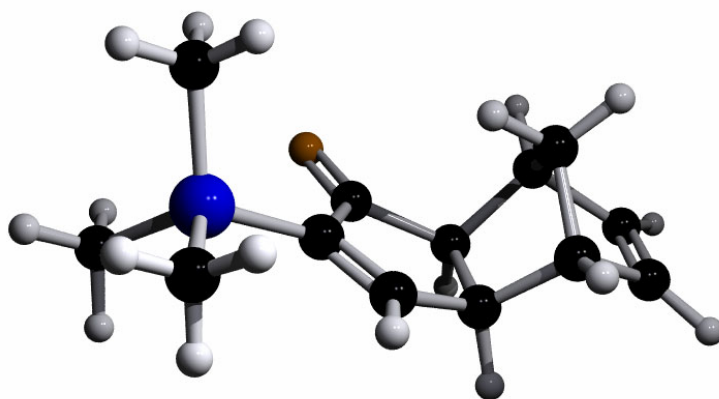


Tesi doctoral

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

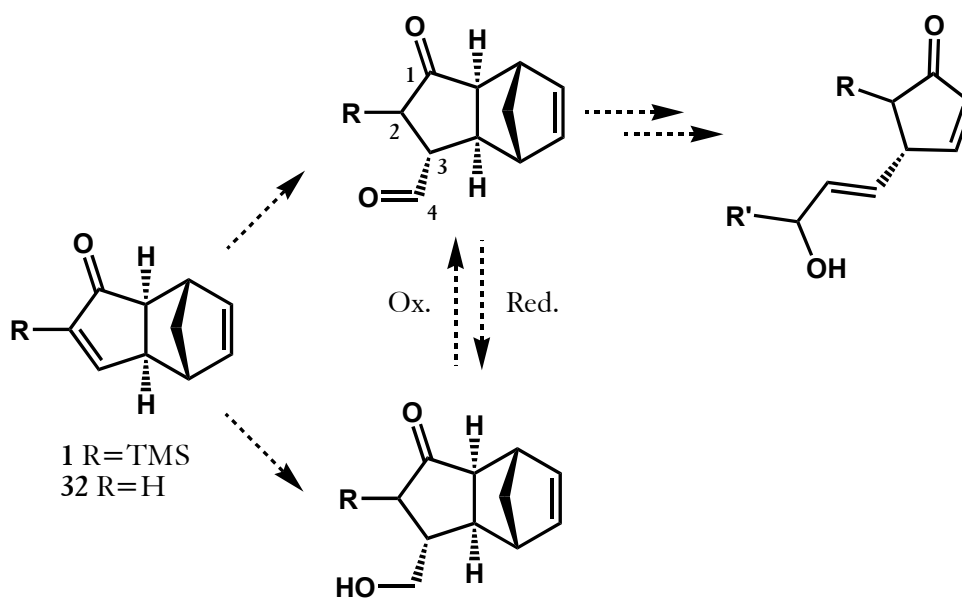


## **5. Addició conjugada de sintons $d^1$**



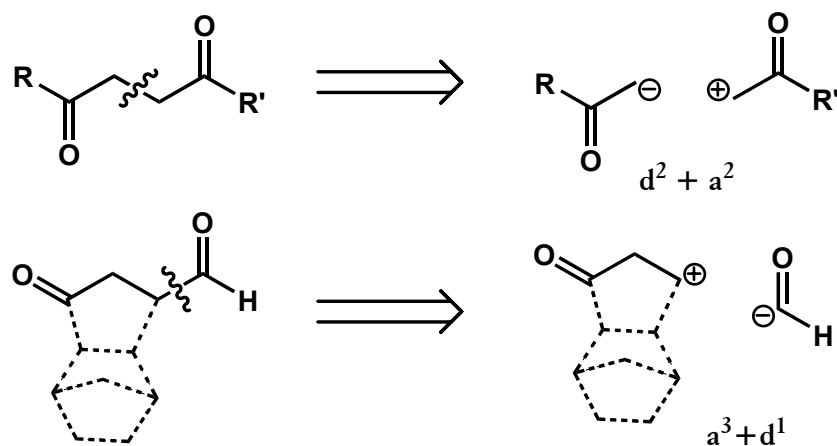
## 5.1 Introducció.

La funcionalització de l'adducte **1** mitjançant la introducció d'un fragment hidroximetil o carboxaldehid és un dels objectius bàsics que es van proposar a l'inici d'aquesta tesi. Un fragment carboxaldehid seria de gran utilitat per dur a terme reaccions de tipus Wittig o relacionades en la síntesi de prostaglandines i isoprostans com descriurem més endavant. Aquest es podria obtenir per oxidació del corresponent hidroximetil derivat, producte interessant en si mateix que ens podria conduir, per exemple, a carbanucleòsids, els anàlegs carbocíclics dels nucleòsids.



