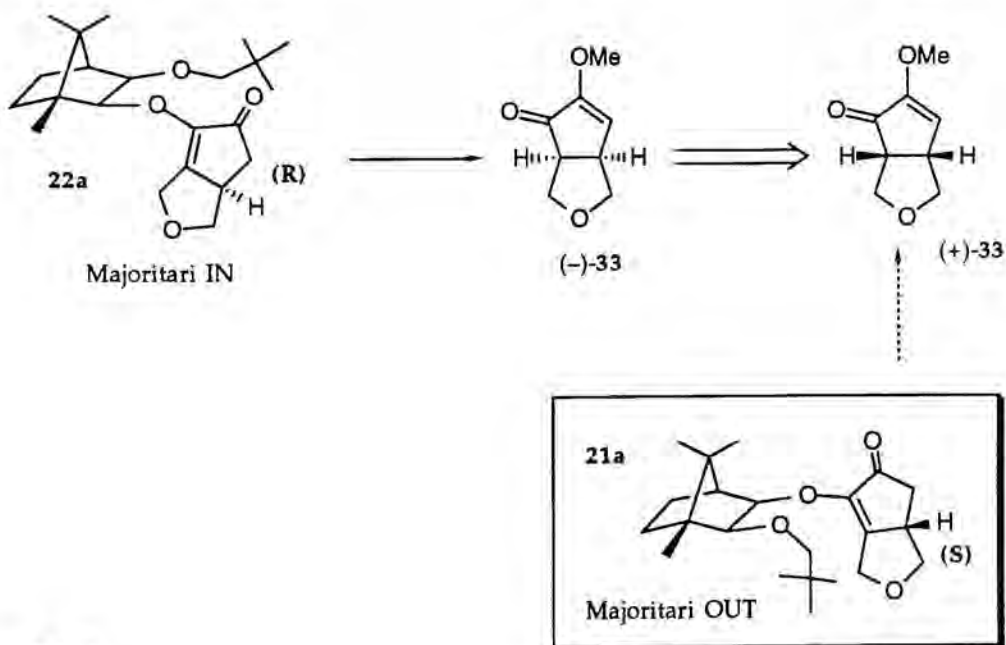
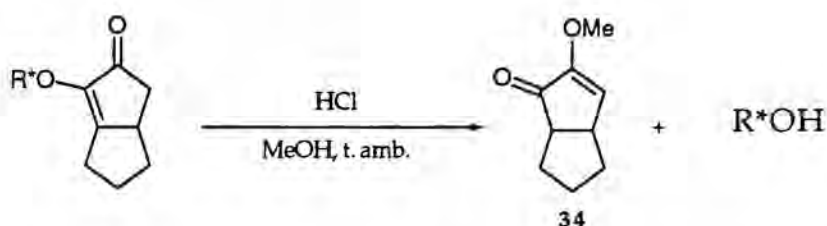


Figura III.12

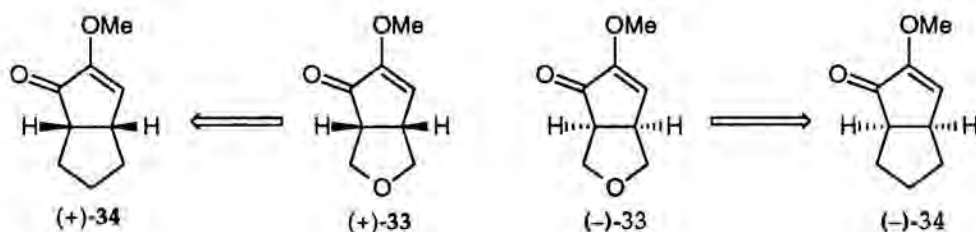
Aquesta metodologia es va emprar amb bons resultats, també, en el cas dels sistemes de biciclo[3.3.0]octenona (Taula III.6). Aquests productes són encara més sensibles i per això un cop sintetitzats s'han de tractar ràpidament amb MeOH/HCl. En cas contrari descomposen incontroladament i els rendiments baixen sensiblement, com en el cas de l'inductor IN. Aquesta major sensibilitat als àcids fa que ara no calgui escalfar, ja que les reaccions tenen lloc temperatura ambient.



**Taula III.6:** Hidròlisi àcida dels adductes 31 i 32

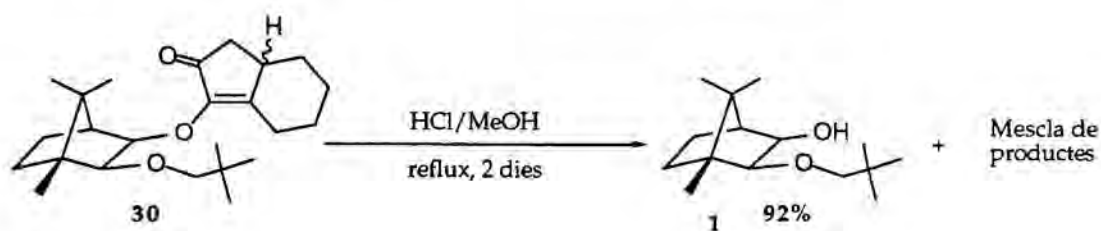
| Adducte | Auxiliar | Condicions | Recup. aux. | Rd. enona | Signe rot. |
|---------|----------|------------|-------------|-----------|------------|
| 31      | IN       | 1 nit/25°C | 76%         | 50%       | (-)        |
| 32      | OUT      | 1 nit/25°C | 91%         | 91%       | (+)        |

Els signes de la rotació són congruents amb la dels seus anàlegs amb oxigen. És a dir, a partir de l'auxiliar IN s'obtenen metoxienones que giren a ma esquerra el pla de la llum polaritzada, mentre que les que provenen del OUT ho fan a l'inrevés. Amb aquest resultat a la mà podem predir amb força seguretat l'estereoquímica de les enones (+) i (-) 33 (Fig. III.13).



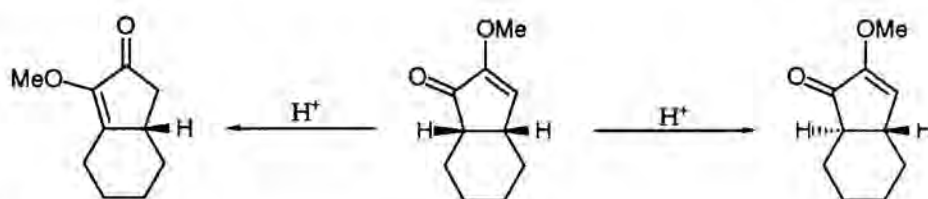
**Figura III.13**

Al contrari que els sistemes bicíclics tipus [3.3.0] els adductes tipus [4.3.0] són molt més estables al medi àcid. Això significa que per alliberar l'auxiliar quiral és necessari un tractament més enèrgic. Varen caldre dos dies a reflux de metanol per acabar la reacció sobre l'adducte 30 (Esq. III.10).



Esquema III.10

Si bé l'inductor es recupera amb un rendiment del 92%, anàlogament als altres casos, a l'hora d'aïllar la metoxienona no s'obté sinó una mescla de productes. En l'espectre de IR del cru s'observen bandes de carbonil i d'èter d'enol i per RMN de  $^1\text{H}$  es veuen singlets pertanyents a diferents grups metoxi. Aquestes dades encaixen amb una mescla de regioisòmers i esteroisòmers de la metoxienona inicial (Esq. III.11). El causant d'aquesta isomerització és segurament el perllongat tractament en medi àcid.



Esquema III.11

En resum, podem afirmar que el tractament amb MeOH/HCl de les 3-alcoxibiciclo[3.3.0]oct-1(2)-en-3-ones constitueix un mètode eficaç per alliberar en sol pas i amb molt bon rendiments l'auxiliar quiral, permetent l'accés a 3-metoxi[3.3.0]oct-3-en-2-ones d'elevada puresa òptica. D'altra part, la realització del mateix tractament sobre la sèrie homòloga tipus [4.3.0] és del tot ineficient.

### III.2 L'auxiliar unit a l'alquè.

Si bé aquest no era l'objectiu principal de la present Tesi Doctoral, vàrem decidir assajar els nostres inductors en la ciclació d'èters alcoxi.lil propargílics. Això ens permetria comparar la seva efectivitat amb la del *trans*-fenilciclohexanol utilitzat per J. Castro en la seva Tesi. L'esquema sintètic per a l'obtenció d'aquests enins parteix dels 3-alcoxi-2-propin-1-ols, molècules de les quals ja n'hem vist la preparació. A partir d'aquest punt es varen explorar dos camins diferents per a la elaboració dels precursors de ciclació (Fig. III.14). L'un és l'alquilació d'aquests alcohols amb bromur de propargil i posterior reducció quimio- i estereoselectiva del dií per donar l'ení desitjat amb configuració *E* (ruta A). L'altra aproximació inverteix l'ordre de les reaccions, en primer lloc es fa la reducció estereoselectiva i tot seguit es s'alquila l'alcohol al.lílic resultant amb bromur de propargil, el que condueix a la molècula objectiu.

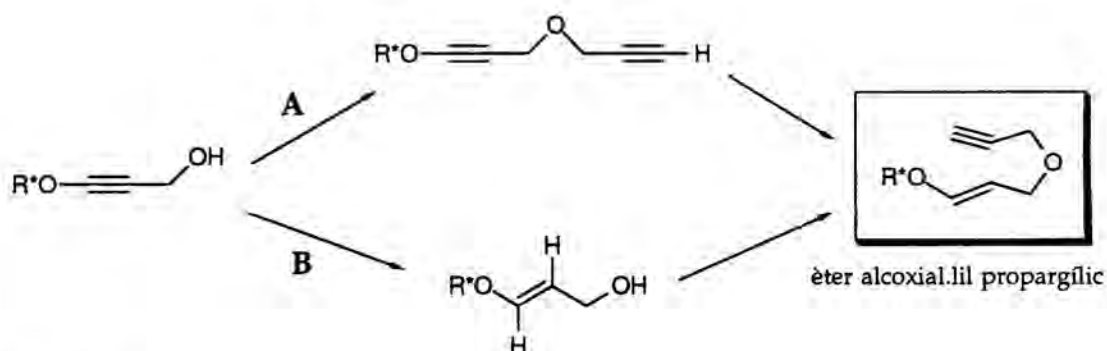
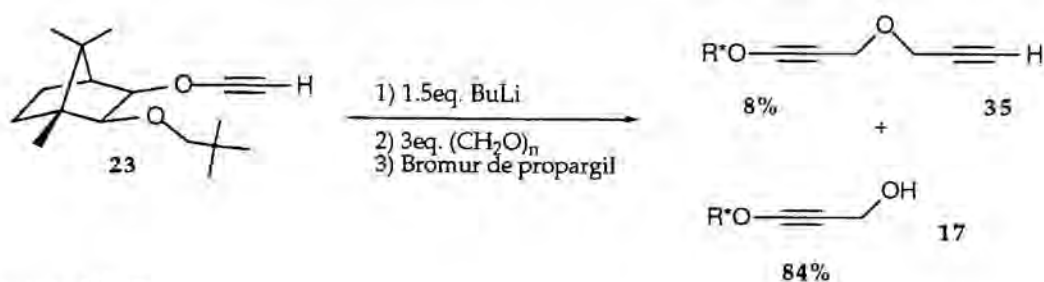


Figura III.14

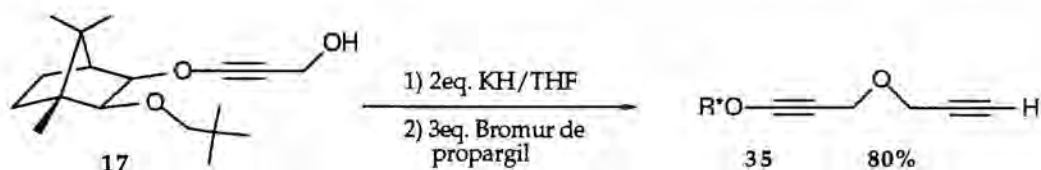
#### III.2.1. Preparació dels èters 3-alcoxi.lil propargílics.

Donat que J. Castro havia emprat amb èxit la primera ruta (A)<sup>2</sup>, va ser aquesta la que inicialment vàrem assajar. Per a la síntesi de l'èter dipropargílic 35 primer es va provar de tractar consecutivament l'acetilur de l'acoxietí 23, en el propi cru de la reacció, amb *p*-formaldehid i bromur de propargil. Malauradament aquest no va resultar ser un bon mètode ja que com a producte majoritari s'obté l'alcohol 17 amb un 84% de rendiment i només un 8% del dií esperat (Esq. III.12).



Esquema III.12

No obstant, com que a l'alcohol propargílic **17** es pot preparar amb bon rendiment en una sola operació des de l'auxiliar, vàrem dur a terme l'alquilació sobre aquest mateix substrat (Esq. III.13). La reacció es fa en dissolució de THF i s'empren 3 equivalents de bromur de propargil. Això proporciona l'alcoxidí **35** amb un rendiment del 80%.

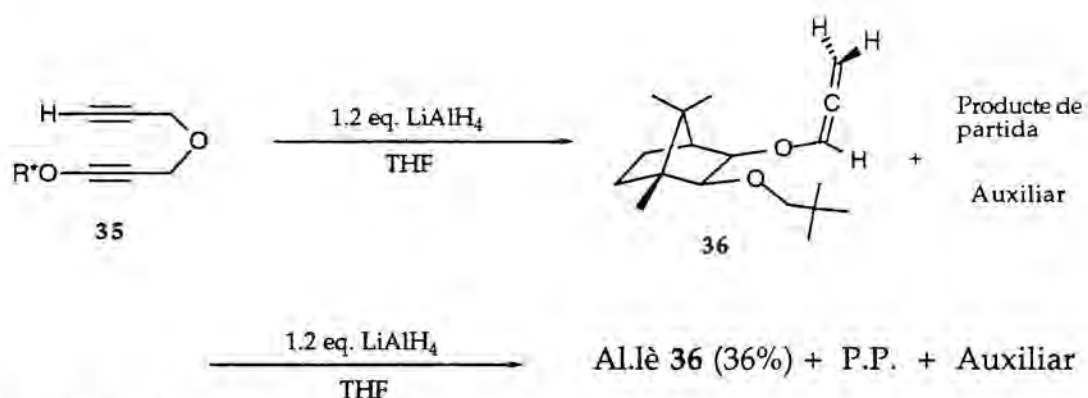


Esquema III.13

El següent pas en la preparació dels precursors de ciclació és la reducció de **35** de forma regio i estereoselectiva per donar l'olefina *trans*. En anteriors treballs en el nostre grup de recerca s'havia estudiat aquest tipus de processos<sup>13</sup>. Com a agents reductors s'havien usat el LiAlH<sub>4</sub> i el Red-Al®. Amb aquests reactius s'obtenen resultats variables depenent en gran mesura del substrat sobre el que es treballa. Les reduccions d'èters alcoxidipropargílics tenien lloc amb rendiments pròxims al 40% emprant hidrur d'alumini i liti.

Es varen provar dues reaccions de **35** amb diferents quantitats de LiAlH<sub>4</sub>. En cap dels dos casos es detectà el producte de reducció desitjat (Esq. III.14) i es va arribar a una mescla complexa de productes entre els quals es podia distingir l'auxiliar lliure, el producte de partida i l'al·lè **36**. Alternativament quan es varen fer servir 4 equivalents de LiAlH<sub>4</sub> es va aïllar l'al·lè **36** amb un 36% de rendiment.

<sup>13</sup> Ll. Solà, J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 2863-2866.



Esquema III.14

La formació de l'al.lè ve determinada per l'existència del grup alcòxid doncs aquest pot actuar com a grup sortint (Fig. III.15). El mecanisme transcorre per l'atac nucleòfil de l'hidrur sobre la posició 3 de l'acetilè i la subsegüent alliberació de l'alcòxid.



Figura III.15

Vistos els mals resultats en la reducció del dí 35, es va optar per assajar la ruta alternativa (B). Es conegut que la reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  d'alcohols propargílics funciona amb bons rendiments i estereoselectivitat quasi total, conduint als alcohols al.lílics amb configuració *trans*<sup>14</sup>. Això es deu, segons Molloy, a que l'alumini es coordina a l'hidroxil propargílic (Fig. III.16). Aleshores la reducció té lloc per un atac intramolecular de l'hidrur sobre la posició 2 de l'acetilè. Posteriorment, el carbaníon vinílic *trans* que en resulta capta un protó i proporciona l'alcohol al.lílic amb estereoquímica totalment determinada.

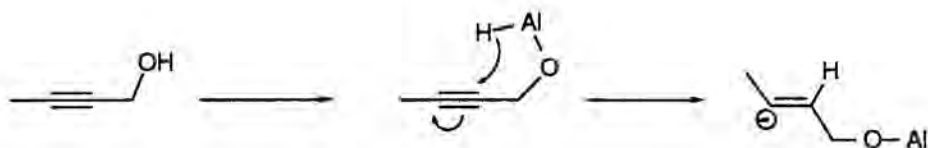
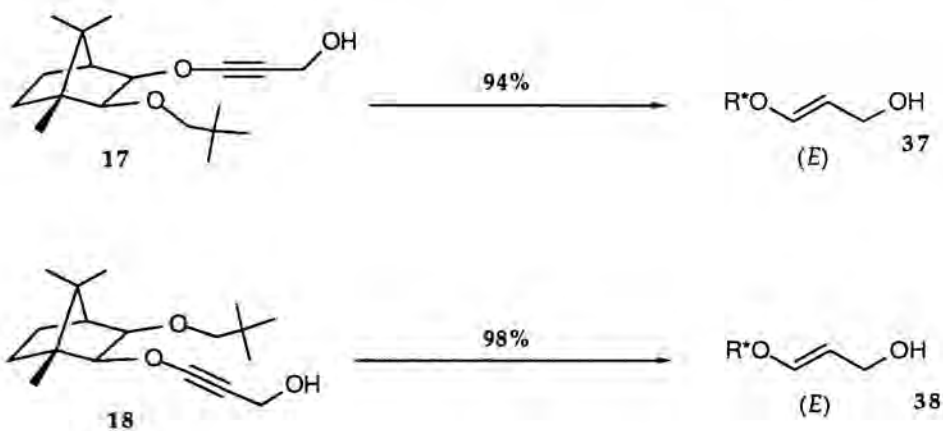


Figura III.16

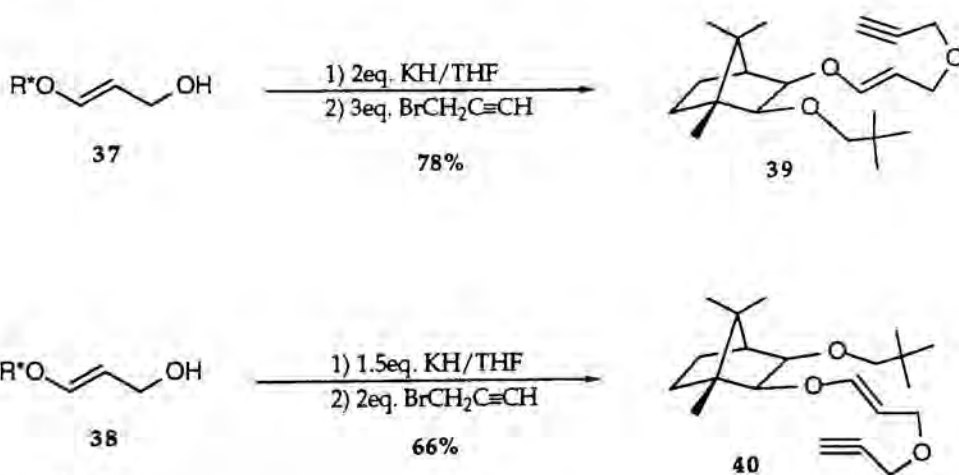
<sup>14</sup> B. B. Molloy, K. L. Hauser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1968, 1017.

Aquest comportament estava documentat en reaccions amb diferents alcohols propargílics però no s'havia assajat mai sobre un èter acetilènic. Malgrat la manca de precedents amb aquest tipus de substrats la reacció amb 3-alcoxi-2-propin-1-ols va transcórrer segons les millors expectatives (Esq. III.15). Quan vàrem sotmetre **17** i **18** a l'acció de l'hidrur d'alumini i liti en dissolució de THF a temperatura ambient vàrem obtenir ràpidament els alcohols al·lílics **37** i **38** amb configuració (*E*). Els rendiment són en ambdós casos superiors al 90%.



Condicions: 3eq.  $\text{LiAlH}_4$ , THF, t. amb.

Esquema III.15



Esquema III.16

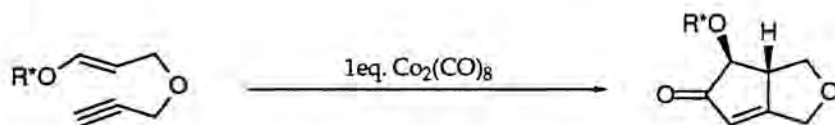
A continuació, les sals potàssiques de **37** i **38** s'alquilaren amb bromur de propargil (Esq. III.16). L'alquilació es duu a terme en solució de THF i per formar la sal potàssica es fa servir l'hidrur potàssic. La reacció no arriba mai a ser completa, i en tots els casos es recuperen quantitats variables de producte



de partida. Tot i que el procés d'alquilació és inicialment ràpid, arriba un punt en que s'atura i no evoluciona més.

### III.2.2. Ciclacions dels èters 3-alcòxial·lil propargílics.

Les ciclacions de Pauson-Khand dels enins que contenen l'auxiliar unit a l'alquè es varen fer de forma similar a la descrita per l'altre aproximació. El complex carbonílic de l'acetilè no s'aïllà i en el mateix dissolvent, en aquest cas isooctà, s'escalfà la mescla de reacció per tal d'induir la cicloaddició. Aquesta metòdica va conduir als adductes **41a** i **41b** amb uns rendiments que oscil·len entre el 20 i el 50% i unes diastereoselectivitats entre 2/1 i 8.5/1 (Taula III.7).



Taula III.7 : Ciclacions dels enins amb l'auxiliar unit a l'olefina.

| Auxiliar | Atmosfera | Condicions           | Rend. (%) | Selecc. (r.d.) | Adducte    |
|----------|-----------|----------------------|-----------|----------------|------------|
| OUT      | CO        | isooctà, 75°C,<br>3h | 38        | 2/1            | <b>41a</b> |
| IN       | CO        | isooctà, 70°C,<br>1h | 20        | 4/1            | <b>41b</b> |
| IN       | CO        | isooctà, 50°C,<br>7h | 50        | 8.5/1          | <b>41b</b> |

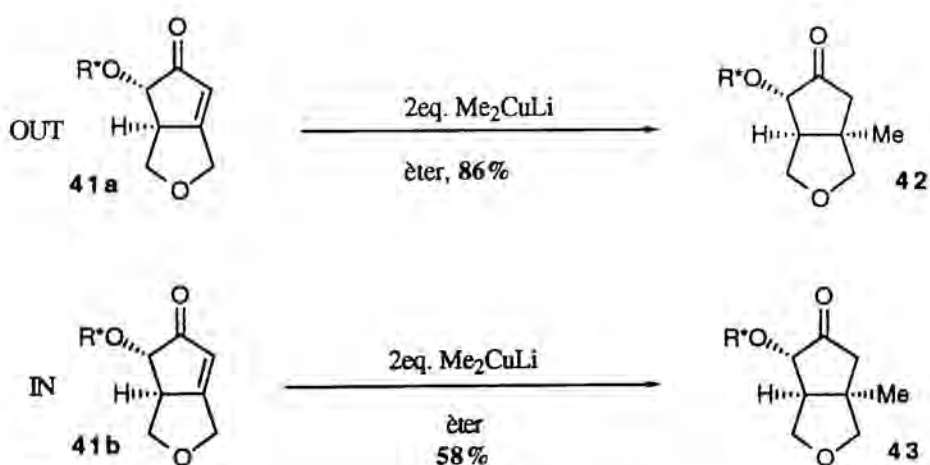
Tal i com s'aprecia a la Taula III.7, per a aquest tipus de substrat el millor auxiliar quiral és el 3-neopentiloxi-*iso*-borneol (IN). Les selectivitats que indueix en les bicyclo[3.3.0]octenones són en qualsevol cas superiors a les del regioisòmer OUT. Si fent la reacció a la mateixa temperatura (70°C) dóna una relació diastereomèrica del doble, quan fem la reacció a 50°C la diastereoselectivitat puja fins a 8.5/1. No es disposa de la dada relativa a l'inductor OUT a aquesta temperatura, de manera que no poden comparar-se directament les diastereoselectivitats. Un altre avantatge a tenir en compte és que els adductes diastereomèrics provinents de l'auxiliar IN són separables per cromatografia en columna. Un cop alliberat l'inductor, això permetrà disposar dels productes de ciclació òpticament purs.

En totes les proves efectuades en aquesta aproximació ha calgut d'una temperatura de ciclació superior als 25°C, també per a l'auxiliar IN. Aquest fet contrasta amb el que passa quan l'acetilè és adjacent a l'auxiliar quiral (aproximació de l'auxiliar unit al triple enllaç). Hi ha dos factors que poden influir en aquest comportament. L'un és que l'acetilè estigui substituït per un grup alcoxi i l'altre la proximitat del grup neopentiloxi al complex de cobalt. L'impediment estèric sobre el complex hexacarbonílic pot provocar que aquest reaccionï amb més fàcilment.

Emprant el *trans*-fenilciclohexanol el millor resultat amb aquest mateix ení és una diastereoselectivitat de 4.5/1. Comparativament, l'inducció obtinguda amb l'auxiliar IN és major i representa una clara millora respecte a aquest precedent.

### III.2.3. Elaboració dels adductes.

Preparats els adductes de Pauson-Khand es procedí a derivatitzar l'anell de la biciclooctenona i a recuperar l'auxiliar quiral. Per això es va seguir el protocol d'addició conjugada i posterior reducció amb SmI<sub>2</sub> que ja s'ha comentat en l'apartat II.1.5. Aquests substrats no oposen tanta resistència a l'addició 1,4 com les 2-alcoxibiciclo[3.3.0]oct-1(2)-en-3-ones. Tot i que també són enones substituïdes, el grup alcòxid no està localitzat sobre l'olefina i aquesta és més susceptible a l'addició conjugada.



Esquema III.17

El reactiu d'elecció per fer l'addició de Michael va ser el dimetilcuprat de liti en dissolució d'èter (Esq. III.17). En el nostre grup de treball s'havia comprovat que era el que donava millors resultats. Com a sal de coure es va utilitzar el

CuI; aquest iodur permet seguir la formació del cuprat quasi com una valoració. A mida que afegim MeLi la solució inicial de MeCu, de color groc canari intens, deixa pas a una solució totalment incolora i transparent de Me<sub>2</sub>CuLi. Una vegada format l'organocúpric, en condicions totalment anhidres, s'hi addiciona *via* cànula l'enona sobre la qual es vol dur a terme l'addició de metil. La reacció és neta i practicament instantànea. Segons indica la ccf la cetona  $\alpha,\beta$  insaturada, activa al U.V., desapareix ràpidament per donar pas a una nova taca, no activa, pertanyent al producte d'addició.

Aquesta metodologia permet obtenir les metilbicclooctenones **42** i **43** amb bons rendiments d'una manera totalment estereoselectiva. Tal com és sabut, l'addició conjugada en aquesta mena d'estructures bicícliques té lloc per la mateixa cara on hi ha l'hidrogen en cap de pont, és a dir per la cara convexa de la molècula.

Tot seguit les cetones **42** i **43** es varen sotmetre a reducció amb iodur de samari. Aquest reactiu trenca les  $\alpha$ -alcoxicetones per a rendir les corresponents cetones i alcohols. Molander<sup>15</sup> proposa un mecanisme radicalari segons el qual es necessiten 2 equivalents de SmI<sub>2</sub> per aquest procés (Fig. III.17). El primer equivalent serveix per formar l'anió radical **A**; aquest intermedi capta un protó del metanol i un segon equivalent de iodur cedeix una altre electró el que proporciona el carbaníon **C**. El parell d'electrons situat sobre el carboni es resitua per formar el doble enllaç enòlic, alliberant l'alcoxí com a grup sortint. L'alcohol vinílic **D** és el tautòmer de la cetona final.

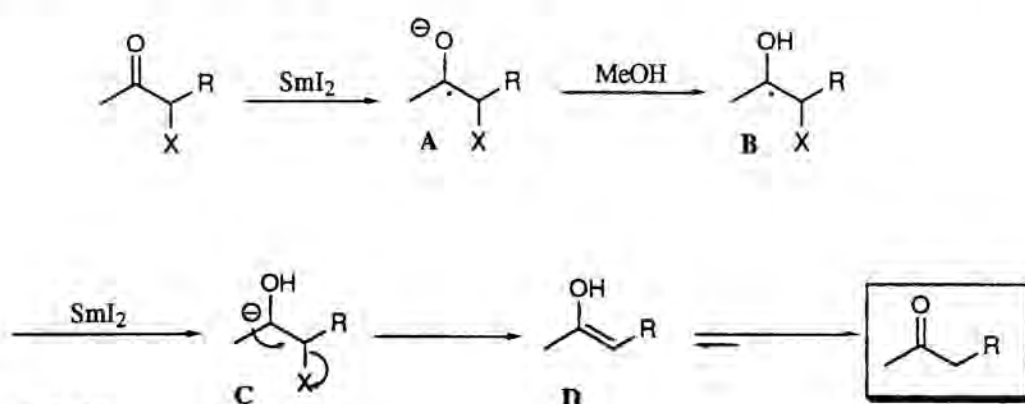
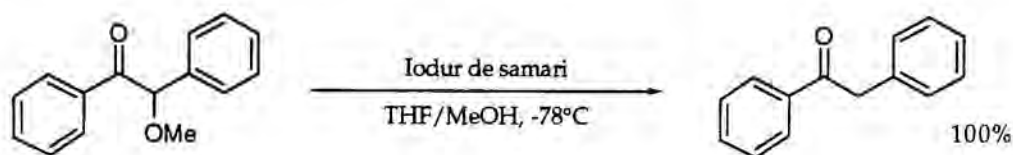


Figura III.17

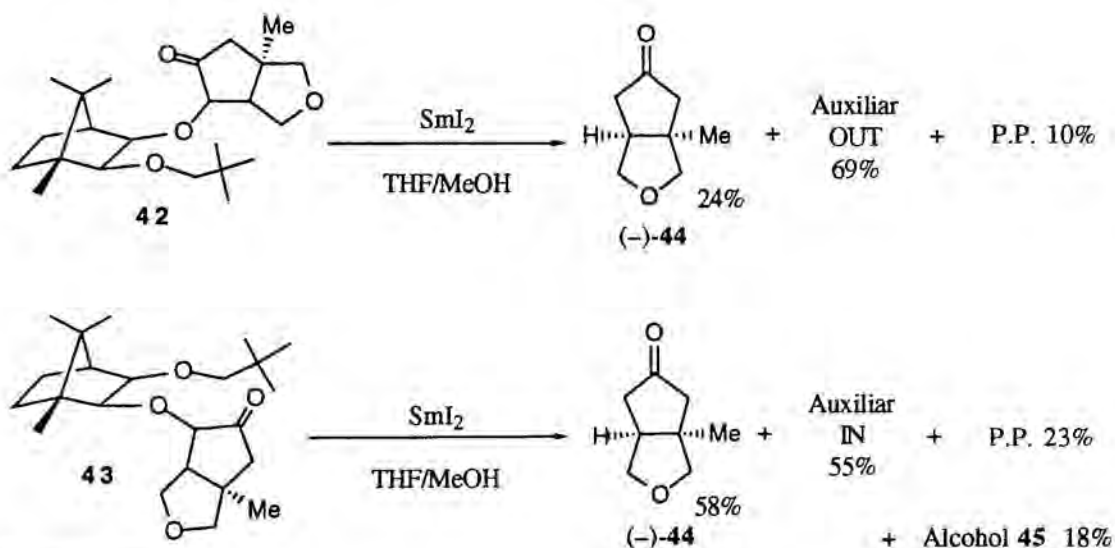
15 G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1135-1138.

Aquest procés es desenvolupa generalment a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  en dissolució de THF/MeOH. Els temps de reacció són curts i els rendiments elevats. Per exemple, el trencament reductiu de l'èter metílic de la benzoïna a  $-78^{\circ}\text{C}$  transcorre amb un rendiment quantitatiu (Esq. III.18).



Esquema III.18

Quan vàrem sotmetre els nostres substrats a l'acció del  $\text{SmI}_2$  els resultats no foren tan espectaculars (Esq. III.19). Es va emprar una solució comercial d'una concentració 0.1M de iodur de samari en THF. A  $-78^{\circ}\text{C}$  i utilitzant 2eq. de reductor la reacció no acaba del tot i va caldre afegir-hi més  $\text{SmI}_2$  per tal de que el color blau del reactiu persistís una estona. Amb tot, al final del procés encara es recuperava producte de partida.

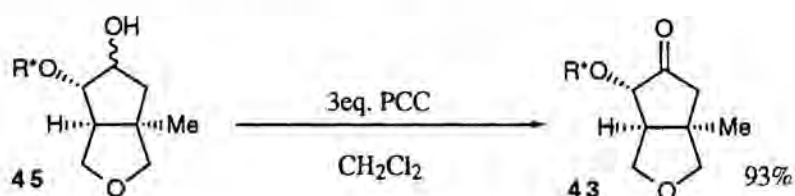


Esquema III.19

En la reducció de l'adducte derivat de l'inductor OUT la proporció de cetona i auxiliar no és la mateixa. Això és degut a la volatilitat de **44**. Probablement varem perdre una bona part del producte evaporant els solvents residuals a la bomba de buit. Pel cas de l'IN es varen pendre mesures per evitar aquest problema i es va aconseguir que les proporcions de metilbicyclooctenona i auxiliar fossin semblants.

En ambdós casos es va obtenir una mescla d'enantiomers de la cetona **44** amb un poder rotatori negatiu. Això implica que l'isòmer majoritari és el (-) i, per tant, d'aquí deduïm que la 1-metil-7-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona majoritària en la nostra reacció té una configuració absoluta 1R,5S. El fet de que els dos inductors condueixin majoritàriament al mateix adducte contrasta amb els resultats obtinguts en l'aproximació de l'auxiliar unit a l'acetilè, on les configuracions dels adductes obtinguts a partir dels auxiliars IN i OUT són oposades.

Finalment també es va investigar l'estructura del subproducte que s'aïlla en la reducció de **43** (Esq. II.18). A la vista de l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  i veient que contenia alhora l'esquelet de l'auxiliar i el de la bicyclooctenona, es podia tractar de l'alcohol provinent de la reducció de l'adducte **43**. Processos similars ja s'havien descrit a la literatura. A fi de confirmar aquesta hipòtesi es va reoxidar **45** amb clorocromat de piridini (Esq. III.20).



Esquema III.20

Aquesta reacció proporcionà la cetona **43** amb un rendiment del 93%, amb el que queda confirmada l'estructura de l'alcohol **45**. A més, l'oxidació amb PCC permet recuperar fàcilment i amb bon rendiment el producte de partida, minimitzant els efectes negatius d'aquesta reacció secundària.

En conjunt podem afirmar que l'ús de l'inductor IN en les ciclacions d'èters alcoxialil propargílics representa una millora sobre els precedents immediats. La millor diastereoselectivitat observada emprant el *trans*-2-fenilciclohexanol era de 4.5/1, la meitat de la que s'obté amb el 3-neopentiloxi-*iso*-borneol, **2**. El protocol que consta d'addició conjugada i reducció amb iodur de samari ha permès també esbrinar la configuració absoluta dels adductes de Pauson-Khand, establint com a detall més significatiu que tant l'auxiliar IN com l'OUT originen majoritàriament alcoxibicyclo[3.3.0]octen-1-ones amb configuració 5S.

## IV. Reaccions intermoleculars.

### IV.1 Avantatges i dificultats.

A la vista dels resultats obtinguts en les reaccions intramoleculars, un pas lògic en les investigacions era traslladar l'aproximació emprada a les reaccions intermoleculars de Pauson-Khand. Un avantatge important en la reacció intermolecular és l'evitar-se de construir tot l'ení sobre l'esquelet de l'inductor. Ara només cal preparar l'acetilè i fer-ne el complex de cobalt. Aquesta estratègia presentava, però, un bon grup d'incògnites: La regioselectivitat tant pel que fa a l'alquí com pel que fa a l'olefina (Fig. IV.1), la limitació en el nombre d'alquens que poden emprar-se i l'absència d'un bon mètode de síntesi dels complexos d'alcoxiètil.

Ens vàrem proposar estudiar les ciclacions dels complexos dels alcoxiacetilens derivats dels auxiliars IN, OUT i de l'acetal **16** desenvolupat per nosaltres.

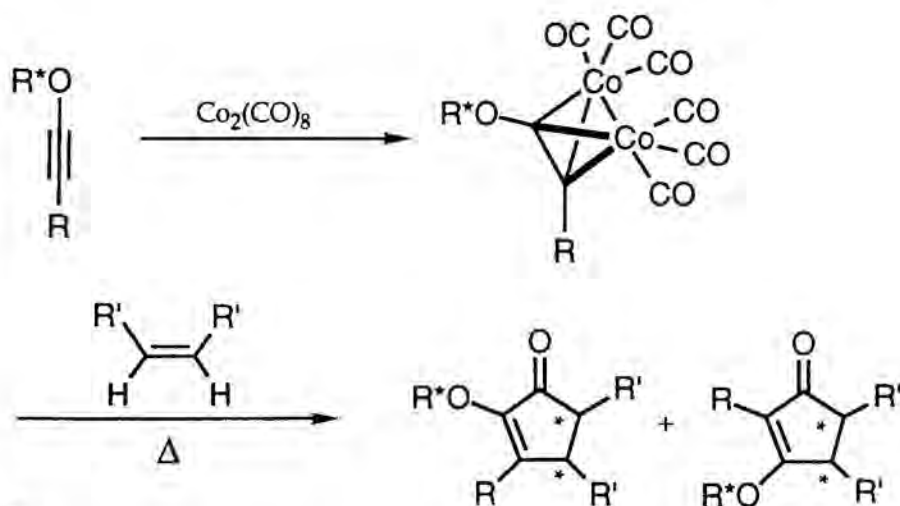


Figura IV.1

Per evitar en el possible el problema de la regioselectivitat decidírem assajar la reacció dels complexos dels alcoxiacetilens terminals. Consideràvem, a la llum dels precedents descrits a la literatura, que una accentuada diferència entre els dos grups units al triple enllaç –l'inductor quiral i un simple hidrogen– provocaria que el grup alcoxi romangués en  $\alpha$  al carbonil (Fig. IV.2). Quant a les olefines, s'escolliren de manera que tinguessin un pla de simetria; així s'eludirien els problemes de regioselectivitat respecte a l'alquè; molt més greus

que els que podien presumir-se respecte al triple enllaç. Les olefines triades foren el norbornè, el ciclopentè i el 2,5-dihidrofuran que, com és conegut, donen sense problemes la reacció de Pauson-Khand.

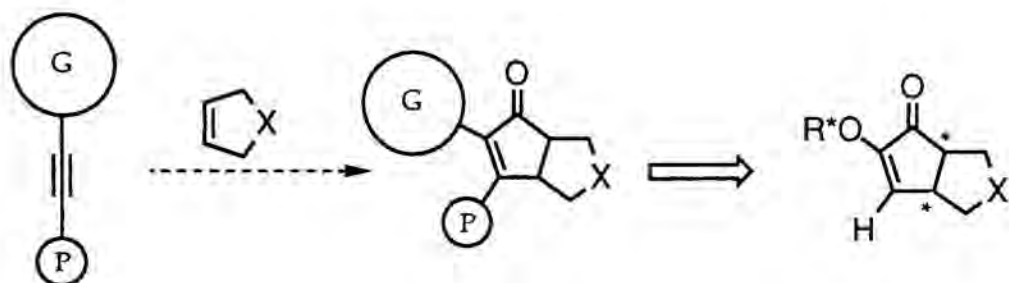
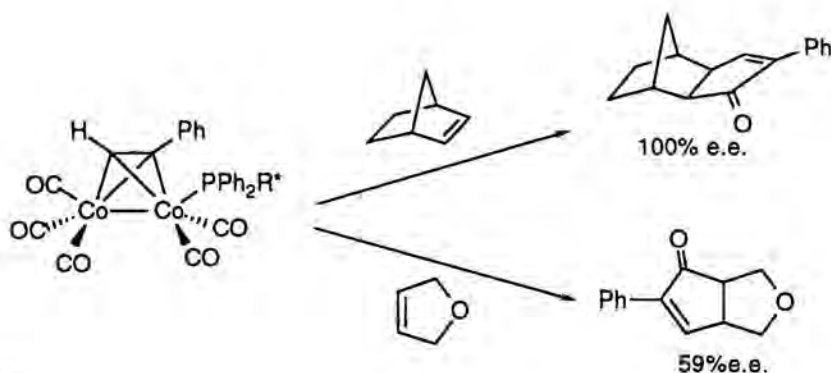


Figura IV.2

## IV.2 Precedents

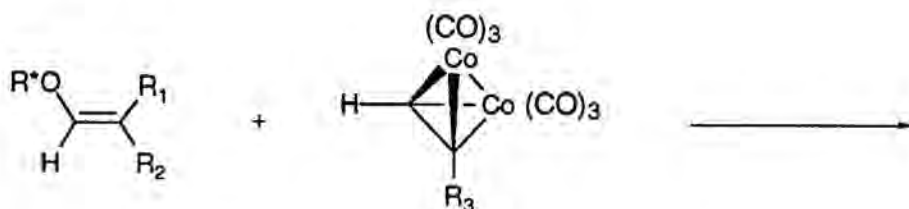
Hi ha dos treballs anteriors que tenen molt a veure amb aquest tema i als que val la pena donar-hi un cop d'ull. L'un és el publicat per Brunner i Pauson<sup>16</sup> del qual ja n'he parlat amb extensió en l'introducció però que no serà debades fer-ne un recordatori. Aquests autors empenen un complex de dicobalt hexacarbonil òpticament actiu provinent del fenilacetilè i que conté com a lligand d'un dels dos àtoms metàl·lics una fosfina quiral. La cicloadició del norbornè i del 2,5-dihidrofuran amb aquest complex proporciona els corresponents adductes amb rendiments i excessos enantiomèrics desiguals (Esq. IV.1).



Esquema IV.1

<sup>16</sup> P. L. Pauson, H. Brunner, P. Bladon, R. Eder, *J. Organomet. Chem.*, 1988, 355, 449-454.

L'altre precedent té l'origen al nostre grup de recerca i és el treball sense publicar realitzat per Frank Arnold. En ell es varen estudiar les ciclacions intermoleculars d'èters d'enol derivats del *trans*-2-fenilciclohexanol amb resultats força decebedors (Taula IV.1).



Taula IV.1: Ciclacions intermoleculars d'èters d'enol derivats del *trans*-fenilciclohexanol.

| R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub>                                   | R <sub>3</sub> | Condicions  | Producte |
|--|--|----------------|---|----------|
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | H  | Ph             | Isooctà, 99°C<br>6h                                   | —        |
| H  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | Ph             | "   | —        |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | H  | Ph             | 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>rt, 1 nit | —        |
| H  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | Ph             | "   | —        |
| H  | H  | Ph             | Isooctà, 99°C<br>6h                                   | —        |
| H  | H  | Ph             | 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>rt, 1 nit | —        |
| H  | H  | H              | "   | —        |
| H  | H  | H              | hexà, 69°C<br>1,5h                                    | <br>2.3% |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> | H  | H              | hexà, 69°C<br>3h                                      | —        |

En totes les reaccions de Pauson-Khand realitzades hi havia en la capa fina un punt visible allà on s'esperava l'adducte de ciclació. Desafortunadament, en només un cas aquest producte es va poder aïllar i caracteritzar. Això passà amb el *trans*-2-fenilciclohexiloxietè i el complex de cobalt de l'etí. Amb tot, el rendiment de ciclopentenona fou testimonial.

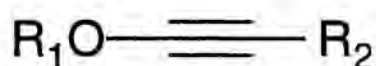


L'ús dels òxids d'amina terciària tampoc semblà tenir cap efecte positiu. En les reaccions promugudes per NMO no es pogué aïllar cap rastre del producte de ciclació.

Aquests antecedents indiquen que l'aproximació intermolecular, que uneix l'auxiliar quirals a l'olefina, no té un futur molt esperançador. Sobre l'altra estratègia –l'inductor unit al triple enllaç– no n'hi havia cap referència i, per tant aquest estudi va constituir un dels objectius prioritaris en la present Tesi Doctoral.

### IV.3 Formació dels complexos dels alcoxietsins.

Sintetitzar els complexos de dicobalt hexacarbonil dels alcoxietsins derivats dels auxiliars quirals amb rendiments acceptables fou la primera dificultat amb que vàrem topar. L'experiència acumulada al nostre grup de recerca sobre aquest tema així ho indicava. Quant més substituït sigui el triple enllaç i més voluminosos siguin els substituents més elevats seran el rendiments de formació i l'estabilitat dels complexos de cobalt.



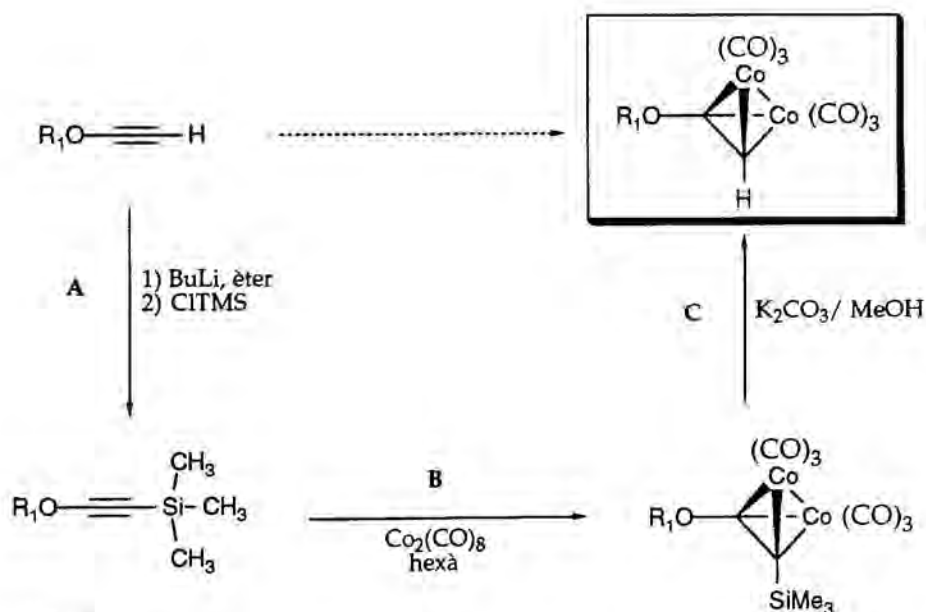
**Taula IV.2:** Formació dels complexos de cobalt d'èters acetilènics.

| <i>Alcoxiacetilè</i> | <i>R</i> <sub>1</sub>            | <i>R</i> <sub>2</sub> | <i>Dissolvent</i> | <i>Rd</i> (%) |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| I                    | n-decil                          | H                     | èter de petroli   | 3.8           |
| II                   | <i>trans</i> -fenilciclohexiloxi | H                     | pentà             | 10            |
| III                  | <i>tert</i> -butil               | H                     | pentà             | 12            |
| IV                   | <i>tert</i> -butil               | SiMe <sub>3</sub>     | pentà             | 36–55         |

Els rendiments de complexació en els alcoxiacetilens terminals són molt minços, per molt que augmentem el volum del grup alcoxi. El cobalt octacarbonil indueix la polimerització d'aquests substrats i això provoca la baixada en els rendiments. Aquest problema es pot eludir a base de substituir l'altre carboni acetilènic. És important notar com per al 1-*tert*-butoxi-2-trimetilsililetí el rendiment de complexació és 4 vegades major que la del corresponent producte sense sililar (Taula IV.2).

Amb aquestes premisses, la solució al problema sembla lògica. Partint de l'acetilè terminal fa falta un grup protector voluminós que pugui introduir-se abans de la complexació i suprimir-se un cop el complex estigui format. Necessitem un grup fàcilment introduïble i que, sobretot, es pugui eliminar en presència del complex de cobalt. La metodologia que hem desenvolupat seguint aquesta idea fa ús del grup protector trimetilsilil (Esq. IV.2).

La manera d'introduir el silil és formant l'acetilur de liti per reacció amb BuLi seguida d'alquilació amb CITMS (A). Inicialment, vàrem fer servir THF com a dissolvent, però l'ús d'èter dietílic va resultar més satisfactori. Fent la reacció en èter es forma un precipitat de LiCl que pot eliminar-se fàcilment per filtració sobre celite. Això evita haver de fer un tractament aquós. La sililació ocorre a una temperatura pròxima o superior a 0°C. El clorur de trimetilsilil s'addiciona a 0°C i llavors es retira el bany de gel. Tot seguit s'aprecia l'aparició d'un precipitat blanc de LiCl. Convé seguir per IR l'acabament de la reacció; l'acetilè sililat mostra un senyal agut i intens al voltant de 2180 cm<sup>-1</sup>, mentre que el lliure el té al voltant de 2150 cm<sup>-1</sup>.



Esquema IV.2

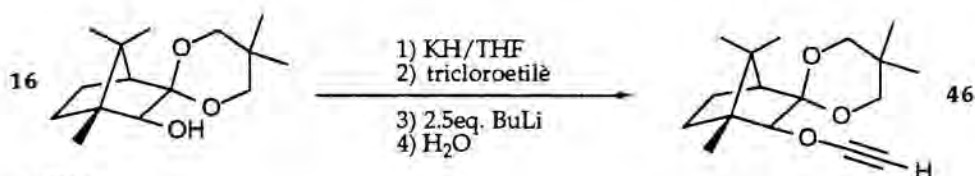
Una vegada evaporat l'èter, sense cap purificació, es procedeix a formar el complex amb dicobalt octacarbonil en solució d'hexà. La complexació es segueix per ccf. La reacció té lloc amb un rendiment molt elevat (B).

