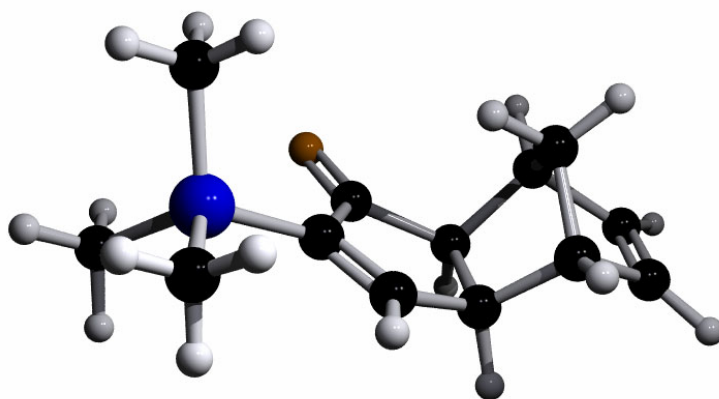


Tesi doctoral

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



7. Transposició fotoinduïda dels adductes de PK

7.1 Descobriment i caracterització.

Com s'ha esmentat en el capítol 5, en dur a terme l'addició fotosensibilitzada de metanol a **1** es va veure la formació d'un producte secundari totalment inesperat, **66** (fig. 7.1).

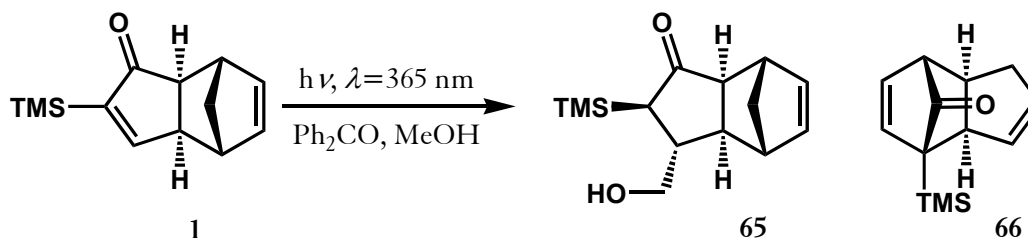


Figura 7.1

El producte obtingut era lleugerament més apolar que **1** i dels seus espectres de RMN de ^1H i ^{13}C així com de l'espectre de masses s'extreia que es tractava d'un isòmer d'aquest. Semblava que cap dels dobles enllaços es trobava conjugat, fet que concordava amb la nul·la absorció del producte en revelar les plaques de CCF amb llum ultraviolada. A més, l'únic CH_2 present es desplaçava significativament a camps més baixos en l'espectre de ^1H -RMN, cap a la zona dels protons al·lílics (veure selecció d'espectres). Finalment el producte es va poder caracteritzar de forma inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall obtingut en evaporar el producte de diclorometà (fig. 7.2).

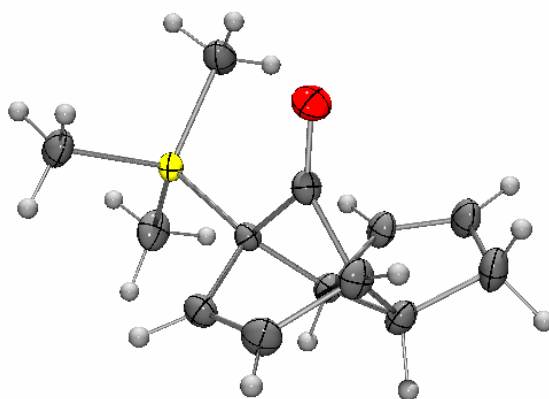


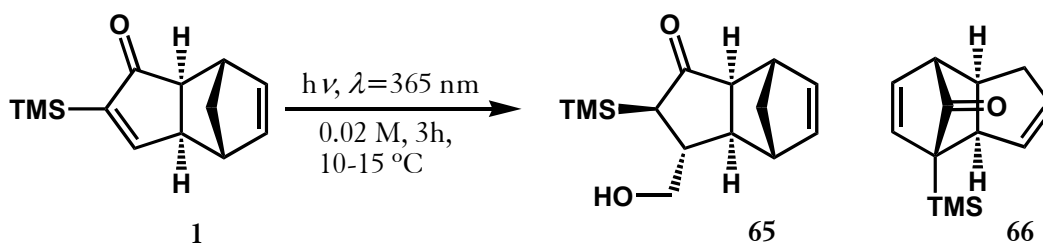
Figura 7.2 Estructura ORTEP de 66 mostrant el·lipsoides al 50% de probabilitat.

L'esquelet de triciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-3,8-dien-10-ona obtingut és relativament rar en la literatura. Mentre que es troben molts derivats de l'1,8-dioxodieclopentadiè preparats per

mitjà de reaccions de Diels-Alder i per tant amb estereoquímica *endo*¹, els compostos amb estereoquímica *exo* són gairebé desconeguts². La novetat d'aquest producte i de la pròpia transformació ens van portar a estudiar detalladament la reacció.

