

“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 5

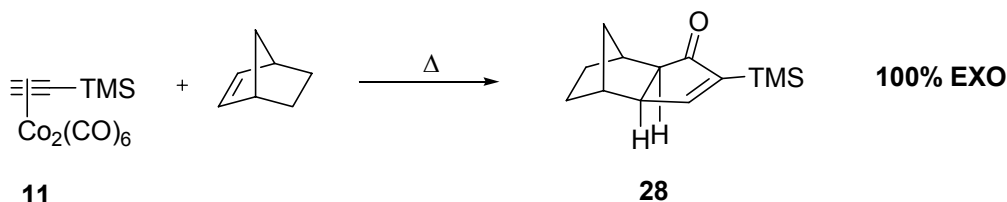
Estereoselectivitat en la reacció de Pauson-Khand intermolecular d'alquins terminals deficients en electrons

5.1 Introducció	159
5.2 Tria i síntesi dels substrats.....	162
5.3 Reaccions de Pauson-Khand dels alquins deficients en electrons.....	163
5.4 Estudi teòric de la reacció	165

5.1 Introducció

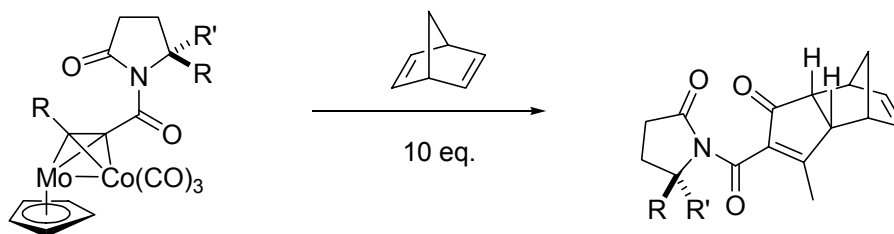
Tal com s'ha comentat en els capítols d'introducció i d'antecedents, la reacció de Pauson-Khand és una de les eines més importants en síntesi orgànica a l'hora de construir anells ciclopentenoides. Una de les claus per a l'ampli ús que els investigadors han fet de la reacció de Pauson-Khand és la seva elevada regio- i estereoselectivitat. La reacció d'un complex de cobalt amb un alquè té lloc pel cantó menys impedit de l'olefina. Per aquest motiu es creia que la reacció amb norbornè, norbornadiè o biciclo[3.2.0]heptè havia de conduir exclusivament a adductes *exo*.¹

Esquema 5.1. Reacció de Pauson-Khand. Formació d'adductes *exo*.



En la reacció de Pauson-Khand intramolecular existeixen nombrosos exemples on s'obtenen adductes del tipus *endo*.²⁻⁴ En la reacció intermolecular, no obstant, només hi ha dos precedents recents en la literatura on es formin adductes *endo* en la reacció intermolecular. Per una banda Moyano i col·laboradors van observar la inversió de la estereoquímica de la ciclació en la reacció de complexos heterobimetal·lics (Co–Mo, Co–W) de *N*-(2-alquinoil)-oxazolidinones^{5, 6} (esquema 5.2).

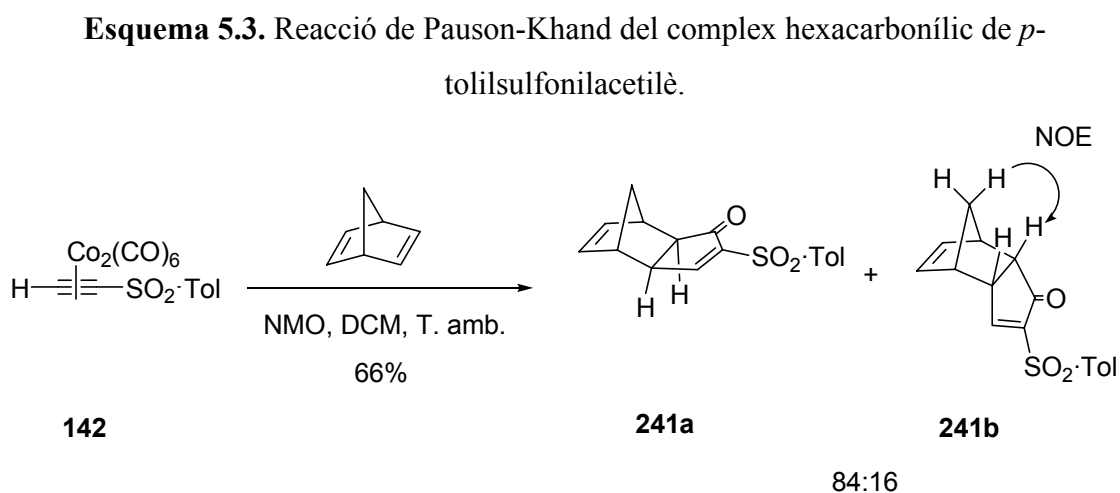
Esquema 5.2. Formació d'adductes *endo* en la reacció de Pauson-Khand.



