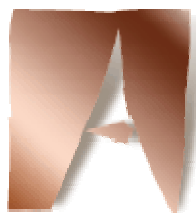


UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Escola de Doctorat i Formació Continuada
Departament de Química

**L'ADAMANTIL,
UN SUBSTITUENT VOLUMINÓS EN
BISOXAZOLINES.
CATÀLISI ASIMÈTRICA I ESTUDIS
MECANÍSTICS**

Josep Comelles i Espuga

**TESI DOCTORAL
Gener 2005**



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Escola de Doctorat i Formació Continuada
Departament de Química

**L'ADAMANTIL,
UN SUBSTITUENT VOLUMINÓS EN
BISOXAZOLINES.
CATÀLISI ASIMÈTRICA I ESTUDIS
MECANÍSTICS**

Memòria presentada a l'Escola
de Posgrau de la Universitat
Autònoma de Barcelona per optar
al grau de Doctor en Química
per:

Josep Comelles i Espuga

Revisada per la Directora

Dra. Adelina Vallribera Massó
Titular de Química Orgànica
Bellaterra, gener de 2005.

A la meva família,
a la Núria,
i a tots aquells que m'han
ajudat a fer-ho possible.

ÍNDEX

ÍNDEX	i
PRÒLEG	v
1. INTRODUCCIÓ	1
2. OBJECTIUS	7
3. RESULTATS	9
3.1 Síntesi del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, 16 , enantiomèricament pur	9
3.1.1 Consideracions prèvies	9
3.1.2 Precedents dins el grup de treball	10
3.1.3 Resolució enzimàtica del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, <i>rac</i> - 16	13
3.1.4 Obtenció del 1,2-aminoalcohol, 16 , enantiopur	14
3.2 Síntesi de l'auxiliar quirals (4 <i>R</i>)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, 32 , enantiomèricament pur	17
3.3 Síntesi del lligand (<i>R,R</i>)-Adam-Box, 17 , enantiopur	19
3.3.1 Obtenció de la <i>N,N'</i> -bis-[(1 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-hidroxietil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, 34	19
3.3.2 Obtenció del (<i>R,R</i>)-Adam-Box, 17	19
3.4 Síntesi del lligand (<i>R,R</i>)-Adam-pybox, 18 , enantiopur	22
3.5 Catàlisi asimètrica en la reacció de ciclopropanació	24
3.5.1 Introducció	24
3.5.2 Mecanisme de la reacció de ciclopropanació catalitzada per coure	27
3.5.3 Preparació del catalitzador i formació de l'espècie catalíticament activa	29
3.5.4 Ciclopropanació del 1,1-difeniletilè, 51	30
3.5.5 Ciclopropanació de l'estirè, 53	31
3.5.6 Models per a la comprensió de l'estereoselectivitat	32
3.6 Catàlisi asimètrica en la reacció d'oxidació al·lilica	35
3.6.1 Introducció	35
3.6.2 Mecanisme de la oxidació al·lilica catalitzada per coure (I)	36
3.6.3 Oxidació al·lilica del ciclopentè	37
3.7 Catàlisi asimètrica en la reacció d'hidrosil·lilació	39
3.7.1 Introducció	39
3.7.2 Hidrosil·lilació de l'acetofenona, 58	39
3.8 Catàlisi asimètrica en la reacció de Diels-Alder	44
3.8.1 Introducció	44
3.8.2 Reacció entre el ciclopentadiè, 65 , i l' <i>N</i> -acrilòiloxazolidinona, 66	47
3.8.3 Reacció entre el ciclopentadiè, 65 , i la metacroleïna, 68	55

3.9 Catàlisi asimètrica en la reacció de Michael	60
3.9.1 Introducció	60
3.9.2 Mecanisme de la reacció de Michael catalitzada per metalls	68
3.9.3 Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael sota catàlisi de Cu(II), Ni(II) i Fe(III) amb lligands tipus “box”	69
3.9.4 Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael sota catàlisi de Sc(III), La(III), Yb(III) i Eu(III) amb lligands tipus “pybox”	72
3.10 Estudis mecanístics en la catàlisi per metalls de la reacció de Michael	82
3.10.1 Estudis mitjançant RMN del sistema catalític [La(OTf) ₃ + (<i>S,S</i>)-ip-pybox] en la reacció entre el 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-ciclopentanona, 94 , i el azodicarboxilat de di- <i>tert</i> -butil, 98	82
3.10.2 Estudis mitjançant UV-Vis i ESI-MS del sistema catalític [Cu(SbF ₆) ₂ + (<i>R,R</i>)-AdamBox] en la reacció entre la 2-etoxicarbonil-ciclopentanona, 83 , i la metilvinilcetona, 84	86
3.11 (<i>R,R</i>)- α,α' -Bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 115 : un agent de solvatació quiral per a la resolució d'enantiòmers de compostos β -dicarbonílics	94
3.11.1 Introducció	94
3.11.2 Estudis de resolució enantiomèrica de compostos β -dicarbonílics mitjançant l'agent de solvatació quiral (<i>R,R</i>)- α,α' -Bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 115 , (<i>R,R</i>)-ABTE	97
4. RESUM I CONCLUSIONS	105
5. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL	111
5.1 Utilitatge tècnic i instrumental	111
5.2 Preparació del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, <i>rac</i> - 16	114
5.2.1 Complex de Co(II) del 3-oxobutanoat d'etil, 26	114
5.2.2 2-(1-adamantil)-3-oxobutanoat d'etil, 27	114
5.2.3 <i>N</i> -acetil-2-(1-adamantil)glicinat d'etil, 28	115
5.2.4 Clorhidrat de la 2-(1-adamantil)glicina, <i>rac</i> - 24	116
5.2.5 2-(1-adamantil)glicina, <i>rac</i> - 29	117
5.2.6 Obtenció del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, <i>rac</i> - 16	117
5.3 Preparació del (2 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-aminoetanol, 16	119
5.3.1 <i>N</i> -benziloxicarbonil-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, <i>rac</i> - 30	119
5.3.2 Resolució enzimàtica. Obtenció del (2 <i>R</i>)-2-(1-adamantil)-2-(<i>N</i> -benziloxicarbonil)aminoetanol, 30	120
5.3.3 Acetat del (2 <i>R</i>)-2-(1-adamantil)-2-(<i>N</i> -benziloxicarbonil)aminoetanol, <i>ent</i> - 31	121
5.3.4 (2 <i>S</i>)-2-(1-adamantil)-2-(<i>N</i> -benziloxicarbonil)aminoetanol, <i>ent</i> - 30	122
5.3.5 (2 <i>R</i>)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, 16	122
5.4 Síntesi de (4 <i>R</i>)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, 32	123
5.5 Síntesi de la 2,2'-isopropilidenbis[(4 <i>R</i>)-4-(1-adamantil)-2-oxazolina], 17 , (<i>R,R</i>)-Adam-Box	124
5.5.1 Diclorur de l'àcid dimetilmalònic, 33	124
5.5.2 <i>N,N'</i> -bis-[(1 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-hidroxietyl]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, 34	124

5.5.3	<i>N,N'</i> -bis-[(1 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, 35	126
5.5.4	2,2'-isopropilidenbis[(4 <i>R</i>)-4-(1-adamantil)-2-oxazolina], 17 , (<i>R,R</i>)-Adam-Box	127
5.6	Síntesi del 2,6-Bis[4'-(<i>R</i>)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, 18 , (<i>R,R</i>)-Adam-pybox	128
5.6.1	Diclorur de l'àcid piridin-2,6-dicarboxílic, 36	128
5.6.2	<i>N,N'</i> -Bis[(1 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-piridin-2,6-diamida, 37	128
5.6.3	2,6-Bis[4'-(<i>R</i>)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, 18 , (<i>R,R</i>)-Adam-pybox	129
5.7	Catàlisi asimètrica en les reaccions de ciclopropanació i d'oxidació al·lítica	131
5.7.1	Procediment general per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)Cu](TfO)	131
5.7.2	Ciclopropanació del 1,1-difenietilè 51 . Obtenció de (<i>S</i>)-2,2-difenilciclopropanocarboxilat d'etil, 52	131
5.7.3	Ciclopropanació de l'estirè 53 . Obtenció del <i>trans</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-fenilciclopropanocarboxilat d'etil, 54	132
5.7.4	Oxidació al·lítica. Obtenció del benzoat de (<i>R</i>)-2-ciclopentenil, 56	133
5.8	Hidrosil·lilació de l'acetofenona	135
5.8.1	Preparació del complex tricloro(2,6-bis[(4 <i>S</i>)-(-)-isopropil-2-oxazolin-2-il]piridina)rodi(III), 57	135
5.8.2	Preparació del complex tricloro(2,6-bis[(4 <i>R</i>)-(1-adamantil)-2-oxazolin-2-il]piridina)rodi(III), 60	136
5.8.3	Obtenció del (<i>S</i>)-1-feniletanol, 59	137
5.9	Catàlisi asimètrica en la reacció de Diels-Alder	138
5.9.1	Procediment general per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)Cu](A) ₂ , on A= SbF ₆ ⁻ ò BF ₄ ⁻	138
5.9.2	Procediment general per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)M](TfO) _x , on M= (Sc ³⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Yb ³⁺ o Cu ²⁺)	138
5.9.3	Preparació de la <i>N</i> -acrilòloxazolidinona, 66	138
5.9.4	Obtenció del 3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilcarbonil]-2-oxazolidinona, 67	139
5.9.5	Obtenció de (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-2-metilbiciclo[2.2.1]-hept-5-è-2-carboxaldehid, 69	140
5.10	Catàlisi asimètrica de Ni ²⁺ , Fe ²⁺ i Cu ²⁺ amb lligands tipus "Box" en la reacció de Michael	142
5.10.1	Obtenció de 2-metoxicarbonil-1-indanona, 86	142
5.10.2	Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)Ni](ClO ₄) ₂	143
5.10.3	Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)Fe]I ₃	143
5.10.4	Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(<i>L</i> *)Cu](SbF ₆) ₂	143
5.10.5	Obtenció del 2-etoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 85	144
5.10.6	Obtenció del 2-metoxicarbonil-2-(3-oxobutil)indan-1-ona, 87	145
5.10.7	Obtenció de la 3-(3-oxociclopentil)pentano-2,4-diona, 90	146
5.11	Catàlisi asimètrica de Sc ³⁺ , La ³⁺ , Eu ³⁺ , Yb ³⁺ i Cu ²⁺ amb lligands tipus "py-Box" en la reacció de Michael	147

5.11.1	Obtenció de l'adipat de di- <i>tert</i> -butil, 96	147
5.11.2	Obtenció del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-ciclopentanona, 94	148
5.11.3	Procediment general per a la reacció d'addició de Michael catalitzada pels triflats de: Scandi (III), Lantani (III), Europi (III), Yterbi (III) i Coure (II) amb lligands tipus "py-Box"	148
5.11.4	<i>N</i> -[3-(1-etoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 91	149
5.11.5	<i>N</i> -[3-(1-acetil-2-oxociclohexil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 93	149
5.11.6	<i>N</i> -[3-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 97	150
5.11.7	(2 <i>R</i>)- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 103	150
5.11.8	2-oxo-1-(<i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de <i>tert</i> -butil, 99	151
5.11.9	2-oxo-1-(<i>N,N'</i> -bis(<i>tert</i> -butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, 101	152
5.11.10	Procediment general per a la <i>N</i> -Boc desprotecció dels productes 99 , 101	152
5.11.11	2-oxo-1-(<i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de <i>tert</i> -butil, 100	152
5.11.12	2-oxo-1-(<i>N'</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, 102	153
	6. COL·LECCIÓ D'ESPECTRES	155
	7. ÍNDEX DE FÒRMULES	181

Pròleg

AGRAÏMENTS

La present Tesi Doctoral s'ha dut a terme a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció de la Dra. Adelina Vallribera Masó i dins del grup d'investigació del Prof. Marcial Moreno Mañas, a ells els agraeixo de tot cor l'ajuda que m'han ofert desde el primer moment per a la realització d'aquesta Tesi Doctoral.

Aquesta Tesi s'ha dut a terme gràcies a la concessió d'una ajudantia per part de la Universitat Autònoma de Barcelona, una beca del Departament de Química de la mateixa Universitat, i una beca Predoctoral per la Formació de Personal Investigador (FPI) de la Generalitat de Catalunya.

La realització d'aquesta Tesi no hagués estat possible sense l'ajuda del Servei d'Anàlisi Química i el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. Així mateix, agrair l'ajuda de la Dra. Anna Roglans, de la Universitat de Girona, per l'ajuda prestada en la realització dels experiments ESI-MS.

Voldria donar les gràcies a tota aquella gent que ha treballat al meu costat durant tots aquests anys, especialment a aquells que em van ensenyar a treballar als meus inicis i aquells que han viscut amb mi el dia a dia al laboratori.

PUBLICACIONS

2,2'-Isopropylidenebis[(4*R*)-(1-adamantyl)-2-oxazoline] (Adam-Box). A new enantiopure C₂-symmetrical ligand: enantioselective cyclopropanations, Diels-Alder reactions, and allylic oxidations. Clariana, J.; Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1551-1554.

Ionic and covalent copper(II)-based catalysts for Michael additions. The mechanism. Comelles, J.; Moreno-Mañas, J.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 6834-6842.

(*R,R*)- α,α' -Bis(trifluoromethyl)-9,10-anthracenedimethanol: a chiral solvating agent for enantiomeric resolution of β -dicarbonyl compounds. Comelles, J.; Estivill, C. Moreno-Mañas, M.; Virgili, A.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11541-11546.

ABREVIATURES

Ac.	acetil
AcOEt	Acetat d'etil
Adam-box	2,2'-(1-metiletiliden)bis-(4,5-dihidro-4-(1-adamantil)oxazole)
Adam (o ADA)	adamantil
Anh.	anhidre
Bn.	benzil
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
cat.	catalític
Cbz	benziloxicarbonil
conc.	concentrat.
Conc.	concentració.
CoCl₂(PPh₃)₂	diclorur de cobalt(II) bis(trifenilfosfina)
Col.	col·laboradors
d.	dies
desc.	descomposició (en punt de fusió)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietà
Diss.	dissolvent
e.e.	excés enantiomèric
EM	espectrometria de masses
ent.	enantiòmer
Et	etil
g	grams
(g)	gas
h.	hores
HPLC	cromatografia líquida d'alta pressió
IR	infraroig
Lit.	Literatura
L*	Lligand quirals
M	molar
Me	metil
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
N	normal
OTf	triflat
P atm	pressió atmosfèrica
Ph	fenil
P.eb.	punt d'ebullició
P.f.	punt de fusió
Recrist.	recristal·litzar
Ref.	referència
rend. o (rdt.)	rendiment
r.p.m.	revolucions per minut
t.amb. (o t.a.)	temperatura ambient
t^a	temperatura
t.	temps
TBME	<i>tert</i> -butilmetil èter
<i>tert</i>-Bu (o <i>t</i>-Bu)	<i>tert</i> -butil
THF	tetrahidrofurà

ALTRES ABREVIATURES

[α]_D	rotació específica mesurada a la longitud d'ona de la línia D del sodi a temperatura ambient
ν (en IR)	número d'ona
δ (en RMN)	desplaçament químic
q (en RMN)	quadruplet
t (en RMN)	triplet
d (en RMN)	doblet
J (en RMN)	constant d'acoblament
m (en RMN)	multiplet
abs.compl. (en RMN)	absorció complexa
¹H-RMN	ressonància magnètica nuclear de protó
¹³C-RMN	ressonància magnètica nuclear de carboni 13
SEFT	<i>Spin Echo Fourier Transform</i>

1. Introducció

El desenvolupament de metodologies per a síntesis asimètriques eficients és una de les àrees més importants de la química orgànica sintètica. La síntesi de molècules orgàniques de forma enantiopura, ha esdevingut un camp d'interés creixent en la química mèdica i altres disciplines relacionades, ja que variacions en l'estereoquímica d'una molècula poden comportar diferències dràstiques en la seva activitat biològica. Les recents innovacions en biologia molecular i les instrumentacions modernes han portat a un millor enteniment de diverses malalties a nivell molecular. Com a resposta, la síntesi asimètrica ha gaudit de nous reptes i oportunitats. L'ús de productes en la seva forma enantiopura no es limita a la indústria farmacèutica, sinó que s'extén a camps tant diversos com els agroquímics, cosmètica, insecticides, fragàncies, edulcorants, etc. La catàlisi asimètrica es presenta com una alternativa molt potent per a la preparació de molècules en la seva forma enantiopura.

Els processos en fase homogènia catalitzats per metalls de transició es van desenvolupar com a subdisciplina dels processos catalítics en fase heterogènia. Fou necessari que transcorrés algun temps per què sedimentés la idea que els lligands juguen un paper rellevant en els processos de catàlisi en fase homogènia. El disseny d'aquests lligands busca l'optimització de l'efectivitat del sistema catalític: estabilitat en la complexació d'aquest amb el metall, augment de la seva activitat catalítica i augment de la inducció d'asimetria del lligand sobre el centre catalític, tot això ha de ser possible sense inhibició del mateix centre.

La catàlisi asimètrica busca diferències energètiques en els diferents estats de transició diastereomèrics, així és com aquesta aconsegueix la inducció d'asimetria sobre un substrat no quiral. Si el lligand quiral utilitzat presenta simetria C_2 , es redueixen a la meitat el nombre d'estats de transició diastereomèrics i s'augmenta la possibilitat que la diferència energètica entre aquests sigui la idònia.

Les bis(oxazolines)¹, que són una família de lligands quirals amb simetria C_2 (**figura 1**), han esdevingut un dels tipus de lligands per a la catàlisi asimètrica més exitosos,

¹ Per a revisions bibliogràfiques dels lligands bis(oxazolina) i la seva aplicació en la catàlisi asimètrica veure: (a) Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *5*, 542. (b) Ghosh, A.K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1. (c) Evans, D.A.; Johnson, J.S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. (d) McManus, H.A.; Guiry, P.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.

versàtils i usats, degut a la seva fàcil accessibilitat i gran aplicabilitat a un àmpli interval de transformacions catalitzades per metalls. Presenten tots els avantatges que hom pot pensar en dissenyar un lligand quiral: formen quelats cíclics amb els metalls, tenen el centre quiral prop del centre catalític, són sintetitzades fàcilment a partir d'aminoàcids (naturals o sintètics) i generalment estan disponibles els dos enantiòmers.

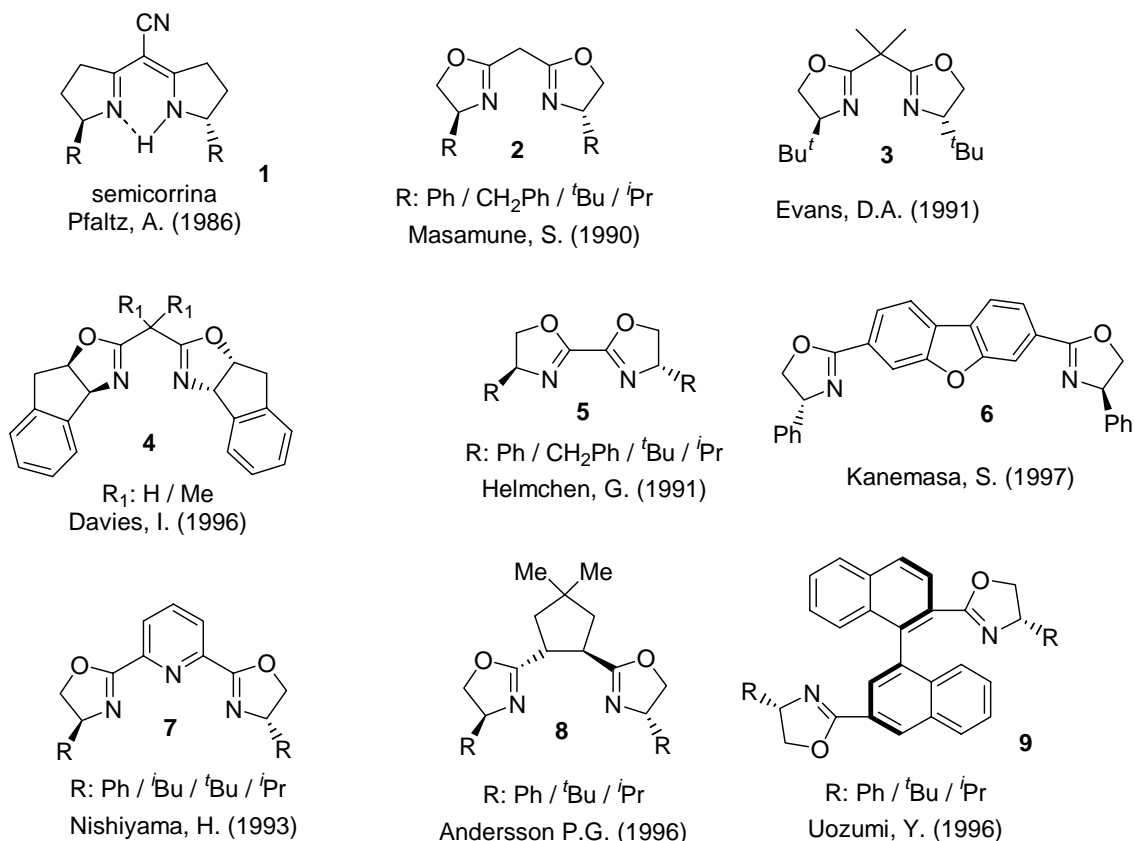


Figura 1 Diverses estructures de bis(oxazolina) amb simetria C₂.

Cal buscar l'origen de les bis(oxazolines) en l'estructura de semicorrina, **1**, desenvolupada per Pfaltz *et al.*² Les semicorrines es van mostrar com a excel·lents lligands en la catàlisi asimètrica de la reacció de ciclopropanació. Posteriorment, diversos grups d'investigació van intentar imitar aquesta estructura per al desenvolupament de nous lligands quirals, donant lloc, al naixement de les bis(oxazolines). La primera va ser descrita per Masamune, **2**,³ obtenint excel·lents resultats en la catàlisi asimètrica de la reacció de ciclopropanació. Poc després, Evans, descriu que el (S,S)-*tert*-BuBox, **3**,⁴ va trobar que també és un magnífic lligand per a la

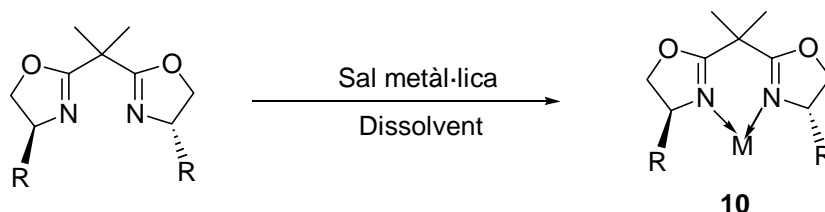
² (a) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 1005. (b) Pfaltz, A. *Synlett* **1999**, 835.

³ Lowenthal, R.E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005.

⁴ Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Faul, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.

mateixa reacció. Aquests foren els precedents per al desenvolupament de multitud d'estructures de bis(oxazolina) amb simetria C_2 , com les descrites per Davies,⁵ Helmchen,⁶ Kanemasa,⁷ Nishiyama,⁸ Andersson⁹ o Uozumi,¹⁰ entre altres.

Generalment, les bis(oxazolines) que contenen un carboni com a espaiador entre els dos anell oxazolina (**2-4**) són les més utilitzades. Aquests lligands formen un quelat amb el metall de sis baules i els substituents de l'anell queden a prop del centre reactiu. Per a una millor comprensió del treball realitzat en la present Tesi Doctoral classificarem els lligands anàlegs a **3** com a tipus "box", i els anàlegs a **7** com a lligands tipus "pybox".¹¹ Els complexos metall-bis(oxazolina), **10**, es preparen *in situ* mesclant la corresponent sal metàl·lica i el lligand quiral prèvi a la seva utilització com a catalitzador quiral (**esquema 1**). No obstant això, molts d'aquests complexos han estat aïllats, i s'ha trobat que la capacitat de coordinació de les bis(oxazolines) és molt àmplia.¹² Poden coordinar metalls de transició i lantànids formant espècies monomèriques, dimèriques, i diferents tipus d'anells quelats. En general, és un sistema catalític molt versàtil, fet que afavoreix l'èxit en la catàlisi asimètrica de diverses reaccions.



Esquema 1 Formació del complex metall-bis(oxazolina), **10**.

La majoria de síntesis dels lligands bis(oxazolina) segueixen dues rutes sintètiques generals (**esquema 2**). Ambdues rutes requereixen dels corresponents 1,2-aminoalcohols enantiopurs¹³ com a font de quiralitat a la bis(oxazolina) final. La

⁵ Davies, I.W.; Senanayake, C.H.; Larsen, R.D.; Verhoeven, T.R.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 813.

⁶ Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257.

⁷ Kanemasa, S.; Oderaotoshi, I.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6454.

⁸ Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Park, S.B.; Itoh, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 143.

⁹ Bedekar, A.V.; Andersson, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4073.

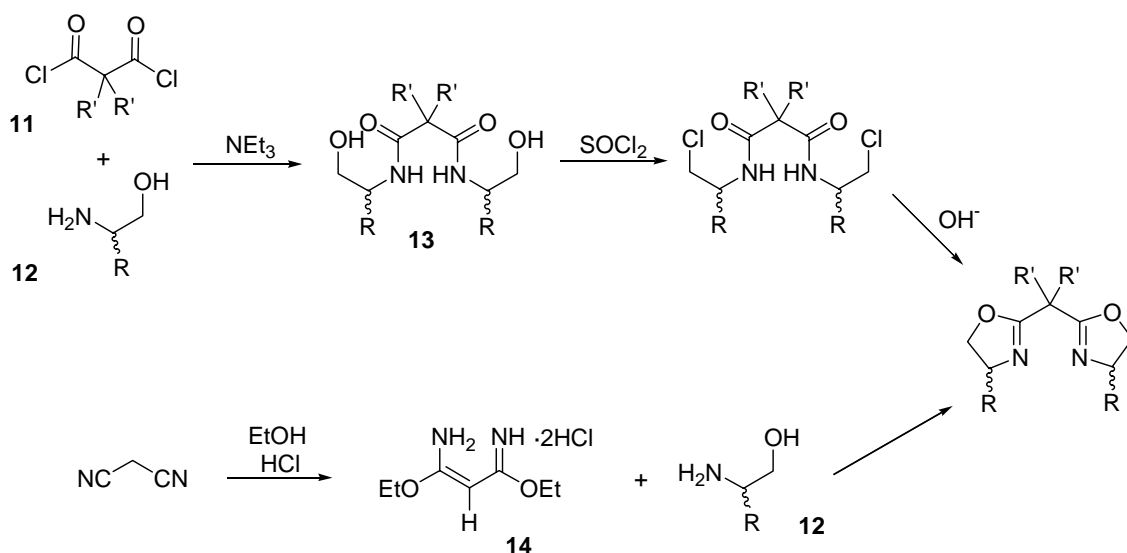
¹⁰ Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 1603.

¹¹ Per a revisió bibliogràfica exclusiva dels lligands "pybox" veure: Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119.

¹² Per a revisió bibliogràfica en la química de coordinació dels lligands oxazolina veure: Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 769.

¹³ Per a revisió bibliogràfica dels 1,2-aminoalcohols i els seus derivats heterocíclics com a auxiliars quirals veure: Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.

primera ruta general fa reacciona el 1,2-aminoalcohol, **12**, amb el corresponent clorur d'àcid, **11**, per obtenir l'intermedi de bishidroxiamida, **13**, es requereix l'activació dels grups hidroxil d'aquest, per tal que en medi bàsic s'aconsegueixi la ciclació final (ruta vàlida per als lligands tipus "box" i "pybox"). La segona ruta general fa reaccionar el 1,2-aminoalcohol, **12**, amb el corresponent clorhidrat d'iminoester, **14**, per donar directament l'anell de bis(oxazolina) (ruta vàlida per lligands amb R'=H).



Esquema 2 Rutes generals per a la síntesi de les bis(oxazolines).

Aquests lligands bis(oxazolina) han estat utilitzats en la catàlisi asimètrica de multitud de reaccions orgàniques catalitzades per metalls, com la substitució al·lílica (Pfaltz 1995¹⁴), l'oxidació al·lílica (Pfaltz 1995¹⁵, Andrus 1995¹⁶), l'aziridinació d'olefines (Evans 1993¹⁷), i imines (Jacobsen 1995¹⁸), la ciclopropanació, Diels-Alder, hetero Diels-Alder (Jorgensen 1995¹⁹), i la reacció aldòlica-Mukaiyama (Evans 1996²⁰), entre altres.¹

Entre tots els lligands bis(oxazolina) que es poden trobar a la literatura, un dels que ha donat resultats més positius i ha estat extensible a un interval més àmpli de reaccions, és aquell que presenta un grup *tert*-butil com a substituent al carboni que defineix la quiralitat del lligand. Aquest lligand tipus "box" és un dels comercialment assequibles i

¹⁴ Von Matt, P.; Lloyd-Jones, G.C.; Minidis, A.B.E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P.S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.

¹⁵ Gokhale, A.S.; Minidis, A.B.E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831.

¹⁶ Andrus, M.B.; Argade, A.B.; Chen, Xi; Pamment, M.G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945.

¹⁷ Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T.; Anderson, B.A.; Barnes, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.

¹⁸ Hansen, K.B.; Finney, N.S.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.

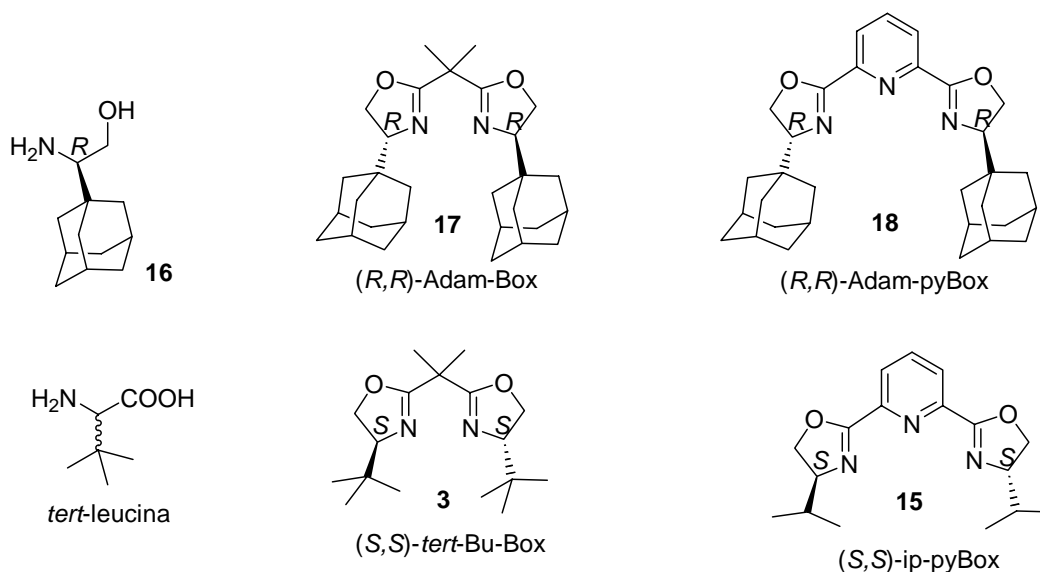
¹⁹ Johannsen, M.; Jorgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757.

²⁰ Evans, D.A.; Murry, J.A.; Kozlowski, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.

2. Objectius

Tenint en compte la repercussió que han tingut les bis(oxazolines) dins el món de la catàlisi asimètrica, i els precedents en el nostre grup d'investigació (exposats al primer capítol de resultats), ens plantegem els següents objectius en la present Tesi Doctoral.

1. Optimització i escalatge en la preparació del (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**, de forma enantiomèricament pura. Aquest 1,2-aminoalcohol és d'estructura anàloga a la *tert*-leucina, on el grup *tert*-butil ha estat substituït per un grup amb més impediment estèric com és l'adamantil.
2. Síntesi del les bis(oxazolines) (*R,R*)-Adam-Box, **17**, i (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, a partir de l'aminoalcohol, **16**. Aquests lligands quirals presenten la configuració absoluta invertida respecte els seus anàlegs comercialment assequibles (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, i (*S,S*)-ip-pyBox, **15**.
3. Assaig en catàlisi asimètrica dels nous lligands, **17** i **18**, en reaccions on els seus anàlegs, **3** i **15**, han estat trobats com a bons lligands. Així, el lligand (*R,R*)-Adam-Box, **17**, s'assajarà en les reaccions de ciclopropanació, Diels-Alder i oxidació al·lílica, i el lligand (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, en les reaccions de hidrosil·lilació de cetones i de Diels-Alder.
4. Cerca d'un nova reacció catalitzada per metalls de transició o lantànids, on l'ús de les bis(oxazolines) sintetitzades com a lligands quirals comporti uns bons valors de rendiment i excés enantiomèric.



3. Resultats

3.1 Síntesi del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**, enantiomèricament pur²¹

3.1.1 Consideracions prèvies

A la introducció ja ha quedat reflexada la importància del *tert*-Bu-Box i el seu fàcil accés a partir de l'aminoalcohol corresponent. La *tert*-leucina és assequible comercialment en les seves dues formes enantiopures, si bé una és més barata que l'altra. Les diferents síntesis i aplicacions d'aquest compost queden recollits àmpliament en un article de revisió.²²

Considerant tot el que s'ha observat en cas de la *tert*-leucina, el nostre grup d'investigació es va proposar dur a terme la síntesi de la 2-(1-adamantil)glicina enantiopura, **19**, **figura 3**. Aquest compost per posterior reducció donarà lloc al 1,2-aminoalcohol corresponent, **16**, que a causa de la seva voluminosa, inflexible i hidrofòbica cadena lateral d'adamantil ens ha d'obrir les portes en nombroses aplicacions dins del món de la catàlisi asimètrica.

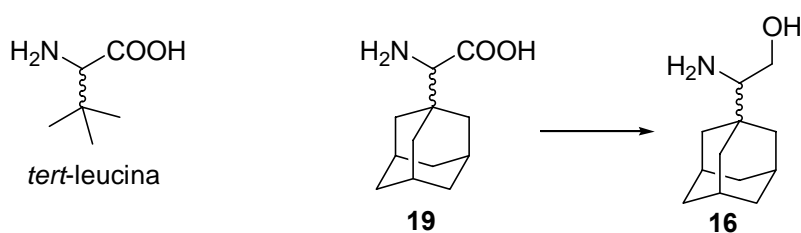


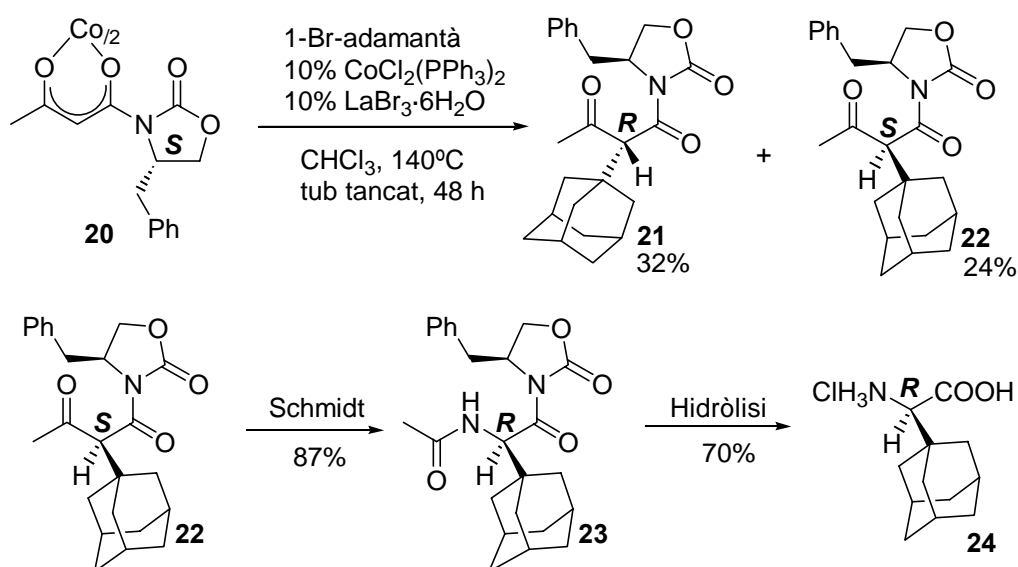
Figura 3 L'aminoàcid, **19**, i el seu anàleg *tert*-leucina.

²¹ Moreno-Mañas, M.; Gotor, V.; Clariana, J.; García-Granda, S.; Gutiérrez-Fernández, A.; Luna, A.; Vallribera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4549.

²² Bommaris, A.S.; Schwarm, M.; Stingl, K.; Kottenhahn, M.; Huthmacher, K.; Drauz, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2851.

3.1.2 Precedents dins el grup de treball

El Dr. N. Gálvez en la seva Tesi Doctoral²³ havia utilitzat el complex de cobalt de l'*N*-acetoacetil-(4*S*)-4-benziloxazolidin-2-ona, **20**, per obtenir de forma enantiomèricament pura quantitats apreciables de diferents glicines α -substituïdes amb grups tals com l'1-adamantil, el difenilmetil o el 9-fluorenil.²⁴ A l'**esquema 3** es mostren les diferents transformacions que es realitzaren en el cas de l'1-adamantil per tal d'obtenir el producte final enantiomèricament pur. És de destacar la introducció del grup adamantil a partir d'una alquilació del compost β -dicarboxílic a través del seu complex amb cobalt. El mecanisme de reacció en aquestes condicions ha estat àmpliament estudiat en els nostres laboratoris,²⁵ destacant-ne com a trets principals, l'existència d'una etapa d'iniciació radicalària, seguida d'una etapa de propagació que consta d'una successió d'etapes d'addició oxidant i eliminació reductora. Aquest fet és possible gràcies a la capacitat del cobalt per passar de l'estat d'oxidació (I) a (III) i viceversa.



Esquema 3 Síntesi del clorhidrat de l'aminoàcid, **24**, realitzada pel Dr. Nicanor Gálvez.

Tal i com veiem en l'**esquema 3**, la síntesi parteix del producte **20**, obtingut tractant el corresponent compost β -dicarboxílic i bromur de cobalt(II) en medi bàsic. Al següent pas s'introdueix el grup adamantil a la posició intercarbonílica per donar el producte

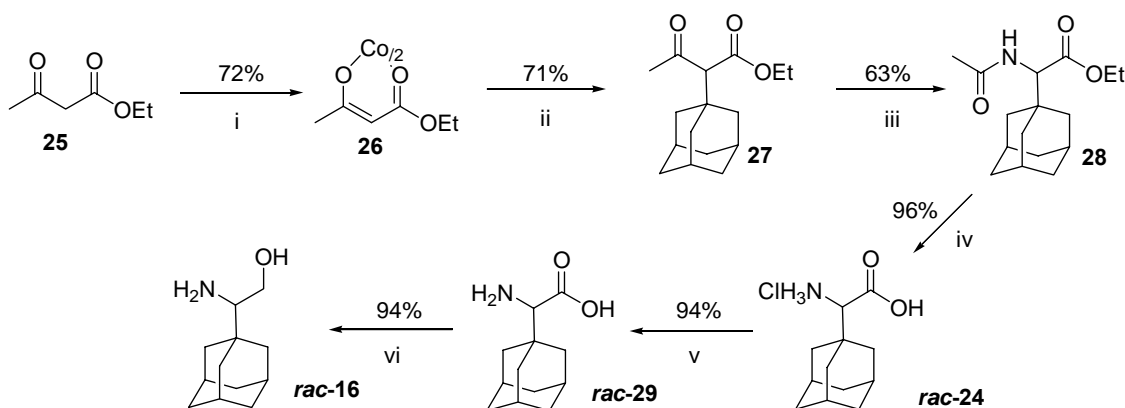
²³ Nicanor Gálvez, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 1997.

²⁴ Gálvez, N.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E.; Cabrero, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6197.

²⁵ (a) Marquet, J.; Moreno-Mañas, M.; Pacheco, P.; Vallribera, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 1465. (b) Vallribera, A.; Marquet, J.; Moreno-Mañas, M.; Cayón, E. *Tetrahedron* **1993**, 6437. (c) Vallribera, A.; Serra, N.; Marquet, J.; Moreno-Mañas, M. *Tetrahedron* **1993**, 6451.

d'alquilació, **21** i **22**, procés que mostra una baixa diastereoselectivitat. Un cop separats els dos diastereoisòmers, **21** i **22**, mitjançant tècniques físiques convencionals, es converteix el grup acetil de la cadena *N*-(2-alquil-3-oxobutil) en grup acetilamino a través d'una transposició de Schmidt per donar el producte **23**. Posteriorment, es continua amb la hidròlisi de l'amida i la recuperació de l'auxiliar quiral, per acabar obtenint el clorhidrat de l'aminoàcid, **24**. El rendiment total de la síntesi és del 15%, i inclou una cromatografia en columna on la separació dels diastereoisòmers no és senzilla.

El Dr. Jaume Clariana, al llarg de la seva Tesi Doctoral,²⁶ i aprofitant els coneixements adquirits dins el grup, va realitzar la síntesi de l'aminoalcohol racèmic, **rac-16**. En el següent **esquema 4** es mostra la ruta sintètica desenvolupada i optimitzada pel Dr. Clariana. Aquest esquema pretén donar una visió general de la primera part de la síntesi que tracta la present Tesi Doctoral, així com els rendiments obtinguts en aquests passos de síntesi. La descripció de cada un dels passos queda recollit al capítol experimental **5.2**.



(i) 1/2-CoCl₂·6H₂O, NaOAc·3H₂O, NaOH. (ii) 1-bromoadamantà, 10% mol CoCl₂(PPh₃)₂, 10% mol LaBr₃·7H₂O, CHCl₃, 140°C en tub tancat. (iii) NaN₃, CH₃SO₃H, DME. (iv) HCl_(conc), reflux. (v) òxid de propilè, EtOH. (vi) NaBH₄, I₂, THF.

Esquema 4 Síntesi del 1,2-aminoalcohol, **rac-16**, en forma racèmica.

A partir del producte comercialment assequible acetoacetat d'etil, **25**, es forma el corresponent complex de cobalt (II), **26**, en medi bàsic. Tal com s'ha comentat anteriorment, la substitució a la posició intercarbonílica d'aquests tipus de complexos és ben coneguda en el nostre grup d'investigació. Així, el grup adamantil s'introdueix a la cadena carbonada amb bon rendiment sota catàlisi de cobalt (II) i lantà (III) a través

²⁶ Jaume Clariana, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 2000.

d'un mecanisme radicalari, obtenint-se el producte de substitució, **27**. Aquest és submès a una transposició d'Schmidt, amb azida sòdica i usant DME com a solvent. El nostre grup d'investigació²⁷ va proposar l'ús d'aquest dissolvent com a alternativa als dissolvents clorats generalment usats en aquesta transposició, ja que aquests, a les condicions de reacció poden resultar explosius.²⁸ La hidròlisi àcida del producte de transposició, **28**, dóna el corresponent clorhidrat d'aminoàcid, *rac*-**24**, que al ser tractat amb òxid de propilè s'obté l'aminoàcid en forma lliure, *rac*-**29**. La reducció d'aquest aminoàcid amb hidrur de bor i sodi activat per iode dóna el 1,2-aminoalcohol, *rac*-**16**, en forma racèmica.

El Dr. Clariana va dur a terme diversos intents per resoldre alguna mescla racèmica per tal d'obtenir algun dels productes de forma enantiopura, la derivatització de diversos productes de la ruta sintètica en forma de sal amb un àcid o base quirals, i la posterior cristal·lització selectiva de les corresponents sals diastereomèriques no donaren resultats positius.

Arribats en aquest punt, el nostre grup d'investigació va orientar la seva atenció cap al camp de les resolucions enzimàtiques. Un tímid intent va ser la repetició de les condicions experimentals descrites a un treball del grup de G.M. Whitesides,²⁹ emprant l'aminoacilasa I com a enzim. La reacció no va prosperar, s'ha de dir que ja està descrita la dificultat d'èxit que presenta aquest mètode quan es treballa en substrats aminoàcids on el primer carboni de la cadena lateral és un carboni quaternari.

Un dels grups d'investigació punters en aquest camp és el grup del Prof. Vicente Gotor de la *Universidad de Oviedo*. Tenint en compte que aquest grup ha publicat els darrers anys diversos articles que feien referència a la resolució de 1,2-aminoalcohols amb èxit,³⁰ es va decidir iniciar una col·laboració. Les condicions òptimes per a la resolució del aminoalcohol, *rac*-**16**, foren trovades per A. Luna dins del treball de la seva Tesi Doctoral.³¹ Arran d'una estada que realitzà el Dr. Jaume Clariana en aquell grup d'investigació i que el posaren en contacte directe amb les tècniques de resolució enzimàtica, aquestes pogueren ser importades als nostres laboratoris.

²⁷ Gálvez, N.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1609-1616.

²⁸ (a) Peet, N.P.; Weintraub, P.M. *Chem. Eng. News* April 19, **1993**; p4. (b) Hruby, V.J.; Boteju, L.; Li, G. *Chem. Eng. News* October 11, **1993**, p2.

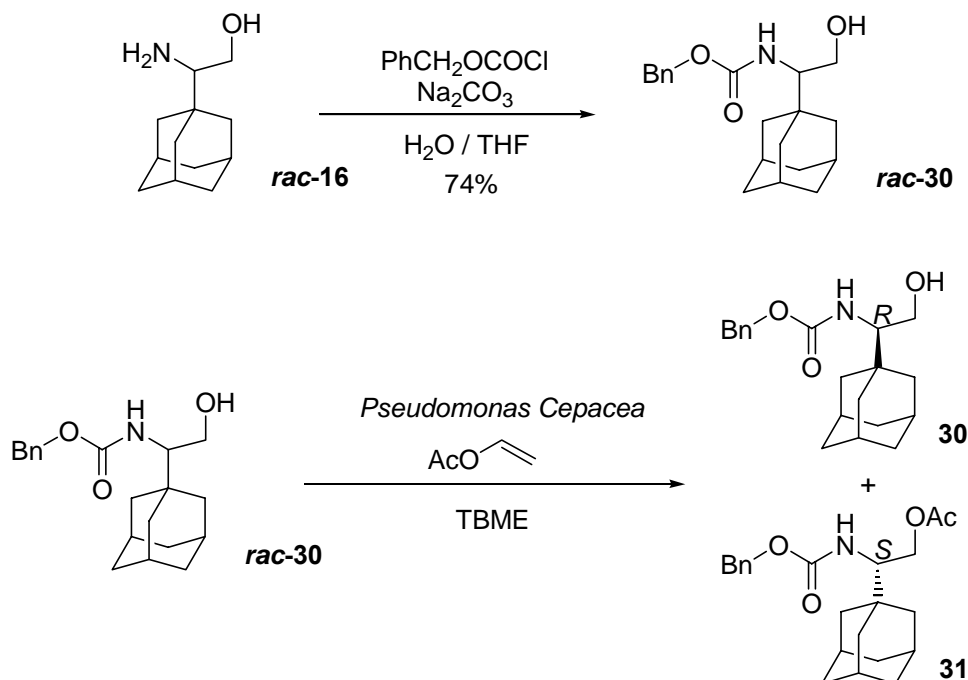
²⁹ Chenault, H.K.; Dahmer, J.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354.

³⁰ Gotor, V. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2189.

³¹ Amparo Luna, *Tesi Doctoral*, Universidad de Oviedo, Oviedo, **2002**.

3.1.3 Resolució enzimàtica del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, *rac*-16

En la present Tesi Doctoral es van desenvolupar i adaptar aquestes tècniques als nostres laboratoris. La via finalment escollida fou la transesterificació del 1,2-aminoalcohol protegit amb el grup *N*-benziloxicarbonil. L'**esquema 5** mostra la protecció prèvia del grup amino del 1,2-aminoalcohol, *rac*-16, el producte de la qual és usat com a substrat en la resolució enzimàtica.



Esquema 5 Resolució enzimàtica.

La protecció del grup amino amb el grup benziloxicarbonil (Cbz) per obtenir l'1,2-aminoalcohol protegit, *rac*-30, es va realitzar sense cap complicació. Els detalls experimentals de la resolució enzimàtica queden recollits en el capítol experimental 5.3 En aquesta es sotmet el 1,2-aminoalcohol protegit, *rac*-30, en presència d'acetat de vinil, l'enzim *Pseudomonas Cepacea*, i TBME com a disolvent, a una agitació orbitalària i temperatura constants durant un cert temps. L'enzim catalitza la transesterificació de l'acetat de vinil amb el grup alcohol lliure del substrat. La naturalesa proteica de l'enzim fa que el centre catalític d'aquest contingui un entorn quiral, això fa que la transesterificació del substrat sigui més ràpida per un enantiòmer que per l'altre. Controlant la conversió del procés obtindrem el resultat que ens interessa, un producte enantiopur. Així, assolint una conversió al voltant del 60% obtenim un producte de transesterificació, **31**, amb un excés enantiomèric moderat (~75% e.e. (*S*)), per una altra banda, resta producte de partida inalterat, **30**, però amb

>99% e.e. (R).³² La conversió de la resolució depèn de múltiples factors com són la temperatura, la concentració dels reactius, la velocitat d'agitació orbitalària (agitació adient per al correcte funcionament dels sistemes enzimàtics i biològics), la partida de *Pseudomonas Cepacea*, i el temps. És necessari el control simultani de tots els factors per tal d'assolir la conversió desitjada. Un cop trobades les condicions, la repetitivitat de la reacció és total.

A tall d'exemple, a la **taula 1** es mostra el diferent comportament d'activitat de l'enzim en funció del seu origen. A; resolució realitzada per A. Luna a Oviedo. B; resolució als nostres laboratoris amb enzim importat directament d'Oviedo. C; resolució als nostres laboratoris amb una nova partida d'enzim. En els tres cassos la resolució és igualment efectiva i repetitiva, només s'aprecia un lleuger canvi d'activitat catalítica en funció de l'origen de l'enzim.

Taula 1 Taula d'activitat en funció de l'origen de l'enzim.

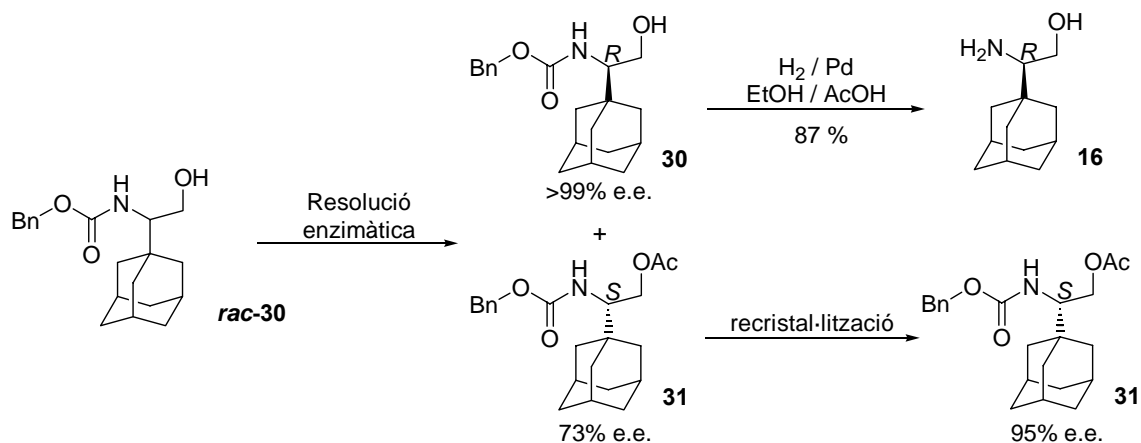
	$T^a(^{\circ}C)$	<i>r.p.m.</i>	<i>Temps</i>	<i>Conversió</i>	<i>%e.e. 31</i>	<i>%e.e. 30</i>
A	40	240	24h	54%	83	>99
B	40	240	26h	59%	73	>99
C	40	240	39h	61%	71	>99

Aquesta resolució enzimàtica ha estat realitzada amb igual d'èxit i reproduïbilitat a l'escala de gram. Això fa que sigui un bon mètode d'obtenció del 1,2-aminoalcohol enantiopur, **16**, i serà la via usada en la present Tesi Doctoral per a la seva obtenció.

3.1.4 Obtenció del 1,2-aminoalcohol, **16**, enantiopur

Un cop optimitzada la resolució enzimàtica, calia desprotegir el grup benziloxicarbonil (Cbz). Aquesta transformació es va realitzar mitjançant una hidrogenació a pressió atmosfèrica catalitzada per Pd sobre carboni al 10%, i usant com a disolvent una mescla d'etanol absolut i acètic glacial (8:1) (**esquema 6**). Cal remarcar que l'ús de l'àcid acètic en aquesta desprotecció va resultar determinant per que aquesta es pogués dur a terme.

³² Anàlisi realitzat per HPLC en l'estadi de derivat *O*-acetilat, **31**, els paràmetres cromatogràfics queden descrits a la part experimental **5.3.2**.



Esquema 6 Desprotecció del grup Cbz.

Fou a la mateixa *Universidad de Oviedo* on el producte de la resolució enzimàtica enantiopur, **30**, va ser transformat en el corresponent perclorat del 1,2-aminoalcohol enantiopur, **16**, i el Prof. Santiago García-Granda va poder realitzar un espectre de difracció de raig-X. El resultat és el mostrat a la **Figura 4**, i revela que l'1,2-aminoalcohol enantiopur és de configuració absoluta *R*.

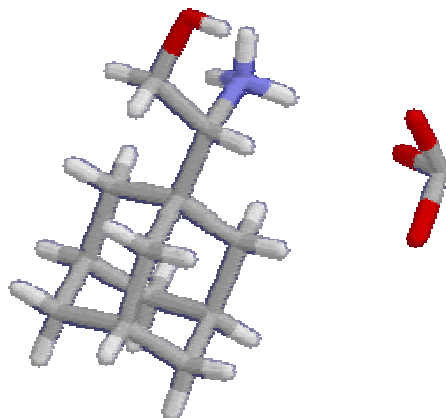


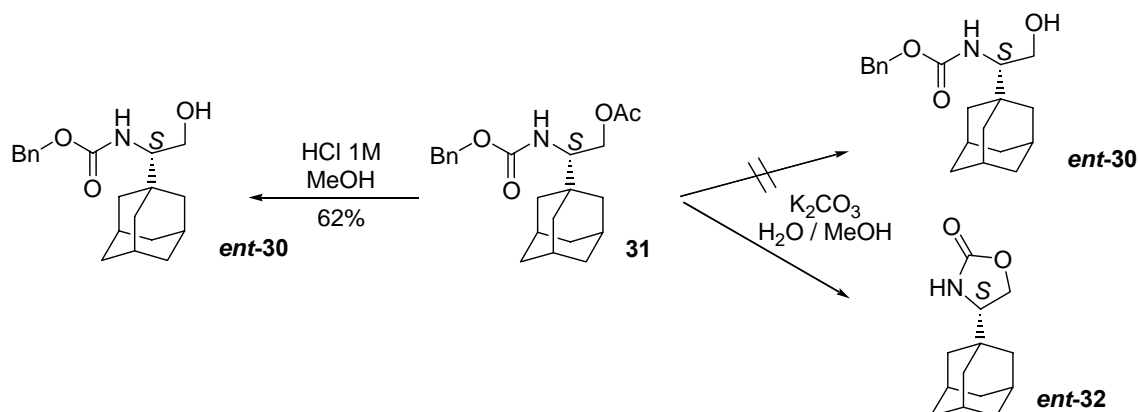
Figura 4 Estructura de raig-X del derivat perclorat del producte **16**.

També es van realitzar diversos intents per obtenir l'enantiòmer *S* enantiopur. Recordem que les mescles racèmiques poden cristal·litzar de dues maneres: formant cristalls racèmics (50% de molècules *R* i 50% de molècules *S*), o formant un 50% de cristalls de molècules *R* i un 50% de cristalls de molècules *S*. Si el producte prefereix formar cristalls racèmics llavors és factible l'enriquiment en % e.e. La recrystal·lització de **31** en èter dietílic i pentà va donar lloc a un sòlid cristal·lí que per HPLC va resultar ser una mescla racèmica. En solució restà l'enantiòmer *S* de l'acetat del (2*S*)-2-(1-adamantil)-2-(*N*-benziloxycarbonil)aminoetanol, **31**, en un 95% e.e. (**esquema 6**).

En aquests moments disposavem dels dos enantiòmers *S* (95% e.e.) i *R* (>99% e.e.). L'enantiòmer *R* presenta justament la quiralitat inversa respecte el seu anàleg *tert*-leucinol (*S*) assequible comercialment. Per tant, els lligands quirals derivats de l'aminoalcohol *R*, no només presentaran una cadena més volumosa sinó que es presenten com a alternativa real al (*S,S*)-*tert*-Bu-Box quan es busqui una demanda de quiralitat inversa en les reaccions de catàlisi asimètrica.

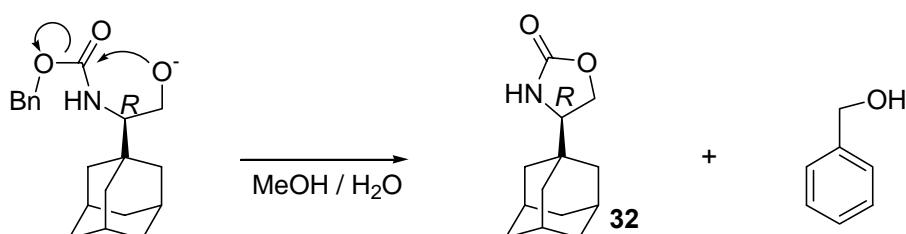
3.2 Síntesi de l'auxiliar quiral (4*R*)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, **32**, enantiomèricament pur

Durant el procés de desprotecció dels productes derivats de la resolució enzimàtica, més concretament, la desprotecció de l'acetat, **31**, en medi bàsic, per tal d'obtenir el producte, *ent*-**30**, es va aïllar un nou compost identificat com *ent*-**32** (esquema 7).



Esquema 7 Desprotecció de l'acetat i obtenció del nou auxiliar quiral.

El producte *ent*-**32** té una estructura anàloga als magnífics auxiliars quirals desenvolupats per Evans i col. Aquesta reacció es va repetir amb l'enantiòmer *ent*-**31**, així es va sintetitzar de forma enantiopura la (4*R*)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, **32**. En l'**esquema 8** es mostra com s'ha produït la ciclació fins a anell oxazolidinona. La primera etapa comporta la desprotecció del grup acetat, un cop desprotegit és quan la ciclació és possible. Aquests tipus de ciclacions ja han estat descrits a la literatura,³³ la identificació d'alcohol benzílic al cru final de la reacció ens confirma el mecanisme.



Esquema 8 Mecanisme de formació de l'anell oxazolidinona.

³³ Benedetti, F.; Norbedo, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10071.

Aquests tipus d'auxiliars quirals ja han estat usats, i amb èxit, per al nostre grup d'investigació en síntesi diastereoselectiva.³⁴ L'assaig de l'efectivitat d'aquest nou compost com auxiliar quiral obre una nova via de recerca.

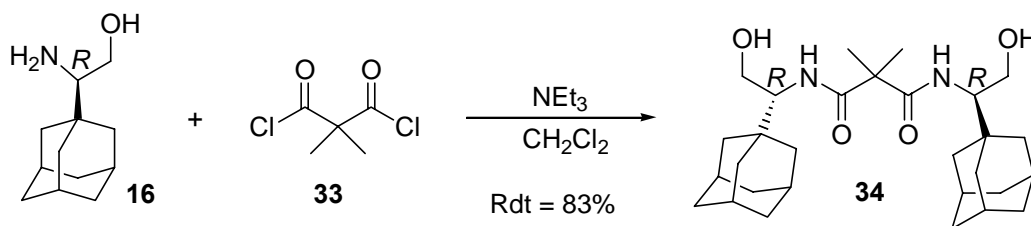
³⁴ (a) Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Carini, F. *Synthesis* **1999**, *1*, 157. (b) Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7331. (c) Gálvez, N.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Serra, N.; Trepát, E.; Vallribera, A. *J. Heterocyclic Chemistry* **2000**, *37*, 895. (d) Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2321. (e) Marchi, C.; Trepát, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5699.

3.3 Síntesi del lligand (*R,R*)-Adam-Box, 17, enantiopur³⁵

El Dr. Jaume Clariana en el transcurs de la seva Tesi Doctoral va treballar en la síntesi del lligand Adam-Box, en la seva forma racèmica. En la present Tesi Doctoral s'ha optimitzat i escalat la seqüència per tal de convertir-la en una síntesi efectiva a escala preparativa abans d'aplicar-la al 1,2-aminoalcohol, **16**, enantiopur.

3.3.1 Obtenció de la *N,N'*-bis-[(1*R*)-(1-adamantil)-2-hidroxiètil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, **34**.

Aquest pas està inspirat en la síntesi del seu homòleg *tert*-Bu-Box realitzada per D.A. Evans.³⁶ Es va procedir a la preparació de **33**, a partir del corresponent diàcid amb clorur d'oxalil i dimetilformamida catalítica, tot en el si de clorur de metilè anhidre. El producte **33** es destil·la com un líquid transparent i es guarda hermèticament tancat al congelador fins al seu ús, l'aparició d'un sòlid blanc és indicador de la formació del diàcid, i per tant, de l'estat del producte. Aquest diclorur es fa reaccionar amb dos equivalents d'aminoalcohol enantiopur **16**, en clorur de metilè i excés de trietilamina per tal de donar la bis(hidroxiàmida) **34**, amb un rendiment del 83 % (esquema 9).



Esquema 9 Síntesi de l'intermedi de bishidroxiàmida, **34**.

3.3.2 Obtenció del (*R,R*)-Adam-Box, 17

Tant en la Tesi del Dr. Jaume Clariana com en la present Tesi Doctoral s'ha treballat en la optimització d'aquests últims passos de la síntesi. A la literatura es troba que la

³⁵ Clariana, J.; Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1551.

³⁶ Evans, D.A.; Peterson, G.S.; Johnson, J.S.; Barnes, D.M.; Campos, K.R.; Woerpel, K.A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541.

ciclació final per a la formació dels dos anells d'oxazolina es pot realitzar des de la bishidroxiamida, **34**, de forma directa (A), o bé passant per un intermedi de biscloroamida, **35**, (B, C).

