

CAPÍTOL 3

1 CICLOADDICIONS DE DIAZOMETÀ A OLEFINES QUIRALS

En aquest capítol de la memòria, es presentaran els resultats obtinguts en els estudis de la cicloaddicció 1,3-dipolar de diazometà a diferents olefines quirals di o trisubstituídes conjugades a grups electroatracients tal com nitro, sulfona, èster, tant en la seva forma isomèrica *Z* com *E*. Tots els substrats olefínics es sintetitzaran a partir de D-gliceraldehid com a font de quiralitat i, per tant, presentaran un substituent alcoxi en posició .

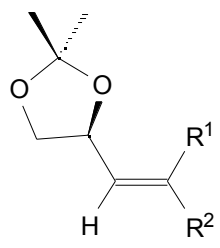
S'avaluarà la influència en la diastereoselectivitat de la cicloaddicció de factors tal com la quiralitat del centre estereogènic en els substrats, la geometria *Z/E* del doble enllaç, la naturalesa dels substituents i la mono o disubstitució del carboni olefínic C-1. Posteriorment, els resultats experimentals es racionalitzaran a partir de càlculs teòrics, per tal d'esbrinar l'origen de la diastereoselectivitat facial d'aquest tipus de cicloaddiccions.

1.1 Síntesi estereoselectiva de pirazolines i ciclopropans enantiopurs

En primer lloc, es presentaran els mètodes de síntesi dels substrats olefínics. Posteriorment es presentaran els resultats obtinguts per l'addició de diazometà sobre aquestes olefines i en els casos que sigui necessari, per tal d'avaluar la diastereoselectivitat de l'addició, es realitzarà la fotòlisi de les ¹-pirazolines corresponents i, si cal, posterior derivatització dels compostos ciclopropànics.

1.1.1 Síntesi dels substrats olefínics

En aquest subapartat es presentaran, estructurats en sèries, els mètodes sintètics d'obtenció dels substrats olefínics que es mostren a la **Taula 1**.



Sèrie	Olefina	R ¹	R ²
nitro	38-Z	NO ₂	H
	38-E	H	NO ₂
sulfones	40-Z	NO ₂	CH ₃
	40-E	CH ₃	NO ₂
metilpentenoats	46-Z	SO ₂ Ph	H
	46-E	H	SO ₂ Ph
pentenoats	49-Z	CO ₂ Et	CH ₃
	49-E	CH ₃	CO ₂ Et
pentenoats	3-Z	CO ₂ Me	H
	3-E	H	CO ₂ Me

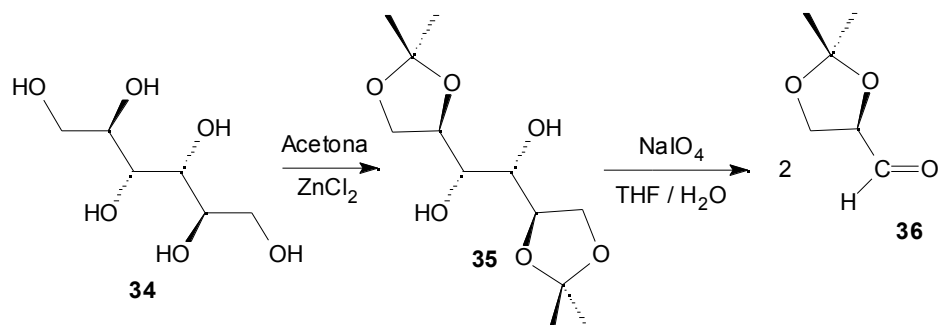
Taula 1. Substrats olefínics estudiats.

1.1.1.1 Preparació de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid.

Aquest compost té una gran importància ja que es tracta del precursor quiral que aporta l'anell dioxolànic, que és un grup voluminós i presumiblement influirà en la diastereoselectivitat facial de la cicloadició de diazometà, per tal d'aconseguir un control estereoquímic eficient del procés global de ciclopropanació.

La preparació de D-gliceraldehid, com es pot veure a l'**Esquema 1** es realitza de forma senzilla partint de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol **35**, com a font primària de quiralitat. Aquest és un producte comercial, però que pot ésser preparat a partir del seu

precursor, D-manitol, **34**. Aquest últim és molt més barat que **35**, i d'aquesta manera es pot economitzar la preparació del D-gliceraldehid.



Esquema 1. Preparació de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid, **36**.

En el nostre laboratori s'ha aconseguit realitzar la reacció de protecció amb un rendiment del 74% seguint el mètode descrit per Morpain i col·laboradors¹. Aquest mètode consisteix en la protecció selectiva dels dos diols vicinals terminals de la molècula i posterior trencament oxidatiu del diol no protegit per l'acció del NaIO₄. Així s'obté l'aldehid **36**, amb un rendiment superior al 90% per l'etapa d'oxidació.

1.1.1.2 Sèrie nitro

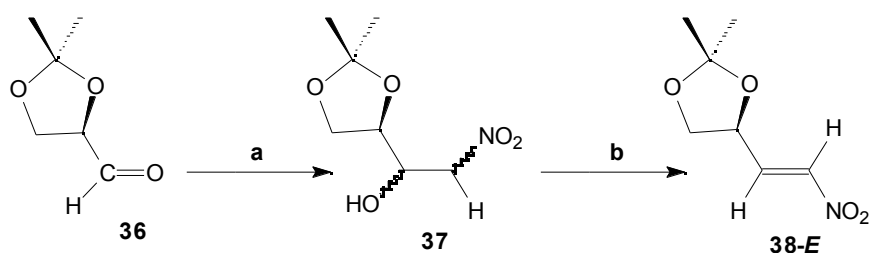
Aquesta sèrie de nitroalquens, són especialment interessants donada la seva extrema versatilitat, que els converteix en reactius electrodeficients molt eficaços en diferents tipus de cicloaddicions i addicions conjugades². A més, el grup nitro pot ser convertit en un ampli ventall de grups funcionals³.

¹ C. Morpain, B. Nasser, B. Launde, N. Latruffe, *OPPI BRIEFS*, **1990**, 22, 540.

² a) A: G. Barrett, G. G. Grabowski, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 751. b) E. J. Corey, H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6294. c) Nitroalkanes and Nitroalkenes in Synthesis, *Tetrahedron*, **1990**, 7313.

³ D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia*, **1979**, 33, 1.

Preparació de (3*S*)-3,4-*O*-isopropiliden-3,4-dihidroxi-1-nitro-(*E*)-1-butè **38**.



a) MeNO₂, NEt₃ (cat), t.a., 1h.

b) MeSO₂Cl (1.2 eq.), NEt^tPr₂ (2.5 eq.), CH₂Cl₂, de -78°C a t.a., 2h.

Esquema 2. Reactius i condicions per a l'obtenció de la nitroolefina **38-E**.

Cossío i col·laboradors⁴ van publicar la síntesi del nitroalquè homoquiral **38-E**, mitjançant una reacció de Henry entre el nitrometà i el D-gliceraldehid **36**, seguida de la deshidratació del nitroalcohol intermedi **37** sota les condicions descrites per McMurry⁵.

Seguint aquesta seqüència sintètica, representada a l'**Esquema 2**, es va obtenir el nitroalquè **38-E**. La cicloaddició només es va realitzar sobre l'isòmer *E*. Donat que aquest nitroalquè era altament reactiu i que la pirazolina que rendia com a producte de la cicloaddició era molt inestable no permetent l'estudi proposat, ja no ens vam preocupar de buscar rutes alternatives per a la síntesi de **38-Z**.

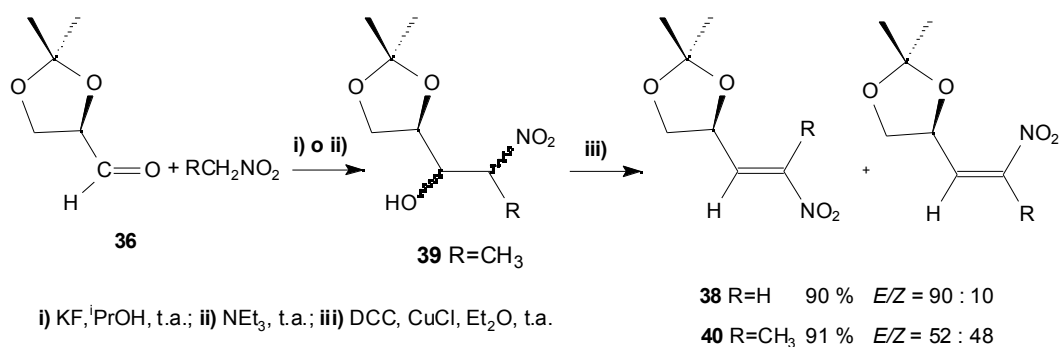
Preparació de 1-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro-1-propè, **40**.

Pätzel i col·laboradors⁶ van assolir la síntesi dels nitroalquens **40** mitjançant les condicions que es descriuen a l'**Esquema 3**.

⁴ M. Ayerbe, F. P. Cossío, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4447.

⁵ J. Melton, J. E. Mc Murry, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2138.

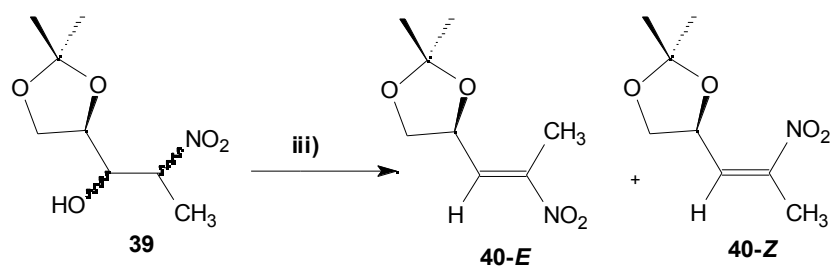
⁶ G. Galley, J. Hübner, S. Anklam, P. G. Jones, M. Pätzel, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6307.



Esquema 3. Condicions i reactius per obtenir les nitroolefines **38** i **40**.

Seguint les condicions **ii**) indicades per Pätzelt (les mateixes que les descrites per Cossío⁴), s'obté fàcilment el nitroalcohol **39**, per mitjà d'un atac nucleofílic de l'anió del nitroetà (generat utilitzant Et₃N com a base), al carbonil del D-gliceraldehid **36**, a temperatura ambient. Si s'utilitzen les condicions de McMurry⁵ (convertir l'alcohol en un mesilat i eliminar-lo amb Et₃N en el si de CH₂Cl₂ a 0 °C), s'obté una relació d'olefines Z : E de 10 : 90. Aquesta pot determinar-se mitjançant espectres de ¹H-RMN, mercès a la integració del protó olefínic H₁ en l'espectre realitzat al cru de la reacció. Concretament el protó H₁ de l'olefina E apareix a 7.00 ppm., mentre que en el cas de l'olefina Z, apareix a 6.13 ppm. La separació per cromatografia en columna amb gel de sílice dels dos isòmers Z i E de les nitroolefines, va resultar bastant costosa i no es va aconseguir mai una separació total, ja que sempre s'obtenia una fracció de barreja dels dos isòmers.

Per a l'obtenció de l'olefina Z, es va assajar el mètode proposat per Pätzelt, utilitzant dicitohexildicarbodiimida, DCC, com a agent deshidratant en el si d'èter dietílic i en presència de CuCl⁶. Aquest mètode estava descrit a la bibliografia amb un 91% de rendiment i una relació d'olefines Z : E de 48 : 52. Es van assajar diferents condicions que es resumeixen a la **Taula 2** i amb cap d'elles es va aconseguir reproduir els resultats publicats per Pätzelt, i per tant, es van abandonar els intents d'augmentar la proporció d'olefina Z obtinguda seguint aquesta via.



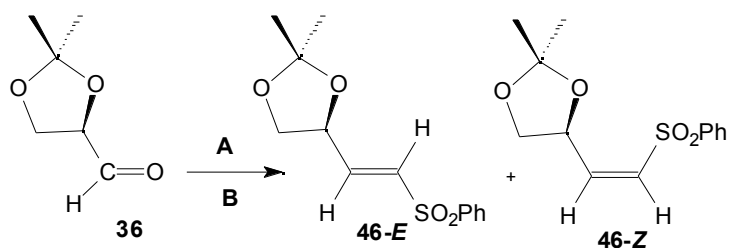
Taula 2. Diferents condicions iii) provades per la deshidratació de l'alcohol **39**.

Reactius	Dissolvent	T ^a (°C)	t reacció	E : Z	Rdt.
DCC, CuCl	Eter dietílic	t.a.	30 h	--- : ---	-----
DCC, CuCl	Eter dietílic	35 °C	72 h	38 : 62	10%
DCC, CuCl	Dioxà	100 °C	72 h	--- : ---	-----

1.1.1.3 Sèrie sulfones fenilviníliques

Preparació de 2-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfones **46**.

En aquest cas es va seguir un protocol diferent per a la síntesi de cada un dels dos isòmers.



A : NaH, toluè, PhSO₂CH₂PO(OCH₃)₂ (**44**).

B : PhSO₂CH₂Si(CH₃)₃ (**45**), DME, BuLi, -78 °C

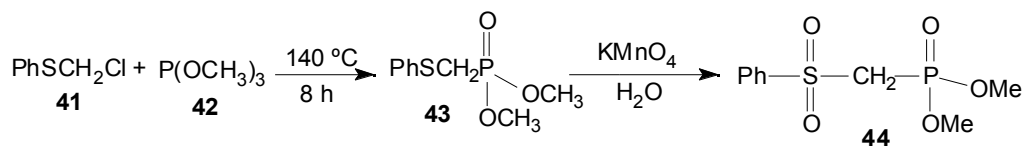
Esquema 4. Obtenció de les vinilfenil sulfones **46**. Mètodes **A** i **B**.

MÈTODE A.

El D-gliceraldehid **36** és convertit fàcilment en l'isòmer *E* de la vinil fenil sulfona **46**, utilitzant les condicions de la reacció d'Emmons-Wadsworth-Horner, amb el fosfonat **44**⁷.

Preparació de (fenilsulfonil)metanofosfonat de dimetil **44**.

Seguint el mètode descrit per Shahak i col·laboradors⁷ es va procedir a la preparació del fosfonat **44** segons es mostra a l'**Esquema 5**.



Esquema 5. Preparació del fosfonat **44**.

⁷ I. Shahak, J. Almog, *Synthesis*, **1970**, 145.

El mètode consisteix en fer reaccionar el fosfit de trimetil **42** amb el clorur de feniltiometil **41** i escalfar la solució a 140 °C durant 8 hores, per acabar obtenint el fosfonat **43** amb un 70% de rendiment. Seguidament s'oxida el grup feniltiometil a fenilsulfonilmetil amb KMnO_4 en el si d'aigua. Per neutralitzar l'excés de permanganat s'utilitza $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. D'aquesta manera s'obtingué el (fenilsulfonil)metanofosfonat de dimetil **44** amb un rendiment del 87%. El rendiment global del procés va ser del 61%.

Obtenció de la sulfona fenilvinílica **46-E.**

Utilitzant el reactiu d'Emmons-Wadsworth-Horner **44** preparat anteriorment, es va procedir a la síntesi de la sulfona fenilvinílica **46-E**, mitjançant una reacció de Wadsworth-Emmons. En aquesta reacció es genera l'anió del fosfonat amb NaH com a base. L'addició dels reactius es realitza a 0 °C i després es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient.

Seguint aquest mètode es va obtenir l'olefina *E* com a producte majoritari. En base a la integració d'un dels protons olefínics en el cas de l'olefina *E* (doble doblet a 6.91 ppm) i del protó $\text{H}_{4'}$ de l'anell dioxolànic en el cas de l'olefina *Z* (quadruplet a 5.6 ppm) en l'espectre de ^1H RMN, la proporció d'olefines *E* : *Z* obtinguda, va ser de 92 : 8. Les dues olefines van poder separar-se mitjançant una cromatografia en columna per tal d'obtenir-ne fraccions pures.

