

“Lligands hemilàbils en la reacció de Pauson-Khand
intermolecular i asimètrica”

Jordi Solà i Oller

Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica–Bienni 2002-2004

Director de tesi: Xavier Verdaguer i Espauella

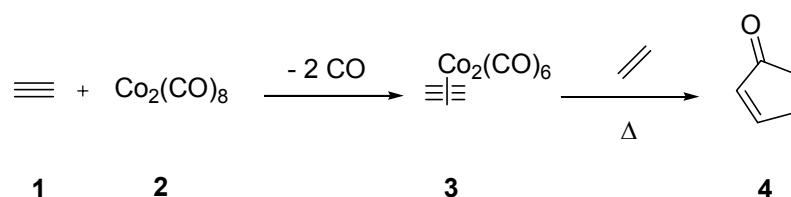
Capítol 1

Introducció i objectius

1 Introducció i objectius

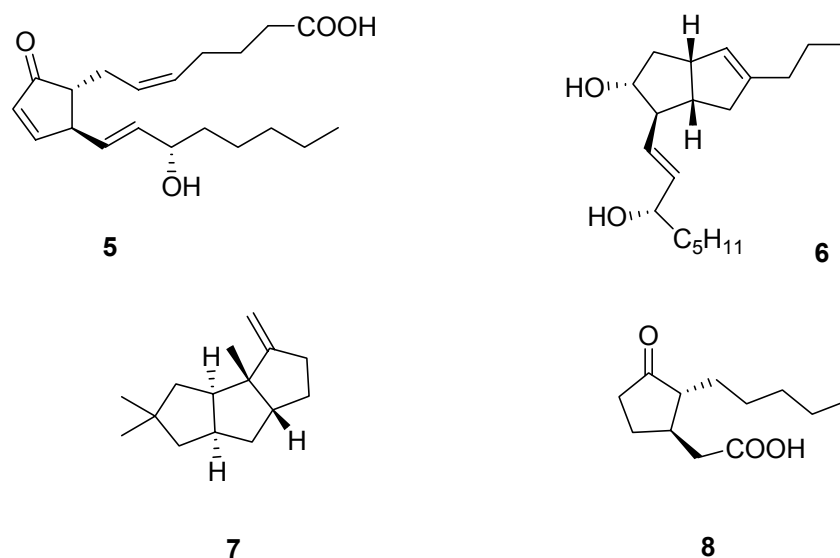
La reacció de Pauson-Khand fou descoberta de forma casual per P. L. Pauson i I.U. Khand en el transcurs dels seus estudis en complexos cobalt-alquí. Pauson i Khand van descriure, entre d'altres, la reacció del complex de dicobalt hexacarbonil de l'acetilè **3** amb etilè per formar la ciclopentenona **4** (esquema 1.1).¹

Esquema 1.1. Reacció de Pauson-Khand.

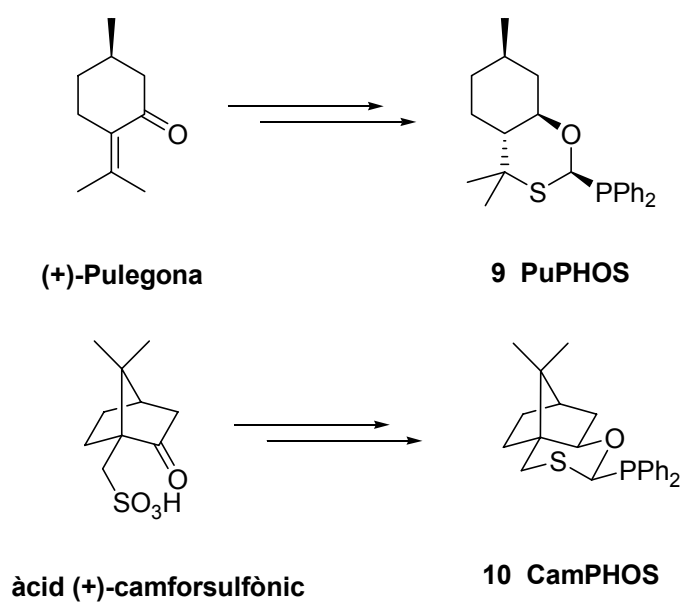


Així doncs, la reacció de Pauson-Khand és, formalment, una cicloaddició [2+2+1] entre un alquè, un alquí i una molècula de monòxid de carboni mediada per cobalt (0) per donar lloc a una ciclopentenona. Aquesta reacció consta, a grans trets, de dos passos: la formació del complex de dicobalt hexacarbonil de l'alquí (per reacció entre l'acetilè i una font de cobalt, usualment $\text{Co}_2(\text{CO})_8$) i la posterior reacció del complex format amb una olefina. La reacció de Pauson-Khand, a més, té una gran compatibilitat amb diferents grups funcionals i és una gran eina per a la formació de ciclopentenones.