Acabat el desprendiment de CO, que s'aprecia a través d'un bombollejador, s'evapora l'hexà a pressió reduïda, primer en un evaporador rotatiu i després a

la bomba de buit. Quan menys hexà resti, millor i més ràpida serà la desprotecció. Es dissol llavors l'oli vermell que és el complex en MeOH i sota vigorosa agitació s'hi afegeix  $K_2CO_3$  anhidre (C). En aquestes condicions el grup silil s'elimina amb facilitat<sup>17</sup>. Els temps de desprotecció varien segons l'inductor, per això és convenient, també, seguir el procés per ccf. El complex desililat dona una taca a un  $R_f$  lleugerament inferior. En el darrer tractament cal evitar a qualsevol preu un tractament aquós amb el metanol. Aquest condueix a la formació d'emulsions, molt difícils de trencar i que ocasionen la pèrdua d'una quantitat important de producte. La forma de separar el complex del metanol és mitjançant una extracció amb pentà o hexà. El complex passa a la fase hexànica i aquesta es filtra en darrer terme sobre alúmina.

Aquest conjunt de reaccions és convenient de fer-les successivament i sense interrupció. Com que són ràpides i no calen de purificacions intermèdies en mig dia pot obtenir-se el complex sililat sense problemes. L'escala de treball no cal que sigui molt reduïda, s'han arribat a preparar fins 3g de complex d'una sola vegada.

La preparació de l'alcoxietí derivat de **16** es va dur a terme igual que en els altres auxiliars seguint la metòdica desenvolupada per A. Moyano i A. E. Greene, amb un rendiment del 80% (Esq. IV.3).



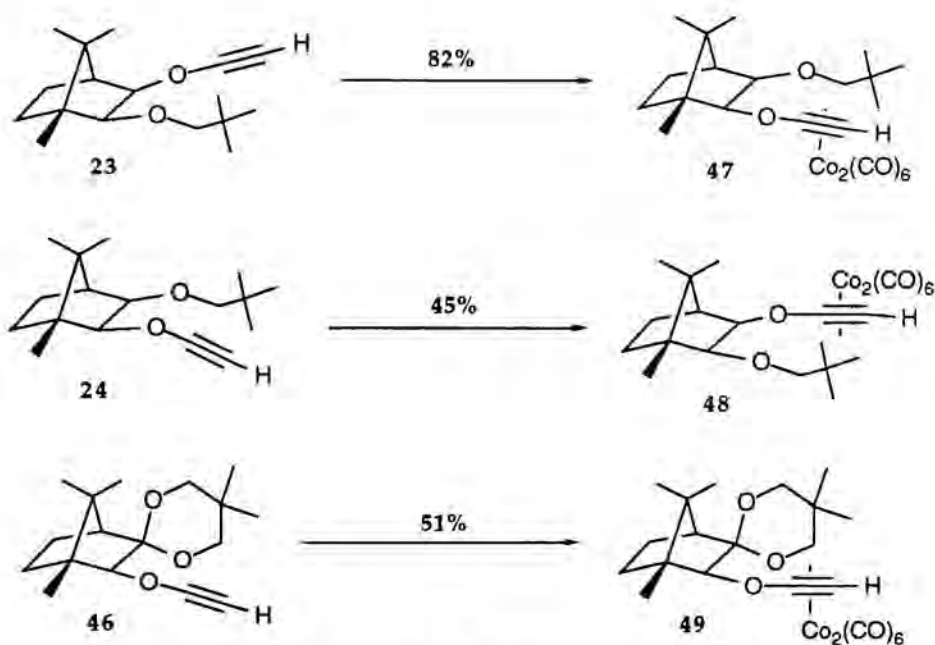
Esquema IV.3

Els complexos dels alcoxiétins derivats del 2-neopentiloxi-3-bornanol **1** (auxiliar OUT), del 3-neopentiloxi-*iso*-borneol **2** (auxiliar IN), i del 3,3-(2,2-dimetil-1,3-propandioxi)-*iso*-borneol **16** es varen preparar conforme el mètode que acabem de descriure (Esq. IV.4). Els rendiments oscil·len entre el 45 i el 82%.

L'inductor amb el grup etiniloxi en la posició 3 de l'esquelet de norbornà (OUT) fou el que mostrà un rendiment més elevat. Els altres dos complexos s'obtingueren amb rendiments inferiors i del mateix ordre, al voltant del 50%.

<sup>17</sup> C. P. Magnus, D. B. Becker, *J.Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 640.

Aquests rendiments són totalment reproduïbles i creiem que la pèrdua de producte prové de l'etapa de desprotecció, la més delicada de les tres. Es varen realitzar proves de desililació a baixa temperatura (0°C) però no s'observà cap millora, més aviat tot al contrari. El més adequat és fer la reacció a temperatura ambient i procurar minimitzar el temps d'exposició del complex a les condicions de reacció. Per això, és fonamental seguir escrupulosament l'evolució del cru per ccf i evaporar bé l'hexà que inicialment impregna el complex.



Condicions: a) 1.5eq. BuLi, CITMS. b) 1.1eq.  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  hexà c) MeOH/  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Esquema IV.4

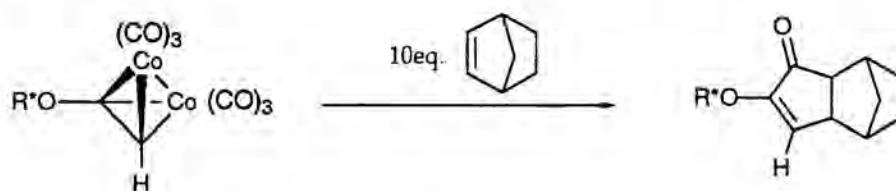
Resumint, podem dir que aquesta metodologia permet preparar amb bons rendiments els complexos de dicobalt hexacarbonil dels alcoxiacetilens terminals. Aquesta és la primera vegada que s'aconsegueix preparar aquests compostos per un camí alternatiu al de la complexació directa<sup>18</sup>.

<sup>18</sup> V. Bernardes, X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. E. Greene, *J. Organomet. Chem.* **1994**, in press.

## IV.4 Cicloaddicions intermoleculares

### IV.4.1 Reaccions amb el norbornè

Quan es van posar els complexos de cobalt derivats d'alquins terminals en dissolució d'hexà i s'hi afegí norbornè en excés vàrem tenir altre cop una reacció de Pauson-Khand a una temperatura inusualment baixa (Taula IV.3). A temperatura ambient (25°C) la cicloaddició transcorre d'una forma suau, neta i amb uns rendiments molt elevats, superiors al 80%. Tot i que sovint per motius de comoditat vàrem deixar completar les reaccions durant tota una nit, són força més ràpides que això. Al cap de pocs minuts després de posar-hi els 10eq. d'olefina s'apreciava un enterboliment del cru i per ccf s'observava la taca corresponent a l'adducte actiu al ultraviolat –el cromòfor és l'agrupació de cetona  $\alpha,\beta$  insaturada–. En alguns casos, en dues hores ja no s'apreciava producte de partida per ccf.



**Taula IV.3:** Ciclacions intermoleculares de complexos d'alquins terminals amb el norbornè.

| Auxiliar | Solvent | T (C°) | Rd (%) | r.d.  | Separables | Adducte |
|----------|---------|--------|--------|-------|------------|---------|
|          | hexà    | 25     | 100    | 1/1   | Si         | 50      |
|          | hexà    | 25     | 93     | 1/1   | No         | 51      |
|          | hexà    | 25     | 88     | 2.5/1 | Si         | 52      |

Teòricament podrien esperar-se vuit productes de ciclació: dos diastereòmers per cadascun dels regioisòmers, això fan quatre; i a més cadascun d'aquests adductes el podem trobar amb unió *ENDO* o *EXO*. Per fortuna només es detecten un parell de diastereòmers. La reacció és del tot regioselectiva i només s'aïllen com era previsible adductes que contenen el grup alcòxid en  $\alpha$  al

carbonil. L'atac a l'olefina també es mostra totalment estereoselectiu per la cara *EXO*. No hem detectat mai productes resultants de l'atac *ENDO*.

Els dos diastereòmers observats són, menys en el cas de l'auxiliar IN (51), separables per simple cromatografia en columna. Tantmateix, la forma més còmoda de calcular la diastereoselecció no és separar i pesar les fraccions dels diferents isòmers, sinó mitjançant la integració de l'espectre de resonància magnètica nuclear de protó (Fig. IV.3). El sistema de 2-alcoxiènona dels adductes de Pauson-Khand conté en la posició  $\beta$  un protó olefínic que ressona al voltant de 6 ppm, una zona molt neta de l'espectre. Es tracta d'un doblet molt fi i les senyals dels dos diastereòmers rarament surten solapades. Si s'enregistra l'espectre de la mescla de diastereòmers pot calcular-se amb bona precisió la diastereoselectivitat obtinguda.

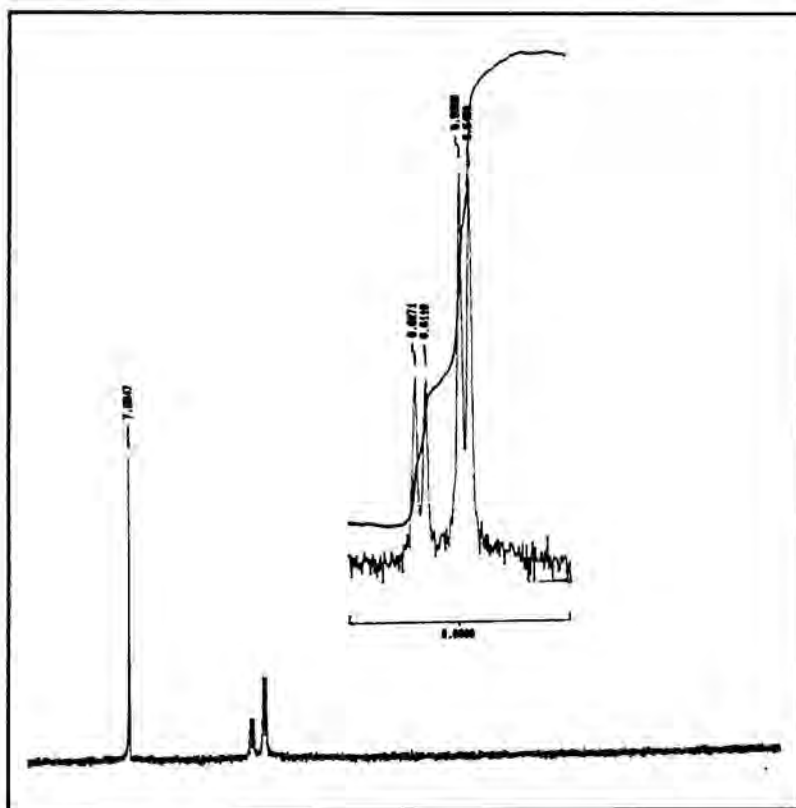


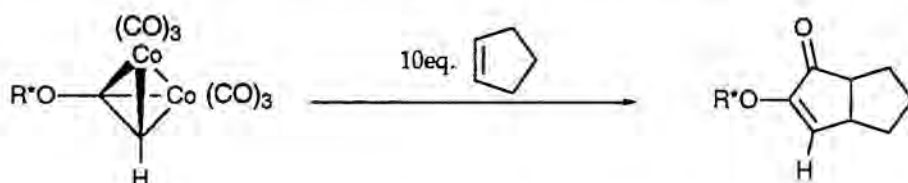
Figura IV.3

La dada més remarcable d'aquests experiments és l'alt rendiment de ciclació i l'elevada regioselectivitat observada en tots els casos. Creiem que són els rendiments més elevats observats en reaccions d'aquest tipus. Malauradament, els excessos diastereomèrics que s'obtenen són molt baixos. En dos dels casos les

diastereoselectivitats són nul·les i només per a l'adducte 52 hi ha una selectivitat apreciable de 2.5/1. No obstant, queda del tot demostrada la viabilitat d'aquesta aproximació en el desenvolupament d'una versió asimètrica de la reacció de Pauson-Khand intermolecular.

#### IV.4.2 Reaccions amb el ciclopentè i el 2,5-dihidrofuran.

Es sap que el norbornè és, degut a la tensió que acumula, una olefina que dona la reacció de Pauson-Khand amb facilitat. El ciclopentè, tot i ser un alquè habitual en aquest tipus de reaccions, requereix de condicions més enèrgiques. Els nostres substrats segueixen també aquesta norma. Les temperatures de ciclació per al ciclopentè i el 2,5-dihidrofuran són més elevades (50-60°C), i els temps de reacció també són més llargs (Taula IV.4 i IV.5).

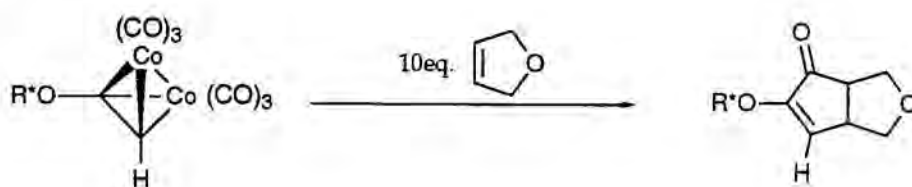


Taula IV.4: Ciclacions intermoleculars de complexos d'alcoxièti amb el ciclopentè

| Auxiliar | Condicions   | Rd(%) | r.d.  | Separables | Adducte |
|----------|--|-------|-------|------------|---------|
|          | hexà, 60°C<br>2 dies                                     | 40    | 1/1   | No         | 53      |
| "        | 6eq. NMO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>25°C, 1 nit | 35    | 1.5/1 | No         | 53      |
|          | hexà, 60°C<br>2 dies                                     | 30    | 1/3   | No         | 54      |
|          | isooctà, 55°C<br>2 dies                                  | 46    | 1.6/1 | Si         | 55      |

Les condicions experimentals emprades són similars a les del norbornè llevat d'una diferència: la volatilitat del ciclopentè i el 2,5-dihidrofuran ens va obligar a fer la reacció en un tub de vidre tancat. Així evitavem pèrdues d'olefina. Amb

tot, i atès que els temps de reacció eren força llargs, a mig procés afegiem de nou més olefina.



Taula IV.5: Ciclacions intermoleculares amb el 2,5-dihidrofuran.

| Auxiliar | Condicions   | Rd(%) | r.d.  | Separables | Adducte |
|----------|--|-------|-------|------------|---------|
|          | hexà, 60°C<br>1 nit                                      | 37    | 1.6/1 | No         | 56      |
| "        | 6eq. NMO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>25°C, 1 nit | 0     | —     | No         | 56      |
|          | hexà, 50°C<br>1 dies                                     | 40    | 1/2   | No         | 57      |

Comparant a grans trets aquests resultats amb els del norbornè en podem destacar dues diferències fonamentals. La primera és la baixada de rendiments. La causa d'això la podem atribuir a la menor reactivitat d'aquestes olefines i a la poca estabilitat dels complexos hexacarbonílics. El temps de vida del complex en les noves condicions de reacció és molt menor i una part d'aquest es fa malbé abans de poder donar la reacció de Pauson-Khand.

La segona i sorprenent diferència és que, de forma oposada als rendiments, les diastereoselectivitats observades són més altes que per al norbornè. La més gran correspon al ciclopentè amb l'inductor IN, on s'arriba a una diastereoselecció de 3/1 en l'obtenció de 54. Els resultats, però, són difícils d'interpretar ja que no segueixen cap regla aparent. El 3,3-(2,2-dimetil-1,3-propandioxí)-*iso*-borneol 16 que donava la millor relació diastereomèrica en la cicloaddició del norbornè, aquí no ofereix el millor resultat. Tampoc són congruent els comportaments del ciclopentè i el 2,5-dihidrofuran. Per a l'inductor OUT en la ciclació induïda tèrmicament és el 2,5-dihidrofuran qui dóna millor selectivitat. Quan ho comparem amb l'IN, és ara el ciclopentè qui ofereix una diastereoselecció més alta. En resum, la casuística sembla tenir un



pes específic important i és complicat trobar unes regles que governin el comportament estereoquímic de les reaccions de Pauson-Khand intermoleculares.

Només una de les cinc parelles de diastereòmers 53–57 són separables per cromatografia; és la 55 provinent de l'auxiliar 16. Aquest és el més regular dels inductors assajats. Tant per al norbornè com per al ciclopentè acusa una diastereoselectivitat apreciable. Això, junt amb la possibilitat de separar-ne els diastereòmers en ambdós casos, el converteix en el més útil.

Les reaccions promugudes per òxids d'amina ofereixen uns resultats força pobres. Per a la preparació de 53 el rendiment i la diastereoselectivitat són molt similars als obtinguts amb la reacció tèrmica. El rendiment és una mica inferior passant del 40 al 35% i la selectivitat passa de ser nul·la a 1.5/1. A la vista d'aquestes mínimes millores, la conveniència d'emprar l'òxid de N-metil morfolina en aquestes reaccions és del tot discutible. A més, quan amb el mateix auxiliar vàrem provar de dur a terme la ciclació amb el 2,5-dihidrofuran, no es detectà gens de l'adducte 56 esperat.

Podem dir, per acabar, que els resultats obtinguts en la reacció intermolecular dels alcoxiatins obren les portes a una nova i eficaç aproximació asimètrica de la reacció de Pauson-Khand. La diastereoselectivitat observada és baixa; malgrat això, els elevats rendiments i les inusuals condicions de reacció en el cas del norbornè —ciclació a temperatura ambient— fan creure que aquesta estratègia ostenta moltes possibilitats. Només calia trobar l'auxiliar adient.

# Capítol 4

---

## Reaccions de Pauson-Khand amb inductors quelants.

|  |            |
|--|------------|
| <b>I. Introducció.</b>   | <b>89</b>  |
| I.1. Un nou tipus d'inductor.  | 89         |
| I.2. Tria dels inductors.  | 96         |
| <b>II. Preparació dels auxiliars quirals.</b>  | <b>103</b> |
| II.1. Preparació del ( $\pm$ )- <i>trans</i> -2- <i>p</i> -tolilsulfanilciclohexanol.                        | 103        |
| II.2. Preparació del <i>trans</i> -2- <i>n</i> -butilsulfanilciclohexanol.                                   | 104        |
| II.3. Preparació del <i>trans</i> -2- <i>tert</i> -butilsulfanilciclohexanol.                                | 104        |
| II.4. Preparació del (-)-10-metiltio- <i>iso</i> -borneol.   | 105        |
| <b>III. Cicloaddicions de Pauson-Khand.</b>  | <b>109</b> |
| III.1. Alcoxiètins derivats de <i>trans</i> -2-alquiltiociclohexanols.                                       | 109        |
| III.2. Alquins derivats del 10-metiltio- <i>iso</i> -borneol.  | 116        |
| <b>IV. Elaboració dels adductes.</b>   | <b>147</b> |
| IV.1. Adductes-1,2. Derivats d'alcoxi-alquins terminals.   | 147        |
| IV.2. Adductes-1,3. Derivats d'alcoxi-alquins interns.   | 175        |
| IV.3. Adductes intramoleculares.   | 178        |
| <b>V. Primera aplicació sintètica. Una nova ruta per a la síntesi de ciclopentenones òpticament actives.</b> | <b>181</b> |

# I. Introducció.

## I.1. Un nou tipus d'inductor.

Els resultats obtinguts amb els inductors estèrics són interessants. No només varen demostrar la plena viabilitat del mètode proposat, sinó que també ens esperonaren a provar de millorar-los. Els auxiliars assajats fins aleshores s'havien mostrat molt efectius en la ciclació intramolecular d'èters alcoxipropargil al·lílics, obtenint-se bons rendiments i distereoselectivitats elevades. En canvi, en la reacció intermolecular, malgrat que els rendiments i la regioselectivitat eren remarcables, els resultats pel que fa a les diastereoselectivitats eren força discrets. En el millor dels casos s'obtenia una relació diastereomèrica de 1:3.

El nostre següent objectiu va ser trobar un nou inductor que permetés obtenir bones diastereoselectivitats en les reaccions intermoleculars de Pauson-Khand. Per acomplir aquest objectiu pot ser interessant analitzar detingudament el mecanisme de la reacció que ens ocupa (Fig I.1). Val al pena adonar-se de la seva complexitat i intentar delimitar el problema que representa.

Si prenem per bo el mecanisme de reacció proposat per Magnus (Veure apartat I. dels Antecedents), cal considerar, d'entrada, que el complex conté un parell d'àtoms cobalt diastereotòpics. Si res no l'hi ho impedeix l'olefina pot coordinar-se a un o l'altre indistintament (**Ia/Ib**). Aquesta complexació inicial ja ens determina dos camins de reacció que evolucionaran en paral·lel. El següent pas, i determinant pel que fa a l'origen dels nous centres quirals, és la formació dels metal·locicles. Aquí, per cada una de les coordinacions inicials, se'ns ofereixen dues opcions més. Els cobaltacicles poden ser *sin* o *anti*. Quan els antics protons olefínics queden per la mateixa banda que el fragment de cobalt tricarbonil que no forma part del cobaltacicle parlem d'un metal·locicle *sin*. Si queden per la banda oposada és el *anti*. Això implica que per una sola reacció tenim quatre possibles intermedis (**II, III, IV, V**).

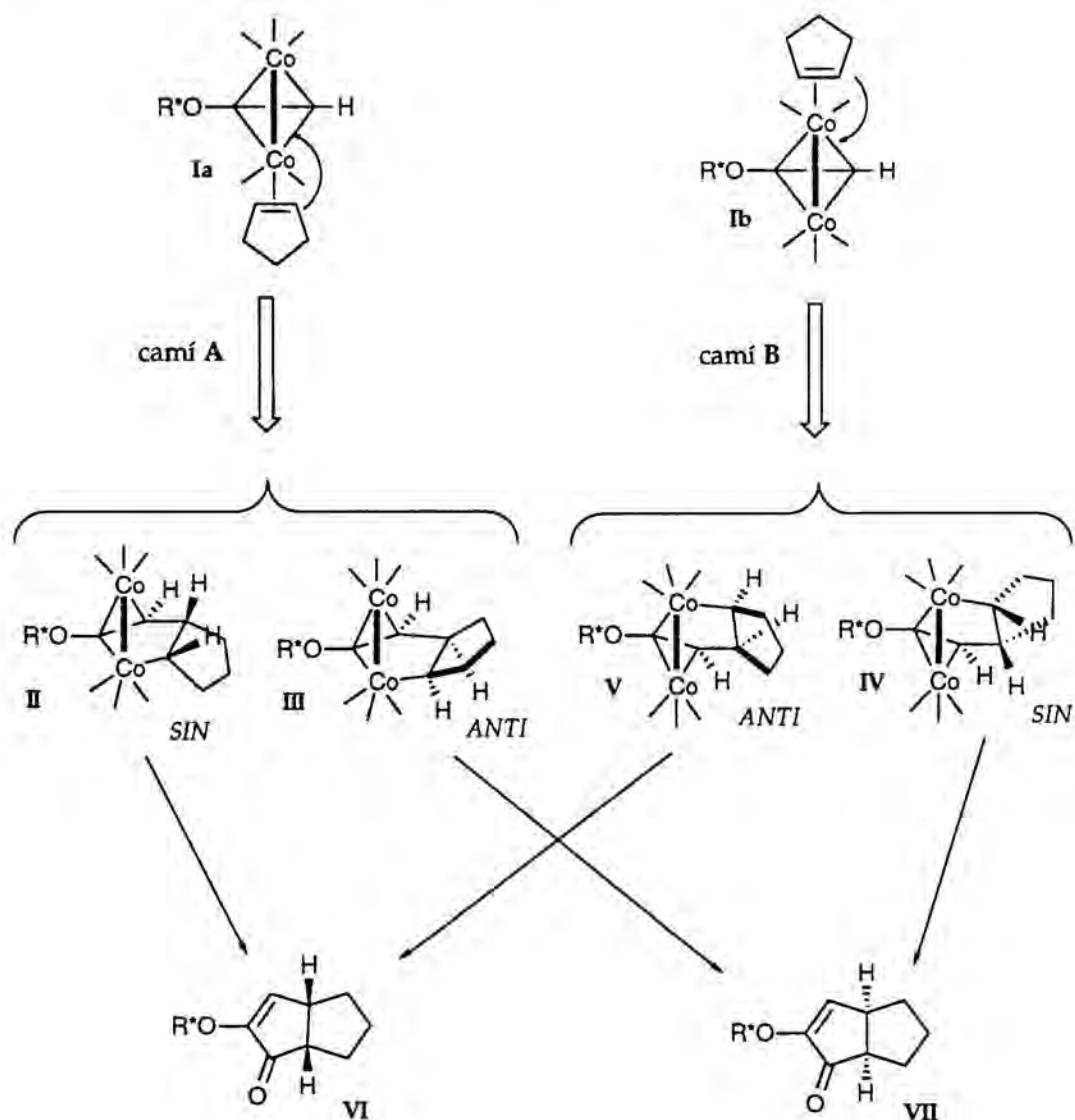


Figura I.1

L'evolució a partir d'aquest punt és ja del tot inequívoca. Cada un d'ells condueix a un únic adducte. En eliminar el cobalt perdem també un nucli de quiralitat, quedant únicament el format pels carbonis cap de pont i els de l'inductor. De quatre isòmers passem a només dos. La causa d'això és que el metal.locicle *sin* del camí **A** condueix a **VI**, el mateix producte que el metal.locicle *anti* del **B**. El mateix succeix amb els dos metal.locicles restants.

Així doncs, perquè la reacció sigui diastereoselectiva cal que l'olefina es complexi preferentment sobre un dels dos àtoms de cobalt diastereotòpics i que a més, els cobaltacicles *sin* i *anti* siguin prou diferents en energia com per a que estigui molt afavorida la formació d'un respecte a l'altre. Si aconseguíssim una

selectivitat molt alta en aquests dos processos obtindriem la ciclopentenona final amb una elevada diastereoselectivitat (Fig. I.2).

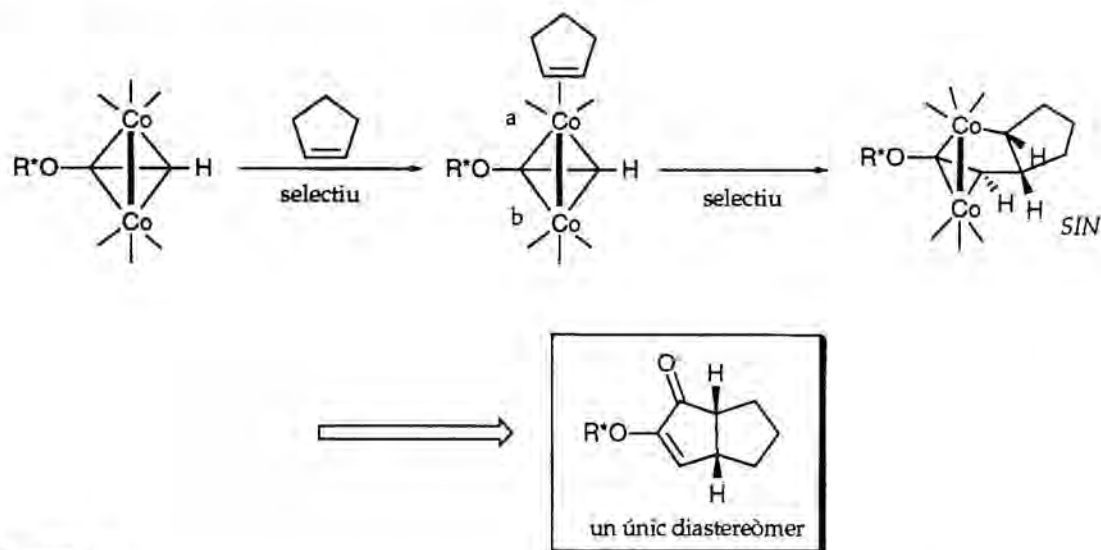


Figura I.2

L'estabilitat termodinàmica dels cobaltacicles sembla ser més una qüestió de la geometria de l'olefina que de la naturalesa de l'inductor. Com a conseqüència d'això, dels dos nivells d'actuació que hem apuntat més amunt, la complexació inicial de l'olefina apareix com la tasca més important per a l'auxiliar.

L'efectivitat dels auxiliars quirals la podem valorar en base a la capacitat de promoure que la coordinació de l'olefina tingui lloc per un cobalt i no per l'altre. Per als auxiliars estèrics podriem esperar que existís una conformació força més estable que les altres, i que justament en aquesta posició l'accessibilitat a cada un dels cobalts fos molt diferent (Fig. I.3).

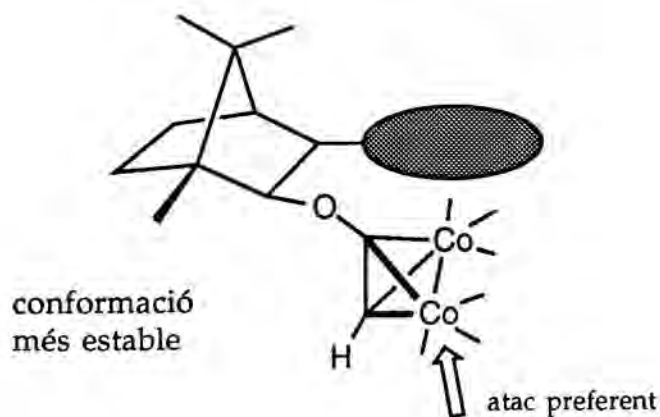


Figura I.3

A la vista de les baixes diastereoselectivitats registrades en la ciclació intermolecular amb auxiliars estèrics aquest requeriment no s'acompleix. Per explicar aquests fets val la pena fer una anàlisi exhaustiva de quines mancances presenten els auxiliars que hem utilitzat fins ara. Com a model per exemplificar això agafem el complex de cobalt derivat del 2-neopentiloxi-3-etiniloxibornà (Fig. I.4)

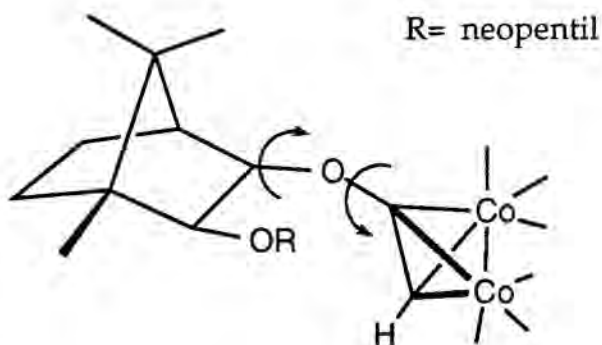


Figura I.4

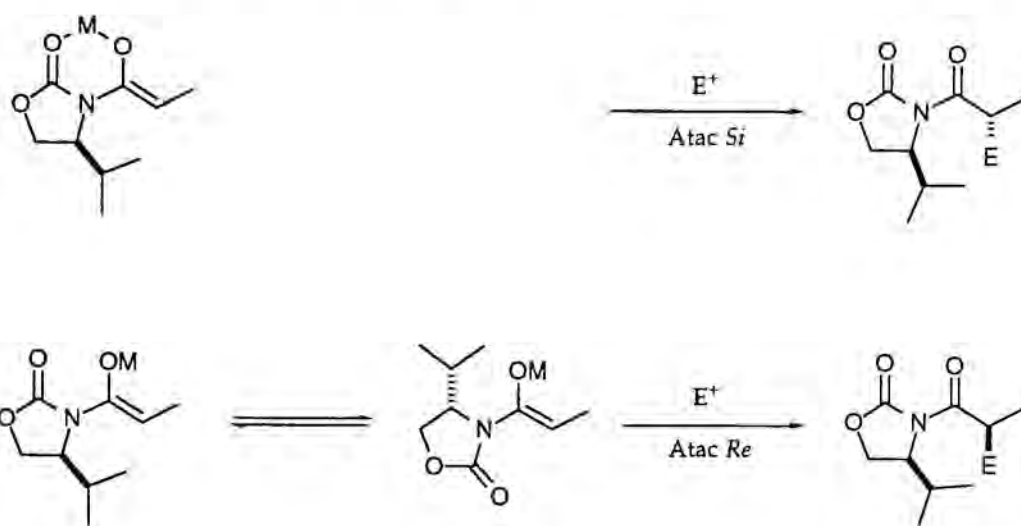
Tal i com es pot observar, el clúster de cobalt està separat de l'esquelet del bornà per dos enllaços. Els graus de llibertat que atorga aquest parell d'enllaços fan que el complex pugui experimentar rotacions internes amb certa facilitat. Això va en detriment de la capacitat de discernir entre els dos àtoms de cobalt. Quan el que volem és obtenir una bona diastereoselectivitat, la llibertat conformacional no és desitjable.

Una estratègia molt generalitzada per a conferir rigidesa als estats de transició és l'ús d'àtoms quelants. Si dues parts de la molècula que experimenta la reacció poden coordinar-se al mateix temps a un àtom metàl·lic, per exemple, aconseguirem reduir els graus de llibertat conformacional. Un exemple força clar de la importància de la quelació es troba en l'ús de les oxazolidinones d'Evans en la condensació aldòlica (Esq. I.1)<sup>1</sup>.

Si el metall no està coordinat amb el carbonil de la oxazolidinona, l'atac de l'electròfil té lloc per la cara *Re* del doble enllaç de l'enolat. Això s'explica com a resultat de l'equilibració de l'enolat cap a la conformació en que els dipols es disposen oposats l'un a l'altre. En canvi, si el metall coordina simultàneament el

<sup>1</sup> D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129. D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.

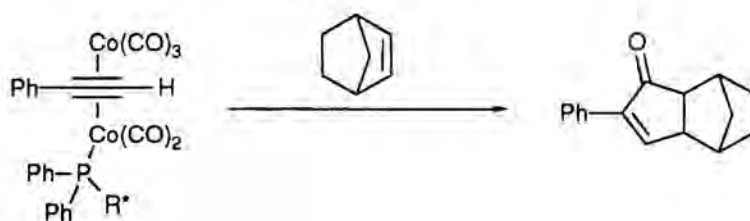
carbonil de la oxazolidinona l'atac ocorre per la cara *Si* del doble ellaç per a donar el corresponent diastereòmer.



Esquema I.1

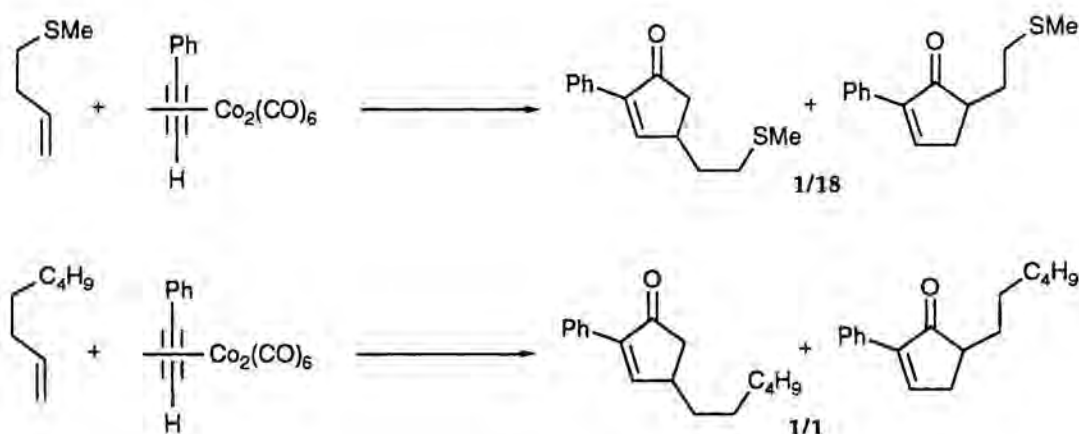
Quines són les possibilitats d'aplicar aquesta estratègia al nostre problema? Davant d'aquesta situació vàrem pensar que ens caldria un element capaç d'unir-se a un dels centres metàl·lics del complex i que pogués restringir-ne el moviment. Cal també, que aquest nou element no inhibeixi la reacció de Pauson-Khand. Analitzant les possibilitats que ens ofereix el complex veurem que aquest conté 6 carbonils, sis llocs de coordinació. Podem substituir un d'aquests carbonils per un lligand diferent, un que no interfereixi en la cicloaddició. En la literatura hi ha descrits alguns exemples de reaccions de Pauson-Khand de complexos que contenen lligands diferents de CO. Un és el ja conegut treball de Brunner i Pauson on el que substitueix el lligand carbonil és una fosfina (Esq. I.2)<sup>2</sup>. La preparació del complex amb la fosfina condueix a una mescla de diastereòmers, depenent de si el nou lligand s'ha unit a un cobalt o a l'altre. Els diastereòmers es poden separar per cromatografia. El problema, però, és que a una temperatura de 60°C el lligand migra d'un cobalt a l'altre i s'obté de nou una mescla d'estereoisòmers.

<sup>2</sup> P. L. Pauson, H. Brunner, P. Bladon, R. Eder, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *355*, 449-454.



Esquema I.2

L'altre exemple són els estudis de regiocontrol duts a terme per Krafft<sup>3</sup>. En aquest treball es postula que tant el sofre, com el nitrogen actuen com a lligands temporals del cobalt. Aquesta coordinació dirigeix la regioselectivitat de l'olefina que conté l'heteroàtom. Quan l'olefina té coma substituent un grup metiltio en posició homoal·lílica la regioselectivitat en la formació de la ciclopentenona és molt superior a la del corresponent anàleg hidrocarbonat (Esq. I.3). Malgrat aquests fets experimentals, Krafft no té una evidència directa de la interacció entre el sofre i el cobalt. Per explicar els resultats suposa l'existència del complex intermedi VIII (Fig. I.5). A més de dirigir la regioquímica el sofre sembla que també exhibeix un efecte accelerador de la reacció de Pauson-Khand<sup>4</sup>.



Esquema I.3

3 M. E. Krafft, C. A. Juliano, I. L. Scott, C. Wright *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1693-1703.

4 M. E. Krafft, I. L. Scott, R. H. Romero *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3829-3832.



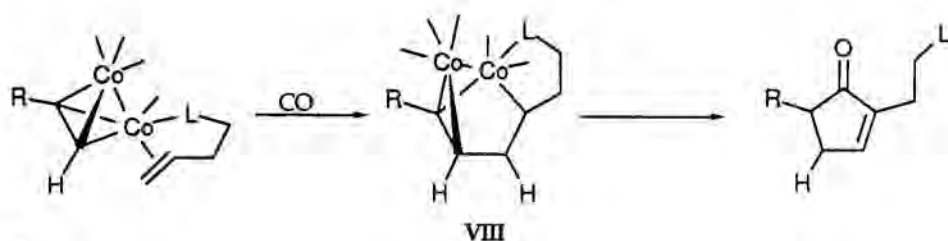


Figura I.5

Un cop vistos aquests precedents calia decidir com s'introduïa aquest nou element de control en la reacció de Pauson-Khand asimètrica. Una opció és la d'afegir un lligand prou voluminós i que aquest s'uneixi selectivament a un dels àtoms de cobalt (Fig. I.6). Això pot reduir la llibertat conformacional del complex. No obstant, aquesta aproximació té el perill de bloquejar l'accés a les posicions de coordinació reactives sobre el cobalt, i també el de l'equilibració del lligand.

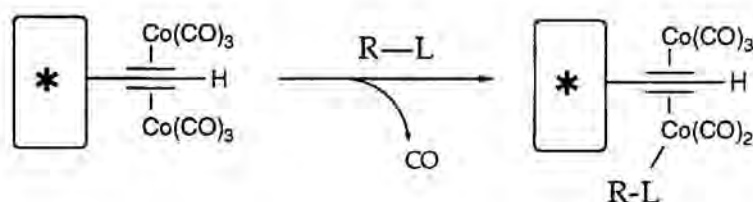


Figura I.6

L'altre possibilitat és la d'unir l'àtom coordinant a l'esquelet de l'auxiliar quiral (Fig. I.7). L'estudi d'aquesta estratègia va constituir un dels objectius de la Present Tesi Doctoral. Ara, per a tenir una coordinació preferent cap a un dels dos cobalts, no cal que el lligand sigui molt voluminós. Això hauria de permetre que l'olefina accedís més fàcilment a les possibles vacants de coordinació. A més, la unió de l'heteroàtom al cobalt implicaria la formació d'un cicle del qual també en forma part el mateix complex. Aquest fet propiciaria que el moviment conformacional del clúster de cobalt es congelés, amb el que s'aconseguiria una molècula molt més rígida que amb els auxiliars purament estèrics.

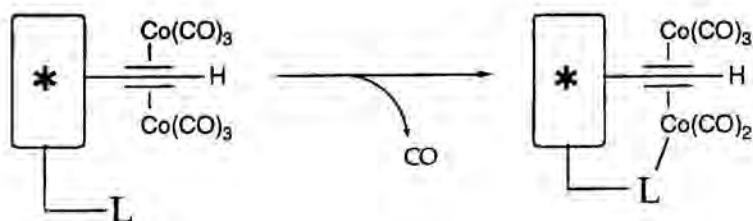


Figura I.7

Com a conseqüència d'aquesta hipòtesi vàrem decidir emprendre la recerca d'un inductor que respongués a aquests requeriments, i fos capaç de restringir la llibertat conformacional del complex mitjançant la coordinació intramolecular d'un lligand contingut en el propi auxiliar quiral.

## I.2. Tria dels inductors.

Al final de l'apartat anterior hem definit a grans trets quines són les característiques estructurals que han de complir aquests nous auxiliars. Els que a partir d'ara anomenarem auxiliars quelants. Cal que comptin amb la funció alcohol que és, tal i com hem vingut fent fins ara, on ancorarem el triple enllaç a l'inductor. Com a novetat han de disposar d'un heteroàtom capaç de coordinar-se al complex de cobalt (Fig. I.8).

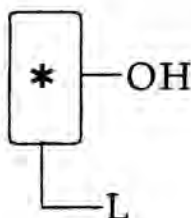


Figura I.8

Amb aquestes premises pel davant, no es tracta tant de fer un disseny a mida sinó de trobar la molècula que s'ajusti millor a aquestes demandes. Una molècula que compleixi la llista de demandes exigides a qualsevol auxiliar quiral però que, a més, contingui la funció auxiliar adient. Aquesta no és una tasca fàcil. D'alcohols òpticament actius susceptibles d'ésser emprats com a auxiliars quirals n'hi ha bastants. El nombre, però, es veu dràsticament reduït quan volem que contingui un àtom de fósfor o sofre ben situat.

La situació de l'heteroàtom és crítica. La raó principal d'aquesta importància és la grandària de l'anell que es forma un cop té lloc la coordinació<sup>4</sup>. Segons Krafft la millor posició respecte el triple enllaç és l'homopropargílica o la bishomopropargílica (Fig. I.9). Això ens assegura la formació d'un anell de cinc o sis baules.

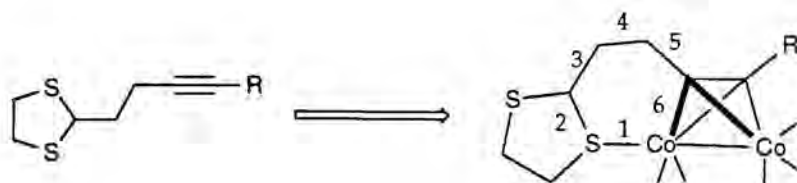


Figura I.9

La relació de proximitat més elevada en que podem trobar la funció alcohol i el lligand és la geminal. Un inductor que contingui aquesta disposició conduirà, un cop tingui lloc la coordinació intramolecular del lligand, a un anell de 5 membres (Fig. I.10). La funcionalitat d'hemioacetal no és la més adequada per a un auxiliar quiral, això ens aboca a que en la nostra aproximació els anells siguin de 6 (alcohol i heteroàtom en  $\alpha$ ) o fins i tot de 7 (alcohol i heteroàtom en  $\beta$ )

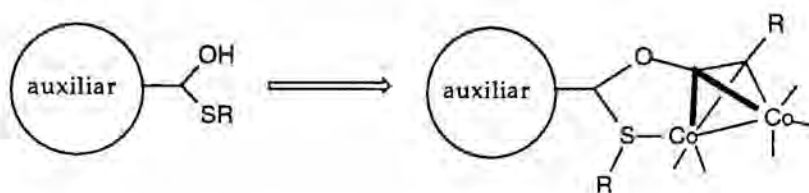
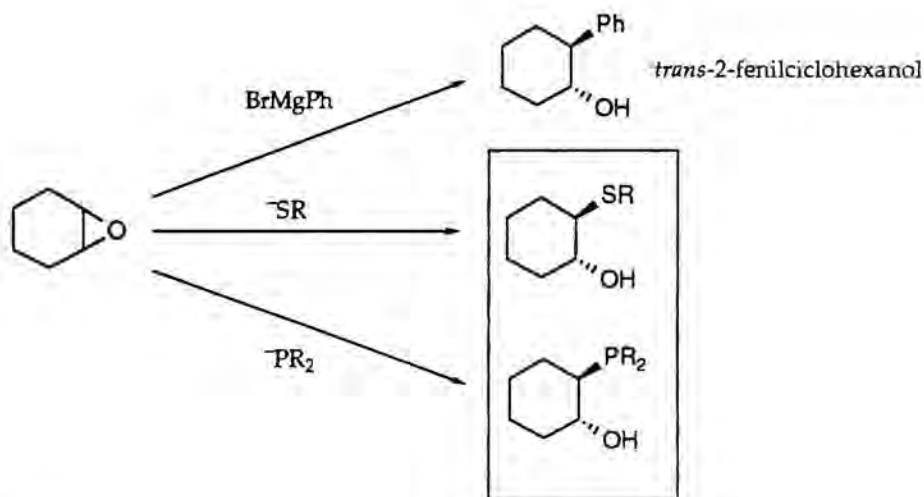


Figura I.10

No vàrem localitzat en la literatura cap auxiliar quiral que contingui un àtom sofre o de fósfor en  $\alpha$  a un hidroxil. Malgrat aquesta mancança, i tenint en compte la síntesi del *trans*-2-fenilciclohexanol<sup>5</sup>, és fàcil imaginar-se la preparació de *trans*-2-alquiltiociclohexanols i *trans*-2-dialquilfosfinociclohexanols. La reacció hauria de tenir lloc per obertura nucleòfila estereoespecífica de l'òxid de ciclohexè (Esq. I.4).

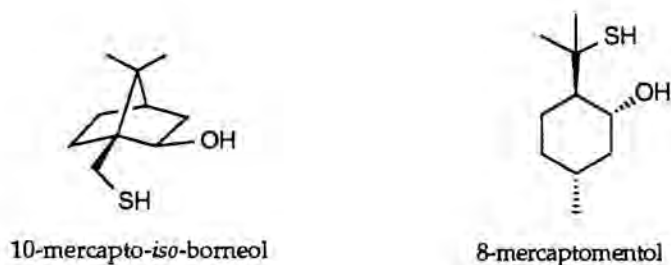
Variant simplement els grups alquil units al nucleòfil s'han de poder preparar diversos tioalcohols i fosfinoalcohols. Aquests productes seran en principi racèmics. Això, però, no impedeix contrastar la seva utilitat com a auxiliars quirals. Els adductes obtinguts a partir de l'inductor en forma de racèmic seran diastereòmers, discernibles per mitjà de qualsevol tècnica de resonància magnètica nuclear. Un cop es demostrés la vàlua d'alguna d'aquestes substàncies com a auxiliar quiral es plantejaria la seva preparació en forma òpticament pura.

<sup>5</sup> J. K. Whitesell et. al., *Org. Synth.*, 1990, 69, 1-9.



Esquema I.4

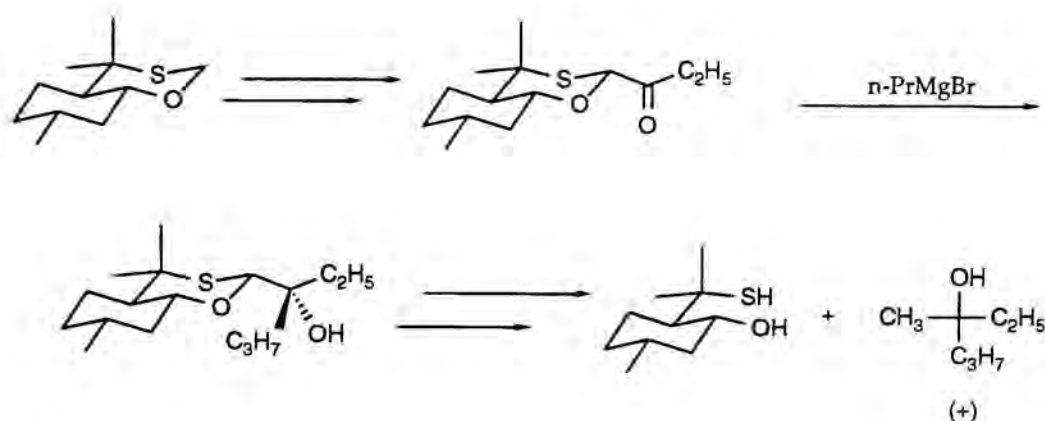
Si que vàrem trobar a la literatura alguns alcohols òpticament actius que contenen en posició  $\beta$  un àtom de sofre. Els més emprats són el 10-mercapto-*iso*-borneol i el 8-mercaptomentol (Esq. I.5).