MÈTODE B.

Al 1985, Ley i col·laboradors⁸ van publicar una síntesi dels isòmers *Z* i *E* de les sulfones fenilviníliques **46** en la qual, una solució de la fenil trimetilsililmetil sulfona **45** en 1,2-dimetoxietà (DME), es feia reaccionar amb 1 equivalent de BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. D'aquesta manera, s'obtenia una solució groc pàl·lid de l'anió de la sulfona **45**, sobre la qual s'hi addicionava un equivalent del compost carbonílic **36** per obtenir una barreja de *Z* i *E* sulfones fenilviníliques **46** (**Esquema 4**). Aquest mètode permetia disposar de l'isòmer *Z*, que s'obtenia de manera molt minoritària pel mètode **A**.

Els autors explicaven que quan s'utilitzava tetrahidrofurà (THF), en lloc de DME, s'observava la formació de les sulfones *trans*, -insaturades, ja que és sabut que les sulfones al·líliques són, en molts casos, més estables termodinàmicament que els seus isòmers vinílics⁹. Per això la reacció es duia a terme en condicions de control cinètic ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

El tractament de la reacció es va realitzar en condicions àcides suaus (solució aquosa saturada de NH_4Cl), i a temperatura ambient, aconseguint un rendiment del 65%. Les dues olefines es van separar mitjançant una cromatografia en columna eluïnt amb una mescla d'hexà/ CH_2Cl_2 /èter (7:1:1).

La relació d'olefines *Z* : *E* va ser de 55 : 45, , calculada en base a la integració, en l'espectre de ^1H -RMN realitzat al cru de la reacció, d'un dels protons olefínics, en el cas de l'olefina *E* (doble doblet a 6.91 ppm), i del protó H_4 de l'anell dioxolànic, en el cas de l'olefina *Z* (quadruplet a 5.6 ppm).

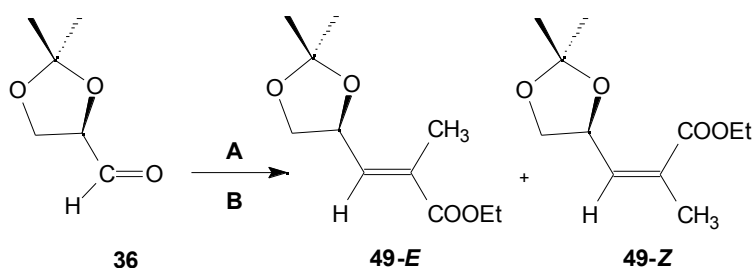
⁸ D. Craig, S. V. Ley, N. S. Simptkins, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1985**, 1949.

⁹ D. E. O'Connor, W. I. Lyness, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3840; C. D. Broaddus, *ibid.*, **1966**, *88*, 3864; *ibid.*, **1968**, *90*, 5504; J. Hine, S.-M. Linden, A. Wang, V. Thiagarajan, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2821.

1.1.1.4 Sèrie metilpentenoats.

Preparació de (4*S*)-4,5-*O*-isopropiliden-4,5-dihidroxi-2-metil-2-pentenoats d'etil 49.

A la bibliografia trobem diferents mètodes per sintetitzar els pentenoats **49** que ens mostren a l'**Esquema 6**. Basant-nos en els procediments descrits, vam abordar llur síntesi mitjançant dos mètodes diferents, que ens donaven, com a majoritària l'olefina *Z* (mètode **A**), o l'olefina *E* (mètode **B**).



A : $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOEt}$ (**47**), THF, BuLi, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -42\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h

B : $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (**48**), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4.5 h.

Esquema 6. Mètodes d'obtenció dels metilpentenoats **49**.

MÈTODE A.

Al 1979 Kishi i col·laboradors¹⁰ van descriure unes condicions de reacció de Wittig, entre 2-(2-furil)propionaldehid amb carboxietiliden(trifenil)fosforà en benzè a reflux, que els proporcionaven l'isòmer *trans* de l'olefina corresponent amb un 70% de rendiment. Mentre que quan feien reaccionar un aldehid amb l'anió del fosfonat preparat

¹⁰ G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 259.

a partir de $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$ en el si de THF, en el rang de temperatures de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fins a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, obtenien exclusivament l'isòmer *cis* de l'olefina corresponent.

Basant-nos en aquest treball, vam abordar la síntesi de les olefines **49** seguint la ruta sintètica que es mostra a l'**Esquema 6** emprant les condicions **A**.

Per tal de generar l'anió del fosfonat **47** es fa una addició inversa del mateix sobre una solució de BuLi en THF anhidre a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixa agitant durant una estona per afavorir la seva formació. Posteriorment, s'afegeix el D-gliceraldehid **36**, i un cop ha acabat l'addició es canvia el bany d'acetona i neu carbònica ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) per un bany de CH_3CN i neu carbònica ($-42\text{ }^\circ\text{C}$). D'aquesta manera s'obté una mescla d'olefines amb un rendiment del 75% i una relació d'isòmers *Z* : *E* de 6 : 1, mercès a la integració del protó olefínic H_3 en l'espectre de ^1H -RMN realitzat al cru de la reacció. Com es pot veure, aquest protó en el cas de l'olefina *E* ressona a 6.66 ppm, mentre que en l'olefina *Z* ho fa a 6.04 ppm.

No va ser necessària la realització d'espectres NOEDIFF per a la correcta identificació dels isòmers *Z* i *E*, ja que les olefines es trobaven descrites a la bibliografia per Takano i col·laboradors¹¹ que assolien un 58% de rendiment i una relació *Z* : *E* de 2 : 3. Ells però, treballaven amb carbonat potàssic, com a base, a temperatura ambient, i a un temps de reacció de 120 hores, és a dir en clares condicions de control termodinàmic, mentre que en el nostre cas, es treballa a baixes temperatures, amb una base forta i a temps de reacció curts (1.5 hores), per tant, en condicions de control cinètic.

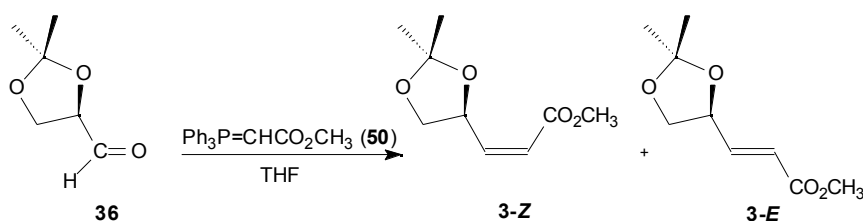
¹¹ S. Takano, A. Kurotaki, M. Takashashi, K. Ogaswara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 91.

MÈTODE B.

Al 1989 Ibuka i col·laboradors¹², van descriure la síntesi dels metilpentenoats **49** a partir d'una reacció de Wittig entre carboxietiliden(trifenil)fosforà **48** i el D-gliceraldehid **36** en el si de CH₂Cl₂ a 0 °C (**Esquema 6**). Seguint aquest procediment es va obtenir una barreja d'isòmers *Z* : *E* de 1 : 6, amb un 90% de rendiment. La relació s'obté gràcies a la integració dels protons olefínics en l'espectre de ¹H-RMN del cru de la reacció.

1.1.1.5 Sèrie pentenoats

Síntesi de (4*S*)-4,5-*O*-isopropiliden-4,5-dihidroxi-2-pentenoats de metil **3**.



Els pentenoats **3-Z** i **3-E** ja havien estat prèviament obtinguts en el nostre grup de treball seguint el mètode descrit per Mann i col·laboradors¹³, mitjançant una reacció de Wittig entre de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid **36** i metoxicarbonilmetilen (trifenil)fosforà **50** en el si de MeOH i a temperatura ambient durant 3 hores. Amb aquestes condicions de reacció s'obtenia molt majoritàriament l'isòmer *E* (*Z* : *E*, 1 : 8). Ens vam plantejar variar les condicions de la reacció per afavorir la formació de l'isòmer *E*. Amb aquesta finalitat vam canviar el dissolvent per THF i vam repetir la reacció a temperatura ambient i durant 2 hores.

¹² T. Ibuka, N. Akimoto, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4055.

¹³ J. Mann, N. K. Partlett, A. Thomas, *J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 369.

L'espectre de ^1H -RMN del cru de la reacció, ens va revelar que la proporció d'olefines *Z* : *E* obtinguda havia estat de 48 : 52. Per tant s'havia aconseguit mitjançant un canvi de dissolvent i del temps de reacció una equilibració en les proporcions d'olefines. El rendiment global de la reacció però, havia disminuït d'un 66% a un 50%.

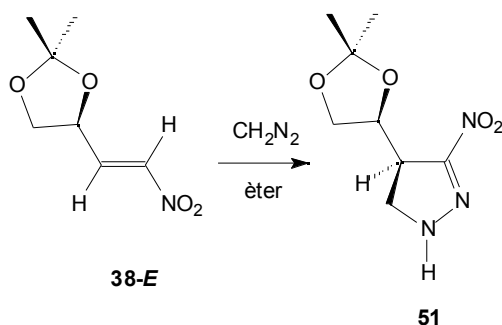
Una cromatografia en columna en gel de sílice i eluint amb una mescla èter:hexà (3:7), ens va permetre aïllar separatament les dues olefines, que es van obtenir per ordre d'elució amb un 23% de rendiment l'olefina *Z* i amb un 27% l'olefina *E*.

1.1.2 Reaccions de cicloadició de diazometà i fotòlisi subsegüent de Δ^1 -pirazolines

A continuació es presenten els resultats corresponents a la cicloadició de diazometà sobre diferents tipus de substrats olefínics, i de la fotòlisi subsegüent de les 1 -pirazolines obtingudes. Així també, es presenten les reaccions de derivatització dels compostos ciclopropànics, en els casos en què aquestes s'han dut a terme, amb la finalitat d'obtenir un derivat sòlid susceptible d'anàlisi per difracció de Raigs X per esbrinar la diastereoselectivitat de la cicloadició.

1.1.2.1 Sèrie nitro

Addició de diazometà a la nitroolefina **38-E**. Síntesi de (4*R*)-4-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il)-3-nitro-4,5-dihidro-1*H*-pirazolina **51**.



Esquema 7. Reacció d'addició de diazometà sobre **38-E**.

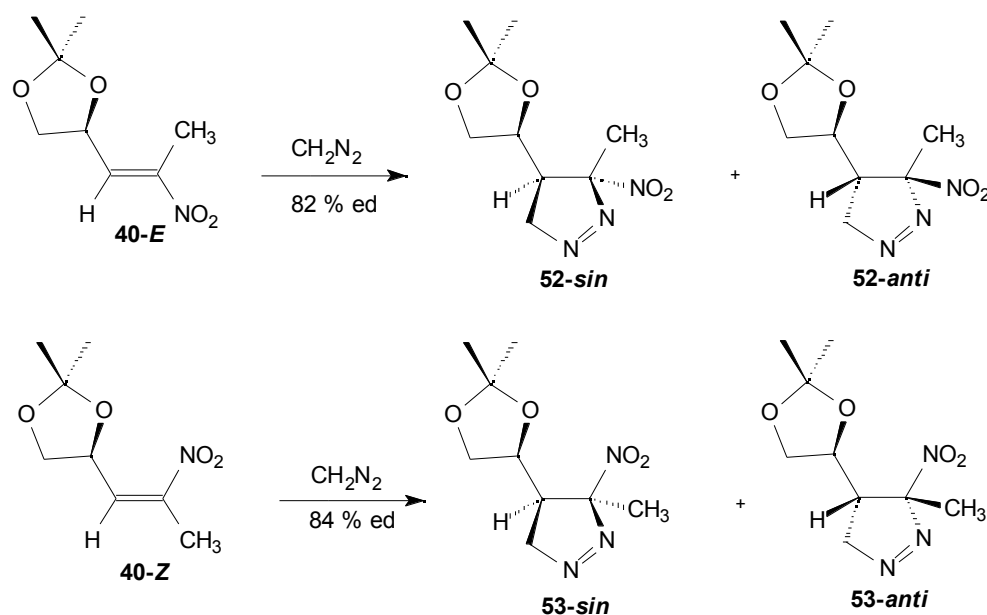
La nitroolefina **38-E** va resultar ser molt reactiva i, per tant, va ser necessari realitzar l'addició de diazometà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ja que si es duia a terme a una temperatura més alta ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$), no s'aconseguia aïllar gens de producte final **51**.

Per a poder dur a terme la reacció a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, va ser necessari destil·lar el diazometà prèviament, i guardar-lo, com a solució etèria, en un erlenmeyer tapat i a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Seguidament i amb molt de compte, s'addicionava la solució etèria de CH_2N_2 sobre una solució etèria de nitroolefina **38-E** submergida en un bany d'acetona i neu carbònica ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Mitjançant l'espectre de ^1H -RMN del cru de la reacció es va poder veure que efectivament, s'havia format la pirazolina **51** i pel que es podia apreciar a l'espectre, la selectivitat de l'addició havia estat total. El producte, però, no es va poder purificar ni caracteritzar perquè era molt inestable i descomponia ràpidament. Tot i que no tenim evidència de que la configuració absoluta del nou centre quiral format sigui la que s'indica a l'**Esquema 7** creiem que es tracta de l'adducte *sin* per analogia als pentenoats **3**.

Addició de diazometà a les nitroolefines **40-Z i **40-E**. Síntesi de 4-(2',2'-dimetil-(4'S)-1',3'-dioxol-4'-il)-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolines **52** i **53**.**

El procediment experimental seguit per a l'obtenció de l'aquestes pirazolines és molt senzill. Consisteix en destil·lar sobre l'olefina corresponent, un excés de solució etèria de diazometà i deixar la mescla de reacció sota agitació i protegida de la llum durant 1 hora i a 0 °C.



Esquema 8. Addició de diazometà sobre les nitroolefines **40**.

El cru de reacció que es va obtenir era un sòlid groc pàl·lid que podia manipular-se sense precaucions especials. L'espectre de ^1H RMN realitzat al cru va revelar que l'addició havia estat diastereoselectiva ja que s'observaven senyals d'un producte molt majoritari. Mercès a la integració dels senyals dels protons H_4 (en les pirazolines **52**) i d'un dels protons H_5 (en les pirazolines **53**), es va veure que s'obtenia una relació 10.5 : 1 (82% e.d.) en el cas de les pirazolines **52** (**Figura 1a**) i una relació 11.5 : 1 (84% e.d.) en el cas de les pirazolines **53** (**Figura 1b**).

