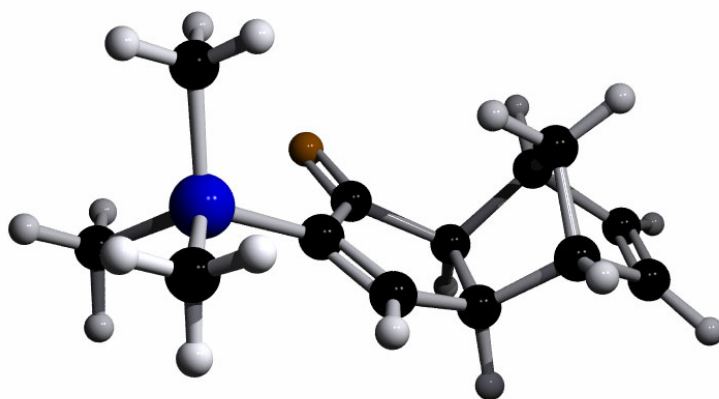


Tesi doctoral

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



### **3. Reaccions de Pauson-Khand**



### 3.1 Obtenció de l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornadiè.

#### 3.1.1 Reacció de PK enantioselectiva.

El primer objectiu d'aquesta tesi va ser l'obtenció de l'adducte **1** òpticament actiu de forma preparativa aprofitant la metodologia desenvolupada per X. Verdaguer en el nostre grup de recerca<sup>1</sup> (fig. 3.1). Disposar de (+)-**1** a escala de grams ens permetria reproduir totes les transformacions que es descriuen més endavant en aquesta tesi en sèrie racèmica per arribar a productes d'interès òpticament actius.

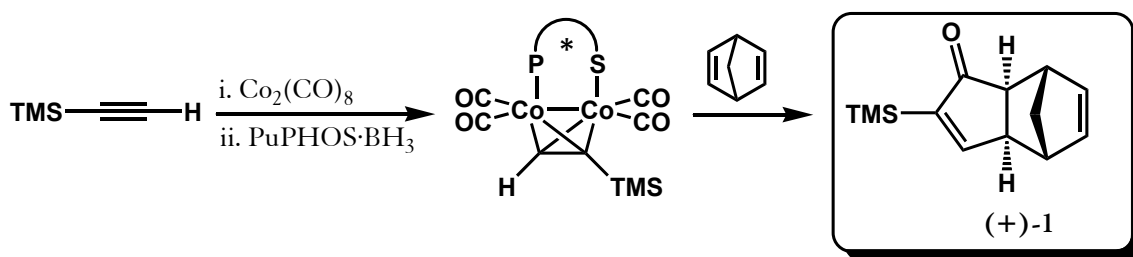


Figura 3.1

En el desenvolupament de reaccions de PK enantioselectives mitjançant l'aproximació d'un auxiliar quiral unit al complex de cobalt s'havien emprat exclusivament lligands que es coordinaven o formaven un quelat sobre un sol àtom de cobalt, com ara el lligand GlyPHOS o les fosfinoxazolines desenvolupades en el nostre grup. Aquests lligands, però, sempre presenten algun o més dels següent inconvenients:

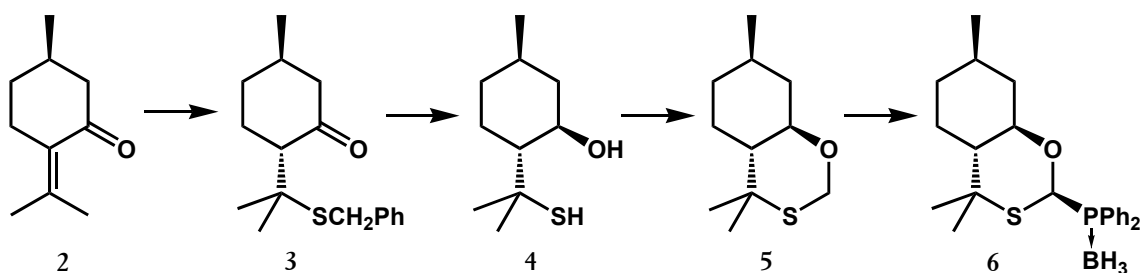
- Baixa diastereoselectivitat en la formació del complex .
- Díficil separació dels diastereòmers formats.
- Interconversió dels diastereòmers a temperatures relativament baixes.
- Disminució de reactivitat dels complexos obtinguts.

Davant d'aquests resultats el lligand PuPHOS es va dissenyar per assegurar una coordinació en forma de pont entre els dos àtoms de cobalt. El metilè que separa els àtoms de P i S afavoreix molt aquesta disposició, ja que en resulta un cobaltacicle de cinc baules mentre que la quelació sobre el mateix àtom de Co és gairebé impossible. Aquests resultats van quedar del tot corroborats quan X. Verdaguer va poder caracteritzar per difracció de raigs X el complex tetracarbonílic del 2-metil-3-butin-2-ol i el lligand PuPHOS. Tot i que la disminució de reactivitat dels complexos d'acetilens en incorporar-hi lligands P-

<sup>1</sup> Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243.

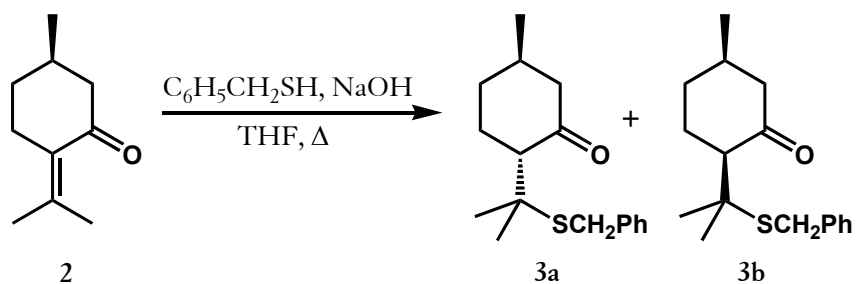
donadors està àmpliament descrita, la reactivitat dels complexos obtinguts amb aquest lligand es veu incrementada i es va postular que era deguda a l'enllaç hemilàbil S-Co que accelera la coordinació de l'olefina.

El lligand PuPHOS és fàcilment accessible en un sol pas a partir de l'oxatíà **5** descrit per Eliel i que es prepara al seu torn en tres passos a partir de la (+)-pulegona (**2**)<sup>2</sup>. Aquest producte s'obté en quatre passos en la seva forma protegida com a complex amb borà per evitar-ne l'oxidació.



*Figura 3.2*

El primer pas consisteix en l'addició conjugada del benziltiol sobre la pulegona en medi bàsic en THF. Per a aquesta reacció es va seguir exactament la metodologia descrita per Eliel, tot reduint-ne les quantitats a la meitat (100 g de pulegona), i es va obtenir una mescla diastereomèrica dels sulfurs **3** amb un 95% de rendiment. L'anàlisi per RMN de <sup>1</sup>H va mostrar una relació entre **3a** i **3b** de 93:7.