Per la seva banda, Shen i Hsung van descriure que els complexos de dicobalt hexacarbonil de *N*-(1-alquinoil)-oxazolidinones també poden donar lloc, en alguns casos, a adductes del tipus *endo*.⁷ En ambdós estudis, aquesta inversió de l'estereoquímica de

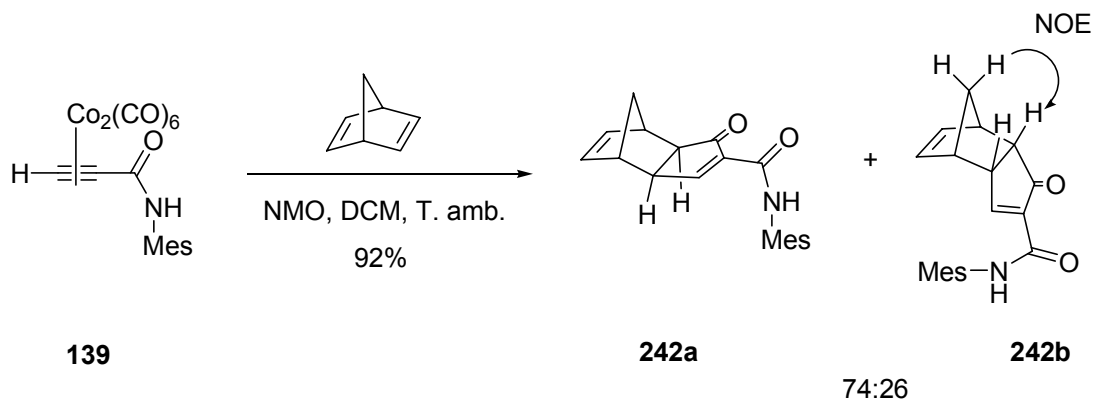
la ciclació s'observà només per a alquins interns i fou atribuïda a repulsions estèriques que forçaven el norbornadiè a coordinar-se de forma *endo*.

En dur a terme la reacció de Pauson-Khand del complex de cobalt de *p*-tolilsulfonilacetilè **142**, es va observar la formació d'un subproducte que es correspon, també, a un adducte de Pauson-Khand (esquema 5.3).



En un primer moment es va creure que aquest subproducte podria correspondre al regioisòmer de la cicloaddició. No obstant, estudis realitzats per NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) van detectar una interacció NOE positiva entre el pont metilè i els hidrògens dels caps de pont del bicicle. Aquesta interacció va permetre assegurar que el subproducte format corresponia a la ciclopentenona amb estereoquímica *endo*. El mateix succeí en fer reaccionar el complex de cobalt de la *N*-mesitilpropinamida **139** (esquema 5.4).

Esquema 5.4. Reacció de Pauson-Khand del complex hexacarbonílic de la *N*-mesitilpropinamida.



Es van aconseguir cristalls aptes per a l'estudi per difracció de raigs X mitjançant la cristal·lització del producte **242b** en hexà. L'anàlisi de l'estructura per difracció de raigs X de **242b** va confirmar l'estructura d'aquest producte amb estereoquímica *endo* (fig. 4.1).

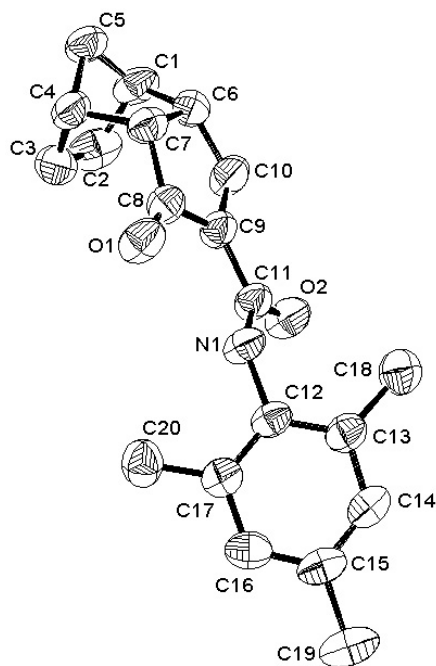


Fig. 4.1. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l'estructura obtinguda mitjançant la difracció de raigs X de **242b**.