7.2 Estudis experimentals i mecanístics.

En primer lloc es va estudiar l'efecte del dissolvent i del sensibilitzador de triplets en l'obtenció de **66**. Irradiant **1** a 365 nm en metanol en presència de quantitats considerables de benzofenona s'obtenia majoritàriament el producte d'addició de metanol mentre que en disminuir la proporció de benzofenona el rendiment de **65** disminuïa i augmentava el de **66** fins a un 70% quan no s'emprava benzofenona. En el mateix temps de reacció es van obtenir rendiments similars de **66** emprant hexà, tant en presència com en absència de sensibilitzador de triplets (taula 7.1).



Ph ₂ CO (% mol)	Dissolvent	65	66
60	MeOH	80%	7%
20	MeOH	59%	29%
5	MeOH	min. ^a	58%
–	MeOH	–	70%
20	hexà	–	64%
–	hexà	–	64%

a. No aïllat.

Taula 7.1

L'anàlisi de connectivitat de la molècula formada ens permet proposar el mecanisme següent en què en primer lloc es trenca l'enllaç C6-C7 de la molècula en un estat excitat, de

¹ a) Mehta, G.; Ramesh, S. S. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 581. b) Schuda, P. F.; Heimann, M. R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2365. c) Paquette, L. A.; Davis, R. F.; James, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1615.

² a) Quadrelli, P.; Romano, S.; Toma, L.; Caramella, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6035. b) Mehta, G.; Reddy, S. H. K. *Synlett* **1993**, 75. c) Mehta, G.; Reddy, S. H. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6403.

forma semblant al que passava en el cas dels adductes de PK del ciclopropè descrits en el nostre grup de recerca³, i dóna lloc a un diradical bis-al·lílic. Després del pertinent canvi conformacional es forma un nou enllaç entre els extrems oposats dels dos radicals al·lílics, C4 i C9, que dóna lloc al producte final. En aquest procés cal remarcar que l'estereoquímica en C1 i C2 es conserva.

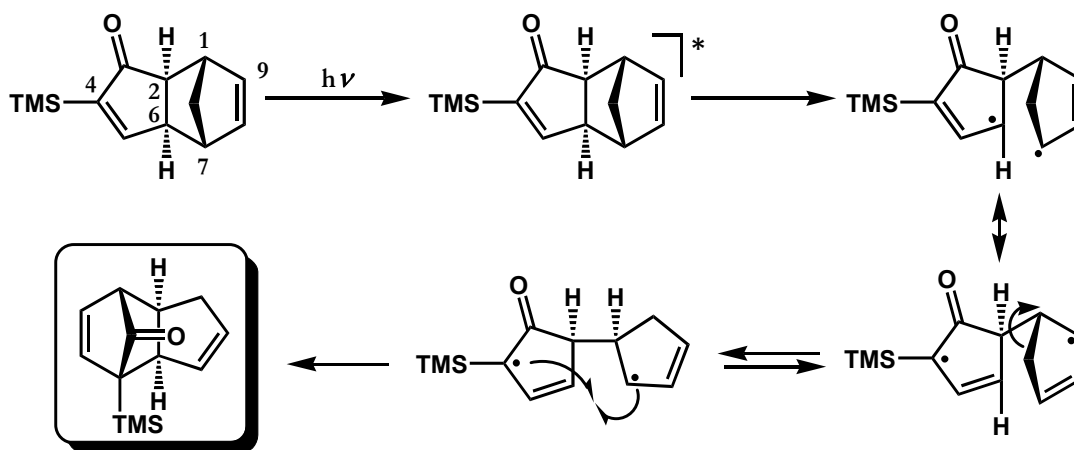


Figura 7.3

Per tal d'elucidar la naturalesa dels intermedis en aquest mecanisme, es va seguir el curs de la reacció per espectroscòpia FT-IR *in situ*. Es van estudiar quatre reaccions paral·leles sense additius, amb un 10% de benzofenona com a sensibilitzador de triplets i amb un 10% de bifenil⁴ o naftalè⁵ com a *quenchers* de triplets (en aquest cas es va comprovar primer que cap dels dos compostos no absorbia gens en la regió propera a 365 nm). El seguiment de la banda a 1770 cm⁻¹ corresponent a la tensió C-O de **66** ens va permetre obtenir un perfil de reacció per a cada cas. Com es pot veure a la figura 7.4 les quatre reaccions van mostrar velocitats de formació de **66** semblants. El fet que ni el bifenil ni el naftalè no atuessin la reacció ens indica que els estats triplet no juguen un paper essencial en el mecanisme i es va concloure que la reacció devia tenir lloc per mitjà d'un estat excitat singlet, tot i que, si un sensibilitzador absorbeix la radiació, un camí a través d'estats triplet també podria tenir lloc.

³ a) Marchueta, I.; Olivella, S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3197. b) Gomez, I.; Olivella, S.; Reguero, M.; Riera, A.; Sole, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15375.

⁴ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausalito (US) **1991**.