*Figura 3.3*

El producte de l'addició conjugada, **3**, es va fer servir directament sense purificació en el següent pas, que consisteix en la reducció del grup carbonil i desprotecció del grup benzil amb sodi en amoníac líquid. Després del tractament àcid es va obtenir, amb un 81% de rendiment, una mescla de diastereòmers en la qual hi havia un 80% aproximadament del diastereòmer esperat, **4**, tal i com s'observà per ressonància magnètica de <sup>1</sup>H. Aquesta

<sup>2</sup> E. L. Eliel, J. E. Lynch, F. Kume, S. V. Frye, *Org. Synth.* **1987**, 65, 215-223.

reacció es va dur a terme en dues parts a causa de la gran quantitat d'amoníac que calia líquuar i amb petites modificacions respecte del procés original en els temps de reacció.

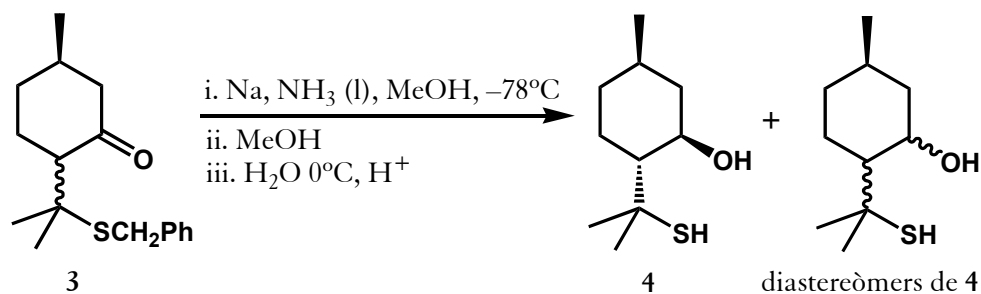


Figura 3.4

El següent pas consisteix en la formació del tioacetal corresponent amb formaldehid i catàlisi àcida. Per a la preparació de l'oxatià **5** es van dur a terme certes modificacions respecte del procés descrit per Eliel. En lloc de benzè es va fer servir toluè i 3 equivalents de paraformaldehyd en lloc dels 1.2 descrits. La reacció va tenir lloc en 2h 30 min. i s'obtingué així una mescla que contenia essencialment dos diastereòmers. El majoritari (**5**) es va cristal·litzar en pentà a  $-78^\circ\text{C}$  tot sembrant la dissolució amb uns cristalls del producte pur i es va obtenir un 42% del producte diastereomèricament pur.

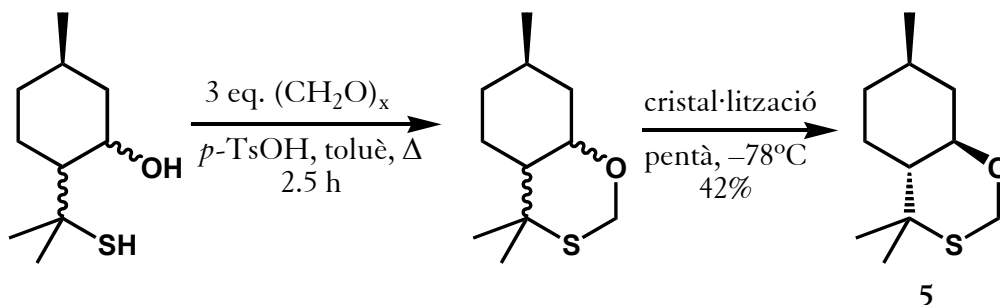


Figura 3.5

El darrer pas consisteix en la introducció del grup difenilfosfina, seguint la metodologia desenvolupada per X. Verdaguer: es genera l'anió de l'oxatià amb *sec*-butil-liti, aquest s'alquila amb clorodifenilfosfina i finalment es complexa la fosfina amb  $\text{BH}_3$ . Aquesta operació es va dur a terme amb  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  en lloc de  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  emprat en la metodologia original (per evitar olors desagradables en treballar a gran escala), sense que el rendiment se'n veiés afectat. Després de triturar el sòlid en una mescla hexà/AcOEt 9:1 s'obtingué un 83% del complex  $\text{PuPHOS} \cdot \text{BH}_3$  (**6**). Per tal de disposar d'un producte d'elevada puresa per al següent pas de síntesi (formació del complex de cobalt), el producte es va recrystal·litzar amb un rendiment global del 70%.

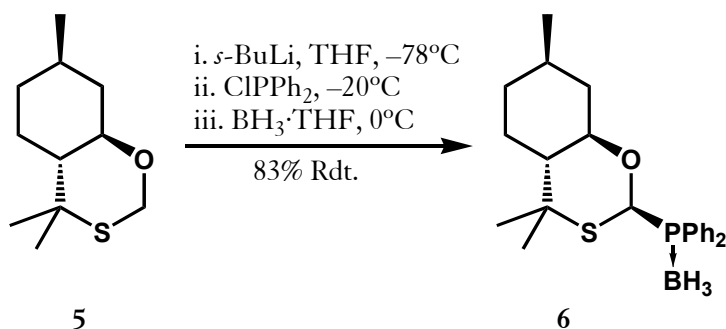


Figura 3.6

Per a preparar l'adducte de PK òpticament actiu del trimetilsililacetilè i el norbornadiè, es va escalar el procediment descrit per X. Verdaguer a escala multigram. El complex de dicobalt hexacarbonil del trimetilsililacetilè (7), producte que s'obté fàcilment i de forma quantitativa fent reaccionar l'alquí amb dicobalt octacarbonil en hexà, es va fer reaccionar amb l'auxiliar protegit 6 en toluè anhidre a  $65^{\circ}\text{C}$  durant 5 hores, emprant diazabisciclo[2.2.2]octà (DABCO) com a agent de desprotecció de la fosfina protegida. Després es va deixar equilibrar la mescla durant 16 hores a  $75^{\circ}\text{C}$ . De la mescla diastereomèrica de complexos obtinguda (dr 3:1) es va cristal·litzar el majoritari en toluè/etanol. De les aigües mares es pot obtenir una mescla 3:1 equilibrant a  $75^{\circ}\text{C}$  i cristal·litzar-ne de nou el producte majoritari, seqüència que esdevé un procés dinàmic de resolució. Amb diverses repeticions d'aquest procés es va obtenir un 66% del diastereòmer majoritari 8a a escala de 6 g.