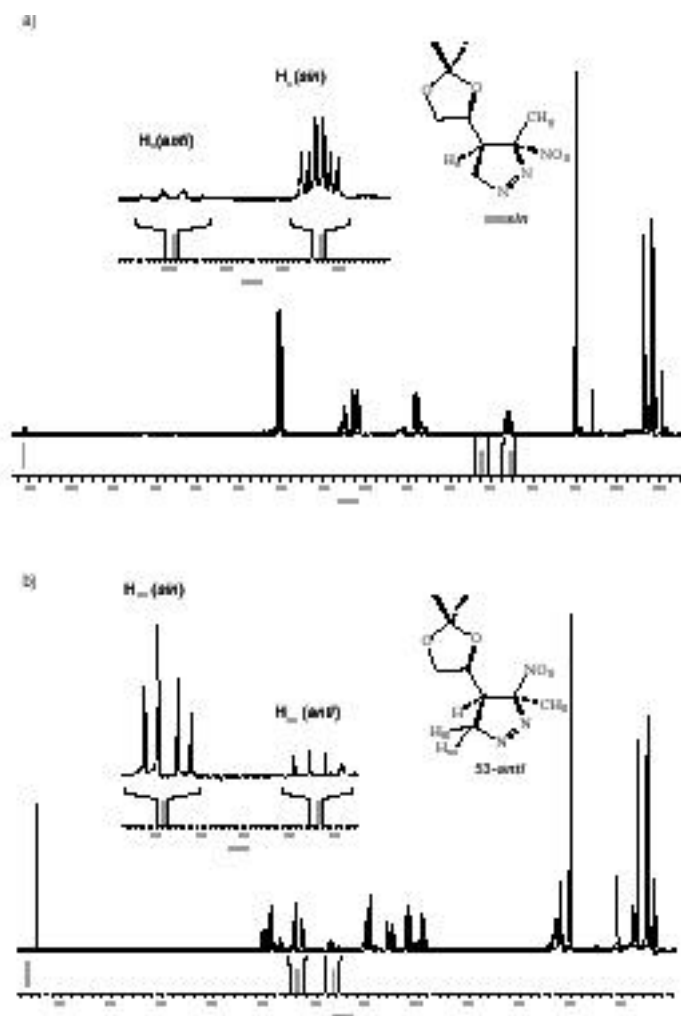


Figura 1. Espectre de $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) realitzat al cru de la reacció d'addició de diazometà a: a) la nitroolefina **40-E**; b) la nitroolefina **40-Z**.

Les dues pirazolines diastereoisomèriques van ser separades totalment mitjançant una cromatografia en columna i es van obtenir fraccions pures de la pirazolina majoritària en ambdós casos. La pirazolina **52-sin** és un sòlid blanc amb punt de fusió de 50-53 °C i $[\alpha]_D = -448.0$ (c=0.86 en CHCl₃) i la pirazolina **53-sin** també és un sòlid blanc, amb punt de fusió de 93-95 °C i $[\alpha]_D = +192.5$ (c=0.80 en CHCl₃). Cal dir també que en el cas de la reacció amb la nitroolefina **40-E**, de la qual es disposava de quantitat suficient, també es va aconseguir aïllar i caracteritzar la pirazolina minoritària **52-anti** amb un punt de fusió = 94-95 °C i $[\alpha]_D = -363.0$ (c=1.26 en CHCl₃).

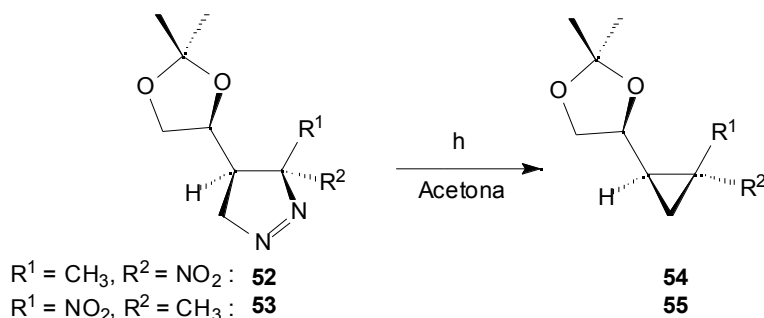
L'espectre de ¹H-RMN només indicava que s'havia format majoritàriament un dels dos possibles diastereoisòmers, però no ens permetia determinar la configuració absoluta dels dos nous centres quirals que s'havien originat. Tampoc la realització d'espectres NOEDIFF ens era útil en aquest sentit. Aquesta informació només es podia extreure d'una anàlisi per difracció de Raigs X de la pirazolina corresponent, o quan això no fos possible, d'un derivat ciclopropànic adequat.

Descomposició fotoquímica de 4-[2',2'-dimetil-(4'S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolines 52 i 53.

Les condicions experimentals emprades varen ser en ambdós casos similars: s'usà un reactor fotoquímic de Pyrex i una làmpada de mercuri de mitja pressió de 125 W. Recordem que el Pyrex només deixa passar radiació a partir de 200 nm i que les pirazolines **52** i **53** absorbeixen a 328 nm. La concentració de pirazolina va ser 0.02 M i la temperatura de la reacció va ser la proporcionada per un bany extern d'acetona i neu carbònica (-78 °C) i per un corrent de MeOH (-35 °C) que, mitjançant un bany termostàtic i recirculardor, es va fer passar pel refrigerant del reactor.

Les condicions òptimes trobades per J. M. Jiménez per a la descomposició fotoquímica de les pirazolines **13** i **14**, que provenien de l'addició de diazometà sobre els aminopentenoats **5-Z** i **5-E** ([pirazolina] = 0.02 M en CH₂Cl₂, 0.1 equivalents de benzofenona com a fotosensibilitzador i a -78 °C), no van resultar ser les òptimes en el

cas de les pirazolines **52** i **53**, ja que donaven uns rendiments de reacció molt baixos. Per tant, es van estudiar altres condicions que es resumeixen a la **Taula 3**. Els diferents experiments van ser realitzats sobre la pirazolina **52**.



Taula 3. Condicions estudiades per a la descomposició fotoquímica de la pirazolina **52**. Les condicions òptimes apareixen ombrejades.

Dissolvent	Fotosensibilitzador	Pirazolina(M)	T ^a reac.(°C)	Temps (h)	Rdt.
CH ₂ Cl ₂	benzofenona	0.02	-78 °C (bany extern)	4	23%
CH ₂ Cl ₂	benzofenona	0.02	-35 °C (bany extern)	1.5	32%
CH ₂ Cl ₂	benzofenona	0.02	-78 °C(bany extern) -35 °C(camisa refrigerant)	1.5	37%
Toluè	-	0.02	-78 °C (bany extern)	3	6%
Acetona	-	0.02	-78 °C(bany extern) -35 °C(camisa refrigerant)	6.5	46%

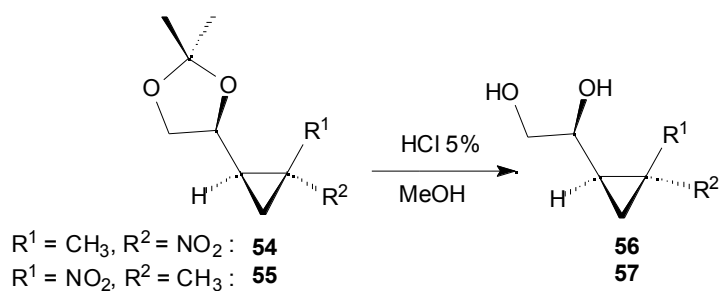
En el nostre cas, les millors condicions van ser les que requerien una concentració 0.02 M de pirazolina en acetona, com a dissolvent i també com a fotosensibilitzador, amb bany extern de -78 °C, corrent refrigerant i recirculatori de MeOH a -35 °C, i amb un temps de reacció de 6.5 hores. En el cas de la pirazolina **53** només van ser necessàries 4 hores de reacció per aconseguir resultats similars.

Els rendiments de la reacció de fotòlisi no van ser, en cap cas dels estudiats, gaire bons. Aquest fet l'atribuïm a la presència del grup NO₂ en les molècules estudiades. Si es suposa que la reacció ocorre a través d'un mecanisme radicalari, una possible explicació al baix rendiment trobat en la descomposició fotoquímica de les pirazolines **52** i **53**, podria ser que, essent el grup nitro fortament electroattractiu, els electrons a l'intermedi diradicalari es trobessin deslocalitzats, i aleshores la reacció podria seguir diferents vies que donarien fotoproductes diferents del producte ciclopropànic desitjat.

Com vam poder veure pels espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN la fotòlisi de les pirazolines per donar els corresponents ciclopropans ocorria estereoespecíficament, ja que cada pirazolina **52** i **53** era fotolitzada per donar els corresponents compostos ciclopropànics, **54** i **55** respectivament, obtinguts cada un com a únic estereoisòmer, i que van resultar ser olis, que ens forçaven a continuar derivatitzant per tal de poder fer l'anàlisi per difracció de Raigs X.

Desprotecció de l'acetònid i assignació de l'estereoquímica. Diastereoselectivitat facial.

L'objectiu d'aquest pas era la desprotecció de l'acetònid i la subsegüent alliberació del diol, per veure si aquest cristal·litzava de manera adequada per a poder realitzar una anàlisi per difracció de Raigs X. Aquesta transformació, en principi, no hauria de presentar complicacions, però existien precedents dins el nostre grup de recerca que indicaven la possibilitat que en les condicions normals d'hidròlisi es produís la isomerització dels centres quirals de l'anell de ciclopropà, via un intermedi de cadena oberta.



Esquema 9. Desprotecció de l'acetònid als compostos **54** i **55**.

Coneixedors d'això, vam realitzar la hidròlisi en condicions molt suaus (**Esquema 9**): HCl 5% en el si de MeOH, a temperatura ambient i, durant 4 hores en el cas de la desprotecció de **54**, i 5 hores en el cas de la desprotecció de **55**. En aquestes condicions no es va observar cap tipus d'isomerització obtenint-se els diols **56** i **57**, diastereoisomèricament purs. Així ho indicaven els seus espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN.

El producte **56** es va obtenir com a sòlid blanc amb punt de fusió, 64-66 °C i $[\alpha]_D^{20} = -52.90$ ($c=1.16$ en (MeOH)), i es va recristal·litzar en AcOEt / pentà obtenint-se cristalls, l'estructura dels quals va ser determinada unívocament mitjançant difracció de Raigs X. A la **Figura 2** s'observa que els centres quirals situats sobre el ciclopropà tenen una configuració absoluta $1R, 2R$.

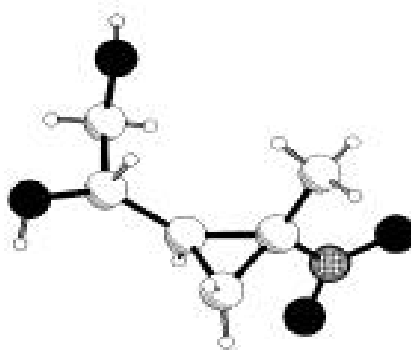


Figura 2. Estructura del diol **56** determinada per difracció de Raigs-X.

El producte **57** també va resultar ser un sòlid blanc que es va recristal·litzar en AcOEt / pentà. Es va determinar el seu punt de fusió, 43-45 °C, i la seva rotació òptica específica, $[\alpha]_D = 19.05$ ($c=0.32$ en CHCl_3). Novament, es van aconseguir cristalls susceptibles d'anàlisi mitjançant difracció de Raigs X (veure **Figura 3**). S'observa que els centres quirals situats sobre el ciclopropà tenen una configuració absoluta 1*S*, 2*R*. És de destacar que el compost **57** en estat sòlid adopta dues conformacions **I** i **II**, que corresponen a dues possibles disposicions dels grups hidroxil.

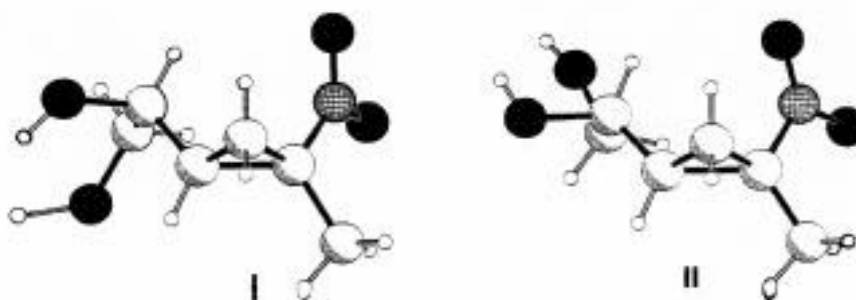


Figura 3. Estructura del diol **57** determinada per difracció de Raigs X.

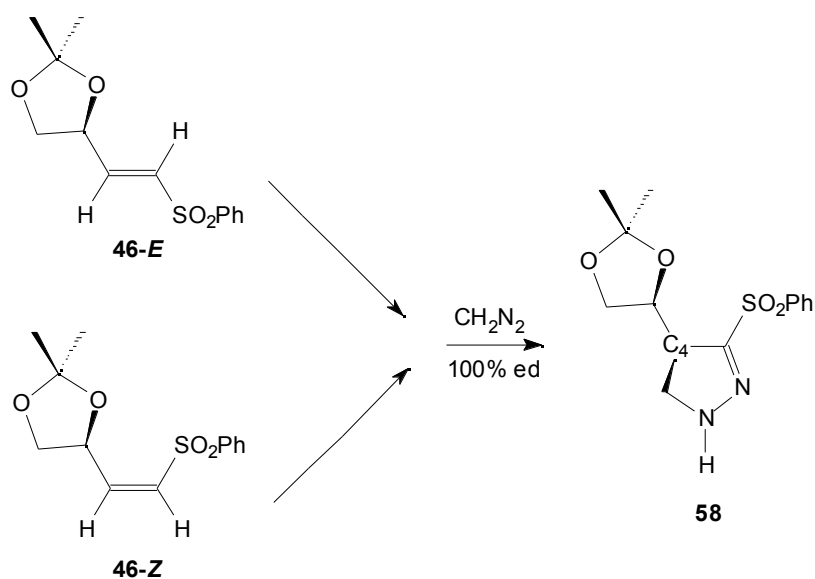
La configuració dels centres quirals de l'anell de ciclopropà en els compostos **56** i **57** indicava que en ambdós casos el diazometà havia atacat preferentment per la cara *sin* del doble enllaç, donant com a productes majoritaris, també en ambdós casos, les pirazolines **52-*sin*** i **53-*sin***. La selectivitat facial observada en aquesta ocasió, coincideix amb l'observada en el cas dels pentenoats **3-*Z*** i **3-*E***

1.1.2.2 Sèrie sulfones fenilviníliques.

Addició de diazometà a les sulfones fenilviníliques 46.

El procediment experimental que es va seguir per a l'obtenció de les corresponents pirazolines va ser el descrit anteriorment per l'addició de diazometà a les nitroolefines, que consistia en destil·lar sobre l'olefina corresponent un excés de solució etèria de diazometà i deixar la mescla de reacció sota agitació i protegida de la llum, en aquest cas durant 1.5 hores a temperatura ambient.

Una vegada eliminat l'excés de diazometà i evaporat el dissolvent, es va obtenir un sòlid blanc que s'identificà mitjançant els seus espectres de ^1H -RMN i d'IR com una Δ^2 -pirazolina. Les Δ^2 -pirazolines presenten una absorció característica a l'espectre d'IR corresponent al grup NH (3360 cm^{-1}).



Esquema 10. Addició de diazometà sobre les vinilfenil sulfones 46-Z i 46-E.

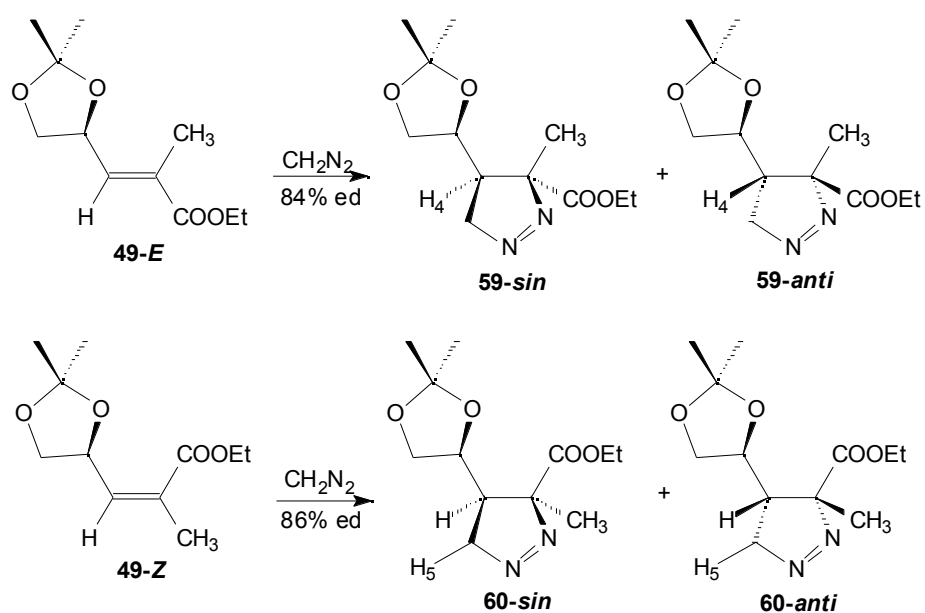
Independentment de l'isòmer sobre el qual es realitzava l'addició (**46-E** o **Z**) s'obtenia en base als espectres de $^1\text{H-RMN}$, una única pirazolina amb un 100% d'excés diastereoisomèric i a més, la mateixa en ambdós casos (**Esquema 10**).

