



Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Doctorat i Formació Continuada

Departament de Química

Mecanismo y quimioselectividad de las reacciones de metilación de dobles enlaces $C=C$ y $C=O$ con diazometano catalizadas por complejos de paladio.

Memoria presentada en la Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona para optar al grado de Doctor en Química por **Cristóbal Rodríguez García.**

Visto bueno,

Vicenç Branchadell i Gallo Antoni Oliva Cuyàs Rosa M. Ortuño Mingarro

Cerdanyola del Vallès, Septiembre de 2001.

*Todo el que participa en una
discusión defiende dos cosas:
una tesis y a sí mismo.*

Paul Valéry

Agradecimientos.

Sería injusto empezar esta Tesis Doctoral sin agradecer a todas las personas que, directa o indirectamente, han ayudado, animado y/o apoyado en su realización. El trabajo que se presenta a continuación ha sido realizado durante cinco años en el Departamento de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, bajo la dirección de los profesores Rosa María Ortuño, Vicenç Branchadell y Antoni Oliva, a quienes quisiera agradecer, de una forma muy sincera, la ayuda y el apoyo prestado durante todo este tiempo. Puesto que el trabajo es interdisciplinar, se ha requerido de la ayuda desinteresada de muchas personas del citado Departamento y de la Facultad, como por ejemplo Teo Parella y Rosa Segura (Servei de Ressonància Magètica Nuclear), Josep Maria Paulís y Alba Eustaquio (Servei d'Anàlisi) y Àngel Àlvarez (Servei de Cristal·lografia). A todos ellos muchísimas gracias, al igual que a los Profesores Josep Ros y Joan Sola, por las discusiones que hemos tenido sobre los complejos de paladio. Al Profesor de la Universidad de Calgary Tom Ziegler, muchas gracias por acogerme en su grupo de investigación durante tres meses (y a Mrs. Vi en su casa!). Y como no, a quien me dado una Beca FPI y un contrato como Profesor Ayudante para realizar este trabajo: la Universitat Autònoma de Barcelona.

También durante este tiempo he convivido con una serie de compañeros, encerrados entre cuatro paredes y rodeados de productos peligrosos, con los que no puedo más que estar agradecido por vuestra ayuda y, sobre todo, amistad. Cronológicamente, me gustaría agradecer desde estas líneas a Cristina, Miguel, Noé, Javier y Jime, veteranos del grupo experimental, que me enseñaron a moverme por primera vez en el laboratorio. A Robert, Gerard, Joan, Rafa, Marta, Elena M., Elena G., Gemma y Beta, además de agradecer vuestra ayuda, un abrazo muy fuerte por vuestra amistad. Sandra, Jose, Raúl y Ona se han incorporado recientemente, e incluso alguno ya no está, pero muchas gracias a todos y mucha suerte en vuestra faceta investigadora. Respecto al grupo “teórico”, un abrazo también muy especial a Luis, Víctor, Óscar, Jean Didier, Xavi, Marc y Adriá, con los que he aprendido a moverme entre ordenadores y a apreciar los juegos en red.

Sería injusto olvidar a los compañeros del resto de grupos de investigación. Pensándolo fríamente, prácticamente todos los grupos del Departamento, así como sus

profesores, me han ayudado a salir de un aprieto en un momento dado. No puedo nombrarlos a todo porque ocuparían varias hojas y porque podría olvidarme de alguno de ellos, cosa que especialmente me dolería. Pese a ello, me gustaría agradecer particularmente a los compañeros del grupo de Moreno, de Font, de resonancia y teórico, vuestra ayuda y, en muchos casos, amistad. No me quiero olvidar del “Servicio Secreto” del Departamento, responsable de los “favorcillos” prestados, y que vuestros jefes no conocen. Concretamente, a Pepe, Montse, Agus, Isma, Nuria y otros que ahora no recuerdo pero que me han sacado las castañas del fuego más de una vez. Finalmente, un abrazo muy fuerte a Luna, Montse y Mercè, secretarias y auxiliar de laboratorio respectivamente, por vuestra ayuda prestada, y muchas veces olvidada.

No quiero olvidarme desde estas líneas de las personas que, desde fuera del Departamento, me han ayudado en los momentos más difíciles. Con Joan, Manel, José Manuel, Josep, Chesco y Toni son muchos años juntos y espero que muchos más los que pasaremos. A Antonio, Ricard, Agus y otros que no nombraré, pero que estáis en mi memoria, gracias por vuestra amistad y ayuda durante la carrera, y posteriormente, para llegar hasta aquí. A Bono, The Edge, Larry, Adam, Thom, los Gallagher, Manolo, Kenny, Kyle, Cartman y Stan, por acompañarme, virtualmente, en los momentos de bajón psicológico. Y a mi familia, especialmente a mis padres, por los sacrificios realizados para que su hijo pueda estudiar.

A mi familia, a mis compañeros/as.

Las publicaciones científicas ya realizadas a partir de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido las siguientes:

“Theoretical Study of the Mechanism of the Addition of Diazomethane to Ethylene and Formaldehyde. Comparison of Conventional ab Initio and Density Functional Methods”. Branchadell, V.; Muray, E.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Rodríguez-García, C.; *J. Phys. Chem.*, **1998**, *49*, 10106-10112.

“On the mechanism of olefin cyclopropanation catalyzed by metal carboxylates. A density functional study”. Rodríguez-García, C.; González-Blanco, O.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Branchadell, V.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 1073-1078.

“Stereoselective synthesis of chiral polyfunctionalized cyclohexenones and cyclohexanones. Palladium-mediated reaction between cyclohexenones and diazomethane”. Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Alvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1025-1034.

“Mechanism of Olefin Cyclopropanation by Diazomethane Catalyzed by Palladium Diacetate. A Theoretical Study”. Rodríguez-García, C.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Branchadell, V.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, *123*, 6157-6163.

Abreviaturas y acrónimos.

Ac	Acetato.
ADF	<i>Amsterdam Density Functional.</i>
CG	Cromatografía de gases.
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DFT	Teoría del funcional de la densidad.
EM	Espectroscopia de masas.
Et	Etilo.
HPLC	Cromatografía líquida.
GGA	Aproximación generalizada de gradiente.
IR	Espectroscopia de infrarrojos.
LDA	Aproximación de la densidad local.
Me	Metilo.
PDC	Dicromato de piridina.
Ph	Fenilo.
n.O.e	Efecto nuclear Overhauser.
ref.	Reflujo.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RX	Rayos X.
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butilo
TMSO	Trimetilsililoxi.