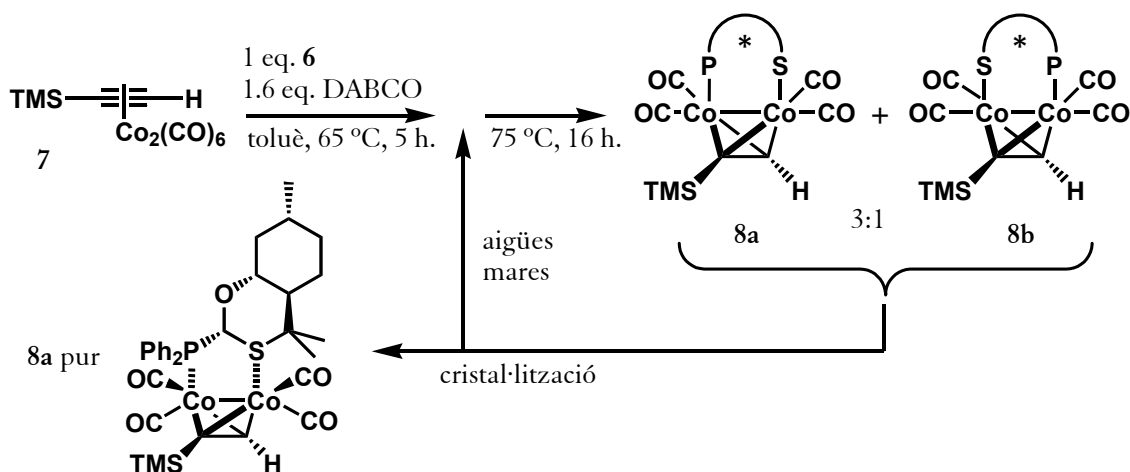
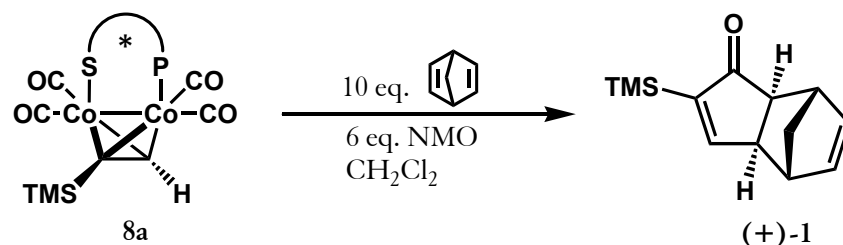


Figura 3.7

El complex distereomèricament pur obtingut es va fer reaccionar amb norbornadiè en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  amb NMO com a activant i a temperatura ambient. X. Verdaguer havia descrit un

97% d'excés enantiomèric en una reacció que va durar tres dies realitzant-la a molt petita escala (<100 mg) però a les nostres mans el temps de reacció es va allargar fins a 14 dies. Fins i tot passat aquest temps encara restava una petita quantitat de complex de partida que dificultava la purificació del producte, si bé no interferia en la determinació de la puresa enantiomèrica per cromatografia de gasos que va resultar ser del 97%. En aquest punt, i abans de fer la reacció a gran escala, ens vàrem plantejar estudiar si amb l'augment de la temperatura es podia reduir el temps de reacció sense afectar el rendiment i sobretot l'excés enantiomèric del producte. Així, es va comprovar que duent a terme la reacció en les mateixes condicions a 45 °C i al doble de concentració s'obtenia el producte esperat amb un ee del 96% i un rendiment del 96% en un temps de 4 dies i sense observar-se complex de partida. Finalment, el producte es va recristal·litzar d'hexà calent i es va obtenir la ciclopentenona (+)-1 amb un 99% d'excés enantiomèric (taula 3.1).



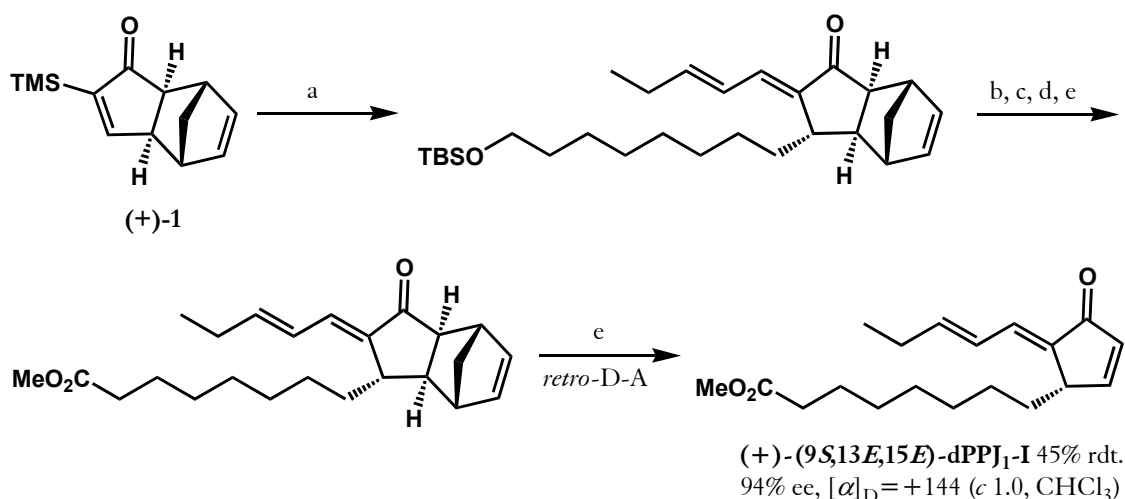
Escala (8a)	T	Temps	Rdt.	ee (rec.)
150 mg	25 °C	14 d	99%	97%
150 mg	45 °C	4 d	98%	97%
4.2 g	45 °C	4d	96%	96% (99%)

**Taula 3.1**

Al llarg d'aquesta tesi doctoral es va iniciar una col·laboració amb els Drs. P. Evans (Trinity College, Dublin) i M. J. Mueller (Universität Würzburg, Würzburg) per dur a terme la síntesi de fitoprostans seguint l'esquema sintètic descrit al capítol 2 i avaluar-ne l'activitat biològica<sup>3</sup>. A partir del producte **1** òpticament actiu preparat al nostre laboratori es van sintetitzar al del Dr. Evans els èsters metílics dels desoxifitoprostans J<sub>1</sub> (dPPJ<sub>1</sub>) I i II seguint seqüències sintètiques com la descrita a continuació.

<sup>3</sup> Iqbal, M.; Evans, P.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Loeffler, C.; Sinha, A. K.; Mueller, J. M. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 276-280.





a) i. BrMg(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OTBS, CuI cat. ii. 2-pentenal. b) AcOH/THF/H<sub>2</sub>O. c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. d) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O. e) TMSCHN<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH. e) MeAlCl<sub>2</sub>, AM, microones, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Figura 3.8**

Aquesta seqüència ens ha permès assignar per primer cop l'estereoquímica absoluta d'ambdós productes. Crida l'atenció la diferència en la rotació específica amb el valor descrit pel dPPJ<sub>1</sub>-I (+20)<sup>4</sup>. Aquest fet s'explicaria per la biosíntesi no enzimàtica d'aquests compostos junt amb la seva metabolització enzimàtica i fins i tot la seva isomerització en el procés d'extracció. En canvi el producte derivat de (+)-1 va mostrar una excel·lent puresa enantiomèrica en analitzar-lo per HPLC (columna Chiralpak AD, hexà-EtOH 99:1, 0.1 mL/min) la qual cosa indica que el producte és configuracionalment estable i que no hi ha racemització al llarg de la seqüència sintètica.

L'activitat biològica d'aquests productes en diferents assaigs en què s'avaluen els metabòlits associats a l'estrès oxidatiu en plantes ha resultat ser semblant independentment de la seva regioquímica, l'estereoquímica relativa i fins i tot la configuració absoluta. Aquest fet reforça un nou concepte en què els fitoprostans, provinents de la oxidació no enzimàtica (racèmica, no estereoselectiva) de l'àcid linoleic funcionen com a mediadors de l'estrès oxidatiu iniciant la resposta de defensa envers aquest en plantes.