Tot i que aquesta pirazolina va resultar ser sòlida (p.f. = 150-152 °C, $[\alpha]_D = +22.86$ (c=0.88 en CHCl_3)), s'obtenia com una pols molt fina impossible de cristal·litzar, i conseqüentment no es van aconseguir cristalls prou bons per a l'anàlisi per difracció de Raigs X. Per tant, no va ser possible assignar inequívocament l'estereoquímica del centre quiral format a C_4 .

Malgrat això, la nostra hipòtesi és que, en ambdós casos, s'obtenia l'isòmer corresponent a un atac del diazometà per la cara *sin* del doble enllaç $\text{C}=\text{C}$, tal i com es representa a l'**Esquema 10** per analogia amb els pentenoats **3-Z/E** i amb les nitroolefines **40 Z/E**.

1.1.2.3 Sèrie metilpentenoats.

Addició de diazometà als metilpentenoats **49-E** i **49-Z**.



Esquema 11. Addició de diazometà sobre les olefines **49-E** i **49-Z**

La reacció de cicloaddició de diazometà als metilpentenoats **49**, es realitzà tal com ha estat descrit anteriorment pels altres substrats, a 0 °C, durant 2 hores en el cas de **49-E** i durant 3 hores en el cas de **49-Z**. Novament, s'observà una diastereoselectivitat facial elevada. El 84% d'excés diastereoisomèric obtingut en el cas de la pirazolina **59** (**Figura 4.a.**) es va mesurar en base a la integració dels protons H_4 i el 86% e.d. obtingut per la pirazolina **60**, es va mesurar integrant els protons H_5 com es mostra a la **Figura 4.b**, a ambdós crus de reacció.

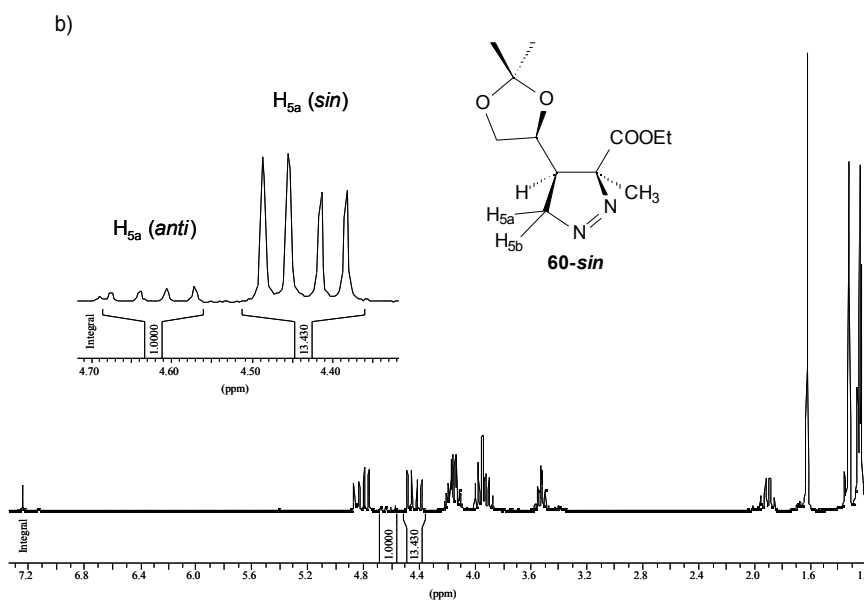
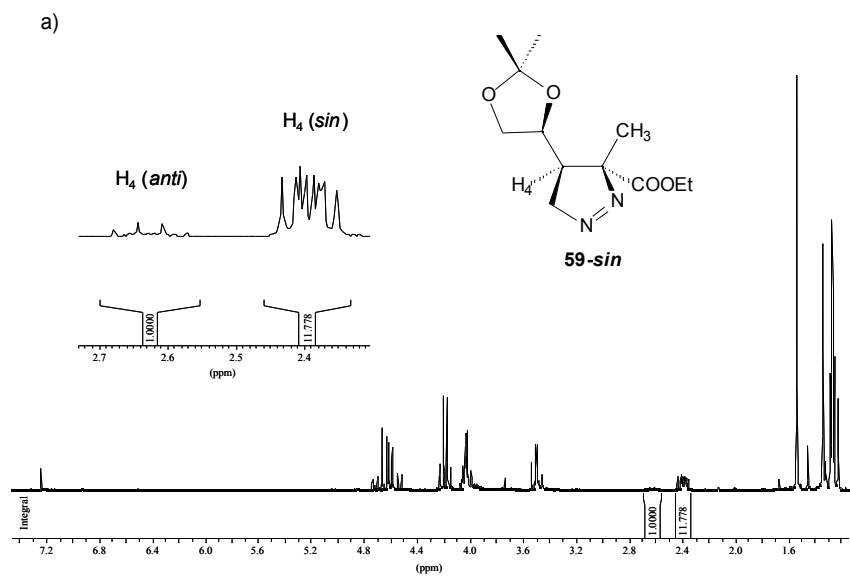


Figura 4. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) realitzat al cru de la reacció d'addició de diazometà a: a) metilpentenoat **49-E**; b) metilpentenoat **49-Z**.

Mitjançant una cromatografia en columna, es van obtenir fraccions pures de les dues pirazolines majoritàries. La pirazolina **59** era un oli groc pàl·lid ($[\alpha]_D = -116.5$ ($c=1.07$ en CHCl_3)), mentre que la pirazolina **60** va resultar ser un sòlid cristal·lí (p.f. = $49-51$ °C, $[\alpha]_D = +132.3$ ($c=0.95$ en CHCl_3)).

Pel que fa a la pirazolina **59**, tal com es veurà en els següents apartats, es va procedir a la síntesi de diferents derivats ciclopropànics, amb la finalitat d'obtenir-ne algun de sòlid per poder-lo analitzar per difracció de Raigs X. Però afortunadament, pel que fa a la pirazolina **60**, es va obtenir un cristall prou bo per fer anàlisi per difracció de Raigs X i això ens va permetre l'assignació dels nous centres quirals formats (**Figura 5**), i per tant, conèixer que l'estereoselectivitat de l'addició de diazometà havia estat novament *sin*.

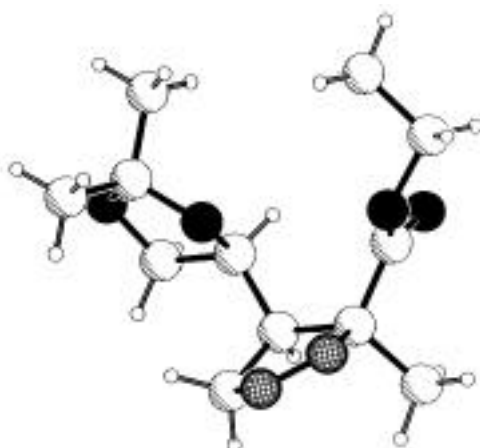
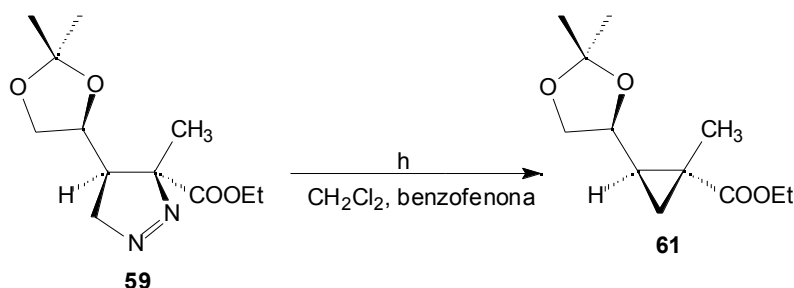


Figura 5. Estructura de la pirazolina **60** determinada per difracció de Raigs X.

Descomposició fotoquímica de (3*R*,4*S*)-3-metil-4-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'dioxolan-4'-il)-3-etoxicarbonil-1,2-pirazolina **59.**



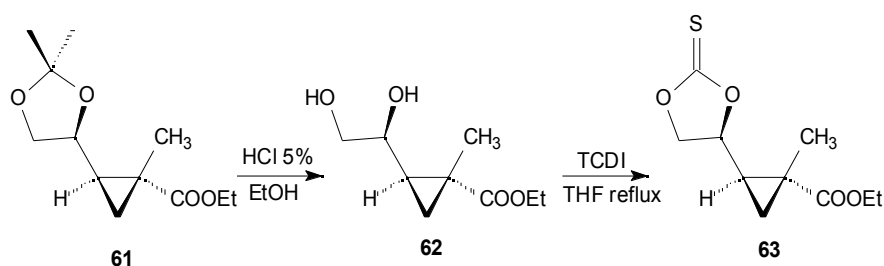
Esquema 12. Descomposició fotoquímica de la pirazolina **59**.

Per aquesta reacció fotoquímica s'usà un reactor fotoquímico de Pyrex i una làmpada de mercuri de mitja pressió de 125 W. Es va preparar una solució de pirazolina 0.02 M en CH₂Cl₂, i s'hi van afegir 0.1 equivalents de benzofenona (com a sensibilitzador). La temperatura de la reacció va ser la proporcionada per un bany extern d'acetona i neu carbònica (-78 °C) i un corrent recirculador de MeOH (-30 °C) per la camisa refrigerant del reactor fotoquímico. La descomposició es va seguir per espectrofotometria d' UV ja que el producte de partida absorbeix a 324 nm i era possible anar veient la seva desaparició. La reacció es va deixar evolucionar durant 30 minuts obtenint-se, amb un rendiment del 87%, el ciclopropà **61**.

Novament, la fotòlisi va resultar ser estereoespecífica, ja que es va obtenir el derivat ciclopropànic **61**, com a únic estereoisòmer, a partir d'una única pirazolina **59**.

Desprotecció de l'acetònid i obtenció del tiocarbonat **63**.

Tot seguit es va procedir a la derivatització del compost ciclopropànic **61** amb la finalitat d'obtenir un derivat sòlid per poder aplicar-li la tècnica de difracció de Raigs X i poder assignar unívocament la diastereoselectivitat de l'addició.



Esquema 13. Obtenció del tiocarbonat **63**.

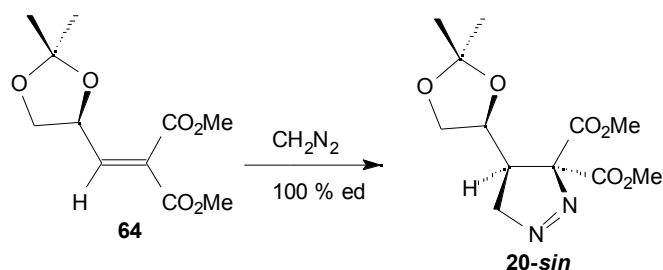
Una vegada aconseguit el derivat ciclopropànic **61**, es va hidrolitzar l'acetònid mitjançant catalisi àcida suau. D'aquesta manera s'obtingué el diol **62**, que va resultar ser un oli i, per tant, feia necessari continuar derivatitzant. Tot seguit, es va preparar el derivat tiocarbonat **63**, per tractament amb tiocarbonildiimidazole en el si de THF. El tiocarbonat **63** es va intentar cristal·litzar utilitzant diferents mescles de dissolvents (AcOEt / pentà; CH₂Cl₂ / pentà), però en cap dels casos es va aconseguir obtenir un compost sòlid. Ja que **63** no cristal·litzava, va caracteritzar-se com a líquid, amb punt d'ebullició de 190 °C (0.01 mmHg) i [α]_D = -70.6 (c=1.18 en CHCl₃) i una anàlisi elemental correcta.

Així doncs, en aquest cas no es va aconseguir cap derivat sòlid per poder assignar unívocament la selectivitat de l'addició, tot i que creiem que es pot suposar que per analogia a l'isòmer Z la selectivitat de l'addició de diazometà novament havia estat *sin*.

1.2 Diastereoselectivitat facial de la reacció d'addició de diazometà a diferents substrats olefínics quirals.

A continuació es presenta una taula compendi dels resultats obtinguts en el nostre grup de recerca pel que fa a l'estudi de la diastereoselectivitat facial de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà sobre substrats olefínics diferentment substituïts.

Els valors que es mostren a la **Taula 4** corresponen als excessos diastereoisomèrics assolits. S'inclou el resultat obtingut recentment al nostre grup per J. A. Castillo en el seu treball de recerca, que correspon a l'estudi de l'addició de diazometà sobre el dièster **64** i que va obtenir una diastereoselectivitat total (**Esquema 14**). A partir d'un cristall de la pirazolina sòlida **20** es va poder evidenciar mitjançant anàlisi per difracció de Raigs X que l'addició havia estat *sin*.



Esquema 14. Addició de diazometà sobre l'olefina **64**.

Taula 4. Excessos diastereoisomèrics obtinguts en la reacció d'addició de diazometà a diferents olefines *E* i *Z*.

	e.d. (%) <i>E</i>	e.d. (%) <i>Z</i>
pentenoats (3)	95 (<i>sin</i>)	96 (<i>sin</i>)
metilpentenoats (49)	84 (<i>sin</i>)	86 (<i>sin</i>)
aminopentenoats (4, 5)	100 (<i>sin</i>)	100 (<i>sin</i>)
nitroolefines (40)	82 (<i>sin</i>)	84 (<i>sin</i>)
fenilvinilsulfones (46)	100 (<i>sin</i>)	100 (<i>sin</i>)
diesters (64)	100 (<i>sin</i>)	

Davant l'evidència experimental, estem en condicions d'afirmar que l'addició de diazometà sobre olefines quirals pobres en electrons, derivades de D-gliceraldehid i -alcoxi substituïdes, ocorre amb una diastereoselectivitat facial *sin* molt elevada, que va des d'un 82 a un 100% d'e.d. depenent del substrat olefínic emprat i que és independent

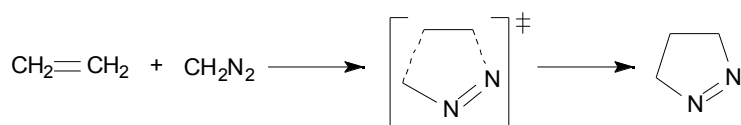
de la geometria *Z/E* del doble enllaç. Tampoc sembla que hi hagi influència de la mono- o disubstitució de l'olefina ni de la naturalesa dels substituents. Aquests resultats es troben en bon acord amb els de Raimondi i col·laboradors¹⁴.

1.3 Estudis teòrics del mecanisme i la diastereoselectivitat facial

En primer lloc s'estudiarà l'addició de diazometà a etilè, per tal d'analitzar els diferents mètodes de càlcul i escollir el que s'aplicarà als estudis posteriors. Seguidament s'analitzarà la reacció d'addició de diazometà a diferents substrats olefínics representatius de di- i trisubstitució en els sistemes que s'han estudiat experimentalment.