Índice

Índice.....	13
1 Introducción	21
1.1 El diazometano como agente ciclopropanante.....	23
1.2 Ciclopropanación de olefinas con diazoalcanos.	24
1.3 Trabajos previos del grupo de investigación sobre la ciclopropanación con diazometano y acetato de paladio(II).	33
2 Objetivos	37
3 Resultados y discusión	41
3.1 Estructura y estabilidad del diformiato de paladio en la reacción con diazometano.	45
3.1.1 Estructura del diformiato de paladio.....	45
3.1.2 Interacción de los complejos de diformiato de paladio con diazometano. .	48
3.1.3 Fragmentación de las estructuras metileno-insertado y primera aproximación mecanística a la ciclopropanación de olefinas.	53
3.2 Mecanismo de ciclopropanación de etileno con diazometano y diformiato de paladio.....	57
3.2.1 Reacciones competitivas del diformiato de paladio con diazometano o etileno	57
3.2.2 Ataque del etileno.	62
3.2.3 Complejos de paladio con más de un metileno insertado.	72
3.3 Reacciones del diazometano con acroleína y ciclohexenona catalizadas por formiato de paladio(II).	81
3.3.1 Reacciones de ciclopropanación de la acroleína y de la ciclohexenona.	81
3.3.2 Reacciones de metilénación del grupo carbonilo.....	83
3.3.3 Comparación de los resultados de la metilénación de los dobles enlaces C=C y C=O.	90
3.4 Estudio de la adición de CH ₂ N ₂ a ciclohexenona con catálisis de complejos de paladio.....	93
3.4.1 Estudio del orden de adición de las especies que reaccionan.	93
3.4.2 Utilización de diazometano valorado en solución de cloruro de metileno. 95	
3.4.3 El paladio metálico como catalizador.	97
3.4.4 El Pd(dba) ₂ como catalizador en la ciclopropanación.....	98

3.4.5	Utilización de ligandos libres en el medio de reacción.....	100
3.4.6	Estudio de la estequiometría substrato-catalizador.....	104
3.4.7	Resumen y conclusiones del estudio de la ciclopropanación de la ciclohexenona.....	106
3.5	Estudios experimentales de la adición de CH ₂ N ₂ sobre derivados ciclohexénicos con catálisis de paladio(II).	109
3.5.1	Síntesis de las 5(4 <i>H</i>)-oxazolonas (o azlactonas) y de la nitroolefina utilizadas como dienófilos.....	110
3.5.1.1	Síntesis de la azlactona 23	112
3.5.1.2	Síntesis de la azlactona 24	113
3.5.1.3	Síntesis de la azlactona 25	114
3.5.1.4	Síntesis de la azlactona 28	115
3.5.1.5	Síntesis de la nitroolefina 30	116
3.5.2	Síntesis de las ciclohexenonas.	117
3.5.2.1	Síntesis de la ciclohexenona 16	117
3.5.2.2	Síntesis de la ciclohexenona 14	119
3.5.2.3	Síntesis de la ciclohexenona 15	121
3.5.2.4	Síntesis de la ciclohexenona 17	124
3.5.2.5	Síntesis de la ciclohexenona 18	128
3.5.3	Reacción de las ciclohexenonas 14, 15, 16 y 17 con diazometano y acetato de paladio(II).	131
3.5.3.1	Reacción de la ciclohexenona 14 con diazometano.....	131
3.5.3.2	Reacción de las ciclohexenonas 15 y 16 con diazometano.	133
3.5.3.3	Reacción de 17 con diazometano.....	134
3.5.4	Recapitulación de los resultados experimentales.....	134
4	Conclusiones	137
5	Experimental	141
5.1	Observaciones generales.	143
5.2	Obtención de (Z)-2-fenil-4-benciliden-5-(4 <i>H</i>)-oxazolona, 24	145
5.3	Obtención de (3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i>)-5-fenil-4-espiro{4'[2'-fenil-5'(4' <i>H</i>)-oxazolona]}- 3-metoxiciclohexan-1-ona y (3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> , 5 <i>SR</i>)-5-fenil-4-espiro{4'[2'fenil-5'(4 <i>H</i>)- oxazolona]}-3-metoxi-ciclohexan-1-ona, 32	146

5.4 Obtención de (1 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-1-benzoilamino-6-fenil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, 16.....	147
5.5 Obtención de (<i>N</i>)-benzoil- <i>dl</i> -treonina, 22.....	148
5.6 Obtención de (<i>Z</i>)-2-fenil-4-metiliden-5(4 <i>H</i>)-oxazolona, 23.....	149
5.7 Obtención de la mezcla de diastereoisómeros (3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i>)-5-metilo-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona y (3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i>)-5-metilo-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 34.....	151
5.8 Separación y caracterización del diastereoisómero (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 34a.....	152
5.9 Obtención de (1 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-1-benzoilamino-6-metil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, 14.....	153
5.10 Preparación de diazometano.....	154
5.11 Obtención de (3 <i>aRS</i> ,4 <i>RS</i> ,7 <i>aSR</i>)-4-metil-3 <i>a</i> -metoxicarbonil-2-fenil-6-hidroximetil-3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzoxazol, 45, y caracterización (1 <i>R</i> *,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,6 <i>S</i> *)-2-benzoilamino-3-metil-2-metoxicarbonilbiciclo[4.1.0]heptan-5-ona, 43.....	155
5.12 Obtención de (<i>Z</i>)-2-fenil-4- <i>terc</i> -butiliden-5(4 <i>H</i>)-oxazolona, 25.....	157
5.13 Obtención de los diastereoisómeros (3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i>)-5- <i>terc</i> -butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 36a, y (3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i>)-5- <i>terc</i> -butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 36b.....	158
5.14 Separación y caracterización de (3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i>)-5- <i>terc</i> -butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 36a, y (3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i>)-5- <i>terc</i> -butil-4-espiro{4'[2'-fenil—5'(4 <i>H</i>)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona, 36b...	159
5.15 Obtención de (1 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-1-benzoilamino-6- <i>terc</i> -butil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, 15.....	161
5.16 Obtención de 1,2:5,6-bis- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -manitol, 26.....	162
5.17 Obtención de <i>Z</i> -2-fenil-4-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5(4 <i>H</i>)-oxazolona, 28.	163
5.18 Reacción de Diels-Alder entre <i>Z</i> -2-fenil-4-[(<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5(4 <i>H</i>)-oxazolona, 38, y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.....	165