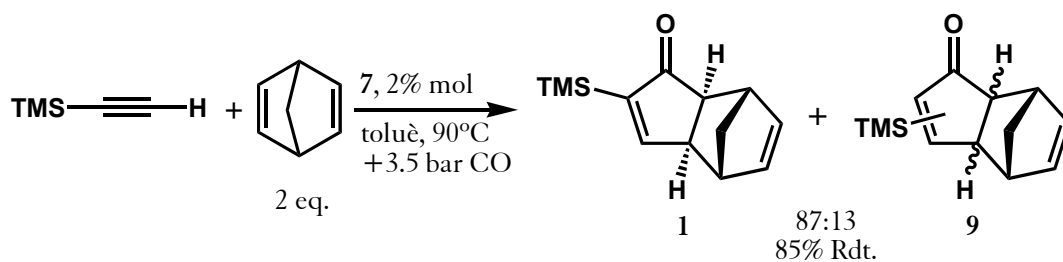
### 3.1.2 Reaccions de PK catalítiques (CPKR).

Per tal d'obtenir (±)-1 en quantitats abundants per poder explorar-ne les transformacions com es descriurà en els capítols següents, es va veure la necessitat de

<sup>4</sup> Bohlmann, F.; Singh, P.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 371-374.

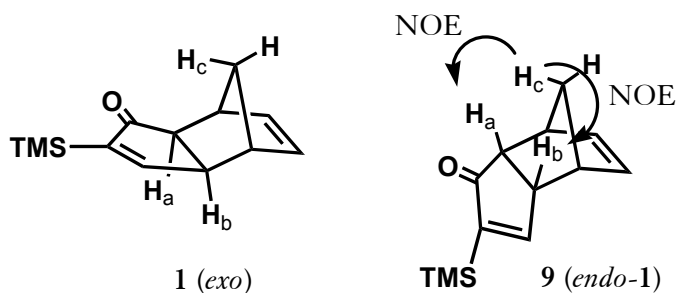
desenvolupar un protocol catalític per obtenir aquest producte evitant així l'ús de grans quantitats de dicobalt octacarbonil, tant per la despesa que comporta com per la dificultat en la purificació quan s'empra en quantitats estequiomètriques.

Per dur a terme aquestes reaccions es va optar per emprar principalment el complex de dicobalt hexacarbonil del trimetilsililacetilè com a catalitzador més estable que el dicobalt octacarbonil. Les reaccions es van dur a terme en un reactor de pressió (250 mL) equipat amb un manòmetre, una vàlvula de sobrepressió (tarada a 10 bar) i una sortida amb una clau de 3 vies on es connectaria una bombona de monòxid de carboni que ens permet regenerar l'espècie catalítica. Es va fer un assaig preliminar amb un 2% molar del complex en toluè a uns 90°C i a 3.5 bar de sobrepressió de CO emprant 2 mols de norbornadiè per mol de trimetilsililacetilè i en el cru es van detectar essencialment dos isòmers en una relació 87:13.



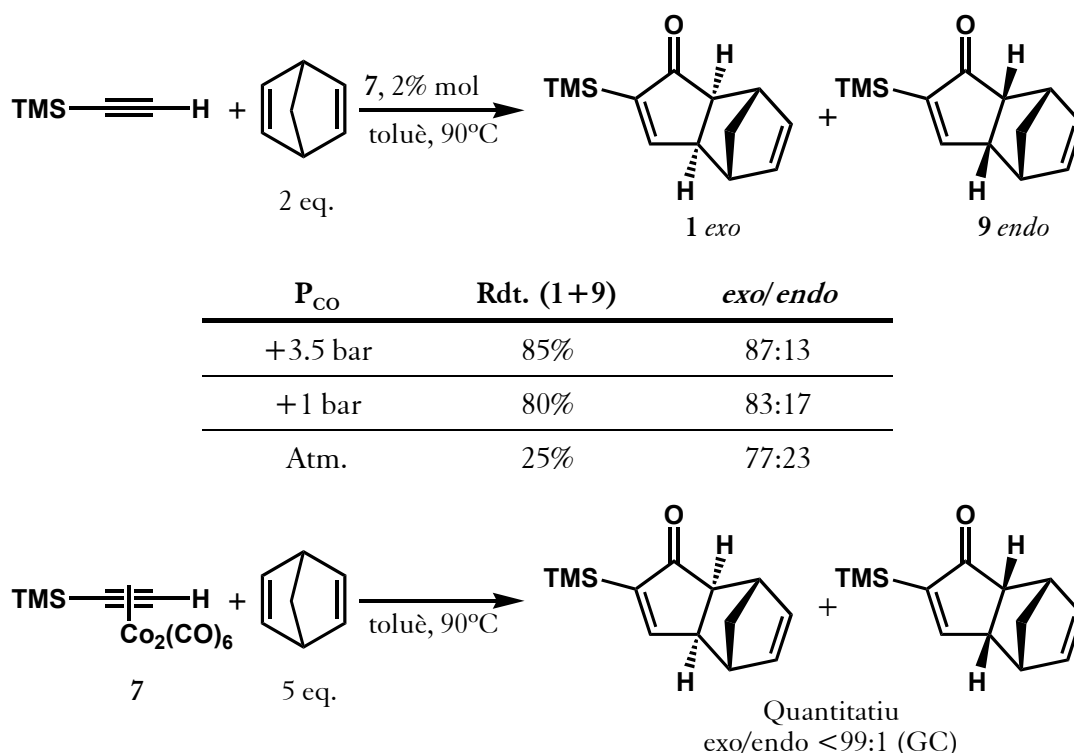
*Figura 3.9*

El majoritari era **1**, que es podia separar simplement per cristal·lització, mentre que mitjançant cromatografia en columna es va poder aïllar el minoritari, que semblava ser, a la vista de les dades espectroscòpiques, el corresponent adducte *endo*, **9**. Això es va poder confirmar en assignar els espectres de  $^1\text{H}$  de **1** i **9** per mitjà d'experiments COSY i HSQC i comparar-ne els seus espectres NOESY. Per l'adducte *endo* s'observa un clar efecte NOE entre els protons indicats (fig. 3.10), interaccions que no s'observen en el cas de **1**.



*Figura 3.10*

En resum, en la reacció catalítica emprant **7** com a catalitzador, es va obtenir de forma molt neta un 74% de **1** (distereòmer *exo*, racèmic) que es pot separar de la mescla per simple cristal·lització; s'obté així un producte pur. Aquest resultat es va intentar millorar estudiant quin era l'efecte de la pressió. Els resultats es mostren a la taula següent. Un fet remarcable és que la proporció d'adducte *endo* en les reaccions catalítiques és molt superior que en l'estequiomètrica en condicions comparables.



**Figura 3.11**

Com es pot veure, a majors pressions de CO millor diastereoselectivitat presenta la reacció, tot i que això comporta una menor velocitat de reacció. Malgrat tot una certa pressió de CO és indispensable, ja que en fer la reacció a pressions atmosfèriques s'observa com l'espècie catalítica no es regenera i descompon el complex de cobalt, fet que resulta en un baix rendiment. Aquests efectes es van confirmar posteriorment de forma quantitativa en l'estudi cinètic mitjançant FT-IR dut a terme per R. Cabot en el nostre grup de recerca<sup>5</sup>.