*Esquema 5.1*

Tots aquests derivats presenten una relació 1,4-difuncional i per tant la seva desconexió retrosintètica implicarà sempre algun sintó il·lògic (esq. 5.2). Mentre que la desconexió simètrica en un sintó  $d^2$  i un  $a^2$  és potser la més comuna, en el nostre cas és obligada la desconexió en un sintó  $d^1$  i un  $a^3$ , típicament un acceptor de Michael com per exemple un adducte de PK.



Esquema 5.2

Entre els sintons  $d^1$  més habituals podem citar el ditià, l'anió cianur o el nitrometà. Altres anions com l'acetilur també són equivalents sintètics de l'anió acil desitjat, però en tots els casos es necessita una transformació posterior per accedir al grup carbonil o hidroximetil. En el nostre treball ens hem centrat en tres metodologies: en primer lloc l'ús de cianur semblava convenient, ja que s'addiciona bé en sistemes  $\alpha,\beta$ -insaturats, en segon lloc es va pensar a emprar equivalents directes d'un anió hidroximetil a partir de reactius organometàl·lics i per últim es va provar un equivalent radicalari de l'anió hidroximetil. Si bé en primera instància ens vàrem centrar en l'adducte **32**, la poca reproducibilitat en la seva obtenció i l'observació que **1** ja era molt bon acceptor de Michael ens van fer canviar a aquest producte com a substrat de partida.

## 5.2 Addició de reactius organometàl·lics.

Corey va descriure el 1983 un procediment per a addicionar un fragment hidroximetil sobre carbonils duent a terme la metal·lació del *tert*-butil metil èter amb *sec*-butil liti en presència de *tert*-butòxid de potassi<sup>1</sup>. En el nostre cas, calia fer l'addició conjugada del corresponent reactiu organometàl·lic de coure, reacció que estava descrita en el mateix article emprant  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  com a font de Cu(I). Corey i col·laboradors aconseguien així introduir el fragment hidroximetil protegit de manera molt directa i *a priori* fàcil.

<sup>1</sup> Corey, E. J.; Eckrich, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3165-8.

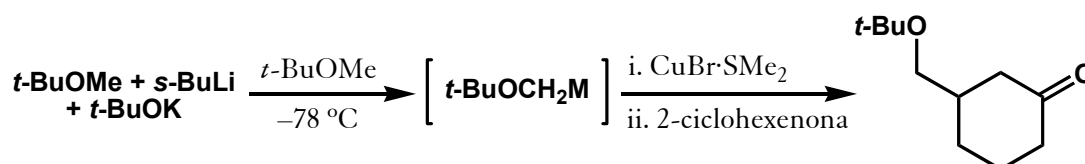


Figura 5.1

A les nostres mans aquest reactiu no ens va proporcionar mai el producte desitjat ni tan sols emprant un substrat més simple com la ciclopentenona. En aquest cas s'obtenien mesclades de productes que, atès el caràcter fortament bàsic de la mescla de reactius i per la informació que s'extreia dels seus espectres de RMN, podrien ser polímers de la ciclopentenona. Quan es va provar la reacció sobre l'adducte **32** es va recuperar el producte de partida.

Més estès a la literatura es va trobar l'ús d' $\alpha$ -alcoialquilestannans en la generació dels corresponents alquil litis per transmetal·lació amb butil liti. L'estannà **57**, que es prepara en dos passos a partir d'hidruir de tributilestany, formaldehid i dimetoximetà, proporciona el corresponent alcoximetil liti que s'addiciona a baixa temperatura i amb bon rendiment sobre cetones<sup>2</sup>. Obtenim així el fragment hidroximetil protegit en forma d'èter metoximetílic.

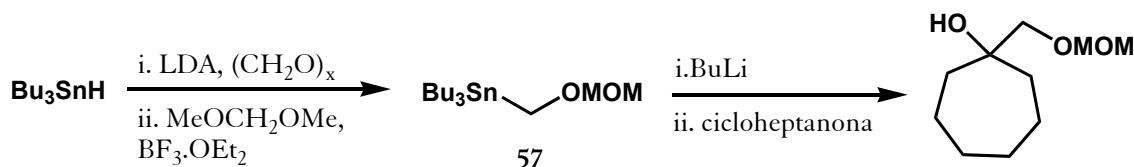
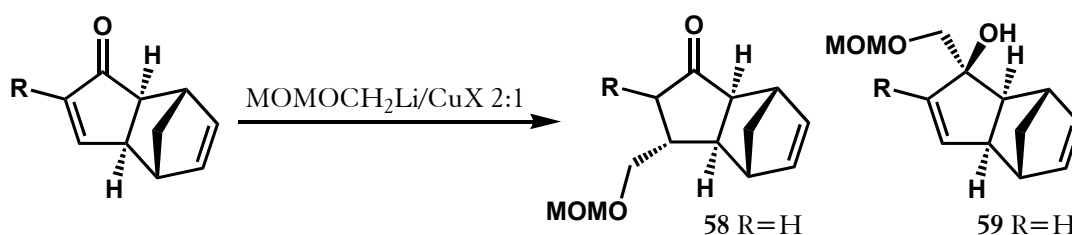