⁵ Schuster, D. I.; Dunn, D. A.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Rao, J. M.; Woning, J.; Bonneau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6245-6255.

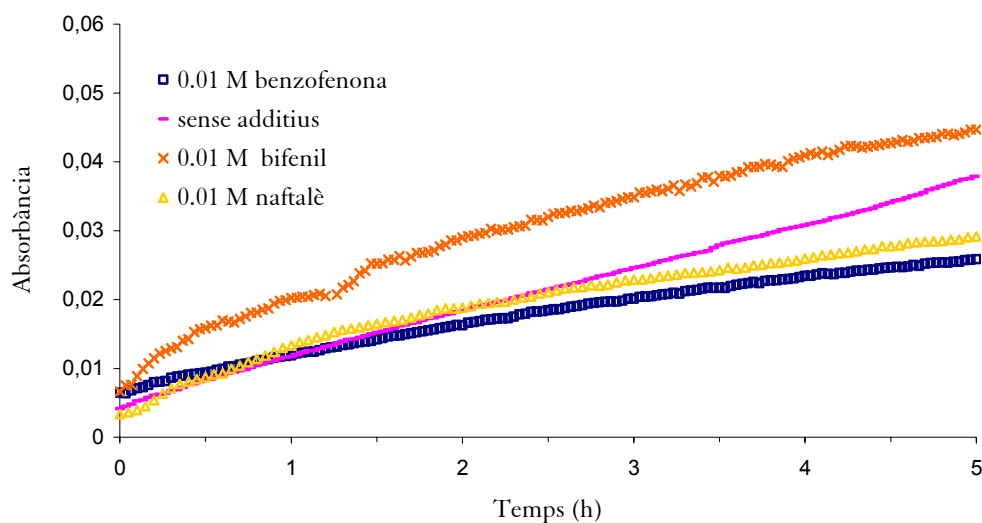


Figura 7.4 Perfils de reacció de **1**. $[I]=0.1\text{ M}$ (ciclohexà), $15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El seguiment de la reacció es va dur a terme per mitjà d'un espectrofotòmetre *ReactIR* (*Mettler Toledo*) equipat amb una sonda de reflexió interna (ATR) de silici submergida en la mescla de reacció. Donada la impossibilitat d'adequar la sonda al reactor fotoquímic disponible (*Rayonet*) junt amb un termòstat, es va construir un petit reactor adaptant 8 làmpades de 8W (la meitat de la potència d'un reactor *Rayonet* convencional) en un contenidor de plàstic (fig. 7.5).

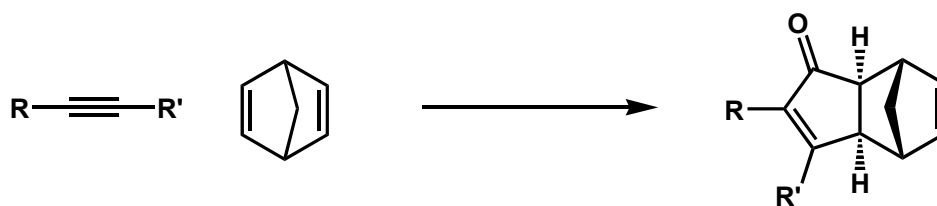


Figura 7.5

7.3 Abast de la reacció.

Un cop optimitzades les condicions per a l'obtenció de **66** es van assajar altres substrats per explorar l'abast d'aquesta transformació. Es van preparar un seguit d'adductes de PK emprant alquins terminals amb diversos grups funcionals i alguns alquins interns, simètrics o no. Entre els adductes ja coneguts, el del 3,3-dimetil-1-butí (**112**), el del

fenilacetilè (113), el del 2-hidroxi-2-metil-3-butí (114) i el del difenilacetilè (115) es van preparar mitjançant protocols catalítics anàlegs a l'emprat per 1. L'adducte 116 derivat de la *N,N*-dietilpropinamida i el 117, derivat de l'acetilendicarboxilat de dimetil es van obtenir per reacció estequiomètrica amb activació per NMO. Entre els adductes nous el de la *N*-Boc-propargilamina (118) i el del 3-trimetilsilil-2-propin-1-ol (119) també es van preparar per reaccions catalítiques mentre que el del 4-octí (120) es va obtenir per reacció estequiomètrica amb activació tèrmica.



R	R'	Condicions	Adducte	Rdt. ^a
<i>t</i> -Bu	H	5% Co ₂ (CO) ₇ PPh ₃ 90 °C, +1.5 bar CO, 16 h	112 ⁶	78%
Ph	H	1% Co ₂ (CO) ₈ 90 °C, +2 bar CO, 24 h	113 ⁷	71%
CMe ₂ OH	H	3% Co ₂ (CO) ₈ 60 °C, +2 bar CO, 24 h	114 ⁸	70%
Ph	Ph	1% Co ₂ (CO) ₈ 90 °C, +2 bar CO, 24 h	115 ⁵	28% (31%)
CONEt ₂	H	i. Co ₂ (CO) ₈ 1.1 eq., 1 h ii. NMO 6 eq., 1 h	116 ⁹	80%
COOMe	COOMe	i. Co ₂ (CO) ₈ 1.1 eq., 1 h ii. NMO 6 eq., -20 °C, 2 h	117 ¹⁰	54%
CH ₂ NHBoc	H	1% Co ₂ (CO) ₇ PPh ₃ 90 °C, +2 bar CO, 24 h	118	45% (98%)
TMS	CH ₂ OH	5% Co ₂ (CO) ₈ 90 °C, +2 bar CO, 2 d	119	70%
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	i. Co ₂ (CO) ₈ 1.1 eq., 1 h ii. 69 °C, 3 h	120	76%

a. Rendiment aïllat (conversió)