A continuació es va provar d'incorporar una fosfina al complex de cobalt per moderar-ne la reactivitat i així millorar la selectivitat de la reacció. Gibson ja va descriure la substitució de trifenilfosfina per un lligand CO en el dicobalt octacarbonil que donava lloc

<sup>5</sup> Cabot, R. Màster Experimental, Universitat de Barcelona 2005.

a un complex més estable que va emprar amb èxit en reaccions de PK intramoleculares<sup>6</sup>. En el nostre cas vàrem decidir preparar el complex pentacarbonílic de trimetilsililacetilè i trifenilfosfina, **10**. Com hem pogut comprovar posteriorment, amb aquest complex s'obtenen resultats totalment equiparables en la reacció de PK tot i que resulta força més estable que el complex trifenilfosfina-dicobalt heptacarbonil. El complex **10** s'obté amb bon rendiment tractant trifenilfosfina amb un excés de **7** (1.5 eq.) en dimetoxietà (DME). Si s'empren altres dissolvents (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) s'obtenen quantitats apreciables del complex no desitjat amb dos fosfines.

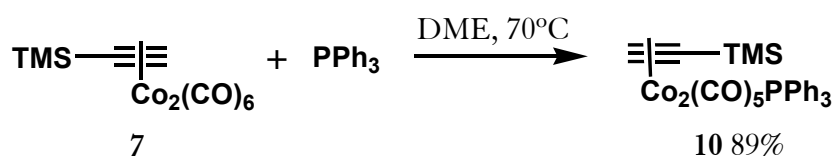


Figura 3.12

Emprant tan sols un 1% molar de **10** es va dur a terme la reacció de PK catalítica amb +2 bar de CO en toluè a 90 °C. En aquestes condicions es va obtenir de forma molt neta l'adducte esperat amb bon rendiment i una relació *exo/endo* molt bona de 98:2. El procés es va escalar fins a obtenir 15 g de **1**, que es pot recristal·litzar d'hexà o metanol. Per obtenir un producte de gran puresa, **1** es pot sublimar a pressió reduïda.

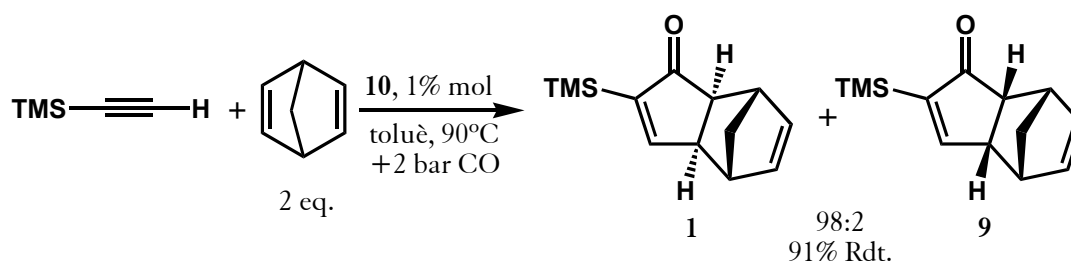


Figura 3.13

Al llarg d'aquesta tesi doctoral s'ha anat millorant aquest procediment en el grup de recerca, sobretot pel que fa al tractament de la reacció i la purificació del producte. Aquesta es va simplificar molt en eliminar les restes de cobalt del cru per mitjà d'un tractament tèrmic amb carbó actiu i posterior filtració<sup>5</sup>.

D'altra banda també es va preparar l'adducte del trietilsililacetilè i el norbornadiè, **11**, de forma anàloga a **1**. Aquesta variació només tenia com a objectiu obtenir un

<sup>6</sup> Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Stevenazzi, A.; Hales, N. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1183-1185.

trialquilsililiderivat amb diferents característiques esteroelectròniques en l'estudi de les transformacions d'aquests substrats que s'explicaran en capítols posteriors.

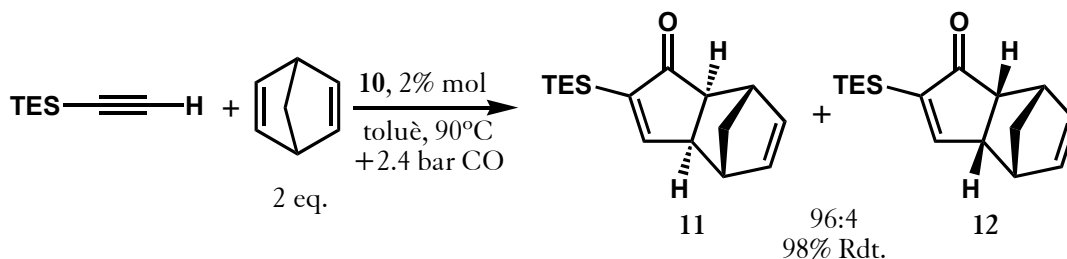


Figura 3.14

### 3.2 Assaigs de lligands vers la reacció de PK catalítica enantioselectiva.

Tot i que no era un dels objectius prioritaris d'aquesta tesi doctoral, es va plantejar ja de bon començament la possibilitat d'emprar lligands bidentats (P,S) en reaccions de PK catalítiques (CPKR) en la línia iniciada per X. Verdaguer. Per l'experiència acumulada en el grup i per la disponibilitat dels *scaffolds* quirals derivats de la pulegona i la càmfora emprats en reaccions de PK estequiomètriques es va voler comprovar si aquests lligands tenien algun potencial en la CPKR.

#### 3.2.1 Preparació de lligands.

Entre els lligands ja descrits es va triar el PuPHOS per la facilitat de separar-ne els seus complexos diastereomèrics i el MeCamPHOS<sup>7</sup> (derivat de la càmfora), ja que és el lligand que mostrava majors diastereoselectivitats en la complexació (12:1 amb el complex 7). Aquest últim s'obté en 4 passos a partir de l'àcid camforsulfònic (fig. 3.15).

<sup>7</sup> Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.

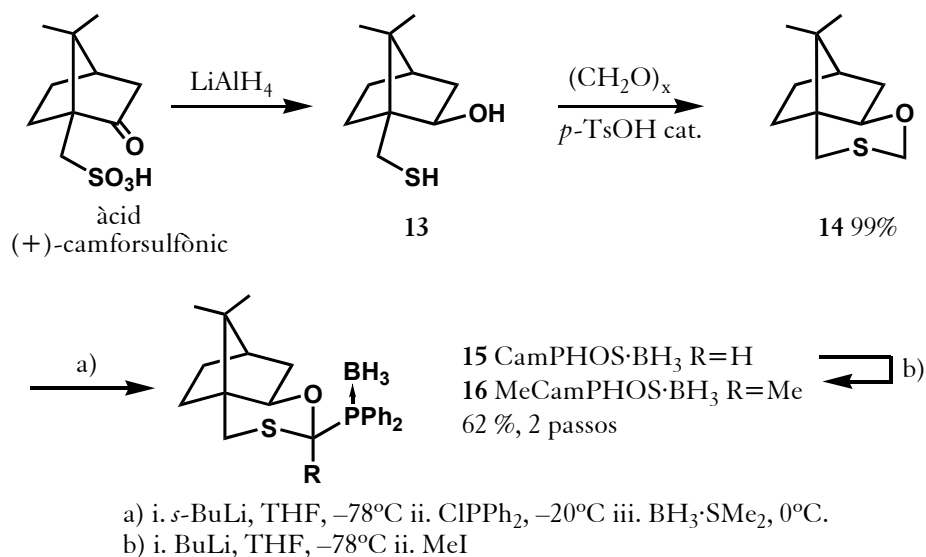


Figura 3.15

Amb aquests lligands com a base es van fer petites modificacions. En primer lloc es van substituir els grups fenil per grups ciclohexil (Cy) per estudiar l'efecte de la fosfina resultant, més donadora i impedida, en la diastereoselectivitat de la complexació i en la pròpia reacció de PK. En segon lloc es va aprofitar el diastereòmer minoritari de la reducció de l'àcid camforsulfònic, *epi*-13<sup>8</sup>, per fer una família de lligands alternativa. Amb aquestes dos modificacions es van obtenir els lligands CyPuPHOS, CyCamPHOS, *epi*CamPHOS i *epi*CyCamPHOS seguint procediments anàlegs als emprats en l'obtenció dels altres lligands.