5.19	Obtención de los diastereoisómeros (<i>1R, 2R, 3R</i>)-3-[(<i>4S</i>)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'H)-oxazolona]}-5-ciclohexen-1-ol, 38a, (<i>1R,2S,3S</i>)-3-[(<i>4S</i>)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolo)]-2-espiro{4'[2'-fenil-5'(4'H)-oxazolona]}-5-ciclohexen-1-ol, 38b.	168
5.20	Obtención de (<i>1R,2S,6R</i>)-1-benzoilamino-2-hidroxi-6-[(<i>4'S</i>)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]ciclohex-3-en-1-carboxilato de metilo, 39.....	170
5.21	Obtención de (<i>1R, 6R</i>)-1-benzoilamino-6-[(<i>4'S</i>)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-2-oxociclohex-3-en-1-carboxilato de metilo, 17.....	171
5.22	Obtención de (<i>1R*,3R,4R,6R*</i>)-3-Benzoilamino-4-[(<i>4'S</i>)-4'-(2'.2'-dimetil-1'-3'-dioxolo)-3-metoxicarbonilbicyclo[4.1.0] –heptan-2-ona, 47.	173
5.23	Obtención de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -gliceraldehído, 27.....	174
5.24	Obtención de (<i>3S</i>)-3,4- <i>O</i> -isopropiliden-3,4-dihidroxi-1-nitro-(<i>E</i>)-1-buteno, 30.	175
5.25	(<i>3S,4S</i>)-3-Metoxi-5-[(<i>4'S</i>)-4'-(2',2'-dimetil-1', 3'-dioxolo)]-4-nitrociclohexan-1-ona, 41.	177
5.26	Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH ₂ N ₂ y catálisis de Pd(AcO) ₂ (orden de adición normal).	178
5.27	Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH ₂ N ₂ destilado y catálisis de Pd(AcO) ₂ (orden de adición inverso).	179
5.28	Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH ₂ N ₂ valorado y catálisis de Pd(AcO) ₂	180
5.29	Reacción de ciclopropanación de ciclohexenona con CH ₂ N ₂ , catálisis de Pd(AcO) ₂ y PPh ₃ libre en seno de reacción.....	180
5.30	Reacción de ciclopropanación de la ciclohexenona con CH ₂ N ₂ destilado y catálisis de Pd(dba) ₂	181
Apéndices.....		183
A	Métodos teóricos.	185
A.1	Cálculo de la energía. La teoría del funcional de la densidad (DFT).....	185
A.1.1	Ecuaciones de Kohn-Sham.	187
A.1.2.	Aproximación de la densidad local.....	190
A.1.3.	Aproximación de gradiente generalizado.	190
A.1.4.	Funciones de base.	191

A.1.5. Efectos relativistas	192
A.2. Estudio de la hipersuperficie de potencial.....	193
A.3. Método de cálculo	195
A.3.1. Método de cálculo utilizado en el apartado 3.1.	195
A.3.2. Método de cálculo utilizado en los apartados 3.2 y 3.3.....	196
B Selección de espectros.....	199
C Datos cristalográficos.....	211

demostrado que el diazometano se puede descomponer ante la mayoría de los metales de transición⁴. En muchos casos, la descomposición de diazometano va acompañada de la eliminación de etileno y de otros productos volátiles, o incluso de polimetileno⁵.

Según Tomilov *et al.*⁶ en el artículo de revisión publicado en 1993 sobre la descomposición catalítica de diazometano como método de metilación, cuando los compuestos de paladio(II) son usados como catalizadores en la dediazotización de CH_2N_2 , también se forman especies catalíticamente activas que implican un cambio en el estado de valencia del paladio. De esta forma, los haluros o acetato de paladio son reducidos a paladio cerovalente, que se encuentra tanto en forma de precipitado negro como en solución en forma de complejos estabilizados por ligandos adecuados⁷. Bajo ciertas condiciones muy particulares, ciertos alquenos que proporcionan el correspondiente complejo π -olefínico, pueden jugar el mismo papel. Sin embargo, la estabilidad térmica de complejos de paladio cerovalente no siempre se cumple⁸ y depende significativamente de la naturaleza de los dobles enlaces del sustrato insaturado. De esta forma, en el caso del $\text{Pd}(\text{acac})_2$, la especie aparentemente catalítica es la de paladio univalente⁹.

1.2 Ciclopropanación de olefinas con diazoalcanos.

Uno de los métodos clásicos para realizar la ciclopropanación de olefinas es la utilización de diazoalcanos, $\text{R}^1\text{R}^2\text{CN}_2$. De esta manera se produce, en primer lugar, la

⁴ a) Brady, E.C.; Pettit, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6181. b) Chang, C-C; *Inorg. Chem. Acta.* **1984**, *94*, 259.

⁵ Werner, H.; Richards, J.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4976.

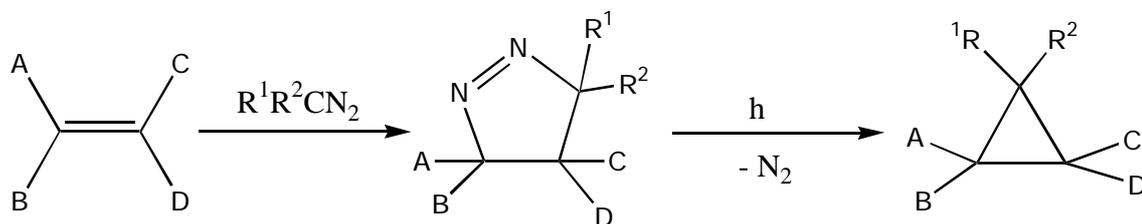
⁶ Tomilov, Y.V.; Dockichev, V.A.; Dzhemilev, U.M.; Nefedov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 799.

⁷ Tomilov, Y.V.; Bordakov, V.G.; dolgii, I.E.; Nefedov, O.M.; *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1984**, 582.

⁸ Green, M.; Howard, J.A.K.; Spencer, J.L.; Stone, F.G.A.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 271.

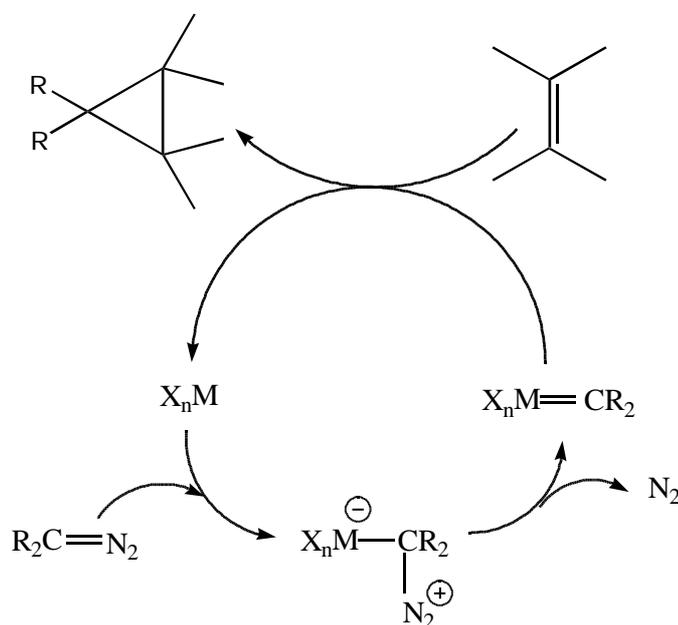
⁹ Dzhemilev, U.M.; Dockichev, V.A.; Sultanov, S.Z.; Khusnutdinov, R.I.; Tomilov Y.V.; Nefedov, O.M.; Tolstikov, G.A.; *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 1861.

formación de una pirazolina, la cual se descompone fotoquímicamente extruyendo nitrógeno molecular y obteniéndose finalmente el ciclopropano deseado (ver Esquema).



Esquema. Ciclopropanación de olefinas vía fotólisis de pirazolinas.

Existe también un método que evita el paso por la descomposición fotoquímica, consistente en utilizar un complejo metálico (paladio, rodio, cobre, etc.)¹⁰ como catalizador. Se acepta que, en la mayoría de los casos, el mecanismo de este proceso implica la formación de un complejo metal-carbeno, que reacciona con la olefina para dar el ciclopropano, tal y como se puede ver en el Esquema 1¹¹.