1.3.1 Estudi teòric de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a etilè.

Les geometries de reactius, estats de transició i del producte de la reacció d'addició de diazometà sobre etilè (**Esquema 15**) han estat optimitzats sense cap tipus de restricció a diferents nivells de càlcul.



Esquema 15. Reacció d'addició de diazometà a etilè.

¹⁴ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry (ECHET96)*. CD-ROM inclòs al *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, nº6.

A la **Figura 6** es presenten les estructures obtingudes a partir de l'optimització de les geometries dels reactius.

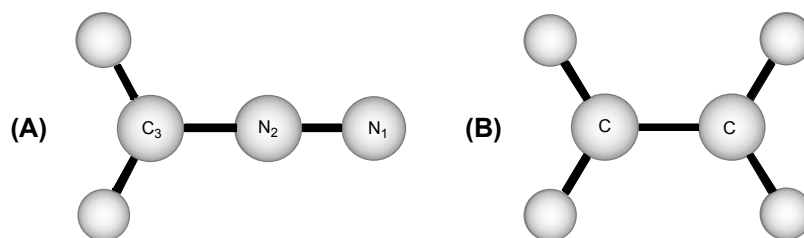


Figura 6. Geometries del diazometà (A) i de l'etilè (B).

A la **Taula 5** es presenten els valors dels paràmetres geomètrics més rellevants per a les estructures dels reactius, a diferents nivells de càlcul. Com podem veure, tots els mètodes emprats donen distàncies d'enllaç molt semblants entre sí, i en excel·lent acord amb les dades experimentals.

Taula 5. Distàncies (Å) més rellevants pels reactius de la reacció de diazometà sobre etilè, obtingudes a diferents nivells de càlcul, amb la base 6-31G*.

	Diazometà(A)		Etilè(B)
	C ₃ -N ₂	N ₂ -N ₁	C-C
MP2	1.314	1.151	1.336
QCISD	1.299	1.155	1.338
BLYP	1.304	1.160	1.341
B3LYP	1.293	1.146	1.331
BP86	1.301	1.159	1.340
BPW91	1.299	1.158	1.339
exp.	1.300 ¹⁵	1.139 ¹⁵	1.339 ¹⁶

¹⁵ A. I. Boldyrev, P. v. R. Scheleyer, D. Higgins, C. Thomson, S. S. J. Kramarenko, *J. Comput. Chem.*, **1992**, 13, 1006.

¹⁶ K. Takagi, T. Oka, *J. Phys. Chem. Jpn.*, **1963**, 18, 1174.

Si es pren com a referència el valor experimental, s'observa que, en el cas del diazometà, l'error relatiu màxim és d'un 1.8%, i correspon a la distància N-N trobada a nivell BLYP. Pel que respecta a l'etilè, l'error relatiu més gran que s'obté és del 0.6% emprant el funcional híbrid B3LYP. Així doncs, fins i tot, en els casos més desfavorables, l'error comès és tan petit que pot considerar-se negligible.

El producte de la reacció, la corresponent pirazolina, també ha estat optimitzat a diferents nivells de càlcul obtenint-se l'estructura que es mostra a la **Figura 7**.

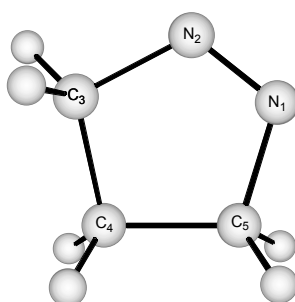


Figura 7. ¹-Pirazolina resultant de l'addició de diazometà a etilè.

Taula 6. Paràmetres geomètrics (distàncies en Å i angles en graus) més rellevants de la ¹-pirazolina a diferents nivells de càlcul, amb la base 6-31G*

	C-C	C-N	N-N	C-N-N
MP2	1.535	1.491	1.256	112.4
QCISD	1.537	1.494	1.247	112.6
BLYP	1.553	1.515	1.253	113.2
B3LYP	1.542	1.494	1.239	112.8
BP86	1.547	1.504	1.251	112.5
BPW91	1.546	1.501	1.249	112.5

A la **Taula 6** es presenten les distàncies d'enllaç més rellevants calculades a diferents nivells de càlcul pel producte de la reacció (**Figura 7**). Novament podem veure que no hi ha variacions significatives entre les distàncies trobades amb els diferents

mètodes utilitzats. En aquest cas, no es disposa de dades experimentals per emprar-les com a referència, però si ens fixem en les diferències entre les distàncies obtingudes amb els diferents mètodes veiem que la variació màxima és de 0.02 Å. Per tant, es pot considerar que tots els mètodes emprats són bons per tal de descriure les geometries de les pirazolines.

També es van avaluar els valors de l'energia de reacció a diferents nivells. A la **Taula 7** es presenten els resultats obtinguts.

Taula 7. Energies de reacció (kcal·mol⁻¹) obtingudes a diferents nivells de càlcul.

	E ^a	E ^b
MP2	-42.3 (-41.8)	-
QCISD	-42.3 (-41.6)	-
BLYP	-29.6 (-41.3)	-22.6 (-39.2)
B3LYP	-37.0 (-41.8)	-30.0 (-39.5)
BP86	-37.7 (-41.5)	-31.5 (-39.4)
BPW91	-36.1 (-41.5)	-30.0 (-39.4)

Els valors entre parèntesi corresponen a l'energia calculada a nivell CCSD(T)/6-31G* per a cada geometria.

^a base 6-31G*, ^b base 6-311G**

Com podem veure, els mètodes DFT subestimen l'exotermicitat de la reacció respecte als valors CCSD(T). Les energies trobades a nivell CCSD(T) per a les diferents geometries són molt semblants a les obtingudes als nivells QCISD i MP2. També es pot observar que existeix una important dispersió entre els valors trobats amb els diferents mètodes del funcional de la densitat. La màxima discrepància amb el valor CCSD(T) s'observa per als càlculs BLYP, mentre que la mínima discrepància es troba a nivell B3LYP. S'ha examinat la dependència de la base d'aquestes energies de reacció per a les geometries trobades amb els diferents mètodes DFT utilitzats. Per això s'han calculat les energies de reacció amb els diferents mètodes del funcional de la densitat amb la base 6-311-G**. Els resultats obtinguts també es mostren a la **Taula 7**.

Si ens fixem, per exemple, en els valors obtinguts amb el funcional BPW91, podem veure que l'energia que es troba a aquest nivell amb la base 6-31G* és de $-36.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mentre que la mateixa magnitud amb la base 6-311G** és de $-30.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Taula 7**). Per tant, hi ha hagut una disminució de l'exotermicitat de la reacció en augmentar la base. Això és esperable ja que l'error de superposició de base disminueix en augmentar aquesta. Però la diferència és molt gran, ja que si ho comparem amb el canvi a nivell CCSD(T), en augmentar la base, l'exotermicitat de la reacció també disminueix, però la variació és més petita.

Per tal d'analitzar la dependència del nivell de càlcul de l'energia de reacció, aquesta es va descompondre en dos termes; un terme de distorsió dels dos reactius (E_{dist}), i un terme d'interacció entre els fragments de reactius distorsionats (E_{int}). Els resultats obtinguts en aquesta anàlisi, es mostren a la **Taula 8**. Com podem observar, els mètodes DFT sobreestimen l'energia de distorsió respecte a l'energia CCSD(T). La principal contribució a aquest terme és deguda al fragment de diazometà. Si s'analitza l'energia de dissociació de l'enllaç C-N en el diazometà, es troba que és de $64.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ quan s'empra el funcional BPW91 mentre que quan s'utilitza el mètode CCSD(T) el valor d'aquesta energia de dissociació és $40.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Per tant, els mètodes DFT prediuen un enllaç C-N més fort que el predit a nivell CCSD(T) i això es pot relacionar amb la subestimació que fan aquests mètodes de l'exotermicitat del procés.

Taula 8. Partició de l'energia ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de la reacció de diazometà sobre etilè a diferents nivells de càlcul.

	E^a	E_{dist}^a	E_{int}^a
CCSD(T) ^b	-41.6 (0.0)	104.7 (0.0)	-146.3 (0.0)
BLYP	-29.6 (+12.0)	116.4 (+11.3)	-146.0 (+0.3)
B3LYP	-37.0 (+4.6)	126.0 (+21.3)	-163.0 (-16.7)
BPW91	-36.1 (+5.5)	118.7 (+14.0)	-154.8 (-8.5)

^a Entre parèntesi valors relatius al nivell CCSD(T); ^b geometries QCISD/6-31G*.

També es va optimitzar la geometria de l'estat de transició de la reacció, utilitzant els mateixos nivells de càlcul que s'havien emprat per l'optimització de la geometria de reactius i productes. La **Figura 8** mostra que l'estructura obtinguda és un estat de transició concertat. Els paràmetres geomètrics més rellevants es mostren a la **Taula 9**.

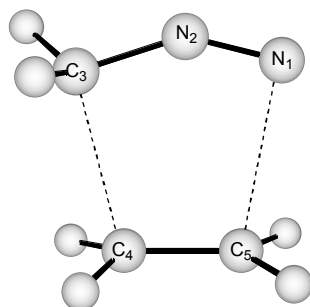


Figura 8. Estat de transició per la reacció d'addició de diazometà sobre etilè.

Taula 9. Paràmetres geomètrics (distàncies en Å i angles en graus) més rellevants, pels estats de transició de la reacció de diazometà i etilè a diferents nivells de càlcul amb la base 6-31G*.

	C ₄ -C ₅	C ₃ -C ₄	N ₂ -C ₃	N ₂ -N ₁	N ₁ -C ₅	N ₁ -N ₂ -C ₃
MP2	1.373	2.273	1.361	1.175	2.320	146.7
QCISD	1.378	2.210	1.357	1.168	2.303	142.4
BLYP	1.384	2.278	1.360	1.174	2.394	144.0
B3LYP	1.374	2.255	1.347	1.159	2.350	144.4
BP86	1.378	2.314	1.346	1.170	2.405	146.9
BPW91	1.378	2.301	1.345	1.168	2.406	145.2

Com es pot apreciar, els diferents nivells de càlcul donen geometries molt similars. Aquests valors són també semblants als obtinguts per Raimondi i col·laboradors¹⁷ amb el mètode HF/3-21G.

¹⁷ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8629.

Taula 10. Barreres energètiques ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de la reacció de diazometà sobre etilè, a diferents nivells de càlcul.

^a		
	6-31G*	6-311G**
MP2	5.7 (13.7)	5.2 (13.2)
QCISD	18.0 (13.8)	17.7 (13.0)
BLYP	12.5 (13.7)	14.1 (12.8)
B3LYP	14.3 (13.6)	16.0 (12.8)
BP86	9.6 (13.2)	10.8 (12.2)
BPW91	11.4 (13.3)	12.7 (12.3)

^a Entre parèntesi es presenten els valors de l'energia CCSD(T) per a cada geometria.

A la **Taula 10** es mostren els valors de les barreres energètiques a diferents nivells de càlcul. Tal com podem veure, els valors DFT estan d'acord amb els que s'obtenen a nivell CCSD(T), mentre que amb el mètode QCISD les barreres se sobreestimen, i a nivell MP2, estan clarament subestimades. També es va examinar la dependència respecte la base de les barreres energètiques calculades. Aquests valors es mostren a la columna dreta de la **Taula 10**. Es pot observar que les barreres DFT creixen respecte els valors que s'obtenen amb la base més petita, una mica més de $1.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mentre que les barreres QCISD i CCSD(T) disminueixen lleugerament. El funcional BPW91 és el que dóna resultats més propers als calculats a nivell CCSD(T), i és per això, que es va escollir aquest funcional per a la realització dels càlculs posteriors amb els sistemes reals.

1.3.2 Estudi teòric de la cicloaddicció 1,3-dipolar de diazometà a diferents substrats olefínics quirals.

En aquest apartat es farà un estudi teòric de la cicloaddicció de diazometà sobre els substrats olefínics representatius de les reaccions estudiades experimentalment:

nitroolefines **40-Z/E**, pentenoats **3-Z/E**, i aminoacetilpentenoats **65-Z/E**, (Figura 9), per tal de racionalitzar la diastereoselectivitat facial observada.

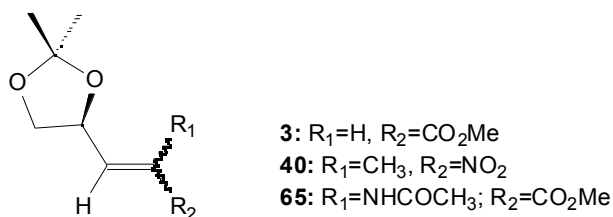


Figura 9. Substrats estudiats a nivell teòric.

Primerament es presentarà un estudi complet de les conformacions de mínima energia dels substrats olefínics. Seguidament, i sobre aquestes conformacions, es considerarà l'addició de diazometà per les dues cares del doble enllaç i es localitzaran els estats de transició corresponents. Finalment s'avaluaran els paràmetres d'activació de la reacció i es discutiran i racionalitzaran els resultats obtinguts.

1.3.2.1 Conformacions de mínima energia dels substrats olefínics.

Degut a que es tractava de substrats amb un nombre elevat d'àtoms (des de 26 fins a 34) i que, a més, gaudien de molts graus de llibertat, va ser necessària l'elaboració d'una estratègia a seguir, per a la recerca dels mínims energètics. El plantejament per tal d'arribar a l'obtenció d'aquests mínims a nivell BPW91/6-31G*, va ser el següent:

- En una primera fase, es va realitzar un estudi conformacional de la rotació de l'anell de dioxolà, usant el mètode semiempíric AM1, i pels pentenoats i aminopentenoats també es van considerar diferents conformacions dels grups èster i aminoacetil.
- El mínim o mínims trobats a un nivell de càlcul més baix, es van reoptimitzar totalment a nivell BPW91/6-31G*.
- Es van calcular les freqüències vibracionals per comprovar que realment es tractava de mínims energètics.

Procedint així es van localitzar les geometries de mínima energia optimitzades pels isòmers *Z* i *E* de les olefines **40**, **3** i **65** que es presenten a la **Figura 10**.