<sup>8</sup> Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 2557-2564.

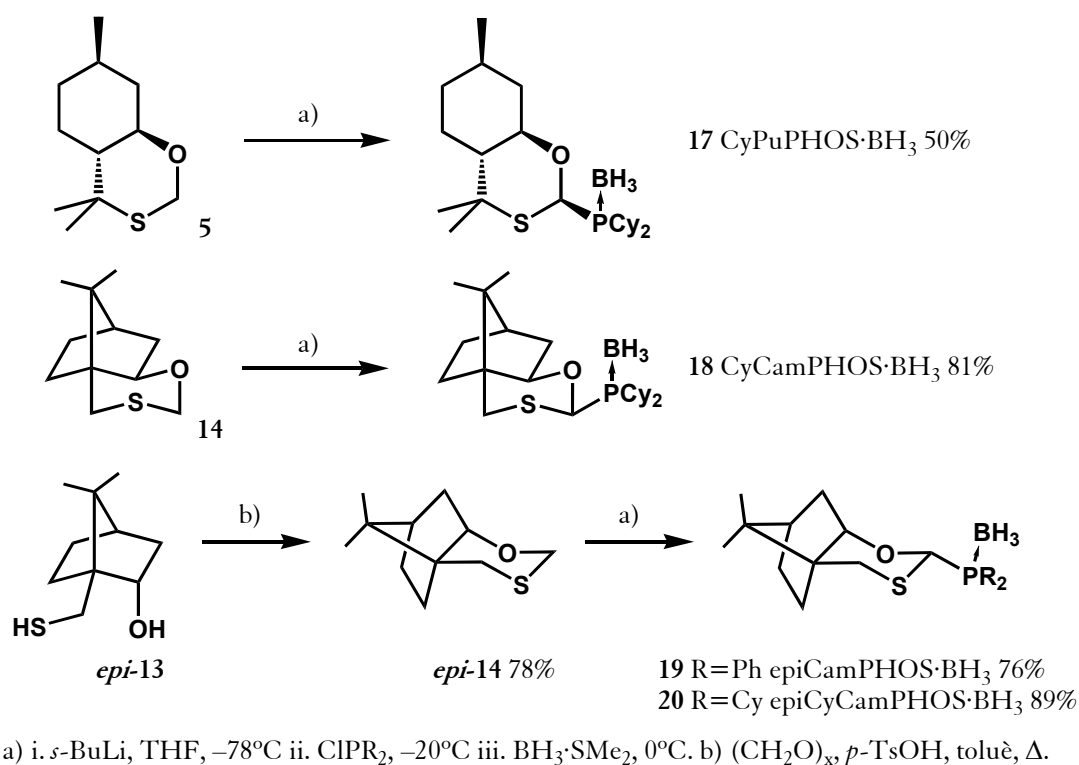


Figura 3.16

Paral·lelament es van voler assajar una sèrie de lligands bidentats (P,P) aquirals (fig 3.15) per avaluar-ne la reactivitat dels complexos en la CPKR. El bis(difenilfosfino)metà i el bis(diciclohexilfosfino)metà són assequibles comercialment mentre que el difosfonit **23** es va preparar fàcilment partint de bis(diclorofosino)metà<sup>9</sup>.

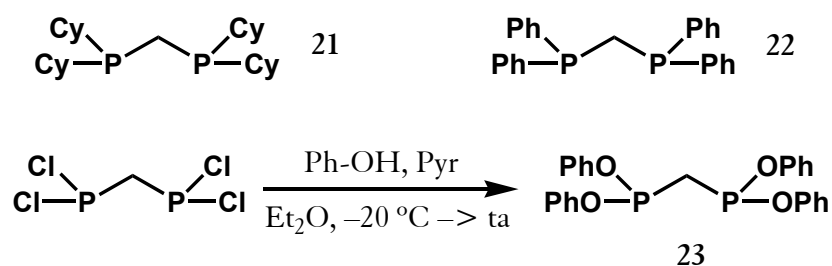


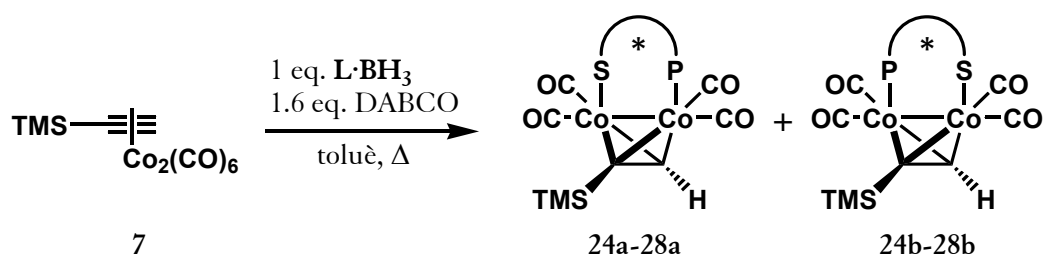
Figura 3.17

### 3.2.2 Complexació i reaccions de PK.

Seguint el procediment descrit per la complexació del PuPHOS es van preparar els complexos amb la resta de lligands derivats de la pulegona i la càmfora partint del complex trimetilsililacetilè-dicobalt hexacarbonil. Els corresponents complexos amb el lligand en

<sup>9</sup> Manojlovic-Muir, L.; Jobe, I. R.; Maya, B. J.; Puddephatt, R. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1987, 9, 2117-2124.

pont es van obtenir en bons rendiments en la majoria de casos tot i que les relacions diastereomèriques (determinades per RMN de  $^1\text{H}$ ) obtingudes pels nous lligands (17-20) no suposaven cap millora respecte dels ja descrits. A més, en cap cas es van poder separar els dos diastereòmers, ni per cromatografia ni per cristal·lització.