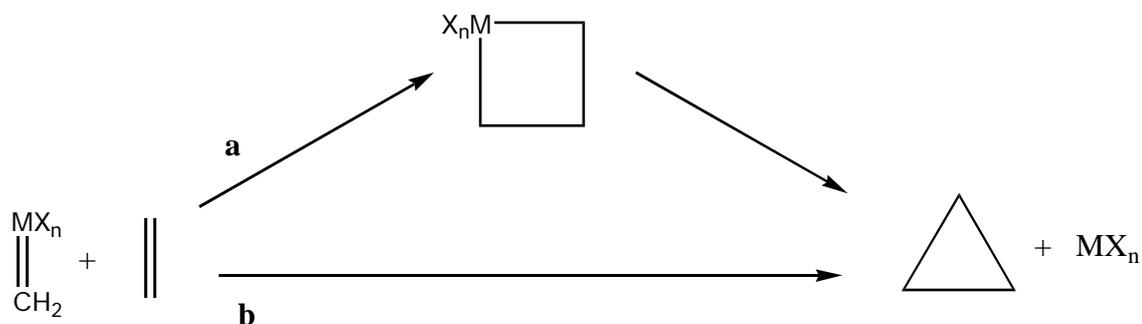


Esquema 1. Mecanismo de ciclopropanación a través de la formación de un complejo metal-carbeno.

¹⁰ (a) Mass, G.; *Top Curr. Chem.*; **1987**, 137, 75. (b) Tomilov, Y.V.; Dokichev, V.A.; Dzhemilev, U.M.; Nefodov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.*; **1993**, 62, 799. (c) Ye, T.; McKervey, A.; *Chem. Rev.*; **1994**, 94, 1091.

¹¹ (a) Doyle, M.P.; *Acc. Chem. Res.*; **1986**, 19, 348-356. (b) Doyle, M.P.; *Chem Rev.* **1986**, 86, 919.

La actividad catalítica de los compuestos de metales de transición depende de su capacidad de coordinación, la cual les permite reaccionar con diazocompuestos. La interacción con el diazocompuesto causa la pérdida de nitrógeno molecular y la producción de un complejo metal-carbeno, el cual transfiere el grupo CR_2 a un sustrato olefínico para dar el ciclopropano. Sin embargo, esta última etapa es muy poco conocida. En la bibliografía se han postulado diferentes caminos para la interacción de los complejos metal-carbeno con las olefinas¹² (ver Esquema 2). El camino **a** implicaría la formación de un intermedio de metalaciclobutano a través de un mecanismo concertado, que recordaría al intermedio producido en la metátesis de olefinas, mientras que la segunda vía, **b**, no implicaría la formación de un intermedio estable¹³.



Esquema 2. Dos mecanismos postulados para la ciclopropanación de olefinas con complejos metal-carbeno.

Cuando el diazoalcano utilizado es el diazometano, el metal más eficiente para descomponerlo, a fin de formar ciclopropano, es el Pd. La utilización de complejos de paladio(II), como acetato de paladio(II) o $PdCl_2 \cdot 2PhCN$, es especialmente recomendable cuando se ciclopropanan dobles enlaces $C=C$ de compuestos carbonílicos, -insaturados¹⁴ o pobres en electrones. Ni los catalizadores de cobre ni los de rodio(II) tienen una reactividad comparable frente al diazometano, a pesar de que son

¹² Al-Essa, R.J.; Puddephatt, R.J.; Thompson, P.J.; Tipper, C.F.H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1980**, *102*, 7546.

¹³ (a) Doyle, M.P.; *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 919 (b) Doyle, M.P.; Brandes, B.D.; Kazala, A.P.; Pieters, R.J.; Jarstfer, M.B.; Watkins, L.M.; Eagle, C.T.; *Tetrahedron Lett.*; **1990**, *31*, 6613.

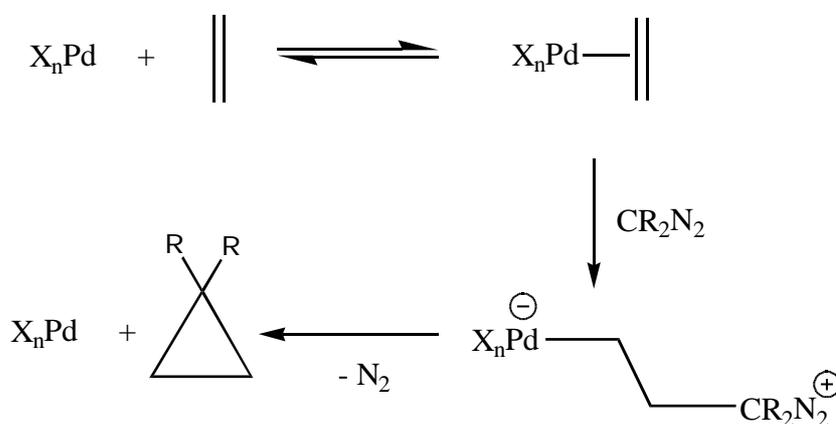
¹⁴ Majchrzak, M.W.; Kotelko, A.; Lambert, J.B.; *Synthesis*, **1983**, 469.

superiores respecto al acetato de paladio(II) si se utilizan reactivos diazocarbonílicos^{10a,13b}.

A pesar de que los complejos de paladio(II) llevan mucho tiempo siendo utilizados para estos fines, tanto el mecanismo de ciclopropanación como los intermedios implicados son muy poco conocidos, debido a que son difíciles de estudiar experimentalmente.

Denmark *et al.*¹⁵ propusieron un mecanismo a través de especies metal-carbeno, similar al representado en el Esquema 1, en sus estudios con complejos de bis(oxazolona)paladio. Sin embargo, Denmark no pudo determinar la naturaleza de la etapa de ciclopropanación.

A diferencia de los casos anteriores, también se han propuesto mecanismos alternativos donde no se pasa por un complejo metal-carbeno, como se puede observar en el Esquema 3¹⁶.