Esquema I.5

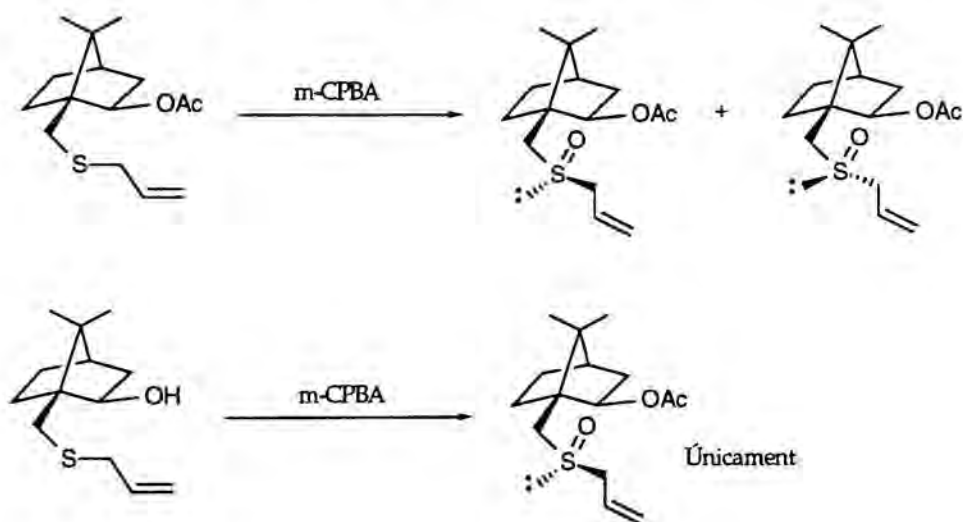
Aquest tipus de molècules s'ha utilitzat entre d'altres aplicacions en la preparació de 1,3-oxatians quirals<sup>6</sup>. L'alquilació de cetones construïdes a partir d'aquests compostos té lloc amb una diastereoselectivitat molt elevada. Aquesta metòdica permet, mitjançant el 8-mercaptomentol, preparar el (*R*)-(+)-etilmetil-*n*-propilcarbinol amb una elevada puresa òptica (Esq. I.6).

<sup>6</sup> E. L. Eliel, J. E. Lynch *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2858.



Esquema I.6

Una altra aplicació dels mercaptoalcohols quirals és la síntesi de sulfòxids d'una manera totalment estereoselectiva<sup>7</sup>. En l'oxidació del 1-al·lilitio-*iso*-borneol l'hidroxil lliure juga un paper molt important (Esq. I.7). Quan la reacció es fa amb l'alcohol protegit en forma d'acetat s'aïlla una mescla de sulfòxids diastereomèrics. En canvi, quan no hi ha l'acetat s'obté un sol diastereòmer. Relacionat amb aquest tipus de compostos De Lucchi ha publicat un treball molt complet sobre les reaccions de Diels-Alder asimètriques<sup>8</sup>.



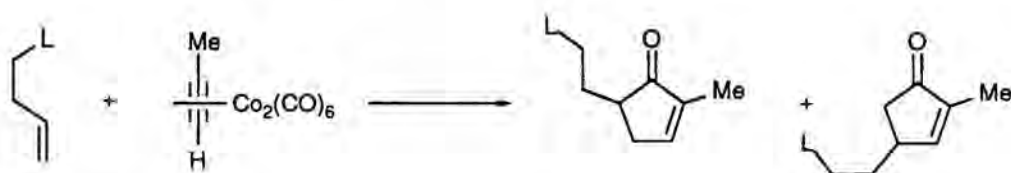
Esquema I.7

<sup>7</sup> R. Annunziata, M. Cinquini, E. Cozzi, S. Farina, V. Montanari *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1013.

<sup>8</sup> O. DeLucchi, V. Lucchini, C. Marchiorio *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1457-1466.

Fins aquí hem definit quins auxiliars poden resultar-nos interessants des d'un punt de vista estructural. Queda però, una qüestió a l'aire, que és la naturalesa dels grups alquil situats sobre l'heteroàtom. En aquest tema ens hem de moure en un compromís entre l'habilitat d'actuar com a lligand i la capacitat de conferir estabilitat al mateix complex. Si, ni l'inductor ni el grup R escollits confereixen la protecció estèrica adequada, la preparació tant de l'alcoxietí com del complex que en deriva seran problemàtiques.

Respecte a la naturalesa del grup unit al sofre Krafft duu a terme un estudi molt clarificador. Posa a prova la ciclació del complex de dicobalt hexacarbonil del propí amb diferents sulfurs homoal·lílics (Taula I.1)<sup>3</sup>. D'aquest mostreig se'n dedueix que el comportament regioquímic depen en gran mesura de la naturalesa d'aquest grup alquil.

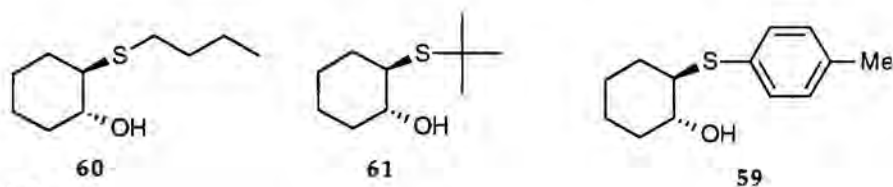


Taula II.1: Estudi de la repercusió en la regioquímica del grup unit a sofre.

| <i>L</i>                         | Relació de productes | Rd. (%) |
|----------------------------------|----------------------|---------|
| S-Ph                             | 3:1                  | 65      |
| S-( <i>p</i> -OMe)Ph             | 4:1                  | 50      |
| S- <i>i</i> -Pr                  | 9:1                  | 60      |
| S-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 20:1                 | 65      |

Mentre el rendiment d'adducte de Pauson-Khand no canvia, la relació de regioisòmers pateix una gran variació. Clarament els grups alifàtics donen un millor regiocontrol i entre ells les cadenes lineals són les que ofereixen una selectivitat més alta.

Tenint en compte tot això vàrem decidir emprendre la síntesi de diferents ( $\pm$ )-*trans*-2-alquiltioiciclohexanols (Esq. I.8). En base a la disponibilitat de reactius i a la varietat estructural d'aquests es va escollir com a grups alquil el *n*-butil, el *tert*-butil i el *p*-tolil.



Esquema I.8

En relació als  $\beta$ -mercaptoalcohols quirals d'entrada decidirem preparar únicament el 10-mercapto-*iso*-borneol en la seva forma metilada al sofre **65** (Fig. I.11). Aquesta molècula ja era descrita. Furukawa l'any 1989 l'havia aplicat a la síntesi de 1,2-ariloxirans òpticament actius (Esq. I.9)<sup>9</sup>. El sulfur actua com a mediador quiral que transfereix, a través d'un ilur intermedi, un grup alquil a l'aldehyd. La quiralitat de **65** provoca que els corresponents epòxids s'obtinguin amb un moderat excés enantiomèric.

Pel que fa al 8-mercaptomentol **58**, tot i que la seva síntesi a partir de la (+)-pulegona és fàcil, el vàrem descartar. El principal inconvenient és que s'obté com una mescla de quatre isòmers entre els quals és difícil separar-ne el diastereòmer desitjat<sup>10</sup>.

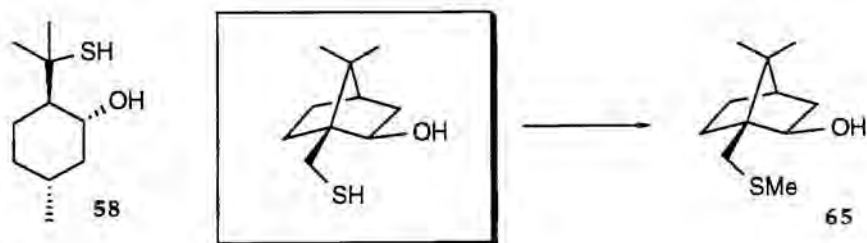
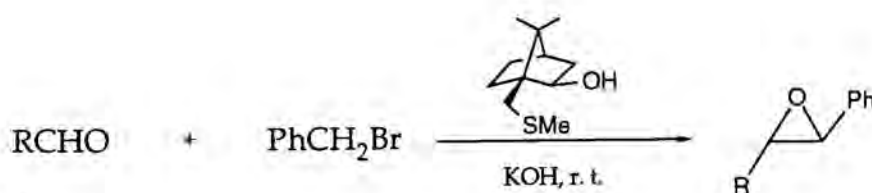


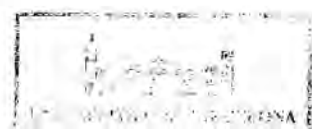
Figura I.11



Esquema I.9

<sup>9</sup> N. Furukawa, Y. Sugihara, H. Fujihara *J. Org. Chem.* **1989**, *59*, 4222-4224.

<sup>10</sup> E. L. Eliel, J. E. Lynch, F. Kume, S. V. Frye *Org. Synth. Coll. Vol. VIII*, 362.



## II. Preparació dels auxiliars quirals.

### II.1 Preparació del ( $\pm$ )-*trans*-2-*p*-tolilsulfanilciclohexanol.

Tal i com hem apuntat en la introducció, la síntesi de *trans*-2-alkiltiociclohexanols pot procedir per l'obertura nucleòfila per part del tiol de l'òxid de ciclohexè. És ben coneguda l'elevada nucleofília de l'àtom de sofre. Podria passar doncs, que la reacció tingués lloc per si mateixa sense cap mena de catàlisi (Fig. II.1). Si bé aquesta possibilitat no és nul·la, el més probable és que l'obertura de l'epòxid sense catalitzar fos molt lenta.

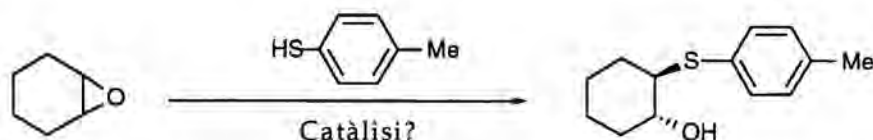
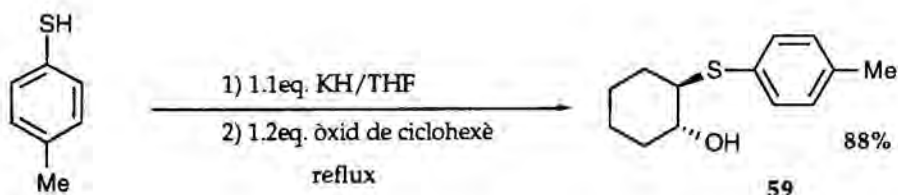


Figura II.1

Després d'haver assajat diferents condicions de catàlisi àcida ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ), va ser la catàlisi bàsica la que va resoldre les nostres necessitats. La reacció del tiolat de *p*-tiocresol amb l'òxid de ciclohexè condueix d'una forma totalment estereoespecífica al ( $\pm$ )-*trans*-2-*p*-tolilsulfanilciclohexanol **59** (Esq. II.2).



Esquema II.2

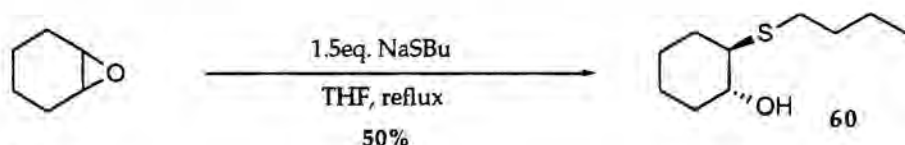
El primer pas és la formació del tiolat que és fa mitjançant un hidrur metàl·lic. L'hidrur de potassi dona millors resultats que el de sodi. Un cop tenim format el tiolat s'hi addiciona l'òxid de ciclohexè i s'escalfa a reflux de THF. Després d'un dia a reflux s'aïlla el tioalcohol *trans* **59** amb un 88% de rendiment. Les primeres proves es varen realitzar en èter, però en aquest solvent el tiolat és poc soluble i la reacció s'enlenteix molt. El THF dissol millor la sal orgànica; com a conseqüència, els temps de reacció s'escurcen considerablement. Sovint en aquest tipus de reaccions s'aïlla una petita quantitat de disulfur. Per evitar-ho



només cal evitar la presència d'oxigen. Una bona mesura és desgasar bé els solvents emprats i fer la reacció sota atmosfera inert.

## II.2. Preparació del *trans*-2-*n*-butilsulfanilciclohexanol.

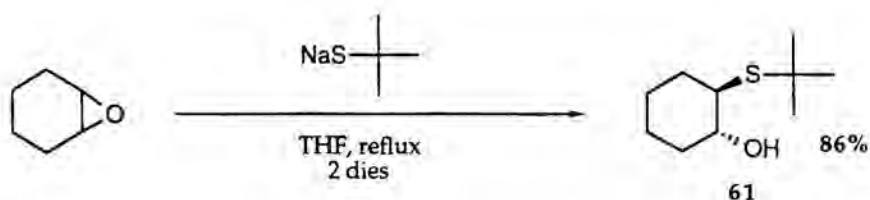
De forma anàloga a la ja descrita en l'apartat anterior es procedí a la síntesi del *trans*-2-*n*-butilsulfanilciclohexanol **60** en medi bàsic (Esq. II.3). Per a això, mitjançant butantiol i hidrur sòdic es preparà una suspensió de 1.5eq. del tiolat corresponent en THF. Quan acabà el desprendiment d'hidrogen s'hi addicionà l'òxid de ciclohexè. Veient per ccf que a temperatura ambient la reacció no evolucionava, es portà a reflux de THF durant unes 18h. Seguint aquesta metòdica s'aïllà el tioalcohol **60** amb un rediment del 50%. Aquest rendiment és més baix de l'habitual. Això es deu amb tota probabilitat a que el temps de reacció fou massa curt.



Esquema II.3

## II.3. Preparació del *trans*-2-*tert*-butilsulfanilciclohexanol.

De forma idèntica a la dels apartats anteriors es va preparar el *trans*-2-*tert*-butilsulfanilciclohexanol **61** (Esq. II.4). El tiolat de sodi es preparà a partir del 1,1-dimetiletandiol i NaH. Aquest cop l'addició de l'òxid de ciclohexè es realitzà a reflux de THF. La reacció d'obertura durà aproximadament 2 dies. Al llarg d'aquest temps per ccf s'observa la lenta desaparició de la taca blava (anisaldehyd) de l'epòxid i l'aparició, a un Rf lleugerament inferior, d'una nova taca de color verd corresponent al producte d'obertura.



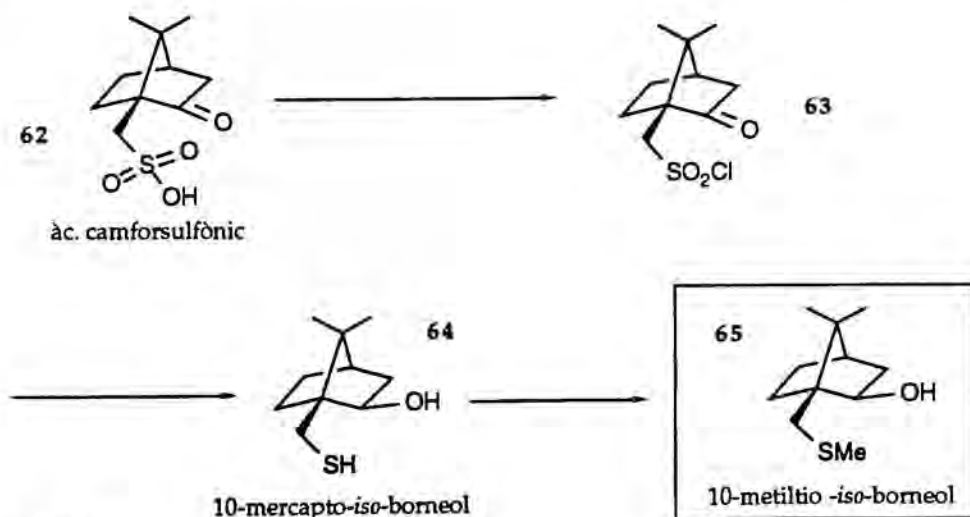
Esquema II.4

Després dels dos dies a reflux la solució esdevé pràcticament transparent. Donada la gran netedat del cru de reacció decidírem no cromatografiar el producte final. El poc epòxid de partida remanent es pogué eliminar per evaporació a la bomba de buit. Amb bon rendiment es va aïllar un oli que per espectroscòpia s'identificà com l'alcohol 61.

#### II.4. Preparació del (-)-10-metiltio-*iso*-borneol.

La preparació del 10-metiltio-*iso*-borneol 65 era descrita a la literatura. Furukawa i col.laboradors l'havien emprat en la síntesi d'oxirans òpticament actius. En el mateix treball descriuen la seva preparació a partir del 10-mercapto-*iso*-borneol 64, mitjançant una metilació selectiva del tiol. Per a la preparació de tioalcohol 64 varem seguir una metodologia descrita per Eliel<sup>11</sup>.

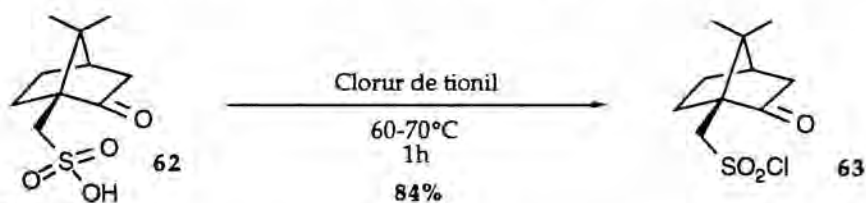
La síntesi del 10-metiltio-*iso*-borneol parteix de l'àcid camforsulfònic i consta de tres etapes (Esq. II.5). La primera és la preparació del clorur de l'àcid camforsulfònic 62. La reducció del clorur de l'àc. camforsulfònic fins al mercaptoalcohol 64 és la següent etapa de la seqüència sintètica. En l'última etapa es metila de forma selectiva la funció tiol en presència de l'hidroxil sense protegir.



Esquema II.5

<sup>11</sup> E. L. Eliel, W. J. Frazee *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3598-3599.

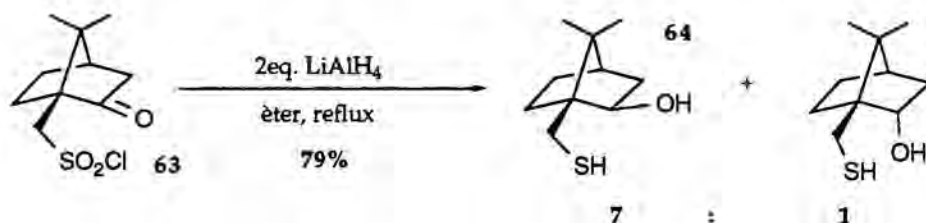
Es varen assajar dos reactius de cloració: el pentaclorur de fosfor i el clorur de tionil. El primer d'aquests, condueix segons Bartlett al clorur d'àcid amb un rendiment quantitatiu<sup>12</sup>. Seguint la recepta d'aquest autor, la reacció en fase sòlida del  $\text{PCl}_5$  i l'àc. camforsulfònic dóna en el millor dels casos un 31% de rendiment. Aquesta diferència l'atribuïm a la manca d'activació tèrmica. Bartlett descriu la reacció a una escala de 400g. Nosaltres la realitzàrem amb 10g. Quan en una reacció exotèrmica hi ha una diferència d'escala tant acusada, pot passar que en un cas s'hagi de refredar mentre en l'altre calgui escalfar.



Esquema II.6

La reacció amb  $\text{SOCl}_2$  ens va donar millors resultats (Esq. II.6). Es va mesclar l'àcid camforsulfònic amb 2.5eq. de clorur de tionil i es va escalfar la mescla sense dissolvent durant 1h. Durant aquest període el cru esdevé homogeni, senyal de que la reacció ha arribat a la fi. L'eliminació del  $\text{SOCl}_2$  en excés i la cristallització en hexà ens proporcionà el clorur 63 amb un 88% de rendiment.

La reducció del clorur de l'àcid camforsulfònic s'efectua amb hidrur d'alumini i liti en èter (Esq. II.7). Aquesta és una reducció exhaustiva de tots els grups funcionals de la molècula 63. Si comptem els equivalents d'hidrur que calen per reduir 63 veurem que són sis. Només en posem 2 d'excés.



Esquema II.7

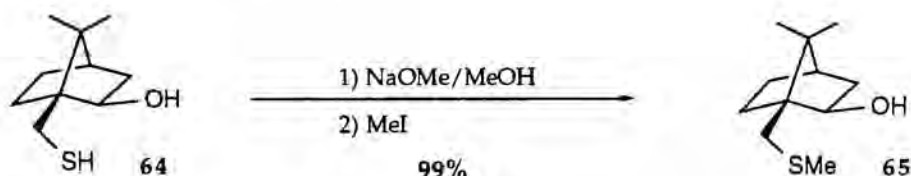
L'addició del clorur d'àcid a la suspensió de  $\text{LiAlH}_4$  en èter es realitzà a baixa temperatura (-78°C). Llavors, un cop acabada l'addició, es deixà pujar progressivament la temperatura fins a 25°C i seguidament es posà a reflux

<sup>12</sup> P. D. Bartlett, L. H. Knox *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 196.

d'èter. Amb això es pretenia aconseguir una reducció el màxim d'estereoselectiva de la cetona en la posició 2. La relació d'isòmers *exo:endo* que s'obté pot variar entre 4:1 i 7:1 en el millor dels casos. Aquests diastereòmers es separen per cromatografia en un aparell de MPLC emprant com a fase estacionària SiO<sub>2</sub> de 250-400 mesh. El rendiment en el diastereòmer *exo* és del 63%.

Els rendiments d'aquesta reacció són força variables. Sovint baixen sense una causa aparent. Hi ha dos factors relacionats amb aquest comportament. L'ún és la qualitat del LiAlH<sub>4</sub>. L'altre factor decisiu és la hidròlisi dels aluminats. Una hidròlisi acurada ens assegurarà un bon rendiment de mercaptoalcohol.

L'última etapa sintètica implica la metilació selectiva del tiol en presència de l'alcohol en posició 2 (Esq. II.8). El sofre és un dels millor nucleòfils i alhora és més àcid que l'hidroxil.



Esquema II.8

Alternativament a com fa Furukawa (NaH/MeI/THF) nosaltres sotmetérem el 10-mercapto-*iso*-borneol al tractament de metòxid sòdic en metanol<sup>7</sup>. Això provoca la desprotonació selectiva del tiol. Seguidament, el tiolat s'alquila a temperatura ambient amb iodur de metil. Això ens forneix amb un rendiment gairebé quantitatiu i amb una elevada puresa el 10-metilsulfanil-*iso*-borneol 65.

### III. Cicloaddicions de Pauson-Khand.

#### III.1. Alcoxietins derivats de *trans*-2-alkultiociclohexanols.

##### III.1.1. Preparació dels complexos.

Tal i com vàrem fer per als inductors estèrics, es prepararen els complexos de dicobalt hexacarbonil dels alcoxialquins terminals derivats de *trans*-2-alkultiociclohexanols. La reacció d'aquests ens permetria comparar l'efectivitat d'aquest nou tipus d'inductor amb la dels assajats fins ara. L'estratègia emprada en la síntesi dels complexos de dicobalt hexacarbonil va ser la mateixa que s'ha descrit anteriorment. És a dir; preparació de l'alcoxietí en una sola etapa i, a partir d'aquest, síntesi del complex d'alquí terminal mitjançant una seqüència que consta de protecció amb  $\text{SiMe}_3$ , complexació i alliberament del grup protector (Fig. III.1).

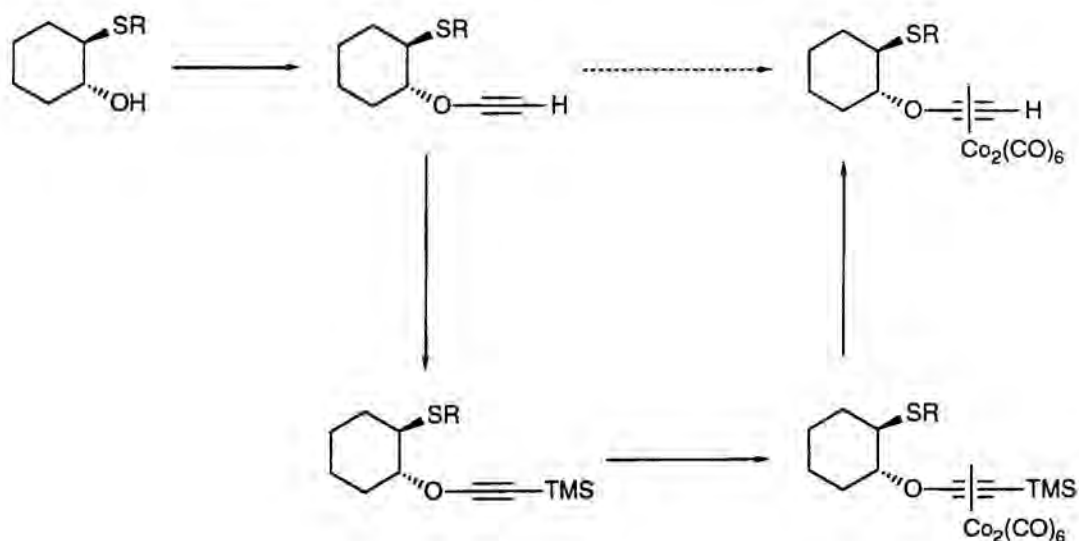
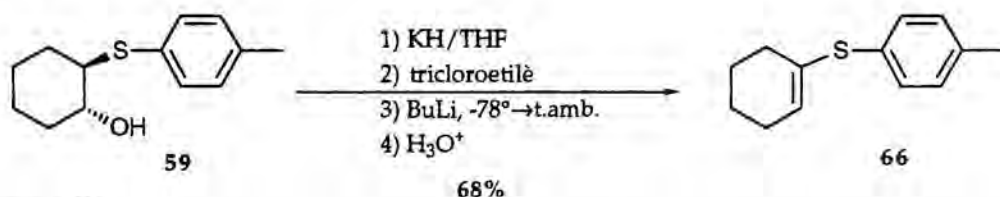


Figura III.1

Seguint aquesta estratègia es va preparar el complex de cobalt del ( $\pm$ )-*trans*-1-etiniloxi-2-*p*-tolilsulfanilciclohexà 67. El primer pas, que és la síntesi "one-pot" de l'alcoxietí, es feu segons la metòdica descrita per A. Moyano i A. E. Greene

que ja hem emprat repetidament en aquesta Tesi<sup>13</sup>. Amb aquest substrat, però, s'ha d'anar especialment amb compte quan efectuem la darrera eliminació amb BuLi. Si deixem augmentar la temperatura del cru fins a temperatura ambient el producte majoritari no és l'alcoxiacetilè esperat sinó el *p*-tolilsulfanilciclohexè 66 (Esq. III.1).



Esquema III.1

L'obtenció d'aquest subproducte és deguda a la relativa acidesa del protó en posició geminal respecte del sofre; quan la temperatura és prou alta té lloc una eliminació que condueix a l'olefina 66 (Fig. III.2). L'etiniloxi actua com a grup sortint.

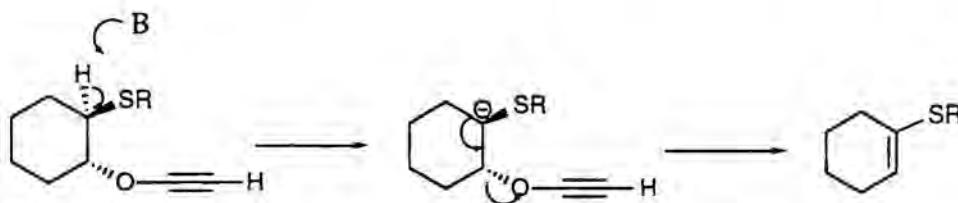
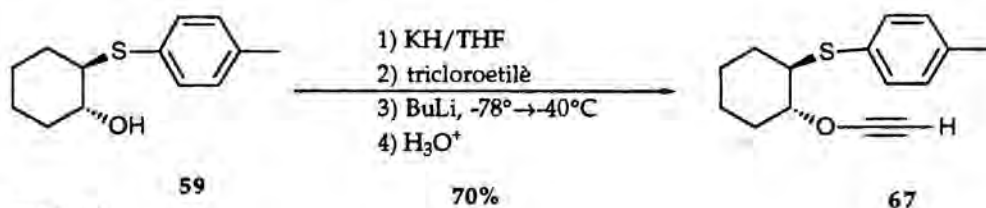


Figura III.2

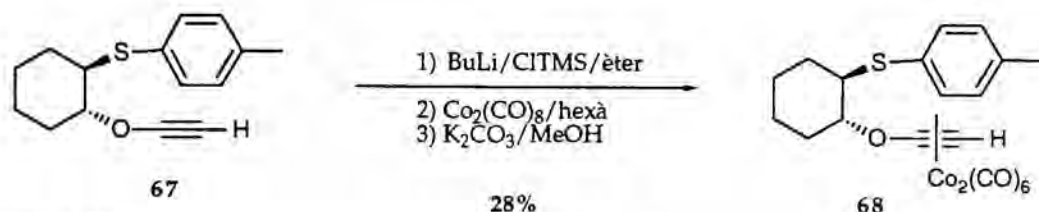
Per evitar aquesta reacció secundària s'ha d'aturar la reacció abans de que arribi a temperatura ambient. A baixa temperatura (-40°C) la formació del triple enllaç ja és consumada, mentre que l'eliminació del grup etiniloxi encara no ha tingut lloc (Esq. III.2). Prenent aquesta precaució la síntesi de 67 transcorre sense problemes i amb un rendiment del 70%.



Esquema III.2

<sup>13</sup> A. Moyano, F. Charbonnier, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2919-2922.

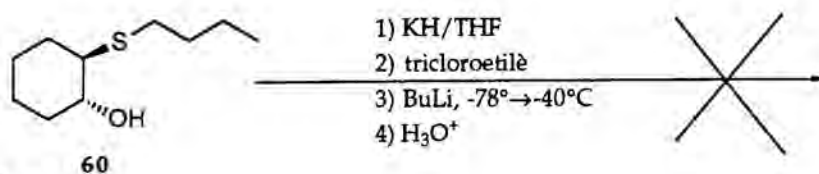
La síntesi del complex de dicobalt hexacarbonil de **67** es va fer segons el protocol basat en la protecció, formació del complex i desprotecció final (Esq. III.3). Altra vegada, cal anar amb molt de compte amb el BuLi quan desprotonem l'alcoxièti. Si no es controla la temperatura, també pot haver-hi eliminació.



Esquema III.3

El tractament amb butil liti es porta a terme a  $0^\circ\text{C}$  durant 5-10 min; tot seguit, s'hi addiciona el clorur de trimetilsilil. Tot i pendre aquestes precaucions, per ccf encara s'observa la taca corresponent al producte d'eliminació **66**. Gràcies a una purificació per columna amb  $\text{Al}_2\text{O}_3$  podem separar aquest subproducte. Al final, el complex hexacarbonílic **68** s'aïlla amb un rendiment del 28%, força més baix que l'habitual.

Seguint el mateix procediment es va intentar preparar el complex de cobalt de l'alcoxièti derivat del ( $\pm$ )-*trans*-2-butilsulfanilciclohexanol **60**. Tanmateix, en la primera etapa de la síntesi —preparació de l'alcoxièti— ens vàrem adonar de les dificultats que això comportava. Durant tota la reacció els mètodes de control intermedi (ccf, IR) varen revelar la bona marxa del procés. Abans de fer la última purificació per columna, l'IR del cru acreditava la formació del triple enllaç. Malgrat aquesta evidència, no vàrem ser capaços d'aïllar ni la més mínima quantitat del producte desitjat (Esq. III.4). Es va fer tot malbé a la columna cromatogràfica, tot i emprar com a fase estacionària  $\text{SiO}_2/\text{NET}_3$ . Aquesta mescla garanteix unes condicions cromatogràfiques essencialment neutres, però l'extrema inestabilitat dels derivats d'aquest tioalcohol ens va fer reconsiderar la conveniència d'emprar-lo com auxiliar quiral.



Esquema III.4

Davant l'experiència acumulada en el maneig d'aquests sustrats vàrem veure la necessitat d'adaptar i optimitzar el procés de formació del complexos de cobalt. El procés que havíem emprat fins ara era susceptible d'una lleugera millora. Cal recordar que tant en l'etapa final de síntesi de l'alcoxietí com en la posterior sililació d'aquest es passa per l'acetilur de liti. És una redundància generar dues vegades el mateix intermedi. En aquest sentit vàrem pensar que una bona estratègia fora aïllar la dicloroolefina en comptes de l'alcoxiacetilè terminal (Fig. III.3).

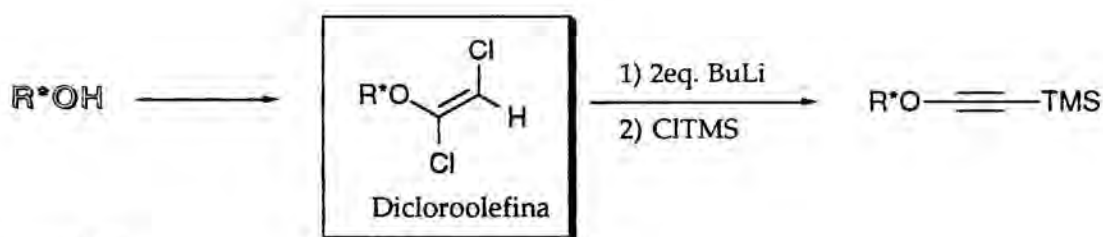
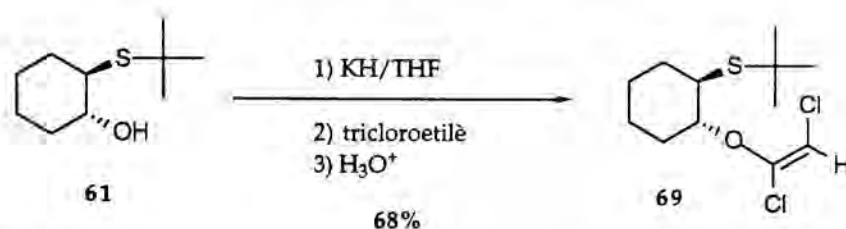


Figura III.3

Aquesta selecció d'intermedis sintètics ens ofereix sobretot dos avantatges importants. El primer és que la dicloroolefina és força més estable que el corresponent alcoxietí. Aquest és un factor molt important quan l'intermedi és un producte de partida comú per a nombrosos experiments. D'aquesta forma el podem emmagatzemar durant un llarg període de temps sense que es deteriori. L'altr avantatge és que només cal de tractar un cop amb butil liti. Això evita al màxim els problemes d'eliminació que condueixen a 1-alkiltiociclohexens. Fent-ho així, la transformació de dicloroolefina a acetilur de liti es pot fer en un dissolvent diferent al THF. L'èter és un dissolvent molt adient per als nostres propòsits. En aquest solvent la reacció és extremadament neta i podem sililar *in situ* l'acetilur amb CITMS. En fer-ho en èter, el LiCl que es forma precipita i esdevé eliminable per filtració. Així s'eviten qualsevol tractament aquós, contraproductiu en manejar aquest tipus de compostos.

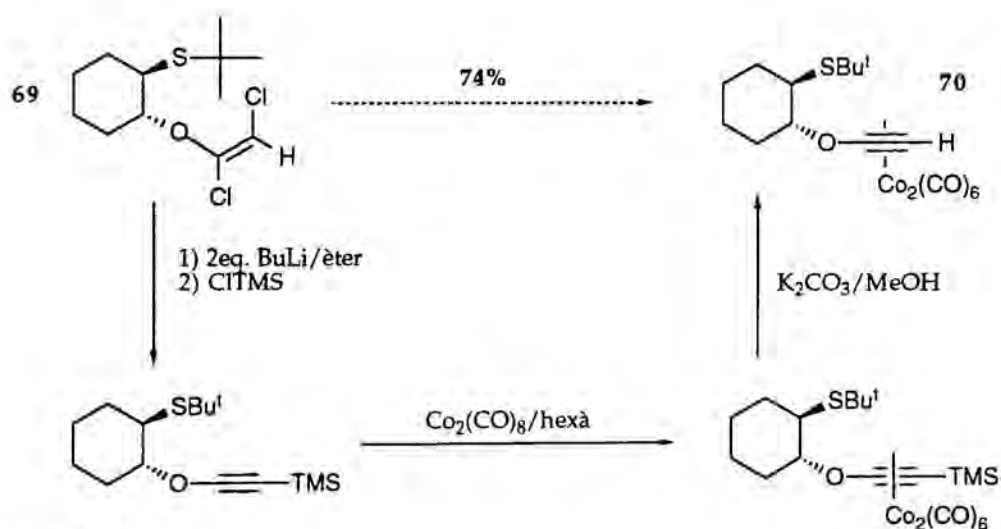
Seguint aquesta nova metòdica es va preparar el complex de cobalt derivat del ( $\pm$ )-trans-2-*tert*-butilsulfanilciclohexanol **61**. La formació de la dicloroolefina es va dur a terme segons la mateixa recepta que quan preparam els alcoxiacetils terminals, però evitant l'última etapa (Esq. III.5). És a dir, no hi vàrem afegir el BuLi, promotor de l'eliminació final cap al triple enllaç. Així es va obtenir la dicloroolefina **69** amb un rendiment del 68%.





Esquema III.5

Un cop aïllada i purificada l'olefina 69, es va preparar l'alcoxiacetilur de liti, afegint-hi en solució etèrica 2 equivalents de BuLi. Un posterior tractament amb CITMS rendí el sililalcoxiacetilè corresponent. La preparació del complex hexacarbonílic es va fer com de costum en dissolució d'hexà i la desprotecció del silil, una vegada complexat el substrat, es realitzà en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH<sup>14</sup>. El rendiment global de les tres etapes és del 74% (Esq. III.6). El complex 70 s'aïlla lleugerament impurificat. Per ccf s'observa a un R<sub>f</sub> una mica inferior una taca deguda a algun subproducte que conté cobalt. Aquesta taca té un color més fosc que la del complex. Més endavant acumulem prou elements de judici per deduir la naturalesa d'aquest subproducte.



Esquema III.6

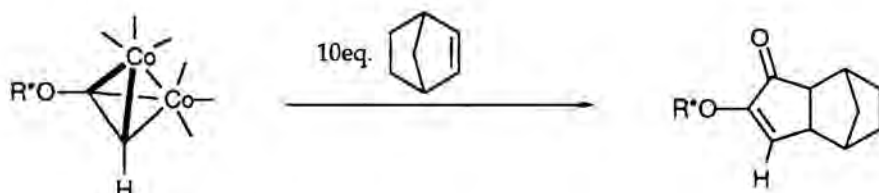
En resum, s'han preparat dos complexos de cobalt hexacarbonil. Són els derivats del ( $\pm$ )-*trans*-1-etiniloxi-2-*p*-tolilsulfanilciclohexà 67 i del ( $\pm$ )-*trans*-1-etiniloxi-2-*tert*-butilsulfanilciclohexà. Aquest últim segons un nou procediment que a partir de la dicloroolefina optimitza el rediment i evita l'eliminació del

<sup>14</sup> D. T. Trust, A. G. McInnes *Can. J. Chem.* 1965, 43, 2004.

grup etiniloxi. No s'ha aconseguit la síntesi del compost amb un grup *n*-butiltio unit a l'anell de ciclohexà, doncs aquest grup no protegeix eficaçment l'alcoxiacetilè i aquest no és prou estable.

### III.1.2. Cicloaddicions intermoleculares.

Les reaccions de Pauson-Khand amb els complexos **68** i **70** es varen fer en dissolució d'hexà. A l'igual que per als inductors estèrics, les reaccions amb el norbornè tenen lloc a una temperatura extraordinàriament baixa i amb uns rendiments molt elevats (Taula III.1).

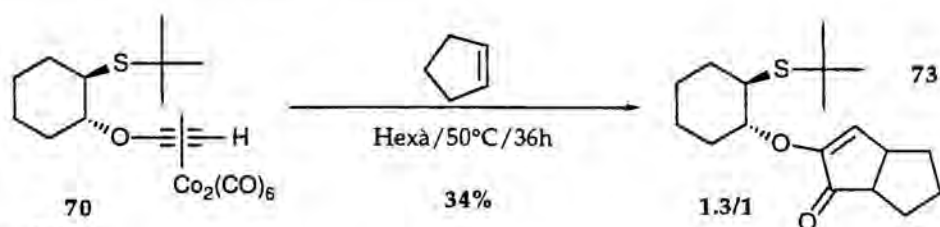


Taula III.1:

| R*  | Solvent | T (°C) | Rd(%) | r.d.  | Separables | Adducte   |
|---|---------|--------|-------|-------|------------|-----------|
| <i>trans</i> -2- <i>p</i> -tolilsulfanilciclohexil    | hexà    | 25     | 73    | 1.2/1 | Si         | <b>71</b> |
| <i>trans</i> -2- <i>tert</i> -butilsulfanilciclohexil | hexà    | 25     | 100   | 1.1/1 | No         | <b>72</b> |

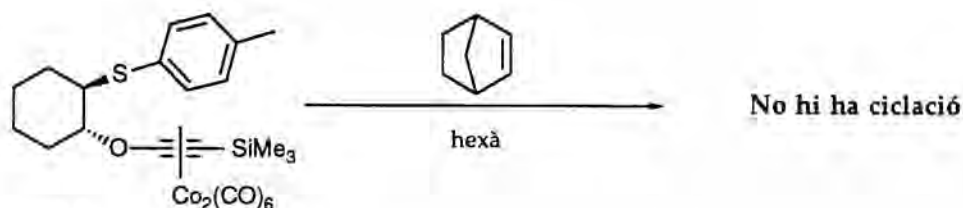
La ciclació és en cada cas totalment regioselectiva. Només s'aïlla l'adducte amb el grup alcoxi adjacent al carbonil. L'olefina s'incorpora també estereoselectivament per la cara *exo*. Com a contrapunt a això, la distereoselectivitat observada en la cicloaddicció és pràcticament nul·la.

Amb el ciclopentè els resultats són similars (Esq. III.7). L'adducte **73** provinent de la reacció del complex **70** i el ciclopentè s'obté amb rendiment del 34% i una relació diastereomèrica de 1.3/1. Aquests inductors semblen comportar-se igual que els auxiliars quirals estèrics.



Esquema III.7

També es va assajar la reacció de reacció amb els complexos sililats (Esq. III.8). Malauradament, tots els intents foren infructuosos. Això és degut segurament a l'enorme congestió estèrica que provoca aquest radical, que sumada a la del mateix auxiliar impedeixen que tingui lloc la formació del metal·locicle intermedi.



Esquema III.8

Amb la finalitat d'investigar la possible formació de l'intermedi cíclic que postulàvem en la introducció i dins del treball general per a caracteritzar aquest tipus de complexos es va realitzar un estudi per espectroscòpia de masses dels complexos de cobalt. Si detectàvem el pic molecular degut a l'espècie de sis carbonils podriem estar segurs de que el compost que teniem entre mans no estava en la forma quelada. El producte del qual vàrem estudiar el comportament per espectrometria de masses va ser el complex de cobalt 74.

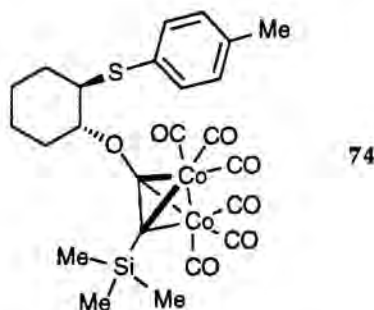


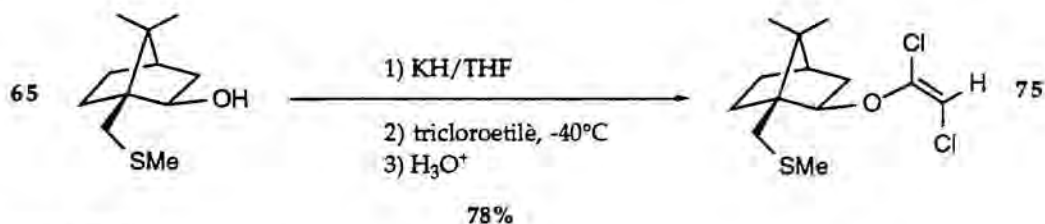
Figura III.4

L'impacte electrònic i la ionització química foren els mètodes emprats per a la ionització de la mostra. En cap dels casos es va poder detectar la presència del pic corresponent a l'espècie amb sis carbonils. S'ha de destacar que per ionització química amb isobutà es varen poder veure senyals degudes a les successives perdues de CO, però no el pic molecular. Aquests experiments només permeten afirmar que la pèrdua del primer CO és extremadament fàcil. Això podria ser degut a la presència de l'heteroàtom en la posició adjacent, o potser també, a les condicions d'alt buit en que es desenvolupa la tècnica de l'espectrometria de masses.

## III.2. Alquins derivats del 10-metilthio-*iso*-borneol.

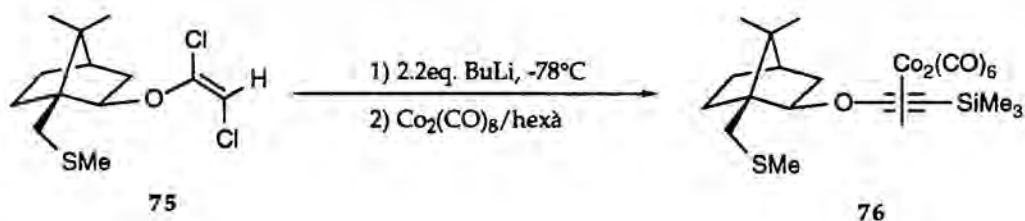
### III.2.1. Preparació i comportament de complex de cobalt de l'alcoxietí derivat del 10-metilthio-*iso*-borneol.

Per a la preparació del complex de dicobalthexacarbonil amb el 10-metilthio-*iso*-borneol es va emprar la mateixa seqüència que amb el *trans*-2-*tert*-butilsulfanilciclohexanol. Primer es preparà la dicloroolefina i seguidament es sintetitzà el complex d'alquí terminal en tres passos. La síntesi de la dicloroolefina **75** transcorre sense problemes i amb bon rendiment (Esq. III.9).



Esquema III.9

Un cop vàrem tenir la dicloroolefina **75** a les nostres mans, vàrem procedir a la síntesi del corresponent complex de cobalt. Per a això, es tractà l'olefina **75** amb 2.5eq. de BuLi a  $-78^\circ\text{C}$  en èter. Una vegada format l'acetilur, aquest es sililà amb CITMS. L'alcoxietí sililat es complexà, tal i com és habitual, amb  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en dissolució hexànica. Es concentrà el cru i es va purificar mitjançant una cromatografia ràpida sobre alúmina. Això ens va proporcionar una fracció del complex sililat **76** (Esq. III.10). Aquest compost, però, exhibia un comportament molt interessant.



Esquema III.10

Per ccf es podia observar que el complex de cobalt original, de color vermell intens, estava impurificat per una altra espècie també acolorida. Hi havia una taca d'un color marró a un Rf lleugerament inferior. Aquest nou producte no semblava ser una espècie carbonílica de cobalt, ja que quan revelàvem la ccf, tant amb anisaldehyd com amb iode, apareixia una taca intensa indicativa del seu contingut en matèria orgànica.

L'espectre de resonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  de la mescla indicava que ambdós compostos conservaven els trimetilsilil i metiltio (Fig. III.5). Els dos es trobaven aproximadament en la mateixa proporció que en la capa fina. El curiós, però, era el desplaçament químic que exhibien els senyals deguts als grups metil units al sofre. En el compost minoritari aquest radical s'havia desplaçat 0.33 ppm cap a camps més baixos. El metilè en la posició 10 de l'esquelet d'isoborneol també mostrava un comportament similar.

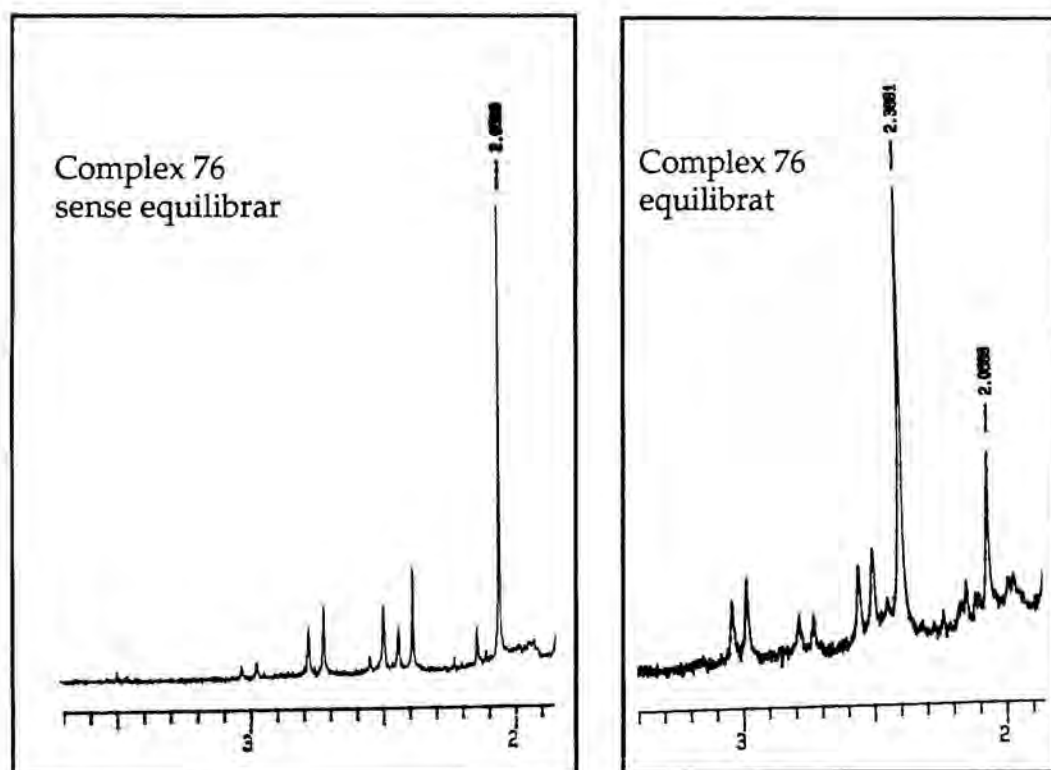


Figura III.5

Quan vàrem escalfar la dissolució hexànica de la mescla a uns 50°C sota atmosfera de nitrogen s'observà com el complex de cobalt més apolar evolucionava cap al producte que originava la taca de color marró a un Rf

inferior (Fig. III.6). Aquesta transformació també es va poder constatar per RMN de  $^1\text{H}$ . Si el tractament tèrmic es perllonga molt, o augmentem molt la temperatura, els complexos es descomposen.