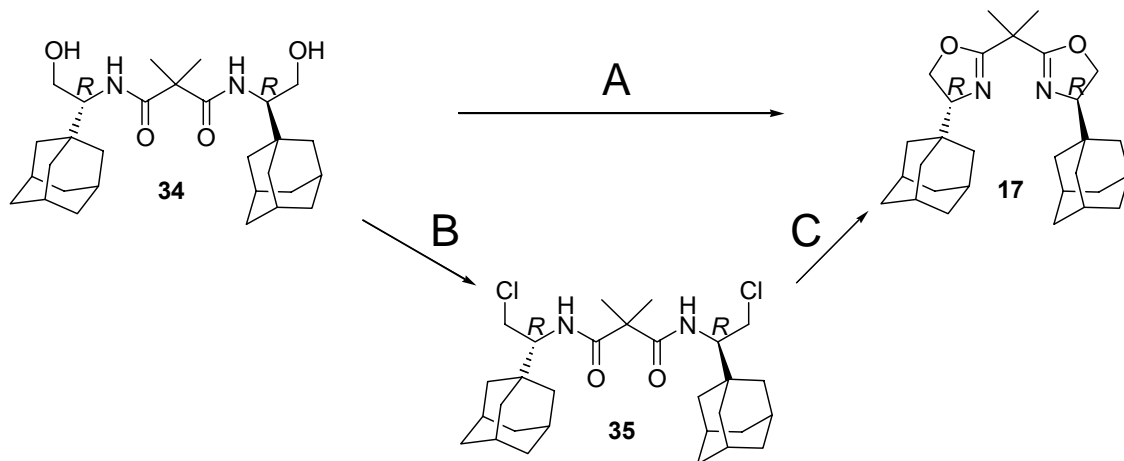
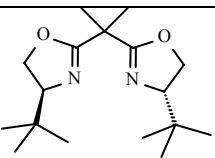
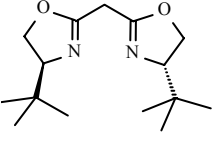
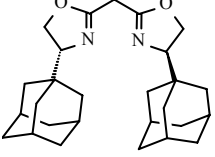
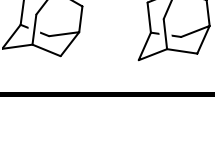


Figura 5 Vies plausibles per a la formació del (*R,R*)-Adam-Box, **17**.

En la **taula 2** es mostren les condicions descrites per Masamune³ i Evans³⁷ quan aplicaven el pas A per a la síntesi de l'anàleg *tert*-Bu-Box, i el resultat obtingut quan s'ha aplicat al substrat de bishidroxiamida, **34**.

Taula 2 Exercici comparatiu dels resultats per al Pas A entre les condicions descrites quan es treballa amb el grup *tert*-butil i quan s'apliquen al grup adamantil.

Producte.	Condicions.	Reactius.	Dissolvent.	Rdt. (%)
	Evans	¹)NEt ₃ , DMAP ²) <i>p</i> -TsCl	CH ₂ Cl ₂	82
	Masamune	(CH ₃) ₂ SnCl ₂ cat.	Xilè	88
	Evans	¹)NEt ₃ , DMAP ²) <i>p</i> -TsCl	CH ₂ Cl ₂	4
	Masamune	(CH ₃) ₂ SnCl ₂ cat.	Xilè	54

³⁷ Evans, D.A.; Burgey, C.S.; Paras, N.A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.

Amb les condicions probades s'obtenia el producte de ciclació Adam-Box, **17**, però els rendiments obtinguts no eren molt bons. Calia buscar unes condicions que aportessin un bon rendiment i total repetitivitat del procés per tal de poder obtenir el (*R,R*)-Adam-Box, **17**, d'una manera més eficient. Tal i com es mostra a la **figura 5**, existeix l'alternativa de passar per l'intermedi d'*N,N*-bis-[(1*R*)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, **35**, abans d'una ciclació en medi bàsic per acabar obtenint l'heterocicle Adam-Box. La següent **taula 3** mostra els resultats obtinguts durant el procés d'optimització d'aquest últim pas de la síntesi.

Taula 3 Rendiments dels passos B i C en funció de les condicions.

<i>Pas.</i>	<i>Reactius.</i>	<i>Dissolvent.</i>	<i>Temperatura.</i>	<i>Rdt. (%)</i>
B	SOCl ₂	Toluè	Reflux	94
C	NEt ₃	Toluè	140°C (tub tancat)	65
C	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ /K ₂ CO ₃ /H ₂ O		Reflux	90

L'optimització del pas B s'ha aconseguit fent reaccionar el producte **34** amb clorur de tionil que ha estat prèviament purificat, destil·lant-lo primer sobre quinolina, i redestil·lant-lo sobre oli de llinosa.³⁸ El que serà l'últim pas (C) de la síntesi és el que ha donat més complicacions. Una revisió bibliogràfica revela multitud de mètodes per aquest tipus de ciclacions. Van ser unes condicions prèviament descrites³⁹ les que van permetre una ciclació total amb bon rendiment, simplement utilitzant carbonat potàssic en el si d'una barreja de dissolvents que permetin una homogeneïtat total del sistema.

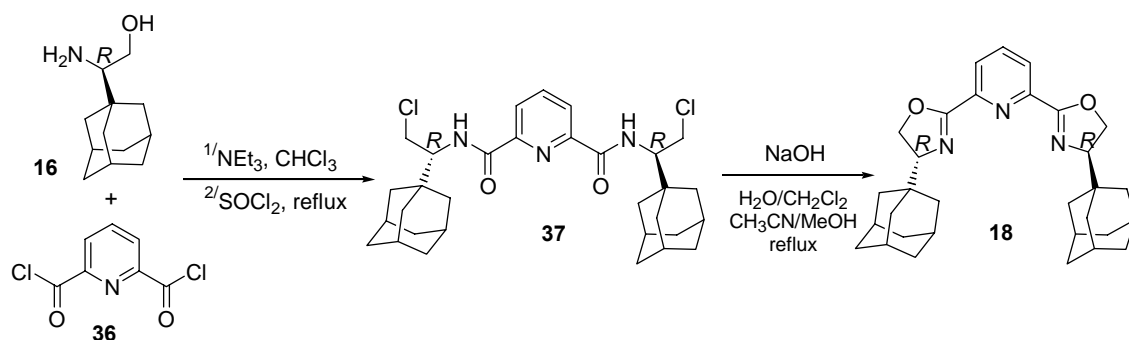
³⁸ VOGEL'S *Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition*, (Longman Scientific and Technical) **1989**, p466.

³⁹ Andrus, M.B.; Asgari, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5775.

3.4 Síntesi del lligand (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, enantiopur

En la present Tesi Doctoral s'ha desenvolupat la síntesi del 2,6-bis[4'-(*R*)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, **18**, (*R,R*)-Adam-pybox, de forma enantiopura. Com en el cas de l'Adam-Box, aquesta síntesi ha estat assajada i optimitzada, primerament en forma racèmica, abans de ser aplicada a la forma enantiopura per obtenir el lligand quiral.

A la literatura,¹¹ es troba que la síntesi dels lligands “tipus pybox” és paral·lela a la síntesi del lligand Adam-Box. L'**esquema 10** mostra els passos de síntesi per a la formació del lligand quiral (*R,R*)-Adam-pybox.



Esquema 10 Síntesi del lligand (*R,R*)-Adam-pybox, **18**.

És necessària la preparació prèvia del diclorur de l'àcid piridin-2,6-dicarboxílic, **36**, a partir del corresponent diàcid amb clorur de tionil a reflux. Llavors es fan reaccionar un equivalent del diclorur d'àcid, **36**, amb dos equivalents del 1,2-aminoalcohol, **16**, en presència de trietilamina en cloroform. Seguidament, s'hi addiciona clorur de tionil, i es manté el sistema a reflux. S'aïlla l'intermedi biscloroamida, *N,N'*-[(1*R*)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-piridin-2,6-diamida, **37**. Aquest intermedi es purifica mitjançant cromatografia en columna previ el seu ús en la ciclació final.

En la ciclació de l'intermedi biscloroamida, **37**, cap a la formació dels anells oxazolina s'allibera una molècula de clorur d'hidrogen. Per tant, el medi bàsic és necessari per què aquesta es doni. Es varen assajar diferents sistemes de base amb diferents dissolvents per optimitzar aquesta ciclació, la **taula 4** mostra els resultats obtinguts.

Taula 4 Rendiments de l'etapa de ciclació de **37** en funció de les condicions.

<i>Base.</i>	<i>Dissolvent.</i>	<i>Temperatura.</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt. (%)</i>
DBU	Èter	Reflux	4 dies	(a)
NaOH	MeOH/H ₂ O	Reflux	1 dia	(b)
NaOH	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ MeOH/H ₂ O	Reflux	2 dies	57

(a) Conversió alta de la reacció. Problemes en l'aïllament del producte.

(b) Conversió nul·la de la reacció per ¹H-RMN.

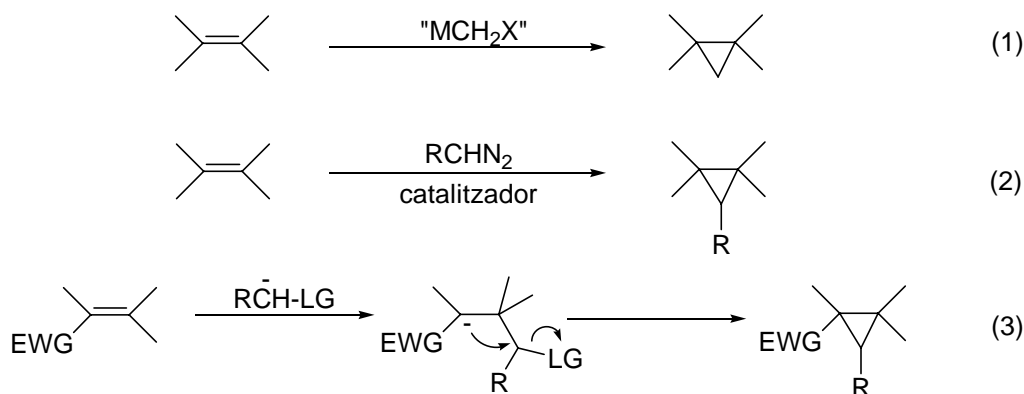
Entre totes les condicions probades, foren les que usaven NaOH com a base, i CH₃CN / H₂O / CH₂Cl₂ / MeOH com a mescla de dissolvents la que donaren millor resultat. Aquesta mescla permet una total dissolució dels reactius, a més, el producte final hi és insoluble, així, al final de la reacció s'aïlla el (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, mitjançant una simple filtració.

3.5 Catàlisi asimètrica en la reacció de ciclopropanació

3.5.1 Introducció

El ciclopropà és la unitat cicloalcànica més petita possible, és una estructura que sempre ha fascinat als químics orgànics, no només per la seva peculiaritat estructural, sinó també per què aquesta es troba com a subunitat en diversos productes naturals. Els ciclopropans també han estat usats com a intermedis per a la síntesi de cicloalcanos més funcionalitzats i compostos acíclics.

Existeixen diversos mètodes generals per la formació de la unitat ciclopropànica, bàsicament tots parteixen d'una estructura olefínica (**esquema 11**); entre els diversos mètodes volem destacar la halometilenació catalitzada per metalls de transició (tipus "Simmons-Smith") (eq. 1), la descomposició de diazoalcanos catalitzada per metalls de transició i addició del carbè (eq. 2), i l'addició nucleòfila seguida de tancament d'anell (eq 3).



Esquema 11 Mètodes generals de formació de la unitat ciclopropànica.

L'addició d'un carbè a un doble enllaç (eq 2, **esquema 11**) és potser el mètode més àmpliament estudiat i aplicat per a la formació de ciclopropans. Els carbens són espècies molt reactives i els mètodes per generar-los són la descomposició tèrmica o fotoquímica de diazocompostos, aquesta descomposició també pot estar catalitzada per metalls de transició.⁴⁰ Un gran nombre de sals metàl·liques (Ni, Pd, Cu, Fe, Co, Ru, Zn, U, Os) són

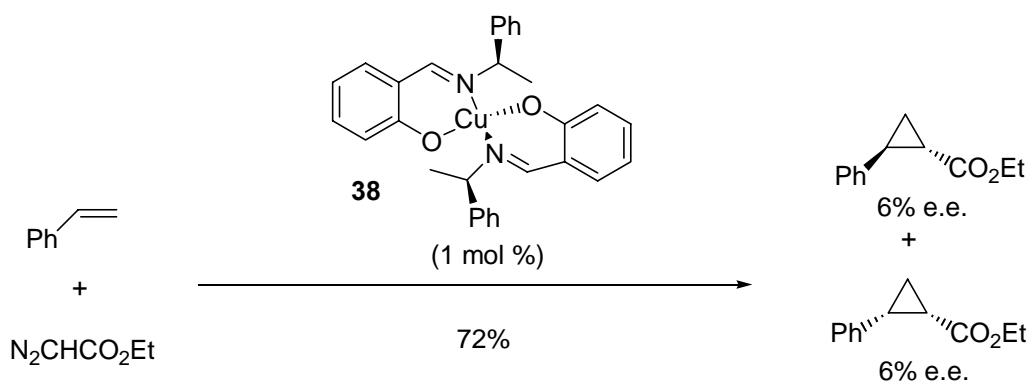
⁴⁰ Revisions de la reacció de ciclopropanació catalitzada per metalls de transició: (a) Lebel, H.; Marcoux, J.F.; Molinaro, C.; Charette, A.B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Doyle, M.P.; Protopopova, M.N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919.

capaces de descomposar els diazoderivats per donar la corresponent espècie carbenoide i fer que aquesta s'inserti a l'olefina per a la formació de la unitat ciclopropanica. La utilització de sals metàl·liques per aquest tipus de descomposicions són particularment interessants, ja que l'ús addicional de lligands quirals per aquests metalls ens condueix a la catàlisi asimètrica en la reacció de ciclopropanació.

El diazometà és el diazoderivat més simple, tot i que un gran nombre de sals metàl·liques catalitzen la descomposició d'aquest, el pal·ladi es mostra com el més efectiu. L'alta activitat catalítica del pal·ladi contrasta amb la baixa capacitat d'inducció d'asimetria.⁴¹

Els α -diazooesters són els diazoderivats més estudiats, aquests tenen menys tendència a la formació de dímers i/o trímers a través del carbè. Un ampli rang de metalls (Cu, Rh, Ru, Co, Fe, Pd, Os, Pt, Cr i altres) han estat descrits per a la descomposició de α -diazooesters. En general, els carbens de Rh, Ru, Co i Cu reaccionen preferiblement amb olefines enriquides electrònicament, mentre que els carbens de Pd reaccionen més ràpidament amb les olefines més empobrides.

Al 1966 Nozaki *et al*⁴² van descriure el primer exemple de reacció de ciclopropanació intermolecular enantioselectiva catalitzada per un complex quirals de coure. La descomposició del diazoacetat d'etil catalitzada per el complex de coure de la salicilaldimina quirals, **38**, va donar un 6% e.e. dels corresponents *cis* i *trans* ciclopropanocarboxilats (**esquema 12**). La transcendència d'aquests resultats ha anat molt més enllà, ja que fou el primer cas d'inducció d'asimetria en una reacció usant un catalitzador quirals, el que a partir de llavors es coneix com a catàlisi asimètrica.



Esquema 12 Ciclopropanació de l'estirè catalitzada per un complex quirals de coure (II).

⁴¹ Denmark, S.E.; Stavenger, R.A.; Faucher, A.M.; Edwards, J.P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375.

⁴² (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *43*, 5239. (b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.

Tot i que els excessos enantiomèrics obtinguts eren força baixos, aquest fou un exercici que va sentar les bases per a una posterior optimització dels lligands. A les últimes dècades s'han sintetitzat i provat centenars de lligands quirals en els processos catalitzats per coure. Concretament en el cas de la ciclopropanació, el treball de Nozaki fou proseguït per el seu estudiant Aratani,⁴³ qui va modificar el complex quirals (**39** en **figura 6**) de coure fins assolir uns valors 60-70% e.e. No obstant això, l'avenç més significatiu en diseny de lligands per al coure fou contribució de A. Pfaltz^{44,2a} amb els seus lligands nitrogenats bidentats tipus semicorrines de simetria C₂ (**40** en **figura 6**), en aquest cas el nivell d'enantioinducció s'eleva fins un 93% e.e. Finalment, i com a conseqüència del treball de Pfaltz, es desenvolupen les estructures de bis(oxazolina). Evans *et al.*,^{4,45} amb el lligand (*S,S*)-*tert*-Bu-Box (**3** en **figura 6**) obté >99% e.e., paral·lelament, Masamune *et al.*,^{3,46} amb una nova estructura de bis(oxazolina) (**41** en **figura 6**) obté fins a un 94% e.e.

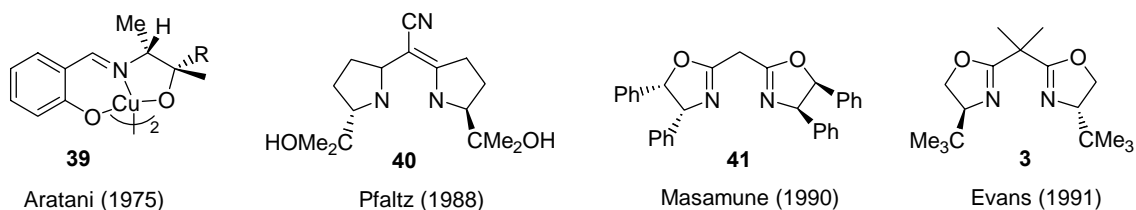


Figura 6 Evolució dels inductors d'asimetria en la reacció de ciclopropanació.

D'altra banda, han aparegut a la literatura multitud de sistemes catalítics per a la ciclopropanació intermolecular enantioselectiva que no s'han limitat a l'ús de coure, sinó que també a complexos de Rh, Co, i Ru amb diversos lligands quirals. Però si el ruteni presenta poca activitat catalítica, el cobalt i el rodi presenten un baix nivell d'enantioselectió.

Recentment, també s'han realitzat esforços per a la recuperació del catalitzador al final de la reacció, així, s'han ancorat estructures de bis(oxazolina) a polímers⁴⁷ i a diferents suports sòlids⁴⁸ i s'ha estudiat la seva activitat catalítica i recuperació.

⁴³ (a) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nogase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1707. (b) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *30*, 2599. (c) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *6*, 685. (d) Aratani, T. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 1839.

⁴⁴ (a) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553. (b) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.

⁴⁵ Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Scott, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.

⁴⁶ Lowenthal, R.E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.

⁴⁷ Burguete, M.I.; Fraile, J.M.; García, J.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Mayoral, J.A. *Organic Lett.* **2000**, 3905.

3.5.2 Mecanisme de la reacció de ciclopropanació catalitzada per coure

El mecanisme de la reacció de ciclopropanació de diazocompostos a olefines catalitzada per coure ha estat motiu de discussió de la comunitat científica al llarg de molts anys, i encara avui, diversos grups d'investigació centren els seus esforços per al seu aclariment, ja sigui per un millor enteniment del mecanisme com per justificar a nivell teòric l'estereoinducció del procés. Sens dubte, una millor comprensió del mecanisme comportarà facilitats a l'hora de dissenyar sistemes catalítics més eficients.⁴⁹

Hi ha alguns aspectes del mecanisme de la reacció que semblen clars. Un punt important a tenir en compte és l'estat d'oxidació del coure en el seu estat de catalitzador actiu. S'ha observat que els complexos de Cu(II) són reduïts a Cu(I) en les condicions de reacció, així, existeix un consens general que el catalitzador actiu és una espècie de Cu(I), independentment de l'estat d'oxidació del coure en el complex introduït com a pre-catalitzador.

També és generalment acceptat que la ciclopropanació catalitzada per coure passa per un intermedi coure-carbè (**42** a esquema **13**), aquest es forma per associació del metall amb el diazoderivat amb la corresponent extrusió de nitrogen. Els detalls d'aquest procés no estan del tot coneguts, però recentment, s'han detectat per RMN alguns complexos coure-carbè com a intermedis en la reacció de ciclopropanació.⁵⁰ A més, s'ha resolt una estructura per difracció de raig-X on el coure està coordinat al diazoderivat,⁵¹ complex que posteriorment extrueix nitrogen per a la formació del complex coure-carbè. D'altra banda també s'ha pogut resoldre per difracció de raig-X un complex ruteni-carbè,⁵² aquest mateix complex ha mostrat activitat envers la ciclopropanació quan s'ha fet reaccionar amb una olefina de forma estequiomètrica. Per tant, s'accepta que la reacció de ciclopropanació catalitzada per metalls de transició passa a través d'un intermedi metall-carbè.

El següent **esquema 13** mostra esquemàticament el mecanisme de la ciclopropanació catalitzada per coure (I).

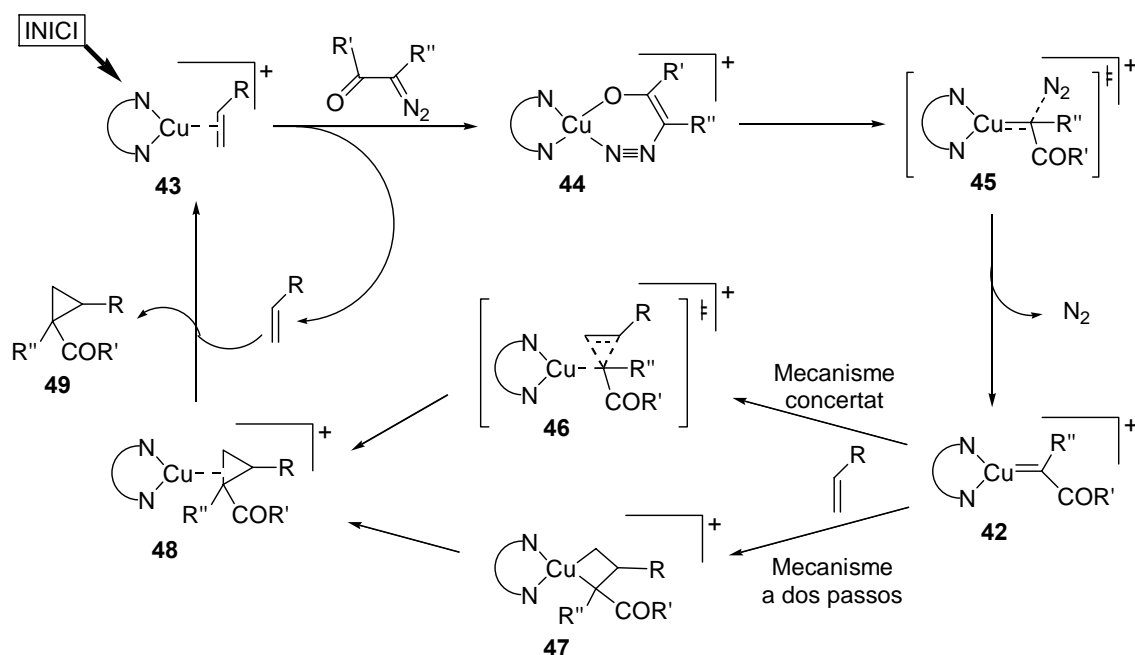
⁴⁸ Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Tarnai, T.; Harmer, M.A. *J. Mol. Cat.* **1999**, *186*, 214.

⁴⁹ Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1088.

⁵⁰ Straub, B.F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1288.

⁵¹ Straub, B.F.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2000**, *19*, 4305.

⁵² Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Letters* **1996**, 1071.



Esquema 13 Mecanisme de ciclopropanació catalitzada per coure (I).

El complex de coure (I), **43**, en fase homogènia coordina fàcilment amb una olefina ja que aquesta normalment està en excés. El diazoderivat desplaça la olefina del centre metàl·lic, es forma el complex de coure(I), **44**, on el diazocompost coordina per l'oxigen i el nitrogen terminal. Aquest complex extrueix nitrogen ràpidament per formar-se l'espècie carbènica de coure(III), **42**. La formació d'aquest carbè és l'etapa determinant de la velocitat de reacció. Tal com es mostra a l'esquema **13**, per la formació de l'anell de ciclopropà des de l'espècie carbènica es postulen dos mecanismes diferents; un mecanisme concertat, on es passaria per un estat de transició on la olefina s'inserta al carbè, **46**, i un mecanisme a dos passos on es passaria per un intermedi metal·lociclobutà, **47**. El mecanisme d'aquest pas és encara motiu de discussió, ambdós mecanismes condueixen a la formació de l'anell de ciclopropà, que resta complexat al centre metàl·lic, **48**, el desplaçament d'aquest per una nova molècula d'olefina comporta la regeneració de l'espècie catalíticament activa, **43**.

Norrby *et al*⁵³ han portat a terme estudis mecanístics d'aquesta reacció. La combinació dels estudis cinètics de correlacions de Hammett, els efectes cinètics d'isòtop i els càlculs computacionals conclouen en que la inserció de la olefina a l'espècie carbènica per a la formació del ciclopropà passa de forma concertada i no a través d'un intermedi metal·lociclobutà, aquesta última opció seria la cinèticament desfavorida. Nakamura *et*

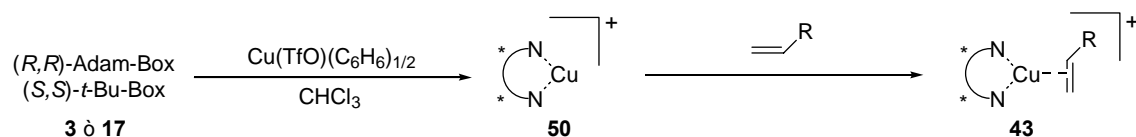
⁵³ Rasmussen, T.; Jensen, J.F.; Ostergaard, N.; Tanner, D.; Ziegler, T.; Norrby, P.O. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 177.

*al*⁵⁴ i Mayoral *et al*⁵⁵ han realitzat també estudis computacionals per a la mateixa reacció amb sistemes catalítics diferents, arriben a la mateixa conclusió, la inserció de la olefina a l'espècie carbènica passa de forma concertada.

3.5.3 Preparació del catalitzador i formació de l'espècie catalíticament activa

A la literatura trobem que el coure s'introdueix als sistemes catalítics per a la ciclopropanació de diverses formes. Alguns autors opten per introduir-lo en forma de coure(II), llavors el diazoderivat o algun agent extern reductor com la hidrazina el redueix a coure(I). Altres autors opten per introduir-lo ja en forma de sal de coure(I). Una de les sals de coure(I) més utilitzades és el triflat de coure(I), aquesta és una espècie molt inestable a l'aire i especialment sensible a la humitat. La raó de l'ús d'aquesta sal de coure rau en que el triflat és un anió molt poc coordinant i es maximitza la coordinació entre el lligand i el metall. Així, es minimitza l'existència de coure en solució sense entorn quiral, espècie que catalitzaria la reacció però sense cap mena d'inducció d'asimetria. A la vegada, un anió poc coordinant, és important per una bona activitat del catalitzador, ja que aquest no satura les vacants de coordinació del centre metàl·lic necessàries per l'activació dels reactius.

El procediment experimental seguit per a la preparació del pre-catalitzador en la present Tesi Doctoral és el descrit per Mosset *et al*⁵⁶ per altres lligands bis(oxazolina). El complex $\text{Cu}(\text{TfO})(\text{C}_6\text{H}_6)_{1/2}$, es disposa sota atmosfera d'argó i condicions anhidres, el corresponent lligand quiral s'hi addiciona en excés respecte el metall, s'addiciona el dissolvent i es deixa agitant el sistema a temperatura ambient durant dues hores per tal que el complex, **50**, es formi. La solució un cop filtrada presenta una tonalitat verdosa i s'afegeix directament al baló de reacció que conté l'olefina, és en aquest moment quan es forma l'espècie catalíticament activa, **43** (esquema 14).



Esquema 14 Formació de l'espècie catalíticament activa, **43**.

⁵⁴ Suenobu, K.; Itagaki, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7271.

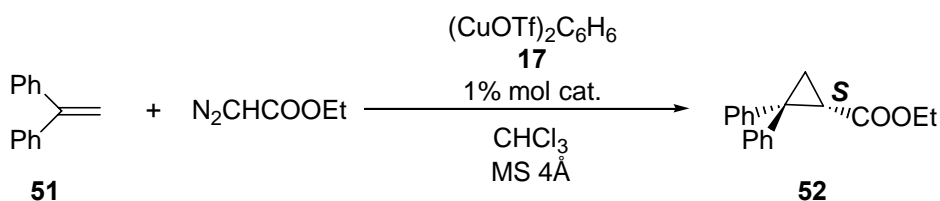
⁵⁵ Mayoral, J.A.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Martínez-Marino, V.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.

⁵⁶ Mosset, P.; Boulch, R.; Scheurer, A.; Saalfrank, R.W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1023.

3.5.4 Ciclopropanació del 1,1-difeniletilè, **51**

La primera olefina que es va escollir per comprovar l'activitat catalítica i enantioinductora del nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-Box, **17**, va ser el 1,1-difeniletilè, **51** (esquema **15**). Evans *et al* obtenen excel·lents resultats quan utilitzen aquesta olefina amb (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, a més, la disubstitució en la posició 1 de la olefina evita el problema de la diastereoselectivitat *cis/trans* del sistema catalític.

La reacció es va dur a terme tal i com queda descrit a l'apartat experimental **5.7.2**. Cal remarcar que l'ús de tamissos moleculars (4Å) va resultar ser decisiu per què la reacció tingués lloc. També es va assajar l'ús de MgSO₄(anh) com agent dessecant, però la reacció no tenia lloc en presència d'aquest.



Esquema 15 Ciclopropanació del 1,1-difeniletilè, **51**.

A la següent **taula 5** s'exposen els resultats obtinguts en la ciclopropanació del 1,1-difeniletilè amb diazoacetat d'etil, i es comparen amb els resultats obtinguts per D.A. Evans⁴ quan utilitza el lligand quiral (*R,R*)-*tert*-Bu-Box. S'observa com amb l'augment d'impediment estèric introduït amb el nou lligand (*R,R*)-Adam-Box s'obté un nivell d'enantioinducció i un rendiment comparables al del seu anàleg. La reacció es du a terme a 0°C i l'addició del diazoacetat d'etil ha de ser molt lenta. Aquest fet és crucial a l'hora d'optimitzar el rendiment, ja que així es minimitza la formació de subproductes de reacció com són el fumarat i el maleat de dietil.

Taula 5 Resultats de la ciclopropanació del 1,1-difeniletilè.

	<i>Dissolvent</i>	<i>Rendiment</i>	<i>%e.e.^a</i>
(<i>R,R</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box ^b	CHCl ₃	70%	>99%e.e. (<i>S</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CH ₂ Cl ₂	-	97.5%e.e. (<i>S</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CH ₂ Cl ₂	75%	97.5%e.e. (<i>S</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CHCl ₃	-	>98%e.e. (<i>S</i>)

(a) Determinat per HPLC. Condicions descrites a l'apartat **5.7.2**

(b) Resultat obtingut per D.A. Evans.

El 2,2-difenilciclopropancarboxilat d'etil, **52**, obtingut usant el (*R,R*)-Adam-Box es va hidrolitzar amb NaOH al 25% en MeOH i a la temperatura de reflux durant una nit. Es va obtenir el corresponent àcid 2,2-difenilciclopropancarboxílic, el poder rotatori del qual ($[\alpha]_D = +163^\circ$ ($c=1.16$, CH_2Cl_2)) ens va permetre assignar una configuració *S* del centre estereogènic amb comparació a la descrita per D.A. Evans ($[\alpha]_D = +212^\circ$ ($c=0.285$, CHCl_3)).⁴ Per extensió, s'assigna una configuració absoluta *S* al centre estereogènic del (*S*)-2,2-difenilciclopropancarboxilat d'etil obtingut en la reacció de catàlisi. Cal esmentar que és dels pocs cassos presents en la literatura on s'utilitza el lligand no comercial (*R,R*)-*tert*-Bu-Box.

3.5.5 Ciclopropanació de l'estirè, **53**

La segona olefina escollida per a la comparació d'activitats catalítiques va ser l'estirè. En aquest cas la olefina ens condueix cap a un producte de ciclopropanació amb la formació de dos nous centres estereogènics, per la qual cosa, ara s'haurà de tenir en compte la diastereoselectivitat *cis/trans* del sistema catalític. Les condicions experimentals són les mateixes que les descrites per el 1,1-difeniletilè, simplement s'ha canviat l'olefina (esquema **16**). La reacció s'ha realitzat a temperatura ambient. La **taula 6** mostra els resultats obtinguts i la seva comparació amb els obtinguts per D.A. Evans amb el seu (*S,S*)-*tert*-Bu-Box.

Taula 6 Resultats de la ciclopropanació de l'estirè.

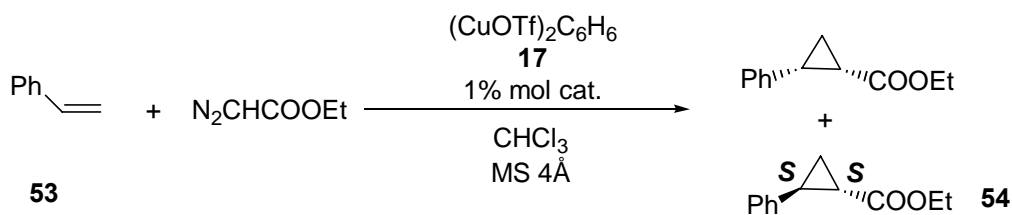
	<i>Dissolvent</i>	<i>Rendiment</i>	<i>cis/trans</i> ^b	<i>%e.e.cis</i> ^a	<i>%e.e^d.trans</i>
(<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -BuBox ^c	CHCl_3	77%	27:73	97%	99% (<i>R,R</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CHCl_3	56%	25:75	-	94% (<i>S,S</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CHCl_3	56%	25:75	-	90% (<i>S,S</i>)

(a) No es va obtenir prou resolució de pics per HPLC.

(b) Determinada per GC.

(c) Resultat obtingut per D.A. Evans.

(d) Determinat per HPLC. Condicions descrites a l'apartat **5.7.3**



Esquema 16 Ciclopropanació de l'estirè.

Aquesta reacció presenta una activitat diferent en funció del lligand quirals emprat. Evans descriu que el (*S,S*)-*t*-Bu-Box és actiu a 0°C per aquesta reacció, mentre que el (*R,R*)-Adam-Box necessita la temperatura ambient per què la reacció tingui lloc. La enantioselectivitat per al ciclopropà *trans* és comparable a la del seu anàleg, mentre que la diastereoselectivitat *cis/trans* no es veu alterada per l'augment d'impediment estèric. Els diastereoisòmers *cis/trans* s'han pogut separar per cromatografia en columna i s'han identificat a partir de les seves dades espectroscòpiques descrites a la literatura. El ciclopropà *trans*, en comparació amb els seus valors de poder rotatori $[\alpha]_{\text{D}} = +298^\circ$ ($c = 0.255$, CH_2Cl_2), (Lit.⁴ $[\alpha]_{\text{D}} = +296^\circ$ ($c = 0.88$, CHCl_3)) presenta una configuració (*S,S*), així s'ha obtingut el *trans*-(1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropanecarboxilat d'etil, **54**. Per tant, es té accés a l'enantiòmer del producte que s'obté amb el lligand comercial.

3.5.6 Models per a la comprensió de l'estereoselectivitat

Un cop entès el mecanisme de la reacció de ciclopropanació catalitzada per coure, aquest es pot estendre a la seva versió asimètrica quan s'usen lligands quirals. El pas clau per a la estereoselectivitat de la reacció és la inserció de la olefina al carbè, en un sol pas es formen dos nous enllaços. Per tant, és en aquest pas on s'han de reunir tots els requeriments del sistema catalític necessaris per una bona diastereoselectivitat i enantioselectivitat.

Pfaltz *et al*^{44a} descriu un model per explicar l'estereoselectivitat en la reacció de ciclopropanació catalitzada per coure usant semicorrines com a lligand quirals, aquest és del tot extensible als lligands bis(oxazolona) que presenten simetria C_2 .

El model de Pfaltz aplicat al nostre sistema catalític es mostra a la **figura 7**, on es justifica la formació d'un enantiòmer majoritari. L'elevada discriminació facial del carbè respecte l'aproximació de l'olefina s'atribueix a les repulsions estèriques existents

a l'estat de transició entre el grup alcoxycarbonil i un dels substituents de la bis(oxazolina). Així, l'atac per la cara *si* del carbè estarà afavorit respecte el de la cara *re*, el que comporta una formació majoritària del ciclopropà de configuració absoluta *S*, resultat que s'adiu amb els resultats experimentals.

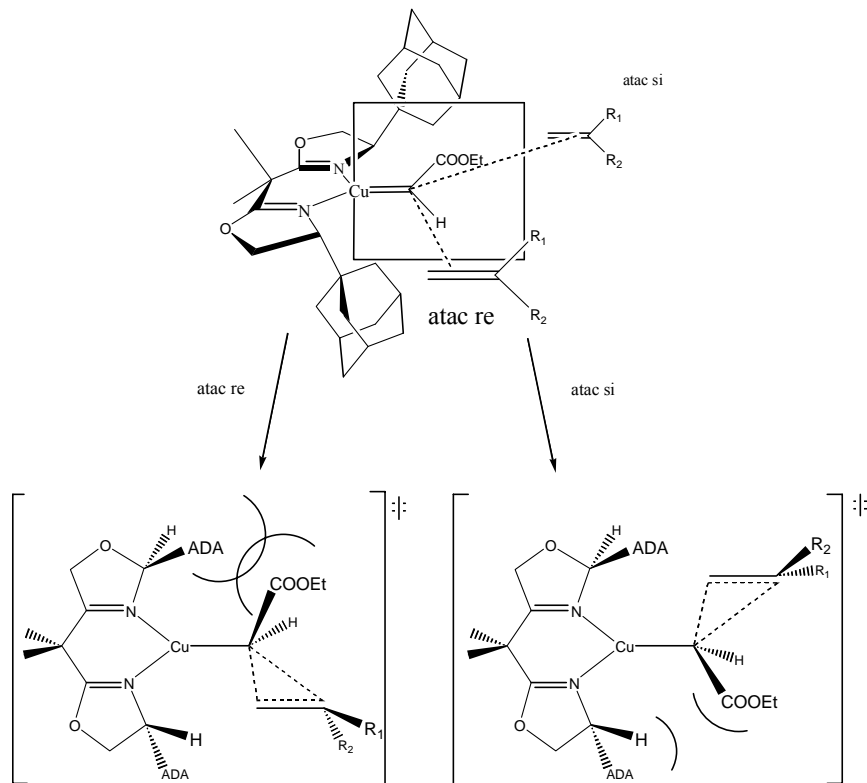


Figura 7 Atacs de la olefina a l'espècie carbènica. Enantioselectivitat.

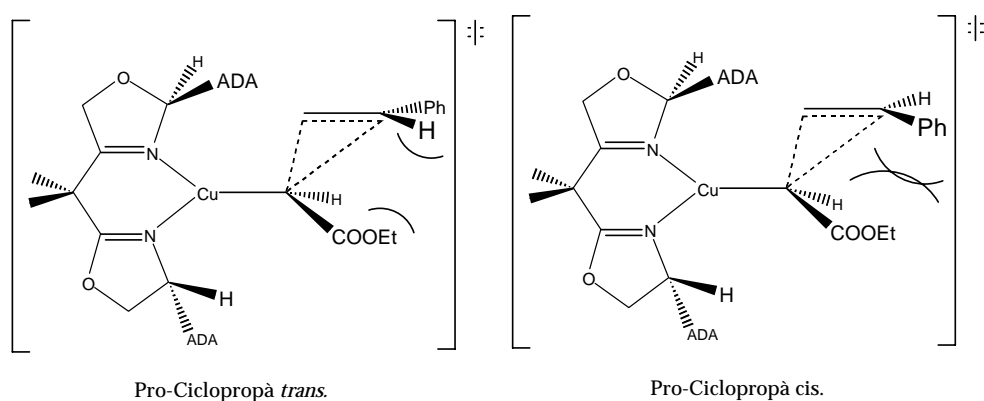


Figura 8 Atacs de la olefina a l'espècie carbènica. Diastereoselectivitat.

La diastereoselectivitat *cis/trans* en aquest sistema ve governada per l'impediment estèric entre el grup alcoxycarbonil i els substituents del doble enllaç de la olefina. Així, un augment en l'impediment estèric del grup ester del diazoderivat comportarà un augment en la diastereoselectivitat a favor del cicloadducte *trans* del producte obtingut. En la **figura 8** s'observa com en l'atac preferent *si* la selectivitat afavoreix la formació

de la olefina *trans*, ja que el corresponent estat de transició presenta menys impediment estèric. Aquest resultat també concorda amb el trobat experimentalment.

Mayoral *et al* inclouen en els seus càlculs computacionals un apartat per justificar la naturalesa de l'estereoselectivitat d'aquesta reacció. Els resultats d'aquests càlculs reafirmen el model de Pfaltz com un bon model per entendre l'estereoselectivitat del procés quan es treballa amb lligands de simetria C_2 .

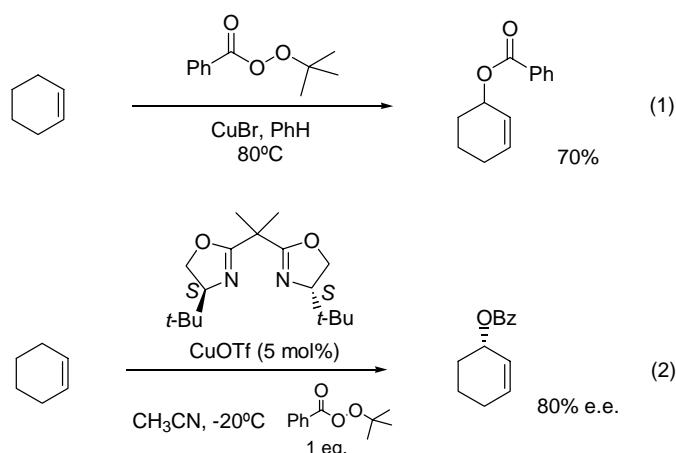
Galí Drudis Solé, al llarg de la seva Tesi Doctoral al Departament de Química de la UAB, realitza càlculs computacionals híbrids QM/MM del sistema catalític desenvolupat en la present Tesi per a la reacció de ciclopropanació. Els resultats obtinguts fins a la data s'ajusten prou als experimentals però encara no estan prou avançats com per explicar-los en aquest manuscrit.

3.6 Catàlisi asimètrica en la reacció d'oxidació al·lilica

3.6.1 Introducció

En contrast amb l'epoxidació, la dihidroxilació i la aminohidroxilació, l'oxidació al·lilica amb un oxidant perester catalitzada per coure, coneguda com la reacció Kharasch-Sosnovsky, genera productes on la olefina resta intacta. És per això, que de la multitud de transformacions conegudes per als sistemes olefínics, la oxidació al·lilica presenta un gran potencial en aplicacions sintètiques.

Al 1958 Kharasch publica la reacció d'oxidació al·lilica usant perbenzoat de *t*-butil com a oxidant, coure(I) com a catalitzador i benzè com a disolvent a temperatura de reflux⁵⁷ (eq 1, **esquema 17**). Els primers intents de desenvolupar-ne la versió asimètrica foren de Denney *et al*⁵⁸ i Muzart,⁵⁹ empleen sistemes catalítics basats en complexos de coure amb camforats, o complexos de coure amb diferents aminoàcids. Les selectivitats obtingudes foren baixes, fins a un 30% e.e., determinades a partir de la rotació òptica dels productes obtinguts. Paral·lelament, al 1995, Pfaltz *et al*,¹⁵ i Andrus *et al*¹⁶ descobreixen que els complexos de coure(I) amb bis(oxazolines) en acetonitril a baixa temperatura són excel·lents catalitzadors, l'enantioselectivitat de la reacció s'incrementa fins a un 80% e.e. per olefines cícliques (eq 2, **esquema 17**). Tot i que les selectivitats es van anar millorant, l'activitat i el rendiment de la reacció eren moderats o baixos.



Esquema 17 Oxidació al·lilica catalitzada per coure (I) usant un perester com oxidant.

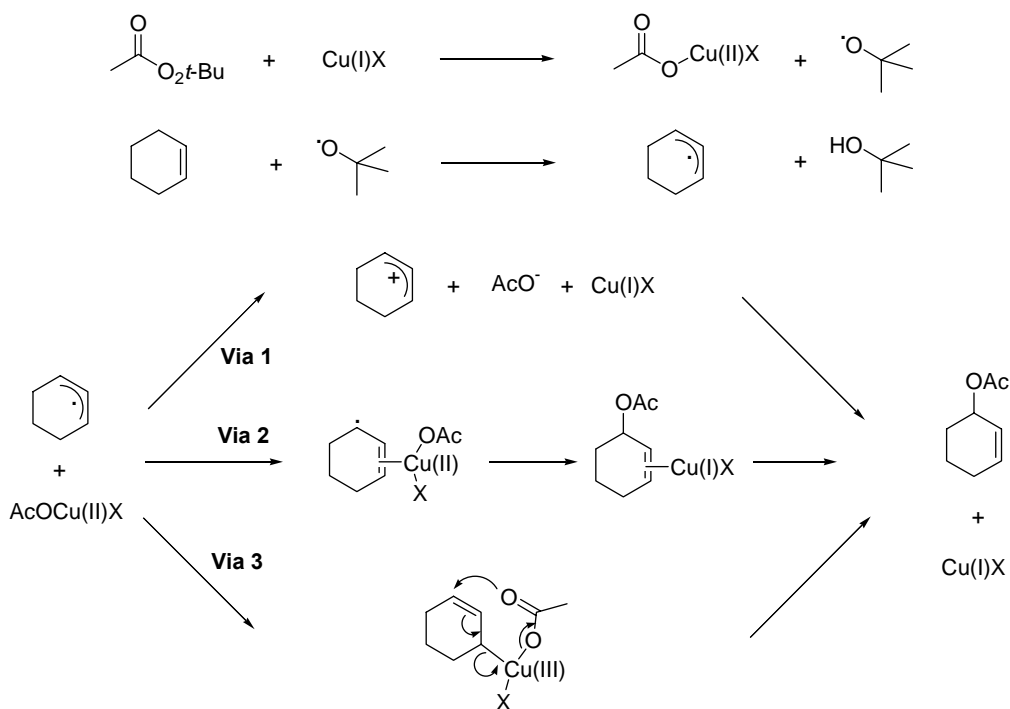
⁵⁷ Per a revisió bibliogràfica en la reacció d'oxidació al·lilica catalitzada per coure veure: (a) Andrus, M.B.; Lashley, J.C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 845. (b) Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567.

⁵⁸ Denney, D.B.; Napier, R.; Cammarata, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3151.

⁵⁹ Muzart, J. *J. Mol. Catal.* **1991**, *64*, 381.

3.6.2 Mecanisme de la oxidació al·lilica catalitzada per coure (I)

La reacció d'oxidació al·lilica per peresters catalitzada per coure(I) és de naturalesa radicalària (**esquema 18**). El primer pas inclou un trencament homolític de l'enllaç oxigen-oxigen assistit pel coure(I), per donar el carboxilat de coure(II) i el radical *tert*-butoxi. El següent pas és la abstracció d'hidrogen de la posició al·lilica de la olefina per part del radical *tert*-butoxi, per donar alcohol *tert*-butílic i el corresponent radical al·lilic. No s'han realitzat experiments per mesurar la velocitat d'aquests dos passos, però s'accepta que aquests dos primers han de ser molt ràpids, pràcticament controlats per difusió. El pas de radical al·lilic al producte final és un procés que ha estat motiu de discussió per diversos grups d'investigació. Formalment, es tracta d'una oxidació, on el radical al·lil s'ha de combinar amb el carboxilat de coure per donar el producte al·lilester final. S'han realitzat tres propostes mecanístiques diferents per aquest pas: un procés via catió al·lilic, el qual implica una transferència electrònica del radical al·lil al coure per donar coure(I) i carboxilat amb posterior combinació iònica d'ambdós (via 1), un procés del tipus control de lligand, on es forma un complex coure(II)- η^2 amb la olefina del radical al·lil amb una posterior transferència del radical carboxi per donar el producte final (via 2), i un procés del tipus pericíclic, el que implica la formació d'un complex intermedi de coure(III) capaç de fer un reordenament de tipus pericíclic per donar directament el producte final (via 3).



Esquema 18 Mecanisme de l'oxidació al·lilica d'olefines cícliques catalitzada per coure.

Les tres rutes garanteixen la regeneració del catalitzador de coure(I), però només la proposada via 3 és consistent amb els resultats obtinguts de regioselectivitat i isomerització de les olefines quan es treballa amb olefines acícliques. Tot i que la via 3, on es passa per un intermedi de coure(III), sembla la més ajustada als fets experimentals aquest continua essent un mecanisme obert a noves propostes.

3.6.3 Oxidació al·lílica del ciclopentè

El ciclopentè és el substrat més usat pels diversos grups d'investigació a l'hora d'aplicar els seus sistemes catalítics a la reacció Kharasch-Sosnovsky. És per això que s'escull aquest substrat per quantificar l'activitat catalítica del (*R,R*)-Adam-Box, **17**. En aquest moment de la present Tesi Doctoral es va adquirir (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, ja que aquest és comercialment assequible, així, es va poder comparar l'activitat catalítica dels dos lligands quirals quan s'usaven al mateix laboratori i eren manipulats per les mateixes mans.

El sistema catalític emprat és exactament el mateix que en les reaccions de ciclopropanació. S'han de mantenir igualment les precaucions necessàries per garantir una atmosfera anhidre en la reacció. El pre-catalitzador es prepara tal i com es descriu en l'apartat **3.5.3**, un cop filtrada la solució, s'evapora el dissolvent en atmosfera anhidre a la rampa de buit i s'addiciona novament $\text{CH}_3\text{CN}_{(\text{anh})}$, disolvent en el qual es realitza la reacció. Tot i que és una reacció que no presenta massa efecte de disolvent, l'acetonitril és el dissolvent més emprat.

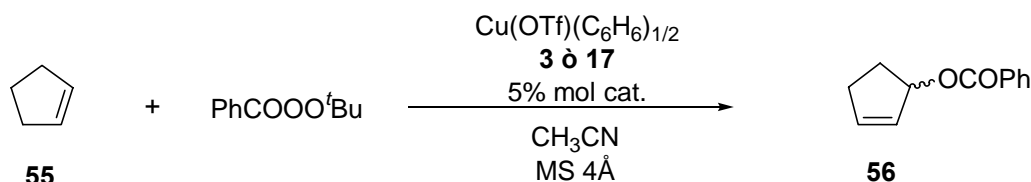
L'**esquema 19** mostra la reacció estudiada. Els experiments es realitzen a un 5 % molar de coure(I), el lligand quiral s'afegeix en excés respecte el metall, s'addicionen tamissos moleculars per garantir el sistema anhidre, i el ciclopentè també s'afegeix en excés respecte el perbenzoat de *tert*-butil. Al final de la reacció, el producte final s'aïlla per cromatografia en columna. El poder rotatori dels productes obtinguts $[\alpha]_{\text{D}} = +93^\circ$ ($c = 0.30$, CH_2Cl_2), permet assignar la seva configuració absoluta en comparació amb el descrit a la literatura (Lit. $[\alpha]_{\text{D}} = -99^\circ$ ($c = 2.05$, CHCl_3) per al seu enantiòmer (*S*), veure apartat **5.7.4**).

Taula 7 Oxidació al·lilica del ciclopentè, **55**, amb $\text{Cu}(\text{OTf})(\text{C}_6\text{H}_6)_{1/2}$ (5% mol).

L^*	Dissolvent	Temps	T^a	Rdt	% e.e. ^c
<i>(S,S)</i> - <i>tert</i> -Bu-Box ^a	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (3:1)	22 dies	-20°C	61%	84% (<i>S</i>)
<i>(S,S)</i> - <i>tert</i> -Bu-Box ^b	CH_3CN	5 dies	-20°C	44%	70% (<i>S</i>)
<i>(S,S)</i> - <i>tert</i> -Bu-Box	CH_3CN	5 dies	-20°C	18%	76% (<i>S</i>)
<i>(R,R)</i> -Adam-Box	CH_3CN	5 dies	-20°C	15%	64% (<i>R</i>)
<i>(R,R)</i> -Adam-Box ^d	CH_3CN	5 dies	-20°C	12%	82% (<i>R</i>)
<i>(R,R)</i> -Adam-Box	CH_3CN	22 dies	-27°C	25%	76% (<i>R</i>)

(a) Resultat obtingut per Pfaltz *et al.*(b) Resultat obtingut per Andrus *et al.*

(c) Determinat per HPLC. Condicions descrites a l'apartat 5.7.4.

(d) Usant $\text{Cu}(\text{TfO})(\text{C}_6\text{H}_6)_{1/2}$ acabat de preparar.**Esquema 19** Oxidació al·lilica del ciclopentè, **55**.

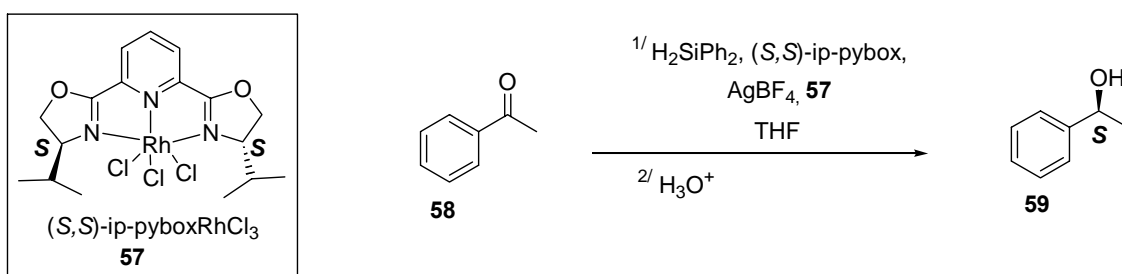
La **taula 7** mostra els resultats obtinguts, així com els descrits per els corresponents autors quan treballaven amb el *(S,S)*-*t*-Bu-Box. Els resultats obtinguts en la present Tesi són comparables als descrits a la literatura en quant a nivell d'enantioinducció, però mai s'assoleixen uns rendiments tant elevats. No s'aprecia diferència en l'activitat catalítica ni en la capacitat enantioinductora al treballar amb el *(S,S)*-*tert*-Bu-Box, **3**, i amb el *(R,R)*-Adam-Box, **17**. Mentre que amb el primer s'assoleix un 18% Rdt (76% e.e.), amb el segon, el rendiment i l'excés enantiomèric obtingut són del mateix ordre però els resultats no són del tot reproduïbles. Tot i això, els resultats reafirmen el *(R,R)*-Adam-Box, **17**, com a un lligand quiral amb reactivitat i nivells d'enantioinducció almenys no inferiors al del comercialment assequible *(S,S)*-*tert*-Bu-Box, **3**.

3.7 Catàlisi asimètrica en la reacció d'hidrosil·lilació

3.7.1 Introducció

S'han sintetitzat un gran nombre de lligands quirals per a la catàlisi asimètrica en la reacció de reducció de cetones a alcohols. Entre els que han donat millor resultat, hi ha els catalitzadors basats en complexos metall-fosfines, que han donat uns magnífics resultats en quant a enantioselectió i rendiment en la hidrogenació asimètrica de cetones. No obstant això, no deixa de ser interessant la cerca de nous sistemes catalítics que no es basin en fosfines per a la reducció de cetones a alcohol a través de la hidrosil·lilació i posterior hidròlisi.

Nishiyama *et al*,^{8,60} al 1989, descriu un nou lligand quiral tridentat amb simetria C₂, el (*S,S*)-ip-pybox, **15**. El corresponent complex de rodi(III), **57**, es mostra com a un excel·lent catalitzador per a la hidrosil·lilació de cetones, amb uns excel·lents resultats en quant a rendiment i enantioinducció (esquema **20**).



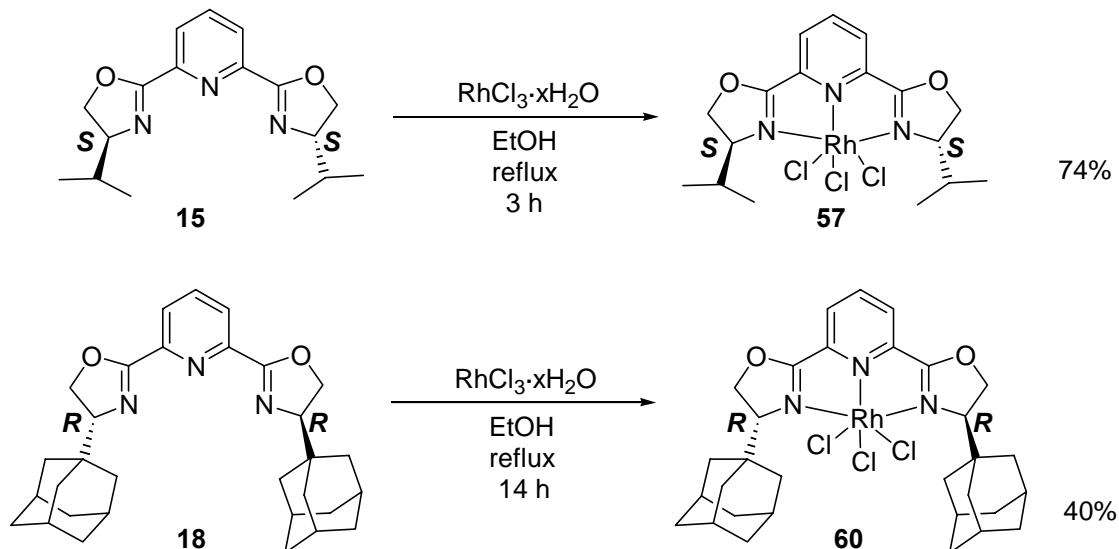
Esquema 20 Hidrosil·lilació de l'acetofenona, **58**.

3.7.2 Hidrosil·lilació de l'acetofenona, **58**

Aquesta fou la reacció escollida per assajar el nou lligand quiral trinitrogenat (*R,R*)-Adam-pybox, **18**. El (*S,S*)-ip-pybox, **15**, és comercialment assequible, així, es va poder comparar l'activitat catalítica d'ambdós al mateix laboratori i manipulat per les mateixes mans.

⁶⁰ (a) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846. (b) Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Kondo, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306. (c) Nishiyama, H.; Park, S.B.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *3*, 1029.

El primer pas consisteix en la formació del complex de rodi(III). Aquest es forma per reacció directa del lligand quiral pybox amb tricolorur de rodi a reflux d'etanol durant unes hores, el complex de rodi resultant (color taronja) es purifica per cromatografia en columna (**esquema 21**).



Esquema 21 Formació del complex de rodi (III) amb els lligands pybox.

Nishiyama *et al* va resoldre l'estructura del complex (S,S)-ip-pyboxRhCl₃, **57**, per difracció de raig-X, estructura on s'aprecia que el rodi adopta una geometria octaèdrica distorsionada. Pel que fa al (R,R)-Adam-pyboxRhCl₃, **60**, també fou possible l'obtenció d'un monocristall per a la realització de la corresponent difracció de raig-X (**figura 9**).

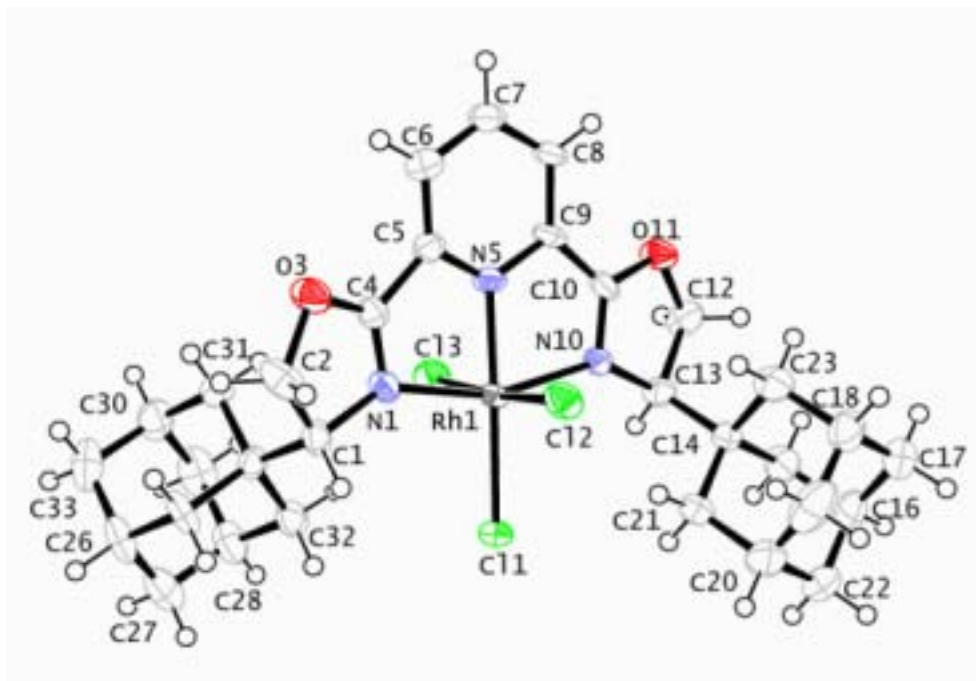
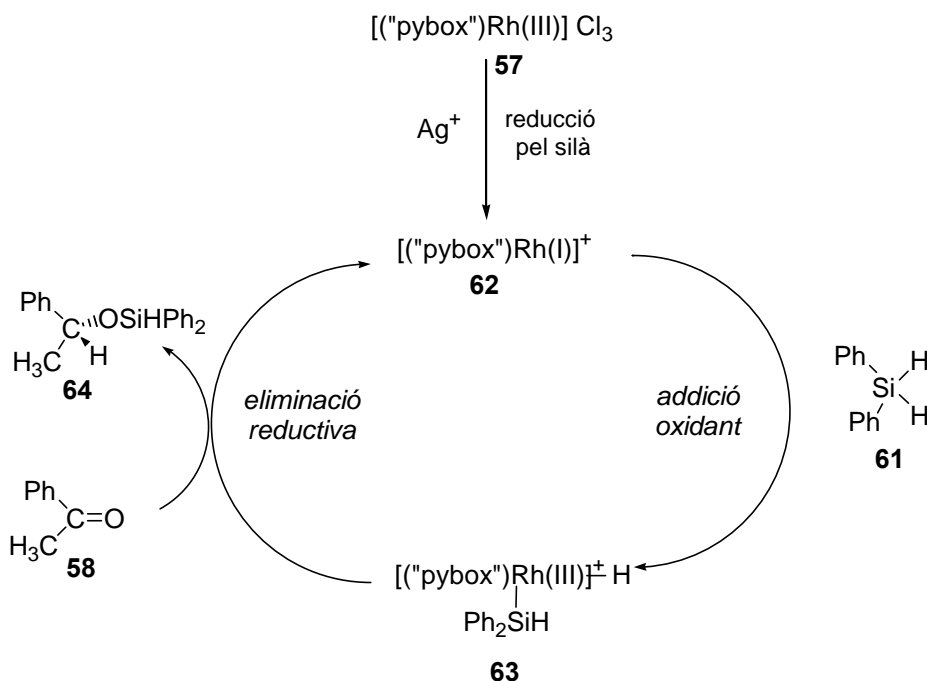


Figura 9 Estructura de raig-X del complex (R,R)-Adam-pyboxRhCl₃, **60**.