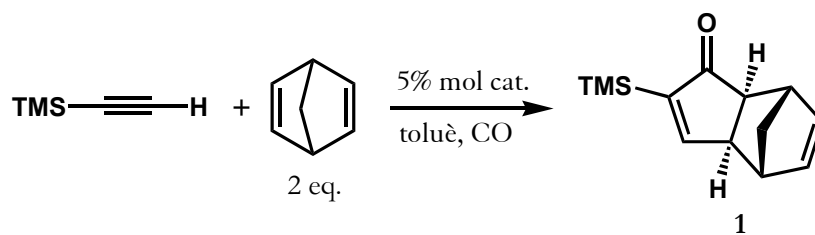
$\text{L}\cdot\text{BH}_3$	L	Complex	Condicions	Rdt.	dr
16	MeCamPHOS	24	3h 80 °C, 16 h 70 °C	64%	12:1
17	CyPuPHOS	25	16 h 65 °C, 16 h 85 °C	68%	1.6:1
18	CyCamPHOS	26	24 h 70 °C	84%	1.5:1
19	epiCamPHOS	27	24 h 70 °C	86%	2:1
20	epiCyCamPHOS	28	16 h 70 °C	44%	3.4:1

**Taula 3.2**

Durant la preparació de **25** es va veure que la incorporació de grups ciclohexil (més electrodonadors que un fenil) en la fosfina dificultava molt la isomerització dels complexos. Al cap de 16 hores d'escalfar la dissolució a 65 °C s'observava en el cru una mescla gairebé equimolar dels dos complexos diastereomèrics, que podríem considerar la relació de control cinètic. Escalfant-la 16 hores més a 85 °C aquesta relació només millorava fins a 1.6 a 1.

Un cop sintetitzats els complexos es va procedir a assajar-los en la CPKR. Arran dels baixos rendiments obtinguts en els assaigs previs a baixa pressió de CO, es va decidir dur a terme les reaccions a sobrepressions de CO entre 1 i 3 bar. En aquestes condicions i a les temperatures requerides semblava evident que era irrellevant emprar complexos purs o mescles diastereomèriques. Calia veure si els complexos que mostraven bones diastereoselectivitats duïen a reaccions més selectives i si els complexos que no isomeritzaven fàcilment també reaccionaven de forma diferent conduint així a algun tipus de selectivitat en la CPKR. Dissortadament aquests lligands bidentats van resultar ineficients en la reacció de PK catalítica enantioselectiva, ja que en tots els casos els excessos obtinguts eren molt baixos, en alguns casos combinats també amb rendiments pobres.





Lligand	Comp. (dr)	Condicions	Rdt.	ee (ent.)
PuPHOS	8a	+1 bar, 70 °C, 20 h	58%	2.8% (+)
PuPHOS	8a	+1 bar, 90 °C, 20 h	70%	2.6% (+)
PuPHOS	8a	+2.5 bar, 90°C, 20 h	67%	0
MeCamPHOS	24 (12:1)	+1bar, 90 °C, 18 h	60%	4.6% (+)
CyCamPHOS	26 (1.5:1)	+2 bar, 90 °C, 3 d	10%	15% (+)
epiCamPHOS	27 (2:1)	+2 bar, 90 °C, 16 h	22%	3.9% (+)
epiCyCamPHOS	28 (3.4:1)	+2 bar, 90 °C, 16 h	6%	5.3% (-)

Taula 3.3

A pesar de tot, d'aquests resultats se'n poden extreure algunes conclusions que ens poden ajudar en el futur a dissenyar catalitzadors més eficients per a aquesta reacció.

El fet més rellevant és que els excessos siguin tant baixos, fins i tot inferiors al que caldria esperar si s'assumeix que cada diasteròmer reacciona de forma estereoselectiva per donar un sol enantiòmer de **1**. Aquesta estereoselectivitat ha de ser elevada en aquest tipus de lligands si tenim en compte que en dur a terme una reacció de PK estequiomètrica amb una mescla diasteròmerica dels complexos **25a/b** (dr 1.6:1) s'obté un producte amb el 27% d'excés enantiomèric, molt proper al 23% que caldria esperar si es reproduís la relació entre els complexos de partida.

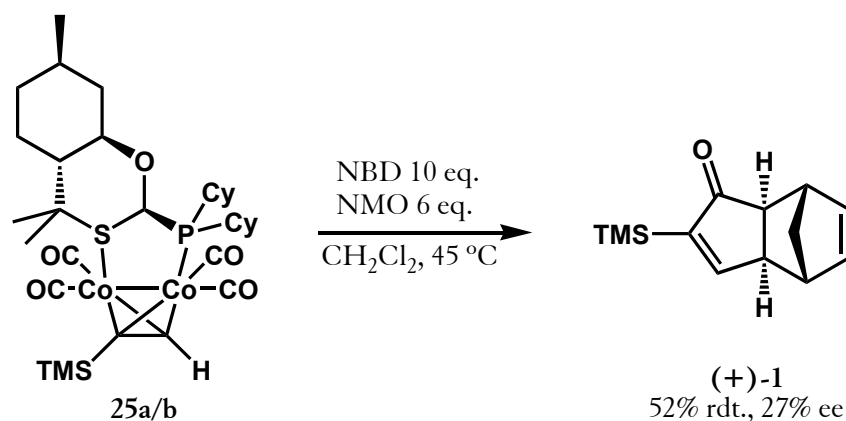


Figura 3.18

Aquest efecte es pot observar també a baixes conversions en reaccions catalítiques, com en la reacció realitzada emprant **26** en què obtenim un excés proper al 20% que caldria esperar d'una relació diastèrica 1.5:1.

D'altra banda cal remarcar la disminució de reactivitat dels complexos de cobalt en incorporar un substituent més electrodonador, a la vista dels rendiments obtinguts amb els lligands derivats de la dicitclohexilclorofosfina en condicions similars als altres. Això s'explicaria per una major retrodonació dels àtoms de Co als orbitals  $\pi^*$  dels lligands CO, que enfortiria l'enllaç Co-CO i per tant dificultaria la creació de la vacant de coordinació necessària per iniciar la reacció de PK. Aquest efecte es reflecteix també en una disminució de les freqüències de les bandes de tensió C-O dels lligands carbonil en els espectres d'IR per la corresponent debilitació d'aquest enllaç en augmentar la retrodonació (la freqüència mitjana d'aquestes bandes és uns  $5\text{ cm}^{-1}$  inferior en els complexos amb radicals ciclohexil respecte dels seus anàlegs amb grups fenil).

Finalment va resultar desconcertant la disminució de reactivitat en els complexos **27** i **28**. La inversió de la configuració en dos centres esterogènics del lligand ha modificat substancialment l'estructura dels complexos obtinguts per tal que es vegin diferències tan notables en les velocitats de reacció i fins i tot en el sentit de la inducció quirals.

Dels resultats obtinguts es pot concloure que, hi hagi equilibració o no dels complexos tipus pont a les temperatures de reacció emprades, aquests difícilment existeixen en solució en presència de monòxid de carboni, i s'obtenen mescles de complexos on els lligands actuen com a monodentats. Aquests podrien isomeritzar fàcilment en presència de CO i també donar lloc a la reacció de PK sense cap selectivitat. El resultat d'aquests efectes, ja sigui un sol d'ells o la seva combinació, condueix indefectiblement a mescles quasi-racèmiques (fig 3.19).

