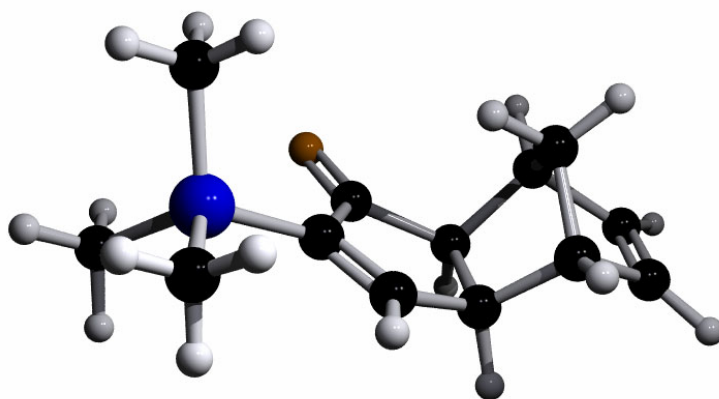


Tesi doctoral

Departament de Química Orgànica

**“Aplicacions sintètiques dels adductes de
Pauson-Khand del norbornadiè. Aproximació a
la síntesi de prostaglandines i fitoprostans.”**



Agustí Lledó Ponsati



UNIVERSITAT DE BARCELONA



“Aplicacions sintètiques dels adductes de
Pauson-Khand del norbornadiè. Aproximació a
la síntesi de prostaglandines i fitoprostans.”

Agustí Lledó Ponsati

Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica – Bienni 2003-2005

Director de tesi: Dr. Antoni Riera Escalè

Memòria presentada per Agustí Lledó Ponsati per optar al grau de doctor en
química orgànica per la Universitat de Barcelona

Agustí Lledó Ponsati

Revisada per:

Dr. Antoni Riera Escalè

Barcelona, setembre del 2006

Aquest treball s'ha realitzat amb el suport del Ministerio de Educación y Ciencia (beca pre-doctoral del programa nacional de Formació de Professorat Universitari, FPU). La tasca realitzada s'emmarca en els projectes de recerca BQU2002-02459 i CTQ2005-00623 d'aquest organisme.

El treball experimental s'ha dut a terme en el laboratori de la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA-PCB) de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, ubicat al Parc Científic de Barcelona.

Voldria agrair als doctors Miquel Pericàs, Antoni Riera, Albert Moyano i Xavier Verdaguer l'oportunitat d'integrar-me en el seu grup de recerca i de poder dur a terme aquesta tesi doctoral. Especialment al Toni per la seva guia, la seva tenacitat i per haver conduït aquest treball sempre amb optimisme. També al Xevi pel seu interès en el meu treball i les meves evolucions i pels bons consells que m'ha donat al llarg d'aquest temps.

Vull agrair també la col·laboració que m'han prestat els serveis tècnics del Parc Científic de Barcelona i del Departament de Química Orgànica en la realització d'aquest treball, en particular el Dr. Rafel Prohens de la Unitat de Química Fina dels Serveis Científic-tècnics en l'ús del ReactIR. També m'agradaria recordar la M^a Antònia i el Francisco de la Unitat de Ressonància Magnètica Nuclear per la seva gran dedicació. Gràcies també al Dr. Jordi Benet-Buchholtz (Institut Català d'Investigacions Químiques, ICIQ) per la resolució de les estructures de difracció de raigs X, als Drs. Lluís Solà i Gisela Colet (ICIQ) pel suport en les meves estades a Tarragona i al Dr. Santiago Olivella (Institut d'Investigacions Químiques i Ambientals de Barcelona, Consell Superior d'Investigacions Científiques, IIQAB-CSIC) per complementar el resultat en les reaccions fotoquímiques amb el seu excepcional treball computacional.

Intento repassar aquest dies tota la gent que he conegut durant els més de quatre anys que he estat fent la tesi. Amb alguns he compartit tot aquest temps o una bona part i hem passat estones genials tant dins com fora del lab: el Jordi (el meu company inseparable de vici i perdició), la Noe, el Carlitus, la Moni (la que ha tingut el privilegi d'aguantar-me més temps al seu costat...), la Cate, la Charo, la Carmeta, la Gabi (la mama que sempre vetlla per nosaltres) i el Ferran (el nou McGyver). Alguns van anar a fer les Amèriques a Tarraco com el Ciril, el Dani, el Xacobe i l'Anna. D'altres només van coincidir amb mi poc temps, com la Belén, el Xavi Ginesta o el Rubén, que em va ajudar moltíssim en els inicis i sempre ha estat molt proper tot i la distància. També recordo els que han passat pel lab de la facultat, especialment l'Anna Picó i la Rosa que m'entretenien en les hores mortes pel departament. Finalment totes les incorporacions al lab dels últims temps: la Laura (i el seu somriure encomanadís), el Rafel, el Marc, la Lúdia (que m'ha donat un cop de mà impagable al final d'aquesta tesi...), el Francesc i el Thierry (que ens ha alegrat aquest agost amb el seu humor particular). Per descomptat recordo tots els alumnes de pràctiques que han tingut la desgràcia de caure a les meves mans (la llista seria llarga) i que han posat el seu granet de sorra en aquest treball. A tots vosaltres i als que la memòria no em permet anomenar gràcies per aquest període inesborrable. Als que s'incorporen aquests dies al lab els desitjo el millor en el futur (i espero que entenguin les meves llibretes...).

També penso aquests dies en els amics que vaig fer durant la carrera. La May, el Marc M. (“els millors cuiners del món”), el Marc T., l'Àlex & Co que després de tant temps encara hi són tot i que no els faig gaire cas. I per descomptat l'Erika, amb qui vaig compartir uns anys inoblidables. Gràcies a vosaltres també.

Gràcies als col·legues de Saurí, Joan, Tomàs i Jordi per mantenir viva l'amistat i per les nostres sortides boges per la Vall d'Àssua.

També vull tenir un record per la tota la família “Solete”: Dani, Román, Víctor, Uri, Guille i Madden. Per tot el que hem compartit a la mar i a terra durant aquests temps i ser els aliats perfectes per deixar les penes al lab. Per descomptat amb la benedicció del Jesús i del nostre estimadíssim patrocinador (les copes a part, eh?).

Finalment gràcies a la meua família. Als meus pares i als meus germans per fer-me costat, pel suport anímic incondicional en moments difícils i per haver-me ajudat sempre en aquest projecte sovint incompreensible.

»— *Qual è la forma dell'acqua?*

»—*Ma l'acqua non ha forma! —dissi ridendo—:*

Piglia la forma che le viene data...

Andrea Camilleri a “*La forma dell'acqua*”.

Índex

| | |
|---|-----|
| Abreviacions i acrònims | 3 |
| 1. Introducció i objectius | 5 |
| 2. Antecedents | 13 |
| 3. Reaccions de Pauson-Khand | 35 |
| 4. Reaccions de desililació i addició conjugada | 55 |
| 5. Addició conjugada de sintons d ¹ | 75 |
| 6. Aproximació a la síntesi de la PGA ₂ | 89 |
| 7. Transposició fotoinduïda dels adductes de PK del norbornadiè | 119 |
| 8. Part experimental | 135 |
| 9. Conclusions | 221 |
| 10. Selecció d'espectres | 225 |
| 11. Apèndix I. Dades de difracció de raigs X | 249 |
| 12. Apèndix II. Publicacions | 259 |
| Índex d'estructures | 263 |
| Índex detallat | 273 |

Abreviacions i acrònims

| | | | |
|------------------|--|----------|--|
| Ac | acetil | EM | espectrometria de masses |
| AcOEt | acetat d'etil | EMAR | espectrometria de masses d'alta resolució |
| AE | anàlisi elemental | ESI | ionització per electroesprai |
| AL | àcid de Lewis | Et | etil |
| AM | anhídrid maleic | FAB | <i>fast atom bombardment</i> |
| anh. | anhidre | FGI | interconversió de grups funcionals |
| aq. | aquós | GC | cromatografia de gasos |
| Ar | aril | GP | grup protector |
| ATR | reflexió total atenuada | HMBC | <i>heteronuclear multiple bond correlation</i> |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonil | HMPA | hexametilfosforamida |
| Bu, <i>n</i> -Bu | butil (primari) | HMTA | hexametilentetraamina |
| <i>s</i> -Bu | <i>sec</i> -butil | HOMO | orbital molecular ocupat de més alta energia |
| <i>i</i> -Bu | isobutil (2-metilpropil) | HPLC | cromatografia de líquids d'alta eficàcia |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butil | HSQC | <i>heteronuclear single quantum correlation</i> |
| cat. | catalitzador | IC | intersecció cònica |
| CCF | cromatografia en capa fina | imid. | imidazole |
| CI | ionització química | IR | infraroig (espectroscòpia) |
| CPKR | <i>catalytic Pauson-Khand reaction</i> | IPA | alcohol isopropílic |
| Cy | ciclohexil | ISC | <i>intersystem crossing</i> |
| DABCO | 1,4-diazabiclo[2.2.2]octà | <i>J</i> | constant d'acoblament (RMN) |
| DBU | 1,8-diazabiclo[5.4.0]-7-undecè | LDA | diisopropilamidur de liti |
| DCE | 1,2-dicloroetà | lit. | literatura |
| DEPT | <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> | LUMO | orbital molecular desocupat de més baixa energia |
| DIBALH | hidrur de diisobutilalumini | Me | metil |
| DMAP | 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina | MOM | metoximetil |
| DME | 1,2-dimetoxietà | Ms | mesil (metansulfonil) |
| DMF | dimetilformamida | NaHMDS | hexametildisilazà de sodi |
| DMP | periodinà de Dess-Martin | NBD | norbornadiè (biciclo[2.2.1]-2,5-heptadiè) |
| DMSO | dimetilsulfòxid | NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida |
| dr | relació diastereomèrica | NBSH | <i>orto</i> -nitrobenzensulfonilhidrazida |
| DSC | <i>differential scanning calorimetry</i> | | |
| ee | excés enantiomèric | | |
| EI | impacte electrònic | | |

| | | | |
|---------------|--|--------------|--|
| NMO | <i>N</i> -òxid de <i>N</i> -metilmorfolina | ta | temperatura ambient |
| NOESY | espectroscòpia d'efecte nuclear Overhauser | TAMA | trifluoroacetat de <i>N</i> -metilanilini |
| PCC | clorocromat de piridini | TBAF | fluorur de tetrabutilamoni |
| Pf | punt de fusió | TBS | <i>tert</i> -butildimetilsilil |
| PG | prostaglandina, -es | TBDPS | <i>tert</i> -butildifenilsilil |
| Ph | fenil | temp. | temperatura |
| PK | Pauson-Khand (reacció de, adducte de) | TES | trietilsilil |
| PMB | <i>para</i> -metoxibenzil | Tf | triflil (trifluorometansulfonil) |
| <i>n</i> -Pr | propil (primari) | THF | tetrahidrofurà |
| <i>i</i> -Pr | isopropil | THP | tetrahidropiran-2-il |
| Pyr | piridina | TIPS | triisopropilsilil |
| <i>r</i> -D-A | <i>retro</i> -Diels-Alder (reacció de) | TMEDA | <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,2-etilendiamina |
| Rdt. | rendiment | TMANO | <i>N</i> -òxid de trimetilamina |
| Red-Al | hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi | TMS | trimetilsilil |
| RMN | ressonància magnètica nuclear | TON | <i>turn-over number</i> |
| SC | <i>surface crossing</i> | t_R | temps de retenció |
| SEP | superfície d'energia potencial | TRITON-B | hidròxid de benziltrimetilamoni |
| SOC | constant d'acoblament spin-orbita | <i>p</i> -Ts | tosil (<i>para</i> -toluensulfonil) |
| | | UV | ultraviolat, -da |

1. Introducció i objectius

La reacció de Pauson-Khand, descoberta per P. L. Pauson i I. U. Khand¹, és formalment una cicloadició [2+2+1] entre un alquí, un alquè i una molècula de monòxid de carboni promoguda per un complex de cobalt (0), en quantitat estequiomètrica o bé catalítica. La reacció condueix a una ciclopentenona amb la formació de tres enllaços carboni-carboni i, si l'olefina és disubstituïda, fins a dos estereocentres nous, cosa que li dóna un gran potencial sintètic².