A l'estructura de raig-X del complex de (*R,R*)-Adam-pyboxRhCl₃, **60**, s'observa com el rodi està coordinat a la vegada amb els tres nitrogens del lligand (*R,R*)-Adam-pybox, a més, també està coordinat als tres clorurs que completen l'estructura. S'aprecia que la geometria al voltant del rodi(III) és octaèdrica distorsionada. Aquest difractograma de raig-X també confirma la configuració absoluta *R* d'ambdós centres quirals del nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, sintetitzat en la present Tesi Doctoral.

Les condicions experimentals per a la realització d'aquesta reacció queden recollides a l'apartat experimental **5.8.3**. Per al muntatge de la reacció són necessàries precaucions per mantenir el sistema en perfectes condicions anhidres i sota atmosfera d'argó. Això és degut a que el difenilsilà, **61**, redueix *in situ* el complex de rodi(III) a rodi(I), espècie sensible a l'aigua i responsable de la addició del silà al grup cetona. Per a la preparació del pre-catalitzador, el complex de rodi(III) es disposa a la reacció al 1% molar. L'addició d'uns 4 equivalents de lligand quiral lliure és essencial per obtenir bons resultats, ja que en les condicions de reacció el complex de rodi estableix un equilibri amb la corresponent forma on el lligand quiral es descomplexa del centre metàl·lic. Així, desplaçem l'equilibri cap a la forma on el rodi(III) complexa amb el lligand quiral. A aquesta mescla també s'hi addicionen 2-3 equivalents d'una sal de plata d'anió poc coordinant com el AgBF₄, AgCF₃CO₂, o Ag(OTf)₃. Aquesta sal exerceix un efecte d'intercanvi d'anions amb el complex de rodi. Es coneix que el complex de triclorur de rodi(III) amb el lligand quiral és inactiu a la hidrosil·lilació, l'addició de la sal de plata provoca la immediata precipitació de AgCl_(s). Un cop s'ha donat l'intercanvi d'anions, s'obté el complex de rodi(III) amb el corresponent anió no coordinant, aquest complex disposa de vacants de coordinació per als reactius i és actiu per a la reacció. Aquests són els components per a la preparació del pre-catalitzador, que es dissolen en THF.

L'**esquema 22** mostra el mecanisme de la hidrosil·lilació catalitzada per rodi(III). El complex de rodi(III), **57**, és reduït *in situ* per el mateix silà al complex de rodi(I), **62**, aquesta espècie és la susceptible a l'addició oxidant del silà per la formació de l'intermedi, **63**. Aquesta espècie de rodi(III), **63**, pot inserir una molècula de benzofenona, **58**, que per eliminació reductiva dóna el producte d'hidrosil·lilació, **64**, i regenera l'espècie catalíticament activa, **62**.



Esquema 22 Mecanisme de l'hidrosil·lilació de l'acetofenona catalitzada per rodi (III).

Un cop preparat el pre-catalitzador, es manté agitant el sistema a temperatura ambient durant una hora i es filtra la solució via cànula. El difenilsilà s'addiciona en excés respecte l'acetofenona. La reacció es monitoritza per cromatografia en capa prima i es realitza a la temperatura desitjada el temps necessari (**esquema 23**).

Al finalitzar la reacció, és necessari realitzar una hidròlisi àcida de l'èter silil·lic format, **64**, per acabar obtenint el corresponent alcohol, **59**. Finalment, el producte es purifica mitjançant una cromatografia en columna.

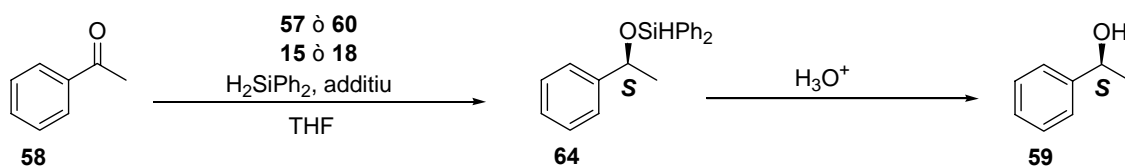
Taula 8 Resultats obtinguts en l'hidrosil·lilació de l'acetofenona, **58**.

<i>CAT</i> [*]	<i>Additiu</i>	<i>T</i> ^a	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>% e.e.</i> ^a
(<i>S,S</i>)-ip-pyboxRhCl ₃ ^c	AgBF ₄	0°C	2 h	91%	94% (<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-ip-pyboxRhCl ₃	AgBF ₄	0°C	1 dia	75%	88% (<i>S</i>) ^b
(<i>R,R</i>)-Adam-pyboxRhCl ₃	AgBF ₄	0°C	1 dia	10%	0%
(<i>R,R</i>)-Adam-pyboxRhCl ₃	AgBF ₄	t.a.	1 dia	25%	0%
(<i>R,R</i>)-Adam-pyboxRhCl ₃	AgCF ₃ CO ₂	t.a.	2 dies	31%	0%
(<i>R,R</i>)-Adam-pyboxRhCl ₃	Ag(TfO)	0°C	3 dies	<5%	-

(a) Determinat per HPLC. Condicions descrites a l'apartat **5.8.3**.

(b) Assignat per comparació amb el poder rotatori descrit a la literatura (veure **5.8.3**).

(c) Resultat obtingut per Nishiyama *et al.*



Esquema 23 Reducció de l'acetofenona, **58**, al 1-feniletanol, **59**.

La **taula 8** mostra els resultats obtinguts en la hidrosil·lilació de l'acetofenona, **58**. Es pot observar com el resultat obtingut amb el sistema (*S,S*)-ip-pyboxRhCl₃, **57**, no difereix molt dels resultats publicats per Nishiyama *et al*, s'obtenen uns excel·lents resultats en quant a rendiment i excés enantiomèric del corresponent alcohol. La frustració es fa patent al observar els resultats obtinguts amb el (*R,R*)-Adam-pyboxRhCl₃, **60**, aquest va resultar ser un sistema inactiu. Es van variar les condicions de temperatura, temps de reacció i additiu, però en cap dels casos es va trobar un sistema catalític efectiu. Es va obtenir sempre un rendiment baix i una inducció d'asimetria nul·la al producte final. L'explicació d'aquest fet es pot trobar considerant que el grup adamantil exerceix un major impediment estèric, fet que es pot traduir en una inactivació del centre reactiu metàl·lic.

3.8 Catàlisi asimètrica en la reacció de Diels-Alder

3.8.1 Introducció

La reacció de Diels-Alder és un dels mètodes més potents en química orgànica per a la creació de l'enllaç C-C. Es tracta d'una reacció pericíclica, amb un moviment d'electrons del tipus $[4\pi+2\pi]$, que en només un pas permet la creació de compostos cíclics contenint com a mínim un anell de sis baules. Aquesta és una reacció molt atractiva, no només per les aplicacions sintètiques, sinó també per què en general presenta unes característiques de gran regioselectivitat, estereoselectivitat, fàcil execució, i la cicloadició $[4+2]$ que es dona pot generar fins a quatre nous estereocentres de forma simultània. No és d'extranyar, doncs, que el control en la formació d'aquests nous estereocentres sigui objecte d'estudi des de fa molts anys.⁶¹

La catàlisi asimètrica es presenta com una de les opcions més vàlides per al control de l'estereoselectivitat de la reacció. Un dels requeriments per al disseny de nous catalitzadors estereoselectius en la reacció de Diels-Alder és la presència d'un àcid de Lewis (LA), aquest activa un dels reactius, generalment el dienòfil, que en presència d'un lligand quiral li proporciona l'entorn quiral apropiat per a una cicloadició estereoselectiva.

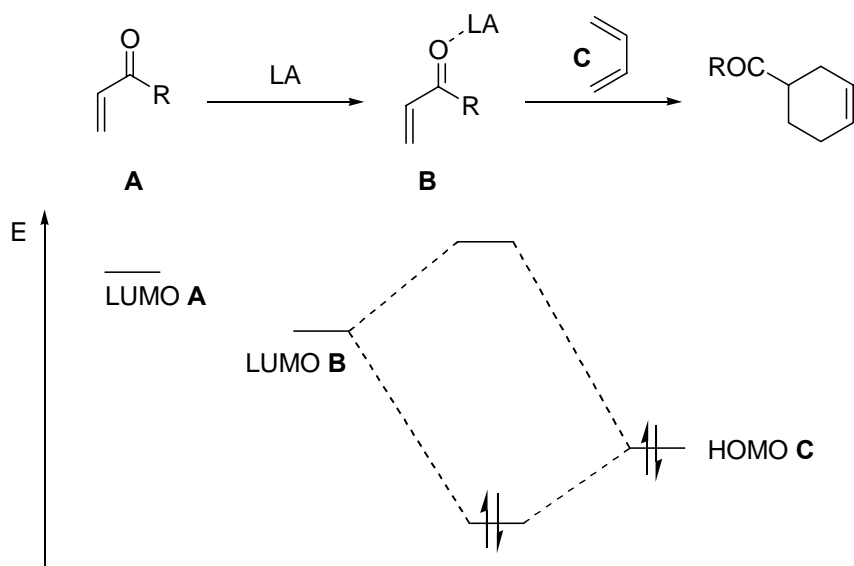


Figura 10 Interacció dels orbitals frontera diè-dienòfil en la reacció de Diels-Alder quan el dienòfil és activat per un àcid de Lewis (LA).

⁶¹ (a) Dias, L.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289. (b) Carmona, D.; Lamata, M.P.; Oro, L.A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 717.

Quan la reacció de Diels-Alder és de requeriment electrònic normal, significa que la interacció preferent és HOMO del diè amb LUMO del dienòfil, o el que és el mateix, que la interacció es dona entre un diè ric en electrons i un dienòfil empobrit electrònicament. Generalment, aquests dienòfils empobrits electrònicament són espècies carboníliques α,β -insaturades. La complexació de l'oxigen carbonílic amb l'àcid de Lewis redueix la densitat electrònica del doble enllaç i redueix l'energia del LUMO del dienòfil, aquest fet comportarà una disminució de l'energia d'activació del procés i una millora de la regioselectivitat i selectivitat *endo* de la reacció (**figura 10**).

A la literatura es troben descrits diversos mètodes per a la catalisi estereoselectiva de la reacció de Diels-Alder. Tots aquests mètodes tenen la característica comú que el catalitzador és un àcid de Lewis amb entorn quiral. Així, es troben catalitzadors basats en complexos d'alumini, compostos de bor, complexos de titani, de coure(II), lantànids, magnesi i altres metalls de transició (**figura 11**).^{61a}

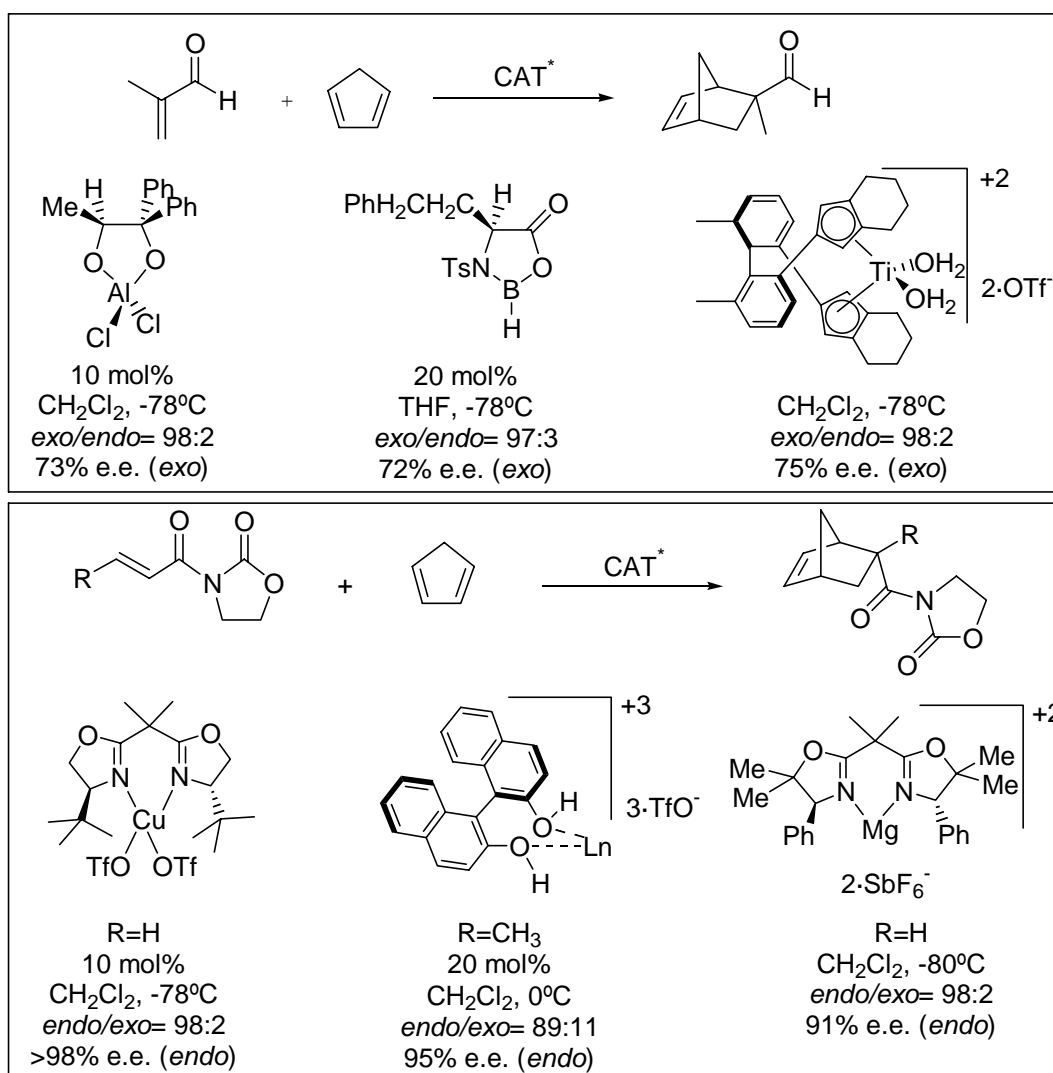
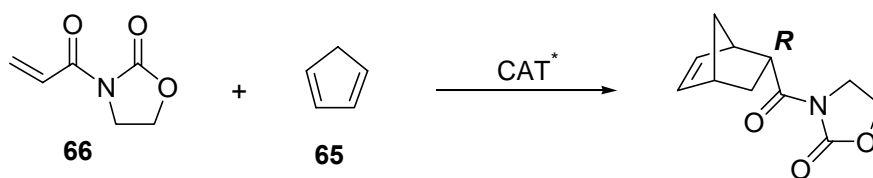
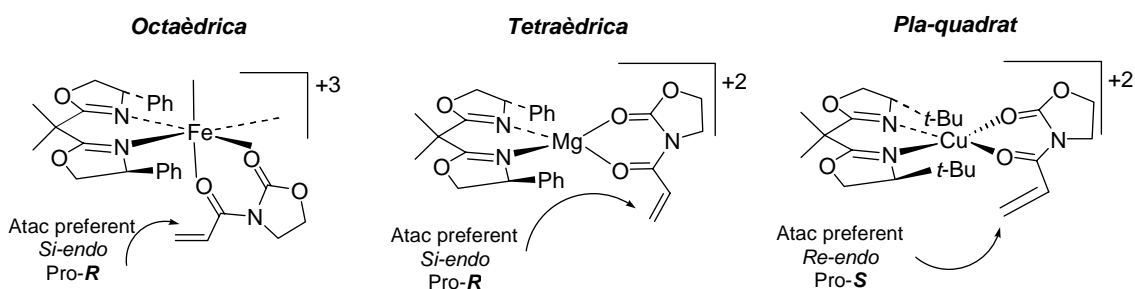


Figura 11 Diversos catalitzadors per a la reacció de Diels-Alder.

Al 1991, Corey *et al*⁶² fou el primer a demostrar el gran potencial dels complexos metall-bis(oxazolina) en la reacció de Diels-Alder enantioselectiva. Va preparar diversos complexos de Fe(III) que resultaren ser altament actius i estereoselectius en la reacció entre el ciclopentadiè, **65**, i la *N*-acriloiloxazolidinona, **66**. El corresponent adducte de cicloaddició es va obtenir en una relació *endo/exo* de 96:4 i 82% e.e. (*endo*). Més endavant, el mateix Corey, va millorar aquests resultats usant complexos bis(oxazolina)-Mg(II) (91% e.e.). Evans *et al*⁶³ introdueix el Cu(II) com a metall en els complexos amb bis(oxazolines) obtenint uns excel·lents resultats en la mateixa reacció de Diels-Alder (fins 98% e.e.) (**taula 9**). S'observa una inversió de l'enantioinducció en funció del metall utilitzat per a la catàlisi (**figura 12**), degut al diferent entorn de coordinació per a cada metall.

Taula 9


Autor	Metall	<i>L</i> *	coordinació	% e.e. (<i>endo</i>)
Corey	Fe(III)	(<i>S,S</i>)-Phe-Box	Octaèdrica	82% (<i>R</i>)
Corey	Mg(II)	(<i>S,S</i>)-Phe-Box	Tetraèdrica	91% (<i>R</i>)
Evans	Cu(II)	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> -Bu-Box	Pla-quadrat	98% (<i>S</i>)

**Figura 12** Efecte de les estructures a l'atac preferent del diè.

Aquests han estat els precedents per al desenvolupament de diversos complexos metall-bis(oxazolines) com a catalitzadors de diferents reaccions de Diels-Alder. És una reacció molt estudiada, però tot i que el mecanisme sembla acceptat, la tria de les

⁶² (a) Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728. (b) Corey, E.J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.

⁶³ Evans, D.A.; Miller, S.J.; Lectka, T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460.

condicions a aplicar per cada reacció no és immediata, ja que s'ha trobat que els resultats varien en funció del metall, el diè, el dienòfil, la temperatura, el dissolvent, el contranió, la concentració, la presència o no d'aigua, i del *bite angle* (angle N-Metall-N format en el sistema catalític).

Els primers en usar les bis(oxazolines) tipus “pybox” com a lligands en la catàlisi asimètrica de la reacció de Diels-Alder foren D.A. Evans i col·laboradors⁶⁴. Els corresponents complexos amb Cu(II) i Zn(II) es mostraren com a bons catalitzadors de la reacció entre el ciclopentadiè, **65**, i la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**, amb uns excessos de fins a un 90%. Els millors resultats, però, arribaren amb els treballs de S. Fukuzawa⁶⁵ i G. Desimoni⁶⁶ amb l'ús dels lantànids com a àcid de Lewis, on els excessos s'incrementaren fins a un 95% e.e (**taula 10**).

Taula 10 Evolució dels resultats obtinguts en la reacció entre el ciclopentadiè, **65**, i la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**, amb els lligands tipus “pybox” en funció del metall utilitzat.

<i>Autor</i>	<i>Metall</i>	<i>Lligand</i>	<i>endo/exo</i>	<i>% e.e.</i>
Evans	Cu(SbF ₆) ₂	(<i>S,S</i>)-Phe-pybox	-	90% (<i>S endo</i>)
Evans	Zn(SbF ₆) ₂	(<i>S,S</i>)-Phe-pybox	-	90% (<i>S endo</i>)
Fukuzawa	Sc(OTf) ₃	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	92:8	82% (<i>S endo</i>)
Desimoni	La(OTf) ₃	(<i>R,R</i>)-Phe-pybox	75:25	95% (<i>R exo</i>)

3.8.2 Reacció entre el ciclopentadiè, **65**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **66**

La primera reacció de Diels-Alder que vam escollir per a l'assaig del nou lligand (*R,R*)-Adam-Box, **17**, va ser entre el ciclopentadiè, **65**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **66**. Aquesta és una reacció model àmpliament descrita a la literatura quan s'assagen sistemes catalítics en la reacció de Diels-Alder. La simetria del ciclopentadiè evita el problema de la regioselectivitat, però no la diastereoselectivitat *endo/exo*, aquesta depèn principalment de les condicions en les que es realitza l'experiment i en menor mesura

⁶⁴ Evans, D.A.; Kozlowski, M.C.; Tedrow, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481.

⁶⁵ Fukuzawa, S.; Matsuzawa, H.; Metoki, K. *Synlett* **2001**, 709.

⁶⁶ Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Pratelli, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7862.

del sistema catalític. A més, s'haurà de tenir en compte l'enantioinducció per a cada un dels adductes *endo* i *exo*.

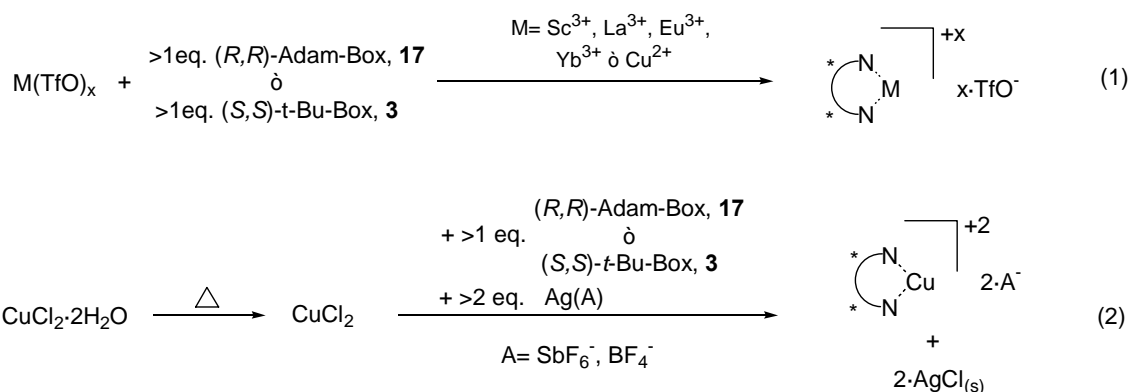
En la Part Experimental de la present Tesi Doctoral es descriu detalladament els procediments per a l'execució de les catàlisis. En un primer pas es prepara el catalitzador, i posteriorment s'addicionen els reactius per a la reacció de Diels-Alder. Per defecte, totes les reaccions s'han realitzat en dissolvents anhidres i atmosfera d'argó.

Els metalls lantànids escollits per a la realització de les catàlisis foren l' Sc^{3+} , Yb^{3+} , Eu^{3+} , i La^{3+} . Amb ells es pretén estudiar l'efecte del radi iònic del metall en els resultats de les catàlisis, ja que tenen un radi iònic de 0.870, 0.975, 1.066, i 1.160 Å respectivament. L'escandi no és un metall lantànid, però les seves característiques físico-químiques el situen a la frontera entre els metalls de transició i els lantànids.⁶⁷

El procediment general per a la preparació del sistema catalític, $[(L^*)M](OTf)_x$, on $M = (\text{Sc}^{3+}, \text{La}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Yb}^{3+} \text{ o } \text{Cu}^{2+})$, consisteix en disposar el triflat del metall en atmosfera d'argó i addicionar més d'un equivalent (respecte el metall) del lligand quiral corresponent en CH_2Cl_2 . El sistema es manté en agitació a temperatura ambient durant una nit per tal de donar temps suficient al lligand per coordinar el metall (eq 1, **esquema 24**).

El procediment general per a la preparació del sistema catalític, $[(L^*)\text{Cu}](A)_2$, on $A = \text{SbF}_6^- \text{ o } \text{BF}_4^-$, és diferent degut a que el $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ i el $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ no són comercialment assequibles. Es disposa el $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (color blau) en un tub Schlenck, durant dues hores s'aplica el buit a 120°C per tal d'anhidritzar la sal metàl·lica i obtenir CuCl_2 (color marró). S'addicionen més d'un equivalent (respecte el metall) del corresponent lligand quiral, dos equivalents de $\text{Ag}(\text{SbF}_6)$ o $\text{Ag}(\text{BF}_4)$, segons el contraió que ens interessi, i el dissolvent. Es manté el sistema en agitació a temperatura ambient durant una nit a resguard de la llum. La sal de plata realitza un intercanvi d'anions amb el coure, ja que el $\text{AgCl}_{(s)}$ precipita de seguida com a sòlid blanc (eq. 2, **esquema 24**). Finalment, la solució es filtra a través de *celite*.

⁶⁷ Mikami, K.; Terada, M.; Matsuzawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.

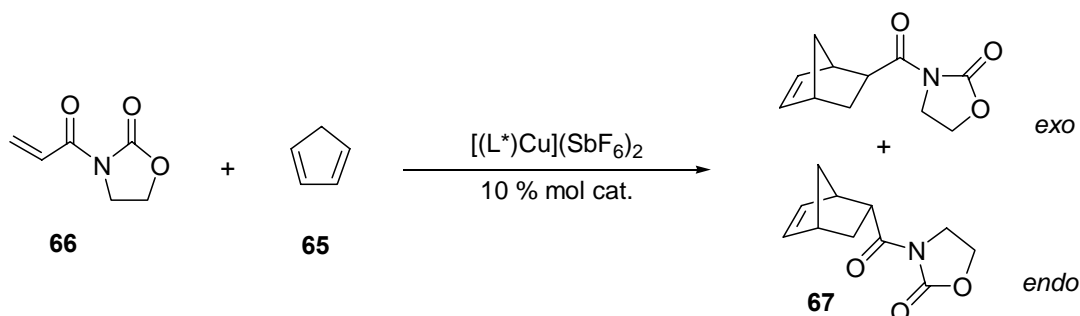


Esquema 24 Preparació dels sistemes catalítics.

Un cop preparat el catalitzador, el sistema es refreda a la temperatura desitjada i s'addicionen els reactius. Generalment, per tal d'obtenir una bona estereoselecció es treballa a baixa temperatura, així, ens assegurem que la reacció no vagi si no és a través del sistema catalític quiral. A baixa temperatura, i els resultats ho demostren, es treballa en condicions de control cinètic, l'adducte majoritari en tots els cassos és l'*endo*. La reacció es monitoritza per cromatografia de gasos. El cru resultant al final de la reacció es cromatografia en columna.

La **taula 11** mostra els resultats obtinguts en la catàlisi asimètrica de la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **66**. Les condicions escollides foren aquelles descrites com a òptimes per D.A. Evans, usant Cu(II) com a metall, (SbF₆)⁻ com a contraió, a temperatura baixa (-78°C) i CH₂Cl₂ com a dissolvent.

Taula 11



L^*	Dissolvent	Temperatura	Temps	endo/exo ^c	%e.e. endo ^b
(<i>S,S</i>)- <i>t</i> -Bu-Box ^a	CH ₂ Cl ₂	-78°C	4h	96:4	>98 (<i>S,S,S</i>)
(<i>S,S</i>)- <i>t</i> -Bu-Box	CH ₂ Cl ₂	-84°C	4h	92:8	97.8 (<i>S,S,S</i>)
(<i>R,R</i>)-Adam-Box	CH ₂ Cl ₂	-84°C	4h	92:8	98.3 (<i>R,R,R</i>)

(a) Experiment descrit per D.A. Evans.

(b) Detreminat per HPLC. Condicions descrites a 5.9.4.

(c) Relació calculada per HPLC. La tècnica no va donar prou resolució de pics per l'adducte *exo*.

L'aducte *endo* de Diels-Alder presenta una configuració (*R,R,R*) en els tres nous centres estereogènics creats. La configuració absoluta s'ha assignat per comparació del seu poder rotatori amb el descrit a la literatura, $[\alpha]_{\text{D}} = +146^{\circ}$ ($c=0.53$, CH_2Cl_2), (Lit. per el seu enantiòmer: $[\alpha]_{\text{D}} = -160^{\circ}$ ($c=0.83$, CHCl_3), veure apartat **5.9.4**).

Els experiments han estat realitzats per duplicat amb total repetitivitat. Els resultats obtinguts amb el (*R,R*)-Adam-Box, **17**, són comparables amb els del comercialment assequible (*S,S*)-*t*-Bu-Box, **3**, obtenint-se sempre l'enantiòmer contrari. Al mateix temps, els resultats obtinguts en la present Tesi Doctoral són comparables als obtinguts per D.A. Evans quan usa el lligand comercial **3**.

La reacció presenta una diastereoselectivitat *endo/exo* alta (92:8). Aquesta no ve tant donada per l'entorn quiral del centre catalític com per el mateix efecte del metall com a àcid de Lewis. La coordinació de l'àcid de Lewis al oxigen carbonílic augmenta els coeficients al carbonil i al carboni- β de l'orbital molecular π^* C=C-C=O, això fa que incrementin les interaccions secundàries d'orbitals, responsables de la diastereoselectivitat *endo*. La **figura 13** mostra les dues aproximacions *endo* i *exo*, l'aproximació *endo* és cinèticament més favorable degut a les interaccions HOMO-LUMO secundàries a l'estat de transició.

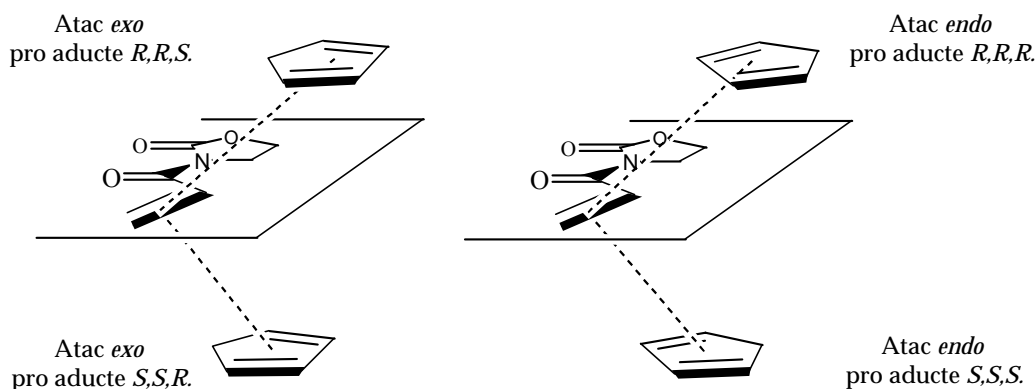


Figura 13 Atacs *exo* i *endo* del diè al dienòfil.

Per entendre l'enantioinducció del sistema catalític cal considerar el dienòfil, **66**, coordinat al complex coure-bis(oxazolina). El complex ternari [(*R,R*)-Adam-Box-Cu(II)-**66**] resultant presenta una geometria pla-quadrat, que és una de les geometries preferides pel Cu(II). El diè s'apropa a la olefina majoritàriament de forma *endo* (degut a les condicions de control cinètic), i preferentment per una direcció de l'espai definida per l'entorn quiral de simetria C_2 induït pel lligand (**figura 14**).

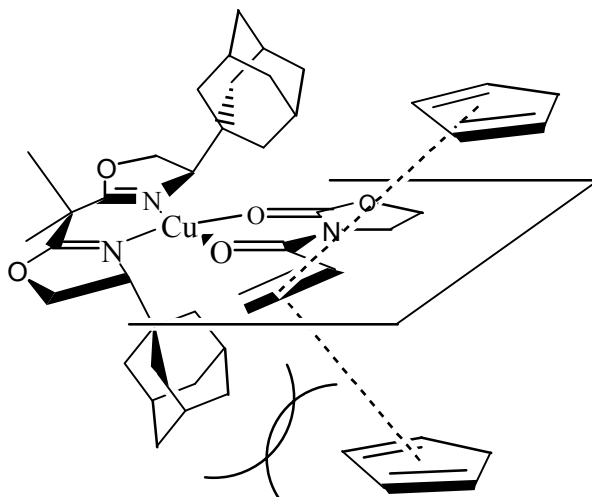


Figura 14 Possibles aproximacions *endo* del diè al complex de coure.

L'atac preferent representat a la **figura 14** ens condueix a la formació de l'aducte *endo* de configuració absoluta (*R,R,R*), que coincideix amb l'obtingut de forma experimental quan s'ha usat el lligand (*R,R*)-Adam-Box, **17**.

La formació del complex ternari [(*R,R*)-Adam-Box-Cu(II)-**66**] s'ha posat de manifest a partir d'un estudi mecanístic realitzat mitjançant l'espectroscòpia UV-Vis. La **figura 15** resumeix els resultats obtinguts.

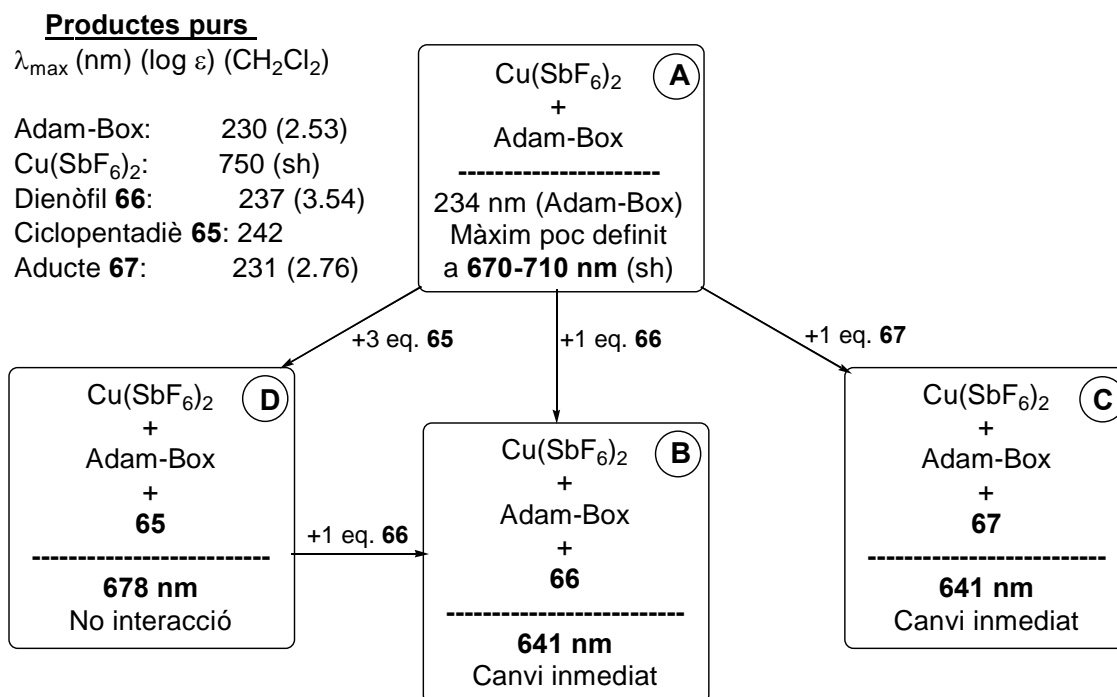
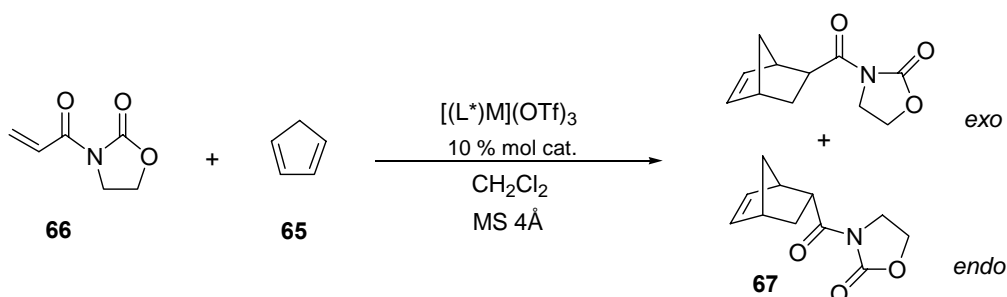


Figura 15 Interaccions Cu(SbF₆)₂ amb el Adam-Box i els productes usats en la Diels-Alder determinades per espectroscòpia UV-Vis. Tots els experiments s'han realitzat usant CH₂Cl₂ com a dissolvent. L'Adam-Box utilitzat era una barreja *meso+d,l*.

Vam preveure que tota coordinació o interacció de nucleòfils o electròfils amb el metall hauria de comportar un efecte en l'absorció UV-Vis, principalment a la regió del visible. Per tant, es van analitzar els espectres dels productes purs, així com mescles de dos o més components. El desplaçament hipsocròmic (de 750 nm a 670-710 nm) observat a la **figura 15A** evidencia la formació d'un complex entre el Adam-Box i el $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$. La mescla $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2 + \mathbf{66} + \text{Adam-Box}$ mostra una interacció definida entre els tres components (**figura 15B**), que correspon al complex ternari de la **figura 14**. L'addició de ciclopentadiè a la mescla Adam-Box + $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ no comporta cap desplaçament significatiu de les bandes d'absorció (**figura 15D**), però l'addició d'un equivalent de dienòfil a aquesta mateixa mescla comporta un desplaçament hipsocròmic molt semblant al de la formació del complex ternari. Finalment, l'addició de l'aducte final de Diels-Alder, **67**, a la mescla Adam-Box + $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ provoca un desplaçament hipsocròmic idèntic al del complex ternari proposat, aquesta coincidència suggereix una coordinació molt semblant per al dos productes, **66** i **67**, al centre metàl·lic. Aquesta coordinació ha de ser la proposada a la **figura 14** on es realitza a través dels dos oxigens carbonílics.

A la introducció del present apartat, arran del treball de G. Desimoni *et al*, s'ha destacat els bons resultats que ofereixen els sistemes catalítics formats per lligands del tipus "pybox" amb lantànids, quan s'apliquen a la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i l'*N*-acriloiloxazolidinona, **66**. Amb aquest precedent, es va procedir a l'assaig d'aquesta reacció amb complexos lantànids del nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, i del seu anàleg comercialment assequible (*S,S*)-ip-pybox, **15**. La **taula 12** mostra els resultats obtinguts.

Taula 12

<i>M</i>	<i>Radi Ionic</i>	<i>L*</i>	<i>T^a</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>endo/exo^a</i>	<i>% e.e.^b</i>
La ³⁺	1.160 Å	(<i>R,R</i>)-ip-pybox ^c	-50°C	16 h	quant.	90:10	17% (<i>S</i>)
		(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-27°C	14 h	58%	81:19	32% (<i>R</i>)
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	-27°C	14 h	42%	75:25	22% (<i>S</i>)
Eu ³⁺	1.066 Å	(<i>R,R</i>)-ip-pybox ^c	-50°C	16 h	quant.	84:16	58% (<i>S</i>)
		(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-35°C	19 h	77%	76:24	38% (<i>R</i>)
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	-35°C	19 h	70%	76:24	20% (<i>R</i>)
Yb ³⁺	0.985 Å	(<i>R,R</i>)-ip-pybox ^c	-50°C	16 h	quant.	84:16	0%
		(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-27°C	14 h	81%	60:40	14% (<i>S</i>)
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	-27°C	14 h	78%	73:27	62% (<i>R</i>)
Sc ³⁺	0.870 Å	(<i>R,R</i>)-ip-pybox ^c	-50°C	16 h	quant.	96:4	84% (<i>R</i>)
		(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-27°C	16 h	59%	94:6	78% (<i>S</i>)
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	-27°C	16 h	74%	86:14	90% (<i>R</i>)

(a) Determinat per HPLC. Condicions descrites a **5.9.4**.

(b) Determinat per HPLC de l'aducte *endo*. Configuració absoluta determinada per comparació dels temps de retenció a la columna quiral amb els productes obtinguts a la **Taula 11**. Per l'aducte *exo* no es va obtenir prou resolució de pics.

(c) Resultats publicats per Desimoni *et al.*

G. Desimoni, en el treball que hem referenciat, descriu una gran dependència de l'estereoselectivitat de la reacció en funció de la presència o absència de tamissos moleculars. Per tal de poder realitzar un estudi comparatiu entre els diferents lantànids es van portar a terme totes les reaccions en presència de tamissos moleculars, sempre es va usar el contraió triflat, clorur de metilè com a dissolvent i el catalitzador a una concentració del 10% molar.

Si s'observen els resultats obtinguts per cada metall de forma independent, es conclou que el nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, i el (*S,S*)-ip-pybox, **15**, tenen un comportament similar tant en activitat catalítica com en estereoselectivitat (exceptuant el cas de l'Yterbi que és on més difereixen els valors). Volem destacar, però, que en el

cas de l'escandi els resultats del (*R,R*)-Adam-pybox superen els del lligand comercial (90% e.e. enfront 78% e.e.). El resultat obtingut al utilitzar Sc(OTf)₃ i (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, suposa el millor resultat en la present Tesi Doctoral en la reacció de Diels-Alder catalitzada per lligands del tipus “pybox”, i el millor resultat obtingut fins a la data del nou lligand quiral, **18**, en catàlisi asimètrica.

Si es consideren els resultats obtinguts per cada lligand quiral de forma independent, s'observa una inversió de la enantioselectivitat de la reacció en funció del radi iònic del metall. Així, el (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, proporciona un 90% e.e. (*R*) quan es complexa amb escandi(III) (0.870 Å), a mesura que augmenta el radi iònic aquesta enantioselectivitat va disminuint, fins el punt que s'inverteix l'enantioselectivitat quan es complexa amb el metall més gran lantani(III) (1.160 Å), obtenint-se 22% e.e. (*S*). Aquesta inversió de l'enantioselectivitat també s'observa en el cas del (*S,S*)-ip-pybox, **15**, però en un grau diferent. És per això, que al treballar amb europi(III) (1.066 Å) es troben uns resultats ambigus; ambdós lligands, amb configuració absoluta invertida, indueixen la mateixa configuració absoluta (*R*) al producte final.

Les inversions de enantioselectivitat són força comunes a la literatura. Les causes que les provoquen poden ser molt diverses, s'han descrit casos on el responsables són el dissolvent, el radi iònic del metall, el contraió, o bé la presència o no de tamissos moleculars. L'explicació d'aquestes inversions cal buscar-la en un canvi en el mecanisme de la reacció, o bé, en un canvi en la geometria de coordinació del complex metall-ligand. Es fa difícil pensar en un canvi en el mecanisme de la reacció de Diels-Alder induït pel radi iònic del metall, bàsicament per què el metall complexa preferentment el dienòfil, i per què el mecanisme de la reacció és ben conegut i acceptat. En canvi, si es considera que el radi iònic del centre metàl·lic influeix en la geometria del complex intermedi lligand-metall-dienòfil es fa més fàcil la comprensió d'aquesta inversió, ja que un canvi de geometria pot comportar un entorn quiral diferent en el dienòfil (**figura 16**).

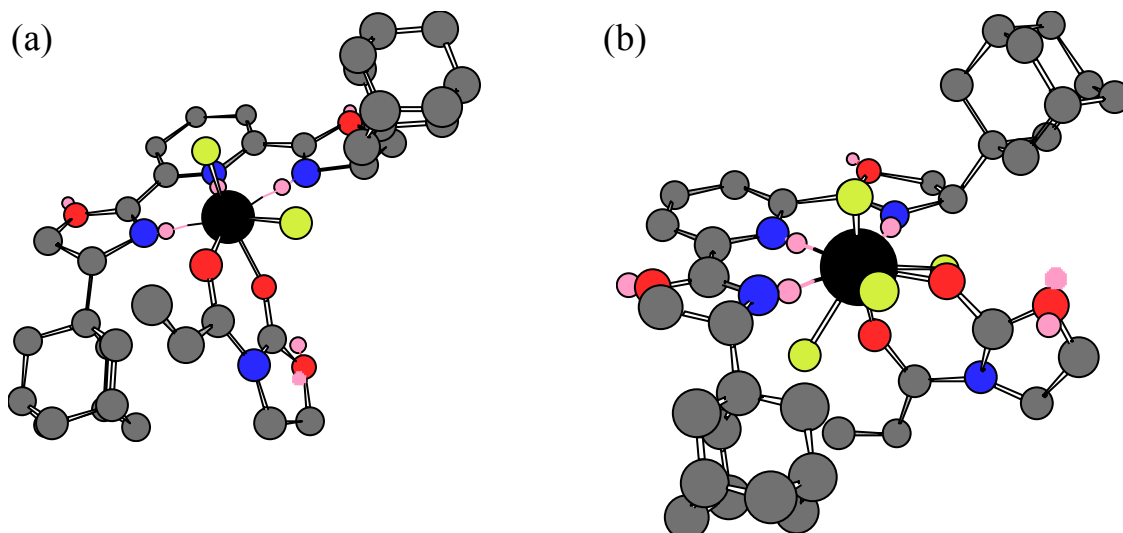


Figura 16 Intermedis proposats per a la reacció entre **65** i **66** catalitzada per complexos de (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, amb $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (a), o $\text{La}(\text{OTf})_3$ (b); les boles grogues representen l'anió triflat o una molècula de dissolvent.

Un bon punt de partida per entendre un model capaç de racionalitzar aquest comportament són les estructures de raig-X descrites a la literatura pels complexos “pybox” amb lantànids. Es troba descrit el complex $[(S,S)\text{-Phe-pybox}(\text{H}_2\text{O})(\text{OTf})_3\text{Sc}]$, amb una geometria de bipiràmide pentagonal.¹¹ Si adoptem aquesta geometria al nostre model per justificar els resultats obtinguts experimentalment caldria considerar un intermedi com el de la **figura 16a** com a preferent, ja que presenta la cara *si* (pro aducte *R*) de l'olefina menys apantallada. Pel lantani es troben descrits a la literatura¹¹ dos complexos amb lligands del tipus “pybox”, no hi ha una geometria de coordinació concreta assignada però ambdós cassos presenten un número de coordinació de nou. La **figura 16b** mostra un possible intermedi amb la cara *re* (pro aducte *S*) de la olefina menys apantallada, fet que estaria d'acord amb els resultats experimentals.

El temps i la temperatura de la reacció mostra com els lligands “pybox” complexats a lantànids són menys actius que els lligands “box” coordinats a coure(II) assajats anteriorment. Tot i això, els rendiments obtinguts són com a mínim comparables. L'estereoselectivitat obtinguda amb els sistemes lligand “box”-Cu(II) és en tots els casos molt millor que la obtinguda amb els sistemes “pybox”-lantànids(III).

3.8.3 Reacció entre el ciclopentadiè, **65**, i la metacroleïna, **68**

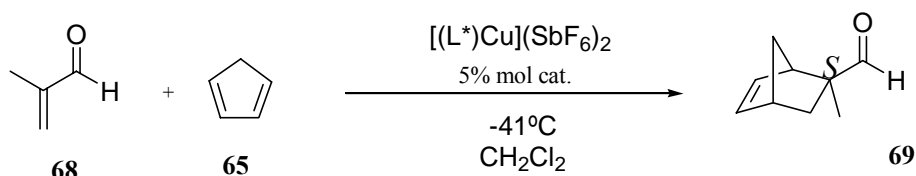
La segona reacció de Diels-Alder que es va escollir per a l'assaig del nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, va ser entre el ciclopentadiè, **65**, i la metacroleïna, **68**. Aquesta

és la típica reacció model que es troba a la literatura quan es proven lligands “pybox” en la reacció de Diels-Alder.

La part experimental de la present Tesi Doctoral descriu detalladament els procediments per a l'execució de les catàlisis. A l'apartat anterior es discuteix la preparació dels sistemes catalítics. Un cop preparat el catalitzador els sistema es refreda a la temperatura desitjada i s'addicionen els reactius per a la reacció de Diels-Alder. La reacció es monitoritza per $^1\text{H-RMN}$. El cru resultant al final de la reacció es cromatografia en columna. Per defecte, totes les reaccions s'han realitzat en dissolvents anhidres i atmosfera d'argó.

La **taula 13** mostra els resultats obtinguts en la catàlisi asimètrica de la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i la metacroleïna, **68**. Les condicions escollides foren aquelles descrites com a òptimes per D.A. Evans⁶⁸, usant Cu(II) com a metall, $(\text{SbF}_6)^-$ com a contraió, a temperatura baixa (-40°C) i CH_2Cl_2 com a dissolvent.

Taula 13



L^*	MS (4\AA)	Temps	X^a	Rdt.	exo/endo ^b	% e.e. exo
(S,S) -tert-Bu-pybox ^c	no	8 h	100%	-	93:7	92% (S)
(S,S) -ip-pybox	no	7 h	-	6 %	89:11	55% (S)
(S,S) -ip-pybox	si	6 h	100%	77%	95:5	44% (S)
(R,R) -Adam-pybox	si	-	-	-	-	-

(a) Conversió determinada per $^1\text{H-RMN}$.

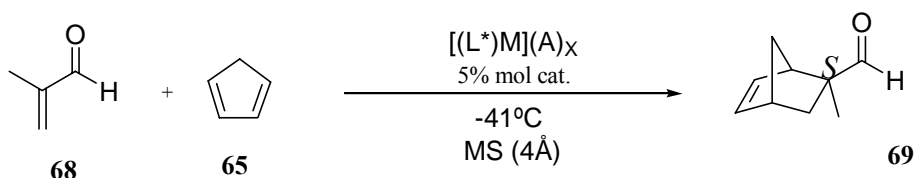
(b) Relació determinada per $^1\text{H-RMN}$.

(c) Resultats publicats per D.A. Evans per la mateixa reacció a -40°C .

Els primers experiments mostren una gran dependència a la presència o no de tamissos moleculars a la reacció. Aquests resulten ser necessaris per garantir un sistema totalment anhidre, condicions on el sistema és actiu. Quan s'utilitza el nou lligand quiral (R,R) -Adam-pybox, **18**, es van obtenir problemes de solubilitat a la preparació del catalitzador, apareixia un sòlid blanc força insoluble en la majoria de dissolvents. El CHCl_3 semblava el millor dissolvent per aquest precipitat, tot i que no el dissolia del tot.

⁶⁸ Evans, D.A.; Murry, J.A.; von Matt, P.; Norcross, R.D.; Miller, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798.

La **taula 14** mostra els resultats obtinguts quan es van variar el dissolvent, el contraió i el metall per evitar els problemes de solubilitat. En tots els casos el sistema es va mostrar soluble, però tot i que l'activitat catalítica va resultar ser bona, l'enantioselectivitat fou casi nul·la.

Taula 14

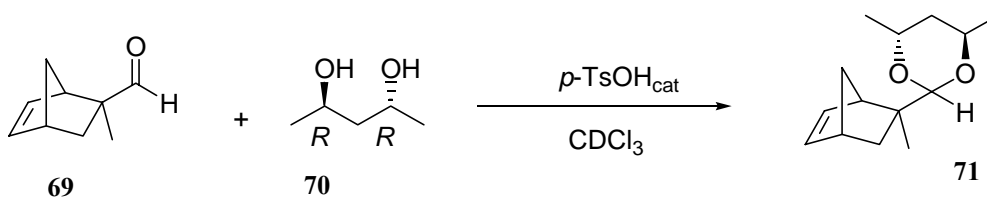
<i>M</i>	<i>L*</i>	<i>A</i>	<i>Diss.</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>exo/endo</i> ^b	% <i>e.e.</i> (<i>exo</i>)
Cu ²⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	SbF ₆ ⁻	CHCl ₃	7 h	19%	-	12% (<i>S</i>)
Cu ²⁺	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	SbF ₆ ⁻	CHCl ₃	20 h	66%	91:9	0%
^a Cu ²⁺	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	TfO ⁻	CH ₂ Cl ₂	89 h	88%	93:7	12% (<i>R</i>)
^a Cu ²⁺	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	BF ₄ ⁻	CH ₂ Cl ₂	89 h	75%	91:9	2% (<i>R</i>)
Sc ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	TfO ⁻	CH ₂ Cl ₂	8 h	73%	-	8% (<i>R</i>)
Sc ³⁺	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	TfO ⁻	CH ₂ Cl ₂	6 h	89%	-	12% (<i>S</i>)
Eu ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	TfO ⁻	CH ₂ Cl ₂	7 h	69%	92:8	0%

(a) Reacció realitzada a -27°C.

(b) Relació determinada per ¹H-RMN.

En totes les reaccions provades cal destacar una diastereoselectivitat *exo/endo* força elevada. Tot i les condicions de control cinètic que es treballa, en aquesta reacció sempre s'obté l'*exo* com a distereoisòmer majoritari. Això és degut a que els aldehids amb un substituent en posició α són una excepció a la regla general de formació de l'aducte *endo* en condicions de control cinètic.^{61a}

L'excés enantiomèric de l'aducte de Diels-Alder, **69**, s'ha determinat per ¹H-RMN de dues formes diferents. Per derivatització de **69** amb el (*2R,4R*)-pentanodiol, **70**, al corresponent acetal, i mitjançant l'ús d'agents lantànids de desplaçament quiral.

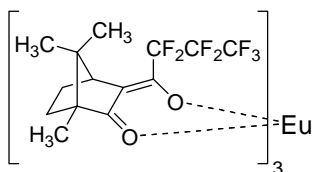
**Esquema 25** Formació de l'acetal de l'aducte de Diels-Alder, **71**.

En un tub de ressonància es disposen 11 mg (0.080 mmols) de l'aducte, **69**, 24 mg (0.230 mmols) del (2*R*,4*R*)-pentanodiol, **70**, i una quantitat catalítica d'àcid *para*-toluensulfònic en 0.5 ml de CDCl₃. S'agita el tub i es deixa passar un dia abans d'enregistrar l'espectre (**esquema 25**). La formació de l'acetal comporta la formació de compostos diastereomèrics, per tant, amb senyals diferenciabls per ¹H-RMN. El protó del carboni de l'acetal és el que mostra major separació de senyals respecte els diastereòmers. Les senyals són perfectament integrables per separat, d'on s'extreu el valor d'excés enantiomèric. La configuració absoluta dels centres quirals de l'aducte de Diels-Alder es determina per comparació de la posició relativa d'aquestes senyals amb les descrites a la literatura. S'obtenen dos senyals a ¹H-RMN (250 MHz); 4.70 ppm (minoritari) i 4.72 ppm (majoritari), a la literatura⁶⁹ es troben descrits a 4.66 ppm (*exo* (*R*)), i 4.68 (*exo* (*S*)) per al mateix compost. Per tant, s'assigna la configuració absoluta (2*S*) a l'aducte de Diels-Alder, **69**, obtingut al 44% e.e. quan s'ha usat el lligand comercial (*S,S*)-ip-pybox, **15**, (**taula 13**).

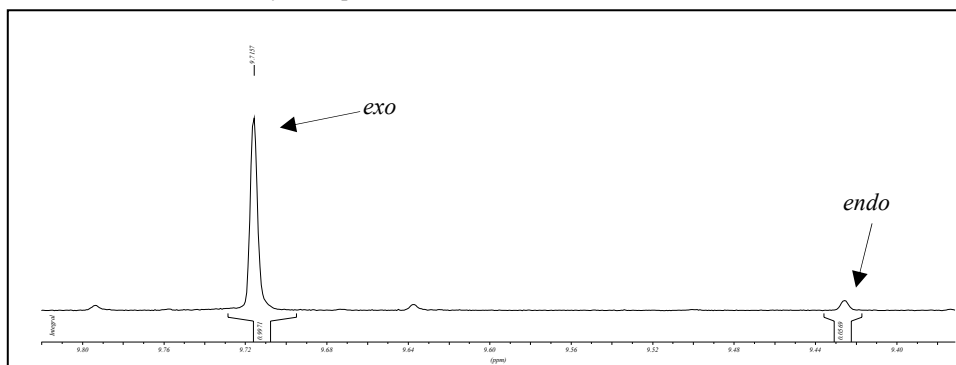
El problema de la determinació de l'excés enantiomèric mitjançant aquest mètode és que es necessita una conversió total d'acetalització. Si aquesta no es dona, la mesura d'enantioselectivitat pot ser errònia. Als espectres enregistrats, restava sempre un 5% d'aldehid, **69**, sense reaccionar. Aquest 5% representa un ±10% e.e. d'error al valor calculat. És per això, que es va decidir mesurar l'enantioselectivitat mitjançant un altre mètode i així confirmar els valors obtinguts.

L'altre mètode és la determinació de l'excés enantiomèric per ¹H-RMN utilitzant el reactiu lantànid de desplaçament quiral, Eu(hfc)₃. Els detalls experimentals es troben descrits a l'apartat **5.9.5**. La **figura 17** mostra la separació de la senyal del protó aldehídic del producte, **69**, després de l'addició de 0.32 equivalents de Eu(hfc)₃. Aquest mètode també va donar un 44% en la determinació de l'excés enantiomèric de la mateixa mostra.

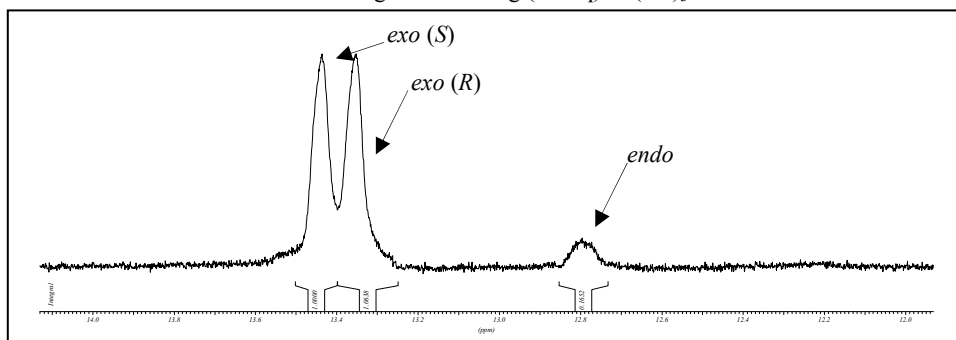
⁶⁹ Hoshi, T.; Shionoiri, H.; Katano, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 2167.

Eu(hfc)₃

Producte **69** en CDCl₃. Senyal del protó aldehydic



Mostra racèmica de **69**. 9.6 mg **69** + 41.7 mg (0.5 eq) Eu(hfc)₃



Mostra enriquida en *S* de **69**. 9.2 mg **69** + 26.3 mg (0.32 eq) Eu(hfc)₃

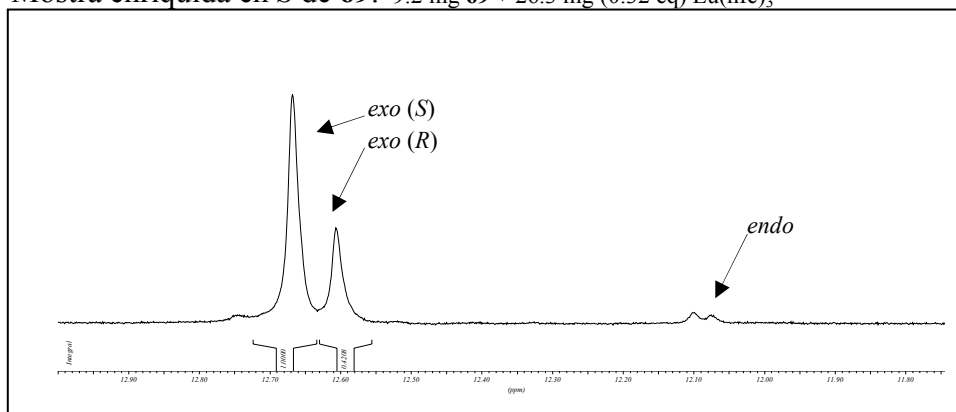
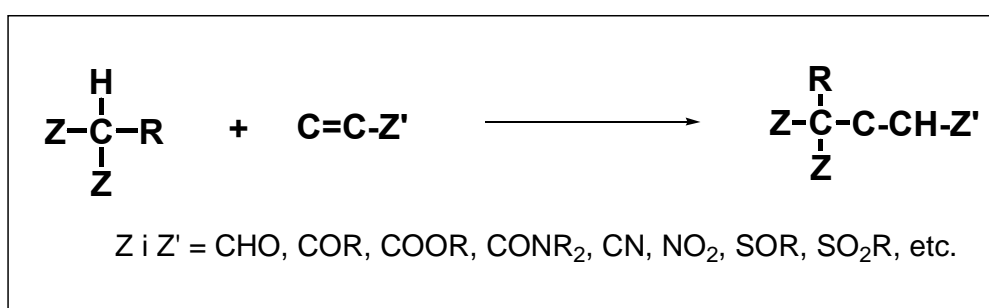


Figura 17 Efecte de l'addició de Eu(hfc)₃ en la senyal del protó aldehydic de **69**.

3.9 Catàlisi asimètrica en la reacció de Michael

3.9.1 Introducció

L'addició conjugada-1,4 és un dels mètodes més eficaços a l'hora d'assolir la formació de nous enllaços tant carboni-carboni com heteroàtom-carboni, i presenta un àmpli interval d'aplicacions en síntesi orgànica. L'**esquema 26** mostra els casos concrets on l'addició conjugada-1,4 s'anomena reacció de Michael.⁷⁰



Esquema 26 Definició de reacció de Michael.

La reacció de Michael es pot definir com l'addició conjugada-1,4 d'un nucleòfil del tipus Z₂CHR a un doble enllaç (C=C ò N=N) empobrit electrònicament per substituents del tipus Z'.

Tradicionalment, aquesta reacció és catalitzada per bases fortes com hidròxids o alcòxids dels metalls alcalins. Tot i que la catàlisi en medi bàsic és força eficient i produeix bons rendiments, les condicions fortament bàsiques sovint són un factor limitant, ja que comporten subproductes de reacció. Les reaccions secundàries indesitjades més comunes que es poden donar en la catàlisi bàsica de la reacció de Michael són: solvòlisis de grups ester o amida presents tant en els productes de partida com en el final, ciclacions de tipus Claisen que poden donar els intermedis de reacció o el producte final, isomeritzacions, transesterificacions, polimeritzacions i reaccions de tipus retro-Claisen que pot donar el producte de Michael.

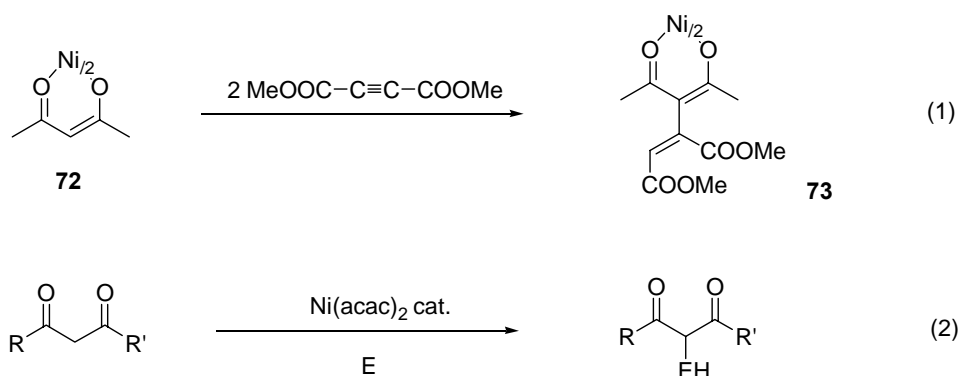
S'han trobat diverses alternatives catalítiques on es treballa en condicions més suaus que en les condicions de base forta, com les bases febles de Brønsted,⁷¹ les zeolites

⁷⁰ Jerry March *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (Wiley-interscience) **1992**, pp 741, 795-796.