Es va creure que la formació de l'adducte *endo* en aquest cas era deguda a la naturalesa electroattractora dels substituents dels acetilens emprats. Per aquest motiu es

va decidir dur a terme un petit estudi de l'estereoselectivitat de la reacció en alquins deficients en electrons.

5.2 Tria i síntesi dels substrats

Per a l'estudi de la reactivitat dels complexos de cobalt d'alquins deficients en electrons, es va decidir emprar els complexos hexacarbonílics **136**, **139**, **140**, que corresponen a 3 propinamides amb diferent grau de donació sobre el carbonil. També es van escollir el complex del *p*-tolilsulfonilacetilè **141** i els complexos del *p*-tolilsulfinilacetilè **243** i *p*-tolilsulfanilacetilè **244**. Així es disposaria de complexos amb una estructura similar i un poder electroattractor diferent en l'alquí: variant el grau d'oxidació sobre el sofre, es modula la capacitat electroattractora de l'alquí sense variar substancialment l'impediment estèric.

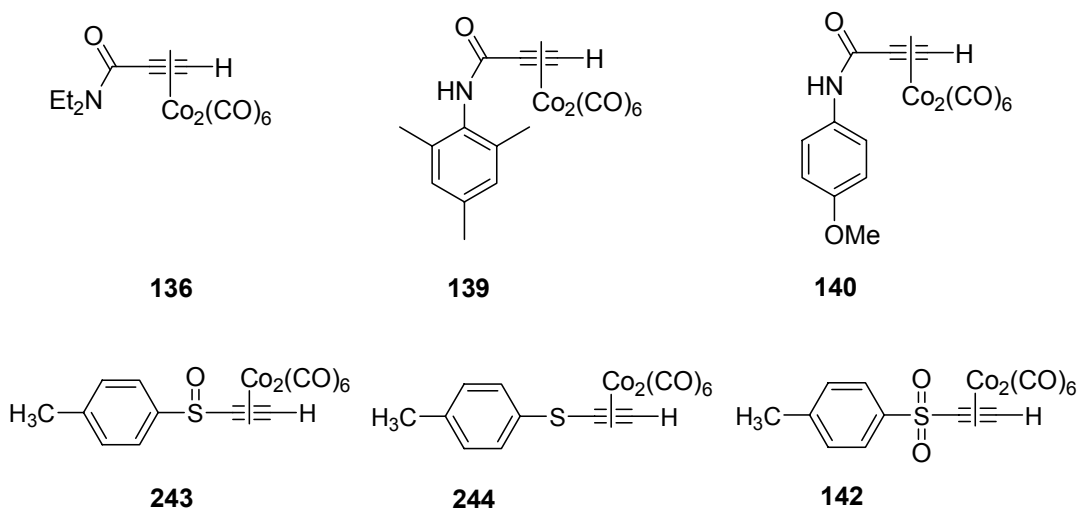
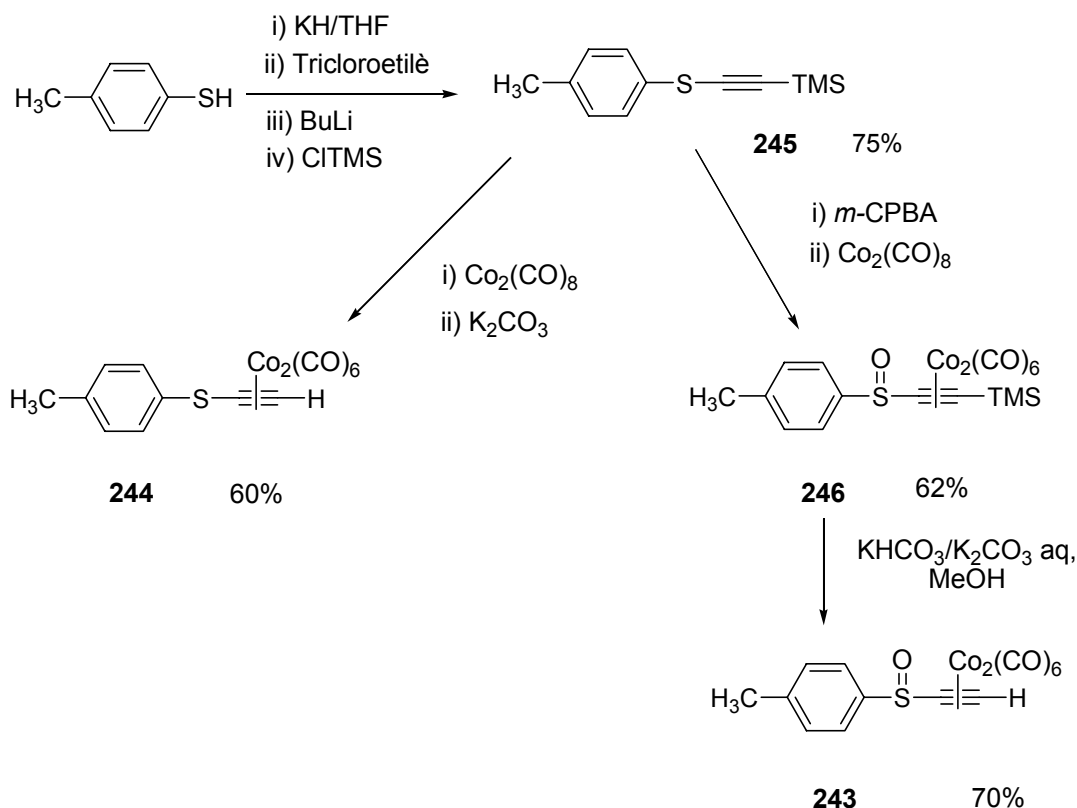