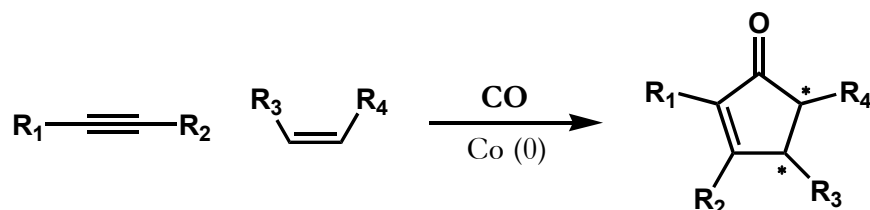


Figura 1.1

De fet, la reacció és un dels mètodes d'elecció per la construcció d'anells de cinc baules i ha estat emprada per a sintetitzar un bon nombre de productes naturals i/o d'interès biològic que es poden derivar d'una ciclopentenona, com ara l'hirsutè³, el 15-norpentalenè⁴, la brefeldina-A⁵ o la coriolina⁶ entre molts d'altres (fig. 1.2).

¹ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1973**, 977-81..

² Revisions sobre la reacció de PK: a) Schore, N. E. *A Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost (Ed.), Vol 5, p 1037-1064, Pergamon Press, Oxford **1991**; b) Fruehauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596; c) Buchwald, S. L.; Hicks, F. A. *A Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.), Vol II, p 491-510, Springer, Berlin **1999** d) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263; e) Fletcher, A. J.; Christie, S. D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1657 f) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810 g) Laschat, S.; Becheanu, A.; Bell, T.; Baro, A. *Synlett* **2005**, 2547-2570 h) Gibson, S. E.; Mainolfi, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022-3037.

³ Castro, J.; Sorensen, H.; Riera, A.; Morin, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9.

⁴ Tormo, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4851-4856.

⁵ Bernardes, V.; Kann, N.; Riera, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6670-6671.

⁶ Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478.

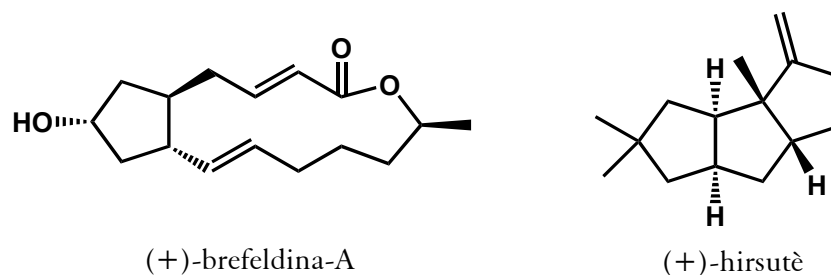


Figura 1.2

En molts casos l'estratègia emprada consisteix a dur a terme la reacció de Pauson-Khand *intramolecular* en etapes avançades de la síntesi de manera que s'obtenen en pocs passos estructures policícliques difícilment accessibles per vies convencionals. En contraposició rarament es contempla la reacció de Pauson-Khand *intermolecular* per a la preparació de substrats de partida versàtils per a síntesis elaborades, segurament a causa del rang reduït d'alguns reactius i a la impossibilitat d'obtenir adductes en forma òpticament activa sense emprar auxiliars quirals. En el nostre grup de recerca (URSA-IRB) es treballa simultàniament en el desenvolupament de mètodes enantioselectius i catalítics i en la preparació de productes d'interès biològic a partir dels adductes de PK.

En el últims anys s'han esmerçat molts esforços en el desenvolupament de versions enantioselectives de la reacció i en el nostre grup de recerca en concret s'han desenvolupat diversos auxiliars quirals^{3,7} (fig. 1.3) que han permès d'obtenir alguns dels productes esmentats en forma òpticament activa.

⁷ a) Fonquerna, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10225-10226; b) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400-6409; c) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *433*, 305-10; d) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Bernardes, V.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2153-4; e) Verdaguer, X.; Vazquez, J.; Fuster, G.; Bernardes-Genisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052.

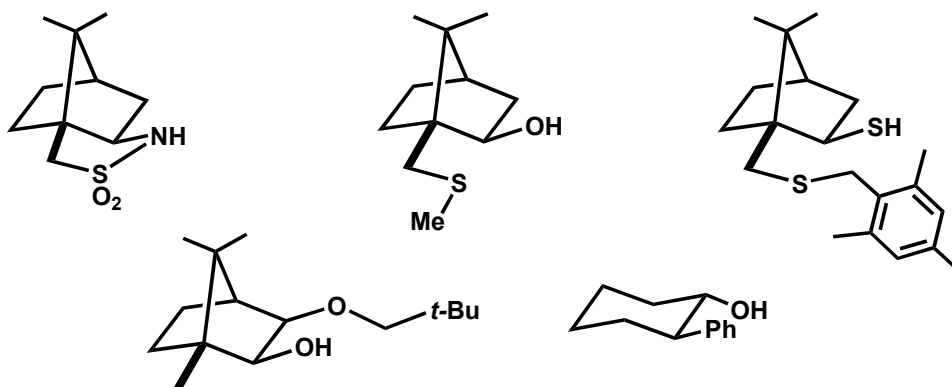


Figura 1.3

En els darrers anys, en el nostre grup de treball, s'ha treballat en el desenvolupament de versions enantioselectives emprant lligands quirals, un enfocament que permet suprimir el pas d'alliberació de l'auxiliar quiral de l'adducte de PK que és sovint el més problemàtic. Els millors resultats es van obtenir utilitzant el lligand PuPHOS⁸, derivat de la (+)-pulegona, que condueix a l'adducte del trimetilsililacetilè i el norbornadiè amb elevat rendiment i excés enantiomèric (fig.1.4).

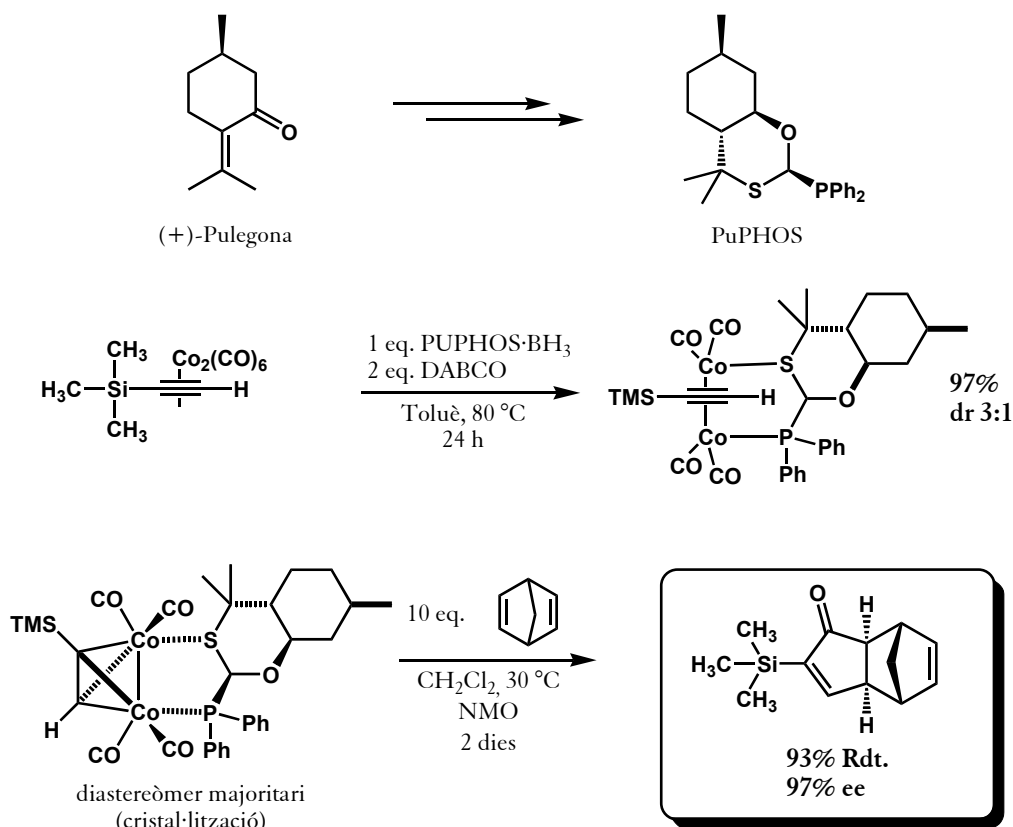


Figura 1.4

⁸ Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243.

No obstant això, aquesta reacció de Pauson-Khand intermolecular enantioselectiva presenta l'inconvenient que requereix quantitats estequiomètriques tant d'auxiliar quiral com de cobalt, la qual cosa fa els productes més difícils de purificar, encareix la reacció i la fa poc benigna des de la perspectiva medioambiental. Un dels reptes que encara presenta la reacció de PK des del punt de vista metodològic és el desenvolupament d'una versió enantioselectiva i catalítica tant en lligand com en metall.

Un estudi més atent de l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornadiè ens permetrà observar que és en el fons una ciclopentadienona en la qual un dels dobles enllaços es troba protegit per un grup que alhora pot dirigir l'estereoquímica de les reaccions que es duen a terme sobre l'altre doble enllaç. El grup trimetilsilil és, a priori, fàcilment eliminable la qual cosa ens podria permetre a accedir a diverses ciclopentenones amb estereoquímica definida i en forma òpticament activa (fig. 1.5). Aquesta seqüència sintètica ja ha estat emprada en el passat partint de triciclo[5.2.1.0^{2,6}]-4,8-decadien-3-ones d'estereoquímica *endo* derivades del dímer del ciclopentadiè i típicament obtingudes en forma enantiopura mitjançant resolucions de racèmics.