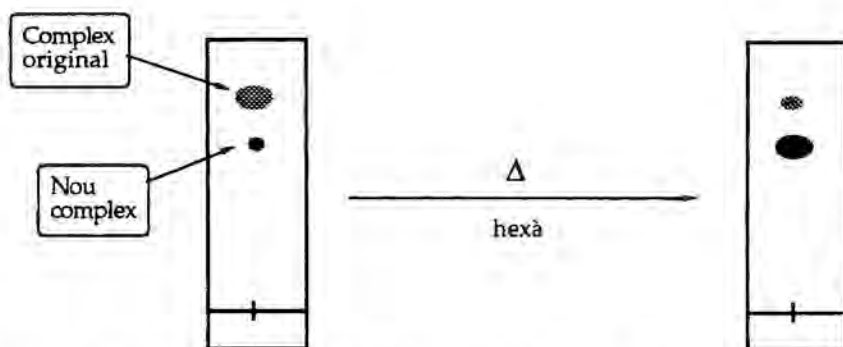
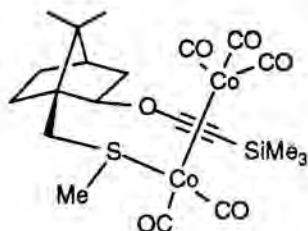


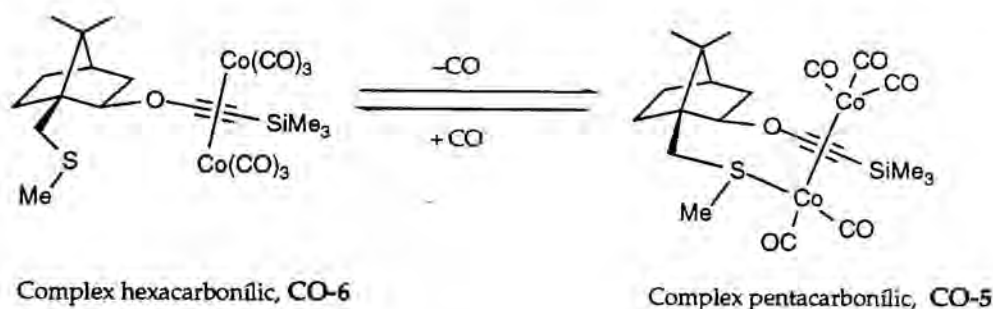
Figura III.6: ccf dels complexos de cobalt ( $\text{SiO}_2$ , hexà / AcOEt al 10%)

Aquest comportament semblava indicar que ens trobàvem davant del que havíem estat cercant: El complex de dicobalt hauria substituït un dels lligands carbonil pel sofre del grup metiltio (Esq. III.11). El nou complex tindria doncs cinc carbonils únicament.



Esquema III.11

Ben aviat, més experiments corroboraren aquesta hipòtesi. Si abans hem dit que, per activació tèrmica el complex inicial de color vermell es transformava en una nova espècie, en atmosfera de CO aquest nou producte revertia en el complex original de color vermell. Això prova que existeix un equilibri entre aquestes dues espècies (Esq. III.12). En absència de monòxid de carboni i escalfant podem desplaçar l'equilibri cap el complex pentacarbonílic cíclic. En canvi, quan l'atmosfera en que enmagatzamem la mescla és de CO, el producte majoritari és el complex hexacarbonílic inicial.



### Esquema III.12

Tots aquests estudis es varen dur a terme amb el complex sililat. Recordem que els complexos sililats no són gens reactius en les condicions habituals de la reacció de Pauson-Khand. Així doncs, per a completar el procés de síntesi del complex d'alquí terminal cal eliminar el grup protector. Amb una mescla dels complexos hexacarbonílic i pentacarbonílic es varen assajar les condicions de desprotecció habituals  $\text{—K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH—}$ . El resultat d'aquest estudi va revelar que el grup trimetilsilil unit al complex hexacarbonílic és més làbil al carbonat potàssic que el complex pentacarbonílic. Mentre que el C-H acetilènic del primer queda totalment desprotegit en 0.5h, per a l'altre complex són necessàries com a mínim 1.5h. Els nous complexos sense sililar són una mica més polars i apareixen a un  $R_f$  inferior.

Un cop vàrem tenir el corresponent complex de l'alcoxièti es va comprovar que aquest exhibia les mateixes propietats que el complex protegit. Efectivament, el complex hexacarbonílic equilibrava cap al de 5 carbonils per activació tèrmica. El procés invers també tenia lloc. Quan la mescla es sotmetia a agitació sota atmosfera de CO el complex majoritari era l'hexacarbonílic. Per caracteritzar degudament ambdues espècies es procedí a enregistrar els espectres de ressonància de  $^1\text{H}$  i de  $^{13}\text{C}$ . En l'espectre de protó s'observava el mateix que el cas de les espècies sililades. És a dir, el grup metil i el grup metilè units a sofre en el complex pentacarbonílic ressonen a camps més baixos que el corresponent complex de 6 CO. També poden apreciar-se els senyals deguts al protó terminal de l'acetilè (Fig. III.6). Són uns singlets molt fins, un per a cada tipus de complex. En base a aquests senyals (per cada espècie només s'aprecia un sol pic) sembla que dels dos complexos pentacarbonílics diastereomèrics que es poden formar només n'hi hagi un (Fig. III.7).

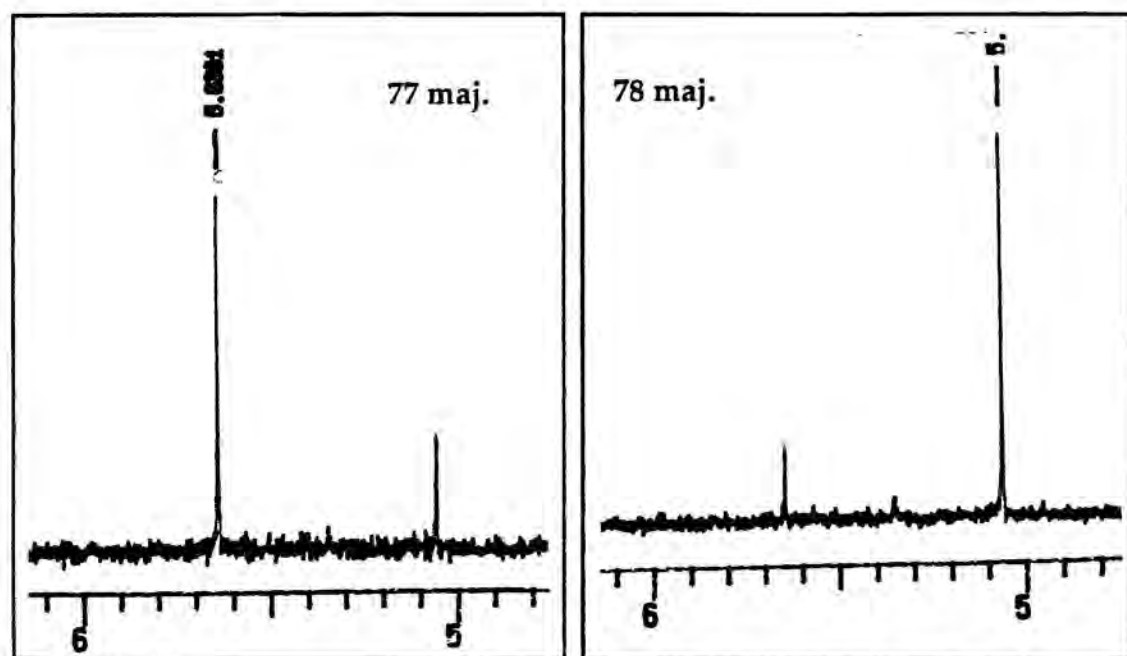


Figura III.6

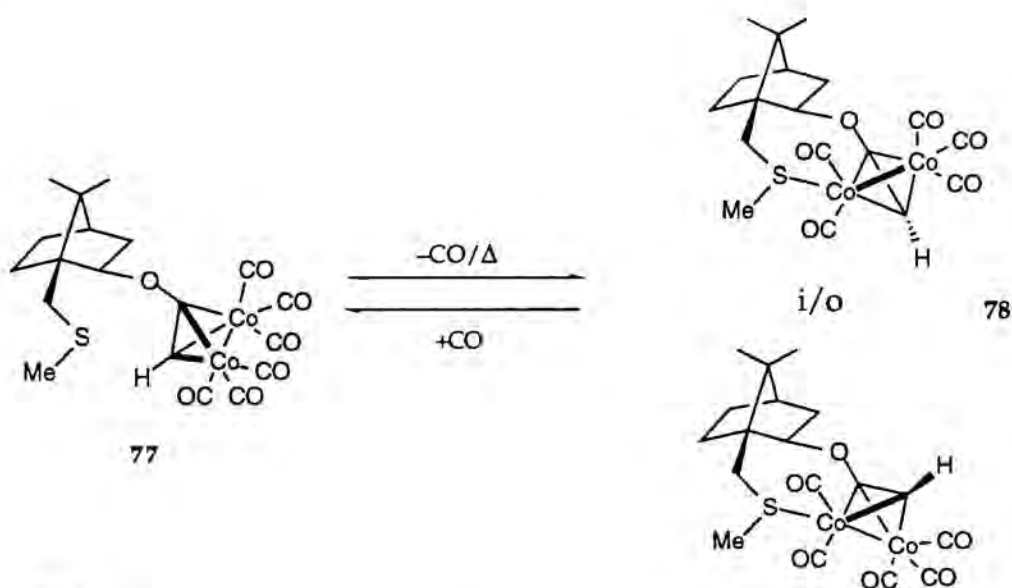


Figura III.7

Aquest comportament no el vàrem poder corroborar per RMN de  $^{13}\text{C}$ . Tots els intents d'enregistrar-ne l'espectre foren en va. El cobalt és un nucli paramagnètic i, com a conseqüència, les traces de metall que queda lliure per la descomposició del complex —poc estable en solució de  $\text{CDCl}_3$ — fan que els espectres de  $^{13}\text{C}$  perdin molta resolució.

Per espectroscòpia infraroja també podem observar que hi ha quelcom que afecta a la naturalesa del complex de cobalt. Les bandes de tensió carboni-



oxigen en els lligands CO són molt intenses i apareixen en una area molt neta de l'espectre, entre 1950 i 2090  $\text{cm}^{-1}$ . En passar del complex 77 al 78 els senyals que apareixen en aquesta zona pateixen una variació significativa (Fig. III.8). L'espectre d'infraroig de 77 conté 4 bandes a 2086, 2046, 2015 i 1956  $\text{cm}^{-1}$ . En substituir un lligand CO per un sofre les dues bandes centrals desplacen la seva freqüència de vibració, una cap a freqüències més altes i l'altra en direcció oposada (2015  $\rightarrow$  2002 i 2046  $\rightarrow$  2056). Les dues bandes exteriors no varien la freqüència però sí la intensitat del senyal. La de 2086 disminueix i la de 1956 augmenta.

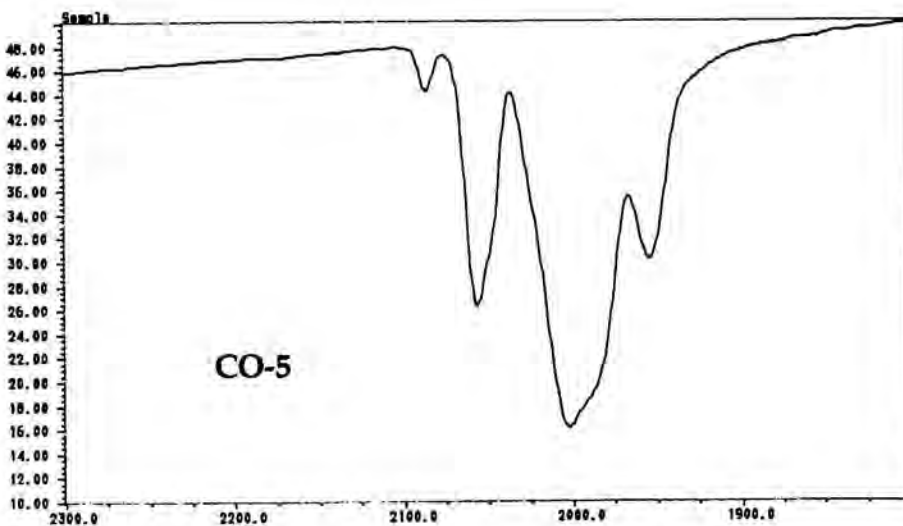
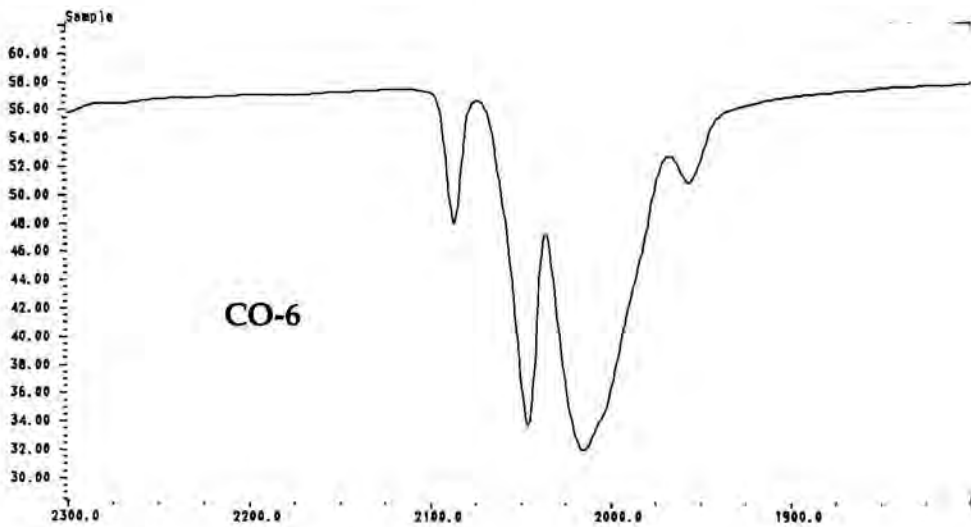


Figura III.8

El comportament d'aquestes espècies també s'estudià per espectroscòpia de masses (Fig. III.9).

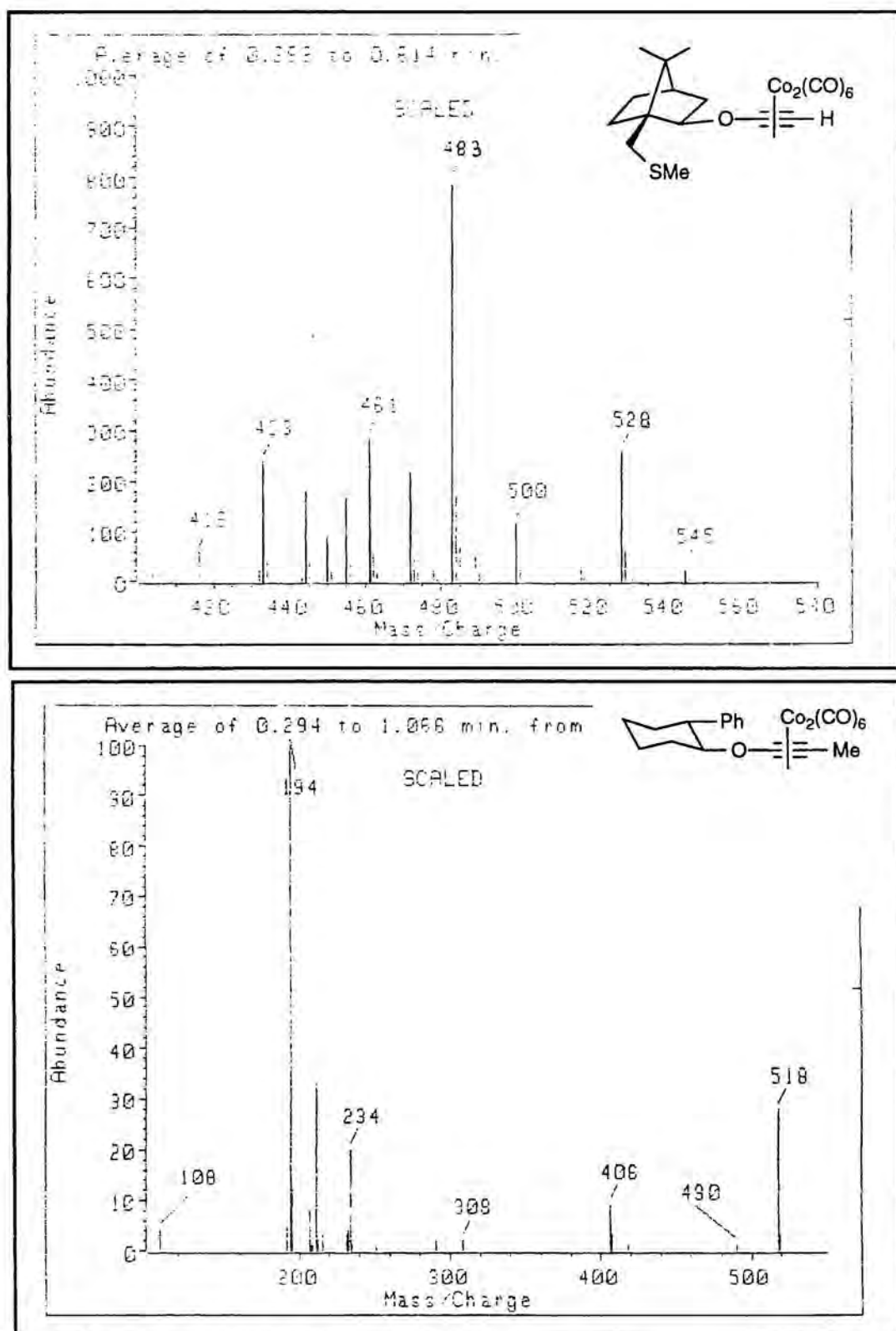


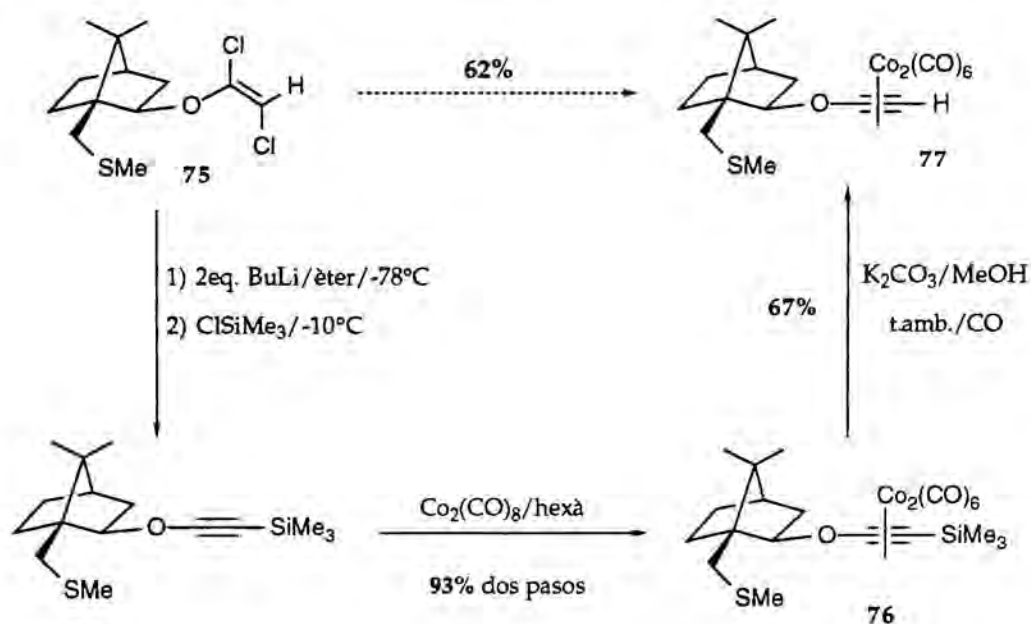
Figura III.9

Els espectres enregistrats amb ionització química del complex hexacarbonílic 77 i del l'equilibrat tèrmicament són molt similars. En tots ells hi ha un pic a 483 m/z. Aquest senyal correspon al pic  $M^{+}+1$  del complex que ha perdut un dels carbonils. Al mateix temps, també apareix un senyal força menys intens a 528 m/z. Aquest correspon al  $M^{+}+18$  del complex hexacarbonílic. De forma paral·lela, es va procedir a estudiar per espectrometria de masses el comportament d'un complex d'alcoxiolquí que no contingués un heteroàtom capaç de substituir un dels lligands CO. El complex estudiat va ser el derivat del 1-(*trans*-2-fenilciclohexiloxi)-1-propí. Al sotmetre aquest complex a la ionització química amb amoníac es va observar un pic important a 518 m/z, que correspon al  $M^{+}+18$  del complex hexacarbonílic. En cap de les proves efectuades s'observà un senyal degut a la pèrdua d'un dels lligands carbonils.

Aquest estudi també va confirmar les nostres hipòtesis: Que en les condicions d'alt buit en les que es desenvolupa aquesta tècnica el senyal majoritari correspongui al complex amb només cinc carbonils és un fet significatiu. Sobretot, quan ho comparem amb el cas on no existeix l'heteroàtom quelant i on no s'observa cap pèrdua de CO. Podem afirmar, doncs, que la presència del grup metiltio és fonamental per a que s'alliberi un lligand carbonil. Això afavoreix, alhora, la formació d'una espècie cíclica en la que el lligand CO perdut ha estat substituït per l'àtom de sofre en la posició 10 de l'esquelet d'isoborneol.

Tots aquests estudis encaixen amb els duts a terme amb els auxiliars derivats del ciclohexà. En aquell cas no vàrem detectar el pic molecular corresponent al complex hexacarbonílic. Això és indicatiu de que, encara que amb poca intensitat, també hi havia un cert efecte quelant. Ara també, estem en condicions d'interpretar la natura del subproducte acolorit que observàvem en la formació del complex derivat del *trans*-1-etiniloxi-2-*tert*-butilsulfanilciclohexà. Es tractava molt probablement d'una petita quantitat de l'espècie pentacarbonílica.

El següent pas en l'estudi d'aquestes espècies va ser el comportament que exhibeixen en la reacció de Pauson-Khand. Abans, però, calia optimitzar la preparació del complex de l'alcoxiacetilè terminal a partir de la dicloroolefina. El procediment utilitzat és, en essència, el mateix que ja vàrem aplicar per al *trans*-2-*tert*-butilsulfanilciclohexanol 61 (Esq. III.13).



Esquema III.13

Les úniques diferències metodològiques rauen en la purificació en l'estadi del complex silitat **76** mitjançant una columna d'alúmina i la precaució de mantenir l'atmosfera de monòxid de carboni durant la desprotecció. Com hem dit abans, les velocitats de desprotecció dels complexos hexacarbonílic i pentacarbonílic són força diferents. El complex pentacarbonílic es desprotegeix més lentament. Per això, és important assegurar-nos de que mentre dura la desprotecció l'equilibri estigui desplaçat cap a l'espècie de sis carbonils. Escurçant el temps de desililació evitarem que el rendiment baixi més del compte. L'etapa de desprotecció és la que contribueix més decisivament en la disminució del rendiment.

Seguint la metodologia descrita en l'esquema III.13 el complex **77** s'obté amb un rendiment global des de la dicloroolefeina del 62%. Aquest procediment no només ha estat emprat al nivell dels miligrams sinó que s'han preparat de cop fins a 2-3g del complex **77**.

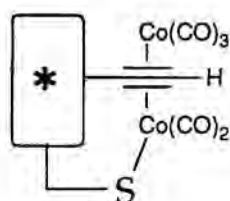
Recapitulant, la preparació del complex **77** i el descobriment del seu equilibri amb **78**, controlable externament, i que prefigura una elemental màquina química (molecular device)<sup>15</sup> són fets totalment novedosos. No obstant,

<sup>15</sup> T. R. Kelly et. al. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3657

posteriorment als nostres estudis va apareixer a la literatura un treball de Krafft on també constata experimentalment l'existència d'un complex pentacarbonílic.

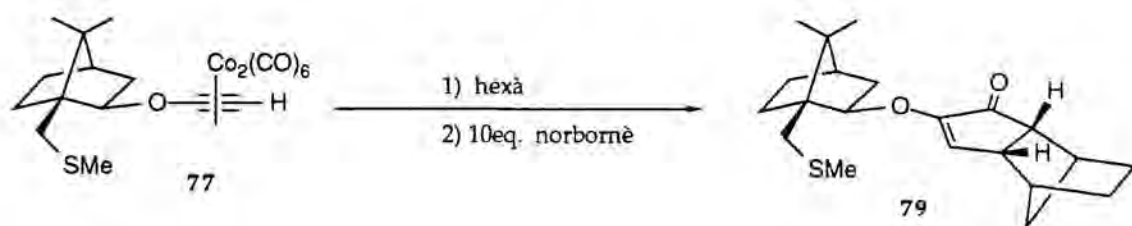
### III.2.2. Ciclacions intermoleculares del complex de cobalt de l'alquí terminal.

En l'apartat precedent hem vist la generació d'un nou complex de cobalt que ha substituït un lligand CO per un tioèter lligat covalentment a l'auxiliar quirals. Això suposa una quelació intramolecular i la formació d'un anell adicional del que forma part el propi complex. Aquest nou compost ha de ser lògicament més rígid conformacionalment que el complex sense quelar. Per tant, ha de poder donar lloc a millors selectivitats en la reacció de Pauson-Khand.



Com també hem mencionat abans, els dos complexos 77 i 78 es troben en equilibri. Tèrmicament podem desplaçar-lo d'una forma parcial. Quan escalfem a uns 50°C arribem a una dissolució en la que el complex pentacarbonílic és el majoritari i coexisteix amb un 25 o un 30% del complex hexacarbonílic original 77. Per a desplaçar al màxim l'equilibri, és important evacuar el CO que es despren. En la pràctica el que vàrem fer és deixar el cru sota un lleuger corrent de gas inert (N<sub>2</sub>). Tot i que la transformació cap a 78 no era completa no es podia escalfar a més de 50°C amb l'objectiu de completar-la; ja que a partir d'aquesta temperatura les dues espècies descomposen.

Les primeres ciclacions es varen efectuar amb mesclades de complexos tractades tèrmicament. L'olefina que es va utilitzar com a referència en aquests estudis és el norbornè (Taula III.2).



**Taula III.2:** Ciclacions intermolecular del complex 77 induïdes tèrmicament.

| Entrada | Atmosfera      | Condicions                             | r.d.  | Rd (%) |
|---------|----------------|--|-------|--------|
| 1       | N <sub>2</sub> | 1) 1h a 50°C<br>2) 5min a 50°C/olefina | 1.5/1 | 69     |
| 2       | N <sub>2</sub> | 1) 1h a 50°C<br>2) 1h a t.amb/olefina  | 3/1   | 70     |
| 3       | N <sub>2</sub> | 1) 1h a 50°C<br>2) 1 nit a 0°C/olefina | 4/1   | 100    |
| 4       | CO             | 2) 20h a t.amb/olefina                 | 2/1   | 66     |

Inicialment es varen fer tres proves de ciclació, en cada una variàvem només la temperatura (1,2,3). En totes elles, prèvia a la ciclació hi havia una etapa de desplaçament de l'equilibri cap el complex pentacarbonílic. Per a això, sota corrent de nitrogen s'escalfava la dissolució hexànica del complex durant 1h a 50°C. Un cop efectuat aquest tractament, quan hi afegiem l'olefina, les reaccions eren extremadament ràpides. A 50°C n'hi ha prou amb 5 minuts perquè no quedi gens de complex de partida. A temperatura ambient la reacció és també molt ràpida (1h), i només esdevé una mica més lenta quan la fem a 0°C (Entrada 3).

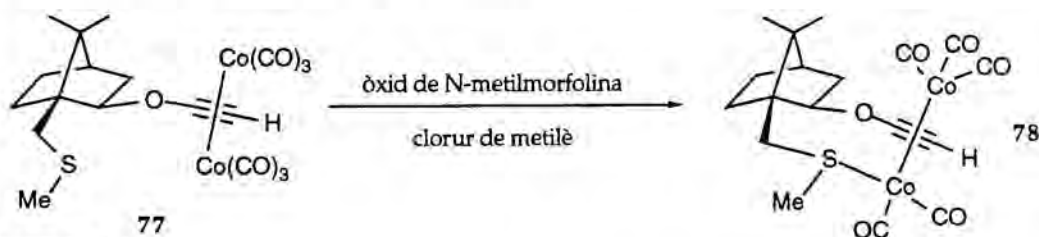
Les diastereoselectivitats varien gradualment amb la temperatura. Com és d'esperar, quant més baixa és aquesta més alta és la diastereoselecció. La màxima assolida fou una relació de distereòmers de 4/1 quan es va fer la reacció a 0°C. Aquesta coincideix, a més, amb un rendiment quantitatiu de l'adducte 79.

La prova realitzada sota atmosfera de CO és molt significativa (Entrada 4). En aquest experiment es pretenia que l'espècie reaccionant fos majoritàriament el complex hexacarbonílic. Per això vàrem fer la reacció en atmosfera de monòxid

de carboni on l'espècie majoritària és la de 6 carbonils. El resultat d'aquest assaig cal comparar-lo amb la ciclació a temperatura ambient en atmosfera de nitrogen i amb preactivació (Entrada 2). Hi ha dues diferències que cal subratllar. La primera és la velocitat de la reacció. Al complex pentacarbonílic li cal només 1 hora, mentre que a l'hexacarbonílic li fa falta quasi un dia sencer. L'altra diferència és que el complex pentacarbonílic, tot i que reacciona molt més ràpidament, dóna una diastereoselectivitat millor (3/1 enfront de 2/1).

Els resultats que acabem d'exposar indiquen que l'espècie de 5 carbonils reacciona més ràpid i, el que és més important, ho fa amb millors diastereoselectivitats que l'hexacarbonílic. Amb una mescla enriquida en el complex pentacarbonílic vàrem obtenir la diastereoselectivitat més alta observada fins aleshores en la ciclació intermolecular (4/1). Semblava clar que disposar d'un mètode per a desplaçar totalment l'equilibri cap al compost quelat ens permetria augmentar encara més la selectivitat.

Per aconseguir això necessitàvem eliminar d'una forma irreversible el CO que s'allibera en la mescla de reacció. Escalfant, per molt que es purgui amb nitrogen, sempre resta una petita quantitat de CO provinent de la descomposició del complex. Això impedeix obtenir el complex pentacarbonílic prou pur; sempre hi resta una petita quantitat del producte de partida. Els òxids d'amina podien ser la clau a aquest problema (Esq. III.14). Oxiden el monòxid de carboni a CO<sub>2</sub> i per tant eliminen d'una forma irreversible el CO que es troba lliure en el medi de reacció.

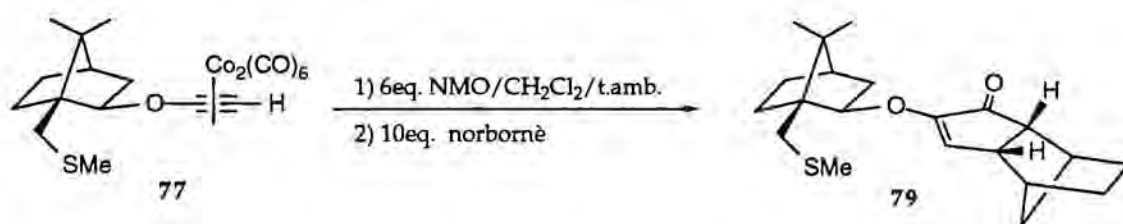


Esquema III.14

Quan vàrem sotmetre el complex hexacarbonílic 77 en dissolució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i a temperatura ambient a l'acció de l'òxid de N-metilmorfolina, el complex vermellós desaparegué del tot. El seguiment per ccf del progrés de la reacció va revelar que, a mida que afegíem equivalents de NMO, el complex de partida desapareixia fins a arribar a un punt en que només s'apreciava el complex pentacarbonílic. Aquesta transformació és ràpida i únicament depen de la

velocitat d'addició de l'N-òxid. Per qüestions d'estabilitat del complex —descomposa lentament en solució de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ — és convenient realitzar-la el més ràpidament possible.

En la metòdica optimitzada s'afegixen de cop els 6 equivalents de NMO sobre la solució del complex 77 en clorur de metilè. D'aquesta forma la conversió d'un complex en l'altre és completa en només 10 minuts. A continuació, s'hi afegeix l'olefina a la temperatura escollida. El rendiment i les diastereoselectivitats obtingudes en les ciclacions de Pauson-Khand amb el norbornè seguint aquesta metòdica apareixen a la Taula III.3.



Taula III.3: Ciclacions promogudes per NMO del complex 77 i el norbornè.

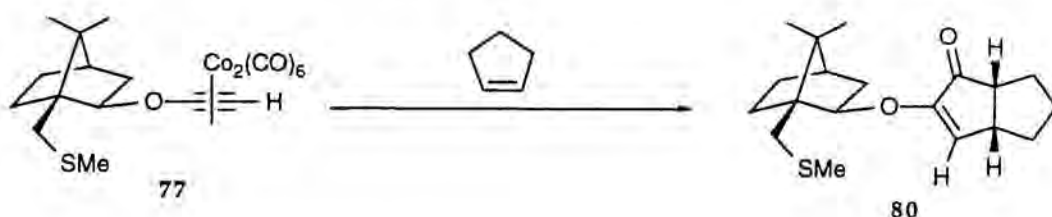
| Entrada | T (°C) | Ciclació | Temps | r.d. | Rd (%) |
|---------|--------|----------|-------|------|--------|
| 1       | 0      |          | 1 nit | 8/1  | 66     |
| 2       | -20    |          | 1 dia | 11/1 | 77     |

La ciclació promoguda per NMO amb el norbornè, és a l'igual que la tèrmica, molt neta. És, també, totalment regioselectiva respecte l'alquí i estereoselectiva en l'orientació de l'olefina. Aïllem exclusivament l'adducte amb el substituent alcoxi en  $\alpha$  al carbonil i amb una unió *exo* entre l'anell de ciclopentenona i l'esquelet de norbornà.

La primera ciclació es va efectuar a  $0^\circ\text{C}$ , ja que això ens permetria comparar els resultats amb el millor dels obtinguts tèrmicament. A la mateixa temperatura la diastereoselectivitat és just el doble: De 4/1 passem a 8/1 quan la reacció és promoguda per òxid d'amina. En baixar la temperatura de ciclació a  $-20^\circ\text{C}$  la relació de diastereòmers és encara millor: 11/1. La selectivitat es va mesurar mitjançant la integració dels senyals en els espectres de ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i de  $^{13}\text{C}$ . A aquestes esplèndides diastereoselectivitats cal afegir-hi uns rendiments molt elevats per a una reacció de Pauson-Khand. Al voltant del 70%.



Aquests resultats demostren que quan la reacció transcorre a través de l'espècie pentacarbonílica **78** l'estereoselectivitat en la cicloaddició de Pauson-Khand augmenta espectacularment. El pas següent en la nostra recerca va ser el d'estendre el camp d'aplicabilitat a altres tipus d'olefines. La primera olefina en ser estudiada després del norbornè fou el ciclopentè. Aquest alquè l'havíem emprat en l'estudi de les cicloaddicions intermoleculares amb inductors estèrics. Tot i que els rendiments de ciclació que ofería eren més baixos, conduïa a diastereoselectivitats més altes que el norbornè. La reacció del ciclopentè amb el complex derivat del 10-metilthio-*iso*-borniloxietí es va assajar tant tèrmicament com catalitzada per òxids d'amina (Taula III.4).



**Taula III.4:** Ciclacions del complex **77** amb el ciclopentè

| Entrada | Condicions  | r.d. | Rd (%) |
|---------|---|------|--------|
| 1       | hexà/24h/60°C<br>20eq. ciclopentè<br>tub tancat                                   | 1/1  | 14%    |
| 2       | 1) 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /t.amb.<br>2) 20eq. ciclopentè/t.amb. | —    | 0      |

Els resultats foren decebedors. Seguint la metòdica que havíem desenvolupat per al norbornè amb catàlisi de NMO, no es va poder aïllar gens de l'adducte de **80** (Entrada 2). La inestabilitat del complex en solució de clorur de metilè per a temps perllongats n'és una de les causes. Val la pena destacar que els òxids d'amina no s'han mostrat mai massa efectius en la reacció intermolecular d'olefines com el ciclopentè. Aquest cas tampoc sembla una excepció. És important tenir en compte que en aquesta reacció l'espècie reaccionant és el complex pentacarbonílic, però aquest factor no sembla ajudar a que la reacció doni l'adducte esperat.

L'única manera d'obtenir el producte de ciclació va ser mitjançant l'activació tèrmica (Entrada 1). Amb tot, la reacció es va haver de fer en tub tancat per evitar l'evaporació de l'olefina. Això anava en detriment de l'evacuació del CO i ajudà a que la diastereoselectivitat amb que s'obté 80 fos nul·la. El rendiment va ser del 14%.

Dels experiments realitzats amb el el ciclopentè sembla deduir-se'n que el nostre complex pentacarbonílic no reacciona bé amb olefines poc tensionades. Per tal d'ampliar el ventall d'alquens susceptibles de reaccionar amb 77/78 i de generalitzar els bons resultats obtinguts amb el norbornè vàrem decidir d'assajar la reacció amb el norbornadiè i amb el biciclo[3.2.0]hept-6-è (Fig. III.10).

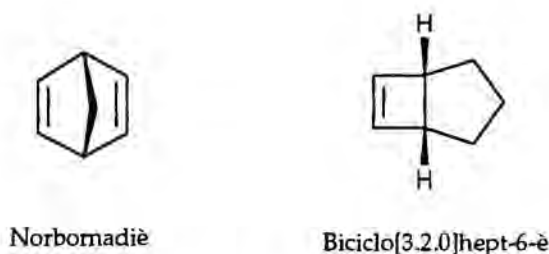
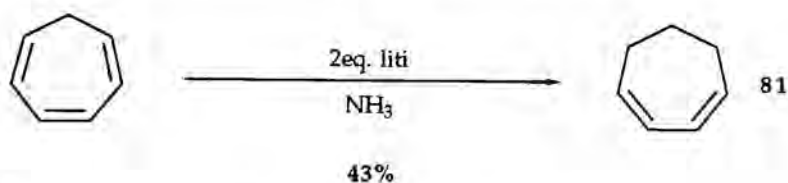


Figura III.10

El primer és assequible comercialment mentre que el segon, en canvi, no ho és. Això ens obligà a preparar-lo a partir del 1,3-cicloheptadiè 81 segons una metòdica descrita per Chapman<sup>16</sup>. El cicloheptadiè es pot preparar a partir d'un producte ja comercial que és el tropilidè. La reducció del tropilidè amb 2eq. de liti metall en dissolució d'amoniac líquid dona el el diè 81 (Esq. III.15)<sup>17</sup>. La reacció és difícil de controlar. Si s'utilitzen 2 equivalents justos de metall sovint queda producte de partida sense reaccionar, mentre que si s'utilitza un lleuger excés de liti s'obté producte de sobreredució, en aquest cas cicloheptè. A efectes pràctics, d'aquestes dues possibilitats la millor és la que implica que no quedi producte de partida, ja que una mica de cicloheptè no interfereix en la següent etapa sintètica.

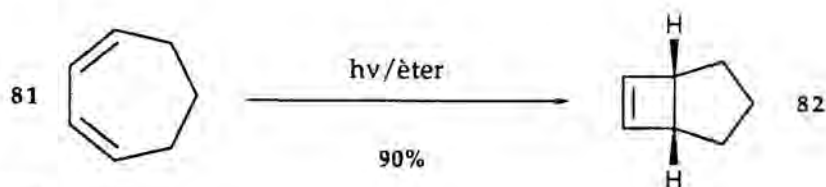
<sup>16</sup> O. L. Chapman, D. J. Pasto, G. W. Borden, A. A. Griswold *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1220-1224.

<sup>17</sup> K. Hafner, W. Rellensmann *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 2567.



Esquema III.15

La síntesi del biciclo[3.2.0]hept-6-è té lloc a través d'una ciclació [2+2] intramolecular catalitzada fotoquímicament (Esq. III.16). La font de llum és una lampada de mercuri Hanau de 500w amb un filtre de quars. El seguiment de l'avanç de la reacció es fa per cromatografia de gasos. El procés és molt net i selectiu, obtenint-se l'olefina final 82 amb un 90% de rendiment.

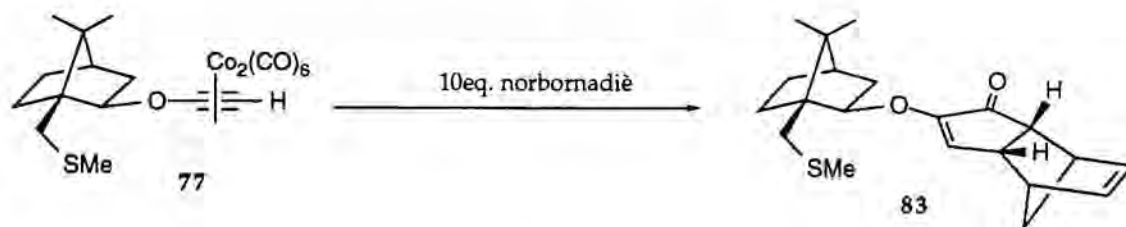


Esquema III.16

Les cicloaddicions de Pauson-Khand amb el norbornadiè i el biciclo[3.2.0]hept-6-è es varen dur a terme per a cada olefina segons dues condicions de reacció diferents: Activació tèrmica en atmosfera de CO i reacció promoguda per l'òxid de N-metilmorfolina a baixa temperatura (Taula III.5). El que es pretenia amb això era poder veure la diferència que existeix quan el procés té lloc a través de l'espècie quelada, o a través de la no quelada. Les primeres condicions propicien que l'espècie reactiva sigui el complex hexacarbonílic 77, mentre que en les segones ho és el complex pentacarbonílic 78.

El norbornadiè és una olefina que reacciona amb una facilitat extrema. Fins i tot en una atmosfera que enlenteix el procés de ciclació i a temperatura ambient (Entrada 1) la reacció acaba en només quatre hores. El rendiment és pràcticament quantitatiu. La diastereoselectivitat, en canvi és mediocre; 1.5/1. Quan vàrem dur a terme la reacció amb l'N-òxid a baixa temperatura el curs estereoquímic de la reacció canvia del tot. En aquest cas l'adducte 83 s'aïlla amb una diastereoselectivitat que sense cap mena de dubte és la més alta mai observada en reaccions de Pauson-Khand emprant l'aproximació de l'auxiliar quiral. La relació entre els diastereòmers és de 22/1, això equival a un 91% d.e. Aquesta diastereoselectivitat es va calcular per HPLC. A més, els dos

diastereòmers són separables per cromatografia en columna i, per tant, es poden obtenir en forma diastereomèricament pura.



**Taula III.5:** Ciclacions intermoleculars del complex 77 amb el norbornadiè.

| Entrada | Condicions  | Temps | r.d.  | Rd (%) |
|---------|---|-------|-------|--------|
| 1       | hexà/t.amb./CO  | 4h    | 1.5/1 | 95     |
| 2       | 1) 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /t.amb.<br>2) -20°C/olefina | 1 nit | 22/1  | 82     |

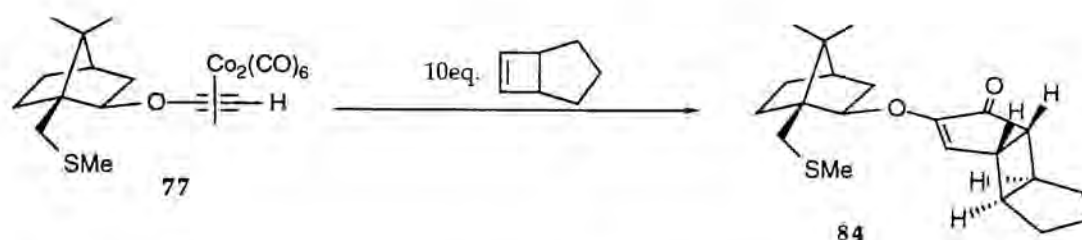
Hi havia precedents on la reacció del norbornadiè amb catàlisi d'òxids d'amina donava adductes de ciclació *endo*<sup>18</sup>. En el nostre cas no vàrem detectar aquest tipus de producte, ni tèrmicament ni catalitzada per NMO. La reacció és altra volta totalment regioselectiva.

El doble enllaç en el biciclo[3.2.0]hept-6-è és de natura ciclobutènica. És doncs una olefina molt tensionada i, com a conseqüència, ens pot fer pensar que es tracta d'un substrat molt reactiu en aquest tipus de reaccions. La veritat però, és que no reacciona tant fàcilment com ho poden fer el norbornadiè o el norbornè (Taula III.6). Malgrat això els resultats varen ser molt satisfactoris.

En condicions d'activació tèrmica la reacció no té lloc a temperatura ambient. Per tal que reaccionés es va haver d'escalfar fins a 50°C. A aquesta temperatura la reacció és molt ràpida, però la diastereoselecció no és gaire alta (Entrada 1). La corresponent reacció amb el NMO a -20°C dura aproximadament dos dies (Entrada 2). En d'altres casos amb una nit n'hi havia prou, el que posa de manifest la baixa reactivitat d'aquest alquè. El rendiment i la diastereoselecció, però, són excel·lents: 91% i 13/1 (HPLC) respectivament. Els dos estereoisòmers

<sup>18</sup> N. Jeong, Y. K. Chung, B. Y. Lee, S. H. Lee, Sung-Eun Yoo, *Synlett.*, 1991, 204-206.

no són separables per cromatografia. La cicloaddició és totalment estereoselectiva per la cara convexa de l'olefina (Fig. III.11).



Taula III.6: Ciclacions intermoleculars del complex 77/78 amb el biciclo[3.2.0]hept-6-è.

| Entrada | Condicions  | Temps  | r.d.  | Rd (%) |
|---------|---|--------|-------|--------|
| 1       | hexà/50°C/argó  | 2h     | 2.6/1 | 70     |
| 2       | 1) 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /t.amb.<br>2) -20°C/olefina | 2 dies | 13/1  | 91     |

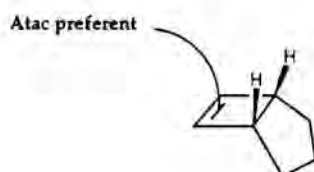


Figura III.11

Les conclusions que cal extreure dels resultats obtinguts fin aquí són òbvies. Hem trobat l'inductor que respon a les nostres demandes. El 10-metiltio-*iso*-borneol s'ha mostrat extremadament efectiu en la ciclació de Pauson-Khand intermolecular. Per primera vegada s'ha aïllat un intermedi on un dels carbonils del complex de cobalt ha estat substituït per l'àtom de sofre pertanyent al mateix auxiliar\*. A més, les reaccions que transcorren a través d'aquest intermedi són més ràpides i presenten una diastereoselectivitat més elevada. Així ho acrediten els resultats obtinguts amb olefines tensionades. Les reaccions catalitzades per NMO presenten sempre una selectivitat superior al 10/1 i uns rendiments molt alts. El cas del norbornadiè és el que més sobresurt. Amb ell obtenim una relació diastereomèrica de 22/1. Aquest resultat no té precedents en l'aproximació de l'auxiliar quiral de la reacció de Pauson-Khand i ens obre les portes a una possible aplicació sintètica del procés.

\* Posteriorment al nostre treball va aparèixer descrit a la literatura un fet similar: M. E. Krafft, I. L. Scott, R. H. Romero, S. Feibelman, C. E. Van Pelt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 7199-7207.

### III.2.3. Reaccions intermoleculares d'alcoxialquins interns.

Acabem de veure que la reacció intermolecular del complex derivat del 10-metiltio-*iso*-borniloxietí transcorre amb una selectivitat molt alta. En aquest punt, una continuació lògica del nostre treball és l'estudiar les reaccions intermoleculares de complexos d'alquins no terminals. Això ens permetria evaluar molt millor l'abast i les limitacions de l'estratègia que hem escollit.

La reacció d'alcoxialquins terminals dóna, com sabem, l'accés entre d'altres a sistemes policíclics com el que s'observa en la figura III.12. Tots ells tenen en comú la subestructura de ciclopentenona substituïda en  $\alpha$  al carbonil per un grup alcoxi portador de l'auxiliar quiral. L'hidrogen de l'acetilè terminal es troba ara en la posició  $\beta$  de la ciclopentenona.

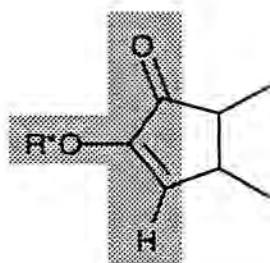


Figura III.12

Si fem la reacció amb acetilens interns aquesta disposició pot canviar. Fins ara, la diferència en quant a volum entre els dos substituents de l'acetilè era molt pronunciada i provocava que la regioselectivitat fos total. Quan canviem l'hidrogen terminal per qualsevol grup més voluminós, la problemàtica canvia del tot. Si la regioselectivitat no és total, podem obtenir dos tipus d'adductes: Els **1,2** on l'auxiliar resta adjacent al carbonil i el **1,3** on aquest es trasllada a la posició  $\beta$  respecte la cetona (Fig. III.13).

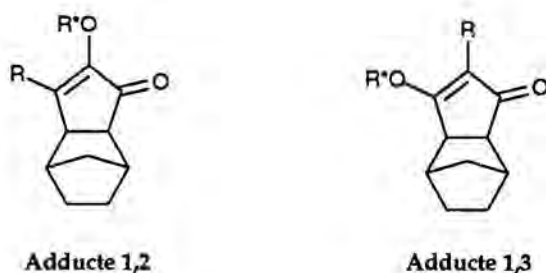


Figura III.13

En funció de la varietat de substrats i de les seves posteriors aplicacions es va decidir assajar la cicloaddició amb tres grups R diferents (Fig. III.14); el *n*-butil, l'al.lil i el *tert*-butildimetilsililoximetil.