Fig 5.2. Complexos de cobalt d'alquins deficients en electrons.

Els complexos **136**, **139**, **140** i **142** ja havien estat sintetitzats al llarg de la present tesi (vegeu apartat 3.3). Els complexos **243** i **244** es van sintetitzar d'acord amb l'esquema 5.5.

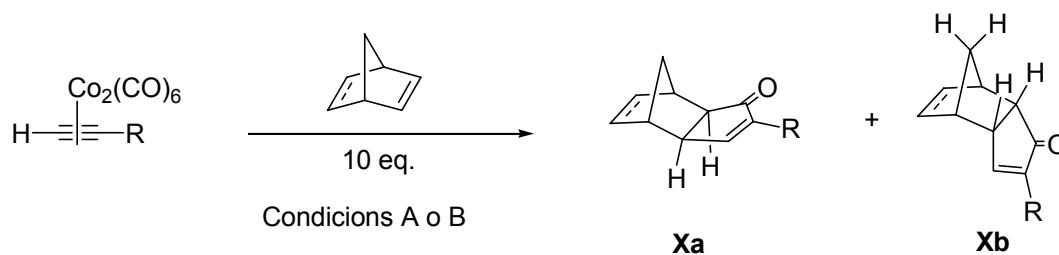
Esquema 5.5. Síntesi dels complexos de *p*-tolilsulfinilacetilè **243** i de *p*-tolilsulfanilacetilè **244**.



A partir del 4-metiltiofenol, seguint la metodologia descrita per Green,⁸ s'obté fàcilment el *p*-tolilsulfanil trimetilsilacetilè **245**. L'oxidació de **245** amb *m*-CPBA i complexació amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ condueixen fàcilment al complex **246**. Aquest complex és relativament sensible el medi bàsic; per aquest motiu s'ha d'eliminar el grup TMS en un medi tamponat $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ per arribar al complex **243** amb bon rendiment. D'altra banda **245** es converteix fàcilment en el seu complex de cobalt per tractament amb $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ i la posterior eliminació del grup TMS amb carbonat potàssic condueix al complex **244**.

5.3 Reaccions de Pauson-Khand dels alquins deficients en electrons

Un cop obtinguts els substrats a estudiar, es van sotmetre els diferents complexos a la reacció de Pauson-Khand amb norbornadiè. Es va emprar tant l'activació tèrmica com l'activació per NMO per comprovar si la inversió en la estereoquímica observada depenia o no de les condicions de reacció usades. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 5.1.

Taula 5.1. Reaccions de Pauson-Khand d'alquins deficients en electrons.