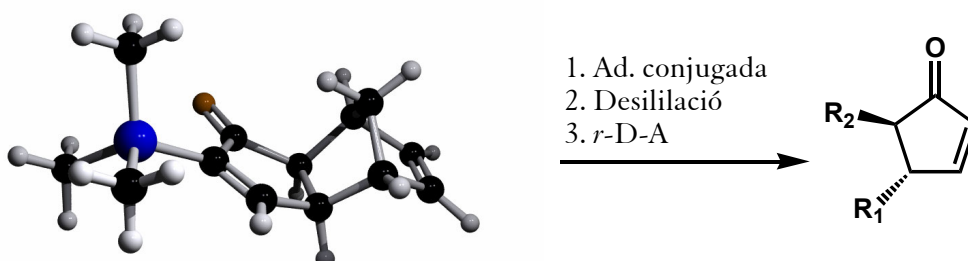


Figura 1.5

S'agrupen sota el terme de *isoprostans* tots aquells productes naturals provinents de la ciclació oxidativa dels àcids grassos insaturats que són isòmers o anàlegs dels *prostanoides* (*prostaglandines* i *tromboxans*)⁹. Aquests productes s'han identificat recentment com a marcadors dels processos oxidatius en éssers vius¹⁰ i es sintetitzen *in vivo* de forma no enzimàtica per un excés en l'organisme de radicals lliures i espècies reactives d'oxigen. En mamífers trobem els esteroisòmers *cis* de les prostaglandines provinents de l'àcid

⁹ Marks, F.; Fürstenberger, G. (Eds.) *Prostaglandins, Leukotrienes and other Eicosanoids*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

¹⁰ Cracowski, J. L.; Durand, T.; Bessard, G.; *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 360–366.

araquidònic (C20:4) mentre que més recentment s'han detectat en plantes els anomenats *fitoprostans*, derivats de l'àcid α -linolènic (C18:3)¹¹. El paper d'aquests compostos com a metabòlits biològicament actius en processos d'estrès, més enllà del seu paper com a mers marcadors dels processos oxidatius, és un tema de creixent interès. En aquest escenari pren importància el fet de disposar dels diferents estereoisòmers possibles separatament donat que els productes naturals són sovint mescles d'aquests. És per això que l'estudi de noves vies per a la síntesi de prostaglandines i isoprostans, molts dels quals contenen en la seva estructura una ciclopentenona (fig. 1.6), ha pres de nou un impuls en els darrers anys¹².

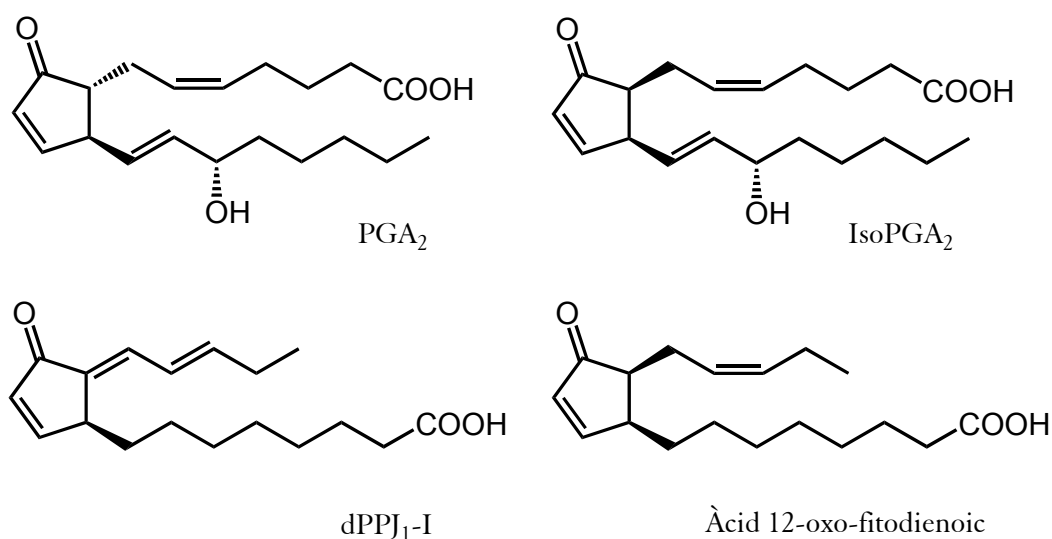


Figura 1.6

En la present tesi doctoral es pretén demostrar la utilitat sintètica de l'adducte de Pauson-Khand del trimetilsililacetilè i el norbornadiè en la síntesi *de novo* de productes ciclopentànics d'origen natural i/o d'interès biològic, explorant el màxim de transformacions sintètiques sobre aquest tipus de substrats. En particular, el treball s'ha enfocat principalment a la síntesi de prostaglandines i compostos relacionats. Així doncs, els objectius concrets del present treball són:

- L'optimització de metodologies i el desenvolupament de versions catalítiques enantioselectives per tal d'obtenir a escala preparativa l'adducte de Pauson-Khand

¹¹ a) Thoma, I.; Loeffler, C.; Sinha, A. K.; Gupta, M.; Steffan, B.; Krischke, M.; Roitsch, T.; Mueller, M. J. *Plant J.* **2003**, *34*, 363-375 b) Thoma, I.; Krischke, M.; Loeffler, C.; Mueller, M. J. *Chem. Phys. Lipids* **2004**, *128*, 135-148.

¹² Article de revisió: Durand, T; Guy, A.; Henry, O.; Roland, A.; Bernad, S.; El Fangour, S.; Vidal, J-P.; Rossi, J-C *Chem. Phys. Lipids*, **2004**, *128*, 15-33.

del trimetilsililacetilè i el norbornadiè, aprofitant la metodologia prèviament desenvolupada en el grup de recerca.

- L'estudi de les reaccions d'addició conjugada de reactius organometàl·lics i de desililació en l'esmentat adducte.
- La funcionalització de l'esmentat adducte i la seva transformació en intermedis versàtils de síntesi. Aquesta es basarà en les reaccions d'addició conjugada sobre l'enona de sintons d¹ i les posteriors modificacions sobre els productes resultants.
- L'accés a la PGA₂, una prostaglandina prototípica. Així mateix s'aprofitarà el coneixement adquirit en la transformació d'adductes de Pauson-Khand en la síntesi d'altres compostos ciclopentànics d'interès.

En el transcurs d'aquesta tesi es va descobrir, com a reacció secundària de l'addició fotoinduïda de metanol als adductes de Pauson-Khand, una reacció de transposició sense precedents que es va estudiar en profunditat i que es descriurà en un capítol a part.

2. Antecedents

2.1 La reacció de Pauson Khand.

2.1.1 Mecanisme.

Tot i la relativa novetat de la seva descoberta, ara fa 30 anys, la reacció de PK ha estat àmpliament estudiada al llarg de la seva curta història. El mecanisme postulat per Magnus arran dels seus estudis en la síntesi de la coriolina¹ és acceptat avui dia ja que els estudis teòrics realitzats per Nakamura² i en el nostre grup de recerca per Jordi Vázquez³ l'han refermat (fig. 2.1).

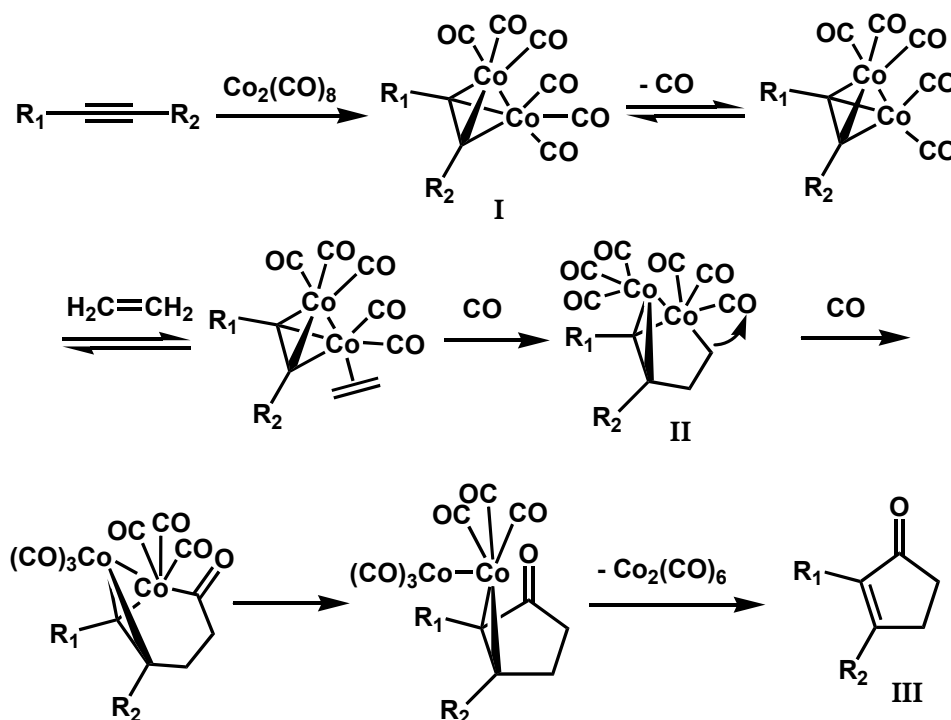


Figura 2.1

El primer pas consisteix en la coordinació π de l'alquí amb els dos àtoms de cobalt per desplaçament de dos molècules de CO , que genera el complex hexacarbonílic **I**. La coordinació π de l'olefina dóna lloc al corresponent compost pentacarbonílic i a continuació es produeix la inserció 1,2 de l'olefina per la mateixa cara complexada amb l'anterior enllaç π , situant-se entre l'enllaç $C-Co$ del tetràedre que formaven els dos àtoms de Co i l'alquí. La formació del cobaltacicle **II** implica la coordinació d'una nova molècula de CO i en la seva formació queda determinada la regioquímica i l'estereoquímica del producte final. A continuació es produeix la inserció en el cobaltacicle d'una molècula de CO mentre que

¹ Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.

² Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1703-1708.

³ J. Vázquez, Tesi doctoral, Barcelona **1999**.

una altra entra a l'esfera de coordinació del metall. Finalment es produeix una eliminació reductiva respecte de cada cobalt i es forma una molècula del complex insaturat $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ i la ciclopentenona **III** esperada.

2.1.2. Regio- i estereoselectivitat. Efectes estereoelectrònics.

En els acetilens terminals l'efecte estèric és predominant i proporcionen únicament productes amb substitució en α al carbonil de la ciclopentenona. Es creu que aquest fenomen és degut a les interaccions estèriques existents en l'intermedi **II** (fig 2.2). En alquins interns amb grups de naturalesa electrònica similar el grup més voluminós es situa preferiblement en la posició α ; s'obté major regioselectivitat com més diferència de volum hi ha entre els dos substituents del triple enllaç. En canvi en acetilens substituïts amb un grup atractor d'electrons i un altre de donador, aquest últim es situa preferiblement en α al carbonil⁴. Aquest efecte electrònic ha estat racionalitzat per l'anomenat efecte *trans*⁵ (fig 2.3): en un alquí polaritzat el carboni acetilènic amb densitat de càrrega negativa (el que es troba unit al grup atractor) exerceix major retrodonació sobre el carbonil en posició *trans* i per tant reforçarà l'enllaç Co-CO. En conseqüència el lligand CO més làbil serà el *cis* i la inserció de l'olefina en aquesta posició és el que determinarà la regioquímica de la reacció.