⁷¹ García-Raso, A.; García-Raso, J; Campaner, B.; Mestres, R.; Sinisterra, J.V. *Synthesis* **1982**, 1037.

bàsiques⁷² i l'alúmina,⁷³ entre altres. L'alternativa més valuosa a la catàlisi bàsica ha de ser capaç de funcionar correctament en medi neutre. Els metalls de transició i els lantànids es presenten com a excel·lents catalitzadors de la reacció de Michael que treballen en medi neutre.⁷⁴ A causa de les condicions neutres de la reacció, la quimioselectivitat del procés i el rendiment es mostren superiors als processos catalitzats per base.

Al 1972, Saegusa *et al*⁷⁵ descriu el primer ús dels metalls de transició com a catalitzadors de la reacció de Michael. Concretament, un complex entre el Cu₂O i el isonitril de ciclohexil es va mostrar com excel·lent catalitzador de la reacció de Michael entre diversos compostos β-dicarbonílics amb acceptors de Michael. No va ser fins al 1980 que, simultàniament, Nelson *et al*⁷⁶ i Watanabe *et al*,⁷⁷ van publicar els primers estudis sistemàtics. J.H. Nelson i col·laboradors troben uns interessants resultats que fan referència a la utilització del complex de níquel(II) de l'acetilacetona, **72**, de forma estequiomètrica a les addicions de Michael (eq 1, **esquema 27**), aquest complex reacciona amb l'acetilendicarboxilat de dimetil, i produeix el complex de Ni(II) de l'aducte de Michael corresponent, **73**. Curiosament, l'aducte roman quelat al metall.



Esquema 27 Primers treballs sistemàtics de J.H. Nelson de la reacció de Michael catalitzada per metalls de transició.

El mateix grup de Nelson va desenvolupar uns anys després una versió catalítica del mateix procés (eq 2, **esquema 27**), diversos compostos β-dicarbonílics reaccionen amb

⁷² Sreekuma, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6557.

⁷³ Ranu, B.C.; Bhar, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1327.

⁷⁴ Moreno-Mañas, M.; Marquet, J.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3377.

⁷⁵ Saegusa, T.; Ito, Y.; Tomita, S.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 496.

⁷⁶ (a) Eckberg, R.P.; Nelson, J.H.; Kenney, J.W.; Howells, P.N.; Henry, R.A. *Inorg. Chem.* **1977**, 16, 3128. (b) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; DeLullo, G.C.; Landen, G.L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1246.

⁷⁷ (a) Irie, K.; Miyazu, K.; Watanabe, K. *Chem. Lett.* **1980**, 353. (b) Watanabe, K.; Miyazu, K.; Irie, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3212.

diferents acceptors de Michael (E) en medi neutre, en presència de quantitats catalítiques de Ni(acac)₂.

Arran dels treballs inicials de Nelson, altres autors han estudiat la utilització de metalls alternatius al Ni(II) en aquest tipus d'addicions conjugades (**taula 14**).

Taula 14 Autors i sistemes catalítics en la reacció de Michael catalitzada per metalls i lantànids (ordre cronològic).

	<i>Autor</i>	<i>Catalitzador</i>
1	Saegusa ⁷⁵	Cu ₂ O/RNC
2	Uehara ⁷⁸	M(acac) ₂
3	Nelson ⁷⁶	Ni(acac) ₂
4	Watanabe ⁷⁷	Co(OAc) ₂ -bipiridil
5	Corain ⁷⁹	Ni(acac) ₂
6	Chan ⁸⁰	Ni(acac) ₂ polimèric
7	Desimoni ⁸¹	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O
8	Kocovsky ⁸²	Cu(acac) ₂ /BF ₃ ·Et ₂ O
9	Murahashi ⁸³	RuH ₂ (PPh ₃) ₄
10	Laszlo ⁸⁴	NiBr ₂ suport sòlid
11	Scettri ⁸⁵	EuCl ₃ ·6H ₂ O
12	Mikami ⁸⁶	Eu(dppm) ₃
13	Echavarren ⁸⁷	RuH ₂ (PPh ₃) ₄
14	Feringa ⁸⁸	Yb(OTf) ₃
15	Christoffers ⁸⁹	FeCl ₃ ·6H ₂ O
16	Sandhu ⁹⁰	BiCl ₃ ò CdI ₂
17	Kotsuki ⁹¹	Yb(OTf) ₃
18	Murahashi ⁹²	IrH(CO)L ₃
19	Komiya ⁹³	Complex de Ru(II)
20	Dixneuf ⁹⁴	[Ru(O ₂ CH)(CO) ₂ (PPh ₃) ₂] ₂
21	Moreno ^{34b,e}	Ni(sal) ₂ , Cu(sal) ₂
22	Bartoli ⁹⁵	CeCl ₃ /NaI
23	Kaneda ⁹⁶	Sc(OTf) ₃

⁷⁸ Uehara, K.; Ohashi, Y.; Tanaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1447.

⁷⁹ (a) Corain, B.; Del Pra, A.; Filira, F.; Zanotti, G. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 3523. (b) Corain, B.; basato, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, C59. (c) Basato, M.; Corain, B.; Veronese, A.C.; D'Angeli, F.; Valle, G.; Zanotti, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4696.

⁸⁰ Fei, C.P.; Chan, T.H. *Synthesis* **1982**, 467.

⁸¹ Coda, A.C.; Desimoni, G.; Righetti, P.; Tacconi, G. *Gazz. Chim. Ita.* **1984**, *114*, 417.

⁸² (a) Kocovsky, P.; Dvorák, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5015. (b) Kocovsky, P.; Dvorák, D. *Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 2667.

⁸³ Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Murahashi, S.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954.

⁸⁴ Laszlo, P.; Montaufier, M.T.; Randriamahefa, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4867.

⁸⁵ Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L.R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649.

⁸⁶ Terada, M.; Nakai, T.; Mikami, T. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 377.

⁸⁷ Gomez-Bengoa, E.; Cuerva, J.M.; Mateo, C.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8553.

⁸⁸ Keller, E.; Feringa, B.L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879.

⁸⁹ Christoffers, J. *Chem. Commun.* **1997**, 943.

⁹⁰ Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, P.; Sandhu, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1449.

⁹¹ Kotsuki, H.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7583.

⁹² Takaya, H.; Naota, T.; Murahashi, S.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4244.

⁹³ Alvarez, S.G.; Hasegawa, S.; Hirano, M.; Komiya, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5209.

⁹⁴ Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3937.

⁹⁵ Bartoli, G.; Bosco, M.; Bellucci, M.C.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 617.

⁹⁶ Kawabata, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10486.

Els substrats que millor funcionen en la catàlisi de la reacció de Michael per metalls i lantànids són els compostos β -dicarbonílics, usant compostos carbonílics α,β -insaturats com a acceptors. S'ha de dir que no només els metalls i lantànids mostrats a la **taula 14** són capaços de catalitzar la reacció de Michael, altres ions com Cr(III), Mn(II), La(III), Pd(II), Ag(I), Zn(II), Pb(II), i Sn(II) també mostren activitat catalítica.⁹⁷

S'han realitzat diferents estudis d'activitat catalítica dels complexos $M(\text{acac})_x$ envers una reacció de Michael per tal d'evaluar quin metall resulta ser més reactiu.^{98,99} L'ordre de reactivitat seria Cu(II)>Fe(III)>Ni(II)>Zn(II)>lantànids(III)>Pd(II)>Cr(III), aquesta sèrie no es pot generalitzar ja que pot ser del tot variable en funció de la reacció de Michael i dels lligands utilitzats per al metall, però dóna una idea de l'ordre d'activitat dels metalls.

La recuperació del metall de la mescla de reacció també ha estat un objectiu de diversos grups d'investigació, s'ha intentat adaptar aquests catalitzadors per a la catàlisi heterogènia de la reacció de Michael. Així, s'han desenvolupat catalitzadors metàl·lics suportats per sílica,⁹¹ sòlids,⁸⁴ i polímers,⁸⁰ i també han estat adaptats a la catàlisi bifàsica fluorada.¹⁰⁰

El nostre grup d'investigació acumula una gran experiència en l'ús dels metalls de transició per la catàlisi de la reacció de Michael. La contribució més destacada és l'ús dels complexos metàl·lics amb salicilaldehiats del tipus **75** (**esquema 28**) com a alternativa als generalment usats acetilacetonats **74**.^{34b,34e,101} Aquests presenten bona activitat catalítica quan s'utilitzen amb β -dicetones i β -cetoesters, resulten actius amb acceptors poc actius com l'acrilat d'etil o l'acrilonitril, i eviten la formació d'aductes de Michael secundaris provinents de l'adició de l'acetilacetonat a l'acceptor.

L'ús de bases de Schiff perfluorades derivades del salicilaldehid, **76**, complexades a níquel(II),¹⁰⁰ resulten excel·lents catalitzadors en la catàlisi bifàsica fluorada de la reacció de Michael entre β -dicetones i azodicarboxilats de dietil. Es van obtenir bons rendiments i el sistema catalític es va reutilitzar fins a cinc vegades. Per últim, també destacar que en el nostre grup d'investigació s'han desenvolupat aerogels impregnats de partícules de ferridrita, aquests es mostren actius en la catàlisi heterogènia de la reacció

⁹⁷ Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259.

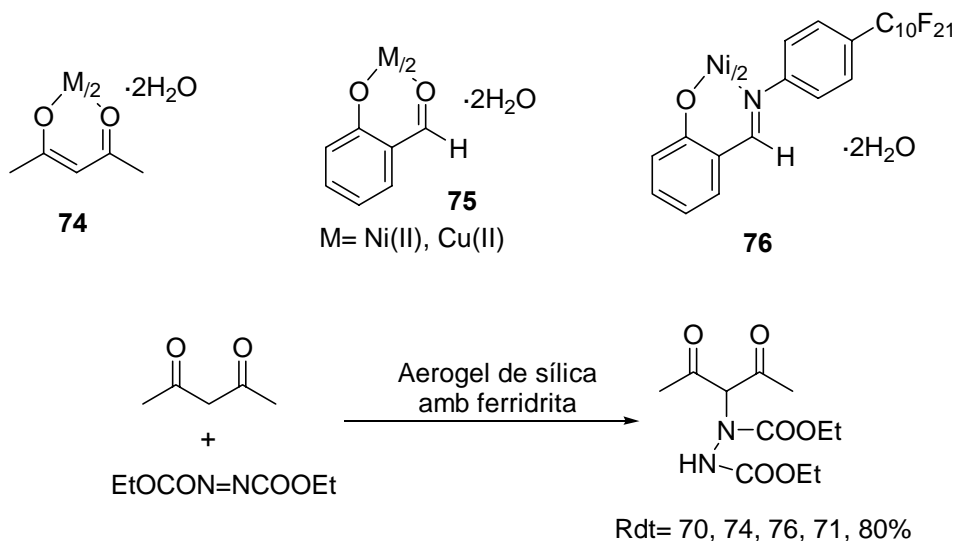
⁹⁸ Brunner, H.; Krumei, C. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **1999**, 142, 7.

⁹⁹ Christoffers, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 3141.

¹⁰⁰ Meseguer, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4093.

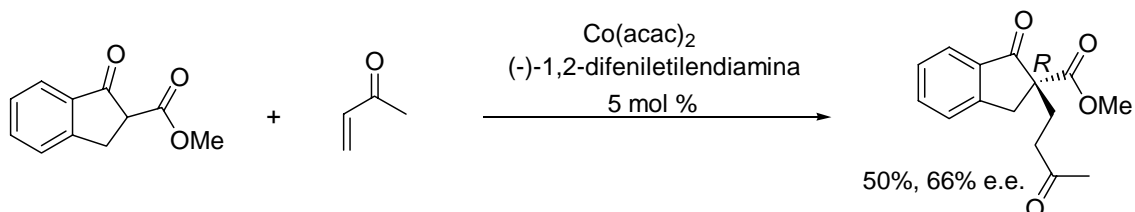
¹⁰¹ Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6834.

de Michael entre β -dicetones i azodicarboxilats de dietil, el catalitzador es va recuperar i reutilitzar amb la mateixa activitat fins a cinc vegades¹⁰² (**esquema 28**).



Esquema 28 Contribucions del nostre grup d'investigació.

Al 1984, Brunner *et al*¹⁰³ descriuen la primera reacció de Michael catalitzada per un complex quiral d'un metall de transició¹⁰⁴ (**esquema 29**). Més endavant, el mateix Brunner amplia l'aplicació d'aquest sistema catalític de cobalt(II) a diferents reactius de Michael però sense tant d'èxit.¹⁰⁵



Esquema 29 Primer cas de catàlisi asimètrica per metalls en la reacció de Michael.

Aquesta mateixa filosofia introduïda per Brunner, que combina els metalls amb lligands nitrogenats del tipus amina per a la formació del sistema catalític, va ser seguida per C. Botteghi,¹⁰⁶ usant complexos de Ni(II) i Co(II) amb derivats de la prolina, i per M. Yamaguchi¹⁰⁷ usant complexos de Ru(III) amb derivats també de la prolina. En general els resultats d'enantioinducció no van millorar molt. Dins la mateixa línia, es troben els

¹⁰² Martínez, S.; Meseguer, M.; Casas, L.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1553.

¹⁰³ Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312.

¹⁰⁴ Per revisió en la catàlisi asimètrica per metalls de transició de la reacció de Michael veure: Christoffers, J.; Baró, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1688.

¹⁰⁵ Brunner, H.; Kraus, J. *J. Mol. Cat.* **1989**, *49*, 133.

¹⁰⁶ Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A. *J. Mol. Cat.* **1991**, *66*, 7.

¹⁰⁷ Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176.

treballs de G. Desimoni¹⁰⁸ que usant complexes de Cu(II) amb bases de Schiff quirals derivades del salicilaldehid, assoleix fins a un 75% e.e. treballant amb els mateixos reactius que Brunner.

Al 1992 Ito *et al.*,¹⁰⁹ amb un complex de Rh(I) amb (*S,S*)-(*R,R*)-PhTRAP (**figura 18**) va ser el primer a sobrepassar la barrera del 90% e.e. en una reacció de Michael catalitzada per metalls. Concretament, la reacció entre α -cianopropionats amb aldehids o cetones α,β -insaturades. Més recentment, K. Nozaki,¹¹⁰ també utilitza un sistema catalític basat en Rh(I) però obté menys nivell d'enantioselectivitat (fins 72% e.e.).

La introducció dels lantànids en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael no va arribar fins al 1993, Scettri⁸⁵ va utilitzar un complex d'europi(III), però els resultats foren moderats (23-36% e.e.). Els millors resultats utilitzant terres rares van arribar amb els treballs de Shibasaki *et al.*,¹¹¹ on usant un complex de La(III) i el BINOL (**figura 18**) obtenen excel·lents resultats (>99% e.e.) amb diversos acceptors i donadors de Michael.

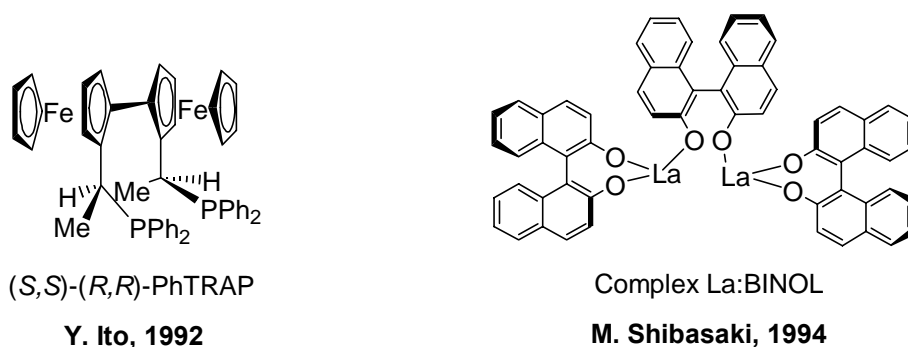


Figura 18 Lligand (*S,S*)-(*R,R*)-PhTRAP i complex La:BINOL.

La catàlisi asimètrica en la reacció de Michael ha continuat essent estudiada, la **taula 15** mostra els sistemes catalítics desenvolupats per diferents grups d'investigació i els millors resultats obtinguts fins a la data.

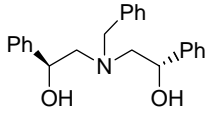
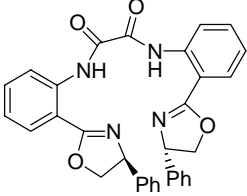
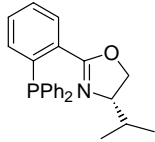
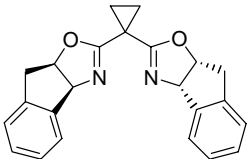
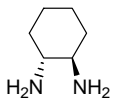
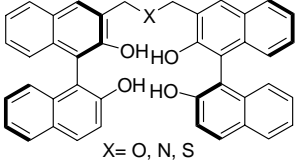
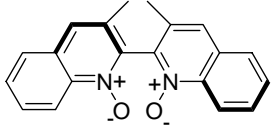
¹⁰⁸ (a) Desimoni, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P.P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2927. (b) Desimoni, G.; Dusi, G.; Faita, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P.P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4131.

¹⁰⁹ (a) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295. (b) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439. (c) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Shinoto, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6479.

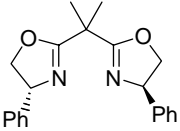
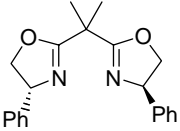
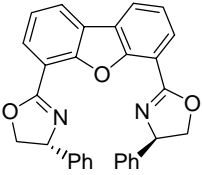
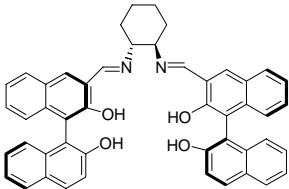
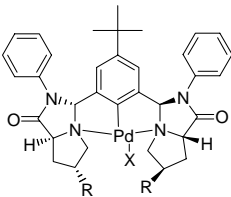
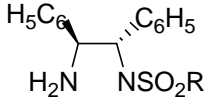
¹¹⁰ Inagaki, K.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Synlett* **1997**, 119.

¹¹¹ (a) Sasai, H.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571. (b) Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Houk, K.N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194. (c) Arai, T.; Sasai, H.; Kei-ichi Aoe; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104. (d) Kim, Y.S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506.

Taula 15 Sistemes catalítics desenvolupats per cada autor en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael.

Any	Autor	Lligand Quiral	Metall	% e.e.
1997	Sundararajan ¹¹²		Al(III), Li(I)	62-94% (E)
1998	Pfaltz ¹¹³		Co(II)	32-89% (E)
1999	Williams ¹¹⁴		Pt(II)	16-25% (N)
1999	Barnes, Ji ¹¹⁵		Mg(II)	80-97% (E)
2000	Christoffers ¹¹⁶		Ni(II)	2-91% (N)
2000	Shibasaki ^{111d,117}		La(III), Zn(II)	35->99% (E)
2001	Nakajima ¹¹⁸		Sc(III)	38-75% (N)

¹¹² Manickam, G.; Sundararajan, G. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 2271.¹¹³ End, N.; Macko, L.; Zehnder, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818.¹¹⁴ Blacker, A.J.; Clarke, M.L.; Loft, M.S.; Mahon, M.F.; Williams, J.M. *Organometallics* **1999**, *18*, 2867.¹¹⁵ (a) Ji, J.; Barnes, D.M.; Zhang, J.; King, S.A.; Wittenberger, S.J.; Morton, H.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215. (b) Barnes, D.M.; Ji, J.; Fickes, M.G.; Fitzgerald, M.A.; King, S.A.; Morton, H.E.; Plagge, F.A.; Preskill, M.; Wagaw, S.H.; Wittenberger, S.J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.¹¹⁶ Christoffers, J.; Robler, U.; Werner, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701.¹¹⁷ (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251. (b) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.¹¹⁸ (a) Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Comm.* **2001**, 1596. (b) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307.

2002	Jorgensen ¹¹⁹		Cu(II)	87-98% (N)
2002	Sodeoka ¹²⁰	(R)-BINAP	Pd(OH)	86-93% (N)
2003	Jorgensen ¹²¹		Cu(II)	64-92% (E)
2003	Sasai ¹²²	BINOL ancorat a polímer	Al(III)	78-91% (E)
2003	Kanemasa ¹²³		Ni(II)	55-91% (E)
2003	Kozlowski ¹²⁴		Ni(II)	17-90% (E)
2004	Uozumi ¹²⁵		Pd(II)	6-83% (N)
2004	Ikariya ¹²⁶		Ru(II)	70-98% (E)

(E)= excés enantiomèric induït al acceptor de Michael

(N)= excés enantiomèric induït al nucleòfil

¹¹⁹ (a) Juhl, K.; Jorgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420. (b) Marigo, M.; Juhl, K.; Jorgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1367.

¹²⁰ Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240.

¹²¹ Halland, N.; Velgaard, T.; Jorgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5067.

¹²² Arai, T.; Sekiguti, T.; Otsuki, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2144.

¹²³ Itoh, K.; Oderaotoshi, Y.; Kanemasa, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 635.

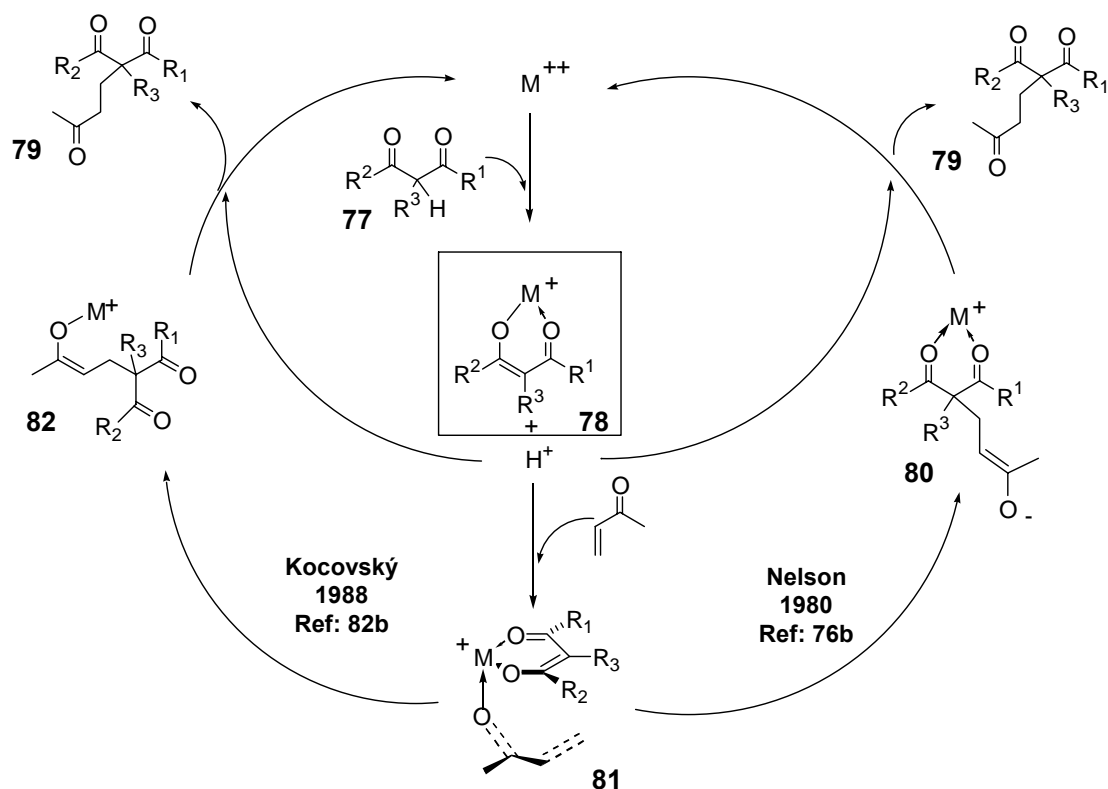
¹²⁴ Annamalai, V.; DiMauro, E.F.; Carroll, P.J.; Kozlowski, M.C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1973.

¹²⁵ Takenaka, K.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1833.

¹²⁶ (a) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148. (b) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. *J. Organometallic Chem.* **2004**, *689*, 1377.

3.9.2 Mecanisme de la reacció de Michael catalitzada per metalls

La quantitat d'informació que es troba a la literatura sobre la reacció de Michael catalitzada per metalls contrasta amb la pobresa en informació mecanística d'aquesta. És força acceptat que tots els metalls mantenen un comportament mecanístic similar, excepte el rodi i el ruteni, que podrien mostrar algunes característiques diferents. Es suggereix que l'enolat corresponent dels compostos β -dicarbenílics, **77**, coordina al centre metàl·lic de forma general tal com es mostra en **78** a l'esquema 30.



Esquema 30 Mecanisme general en la catàlisi per metalls de la reacció de Michael.

L'acidesa del protó intercarbonyl augmenta degut a la coordinació del centre metàl·lic als dos oxigen carbonyl, així, la formació de **78** és afavorida sense treballar en condicions bàsiques. El compost **78** es forma *in situ*, i és l'espècie nucleòfila en la reacció de Michael catalitzada per coure,^{108,119b} níquel,^{76,80,84,116} ferro,⁸⁹ pal·ladi,¹²⁰ escandi,^{118b} lantani,^{111a} yterbi,⁹¹ i els metalls en general.⁸² Aquestes espècies de forma general, **78**, han estat detectades recentment en solució com a intermedis de reacció de Michael mitjançant espectrometria ESI-MS,^{117b} però també, ja fa anys que alguns d'aquest complexos tipus, **78**, han estat sintetitzats i són coneguts com a bons nucleòfils en la reacció de Michael.⁷⁴

El següent pas del cicle catalític és on es dona l'addició conjugada al acceptor de Michael. També s'accepta que l'acceptor ha de coordinar el centre metàl·lic per que aquest s'activi, si això es dona, l'acceptor cal que adopti una conformació *s-cis*, **81**, per tal que l'addició tingui lloc. Aquesta segona part del mecanisme és la menys coneguda, pràcticament no hi ha dades mecanístiques que ajudin a la seva comprensió. L'**esquema 30** mostra els dos camins proposats a la literatura que completen el cicle catalític, per acabar regenerant l'espècie catalíticament activa i donar el producte final de Michael, **79**.

3.9.3 Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael sota catàlisi de Cu(II), Ni(II) i Fe(III) amb lligands tipus "box"

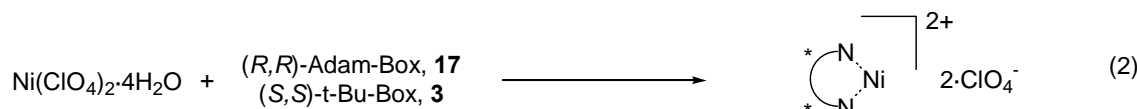
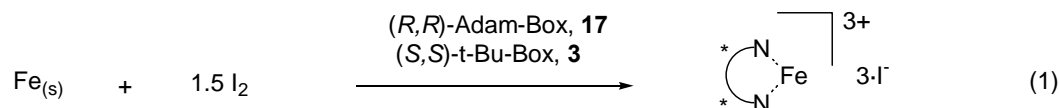
Un dels objectius de la present Tesi Doctoral és la cerca de noves reaccions per a l'ús dels lligands bis(oxazolina) desenvolupats en la catàlisi asimètrica. Aprofitant l'experiència adquirida fins ara en la catàlisi asimètrica i l'experiència del nostre grup d'investigació en la reacció de Michael catalitzada per metalls de transició, es va decidir estudiar l'inducció d'asimetria d'aquest tipus de lligands en les addicions conjugades tipus Michael.

La part experimental de la present Tesi Doctoral descriu detalladament els procediments. En un primer pas, es treballa en la preparació del catalitzador, i posteriorment s'addicionen els reactius per a la reacció de Michael. Per defecte, totes les reaccions s'han realitzat en dissolvents anhidres i atmosfera d'argó. En primer lloc, es van voler assajar complexos de Cu(II), Ni(II), i Fe(III).

El procediment general per a la preparació del sistema catalític $[(L^*)Cu](SbF_6)_2$ ja ha estat discutit a l'apartat **3.8.2**. El procediment general per a la preparació del sistema catalític $[(L^*)Fe]I_3$ és el següent:⁶² es disposa pols de ferro en atmosfera anhidre i d'argó i s'addicionen 1.5 equivalents de iode, més d'un equivalent de lligand quiral i el dissolvent. S'agita la mescla i s'escalfa a 50°C durant dues hores, posteriorment es deixa a temperatura ambient tota la nit. El iode oxida el Fe(0) a Fe(III), i resta com a contraió en forma de iodur (eq 1, **esquema 31**). Un cop filtrada, la solució ja és a punt de ser utilitzada com a catalitzador. El procediment general per a la preparació del sistema catalític $[(L^*)Ni](ClO_4)_2$ es descriu a continuació:¹²⁷ es disposa el perclorat de

¹²⁷ Hatimi, A.E.; Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 4229.

níquel i més d'un equivalent de lligand en etanol, es manté el sistema agitant a temperatura ambient durant una hora per tal que es pugui donar la coordinació (eq 2, **esquema 31**). S'evapora el dissolvent, i el cru resultant es fa servir com a catalitzador.



Esquema 31 Formació dels sistemes catalítics de Ni(II) i Fe (III).

Un cop preparats els catalitzadors, la reacció es manté a la temperatura desitjada i s'addicionen els reactius. La reacció es monitoritza per cromatografia en capa prima, i els productes finals es purifiquen mitjançant cromatografia en columna.

La **taula 16** mostra els resultats obtinguts en la catàlisi asimètrica de les reaccions de Michael (**esquema 32**) per Cu(II), Ni(II), i Fe(III) amb els lligands tipus “box” (*S,S*-*tert*-Bu-Box, **3**, i (*R,R*)-Adam-Box, **17**). Les reaccions s'han realitzat a temperatura ambient, usant clorur de metilè com a dissolvent, i fent treballar el sistema catalític a un 5 % molar.

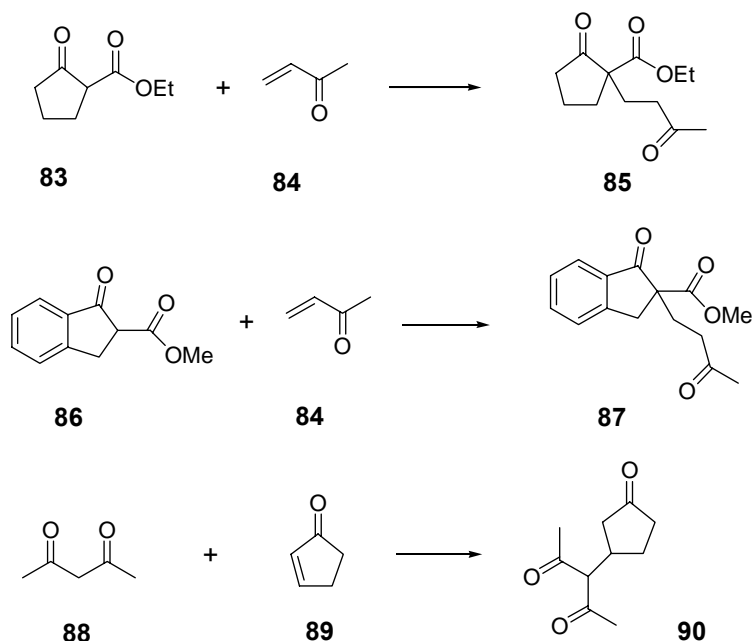
Taula 16 Resultats obtinguts en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael.

<i>Nu</i>	<i>E</i>	<i>Catalitzador</i>	<i>Producte (Rdt.)</i>	<i>% e.e.^a</i>
83	84	[((<i>R,R</i>)-Adam-Box)Cu] (SbF ₆) ₂	85 (93%)	<5%
83	84	[((<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box)Ni] (ClO ₄) ₂	85 (90%)	<5%
83	84	[((<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box)Fe] 3I	85 (96%)	<5%
86	84	[((<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box)Cu] (SbF ₆) ₂	87 (94%)	<5%
86	84	[((<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box)Ni] (ClO ₄) ₂	87 (44%)	<5%
88	89	[((<i>S,S</i>)- <i>tert</i> -Bu-Box)Cu] (SbF ₆) ₂	90 (62%)	<5%

Nu= nucleòfil

E= electròfil

(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'ús d'agents de solvatació quiral. Condicions detallades a l'apartat 3.11.2.



Esquema 32 Reaccions de Michael assajades.

En general s'observa un bon rendiment químic per tots els metalls i lligands assajats, però en tots els cassos l'excés enantiomèric és negligible. Els sistemes catalítics [((*R,R*)-Adam-Box)Cu] (SbF₆)₂ i [((*S,S*)-*tert*-Bu-Box)Cu] (SbF₆)₂ es van mostrar com a excel·lents inductors d'asimetria en la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i l'*N*-acrilòiloxazolidinona, **66**, en canvi, aquesta capacitat és nul·la en les addicions conjugades assajades. Si observem els dos intermedis proposats per a cada reacció (**figura 19**) es veu que en el cas de la Diels-Alder la olefina (zona reactiva) presenta una cara molt més impedida que l'altre. En canvi, l'intermedi corresponent a la reacció de Michael presenta el carboni intercarbonílic (zona reactiva) amb les dues cares igualment impedides.

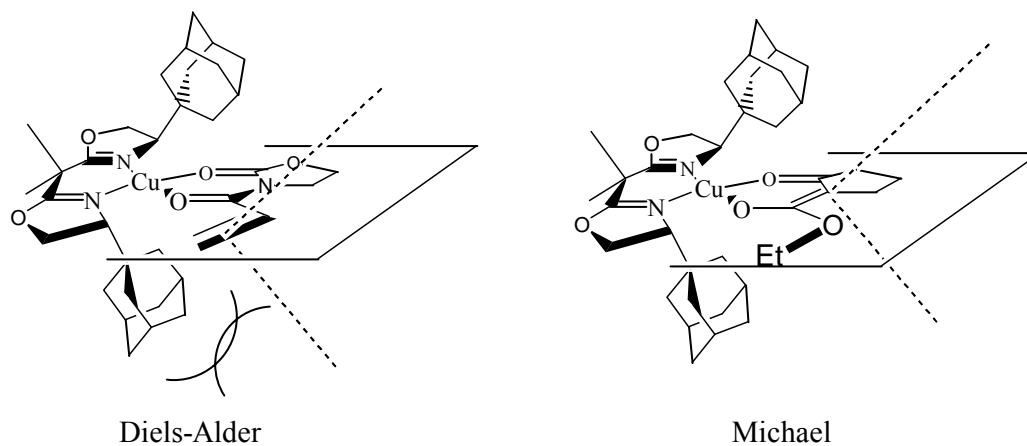


Figura 19 Intermedis proposats per a la reacció de Diels-Alder i Michael catalitzada per el complex Cu(II)-(*R,R*)-Adam-Box.

Aquesta és una possible explicació de la nul·la inducció d'asimetria trobada al usar Cu(II). Al utilitzar altres metalls com el Ni(II) o el Fe(III) no milloren els resultats, això significa que el canvi de geometria de coordinació que comporta l'ús d'aquests metalls no afecta al impediment estèric, deixant les dues cares del centre reactiu igualment impedides. També és important considerar que l'acceptor de Michael es coordina al centre metàl·lic, la metilvinilcetona, **84**, ho fa per l'oxigen carbonílic. El fet que aquest acceptor sigui monodentat fa disminuir les expectatives d'inducció d'asimetria ja que augmenten els graus de llibertat del sistema a l'estat de transició.

L'ús d'acceptors bidentats com l'*N*-acriloïloxazolidinona, **66**, ens ha de portar a un estat de transició més congestionat, on el nucleòfil i l'acceptor estan coordinats a la vegada al centre metàl·lic. Aquest intermedi tindrà menys graus de llibertat i ha de fer augmentar les possibilitats d'inducció d'asimetria. Aquestes foren les raons que ens van portar a l'assaig dels lantànids en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael, ja que aquests presenten un número de coordinació més elevat i han de permetre la coordinació simultània de nucleòfil i electròfil al centre metàl·lic. Els lligands escollits van ser els del tipus "pybox", ja que aquests són tridentats i presenten una cavitat de coordinació més ample i adequada a metalls grans com els lantànids.

3.9.4 Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael sota catàlisi de Sc(III), La(III), Yb(III) i Eu(III) amb lligands tipus "pybox"

La part experimental de la present Tesi Doctoral descriu detalladament els procediments per a l'execució de les catàlisi. En un primer pas, es treballa per a la preparació del catalitzador, posteriorment, es manté el sistema a la temperatura desitjada i s'addicionen els reactius per a la reacció de Michael. La reacció es monitoritza per cromatografia en capa prima. El procediment general per a la preparació del sistema catalític $[(L^*)M](TfO)_x$, on $M = (Sc^{3+}, La^{3+}, Eu^{3+}, Yb^{3+} \text{ o } Cu^{2+})$, ha estat discutit a l'apartat **3.8.2**.

La primera reacció assajada va ser entre 2-etoxicarbonil-ciclopentanona, **83**, i l'*N*-acriloïloxazolidinona, **66** (**esquema 33**). Com a metalls es van provar l'Sc(III), La(III), Eu(III), i Yb(III), es van escollir aquests per estudiar un possible efecte del canvi del

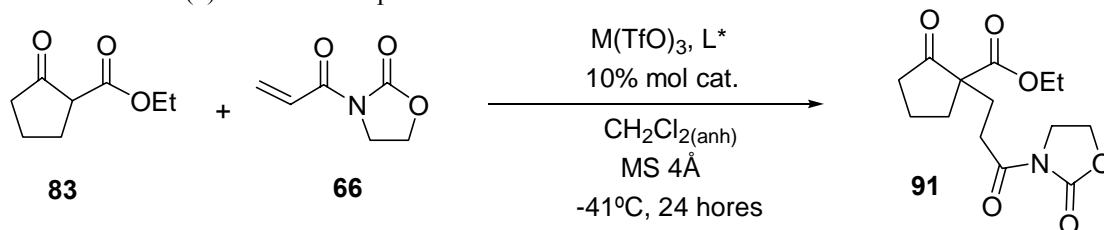
radi iònic del metall en els resultats. Com a lligands es van utilitzar el (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, i el comercialment assequible (*S,S*)-ip-pybox, **15**. La **taula 17** mostra els resultats obtinguts.

Taula 17

Metall	Radi Iònic	<i>L</i> *	Conversió ^b	% e.e. ^a
Sc ³⁺	0.870 Å	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	26%	0%
Yb ³⁺	0.985 Å	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	92%	10%
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	100%	0%
Eu ³⁺	1.066 Å	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	93%	14%
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	100%	20%
La ³⁺	1.160 Å	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	89%	4%
		(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	36%	0%

(a) Determinat per HPLC. Condicions descrites a 5.11.4. En tots els casos l'enantiòmer majoritari ha estat el segon eluït de la columna.

(b) Determinada per ¹H-RMN.



Esquema 33 Reacció de Michael estudiada.

Els rendiments obtinguts a la reacció han estat bons al utilitzar La(III), Eu(III) i Yb(III), en canvi, el Sc(III) es mostra com el menys actiu. L'enantioselectivitat és baixa, s'obté fins a un 20% e.e. al utilitzar Eu(III) complexat al (*R,R*)-Adam-pybox, **18**. L'efecte del radi iònic a l'enantioselectivitat no és significatiu. La diferència d'activitat catalítica entre el (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, i el (*S,S*)-ip-pybox, **15**, tampoc és significativa. Només cal destacar que al utilitzar Eu(III) els dos lligands quirals, amb configuració absoluta invertida, donen el mateix enantiòmer del producte final. Això ens suggereix que la geometria de coordinació en l'intermedi metall-ligand-enolat, **78**, per al dos lligands és diferent.

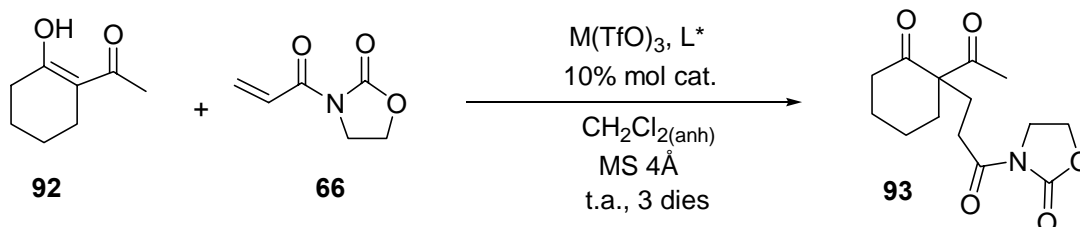
La següent reacció de Michael assajada va ser entre la 2-acetilciclohexanona, **92**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **66** (**esquema 34**). La 2-acetilciclohexanona és un compost β -dicarbonílic que presenta una tautomeria cetoenòlica desplaçada quasi totalment a la

forma enòlica. És per això que es va escollir aquest substracte, s'esperava que la majoritària forma enòlica facilités la formació del complex metall-ligand-enolat, **78**, això ens hauria de permetre disminuir més la temperatura, fet que podria traduir-se en un augment d'enantioselectivitat de la reacció. La **taula 18** mostra els resultats obtinguts.

Taula 18

Metall	L*	Conversió	% e.e. ^a
Sc ³⁺	(S,S)-ip-pybox	0%	-
Yb ³⁺	(S,S)-ip-pybox	100%	0%

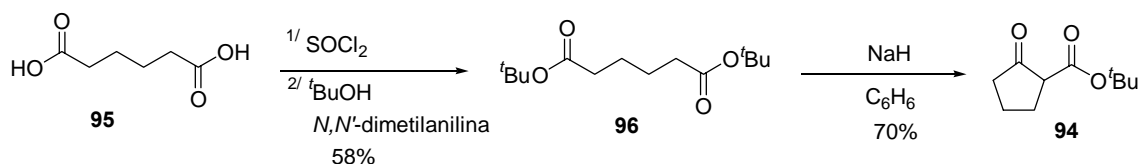
(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'addició de l'agent lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃.
Condicions descrites a **5.11.5**.



Esquema 34 reacció de Michael entre la 2-acetilciclohexanona, **92**, i la *N*-acrilòiloxazolidinona, **66**.

Els resultats obtinguts no foren satisfactoris. El nucleòfil assajat es mostra menys actiu, fan falta 3 dies a temperatura ambient per a completar la reacció, i l'enantioselectivitat és nul·la. L'Sc(III) es continua mostrant com el metall menys actiu per a la reacció de Michael. En vista d'aquests resultats no es van assajar els altres lantànids ni el nou lligand (*R,R*)-Adam-pybox, **18**.

La següent idea per tal de millorar els resultats de la **taula 17** va ser augmentar l'impediment estèric al grup ester del β-cetoester. Aquest major impediment estèric hauria d'ajudar a apantallar més una de les dues cares reactives de l'intermedi metall-ligand-enolat, **78**, aquest fet comportaria un augment de l'enantioselectivitat. Per tant, es va decidir assajar la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, com a nucleòfil. Aquest no és comercialment assequible, i es va haver de sintetitzar a partir de la esterificació de l'àcid adípic, **95**, per a la formació del corresponent diester, **96**, i posterior condensació de Dieckmann (**esquema 35**).



Esquema 35 Síntesi del 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**.

La **taula 19** mostra els resultats obtinguts en la reacció de Michael entre la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, i l'*N*-acriloiloxazolidinona, **66** (**esquema 36**).

Taula 19

Metall	L^*	Temps	T^a	Conversió	% e.e. ^a
Sc^{3+}	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	26 h	t.a.	100%	1%(P)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	6 h	t.a.	100%	4%(P)
Yb^{3+}	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	3 h	0°C ^c	100% ^b	76%(P)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	24 h	0°C	95%	4%(P)
Eu^{3+}	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	24 h	0°C	100%	58%(P)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	7 h	0°C	100%	32%(S)
La^{3+}	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	24 h	0°C	100%	20%(P)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	10 h	0°C	100%	44%(S)

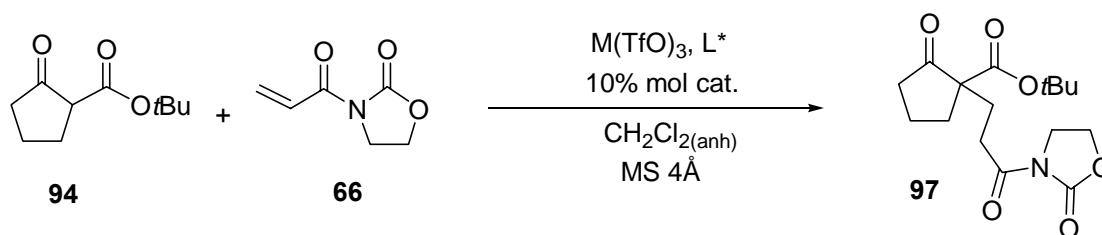
(a) Determinat per HPLC. Condicions descrites a **5.11.6**.

(b) El rendiment aïllat després de cromatografia en columna és del 67%.

(c) La mateixa reacció ha estat repetida a -27°C amb el mateix resultat final.

(P)= primer enantiòmer eluït de la columna és majoritari.

(S)= segon enantiòmer eluït de la columna és majoritari.



Esquema 36

L'escandi (III) es mostra com el metall menys actiu dels que s'han assajat, cal temperatura ambient per què la reacció vagi, i l'enantioinducció aconseguida és nul·la. Pel què fa la resta, tots mostren una bona activitat catalítica, s'ha de destacar un comportament asimètric dels dos lligands; el Yb(III) és el millor metall per al (*S,S*)-ip-pybox, **15**, mentre que el La(III) és el millor metall per al (*R,R*)-Adam-pybox, **18**. S'assoleix fins a un 76% e.e. quan s'utilitza Yb(III) i el lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**,

aquesta és la millor enantioselectivitat aconseguida fins al moment. L'impediment estèric al grup ester del nucleòfil ajuda d'alguna manera a l'enantioinducció de l'addició de Michael.

En vista d'aquests resultats, ens vam proposar augmentar l'impediment estèric a l'acceptor de Michael. Arran d'un treball publicat per K.A. Jorgensen^{119b} on obté magnífics resultats en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael utilitzant com acceptor el azodicarboxilat de dibenzil, es va decidir provar la reacció de Michael entre la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98** (eq 1, **esquema 37**). La **taula 20** mostra els resultats obtinguts.

No es va aconseguir de cap manera (HPLC, ¹H-RMN) la resolució d'enantiòmers del producte, **99**, per a la determinació de l'excés enantiomèric. Però sí que va ser possible amb el producte N-desprotegit, **100**, utilitzant un agent lantànid de desplaçament quiral per ¹H-RMN. Aquesta desprotecció va ser trobada per casualitat en la present Tesi Doctoral, i s'han obtinguts rendiments de fins al 76% (eq 2, **esquema 37**).

Taula 20 Reacció de Michael utilitzant el lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**, per la reacció **94+98**.

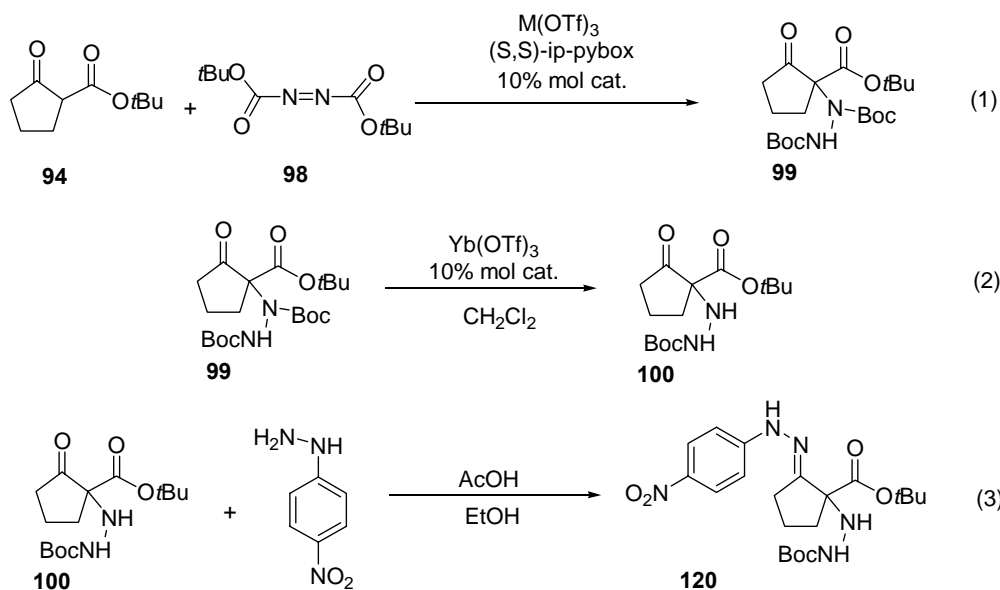
<i>Metall</i>	<i>CH₂Cl₂ (anh)</i>	<i>MS 4Å</i>	<i>T^a</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>% e.e.^a</i>
Sc ³⁺	Si	Si	t.a.	26 h	0%	-
	No	No	t.a.	26 h	0%	-
Yb ³⁺	Si	Si	-41°C→0°C	6.5 h	70%	70% (M)
	No	No	t.a.	4 h	76%	30% (L)
Eu ³⁺	Si	Si	-41°C→0°C	5.5 h	81%	>95% (M) ^b
	No	No	t.a.	4 h	55%	67% (M)
La ³⁺	Si	Si	0°C	2 h	78%	22% (M)
	No	No	-41°C	2 h	48%	40% (L)
Cu ²⁺	Si	Si	t.a.	48 h	51%	30% (M)
	Si	Si	t.a.	48 h	69%	0% ^c

(M) és un dels dos enantiòmers *R* o *S* del producte final, **99**. (L) és el seu enantiòmer.

(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'ús de l'agent lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃ amb el producte desprotegit, **100**. Condicions descrites a l'apartat **5.11.8**.

(b) Experiment repetit al 1% molar de catalitzador amb igual d'èxit.

(c) S'ha usat el lligand comercialment assequible (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**.



Esquema 37

Els resultats obtinguts mostren de nou com l'escandi (III) presenta nul·la capacitat catalítica. S'introdueix una nova variable: la presència o no d'aigua a la reacció. S'observa que aquesta influeix molt en la catàlisi, en general, amb la presència d'aigua, la reacció és més lenta i els excessos enantiomèrics varien fins el punt que s'inverteix l'enantioselectivitat de la reacció, com en el cas de l'iterbi (III). Les dues últimes entrades de la **taula 20** mostren el resultat obtingut al treballar amb Cu(II) i els lligands quirals (*S,S*)-ip-pybox, **15**, i (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, la enantioinducció obtinguda és baixa i nul·la respectivament. En canvi, quan es treballa amb Eu(III) s'obté >95% e.e., aquest és el millor resultat en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael obtingut en la present Tesi Doctoral. L'augment d'impediment estèric al grup ester del nucleòfil i al acceptor de Michael ens ha portat als millors resultats d'enantioinducció.

Per tal de determinar la configuració absoluta del producte **100** obtingut, es va derivatitzar a la corresponent hidrazona amb la *p*-nitrofenilhidrazina (eq 3, **esquema 37**). El producte obtingut, **120**, va resultar ser sòlid, i es van obtenir cristalls que actualment son analitzats per el Prof. Santiago García-Granda per difracció de raig-X.

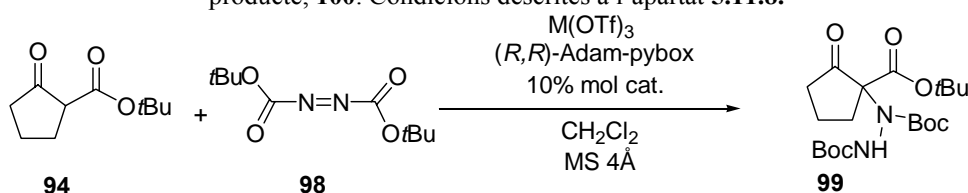
La **taula 21** mostra els resultats obtinguts en la mateixa reacció utilitzant el lligand amb més impediment estèric (*R,R*)-Adam-pybox, **18** (**esquema 38**).

Taula 21

<i>Metall</i>	<i>T^a</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>% e.e.^a</i>
Yb ³⁺	t.a.	24 h	31%	66% (L)
Eu ³⁺	-41°C	2 h	66%	86% (L)
La ³⁺	-41°C	2 h	71%	84% (L)

(L) és un dels dos enantiòmers *R* o *S* del producte final, **99**. (M) és el seu enantiòmer.

(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'ús de l'agent lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃ amb el producte, **100**. Condicions descrites a l'apartat 5.11.8.

**Esquema 38**

En aquest cas, l'iterbi (III) es mostra com el metall menys actiu. El La(III) i l'Eu(III) es mostren com metalls molt actius i enantioinductors, l'excés enantiomèric obtingut no és tan bo com en el cas del (*S,S*)-ip-pybox, **15**, però és el millor resultat obtingut amb el (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael.

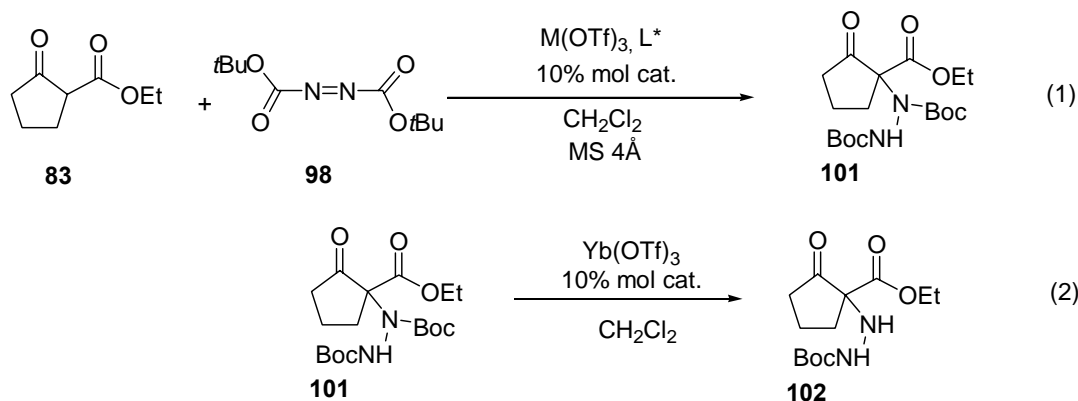
Per tal d'evaluar on era més important la presència d'impediment estèric per als bons resultats de la catàlisi, es va decidir assajar la reacció entre el 2-etoxicarbonilciclopentanona, **83**, amb el azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98** (eq 1, **esquema 39**). En aquest cas, s'ha disminuït l'impediment estèric al grup ester del nucleòfil i s'ha conservat el del acceptor de Michael. La **taula 22** mostra els resultats obtinguts.

Taula 22

<i>Metall</i>	<i>L*</i>	<i>T^a</i>	<i>Temps</i>	<i>Rdt.</i>	<i>% e.e.^a</i>
Yb ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	t.a.	7 h	85%	68% (E)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	t.a.	24 h	74%	0%
Eu ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	0°C	2 h	82%	62% (E)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	0°C	2 h	88%	12% (D)
La ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	0°C	2 h	84%	52% (E)
	(<i>R,R</i>)-Adam-pybox	0°C	2 h	79%	18% (E)

(E) és un dels dos enantiòmers *R* o *S* del producte final, **101**. (D) és el seu enantiòmer.

(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'ús de l'agent lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃ amb el producte N-desprotegit, **102** (eq 2, **esquema 39**). Condicions descrites a l'apartat 5.11.9.



Esquema 39

Els resultats mostren com l'iterbi és el metall menys actiu dels tres. L'europi i el lantani són els metalls més actius. En general, s'obtenen bons rendiments, el lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**, dona una enantioselectivitat més elevada que el seu homòleg (*R,R*)-Adam-pybox, **18**. Tot i això, el nivell d'enantioselectivitat ha baixat, fet que justifica que l'efecte de l'impediment estèric al grup ester del nucleòfil en l'enantioselectivitat de la reacció és el més important.

Finalment, a la última reacció de Michael assajada, es manté l'impediment estèric al nucleòfil i es disminueix al acceptor de Michael. Així, es va fer reaccionar la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, amb la metilvinilcetona, **84** (esquema 40). La taula **23** mostra els resultats obtinguts.

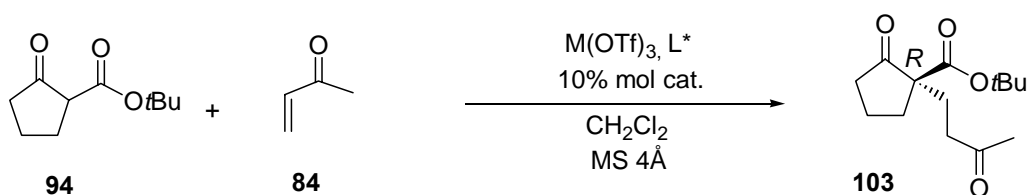
Taula 23

Metall	L^*	T^a	Temps	Rdt.	% e.e. ^a
Yb ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-41°C → t.a.	20 h	85%	86% (<i>R</i> ^b) ^c
Eu ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-41°C → t.a.	20 h	81%	65% (<i>R</i>)
La ³⁺	(<i>S,S</i>)-ip-pybox	-41°C → t.a.	20 h	81%	0%

(a) Determinat per ¹H-RMN mitjançant l'ús de l'agents lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃ amb el producte, **103**. Condicions descrites a l'apartat 5.11.7.

(b) Configuració absoluta determinada per comparació del seu poder rotatori amb el descrit a la literatura. $[\alpha]_D^{25} = +2.9^\circ$ ($c = 11.0$, CH_2Cl_2). (Lit.¹²⁰ $[\alpha]_D^{25} = +8.7^\circ$ ($c = 0.41$, $CHCl_3$) per 92% e.e. (*R*)-**103**).

(c) Experiment realitzat amb igual èxit al 1% molar de catalitzador.



Esquema 40

En aquest cas, l'activitat catalítica dels tres metalls és més o menys la mateixa. Els rendiments són bons, però l'enantioselectivitat és molt millor treballant amb iterbi que no pas amb lantani. La metilvinilcetona, **84**, és un acceptor de Michael amb molt poc impediment estèric, sembla doncs, que l'enantioselectivitat ve molt més influenciada per l'impediment estèric en el grup ester del nucleòfil que no pas per l'impediment estèric en l'acceptor de Michael.

L'anàlisi de l'excés enantiomèric del producte, **103**, s'ha realitzat per ^1H -RMN mitjançant l'addició del reactiu lantànid de desplaçament quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. La **figura 20** mostra la separació del senyal del protó metilènic en posició α de la cetona acíclica del producte **103**.

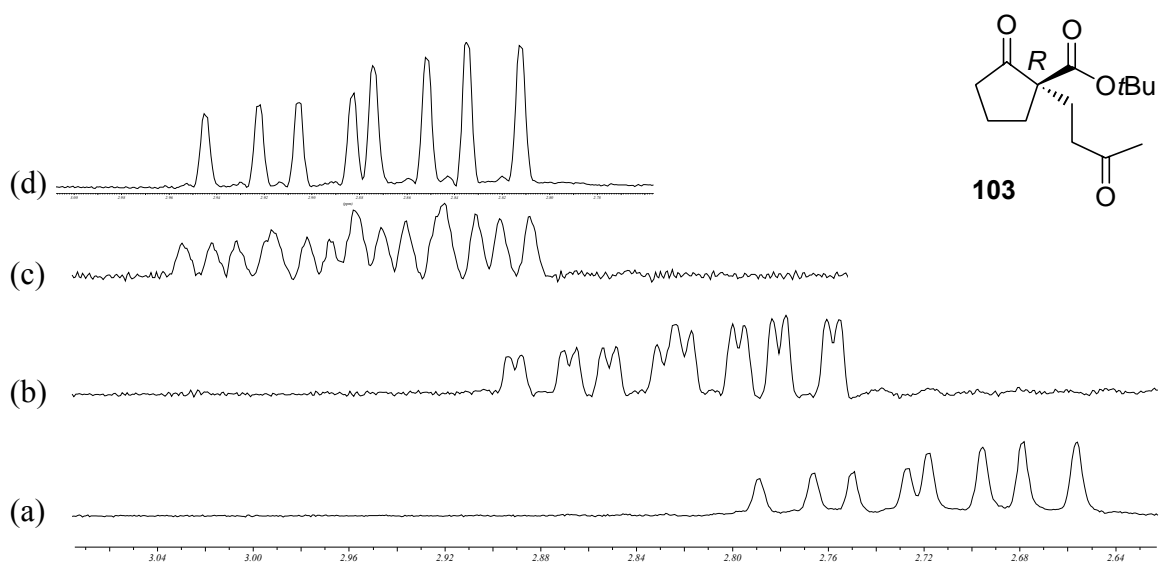


Figura 20 (a) espectre ^1H -RMN (250 MHz) de 10.7mg (0.042 mmols) de una mostra racèmica de **103** en 0.5 ml de CDCl_3 . (b) més 0.017 eq. de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (c) més 0.038 eq. de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (d) espectre ^1H -RMN (250 MHz) de 10.1 mg (0.040 mmols) de **103** al 86% e.e. (*R*) en 0.5 ml de CDCl_3 més 0.023 eq. de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Es va poder analitzar l'excés enantiomèric de la mateixa mostra per ^1H -RMN mitjançant l'addició de l'agent de solvatació quiral (*R,R*)-ABTE.¹²⁸ La **figura 21** mostra la separació del senyal de protó del grup *tert*-butil del producte **103**.

¹²⁸ (*R,R*)- α,α' -Bis(trifluoromethyl)-9,10-anthracenedimethanol, comercialitzat per ACROS ORGANICS.