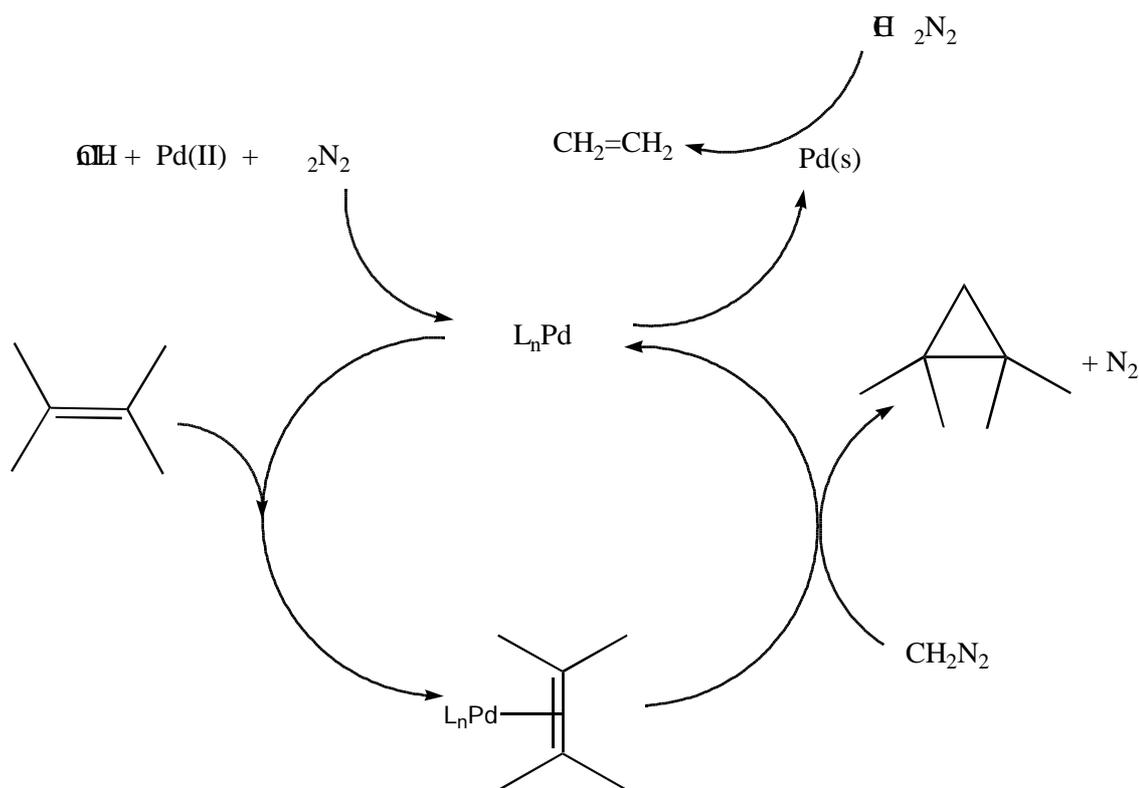
Esquema 3. Mecanismo de ciclopropanación a través de la adición de un diazoalcano a un complejo metal-olefina.

¹⁵ Denmark, S.E.; Stavenger, R.A.; Faucher, A.M.; Edwards, J.P.; *J. Org. Chem.*; **1997**, *62*, 3375.

¹⁶ Doyle, M.P.; *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Ed. Abel, E.W.; Stone, F.G.A.; Wilkinson, G.; Vol. 12, pag. 396, **1994**.

En la primera etapa de este mecanismo, la olefina se coordina con el complejo de paladio(II). Posteriormente, este intermedio es atacado por el diazometano, obteniéndose un intermedio que evoluciona a ciclopropano extruyendo nitrógeno. Este mecanismo tiene a su favor la gran capacidad del Pd para coordinar olefinas.

Finalmente, Tomilov *et al.*¹⁷ han propuesto un mecanismo que implica la reducción de Pd(II) a Pd(0) (ver Esquema 4).



Esquema 4. Mecanismo propuesto por Tomilov *et al.*¹⁷.

Según Tomilov, el compuesto de paladio(II) usado como catalizador es reducido inicialmente por el diazometano a un complejo de paladio con valencia baja estabilizado en solución por una olefina adecuada que actúa como ligando, L_nPd (0). Este complejo se coordinaría a la olefina susceptible de ser ciclopropanada, formando un complejo de

¹⁷ Tomilov, Y.V.; Bordakov, V.G.; Dolgii, I.E.; Nefedov, O.M.; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*; **1984**, 582, en Tomilov, Y.V.; Dokichev, U.M.; Nefedov, O.M.; *Russ. Chem. Rev.*; **1993**, 62, 799.

paladio π -olefínico. A continuación, este complejo reaccionaría con otra molécula de CH_2N_2 dando lugar a la formación del ciclopropano.

Este mecanismo también implicaría una serie de reacciones laterales que afectarían al rendimiento final del ciclopropano. Principalmente, el Pd(II) reducido a Pd(0), y que no ha podido ser estabilizado por las olefinas adecuadas, precipita como Pd metálico, Pd(s), el cual descompondría el diazometano en etileno y nitrógeno.

Los mecanismos postulados en la bibliografía plantean una serie de dudas y contradicciones entre ellos. La primera de todas es el estado de oxidación de la especie catalítica. Por una parte, en el mecanismo inicialmente propuesto la especie catalítica consta única y exclusivamente de Pd(II), mientras que en el mecanismo propuesto por Tomilov la especie catalítica es un compuesto de Pd(0). Denmark es el único que ha hablado de dos mecanismos: uno principal y selectivo, donde la especie catalítica es de Pd(II), y otro menos selectivo de Pd(0)¹⁸.

Otro problema que se plantea es la estructura de los intermedios postulados en los mecanismos. En general, dichos intermedios son difíciles de detectar y estudiar experimentalmente. En particular, los complejos de Pd con metileno, procedentes de la reacción con CH_2N_2 , no se han detectado. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto la formación de un complejo metal-carbeno como intermedio en la ciclopropanación de éteres de enol con diazoacetato de etilo catalizada por complejos de Cr(0)¹⁹ y de estireno, catalizada por complejos de Ru(II)²⁰, así como de complejos $[\text{M}-\text{CH}_2\text{N}_2]$ y $[\text{M}-\text{CH}_2]$ con átomos metálicos de cobre en una matriz de argón a 11 K²¹.

Muy recientemente, se han determinado las primeras estructuras de compuestos de paladio con carbenos que forman parte de sistemas heterocíclicos. Estas especies (ver

¹⁸ Denmark, S.E.; Stavenger, R.A.; Faucher, A.M.; Edwards, J.P.; *J. Org. Chem.*; **1997**, *62*, 3375

¹⁹ Pfeiffer, J.; Dötz, K.H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2828.

²⁰ Bianchini, C.; Lee, H. M. *Organometallics*, **2000**, *19*, 1833.

²¹ Chang, S.C.; Kafafi, Z.H.; Hauge, R.H.; Margrave, J.L.; Billups, W.E.; *Tetrahedron Lett.*; **1987**, *28*, 1733.

Figura 1) derivan, entre otras, de iones imidazolio²², y pueden ser utilizados como catalizadores de las reacciones de Heck o de Suzuki, así como en la co-polimerización de CO-olefinas²³. Su estabilidad térmica hace que puedan ser estudiadas mediante difracción de rayos X.

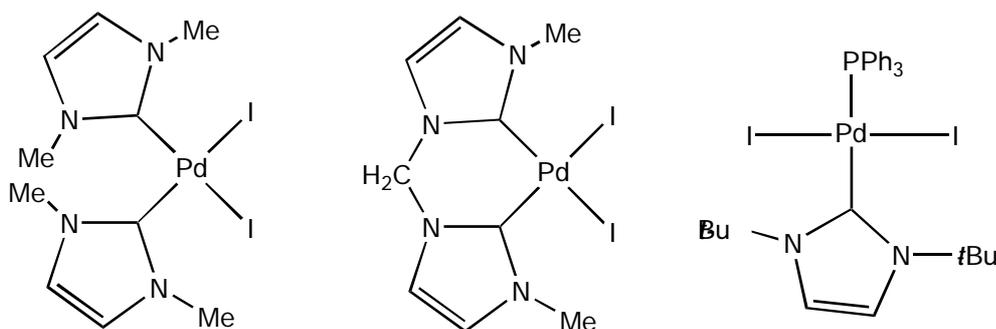


Figura 1. Estructuras de complejos de paladio(II) con carbenos heterocíclicos.