La gran importància de les ciclopentenones com a elements estructurals en diferents productes naturals, farmacèutics i de química fina, com són prostaglandines **5**, isocarbaciclins **6**, sesquiterpens **7** i jasmonats **8**, ha convertit la reacció de Pauson-Khand en una metodologia molt emprada en la síntesi de productes naturals (esquema 1.2).²

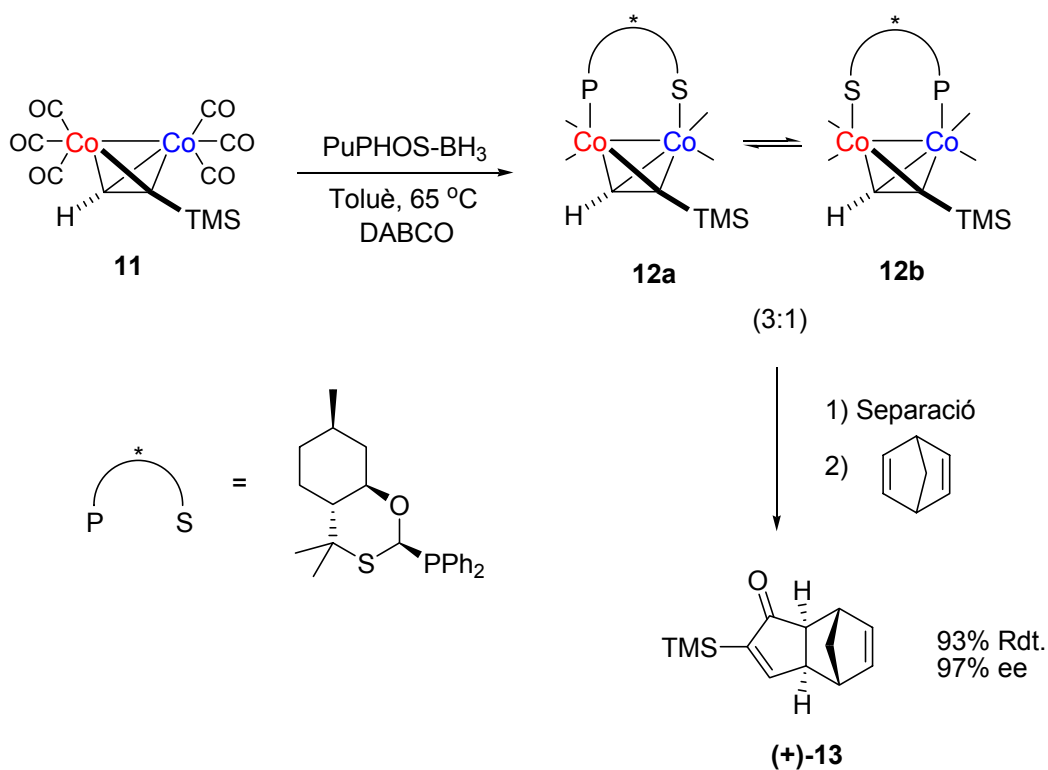
Esquema 1.2. Productes d'interès obtinguts a partir de la reacció de Pauson-Khand.

En la formació de la ciclopentenona final, es poden crear fins a dos nous centres quirals. Per tal d'introduir quiralitat en la reacció de Pauson-Khand, en el nostre grup de recerca i en d'altres s'han emprat amb èxit diferents auxiliars quirals. Tanmateix, des d'un punt de vista pràctic, és més atractiu l'ús de lligands quirals sobre el complex de cobalt. En aquest camp s'ha destacat el nostre grup de recerca. Darrerament s'han desenvolupat amb gran èxit una sèrie de lligands bidentats, capaços de coordinar-se als dos àtoms de cobalt dels complexos d'alquí en forma de 'pont' (esquema 1.3).³⁻⁵

Esquema 1.3. Lligands bidentats desenvolupats al nostre grup de recerca.

Aquests lligands en coordinar-se a un complex de cobalt donen lloc a dos diastereòmers (**12a/12b** en l'exemple que es mostra en l'esquema 1.4), interconvertibles entre ells a temperatures elevades, en una determinada relació segons les interaccions estèriques que es donin en cada cas (d' 1:1 a 4.5:1).