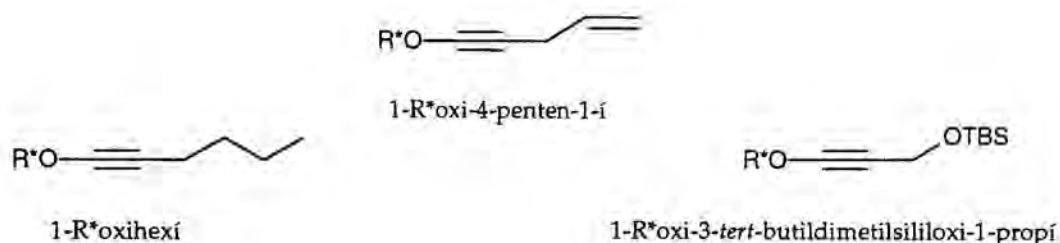
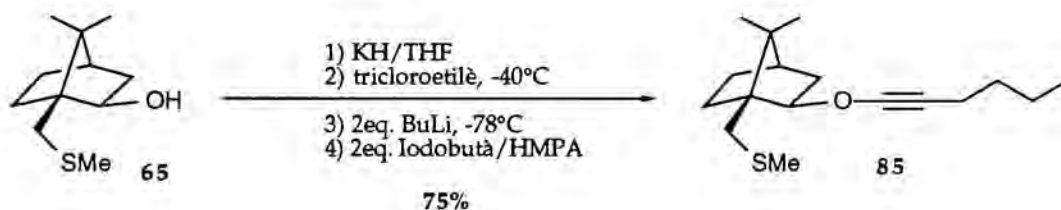


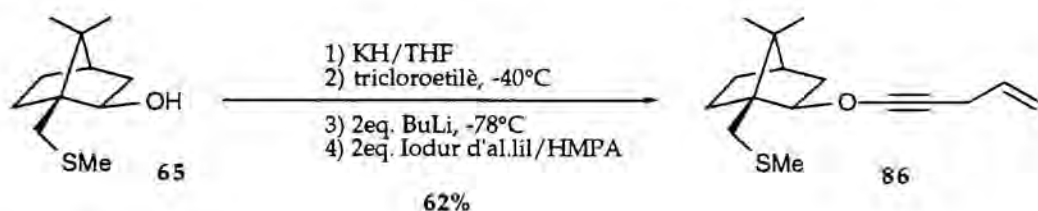
Figura III.14

La preparació d'aquests alcoxiacetilens es va dur a terme mitjançant la metodologia desenvolupada per A. Moyano i A. E. Greene i que tant sovint hem emprat. Cada una d'aquestes síntesis difereix una mica de les altres en la forma en que alquilem l'acetilur derivat de l'alcoxietí. El 1-(10-metiltio-*iso*-borniloxi)-1-hexí es preparà en una sola etapa a partir de l'alcohol **65** (Esq. III.17). L'alquilació "in situ" de l'acetilur amb 1-iodobutà condueix al producte desitjat **85** amb un 75% de rendiment.



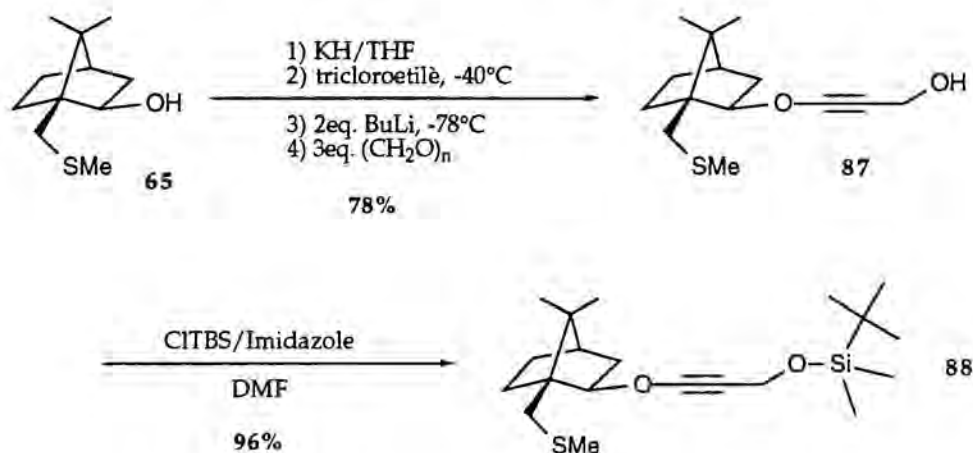
Esquema III.17

Per a preparar l'alcoxiacetilè amb un grup al.lil es va procedir de la mateixa manera. Inicialment, es va assajar l'alquilació amb bromur d'al.lil. Aquest electròfil però, no és prou eficient i es recuperen quantitats apreciables d'alcoxiacetilè sense alquilar. Va ser necessari passar del bromur al iodur d'al.lil per tenir millors resultats. Emprant aquest últim es va poder aïllar el producte d'alquilació amb una puresa acceptable (Esq. III.18). Fent-ho així, s'obté **86** amb un 62% de rendiment, per bé que resta impurificat per una petita quantitat d'acetilè lliure.



Esquema III.18

L'últim dels acetilens interns es va preparar en dos passos (Esq. III.19). En el primer es sintetitzà l'alcohol propargílic **87** seguint la mateixa recepta que ja havíem utilitzat en la síntesi d'enins amb un oxigen entre el doble i el triple enllaç. Es tracta d'alquilar el corresponent acetilur amb paraformaldehid. Això ens forneix l'alcohol propargílic **87** amb un 78% de rendiment.

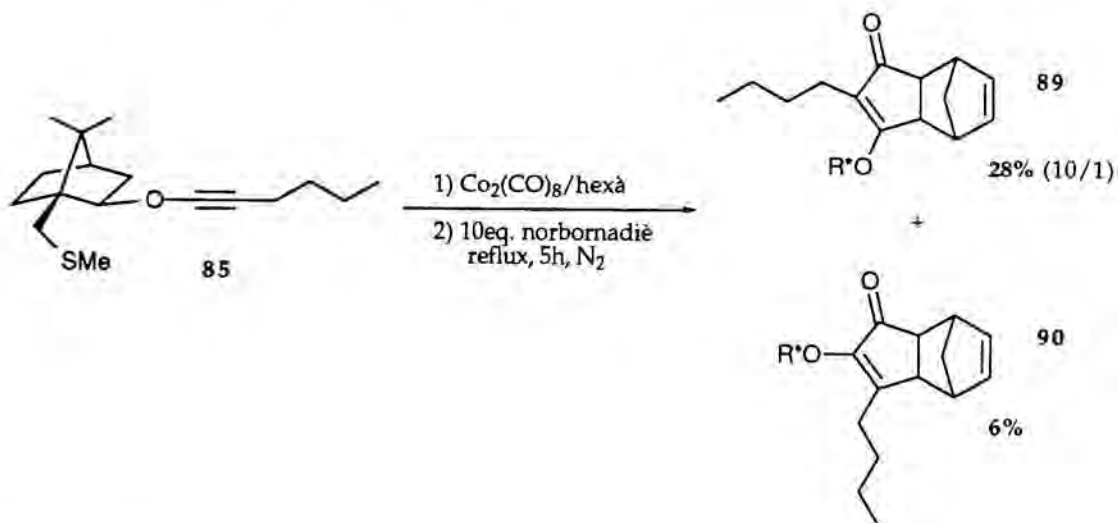


Esquema III.19

El segon pas és la protecció de l'hidroxil amb *tert*-butilclorodimetilsilà. La reacció es du a terme en solució de DMF i com a base s'utilitza imidazole. El procés de sililació és molt net i transcorre amb un rendiment superior al 90%.

La primera ciclació intermolecular que vàrem assajar amb un alcoxi intern va ser la del 1-(R\*-oxi)-1-hexí **85**. Aquest experiment havia de servir per a comprovar quin efecte tenia en la diastereoselectivitat un simple grup alquil en l'altre extrem del triple enllaç. La reacció de Pauson-Khand es pot dur a terme aïllant el complex o fent la reacció "one-pot" en el mateix dissolvent en que hem format el complex. La reacció induïda tèrmicament del 1-(R\*-oxi)-1-hexí **85** amb el norbornadiè es va fer segons aquesta darrera estratègia (Esq. III.20).





**Esquema III.20**

El seguiment de la formació del complex per ccf va revelar que la formació d'aquest no és molt bona. Una part del producte descomposa i dona lloc a una taca de matèria orgànica que no puja gens en la capa fina. Això es deu a que el grup butil no ofereix una protecció suficient perquè en la formació del complex s'evitin totalment els processos de polimerització catalitzats pel cobalt. Recordem que quan formàvem els complexos de dicobalt hexacarbonil dels alquins terminals es feia sobre l'acetilè protegit amb un grup trimetilsilil; aquest evitava més eficaçment la polimerització del substrat. Malgrat tot, vàrem decidir continuar la reacció i s'hi va afegir la corresponent olefina. A continuació es va escalfar fins a la desaparició del complex de partida.

El primer tret diferencial respecte als complexos d'alquins terminals és la major dificultat amb que reaccionen aquestes espècies. Mentre que amb el norbornadiè els altres reaccionaven a temperatura ambient ara, perquè la reacció sigui completa, cal dur la mescla de reacció a reflux d'hexà. Durant l'activació tèrmica es pot apreciar la formació del complex pentacarbonílic. Aquest mostra el mateix comportament cromatogràfic que en el cas dels complexos d'alquins terminals; dona una taca a un  $R_f$  inferior i és de color marró.

La cicloaddició no és del tot regioselectiva. S'aïllen dos adductes amb una proporció de quasi 5 a 1. El majoritari és l'adducte 1,3 que s'obté amb 28% de rendiment. L'adducte 1,2 s'obté amb un 6% de rendiment. Aquests rendiments, si bé no són molt elevats, s'han valorar sobre la base de que són el producte del

rendiment de complexació i el de cicloadició, i el primer és sistemàticament baix. Si tenim en compte això, no difereixen tant dels que s'obtenen en les reaccions d'alquins terminals.

L'assignació de la regioquímica a cada un dels adductes es va fer mitjançant una correlació química. Els adductes 1,3 són sistemes consonants fàcilment transformables. A la literatura trobem nombroses referències relatives a la transformació d'aquest tipus de sistemes. Una d'aquestes transformacions ens serà de gran utilitat, tant per alliberar l'auxiliar quiral com per esbrinar la regioquímica dels nostres adductes. És conegut que quan tractem successivament una  $\beta$ -alcoxipentenona amb DIBAL i medi àcid obtenim una ciclopentenona trasposada (Fig. III.15)<sup>19</sup>. Pel camí, a més a més, perdem el grup alcoxi.

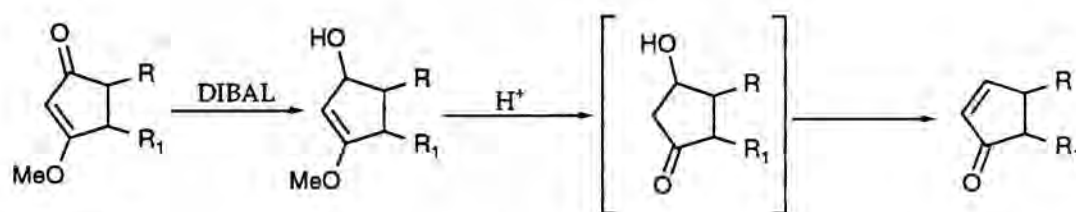


Figura III.15

Quan el grup alcoxi està adjacent al grup carbonil —2-alcoxi pentenones— el procés no segueix el mateix curs (Fig. III.16). La reducció inicial amb DIBAL i la hidròlisi de l'èter d'enol condueixen a una  $\alpha$  hidroxi cetona que no elimina.

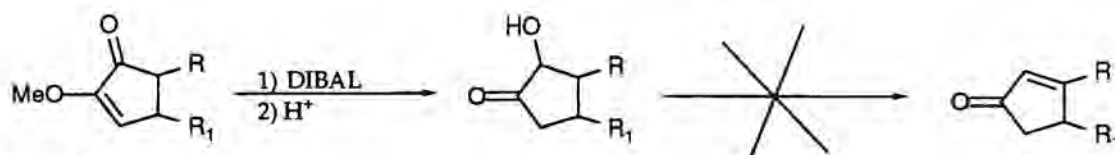
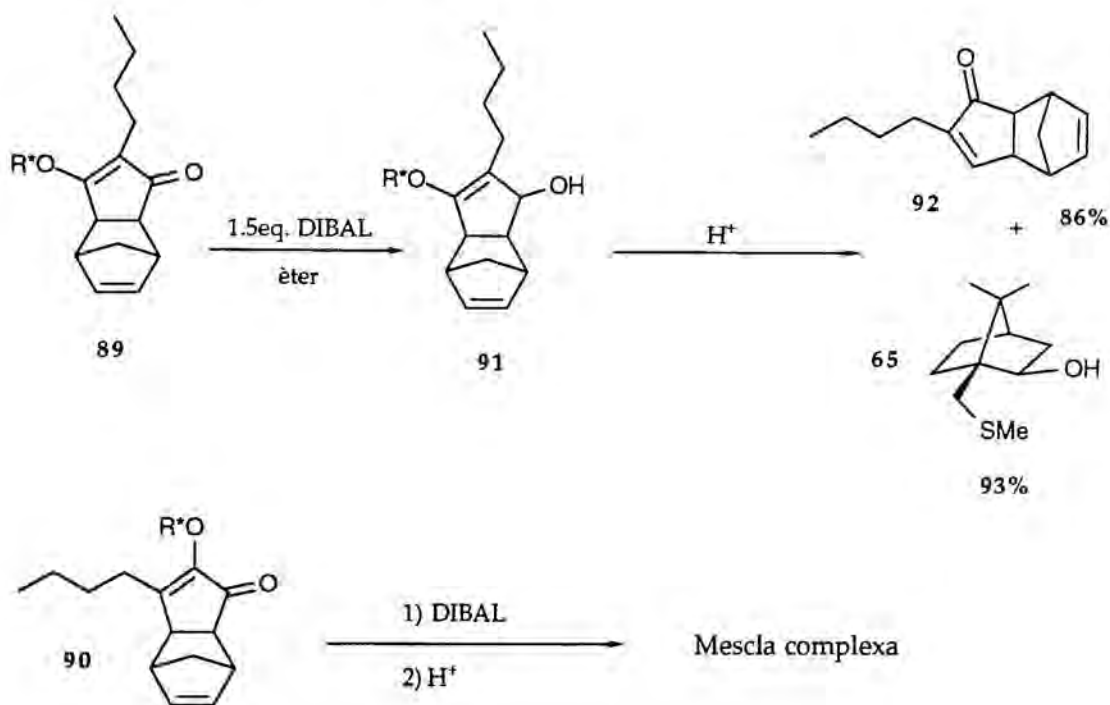


Figura III.16

Quan vàrem sotmetre els dos adductes a aquest tractament cada un d'ells mostrà un comportament diferenciat (Esq. III.21). L'un conduïa d'una forma molt neta a dos productes perfectament caracteritzats; la ciclopentenona **92** i l'auxiliar quiral lliure. La naturalesa de la cetona **92** es va poder contrastar comparant els espectres de resonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  amb el mateix producte obtingut de forma inequívoca en la Tesi Doctoral d'Elvira

<sup>19</sup> W. G. Dauben, V. P. Rocco, G. Shapiro *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3155-3160.

Montenegro, actualment en curs. L'altre regioisòmer, en canvi, després de la hidròlisi en medi àcid no va donar cap producte ben definit. Aquest comportament diferenciat ens va permetre establir amb tota seguretat la regioquímica dels adductes **89** i **90**.

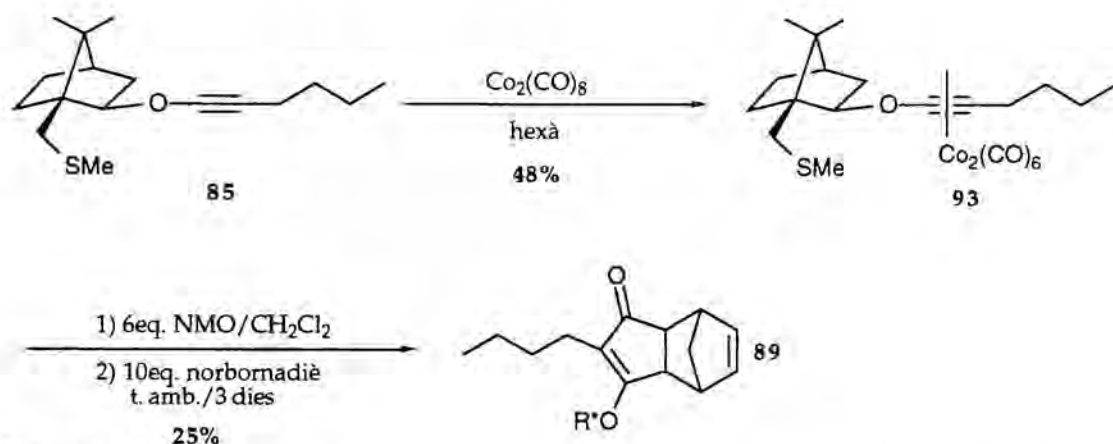


### Esquema III.21

La puresa òptica de la ciclopentenona **92** es va determinar per cromatografia de gasos sobre una fase estacionària quiral. La fase estacionària emprada va ser de sílica fosa derivatitzada amb  $\beta$ -ciclodextrina. Aquesta tècnica ens va permetre de separar els dos enantiòmers amb una resolució excel·lent. La ciclopentenona provinent de la ciclació tèrmica de **85** es va aïllar amb un excés enantiomèric del 83%. Això vol dir que, si no hi ha racemització durant el tractament amb DIBAL i medi àcid, els diastereòmers de l'adducte **89** —no separables per cromatografia— s'obtenen amb una relació de 10/1.

També es varen assajar les ciclacions promogudes per òxids d'amina (Esq. III.22). Aquestes condicions, però, no resultaren ser les òptimes. Per a preformar el complex pentacarbònic calia aïllar primer el complex de dicobalt hexacarbònic. Així es va fer. La complexació es va realitzar en solució d'hexà i després de cromatografiar el cru sobre alumina s'aïllà el complex **93** amb un 48% de rendiment. Que el rendiment no sigui massa elevat corrobora el que

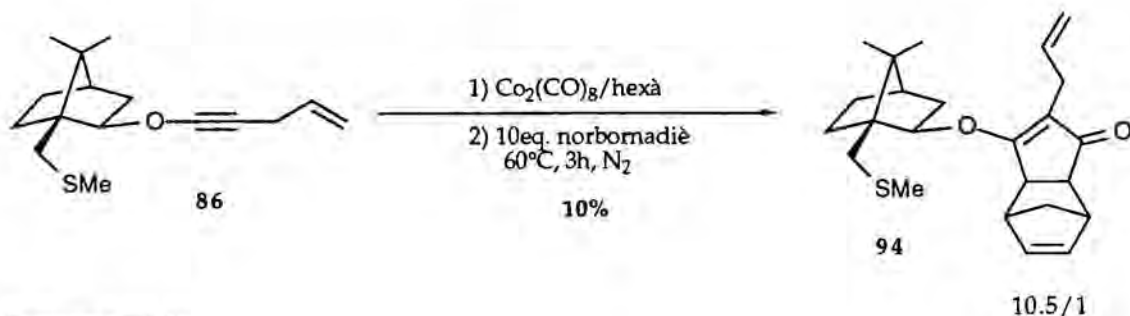
abans apuntàvem: La protecció estèrica del grup *n*-butil no és prou bona i d'això se'n ressenteix el rendiment en la formació del complex.



Esquema III.22

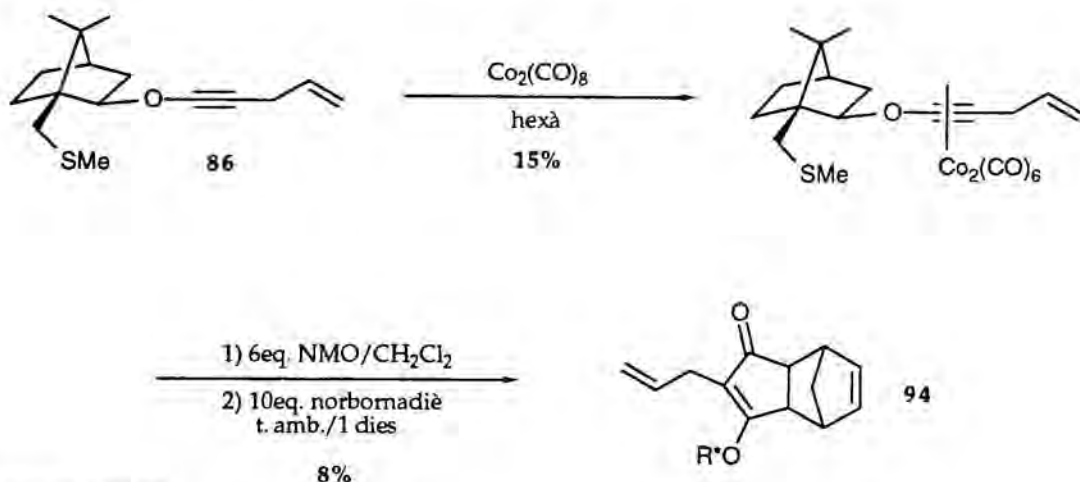
Una vegada format el complex, aquest es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'hi addicionen els 6 equivalents de NMO. S'indueix així la transformació cap el complex pentacarbonílic, la qual es segueix per ccf. Amb 20 minuts n'hi ha prou per a que l'única espècie que s'observi sigui el complex pentacarbonílic. En aquest punt s'hi afegeixen els 10 equivalents d'olefina. Per a que desaparegués tot el complex varen ser necessaris 3 dies a temperatura ambient. Al final es va aïllar únicament l'adducte 1,3 amb un 25% de rendiment. Per RMN <sup>13</sup>C la relació diastereomèrica sembla de 10/1, igual que en la reacció induïda tèrmicament.

Els alcoxiacetilens **86** i **88** es comporten de forma similar. La manera més efectiva d'obtenir el corresponents adductes és mitjançant l'activació tèrmica. L'alquí **86** reacciona amb el norbornadiè amb un 10% de rendiment (Esq. III.23). La perduda de producte és altre cop deguda a la baixa eficiència de l'etapa de complexació. Com a producte de ciclació només vàrem aïllar un sol regioisòmer, l'adducte 1,3. Aquest s'obté com a mescla de diastereòmers amb una relació de 10.5/1 (RMN <sup>13</sup>C).



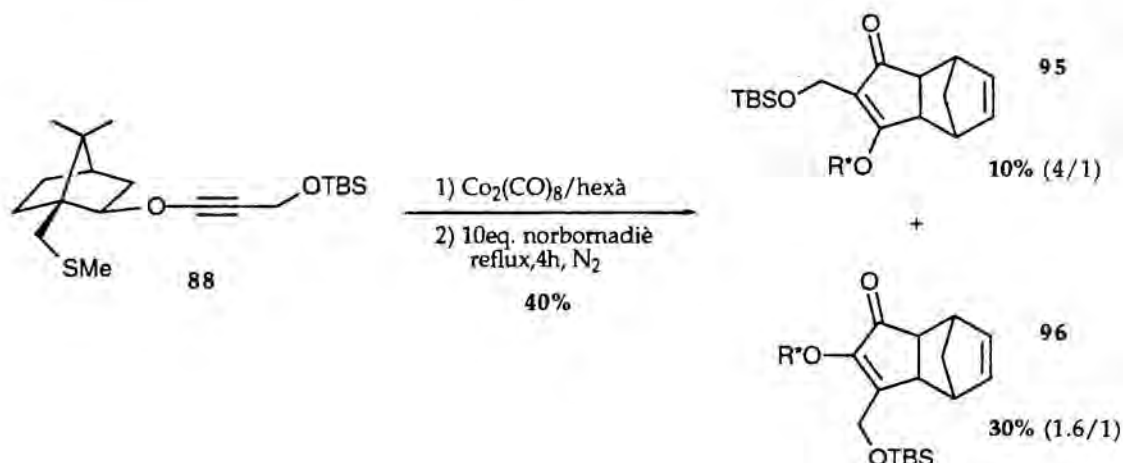
Esquema III.23

Els resultats amb l'N-òxid no són millors. Per a l'acetilè **86** el rendiment de complex un cop aïllat és del 15% i el de cicloadició és del 8% (Esq. III.24). Val la pena mencionar que durant l'addició del NMO s'aprecia la formació del complex pentacarbonílic.



Esquema III.24

L'alquí **88** dóna una mescla dels dos possibles regioisòmers (Esq. III.25) igual que com passava amb el 1-(R\*oxi)-1-hexí **85**.



Esquema III.25

Amb un acetilè disubstituit el grup més voluminós té la tendència de col·locar-se en la posició 2 respecte de la cetona. En el nostre cas això no passa. Experimentalment s'observa que l'adducte majoritari és el 1,2 en comptes del 1,3. Si s'efectua una anàlisi de la distància real a la que es troba el grup *tert*-butildimetilsilil podem comprovar que es troba a tres enllaços de l'acetilè, el

que equival a una distància de 4.5 Å. A la vista d'això no es d'esperar un comportament massa diferent al d'un alquil lineal. El rendiment total de ciclació és del 40% i els adductes s'obtenen amb una relació diastereomèrica de 1.6/1 (1,2) i 4/1 (1,3). Les temptatives per obtenir aquests adductes mitjançant la reacció amb òxids d'amina varen ser totalment infructuoses. En cap de les proves efectuades es va poder detectar adducte de Pauson-Khand.

En resum, les reaccions de Pauson-Khand amb alcoialquins interns són força més dificultoses que les dels corresponents alquins terminals. Això es nota, per exemple, en la temperatura necessària per induir la ciclació tèrmica. Les reaccions amb acetilens terminals solen tenir lloc a temperatura ambient. Els interns, en canvi, requereixen de temperatures properes als 60°C. Aquesta reticència a la cicloaddició és deguda a la congestió estèrica existent en l'estat de transició. Val la pena recordar que els complexos de cobalt d'alquins terminals protegits amb el SiMe<sub>3</sub> no reaccionen. Malgrat tot, l'augment del volum que implica un grup *n*-butil en l'extrem de l'acetilè no és suficient perquè el complex es formi amb bon rendiment. Aquest és un dels hàndicaps més grans amb els que topem en aquest tipus de reaccions.

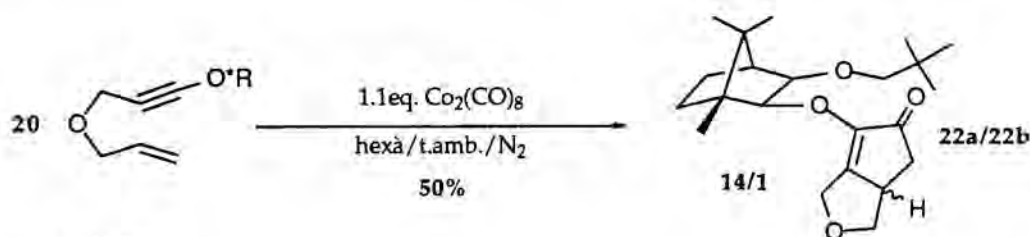
Un aspecte positiu d'aquestes reaccions ha estat constatar que la formació del del complex pentacarbonílic és un comportament comú a un gran nombre de substrats. La substitució en l'extrem de l'acetilè fa que aquesta espècie sigui més estable que la derivada de l'acetilè terminal. Això ens permeté per al cas del 1-(10-metiltio-*iso*-borniloxi)-1-hexí, caracteritzar-ne el complex hexacarbonílic i pentacarbonílic per RMN de <sup>13</sup>C. El complex pentacarbonílic es va aconseguir aïllar després d'un tractament amb NMO i una purificació cromatogràfica amb Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Les mostres es varen dissoldre en CDCl<sub>3</sub> i els espectres es varen enregistrar en un aparell de 300MHz. La utilització d'un aparell d'aquestes característiques va permetre fer una adquisició prou ràpida i evitar que la descomposició del complex produís espècies paramagnètiques que impedeixen obtenir espectres amb bona resolució. La comparació dels espectres dels dos complexos confirma una altra vegada tot el que ja s'ha comentat en casos anàlegs. Els grups metil i metilè units a sofre tenen en el complex pentacarbonílic un desplaçament clarament superior. Això és degut, molt probablement, a la coordinació de l'heteroàtom al centre metàl·lic.

Per altra banda, l'espectre del complex pentacarbonílic ens mostra que aquest és diastereomèricament pur. Inicialment, podríem esperar la formació de dos

complexos pentacarbonílics diastereomèrics, ja que els àtoms de cobalt del clúster tetraèdric són diastereotòpics. En aquest sentit la informació que proporcionada per l'espectre de  $^{13}\text{C}$  és molt valuosa. Ens diu que la quelació sofre-cobalt és estereoselectiva i, per tant, que existeix únicament un complex pentacarbonílic. Si la reacció de Pauson-Khand transcorre a través d'aquest intermedi, la màxima diastereoselectivitat esperable serà del mateix ordre que de la puresa del complex pentacarbonílic. Llavors, si aquest fos una mescla de diastereòmers pràcticament no s'hauria d'observar cap mena d'estereoselectivitat. Els adductes **89** i **94** s'obtenen amb unes relacions diastereomèriques de 10/1 i 10.5/1, del mateix ordre que les obtingudes amb alcòxialquins terminals. Aquest fet recolza les deduccions fetes a partir de l'espectre de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

### III.2.4. Cicloaddicions intramoleculares.

En la reacció intramolecular d'èters 1-alcòxipropargil al·lílics emprant auxiliars estèrics havíem obtingut molt bons resultats (Esq. III.26) (Capítol 3, Apartat III.1.2). S'havia arribat a diastereoselectivitats superiors al 10/1. Amb aquests precedents es feia necessari contrastar el comportament del 10-metil-*iso*-borneol en la cicloaddició intramolecular.

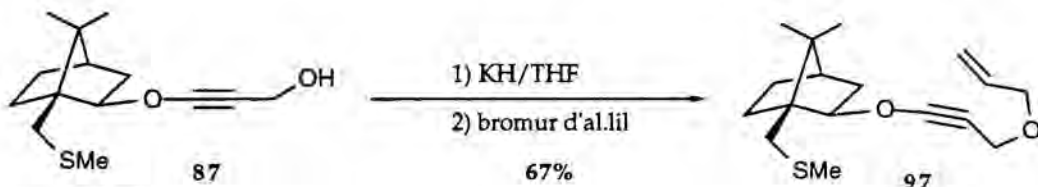


Esquema III.26

Abans de començar, però, ja s'endevinaven algunes dificultats. Els nostres millors resultats amb l'inductor quelant s'havien obtingut preformant el complex pentacarbonílic en absència de CO. Això permetia que abans d'afegir-hi l'olefina l'espècie majoritària fos el complex de 5 carbonils i que fos a través d'aquest que la reacció tingués lloc. En la reacció intramolecular aquesta forma de procedir és irrealitzable. Des del principi ja tenim l'olefina en el medi de reacció i, per tant, no podem separar el processos de complexació i de ciclació.

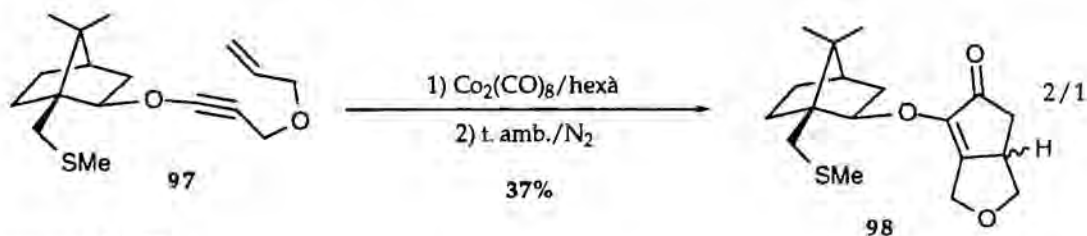
Per a poder comparar estrictament els resultats obtinguts amb l'inductor quelant amb els dels auxiliars estèrics vàrem decidir sintetitzar el mateix ení. La

preparació de l'èter R\*oxipropargílic es va efectuar segons un mètode general ja comentat anteriorment. Es tracta de l'alquilació de l'alcohol propargílic **87** amb bromur de propargil (Esq. III. 27). La reacció es porta a terme en THF i la base per a obtenir el corresponent alcòxid és l'hidrur potàssic. L'ení **97** s'obté amb un 67% de rendiment.



Esquema III.27

Com a primera aproximació al problema vàrem optar per assajar la reacció tèrmica. La complexació i la ciclació es varen fer *in situ* (Esq. III.28). El seguiment per ccf revelà de nou que la formació del complex té lloc amb baix rendiment. Acabada l'addició del  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  a temperatura ambient, i quan encara es despren  $\text{CO}$ , ja s'aprecia per ccf la formació de l'adducte de Pauson-Khand. En cap moment es va poder observar la formació del complex pentacarbonílic. Aquest, o bé no es forma, o té un temps de vida molt curt, i a mida que es forma reacciona ràpidament.

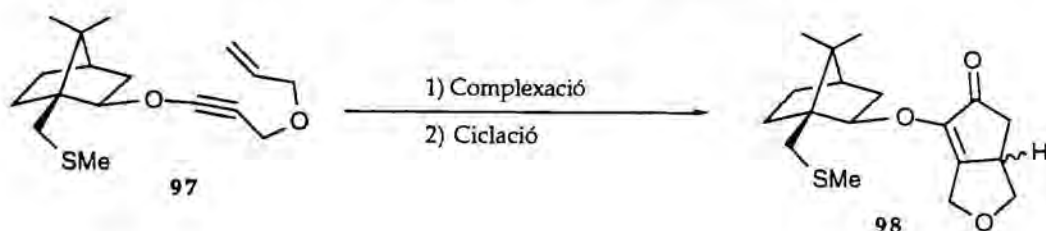


Esquema III.28

El rendiment de ciclació va ser del 37%. Els adductes no són separables per cromatografia. Per ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  es va comprovar que la distereoselectivitat és de 2/1.

A continuació es varen dur a terme un parell de ciclacions catalitzades per òxid d'amina (Taula III.6). En les dues es va intentar separar al màxim els processos de formació del complex pentacarbonílic i de ciclació. Això, però, no fou del tot possible.





**Taula III.6:** Cicllació intramolecular de l'ení 97 promoguda per NMO.

| Entrada | Complex  | Cicllació   | r.d.  | Rd (%) |
|---------|--|---|-------|--------|
| 1       | Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>-20°C→t.amb. | 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>t.amb | 1.5/1 | 20%    |
| 2       | Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> /hexà<br>t.amb.                                  | 6eq. NMO/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>-20°C | 1/1.2 | 18%    |

En un dels assaigs (Entrada 1) el complex es va formar a baixa temperatura i la cicllació es feu a temperatura ambient. En l'altre, es va procedir a l'inrevés; la complexació es fa a temperatura ambient i la cicllació a -20°C. En ambdós casos per ccf es va poder observar la formació de traces del complex pentacarbonílic. Els rendiments són baixos: 26 i 18% respectivament. El més destacable d'aquests experiments, però, és la variació de la relació diastereomèrica amb la temperatura. En presència de NMO a temperatura ambient s'obté una diastereoselectivitat de 1.5/1, essent l'isòmer majoritari el mateix que en la reacció induïda tèrmicament. Curiosament, quan baixem la temperatura de cicllació fins a -20°C la selectivitat baixa encara més (1/1.2); l'important però, és que ara l'isòmer majoritari és l'altre. Tal i com s'observa a l'espectre de 1H que apareix a la figura III.17; s'ha invertit la selectivitat.

En resum, la cicllació intramolecular de l'ení 97 derivat del 10-metilthio-*iso*-borneol ha tingut lloc segons les expectatives inicials. En la reacció promoguda per el NMO ens és molt difícil distingir entre la formació del complex i la cicloaddició propiament dita, ja que el complex de l'ení 97 cicla a temperatura ambient. El que per una banda és positiu, doncs confirma l'efecte accelerador del grup alquitio, fa per l'altre que no poguem optimitzar unes condicions de reacció en les que l'única espècie activa sigui el complex pentacarbonílic. Això va en detriment de la diastereoselectivitat del procés. Pel que fa al rendiment, la causa de que aquest no sigui molt elevat és altre vegada la poca protecció estèrica que ofereix el 10-metilthio-*iso*-borneol i que no evita els processos de polimerització concomitants a la reacció amb el Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>.

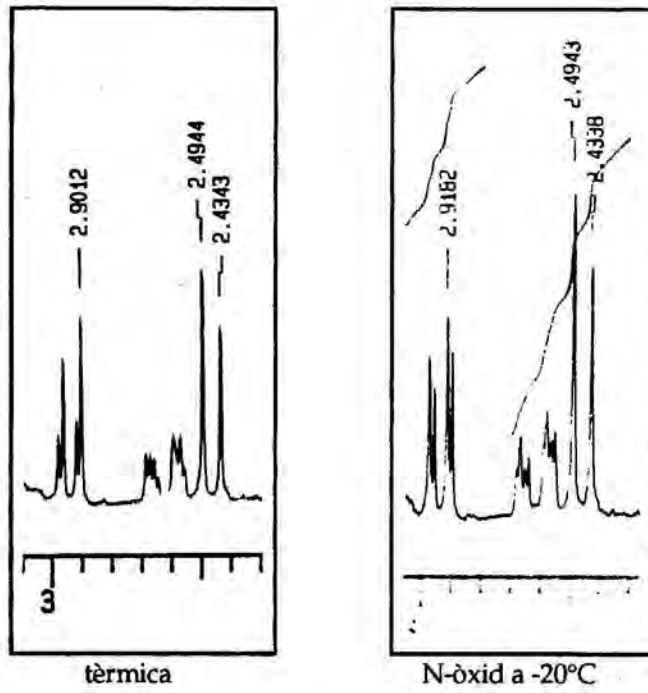


Figura III.17

tèrmica

N-òxid a -20°C

## IV. Elaboració dels adductes.

En el moment de plantejar-nos l'elaboració química dels adductes de Pauson-Khand els objectius són molt clars. Un propòsit important és alliberar l'auxiliar quiral dels adducte de ciclació. Si, a més, podem desenvolupar una metodologia que permeti recuperar l'inductor aquest objectiu es veurà totalment acomplert. Un altre motiu, i no menys important, que ens mou a derivatitzar els adductes és el de poder-ne determinar la configuració absoluta. Aquest últim punt és essencial tant des del punt de vista sintètic com quan es vol estudiar el curs estereomecànic del procés de ciclació.

Si classifiquem els adductes de Pauson-Khand que hem preparat usant el 10-metiltio-*iso*-borneol, veurem que fonamentalment n'hi ha de tres tipus: Adductes-1,2, derivats de dels alcoxialquins terminals (A), els adductes-1,3 derivats d'alcoxialquins interns (B) i els derivats de la reacció intramolecular (C) (Fig. IV.1). Tot i que semblants, cada un d'aquests productes exhibeix un comportament químic ben diferenciat. És per això que hem separat la seva elaboració en tres apartats diferents.

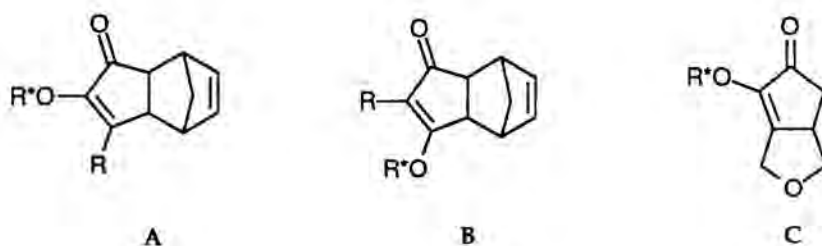
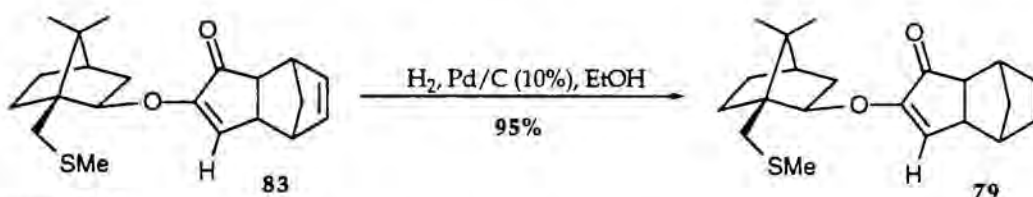


Figura IV.1

### IV.1. Adductes-1,2. Derivats d'alcoxialquins terminals.

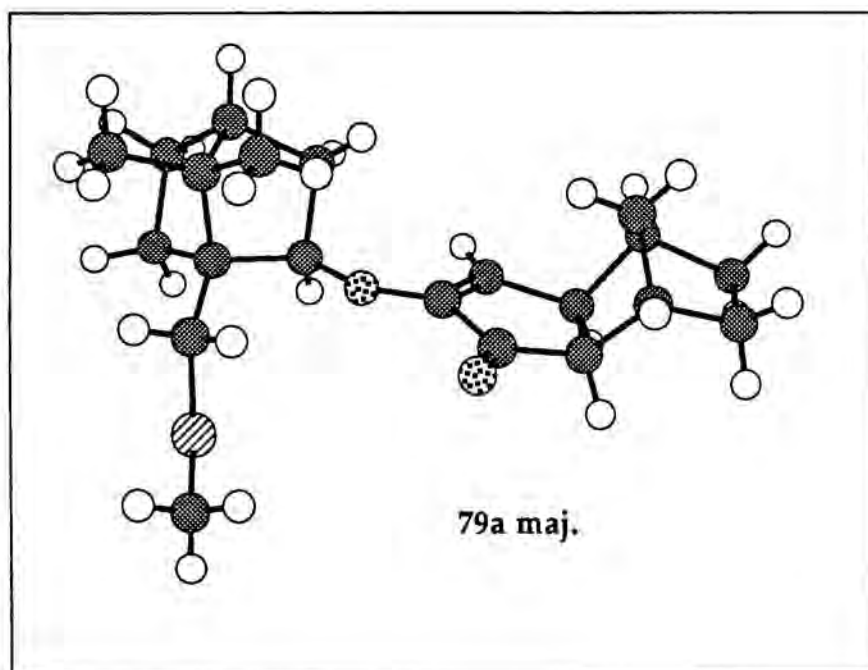
#### IV.1.1. Determinació de la configuració absoluta.

La determinació de la configuració absoluta es va efectuar per mitjà de la difracció de raigs X. La hidrogenació de 83 va conduir al corresponent adducte provinent de la ciclació amb el norbornè 79 (Esq. IV.1).



Esquema IV.1

Quan la reacció es va fer amb el diastereòmer majoritari **83a** òpticament pur, vàrem poder comprovar que el producte d'hidrogenació era idèntic al isòmer majoritari obtingut per ciclació del norbornè **79**. Els compostos es varen identificar per resonància de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ . A això cal afegir-hi que l'adducte **79a** obtingut per hidrogenació és molt més cristal·lí que l'adducte del norbornadiè **83**. Després d'una acurada cristal·lització en hexà se'n va poder obtenir un cristall apte per a la difracció de raigs X (Fig. IV.2). Gràcies a aquesta tècnica i per comparació amb els centres quirals de l'auxiliar, del qual coneixem l'estereoquímica, vàrem poder esbrinar la configuració absoluta de l'adducte **79a**. I per correlació, també la de l'adducte **83a**.

Figura IV.2 Estructura de raigs X del diastereòmer majoritari **79a**

El nom complet de l'adducte **79a** amb el corresponents descriptors de l'estereoquímica és el de (1*S*,2*R*,6*R*,7*R*)-4-*R*\*oxi-triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-en-3-ona. L'estereoquímica exacta dels dos adductes és la que podem apreciar a la figura IV.3.

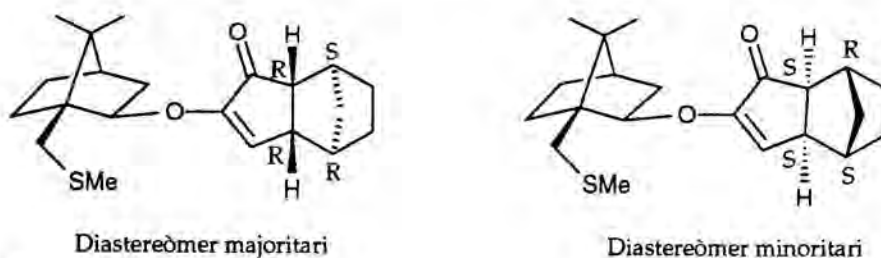


Figura IV.3

#### IV.1.2. Alliberament de l'auxiliar quiral.

En la reacció intermolecular de Pauson-Khand dels alcoialquins terminals, el millor resultat és l'obtingut en la cicloaddició del norbornadiè (Fig. IV.4). La reacció promuguda per NMO d'aquesta olefina amb el complex derivat del 10-metiltio-*iso*-borniloxietí a baixa temperatura proporciona l'adducte **83** amb un rendiment del 80% i una diastereoselectivitat de 22/1. A això cal afegir-hi que els diastereòmers són separables per cromatografia. És a dir que podem accedir a l'enona **83** en la seva forma òpticament pura.

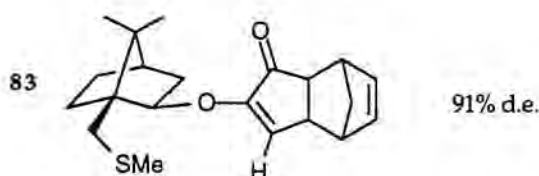


Figura IV.4

Totes aquestes raons ens varen fer escollir l'adducte **83** com el banc de proves ideal per a desenvolupar una metodologia que permetés alliberar l'auxiliar quiral. Tal i com veurem més endavant, aquest substrat és, a més, el que té més importància sintètica ja que a partir d'ell que es va desenvolupar una metodologia per a sintetitzar ciclopentenones òpticament actives.

El primer pas abans d'emprendre una empresa d'aquestes característiques és analitzar la reactivitat que exhibeix el nostre substrat. Depenent d'aquesta, les possibilitats de transformació seran més o menys nombroses. L'experiència en aquesta mena de sustrats indicava que les  $\alpha$ -alcoxienones eren difícils d'elaborar. En base a això, i pensant en les etapes inicials que han de permetre alliberar l'auxiliar, vàrem considerar tres opcions. Són les que apareixen a la figura IV.5.

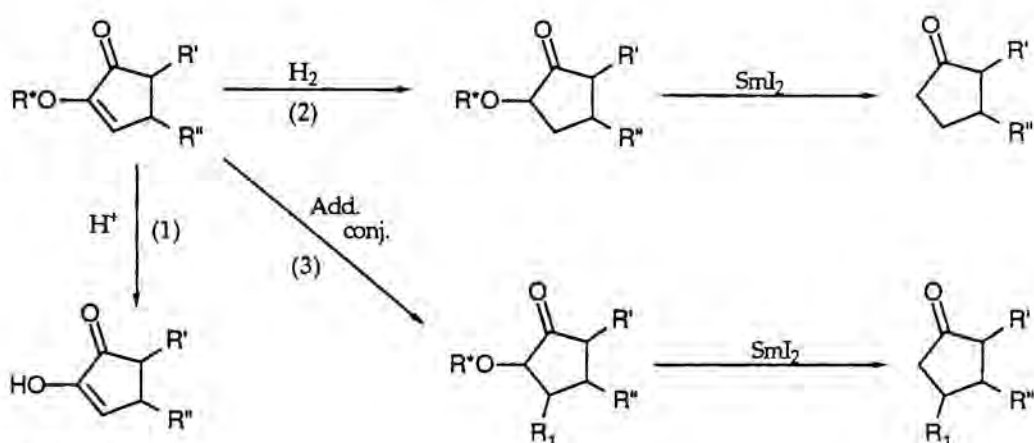
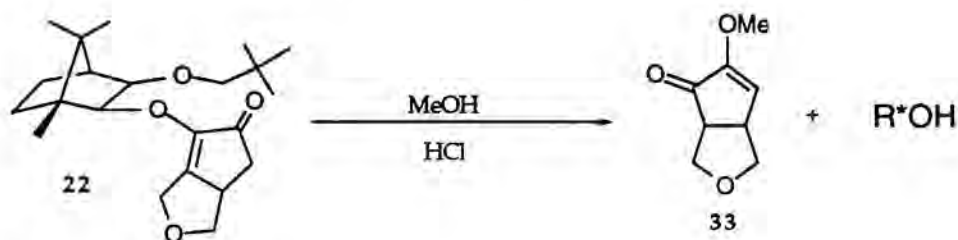


Figura IV.5

De les tres, la més immediata és la que aprofita la hidròlisi de la funció èter d'enol (1). Anteriorment, en la present Tesi Doctoral, ja havíem emprat aquesta estratègia amb èxit. Les altres dues possibilitats busquen alliberar l'auxiliar mitjançant el trencament reductiu induït pel iodur de samari de l'enllaç C-O. Abans de fer això, però, cal eliminar el doble enllaç de l'enona. Els dos camins (2 i 3) es distingeixen en la modificació funcional del doble enllaç. En el primer es planteja la supressió del doble enllaç per mitjà d'una hidrogenació o una reducció conjugada, mentre que en el segon el doble enllaç s'elabora a través d'una addició conjugada. Dels resultats que varen donar aquestes tres estratègies en donarem compte en els següents apartats.

#### IV.1.2.1. Assajos d'hidròlisi.

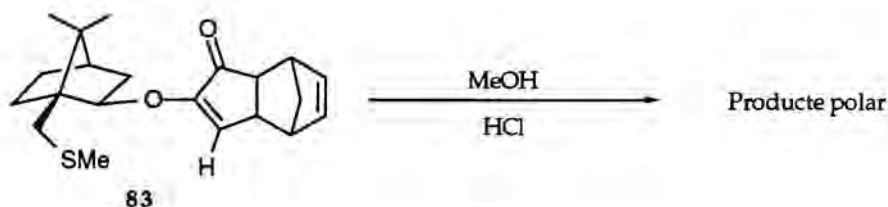
Aquesta és l'aproximació emprada en el cas de les reaccions intramoleculares amb auxiliars estèrics (Apartat III.1.5). En aquell cas, els productes de cicloaddició s'havien mostrat inerts a les addicions conjugades. En canvi, quan els vàrem sotmetre a l'acció del àcid clorhídric en metanol obteníem amb bon rendiment la metoxienona 33 (Esq. IV.2).