#	Co ₂ (CO) ₆ Complex	Condicions ^a	Temps (h)	Rdt. (%)	Adducte	Relació <i>exo:endo</i>
1	136	A	16	33	157a/157b	100:0
2	136	B	1	81	157a/157b	100:0
3	139	A ^b	16	44	242a/242b	77:23
4	139	B	1	92	242a/242b	74:26
5	139	B ^c	1	94	247a/247b	100:0
6	140	A	16	32	248a/248b	80:20
7	140	B	1	85	248a/248b	78:22
8	142	A	10	52	241a/241b	84:16
9	142	B	1	66	241a/241b	84:16
10	243	A	8	50	249a/249b	84:16 ^d
11	243	B	1	63	249a/249b	75:25 ^d
12	244	A	4	90	250a/250b	100:0
13	244	B	12	89	250a/250b	100:0

a) Condicions A: 10 equiv. norbornadiè, 60-70 °C, N₂, Toluè. Condicions B: 10 equiv. norbornadiè, NMO, T. amb., CH₂Cl₂. b) La reacció es va realitzar a 50 °C. c) La reacció es va dur a terme emprant 10 eq. de norbornè. d) L'adducte *exo* va ser obtingut com una mescla 2:1 de diastereòmers

En general, tal com es pot comprovar en la taula 5.1, la reacció de Pauson-Khand intermolecular d'alquins deficients en electrons amb norbornadiè no és estereoselectiva. Es pot arribar a obtenir fins a un 26% d'adducte *endo* (complex de la *N*-mesitilpropinamida, entrada 4). Les *N*-monoarilamides condueixen a quantitats elevades d'adducte *endo* (d'entre el 20 i el 26%, entrades 3-4 i 6-7). Per contra, el complex de la dietilpropinamida, menys electroattractor que les monoarilamides, va donar lloc exclusivament a l'adducte *exo*. Un comportament similar s'observa en els complexos sulfurats. Mentre que els complexos de *p*-tolilsulfonilacetilè i *p*-tolilsulfonilacetilè mostren un comportament similar i donen lloc a d'entre el 16% i el 25% d'adducte *endo*

(entrades 8-11), el complex de *p*-tolilsulfanilacetilè condueix de forma exclusiva a l'adducte *exo*.

El mètode d'activació emprat a la reacció no afecta significativament el curs estereoquímic de la reacció. La ciclació té lloc tant en condicions tèrmiques com per activació mitjançant NMO, i dona lloc a relacions *endo:exo* similars. De totes maneres els rendiments són superiors en emprar NMO. D'altra banda, l'anomalia observada en emprar norbornadiè no s'observa en fer servir norbornè en la reacció. Així doncs, l'ús de norbornè condueix exclusivament a adductes *endo*, segurament per l'impediment estèric que aporten els dos hidrògens de més.

5.4 Estudi teòric de la reacció

Per tal d'esbrinar el mecanisme que governa la estereoselectivitat en la reacció de Pauson-Khand, es va dur a terme un estudi per DFT. Es va estudiar la coordinació del norbornadiè i del norbornè a complexos de dicobalt d'alquins terminals. Per reduir el temps de càlcul es va emprar el complex de dicobalt del propí com a model simplificat. Els càlculs es realitzaren amb el funcional B3LYP. Es van optimitzar les estructures emprant el conjunt de bases LACVP per als àtoms de cobalt i el conjunt de bases 6-31G(d) per a la resta d'àtoms. Els resultats de les energies relatives obtingudes es mostren a la figura 4.3.