Taula 7.2

També es va preparar un substrat emprant 7-*tert*-butoxinorbornadiè i trimetilsililacetilè en condicions d'activació per NMO, però es va observar amb sorpresa que el producte principal de la reacció tenia esteroquímica *endo* (aquesta es va determinar amb experiments NOESY).

⁶ Lee, B. Y.; Han, J. W.; Chung, Y. K.; Lee, S. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 587, 181-190.

⁷ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 9, 977-981.

⁸ Lee, B. Y.; Chung, Y. K.; Jeong, N.; Lee, Y.; Hwang, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8793-8794.

⁹ Solà, J.; Riera, A.; Verdager, X.; Maestro, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13629-13633.

¹⁰ Hayakawa, K.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2160-2170.

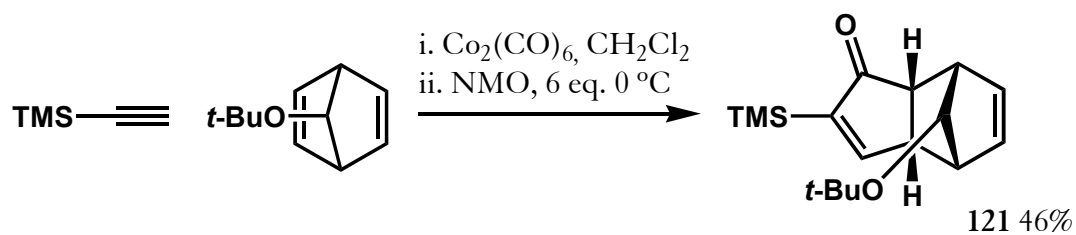
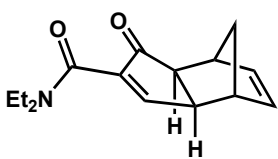
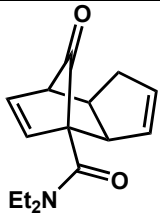
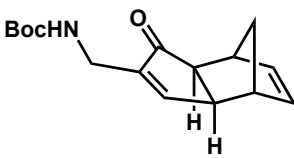
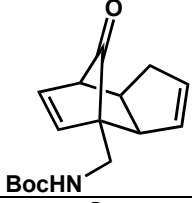
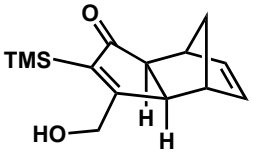
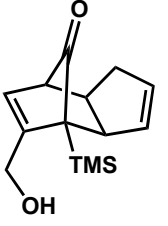
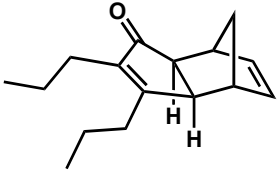
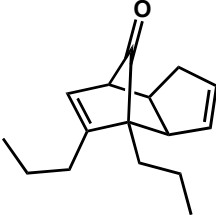
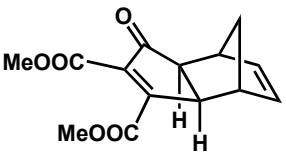
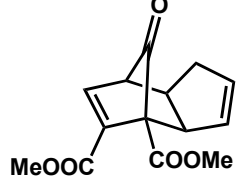
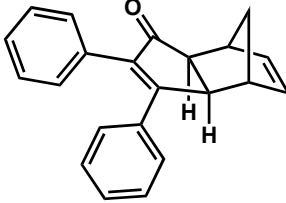
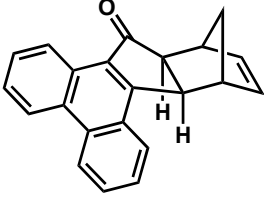
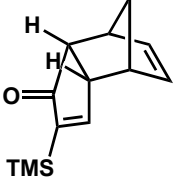
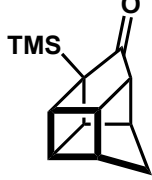
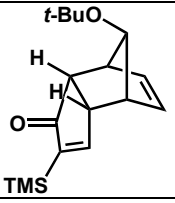
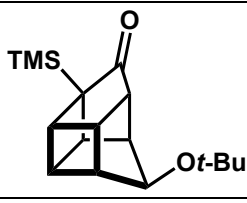


Figura 7.6

Per dur a terme les reaccions de transposició es va emprar un aparell *Rayonet* equipat amb 16 làmpades de 8W (365 nm) i un reactor encamisat refrigerat per aigua ($15\text{-}20\text{ }^\circ\text{C}$). En la majoria dels casos es van obtenir els corresponents productes de transposició amb bons rendiments cosa que demostrava la compatibilitat de la reacció amb grups funcionals com alcohols, amides, èsters o *N*-Boc amines.