Figura 5.2

Així, es va dur a terme a la preparació de **57** seguint exactament el procediment descrit a la bibliografia per tal de provar l'addició conjugada del corresponent alquil liti sobre les ciclopentenones **1** i **32**. En primer lloc es tracta l'hidruir de tributilestany amb diisopropilamidur de sodi i formaldehid en THF i s'obté quantitativament el tributilestannilmetanol que es fa reaccionar sense purificació prèvia amb dimetoximetà en diclorometà emprant el complex trifluorur de bor-dietil èter com a activant. El cru resultant es destil·la sota alt buit i s'obté un 64% de l'organoestannà **57**.

<sup>2</sup> Danheiser, R. L.; Romines, K. R.; Koyama, H.; Gee, S. K.; Johnson, C. R.; Medich, J. R. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 133-9.

A continuació es va dur a terme la reacció de transmetal·lació i es va intentar de formar el corresponent organocuprat amb diverses fonts de Cu(I), addicionant la dissolució freda de l'organolític sobre una suspensió de la sal de coure corresponent. La reacció amb les ciclopentenones **1** i **32**, però, no va donar el resultats esperats. En la bibliografia es troba descrit que l'etapa de transmetal·lació es veu molt afectada per la puresa de l'organometàl·lic d'estany, però aquesta no sembla ser la causa de la manca de reactivitat en aquest cas, ja que en diverses ocasions es va obtenir el producte d'addició 1,2 sobre el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturat (en una ocasió es va emprar l'organolític directament i es va obtenir aquest producte amb bon rendiment). Els resultats es detallen a la taula següent.



R	Font de Cu (I)	Condicions	Rdt.
TMS	CuCN	Et <sub>2</sub> O, -50°C	— <sup>a</sup>
TMS	CuBr·SMe <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O, -20°C	— <sup>a</sup>
H	CuI	Et <sub>2</sub> O, -78°C	73% <b>59</b>
H	CuI	THF, -20°C	12% <b>59</b>
H	—	THF, HMPA, -78°C	84% <b>59</b>
H	CuCN	THF, -78°C	N.R.
H	CuCN	THF, -20°C	34% <b>59</b>
H	CuI	THF, TMEDA	N.R.
H	CuI	THF, TMEDA, TMS-Cl	— <sup>a</sup>

a. Es van obtenir mescles complexes de productes.

**Taula 5.1**

Les condicions citades en l'última entrada eren les descrites en un article recent<sup>3</sup> en que es duia a terme l'addició conjugada (no totalment estereoselectiva) d'aquest organometal·lic sobre el diastereòmer *endo* de l'adducte **32**, producte que s'obté fàcilment en forma racèmica per oxidació al·lítica del dímer del ciclopentadiè.

<sup>3</sup> Mander, L. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1321-1324.