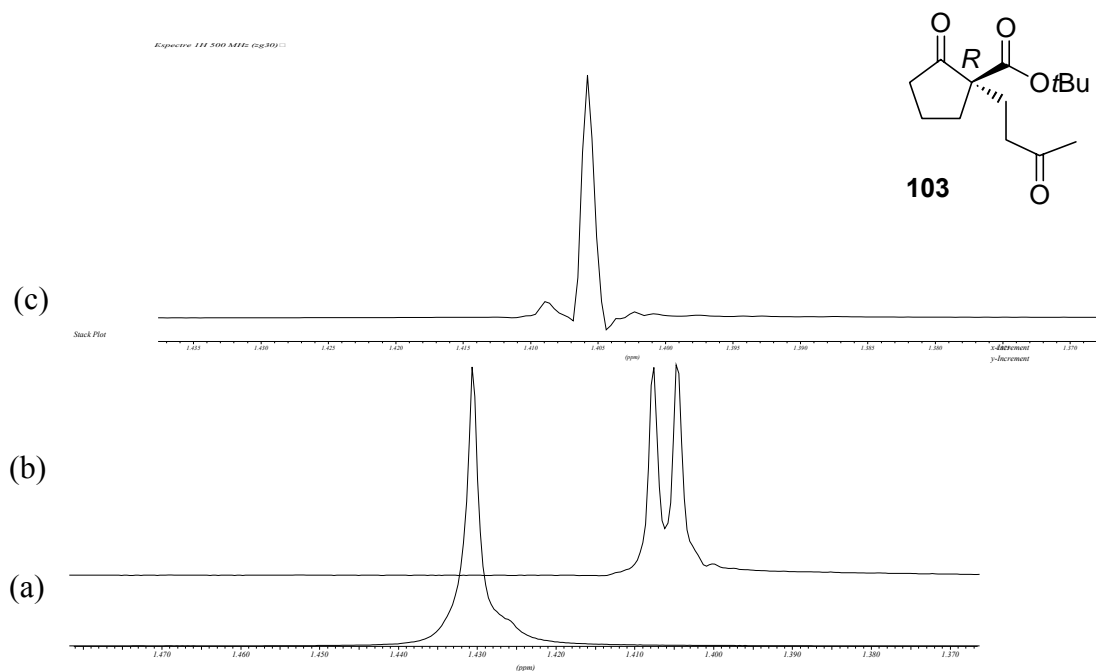


Figura 21 (a) espectre ^1H -RMN (500 MHz) de 3.9 mg (0.0153 mmols) de una mostra racèmica de **103** en 0.5 ml de CDCl_3 . (b) més 1.10 eq. de (*R,R*)-ABTE. (c) espectre ^1H -RMN (500 MHz) de 3.7 mg (0.0145 mmols) de **103** al 86% e.e. (*R*) en 0.5 ml de CDCl_3 més 1.10 eq. de (*R,R*)-ABTE.

3.10 Estudis mecanístics en la catàlisi per metalls de la reacció de Michael

3.10.1 Estudis mitjançant RMN del sistema catalític [La(OTf)₃ + (*S,S*)-ip-pybox] en la reacció entre el 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, i el azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98**

Els bons resultats obtinguts en la catàlisi asimètrica per lantànids i els lligands tipus “pybox” en aquesta reacció, ens van portar a realitzar estudis mecanístics utilitzant la RMN. Es van enregistrar espectres de ¹H-RMN de mescles equimolars del lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**, amb Yb(OTf)₃, Eu(OTf)₃ i La(OTf)₃, el lantani va resultar ser l'únic metall que permetia enregistrar bons espectres.

La **figura 22** mostra els resultats obtinguts en els experiments de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) amb mescles equimolars de La(OTf)₃, (*S,S*)-ip-pybox, **15**, i la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**.

La **figura 22a** mostra l'espectre de protó (CDCl₃, 400 MHz) del lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**, els números assignen el senyal de cada protó. La **figura 22b** mostra l'espectre enregistat al adicionar un equivalent de La(OTf)₃. Les senyals de protó del lligand mostren un desplaçament a camps baixos que confirma la seva coordinació amb el metall. Tot i això, apareixen varies senyals per cada protó, fet que suggereix que no es forma un únic complex, és possible que existeixin varis complexos en equilibri. Al adicionar a aquesta mescla un equivalent de la 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**, les senyals es tornen a redefinir en un espectre clar (**figura 22c**). És un espectre on les senyals del lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15**, i les del β-cetoester, **94**, estan desplaçades a camps més baixos, això implica que els dos estan complexats a la vegada al centre metàl·lic formant els complex **104**. S'ha de remarcar que l'espectre **22c** és independent de l'ordre d'addició dels productes. Aquest complex, **104**, presenta el β-cetoester, **94**, complexat al lantà amb la forma dicarbonílica. El protó intercarbonílic encara hi és present (3.45 ppm; en la forma lliure es troba a 3.07 ppm), a més, el senyal del grup *tert*-butil són dos singlets (1.51 i 1.53 ppm), indicant que hi ha dos complexos diastereomèrics degut a que s'ha mantingut el centre quiral del β-cetoester, **94**

L'estructura del complex, **104**, ha estat resolta mitjançant experiments de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSSY, HMQC i HMBC a 400 MHz.

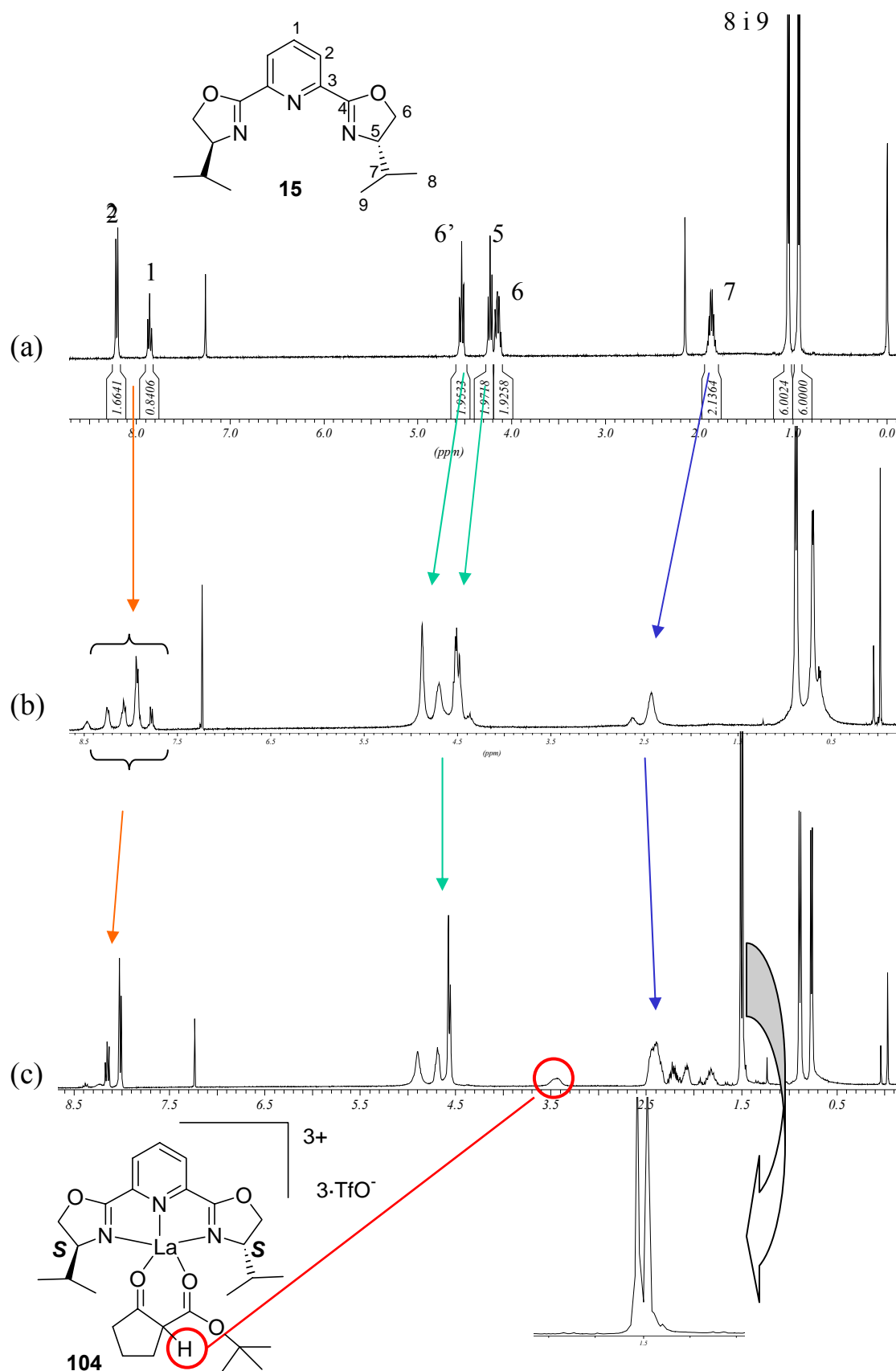


Figura 22 $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz. (a) 11.2 mg de (S,S)-ip-pybox, **15**, en 0.5 ml de CDCl_3 . (b) Addició sobre la mescla 22a de 21.8 mg (1 eq) de $\text{La}(\text{OTf})_3$. (c) Addició sobre la mescla 22b de 6.8 mg (1 eq) de la 2-*tert*-butoxycarbonyl-ciclopentanona, **94**.

La formació d'aquest intermedi, **104**, ha estat confirmat per experiments nOe intermoleculars. Els efectes nOe s'han observat principalment entre el grup *tert*-butil del β -cetoester, **94**, i els grups metil del lligand (*S,S*)-ip-pybox, **15** (figura 23).

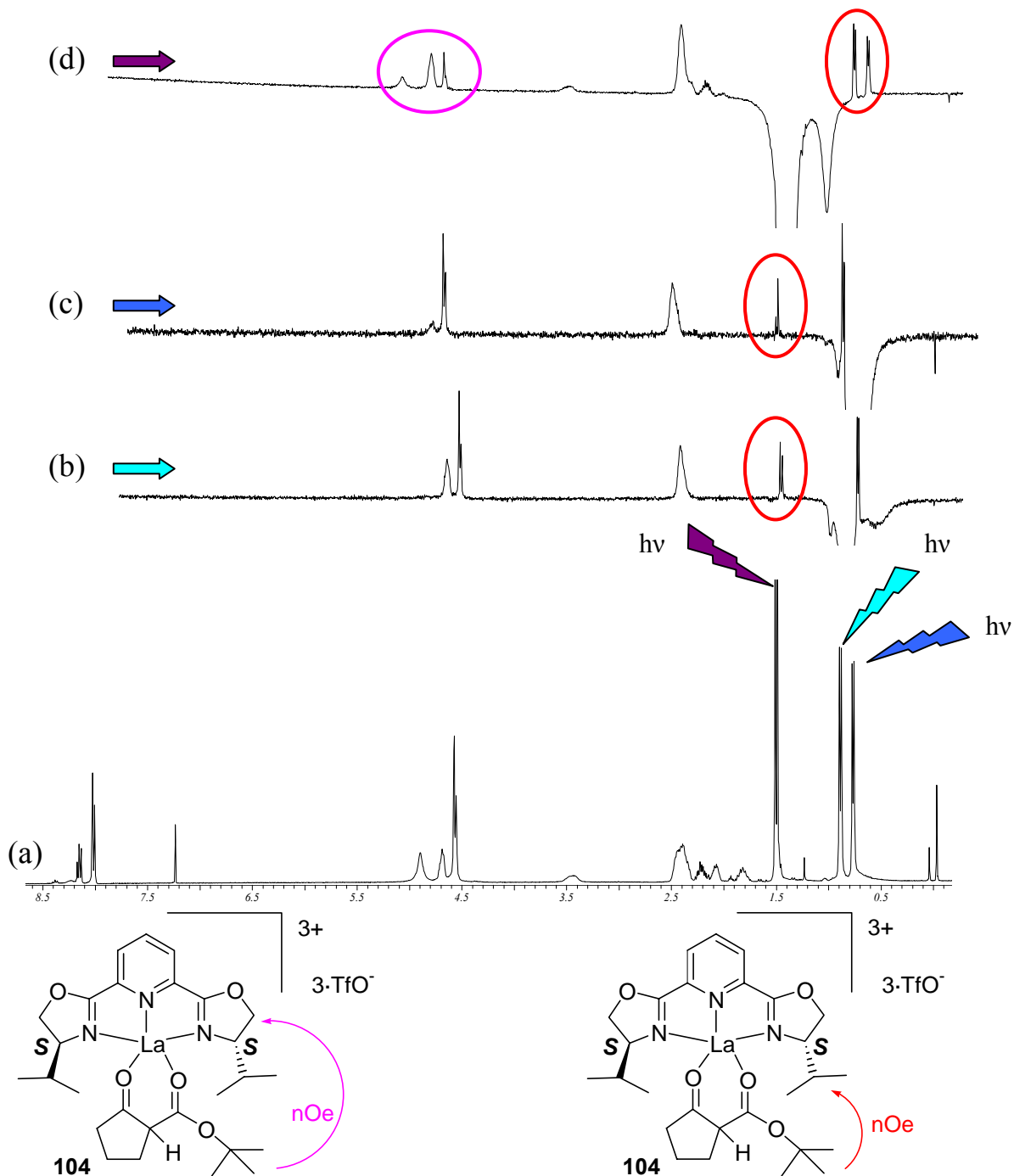
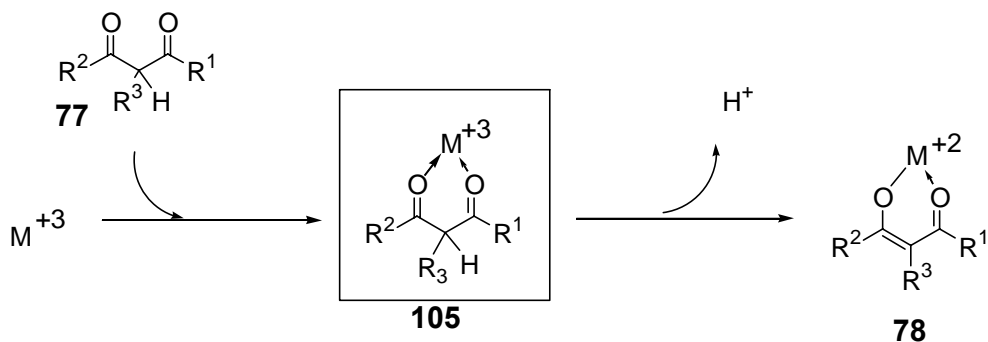


Figura 23 Experiments realitzats a 400 MHz. (a) ^1H -RMN del complex, **104**. (b) nOe al irradiar el metil a 0.91 ppm. (c) nOe al irradiar el metil a 0.79 ppm. (d) nOe al irradiar el grup *tert*-butil a 1.52 ppm.

L'addició de 2 equivalents de l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98**, al complex **104**, provoca la progressiva desaparició dels senyals del *tert*-butil (1.52 ppm) i del protó intercarbonílic (3.45 ppm) assignats al compost **104**. Paral·lelament, van apareixent les senyals del producte d'addició de Michael corresponent, **99** (eq 1, **esquema 37**).

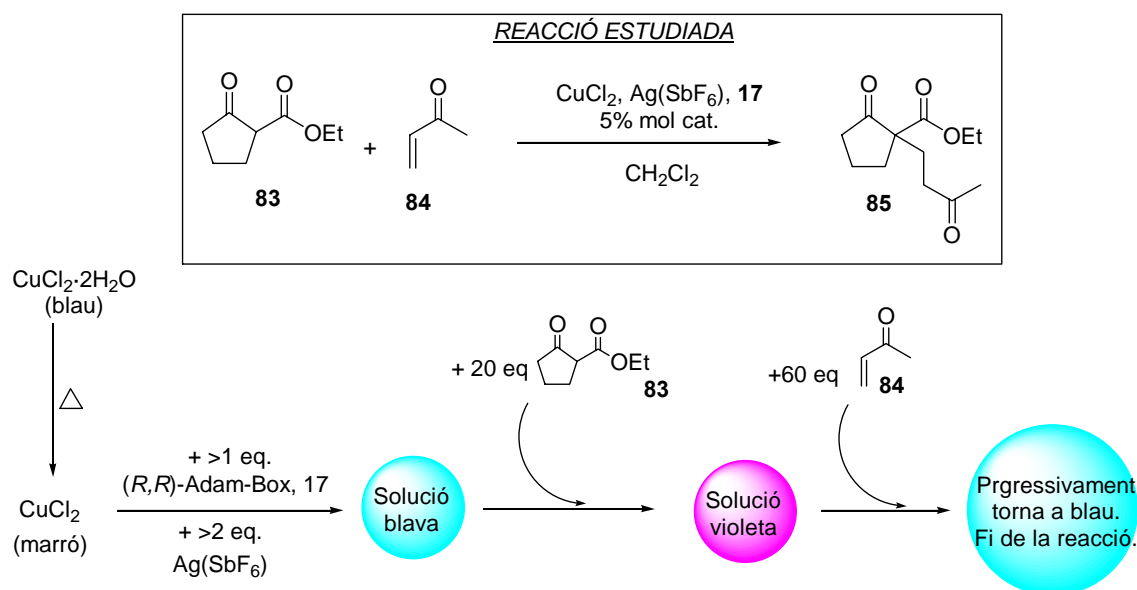
La identificació de **104** com a intermedi de la reacció, no és incompatible amb el mecanisme de Michael generalment acceptat, on el metall coordina al compost β -dicarbonílic en la seva forma d'enolat, **78**. El nou intermedi, **104**, presenta el protó intercarbonílic del compost β -dicarbonílic, quan està coordinat al centre metàl·lic. En algun moment de la reacció aquest protó s'ha de perdre per tal que l'addició conjugada pugui tenir lloc a través del corresponent enolat. Així, aquest intermedi, **104**, identificat en aquest apartat podria aportar un nou intermedi de reacció en el mecanisme general descrit per a la catàlisi per metalls de la reacció de Michael descrit a l'apartat 3.9.2. El metall coordina els dos oxígens del compost β -dicarbonílic, **105**, per augmentar l'acidesa del protó intercarbonílic i formar l'enolat, **78**, en absència de base (**esquema 41**).



Esquema 41 Nou intermedi proposat, **105**, abans de la formació de l'intermedi metall·ligand-enolat, **78**.

3.10.2 Estudis mitjançant UV-Vis i ESI-MS del sistema catalític $[\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2 + (R,R)\text{-AdamBox}]$ en la reacció entre la 2-etoxicarbonil-ciclopentanona, **83**, i la metilvinilcetona, **84**¹⁰¹

Durant la realització de les proves de catàlisi asimètrica entre la 2-etoxicarbonil-ciclopentanona, **83**, i la metilvinilcetona, **84**, catalitzada per el sistema $[\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2 + (R,R)\text{-AdamBox}]$ es van observar uns canvis del color de la reacció (**esquema 42**), aquest fet ens va portar a realitzar l'estudi de la reacció mitjançant l'espectroscòpia UV-Vis per tal d'obtenir informació sobre els intermedis de la reacció, és a dir, sobre el mecanisme.



Esquema 42 Reacció estudiada i observació experimental.

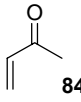
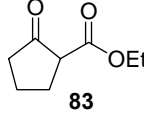
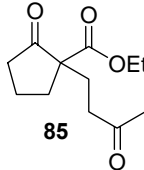
Tota coordinació o interacció dels nucleòfils o electròfils amb el metall ha de comportar un efecte en l'absorció UV-Vis, principalment a la regió visible. Així, es van enregistrar els espectres dels components de la reacció de Michael en la seva forma pura, els espectres de mescles de dos o més components, i una mescla corresponent a la reacció de Michael estudiada. Paral·lelament també es van enregistrar els espectres de masses mitjançant la tècnica ESI-MS¹²⁹ dels mateixos components i mescles de components.

¹²⁹ Realitzats conjuntament amb la Dra. Anna Roglans de la Universitat de Girona, en un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar Navigator (Finnigan AQA ThermoQuest) equipat amb font de ionització d'electrosprai. L'aparell es va fer operar en mode (ESI+) a un voltatge de 3 kV. Les mostres es van introduir a la font de ions de l'espectròmetre de masses mitjançant un injector Rheodyne amb un *loop* de 20 μl . La fase mòbil (100 $\mu\text{l}/\text{min}$ de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 70:30 v/v) era administrada a través d'una bomba d'HPLC P2000 (ThermoQuest) cap a la cambra d'ionització de l'electrosprai a 165°C, i es va utilitzar nitrogen com a gas assecant i nebulitzant. Els voltatges es van variar entre 10 i 100 eV. Les distribucions isotòpiques teòriques han estat calculades amb el programa *Isoform*.

En tots els experiments s'ha treballat amb una mescla *meso+d,l* del component Adam-Box, **17**, i per defecte, les mescles de components són equimolars.

La següent **taula 24** mostra els resultats obtinguts per les dues tècniques quan s'han analitzat els diferents components en la seva forma pura.

Taula 24 Valors obtinguts per a cada tècnica dels components purs.

	<i>UV-Vis</i>	<i>ESI-MS</i>
	$\lambda_{m\grave{a}x.} (\log \epsilon) (CH_2Cl_2)$	<i>m/z</i>
Adam-Box, 17	230 (2.53)	451 [M+H] ⁺
Cu(SbF ₆) ₂ , 106	750 (sh)	-
 84	235 (2.04) 323 (1.29)	-
 83	256 (forma enòlica)	157 [M+H] ⁺
 85	262 (2.14) 279 (2.16) 286 (2.16) (en 1,2-dicloroetà)	227 [M+H] ⁺ 244 [M+NH ₄] ⁺ 249 [M+Na] ⁺ 290 [M+Na+CH ₃ CN] ⁺

El següent pas va ser l'anàlisi mitjançant ambdues tècniques de diverses mescles de components. La **taula 25** mostra els resultats obtinguts de les diferents mescles **A**, **B**, **C**, **i D** per espectrometria ESI-MS, i la **figura 24** mostra els obtinguts per UV-Vis de les mescles **A**, **B**, **C**, i **E**.

Els resultats obtinguts per a la mescla **A** (color blau) evidencien la formació del complex **107** (**figura 26**). L'UV-Vis mostra un desplaçament hipsocròmic de 750 nm a 670-710 nm (**figura 24A**), aquesta nova banda és ampla (sh) i el màxim és de difícil localització. S'identifiquen diverses espècies per espectrometria ESI-MS (**taula 25**) de la mescla **A**. Entre elles cal destacar l'espècie **107-CH₃CN(SbF₆)** (**figura 25**) on el lligand Adam-Box està coordinat al coure(II). També s'identifiquen altres espècies on el lligand Adam-Box està coordinat a coure(I)¹³⁰ i a plata(I).¹³¹

¹³⁰ La reducció *in situ* d'espècies de coure(II) a coure(I) a la cambra d'electrosprai ja ha estat prèviament descrita: Gatlin, C.L.; Turecek, F.; Vaisar, T. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 3950.

¹³¹ Apareixen com a resultat de la preparació de la mescla Adam-Box + CuCl₂ + Ag(SbF₆). Descrit a **3.8.2.**

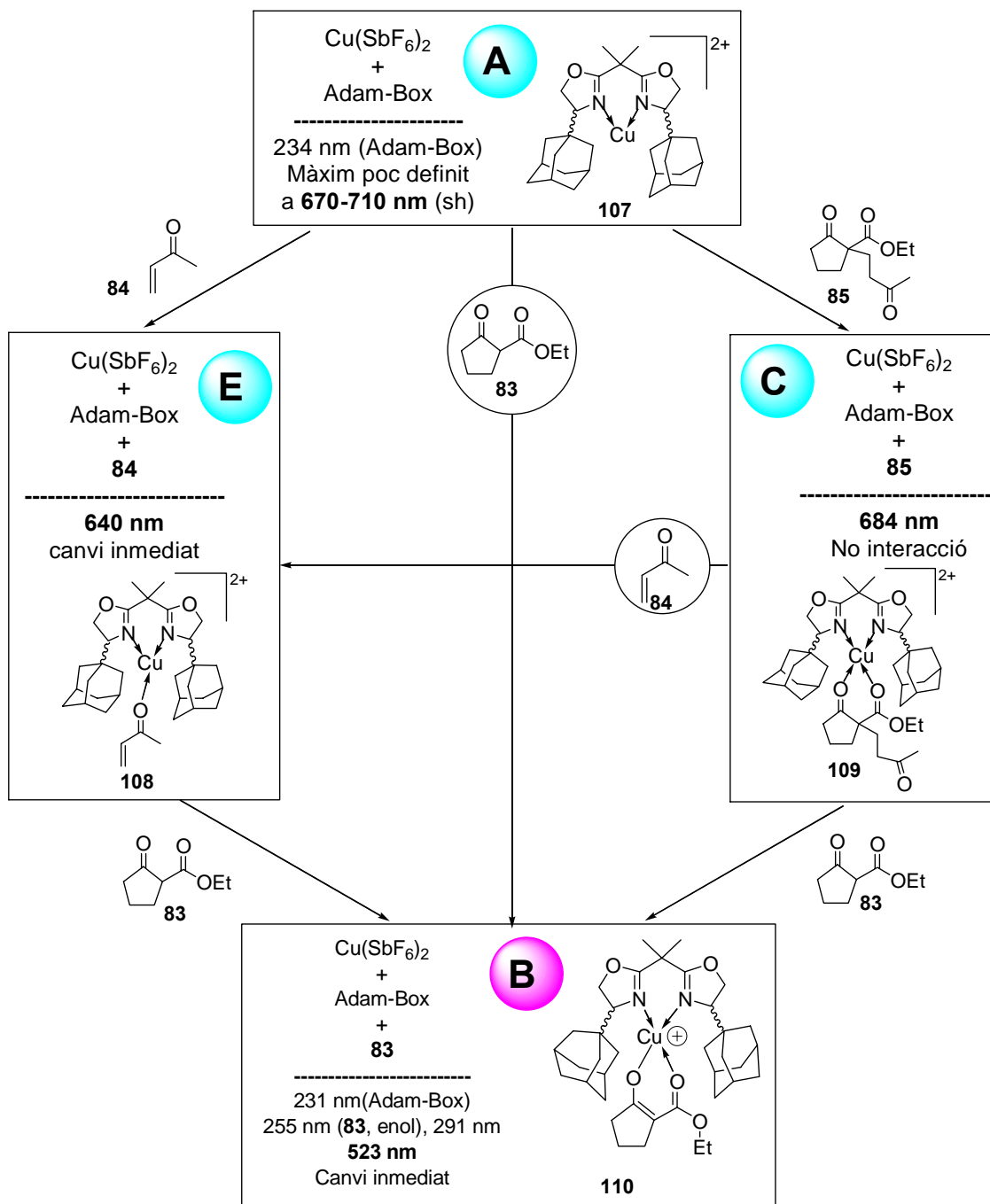
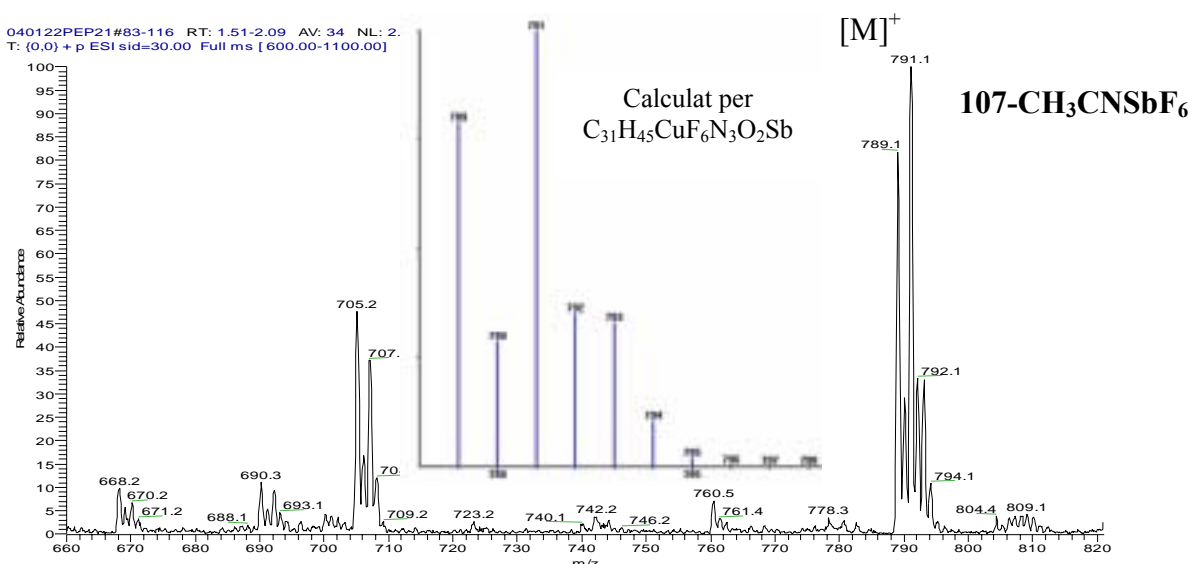


Figura 24 $\lambda_{\text{màx.}}$ (nm) en l'UV-Vis de les diferents mescules de components en CH₂Cl₂.

Taula 25 Estudi ESI-MS de diverses mescles de components.

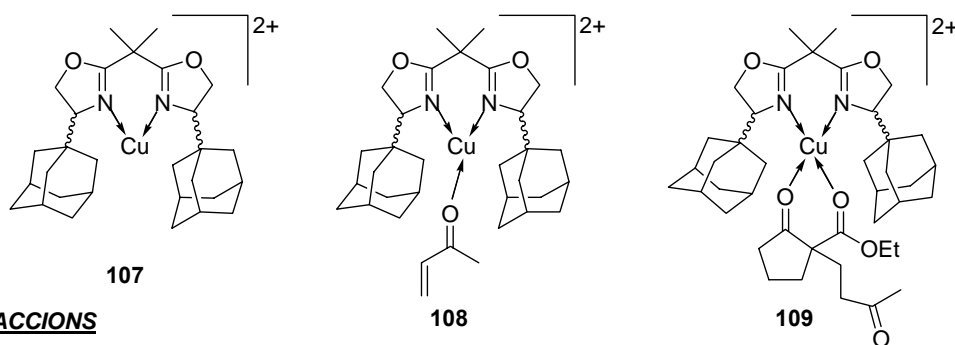
Mescla	Mescla de components	Espècies identificades ^a
A ^{b,c}	Adam-Box + Cu(SbF ₆) ₂	$m/z = 451$ [Adam-Box + H] ⁺ $m/z = 554-558$ (544) [(Adam-Box)Cu(CH ₃ CN)] ⁺ $m/z = 598-602$ (600) [(Adam-Box)Ag(CH ₃ CN)] ⁺ $m/z = 789-794$ (791) [(Adam-Box)Cu(CH ₃ CN)SbF ₆] ⁺ , 107-CH₃CNSbF₆ $m/z = 963-967$ (963) [(Adam-Box) ₂ Cu] ⁺ $m/z = 1007-1011$ (1009) [(Adam-Box) ₂ Ag] ⁺
B ^{b,c}	Adam-Box + Cu(SbF ₆) ₂ + 83	$m/z = 668-672$ (668) [(Adam-Box)Cu- enolat-83] ⁺ , 110 .
C ^c	Adam-Box + Cu(SbF ₆) ₂ + 85	$m/z = 974-979$ (976) [(Adam-Box)Cu(85)SbF ₆] ⁺
D ^c	83 + Cu(SbF ₆) ₂	$m/z = 300-303$ (300) [(enolat-83)Cu(CH ₃ CN) ₂] ⁺ , 111 . $m/z = 536-541$ (538) [(83)Cu(CH ₃ CN) ₂ SbF ₆] ⁺ , 112 $m/z = 610-614$ (612) [(83) ₂ CuSbF ₆] ⁺ $m/z = 628-632$ (630) [(83) ₂ Cu(H ₂ O)SbF ₆] ⁺

- (a) Els valors de m/z representen el valor mínim i màxim de la distribució isotòpica. El valor entre parèntesis correspon al pic més abundant. No s'han inclòs els pics no identificats en l'espectre.
 (b) Mostra dissolta en CH₃CN i diluïda en CH₃CN/H₂O a 70:30.
 (c) Mostra dissolta en CH₂Cl₂ i diluïda en CH₃CN/H₂O a 70:30.

**Figura 25** Relació isotòpica teòrica i obtinguda per al cluster **107-CH₃CN(SbF₆)** en l'espectrometria ESI-MS de la mescla **A**.

El següent pas fou l'estudi de les interaccions de la mescla **A** amb cada un dels reactius de la reacció de Michael, **83** i **84**, i amb el producte final de la reacció, **85**.

La mescla **E** (color blau) presenta un desplaçament de banda hipsocròmic en l'UV-Vis (de 670-710 nm a 640 nm) immediat (**figura 24E**), aquest fet invita a pensar en la formació d'un complex ternari del tipus **108** (**figura 26**), però no s'ha detectat cap estructura semblant per espectrometria ESI-MS. La mescla **C** (color blau), no s'evidencia cap tipus d'interacció per UV-Vis (**figura 24C**), però l'espectrometria ESI-MS (**taula 25**) mostra la formació d'un cluster ternari d'estructura **109**-(SbF₆) (**figura 26**). Aquest cluster evidencia la capacitat de les formes β-dicarboníliques neutres de coordinar el coure(II).



ESTUDI INTERACCIONS

UV-Vis	Si	Si	No
ESI-MS	Si	No	Si

Figura 26

Els resultats obtinguts en les mescles **C** i **E**, contrasten amb la convergència que mostra la mescla **B** (color violeta), ja sigui addicionant el β-cetoester, **83**, a la mescla **A**, **C** o **E** (**figura 24**). La mescla Cu(SbF₆)₂ + **83** + Adam-Box (**B**) mostra una interacció entre els tres components clarament definida (**figura 24B**) per UV-Vis, independentment de l'ordre d'addició. Al addicionar el β-cetoester, **83**, l'UV-Vis mostra immediatament un desplaçament hipsocròmic de les bandes cap a 523 nm. Paral·lelament en l'espectrometria ESI-MS s'identifica l'espècie **110** (**figura 27**), complex ternari on el lligand Adam-Box i el β-cetoester, **83**, en la seva forma d'enolat, coordinen a la vegada el centre metàl·lic de coure(II).

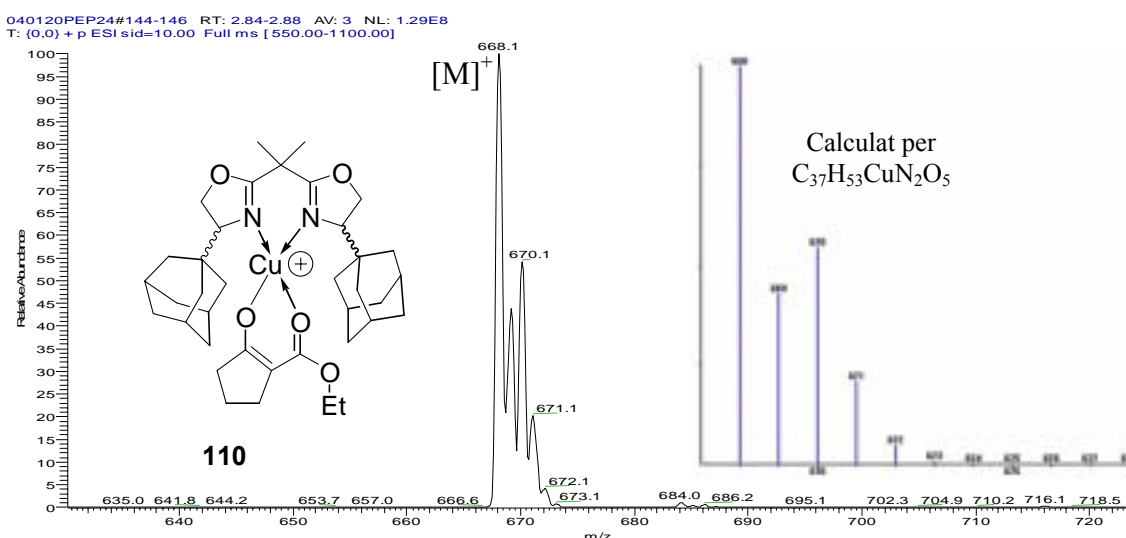


Figura 27 Relació isotòpica teòrica i obtinguda per al complex **110** en l'espectrometria ESI-MS de la mescla **B**.

També s'ha estudiat la mescla $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2 + \mathbf{83}$ (**D**) que no mostra cap màxim definit per sobre de 300 nm en l'UV-Vis. En canvi, l'espectrometria ESI-MS identifica diversos clusters entre el coure(II) i el β -cetoester, **83**, on aquest pot estar coordinat tant en forma d'enolat (**111**) com en forma dicarbonílica (**112**) (o enòlica) (**figura 28**). Aquest fet evidencia la capacitat del coure(II) de coordinar compostos β -dicarbonílics en la seva forma dicarbonílica (o enòlica), però també es troben complexos de coure(II) amb el compost β -dicarbonílic en la seva forma d'enolat. L'addició de Adam-Box sobre la mescla **D** condueix immediatament a les característiques trobades per a la mescla **B**. La complexació simultània d'un lligand bidentat de nitrogen tipus "box" comporta un efecte immediat en la coordinació del compost β -dicarbonílic al coure(II), afavorint el procés de formació de l'enolat, **110**.

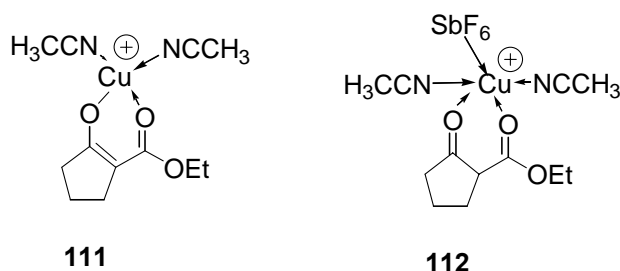


Figura 28 Estructures identificades per espectrometria ESI-MS de la mescla **D**.

Finalment, es va examinar l'addició d'un excés de metilvinilcetona, **84**, a la mescla **B** per tal de monitoritzar mitjançant les dues tècniques la reacció de Michael. L'espectrometria ESI-MS va identificar l'espècie **110** $[(\text{Adam-Box})\text{Cu-enolat-83}]^+$ a

temps 0, 1, 2, i 5 hores. Al cap d'un dia només era identificable l'espècie de coure(I) centrada a $m/z=963-967$ (963) $[(\text{Adam-Box})_2\text{Cu}]^+$, ja identificada prèviament a la mescla **A**. La reacció també va ser monitoritzada per UV-Vis (**figura 29**), el màxim detectat entre les 0 h i les 5 hores (522-528 nm) coincideix amb el del complex ternari **110**. Al final de la reacció, desapareix la banda a 523 nm i apareix de nou la banda a 639 nm corresponent a la interacció entre la metilvinilcetona, **84**, i el complex de coure(II) amb el Adam-Box, **108** (**figura 24E**).

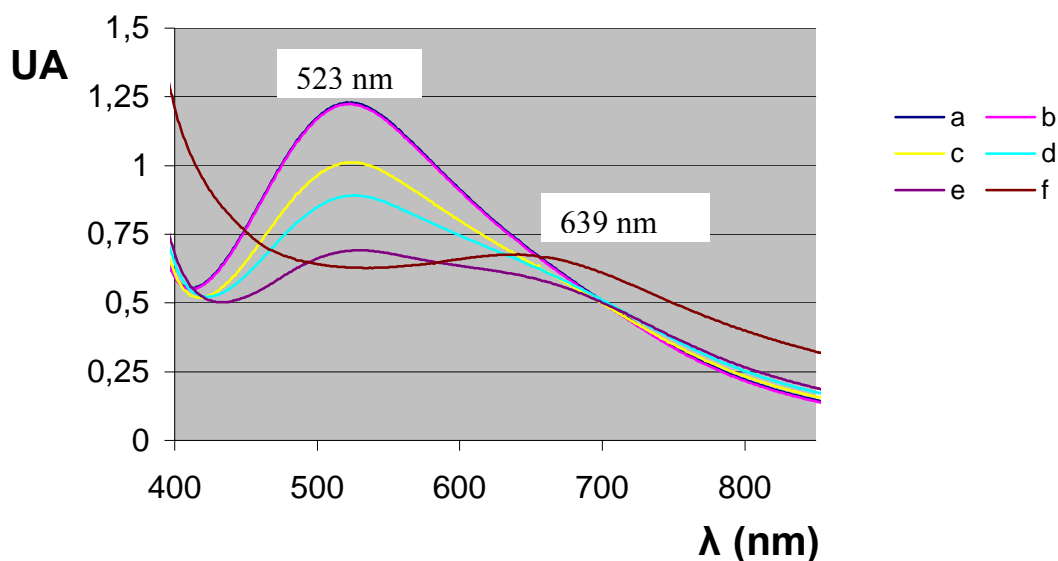


Figura 29 Monitorització de la reacció de Michael per UV-Vis. (a) mescla **B**. Addició d'un excés de metilvinilcetona, **84**, a temps (b) 0 hores. (c) 1 hora. (d) 2 hores. (e) 5 hores. (f) 1 dia.

Entre tots els experiments UV-Vis i ESI-MS es poden extreure una sèrie de dades que permeten una millor comprensió del mecanisme de la reacció de Michael catalitzada per coure(II) (**figura 30**).

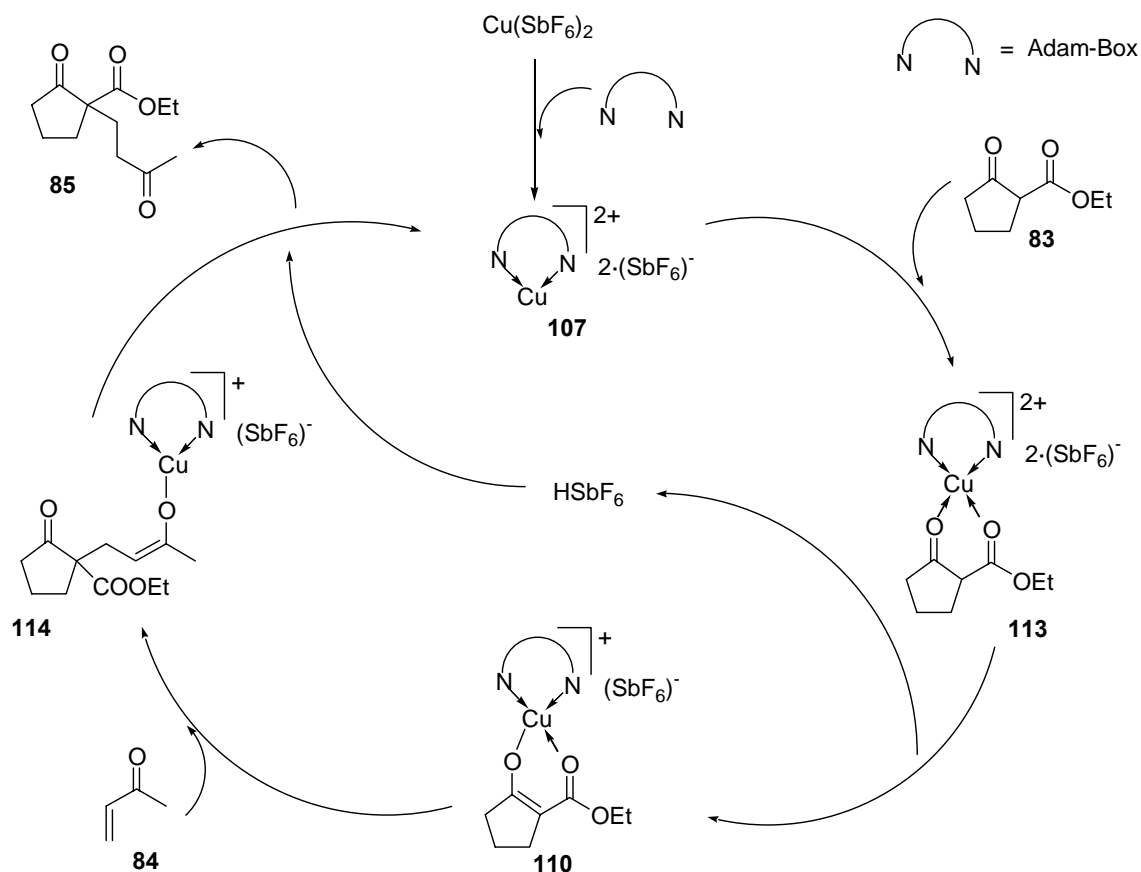


Figura 30 Mecanisme proposat en la reacció de Michael catalitzada per coure(II).

El mecanisme s'inicia amb la coordinació del lligand Adam-Box amb el $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ per a la formació de l'espècie catalíticament activa, **107**. El compost β -dicarbonílic, **83**, coordina al complex de coure(II), **107**, en la seva forma dicarbonílica per a la formació de **113**. Aquesta espècie perd ràpidament el protó intercarbonílic per a la formació de l'intermedi **110**, i s'allibera HSbF_6 . Aquest complex ternari és el que s'ha identificat en les proves mecanístiques, així, l'etapa determinant de la velocitat de la reacció és l'addició conjugada-1,4 de la metilvinilcetona, **84**, al complex **110**. Les últimes etapes del mecanisme no han pogut ser estudiades, així, abans d'alliberar el producte final, **85**, i regenerar l'espècie catalíticament activa, **107**, es proposa la formació de l'intermedi, **114**, en acord amb el mecanisme proposat per Kocovský descrit a l'apartat 3.9.2.

3.11 (R,R)- α,α' -Bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 115: un agent de solvatació quiral per a la resolució d'enantiòmers de compostos β -dicarbonílics¹³²

Aquest apartat s'enmarca en la present Tesi Doctoral com a resultat de la necessitat de determinació de l'excés enantiomèric de diversos productes d'addició de Michael descrits a l'apartat 3.9.4. Es va recórrer a l'ús de l'agent de solvatació quiral (R,R)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 115, (R,R)-ABTE[®],¹³³ arran d'una col·laboració establerta amb el grup del Prof. Albert Virgili del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

3.11.1 Introducció

Fins a finals dels anys 60, els mètodes més utilitzats per determinar la puresa enantiomèrica eren els mètodes òptics, concretament la mesura del poder rotatori. Aquests impliquen mesurar la rotació òptica sota unes condicions experimentals molt ben definides, i la comparació de la dada obtinguda amb un valor de poder rotatori conegut i mesurat sota les mateixes condicions, d'una de les formes enantiomèricament pures del compost.

La necessitat de disposar de mètodes d'anàlisi més sensibles i fiables per tal de determinar la puresa enantiomèrica d'un compost ha fet que la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) sigui, actualment, una de les tècniques més emprades en aquest camp juntament amb la cromatografia de gasos (CG), la de líquids (HPLC) i l'electroforesi capil·lar.

La Ressonància Magnètica Nuclear és una tècnica aquiral, i per tant, no permet distingir molècules enantiomèriques donat que les ressonàncies de dos nuclis enantiotòpics són isòcrones, és a dir, els espectres de RMN de soluts enantiomèrics són idèntics. Així doncs, la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant aquesta tècnica, implicarà l'ús d'un auxiliar quiral que converteixi la barreja enantiomèrica en una barreja diastereomèrica. Els diastereòmers sí que poden ser diferenciats per RMN, ja que els seus nuclis presenten diferents desplaçaments químics, o sigui, són anisòcrones.

¹³² Comelles, J.; Estivill, C.; Moreno-Mañas, M.; Virgili, A.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11541.

¹³³ Comercialitzat per ACROS ORGANICS. Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753.

Actualment, existeixen tres tipus d'auxiliars quirals:¹³⁴ els agents de derivatització quiral (CDA), els reactius lantànids de desplaçament quiral (CLSR),¹³⁵ i els agents de solvatació quiral (CSA).¹³⁶ Si els auxiliars són efectius, la diferència de desplaçaments químics $\Delta\delta$ provocada serà gran i la integració de les bandes donarà una mesura directa de la puresa enantiomèrica de la barreja. Cal remarcar que l'exactitud de la mesura dependrà també de l'aparell de RMN utilitzat i de la qualitat de l'espectre enregistrat.

Els agents de solvatació quiral (CSA) formen complexos d'associació diastereomèrics de vida curta amb cada un dels enantiòmers de la mescla problema. Cada complex dona lloc als seus propis senyals en l'espectre de RMN, fet que permet quantificar els enantiòmers individualment amb una simple integració. La proporció relativa d'aquests en la mostra problema es veurà reflectida directament en les intensitats dels dos pics de ressonància. Si el solut és racèmic presentarà dos senyals d'igual intensitat, si és enriquit enantiomèricament es veuran dos pics de diferent intensitat i si el solut és enantiomèricament pur, l'espectre mostrarà un únic senyal.

A l'hora de valorar l'actuació d'un agent de solvatació quiral cal tenir en compte, a més de la $\Delta\delta$ aconseguida que els senyals de l'espectre de RMN del CSA no poden interferir en els senyals de la mostra a analitzar, i que el CSA ha de ser soluble en solvents orgànics comuns i no molt polars.

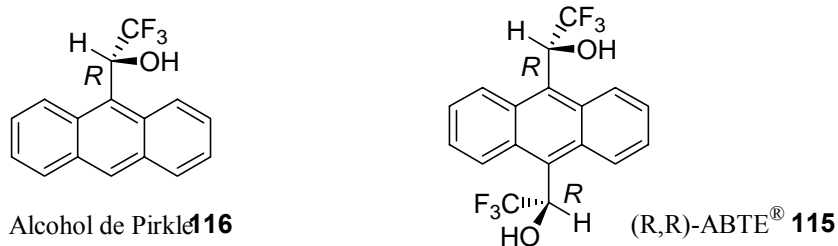
La determinació de la puresa enantiomèrica d'una mostra problema *via* CSA, és un mètode ràpid i simple de dur a terme. Aquests auxiliars quirals, no presenten problemes de resolució cinètica ni de racemització. Un altre factor important és que els CSA no han de ser necessàriament enantiomèricament purs. El principal inconvenient de la tècnica és que els valors de $\Delta\delta$ tendeixen a ser petits (0-10 Hz per ¹H-RMN a 100 MHz). Si es treballa, però, amb instruments de RMN de camp magnètic més alt (400 MHz, 500 MHz) aquest problema es minimitza.

El (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **115**, (*R,R*)-ABTE, és un agent de solvatació quiral de la família de l'alcohol de Prirkle, **116** (**figura 31**).

¹³⁴ Per a revisió en l'ús d'auxiliars quirals per a la determinació de la puresa enantiomèrica per RMN veure: (a) Wenzel, T.J.; Wilcox, J.D. *Chirality* **2003**, *15*, 256. (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

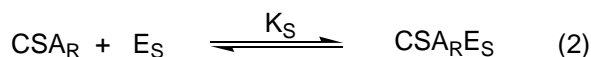
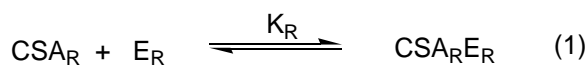
¹³⁵ Sullivan, G.R. *Top. Stereochem.* **1976**, *10*, 287.

¹³⁶ Prirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

**Figura 31**

Aquests agents de solvatació, a més de tenir grups funcionals adients per donar lloc a interaccions amb el solut a analitzar, contenen en la seva estructura un grup aromàtic que indueix una més gran diferenciació dels senyals degut a la seva anisotropia i a les interaccions π - π -stacking. La rigidesa també és un factor important en la diferenciació ja que implica menys graus de llibertat en els complexos formats.

L'estudi de l'equilibri que té lloc entre el CSA enantiomèricament pur (CSA_R) i cada un dels enantiòmers del solut (E_R , E_S) durant el procés de solvatació, permet determinar les causes del desdoblament dels senyals de RMN d'aquests enantiòmers quan es troben en un entorn enantiopur. Considerant que els complexos diastereomèrics formats són binaris i que treballem en excés de CSA, fet que permet ignorar els efectes d'interacció solut-solut, les equacions d'equilibri es poden expressar de la següent manera:



Quan l'equilibri és prou ràpid, respecte l'escala de temps de la RMN, en l'espectre s'observen dues senyals: un que correspondrà a la mitjana dels senyals E_R i el complex CSA_RE_R i l'altre que correspondrà a la mitjana entre els senyals de E_S i el complex CSA_RE_S .

Els desplaçaments químics observats per a cada un d'aquests dos senyals venen descrits per les següents expressions:

$$\delta_{obsR} = \rho_{ER}\delta_{ER} + (1-\rho_{ER})\delta_{CSARER} \quad (3)$$

$$\delta_{obsS} = \rho_{ES}\delta_{ES} + (1-\rho_{ES})\delta_{CSARES} \quad (4)$$

on ρ_{ER} i ρ_{ES} són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures E_R i E_S respectivament, les quals dependran del valor de les constants K_R i K_S .

El fet que els dos nuclis sense complexar siguin enantiomèrics $\delta_{ER} = \delta_{ES}$, fa que el valor de l'anisocronia observada s'expressi com:

$$\Delta\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{obsR}} - \Delta\delta_{\text{obsS}} \quad (5)$$

Així queden reflectides les causes de la diferenciació del desplaçament químic ($\Delta\Delta\delta$). Una de les causes és deguda a l'anisocronia intrínseca ($\delta_{\text{CSAi Ei}}$) de les associacions diastereomèriques formades, les quals donen lloc a espectres de RMN intrínscament diferents. I l'altre ve provocada pel fet que K_R i K_S són diferents, és a dir, els dos complexos no presenten la mateixa estabilitat sinó que un és més estable que l'altre.

3.11.2 Estudis de resolució enantiomèrica de compostos β -dicarbonílics mitjançant l'agent de solvatació quirals (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **115**, (*R,R*)-ABTE

L'agent de solvatació quirals (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **115**, (**figura 32**) (*R,R*)-ABTE, existeix en dues conformacions que estan en equilibri, on els dos grups funcionals es posicionen en una configuració *cisoide* o *transoide* respecte l'anell antracènic. El conformer *cisoide* ha de ser responsable d'una major enantiodiscriminació ja que pot formar associats bidentats amb compostos polifuncionals.

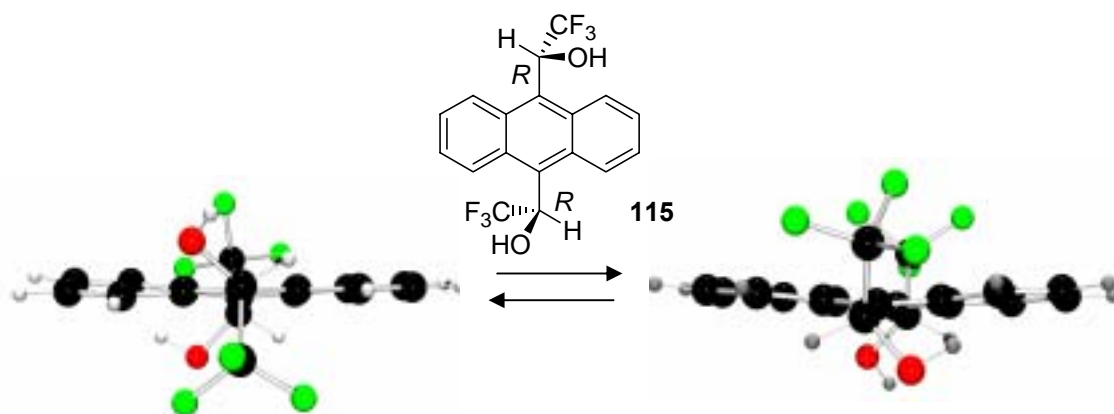


Figura 32 Conformacions *cisoide* i *transoide* adoptades per el (*R,R*)-ABTE.

L'estabilitat dels associats substrate-(*R,R*)-ABTE depèn principalment d'interaccions febles (pont d'hidrogen, π,π -stacking...) que seran molt semblants per als dos enantiòmers del substrate. La diferència rau en la geometria tridimensional dels associats formats per a cada enantiòmer, així, la diferent posició relativa de l'anell

aromàtic respecte els nuclis observats és el que causa l'enantiodiferenciació observada per RMN.

En primer lloc, calia establir una metodologia experimental per a la realització dels experiments de RMN. Aquests van ser enregistrats en un aparell de RMN de la firma Bruker a un camp magnètic de 11.75 T, operant a una freqüència de 500 MHz. El dissolvent emprat en tots els cassos va ser CDCl_3 , i es va treballar a una concentració de 0.033 mM aproximadament. La temperatura era controlada (± 0.1 K), i els desplaçaments químics es mostren en parts per milió (ppm) en relació a la senyal del TMS. Tots els experiments es va dur a terme incrementant la quantitat de (*R,R*)-ABTE, **115**, respecte el substrate, per a cada addició, s'enregistrava l'espectre a diferents temperatures.

El primer substrate estudiat va ser el *N*-*t*-Boc-3-acetil-4-oxonorvalinat d'etil, **117**.¹³⁷ La **figura 33** mostra fragments dels espectres RMN de protó (280°K) per al compost, **117**, quan es van afegir diverses relacions molars del (*R,R*)-ABTE, **115**.

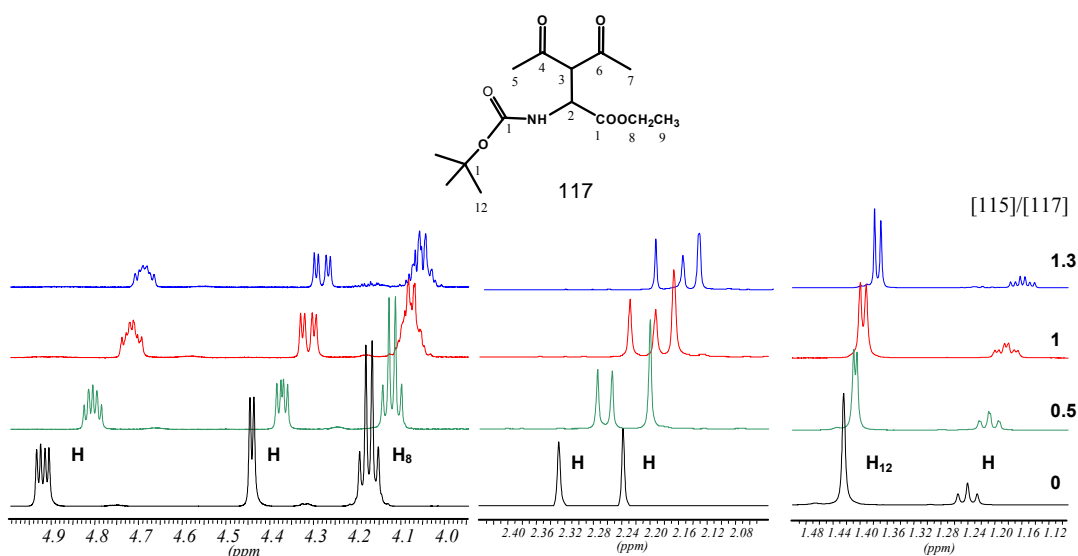


Figura 33 Evolució de l'espectre de protó de **117** al adicionar (*R,R*)-ABTE, **115**.

En general, els protons del compost **117** es desplacen cap a camps alts al adicionar el CSA, **115**, i en diversos protons s'observa enantiodiferenciació. La major enantiodiferenciació s'observa en els protons H5 (o H7) i H3 en la unitat β -dicetònica del compost, **117**. La **taula 26** mostra les diferències en el desplaçament químic ($\Delta\Delta\delta$) per ambdós enantiòmers per a cada addició de (*R,R*)-ABTE, **115**, a cada temperatura.

¹³⁷ Lloris, M.E.; Moreno-Mañas, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7119.

Taula 26 Diferències en els desplaçaments químics d'alguns protons pels enantiòmers de **117**.

[115]/[117]	T/K	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)			
		H_5 or H_7	H_3	H_9	H_{12}
0.5	300	0.013	0.010	-	-
1	300	0.024	0.019	0.004	0.006
1.3	300	0.034	0.025	0.007	0.008
0.5	280	0.020	0.015	0.002	0.005
1	280	0.036	0.026	0.006	0.009
1.3	280	0.038	0.028	0.007	0.009
0.5	265	0.028	0.021	-	0.007
1	265	0.052	0.036	0.006	0.011

La **figura 34** mostra una geometria hipotètica de l'associat format entre el (*R,R*)-ABTE, **115**, i el compost **117**, on s'han format dos tipus diferents de ponts d'hidrogen: el primer entre el grup hidroxil de **115** i els dos grups cetona de **117**, i el segon entre el grup hidroxil de **115** i el carbonil d'amida de **117**. Amb aquesta disposició, el protó H3 i un dels grups metilcetona de **117** estan sota la influència de l'anisotropia de l'anell antracènic.

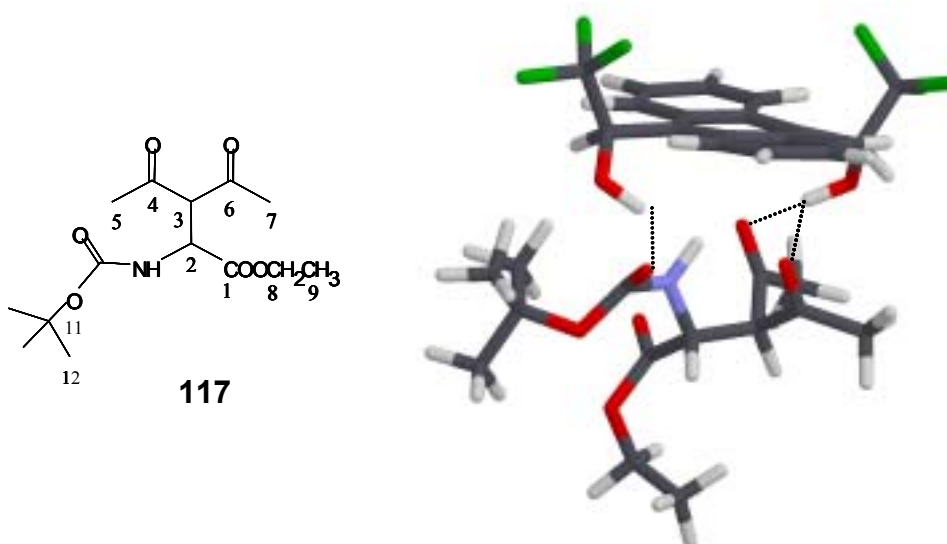
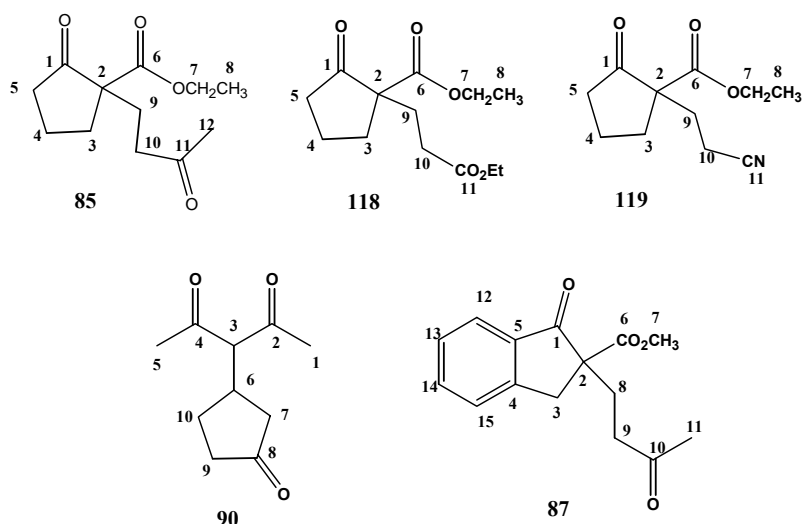


Figura 34 Model hipotètic per a l'associació entre **117** i el (*R,R*)-ABTE, **115**.

La **figura 35** mostra la resta de compostos β -dicarbonílics disubstituïts en la posició α estudiats, la enantiodiferenciació obtinguda per aquests compostos es mostra a la **taula 27**. La seva característica comú és que són compostos β -dicarbonílics amb un tercer carbonil situat a quatre enllaços dels dos primers.