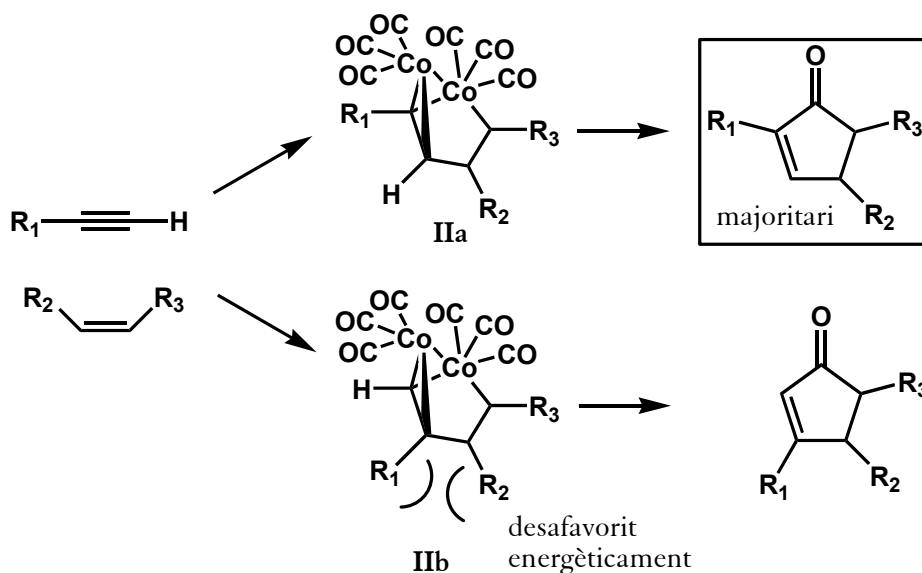


Figura 2.2

⁴ a) Fonquerna, S.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4239-4254 b) Krafft, M. E.; Romero, R. H.; Scott, I. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5277-5278.

⁵ a) Robert, F.; Milet, A.; Gimbert, Y.; Konya, D.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5396-5400 b) de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7184-7185.

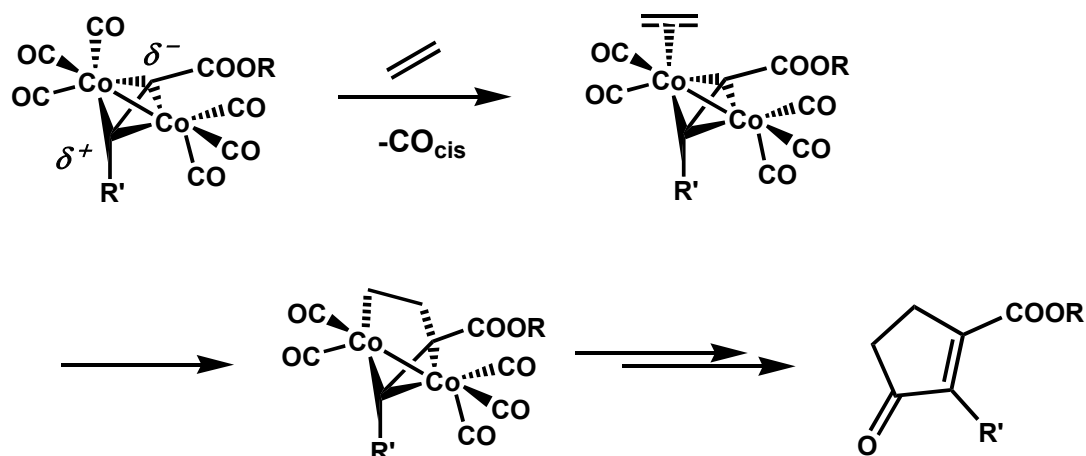


Figura 2.3

Pel que fa als alquens la reacció no és en general regioselectiva quan s'empren alquens no simètrics, sobretot en combinació amb alquins terminals, però ho pot ser emprant alquens amb grups directores com ara tioèters, amines o en general substituents amb heteroàtoms coordinants⁶.

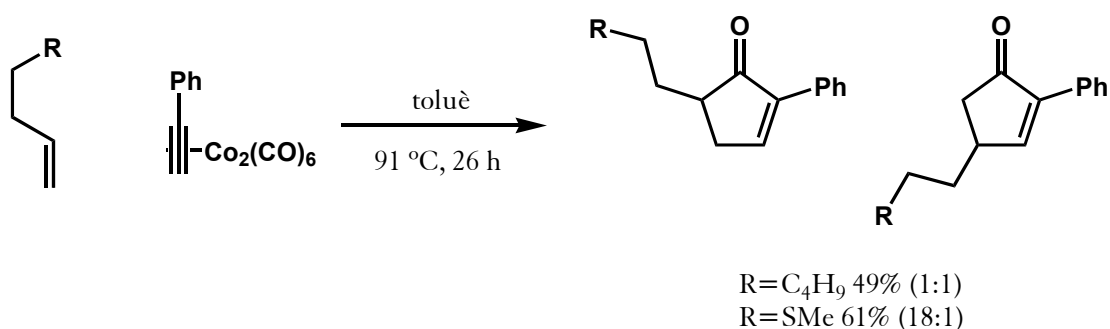


Figura 2.4

Pel que fa a l'estereoselectivitat, els alquens tendeixen a la coordinació per la seva cara menys impedida i mantenen la seva estereoquímica *cis/trans* original en la ciclopentenona formada. En el cas d'alquens bicíclics com el norbornadiè s'obtenen gairebé sempre els productes amb estereoquímica *exo* de forma molt majoritària. En alguns casos s'ha descrit l'obtenció de mescles *exo/endo* en certs substrats com en el cas de les propinamides descrites en el nostre grup de recerca, i fins i tot una inversió total de la tendència en alguns casos⁷.

⁶ a) Rivero, M. R.; De la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993. b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3481-3484 c) Kraft, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 968-970.

⁷ Solà, J.; Riera, A.; Pericas, M. A.; Verdager, X.; Maestro, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5387-5390. a) Rios, R.; Pericàs, M. A.; Moyano, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Org. Lett.*

Sembla que en aquestes situacions juguen un paper clau els factors electrònics més que els estèrics però en cap cas s'ha pogut fonamentar mecanísticament el fenomen.

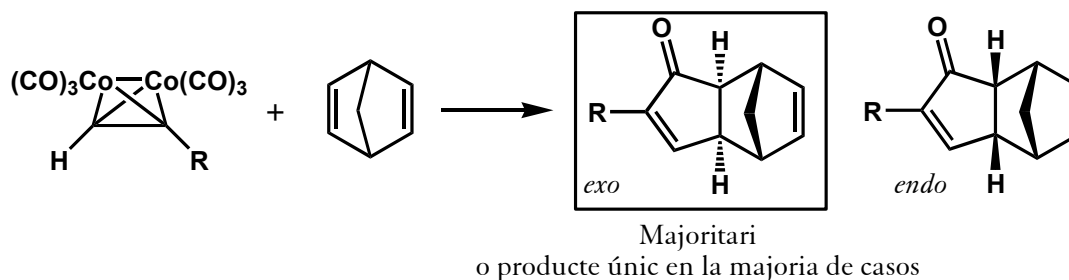


Figura 2.5

2.1.3 Rang d'aplicació.

La reacció de Pauson-Khand funciona bé amb un rang considerablement ampli d'alquins. Si bé els que troben més aplicabilitat són els alquins terminals, per la total regioselectivitat que confereixen a la reacció, també es poden emprar amb bons resultats alquins interns o substrats menys usuals com els èters i tioèters acetilènics⁸ descrits en el nostre grup de recerca. El desenvolupament de noves metodiques experimentals en els últims anys ha permès estendre el rang d'aplicabilitat a alquins deficients d'electrons que eren mals substrats a causa de les reaccions secundàries que patien els corresponents complexos de cobalt, típicament la β -eliminació d'hidrogen en el cobaltacicle **II** per donar els corresponents 1,3-diens.

Els alquens, contràriament, són una de les principals limitacions de la reacció ja que només l'etilè i els alquens molt tensionats mostren bones reactivitats. En aquest selecte grup podem trobar el norbornadiè (l'alquè per excel·lència en la reacció de PK), el norbornè o el ciclopropè⁹. Per contra el ciclopentè, el ciclohexè, el cicloheptè o altres alquens alifàtics requereixen condicions de reacció molt dràstiques. Recentment Gimbert i Greene han racionalitzat per mitjà de càlculs DFT aquest efecte en una sèrie d'alquens amb creixent tensió d'anell: el LUMO (l'orbital π^*) de l'alquè és de més baixa energia com més tensionat és l'anell i això afavoreix la retrodonació en el complex de cobalt cap a l'alquè i de retruc

2002, 4, 1205-1208. b) Adrio, J.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2906-2909 c) Adrio, J.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2435-2448.

⁸ Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8651-8664.

⁹ Marchueta, I.; Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3193-3196.

millora el solapament entre aquest LUMO i l'HOMO de l'alquí en el pas d'inserció de l'olefina.

Aquesta teoria concorda amb el fet que els alquens conjugats, on la conjugació disminueix l'energia del LUMO considerablement, també mostren certa reactivitat. Així, la comparació entre reaccions amb ciclopentadiè i ciclopentè en similars condicions suggereix que el primer és més reactiu¹⁰. No obstant això, l'ús d'alquens conjugats també és limitat a causa de la reacció secundària que dona lloc a poliens conjugats (de nou la migració d'hidrogen en el cobaltacicle **II** que té lloc preferentment sobre la inserció de CO).

En un grup a part podem citar els alquens que contenen heteroàtoms (N, S, O) i que tot i no ser tensionats presenten una bona reactivitat per la seva quelació sobre el complex de cobalt⁵.

2.1.4 Condicions experimentals de la reacció. Additius.

En l'aspecte experimental, la reacció original, estequiomètrica i amb activació tèrmica, consisteix a fer reaccionar el complex hexacarbonílic del corresponent alquí amb un equivalent o més (sovint un excés) de l'alquè, habitualment en un dissolvent hidrocarbonat (toluè, hexà, ...). La versió anàloga intramolecular (la ciclació del complex hexacarbonílic d'un ení) també ha estat àmpliament estudiada i ha donat lloc a diverses aplicacions en síntesi, ja que permet la construcció de sistemes policíclics fusionats complexos en un sol pas. La reacció intramolecular requereix habitualment condicions més suaus i ofereix millors rendiments que la intermolecular. Sobre aquesta base la reacció es pot dur a terme amb diverses variacions, entre les quals cal destacar l'ús de quantitats catalítiques de metall, de diferents additius que afavoreixin la reacció i/o en disminueixen la barrera d'activació així com també d'inductors quirals en reaccions enantioselectives.

Un rang ben ampli de compostos ha estat emprat com a promotors o additius¹¹ per tal de millorar el rendiment de les reaccions o bé per dur-les a terme en condicions més suaus.

¹⁰ a) Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. *Chem. Res. Miniprint*, **1978**, 4418-4433 b) Khand, I. U.; Pauson *J. Chem. Res. Miniprint*, **1977**, 168-187.

¹¹ a) Jeong, N.; Lee, S. J.; Lee, B. Y.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4027-4030. b) Tang, Y.; Deng, L.; Zhang, Y.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 593-595. c) Stumpf, A.; Jeong, N.; Sunghee, H. *Synlett* **1997**, 205-207. d) Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160. e) Billington, D. C.; Helps, I. M.; Pauson, P. L.; Thompson, W.; Willison, D.; *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 233. f) Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2801.