La formación de complejos de paladio-carbeno puede competir con la generación de derivados con metilenos insertados. Así, por ejemplo, al reaccionar diazometano con PdCl_2L , donde L es un ligando quelatante como olefinas o fosfinas, se obtiene el producto de inserción de metileno en el enlace Pd-Cl ²⁴. Estos tipos de complejos pueden jugar un papel en el mecanismo de ciclopropanación, por lo que será importante tenerlos en cuenta.

Otro intermedio postulado es el paladaciclobutano. Se conocen complejos con estructura de metalaciclobutano formados a partir de metales de transición del grupo 10,

²² (a) Baker, M.V.; Skelton, B.W.; White, A.H.; Williams, C.C.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; **2001**, 111.

(b) Hermann, W.A.; Bohm, V.P.W.; Gstottmayr, C.W.K.; Grosche, M.; Resinger, C.P.; Weskamp, T.; *J. Organomet. Chem.*; **2001**, 616.

²³ a) Herrmann, W.A.; Kocher, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1997**, 36, 3405. b) McGuinness, D.S.; Cavell, K.J.; Skelton, B.W.; White, A.H.; *Organometallics*, **1999**, 18, 1596. c) Xu, L.; Chen, W.; Xiao, J.; *Organometallics*, **2000**, 19, 1123. d) Gardiner, M.G.; Herrmann, W.A.; Resinger, C.P.; Schwarz, J.; Spiegler, M.; *J. Organomet. Chem.*; **1999**, 572, 239.

²⁴ (a) McCrindle, R., Arsenaul, G.J., Farwaha, R., McAlees, A.J., Sneddon, D.W., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 761. (b) McCrindle, R.; Ferguson, G.; McAlees, A. J.; Arsenault, G. J.; Gupta, A.; Jennings, M. C. *Organometallics*, **1995**, 14, 2741.

especialmente con Pt(IV)²⁵, y que participan en reacciones de metátesis. Hoffmann *et al.*²⁶ han sido los primeros en determinar una estructura de paladaciclobutano mediante difracción de rayos X implicado en una reacción de ciclopropanación. Dicha estructura se muestra en la Figura 2.

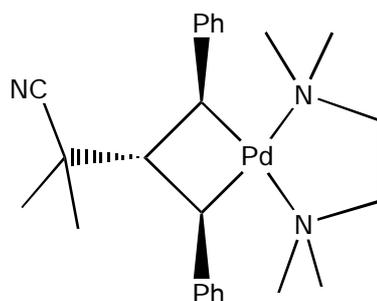


Figura 2. Estructura del paladaciclobutano estudiada por Hoffmann²⁶.

Respecto a la estructura del acetato de paladio(II) que, como se verá en próximos apartados, será ampliamente utilizado en esta Tesis Doctoral, también hay divergencias sobre la naturaleza del complejo que tiene un papel activo en la reacción. Cabe señalar que el acetato de paladio(II) es una especie trimérica, cuya estructura fue determinada por primera vez por Skapsky *et al.*²⁷ mediante difracción de rayos X. Posteriormente, Barton *et al.*²⁸ y Cotton *et al.*²⁹ ampliaron dichos estudios estructurales. En esta estructura, los tres átomos forman un triángulo equilátero y están unidos dos a dos por dos puentes de acetato. Alrededor de cada átomo de paladio, los oxígenos forman una geometría plano cuadrada. La simetría del compuesto es D_{3h} . En los mecanismos postulados con acetato de paladio(II) como catalizador no queda claro si la

²⁵ (a) Casey, C.P.; Scheck, D.M.; Shusterman, A.J.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**, *101*, 4233. (b) Jennings, P.W.; Johnson, L.L.; *Chem. Rev.*; **1994**, *94*, 2241.

²⁶ Hofmann, H.M.R., Otte, A.R.; Wilde, A.; Menzer, S.; Williams, D.J.; *Angew.; Chem. Int. Ed. Engl.*; **1995**, *34*, 100.

²⁷ (a) Skapsky, A.C.; Smart, M.L.; *Chem. Commun.*, **1970**, 658. (b) Cotton, A.; Han, S.; *Rev. Chim. Min.*, **1983**, *20*, 496. (c) Barton, D.H.; Khamsi, J.; Ozbalik, N.; Ramesh, M.; Sarma, J.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4661.

²⁸ Barton, D.H.; Khamsi, J.; Ozbalik, N.; Ramesh, M.; Sarma, J.C.; *Tetrahedron Lett.*; **1989**, *30*, 4661.

²⁹ Cotton, F.A.; Feng, X.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, *120*, 3387.

especie activa es el trímero o si bien éste se descompone en disolución dando lugar a la formación del dímero o del monómero.

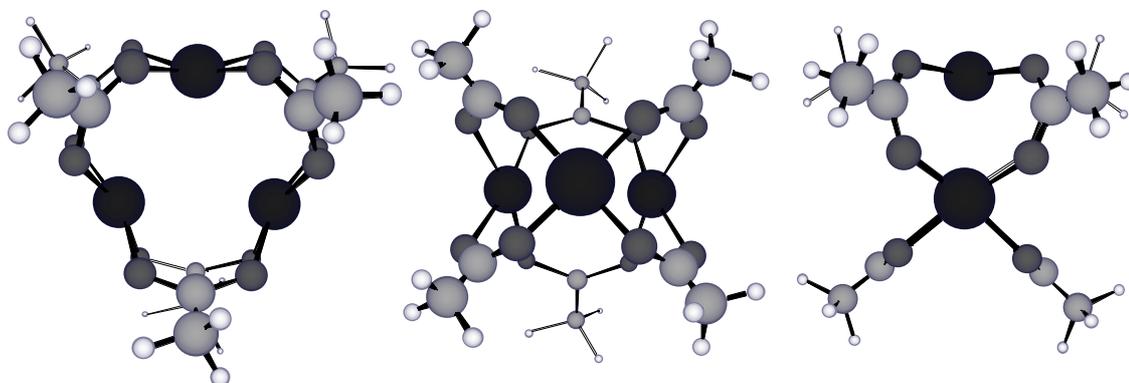


Figura 3. Estructura del $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]_3$ desde distintas perspectivas.