Taula 27 Enantiodiferenciació ($\Delta\Delta\delta$, ppm) per ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) obtinguda per els corresponents enantiòmers de **85**, **90**, **118** i **119** en presència del CSA, **115**.

<i>Compost</i>	$\delta_{R,S}$ (ppm)	[CSA]/[compost]	$\Delta\Delta\delta$ /ppm 265 T/K	$\Delta\Delta\delta$ /ppm 280 T/K	$\Delta\Delta\delta$ /ppm 300 T/K
85	H8, 1.2179	0.50	0	0	0
		1.00	0.003	0.0012	0.0013
		1.50	-	-	0
	H12, 2.1062	0.50	0	0	0
		1.00	0.0024	0.002	0
		1.50	-	-	0.0038
	H10, 2.6717	0.50	0.0073	0.0067	0.0055
		1.00	0.0114	0.011	0.0099
		1.50	-	-	0.0117
118	H10, 2.2039	0.50	0.0038	0.0038	0.0029
		1.00	0.0109	0.0076	0.0067
		1.50	-	-	0.0074
119	H10, 2.2035	0.50	0.004	0.0034	0.0025
		1.00	0.0059	0.0055	0.0048
		1.50	-	0.0059	0.0054
90	H7, 1.7760	0.50	0.0364	0.0236	0.0158
		1.00	0.0577	0.0422	0.0242
	H1 o H5, 2.1829	0.50	0.0034	0.0017	0
		1.00	0.0059	0	0.0008
	H5 o H1, 2.2231	0.50	0.0028	0.0017	0
		1.00	0.0056	0	0.0028
	H3, 3.6212	0.50	0.0342	0.0221	0.0156
		1.00	0.0526	0.0403	0.0258

**Figura 35** Formules i numeració arbitrària per els compostos β -dicarbonílics.

Els compostos estructuralment similars **85**, **118** i **119** mostren una major enantiodiferenciació als protons diastereotòpics H10, que es troben prop del carbonil

(C11) o del grup ciano (C11). La presència d'aquests grups a aquesta posició afavoreix la complexació amb el (*R,R*)-ABTE, **115**. Així, la enantiodiferenciació resulta ser òptima a la posició de H10.

Es va obtenir una excel·lent enantiodiferenciació en els desplaçaments químics d'ambdós enantiòmers del compost **90**, es va observar un $\Delta\Delta\delta$ de fins a 0.053 ppm en el protó intercarbonílic H3.

La millor enantiodiferenciació observada pel compost **87** va ser en un protó H9 (en posició equivalent als protons H10 per **85**, **118** i **119**) i al grup metil (H11), ambdós situats al costat del carbonil (C10). Aquest compost també mostra una bona enantiodiferenciació en els protons aromàtics (**taula 28** i **figura 36**), possiblement com a conseqüència d'un possible efecte de π - π -stacking amb el sistema aromàtic del CSA (*R,R*)-ABTE, **115**.

Taula 28 Enantiodiferenciació ($\Delta\Delta\delta$, ppm) per ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) obtinguda per els corresponents enantiòmers de **87** en presència del CSA, **115**.

$\delta_{R,S}$ (ppm)	[CSA]/[87]	$\Delta\Delta\delta$ /ppm		
		265 T/K	280 T/K	300 T/K
H12, 7.7708	0.50	0.0084	0.0062	0
	1.00	0.0147	0.0104	0.0066
	1.50	-	-	0.0085
H14, 7.6337	0.50	0.0059	0.0038	0
	1.00	0.0094	0.006	0.0028
	1.50	-	-	0.0057
H15, 7.4699	0.50	0.0031	0	0
	1.00	0.0088	0.0063	0
	1.50	-	-	0
H13, 7.4108	0.50	0.0080	0.0059	0
	1.00	0.0143	0.0112	0.0070
	1.50	-	-	0.0084
H3, 3.6678	0.50	0.0069	0.0053	0
	1.00	0.0123	0.0091	0.0072
	1.50	-	-	0.0089
H3', 3.0383	0.50	0	0	0
	1.00	0.0042	0	0
	1.50	-	-	0
H9, 2.6258	0.50	0.0127	0.0118	0.0091
	1.00	0.0198	0.0163	0.0122
	1.50	-	-	0.0161
H9', 2.5111	0.50	0.0113	0.0084	0.0061
	1.00	0.0197	0.0143	0.0096
	1.50	-	-	0.0118
H11, 2.1241	0.50	0.0117	0.0095	0.0070
	1.00	0.0182	0.0153	0.0117
	1.50	-	-	0.0143

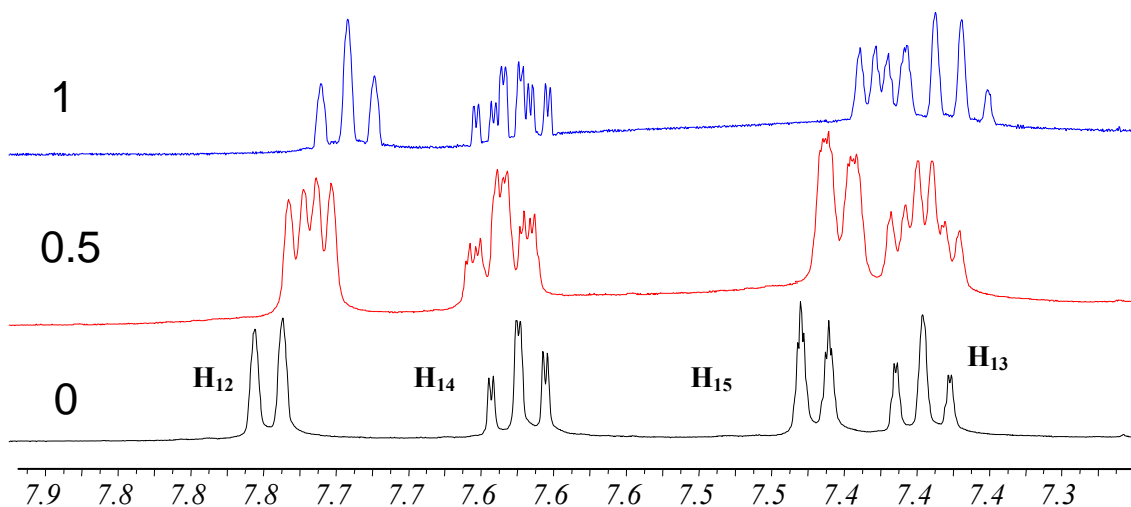


Figura 36 Evolució de la part aromàtica de l'espectre ^1H -RMN (265°K) del compost **87** quan s'addicionen 0.5 i 1.0 eq. de (*R,R*)-ABTE, **114**.

Fins ara, s'ha aplicat el CSA (*R,R*)-ABTE, **115**, com agent enantiodiferenciador per a una sèrie de compostos 1,3-dicarbonílics. Sembla que la presència d'un tercer grup d'anclatge (carbonil o ciano) a la posició relativa 1,5 respecte als dos carbonils en beta augmenta la enantiodiferenciació. Per determinar el grau d'influència d'aquest tercer punt d'anclatge, es va estudiar l'enantiodiferenciació induïda per el (*R,R*)-ABTE, **115**, en compostos simplement β -dicarbonílics, **83** i **86** (figura 37).

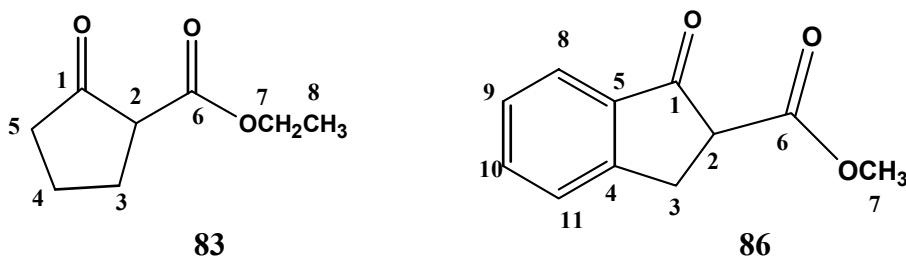


Figura 37 Estructures i numeració arbitràries per als compostos β -dicarbonílics, **83** i **86**.

Els estudis es van realitzar en les mateixes condicions experimentals. Els resultats mostren que dos grups carbonils en posició relativa 1,3 són suficients per observar enantiodiferenciació (taula 29), tot i que quan hi ha un tercer grup (carbonil o ciano) addicional els resultats són millors. Per als compostos **83** i **86**, el protó intercarbonílic H2 és un dels que mostra més enantiodiferenciació, fins a un màxim de $\Delta\Delta\delta = 0.0199$ (per a **83**).

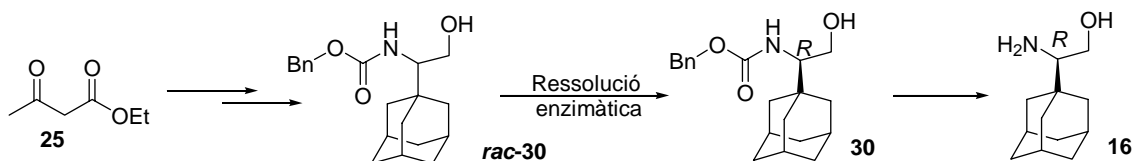
Taula 29 Enantiodiferenciació ($\Delta\Delta\delta$, ppm) per ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) obtinguda per els corresponents enantiòmers de **83** i **86** en presència del CSA, **115**.

Compost	$\delta_{r,s}$ (ppm)	[CSA]/[compost]	$\Delta\Delta\delta$ /ppm		
			265 T/K	280 T/K	300 T/K
83	H2, 3.1433	0.50	0.0111	0.0096	0.0086
		1.00	0.0196	0.0186	0.0172
		1.50	-	0.0199	0.0188
	H8, 1.2833	0.50	0.0034	0.0027	0.0025
		1.00	0.0066	0.0059	0.0049
		1.50	-	0.0062	0.0056
86	H9, 7.4021	0.50	0	0	0
		1.00	0.0064	0.0057	0.0043
		1.50	-	-	0.0060
	H2, 3.7465	0.50	0.0042	0.0042	0.0041
		1.00	0.0077	0.0076	0.0076
		1.50	-	-	0.0081
	H3, 3.5747	0.50	0	0	0
		1.00	0.0073	0.0069	0.0060
		1.50	-	-	0.0066

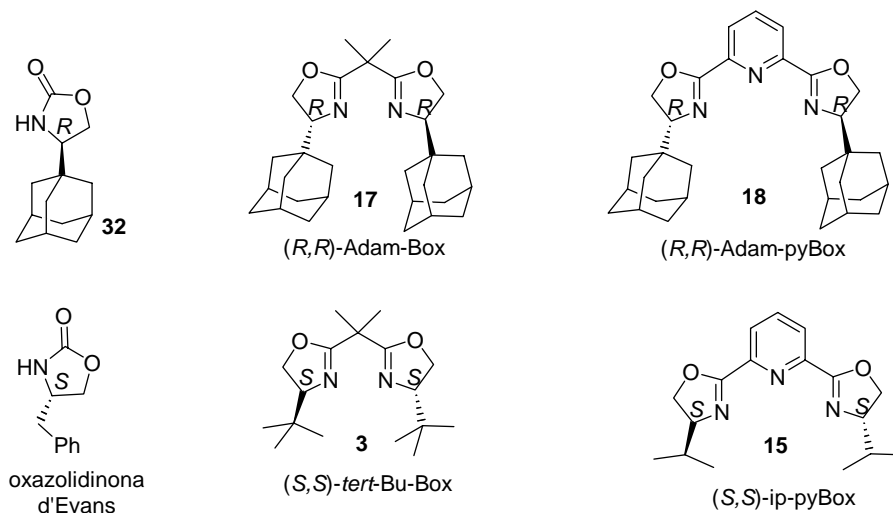
Es troba que el CSA (*R,R*)-**115** és un excel·lent agent per a la enantiodiferenciació de compostos β -dicarbonílics i els corresponents aductes d'addició de Michael. El protó intercarbonílic es mostra com el més sensible a la enantiodiferenciació. Per altra banda, els aductes de Michael, que presenten un carboni quaternari a la posició intercarbonílica, també presenten enantiodiferenciació, principalment als protons en posició alfa respecte el grup activant de l'acceptor de Michael.

4. Resum i conclusions

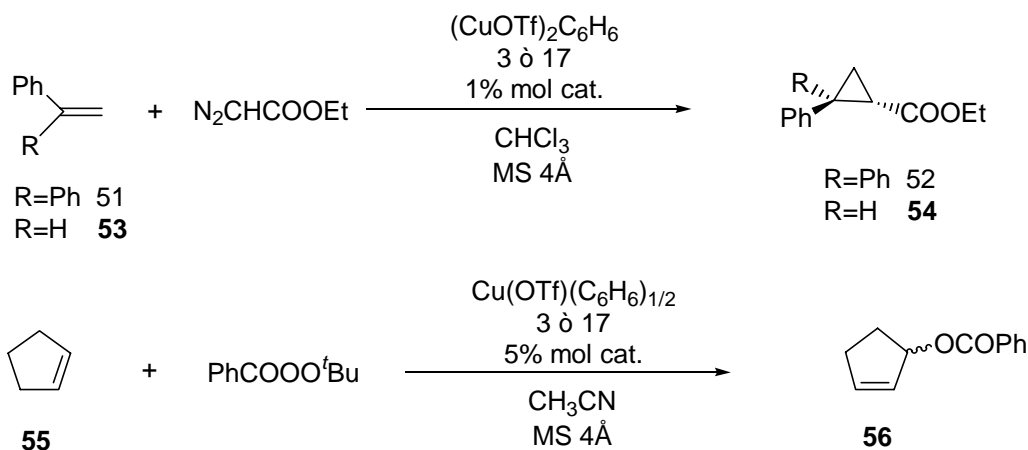
1. En la present Tesi Doctoral s'ha realitzat la síntesi del (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**, de forma enantiopura a partir del producte comercialment assequible acetoacetat d'etil, **25**. L'etapa clau d'aquesta ruta sintètica és la resolució enzimàtica, que transesterifica selectivament l'aminoalcohol *N*-protegit, *rac*-**30**, restant inalterat el substracte de partida, **30**, de forma enantiopura (>99% e.e.). La posterior desprotecció del grup benziloxicarbonil permet la obtenció de l'aminoalcohol enantiopur **16** amb un rendiment total del 7%. La síntesi proposada pel Dr. Nicanor Gálvez presenta un rendiment del 10%. Tot i obtenir un rendiment lleugerament inferior, la present ruta sintètica evita la no sempre fàcil separació de diastereòmers per cromatografia en gel de sílice, a més a més, la resolució enzimàtica es mostra com un mètode per a la obtenció de l'aminoalcohol enantiopur, **16** (>99% e.e.), amb total reproductibilitat.



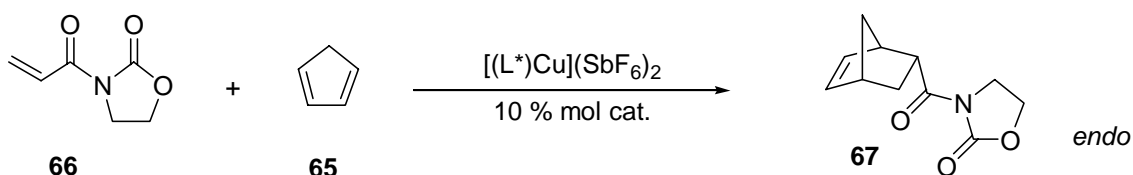
2. El (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**, ha estat utilitzat com a substracte per a la síntesi de l'auxiliar quirals, **32**, anàleg de la oxazolidinona d'Evans, i dels dos nous lligands quirals del tipus bis(oxazolina) (*R,R*)-Adam-Box, **17**, (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, anàleg, però amb la configuració absoluta invertida, als lligands quirals comercialment assequibles (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, i (*S,S*)-ip-pyBox, **15**.



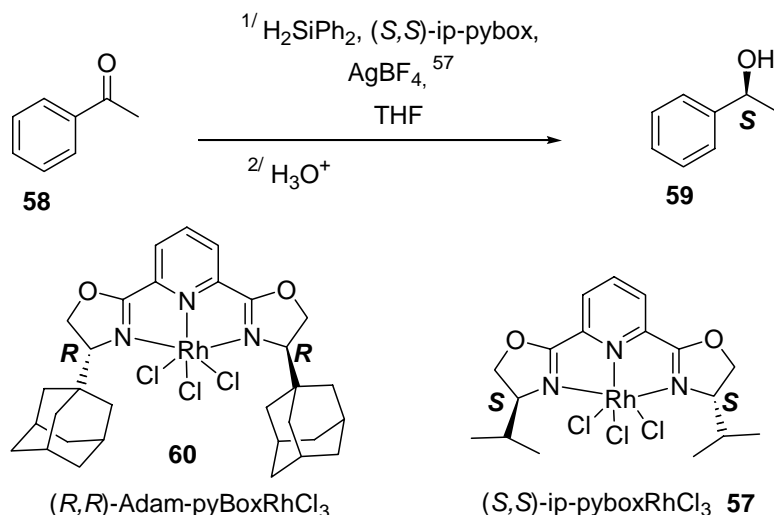
3. El complex format entre el nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-Box, **17**, i el Cu(I) ha estat provat com a catalitzador de la reacció de ciclopropanació entre el 1,1-difeniletilè, **51**, i l'estirè, **53**, amb el diazoacetat d'etil. Aquest sistema catalític s'ha mostrat com a molt eficient tant en rendiment (56-77%) com en excés enantiomèric de l'anell ciclopropànic obtingut (90->98% e.e.). El mateix sistema catalític ha estat provat en l'oxidació al·lílica del ciclopentè, **55**, amb perbenzoat de tert-butil, els excessos enantiomèrics obtinguts han estat bons (64-76% e.e.) però amb rendiments moderats (15-25%). Ambdúes reaccions mostren que el nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-Box, **17**, presenta una activitat catalítica i capacitat d'inducció d'asimetria, com a mínim, comparable a la del seu homòleg comercialment assequible (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, obtenint-se sempre l'enantiòmer contrari.



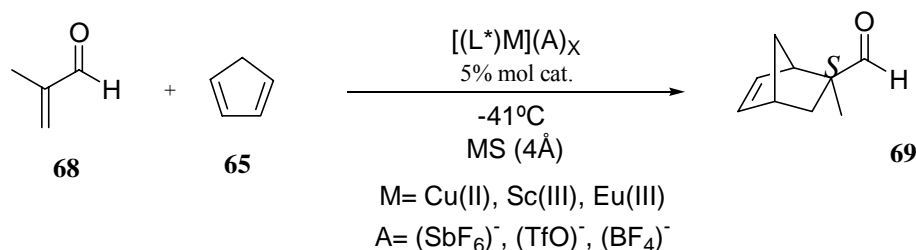
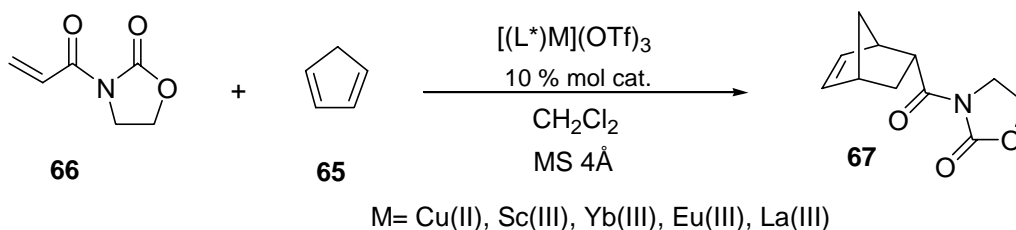
4. El complex format entre el nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-Box, **17**, i el Cu(II) ha estat provat com a catalitzador de la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**. S'obté aducte de Diels-Alder, **67**, amb alta diastereoselectivitat *endo/exo* (92:8) i molt bona enantioinducció (>98% e.e. *endo*), aquests resultats són semblants als obtinguts quan s'utilitza el lligand comercial (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**. Per tant, el lligand quiral (*R,R*)-Adam-Box, **17**, es presenta com a alternativa al comercialment assequible (*S,S*)-*tert*-Bu-Box, **3**, quan es busqui una demanda de quiralitat inversa al producte final de reacció.



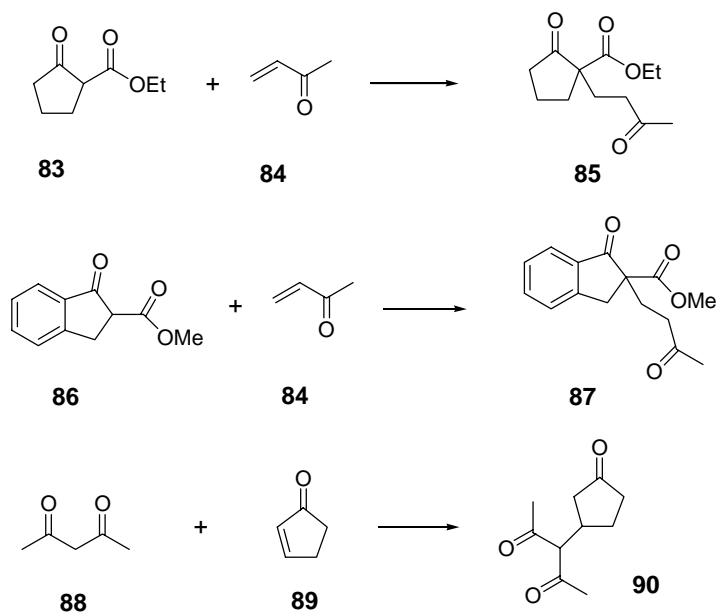
5. Ha estat possible la resolució de l'estructura per difracció de raig-X del complex, **60**, format entre el nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, i el RhCl_3 . S'aprecia que el rodi adopta una geometria octaèdrica distorsionada. Aquest complex, però, s'ha mostrat inactiu en la hidrosil·lilació de l'acetofenona, **58**, amb difenilsilà, reacció que ha resultat amb bon rendiment i excés enantiomèric al treballar amb el complex de rodi del (*S,S*)-ip-pyBox, **15**. En aquest cas, l'augment d'impediment estèric del nou lligand quiral podria jugar en contra de la seva activitat.



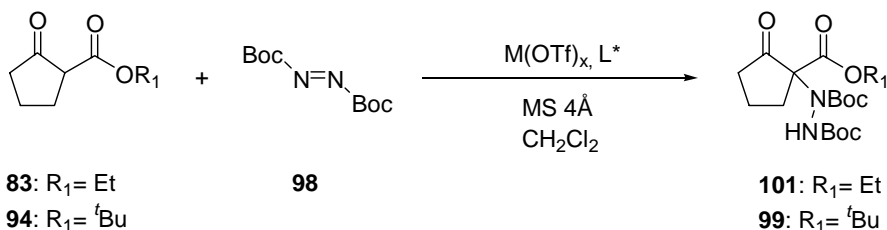
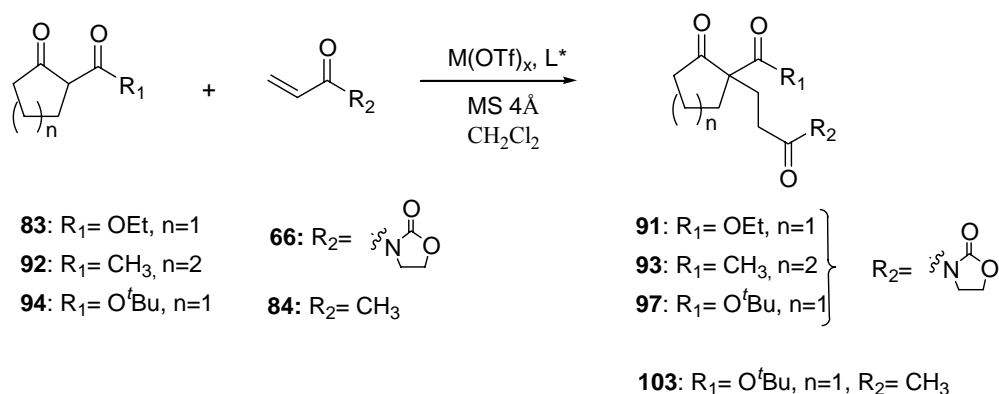
6. El nou lligand quiral (*R,R*)-Adam-pyBox, **18**, ha mostrat bona enantioinducció en la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**, catalitzada per lantànids. Concretament, s'ha obtingut l'aducte de Diels-Alder amb un 90% e.e. (74% Rdt.) quan s'usa Sc(III) com a catalitzador, mentre que amb el (*S,S*)-ip-pyBox, **15**, s'obtenia amb un 78% e.e. (59% Rdt.). Per altra banda, ambdós lligands no han mostrat bona activitat catalítica en la reacció de Diels-Alder entre el ciclopentadiè, **65**, i la metacroleïna, **68**, ja sigui catalitzada per Cu(II) com per lantànids.



7. L'ús d'un sistema catalític que combini lligands tipus "box", **3** i **17**, amb els metalls de transició Cu(II), Ni(II) i Fe(III) no ha donat fruit (>5% e.e.) en la catalisi asimètrica de la reacció de Michael entre els β -cetoesters **83**, **86** i **88** i els acceptors metilvinilcetona, **84**, o ciclopentenona, **89**, tot i que es van obtenir bons rendiments de reacció.



8. En canvi, l'ús d'un sistema catalític que combini lligands tipus "pybox", **15** i **18**, amb els lantànids Yb(III), Eu(III) i La(III) si ha mostrat bona activitat catalítica i bons nivells d'enantioinducció en la reacció de Michael entre els β -cetoesters cíclics, **83** i **94**, i els acceptors azodicarboxilat de di-tert-butil, **98**, metilvinilcetona, **84**, i *N*-acrililoxazolidinona, **66**.



És la primera vegada que s'aplica la combinació de lligands "pybox" amb lantànids amb èxit en reaccions de Michael asimètriques.

En general, els dos lligands tipus "pybox", **15** i **18**, presenten un comportament similar en la catàlisi asimètrica de les reaccions de Michael estudiades.

Els resultats obtinguts conclouen que l'impediment estèric al grup ester del β -cetoester és important per obtenir bons excessos enantiomèrics en la reacció de Michael entre els β -cetoesters, **83** i **94**, i la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**. Així, l'excés enantiomèric obtingut passa del 20% e.e. al 76 % e.e. al canviar de l'etilester, **83**, al *tert*-butilester, **94**. Al treballar amb el *tert*-butilester, **94**, s'obté un bon excés enantiomèric (86% e.e.) tot i usar un acceptor amb poc impediment estèric com la metilvinilcetona, **84**.

El mateix comportament s'observa en la reacció de Michael entre els β -cetoesters, **83** i **94**, i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98**. L'excés obtingut passa del 88% e.e. a >95% e.e. al canviar de l'etilester, **83**, al *tert*-butilester, **94**.

La catàlisi asimètrica de la reacció de Michael, quan s'usen lligands quirals que basen la seva capacitat enantioinductora en l'impediment estèric tipus "pybox", **15** i **18**, requereix substractes (acceptor i donador) que presentin grups voluminosos. La presència d'aquest grup voluminós és més important en el nucleòfil que en l'electròfil.

Els estudis mecanístics realitzats per ^1H -RMN del sistema catalític [La(III) + (*S,S*)-ip-pyBox] en la reacció de Michael entre el β -cetoester, **94**, i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98**, mostren un intermedi on el lligand quiral, **15**, i el β -cetoester, **94**, estan coordinats a la vegada al La(III). El β -cetoester, **94**, es mostra coordinat al centre metàl·lic en la seva forma dicarbonílica. Aquest intermedi detectat evoluciona cap a la formació de l'aducte de Michael, **99**, quan s'addiciona azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **98**.

9. Els estudis mecanístics realitzats per ^1H -RMN i ESI-MS del sistema catalític [Cu(SbF₆)₂ + Adam-Box] en la reacció de Michael entre el β -cetoester, **83**, i la metilvinilcetona, **84**, conclouen en un intermedi, **110**, on el lligand quiral, **17**, i el β -cetoester, **83**, estan coordinats a la vegada al Cu(II). El β -cetoester, **83**, es mostra coordinat al centre metàl·lic en la seva forma d'enolat. L'intermedi, **110**, evoluciona cap a la formació de l'aducte de Michael, **85**, quan s'addiciona metilvinilcetona, **84**. La detecció d'aquest intermedi evidencia que l'etapa lenta del cicle catalític és l'addició conjugada de **110** a la metilvinilcetona, **84**. L'espectrometria ESI-MS ha detectat clústers on el Cu(II) coordina el β -cetoester, **83**, tant en la seva forma dicarbonílica, **112**, com en la seva forma d'enolat, **111**. La coordinació del lligand Adam-Box al

centre metàl·lic afavoreix que el β -cetoester, **83**, s'hi coordini en la seva forma d'enolat. Aquest fet, ens permet proposar un nou intermedi, **113**, en el cicle catalític on el metall es troba coordinat per el Adam-Box i el β -cetoester, **83**, aquest últim en la seva forma dicarbonílica o enòlica. Aquest intermedi, **113**, perdrà immediatament un protó per a la formació de l'intermedi trobat, **110**.

10. Arran de la necessitat de utilitzar diferents mètodes per a la determinació de l'excés enantiomèric dels diferents productes de Michael preparats en la present Tesi Doctoral, s'ha trobat que el (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **115**, (*R,R*)-ABTE, és un bon agent de solvatació quiral per als compostos β -dicarbonílics. El protó intercarbonílic es mostra com el més sensible a la enantiodiferenciació. Per altra banda, els aductes de Michael, que presenten un carboni quaternari a la posició intercarbonílica, també presenten enantiodiferenciació, principalment als protons en posició alfa respecte el grup activant de l'acceptor de Michael.

5. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL

5.1 UTILLATGE TÈCNIC I INSTRUMENTAL

Anàlisis Elementals: s'han realitzat al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona o bé, al Servei de Microanàlisi Elemental de l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (C.S.I.C).

Calefactors-agitadors: de la firma SELECTA i de la firma HEIDOLPH.

Criotermòstats: model S-473-200 de la firma SELECTA, i model F3-K de la firma HAAKE, per a la refrigeració de les reaccions efectuades a temperatures inferiors a 0 °C.

Cromatografies en capa prima: Cromatofolis Scharlau Alugram G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de gruix.

Cromatografies en columna: gel de sílice CROMAGEL 60 A CC de la companyia SDS de 230-400 mesh. Alúmina neutra Brockmann I (150 mesh), d'Aldrich.

Cromatografia de gasos: cromatògraf model HEWLETT-PACKARD 5890 Serie II Plus acoblat a un integrador HP-3390 Serie II Plus, proveït d'una columna TRB-5 capilar (5% difenil 95% dimetilpolisiloxà) de 15 m x 0.25 mm x 0.25 µm. Condicions típiques: T^a injector= 210°C, T^a detector= 240°C, T^a inicial= 100°C, temps inicial 1 min, gradient 15 °C/min, T^a final= 240°C.

Difracció de Raig-X: efectuats per el Dr. Elies Molins de L'Institut de Ciència de Materials (CSIC) en un difractòmetre ENRAF NONIUS CAD4.

Espectroscòpia d'infraroig: per als espectres d'infraroig en film i en pastilla de KBr s'ha utilitzat un espectrofotòmetre PERKIN-ELMER FT-IR 510 ZDX de la firma NICOLET i un del model Perkin Elmer 1720X amb transformada de Fourier. Els

espectres d'infraroig (*neat*) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre del model i d'una sola reflectància Bruker Tensor 27 amb ATR (*Attenuated Total Reflectance*) Golden Gate i finestra de diamant.

Espectrometria de masses: els espectres GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectra*) per impacte electrònic s'han realitzat al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona en un espectròmetre model HEWLETT-PACKARD 5989A. En el cas de les masses d'alta resolució (HRMS), aquestes s'han realitzat al *Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba* i a la *Unidade de Espectrometria de Masas de la Universidade de Santiago de Compostela*. Els espectres de masses de ionització per *electrospray* (ESI-MS) s'han realitzat al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona i a la Universitat de Girona.

Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear: s'han realitzat al Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona en espectròmetres de la firma BRUKER models: AC250 (250 MHz per a ^1H -RMN i 62.5 MHz per a ^{13}C -RMN), AM400 (400 MHz per a ^1H -RMN i 100 MHz per a ^{13}C -RMN) i AC500 (500 MHz per a ^1H -RMN). La referència interna en el cas del CDCl_3 és el tetrametilsilà.

HPLC: model Alliance 2690 de la firma Waters. Detector de matriu de diodes model 996 de Waters.

Polarímetre: model de la firma PROPOL AUTOMATISCHES, per a la determinació dels poders rotatoris. Les concentracions de les solucions (c) utilitzades, s'expressen en g/100 ml i la longitud de la cubeta és de 0.05 dm.

Punt de fusió: bloc KOFLER de la firma REICHERT. Cap punt de fusió ha estat corregit.

Rotavapors: de les firmes BÜCHI i HEIDOLPH, per a la destil·lació dels dissolvents de les dissolucions i mescles de reacció.

Sublimador: firma Rettberg de 25 g de capacitat.

UV-Vis: enregistrats en un espectrofotòmetre HP 8453.

OBSERVACIONS GENERALS.

Dels productes ja descrits a la literatura s'aporten exclusivament les dades físiques i/o espectroscòpiques que són necessàries per a la seva identificació.

Les destil·lacions de petites mostres s'han realitzat en un microdestil·lador de boles model KRV/30 de la casa Büchi.

Els dissolvents s'han utilitzat directament o han estat purificats i/o anhidritzats mitjançant procediments estàndard.

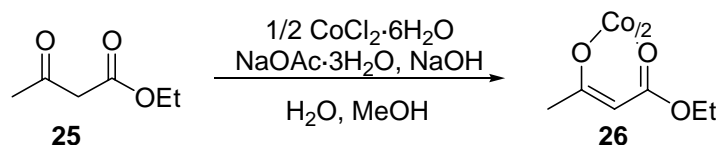
La multiplicitat de les senyals en els espectres de ^{13}C -RMN ha estat determinada mitjançant experiments DEPT-135.

Els tamissos moleculars han estat activats a 300°C durant un mínim de 24 hores prèviament a la seva utilització.

La numeració aplicada per a la descripció dels productes **69, 83, 85, 86, 87, 90, 117, 118** i **119** és totalment arbitrària.

5.2 Preparació del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, *rac*-16²¹

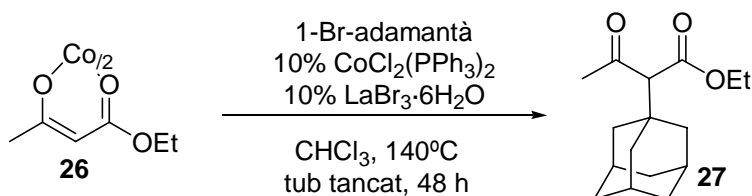
5.2.1 Complex de Co(II) del 3-oxobutanoat d'etil, **26**



En un baló de reacció d'1 litre de capacitat, proveït de dispositiu d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, es dissolen 15.6 g (70.0 mmols) de clorur de cobalt hexahidratat i 19.2 g (140.0 mmols) d'acetat sòdic trihidratat en 400 ml d'aigua destil·lada. La dissolució es manté en agitació a temperatura ambient mentre s'addiciona gota a gota una dissolució de 17.0 ml (140.0 mmols) de 3-oxobutanoat d'etil, **25**, en 30 ml de metanol. Un cop acabada l'addició el sistema es manté a 0°C en un bany d'aigua-gel, i es va afegint gota a gota sota una agitació vigorosa, 90 ml d'una dissolució d'hidròxid sòdic 0.8 M, fet que provoca l'aparició d'un precipitat. Passada 1 h en les condicions indicades es filtra la suspensió, el sòlid es renta abundantment amb una barreja d'aigua i metanol 95/5. Després d'assecar-lo a l'estufa de buit, s'obtenen 15.97 g (50.4 mmols, 72 % Rdt) d'un sòlid rosat, **26**.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1623, 1585, 1529, 1422, 1258, 1178, 1065, 1023, 789.

5.2.2 2-(1-adamantil)-3-oxobutanoat d'etil, **27**

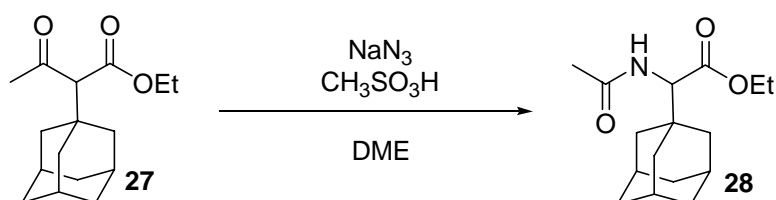


En un recator tancat de vidre de doble tap de rosca es disposen 1.526 g (4.81 mmols) del complex de Co(II) del 3-oxobutanoat d'etil, **26**, 2.012 g (9.4 mmols) d'1-bromoadamantà, 0.315 g (0.5 mmols) de diclorur de cobalt bis(trifenilfosfina) i 0.215 g (0.5 mmols) de tribromur de lantani heptahidratat en 4 ml de cloroform. El sistema

tancat s'escalfa a 140°C i es manté en aquestes condicions durant dos dies. Passat aquest temps, es deixa refredar el reactor abans d'obrir-lo, es reparteix el residu en clorur de metilè, i es fan diversos rentats amb HCl 1M. Les fases orgàniques reunides s'assequen en sulfat sòdic anhidre, es filtren i el dissolvent s'evapora a sequedat. S'acaba obtenint un oli marró que es cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una barreja hexà:èter (98:2). D'aquesta forma, s'obté com a fracció significativa 1.75 g (6.62 mmols, 71% Rdt) d'un oli, **27**.

P. eb. (°C) (mmHg): 125°C (0.4 mmHg). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) (CH₃CH₂), 1.63-1.76 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 1.96 (s, 3H) (3xCH(adam)), 2.22 (s, 3H) (CH₃C(O)) 3.20 (s, 1H) (C(O)CHC(O)), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H) (CH₃CH₂). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.0 (CH₃CH₂), 28.4 (CH(adam)), 31.8 (C_q(adam)), 36.5 (CH₂(adam)), 39.8 (CH₂(adam)), 60.4 (OCH₂CH₃), 69.5 (C(O)CHC(O)), 168.3 (COOEt), 202.7 (CH₃C(O)). **IR (film) ν (cm⁻¹):** 2907, 2851, 1729, 1451, 1357, 1326, 1302, 1262, 1248, 1196, 1148, 1037. **EM (m/z):** 264 (M⁺, 1), 135 (100).

5.2.3 *N*-acetil-2-(1-adamantil)glicinat d'etil, **28**

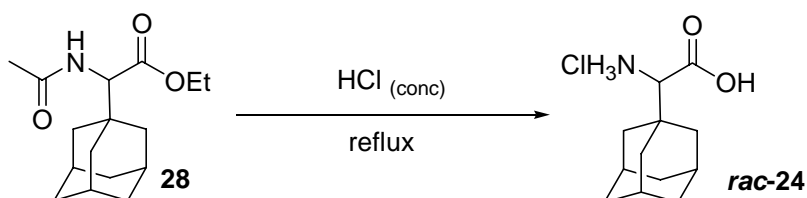


En un baló de reacció de 250 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació mecànica es disposen 10.567 g (40.0 mmols) de 2-(1-adamantil)-3-oxobutanoat d'etil, **27**, en 34 ml d'1,2-dimetoxietà. La reacció s'atempera a -41°C en un bany d'acetonitril i N₂ líquid, en aquestes condicions s'afegeixen 48 ml d'àcid metanosulfònic. Passats 5 minuts i sota forta agitació mecànica s'afegeixen 7.995 g (120.0 mmols) d'azida sòdica en tres porcions. El sistema es manté uns 15 min més a -41°C i posteriorment es porta a temperatura ambient, es manté en aquesta temperatura i sota agitació mecànica vigorosa fins que deixa d'observar-se desprendiment de N₂. S'afegeixen 20 ml més de DME i posteriorment solució aquosa d'amoniac fins que el pH es situa entre 8-9. S'evapora al

rotavapor, el residu es reparteix en clorur de metilè i es fan successius rentats amb aigua. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent, s'obté un líquid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent barreges hexà:acetat d'etil (8:1) fins hexà:acetat d'etil (1:3). S'acaben obtenint com a fraccions significatives 2.092 g (7.9 mmols) de **27**, i 7.311 g (26.2 mmols) d'un sòlid blanc **28**, (63% de rendiment total i 88% respecte a producte de partida consumit).

P.f.: 111-113°C (hexà:AcOEt). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.30 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H) (CH₃CH₂), 1.53-1.73 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 2.00 (s, 3xH) (CH₃(adam)), 2.05 (s, 3H) (CH₃C(O)), 4.19 (q, *J*= 7.3 Hz, 2H) (CH₃CH₂), 4.34 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H) (CHNH), 6.09 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H) (CHNH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.0 (CH₃CH₂), 23.3 (CH₃C(O)), 28.2 (CH₂(adam)), 36.7 (CH₂(adam)), 38.7 (CH₂(adam)), 60.6 (NCHC(O)), 60.9 (OCH₂CH₃), 169.7 (COOEt), 171.3 (NC(O)). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3269 (NH), 2926, 2902, 2851, 1734, 1648, 1549, 1446, 1373, 1337, 1200, 1172. **EM (m/z):** 279 (M⁺,1), 135(100).

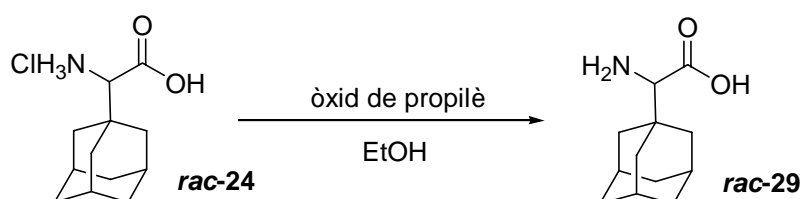
5.2.4 Clorhidrat de la 2-(1-adamantil)glicina, *rac*-24



En un baló de reacció de 500 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i trampa de gasos àcids es disposen 5.951 g (21.3 mmols) d'*N*-acetil-2-(1-adamantil)glicinat d'etil, **28**, en 200 ml d'àcid clorhídric concentrat. El sistema es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 20 h. Passat aquest temps, es deixa arribar a temperatura ambient, es filtra al buit, i el sòlid blanc obtingut es renta abundantment en HCl 7N fred primer i amb èter dietílic posteriorment. El sòlid blanc resultant s'asseca al buit en presència d'agent dessecant. D'aquesta forma es pesen 4.763 g (20.6 mmols, 96% Rdt) d'un sòlid blanc, *rac*-**24**.

P.f.: 238-241°C (desc) (HCl 7N). **¹H-RMN (250MHz, MeOD-d₄) δ (ppm):** 1.50-1.71 (abs. compl., 12H) (6xCH_{2(adam)}), 1.93 (abs. compl., 3H) (3xCH_(adam)), 3.40 (s, 1H) (NCH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, MeOD-d₄) δ (ppm):** 29.6 (CH_(adam)), 35.7 (C_{q(adam)}), 37.3 (CH_{2(adam)}), 39.3 (CH_{2(adam)}), 63.5 (NCHCOOH), 170.4 (COOH). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3555, 3484, 3025-2451 (banda ampla), 1737 (COOH), 1491, 1422, 1257, 1223.

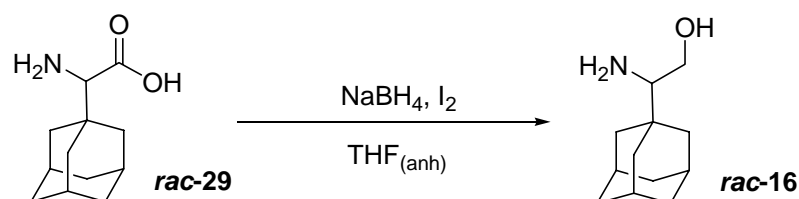
5.2.5 2-(1-adamantil)glicina, *rac*-29



En un baló de reacció de 250 ml proveït de dispositiu d'agitació magnètica, es dissolen 5.704 g (23.23 mmols) del clorhidrat de l'adamantil glicina, *rac*-24, en 80 ml d'etanol absolut, afegint-se posteriorment 65 ml d'òxid de propilè via xeringa. La solució es manté sota agitació magnètica a temperatura ambient durant 48 h observant-se la formació d'un precipitat blanc. La suspensió es filtra, el residu es renta amb etanol absolut i s'asseca a l'estufa de buit, donant lloc a un sòlid blanc *rac*-29, 4.533 g (21.68 mmols, 94% Rdt).

P.f.: 287-288°C (EtOH). **¹H-RMN (250 MHz, MeOD-d₄) δ (ppm):** 1.59-1.75 (abs. compl., 12H) (6xCH_{2(adam)}), 1.95 (s, 3H) (3xCH_(adam)), 3.03 (s, 1H) (CH). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3081, 2906, 2850, 1649, 1627, 1581, 1494, 1397, 1351.

5.2.6 Obtenció del 2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, *rac*-16

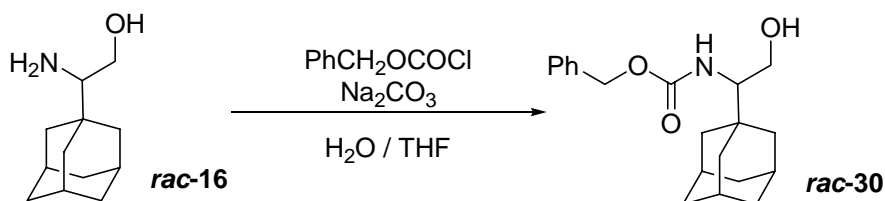


En un baló de reacció de tres boques de 100 ml de capacitat, proveït d'un embut d'addició a pressió compensada, refrigerant de reflux i dispositiu d'agitació magnètica, es disposen 0.935 g (25.0 mmols) de NaBH₄ en 25 ml de THF_(anh). L'adamantil glicina, **rac-29**, (1.601 g, 7.6 mmols) s'afegeix de cop i es manté el sistema sota atmosfera de nitrogen. A 0°C, s'addiciona lentament una solució de 1.975 g (7.8 mmols) de iode dissolts en 20 ml de THF_(anh), el sistema es manté a la temperatura de reflux durant 16 h. Un cop refredat, s'afegeix lentament metanol. S'evapora el dissolvent a sequedat i la pasta resultant es dissol amb KOH al 20% i es manté agitant durant 4 h. Es realitzen extraccions amb clorur de metilè (3x50 ml), les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent, donant lloc a 1.415 g (7.2 mmols, 94 % Rdt) d'un sòlid blanc, **rac-16**.

P.f. (°C): 97-98°C (CH₂Cl₂). **Sublima:** 120°C (4-5 mbar). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 1.52-1.75 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 1.99 (s, 3H) (3xCH(adam)), 2.31 (dd, *J*= 10.0 i 3.6 Hz, 1H) (CHN), 3.23 (t, *J*= 10.2 Hz, 1H) (HCHOH), 3.69 (dd, *J*= 10.2 i 3.6 Hz, 1H) (HCHOH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 28.3 (CH(adam)), 35.1 (C_q(adam)), 37.2 (CH₂(adam)), 38.6 (CH₂(adam)), 61.2 (CH₂OH), 62.1 (CHN). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3444, 3469, 2905, 2850, 1556, 1453. **EM (m/z):** 196 (M⁺, 1), 164 (100).

5.3 Preparació del (2R)-(1-adamantil)-2-aminoetanol, 16²¹

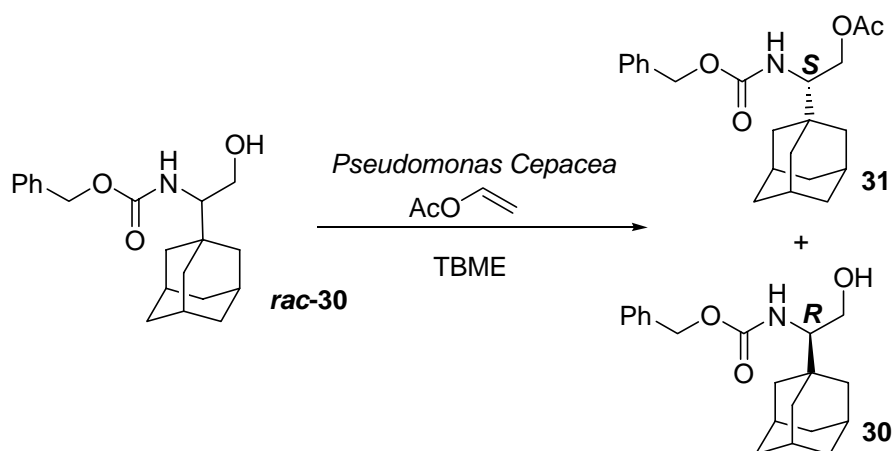
5.3.1 N-benziloxicarbonil-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, rac-30



En un baló de reacció de 50 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 3.67 g (18.8 mmols) de l'aminoalcohol, **rac-16**, i 2.69 g (25.3 mmols) de carbonat sòdic dissolts en 15 ml d'una barreja aigua:THF (10:3). Un cop refredat el sistema a 0°C s'addicionen via xeringa 3.6 ml (18.5 mmols) de cloroformat de benzil. Es deixa la solució sota agitació magnètica a temperatura ambient durant 1 dia. Passat aquest temps, la solució es recull en 25 ml de CH₂Cl₂ i es fan successius rentats amb aigua. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice usant hexà:acetat d'etil (2:1) com a eluent. S'obtenen 4.58 g (13.9 mmols, 74% Rdt) d'un sòlid blanc, **rac-30**.

P.f.: 114-116°C (hexà:AcOEt). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.52-1.74 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 1.99 (s, 3H) (3xCH(adam)), 3.40 (abs. compl., 1H) (HCN), 3.57 (dd, *J*= 10.3 i 7.7 Hz, 1H) (HCHOH), 3.87 (dd, *J*= 10.3 i 1.4 Hz, 1H) (HCHOH), 4.89 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H) (NH), 5.12 (s, 2H) (PhCH₂), 7.37 (abs. compl., 5H) (H_(arom.)). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.2 (CH_(adam)), 35.7 (C_q(adam)), 36.9 (CH₂(adam)), 38.9 (CH₂adam), 61.2 (CH₂OH), 61.9 (CHN), 97.0 (PhCH₂), 128.1, 128.5, 136.4 (C aromàtics), 157.6 (OC(O)N). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3377, 3239, 2901, 2849, 1695, 1556, 1281, 1058, 1026. **EM (m/z):** 254 (46), 134 (44), 91 (100).

5.3.2 Ressolució enzimàtica. Obtenció del (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-(*N*-benziloxicarbonil)aminoetanol, **30**



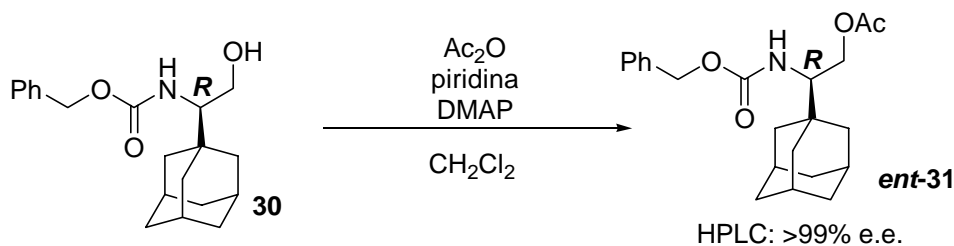
En un erlenmeyer de 35 ml de capacitat es dipositen 1.315 g (4.00 mmols) del *N*-benziloxicarbonil-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, *rac*-**30**, i 1.279 g de *Pseudomonas cepacea*. Un cop condicionada atmosfera de nitrogen s'hi addicionen 8 ml de *tert*-butilmetilèter i 755 μ l (8.2 mmols) d'acetat de vinil. Es tapa l'erlenmeyer amb un sèptum i es manté sota agitació orbitalària a 40°C i 240 r.p.m. durant 39 h. Es filtra la solució, s'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice amb hexà:AcOEt (2:1) com a eluent. Es recullen com a fraccions significatives 0.513 g (1.56 mmols) de **30**, i 0.905 g (2.44 mmols, 76% e.e. (*S*)) de l'acetat del (2*S*)-2-(1-adamantil)-2-(*N*-benziloxicarbonil)aminoetanol, **31**. Aquest representa una conversió del 61 % en la transesterificació i un rendiment pràcticament quantitatiu respecte cada un dels productes. El producte de la reacció enzimàtica, **31**, es recristal·litza en èter dietílic:pentà i s'aconsegueix enriquir-lo fins a un 95% e.e. (*S*).

Els excessos enantiomèrics dels productes es determinen per cromatografia líquida d'alta eficàcia (HPLC), essent efectiva la separació a la columna en l'estat del derivat *O*-acetilat, **31**. S'usa com a eluent una mescla hexà:isopropanol (90:10), un flux total de 0.8 ml/min que correspon a una pressió de 245 psi. Com a fase estacionària s'usa una columna quiral Chiralcel Daicel-OD i el règim és isocràtic. La injecció es duu a terme amb 10 μ l d'una dissolució del derivat *O*-acetilat, **31**, de concentració d'1 mg/ml. Una mostra racèmica de **31** (50:50) presenta dos pics: $t_r(R)$ = 8.30 min, i $t_r(S)$ = 9.43 min.

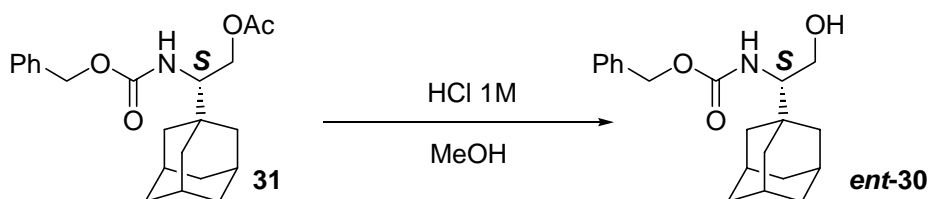
(2R)-2-(1-adamantil)-2-(N-benziloxicarbonil)aminoetanol, 30. P.f.: 114-116°C (hexà:AcOEt). $[\alpha]_D = -2.66^\circ$ (c= 0.75, CHCl₃).

Acetat del (2S)-2-(1-adamantil)-2-(N-benziloxicarbonil) aminoetanol, 31. P.f.: 50-52°C (hexà:AcOEt). $[\alpha]_D = +1.8^\circ$ (c= 1.12, CHCl₃) per 95% e.e. (S). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 1.57-1.74 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 1.99 (s, 6H) (3xCH₃(adam), CH₃), 3.59 (abs. compl., 1H) (CH), 4.16 (abs. compl., 2H) (CH₂OH), 4.79 (d, J= 10.5 Hz, 1H) (NH), 5.03 (d, J= 12.0 Hz, 1H) (PhHCH), 5.16 (d, J= 12.0 Hz, 1H) (PhHCH), 7.35 (abs. compl., 5H) (H aromàtics). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 20.7 (CH₃), 28.0 (CH_{adam}), 32.6 (C_q(adam)), 36.6 (CH₂(adam)), 38.7 (CH₂(adam)), 58.5 (CHN), 62.8 (CH₂OH), 66.6 (PhCH₂), 127.6, 127.9, 128.1, 128.3, 136.4 (C aromàtics), 156.5 (OC(O)N), 171.1 (C(O)O). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3337, 1718, 1544, 1232.

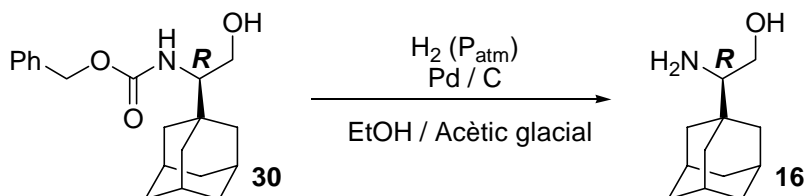
5.3.3 Acetat del (2R)-2-(1-adamantil)-2-(N-benziloxicarbonil)aminoetanol, ent-31



En un baló de reacció de 10 ml proveït d'agitació magnètica es disposen 54 mg (0.16 mmols) de **30**, 0.65 ml de CH₂Cl₂, una quantitat catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 54 μ l (0.57 mmols) de piridina i 73 μ l d'anhídrid acètic. Es deixa sota agitació magnètica durant un dia a temperatura ambient. S'evapora el dissolvent i el residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice usant com a eluent una barreja hexà:AcOEt (2:1). Com a fracció significativa s'obtenen 50 mg (0.13 mmols, 82% Rdt, >99% e.e. (R)) d'un oli amb dades espectroscòpiques coincidents amb **31**. L'anàlisi de l'excés enantimèric es determina per HPLC seguint les condicions especificades a **5.3.2**.

5.3.4 (2*S*)-2-(1-adamantil)-2-(*N*-benziloxicarbonil)aminoetanol, *ent*-30

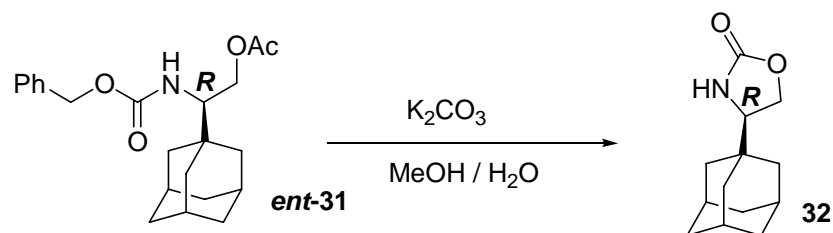
En un baló de reacció de 100 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 830 mg (2.237 mmols) de l'acetat del (2*S*)-2-(1-adamantil)-2-(*N*-benziloxicarbonil)aminoetanol (95% e.e.), **31**, en 40 ml de metanol i 30 ml d'HCl 1M. S'agita la mescla a reflux durant 2 dies. S'afegeixen 10 ml de CH₂Cl₂ i es fan successius rentats amb aigua. Un cop assecada la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre s'evapora el dissolvent i es cromatografia en columna usant hexà:AcOEt (1:1). S'obtenen 453 mg (1.376 mmols, 62% Rdt) d'un sòlid blanc, *ent*-**30**, amb dades espectroscòpiques coincidents amb les descrites a **5.3.1**.

5.3.5 (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**

En un baló de tres boques proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 0.90 g (2.74 mmols) del *N*-benziloxicarbonil-(2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol **30**, s'addicionen 90 ml d'una barreja d'etanol absolut i acètic glacial (8:1) i 0.18 g de Pd/C al 10%. Es deixa el sistema sota agitació magnètica a temperatura ambient i a pressió atmosfèrica d'hidrogen durant dos dies. Es filtra la solució sobre *celite*, s'evapora el filtrat a sequedat i el residu es dissol en 10 ml d'una solució aquosa d'hidròxid potàssic al 5%, es realitzen extraccions amb CH₂Cl₂ (3x10 ml), les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a sequedat. Resta un sòlid blanc, **16**, 0.463 g (2.37 mmols, 87% Rdt) amb unes dades espectroscòpiques coincidents a les de l'apartat **5.2.6**.

$[\alpha]_D = -17.58^\circ$ ($c=0.91$, CH₂Cl₂).

5.4 Síntesi de (4R)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, 32

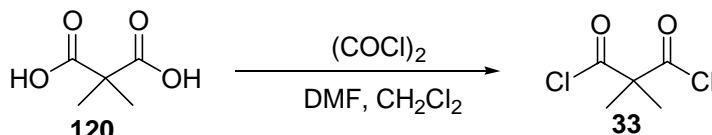


En un baló de reacció de 10 ml de capacitat es disposen 0.118 g (0.318 mmols, >99% e.e.) de *ent-31*, 1.3 ml d'una solució aquosa de carbonat potàssic al 5% i 8 ml de metanol. Es deixa sota agitació magnètica a temperatura ambient durant un dia. S'evapora el metanol al rotavapor i es reparteix el residu un clorur de metilè, es realitzen rentats amb aigua (3x25 ml), les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a sequedat. El sòlid blanc obtingut es cromatografia en columna a través de gel de sílice, s'obtenen 0.049 g (0.222 mmols, 70 % Rdt) d'un sòlid blanc, **32**.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.74 (abs. compl., 12H) (6xCH₂(adam)), 2.01 (s, 3H) (3xCH₃(adam)), 3.40 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H) (CHN), 4.29 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H) (CH₂O), 6.43 (s, 1H) (NH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 27.4 (CH₃(adam)), 34.6 (C_q(adam)), 36.5 (CH₂(adam)), 37.1 (CH₂(adam)), 61.3 (CHN), 64.8 (CH₂O), 160.0 (NC(O)O). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3230, 2910, 2847, 1733, 1411, 1239, 1097, 1015. **EM (m/z):** 79(16), 93(17), 135(100), 177(6), 221(1). **Anàlisi elemental calculat per C₁₃H₁₉O₂N:** N: 6.33%, C: 70.56%, H: 8.65%. Experimental; N: 6.25%, C: 69.93%, H: 8.79%. **[α]_D**= +11.4° (c=0.35, CH₂Cl₂).

5.5 Síntesi de la 2,2'-isopropilidenbis[(4*R*)-4-(1-adamantil)-2-oxazolina], 17, (*R,R*)-Adam-Box³⁵

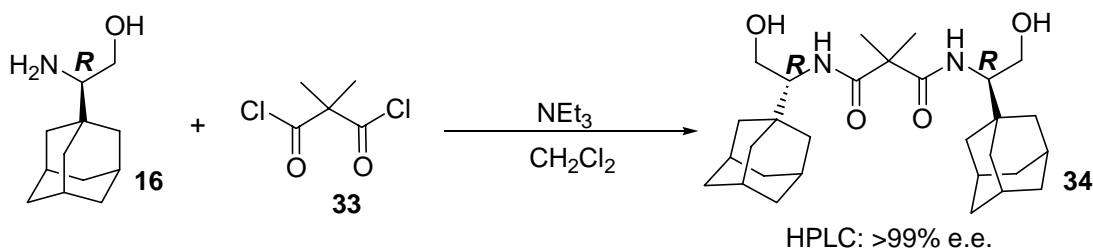
5.5.1 Diclorur de l'àcid dimetilmalònic, 33³⁷



En un baló de reacció de 100 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica, es disposen 4.47 g (35.6 mmols) d'àcid dimetilmalònic, **120**, i 0.36 ml (3.6 mmol) de dimetilformamida en 40 ml de clorur de metilè anhidre. La solució es refreda a 0°C i a aquesta temperatura s'addicionen gota a gota via xeringa 10.2 ml (116 mmols) de clorur d'oxalil observant-se desprendiment de gasos. La solució tèrbola groguenca es manté sota agitació magnètica a temperatura ambient durant 48 h. La solució es concentra al rotavapor. La barreja és destil·lada immediatament sota atmosfera de N₂ per donar 2.79 g (16.5 mmols, 46% Rdt) d'un líquid transparent, **33**.