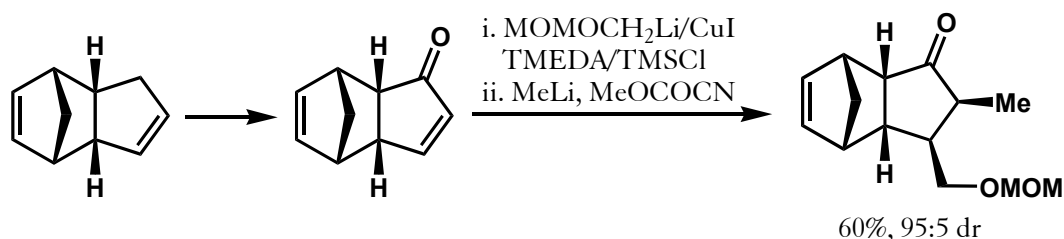


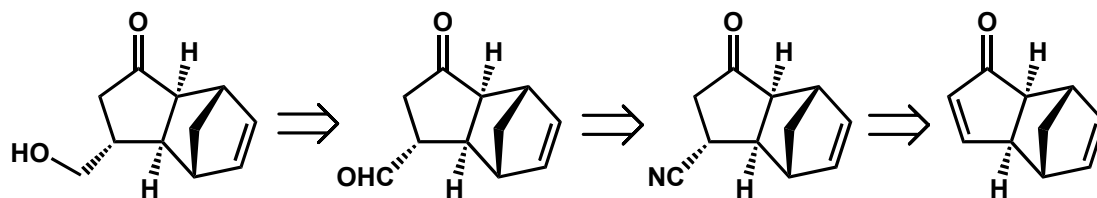
Figura 5.3

En el nostre cas, però, aquestes condicions tampoc no van proporcionar el producte esperat. Altrament, i suposant que aquestes fossin les millors condicions per addicionar l'esmentat organometàl·lic, l'economia atòmica d'aquesta metodologia seria molt desfavorable, ja que cal emprar una gran quantitat de reactius (Bu<sub>3</sub>SnH, BuLi, CuI, TMEDA, TMS-Cl, ...) per introduir tan sols un fragment -CH<sub>2</sub>OH, motiu pel qual es va plantejar una aproximació més indirecta, però més factible, per a la introducció d'aquest fragment.

### 5.3 Addicions de cianur i transformacions sintètiques.

#### 5.3.1 Addició conjugada de cianur sobre adductes de PK.

Com a alternativa es va plantejar la introducció d'una funció nitril que per reducció seqüencial conduiria primer a un aldehyd i després, si fos necessari, al corresponent alcohol primari. La seqüència sintètica seria en aquest cas més llarga si es volgués arribar a l'hidroxiometil derivat, però l'accés al carboxaldehyd desitjat requeriria un pas menys d'oxidació. D'altra banda les transformacions que calia dur a terme, l'addició conjugada de l'anió cianur i la seva reducció, estan ben descrites cosa que feia d'aquesta seqüència una ruta plausible.

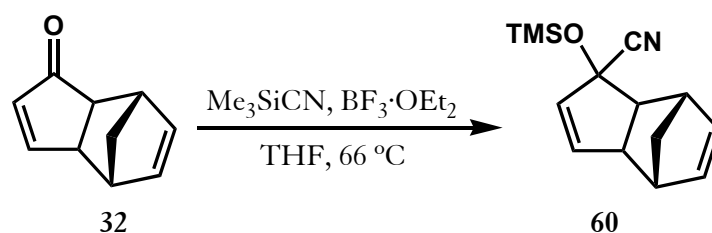


Esquema 5.3

L'addició de cianur sobre 32 es va dur a terme en primer lloc emprant cianur de trimetilsilil amb trifluorur de bor-dietil èter com a àcid de Lewis a reflux de THF. Es troba descrit a la bibliografia que en aplicar aquestes condicions en altres substrats s'obté el producte d'addició conjugada (producte de control termodinàmic) en lloc del producte

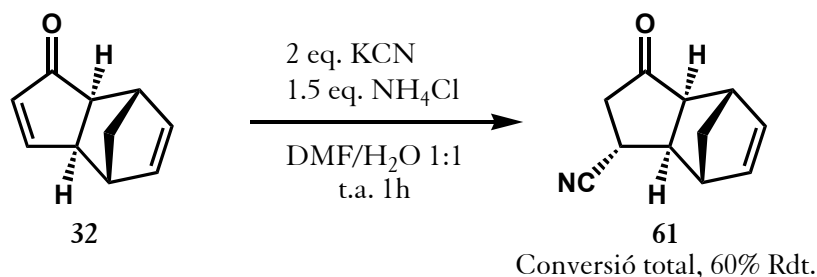


d'addició 1,2 que s'obté en primera instància (producte de control cinètic)<sup>4</sup>. En el nostre cas, però, només es van detectar mescles complexes de productes on predominava la cianohidrina protegida com a èter silílic.



*Figura 5.4*

A continuació es va provar un reactiu més simple com el cianur de potassi que en MeOH/H<sub>2</sub>O 4:1<sup>5</sup> va donar també mescles de productes inseparables per cromatografia. Finalment, emprant KCN i NH<sub>4</sub>Cl en DMF/H<sub>2</sub>O 1:1<sup>6</sup> a temperatura ambient es va obtenir el producte esperat amb un 60% de rendiment.