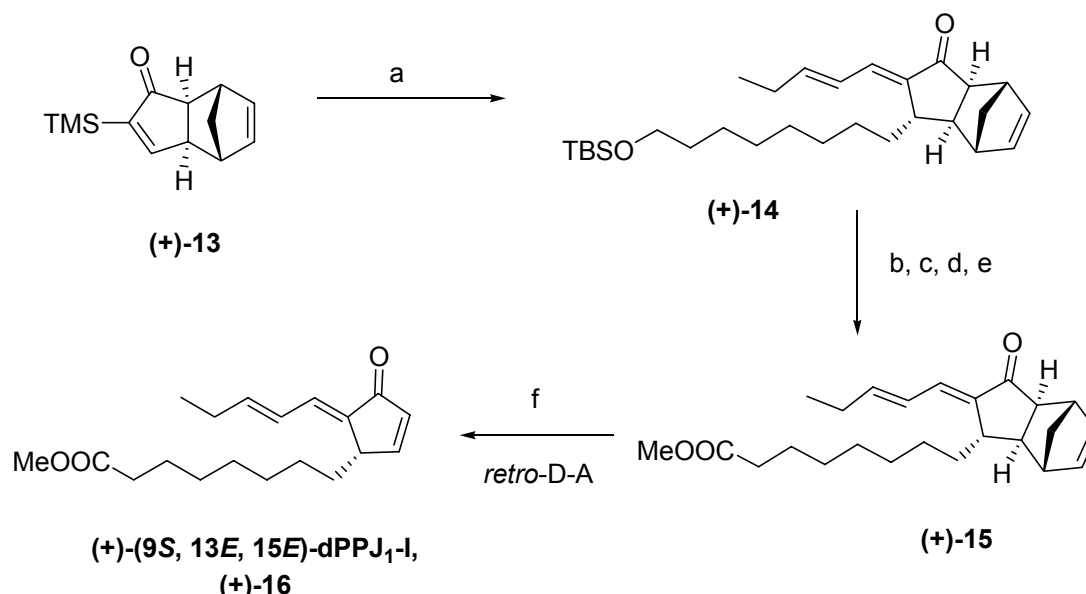
Esquema 1.4. Lligands bidentats en la reacció de Pauson-Khand.



Un cop separats (per cristal·lització o cromatografia en columna), la reacció de cada un d'aquests diastereòmers dona lloc a la formació d'un enantiòmer en elevada estereoespecificitat. Per a què el procés global transcorri amb bons rendiments, és necessària la formació predominant d'un dels dos diastereòmers que s'obtenen en la reacció d'intercanvi amb el lligand. Tal com s'ha comentat, aquesta relació no supera el 4.5:1.

A partir dels adductes òpticament purs obtinguts per aquesta metodologia, es poden sintetitzar diferents productes d'interès biològic, tal com es mostra en l'esquema 1.5. Partint de l'adducte **(+)-13** es pot accedir a productes d'interès natural, com són els èsters metílics dels fitoprostans J_1 (dPPJ1) I i II.⁶

Esquema 1.5. Síntesi de l'èster metílic de **dPPJ₁-I** realitzada al grup de recerca en col·laboració amb el Dr. P. Evans (Trinity College, Dublín).



a) i. BrMg(CH₂)₈OTBS, CuI cat. -78 °C → -5 °C. ii. 2-pentenal -78 °C → T. amb. b) AcOH/THF/H₂O. c) periodinà de Dess-Martin, CH₂Cl₂. d) NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH/H₂O. e) TMSCHN₂, C₆H₆/MeOH. f) MeAlCl₂, Anàhidrid maleic, microones, CH₂Cl₂.

En aquest context, per a la present tesi doctoral s'han plantejat els objectius següents:

- Obtenició de protocols que permetin millorar la diastereoselectivitat en la reacció d'intercanvi de lligand en els lligands bidentats P, S estudiats al grup de recerca que permetin l'obtenció majoritària d'un dels complexos diastereomèrics.
- Estudi de la reacció de Pauson-Khand dels complexos obtinguts.
- Estudi de la selectivitat en la reacció de Pauson-Khand catalítica asimètrica en presència d'aquests lligands.
- Síntesi i estudi de nous lligands bidentats per a la reacció de Pauson-Khand asimètrica.
 - Estudi de la reacció d'intercanvi de lligand.
 - Estudi de la selectivitat de la reacció de Pauson-Khand dels complexos obtinguts.
 - Estudi de la reacció de Pauson-Khand catalítica asimètrica en presència dels nous lligands.

Referències.

- (1) Per a revisions recents de la reacció de Pauson-Khand vegeu: a) Lashat, S.; Becheanu, A.; Bell, T.; Baro, A. *Synlett* **2005**, *17*, 2547-2570. b) Park, K. H.; Chung, Y. K. *Synlett* **2005**, 545-559. c) Gibon, S. E.; Mainolfi, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3022-3037. d) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1800-1810. e) Bonaga, L. V. R.; Krafft, M. E.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9795-9833. f) Hanson, B. E.; *Comments Inorg. Chem.* **2002**, *23*, 289. g) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263. h) 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**. i) Geis, O.; Schmalz, H. -G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**.
- (2) Schore, N. E. *Org. React.* **1991**, *40*, 1-90.
- (3) Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.
- (4) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243.
- (5) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053-8061.
- (6) Iqbal, M.; Evans, P.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Leffler, C.; Sinha, A. K.; Mueller, M. J. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 276-280.