Entre aquests podem citar additius coordinants com el DMSO^{11a}, la tetrametilurea^{11b}, sulfurs^{11c}, fosfines i òxids de fosfina^{11d}, fosfites^{11e} i amines (ciclohexilamina)^{11f} entre d'altres. Així també s'han emprat amb aquesta finalitat dissolvents amb certa capacitat de coordinació com l'acetonitril, el dimetoxietà, el THF, etc. Val a dir que totes aquestes modificacions semblen no accelerar la velocitat de reacció¹² i que rarament són generalitzables a diferents substrats. Els additius més utilitzats, els únics que són d'una aplicabilitat general i que representen una metodologia alternativa a les condicions tèrmiques estàndard en la reacció de PK, són els òxids d'amines terciàries (NMO, TMANO)¹³. Aquests compostos permeten dur a terme la reacció a temperatura ambient i/o amb temps de reacció més curts que la reacció activada tèrmicament (en general en condicions més suaus). Es creu que els *N*-òxids afavoreixen la coordinació de la olefina perquè oxiden un dels lligands CO en el complex de cobalt.

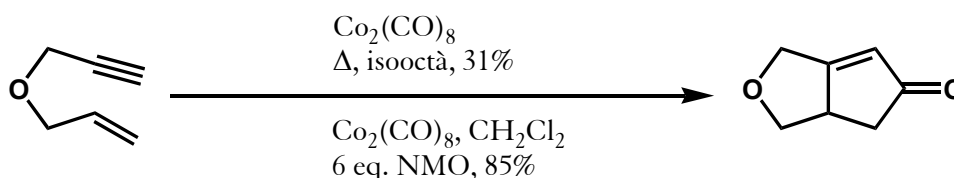


Figura 2.6

2.1.5 Versions Enantioselectives.

Com que en la reacció de PK es formen generalment nous estereocentres i atès l'interès sintètic dels productes que se n'obtenen, molts esforços s'han dirigit cap al desenvolupament de versions enantioselectives.

Això requereix la introducció d'un element quiral en la reacció capaç de transferir la seva quiralitat al producte final, cosa que es pot fer bàsicament de tres maneres (fig. 2.7):

- Introduint un element quiral a l'alquè.
- Introduint un element quiral a l'alquí.
- Incorporant un lligand quiral al complex de cobalt.

¹² Cabot, R. Màster Experimental, Universitat de Barcelona 2005.

¹³ Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 5289-5292.

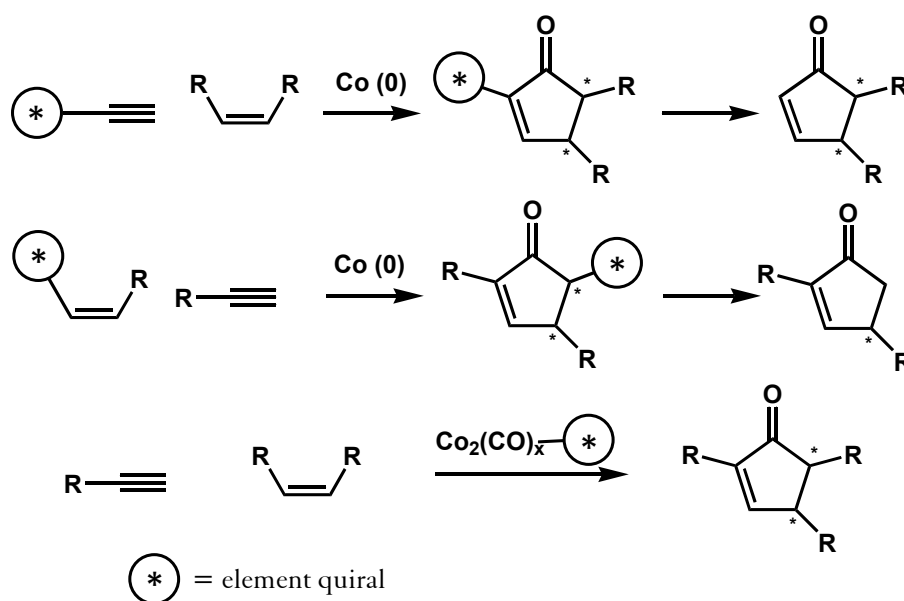


Figura 2.7

Les dues primeres aproximacions han estat àmpliament estudiades i en podem citar el cas dels èters acetilènics derivats de la càmfora amb capacitat quelant descrits en el nostre grup¹⁴ i pel que fa als alquens cal destacar els vinilsulfòxids descrits recentment per Carretero^{6a} (fig. 2.8). En aquest cas el grup sulfinil dirigeix el curs estereoquímic de la reacció i la seva eliminació en etapes posteriors permet alliberar una ciclopentenona.

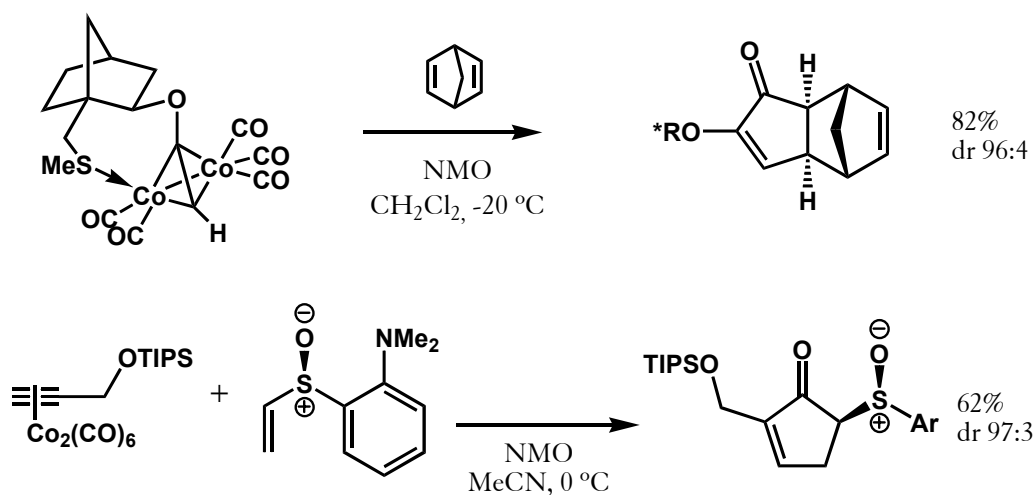


Figura 2.8

Entre les tres opcions la tercera és, a priori, la més avantatjosa ja que no requereix un pas més per a l'eliminació dels elements quirals que s'introdueixen en els substrats com en

¹⁴ Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Bernardes, V.; Greene, A. E.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2153-2154.

els altres dos casos esmentats i, a més, obre la perspectiva d'emprar quantitats catalítiques de lligand en lloc de quantitats estequiomètriques.

Tot i això, l'aproximació del lligand quiral en el complex no ha estat estudiada tan exhaustivament com les altres. Brunner i Pauson ho van intentar per primera vegada el 1988 emprant com a lligand la (*R*)-2,3-O-isopropilidengliceril-1-difenilfosfina (GlyPHOS) que en introduir-se en un complex de dicobalthexacarbonil del difenilacetilè proporcionava dos diastereòmers en una relació 60:40 després de tres hores d'equilibració a 60°C¹⁵. Els diastereòmers eren separables per cristal·lització fraccionada o per HPLC preparativa en tots els substrats estudiats excepte el trimetilsililacetilè. La reacció tèrmica d'un sol diastereòmer amb norbornè donava l'adducte de PK amb un excés enantiomèric del 100% mentre que amb 2,5-dihidrofurà, un alquè menys reactiu, s'observava un descens dràstic en l'excés enantiomèric a causa de l'equilibració dels complexos diastereomèrics en les condicions de reacció. La variant proposada per Kerr el 1995 emprant NMO aconseguia millorar les enantioselectivitats (entre 64% i 99% ee per diversos substrats).

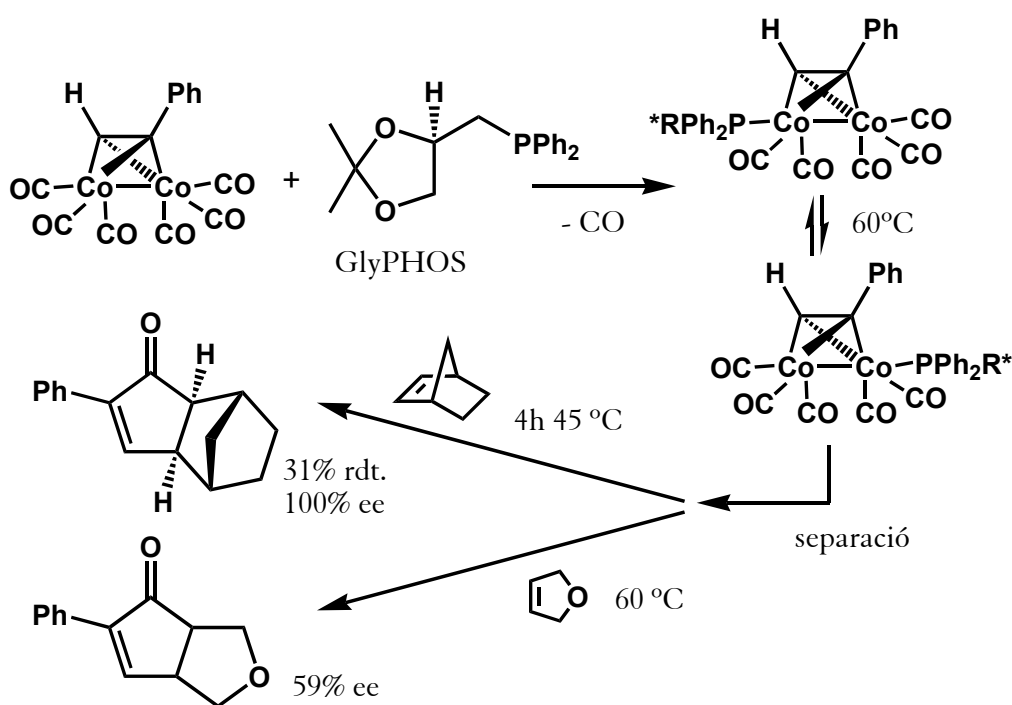


Figura 2.9

En el nostre grup de recerca també s'han desenvolupat auxiliars d'aquest tipus i recentment s'han publicat dos treballs basats en aquest enfocament.

¹⁵ a) Pauson, P. L.; Brunner, H.; Bladon, P.; Eder, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 355, 499.
b) Brunner, H.; Niedernhuber, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 711-714.

J. Castro va preparar uns nous lligands bidentats tipus fosfinoxazolina que formaven quelats amb els complexos de cobalt a través dels àtoms de P i N. La coordinació portava a mescles separables de complexos amb diastereoselectivitats moderades en funció del grup en posició 4 de la oxazolina. Amb un grup *tert*-butil el lligand es comportava com a monodentat i els complexos un cop separats per cromatografia proporcionaven bons rendiments i excessos enantiomèrics en la reacció de PK excepte en el cas del trimetilsililacetilè, els complexos del qual epimeritzaven ràpidament.