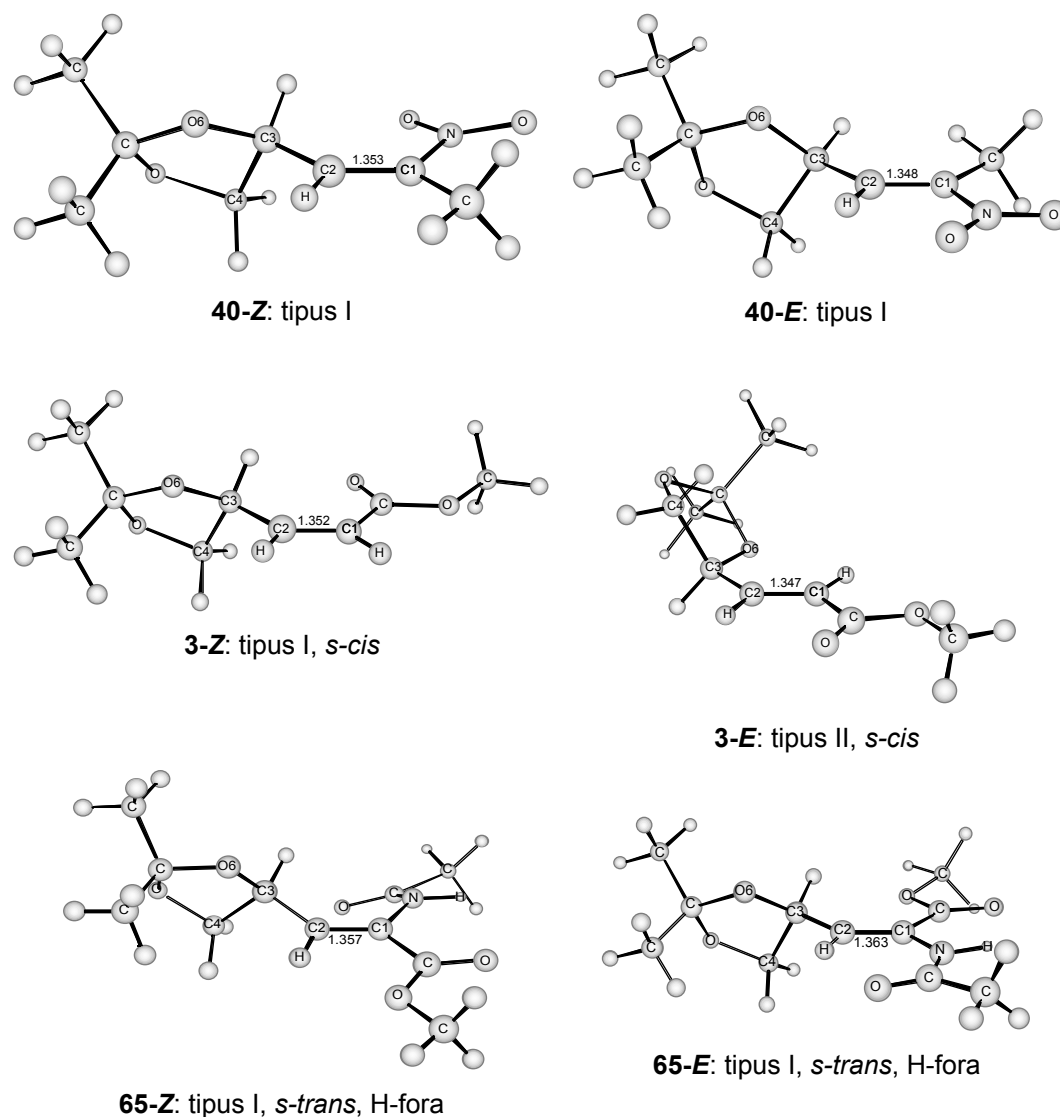


Figura 10. Geometries optimitzades de les olefines **40**, **3**, i **65**. Distàncies interatòmiques en Å. La nomenclatura indicada s'explicarà més endavant.

A la **Figura 10** es pot veure com les diferències entre els valors de les distàncies d'enllaç C1-C2 pels diferents substrats olefínics són petites. Aquest enllaç és més curt

pels substrats **40** i **3** que pels substrats **65**. Hi ha també diferències entre cada parella d'isòmers: per **40** i per **3** l'enllaç C1-C2 és més llarg per l'isòmer *Z*, mentre que per **65** l'isòmer *E* presenta un enllaç més llarg. Aquests resultats semblen indicar que el grup dioxolà experimenta una major repulsió amb els grups nitro i ester, de la que presenta envers els grups metil, aminoacetil i evidentment amb el H.

Com s'ha esmentat anteriorment, en tots els casos es van examinar les possibles conformacions provenint de la rotació de l'enllaç C2-C3, que ens van dur a dos tipus de conformacions: **Tipus I** i **Tipus II (Figura 11)**, i que presenten diferents valors de l'angle diedre $\tau_c(C4,C3,C2,C1)$ que es detallen a la **Taula 11**.

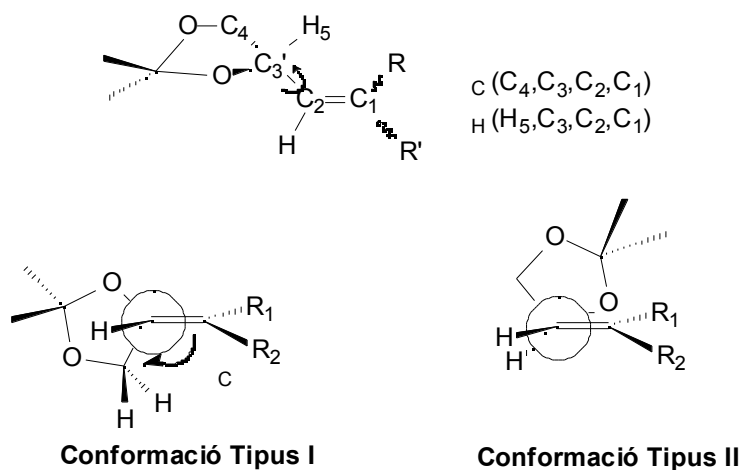


Figura 11. Conformacions del dioxolà en funció del valor de l'angle $\tau_c(C4,C3,C2,C1)$.

Taula 11. Valors dels angles diedres (en graus), corresponents a la rotació al voltant de l'enllaç C2-C3 per les geometries de les olefines **40**, **3** i **65**.

	Conformació	c	H
40-Z	Tipus I	90.5	-34.3
40-E	Tipus I	108.3	-16.5
3-Z	Tipus I	89.7	-34.4
3-E	Tipus II	-109.8	128.5
65-Z	Tipus I	114.5	-11.5
65-E	Tipus I	97.1	-28.6

Com es pot observar, excepte per l'isòmer **3-E**, en tots els casos el dioxolà adopta una orientació en la qual l'enllaç C3-H es troba gairebé eclipsat amb l'enllaç C1-C2. Aquests resultats estan en bon acord amb els obtinguts per Gung i col·laboradors¹⁸. Les conformacions C-H eclipsades (**I**) (**Figura 12**) proposades per Gung, són les conformacions preferides en al·lil èters, en els que els grups protectors (R'') són metil, benzil o acetil. En aquests casos la conformació CO eclipsada (**II**) està desafavorida per la repulsió entre els parells lliures de l'oxigen i l'orbital del doble enllaç C=C.

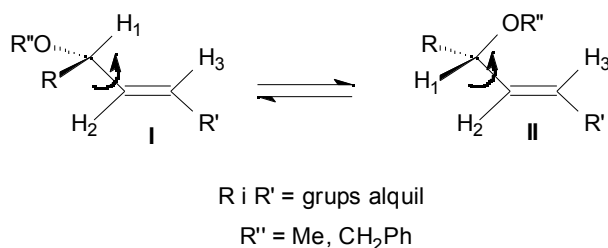


Figura 12. Models proposats per Gung. (I) CH-eclipsat; (II) CO-eclipsat.

Del que s'ha descrit anteriorment i es pot observar a la **Figura 11**, se'n dedueix que, excepte pel cas del pentenoat **3-E**, la conformació del dioxolà en les geometries de

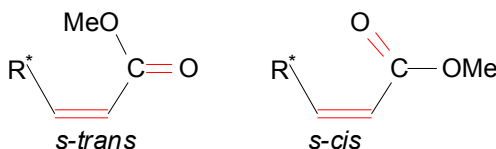
¹⁸ B. J. Gung, J. P. Melnick, M. A. Wolf, A. King, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1947.

mínima energia per a les diferents olefines analitzades és tal, que deixa la cara *sin* del doble enllaç menys impedida estèricament, afavorint així, un atac del diazometà o d'un altre diazocompost per aquesta cara. Val a dir, que pel cas del pentenoat **3-E** la cara que queda menys impedida és justament l'*anti*, però, una conformació del **Tipus I** amb $\tau_c 112.5^\circ$ (CH eclipsat) es troba només $0.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ per sobre de la del **Tipus II** (CO eclipsat).

Així doncs, sembla que quan el dioxolà es troba en *cis* respecte un substituent diferent d'hidrogen es veu molt afavorida una conformació del **Tipus I**, on el H del centre quiriral al·lílic (C3-H) està eclipsat amb el doble enllaç, minimitzant així la tensió 1,3 al·lílica. Mentre que quan el substituent en *cis* és un H, la tensió 1,3 al·lílica disminueix i el dioxolà pot adoptar una altra conformació preferent, tot i que la diferència energètica entre ambdues conformacions, en el cas estudiat, és molt petita.

Més endavant es veurà que quan dos mínims conformacionals del substrat olefínic es troben propers en energia, no sempre es compleix que l'aproximació del diazometà a la conformació de mínima energia ens duu a l'estat de transició més favorable.

En el cas del pentenoats i dels aminopentenoats, per la recerca dels mínims energètics, es va considerar també la configuració relativa del doble enllaç C=C respecte el doble enllaç C=O (*s-cis*, *s-trans*), així com també, en el cas dels aminopentenoats es va haver de considerar la posició de el H del carbat, segons es trobés apuntant al doble enllaç C=C o bé es trobés en una posició inversa (H-fora/H-dins), (veure **Figura 13**).



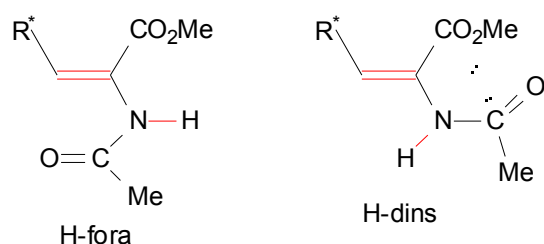


Figura 13: Configuracions relatives del doble enllaç C=C i el doble enllaç C=O (*s-cis*, *s-trans*) i conformacions de el H del grup aminoacetil (H-fora,/H-dins).

És de remarcar també, que per **3**, la configuració relativa preferida entre el doble enllaç C=C i el C=O és *s-cis*, mentre que per **65** és *s-trans*. Això es podria explicar en base a una interacció estabilitzant entre l'hidrogen de l'aminoacetil i l'oxigen del carbonil de l'ester, que tendeixen a acostar-se. Es tracta d'una mena d'enllaç d'hidrogen a una distància de 2.1 Å, que es va observar tant per l'aminopentenoat *Z* com *E*.

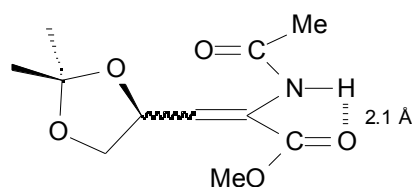


Figura 14. Interacció que afavoreix una configuració *s-trans* en els aminopentenoats **65**.

1.3.2.2 Recerca dels estats de transició d'addició de diazometà als substrats olefínics.

En tots els casos es van localitzar els estats de transició que duïen a cada un dels dos possibles diastereoisòmers *sin* i *anti*, provenint de l'addició de diazometà a les olefines **40**, **3** i **65**. L'estratègia general que es va emprar va consistir en:

- Primerament, es va realitzar una optimització parcial mantenint constants les distàncies dels nous enllaços C-C i C-N, permetent l'optimització total de la resta del sistema. Els valors de partida de les distàncies d'aquests enllaços, van ser els obtinguts per l'estat de transició d'addició de diazometà a etilè (C-C = 2.30 Å, C-N = 2.41 Å, **Taula 9** pàgina 37).
- Posteriorment es va optimitzar l'estat de transició sense imposar cap tipus de restricció.
- Finalment, s'efectuava el càlcul de les freqüències vibracionals, per tal de comprovar que la geometria trobada era un autèntic punt de sella.

Les geometries que es van obtenir pels estats de transició es representen a la **Figura 15** (nitroolefines **40-Z/E-SIN/ANTI**), **Figura 16** (pentenoats **3-Z/E-SIN/ANTI**), i **Figura 17** (aminopentenoats **65-Z/E-SIN/ANTI**), i a la **Taula 12**, es presenten els valors dels paràmetres geomètrics més rellevants d'aquests estats de transició. Més endavant, a la **Taula 13**, es presentaran els paràmetres energètics d'aquest procés, que mostraran que en tots els casos, un atac a la cara *sin* és cinèticament més favorable, en excel·lent acord amb els resultats experimentals.

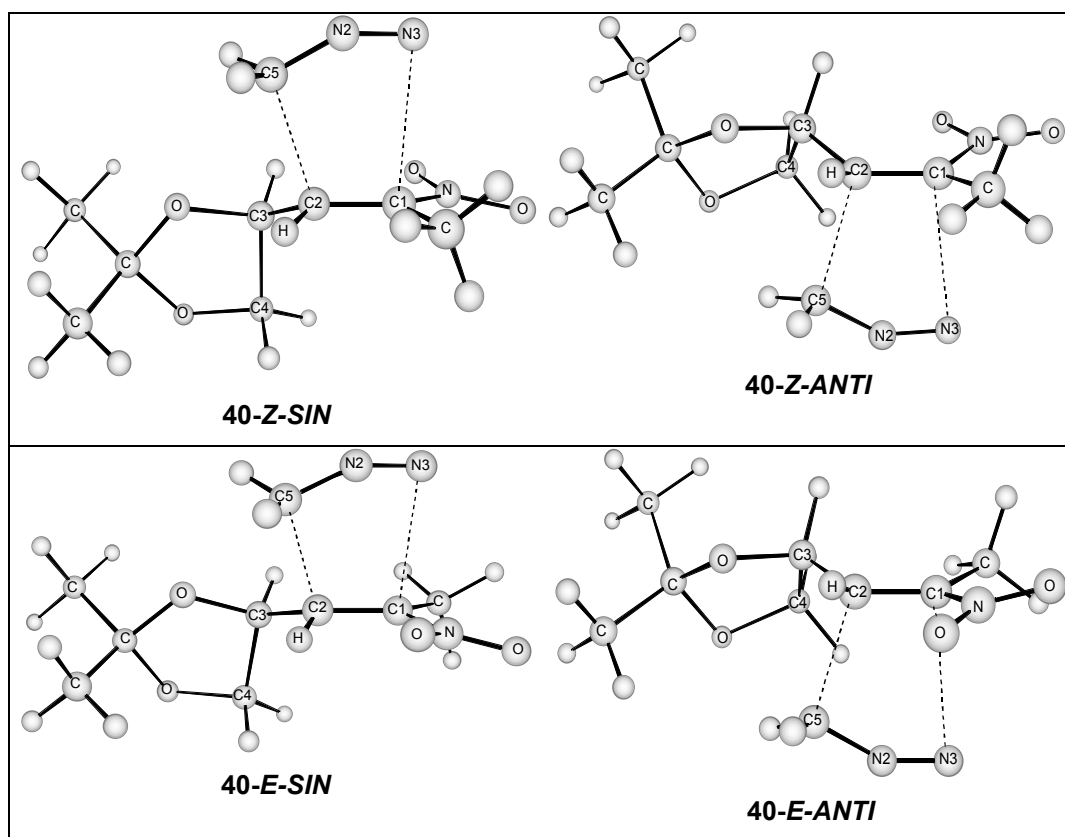


Figura 15. Estats de transició (BPW91/6-31G*) per l'addició de diazometà a **40-Z/E**.