*Figura 5.5*

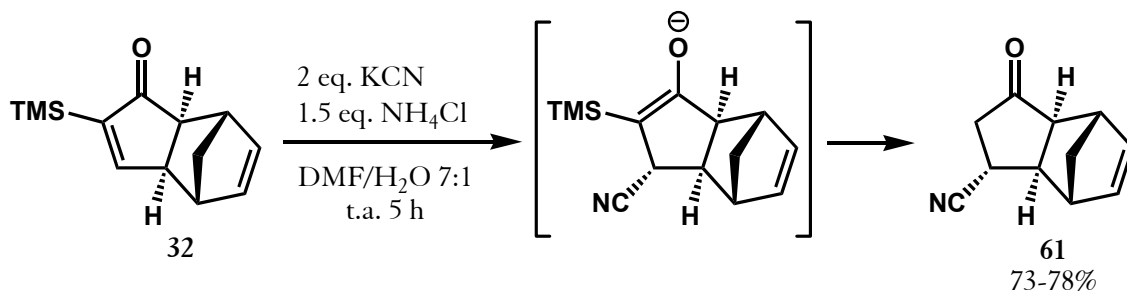
En aquest punt i per les limitacions ja esmentades en l'obtenció de **32** ens vàrem plantejar l'addició conjugada directament sobre l'adducte **1**, ja que, com havíem comprovat en el cas dels productes d'addició conjugada de reactius de Grignard, l'eliminació del grup TMS era factible i molt més fàcil. Tot i que **1** no era soluble en la mescla DMF/H<sub>2</sub>O 1:1 sí que s'obtenia una solució més o menys homogènia en emprar DMF/H<sub>2</sub>O 7:1. En aquesta mescla i amb les mateixes condicions que per a **32** es va observar com la reacció avançava lentament. Sorprenentment el producte obtingut va ser el corresponent producte d'addició sense el grup TMS, que s'obtenia després de purificar-lo per cromatografia en columna com un sòlid blanc. El rendiment oscil·lava entre el 73 i el 78% en experiments successius i

<sup>4</sup> Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *6*, 967.

<sup>5</sup> Liu, Z.; Shi, W.; Zhang, L. *Synthesis* **1990**, *3*, 235

<sup>6</sup> Bugel, J. P.; Ducos, P.; Gringore, O.; Rouessac, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 4371-4.

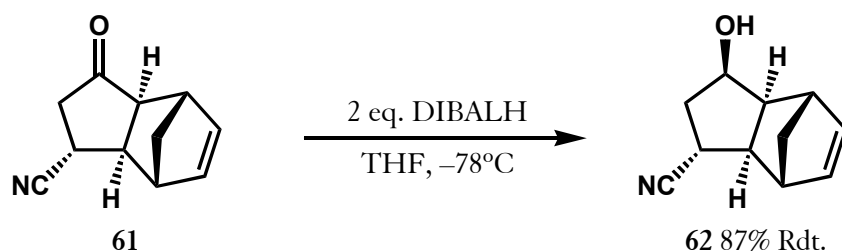
el procediment era fàcilment reproduïble a escala multigram. Semblava, doncs, que la pèrdua del grup TMS en el medi bàsic de la reacció actuava com a força motriu en aquesta transformació desplaçant l'equilibri de l'addició conjugada de cianur cap a productes.



*Figura 5.6*

### 5.3.2 Transformacions sintètiques del nitril.

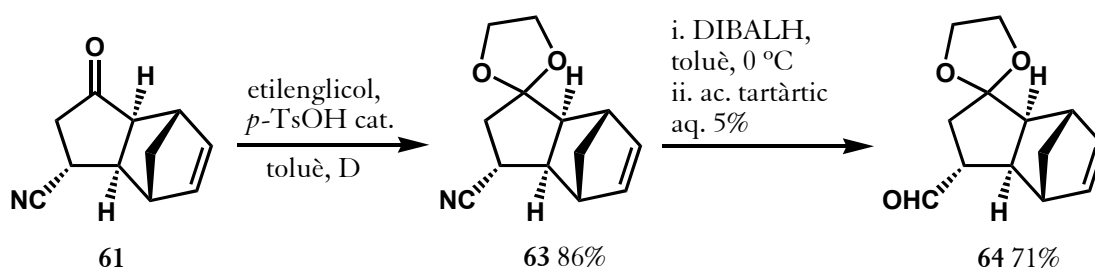
A la literatura es troben molts exemples de transformacions de grups ciano en àcids, amides, aldehids, etc. La posterior reducció d'aquestes funcions ens podria permetre, si calgués, un accés fàcil a funcions hidroximetil i aminometil. En primera instància es va intentar la reducció sense protegir el grup carbonil emprant DIBALH, el reactiu més comú en la reducció de nitrils a aldehids. El tractament de **61** amb DIBALH a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  va conduir amb un 87% al producte de reducció del carbonil com un sol diastereòmer (l'estereoquímica relativa s'assumeix que és la de la figura) però no es va observar la reducció del grup ciano.