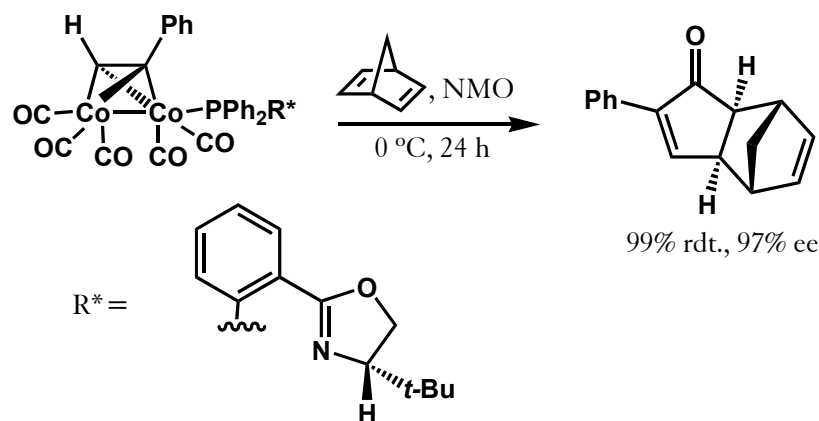


Figura 2.10

D'altra banda, X. Verdaguer va sintetitzar una sèrie de lligands bidentats (P, S) derivats de la càmfora i la pulegona¹⁶ que es coordinaven als dos àtoms de cobalt en forma de pont donant lloc a complexos diastereomèrics. Les diastereoselectivitats eren bones o molt bones (fins a 20:1 amb el lligand MeCamPHOS) i en el cas del lligand PuPHOS els complexos eren separables per cristal·lització i/o cromatografia en columna i la seva reacció amb norbornadiè proporcionava, per a diversos substrats, bons rendiments (93-99%) i excessos enantiomèrics (70-99%), fins i tot per al cas del trimetilsililacetilè. Com que aquesta és, de moment, l'única manera de sintetitzar la ciclopentenona derivada del trimetilsililacetilè i el norbornadiè en forma òpticament activa, era interessant intentar escalar aquest procés que fins aleshores només s'havia dut a terme en l'escala dels mil·ligrams.

¹⁶ a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242. b) Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868.

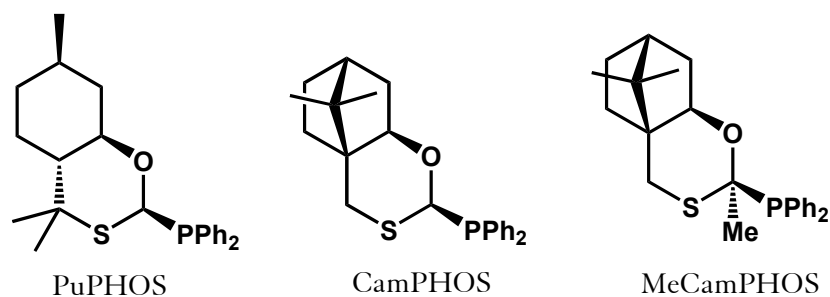


Figura 2.11

2.1.6 Versions catalítiques.

La reacció de Pauson-Khand en la seva versió catalítica ja va ser descrita pel propi Pauson i pels seus col·laboradors el 1973 donant diversos exemples de la reacció catalitzada per dicobaltoctacarbonil amb una font continua d'acetilè¹⁷. No obstant això, les aplicacions de la reacció de PK s'han basat gairebé exclusivament en la seva versió estequiomètrica i no ha estat fins als darrers dos o tres anys que s'han fet progressos rellevants que han obert noves possibilitats per a la reacció de PK catalítica (PKC)¹⁸. S'han dissenyat nous complexos de cobalt alternatius al $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ i s'han descobert complexos d'altres metalls de transició¹⁹ amb activitat catalítica basats en titani, rodi, iridi i ruteni, encara que amb un abast limitat. També s'han descrit recentment variants asimètriques de la reacció catalítica, tot i que aquestes es limiten a reaccions intramoleculares.

Com a formes més estables de $\text{Co}(0)$ que el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ que s'han emprat podem citar els complexos hexacarbonílics d'acetilens²⁰ o enins²¹, el clúster metilidinnonacarboniltricobalt²² (fàcilment assequible a partir de dicobaltoctacarbonil i trihalometans) o el $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ ²³ (comercialment assequible i que en principi es deia que enverinava el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$).

¹⁷ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-81.

¹⁸ Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810.

¹⁹ a) **Titani**: Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2713. b) **Iridi**: Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853. c) **Ruteni**: Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Mitsudo, T.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187-6188; Morimoto, T.; Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762-3765. d) **Rodi**: Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 249-250.

²⁰ Belanger, D. B.; Livinghouse, T. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 7641-7644.

²¹ Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Hirose, C. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 9171-9175.

²² Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10782-10783 i referències allí citades.

²³ Kim, J. W.; Chung, Y. K. *Synthesis* **1998**, 142-144.

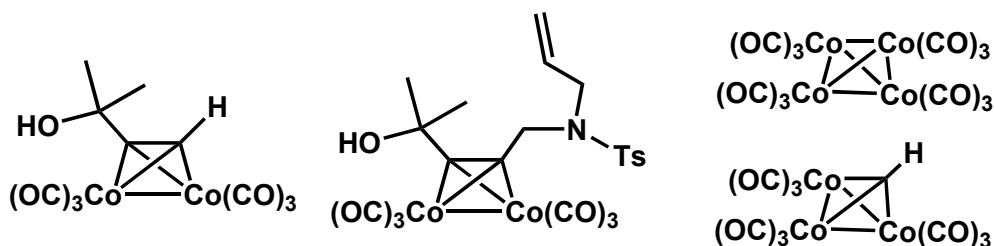


Figura 2.12

Més recentment s'ha explorat la reactivitat de complexos preformats amb fosfines i fosfits²⁴, significativament més estables que el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, i també s'ha desenvolupat un catalitzador heterogeni d'aquest tipus²⁵.

2.1.7 Catàlisi asimètrica.

El 1996 Buchwald va descriure el primer exemple d'una reacció de PK asimètrica catalitzada per un titanocè quirals²⁶, **IV**. Es van obtenir bons rendiments i enantioselectivitats en la ciclació d'enins, tot i que amb certes limitacions en el substrat que s'emprava.

La primera reacció de PK asimètrica catalitzada per cobalt va ser descrita per Hiroi, el qual emprava fosfines quirals com a lligands²⁷. En concret la (*S*)-BINAP (**V**) oferia els millors resultats, però el sistema presentava uns TON's bastant baixos. Gibson va demostrar posteriorment que l'espècie catalítica activa en aquesta reacció és el complex on la BINAP forma un quelat amb un sol àtom de cobalt en contraposició amb els lligands bidentats descrits al nostre grup que actuen de pont²⁸. Més recentment Buchwald i Sturla van estudiar la influència de fosfites quirals en la PK catalitzada per cobalt²⁹, però només van obtenir bons excessos enantiomèrics (64-75%) per a dos substrats amb el fosfit **VI**.

²⁴ a) Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Stevenazzi, A.; Hales, N. J. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 1183-1185. b) Gibson, S. E.; Johnstone, C.; Stevenazzi, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4937-4942.

²⁵ a) Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **2000**, 305-306. b) Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2075-2076.

²⁶ a) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688-11689; b) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7026-7033.

²⁷ a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 891-895. b) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron. Asymm.* **2000**, *11*, 797-808.

²⁸ a) Gibson, S. E.; Kaufmann, K. A. C.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; White, A. J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2566-2576. b) Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; Tozer, M. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 5382-5384.

²⁹ Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398-3403.

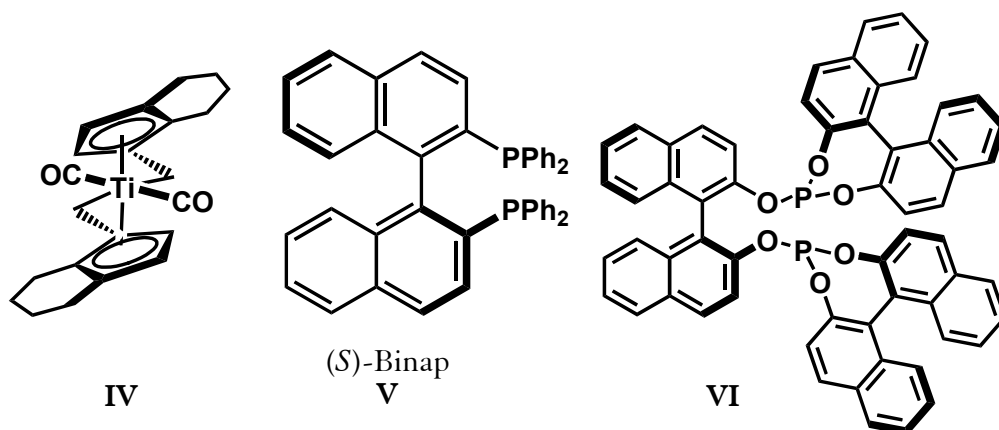


Figura 2.13

Altres metalls (Rh^{30} , Ir^{31}) han estat emprats amb bon resultat, però en tots els casos les condicions de reacció estan bastant limitades a una rang petit de substrats i gairebé sempre en reaccions intramoleculares.

2.1.8 Sumari.

En resum es pot concloure que la reacció de Pauson-Khand és un procés molt complex en què la multitud de petites variacions que es poden introduir en els substrats fa que les condicions de reacció siguin molt variables i dependents de cada tipus de substrat. En aquest sentit cal destacar que no existeix encara un procés eficient general per a la reacció catalítica enantioselectiva intermolecular.

2.2 Altres mètodes de síntesi estereoselectiva de ciclopentenones³².

A part de tots els processos de tipus “Pauson-Khand” per a la síntesi de ciclopentenones, és a dir, totes aquelles aproximacions catalitzades per metalls de transició que podríem anomenar cicloaddicions [2+2+1], existeixen diverses metodologies descrites en la literatura per preparar ciclopentenones substituïdes en forma òpticament activa.

2.2.1 La reacció de Nazarov.

Un dels pocs mètodes en què no intervenen espècies organometàl·liques és la reacció de Nazarov, una ciclació de divinil cetones induïda per àcid que transcorre per un procés

³⁰ Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.

³¹ Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853.

³² Article de revisió: Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Mainolfi, N. *J. Organomet. Chem* **2004**, *689*, 3873-3890.

electrocíclic conrotatori. En els darrers anys els grups d'Aggarwal³³ i Trauner³⁴ han descrit independentment reaccions de Nazarov catalítiques asimètriques emprant àcids de Lewis quirals. Si bé es descriuen alguns exemples amb bons rendiments i excessos enantiomèrics la metòdica és encara limitada a certs substrats molts d'ells amb substituents aromàtics (fig. 2.14).