Adducte de partida	Condicions	Producte	Rdt. ^a
	1 MeOH / $15\text{ }^\circ\text{C}$ 3 h		66 70%
	32 pentà / $15\text{ }^\circ\text{C}$ 3 h		122 33% ^b
	112 MeOH / $15\text{ }^\circ\text{C}$ 5 h		123 80%
	113 MeOH / $15\text{ }^\circ\text{C}$ 5 h		124 70%
	114 MeOH / $15\text{ }^\circ\text{C}$ 4 h		125 78%

	116	MeOH / 15°C 3.5 h		126	53%
	118	MeOH / 15°C 4 h		127	67% ^c
	119	MeOH / 15°C 6 h		128	69% ^d
	120	MeOH / 15°C 4 h		129	64% ^c
	117	hexà / 15°C 4 h		130	86% ^c
	115	MeOH / 15°C 3.5 h		131	52%
	9	MeOH / 15°C 4.5 h		132	83%
	121	MeOH / 15°C 4.5 h		133	87%

a. Rendiment aïllat. b. Producte molt volàtil. c. Es recupera un 9% de producte de partida. d. Es recupera un 10% de producte de partida. e. Es recupera un 5% de producte de partida.

Taula 7.3

De manera excepcional l'adducte de PK del difenilacetilè no va donar lloc al producte esperat, sinó al fenantrè **131**, l'estructura del qual es va poder confirmar per difracció de raigs X. Aquest producte es formaria per una reacció electrocíclica fotoinduïda seguida d'aromatització oxidativa, transformació ben coneguda en la fotoquímica d'estilbens¹¹.

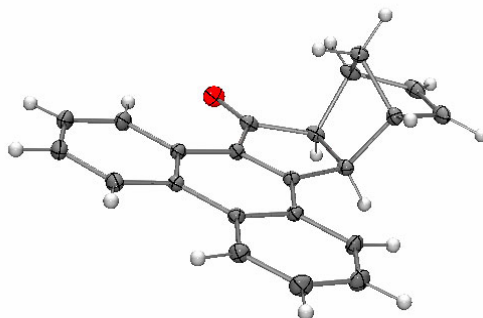


Figura 7.7 Estructura ORTEP de **131** mostrant el·lipsoides al 50% de probabilitat.

També es va provar la reacció amb alguns adductes de PK d'estereoquímica *endo* com el compost **9** (producte secundari de la reacció de PK entre el trimetilsililacetilè i el norbornadiè) o l'adducte **121** obtingut inesperadament com a producte majoritari en la reacció de PK amb 7-*tert*-butoxinorbornadiè. En aquests casos s'obtenen els compostos *gabia* resultants de la cicloaddició [2+2], transformació coneguda en la fotoquímica de compostos derivats d'adductes de Diels-Alder¹².

Per últim cal esmentar que la formació d'un diradical bisal·lílic és clau per a la transformació, ja que en sotmetre l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornè a les mateixes condicions es va observar la descomposició total del producte de partida.

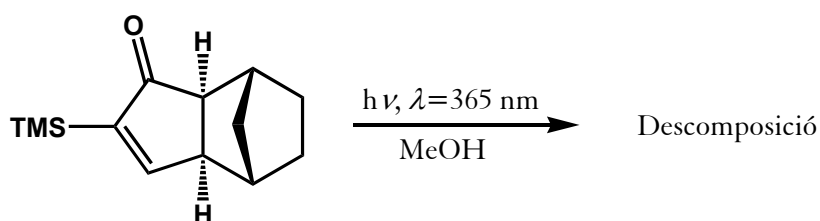


Figura 7.8

¹¹ Mallory, F. B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3094.

¹² (a) Baker, C. J.; Fray, G. I.; Geen, G. R.; Ryan, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 793. (b) Zhu, J.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3335. (c) Marchand, A. P.; Jin, P. W.; Flippen-Anderson, J. L.; Gilardi, R.; George, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1108. (d) Fuchs, B.; Pasternak, M.; Pazhenchevsky, B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2017. (e) Cookson, R. C.; Hudec, J.; Williams, R. O. *Tetrahedron Lett.* **1960**, 29.

7.4 Càlculs teòrics.

Com que els experiments cinètics no aclarien del tot el mecanisme ni quina era la naturalesa dels intermedis involucrats, es va iniciar una col·laboració amb el Dr. S. Olivella (IIQAB-CSIC) per dur a terme un estudi computacional prenent com a model el substrat més senzill, **32**.