*Figura 5.7*

Es va repetir la reacció amb un excés de DIBALH a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tot augmentant la temperatura fins a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En aquestes condicions es va poder detectar l'hidroxialdehid com a producte majoritari en el cru de reacció, però la seva purificació per cromatografia resultava impossible. A més, en augmentar l'escala el tractament de la reacció es complicava considerablement, la qual cosa ens va fer descartar aquest procés.

Alternativament es va protegir la cetona en forma d'1,3 dioxolà emprant etilenglicol en toluè a reflux sota catalisi àcida. La reacció transcorre amb bon rendiment, però cal esmentar que cal anar afegint etilenglicol al medi, ja que aquest, igual que l'aigua, forma un azeòtrop amb el toluè i va desapareixent del medi de reacció. Aquest producte es va fer reaccionar amb DIBALH en condicions similars a les emprades per **61** (THF, -20 °C) i tot i que s'observava la reducció neta a l'aldehid esperat, la conversió era baixa i el tractament aquós posterior era força tediós. Afortunadament es va veure que duent a terme la reacció en toluè a 0 °C s'aconseguia una reacció completa en menys de dues hores i amb un tractament posterior amb àcid tartàric aquós es simplificava considerablement el *work-up*. S'obtenia així amb bon rendiment l'aldehid esperat després de la purificació cromatogràfica. Aquesta seqüència sintètica des de l'adducte **1** es va reproduir a escala de grams de forma satisfactòria i es va accedir així a un bon intermedi per a l'elaboració de prostanoides.



*Figura 5.8*

#### 5.4 Addició fotoinduïda de metanol als adductes de PK.

En vista dels mals resultats obtinguts en l'addició directa d'equivalents sintètics de l'anió hidroximetil ens vam plantejar la introducció d'aquest fragment en adductes de PK per via radicalària. L'addició d'un radical hidroximetil a enones és possible emprant la metodologia desenvolupada per Fraser-Reid i col·laboradors, consistent a generar aquest radical per via fotoquímica a través d'un sensibilitzador<sup>7</sup>. Aquest procés, curiosament poc aprofitat en síntesi<sup>8</sup>, permet, doncs, l'accés a una  $\gamma$ -hidroxicetona a partir d'una enona sense cap protecció del grup hidroxil.

<sup>7</sup> Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Hicks, D. R.; Walter, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3978.

<sup>8</sup> a) Mase, N.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2957. b) Schuster, D. I.; Yang, J.-M.; Woning, J.; Rhodes, T. A.; Jensen, A. W. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2004. c) Wang, J.; Gossauer, A. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 533.

El mecanisme proposat posteriorment pels mateixos autors es detalla a continuació<sup>9</sup>. La benzofenona en el seu estat excitat triplet, generat per excitació d'aquella i un entrecruament inter-sistema (*intersystem crossing*, ISC), abstruïu un àtom d'hidrogen del metanol per formar els radicals hidroximetil **IX** i cetil **X**. El radical hidroximetil s'addiciona sobre l'enona per generar el corresponent radical. Finalment un transferència d'hidrogen a **XI** des del radical **X** o metanol forneix el producte d'addició, **XII**. Els radicals **IX** i **X** poden, al seu temps, reaccionar entre ells per donar els pinacols corresponents (fig. 5.9).