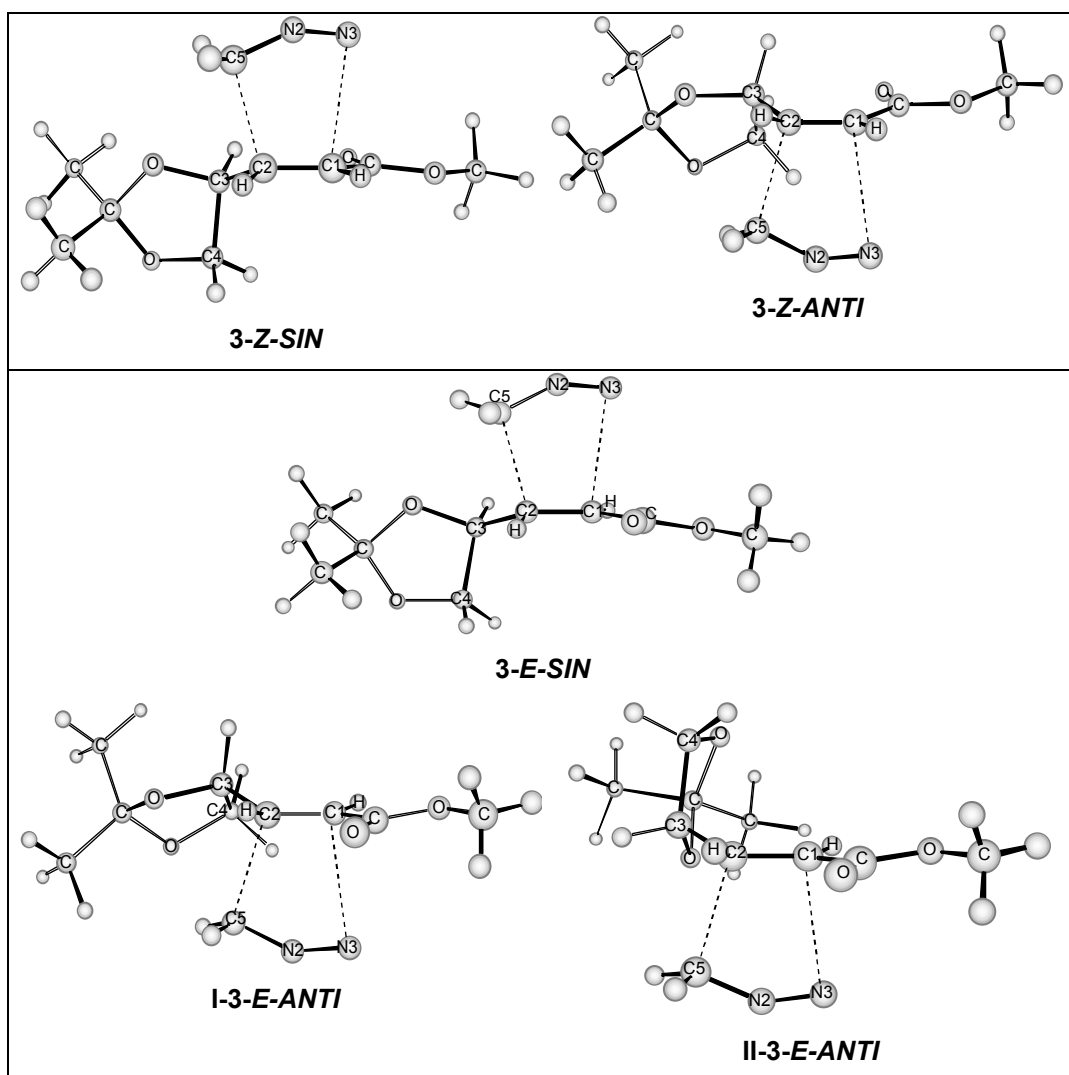


Figura 16. Estats de transició (BPW91/6-31G*) per l'addició de diazometà a 3-Z/E.

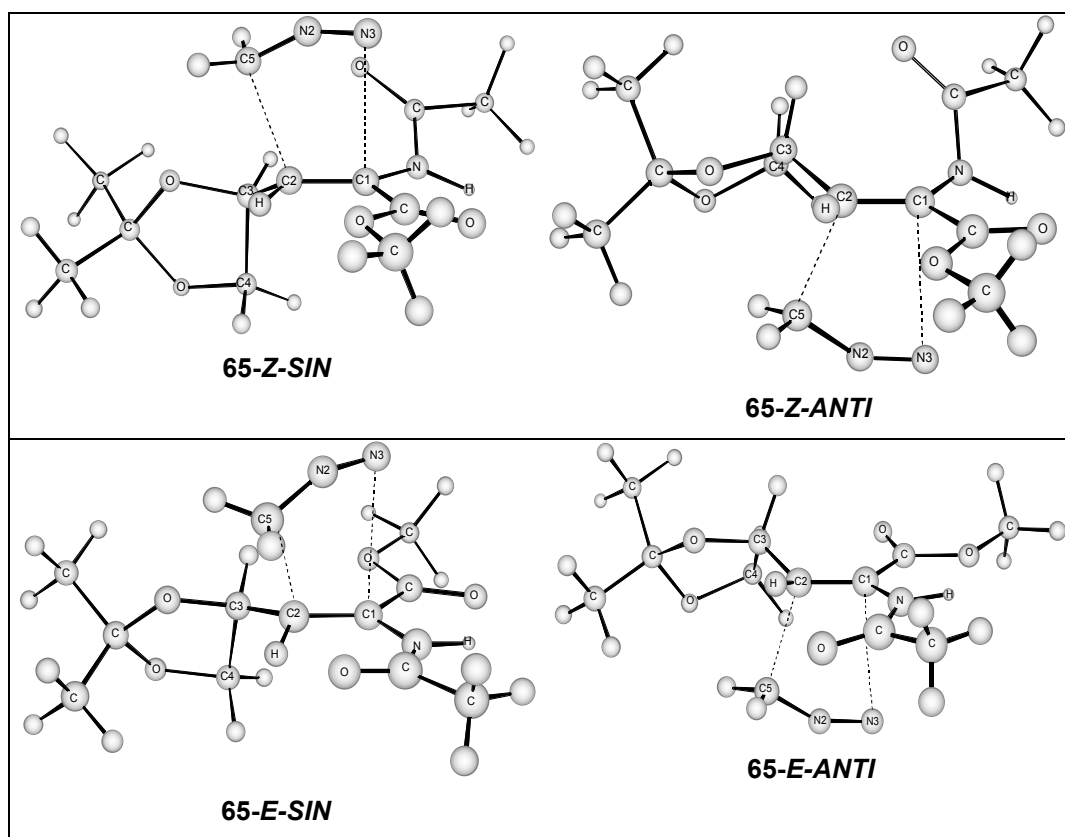


Figura 17. Estats de transició (BPW91/6-31G*) per l'addició de diazometà a **65-Z/E**.

Taula 12. Paràmetres geomètrics^a més rellevants a nivell BPW91/6-31G*, pels diferents estats de transició.

Estat de transició	C2-C5	C1-N3	C1-C2	C5-N2	N2-N3	C5-N2-N3	ϕ_c^b	ϕ_N^c
40-Z-SIN	2.171	2.629	1.400	1.344	1.159	150.7	70.3	8.4
40-Z-ANTI	2.155	2.679	1.401	1.343	1.159	151.4	78.0	-15.9
40-E-SIN	2.173	2.636	1.395	1.341	1.158	151.4	80.9	3.3
40-E-ANTI	2.176	2.691	1.394	1.339	1.158	152.8	68.3	-7.2
3-Z-SIN	2.197	2.593	1.395	1.343	1.161	150.3	77.0	2.2
3-Z-ANTI	2.196	2.621	1.394	1.341	1.161	151.0	70.6	-8.5
3-E-SIN	2.201	2.595	1.390	1.340	1.161	150.8	85.6	4.5
I-3-E-ANTI	2.208	2.633	1.388	1.339	1.160	151.8	55.3	-0.7
II-3-E-ANTI	2.217	2.550	1.389	1.341	1.160	150.3	-63.9	-3.7
65-Z-SIN	2.180	2.778	1.397	1.336	1.158	154.0	75.9	-19.0
65-Z-ANTI	2.120	2.730	1.406	1.346	1.162	150.0	62.0	2.4
65-E-SIN	2.147	2.837	1.402	1.339	1.162	153.0	75.4	25.1
65-E-ANTI	2.154	2.849	1.401	1.338	1.162	153.8	79.5	-23.4

^a Distàncies en Å i angles en graus. ^b Angle diedre (C4,C3,C2,C1). ^c Angle diedre (N2,C5,C2,C1).

En tots els casos estudiats, els valors de l'angle diedre ϕ_c mostren que pels estats de transició *sin* l'orientació del dioxolà és semblant a l'orientació que aquest presenta en l'olefina aïllada (**Taula 11, Tipus I**), tot i que, per tal de minimitzar les repulsions estèriques, sofreix una distorsió cap a la cara contrària per on es produeix l'atac del diazometà excepte per l'estat de transició **3-E-SIN** on l'orientació del dioxolà a l'estat de transició varia respecte la que tenia a la geometria de mínima energia per l'olefina aïllada. Com ja ha estat dit anteriorment, una conformació del dioxolà **Tipus I**, afavoreix l'atac del diazometà per la cara *sin* del doble enllaç, menys impedida estèricament, que és el que s'observa experimentalment. D'altra banda els estats de transició *anti* dels substrats **40**, **65** i **3-Z** poden relacionar-se amb la mateixa conformació del dioxolà a les olefines aïllades, mentre que per l'isòmer **3-E** es van trobar dues possibles estructures per l'atac *anti* del diazometà. Com es veurà més endavant, **I-3-E-**

ANTI que presenta una conformació del dioxolà **Tipus I** ($\tau_C=55.3^\circ$), és més favorable des del punt de vista estrictament energètic, mentre que si es tenen en compte factors entròpics ho és **II-3-E-ANTI** que presenta la conformació que hem anomenat **Tipus II** ($\tau_C=-63.9^\circ$).

Si ens fixem en els valors de les distàncies dels enllaços que s'estan formant als estats de transició (**Taula 12**, C2-C5 i C1-N3) i els comparem amb les distàncies obtingudes per a l'addició de diazometà a etilè (**Taula 9** pàgina 37, C3-C4=2.301 Å i N1-C5=2.406 Å), podem concloure que la presència de substituents a l'olefina ens condueix cap a estats de transició amb caràcter més asincrònic. A més, per l'estat de transició del diazometà amb etilè podíem veure com els cinc àtoms directament implicats en el procés de cicloaddició eren coplanars, mentre que en aquests casos no és així. Els valors de τ_N de la **Taula 12** ens donen una idea d'aquesta desviació de la coplanaritat. Com es mostra a la **Figura 18**, quan el diazometà ataca per la cara *sin* o *anti* de qualsevol dels substrats olefínics, hi ha dues maneres de minimitzar les repulsions estèriques amb els substituents del doble enllaç:

- un gir de l'anell dioxolànic al voltant de l'enllaç C2-C3 en el sentit que minimitzi les repulsions
- una torsió al voltant de l'eix C2-C5, que es veu reflectit en l'allunyament de la coplanaritat de l'anell de pirazolina que s'està formant.

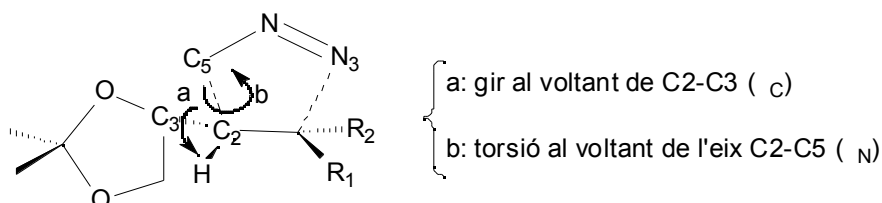


Figura 18. Maneres de minimitzar les repulsions degudes a l'atac del diazometà.

Pels estats de transició de la nitroolefina **40-Z**, la torsió al voltant de l'eix C2-C5 mou el grup metilè del diazometà cap al costat contrari on es troba el dioxolà, i porta l'àtom N3 del diazometà més a prop del grup nitro. L'allunyament de la planaritat és més acusada per l'estat de transició *anti*, mentre que la rotació al voltant de l'enllaç C2-C3 és

més petita. D'altra banda pels estats de transició corresponents a l'olefina **40-E**, la torsió al voltant de l'eix C2-C5 porta l'àtom de N3 del diazometà més a prop del grup metil. Els angles de torsió són més petits, la qual cosa indica que la repulsió amb el grup metil és més gran que amb el grup nitro. Donat que la desviació de la planaritat és més petita, la distorsió corresponent a la rotació al voltant de l'enllaç C2-C3 és més gran, tant per l'estat de transició *sin* com *anti*.

Pel que fa a les reaccions amb els pentenoats **3**, els valors de τ_N que es troben a la **Taula 12**, mostren que la desviació de la coplanaritat dels cinc àtoms directament implicats en el procés de cicloadició és en general més petita que en el cas anterior, la qual cosa, sembla indicar que per aquestes estructures la millor manera de minimitzar les repulsions és la rotació del dioxolà al voltant de l'enllaç C2-C3, sobretot per **I-3-E-ANTI**, en el qual la distorsió d'aquest anell és gran i per tant la desviació de la planaritat és mínima. Això també passa però en menor grau per **II-3-E-ANTI**. Aquest efecte, com veiem, és més acusat en els estats de transició corresponents a l'olefina **3-E**, ja que en

aquesta el dioxolà es troba en *cis* amb un àtom de H que li suposa un menor impediment estèric, i a més una disminució en la tensió 1,3-al·lílica. Comparant amb els estats de transició obtinguts pel cas de les nitroolefines, veiem que la distància C2-C5 en general ha augmentat, mentre que la distància C1-N3 ha disminuït especialment per **II-3-E-ANTI**, això sembla degut a que l'impediment estèric que suposa un metil és més gran que el que representa un grup èster, ja que aquest suposa un entorn bastant pla per la conjugació del carbonil amb el doble enllaç.

Pels aminoacetilpentenoats **65**, la torsió al voltant de l'eix C2-C5 allunya l'àtom de N3 del diazometà del grup aminoacetil. Per l'estat de transició **65-Z-SIN**, aquesta torsió apropa el grup CH₂ del diazometà a l'anell de dioxolà, i per tant es produeix una gran torsió al voltant de C2-C3 per tal de minimitzar les repulsions. Per **65-Z-ANTI**, l'estat de transició es troba més proper al producte de la reacció, ja que les distàncies dels enllaços que s'estan formant són més petites que en els altres casos, això fa que hi hagi una major proximitat, i per tant una major repulsió amb l'anell de dioxolà, que

origina una gran torsió al voltant de C2-C3, mentre que la torsió al voltant de C2-C5 és molt petita. Tant pel que fa a **65-E-SIN** com **65-E-ANTI**, la torsió al voltant de C2-C5 allunya del grup aminoacetil l'àtom de N3 del diazometà, i el CH₂ del diazometà s'allunya del dioxolà, per tant la rotació al voltant de l'enllaç C2-C3 és menys important.

Taula 13. Paràmetres d'activació per arribar als diferents estats de transició.

	ΔE^\ddagger (BPW91/6-31G*)	ΔE^\ddagger (BPW91/TZP// BPW91/6-31G*) ^a	ΔG^\ddagger (BPW91/TZP// BPW91/6-31G*) ^a
40-Z-SIN	10.2 (0)	13.0 (0)	27.0 (0)
40-Z-ANTI	10.9 (+0.7)	14.4 (+1.4)	29.8 (+2.8)
40-E-SIN	8.7 (0)	11.6 (0)	25.4 (0)
40-E-ANTI	11.0 (+2.3)	14.3 (+2.7)	29.1 (+3.6)
3-Z-SIN	8.9 (0)	11.8 (0)	25.6 (0)
3-Z-ANTI	10.1 (+1.2)	13.8 (+2.0)	29.3 (+3.7)
3-E-SIN	8.5 (0)	11.2 (0)	24.6 (0)
I-3-E-ANTI	10.9 (+2.4)	13.7 (+2.5)	28.1 (+3.5)
II-3-E-ANTI	11.2 (+2.7)	13.8 (+2.6)	27.3 (+2.7)
65-Z-SIN	7.9 (0)	11.1 (0)	24.8 (0)
65-Z-ANTI	13.3 (+5.4)	17.4 (+6.3)	32.7 (+7.9)
65-E-SIN	8.1 (0)	11.5 (0)	24.9 (0)
65-E-ANTI	10.3 (+2.2)	14.1 (+2.6)	28.1 (+3.2)

^a Geometries optimitzades a nivell BPW91/6-31G* i energies recalculades a nivell BPW91/TZP. Els estats de transició més favorables es troben ombrejats. Entre parèntesi s'indiquen els valors referits a l'estat de transició *sin* de cada isòmer.