Esquema IV.2

Els adductes provinents de la reacció intermolecular presenten la mateixa funcionalitat amb l'única diferència de que el doble enllaç no és exocíclic. És lògic pensar, doncs, que es comportin d'igual manera. Res més lluny, però, de la realitat.

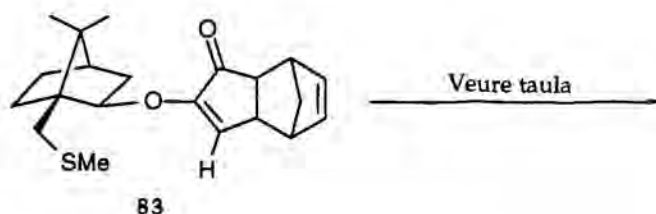
Quan vàrem sotmetre l'adducte **83** a les mateixes condicions hidrolítiques no s'observà la metoxienona esperada. Inicialment, a reflux de metanol l'enona resta inalterada. Si s'allargava el tractament, de mica en mica el producte de partida desapareix per donar lloc a un producte molt polar que no s'elueix per ccf en les condicions habituals (Esq. IV.3).



Esquema IV.3

L'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  d'aquest producte era molt similar al de l'adducte original. Les diferències més importants eren que el sistema AB del metilè unit a l'àtom de sofre es desplaçava cap a camps més baixos. Alhora, el grup  $-\text{SMe}$  desapareixia i apareixien dos senyals deguts a grups metil també a camps més baixos. Aquestes observacions són congruents amb un canvi de la naturalesa química del sofre. Per contra, la part de l'adducte no semblava haver sofert cap modificació.

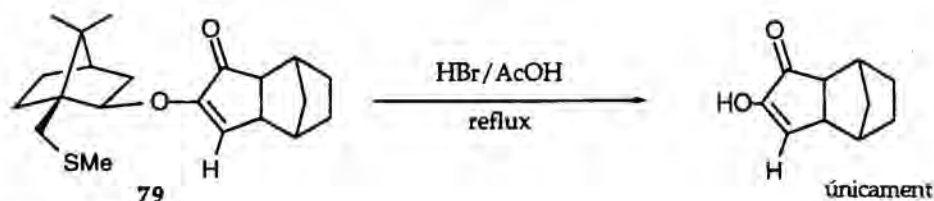
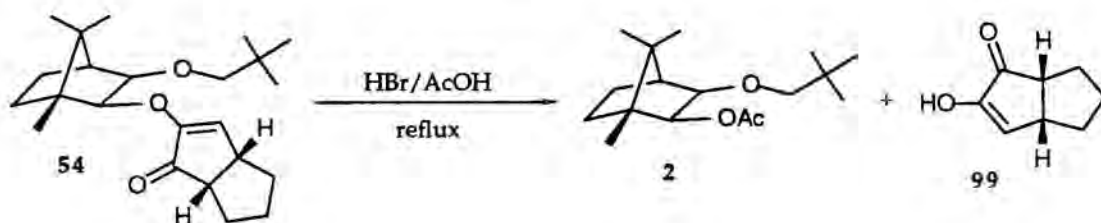
Per tal de trobar unes condicions d'hidròlisi més efectives vàrem posar a prova nous reactius i condicions (Taula IV.1). Cap va donar els resultats esperats. Sempre succeïa el mateix; a mida que les condicions es feien més enèrgiques s'augmentava la temperatura el cru d'hidròlisi, per ccf observàvem com desapareixia el producte de partida i es formava un producte molt polar ( $R_f$  gairebé zero eluïnt amb hexà/AcOEt al 10%).



**Taula IV.1:** Condicions d'hidròlisi assajades amb l'adducte 83.

| Condicions   | Temperatura | Observacions   |
|--|-------------|--|
| AcOH (50%)/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> cat./THF | reflux      | No hi ha hidròlisi i no es recupera el producte de partida |
| MeOH/HBr aq.                                       | reflux      | "  |
| <i>n</i> -propanol/MeOH/HBr aq.                    | reflux      | "  |

Únicament s'obtingueren resultats positius quan encara vàrem forçar més les condicions (Esq. IV.4). En la reacció de 54 amb HBr en solució d'acid acètic glacial a reflux s'obté l'hidroxienona corresponent 99 i l'auxiliar quiral acetilat. Quan aquest mateix protocol s'aplicà a l'adducte 79 amb el 10-metiltio-*iso*-borneol com auxiliar es va poder aïllar el corresponent adducte, però no es va detectar ni rastre de l'auxiliar quiral.



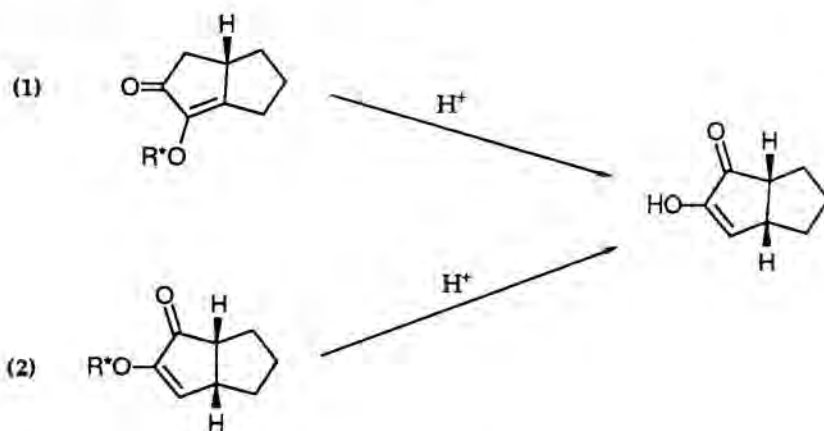
**Esquema IV.4**

És evident que la hidròlisi dels adductes intermoleculars és factible. El que passa és que requereix d'unes condicions molt dràstiques. L'auxiliar 2 és capaç d'aguantar-les, ja que no té una funcionalitat especialment delicada. No passa el



mateix amb el radical 10-metiltio-*iso*-borniloxi on la funció tioèter pot experimentar moltes transformacions.

El diferent comportament d'aquests adductes davant de les condicions d'hidròlisi ve determinat per la tensió a que està sotmès el doble enllaç (Esq. IV.5). En el cas dels adductes intramoleculars el doble enllaç es troba situat en una posició de cap de pont. En la hidròlisi, l'èter d'enol es situa en una posició anular molt menys tensionada. L'alliberament d'aquesta tensió provoca que en aquest cas concret el procés hidrolític sigui molt favorable (1).



Esquema IV.5

En els adductes intermoleculars ((2) Esq. IV.5) aquesta circumstància afavoridora no existeix i aquesta és la causa de que per a la hidròlisi calguin d'unes condicions molt més enèrgiques, incompatibles amb l'auxiliarquiral present en els nostres adductes de Pauson-Khand.

Una possible solució per canviar aquesta reticència a la hidròlisi seria canviar la naturalesa química del grup carbonil de l'adducte 83. Fent això, la conjugació addicional amb la cetona desapareixeria i l'èter d'enol recuperaria el comportament habitual d'aquesta funcionalitat. La conjugació és sempre un element d'estabilitzador; en la seva absència, l'èter d'enol ha de ser força més vulnerable a la hidròlisi.

Amb aquesta idea, varem assajar dues noves estratègies (Fig. IV.6). Una es basa en convertir el carbonil dels adductes en un 1,3-dioxolà. Un cop protegit el grup carbonil, es tracta de provar si la hidròlisi de l'èter d'enol és més ràpida que la del propi acetal. L'altra idea és la de reduir la cetona a alcohol. Per la mateixa raó d'abans, sense el grup carbonil l'èter d'enol ha de ser més làbil al medi àcid.

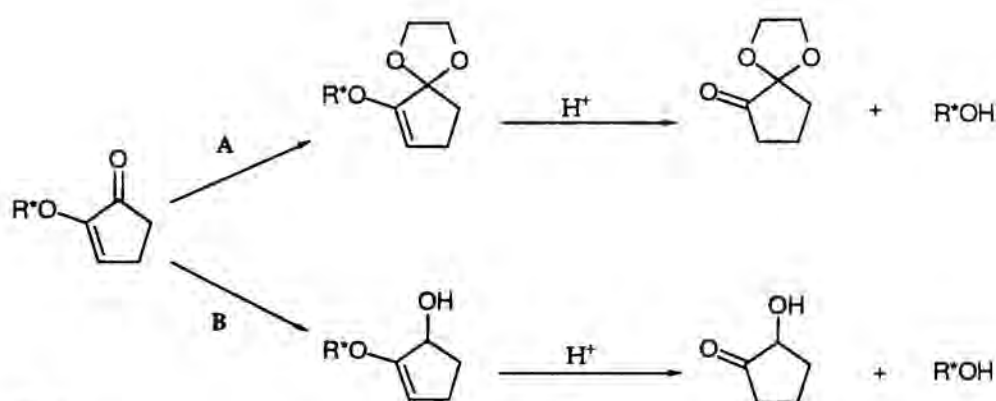
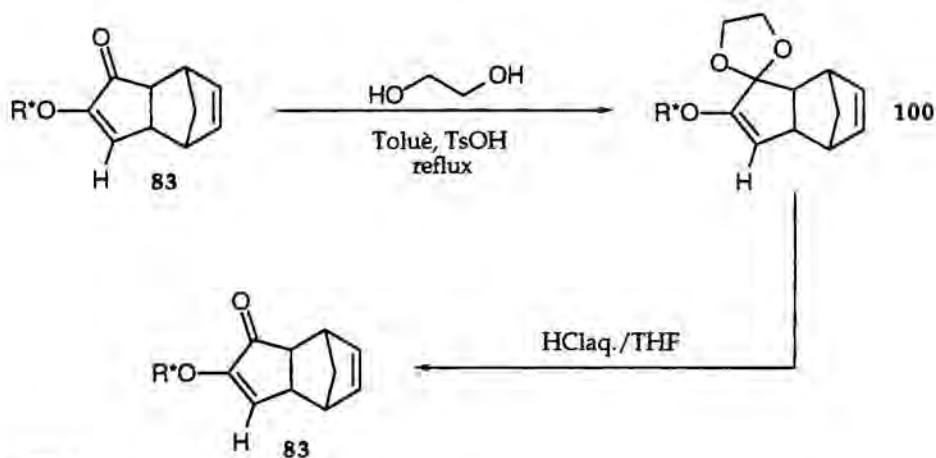


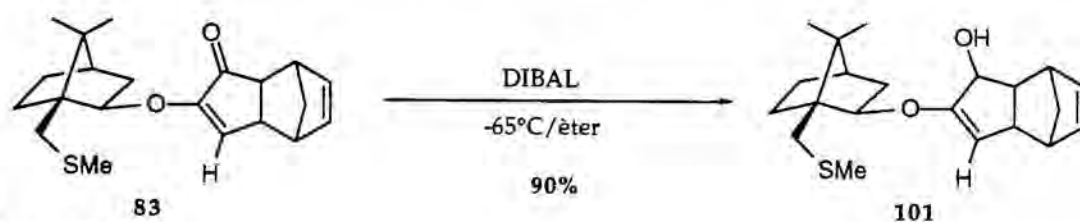
Figura IV.6

La preparació de l'acetal de l'adducte **83** és difícil (Esq. IV.6). Després de tractar **83** amb etilenglicol i àcid *p*-toluensulfònic durant tres dies a reflux de toluè en un muntatge de Dean-Stark, la conversió en l'acetal **100** fou del 20%. Amb l'acetal així obtingut es va estudiar la viabilitat d'una hidròlisi quimiosselectiva que afavorís els nostres interessos. No va ser així; la funció més làbil al medi àcid és el propi acetal, de manera que es recupera l'adducte original.



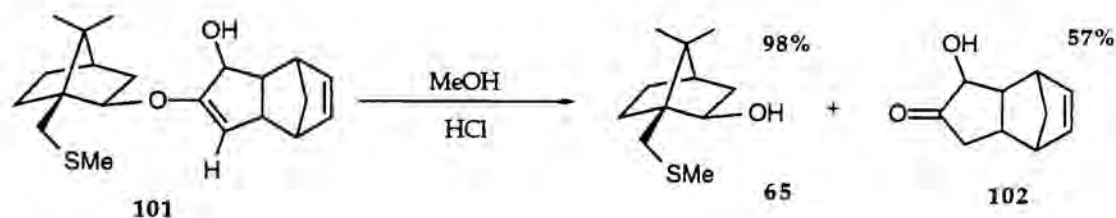
Esquema IV.6

L'altra estratègia ens ofereix uns resultats força més interessants. En primer lloc la reducció de la cetona **83** amb DIBAL és molt neta. Té lloc a baixa temperatura i ens dona el corresponent alcohol **101** amb un rendiment molt elevat del 90% (Esq. IV.7). Per ressonància de  $^1H$  aquest alcohol apareix com un sol producte, el que indica que la reducció de l'adducte **83** amb DIBAL a baixa temperatura és distereoselectiva.



Esquema IV.7

El pas següent, la hidròlisi de l'alcohol **101**, és tal i com havíem predit força més fàcil que abans de la reducció. En solució de metanol i amb HCl aq. 0.5N i una hora a temperatura ambient n'hi ha prou per a completar el procés. La recuperació de l'auxiliar quiral és pràcticament quantitativa. Per contra, el rendiment amb el que aïllem la  $\alpha$ -hidroxicetona **102** és força més baix, només del 57%.



Esquema IV.8

Totes les temptatives per millorar aquest resultat foren en va. La hidroxicetona **102** és un substrat delicat; si fem la reacció en una atmosfera no del tot inert s'observa un subproducte de reoxidació que no és cap altre que la l'hidroxienona **103** (Fig. IV.7). En aquestes circumstàncies, però, el rendiment de l'adducte encara baixa més.

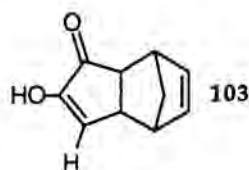


Figura IV.7

Malgrat els esforços esmerçats en aquesta línia de treball, el tractament hidrolític no apareix com el més adequat per a elaborar els nostres adductes de Pauson-Khand. La hidròlisi directa requereix d'unes condicions que l'auxiliar quiral no aguanta. Esdevé més fàcil si abans reduïm el grup carbonil; llavors, però, l'adducte **102** s'aïlla amb baix rendiment. En front aquestes dificultats i

estant en disposició d'intentar aproximacions més fructíferes, vàrem dirigir els nostres esforços cap a una altra direcció.

#### IV.1.2.2. Assaigs de reducció conjugada.

El nostre interès en aquest tipus de reaccions rau en que ens possibiliten eliminar el doble enllaç de l'enona. Així, en una segona etapa podriem eliminar sense problemes l'auxiliar quiral mitjançant un tractament reductiu amb iodur de samari, reacció molt usual en el nostre grup de recerca (Fig. IV.8).

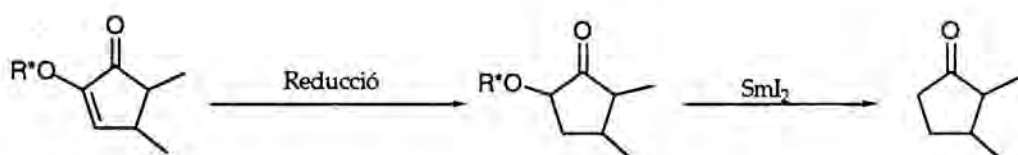


Figura IV.8

Dels processos que permeten reduir el doble enllaç, el més interessant per a nosaltres és la reducció conjugada. La propietat més preuada d'aquesta reacció és que permet distingir entre un doble enllaç conjugat i un que no ho és. Aquesta selectivitat és molt important de cara a preservar el doble enllaç del fragment de norbornè, que posteriorment emprarem en una aplicació sintètica dels productes que en deriven.

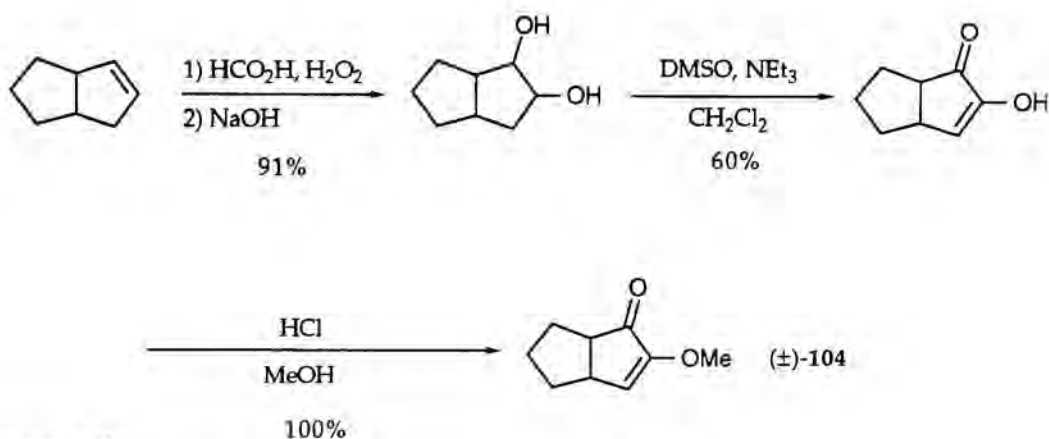
Amb la finalitat de trobar unes condicions de reducció conjugada adients al nostre substrat va ser necessari fer un estudi sistemàtic amb una extensa gama de reactius. Per no haver de gastar a cada assaig una preuada quantitat de l'adducte **83a** vàrem decidir preparar la ( $\pm$ )-3-metoxibiciclo[3.3.0]oct-3-en-2-ona **104** (Esq. IV.9). Aquest producte conté la mateixa funcionalitat que els nostres adductes intermoleculars. És lògic pensar que presenti, també, una reactivitat molt semblant i, per tant, constitueixi un bon model dels nostres adductes.

La preparació de **104** es va realitzar en tres passos. La síntesi comença a partir del biciclo[3.3.0]oct-2-è que és assequible comercialment. El primer pas és tractament amb àcid peroxifòrmic seguit d'hidròlisi bàsica<sup>20</sup>. En la següent etapa el 1,2 diol es transforma en la dicetona amb una oxidació de Swern<sup>21</sup>. Val

<sup>20</sup> A. Roebuck, H. Adkins *Org. Synth. Coll. Vol. III*, 217.

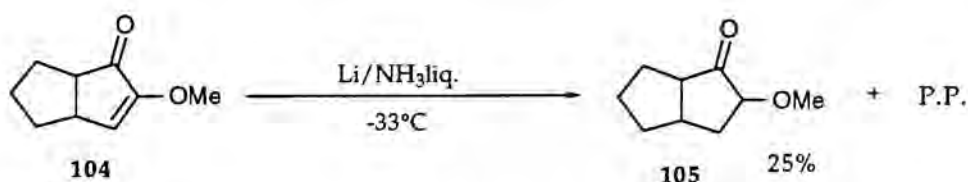
<sup>21</sup> C. M. Amon, M. G. Banwell, G. L. Gravatt *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4851.

a dir que el carbonil del carboni 3 es troba totalment enolitzat. La darrera transformació i que ens condueix a la molècula objectiu és la formació de l'èter d'enol amb metanol i medi àcid. El rendiment global de la síntesi és del 54%.



Esquema IV.9

Els primers assaigs de reducció conjugada els vàrem realitzar amb metalls alcalins en dissolució d'amoniac líquid. El metall que vàrem emprar, i el més adient per aquesta mena de reaccions, és el liti. En aquestes condicions, està ben descrita la reducció d'una bona quantitat d'enones<sup>22</sup>. El nostre, però, va resultar un substrat difícil. La reducció de **104** amb Li/NH<sub>3</sub>liq. va donar el producte de reducció desitjat acompanyat d'una bona proporció del producte de partida.



Esquema IV.10

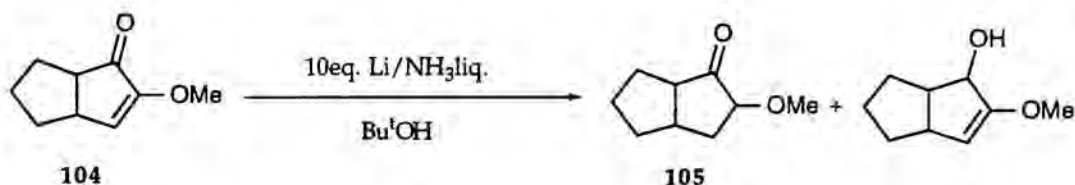
Que la reacció no sigui completa és un fet habitual en aquesta mena de processos. Per evitar-ho, el millor es fer-la en presència d'un donador de protons. El més usual és el Bu<sup>t</sup>OH<sup>23</sup>. Es creu que una font de protons adequada evita la formació d'anions enolat de l'enona de partida. Aquest anions no són

<sup>22</sup> H. A. Smith, B. J. Huff, W. J. Powers, D. Caine *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2851.

<sup>23</sup> H. O. House, R. W. Giese, K. Kronberger, J. P. Kaplan, J. F. Simeone *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2800-2810.

susceptibles de donar la reacció, i a més, en el moment del "work-up" reverteixen en el producte de partida.

L'addició d'alcohol *tert*-butílic no ens va solucionar el problema. La reacció de **104** en aquestes noves condicions va conduir als mateixos resultats d'abans. En presència de Bu<sup>t</sup>OH es va obtenir una mescla aproximadament 1/1 del producte de partida i la metoxicetona **105**. Com a un últim intent perquè acabés la reacció es va provar de fer-la amb un excés important de Li (Esq. IV.11). Amb això l'únic que vàrem aconseguir fou obtenir producte de reducció 1,2.



#### Esquema IV.11

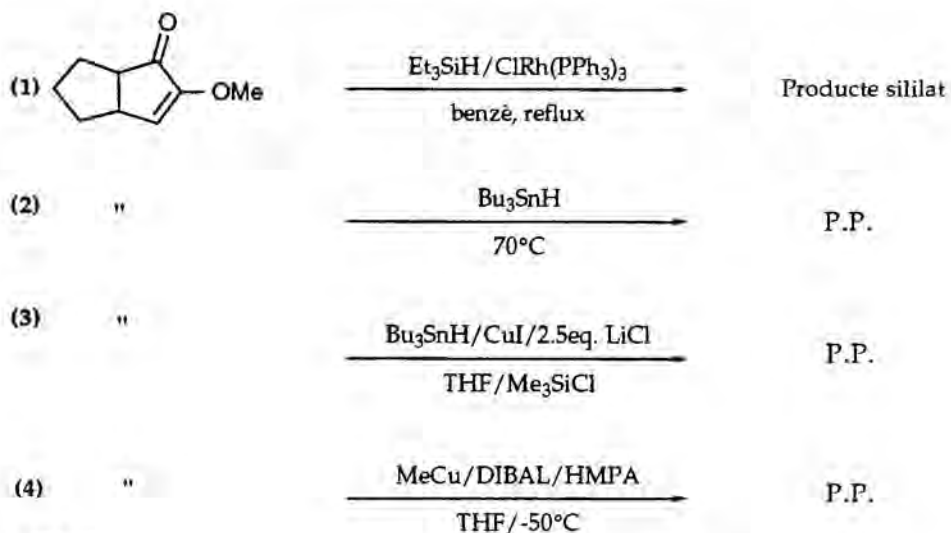
Atesa la impossibilitat de trobar amb el Li/NH<sub>3</sub>liq. unes condicions que ens conduïssin amb bon rendiment al producte de reducció 1,4, optàrem per provar altres mètodes de reducció conjugada (Esq. IV.12). Es va assajar la hidrosilació promoguda pel catalitzador de Wilkinson i el trietilsilà<sup>24</sup> (1), la reducció directa sense solvent amb hidrur de tributilestany<sup>25</sup> (2) o la reducció conjugada mitjançant un hidrur de coure. Aquest hidrur el vàrem generar de dues formes, l'una amb CuI i Bu<sub>3</sub>SnH<sup>26</sup> (3) i l'altra amb MeCu i DIBAL com a font d'hidrur<sup>27</sup> (4).

<sup>24</sup> L. A. Paquette, G. D. Amis *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7363.

<sup>25</sup> A. J. Leusink, J. G. Noltes *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2221-2225.

<sup>26</sup> B. H. Lipshutz, C. S. Ung, S. Sengupta, *Synlett*, **1989**, *1*, 64-66.

<sup>27</sup> T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537-540.

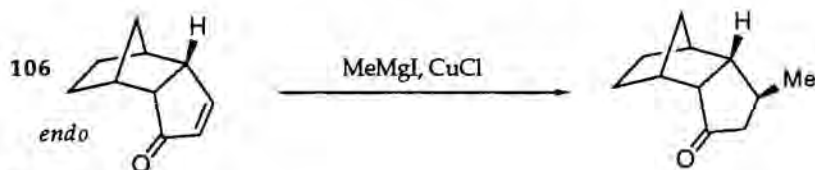


Esquema IV.12

Malgrat la gran varietat en la natura d'aquests mètodes de reducció, no n'hi hagué cap que donés un resultat positiu. En la majoria, només poguem recuperar el producte de partida inalterat. En vista d'aquests resultats, vàrem decidir provar una altra metodologia d'elaboració dels adductes: L'addició conjugada.

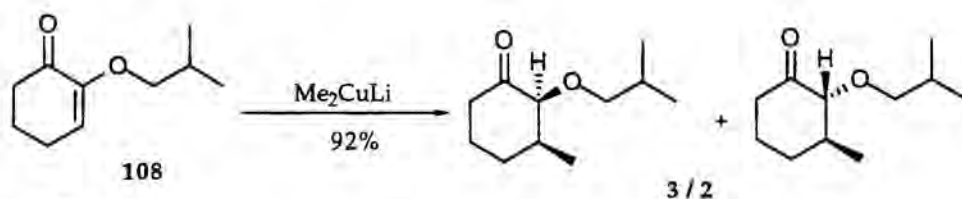
### IV.1.2.3. Addicions conjugades i tractament amb $\text{SmI}_2$ .

En principi, és d'esperar que l'addició conjugada tingui lloc per la cara menys impedida de la ciclopentenona. Així ho demostren els precedents en sistemes policíclics similars al nostre (Esq. IV.13). Per exemple, l'addició de iodur de metil magnesi sobre l'enona **106** (*endo*) en presència de  $\text{CuCl}$  condueix al producte que conté el metil en *cis* respecte l'hidrogen en cap de pont<sup>28</sup>.



Esquema IV.13

Un dels pocs precedents que hi ha d'addicions conjugades sobre  $\alpha$ -alcoxi enones és el de Charonnat<sup>29</sup> (Esq. IV.14). Aquest autor descriu que l'addició de  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sobre l'enona **108** condueix a una mescla 3/2 dels corresponents estereoisòmers, el *cis* i el *trans*.



Esquema IV.14

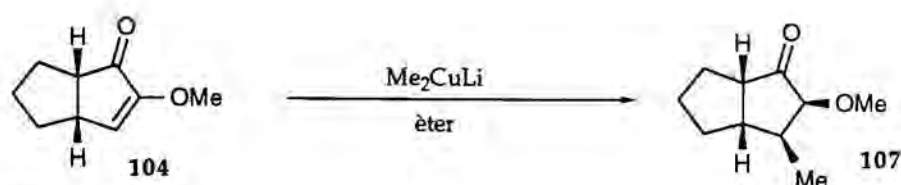
En el nostre cas la reacció del dimetilcuprat de liti amb **104** proporcionà el producte d'addició 1,4 amb un 86% de rendiment (Esq. IV.15). La reacció va resultar totalment estereoselectiva. Es va obtenir únicament la cetona en la que el grup metil entra per la cara on hi ha menys impediment estèric; és a dir, per la cara convexa del sistema bicíclic. Fins i tot el grup metoxi en  $\alpha$  al carbonil es disposa en *cis* respecte del metil, i es situa també per la cara exterior de la molècula. L'estereoquímica del producte d'addició es va establir per RMN de

<sup>28</sup> A. J. Klunde, W. B. Huizinga, P. J. M. Sessink, B. Zwanenburg *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 357-360.

<sup>29</sup> J. A. Charonnat, A. L. Mitchel, B. P. Keogh *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 315-318.



$^1\text{H}$ , en base als acoblaments entre els hidrogens en posicions 3 i 4 de la metilmetoxicetona **107**.

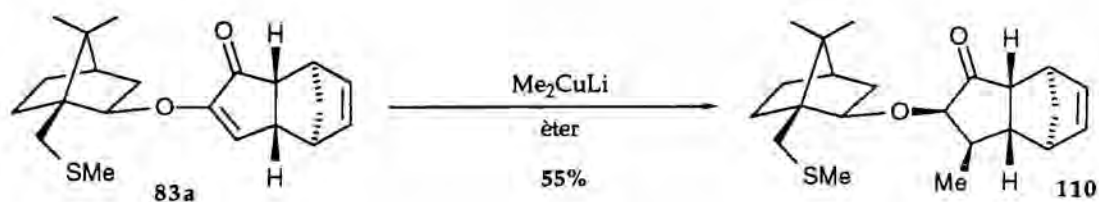


Esquema IV.15

Per tal d'atorgar una generalitat prou àmplia a la seqüència que ens hem plantejat, vàrem decidir realitzar l'addició conjugada de diferents grups alquil. Per garantir aquest caràcter general calia que fossin grups amb una naturalesa prou diferent, tant estructuralment com química. Els escollits vàren ser el metil, el *n*-butil i el fenil.

### Addicions conjugades de Metil

Com hem vist, la reacció del  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  sobre l'enona model havia condit amb bon rendiment al producte d'addició 1,4. Això ens va empènyer a assajar la reacció sobre l'adducte de Pauson-Khand **83a**. En emprar les mateixes condicions vàrem obtenir el producte d'addició conjugada **110** només amb un 55% de rendiment (Esq. IV.16).



Esquema IV.16

Del curs estereoquímic de l'addició conjugada, el més important és destacar que l'atac del cuprat té lloc per la cara menys impedida de la ciclopentenona; és a dir, per la mateixa banda on hi ha els hidrogens cap de pont (Fig. IV.9). Fins ara, la major part de reaccions similars s'havien fet sobre adductes *endo*<sup>30</sup>. No hi havia precedents de quin seria el comportament amb adductes *exo*. Com pot

<sup>30</sup> S. Takano, K. Inomata, K. Ogasawara *J.Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 271. S. Takano, K. Inomata, K. Ogasawara *J.Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1544.

veure's els resultats són els mateixos. Per ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  es va poder comprovar que l'atac era totalment estereoselectiu. Un cop alliberat el grup trimetilsilil, els espectres revelen l'existència d'un sol producte d'addició. Això vol dir que la configuració del centre quiral adjacent al carbonil està fixada. Pels acoblaments dels hidrògens  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_2$  es pot deduir que la posició relativa del grup alcoxi i el grup metil introduït per addició conjugada és la *cis* (Fig. IV.10).

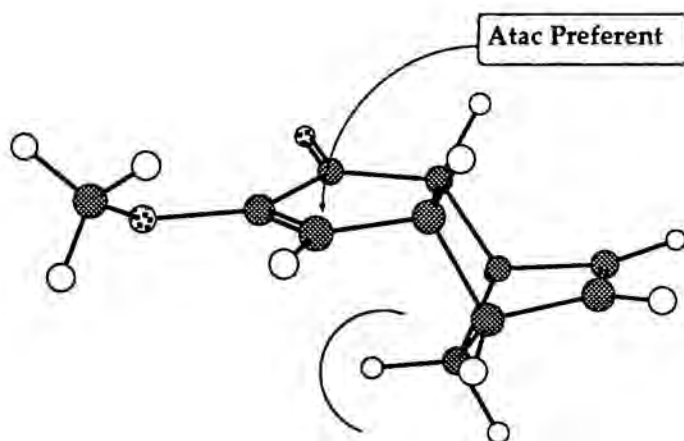


Figura IV.9

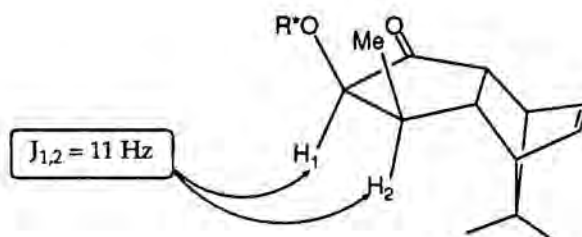
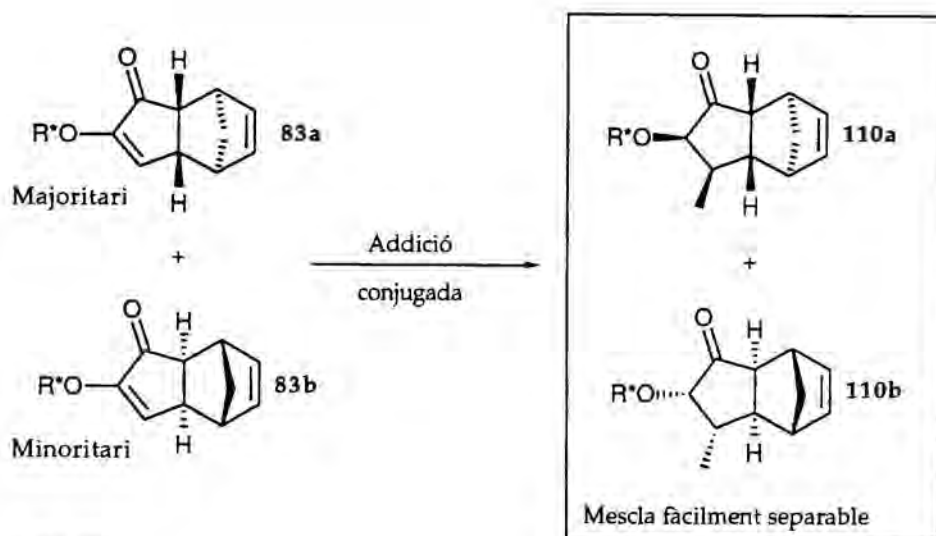


Figura IV.10

En realitat, que la configuració del centre quiral adjacent al carbonil estigui fixada o no és poc transcendent, ja que en la següent etapa s'elimina el grup alcoxi. Tanmateix, que només s'obtingui un estereoisòmer facilita enormement el maneig d'aquests productes. Haver de treballar amb mescla de diastereòmers és sempre més complex, sobretot a l'hora de fer-ne el seguiment cromatogràfic. Un altre avantatge associat a la gran estereoselectivitat amb que s'obté l'adducte **110** és la possibilitat de separar els diastereòmers derivats de la reacció de Pauson-Khand en aquest estadi (Esq. IV.17). Si fem l'addició de metil directament sobre la mescla de diastereòmers **83a** i **83b**, la mescla resultant **110a/110b** és molt més fàcil de separar. Treballant amb grans quantitats de

producte, aquesta és la millor forma de tenir el producte d'addició **110a** òpticament pur.



Esquema IV.17

Malgrat que en les condicions assajades inicialment havíem obtingut el producte d'addició esperat, el rendiment no era gaire bo. La reacció no era neta i, a més del producte d'addició de metil, s'aïllava una mescla de productes entre els quals encara hi havia producte de partida. Aquesta reacció no es pot seguir fàcilment per ccf i és difícil saber quan ha finalitzat.

Una pràctica habitual en les addicions conjugades de cuprats és fer-les en presència de clorur de trimetilsilil<sup>31</sup>. Aquest atrapa l'enolat intermedi en forma d'èter silílic d'enol i evita les reaccions secundàries que fan baixar el rendiment. Molt sovint, les diferències de rendiment amb o sense CITMS són realment espectaculars. També s'ha observat que les reaccions amb  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  sofreixen una apreciable acceleració. Com a possible causa s'ha especulat que aquest augment de velocitat pot ser degut no només a la captura de l'enolat (A) sinó també a la coordinació del  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  al grup carbonil de l'enona (B) (Fig. IV.11)<sup>32</sup>. Sigui com sigui, l'ús de CITMS en les addicions conjugades d'organocuprats ha esdevingut una eina molt útil.

<sup>31</sup> E. J. Corey, N. W. Boaz *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019-6022.

<sup>32</sup> Y. Horiguchi, M. Komatsu, I. Kuwajima *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7087-7090.

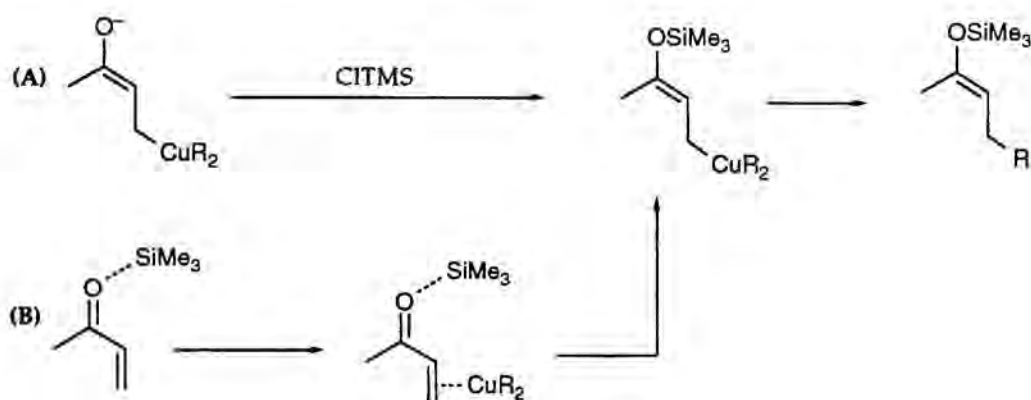


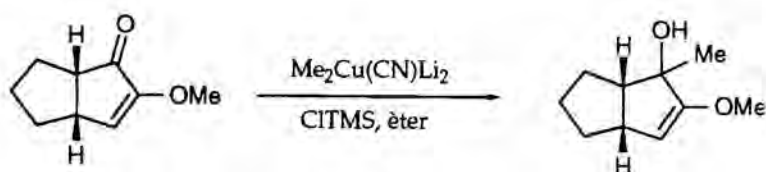
Figura IV.11

En aquest sentit, hi ha autors que asseguren que l'efecte accelerador del clorur de trimetilsilil és més acusat en THF que en èter dietílic, o que els cuprats preparats a partir del  $\text{CuI}$  condueixen invariablement a rendiments més baixos<sup>33</sup>. Això ens va fer endegar tota una sèrie d'experiments amb l'ànim de trobar la sal de coure (I), el solvent i les condicions més adequades al nostre substrat.

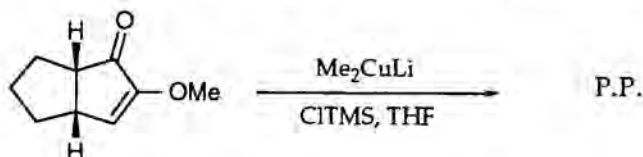
Exposarem resumides les conclusions a que es va arribar. Aquest és el fruit d'un intens treball metodològic efectuat en la major part dels casos sobre l'enona model **104**.

- Si es volen obtenir bons rendiments en la reacció d'addició conjugada és del tot imprescindible l'ús del  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  com a additiu. En totes les proves realitzades amb CITMS, el cru de reacció és extraordinàriament net i la recuperació de matèria molt elevada. Emprant aquest additiu no aïlla la cetona corresponent, sinó l'èter d'enol siliat.
- Per a l'addició conjugada de metil, la sal de coure (I) més adequada és el  $\text{CuI}$ . Se'n varen assajar d'altres però cap amb tan bons resultats. L'organocúpric derivat del  $\text{CuCN}$  dona productes d'addició 1,2 en presència de CITMS, mentre que el provinent del  $\text{CuBr-SMe}_2$  no dona el producte d'addició.

<sup>33</sup> E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4029-4032.

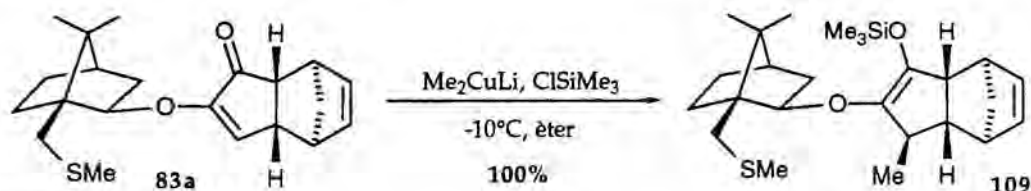


- El solvent a escollir en la reacció del  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  amb  $\alpha$ -metoxienones és l'èter dietílic. En les mateixes condicions el THF pot enlentir la reacció fins al punt de que pràcticament no s'observi.



- L'addició d'una base com la  $\text{Et}_3\text{N}$  o la DMAP no mostra cap efecte accelerador.

L'optimització d'aquest factors ens va permetre millorar sensiblement el rendiment de l'addició conjugada sobre 83a. Ara, preparant el cuprat a partir del iodur cuprós i  $\text{MeLi}$  en èter, i afegint sobre la solució de l'organocúpric l'enona i el CITMS a  $-10^\circ\text{C}$  obtinguérem el corresponent èter silílic d'enol amb un rendiment quantitatiu (Esq. IV.18).

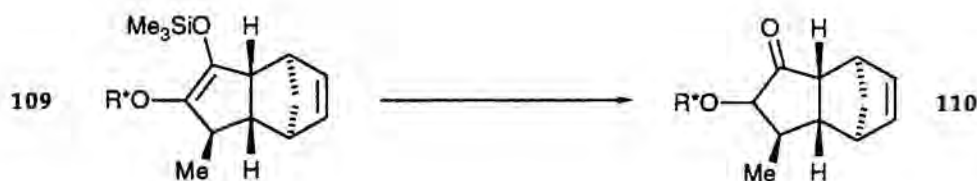


Esquema IV.18

La reproduïbilitat d'aquest procés depen en gran mesura de la qualitat del cuprat que preparam. El iodur cuprós és un reactiu delicat. Una petita traça de  $\text{Cu(II)}$  pot abortar la preparació del  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ . Amb tot, si preparam el cuprat a baixa temperatura ens podem evitar molts problemes de reproduïbilitat. Nosaltres seguïem una metòdica descrita per S. H. Bertz<sup>34</sup>, que consisteix en addicionar el  $\text{MeLi}$  sobre una suspensió de  $\text{CuI}$  i èter refredada a  $-50^\circ\text{C}$ . A aquesta temperatura la formació del cuprat és més lenta (0.5h) però guanya en fiabilitat.

<sup>34</sup> S. H. Bertz, C. P. Gibson, G. Dabbagh *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4251-4254.

Haviem aconseguit un molt bon rendiment en l'addició 1,4 de metil, però encara no teníem la cetona que és el que en realitat volíem. Moltes vegades l'èter trimetilsilílic es trenca en el tractament aquós de la reacció, sobretot si és una mica àcid. En el nostre cas, això no passa i, a més, la desprotecció és particularment difícil. El nostre és un doble èter d'enol amb una reactivitat molt diferent de l'habitual per a aquest tipus de grups funcionals. Això fa que la majoria de mètodes de desprotecció desenvolupats per eliminar el grup SiMe<sub>3</sub> no funcionin aquí. En la taula IV.2 apareixen la major part de les condicions que vàrem assajar.



Taula IV.2: Mètodes de desprotecció per el grup trimetilsilil

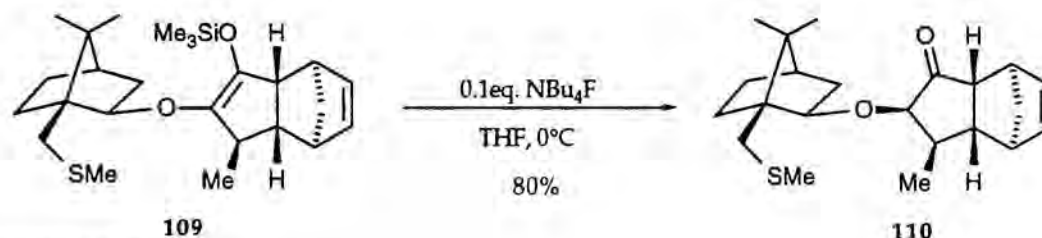
| Entrada | Condicions  | Observacions   | Rd(%) |
|---------|---|--|-------|
| 1       | NH <sub>4</sub> Cl <sub>aq.</sub> /THF                | es fa malbé  | —     |
| 2       | NH <sub>4</sub> Cl/MeOH                               | es fa malbé  | —     |
| 3       | HF/acetoneitril <sup>35</sup>                         | no és soluble en AN  | —     |
| 4       | TFA/THF/H <sub>2</sub> O                              | no hi ha reacció. Es fa malbé<br>lentament                             | —     |
| 5       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeOH                  | Desapareix rapidament el producte<br>de partida. No s'aïlla la cetona. | —     |
| 6       | NBu <sub>4</sub> F/Et <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O | No reacciona   | —     |
| 7       | NBu <sub>4</sub> F/THF <sup>36</sup>                  | Reacció molt ràpida  | 50%   |
| 8       | NBu <sub>4</sub> F/MeOH <sub>cat.</sub> /THF          | es fa malbé  | —     |
| 9       | NBu <sub>4</sub> F/H <sub>2</sub> O/THF               | es fa malbé  | —     |

D'aquest estudi se'n poden desprendre algunes conclusions. La primera, és que les metodiques de desprotecció que impliquen medi àcid no són efectives; el producte de partida roman inalterat durant molta estona i llavors, de mica en mica, es va fent malbé. Un factor important a tenir en compte és la solubilitat

<sup>35</sup> J. L. Mascareñas, A. Mouriño, L. Castedo *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1269.

<sup>36</sup> E. J. Corey, B. B. Snider *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2549.

del substrat. És molt apolar i en segons quins dissolvents (Entrada 3) no és prou soluble. En medi bàsic (Entrada 5) la desprotecció sembla que sigui molt ràpida, però al final no aconseguim sinó una mescla complexa de productes entre els quals quasi no es detecta la corresponent  $\alpha$ -alcoxicetona **110**. L'únic mètode que va donar resultats positius fou la reacció amb fluorur de tetrabutilamoni en dissolució de THF (Entrada 7). Un fet força significatiu és que quan duem a terme la mateixa reacció en presència d'una quantitat catalítica de metanol o aigua el rendiment baixa en picat. Aquest comportament ens va dur a pensar que les millors condicions són aquelles en que s'evita al màxim la presència d'aigua. Per comprovar-ho es va dissoldre **109** en THF anhidre i *via* xeringa s'hi addicionà lentament una solució de  $\text{NBu}_4\text{F}$  en THF anh. Quan vàrem haver afegit 0.1 equivalents de fluorur la desprotecció era total (Esq. IV.19). Procedint així, el rendiment és del 80%.



Esquema IV.19

Que només calgui afegir 0.1 equivalents de fluorur vol dir que la reacció és catalítica respecte aquesta espècie. L'anió  $\text{F}^-$  és el que allibera el  $\text{SiMe}_3$  i cal que es regeneri d'alguna forma. Una possibilitat és que la poca aigua de cristallització provinent del  $\text{NBu}_4\text{F}$  sòlid que emprem tingui un paper important en aquest procés (Fig. IV.12). Els ions hidroxil poden alliberar de nou els ions fluorur units al silici i aquests podran, com si es tractés d'un procés catalític, continuar la desprotecció.

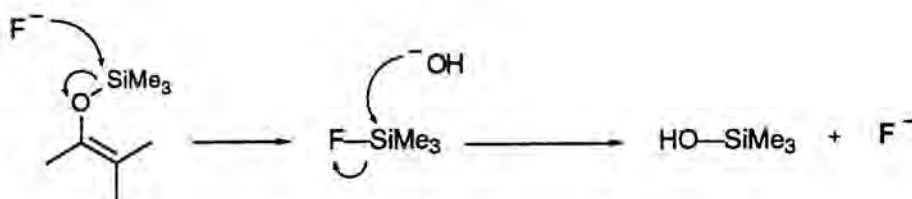
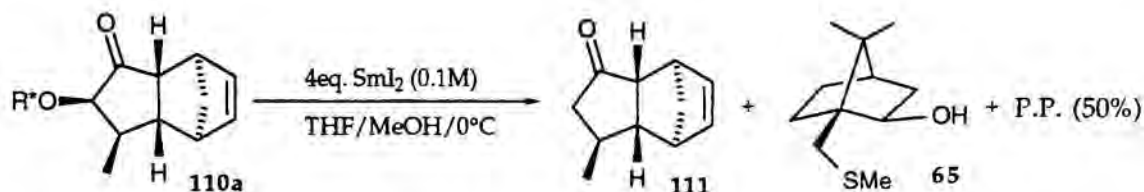


Figura IV.12

El pas següent per alliberar l'auxiliar quiral és la reducció amb iodur de samari. Anteriorment, en l'elaboració del adductes intramoleculars derivats d'èters

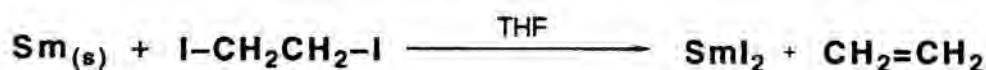
d'enol s'havia utilitzat una solució comercial 0.1M d'aquest reactiu. Ja hem descrit a l'apartat III.2.3 del capítol 3 que, malgrat que s'obtenien rendiments acceptables del producte de reducció, sempre recuperàvem producte de partida inalterat. Això mateix passa quan apliquem les mateixes condicions a la cetona **110a** (Esq. IV.20).



Esquema IV.20

La reacció de **110a** amb 4eq. d'una solució comercial 0.1M de  $\text{SmI}_2$  dóna lloc a una mescla de l'auxiliar, la cetona **111** i producte de partida. La clau per solucionar aquesta baixa conversió és preparar el reactiu just abans de la reacció. D'aquesta forma podrem tenir el  $\text{SmI}_2$  a la concentració que volguem. Quan més concentrat sigui, més eficient serà la reacció.

Per a preparar el iodur de samari vàrem seguir una recepta molt senzilla descrita per Kende<sup>37</sup>. Els productes de partida per a preparar el  $\text{SmI}_2$  són: el samari metàl·lic i el 1,2-diiodoetà. Aquests es disposen en forma sòlida en un Schlenck. A continuació i sota atmosfera inert s'hi addiciona el THF i es deixa en agitació a temperatura ambient. Al cap d'una hora el THF haurà pres el color blau fosc intens característic del  $\text{SmI}_2$  en solució. En aquest moment el reactiu ja està apunt per a ser emprat (Esq. IV.21).