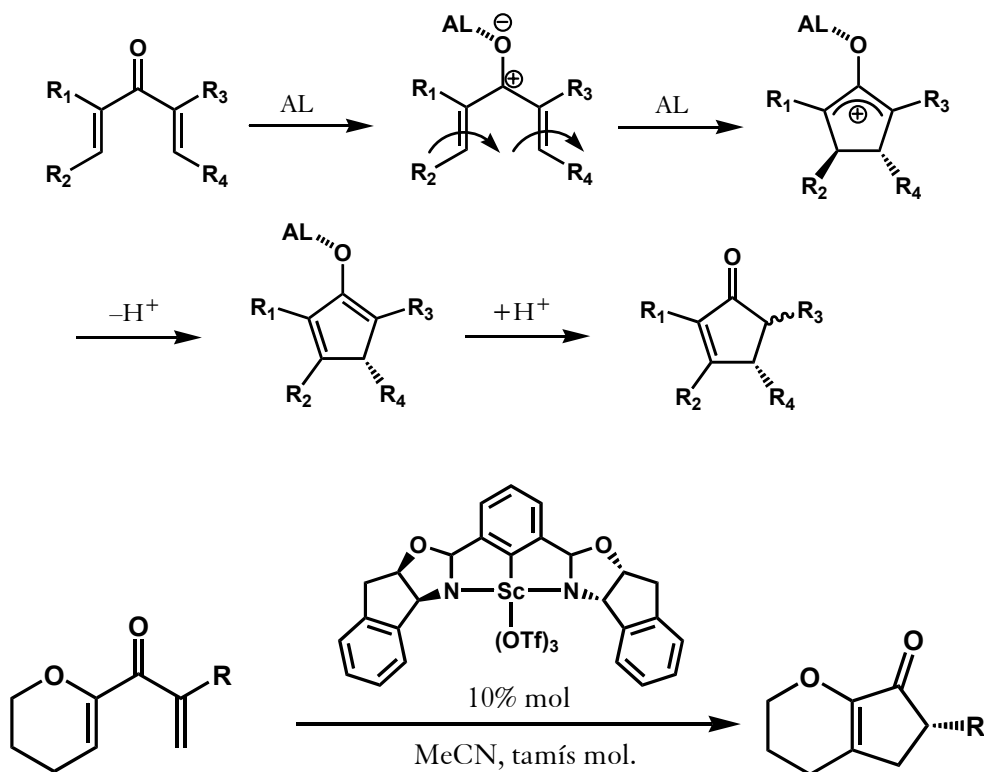


Figura 2.14

2.2.2 Cicloaddicions [3+2].

La cicloaddició [3+2] de carbens de Fischer sobre enamines permet, per hidròlisi de l'èter d'enol format i eliminació del grup amino, l'accés a ciclopentenones 2,3,4-trisubstituïdes. Barluenga en va desenvolupar la versió enantioselectiva emprant enamines quirals i un alquenilcarbè de tungstè³⁵.

³³ Aggarwal, V. K.; Belfield, A. J. *Org. Lett.* **2003**, *26*, 5075-5058.

³⁴ Liang, G.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544-9545.

³⁵ Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Brillet, C.; García-Granda, S.; Piñera-Nicolás, A.; Vázquez, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4516-4517.

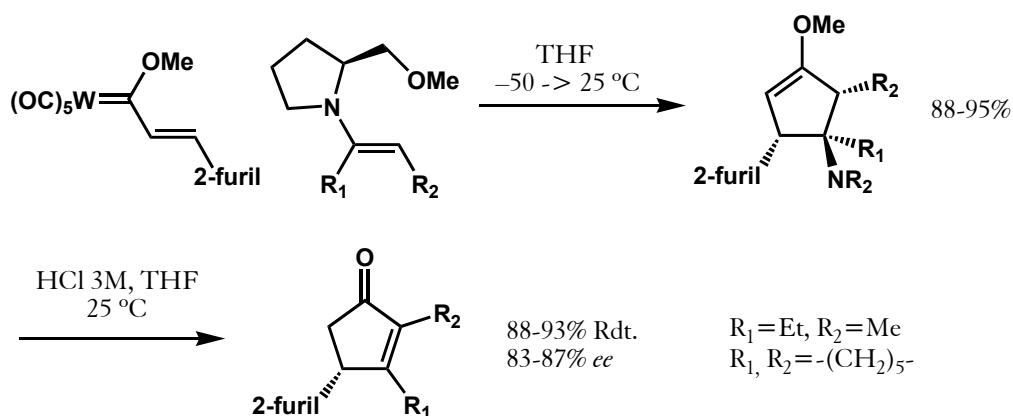


Figura 2.15

2.2.3 Cicloaddicions [4+1].

Entre diversos exemples de ciclacions carbonilants de 1,3-butadiens se n'ha descrit una emprant un diè quiral que condueix a la corresponent ciclopentenona amb una bona relació diastereomèrica³⁶. El mateix tipus d'estructures obtingudes es poden preparar per mitjà de reaccions de PK d'1,6-enins.

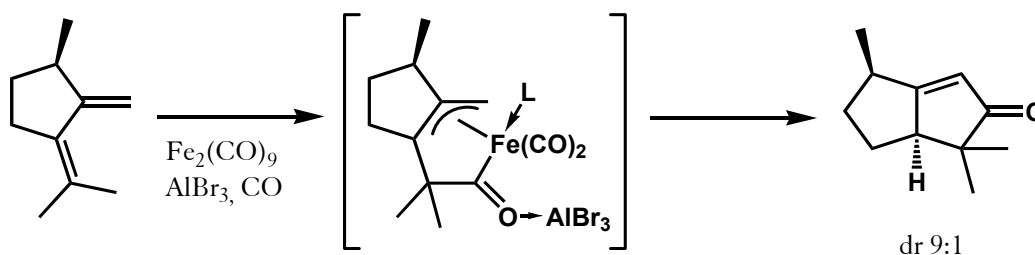


Figura 2.16

2.2.4 Transposició de Rautenstrauch.

Rautenstrauch va descriure el 1984 la transposició de 1-etinil-2-propenil acetats en ciclopentenones per complexos de pal·ladi (II), a través d'un carbè metàl·lic generat per una migració 1,2 del grup acetat. Recentment Toste ha desenvolupat una reacció anàloga catalitzada per Au(I) i emprant pivaloats òpticament enriquits³⁷. S'obtenen d'aquesta manera ciclopentenones amb un centre quiral en forma òpticament activa sota condicions

³⁶ Franck-Neumann, M.; Michelotti, E. L.; Simler, R.; Vernier, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7361.

³⁷ Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802-5803.

de reacció molt suaus, tot i que la metòdica no permet servir-se d'olefines 1,2 disubstituídes Z.

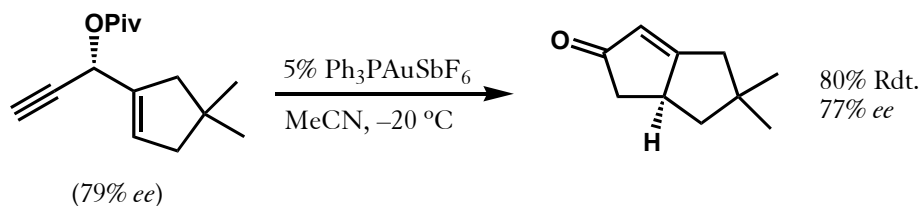


Figura 2.17

2.2.5 Reaccions de metàtesi.

Prenent la metàtesi intramolecular de diens com a pas clau en la formació de l'anell, Helmchen ha desenvolupat recentment una síntesi enantioselectiva de ciclopentenones força modular³⁸. Consisteix a fer una substitució al·lílica enantioselectiva catalitzada per iridi amb l'enolat d'una amida tipus Weinreb, la transformació d'aquesta en una enona emprant vinilmagnesians i la ciclació del precursor resultant emprant el catalitzador de Grubbs. Amb aquesta metodologia s'ha pogut sintetitzar en pocs passos un anàleg de prostaglandina d'interès farmacològic, el *TEI-9826*.

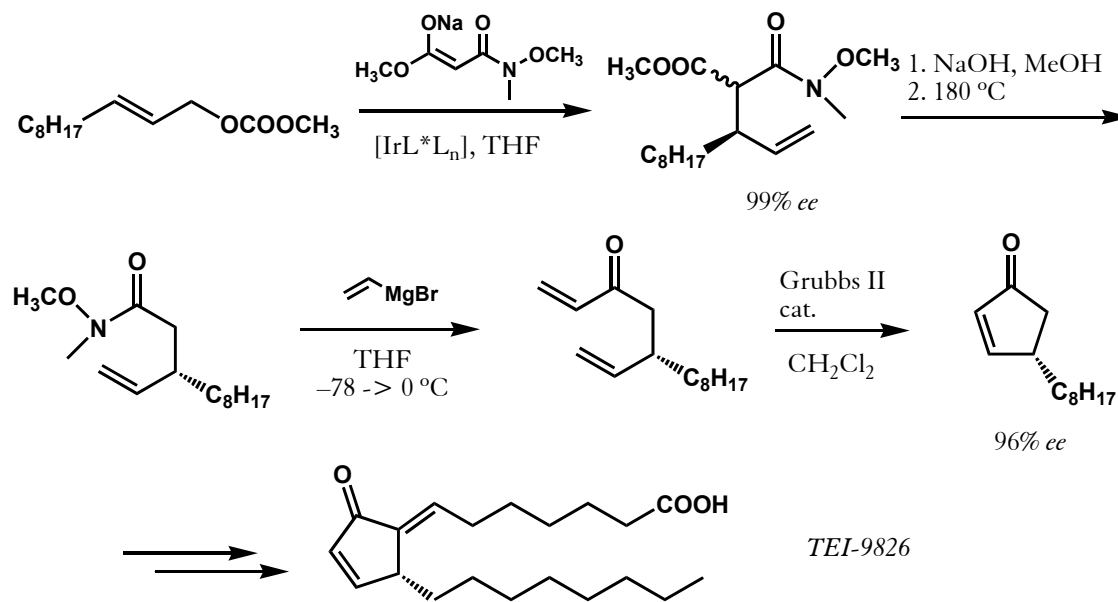


Figura 2.18

³⁸ Schelwies, M.; Dübon, P.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2466-2469.

2.2.6 Hidroacilació catalitzada per Rodi.

Partint de 4-alquinals Fu ha desenvolupat una síntesi de ciclopentenones basada en una hidroacilació catalitzada per complexos de Rh(I) amb difosfines quirals³⁹. La presència d'un grup metoxi en la posició β es necessària per dirigir l'estereoquímica de la reacció, ja que aquest es coordina amb el rodi i dóna lloc a una desimetrització o una resolució cinètica depenent dels producte de partida. Amb aquesta premissa s'obtenen 4-metoxiciclopentenones amb bons rendiments i excessos enantiomèrics.

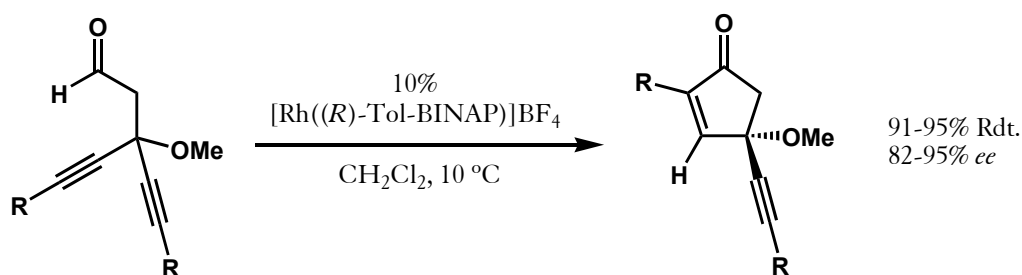


Figura 2.19

2.3 Utilitats sintètiques de les ciclopentenones tricícliques.

Si bé les les aplicacions sintètiques de les ciclopentenones tricícliques derivades d'alquins simples a través de reaccions de PK han estat molt poc explorades, sí que es troben en la bibliografia nombroses síntesis estereoselectives que parteixen de la ciclopentenona **VII**. Aquest compost, d'estereoquímica *endo*, s'obté per oxidació al·lífica del dímer del ciclopentadiè⁴⁰ i se'n poden preparar els dos enantiòmers en forma òpticament activa per mitjà d'una resolució enzimàtica⁴¹.