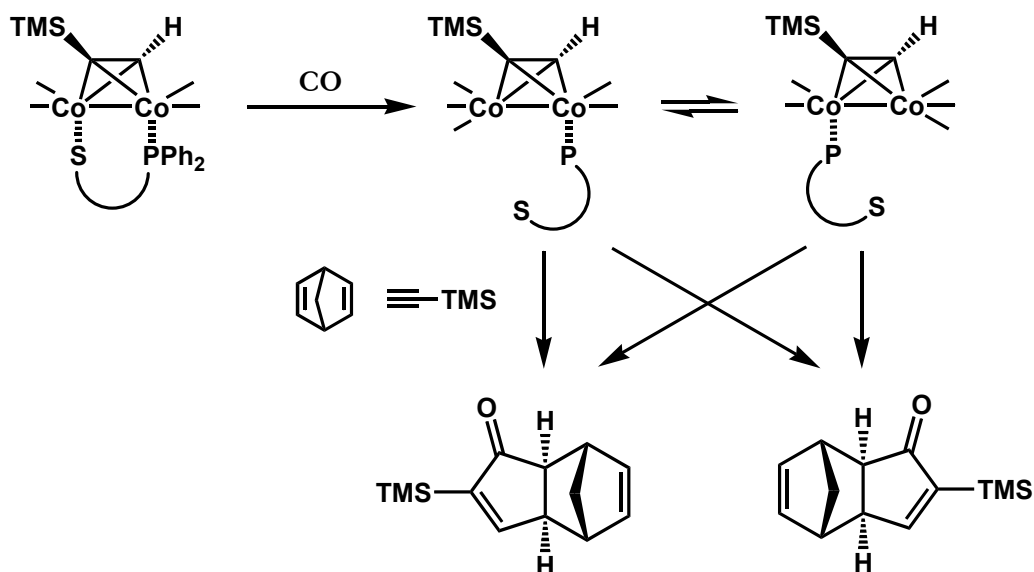


Figura 3.19

Finalment es van assajar en catàlisi els lligands bidentats (P,P) aquirals esmentats anteriorment. L'avantatge d'aquest tipus de lligands sobre d'altres és la seva simetria, ja que no donarien diastereòmers en la formació de complexos de dicobalt amb acetilens no simètrics. Aquesta simetria es podria mantenir tot incorporant estructures quirals a banda i banda del lligand. El resultat seria una molècula amb simetria C<sub>2</sub>; això es podria dur a terme, per exemple, amb diols quirals, per obtenir lligands quirals anàlegs a 23.

Com hem pogut comprovar, l'inconvenient d'aquests lligands és que la incorporació d'una segona fosfina en els complexos dinuclears de cobalt en redueix dràsticament la reactivitat. Els complexos tetracarbonílics es van obtenir fàcilment escalfant una mescla equimolar del complex 7 i la difosfina o difosfonit corresponent. Aquests es poden identificar i diferenciar dels complexos pentacarbonílics (residuals) per RMN ja que el protó acetilènic apareix com un triplet ( $J_p = 8-11$  Hz) a l'espectre de <sup>1</sup>H.

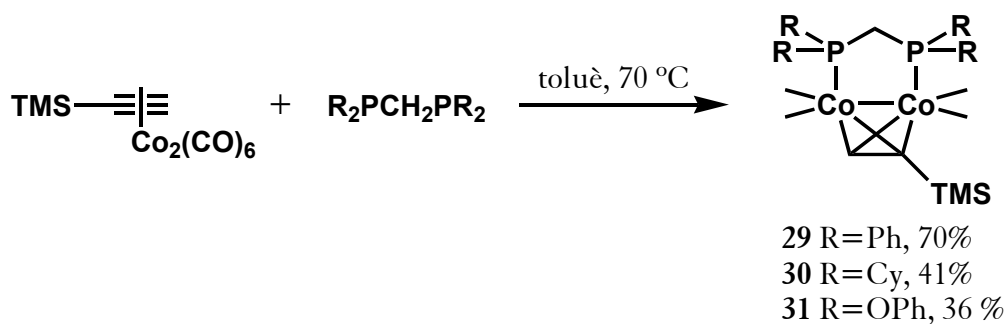
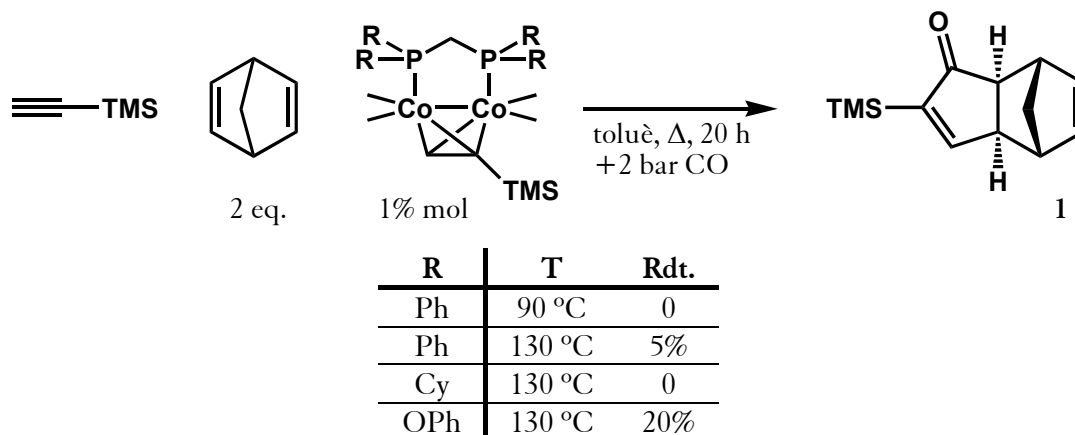


Figura 3.20

La reacció de PK va resultar molt costosa amb les difosfines com hem comentat, ja que calien condicions força dràstiques per obtenir baixos rendiments a temps de reacció raonables. Amb el difosfonit el complex de cobalt era força més reactiu tot i que també calia forçar les condicions.



*Figura 3.21*

Aquest resultat esperançador ens obre la porta a la preparació de nous lligands. En el nostre grup de recerca s'espera desenvolupar en el futur lligands d'aquest tipus incorporant fragments quirals a l'estructura i intentant millorar la reactivitat dels seus complexos dinuclears de cobalt.

### 3.3 Conclusions

En resum podem concloure que:

- S'ha preparat l'adducte de PK **1** òpticament pur emprant el lligand PuPHOS, tot optimitzant la metodologia desenvolupada per X. Verdaguer per tal d'obtenir-lo a escala de grams. En col·laboració amb els grups del Dr. P. Evans i del Dr. M. J. Mueller s'ha transformat aquest producte en dos fitoprostans òpticament purs, els dPPJ<sub>1</sub> I i II, i se n'ha avaluat l'activitat biològica.
- S'ha desenvolupat una metodologia per obtenir **1** racèmic de forma preparativa seguint un protocol catalític. Això en simplifica la purificació i permet obtenir-lo en grans quantitats per transformacions posteriors sense necessitat d'emprar grans quantitats de cobalt.
- S'ha vist que en la reacció de PK catalítica entre el trimetilsililacetilè i el norbornadiè es forma una proporció considerable de l'adducte *endo*, **9**, cosa que

no s'observa en la reacció estequiomètrica. La formació d'aquest producte es pot minimitzar introduint trifenilfosfina com a lligand en el complex de cobalt.

- S'ha avaluat una sèrie de lligands bidentats (P,S) en la CPKR. S'ha vist que aquests lligands no indueixen quiralitat i s'ha postulat que actuen com a lligands monodentats en aquestes condicions.
- S'ha assajat la reactivitat de tres lligands bidentats (P,P) simètrics. Si bé els complexos amb difosfines són molt poc reactius, el complex amb el difosfonit **31** ha mostrat un resultat esperançador.