Esquema IV.21

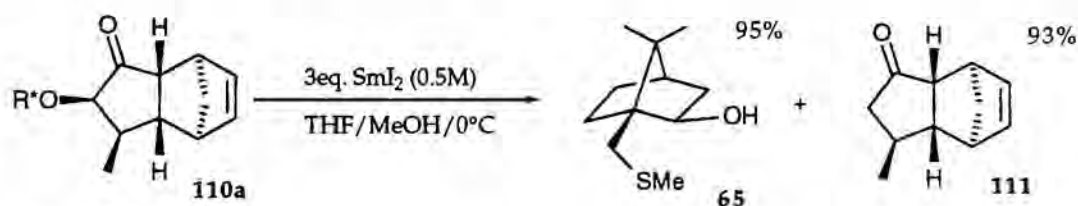
Per a garantir la reproductibilitat del procés s'han de seguir les següents recomanacions:

<sup>37</sup> A. S. Kende, J. S. Mendoza *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1699-1702.



- Cal utilitzar samari en pols. Això garantirà un contacte líquid-sòlid més efectiu i farà que la reacció sigui més ràpida.
- El metall s'ha d'enmagatzemar sota atmosfera inert. Del contrari s'oxida i perd reactivitat.
- La reacció s'ha de dur a terme en una estricta atmosfera inert d'argó. La millor manera de fer-la és en un Schlenck connectat a una línia de buit amb corrent d'argó.

Molander i col.laboradors descriuen la reacció a  $-78^{\circ}\text{C}$  i amb dos equivalents justos de  $\text{SmI}_2$ <sup>38</sup>. En el procés d'optimització vàrem poder veure que per a nosaltres aquestes no són les millors condicions. A  $-78^{\circ}\text{C}$  la reacció no finalitza del tot. La solució a aquest problema és augmentar la temperatura i els equivalents de samari i reduir el temps de reacció. Amb aquestes modificacions el procés té lloc amb rendiments pràcticament quantitius. L'auxiliar quiral es recupera en un 95% i la metilcetona **111** amb un 93% de rendiment (Esq. IV.22).



Esquema IV.22

La cetona **111** va resultar ser diastereomèricament pura. Un cop eliminat l'inductor i, per tant, suprimida la quiralitat del centre al qual estava unit, en l'espectre de resonància de  $^{13}\text{C}$  només s'observa un sol diastereòmer. Això corrobora que l'addició de metil és totalment estereoselectiva.

### Addició de butil

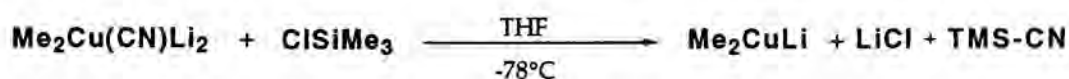
En el cas del radical butil la sal de coure més adequada és el  $\text{CuCN}$ . Els cuprats derivats d'aquesta són el que s'anomenen cuprats d'ordre superior<sup>39</sup>. L'espècie activa no és un dialquilcuprat de liti ( $\text{R}_2\text{CuLi}$ ) com en els que deriven dels halogenurs de coure (I), sinó una espècie amb un estat d'agregació superior del

<sup>38</sup> G. A. molander, G. Hahn *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135-11438.

<sup>39</sup> B. H. Lipshutz *Synthesis*, **1987**, 325.

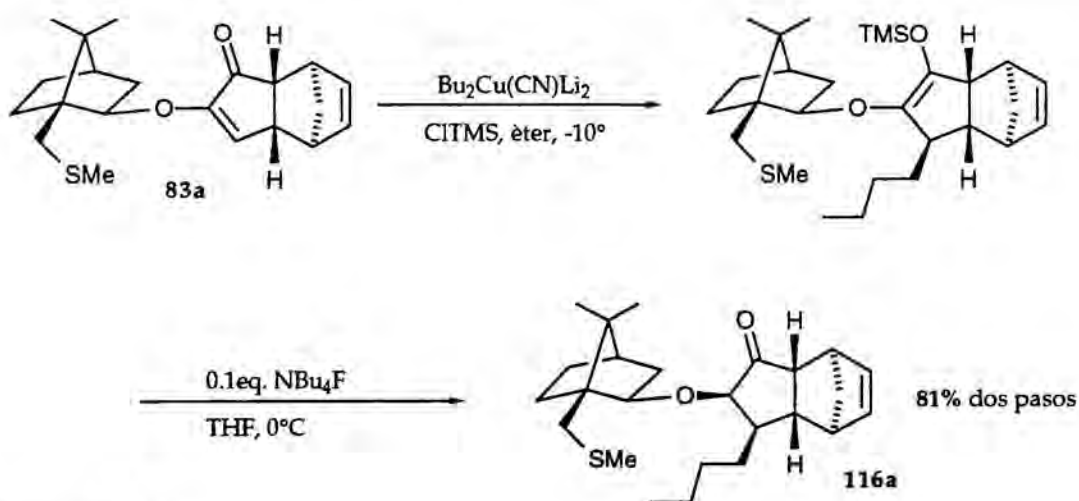
que l'anió cianur encara forma part ( $R_2Cu(CN)Li_2$ ). A més, els cuprats d'ordre superior presenten una estabilitat tèrmica més gran que els seus anàlegs d'ordre inferior i transfereixen molt eficientment els lligands alquil per a donar addicions del tipus Michael.

Aquests cuprats, però, són incompatibles amb el CITMS, al menys per al cas del  $Me_2Cu(CN)Li_2$ . Es creu que aquests dos reactius en dissolució de THF i a baixa temperatura reaccionen per donar el corresponent dimetilcuprat de liti i el cianur de trimetilsilil (Esq. IV.23)<sup>40</sup>, i aquesta mescla és la responsable de que, en aquestes condicions, predomini l'addició 1,2 en detriment de la 1,4.



Esquema IV.23

En contra d'aquests precedents, aquest comportament en el nostre cas no es reproduïx. Potser el canvi de solvent (èter), que radical sigui el butil en comptes del metil o que la reacció del cuprat sigui extraordinàriament ràpida influeixen en la marxa del procés. El cert és, però, que la reacció de l'adducte de Pauson-Khand **83a** amb el  $Bu_2Cu(CN)Li_2$  en presència de  $Me_3SiCl$  té lloc sense problemes i amb molt bon rendiment (Esq. IV.24).



Esquema IV.24

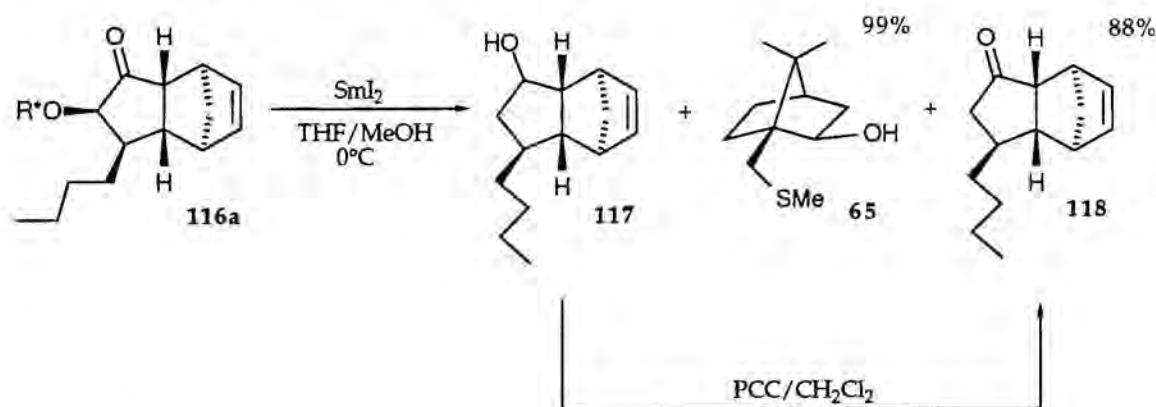
<sup>40</sup> B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, I. J. Siahaan, A. Shirazi *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6677.

La desprotecció de l'èter silílic d'enol es va fer emprant la metòdica catalítica en ió fluorur que ja hem vist en l'apartat anterior. En conjunt, la cetona **116a** s'obté amb un 81 % de rendiment.

La  $\alpha$ -alcoxicetona **116a** s'obté, igual que en el cas del metil, d'una forma totalment estereoselectiva. El grup butil s'introdueix per la cara menys impedida de la ciclopentenona i el grup R\*oxi que conté l'auxiliar quiral es situa per la mateixa banda. Els dos grups adopten una posició relativa *cis*.

Aquí també, el millor moment per a separar els adductes de Pauson-Khand és després de l'addició conjugada. És així, perquè cada adducte, tant el majoritari **83a** com el minoritari **83b**, condueixen estereoselectivament a només un diastereòmer, i la separació cromatogràfica de **116a/116b** és molt més fàcil que la dels adductes originals.

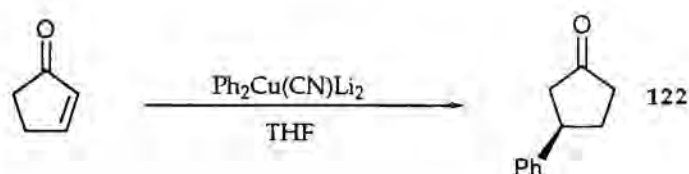
Es va poder alliberar l'auxiliar quiral de la cetona **116a** diastereomèricament pura gràcies a l'acció del iodur de samari (Esq. IV.25). Aquest cop no vàrem poder evitar un xic de sobreredució cap a l'alcohol **117**. No obstant, tenint en compte la reoxidació amb PCC, el rendiment de cetona **118** (88%) i el de recuperació de l'auxiliar (99%) són excel·lents.



Esquema IV.25

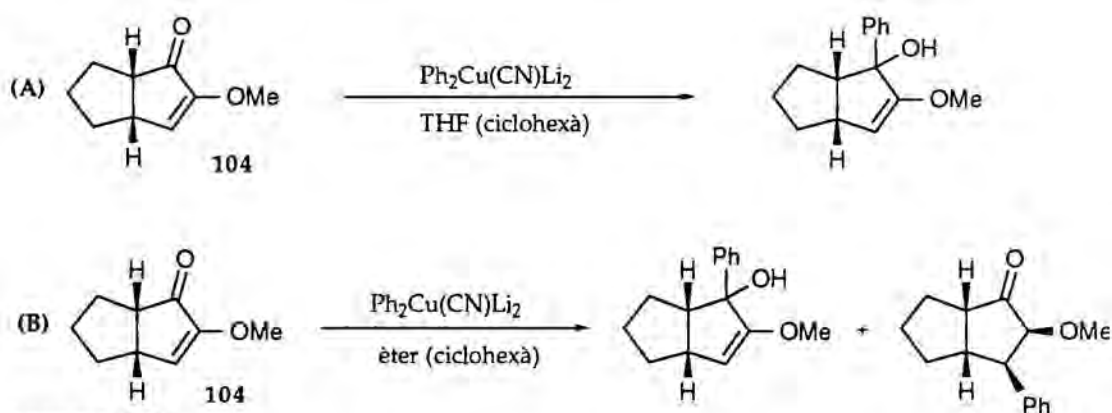
### Addició conjugada de fenil

En la literatura, el cianur cuprós apareix com la sal de coure (I) més adequada per a preparar el fenilcuprat<sup>34</sup>. Així per exemple, quan tractem la ciclopentenona amb el  $\text{Ph}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  en dissolució de THF, el producte majoritari és la cetona **122**, producte de l'addició 1,4 (Esq. IV.26).



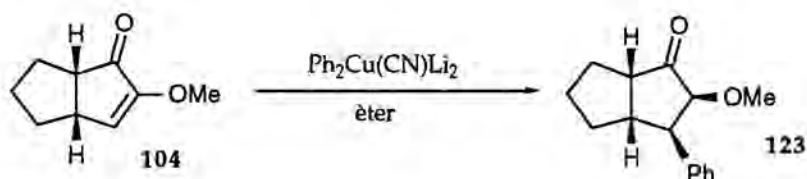
Esquema IV.26

Aplicant aquestes mateixes condicions a la metoxienona model **104**, un cop acabada la reacció en l'IR del cru només s'aprecià producte d'addició 1,2 (A) (Esq. IV.27). En canvi, quan vàrem fer la mateixa reacció en èter es va obtenir una mescla 1/1 de productes d'addició 1,2 i 1,4 (B).



Esquema IV.27

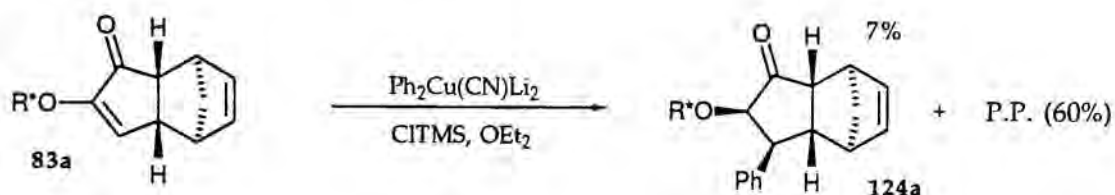
Sembla clar, doncs, que el solvent juga un paper crucial en la quimioselectivitat del procés. En vista d'això vàrem pensar que el ciclohexà provinent de la solució comercial de PhLi que empràvem podia afectar la selectivitat. Per a comprovar-ho, es va preparar una dissolució de PhLi exclusivament en èter per evaporació del solvent original. Amb aquest organolític es preparà de la forma habitual el cuprat. Aquest va donar com a únic producte d'addició la metoxicetona **123** (Esq. IV.28). Per RMN no es va detectar producte d'addició 1,2.



Esquema IV.28

Desafortunadament, la mateixa reacció realitzada sobre l'adducte de Pauson-Khand **83a** va donar un resultat diferent. Després de 1h a temperatura ambient

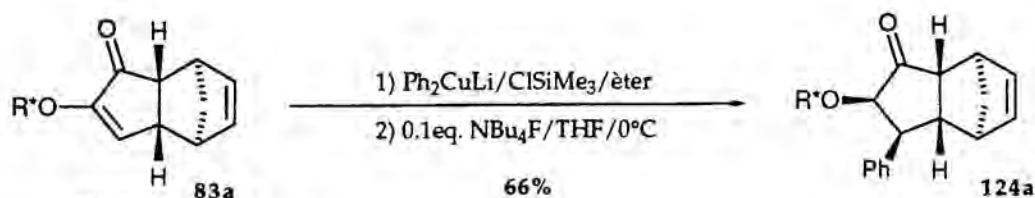
el cru havia evolucionat força. Per ccf s'observaven moltes taques entre les quals hi havia només una petita quantitat del producte desitjat. Alternativament, quan es va fer la reacció en presència de CITMS es va obtenir una mescla de reacció en la qual hi havia molt producte de partida i només un 7% del producte desitjat (Esq. IV.29).



Esquema IV.29

Els arilcuprats són dels més estables. En dissolució a temperatura ambient poden aguantar molt de temps sense fer-se malbé, el que no passa amb els alquilcuprats primaris. Aquesta estabilitat té un punt negatiu i és que va en contra de la reactivitat. Molt sovint les reaccions amb els fenilcuprats són força més lentes. Si a aquesta baixa reactivitat, hi sumem la presència del  $\text{TMSCl}$ , pot passar que la reacció secundària que ens dóna el  $\text{TMS-CN}$  impedeixi que el procés arribi al final. Per intentar evitar-ho vàrem buscar una sal de coure compatible amb el clorur de trimetilsilil. L'experiència amb aquests substrats ens ha ensenyat que el concurs d'aquest additiu, atrapant l'enolat, és imprescindible.

Dels halogenurs de coure (I) el més adient per a preparar el cuprat amb el fenil liti és el bromur cuprós o el seu complex amb el sulfur de dimetil. Aquest últim és justament el que vàrem emprar amb èxit en l'addició conjugada sobre 83a. La reacció de 83a amb el difenilcuprat de liti preparat a partir del  $\text{CuBr-SMe}_2$  en presència de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  es va allargar durant 8h a temperatura ambient. Malgrat això, un cop desprotegit l'èter silílic d'enol el producte d'addició s'obté amb un 66% de rendiment per als dos passos (Esq. IV.30).



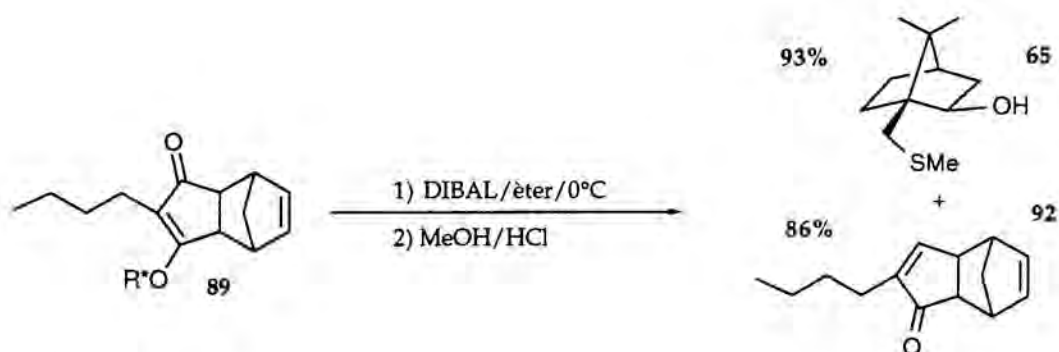
Esquema IV.30

Una altra vegada el curs estereoquímic de la reacció és del tot selectiu. Per RMN de  $^{13}\text{C}$  es va poder comprovar que l'addició conjugada de fenil té lloc amb una estereoselectivitat més gran que el 97%. El grup fenil i l'auxiliar es disposen en *cis* per la mateixa cara de la ciclopentanona, l'estèricament menys impedida. Aquest és també el millor punt de la seqüència per a separar els diastereòmers de la cicloadició de Pauson-Khand, ja que és on presenten un Rf més diferenciat.

Podem concloure diguent que, com a treballs previs en l'elaboració dels adductes intermoleculars provinents de la reacció de complexos d'alcoxiolquí terminal, es varen estudiar procediments hidrolítics i reaccions de reducció conjugada. El treball esmerçat en l'elaboració dels adductes de Pauson-Khand ha conduït a desenvolupar una metodologia que ens permet alliberar d'una forma eficaç l'auxiliar quiral de l'adducte de ciclació. La seqüència consisteix en: Addició conjugada mitjançant un organocúpric i recuperació de l'auxiliar quiral amb  $\text{SmI}_2$ . Un cop optimitzada, aquesta via destaca per la gran eficiència de tots els seus passos i l'elevada puresa dels intermedis de reacció. Els adductes preparats per aquesta ruta tenen una puresa del 98% e.e. com a mínim.

## IV.2. Adductes 1,3. Derivats d'alcoxialquins interns.

En l'apartat III.2.3 d'aquest mateix capítol, dedicat a la ciclació de complexos d'alcoxialquins interns, ja hem vist un primer esboç de la química que ens permet alliberar l'inductor dels adductes 1,3. L'elaboració d'aquesta mena d'adductes és molt més senzilla que la dels seus regioisòmers 1,2. Això és degut a que la disposició 1,3 dels grups oxigenats converteix aquests substrats en molècules consonants, amb tot el que això implica. Així, per exemple, el tractament hidrolític, totalment inoperant en els adductes 1,2, és aquí el mètode més ràpid i còmode per alliberar i recuperar l'auxiliar quiral (Esq. IV.31). Quan l'adducte 89 es sotmet primer a una reducció del grup carbonil amb DIBAL, i després, a un lleuger tractament en medi àcid s'obtenen l'auxiliar i l'enona 92 amb uns rendiments molt elevats.



Esquema IV.31

Un possible mecanisme més detallat per a aquest procés és el que es mostra a la figura IV.13. Amb el DIBAL reduïm el grup carbonil a alcohol. Desapareguda la conjugació del doble enllaç la hidròlisi de l'èter d'enol és molt més fàcil. Un cop eliminat l'auxiliar, la  $\beta$ -hidroxicetona resultant evoluciona ràpidament cap a l'enona I. Ara el producte final torna a ser una enona, però el carbonil es troba en el carboni on abans hi havia el grup alcoxi.

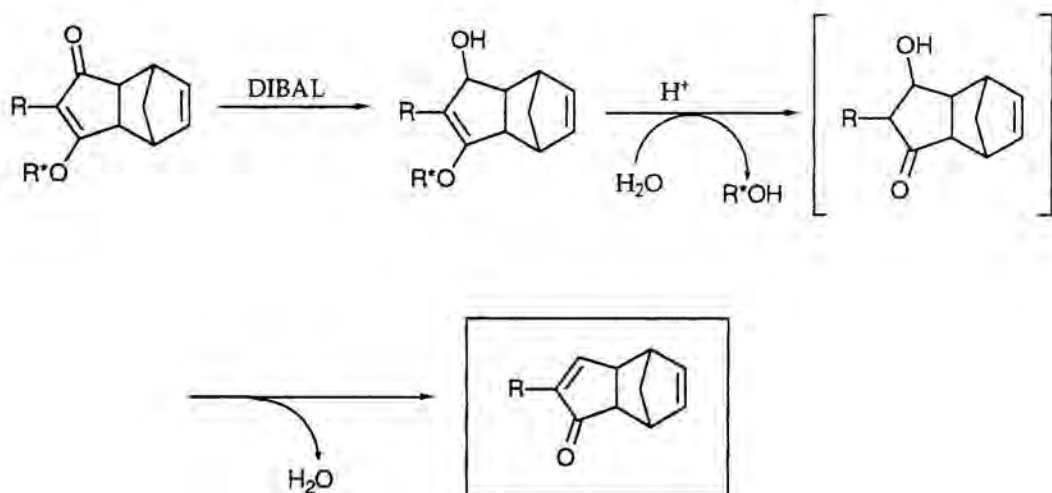


Figura IV.13

La dienona **92** provinent de la Cicllació de Pauson-Khand induïda tèrmicament té un poder rotatori positiu. En la Tesi Doctoral de E. Montenegro s'ha preparat per una via diferent i de forma inequívoca el mateix compost. Comparant els signes de les rotacions varem poder deduir la configuració absoluta de la nostra cetona i la de l'adducte majoritari del qual prové (Fig. IV.14).

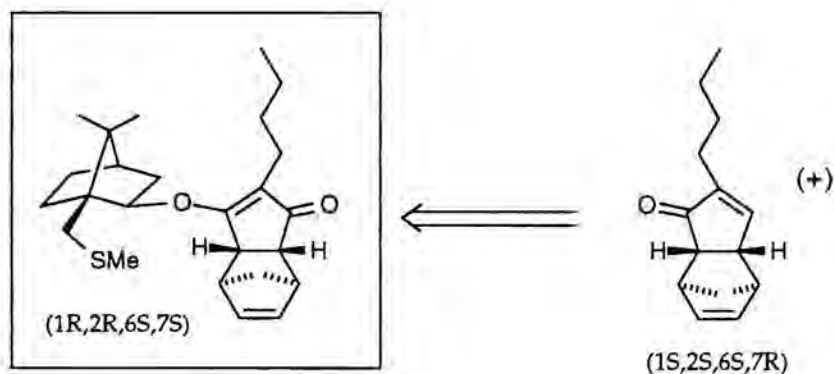


Figura IV.14

Aquesta estratègia d'elaboració no únicament hauria de permetre arribar a enones  $\alpha$ -monosubstituïdes, sinó també a  $\alpha,\beta$ -disubstituïdes (Fig. IV.15). Només s'ha de canviar el tractament inicial amb DIBAL per la reacció amb qualsevol compost organometàl·lic que doni addició 1,2. Els reactius organolítics, enfront d'una enona, donen preferentment addició 1,2 en comptes de 1,4. Aquesta addició dóna lloc a un alcohol terciari que, un cop hidrolitzat l'èter d'enol, es deshidratarà fàcilment per a conduir a l'enona cíclica  $\alpha,\beta$  disubstituïda.



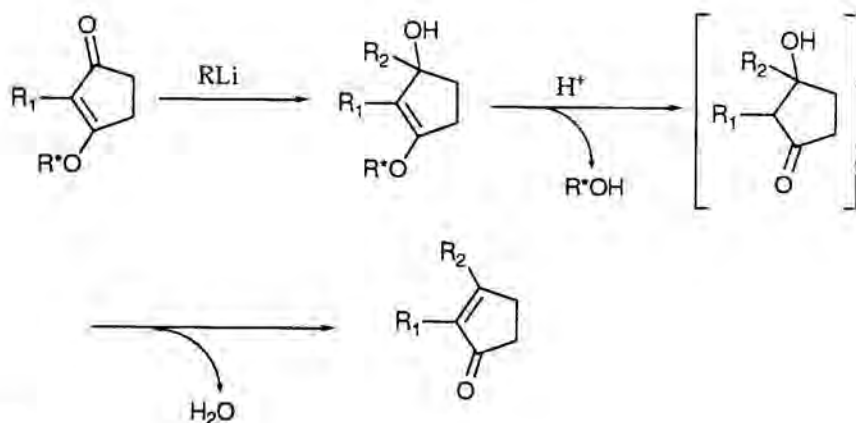
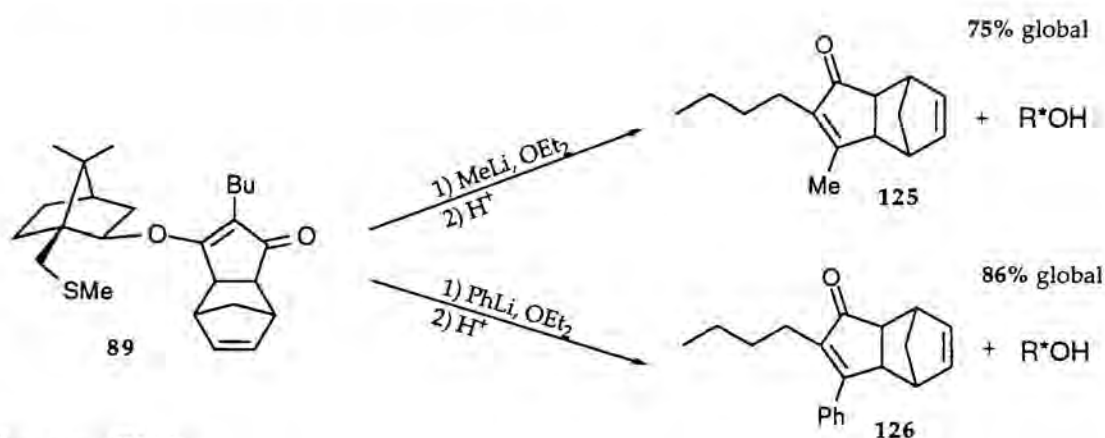


Figura IV.15

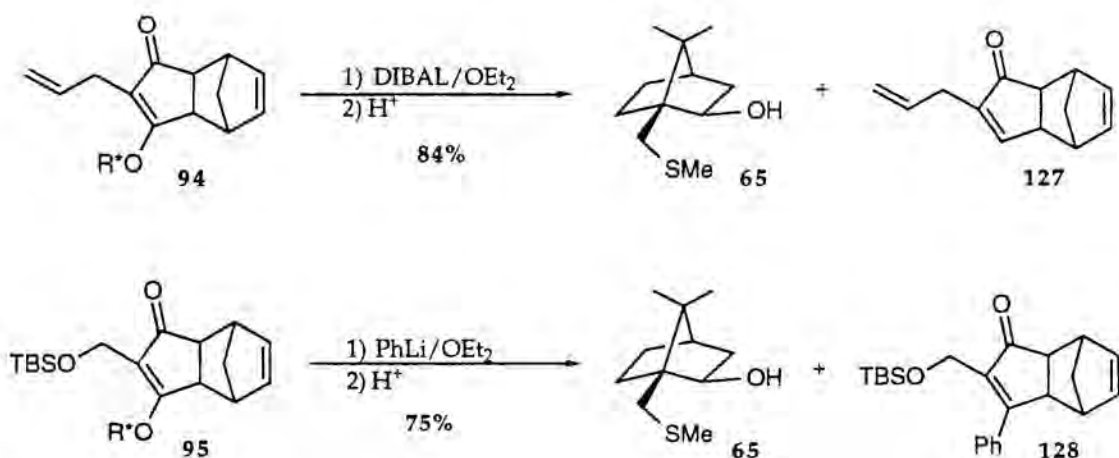
Així, quan es va tractar l'adducte **92** successivament amb un alquil liti i medi àcid s'alliberà l'auxiliar quiral i s'ontingué la dienona corresponent (Esq. IV.32). La reacció es va assajar amb metil i fenil liti.



Esquema IV.32

Els rendiments que apareixen a l'esquema IV.32 són els calculats a partir del pes de la mescla auxiliar/adducte. Va ser necessari calcular-ho així perquè els dos productes presentaven el mateix comportament cromatogràfic i, per tant, eren molt difícils de separar. En qualsevol cas, per ressonància de  $^1H$  es va poder comprovar que es tractava de una mescla 1/1 de l'inductor i l'enona.

Els adductes amb un grup al·lil **94** i un grup *tert*-butildimetilsililoximetil **95** també es varen poder alliberar de l'auxiliar quiral seguint la mateixa metodologia (Esq. IV.33). L'adducte **94** es va reduir amb DIBAL i el **95** es va tractar amb  $PhLi$ . Els rendiments foren del mateix ordre que en el cas de **125** i **126**, entre el 70 i el 80%, i tornen a demostrar l'amplia aplicabilitat d'aquesta metodologia.



Esquema IV.33

En resum, el protocol de reducció/addició-1,2 i hidròlisi constitueix un mètode altament efectiu per a la recuperació de l'auxiliar quiral dels adductes 1,3. Hem demostrat, també, que és d'una aplicabilitat molt general i que és un mètode molt útil per a preparar de forma senzilla enones  $\alpha$  i  $\alpha,\beta$  substituïdes.

### IV.3. Adductes intramoleculars.

En realitat d'adductes intramoleculars amb el 10-metilto-*iso*-borneol com a auxiliar quiral només se n'ha preparat un. Alliberar l'inductor i esbrinar la configuració d'aquest únic adducte és particularment important. Recordeu el singular curs estereoquímic de la reacció que conduïa a l'ení **98**. Depenent de la temperatura de ciclació el diastereòmer majoritari era un o un altre. És lògic, doncs, que conèixer quin és en cada cas el l'isòmer majoritari ens ajudi a explicar el perquè d'aquesta selectivitat variable.

El problema que se'ns presenta és exactament el mateix que amb els adductes intramoleculars amb auxiliars estèrics. En aquell cas s'havia resolt mitjançant una tractament en medi àcid (Fig. IV.16) que ens proporcionava les metoxibiciclooctenones **33** amb bons rendiments.

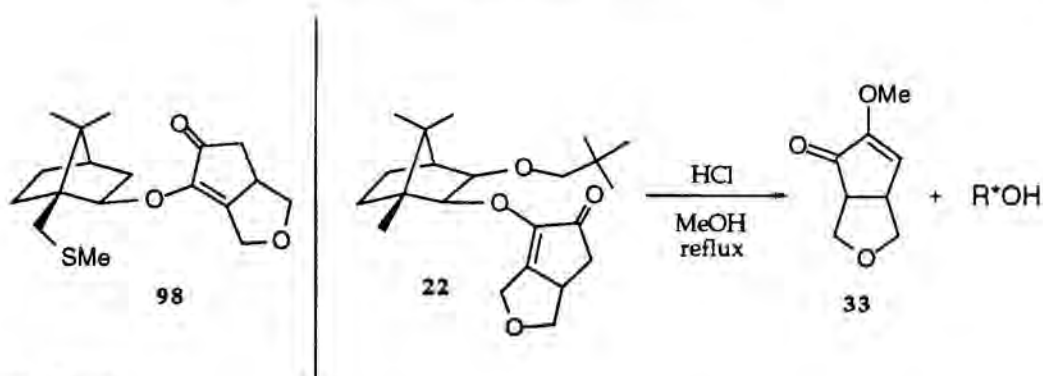
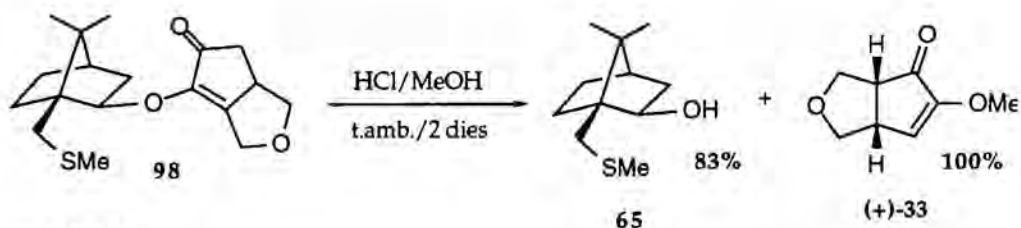


Figura IV.16

Una de les reserves que guardàvem sobre l'èxit d'aquesta metodologia amb el substrat que ara ens tocava, era la sensibilitat del 10-metiltio-*iso*-borneol a les condicions àcides. En les hidròlisis d'adductes intermoleculars ja havíem tingut problemes en aquest respecte: Mai en un tractament àcid fort havíem pogut recuperar l'auxiliar quiral inalterat. L'única possibilitat era que en un medi àcid suau i sense augmentar massa la temperatura la reacció tingués lloc.

Per fortuna, va ser així. Quan vàrem dissoldre l'adducte 98, provinent de la reacció tèrmica a temperatura ambient, en MeOH i en presència de HCl gas; la hidròlisi va tenir lloc d'una forma suau i neta (Esq. IV.34). Sense escalfar, a temperatura ambient, la reacció acabà al cap de dos dies. Els rendiments foren excel·lents: El de la ciclopentenona és quantitatiu, i el de la recuperació de l'auxiliar, encara que una mica més baix (83%), és també molt elevat.



Esquema IV.34

En el polarímetre la mescla escalèmica de la *cis*-3-metoxi-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-ona 33 enregistra una rotació de signe positiu. Com que ja coneixíem la configuració absoluta d'aquesta enona (Capítol 3, Aparat III.1.5), només amb el signe de la rotació vàrem deduir la configuració del enantiòmer majoritari de 33, i que és la 1R, 5S. Això implica que la configuració del centre quiral de l'adducte 98 del qual prové, és 5S (Fig. IV.17).

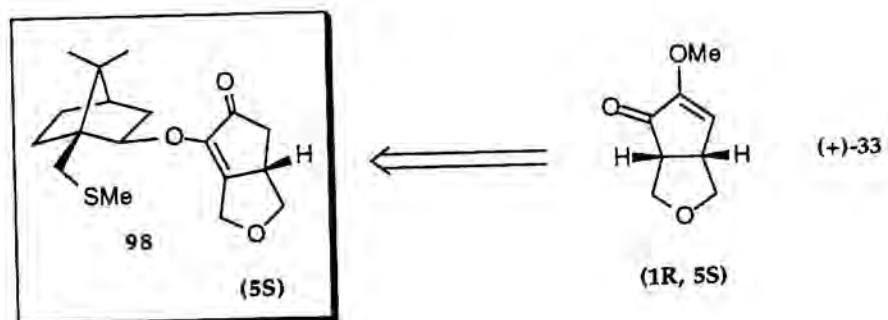


Figura IV.17

## V. Primera aplicació sintètica. Una nova ruta per a la síntesi de ciclopentenones òpticament actives.

En el moment de plantejar-nos una possible aplicació sintètica dels adductes de ciclació intermolecular, de seguida vàrem pensar en l'adducte provinent de la ciclació amb el norbornadiè. Aquest presenta una característica que el fa únic: El doble enllaç de l'esquelet de norbornè que no ha reaccionat. Això significa que pot donar reaccions de retro-Diels-Alder (RDA) i que un cop alliberat l'auxiliar podem tenir accés a ciclopentenones òpticament actives que són compostos d'un gran interès sintètic (Fig. V.1).

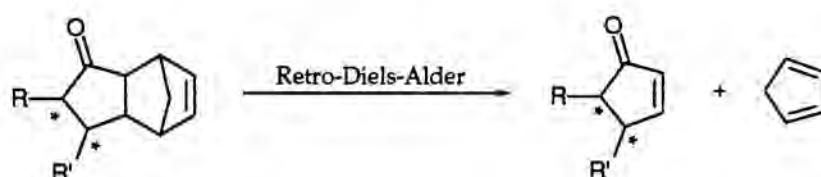


Figura V.1

Tal i com es pot veure en la seqüència de la figura V.2 l'addició conjugada, el tractament amb samari i la reacció de retro-Diels-Alder ens obren les portes a la síntesi enantioselectiva de 4-alkilciclopentenones.

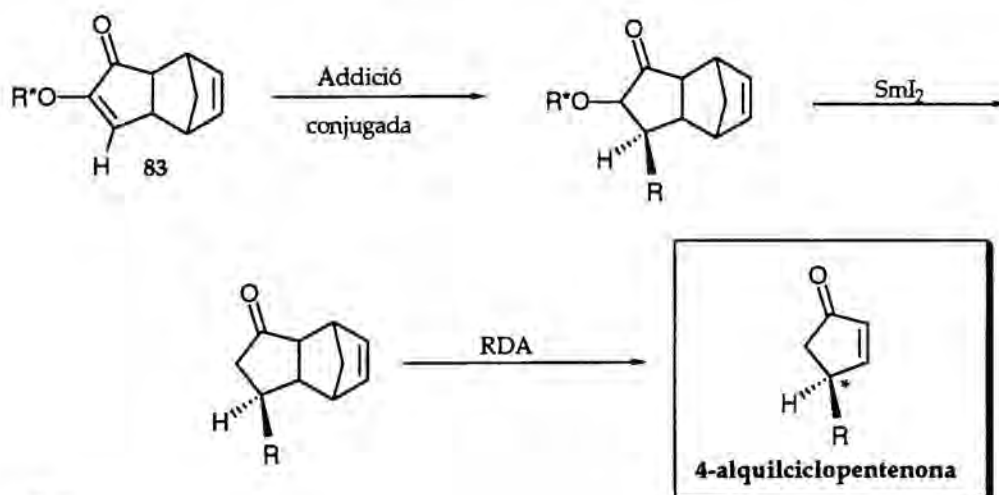
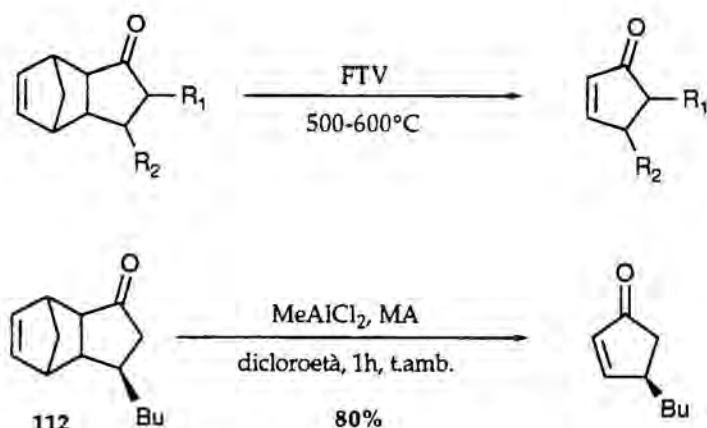


Figura V.2

El doble enllaç de l'enona ens serveix per a introduir un grup R en el nucli de la ciclopentanona, creant el que serà l'únic centre quiral al final de la síntesi. Per tant, cal que aquesta addició sigui del tot estereoselectiva. Un cop es porta a terme la RDA es perd la quiralitat generada en la reacció de Pauson-Khand i

només resta el centre quiral creat en l'addició conjugada. Pel que hem vist a l'apartat anterior, el requisit de completa estereoselectivitat en l'addició conjugada sobre els adductes de Pauson-Khand es compleix perfectament.

L'última etapa de la seqüència és la reacció de retro-Diels-Alder. Hi ha diverses metodologies que permeten invertir aquest procés de cicloadició. La majoria es serveixen d'un tractament tèrmic bastant enèrgic. Així per exemple la Piròlisi flash (FTV) ha esdevingut, des de que l'introduí Stork els anys 70, el procediment més àmpliament utilitzat<sup>41</sup>. Es basa en fer circular la mostra vaporitzada a alt buit per un reactor tubular a 500-600°C durant un període curt de temps. El producte de la reacció de retro-Diels-Alder es recull en un condensador a baixa temperatura (Esq. V.1). També s'han descrit reaccions de RDA en dissolució de *o*-diclorobenzè<sup>42</sup>. Aquest solvent té un punt d'ebullició prou elevat per a induir la reacció. Les condicions més suaus són, però, les reaccions catalitzades per un àcid de Lewis<sup>43</sup>. Segons Grieco, la reacció de retro-Diels-Alder de **112** catalitzada per MeAlCl<sub>2</sub> té lloc fins i tot a temperatura ambient.



Esquema V.1

En aquestes reaccions la presència d'un dienòfil extern, com l'anhídrid maleic, (MA) es fa del tot necessària per conduir les reaccions fins al final. En absència d'anhídrid maleic s'obtenen mesclres complexes amb quantitats negligibles de la

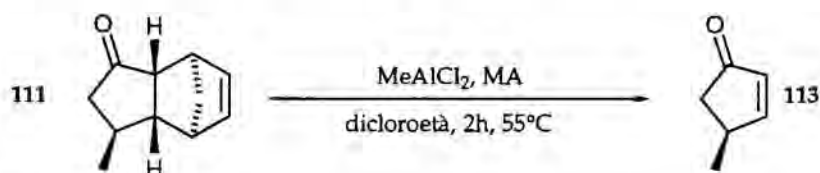
<sup>41</sup> G. Stork, J. G. Nelson, F. Rouessac, O. Gringore *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3091.

<sup>42</sup> S. Takano, M. Moriya, K. Ogasawara *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 329-332.

<sup>43</sup> P. A. Grieco, N. Abood *J. Org. Chem.* **1989**, *53*, 6008-6010. A. P. Marchand, V. Vidyasagar *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4412-4414.

ciclopentenona esperada. Aquesta metodologia és vàlida tant per adductes amb unió *endo*, com *exo*. Fins ara, la major part de química relacionada amb les reaccions de RDA s'havia desenvolupat a partir d'adductes *endo* provinents de les cicloaddicions de Diels-Alder.

La reacció de **111** catalitzada per  $\text{MeAlCl}_2$  transcorre, tal i com havíem esperat, amb bon rendiment (Esq. V.2). Així ho vàrem apreciar per ccf. Malgrat això, la 4-metilciclopentenona **113** no es va poder aïllar degut principalment a la seva gran volatilitat i a la petita escala en que treballàvem.



Esquema V.2

Quan es treballa a l'escala dels miligramms és un gran inconvenient que el producte final sigui volàtil. Per poder caracteritzar el producte final vàrem decidir preparar-ne un derivat sòlid del qual hi hagués descrita la rotació. La semicarbazona **115** compleix aquests requisits (Fig. V.3)<sup>44</sup>. Per arribar-hi des de **113** cal hidrogenar el doble enllaç i formar el derivat nitrogenat.

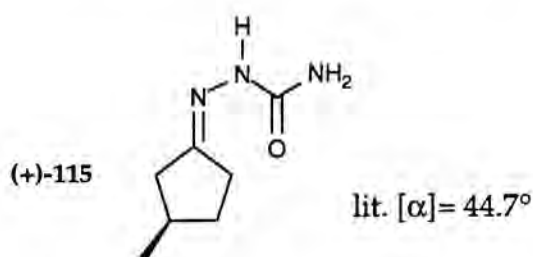
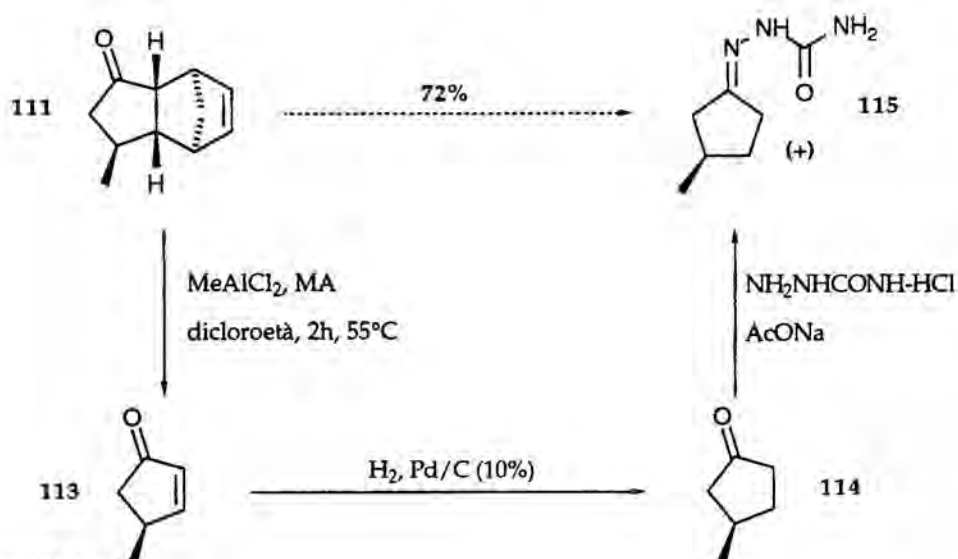


Figura V.3

Amb l'objectiu de preparar la semicarbazona **115** vàrem desenvolupar un protocol que permetia arribar-hi sense haver d'aïllar cap dels intermedis (Esq. V.3). Això ens va permetre sintetitzar la semicarbazona amb un 72% de rendiment per als tres passos; retro-Diels-Alder, hidrogenació i formació del derivat.

<sup>44</sup> W. C. M. Kokke, F. A. Varkeuisser *J. Org. Chem.* 1974, 39, 1535.



Esquema V.3

La rotació òptica de la semicarbazona 115 així obtinguda és positiva. Aquest signe ens confirma la configuració absoluta que l'hi havíem assignat per correlació química amb la configuració de l'adducte de Pauson-Khand 83a. Aquesta és una altra prova de que el curs estereoquímic de la seqüència sintètica és exactament el que havíem predit. Pel que fa al valor de la rotació, la nostra semicarbazona gira  $37.9^\circ$ , mentre que la rotació descrita en la literatura és de  $44.7^\circ$ . Inicialment, vàrem creure que aquesta diferència en la rotació era deguda a alguna impuresa continguda en la nostra mostra. Per a això la vàrem purificar mitjançant la cromatografia en MPLC en fase reversa. L'espectre de  $^1\text{H}$  del producte purificat era idèntic al d'una semicarbazona preparada partir de 3-metilciclopentanona comercial. Malgrat tot, la rotació seguia sense coincidir amb la de la literatura.

Aquest fet ens va fer dubtar de si hi havia racemització en els darrers passos de la síntesi, a partir de la retro-Diels-Alder. Aquesta era l'única possibilitat ja que, per ressonància de  $^{13}\text{C}$ , havíem comprovat la puresa diastereomèrica de l'adducte 111 i, en conseqüència, havíem establert que l'addició conjugada de metil havia tingut lloc d'una forma totalment estereoselectiva.

El poder rotatori és una tècnica poc fiable per a determinar la puresa òptica. Això encara és més cert quan disposem de poc producte i no en podem fer una recristal·lització molt acurada. Malgrat tot, ens calia disposar d'un mètode per a calcular amb precisió l'excés enantiomèric de les ciclopentenones finals. La validesa de la nostra seqüència com a mètode eficaç per a la síntesi de 4-alkil-



2-ciclopentenones depenia de que poguessim demostrar que el producte final fos enantiomèricament pur.

La primera intenció per a averiguar si hi havia o no racemització en la reacció de retro-Diels-Alder va ser comprovar-ho per cromatografia de gasos quiral. Amb aquesta idea es varen sintetitzar en sèrie racèmica algunes 3-alquilciclopentanones (butil, heptil i fenil) (Fig. V.4). Menys la 3-metilciclopentanona que és comercial, les altres es varen preparar per addició conjugada sobre la ciclopentenona amb el corresponent reactiu de coure. A continuació, es va estudiar es seu comportament cromatogràfic en la columna de gasos amb una fase estacionària de sílica fosa derivatitzada amb  $\beta$ -ciclodextrina.

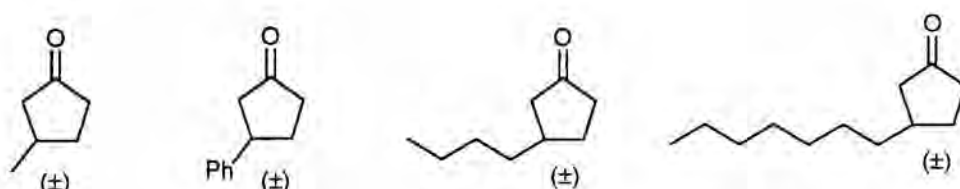


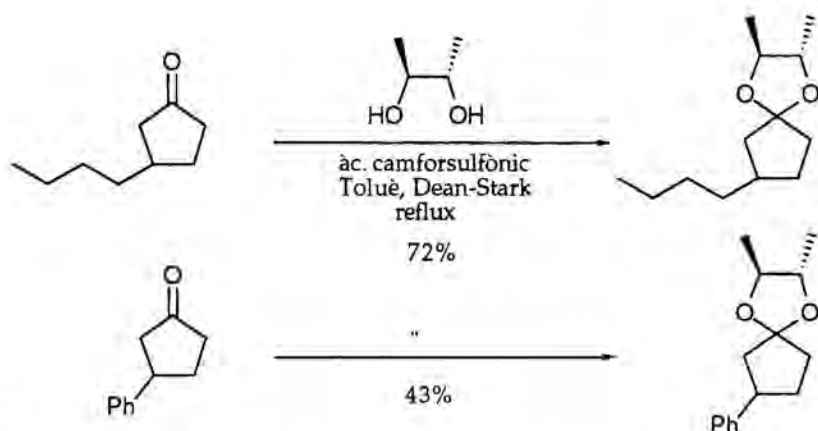
Figura V.4

Malauradament, cap d'aquests racèmics es va separar en les condicions cromatogràfiques assajades. Això ens abocava a haver de buscar algun altre mètode de determinació de la puresa enantiomèrica. En aquest punt vàrem pensar en la possibilitat de preparar un acetal diastereomèric. La tècnica<sup>45</sup> es basa en formar, a partir de la cetona problema i un diol òpticament actiu homoquiral, un acetal del qual poguem esbrinar la puresa diastereomèrica per RMN de <sup>13</sup>C. El diol més emprat amb aquest propòsit és el (-)-*R,R*-2,3-butandiòl, doncs proporciona una separació òptima dels senyals en l'espectre de RMN de <sup>13</sup>C.