Les barreres energètiques, així com les energies de Gibbs d'activació es presenten a la **Taula 13**. S'ha avaluat l'efecte de la base en les magnituds de la barrera energètica, i com es pot veure a la **Taula 13**, en utilitzar la base més gran TZP, les

barreres energètiques són més grans, degut a que disminueix l'error de superposició de base.

Els valors de les energies de Gibbs d'activació, ens mostren que en tots els casos els estats de transició *sin* són cinèticament més favorables que els estats de transició *anti*, ja que aquests últims tenen energies de Gibbs d'activació superiors. Les diferències entre les energies de Gibbs d'activació per arribar a un estat de transició *sin* o *anti* són de l'ordre d'entre 2.7 i 3.5 kcal·mol⁻¹ a favor d'una selectivitat *sin*, excepte pel cas de l'isòmer **65-Z**, on la diferència *sin/anti* és de l'ordre de 7 kcal·mol⁻¹. Recordem però, que l'estat de transició **65-Z-ANTI** suposava una distorsió molt més gran que la resta, fet que podria provocar aquest augment en la diferència d'energies.

Pel que fa als estats de transició *anti* per l'isòmer **3-E** s'havia explicat que a nivell BPW91/6-31G* existien dues possibles estructures molt pròximes en energia, **I-3-E-ANTI** i **II-3-E-ANTI**. Tot i això, en considerar els factors entròpics en resulta afavorit per una diferència de 0.6 kcal·mol⁻¹ l'estat de transició **II-3-E-ANTI**, en el qual la conformació del dioxolà **Tipus II** deixa menys obstruïda la cara *anti* del doble enllaç. Per això d'ara en endavant com a estat de transició *anti* per l'isòmer **E**, només es considerarà l'estructura **II-3-E-ANTI**.

Com es pot observar a la **Taula 13** l'origen de la selectivitat facial és fonamentalment energètic i, per tant, es va voler analitzar quins eren els factors més rellevants que determinaven aquestes diferències energètiques. Per això, d'acord amb el mètode desenvolupat per Ziegler i Rauk¹⁹ es va descompondre la barrera energètica en els termes següents:

$$\Delta E = \Delta E_{\text{prep}} + \Delta E_{\text{st}} + \Delta E_{\text{orb}}$$

¹⁹ (a) T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. Chim. Acta*, **1977**, 46, 1. (b) T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.*, **1979**, 18, 1558. (c) T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.*, **1979**, 18, 1755.

E_{prep} representa el terme d' *energia de preparació*, que és l'energia necessària per distorsionar els fragments de les seves geometries de mínima energia, a les que tenen en els corresponents estats de transició.

E_{st} és l'anomenat terme d' *energia estèrica* que representa l'energia d'interacció entre els dos fragments amb les geometries corresponents a l'estat de transició, però amb les densitats electròniques que tindrien en absència de l'altre fragment.

E_{orb} és el terme d' *interacció orbitalària* i representa l'energia d'estabilització produïda quan es deixa que relaxin les densitats electròniques dels dos fragments. Els resultats d'aquesta anàlisi es presenten a la **Taula 14**.

Taula 14. Partició de la barrera energètica^a.

	E_{prep}	E_{st}	E_{orb}	E^{\ddagger}
40-Z-SIN	18.5 (0.0)	36.1 (0.0)	-41.6 (0.0)	13.0 (0.0)
40-Z-ANTI	19.4 (+0.9)	38.9 (+2.8)	-43.9 (-2.3)	14.4 (+1.4)
40-E-SIN	17.4 (0.0)	35.6 (0.0)	-41.4 (0.0)	11.6 (0.0)
40-E-ANTI	19.3 (+1.9)	36.2 (+0.6)	-41.2 (+0.2)	14.3 (+2.7)
3-Z-SIN	16.9 (0.0)	33.9 (0.0)	-38.9 (0.0)	11.8 (0.0)
3-Z-ANTI	18.3 (+1.4)	35.4 (+1.5)	-39.8 (-0.9)	13.8 (+2.0)
3-E-SIN	16.6 (0.0)	33.2 (0.0)	-38.6 (0.0)	11.2 (0.0)
II-3-E-ANTI	19.1 (+2.5)	32.4 (-0.8)	-37.7 (+0.9)	13.8 (+2.6)
65-Z-SIN	15.3 (0.0)	35.0 (0.0)	-39.2 (0.0)	11.1 (0.0)
65-Z-ANTI	21.9 (+6.6)	42.0 (+7.0)	-46.5 (-7.3)	17.4 (+6.3)
65-E-SIN	15.1 (0.0)	38.0 (0.0)	-41.6 (0.0)	11.5 (0.0)
65-E-ANTI	16.9 (+1.8)	39.0 (+1.0)	-41.8 (-0.2)	14.1 (+2.6)

^a Energies calculades amb la base TZP en kcal·mol⁻¹. Entre parèntesi es troben els valors referits a l'estat de transició *sin* de cada isòmer.

Com es pot veure a la **Taula 14**, el terme energia de preparació (E_{prep}) és sempre més gran pels estats de transició *anti* que pels *sin*. L'impediment estèric és sempre més gran quan el diazometà s'acosta per la cara *anti*. Aquesta repulsió extra que es genera en els estats de transició *anti* pot ser disminuïda mitjançant una major distorsió de la geometria dels fragments, i això es veu reflectit en un valor major de E_{prep} . El terme d'energia estèrica (E_{st}), també és més gran pel que fa als estats de transició *anti* que pel que fa als *sin*, excepte pel cas de l'isòmer **3-E**.

Pel que fa al terme d'interacció orbitalària (E_{orb}), es troba que pels isòmers **40-E** i **65-E** és bastant semblant tant pel que fa a l'estat de transició *sin* com *anti*. Mentre que per **40-Z** és més estabilitzant per l'estat de transició *anti* que pel *sin*. En aquest cas el valor de la distància C2-C5 és més petita per l'estat de transició *anti* que pel *sin*. Pel cas de **65-Z** trobem un comportament semblant, tot i que en aquest cas les diferències *sin/anti* per tots els termes que contribueixen a la barrera són més acusades. En aquest sistema, l'estat de transició *anti* es troba més pròxim als productes (veure valors de C2-C5 i C1-N3, **Taula 13**) i, per tant, tots dos fragments es troben més distorsionats. Com ja s'ha dit, aquest és un estat de transició on el grau de formació dels enllaços és major, i donat que la torsió al voltant de C2-C5 no és favorable, en aquest cas la disminució de repulsió estèrica només pot aconseguir-se mitjançant una major distorsió dels fragments, és a dir rotació al voltant de C2-C3. Per l'isòmer **3-Z** hi ha una contribució estabilitzant major per l'estat de transició *anti* que pel *sin*, que podria atribuir-se a un major grau de distorsió al voltant de l'enllaç C2-C5, que podria afavorir algun tipus d'interacció estabilitzant. Per l'isòmer **3-E** el terme d'energia orbitalària és més estabilitzant en el cas de l'estat de transició *sin*, ja que el grau de formació dels enllaços C2-C5 i C1-N3 és major.

De tot això podem deduir que la repulsió estèrica amb el grup dioxolà juga un paper fonamental en la determinació de la selectivitat facial de les reaccions estudiades. Els estats de transició més favorables sempre impliquen un atac del diazometà per la cara estèricament menys impedida, és a dir la cara *sin* del doble enllaç.

A partir d'aquest fet, pot semblar sorprenent que, excepte pel cas **3-E**, els estats de transició *anti* de mínima energia també estiguin relacionats amb la mateixa conformació. Podria semblar que una conformació on l'oxigen enllaçat a C3 es trobés en posició antiperiplanar respecte el diazometà resultaria més favorable. De fet, pel cas de **40-E** es va localitzar un punt estacionari de la superfície d'energia potencial amb aquesta orientació del dioxolà (**Figura 19, 40-E-ANTI2**), però, tot i que aparentment sembli menys congestionada, aquesta estructura va resultar trobar-se $0.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ per sobre en energia de l'estat de transició **40-E-ANTI** que s'ha presentat a la **Figura 15**.

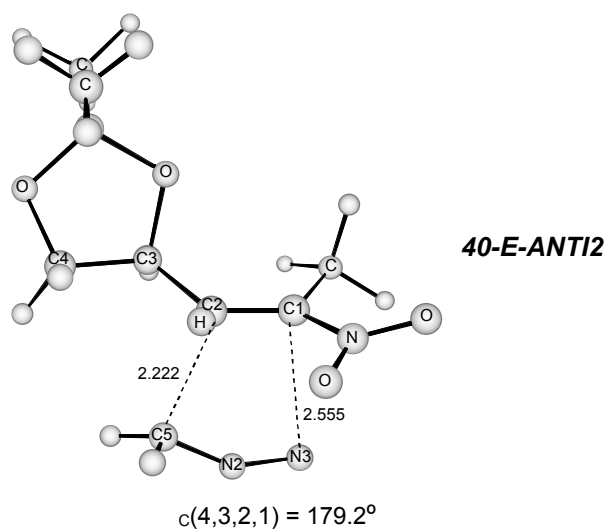


Figura 19. Estructura BPW91/6-31G* corresponent a un atac del diazometà a la nitroolefina **40-E** per la cara *anti* amb O del dioxolà en anti respecte l'atac del diazometà.

Els resultats obtinguts mostren que en la formació del diastereoisòmer preferent, l'oxigen sempre es troba en la posició exterior i l'hidrogen sempre es troba en posició interior (**Figura 20**). Aquest fet es troba en bon acord amb el model “*alcoxi exterior*” proposat per Raimondi i que ja ha estat comentat a la introducció.

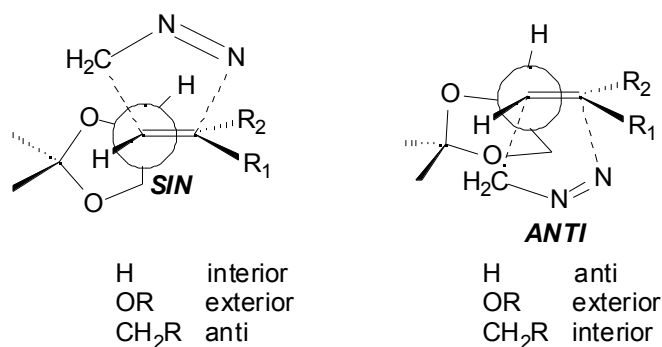


Figura 20. Estat de transició *sin* afavorit perquè tots els substituents estan en la posició que els és més favorable. Estat de transició *anti* desfavorit perquè els substituents no ocupen les posicions que els són més favorables.

D'altra banda, en el model de Raimondi i en el "alcoxi interior" proposat per Houk, la presència de l'oxigen en posició *anti* s'evita perquè afavoreix una transferència de la densitat electrònica de l'orbital (C-C) a l'enllaç (C-O). Una anàlisi dels orbitals frontera pels casos de les olefines **40**, **65** i **3** mostra que la interacció més favorable és la que implica el HOMO del diazometà i el LUMO de l'olefina (veure **Figura 21**). Per tant, hi ha una transferència de càrrega del diazometà a l'olefina. Els valors de la transferència de càrrega determinats per l'anàlisi de població de Mulliken van des de 0.17 fins a 0.22 au. Així doncs es podria pensar que una conformació que empobreixi electrònicament l'orbital (C-C) afavoriria la interacció amb el diazometà, però en aquest cas no sembla ser així.

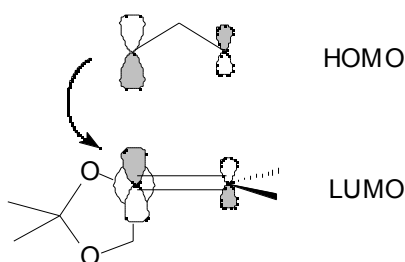


Figura 21. Interacció HOMO del diazometà LUMO de l'olefina.

Per tal d'esbrinar la influència d'un donador d'electrons sobre les conformacions de l'anell de dioxolà, s'han efectuat càlculs sobre dues conformacions diferents pel cas de **40-E** que difereixen en l'orientació del grup dioxolà. Per aquestes estructures model, s'ha calculat l'energia d'interacció amb una molècula d'amoníac situada a 2 Å de C2 en la mateixa direcció en que s'acosta l'àtom de carboni del diazometà a l'estat de transició *anti*. La interacció és més favorable quan l'olefina presenta la mateixa orientació del dioxolà que té a l'estat de transició **40-E-ANTI** (Figura 15). També s'han realitzat uns càlculs similars substituint la molècula d'amoníac per una de BH₃. En aquest cas la conformació del dioxolà preferida és la que presenta l'àtom d'oxigen en posició anti. Aquests resultats semblen indicar que la interacció d'un electrodonador no és favorable quan l'oxigen es troba en la posició anti, mentre que quan interacciona amb un electroacceptor la posició anti és la preferida.

El HOMO de les olefines **40**, **3** i **65** és un orbital amb una gran contribució dels orbitals p de l'oxigen del dioxolà perpendiculars a l'anell. Quan l'oxigen es troba en posició anti, sembla que pugui produir-se una interacció amb l'orbital π^* (C-C), de manera que interferiria amb la donació de càrrega que efectua el diazometà (veure Figura 22).

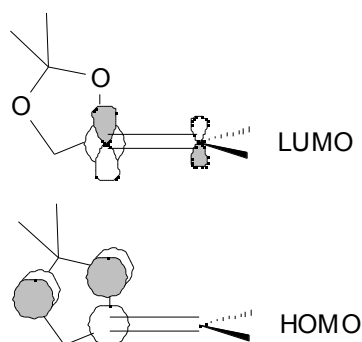


Figura 22. HOMO i LUMO de les olefines.

Es pot afirmar que els càlculs teòrics ens han permès de posar de manifest l'important paper que l'anell de dioxolà exerceix sobre la diastereoselectivitat observada.

Així doncs, sembla clar que són els factors estèrics els que dirigeixen la preferència del diazometà per atacar la cara *sin* del doble enllaç C=C de les olefines estudiades.

Per tant, com a conclusió general, podem dir que l'origen de la diastereoselectivitat facial en les cicloaddicions estudiades es troba en la quiralitat del centre estereogènic de l'anell de dioxolà, com a característica més rellevant a l'hora de determinar la configuració de les pirazolines resultants.

Aquests resultats descriuen perfectament des d'un punt de vista qualitatiu els resultats obtinguts al laboratori. Experimentalment, en tots els casos estudiats s'observa una selectivitat *sin* que va des d'un 82% fins a un 100% d'excés diastereoisomèric. Les diferències energètiques calculades no descriuen amb exactitud les proporcions de pirazolines obtingudes, però, s'ha de tenir en compte que els càlculs es realitzen considerant que les reaccions ocorren en fase gas, mentre que experimentalment es duen a terme en dissolució.

És de destacar que en el nostre grup de treball, els càlculs teòrics ens van permetre la correcta assignació de l'adducte procedent de l'atac de diazometà a l'aminopentenoat **5-E** que, en un principi, va ser erròniament assignat com a pirazolina *anti*. En vistes que els càlculs preveïen en tots els casos que la formació dels adductes *sin* era energèticament més favorable, es va examinar el procediment emprat per a la transformació de la pirazolina en un sòlid susceptible d'anàlisi mitjançant difracció de Raigs X. La repetició de les reaccions ens va permetre esbrinar que la primera vegada que s'havia realitzat aquesta ruta sintètica, en el pas de desprotecció de l'anell de dioxolà, s'havia produït una isomerització que havia conduït a resultats erronis. Una hidròlisi en condicions més suaus i temps de reacció més curts ens va conduir, un cop repetides les reaccions, a una assignació de l'estereoquímica de l'adducte obtingut *sin*, en perfecte acord amb els resultats obtinguts mitjançant càlculs teòrics i amb els adductes provinents de l'addició de diazometà a altres substrats olefínics.