Debido a la inestabilidad de las especies postuladas en estos mecanismos de reacción, una posibilidad para evidenciarlas es mediante la utilización de cálculos teóricos. Pese a ello, se han realizado muy pocos trabajos teóricos relacionados con el mecanismo de ciclopropanación de olefinas. Siegbahn y Blomberg³⁰ han estudiado la formación de un paladaciclobutano a partir de la reacción entre un átomo de Pd y ciclopropano. Este proceso tiene una energía de reacción de $-22.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ y ocurre sin barrera energética alguna. Por otra parte, el mismo grupo de investigación ha estudiado la apertura de un anillo ciclopropánico por dicloruro de paladio. Dicha apertura es muy endotérmica, ya que la energía de reacción es de $37.5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Respecto a la reacción entre un metal y diazometano, Morokuma *et al.*³¹ estudiaron el proceso de formación del complejo cobre-metileno a partir de la reacción entre un átomo de cobre y diazometano, observándose que el proceso se lleva a cabo sin barrera energética y con una energía de reacción de $-34.9 \text{ kcal mol}^{-1}$.

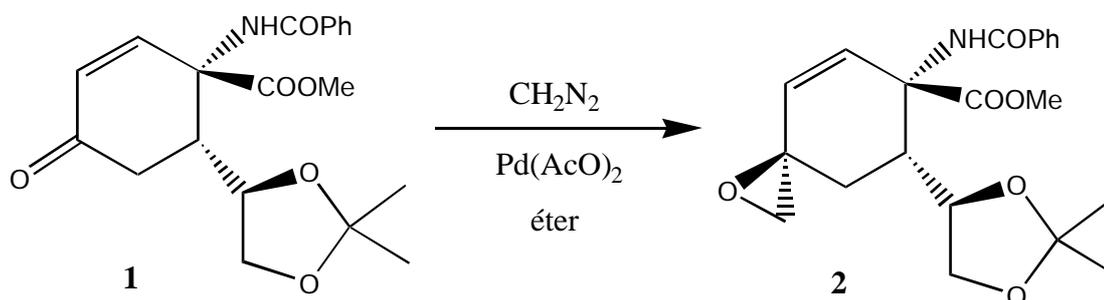
³⁰ Siegbahn, P.E.M.; Blomberg, M.R.A.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1992**, *114*, 10548.

³¹ Cui, Q.; Musaev, D.G.; Svernnson, M.; Morokuma, K.; *J. Phys. Chem.*; **1996**, *100*, 10936.

1.3 Trabajos previos del grupo de investigación sobre la ciclopropanación con diazometano y acetato de paladio(II).

La formación de pirazolinas a partir de la reacción entre olefinas y diazometano, con posterior fotólisis para obtener el ciclopropano, es un método ampliamente utilizado en nuestro grupo de investigación y que da unos resultados muy satisfactorios en la síntesis de aminoácidos ciclopropánicos³².

En relación con estudios sintéticos de aminoácidos con otros esqueletos carbocíclicos, se sintetizó el compuesto **1**. Cuando se intentó ciclopropanar el doble enlace C=C de **1** con diazometano y acetato de paladio (II) como catalizador, lo que se produjo fue la metilénación del carbonilo de la ciclohexenona dando el epóxido **2**³³ (ver Esquema 5).



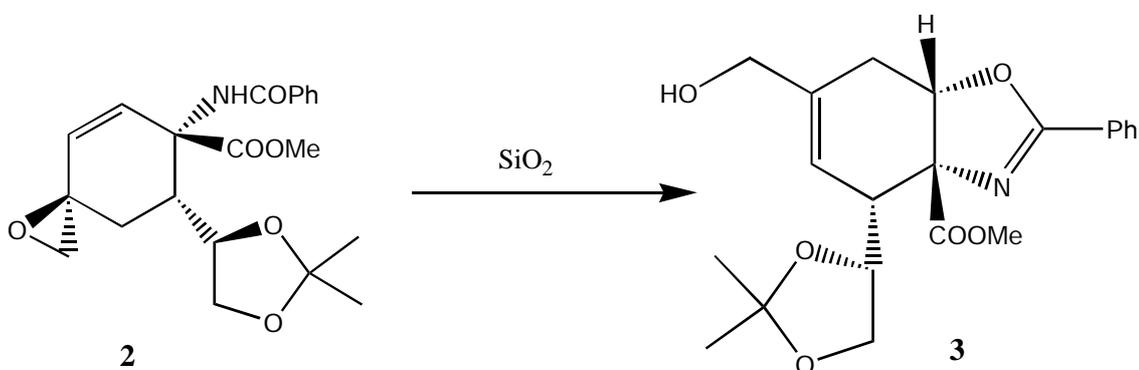
Esquema 5. Formación del epóxido **2** a partir de la ciclohexenona **1**.

Posteriormente, al intentar purificar **2** mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se produjo la evolución hacia un producto del tipo 2-oxazolina, **3**, tal y como se muestra en el Esquema 6.

³² (a) Jiménez, J.M.; Casas, R.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron Lett.*; **1994**, *35*, 5945. (b) Jiménez, J.M.; Rifé, J.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron: Assymetry*; **1995**, *6*, 1849. (c) Jiménez, J.M.; Rifé, J.; Ortuño, R.M.; *Tetrahedron: Assymetry*; **1996**, *7*, 537. (d) Martín-Vilà, M.; Hanafi, N.; Jiménez, J.M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; *J. Org. Chem.*; **1998**, *63*, 3581. (e) Illescas, B.; Rifé, J.; Ortuño, R.M.; Martín, N.; *J. Org. Chem.*; **2000**, *65*, 6246.

³³ Ortuño, R.M.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.F.; *Tetrahedron Lett.*; **1996**, *37*, 4059.

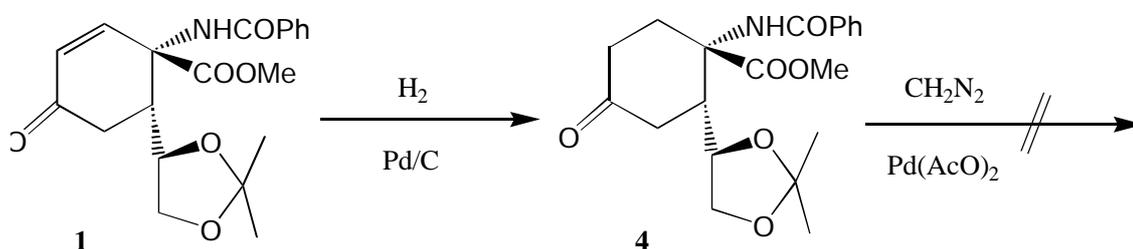
Dado que no se encontraron precedentes bibliográficos sobre la metilación de carbonilos en las condiciones aquí descritas, se decidió profundizar en su estudio.



Esquema 6. Formación de la 2-oxazolina en la columna cromatográfica de gel de sílice.

La primera idea fue repetir la reacción sin catalizador y el resultado fue que se recuperó íntegramente el producto de partida. Después de este experimento, se decidió estudiar la influencia de los grupos funcionales de la molécula sobre la producción del epóxido. Para ello se decidió modificarlos y observar si ocurrían cambios sustanciales.