P.eb. (°C) (mmHg) : 50-55°C (30 mmHg/atm N₂), (Lit³⁷ 150-152°C (760 mmHg/atm. N₂)). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.65 (s, 6H) (2x CH₃).

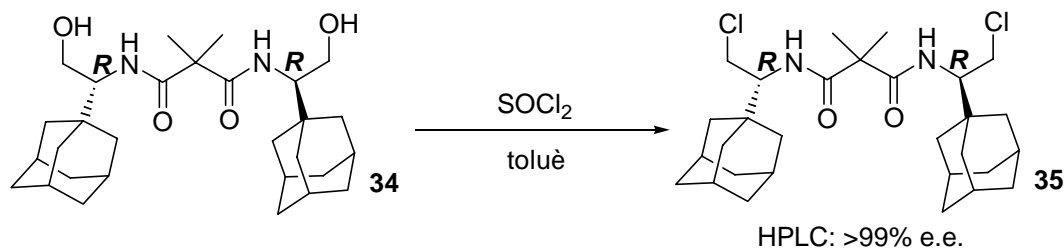
5.5.2 *N,N'*-bis-[(1*R*)-(1-adamantil)-2-hidroxiètil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, 34



En un baló de reacció de 25 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 0.524 g (2.69 mmols) del (2*R*)-2-(1-adamantil)-2-aminoetanol, **16**, en 12 ml de clorur de metilè anhidre. Un cop refredada la dissolució a 0°C, s'addicionen via xeringa 1 ml de trietilamina (7.4 mmols) i una solució de 239 mg (1.41 mmols) del diclorur de l'àcid dimetilmalònic, **33**, en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Un cop assolida la temperatura ambient, es deixa sota agitació magnètica durant dues hores. Seguidament, s'acaba de dissoldre el sòlid format amb 15 ml de CH₂Cl₂ i es realitzen successives extraccions amb una solució aquosa d'HCl 1M, una solució saturada d'hidrogencarbonat sòdic, i una solució aquosa saturada de NaCl. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a sequedat al rotavapor. S'acaba obtenint 0.541 g (1.11 mmols, 83% Rdt, >99% e.d., >99% e.e. (*R,R*)) d'un sòlid blanc, **34**.

Les anàlisis de l'excés diastereomèric i enantiomèric es determinen per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2**. S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (95:5) a 0.4 ml/min. Quan s'injecta una mescla (*meso+d,l*) del producte, **34**, s'obtenen tres pics perfectament separats a, $t_r(R,R)= 13.70$ min, $t_r(S,S)= 17.06$ min, i a $t_r(meso)= 27.22$ min.

P.f.: 210-212°C (AcOEt). $[\alpha]_D= -36.04^\circ$ ($c= 0.55$, CH₂Cl₂). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 1.53-1.73 (abs. compl., 30H) (12xCH_{2(adam)}, 2xCH₃), 1.97 (s, 6H) (6xCH_(adam)), 3.48 (dd, $J= 9.0$ i 11.2 Hz, 2H) (2xHCHOH), 3.71 (multiplet, 2H) (2xCHN), 3.87 (dd, $J=11.2$ i 3.3 Hz, 2H) (2xHCHOH), 6.42 (d, $J= 9.7$ Hz, 2H) (2xNH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 23.8 (CH₃), 28.2 (CH_(adam)), 35.5 (C_{q(adam)}), 36.9 (CH_{2(adam)}), 39.1 (CH_{2(adam)}), 50.4 (C_q), 60.0 (CHN), 61.5 (CH₂OH), 174 (C(O)). **IR (KBr)** ν (cm⁻¹): 3366, 2899, 2847, 1656, 1645, 1551, 1519, 1463, 1170, 1065.

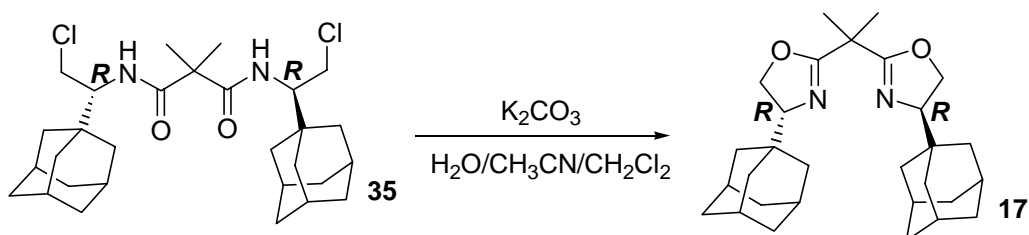
5.5.3 *N,N'*-bis-[(1*R*)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamida, **35**

En un baló de reacció de 50 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 0.574 g (1.18 mmols) de **34**, en 22 ml de toluè_(anh), i s'addicionen via xeringa 2.1 ml de SOCl₂¹³⁸ abans de portar el sistema a reflux durant un dia. Passat aquest temps, la solució s'evapora a sequedat, resta un sòlid groc que es digereix en 5 ml de pentà. S'obtenen 0.580 g (1.11 mmols, 94% Rdt, >99% e.d., >99% e.e. (*R,R*)) d'un sòlid blanc, **35**.

Les anàlisis de l'excés diastereomèric i enantiomèric es determinen per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2**. S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (70:30) a 0.4 ml/min. Quan s'injecta una mescla (*meso+d,l*) del producte, **35**, s'obtenen tres pics perfectament separats a, $t_r = 10.02$ min, $t_r(\textit{meso}) = 12.42$ min, i a $t_r = 15.01$ min.

P.f. = 149-151°C (toluè). $[\alpha]_D = -28.26^\circ$ ($c = 0.92$, CH₂Cl₂). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 1.69-1.75 (abs. compl., 30H) (12xCH_{2(adam)}), 1.99 (s, 6H) (6xCH_(adam)), 3.55 (dd, $J = 11.3$ i 9.2 Hz, 2H) (2xHCHCl), 3.85 (dd, $J = 3.5$ i 11.3 Hz, 2H) (2xHCHCl), 4.00 (multiplet, 2H) (2xCHN), 6.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H) (2xNH). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 24.6 (CH₃), 28.1 (CH_(adam)), 36.7 (C_{q(adam)}), 36.8 (CH_{2(adam)}), 38.9 (CH_{2(adam)}), 44.6 (CH₂Cl), 50.0 (C_q), 58.5 (CHN), 173 (C(O)). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3333, 2904, 2849, 1645, 1522, 1446, 1255, 717.

¹³⁸ Prèviament purificat per destil·lació: una primera en presència de quinolina, i una segona en presència d'oli de llinsosa. VOGEL'S *Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition*, (Longman Scientific and Technical) **1989**, p466.

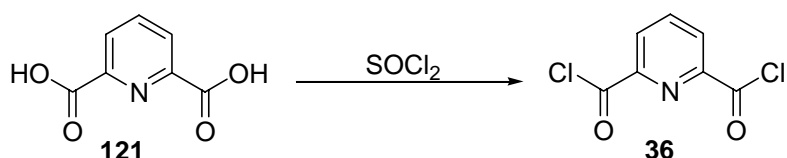
5.5.4 2,2'-isopropilidenbis[(4*R*)-4-(1-adamantil)-2-oxazolina], **17**, (*R,R*)-Adam-Box

En un baló de reacció de 250 ml proveït de dispositiu d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es disposen 0.580 g (1.11 mmols) de, **35**. Es dissol el sòlid en 34 ml de CH₃CN i 40 ml de CH₂Cl₂, seguidament s'addicionen 9.700 g (70.28 mmols) de carbonat potàssic i 30 ml d'aigua per aconseguir la dissolució total del sistema. Es deixa sota agitació magnètica i reflux durant 4 dies. Un cop refredat, s'evapora la fase orgànica i la fase aquosa restant és extreta amb CH₂Cl₂ (3x25 ml), les fases orgàniques reunides s'assequen en sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a sequedat. El cru es cromatografia en columna a través d'alúmina i usant hexà:AcOEt (9:1) com eluent. S'obté un sòlid blanc 0.450 g (1.0 mmols, 90 % Rdt), **17**.

P.f.: 165-169°C (CH₂Cl₂). **[α]_D**= +116.36 (c=0.55, CH₂Cl₂). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.40-1.75 (abs. compl., 30H) (12xCH_{2(adam)}), 1.99 (s, 6H) (6xCH_(adam)), 3.70 (dd, *J*= 7.1 i 9.6 Hz, 2H) (2xCHN), 4.17 (multiplet, 4H) (2xCH₂O). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.5 (CH₃), 28.2 (CH_(adam)), 35.6 (C_{q(adam)}), 37.2 (CH_{2(adam)}), 38.3 (CH_{2(adam)}), 67.5 (CH₂O), 75.4 (CHN), 168.0 (C(N)). **IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 2961, 2906, 2847, 1658, 1449, 1262, 1103. **EM d'alta resolució:** Calculat per C₂₉H₄₂N₂O₂; 450.3246, Trobat; 450.3261.

5.6 Síntesi del 2,6-Bis[4'-(R)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, **18**, (R,R)-Adam-pybox

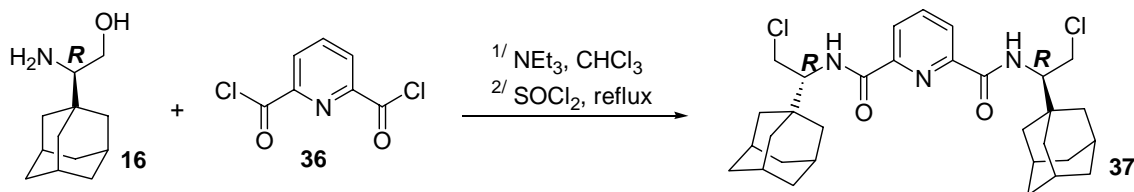
5.6.1 Diclorur de l'àcid piridin-2,6-dicarboxilic, **36**¹³⁹



En un baló de 25 ml proveït de dispositiu d'agitació magnètica es disposen 1.55 g (9.27 mmols) del diàcid, **121**, en 10 ml de clorur de tionil¹³⁸. La mescla es porta a reflux durant 14 h. L'excés de clorur de tionil s'elimina per destil·lació al buit, i del cru resultant s'obtenen 1.49 g (7.30 mmols, 79% Rdt) d'un sòlid blanc, **36**, per sublimació.

Sublima: 120°C (2.3 mbar). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H), 8.16 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 128.9 (CH), 139.8 (CH), 149.2 (CN), 169.3 (CO). IR (ATR) ν (cm⁻¹): 1752, 1260, 868, 734, 639.

5.6.2 N,N'-Bis[(1R)-(1-adamantil)-2-cloroetil]-piridin-2,6-diamida, **37**



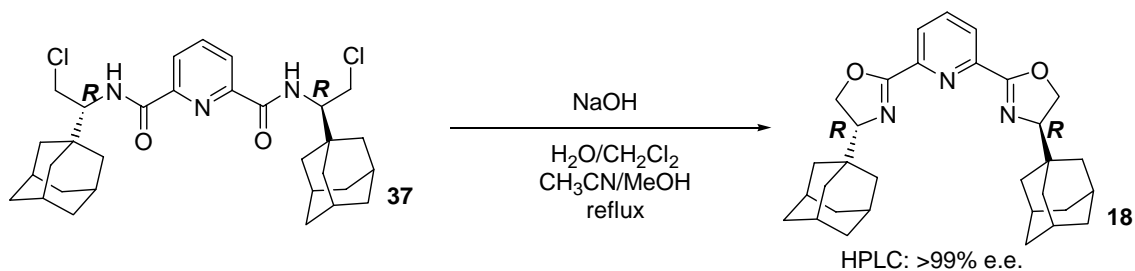
En un baló de reacció de 25 ml de capacitat es disposen 520 mg (2.66 mmols) de l'aminoalcohol enantiopur, **16**, i 276 mg (1.35 mmols) del diclorur d'àcid, **36**. Un cop condicionada una atmosfera d'argó s'hi afegeixen 12 ml de CHCl₃(anh), i a 0°C 1 ml de

¹³⁹ Nishiyama, H.; Kondo, M.; Nakamura, T.; Itoh, K. *Organometallics* **1991**, *10*, 500-508.

NEt₃. Es manté el sistema agitant durant una nit. S'addiciona 1 ml de SOCl₂¹³⁸ i es porta la mescla a reflux durant 4 hores. Es diposita la mescla sobre una mescla aigua-gel, es reparteix en CH₂Cl₂ i es fan extraccions generoses amb NaCl_(aq) i K₂CO_{3(aq)}. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb Na₂SO_{4(anh)} i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna usant CH₂Cl₂:èter (3:2) com a eluent. Es recullen 645 mg (1.156 mmols, 87% Rdt) d'un sòlid, **37**.

P.f.: 204-210°C (CH₂Cl₂/èter). **[α]_D**= +37.5 (c= 5.22, CH₂Cl₂). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.62-1.85 (abs. compl., 24H) (CH_{2(adam)}), 2.04 (s, 6H) (CH_(adam)), 3.81 (dd, *J*= 5.5 i 11.6 Hz, 2H) (HCHCl), 3.89 (dd, *J*= 11.6 i 4.9 Hz, 2H) (HCHCl), 4.15 (ddd, *J*= 3.7, 5.5 i 9.8 Hz, 2H) (CHN), 8.10 (dd, *J*= 7.3 i 8.2 Hz, 1H) (CH_(arom)), 8.15 (d, *J*= 9.8 Hz, 2H) (NH), 8.41 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H) (CH_(arom)). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.0 (CH_(adam)), 36.4 (CH_{2(adam)}), 37.1 (C_{q(adam)}), 39.0 (CH_{2(adam)}), 44.5 (CH_{2Cl}), 57.3 (CHN), 125.0 (CH_(arom)), 139.0 (CH_(arom)), 148.2 (C_{q(arom)}), 162.9 (CO). **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3392, 2900, 2848, 1676, 1517, 1444, 907, 726. **ESI⁺-MS (m/z):** 580.2 (M+Na)⁺. **EM d'alta resolució:** Calculat per C₃₁H₄₁Cl₂N₃O₂; 580.2468, Trobat; 580.2473.

5.6.3 2,6-Bis[4'-(*R*)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, **18**, (*R,R*)-Adam-pybox



En un baló de reacció de 100 ml de capacitat es disposen 564 mg (1.01 mmols) de la biscloroamida, **37**, en 13 ml de CH₂Cl₂. S'hi addicionen 564 mg (14.1 mmols) de NaOH dissolts en una mescla de 11 ml d'aigua, 37 ml de CH₃CN i 7 ml de MeOH. El sistema es manté a reflux durant dos dies. Apareix un precipitat que es filtra en fred i s'obtenen 278 mg (0.573 mmols, 57% Rdt, >99% e.d., >99% e.e. (*R,R*)) d'un sòlid blanc, **18**.

Les anàlisis de l'excés diastereomèric i enantiomèric es determinen per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2**. S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (1:1) a 0.5 ml/min. Quan s'injecta una mescla (*meso+d,l*) del producte, **18**, s'obtenen tres pics perfectament separats a: ($\lambda_{\text{màx}} = 285 \text{ nm}$) $t_r(R,R) = 10.02 \text{ min}$, $t_r(\text{meso}) = 13.70 \text{ min}$ i $t_r(S,S) = 16.61 \text{ min}$.

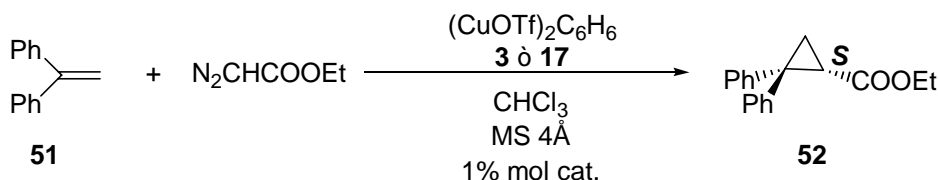
P.f.; dec. $>275^\circ\text{C}$ (H_2O). **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.46-1.50 (abs. compl., 24H) ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 2.04 (s, 6H) ($\text{CH}(\text{adam})$), 3.96 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 2H) (CHN), 4.42 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 4H) (CH_2O), 7.87 (t, $J = 7.7$ i 8.0 Hz , 1H) ($\text{CH}(\text{arom})$), 8.22 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H) ($\text{CH}(\text{arom})$). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9 ($\text{CH}(\text{adam})$), 35.5 ($\text{C}_q(\text{adam})$), 36.8 ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 38.4 ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 67.8 (CH_2O), 77.0 (CHN), 125.1 ($\text{CH}(\text{arom})$), 136.0 ($\text{CH}(\text{arom})$), 146.0 ($\text{C}_q(\text{arom})$), 162.0 (CN). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2891, 2843, 1632, 1446, 1378, 1098, 839, 743. **ESI⁺-MS (m/z):** 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 508 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. **EM d'alta resolució:** Calculat per $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$; 486.3115, Trobat; 486.3137.

5.7 Catàlisi asimètrica en les reaccions de ciclopropanació i d'oxidació al·lítica

5.7.1 Procediment general per a la preparació del sistema catalític; [(L*)Cu](TfO)

En un baló Schlenk de 2 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica, es disposen sota atmosfera d'argó 5.7 mg (0.011 mmols) del complex $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ ¹⁴⁰ i s'addicionen via cànula 0.049 mmols del lligand quiral **L*** (**3** ò **17**) dissolts en 1.5 ml de $\text{CHCl}_3(\text{anh})$. Es deixa sota agitació magnètica a temperatura ambient durant 2 h. La solució blavosa es filtra via cànula i és trasvassada a un altre Schlenk de tub de 10 ml de capacitat on s'hi ha condicionat atmosfera d'argó.

5.7.2 Ciclopropanació del 1,1-difeniletilè **51**. Obtenció de (S)-2,2-difenilciclopropancarboxilat d'etil, **52**^{4,141}



El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.7.1**. Composició típica: 5.7 mg (0.011 mmols) del complex $(\text{CuOTf})_2\cdot\text{C}_6\text{H}_6$, 22.3 mg (0.049 mmols) de **L***, **17**. La solució blavosa és filtrada via cànula sobre una altra preparada sota atmosfera d'argó de 1.16 ml (6.6 mmols) d'1,1-difeniletilè, **51**, 3 ml de $\text{CHCl}_3(\text{anh})$, i tamissos moleculars (4 Å) en un tub Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica. A 0°C, s'afegeix lentament i via xeringa una solució de 0.231 ml (2.20 mmols) del diazoacetat d'etil en 4 ml de $\text{CHCl}_3(\text{anh})$ durant 5 h. Acabada l'addició el sistema es deixa sota agitació magnètica i a temperatura ambient durant 15 h. Es filtra la solució i s'evapora el

¹⁴⁰ Preparat tal com descrit a: Solomon, R.G.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1889.

¹⁴¹ Walborsky, H.M.; Pitt, C.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4831. L'assignació de la configuració absoluta en aquest article fou una correcció del seu article previ: Walborsky, H.M.; Barash, L.; Young, A.E.; Impastato, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2517.

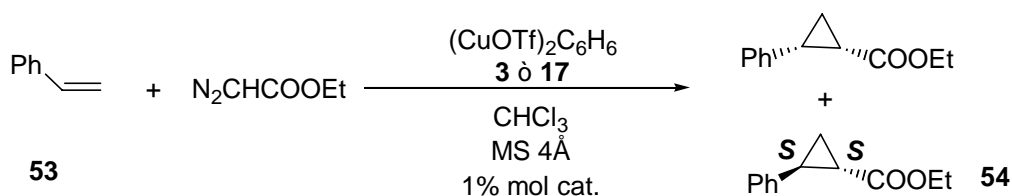
dissolvent al rotavapor, s'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice usant com a eluent hexà:AcOEt (19:1) fins hexà:AcOEt (9:1). S'obtenen 0.439 g (1.65 mmols, 75 % Rdt, 98% e.e. (*S*)) d'un oli, **52**.

L'anàlisi de l'excés enantiomèric es realitza per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2.** S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (199:1) a 0.5 ml/min. En el cas d'una mescla racèmica del producte **52**, s'obtenen dos pics perfectament separats, a $t_r(R)$ = 23.18 min, $t_r(S)$ = 26.19 min.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H) (OCH₂CH₃), 1.63 (dd, J = 4.8 i 8.1 Hz, 1H) (HCHCHCOO), 2.22 (dd, J = 4.8 i 5.9 Hz, 1H) (HCHCHCOO), 2.58 (dd, J = 5.9 i 8.1 Hz, 1H) (HCHCHCOO), 3.96 (multiplet, 2H) (OCH₂CH₃), 7.31 (abs. compl., 10H) (H aromàtics). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.4 (OCH₂CH₃), 20.6 (CH₂CHCOO), 29.5 (CHCOO), 40.3 (C_q(Ph)₂), 60.9 (OCH₂CH₃), 128.0, 128.7, 128.9, 130.2, 140.7, 145.3 (CH_{aromàtics}), 171.1 (COO). **IR (film) ν (cm⁻¹):** 3083, 3058, 2980, 1733, 1601, 1495, 1447, 1381, 1265, 1176, 1096, 1026. **EM (m/z):** 266 (3), 137 (23), 192 (100), 115 (60).

Valors de poder rotatori corresponents al seu derivat àcid després de la hidròlisi bàsica de, **52**: $[\alpha]_D = +163^\circ$ (c= 1.16, CH₂Cl₂), (Lit.⁴ $[\alpha]_D = +212^\circ$ (c= 0.285, CHCl₃)).

5.7.3 Ciclopropanació de l'estirè **53**. Obtenció del *trans*-(1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropanocarboxilat d'etil, **54**¹⁴¹



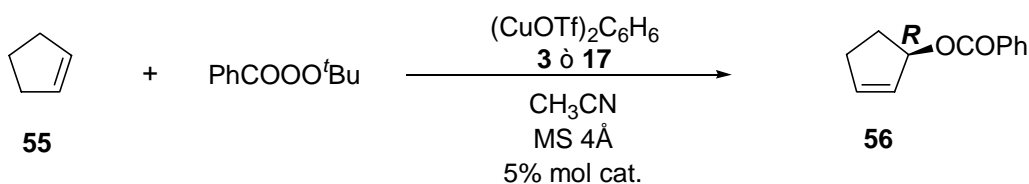
El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.7.1**. Composició típica: 4.7 mg (0.009 mmols) de (CuOTf)₂.C₆H₆, i 20.2 mg (0.044 mmols) de **L***, **17**. La solució es filtra via cànula sobre una altra preparada sota atmosfera d'argó de 0.65 ml (5.7 mmols) d'estirè **53**, 3 ml de CHCl₃(anh), i tamissos moleculars (4 Å) en un tub Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica. A 0°C, s'afegeix lentament i via xeringa una solució de 0.200 ml (1.90 mmols) del diazoacetat d'etil en 4 ml de CHCl₃(anh) durant

5 h. Acabada l'addició el sistema es deixa sota agitació magnètica i a temperatura ambient durant 15 h. Es filtra la solució i s'evapora el dissolvent al rotavapor, s'obté un oli que per GC revela una relació *cis:trans* de 27:73, el cru es cromatografia en columna a través de gel de sílice usant com a eluent hexà:AcOEt (19:1). El compost majoritari *trans*-(1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropancarboxilat d'etil **54** és el menys polar. S'obtenen 0.204 g (1.07 mmols, 56% Rdt, 94% e.e. (*S,S*)) de producte de ciclopropanació *trans*, **54**.

L'anàlisi de l'excés enantiomèric es realitza per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2.** S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (99:1) a 0.5 ml/min. En el cas d'una mescla racèmica del producte **54**, s'obtenen dos pics perfectament separats, a $t_r(R,R)=11.48$ min, $t_r(S,S)=15.96$ min. La tècnica no ens va donar suficient resolució dels pics quan va ser injectat el subproducte de ciclopropanació *cis*-2-fenilciclopropancarboxilat d'etil.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Fenilciclopropancarboxilat d'etil, X.** ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (multiplet, 4H) (OCH₂CH₃, HCHCHCOO), 1.64 (ddd, *J*= 4.3, 5.4 i 9.8 Hz, 1H) (HCHCHCOO), 1.94 (multiplet, 1H) (CHPh), 2.56 (ddd, *J*= 4.3, 6.4 i 10.5 Hz, 1H) (CHCOO), 4.20 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H) (OCH₂CH₃), 7.11-7.34 (multiplet, 5H) (H aromàtics). ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.7 (OCH₂CH₃), 17.5 (HCHCHCOO), 24.6 (HCHPh), 26.6 (HCCOO), 61.1 (OCH₂CH₃), 126.5, 128.8, 140.5 (C aromàtics), 173.8 (COO). IR (film) ν (cm⁻¹): 1980, 1724, 1605, 1459, 1408, 1337, 1262, 1183, 1042, 1018. [α]_D = +298° (c= 0.255, CH₂Cl₂), (Lit.⁴ [α]_D = +296° (c= 0.88, CHCl₃)).

5.7.4 Oxidació al·lílica. Obtenció del benzoat de (*R*)-2-ciclopentenil, **56**^{15,142}



¹⁴² Asami, Masatoshi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 721.

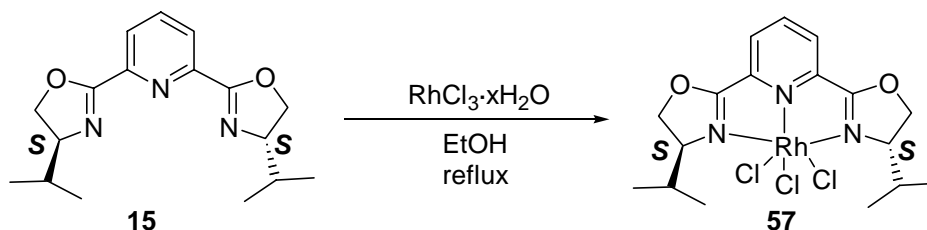
El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.7.1**. Composició típica: 23.9 mg (0.053 mmol) de **L***, **17**, i 9.2 mg (0.036 mmol) de $(\text{CuOTf})_2\text{C}_6\text{H}_6$. La solució es filtra via cànula, i el filtrat és trasvassat a un tub schlenk de 10 ml de capacitat on prèviament s'hi ha condicionat atmosfera d'argó i tamissos moleculars (4 Å). S'evapora el dissolvent. S'hi addicionen 0.7 ml de $\text{CH}_3\text{CN}_{(\text{anh})}$ i 0.285 ml (3.24 mmol) de ciclopentè, **55**, el sistema es refreda a -20°C abans d'addicionar 0.136 ml (0.72 mmol) de perbenzoat de *tert*-butil. Es manté a aquestes condicions durant 5 dies. La solució es filtra i s'evapora el dissolvent, s'obté un cru que es cromatografia en columna usant hexà:AcOEt (19:1). S'obtenen 16.2 mg (0.086 mmol, 12% Rdt, 82% e.e. (*R*)) d'un oli, **56**.

L'anàlisi de l'excés enantiomèric es realitza per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2**. S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (99.5:0.5) a 0.5 ml/min. Quan és injectada una mescla racèmica del producte, **56**, s'obtenen dos pics perfectament separats, a $t_r(S)=17.6$ min, $t_r(R)=20.5$ min.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.96-2.01 (m, 1H), 2.30-2.70 (m, 4H), 5.94 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.41 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}=+93^\circ$ ($c=0.30$, CH_2Cl_2), (Lit.¹⁴² $[\alpha]_{\text{D}}=-99^\circ$ ($c=2.05$, CHCl_3) per al seu enantiòmer (*S*)).

5.8 Hidrosil·lació de l'acetofenona

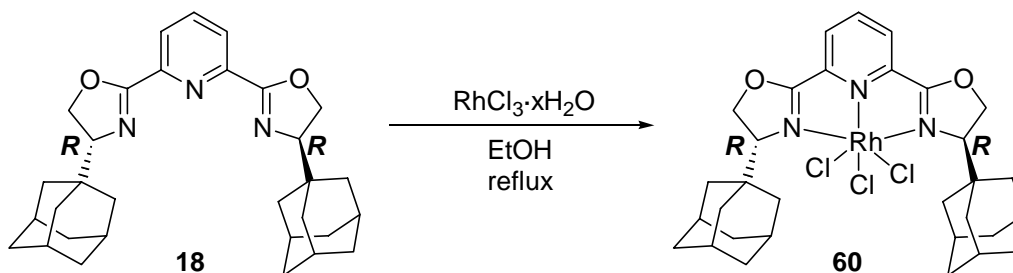
5.8.1 Preparació del complex tricloro(2,6-bis[(4*S*)-(-)-isopropil-2-oxazolin-2-il]piridina)rodi(III), **57**¹³⁹



En un baló de reacció de 2 ml de capacitat es disposen 100 mg (0.332 mmols) de (*S,S*)-ipybox, **15**, i 91 mg (0.435 mmols) de $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ en 1 ml de EtOH. Es manté la mescla a reflux durant 3 hores. S'evapora el dissolvent i el cru resultant es cromatografia en columna usant AcOEt:MeOH (8:1), s'obtenen 126 mg (0.247 mmol, 74% Rdt) d'un sòlid taronja, **57**.

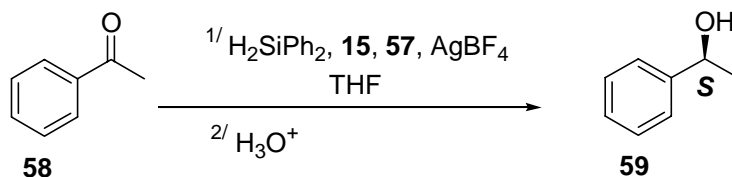
P.f.; dec. $>275^\circ\text{C}$ (AcOEt). $[\alpha]_{\text{D}} = +466^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), (Lit.¹³⁹ $[\alpha]_{\text{D}} = +543^\circ$ ($c = 1.09$, CH_2Cl_2)). **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H) (CH_3), 1.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H) (CH_3), 3.10 (m, 2H) (CHCH_3), 4.68 (ddd, $J = 3.2, 7.7$ i 10.7 Hz, 2H) (CHN), 5.00 (abs. compl., 4H) (CH_2O), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) (CH_{arom}), 8.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) (CH_{arom}). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, MeOD) δ (ppm):** 13.6 (CH_3), 17.8 (CH_3), 28.2 (CHCH_3), 68.0 (CHN), 73.1 (CH_2O), 127.1 (CH_{arom}), 141.4 (CH_{arom}), 146.4 ($\text{C}_{\text{q(arom)}}$), 166.5 (CN). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 1605, 1575, 1493, 1407, 1281, 1250, 920.

5.8.2 Preparació del complex tricloro(2,6-bis[(4*R*)-(1-adamantil)-2-oxazolin-2-il]piridina)rodi(III), **60**



En un baló de reacció de 2 ml de capacitat es disposen 39.0 mg (0.080 mmols) de (*R,R*)-Adam-pybox, **18**, i 23.1 mg (0.110 mmols) de $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ en 2.5 ml de EtOH. Es manté la mescla a reflux durant 14 hores. S'evapora el dissolvent i el cru resultant es cromatografia en columna usant AcOEt com a dissolvent, s'obtenen 25 mg (0.036 mmol, 40% Rdt) d'un sòlid taronja, **60**.

P.f.; dec. $>275^\circ\text{C}$ (AcOEt/MeOH). $[\alpha]_{\text{D}} = -855^\circ$ ($c = 0.91$, CHCl_3). **$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.68 (s, 18H) ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 1.92-2.04 (abs. compl., 12H) ($\text{CH}_2(\text{adam})$, $\text{CH}(\text{adam})$), 4.15 (dd, $J = 3.8$ i 9.7 Hz, 2H) (CHN), 4.85 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H) (HCHO), 5.21 (dd, $J = 3.8$ i 9.2 Hz, 2H) (HCHO), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H) ($\text{CH}(\text{arom})$), 8.33 (dd, $J = 7.5$ i 7.6 Hz, 1H) ($\text{CH}(\text{arom})$). **$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9 ($\text{CH}(\text{adam})$), 36.3 ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 37.0 ($\text{C}_q(\text{adam})$), 37.6 ($\text{CH}_2(\text{adam})$), 72.7 (CHN), 74.2 (CH_2O), 126.1 ($\text{CH}(\text{arom})$), 139.4 ($\text{CH}(\text{arom})$), 147.0 ($\text{C}_q(\text{arom})$), 167.1 (CN). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3063, 2898, 2847, 1598, 1571, 1498, 1411, 1289, 1235, 938. **ESI⁺-MS (m/z):** 658 (M-Cl)⁺, 716 (M+Na)⁺. **EM d'alta resolució;** Calculat per $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Rh}$: 716.1055, Trobat: 716.1067.

5.8.3 Obtenció del (S)-1-feniletanol, **59**¹⁴³

En un baló Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera d'argó 14.5 mg (0.0284 mmols) del complex de rodi, **57**, 36.4 mg (0.121 mmols) del lligand quiral, **15**, i 17.4 mg (0.0894 mmols) de $\text{AgBF}_4(\text{anh})$ en 1 ml de $\text{THF}(\text{anh})$. S'agita durant 2 hores i es filtra via cànula. El filtrat és trasvassat a un tub Schlenk de 10 ml de capacitat on previament se li ha condicionat atmosfera d'argó. S'addicionen 0.800 ml (6.84 mmols) de benzofenona, **58**, es refreda el sistema a -5°C i s'addicionen 2.0 ml (10.77 mmols) de difenilsilà. Es manté el sistema agitant dues hores abans de deixar-lo tota la nit a 0°C . S'addicionen 5 ml de MeOH i s'agita fins que pari el bombolleig. S'addicionen 14 ml de HCl 1M i s'agita durant dues hores. Es reparteix en èter i es fan rentats generosos amb $\text{NaCl}(\text{aq})$. Les fases orgàniques reunides s'assequen amb $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$ i s'evapora el dissolvent. El cru resultant es cromatografia en columna usant hexà:èter (5:1) com a eluent. S'obtenen 630 mg (5.157 mmols, 75% Rdt, 88% e.e. (S)) d'un líquid, **59**.

L'anàlisi de l'excés enantiomèric es realitza per HPLC amb la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a **5.3.2.** S'usa com a fase mòbil hexà:isopropanol (90:10) a 0.5 ml/min. Quan s'injecta una mescla racèmica del producte **59**, s'obtenen dos pics perfectament separats a: $t_r(\text{R})=11.46$ min, $t_r(\text{S})=13.14$ min.

P.eb.: 50°C (1 mbar), (Lit.¹⁴³ $202\text{-}204^\circ\text{C}$ (760 mmHg)). $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c=9.15$, CH_2Cl_2), (Lit.¹⁴³ $[\alpha]_D = +48.6^\circ$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2) per a un 96% e.e. del seu enantiòmer (R)). **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) (CH_3), 2.19 (s, 1H) (OH), 4.89 (q, $J=6.4$ Hz, 1H) (OCH), 7.29-7.41 (abs. compl., 5H) ($\text{CH}_{(\text{arom})}$). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3328, 2971, 2925, 1949, 1877, 1807, 1075, 758, 696.

¹⁴³ (a) *Handbook of Chemistry and Physics* 56th Ed, **1975-76**, CRC PRESS, INC. (b) Gamble, M.P.; Smith, A.R.C.; Wills, Martin *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6068. (c) MacLeod, R.; Welch, F.J.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 876.

5.9 Catàlisi asimètrica en la reacció de Diels-Alder

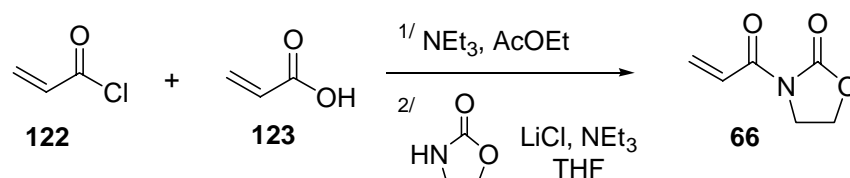
5.9.1 Procediment general per a la preparació del sistema catalític; $[(L^*)Cu](A)_2$, on $A = SbF_6^-$ ò BF_4^-

En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es dipositen 5.0 mg (0.029 mmols) de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, es deixa durant dues hores a $120^\circ C$ i sota buit per tal d'anhidritzar-lo. En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera d'argó 0.045 mmols de L^* (**3**, **15**, **17** ò **18**), i 0.069 mmols de **A**, ($AgSbF_6$ ò $AgBF_4$) en 1 ml de $CH_2Cl_{2(anh)}$. S'addiciona aquesta sobre el clorur de coure(II) anhidre via cànula, i es deixa 20 h sota agitació magnètica a resguard de la llum. Via cànula, es filtra la mescla catalítica a través de *celite* cap a un tub Schlenk de 10 ml de capacitat, després de rentar la *celite* amb 1 ml més de $CH_2Cl_{2(anh)}$ resta una solució blavosa.

5.9.2 Procediment general per a la preparació del sistema catalític; $[(L^*)M](TfO)_x$, on $M = (Sc^{3+}, La^{3+}, Eu^{3+}, Yb^{3+} \text{ o } Cu^{2+})$

En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera anhidre d'argó tamissos moleculars de 4 Å (si s'escau), 0.0258 mmols de $M(TfO)_x$, i 0.0329 mmols de L^* (**3**, **15**, **17** ò **18**) en 1.5 ml de $CH_2Cl_{2(anh)}$. Es manté el sistema agitant una nit.

5.9.3 Preparació de la *N*-acrilòloxazolidinona, **66**¹⁴⁴

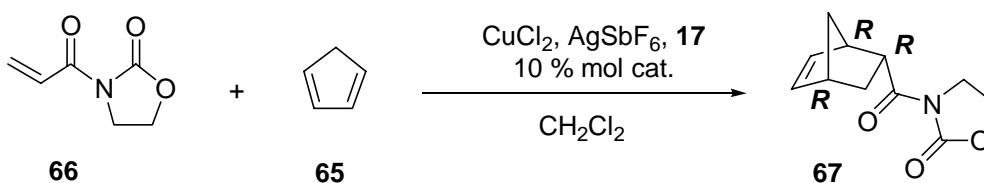


¹⁴⁴ (a) Evans, D.A.; Miller, S.J.; Lectka, T.; Peter von Matt. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559. (b) Narasaka, K.; Iwasara, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340-5345.

En un baló de 250 ml de capacitat es disposen 125 ml de AcOEt i s'hi addicionen 1.72 ml (25 mmols) d'àcid acrílic, **123**, a 0°C i s'afegeixen 3.5 ml (25 mmols) de NEt₃ i 2.02 ml (25 mmols) de clorur d'acrilòil, **122**, es manté agitant durant 2 hores. Es filtra i s'evapora el dissolvent. S'afegeixen 50 ml d'hexà, es filtra i s'evapora de nou. El residu es disol en 5 ml de THF i s'addiciona a una solució de 1.74 g (20 mmols) de 2-oxazolidina, 1.06 g (25 mmols) de LiCl i 3.5 ml (25 mmols) de NEt₃ en 18 ml de THF. Es manté el sistema sota agitació magnètica durant 4 hores. S'evapora el dissolvent, es reparteix el residu en CH₂Cl₂ i es fan successius rentats en HCl 1M, NaHCO_{3(aq)} i NaCl_(aq). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO_{4(anh)} i s'evapora el dissolvent. El cru es recristal·litza en hexà:AcOEt. S'obtenen 2.30 g (16.3 mmols, 82% Rdt) d'un sòlid blanc, **66**.

P.f.: 83-84°C (AcOEt), (Lit.¹⁴⁴ P.f.; 82-83°C). **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.07 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H) (CH₂N), 4.44 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H) (CH₂O), 5.88 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H) (CH_(cis)), 6.53 (d, *J*= 17 Hz, 1H) (CH_(trans)), 7.47 (dd, *J*= 17 i 10.5 Hz, 1H) (CHC(O)). **¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 43.0, 62.6, 127.3, 132.1, 153.0, 165.4. **IR (ATR) δ (cm⁻¹):** 1766, 1676, 1612, 1390, 1231, 1022, 749, 692.

5.9.4 Obtenció del 3-[(1R,2R,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilcarbonil]-2-oxazolidinona, **67**¹⁴⁴



El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.9.1**. Composició típica: 5.0 mg (0.029 mmols) de CuCl₂·2H₂O, 0.045 mmols de **17**, i 23.8 mg (0.069 mmols) de AgSbF₆. Es refreda a -84°C mitjançant un bany d'AcOEt/N_{2(l)}. Es prepara una solució de N-acrilòil-oxazolidinona, **66**, (41 mg, 0.29 mmols) en 1 ml de CH₂Cl_{2(anh)} i s'afegeix via cànula sobre la mescla catalítica. Molt lentament, i sota agitació magnètica vigorosa, s'addiciona via xeringa 0.240 ml (2.91 mmols) de ciclopentadiè, **65**. Es manté el sistema a -84°C fins una conversió total de la reacció. Es concentra la solució al

rotavapor, resta un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice usant com a eluent hexà:AcOEt (2:1), s'obtenen 40 mg (0.19 mmols, 66% Rdt, 92:8 *endo:exo*, 98%e.e. (*R, R, R*) (*endo*)) d'un oli, **67**.

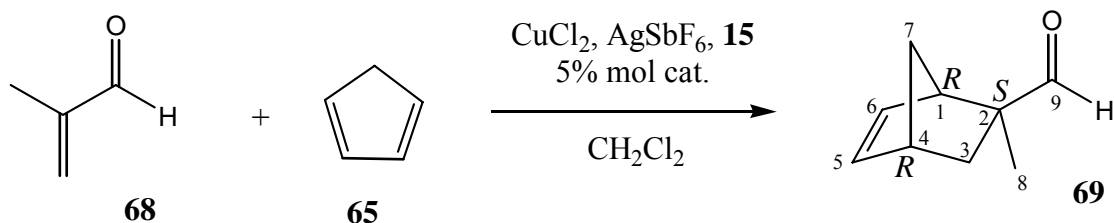
La relació diastereomèrica *endo:exo* és integrable per HPLC i per ^1H -RMN.

L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a l'apartat **5.3.2**. Com a fase mòbil s'utilitza una barreja hexà:isopropanol (95:5) amb un flux de 0.8 ml/min. Una mescla racèmica del producte **67** mostra pics separats amb recuperació de la línia base a $t_r(S, S, S) = 38.54$ min i a $t_r(R, R, R) = 41.85$ min. La instrumentació no dona pics suficientment resolts per al cicloadducte *exo*.

La reacció ha estat també assajada amb els sistemes $[(S,S)\text{-tert-Bubox}]\text{Cu}(\text{TfO})_2$, $[(S,S)\text{-ipybox}]\text{Yb}(\text{TfO})_3$, $[(S,S)\text{-ipybox}]\text{Eu}(\text{TfO})_3$, $[(S,S)\text{-ipybox}]\text{La}(\text{TfO})_3$, $[(R,R)\text{-Adam-pybox}]\text{Yb}(\text{TfO})_3$, $[(R,R)\text{-Adam-pybox}]\text{Eu}(\text{TfO})_3$ i $[(R,R)\text{-Adam-pybox}]\text{La}(\text{TfO})_3$.

3-[(1*R*,2*R*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilcarbonil]-2-oxazolidinona **67.** $[\alpha]_D = +146^\circ$ ($c=0.53$, CH_2Cl_2), (Lit.¹⁴⁴ per el seu enantiòmer: $[\alpha]_D = -160^\circ$ ($c=0.83$, CHCl_3)). **^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.41-1.99 (multiplet, 4H) ($\text{CH}_2(\text{pont})$, CH_2CHCON), 2.93 (s, 1H) ($\text{CHCH}_2(\text{pont})$), 3.30 (s, 1H) ($\text{CHCH}_2(\text{pont})$), 3.96 (multiplet, 3H) (CHCON , CH_2O), 3.42 (multiplet, 2H) (CH_2N), 5.86 (dd, $J=2.8$ i 5.6 Hz, 1H) ($\text{CH}_{(\text{olefina})}$), 6.24 (dd, $J=3.1$ i 5.6 Hz, 1H) ($\text{CH}_{(\text{olefina})}$). **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 29.2, 42.5, 42.6, 42.9, 46.0, 49.9, 61.7, 131.3, 137.8, 153.1, 174.4. **IR (film) ν (cm^{-1}):** 2975, 1775, 1697, 1394, 1364, 1248, 1216, 1107, 1034.

5.9.5 Obtenció de (1*R*, 2*S*, 4*R*)-2-metilbiciclo[2.2.1]-hept-5-è-2-carboxaldehyd, **69**¹⁴⁵



¹⁴⁵ Evans, D.A.; Barnes, D.M.; Johnson, J.S.; Lectka, T.; Peter von Matt; Miller, S.J.; Murry, J.A.; Norcross, R.D.; Shaughnessy, E.A.; Campos, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.

El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.9.1**. Composició típica: 5.1 mg (0.030 mmols) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 10.0 mg (0.033 mmols) de **15**, i 23.3 mg (0.068 mmols) de AgSbF_6 . El filtrat es trasvassa a un tub schlenk de 2 ml de capacitat on s'hi ha dipositat tamissos moleculars (4 Å) sota atmosfera d'argó. Es refreda el sistema a -41°C en un bany de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{N}_2(\text{l})$, i s'addicionen 0.077 ml (0.934 mmols) de ciclopentadiè, **65**, i 0.055 ml (0.666 mmols) de metacroleïna, **68**. Es manté a -41°C durant 6 hores. El cru es passa a través de sílica eluint amb CH_2Cl_2 , s'evapora el dissolvent. S'obtenen 70 mg (0.512 mmols, 77% Rdt, *exo/endo* (95:5), 44% e.e. (*S*) (*exo*)) d'un oli, **69**.

La relació diastereomèrica dels adductes *endo/exo* es determina per integració directa de la senyal del protó aldehydic. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.71 (*exo*), 9.43 (*endo*).

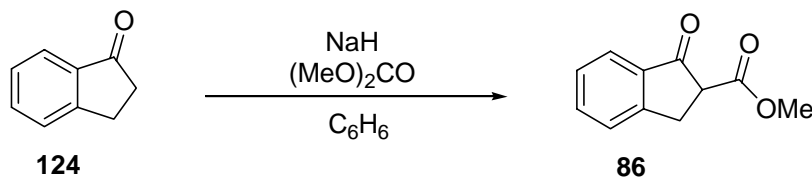
L'excés enantiomèric per l'adducte majoritari *exo* es determina per integració diferenciada de la senyal del protó aldehydic en $^1\text{H-RMN}$ usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. Es disposen 9.2 mg (0.0675 mmols) de l'aldehyd, **69**, i 26.3 mg (0.0220 mmols, 0.32 eq) de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ en 0.5 ml de CDCl_3 . $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.66 (*S*), 12.60 (*R*).

La reacció ha estat també assajada amb els sistemes $[\text{((S,S)-ipybox)Eu}](\text{TfO})_3$, $[\text{((S,S)-ipybox)Sc}](\text{TfO})_3$, $[\text{((R,R)-Adam-pybox)Cu}](\text{SbF}_6)_2$, $[\text{((R,R)-Adam-pybox)Cu}](\text{TfO})_2$, $[\text{((R,R)-Adam-pybox)Cu}](\text{BF}_4)_2$ i $[\text{((R,R)-Adam-pybox)Sc}](\text{TfO})_3$.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.78 (d, $J=12.0$ Hz, 1H) (H3), 1.03 (s, 3H) (H8), 1.41 (s, 2H) (H7), 2.27 (dd, $J=4.0$ i 12.0 Hz, 1H) (H3'), 2.84 (s, 1H) (H4), 2.91 (s, 1H) (H1), 6.13 (dd, $J=3.0$ i 5.5 Hz, 1H) (H5), 6.32 (dd, $J=3.0$ i 5.5 Hz, 1H) (H6), 9.71 (s, 1H) (H9). $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.7 (C8), 34.4 (C7), 42.8 (C4), 48.2 i 47.3 (C1 i C3), 53.4 (C2), 132.8 (C5), 139.3 (C6), 205.5 (C9). **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 2965, 2870, 2704, 1716, 1449, 1332, 907, 720.

5.10 Catàlisi asimètrica de Ni²⁺, Fe²⁺ i Cu²⁺ amb lligands tipus “Box” en la reacció de Michael

5.10.1 Obtenció de 2-metoxycarbonil-1-indanona, **86**¹⁴⁶



En un baló de reacció de tres boques de 250 ml de capacitat es disposen 2.30 g (57.6 mmols) de NaH (dispersió al 60% en oli mineral), i 12.0 ml (142 mmols) de carbonat de dimetil en 36 ml de benzè. S'escalfa la mescla a 70°C. S'addicionen lentament 2.66 g (20.1 mmols) d'indanona, **124**, dissolts en 36 ml de benzè. Es manté el sistema a temperatura de reflux durant 2 dies. Lentament, s'addicionen 25 ml d'acètic glacial, la fase aquosa s'extreu amb èter i aquesta es renta successivament en NaHCO_{3(aq)} i NaCl_(aq). El cru resultant de l'evaporació del dissolvent es destil·la, s'obtenen 2.40 g (12.63 mmols, 63% Rdt) d'un sòlid blanc, **86**.

P.f.: 56-60°C (hexà), (Lit.¹⁴⁶ P.f.: 51-60°C). **P.eb.:** 115°C (0.31 mbar), (Lit. P.eb.: 109-111°C (0.1 mmHg)). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 3.38 (dd, *J*= 8.3 i 17.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J*= 3.8 i 17.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*= 4.1 i 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.40 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 30.6, 53.2, 53.5, 125.1, 127.0, 128.2, 135.6, 135.9, 154.0, 170.0, 199.8. **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2954, 1731, 1703, 1586, 1437, 1206, 766, 674.

¹⁴⁶ House, H.; Hudson, C.B. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 647.

5.10.2 Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(L*)Ni](ClO₄)₂

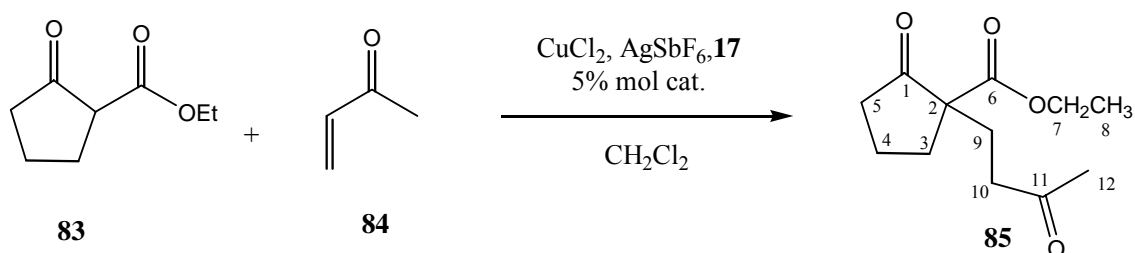
En un baló de 2 ml de capacitat es disposen 16.7 mg (0.0457 mmols) de Ni(ClO₄)₂·6H₂O, i 19.6 mg (0.067 mmols) de (*S,S*)-*tert*-Bu-box, **3**, en 0.6 ml de EtOH. S'agita el sistema a temperatura ambient durant 2 hores. S'evapora el dissovent al rotavapor. El cru resultant es dissol en 2 ml de CH₂Cl₂.

5.10.3 Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(L*)Fe]I₃

En un baló Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera d'argó 6.6 mg (0.118 mmols) de ferro en pols, 50.1 mg (0.197 mmols) de I₂, i 37.2 mg (0.126 mmols) de (*S,S*)-*tert*-Bu-box, **3**, en 1 ml de CH₃CN_(anh). El sistema es manté agitant a temperatura ambient una nit. La solució es filtra via cànula, el filtrat és travassat a un altre Schlenk de 2 ml de capacitat condicionat amb atmosfera d'argó.

5.10.4 Procediment per a la preparació del sistema catalític; [(L*)Cu](SbF₆)₂

En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat proveït de dispositiu d'agitació magnètica es dipositen 5.0 mg (0.029 mmols) de CuCl₂·2H₂O, es deixa durant dues hores a 120°C i sota buit per tal d'anhidritzar-lo. En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera d'argó 0.045 mmols de L*(**3** ò **17**), 23.8 mg (0.069 mmols) de AgSbF₆ i 1 ml de CH₂Cl_{2(anh)}. S'addiciona aquesta sobre el clorur de coure(II) anhidre via cànula, i es deixa 20 h sota agitació magnètica a resguard de la llum. Via cànula, es filtra la mescla catalítica a través de *celite* cap a un tub Schlenk de 10 ml de capacitat, després de rentar la *celite* amb 1 ml més de CH₂Cl_{2(anh)} resta una solució blavosa.

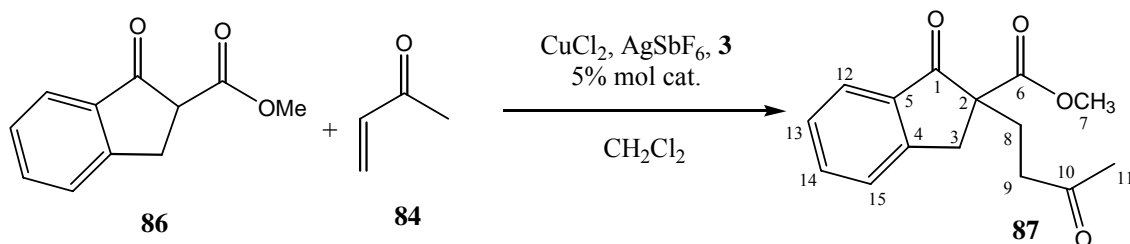
5.10.5 Obtenció del 2-etoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, **85**⁹⁹

El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.10.4**. Composició típica: 8.3 mg (0.049 mmols) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 24.0 mg (0.053 mmols) de **17**, i 36.9 mg (0.107 mmols) de AgSbF_6 . El filtrat es manté sota atmosfera d'argó i s'addicionen 0.145 ml (0.98 mmols) de 2-etoxicarbonil-ciclopentanona, **83**, i 0.244 ml (2.94 mmols) de butenona, **84**. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant dos dies. El cru es cromatografia en columna usant hexà:èter (1:1) com a mescla d'eluent. S'obtenen 206 mg (0.911 mmols, 93% Rdt) d'un oli, **85**.

L'excés enantiomèric del producte, **85**, es determina per integració diferenciada de les senyals de ^1H -RMN mitjançant l'addició del CSA (*R,R*)-ABTE. Els detalls de l'enantiodiferenciació estan descrits a **3.11.2**.

P.eb.: 155°C (1 mbar). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H8), 1.82-2.02 (m, 4H, (H3, H9, H4 i H4')), 2.07 (ddd, $J = 5.9, 9.8$ i 15.4 Hz, 1H, H9'), 2.11 (s, 3H, H12), 2.27 (ddd, $J = 7.2, 7.9$ i 19.0 Hz, 1H, H5), 2.34-2.47 (m, 3H, (H5', H3' i H10)), 2.67 (ddd, $J = 5.8, 9.7$ i 17.9 Hz, 1H, H10'), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H7). ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.5 (C8), 20.0 (C4), 27.4 (C9), 30.3 (C12), 34.8 (C3), 38.4 (C5), 39.3 (C10), 59.4 (C2), 61.8 (C7), 171.8 (C6), 208.2 (C11), 215.3 (C1). IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2938, 1747, 1718, 1449, 1407, 1260, 1166, 1030. ESI⁺-MS (m/z) = 227 (M + H)⁺, 244 (M + NH_4)⁺, 249 (M + Na)⁺, 290 (M + Na + CH_3CN)⁺.

La reacció ha estat també assajada amb els sistemes $[\text{((R,R)-Adam-Box)Ni}](\text{ClO}_4)_2$, $[\text{((S,S)-}^t\text{Bu-Box)Ni}](\text{ClO}_4)_2$, $[\text{((S,S)-}^t\text{Bu-Box)Fe}]\text{I}_3$.

5.10.6 Obtenció del 2-metoxycarbonil-2-(3-oxobutil)indan-1-ona, **87**¹⁴⁷

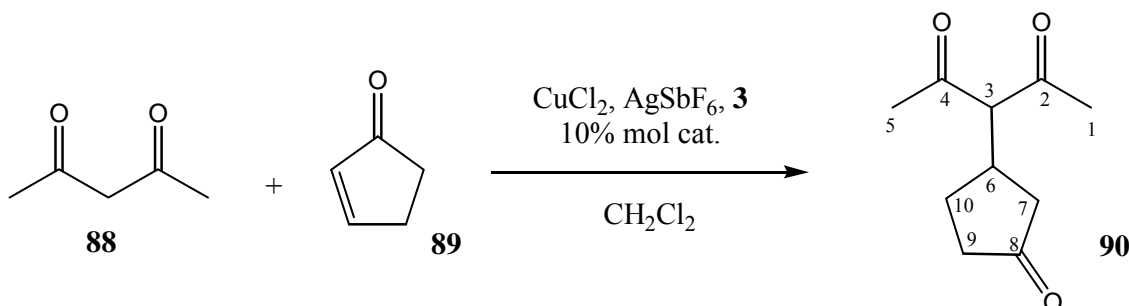
El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.10.4**. Composició típica: 7.7 mg (0.045 mmols) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 19.5 mg (0.066 mmols) de **3**, i 31.8 mg (0.093 mmols) de AgSbF_6 . El filtrat es manté sota atmosfera d'argó i s'addicionen 151 mg (0.794 mmols) de 2-metoxycarbonil-1-indanona, **86**, i 0.224 ml (2.70 mmols) de butenona, **84**, es manté el sistema agitant a temperatura ambient sota atmosfera d'argó durant 6 dies. El cru resultant es cromatografia en columna usant hexà:AcOEt (1:1) com a eluent. S'obtenen 195 mg (0.750 mmols, 94% Rdt) d'un oli, **87**.

L'excés enantiomèric del producte, **87**, es determina per integració diferenciada de les senyals de ^1H -RMN mitjançant l'addició del CSA (*R,R*)-ABTE. Els detalls de l'enantiodiferenciació estan descrits a **3.11.2**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.12 (s, 3H, H11), 2.22-2.26 (m, 2H, H8 i H8'), 2.51 (ddd, $J = 6.1, 9.5$ i 17.6 Hz, 1H, H9), 2.62 (ddd, $J = 6.4, 9.3$ i 17.6 Hz, 1H, H9'), 3.04 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H3), 3.67 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H3'), 3.69 (s, 3H, H7), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H13), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H15), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H14), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H12). ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 28.9 (C8), 30.3 (C11), 38.2 (C3), 39.2 (C9), 53.1 (C7), 59.5 (C2), 125.2 (C12), 126.8 (C15), 128.4 (C13), 135.4 (C14), 135.9 (C5), 152.9 (C4), 171.9 (C6), 202.6 (C1), 207.7 (C10). IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3015, 2962, 2940, 2850, 1734, 1712, 1245, 1170, 753.

La reacció ha estat també assajada amb els sistema $[(S,S)\text{-}^t\text{Bu-BoxNi}](\text{ClO}_4)_2$.

¹⁴⁷ Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 4057.

5.10.7 Obtenció de la 3-(3-oxociclopentil)pentano-2,4-diona, **90**⁸¹

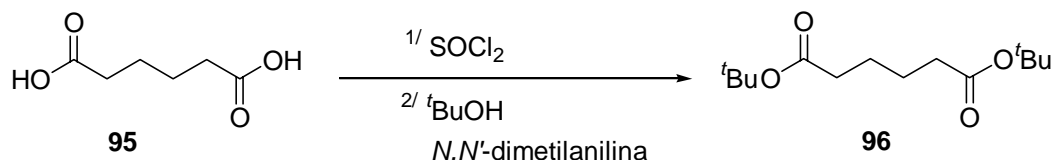
El sistema catalític és preparat segons descrit a **5.10.4**. Composició típica: 6.9 mg (0.041 mmols) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 14.6 mg (0.049 mmols) de **3**, i 32.0 mg (0.093 mmols) de AgSbF_6 . El filtrat es manté sota atmosfera d'argó, s'addicionen 0.039 ml (0.378 mmols) de 2,4-pentanodiona, **88**, i 0.095 ml (1.135 mmols) de 2-ciclopenten-1-ona, **89**. El sistema es manté a 50-60°C durant 3 dies. El cru es cromatografia en columna usant èter com a eluent. S'obtenen 42.0 mg (0.230 mmols, 61% Rdt) d'un oli, **90**.

L'excés enantiomèric del producte, **90**, es determina per integració diferenciada de les senyals de ^1H -RMN mitjançant l'addició del CSA (*R,R*)-ABTE. Els detalls de l'enantiodiferenciació estan descrits a **3.11.2**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.50 (m, 1H, H10), 1.77 (dd, $J = 10.9$ i 18.2 Hz, 1H, H7), 2.10-2.35 (m, 3H, (H10', H9 i H9')), 2.18 (s, 3H, H1 ò H5), 2.22 (s, 3H, H5 ò H1), 2.40 (dd, $J = 7.2$ i 18.4 Hz, 1H, H7'), 2.94 (m, 1H, H6), 3.62 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H3). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** 27.4 (C10), 29.3 (C1 ò C5), 29.6 (C5 ò C1), 36.2 (C6), 37.9 (C9), 42.6 (C7), 74.8 (C3), 202.5 (C2 ò C4), 202.7 (C4 ò C2), 216.4 (C8). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2963, 2914, 1739, 1694, 1357, 1159.

5.11 Catàlisi asimètrica de Sc^{3+} , La^{3+} , Eu^{3+} , Yb^{3+} i Cu^{2+} amb lligands tipus “py-Box” en la reacció de Michael

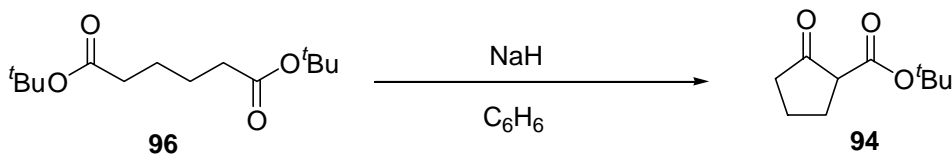
5.11.1 Obtenció de l'adipat de di-*tert*-butil, **96**¹⁴⁸



En un baló de reacció es disposen 4.76 g (32.6 mmols) d'àcid adípic, **95**, i 10 ml (137.5 mmols) de clorur de tionil en 15 ml d'una mescla benzè:ciclohexà (2:1), es reflueix la mescla durant 2-3 hores. Es destil·la el dissolvent a pressió atmosfèrica. S'afegeixen 15 ml més de ciclohexà i es repeteix l'operació de destil·lació fins que restin 5-10 ml de residu. Aquest es dissol en 5 ml d'èter_(anh) i s'hi addiciona lentament una solució de 13.0 ml (102.5 mmols) de *N,N'*-dimetilalanilina, i 10 ml (106.0 mmols) de *t*BuOH en 5 ml d'èter_(anh). La mescla s'agita a temperatura ambient durant 20 hores. El residu es reparteix en èter i es fan successius rentats amb $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, una mescla NaOH (2 M): $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (3:1), una mescla HCl (1M): $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2:1), i $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$. L'oli es purifica per destil·lació i s'obtenen 4.86 g (18.8 mmols, 58% Rdt) d'un sòlid de baix punt de fusió, **96**.