³⁹ Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10296-10297.

⁴⁰ Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70.

⁴¹ a) Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 271. b) Takano, S.; Inomata, K.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synlett* **1991**, 636. c) Takano, S.; Moriya, M.; Tanaka, K.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 687.

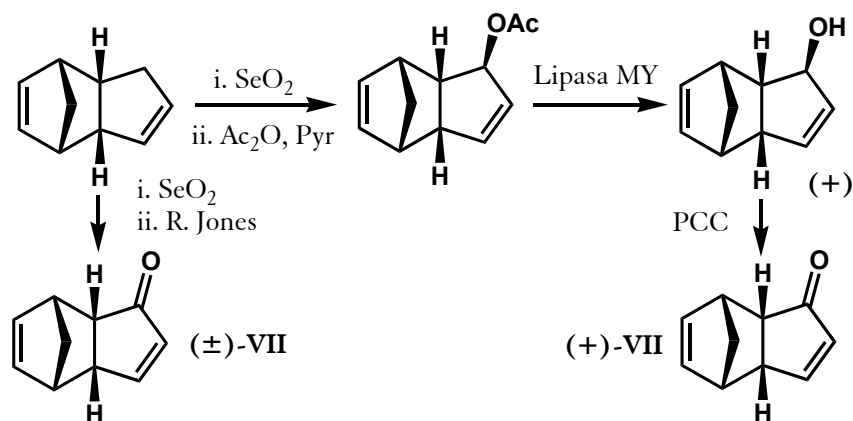


Figura 2.20

A partir de **VII** s'han sintetitzat un gran nombre de productes naturals en forma òpticament activa com ara la sordaricina⁴², la (+)-estrona⁴³ o la (-)-pentenomicina I⁴⁴.

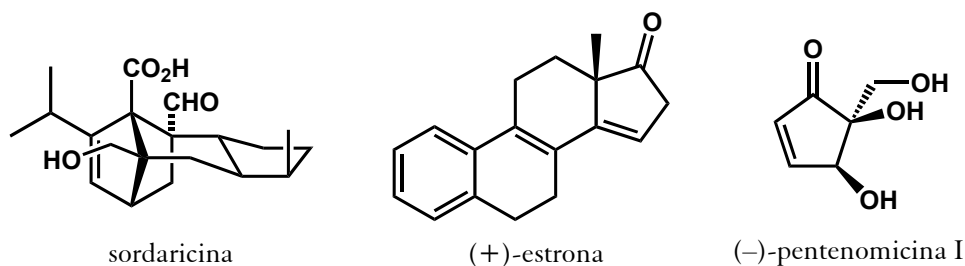


Figura 2.21

En aquestes síntesis una estratègia sintètica recurrent consisteix a dur a terme reaccions d'addició conjugada sobre la enona inicial que seran dirigides per l'esquelet tricíclic de la ciclopentenona i, en etapes avançades de la síntesi, a sotmetre el producte a una reacció de *retro*-Diels-Alder per tal d'alliberar una nova ciclopentenona⁴⁵ (fig. 2.22). Aquesta reacció es pot dur a terme per una termòlisi a alta temperatura^{42,44} si el substrat és prou robust, però en molècules elaborades cal recórrer als àcids de Lewis per tal d'emprar condicions més suaus. En aquests casos s'afegeix també al medi un bon dienofil en excés que capturi el ciclopentadiè alliberat com ara anhídrid maleic, fumaronitril, etc⁴⁶.

⁴² Mander, L. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1321.

⁴³ Tanaka, K.; Nakashima, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1915.

⁴⁴ Sugahara, T.; Ogasawara, K.; *Synlett* **1999**, *4*, 419.

⁴⁵ Klunder, A. J. H.; Zhu, J.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1163-1190.

⁴⁶ Grieco, P. A.; Abood, N. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 6008-6010.

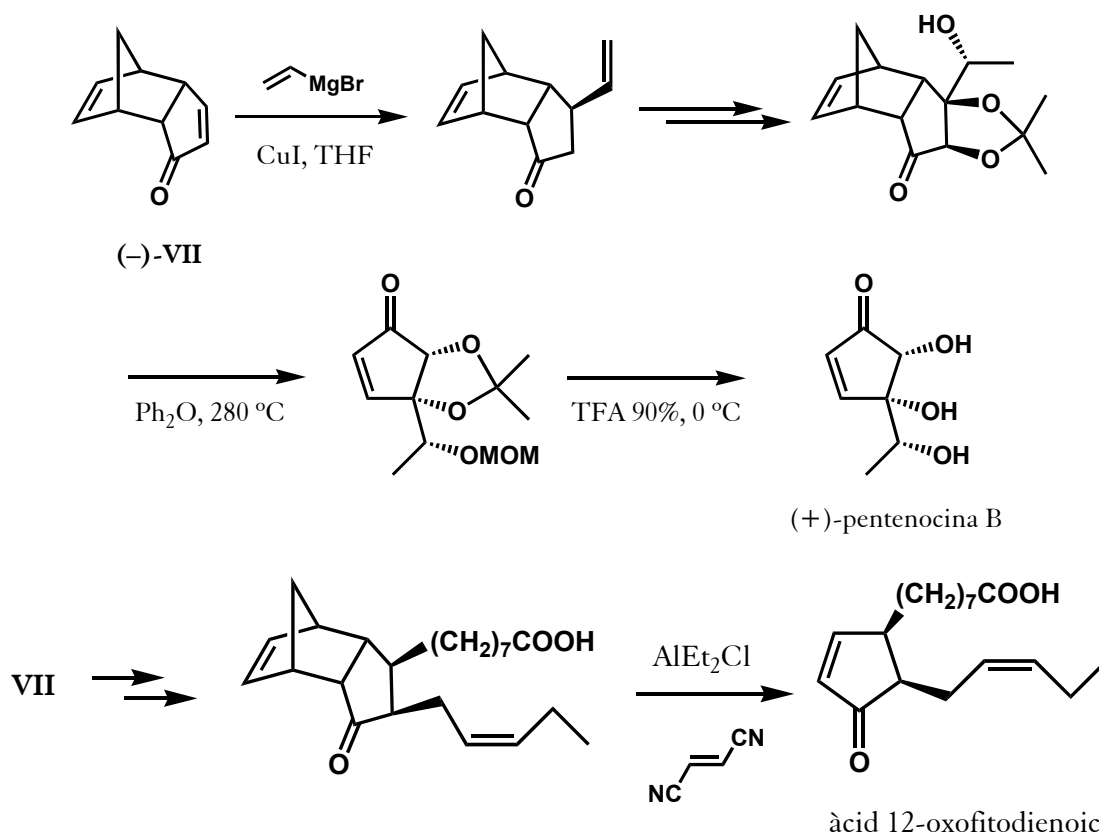
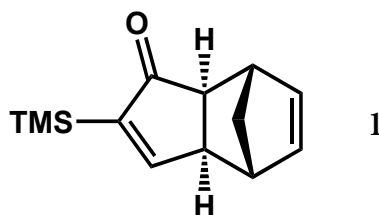


Figura 2.22

No obstant això, les addicions conjugades de reactius organometàl·lics sobre **VII** no són totalment estereoselectives tal i com va descriure Zwanenburg⁴⁷. Això ofereix, doncs, bones perspectives a l'aplicació en síntesi de l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornadiè, **1**, d'estereoquímica *exo* i assequible enantiomèricament pur sense necessitat d'una resolució racèmica on es perdria necessàriament el 50% del producte.



Una aplicació important de l'adducte **1**, publicada recentment per P. Evans, consisteix a dur a terme una reacció tàndem d'addició conjugada/olefinació de Peterson en un sol pas sintètic⁴⁸ que condueix a ciclopentenones amb un doble enllaç exocíclic. En dur a terme l'addició conjugada de reactius organocúprics sobre **1** i tractar la dissolució de l'enolat

⁴⁷ Dols, P. P. M. A.; Verstappen, M. M. H.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11353.

⁴⁸ Iqbal, M.; Evans, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5741.

resultant amb un aldehyd s'obtenen, amb rendiments moderats o bons, les corresponents ciclopentenones amb diversos substituents.

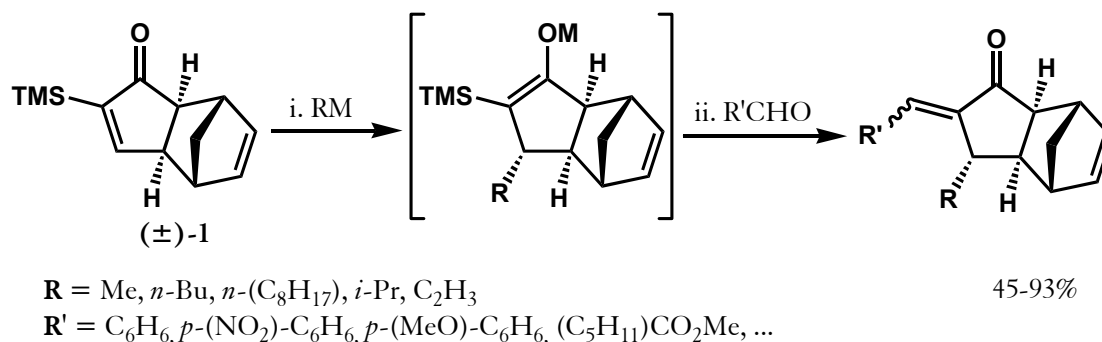


Figura 2.23

En sotmetre aquests productes a una reacció de *retro*-Diels-Alder es poden obtenir les corresponents dienones conjugades en creu. Aquesta seqüència constitueix doncs una bona eina per a la síntesi de compostos naturals o biològicament actius que continguin aquesta estructura. Com es discutirà més endavant, el nostre grup de recerca ha col·laborat durant aquesta tesi doctoral amb el Dr. Evans (Trinity College, Dublin) per a dur a terme aquestes reaccions amb el producte **1** òpticament actiu.

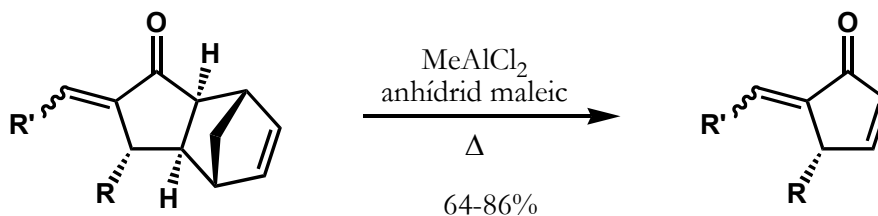


Figura 2.24