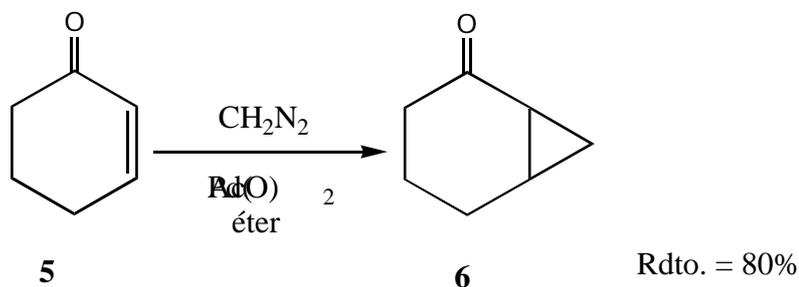
El primer paso fue la reducción del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ mediante hidrogenación catalítica. Pero un posterior tratamiento de la ciclohexanona **4** con diazometano y acetato de paladio(II) no dio el epóxido esperado, recuperándose el sustrato de partida (ver Esquema 7). Este hecho indica el papel fundamental del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ en el proceso.



Esquema 7. Hidrogenación de la olefina y posterior tratamiento con CH_2N_2 y acetato de paladio(II)

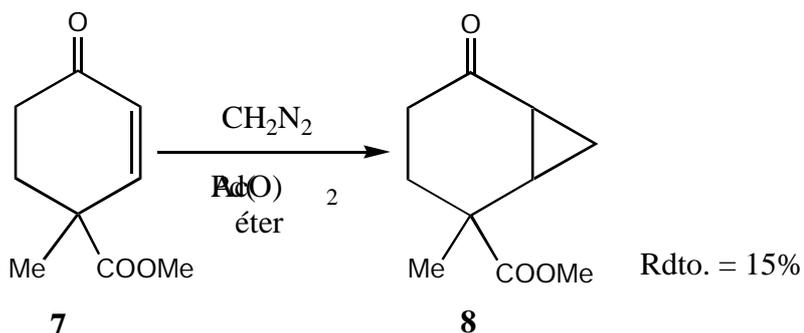
Otro experimento consistió en hacer la reacción sobre la ciclohexenona **5**, una molécula que, a diferencia de **1**, no tenía ningún sustituyente. El resultado fue que, de

nuevo, no se produjo la metilación del carbonilo, aunque sí la ciclopropanación, conduciendo al derivado **6** con un 80 % de rendimiento.



Esquema 8. Reacción de ciclohexenona con diazometano y acetato de paladio(II).

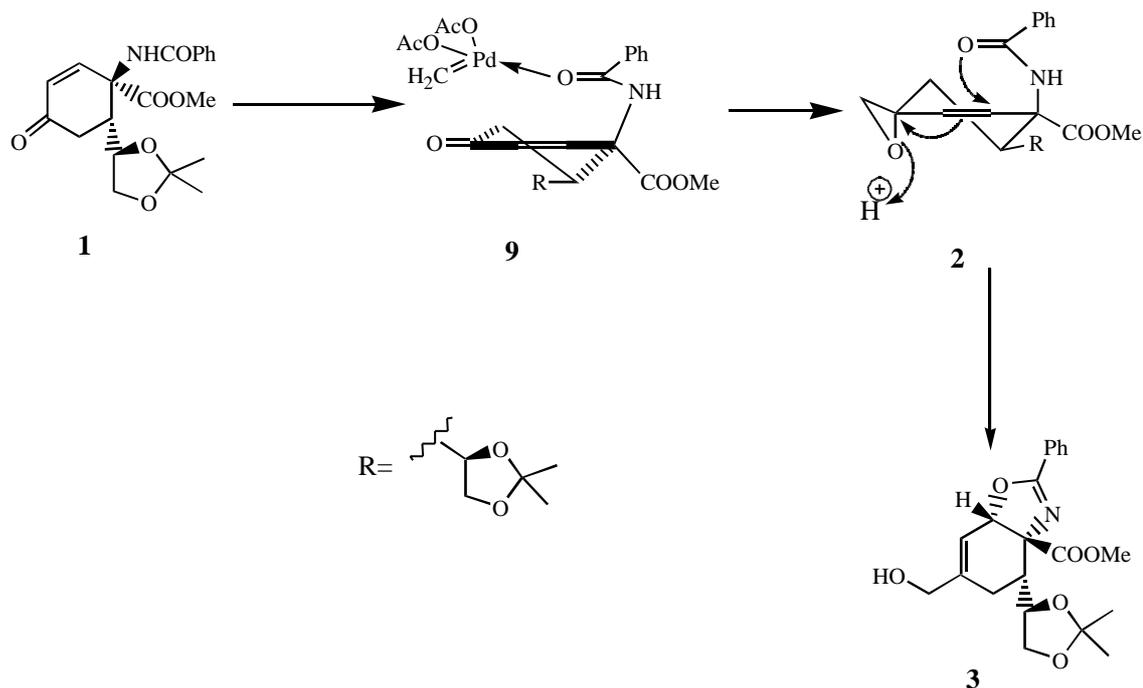
El último experimento realizado fue la reacción con la ciclohexenona **7**, que tenía un metilo y un éster como grupos sustituyentes en la posición α -carbonílica. Al igual que en el caso de ciclohexenona, **5**, nuevamente se obtuvo, como único producto, la especie ciclopropanada, aunque esta vez con un rendimiento inferior.



Esquema 9. Reacción de la ciclohexenona **7** para dar el ciclopropano **8**.

Con todos estos datos, se propuso un posible mecanismo para la reacción de metilación de **1**, que ocurre con un rendimiento del 70 % (ver Esquema 10). Este mecanismo implica la coordinación del paladio con el carbonilo de la amida³⁴ dando lugar a una especie tal como **9**, que corresponde a un complejo substrato-paladio-carbeno, a partir del cual el metileno es cedido intramolecularmente al carbonilo. Finalmente, la formación del anillo de oxazolona tiene lugar mediante apertura conjugada del epóxido según un mecanismo S_N2' intramolecular, la cual está favorecida por la acidez de la gel de sílice.

³⁴ Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; *J. Org. Chem.*; **1991**, 56, 4167.



Esquema 10. Posible mecanismo para la transformación de la ciclohexenona **1** en la oxazolina **3**.

Como se ha afirmado al comienzo de este apartado, no se conoce ningún precedente bibliográfico sobre la obtención de epóxidos conjugados a partir de ciclohexenonas por este método. Por ese motivo se creyó de interés el estudio detallado de esta reacción para obtener más información sobre el mecanismo de la misma y para conocer su alcance y aplicabilidad, esto es, para discernir si se trata de un método sintético general o bien nos hallamos ante un caso particular.

Con todos estos antecedentes, y dada la utilidad sintética de la reacción de metilación de dobles enlaces para acceder a anillos de tres miembros (ciclopropanos y oxiranos), se decidió iniciar un estudio sistemático, mediante experimentos y cálculos teóricos, de dichas reacciones, contemplando tanto aspectos mecanísticos como la identificación de las especies catalíticas y, más concretamente, el estado de oxidación del paladio que actúa como catalizador.

Ello nos llevó a plantear los objetivos de la presente Tesis Doctoral.