Per a comprovar l'efectivitat del mètode es varen preparar els acetals derivats de la (±)-3-butilciclopentanona i de la (±)-3-fenilciclopentanona (Esq. V.4). Aquests compostos presentaven la particularitat de que eren susceptibles de ser preparats per la nostra seqüència i que, a més, eren poc volàtils i es podien aïllar amb facilitat. En ambdós casos els resultats foren òptims. En els dos espectres hi ha senyals suficientment separades per a permetre calcular la

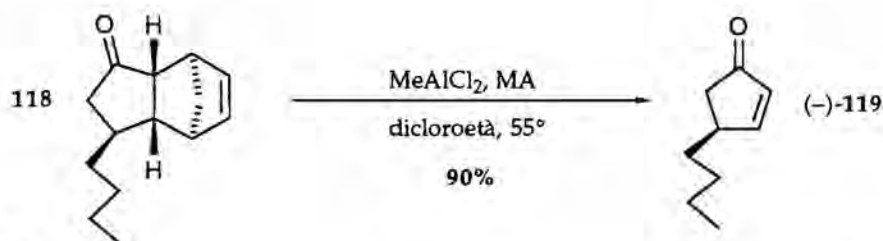
<sup>45</sup> H. Hiemstra, H. Wynberg *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 2183-2186.

puresa diastereomèrica amb la màxima exactitud que permet la ressonància de  $^{13}\text{C}$ .



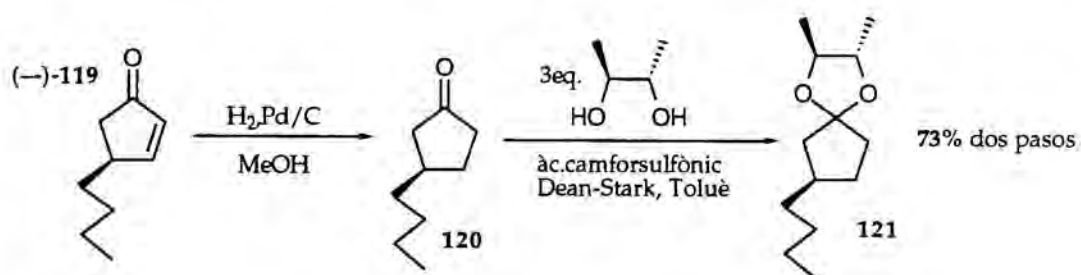
Esquema V.4

Ara, doncs, el que calia era sintetitzar alguna d'aquestes ciclopentanones òpticament activa seguint el nostre esquema sintètic. Vàrem començar per la butil substituïda. En la reacció de retro-Diels-Alder de l'adducte **118**, derivat de l'addició conjugada de butil, es va anar amb molt de compte amb qualsevol circumstància que pogués produir una racemització del producte final, sobretot en el tractament aquós. Ara, el producte final no és tan volàtil com en el cas del metil. Tot i així, el dissolvent es va evaporar amb molta cura a pressió atmosfèrica. Fent-ho així el rendiment en (-)-*S*-4-butil-2-ciclopentenona **119** és molt elevat; un 90% (Esq. V.5).



Esquema V.5

Tot seguit per tal de determinar la puresa òptica de **119** es va procedir a hidrogenar i acetalitzar el producte provinent de la RDA. Aquestes dues reaccions es varen fer sense purificar la cetona intermèdia **120** (Esq. V.6). El rendiment per als dos passos és del 73%.



Esquema V.6

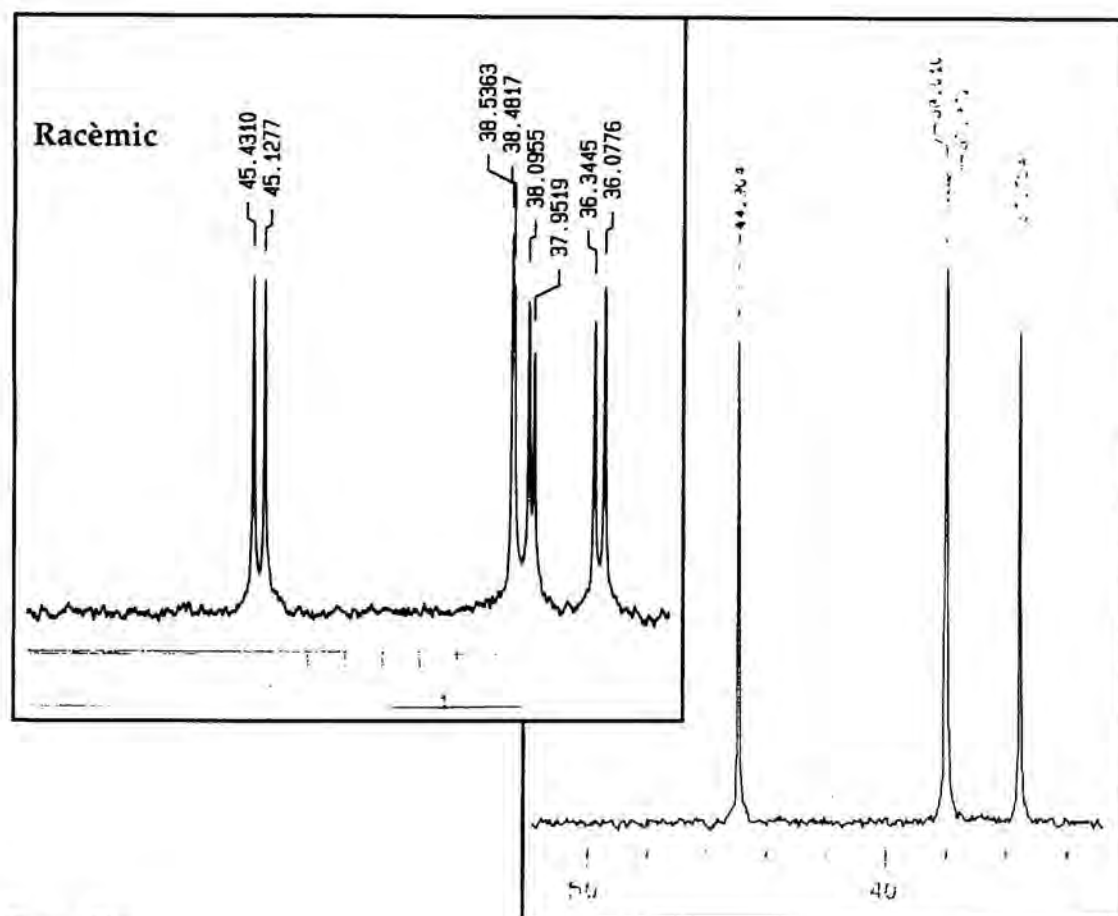


Figura V.5

La comparació de l'espectre de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 75MHz de l'acetal 121 amb l'obtingut a partir de la cetona racèmica demostra que hi ha un sol diastereòmer (Fig. V.5). Això vol dir que la puresa enantiomèrica de la (-)-*S*-4-butil-2-ciclopentenona 119 que hem preparat és com a mínim igual al del llindar de detecció de la ressonància de  $^{13}\text{C}$ . És a dir, més gran o igual al 98% e.e. Aquest resultat també permet confirmar que en les condicions de la reacció de retro-Diels-Alder catalitzada per el  $\text{MeAlCl}_2$  no hi ha racemització.

En conseqüència, la reacció de retro-Diels-Alder catalitzada per  $\text{MeAlCl}_2$  ens permet accedir d'una forma ràpida i còmoda a ciclopentenones òpticament actives en forma homoquiral. La seqüència d'addició conjugada, alliberament de l'auxiliar amb  $\text{SmI}_2$  i reacció de retr-Diels-Alder és la primera aplicació sintètica desenvolupada per als adductes de Pauson-Khand intermoleculars obtinguts mitjançant un auxiliar quelant. A més, l'addició conjugada sobre els adductes de ciclació és factible amb una varietat prou ample de radicals (Me, Bu, Ph) com per garantir la generalitat del procés i, per tant, podem afirmar que la metodologia que hem desenvolupat constitueix una nova ruta per a preparar 4-alkil-2-ciclopentenones enantiomèricament pures.

# Capítol 5

---

## Interpretació de la diastereoselectivitat

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>I.</b> | <b>Interpretació de la diastereoselectivitat.</b>      | <b>189</b> |
| I.1       | Reaccions intramoleculares mitjançant èters d'enol.    | 189        |
| I.2       | Reaccions intramoleculares mitjançant alcoxialquins.   | 193        |
| I.3       | Reaccions d'alcoxietins derivats d'auxiliars quelants. | 196        |

## I. Interpretació de la diastereoselectivitat.

En la present Tesi Doctoral s'han estudiat diverses reaccions de Pauson-Khand emprant precursors derivats d'alcohols òpticament actius. S'han determinat els excessos diastereomèrics dels productes i la configuració absoluta dels centres quirals que s'han creat. El següent pas, per arribar a un coneixement més profund dels processos, seria explicar mecanísticament el curs estereoquímic de la reacció. Això permetria poder predir les configuracions absolutes dels productes en futures reaccions i dissenyar nous i millors inductors. No obstant, aquest és un objectiu molt ambiciós ja que la reacció de Pauson-Khand és mecanísticament molt complexa i encara presenta molts interrogants. En aquest capítol s'intenta raonar mecanísticament alguns dels resultats experimentals obtinguts en aquest treball. Per abordar aquest problema, s'ha dividit en tres apartats diferents i que corresponen a les diferents aproximacions emprades: Reaccions intramoleculares mitjançant èters d'enol, reaccions intramoleculares mitjançant alcoxiqualquins i reaccions intermoleculares mitjançant alcoxiètins derivats d'auxiliars quelants.

### I.1 Reaccions intramoleculares mitjançant èters d'enol.

D'acord amb els estudis realitzats en la Tesi de J. Castro l'estereoquímica dels adductes de ciclació en la reacció d'èters d'enol ve determinada únicament per la selectivitat facial entre les dues cares de l'olefina. La interacció entre el clúster de cobalt i l'olefina tindrà lloc per una cara o l'altra, depenent de quina sigui la més accessible en el conformer de més baixa energia. En les reaccions estudiades per J. Castro, emprant *trans*-2-fenilciclohexanol com a auxiliar quiral, sempre es compleix que el producte majoritari és el que correspon a l'atac per la cara menys impedida de l'olefina quan el sistema èter d'enol adopta una conformació *s-trans* (Fig. I.1).

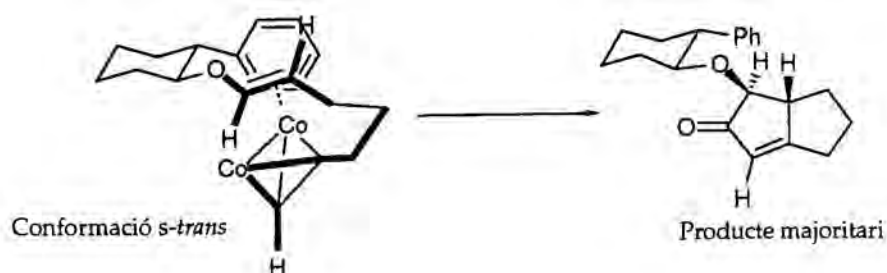
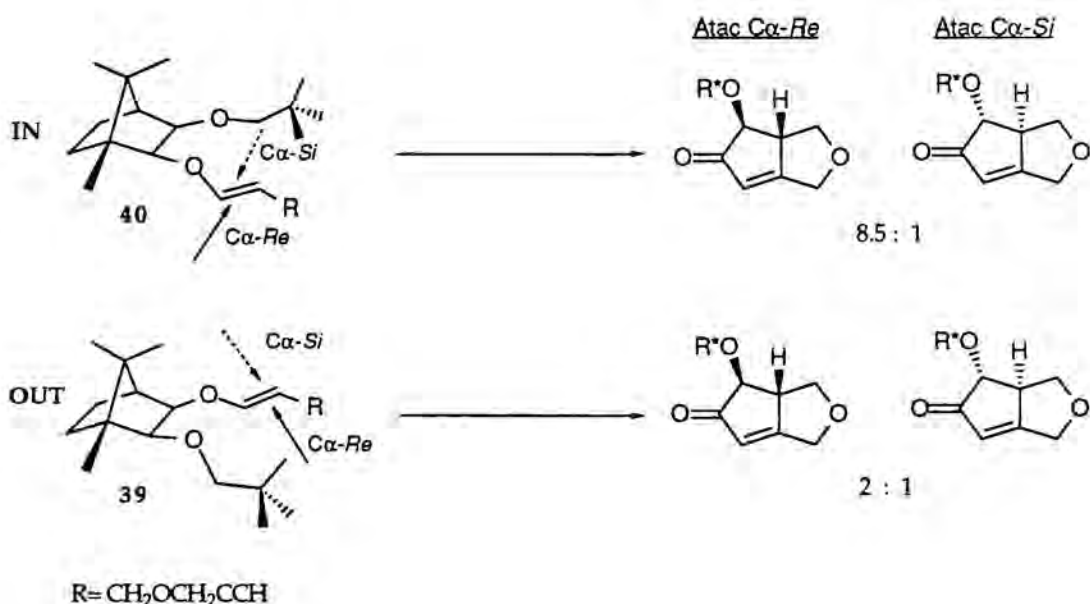


Figura I.1

Els nostres resultats no s'ajusten del tot a aquest model interpretatiu. Experimentalment s'observa que els dos auxiliars emprats en aquesta part de l'estudi, el 2-neopentiloxi-3-bornanol (OUT) i el 3-neopentiloxi-*iso*-borneol (IN), condueixen a adductes amb idèntica estereoquímica. Això implica que en ambdós casos l'atac del cobalt ha tingut lloc per la cara  $C\alpha-Re$  de l'olefina (Fig. I.2). Pel cas de l'inductor IN —el que dona millors diastereoselectivitats—, aquest fet és consistent amb el model proposat per J. Castro: En la conformació estesa *trans* de l'olefina el cobalt ataca per la cara menys impedida de l'alquè, és a dir, per la cara  $C\alpha-Re$  que no està apantallada pel grup neopentiloxi. Amb l'auxiliar OUT, en canvi, el resultat experimental no està d'acord amb aquest model, ja que en la conformació *s-trans* la cara  $C\alpha-Re$  és justament la que queda apantallada pel grup neopentiloxi.



**Figura I.2**

Per tal de comprovar si el model interpretatiu proposat per Castro és vàlid per als nostres substrats, es va endegar un estudi conformational de les molècules I i II (Fig. I.3). Aquests compostos constitueixen, de forma simplificada, un model adequat del fragment èter d'enol dels corresponents enins 39 i 40.

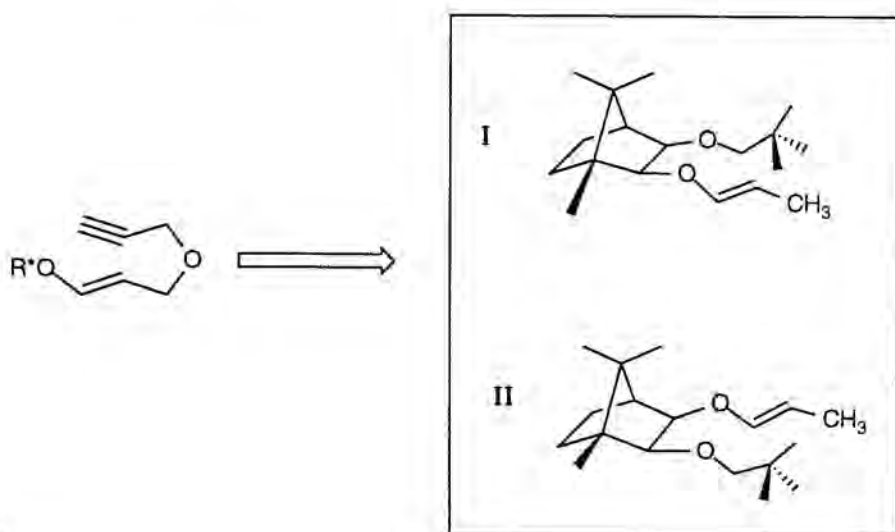


Figura I.3

En abordar aquest estudi es va fer l'aproximació de considerar que el fragment propargiloxi, absent en les molècules model I i II, no modificaria substancialment el comportament conformacional de l'èter d'enol i, més important, que les diferències energètiques entre les diferents conformacions es mantindrien al nivell dels estats de transició que condueixen a la creació dels nous centres quirals. L'anàlisi conformacional de I i II es va realitzar mitjançant càlculs de mecànica molecular (MM2) amb el programa Chem 3D *plus*<sup>1</sup>. La recerca de les conformacions més estables de la molècula I es va fer variant sistemàticament els valors dels angles diedres que formen els àtoms 1,2,3,4 i 2,3,4,5 (Fig. I.4).

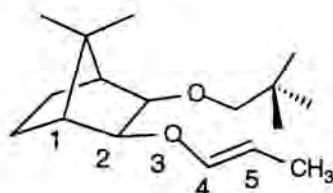


Figura I.4

Els dos mínims conformacionals de més baixa energia per a la molècula model I són els que es mostra a la figura I.5. Tal i com es pot apreciar, en el confòrmer de més baixa energia Ia l'olefina adopta una disposició *s-trans* on la cara  $C\alpha$ -Si de l'èter d'enol queda totalment apantallada pel grup neopentiloxi. Per tant, és de preveure que l'atac del complex de dicobalt hexacarbonil tindrà lloc per la

<sup>1</sup> Chem3D *plus*, Cambridge Scientific Computing, Inc., 875 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139



cara oposada; la  $C\alpha-Re$ , i conduirà a la configuració *S* en el carboni 5 de la biciclooctenona **41b**. Aquesta observació concorda amb el resultat experimental.

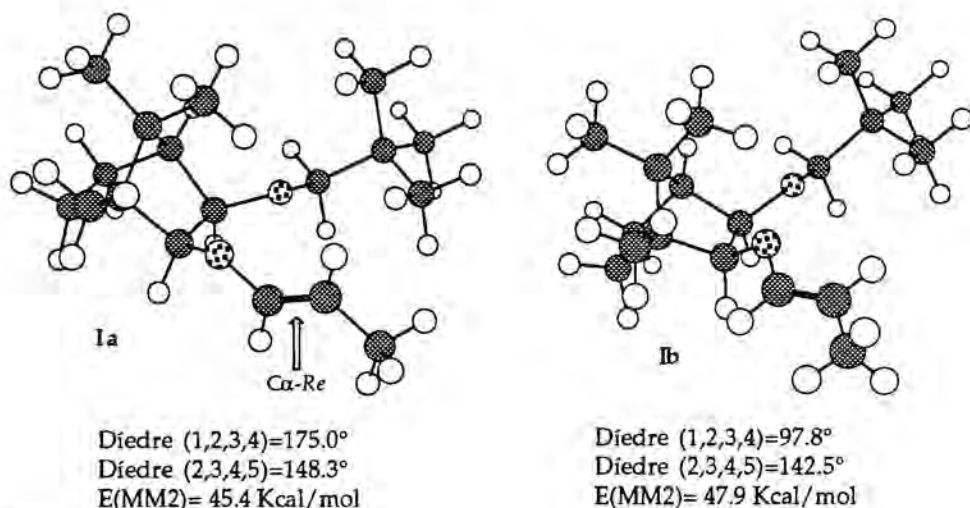


Figura I.5

Amb el compost model **II** es va procedir de forma similar. Els confòrmers de més baixa energia per a la molècula **II** apareixen a la Figura I.6.

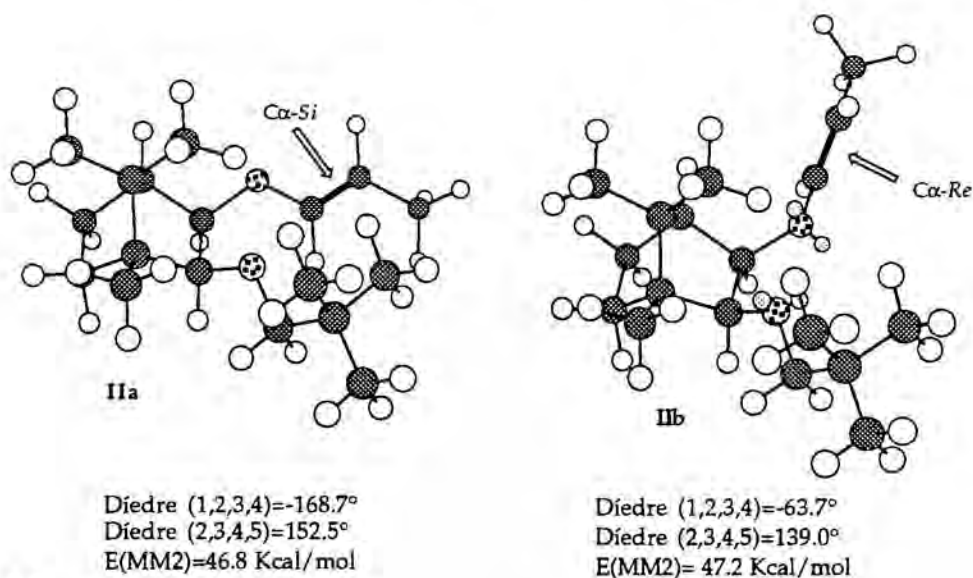


Figura I.6

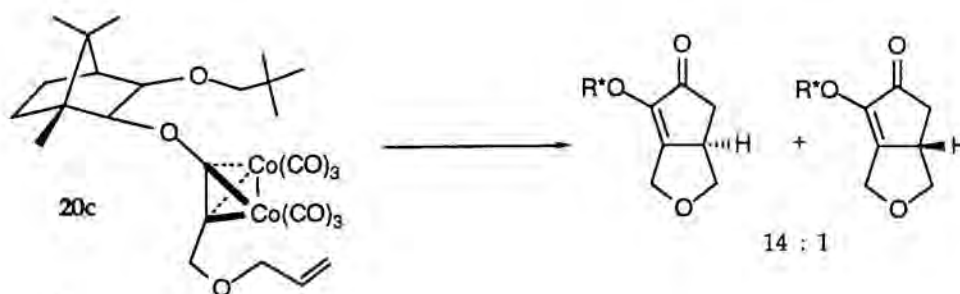
El confòrmer **IIa**, que és el de més baixa energia, mostra també una disposició *s-trans* molt similar a la del seu homòleg **Ia** (IN). En aquesta conformació, seria d'esperar que el clúster de cobalt s'aproximés per la cara oposada al grup neopentiloxi la  $C\alpha-Si$ . No obstant, en aquest cas, el següent confòrmer més

estable **IIb** té una energia molt similar a **IIa**; només 0.4 Kcal/mol per sobre. En aquest altre conformer la cara més accessible és, justament, la  $C\alpha$ -*Re*; per on té lloc l'atac preferent del cobalt.

Podem afirmar, en resum, que el model interpretatiu que explica el curs estereoquímic de la reacció sobre èters d'enol per l'atac preferent sobre la cara més accessible de l'olefina en una conformació *s-trans* és, en el nostre cas, només vàlid per a l'auxiliar **IN**, que és el que dona millors diastereoselectivitats. Això és degut a que l'auxiliar **IN** distingeix d'una forma més eficaç les diferents conformacions de l'èter d'enol; la diferència energètica entre els dos confòrmers de més baixa energia és de 2.5 Kcal/mol. Per a l'**OUT**, en canvi, aquesta diferència no és tant acusada, només 0.4 Kcal/mol. Aquest fet explica que l'estereoselectivitat que mostra l'**OUT** sigui molt menor que la de l'**IN** i ens indica que el nostre model és vàlid únicament quan no hi ha altres conformacions del fragment èter d'enol similars en energia a la *s-trans*.

## I.2 Reaccions intramoleculares mitjançant alcoxiqualquins.

El millor resultat obtingut en la reacció intramolecular d'alcoxiqualquins es va obtenir en la ciclació de l'èter 3-alcoxi-propargil al·lílic **20**, derivat de l'auxiliar **IN** (Esq. I.1). La reacció de **20c** té lloc amb una elevada diastereoselectivitat; la relació de diastereòmers va ser de 14/1, obtenint-se el majoritari amb una configuració *R* en C5.



Esquema I.1

En base al mecanisme de la reacció de Pauson-Khand que proposa Magnus<sup>2</sup>, cal esperar que existeixin dos nivells on es pot determinar l'estereoquímica de la

<sup>2</sup> P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron*, 1985, 41, 5861.

biciclooctenona final: El primer nivell és la complexació inicial de l'olefina a un dels dos àtoms de cobalt del clúster metàl·lic, el segon és la formació dels cobaltacicles intermedis, que poden ser *cis* o *trans*. És important adonar-se que per cada coordinació inicial hi poden haver dos metal·locicles, això fa un total de quatre possibles intermedis (Fig. I.7).

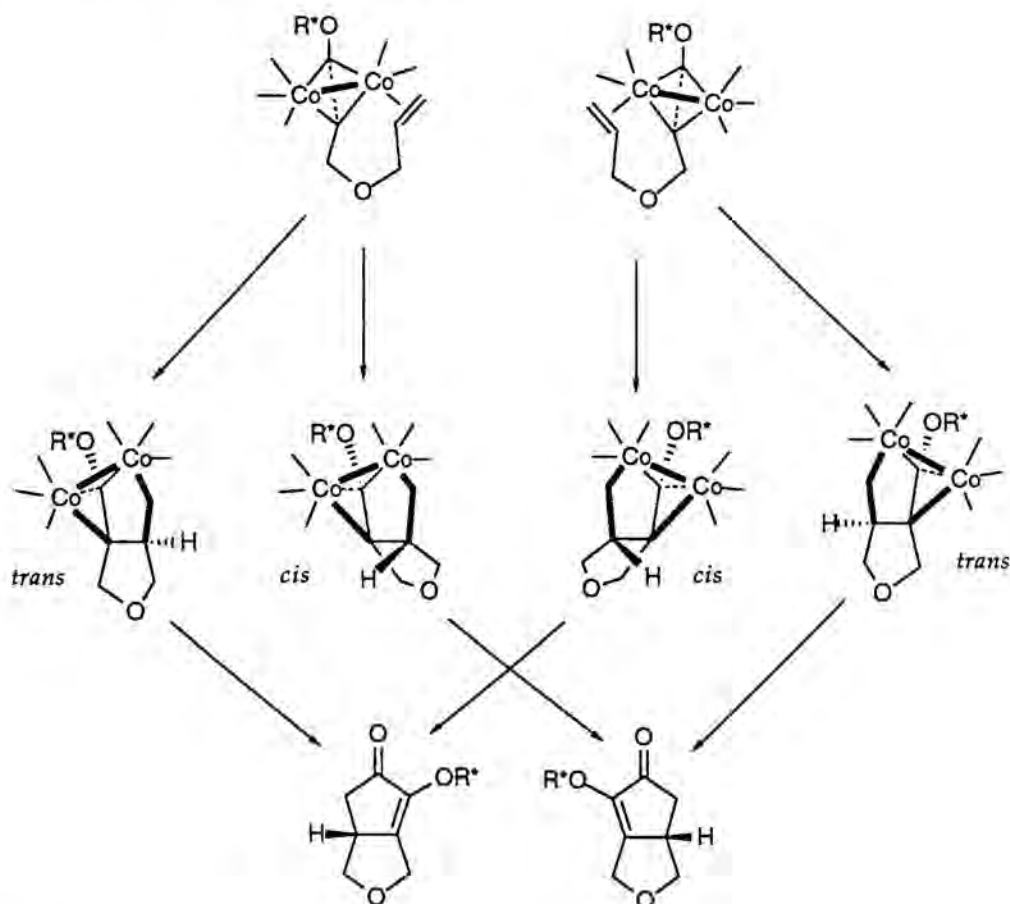


Figura I.7

Segons Magnus<sup>2</sup>, els cobaltacicles *cis* són més estables que els *trans* (Cap. 2, pag 27). Si acceptéssim que el metal·locicle *trans* té una energia molt més alta, només s'haurien de considerar com a intermedis els cobaltacicles *cis*. Com a conseqüència d'això, l'únic factor que determinaria l'estereoquímica del procés seria la coordinació inicial de l'olefina a un cobalt o a l'altre.

Per tant, en les reaccions en les que s'empren auxiliars estèrics, per a obtenir amb bones distereoselectivitats els adductes de Pauson-Khand cal que en la conformació més estable del complex d'alcoialquí un dels dos cobalts del clúster sigui més accessible que l'altre, i que sigui per aquest que es coordini

l'olefina. En base a això, i per tal de racionalitzar el curs estereomecànístic de la reacció de l'alcoxi ení **20** derivat de l'auxiliar estèric IN, es va realitzar una anàlisi conformacional del complex de dicobalt hexacarbonil **III** (Fig. I.8).

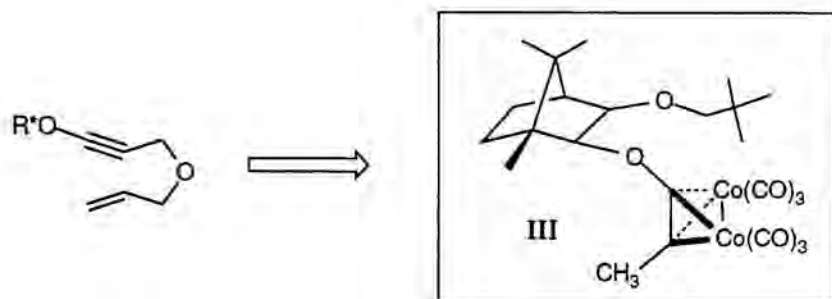


Figura I.8

Aquest compost, encara que simplificat, representa un bon model per a la ciclació de l'ení **20**. Per a això cal fer l'aproximació de considerar que la conformació de la molècula **III** no serà molt diferent de la real en la que en lloc d'un grup metil hi ha un fragment al·liloxi. Per optimitzar la geometria de **III** no es va poder emprar el Chem 3D *plus* ja que el cobalt no s'hi troba parametritzat. Aquest cop es va utilitzar un camp de forces de mecànica molecular MMX<sup>3</sup>. El càlcul es va fer amb el programa PCMODEL i el mínim conformacional obtingut és el que es mostra a la Figura I.9.

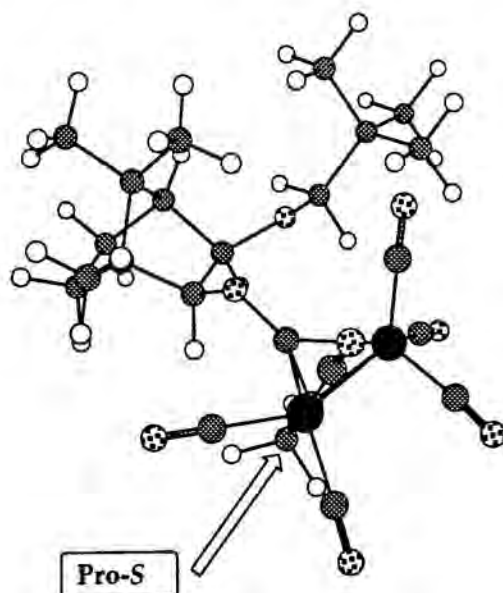


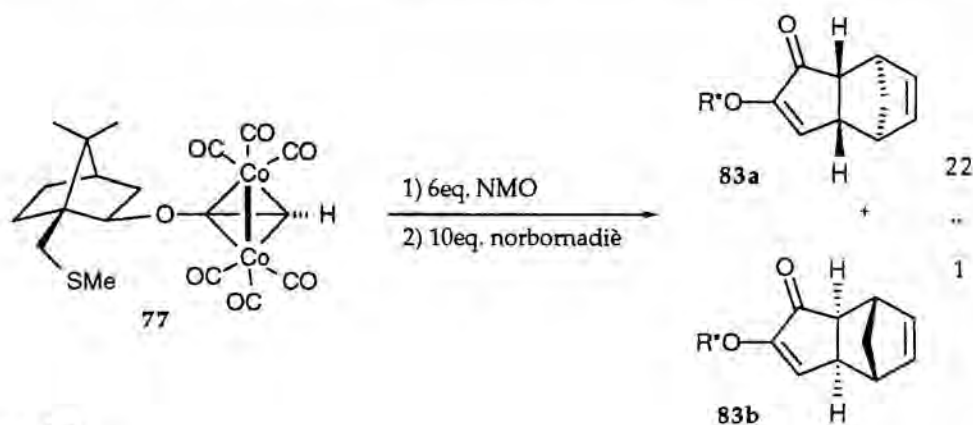
Figura I.9

<sup>3</sup> PCMODEL, Serena Software, Box 3076, Bloomington, IN 47042-3076, USA.

En el conformer més estable, l'àtom de cobalt més accessible és el pro-S. Si l'olefina es coordina per aquest àtom de cobalt i el metallocicle més estable és el *cis* s'obtindrà la biciclooctenona **22** amb una configuració R en C5, plenament d'acord amb les observacions experimentals.

### I.3 Reaccions d'alcoietins derivats d'auxiliars quelants.

Tal i com s'ha descrit al l'apartat III.2 del capítol 4, la reacció promoguda per òxids d'amina del complex de cobalt de l'alcoietí derivat del 10-metilthio-*iso*-borneol **77** amb el norbornadiè té lloc amb una elevada diastereoselectivitat. Els adductes **83a** i **83b** s'obtenen amb una relació diastereomèrica de 22/1; la configuració absoluta del majoritari **83a**, és la que es pot apreciar a l'Esquema I.2. El procés té lloc en dissolució de diclorometà i a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , la més baixa descrita fins ara per a una reacció de Pauson-Khand.



Esquema I.2

Aquest procés es porta a terme en dues etapes. En afegir els 6 eq. de NMO es forma un complex intermedi on un lligand CO del clúster metàl·lic ha estat substituït pel grup metiltio de l'auxiliar quiral. Quan només s'observa per ccf aquesta nova espècie pentacarbonílica, s'hi addiciona l'olefina. Llavors, té lloc la reacció de cicloadició que condueix als adductes diastereomèrics **83a** i **83b** amb excel·lent rendiment. Aquest productes són regio- i estereoquímicament els esperats. La regioselectivitat respecte a l'alquí és total; només s'aïlla l'adducte en que l'auxiliar està en  $\alpha$  respecte al carbonil. Anàlogament, la reacció és estereoselectiva i estereoespecífica respecte a l'alquè; només s'observen adductes provinents d'una aproximació *exo* al doble enllaç del

norbornadiè i, a més, l'unió d'aquests adductes és sempre *cis*, conservant l'estereoquímica original de l'olefina.

Per tal de racionalitzar els motius que originen l'elevada diastereoselectivitat observada, la més alta observada en l'aproximació de l'auxiliar quiral, és convenient recórrer al mecanisme proposat per Magnus (Fig. I.10).

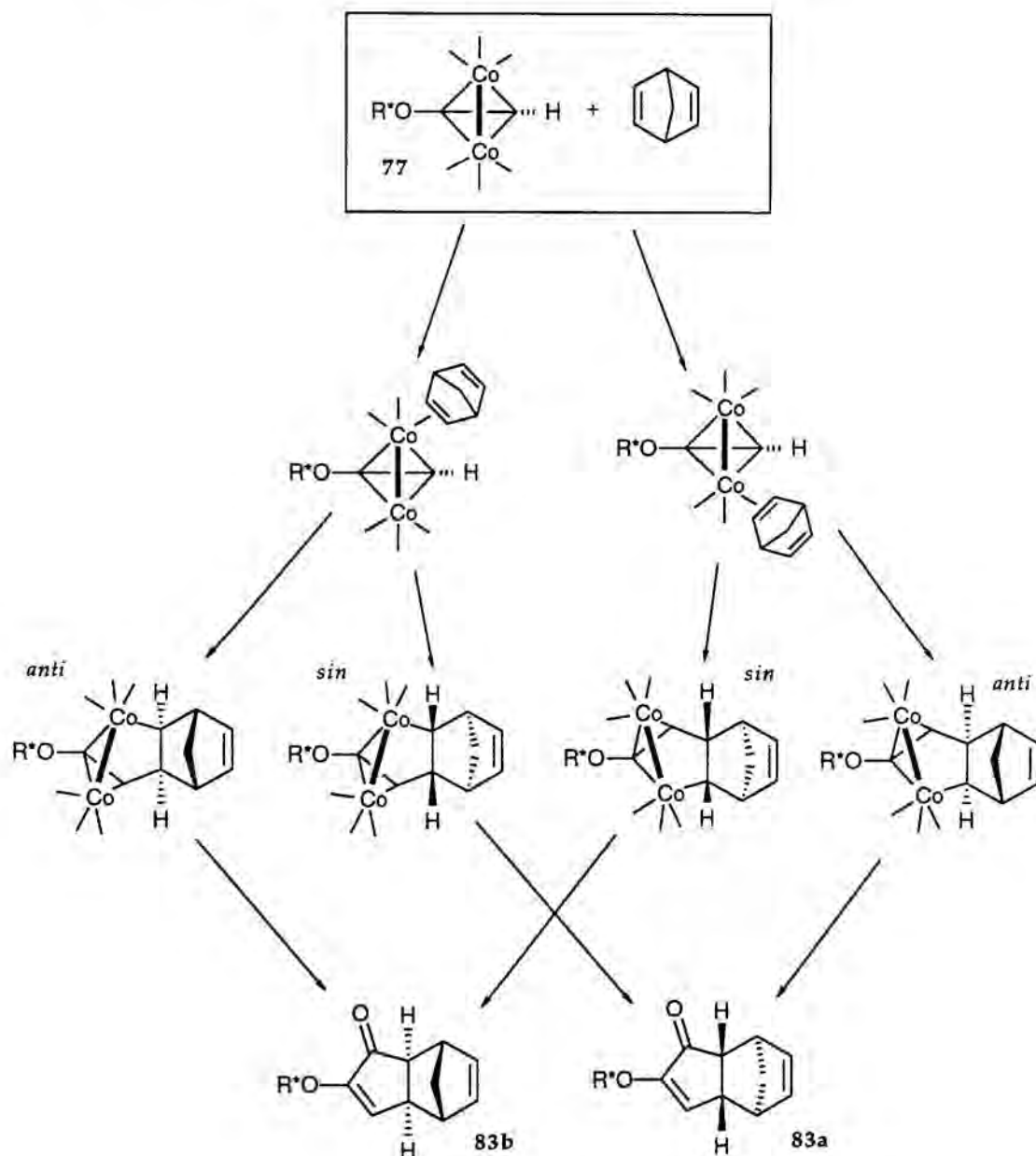


Figura I.10

Una anàlisi exhaustiva dels possibles intermedis de reacció indica que hi ha dos factors que determinen la configuració absoluta dels adductes 83a i 83b: El

primer, és la coordinació inicial de l'olefina a un dels àtoms de cobalt, el segon, la formació dels metal.locicles, que poden ser *sin* o *anti*.

Val la pena adonar-se de que una elevada diastereoselectivitat final implica la coordinació preferent de l'olefina a un dels dos cobalts diastereotòpics i, a l'hora, que els cobaltacicles *sin* i *anti* siguin prou diferents en energia com perquè majoritàriament se'n formi només un. Quan deixi de complir-se un d'aquests dos requisits, els adductes **83a** i **83b** s'obtidran en proporcions similars. En el nostre cas, l'elevada diastereoselectivitat observada experimentalment indica que, tant en el nivell de la coordinació de l'olefina com en el de la formació dels metal.locicles, tenim un procés altament selectiu.

En la reacció catalitzada per NMO l'espècie activa en el cru de la reacció és el complex pentacarbonílic **78**. És sobre aquesta espècie, doncs, que s'ha de raonar el mecanisme de la complexació de l'olefina. De complexos pentacarbonílics n'hi poden haver dos; **78a** i **78b** (Fig. I.11). Això és degut a que els dos àtoms de cobalt són diastereotòpics i, com a conseqüència, la quelació intramolecular del grup metiltio de l'inductor a un o l'altre conduirà a dos complexos diastereomèrics.

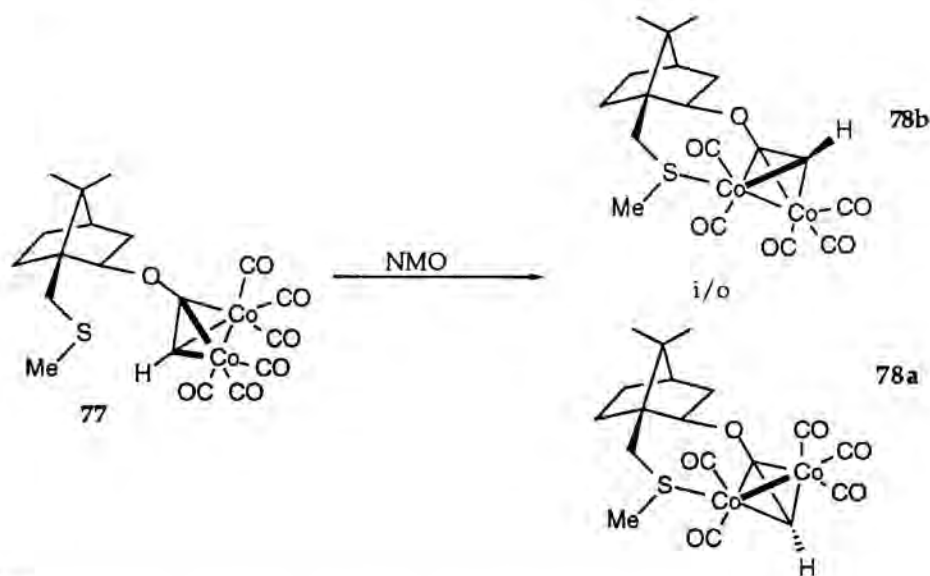


Figura I.11

Experimentalment, sembla que dels dos possibles complexos, **78a** i **78b**, només se'n formi un. Aquesta afirmació es basa en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  de l'espècie pentacarbonílica **78**, on només s'observen els senyals corresponents a un únic diastereòmer. Un comportament similar exhibeixen els complexos

derivats d'alcoialquins interns. En el cas del 1-(R\*oxi)1-hexí s'han pogut enregistrar els espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$ , en els quals s'observa, també, la presència d'un sol diastereòmer. Un altre fet experimental important, és l'elevada reactivitat que mostra el complex pentacarbonílic. El complex 78 és força més reactiu que el complex hexacarbonílic 77, del qual prové. Una conseqüència d'aquest fet és la possibilitat de realitzar les reaccions de Pauson-Khand a  $-20^\circ\text{C}$ .

Tenint en compte aquests fets experimentals és possible imaginar-se dos mecanismes de coordinació (Fig. I.12). Un d'aquests mecanismes respon a la nostra idea inicial de que en el complex 78, més rígid conformacionalment que el seu anàleg sense quelar, la coordinació de l'olefina tingui lloc pel cobalt estèricament més accessible, i que és el que no està coordinat a l'àtom de sofre (ruta A). L'altre possibilitat, implica que, en presència de l'olefina, l'unió sofre-cobalt és prou làbil com per que, mitjançant un equilibri, l'olefina ocupi la vacant de coordinació que ha deixat lliure l'agrupació tioèter de l'auxiliar quiral (ruta B).

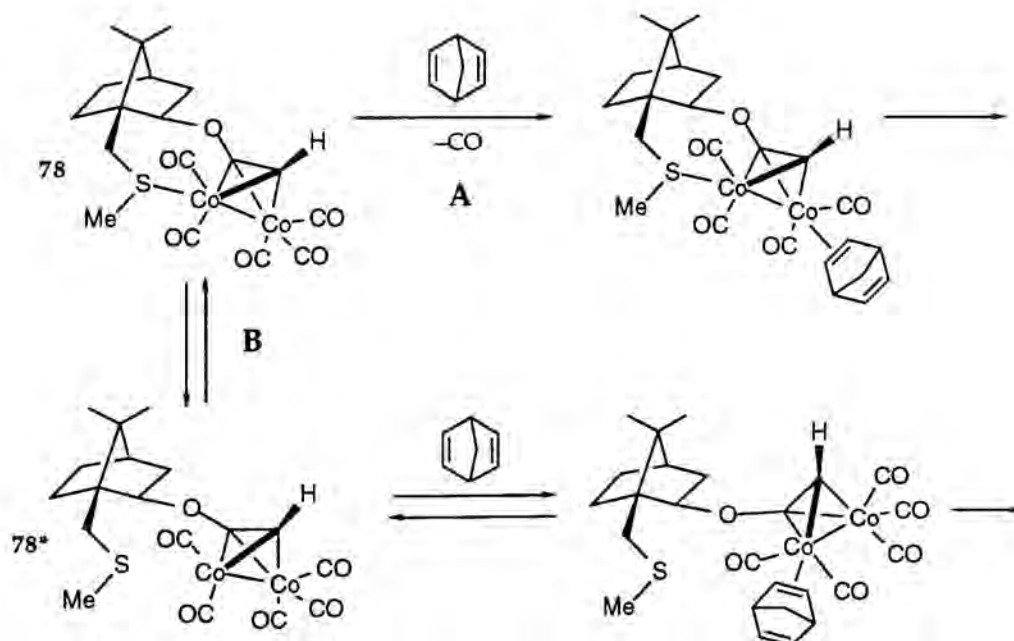


Figura I.12

D'aquests dos mecanismes, el que explica millor l'elevada reactivitat del complex 78 és el segon (B). En la ruta A, l'olefina ha de desplaçar un lligand CO per a coordinar-se al cobalt, en la ruta B en canvi, l'equilibri existent entre les espècies 78 i 78\* facilita l'accés de l'alquè a una vacant de coordinació a un cost energètic més baix. Aquesta, pot ser la causa de l'alta reactivitat exhibida pel



complex pentacarbonílic 78. Aquest mecanisme, és probablement el mateix en totes reaccions, ja siguin promogudes per NMO o induïdes tèrmicament. Un fet que apunta en aquest sentit és que el *ln* de la relació diastereomèrica mostra una dependència lineal amb l'invers de la temperatura. Això sembla indicar que en tots els experiments hi ha involucrat el mateix intermedi 78, extremadament reactiu envers la coordinació de l'olefina.

Pel que fa a l'etapa de formació dels metal·locicles, es va intentar averiguar quin dels dos, el *sin* o l'*anti*, és el més estable. Amb aquest objectiu, es varen dur a terme un càlculs de mecànica molecular del tipus MMX. Es varen calcular les energies dels cobaltacicles *sin* i *anti* provinents de la reacció del norbornè amb el complex hexacarbonílic de l'eti (Fig. I.13). Els resultats d'aquest estudi confirmen la hipòtesi inicial de que un dels dos cobaltacicles és significativament més estable que l'altre. En el substrat estudiat, el cobaltacicle *sin* és 1 Kcal més estable que l'*anti*. Això podria implicar que es formés selectivament el *sin* en front del *anti*.

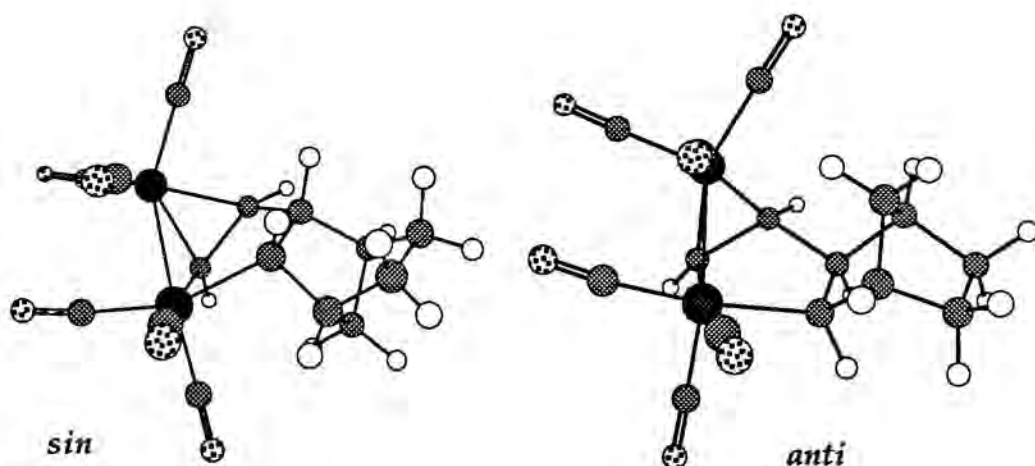


Figura I.13

En resum, s'han analitzat els mecanismes que produeixen l'elevada diastereoselectivitat en la reacció del complex 77. Hi ha dues etapes que determinen la configuració absoluta dels productes finals: La coordinació de l'olefina i la formació dels cobaltacicles. Nosaltres creiem que el grup metiltilio de l'auxiliar quiral juga un paper fonamental únicament en la primera d'aquestes dues etapes; el factor clau és la coordinació selectiva de l'àtom de sofre a un dels dos àtoms de cobalt, el que permet la coordinació selectiva de l'alquè. Del mecanisme que origina aquesta selectivitat no en tenim cap evidència. Podria ser que l'olefina es coordinés a la posició que ha deixat lliure

l'àtom de sofre o, per el contrari, es coordinés a l'àtom de cobalt més accessible estèricament i que és el que no està quelat. No obstant, la gran reactivitat del complex pentacarbonílic **78**, que ha permès realitzar les reaccions de Pauson-Khand a una temperatura extremadament baixa, i la bona correlació entre el *ln* de la relació diastereomèrica i l'invers de la temperatura, ens fan decantar cap a la primera possibilitat. Per altra banda, per càlculs de mecànica molecular s'ha demostrat que, dels dos cobaltacicles possibles, el *sin* és el més estable. Creiem que la conjunció d'aquests dos factors és la que provoca que la reacció de **77** amb el norbornadiè transcorri amb tant elevada estereoselectivitat.