Per determinar quins eren els estats electrònics implicats en la reacció de transposició de **32** en **122** es van calcular les geometries d'equilibri de l'estat fonamental (S_0) i els tres estats excitats de més baixa energia (S_1 , T_1 i T_2) dels dos productes. També es van optimitzar les geometries d'altres punts estacionaris rellevants (intermedis i estats de transició) en les superfícies d'energia potencial (SEP) S_0 , S_1 , T_1 i T_2 , així com els punts de més baixa energia en l'entrecruament de superfícies singlet-singlet (intersecció cònica, CI), triplet-triplet (CI) i singlet-triplet (SC, *surface crossing*). En la figura 7.8 es poden veure les energies relatives de cadascun dels estats estacionaris, obtingudes a partir de les energies totals calculades a nivell CASPT2¹³ de teoria emprant una base de càlcul 6-311G(d,p)¹⁴.

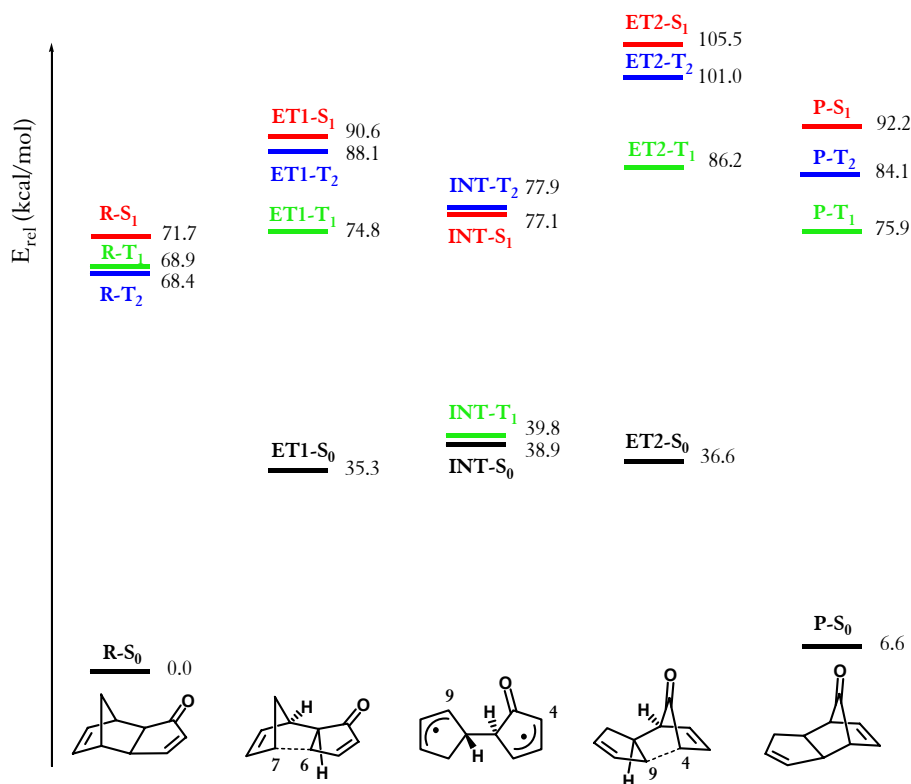


Figura 7.8 Energies relatives de reactiu (**R**), producte (**P**), intermedi (**INT**) i estats de transició (**ET**) en els diferents estats singlet (S_0 , S_1) i triplet (T_1 , T_2).

¹³ Roos, B. O. *Adv. Chem. Phys.* **1987**, 69, 399.

¹⁴ Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650.

Un cop calculats els diferents nivells energètics es poden postular diversos camins de reacció. En principi la reacció tèrmica és plausible, tot i que la barrera per assolir el primer estat de transició és força elevada (35 Kcal/mol). Experimentalment es va veure que escalfant l'adducte **1** a temperatures elevades (280 °C) aquest descomposava i que el producte majoritari semblava provenir de la descarbonilació de **66**. Pel que fa als camins fotoquímics en primer lloc es va veure si era factible el camí més baix en energia passant per l'estat de transició en el primer estat excitat triplet **ET1-T₁**, situació anàloga al que passava en el cas de la transposició fotoinduïda de les biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ones descrita prèviament en el nostre grup de recerca (fig 7.9)¹⁵.