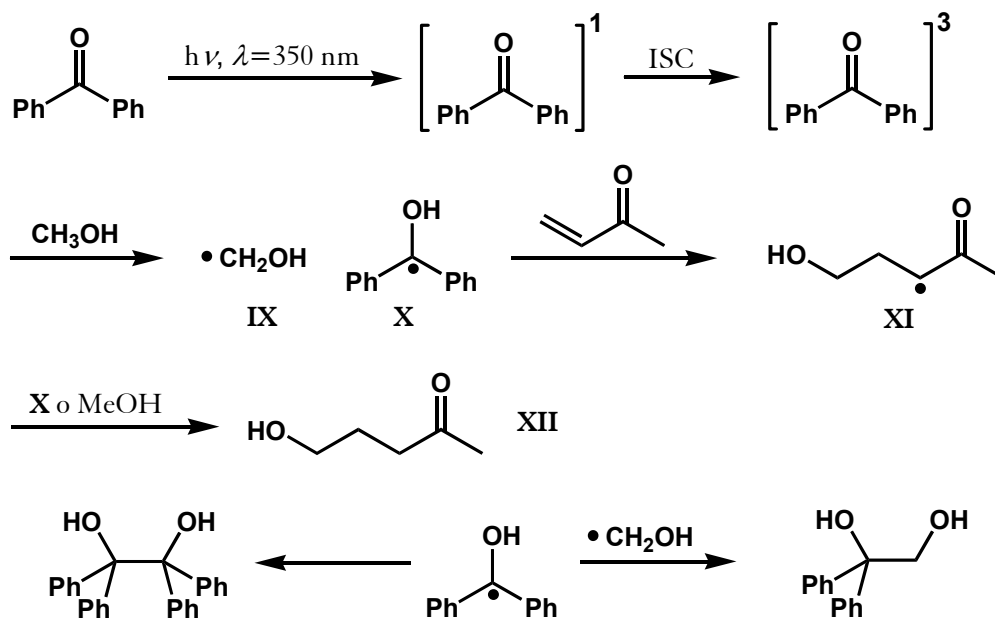
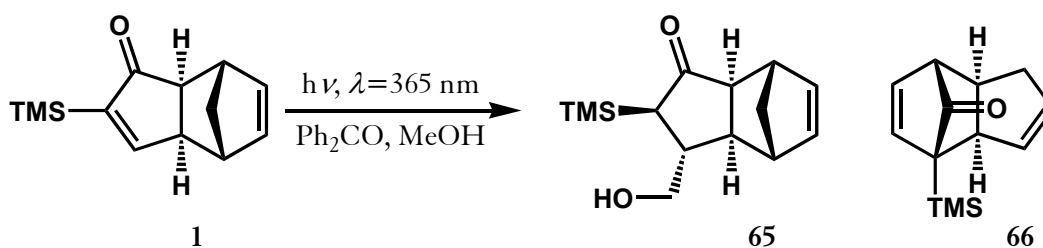


Figura 5.9

Quan es va irradiar **1** a 365 nm en metanol en presència d'un 20% de benzofenona es va obtenir el producte desitjat, tot i que amb un rendiment moderat. Vàrem comprovar amb satisfacció que augmentant la proporció de benzofenona s'aconseguia obtenir el producte d'addició de metanol amb un rendiment molt satisfactori. L'únic petit inconvenient raïa en l'aparició en major proporció dels productes d'acoblament pinacolínic ja esmentats en emprar majors quantitats de benzofenona, ja que aquests són molt difícils de separar del producte desitjat. Un seguiment acurat de la reacció permet, però, minimitzar aquests subproductes que, d'altra banda, es poden eliminar fàcilment en posteriors etapes d'elaboració del producte.

<sup>9</sup> Benko, Z.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2066-2072.



Benzofenona	65	66
20% mol	59%	29%
60% mol	85%	7%

Figura 5.10

A més, es va observar amb sorpresa la formació d'un subproducte que més tard es va poder caracteritzar com la cetona tricíclica **66**. Es va decidir estudiar més a fons aquesta transformació sense precedents tal com es descriu en el capítol 7 d'aquesta tesi.

L'eliminació del grup TMS en **65** té lloc de forma neta com en els substrats descrits en el capítol 4 emprant TBAF en quantitats catalítiques i en aquest estadi, si cal, es pot separar l'hidroximetil derivat de les impureses de l'anterior reacció (fig. 5.11). Amb aquesta seqüència hem arribat en dos passos a la hidroxicetona desitjada a una escala de 1.4 g, quantitat suficient per fer servir aquest intermedi amb garanties d'èxit en síntesis elaborades. La limitació de la mètrica rau en l'alta dilució requerida per la reacció fotoquímica (0.02 M en **1**) i en la limitada escalabilitat dels reactors disponibles. Per aquest fet i per altres requeriments vàrem decidir construir un petit reactor fotoquímic adaptat a les nostres necessitats per poder dur a terme les reaccions a escala preparativa, com descriurem amb més detall en el capítol 7.

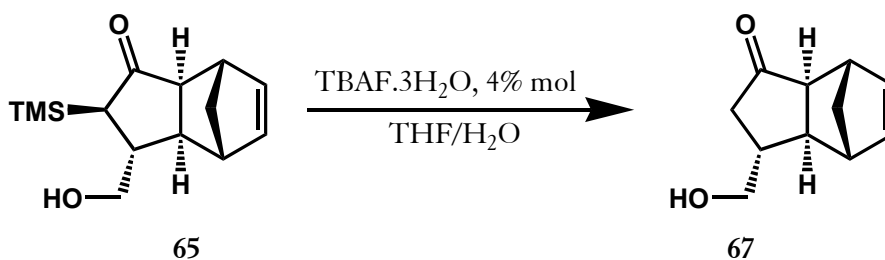


Figura 5.11

## 5.5 Conclusions.

Partint de l'adducte de PK del trimetilsilacetilè i el norbornadiè (**1**) s'ha accedit a diversos productes d'addició conjugada de sintons d<sup>1</sup>.