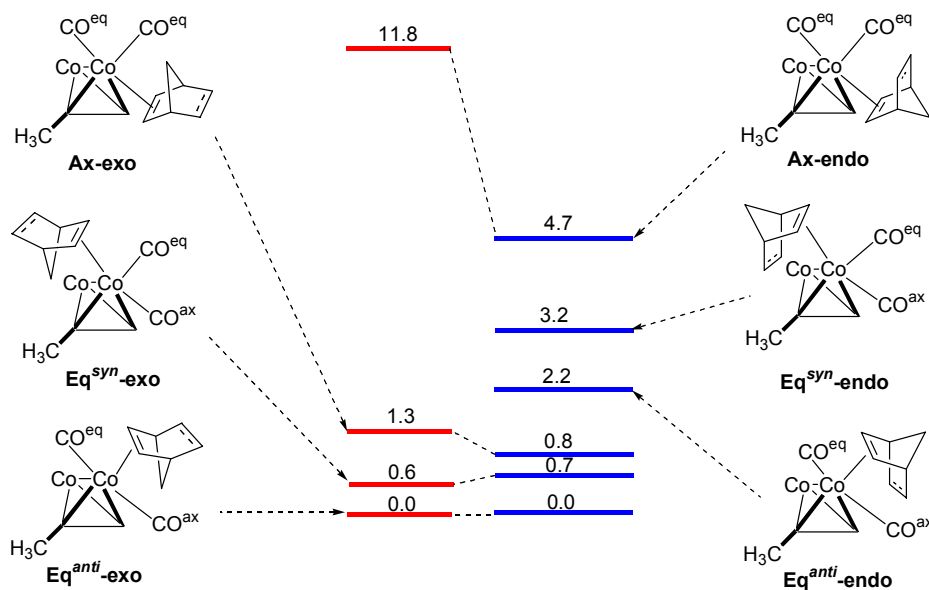
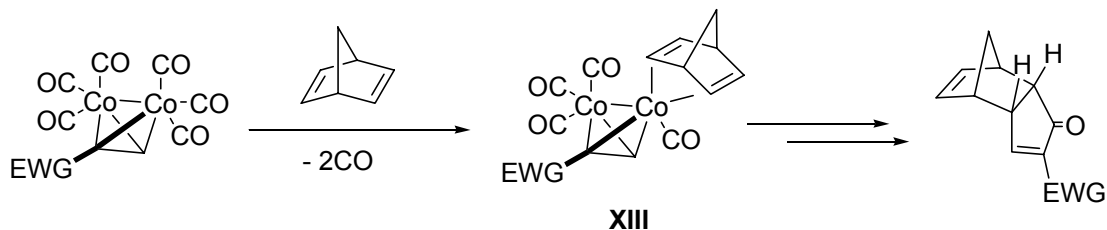


Fig. 4.3. Energies relatives (calculades per DFT) en kcal/mol per a la coordinació del norbornè (vermell) i norbornadiè (blau) al complex de dicobalt hexacarbonil del propí. Els lligands CO distals resten omesos per a millor claretat.

La coordinació de biciclo[2.2.1]heptens al complex de dicobalt del propí pot donar-se, per a cada orientació de l'olefina (*exo*, *endo*), en 3 llocs diferents: *pseudo*-axial, equatorial i *syn-pseudo*-equatorial. Això significa 6 complexos olefina-dicobalt diferents. Les energies relatives per a la coordinació mostren, com és d'esperar, que tant per al norbornè com per al norbornadiè la coordinació *exo* és menys energètica. En el cas del norbornadiè, la diferència d'energies va de 2.2 a 4.7 kcal/mol. Comparativament, la coordinació *endo* pel norbornè encara està més desafavorida. Només es va aconseguir localitzar l'isòmer axial per tal d'avaluar-ne l'energia: aquest isòmer resultà 11.8 kcal/mol més inestable que el seu isòmer *exo*. Això explica que, fins i tot en el cas d'alquins deficients en electrons, només es detecti l'adducte *exo*.

L'ús de norbornadiè implica la possibilitat d'una doble coordinació al complex de cobalt per la cara *endo*. Aquest fet és exclusiu pel norbornadiè, ja que pot actuar com a lligand bidentat. Una inserció de l'olefina a partir d'aquest tipus de complexos conduiria a adductes amb estereoquímica *endo*. Aquest pot ser l'origen dels adductes *endo* en alquins deficients en electrons. En aquestes espècies, l'enllaç Co–CO és més feble, a causa de l'absència de retrodonació per part del metall. En aquesta situació els lligands CO són més làbils i es poden dissociar més fàcilment i donar lloc a l'espècie **XIII** amb una certa proporció (esquema 5.6).

Esquema 5.6. Possible mode de coordinació *endo* pel norbornadè.

Aquesta seria una explicació plausible de la formació d'adductes *endo* observada en els substrats amb substituents electroacceptors.

Referències

- (1) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1971**, 36.
- (2) Casalnuovo, J. A.; Scott, R. W.; Harwood, E. A.; Schore, N. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1153-1156.
- (3) Pagenkopf, B. L.; Belanger, D. B.; O'Mahony, D. J. R.; Livinghouse, T. *Synthesis* **2000**, 1009-1019.
- (4) Adrio, J.; Rivero, M. R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2906-2909.
- (5) Ríos, R.; Pericàs, M. A.; Moyano, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1205-1208.
- (6) Ríos, R.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4903-4906.
- (7) Shen, L.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9353-9358.
- (8) Nebois, P.; Kann, N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7690-7692.