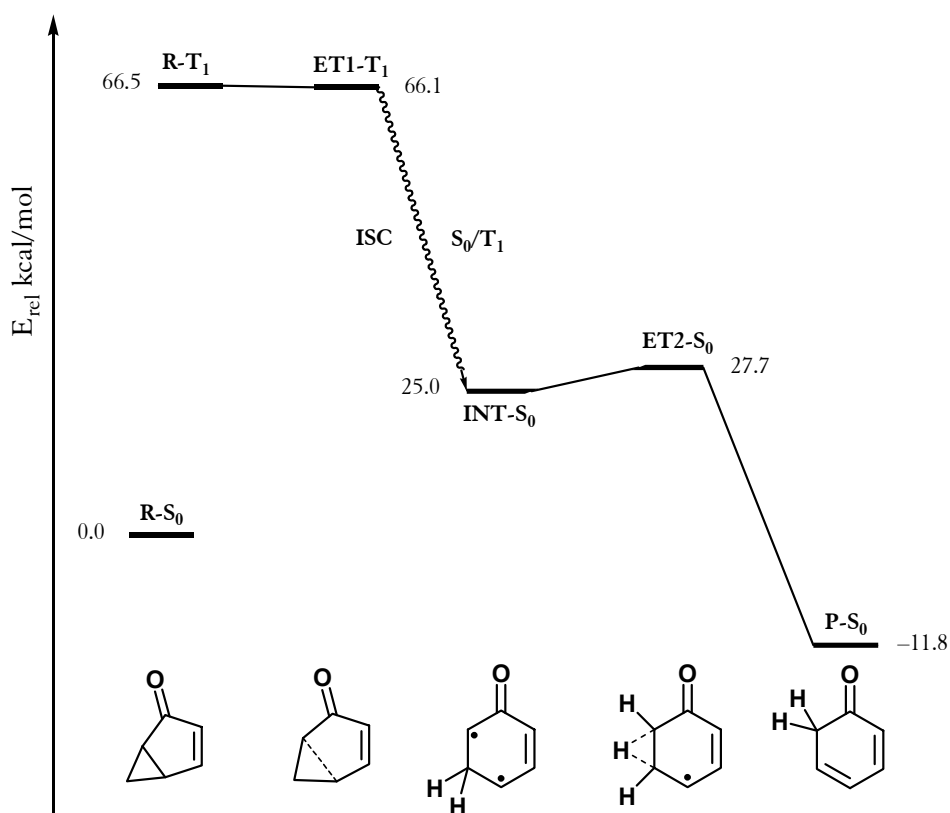


Figura 7.9 Perfil energètic en la coordenada de reacció calculada a nivell CASPT2 – 6-311G(d,p) per la reacció de transposició de la biciclo[3.1.0]-3-hexen-2ona al fenol.

La SEP de l'estat fonamental s'assolia en aquest cas per mitjà d'un entrecreuament intersistema localitzat entre el primer estat de transició i l'intermedi diradicalari, de manera que a partir d'aquest la reacció evoluciona via una migració 1,2 d'hidrogen cap al tautòmer

¹⁵ Gomez, I.; Olivella, S.; Reguero, M.; Riera, A.; Sole, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15375.

del fenol (**P**) per la SEP de l'estat fonamental. En el nostre cas també es va localitzar aquest entrecreuament de superfícies S_0/T_1 però la baixa constant d'acoblament spin-òrbita obtinguda ($SOC=0.02 \text{ cm}^{-1}$) indicava que el procés tenia una baixa probabilitat.

Contràriament es va obtenir una SOC de 68.7 cm^{-1} per l'entrecreuament de superfícies S_0/T_2 entre l'intermedi diradicalari i el segon estat de transició. En un punt proper també es va localitzar la intersecció cònica S_0/S_1 . Aquests resultats ens permeten proposar dos camins de reacció tal com s'esquematitza a la figura següent.