- S'ha preparat un derivat amb el fragment carboxaldehyd (**64**) per addició conjugada de cianur sobre **1** i les corresponents transformacions de grups funcionals.
- S'ha accedit al producte **67** per introducció directa d'un fragment hidroximetil. Si bé la preparació d'aquests derivats a partir de reactius organometàl·lics va ser infructuosa, resultant bàsicament en l'addició 1,2 sobre els adductes de PK, sí que es va aconseguir per addició fotoinduída del radical hidroximetil.

Els productes preparats constitueixen intermedis clau en la ruta vers la PGA<sub>2</sub> descrita en el capítol següent i actualment ja s'estan emprant en el nostre grup de recerca en la síntesi de prostanoides i fitoprostans.

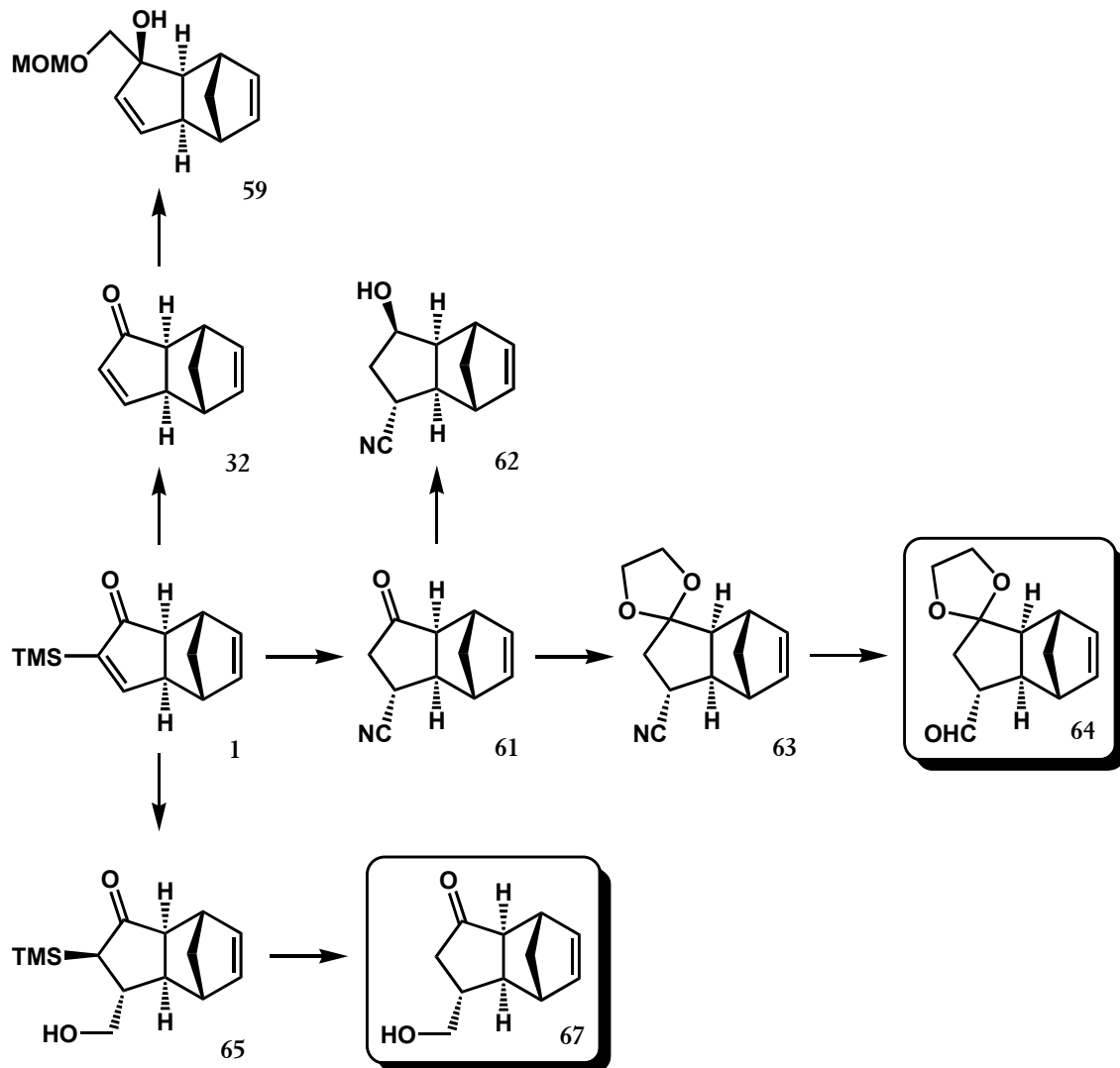


Figura 5.12