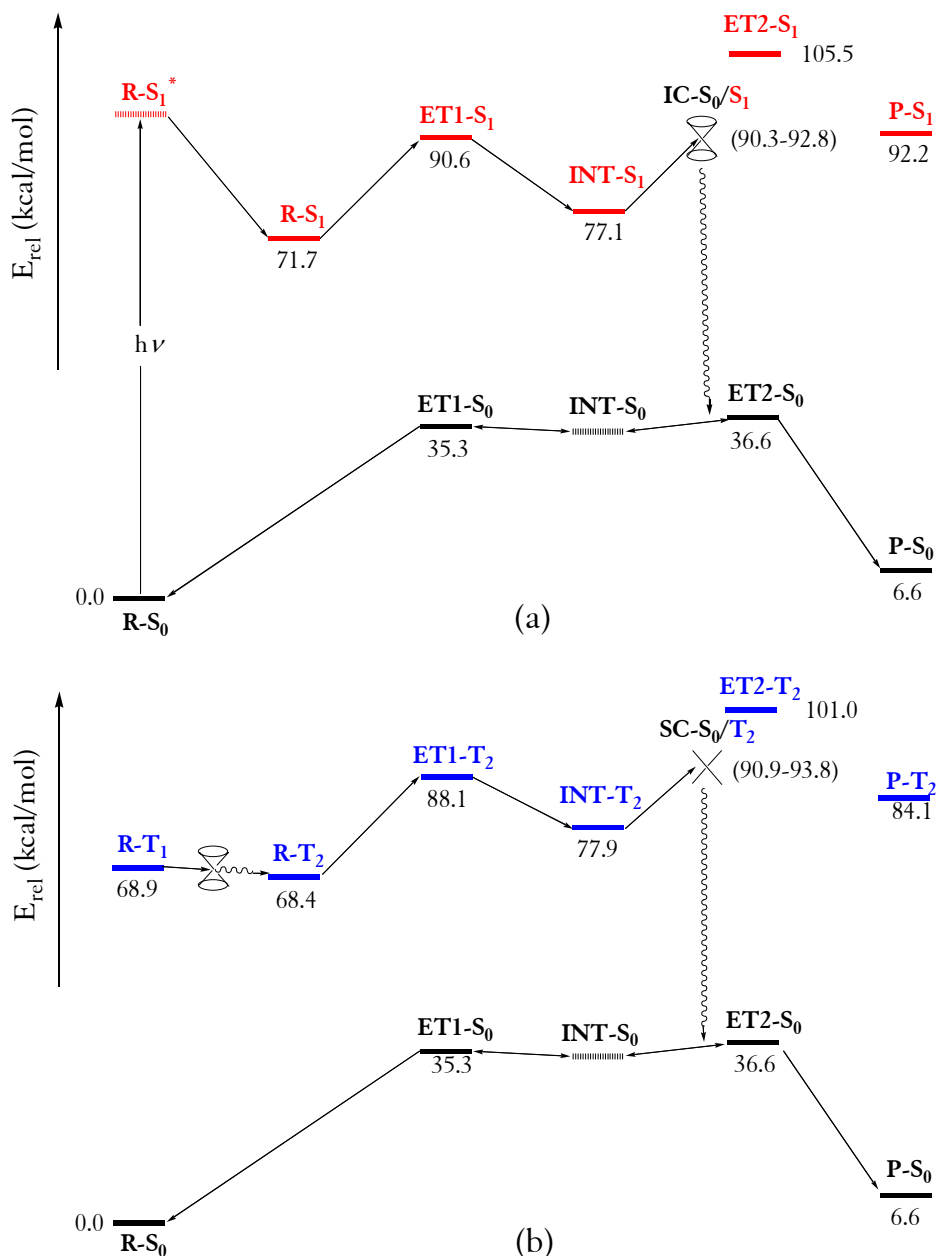


Figura 7.10 Perfils energètics en la coordenada de reacció calculada a nivell CASPT2 – 6-311G(d,p) per les reaccions en absència (a) i en presència (b) d'un sensibilitzador de triplets.

El primer camí (a) té lloc per irradiació directa sobre **32**. La transició $n\pi^*$ porta a un estat excitat singlet, **R-S₁**, on té lloc la ruptura de l'enllaç C6-C7 a través de l'estat de transició **ET-S₁** per formar el diradical intermedi **INT-S₁**. En aquest punt es pot assolir la intersecció cònica (**IC-S₁/S₀**) per estirament (al voltant de 0.19 Å) de l'enllaç C-O del grup carbonil. Un cop en la SEP S₀ (on s'arriba per conversió interna), la molècula pot caure fins a l'intermedi adjacent **INT-S₀** per regenerar el reactiu **R-S₀** o bé patir una rotació al voltant de l'enllaç C1-C2 i aparellar els electrons en C4 i C9 per formar el producte **P-S₀** gairebé sense barrera energètica.

El segon camí (b) ocorre per irradiació en presència d'un sensibilitzador de triplets. A través d'aquest s'ha assolit una certa població del producte en el segon estat excitat triplet, **R-T₁**. En aquest punt també s'ha localitzat la intersecció cònica entre els estats T₁ i T₂ molt propers en energia. Un cop assolida la SEP T₂ es trenca l'enllaç C6-C7 via l'estat de transició **ET1-T₂** per formar el diradical **INT-T₂**. De nou el grup carbonil pot patir un estirament per assolir el punt d'entrecruament de superfícies **ES-S₀/T₂** per caure a la SEP de l'estat fonamental mitjançant un entrecruament intersistema (ISC). En aquest punt la reacció pot seguir dues direccions igual que en el primer camí, regenerant el reactiu **R-S₀** o formant el producte **P-S₀**.

Ambdós camins estan d'acord amb els resultats experimentals obtinguts emprant **1** com a substrat, tot i que el primer podria ser lleugerament més ràpid a causa de la major eficiència del salt entre superfícies singlet via conversió interna que el salt T₂-S₀ via ISC. La coexistència d'aquests dos camins explica el fet que, tant en absència com en presència d'un sensibilitzador de triplets, s'obtingui el producte de transposició amb velocitats semblants.

7.5 Conclusions.

En resum podem concloure que:

- S'ha descobert una transposició fotoinduïda dels adductes de PK del norbornadiè sense precedents en la literatura. La reacció té lloc tant en presència com en absència d'un sensibilitzador de triplets, així com en presència d'un *quencher* de triplets i forneix una inusual estructura de triclo[5.2.1.0^{2,6}]-3,8-decadien-10-ona.
- S'ha estudiat l'aplicabilitat de la reacció a diversos substrats. S'han obtingut els productes de transposició esperats a partir dels corresponents adductes de PK *exo* en

presència de diversos grups funcionals, excepte en el cas de l'adducte del difenilacetilè. Els adductes *endo* donen la cicloadició [2+2] ja descrita.

- S'ha fet un estudi computacional detallat de la reacció per esbrinar-ne el mecanisme. S'ha vist que existeixen dos camins possibles en concordança amb els resultats experimentals.