P.eb.: 120-125°C (1.2 mbar), (Lit.¹⁴⁸ P.eb.: 115-130°C (0.20 mmHg)). **¹H NMR (250 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 1.42 (s, 18H) (*t*Bu), 1.58 (m, 4H) ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$), 2.19 (m, 4H) ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$). **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) 24.9, 28.5, 35.6, 80.4, 173.2. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 2976, 2934, 2874, 1719, 1366, 1258, 1142, 850.

¹⁴⁸ Babler, J.H.; Sarussi, S.J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462.

5.11.2 Obtenció del 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **94**¹⁴⁹

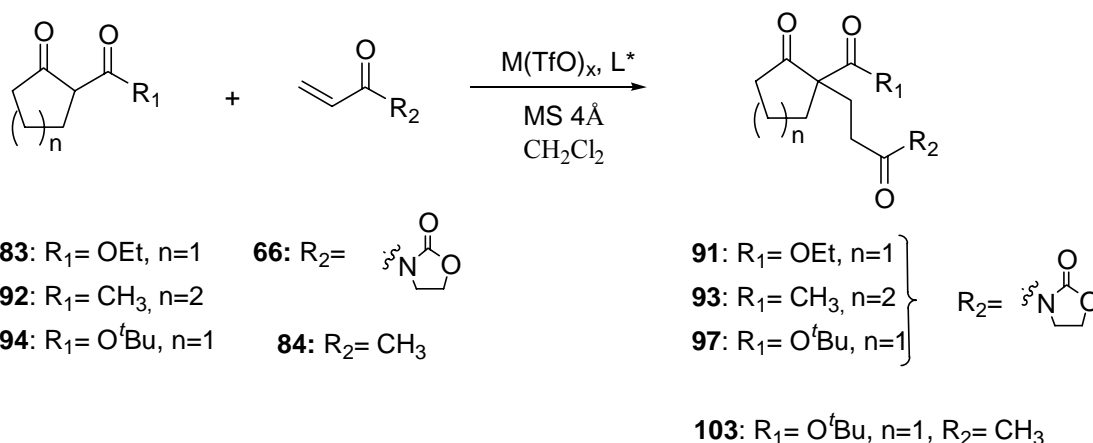
En un baló de reacció de 50 ml de capacitat es disposen 1.49 g (36.7 mmols) de NaH (dispersió en oli mineral al 60%) en 15 ml de benzè_(anh). S'addicionen 4.59 g (17.8 mmols) de l'adipat de di-*tert*-butil, **96**, dissolts en 10 ml de benzè_(anh). Es refluxa la mescla durant 4 hores. S'addiciona àcid acètic al 10% fins pH neutre al paper de tornassol. El residu es reparteix en èter i es fan successius rentats amb NaHCO_{3(aq)}, i H₂O. L'oli resultant es purifica per destil·lació. S'obtenen 2.30 (12.5 mmols, 70% Rdt) d'un líquid, **94**.

P.eb.: 90-95°C (2.5 mbar), (Lit.¹⁴⁹ P.eb.: 80-85°C (2 Torr)). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 1.48 (s, 9H) (*t*Bu), 1.8-2.4 (abs. compl., 6H) (CH₂(anell)), 3.07 (t, *J*= 8.7 Hz, 1H) (C(O)CHC(O)). **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) 21.2, 27.8, 28.3, 38.4, 56.1, 81.9, 169.1, 213.2. **IR (ATR)** ν (cm⁻¹): 2977, 2882, 1752, 1715, 1148, 1104, 844.

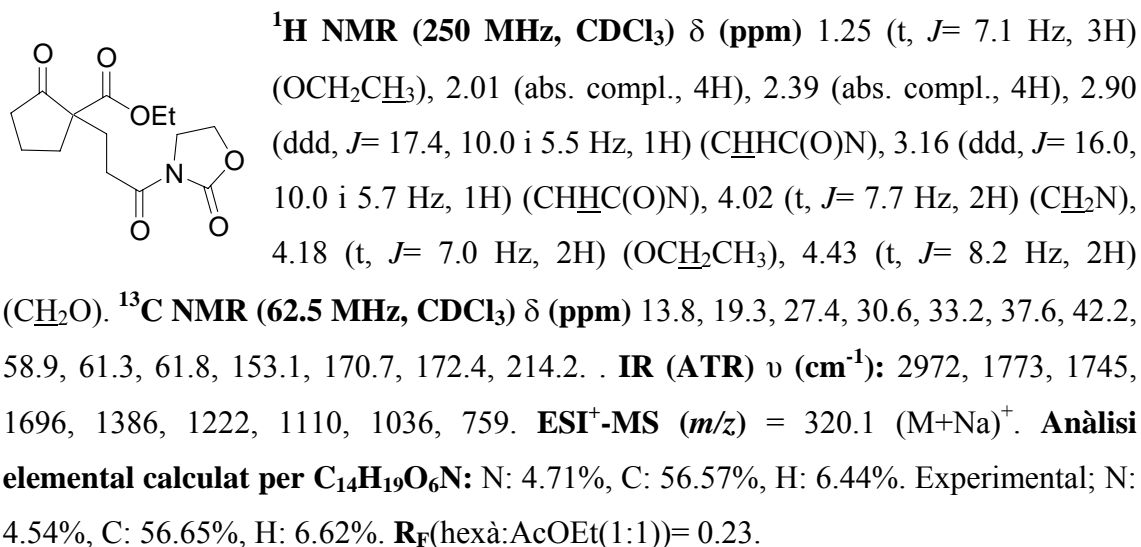
5.11.3 Procediment general per a la reacció d'addició de Michael catalitzada pels triflats de: Scandi (III), Lantani (III), Europi (III), Yterbi (III) i Coure (II) amb lligands tipus "py-Box"

En un tub Schlenk de 2 ml de capacitat es disposen sota atmosfera anhidre d'argó tamissos moleculars de 4 Å (si s'escau), 0.017 mmols de M(TfO)_x, i 0.023 mmols de L* (**15** ò **18**) en 1.5 ml de CH₂Cl_{2(anh)}. Es manté el sistema agitant una nit. Un cop condicionat el sistema a la temperatura adequada, s'addicionen 0.184 mmols del β-cetoester, seguit de 0.298 mmols de l'acceptor de Michael. La reacció es manté el temps necessari a la temperatura adequada, la conversió de la reacció és monitoritzada per cromatografia en capa prima. El cru resultant es cromatografia en columna usant mescles d'hexà:AcOEt com a eluent.

¹⁴⁹ Henderson, D.; Richardson, K.A.; Taylor, R.J.K. *Synthesis* **1983**, 997.

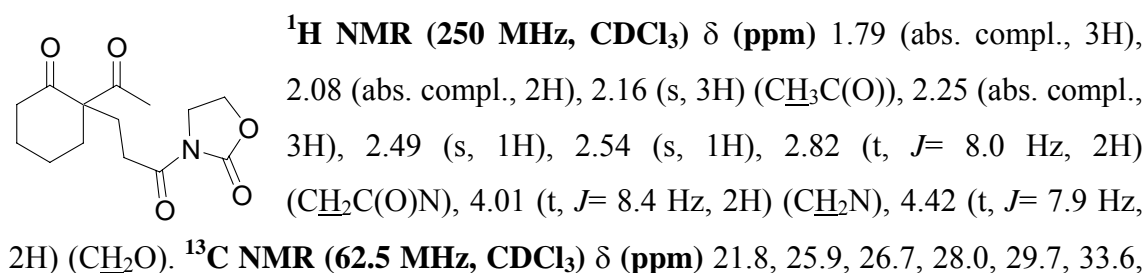


5.11.4 N-[3-(1-etoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 91



L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a l'apartat 5.3.2. Com a fase mòbil s'utilitza una barreja hexà:isopropanol (80:20) amb un flux de 0.8 ml/min. Una mescla racèmica del producte, **91**, mostra pics separats amb recuperació de la línia base a t_r= 43.04 min i a t_r= 52.40 min.

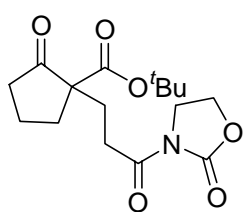
5.11.5 N-[3-(1-acetil-2-oxociclohexil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 93



41.3, 42.3, 61.8, 66.4, 153.1, 172.3, 206.0, 209.6. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 2946, 2859, 1774, 1714, 1688, 1381, 1186, 1038, 763. **ESI⁺-MS** (m/z) = 304.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. **Anàlisi elemental calculat per C₁₄H₁₉O₅N**: N: 4.98%, C: 59.78%, H: 6.81%. Experimental; N: 4.86%, C: 59.61%, H: 6.91%.

L'excés enantiomèric es determina per resolució de la senyal del metil en ¹H-RMN usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃. Es disposen 8.1 mg (0.0288 mmols) de l'adducte, **93**, i 13.2 mg (0.0110 mmols, 0.38 eq) de Eu(hfc)₃ en 0.5 ml de CDCl₃. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.782, 3.804.

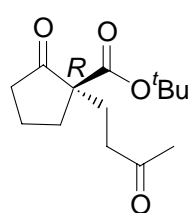
5.11.6 *N*-[3-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, **97**



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.46 (s, 9H) (^tBu), 1.96 (abs. compl., 4H), 2.26 (abs. compl., 2H), 2.45 (abs. compl., 2H), 2.90 (ddd, $J= 5.5$ 10.1 i 17.5 Hz, 1H) (CHHC(O)N), 3.20 (ddd, $J= 5.7$, 10.0 i 17.4 Hz, 1H) (CHHC(O)N), 4.02 (t, $J= 8.4$ Hz, 2H) (CH₂N), 4.43 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H) (CH₂O). **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 19.3, 27.4, 27.6, 30.5, 33.4, 37.5, 42.2, 59.5, 61.8, 81.9, 153.1, 169.9, 172.5, 214.6. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 2975, 2930, 1773, 1744, 1720, 1690, 1386, 1365, 1222, 1143, 1103, 1038, 1008, 761. **ESI⁺-MS** (m/z)= 325.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 342.9 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 347.9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 364.0 ($\text{M}+\text{K}$)⁺. **Anàlisi elemental calculat per C₁₆H₂₃O₆N**: N: 4.36%, C: 59.06%, H: 7.13%. Experimental; N: 4.09%, C: 58.86%, H: 7.20%. **R_F**(hexà:AcOEt(1:1))= 0.22.

L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant la mateixa fase estacionària i condicions d'injecció que a l'apartat **5.3.2**. Com a fase mòbil s'utilitza una barreja hexà:isopropanol (80:20) amb un flux de 0.8 ml/min. Una mescla racèmica del producte **97** mostra pics separats amb recuperació de la línia base a $t_r= 29.02$ min i a $t_r= 38.74$ min.

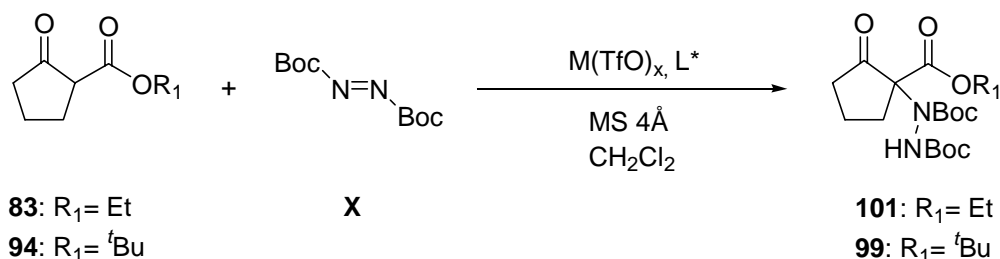
5.11.7 (2*R*)-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, **103**¹²⁰



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 1.80-2.08 (abs. compl., 5H), 2.13 (s, 3H), 2.20-2.50 (abs. compl., 4H), 2.71 (ddd, $J= 5.6$, 9.8 i 17.7 Hz, 1H). **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 19.9, 27.4, 28.2, 30.3, 34.9, 38.3, 39.3, 59.8, 82.3, 171.0, 208.3, 215.5. **IR**

(ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2932, 1745, 1710, 1368, 1253, 1140, 845. $[\alpha]_{\text{D}} = +2.9^\circ$ ($c = 11.0$, CH_2Cl_2). (Lit. 120 $[\alpha]_{\text{D}} = +8.7^\circ$ ($c = 0.41$, CHCl_3) per 92% e.e. (*R*)).

L'excés enantiomèric es determina per integració diferenciada de la senyal del protó metilènic en posició α (ddd a 2.72 ppm) del grup metilcetona, usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. Es disposen 10.7 mg (0.0421 mmols) de l'adducte, **103**, i 1.9 mg (0.0016 mmols, 0.037 eq) de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ en 0.5 ml de CDCl_3 . ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): $\delta_{\text{S}} = 2.9638$ ppm, $\delta_{\text{R}} = 2.9509$ ($\Delta(\Delta\delta)_{\text{R,S}} = 0.013$ ppm). L'excés enantiomèric del producte, **103**, també es determina per ^1H -RMN (500 MHz) mitjançant l'addició del CSA (*R,R*)-ABTE. Els detalls de l'enantiodiferenciació estan descrits a **3.9.4**.

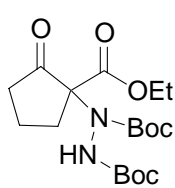


5.11.8 2-oxo-1-(*N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de *tert*-butil, **99**

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.47 (s, 27H) ($3 \cdot \text{tBu}$), 1.93-2.63 (abs. compl., 6H) ($\text{CH}_2(\text{anell})$), 6.50 (s, 1H) (NH). ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 19.0, 28.3, 28.4, 28.5, 33.0, 38.0, 81.7, 83.0, 154.9, 155.6, 167.5, 208.0. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3350, 2977, 2932, 1761, 1704, 1366, 1234, 1150, 1118. ESI⁺-MS (m/z) = 437.1 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺, 850.7 ($2\text{M} + \text{Na}$)⁺. Anàlisi elemental calculat per $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$: N: 6.76%, C: 57.95%, H: 8.27%. Experimental; N: 6.70%, C: 58.27%, H: 8.33%. R_{F} (hexà:AcOEt(9:1)) = 0.13. $[\alpha]_{\text{D}} = +11.3^\circ$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2).

L'excés enantiomèric s'analitza en l'estadi del corresponent derivat *N*-Boc desprotegit, **100**.

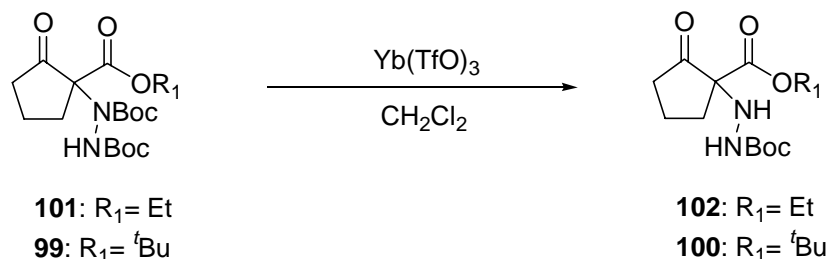
5.11.9 2-oxo-1-(*N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, 101



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.88-2.58 (abs. compl., 6H), 4.20 (abs. compl., 2H), 6.50 (s, 1H) (NH). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.8, 18.3, 27.7, 27.8, 33.0, 36.0, 61.9, 81.2, 82.5, 154.1, 154.8, 167.0, 206.0. **IR** (ATR) ν (cm^{-1}): 3338, 2976, 2934, 1763, 1745, 1650, 1350, 1233, 1146, 758. **ESI⁺-MS** (m/z)= 409.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. **Anàlisi elemental calculat per $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$** : N: 7.25%, C: 55.94%, H: 7.82%. Experimental; N: 7.21%, C: 55.97%, H: 8.00%. **R_F**(hexà:AcOEt(9:1))= 0.13.

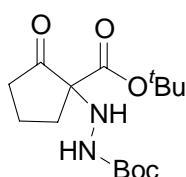
L'excés enantiomèric s'analitza en l'estadi del corresponent derivat *N*-Boc desprotegit, **102**.

5.11.10 Procediment general per a la *N*-Boc desprotecció dels productes **99**, **101**



En un baló de reacció de 2 ml de capacitat es disposen 0.176 mmols dels adductes, **99** ò **101**, en 1 ml de CH_2Cl_2 , s'hi adicionen 0.016 mmols de $\text{Yb}(\text{TfO})_3$. El sistema es manté en agitació a temperatura ambient durant una nit. El cru es cromatografia en columna usant mesclades d'hexà:AcOEt com a eluent.

5.11.11 2-oxo-1-(*N'*-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de *tert*-butil, 100

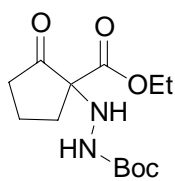


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.46 (s, 18H) ($2\cdot\textit{t}\text{Bu}$), 2.05-2.56 (abs. compl., 6H) ($\text{CH}_2(\text{anell})$), 4.27 (s, 1H) (NH), 6.48 (s, 1H) ($\text{NH}(\text{C}=\text{O})$). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 19.7, 28.3, 28.6,

32.4, 37.7, 74.1, 80.7, 83.5, 156.6, 171.1, 211.1. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 3398, 3321, 2978, 1751, 1720, 1243, 1148, 730. **ESI⁺-MS** (m/z)= 337.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. **Anàlisi elemental calculat per C₁₅H₂₆O₅N₂**: N: 8.91%, C: 57.31%, H: 8.34%. Experimental: N: 8.72%, C: 56.60%, H: 8.47%. **EM d'alta resolució**; Calculat: 314.1842, Trobat: 314.1828. **R_F**(hexà:AcOEt(3:1))= 0.20.

L'excés enantiomèric es determina per resolució de les senyals d'ambdós grups *tert*-butil en ¹H-RMN usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃. Es disposen 10.2 mg (0.0325 mmols) de l'adducte, **100**, i 1.7 mg (0.0014 mmols, 0.044 eq) de Eu(hfc)₃ en 0.5 ml de CDCl₃. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.206, 2.221 (^tBu₁); 2.233, 2.244 (^tBu₂).

5.11.12 2-oxo-1-(*N'*-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, **102**

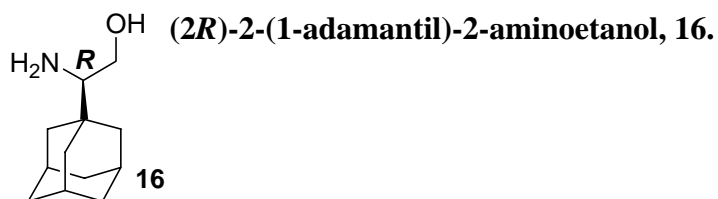


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H) (OCH₂CH₃), 1.46 (s, 9H) (^tBu), 2.10-2.55 (abs. compl., 6H) (CH₂(anell)), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H) (OCH₂CH₃), 4.28 (s, 1H) (NHN), 6.48 (s, 1H) (NH(C(O))). **¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 14.5, 19.7, 28.6,

32.5, 37.6, 62.4, 73.9, 80.8, 156.6, 171.9, 210.5. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}): 3398, 3321, 2978, 2934, 1752, 1722, 1688, 1236, 1147, 1008. **ESI⁺-MS** (m/z)= 309.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. **Anàlisi elemental calculat per C₁₃H₂₂O₅N₂**: N: 9.78%, C: 54.53%, H: 7.74%. Experimental: N: 9.41%, C: 54.32%, H: 7.74%. **R_F**(hexà:AcOEt(3:1))= 0.17.

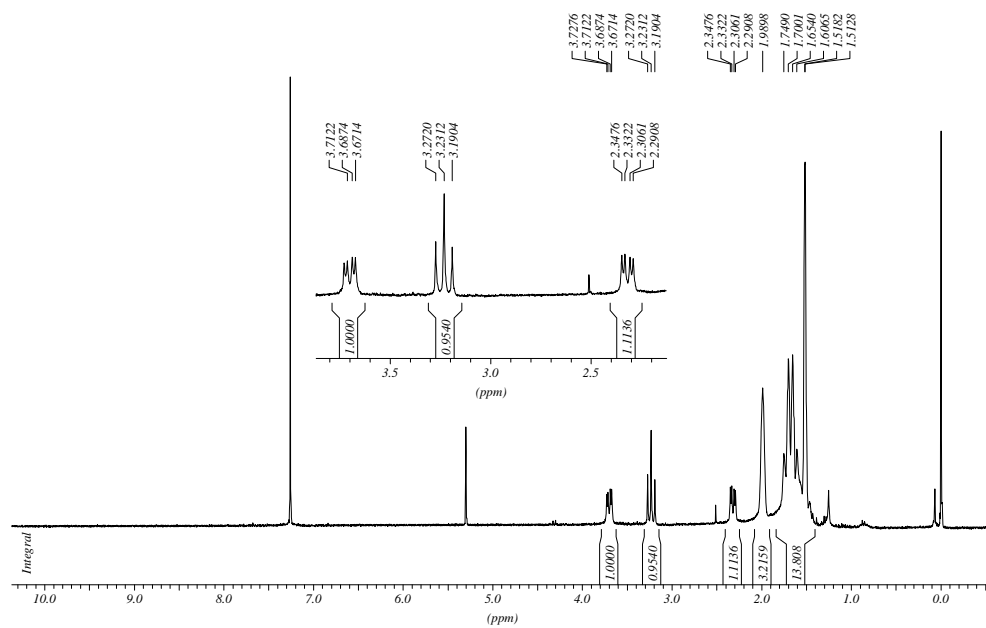
L'excés enantiomèric es determina per resolució de la senyal del grup *tert*-butil en ¹H-RMN usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃. Es disposen 10.3 mg (0.0376 mmols) de l'adducte, **102**, i 1.9 mg (0.0016 mmols, 0.042 eq) de Eu(hfc)₃ en 0.5 ml de CDCl₃. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.184, 2.199.

6. Col·lecció d'espectres



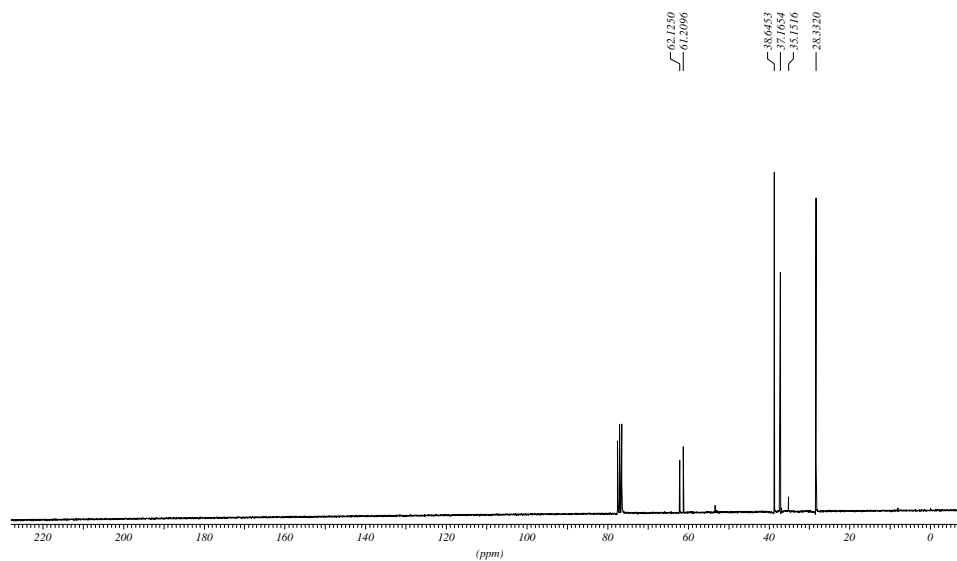
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3).

teo_protocdcl3 e: Moreno 21

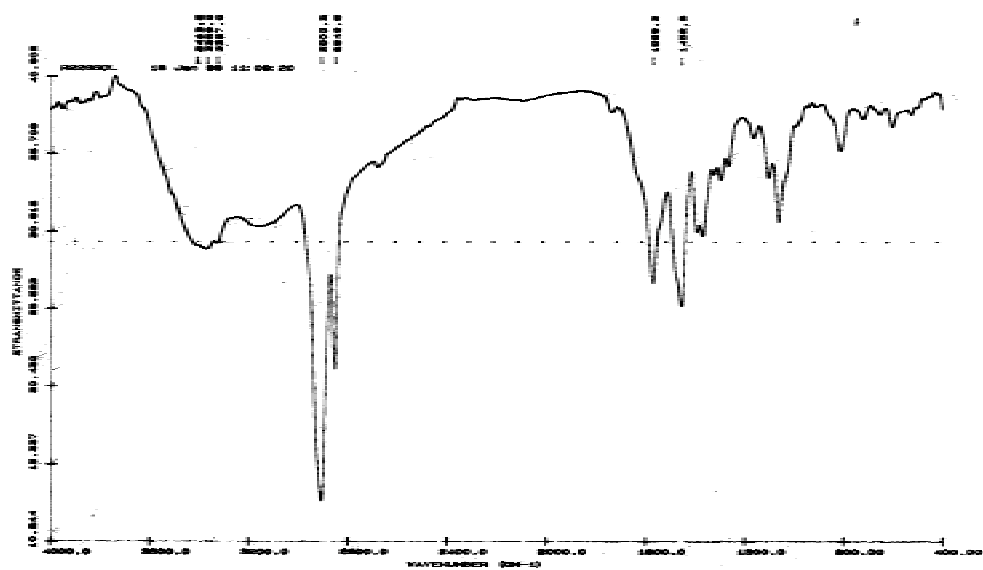


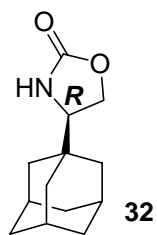
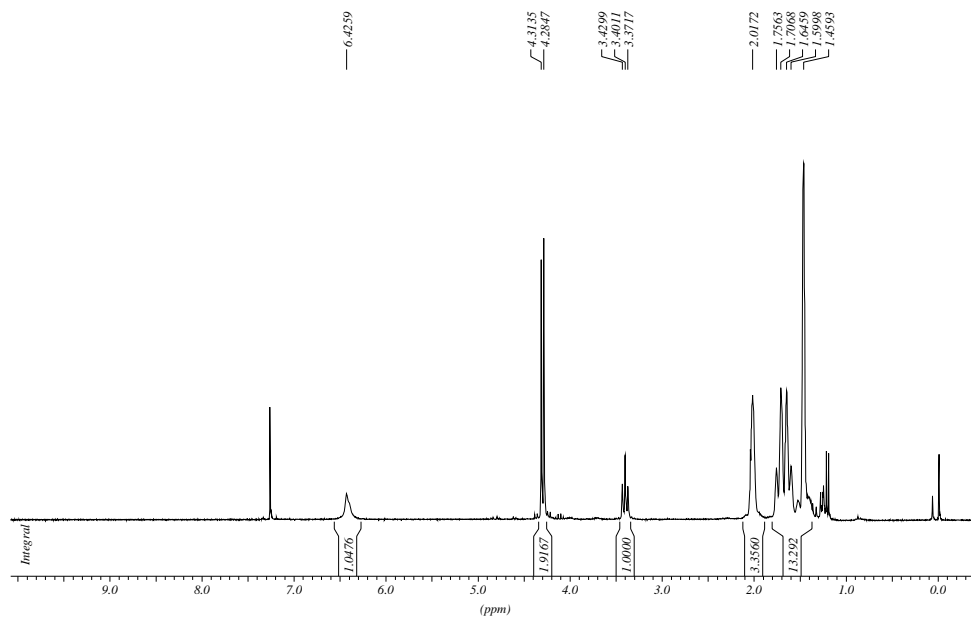
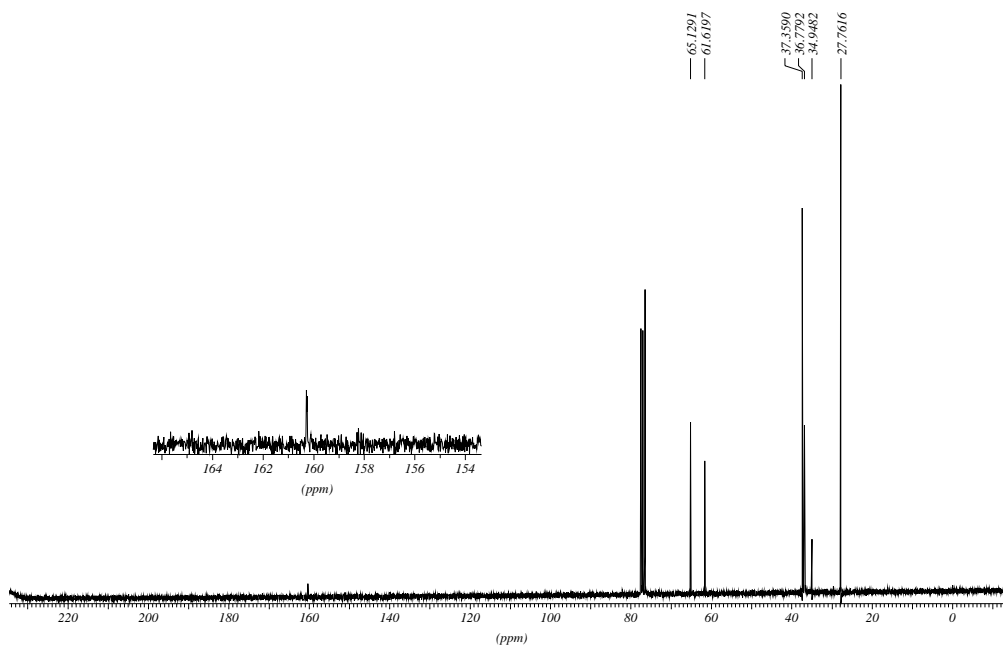
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3).

Espectre ^{13}C 250 MHz



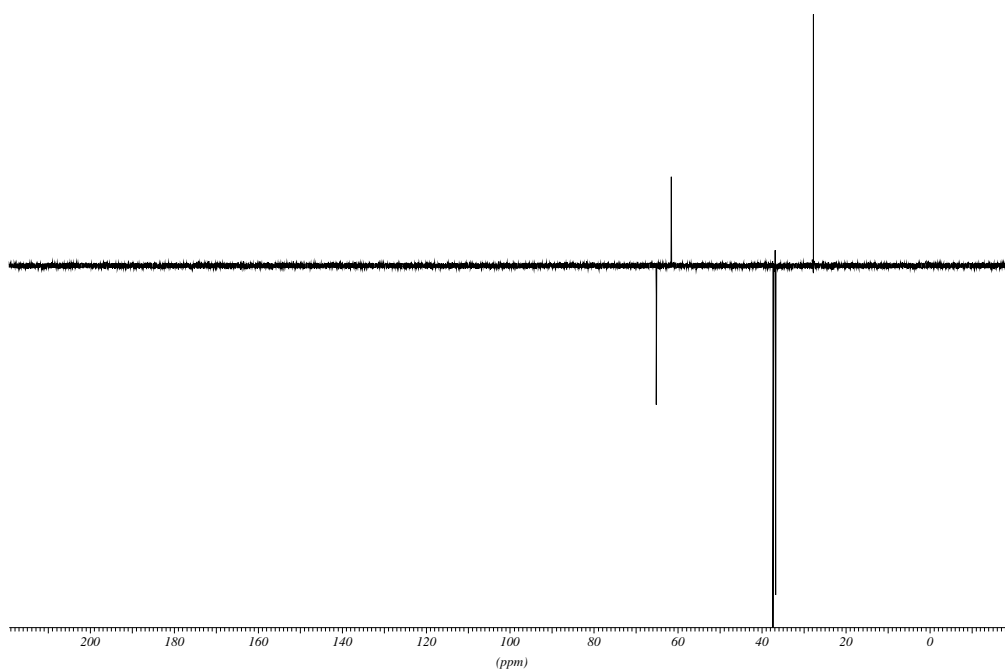
IR (KBr).



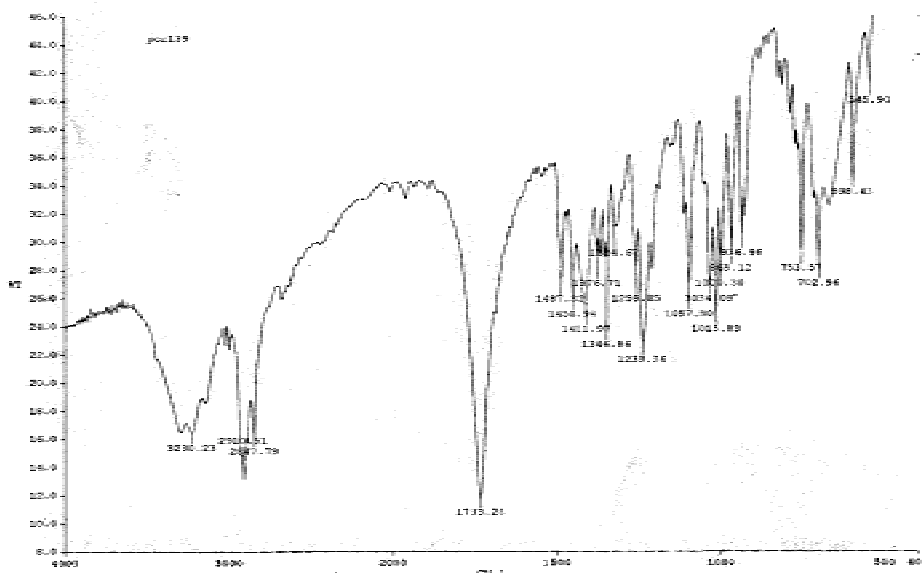
**(4R)-4-(1-adamantil)oxazolidin-2-ona, 32.** **^1H -RMN (250MHz, CDCl_3).**teo_protoc CDCl_3 e: Moreno 26 **^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3).**teo_carboni CDCl_3 e: Moreno 26

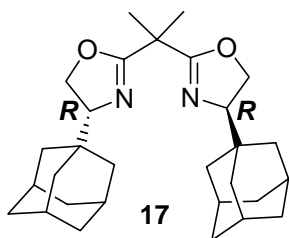
^{13}C -DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl_3).

teo_dept135 CDCl3 v: Moreno 26



IR (KBr).

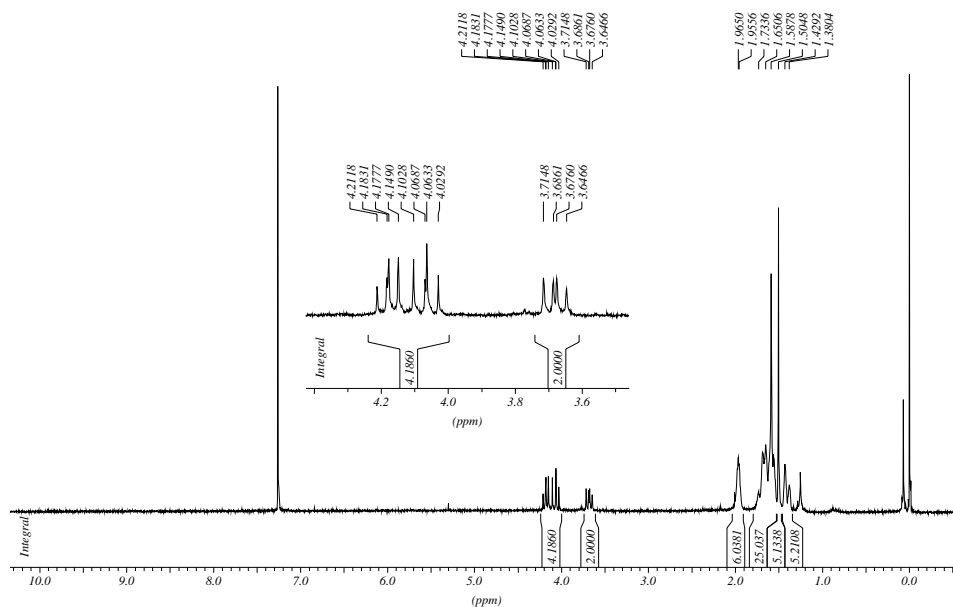




2,2'-isopropilidenbis[(4R)-4-(1-adamantil)-2-oxazolona], 17, (R,R)-Adam-Box.

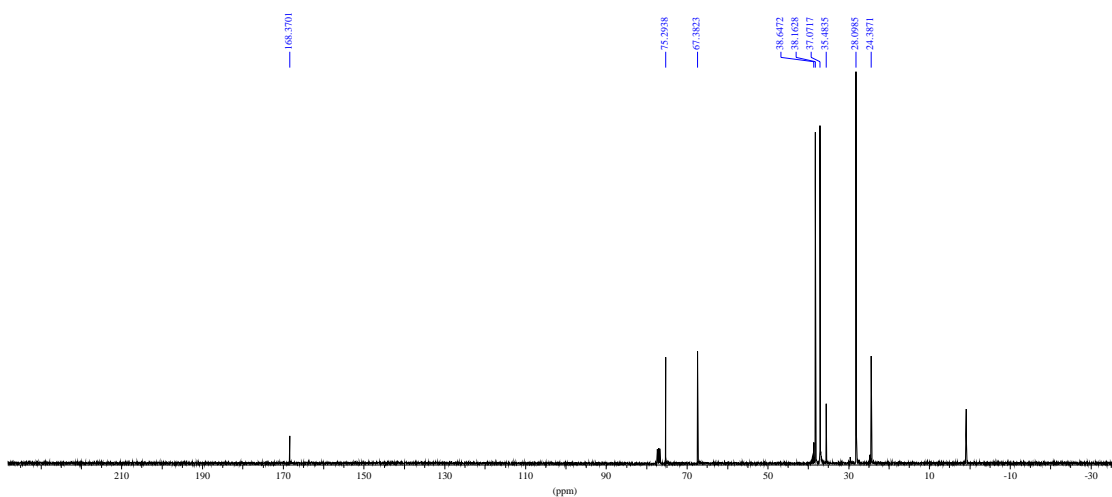
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3).

teo_proto CDCl_3 e: Moreno 15

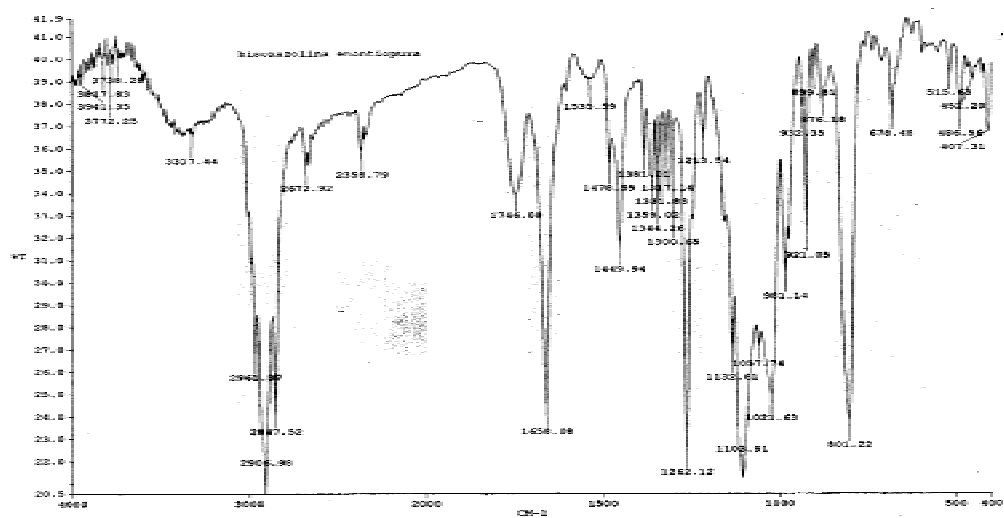


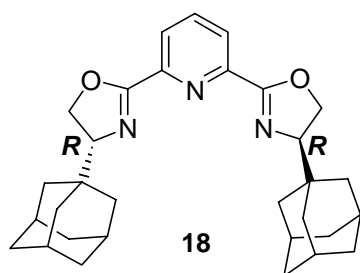
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ 62.5 MHz



IR (KBr).

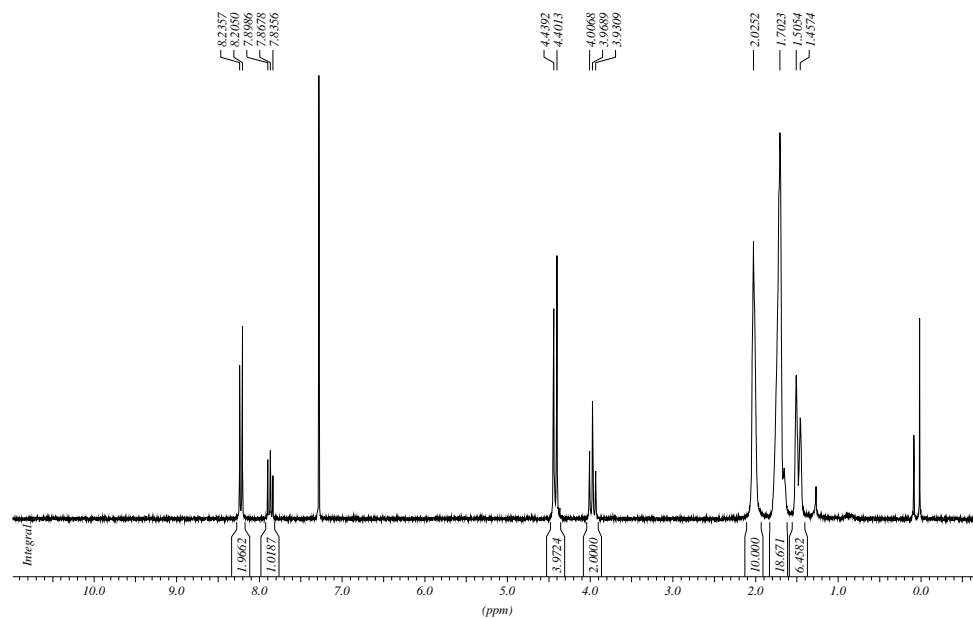




2,6-Bis[4'-(*R*)-(1-adamantil)oxazolin-2'-il]piridina, 18, (*R,R*)-Adam-pybox.

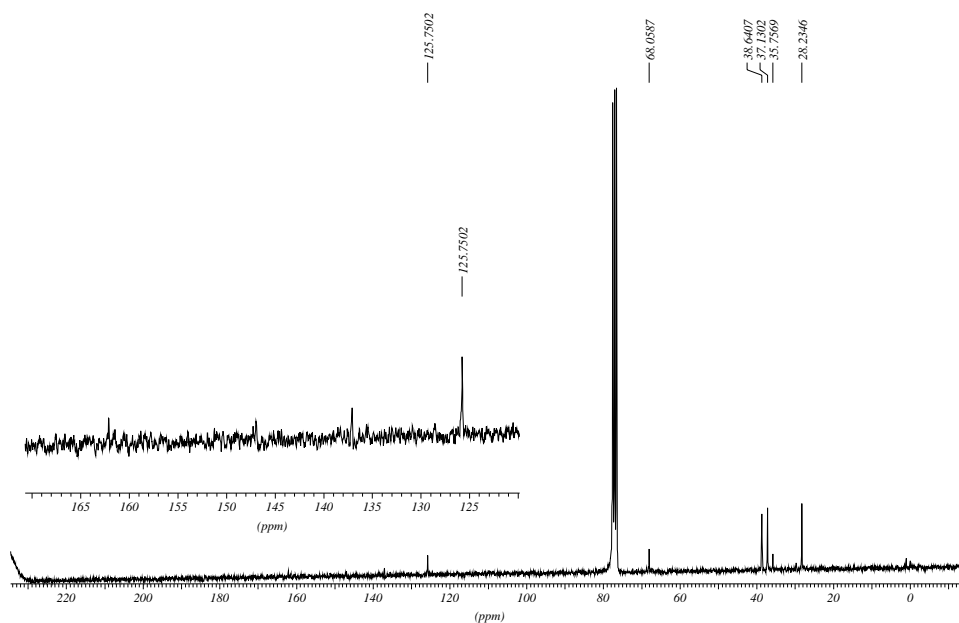
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3).

Espectre ^1H 250 MHz:



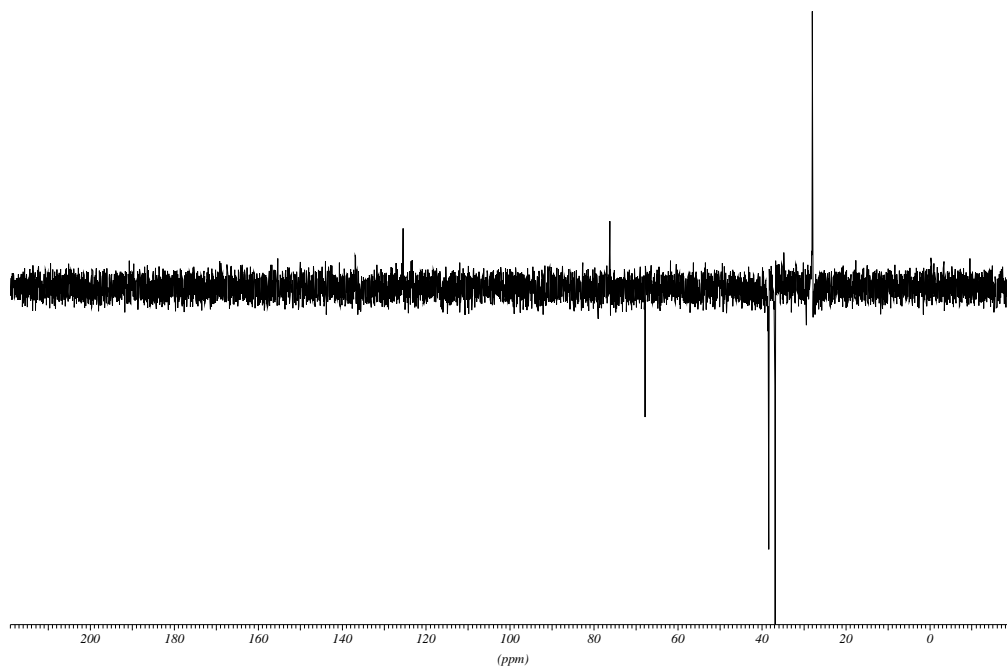
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3).

teo_carboni CDCl_3 : Moreno 9

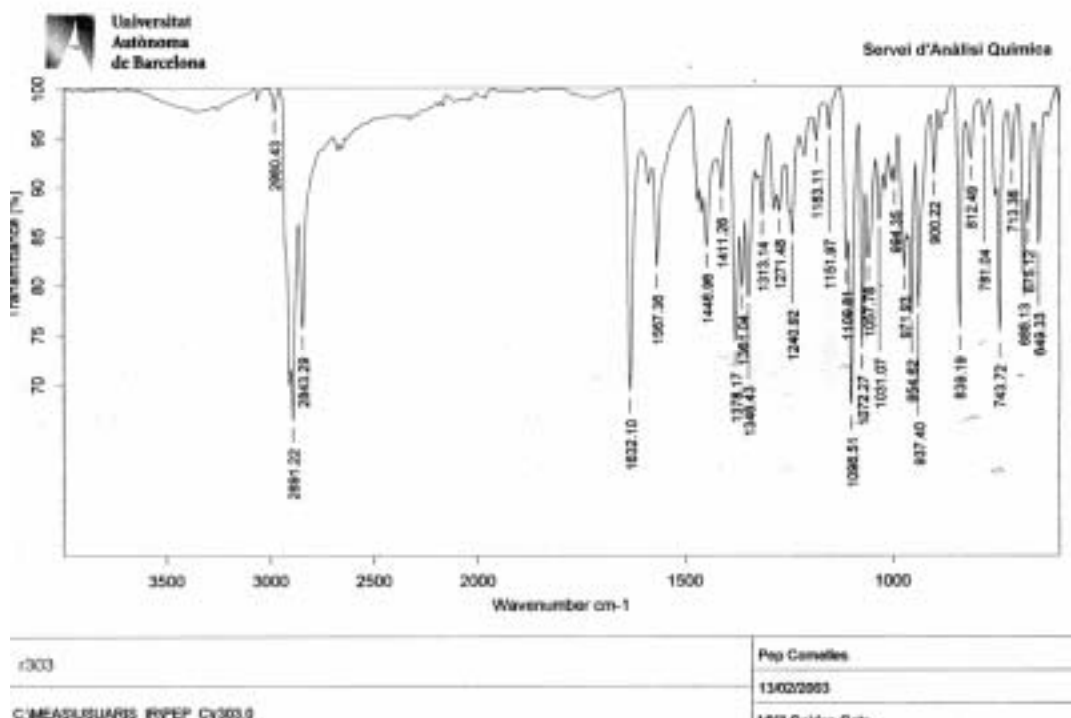


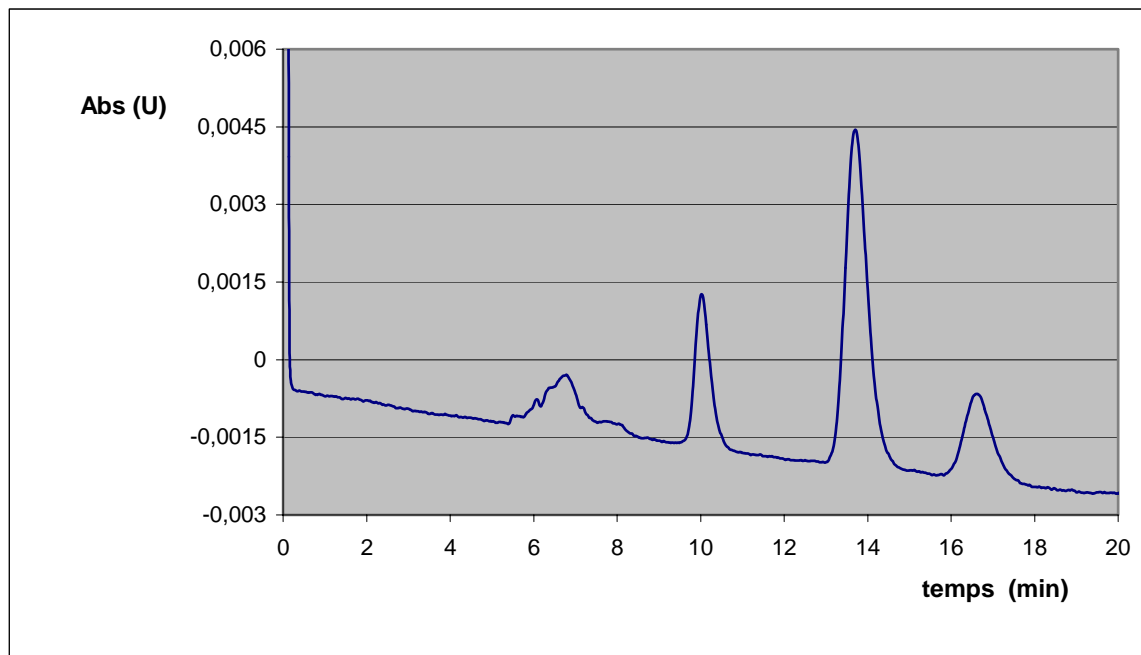
¹³C-DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl₃)

teo_dept135 CDCl3 f: Moreno 9

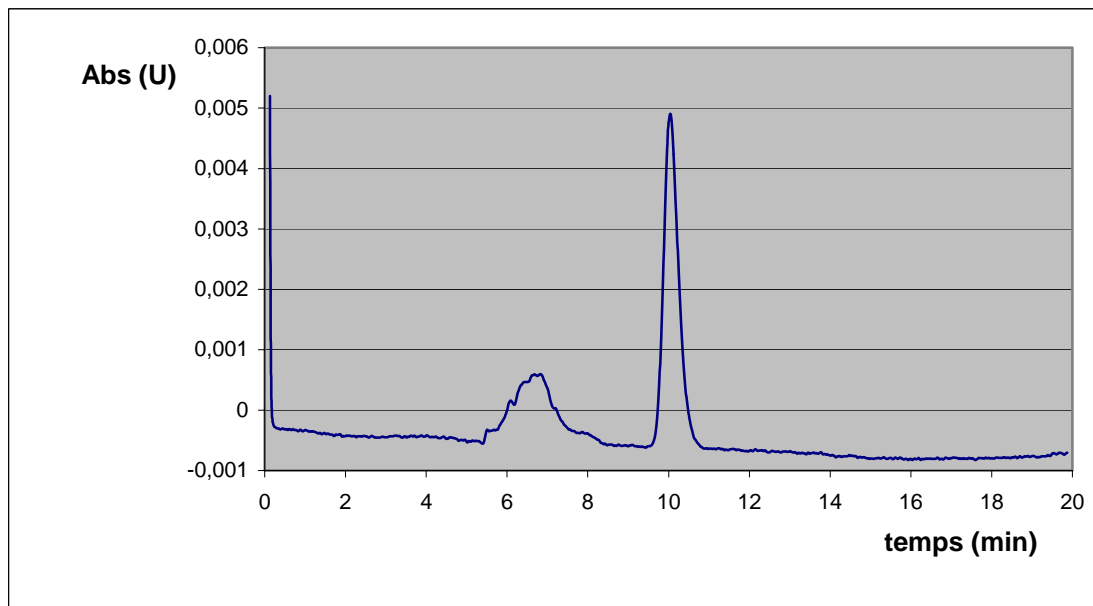


IR (ATR).

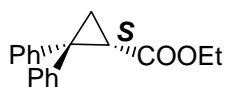


Cromatograma HPLC per una mescla *meso+d,l* de 18.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	10.02	77044	18.98
2	13.70	247877	61.06
3	16.61	81035	19.96

Cromatograma HPLC per (*R,R*)-18 enantiomèricament pur.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	10.04	144820	100.0
2	13.70	-	-
3	16.61	-	-

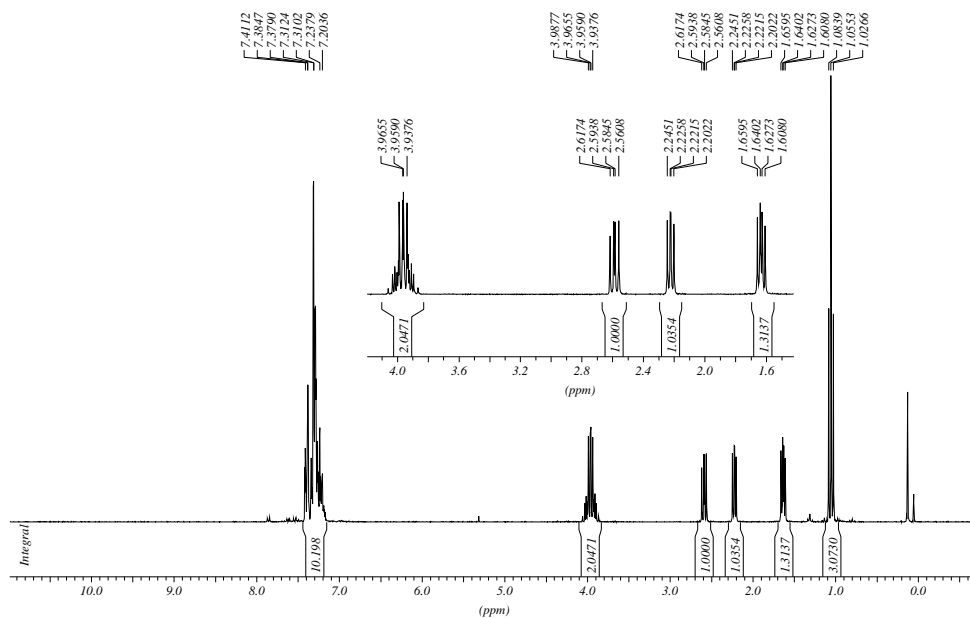


(S)-2,2-difenilciclopropancarboxilat d'etil, 52.

52

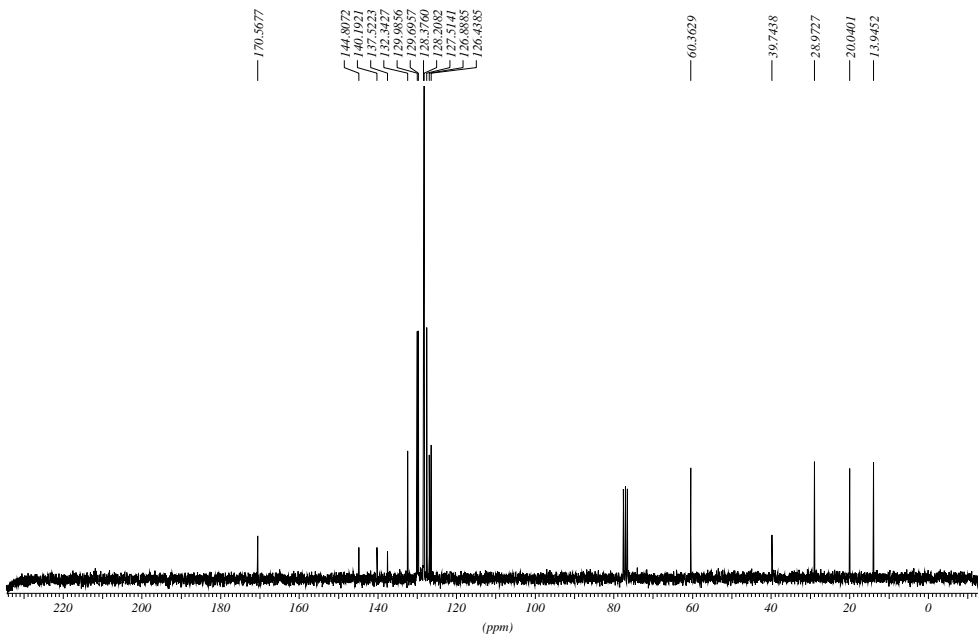
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3).

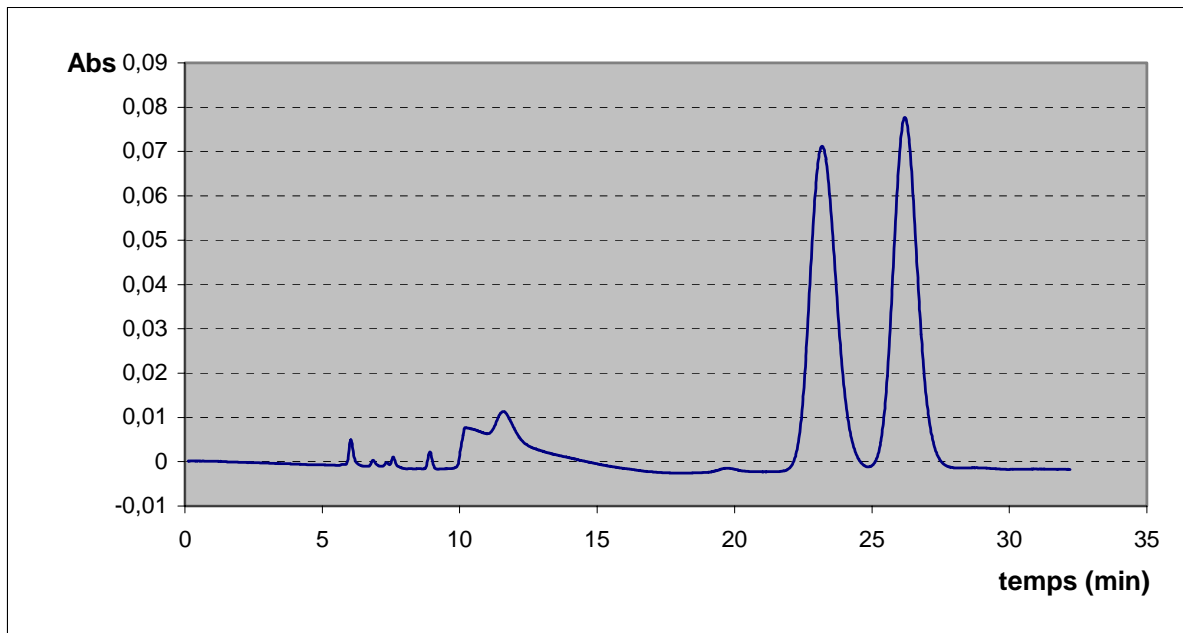
Espectre ^1H 250 MHz:



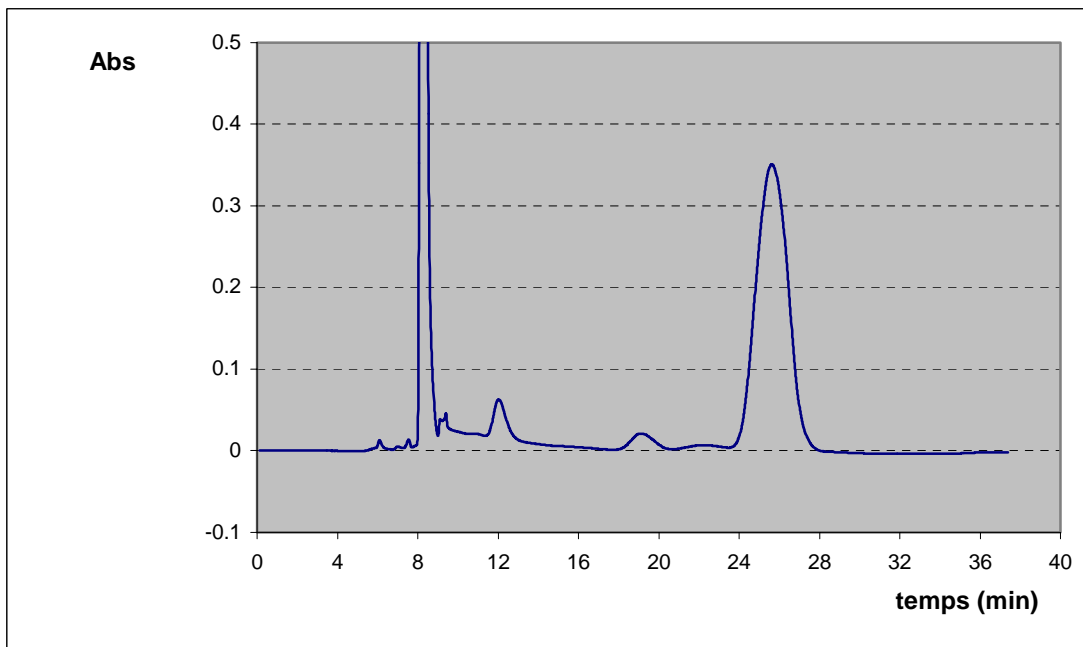
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3).

Espectre ^{13}C 250 MHz:

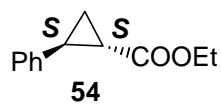


Cromatograma HPLC per una mescla racèmica de 52.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	23.18	4948059	49.85
2	26.19	4978427	50.15

Cromatograma HPLC per (S)-52 enantiomèricament pur.

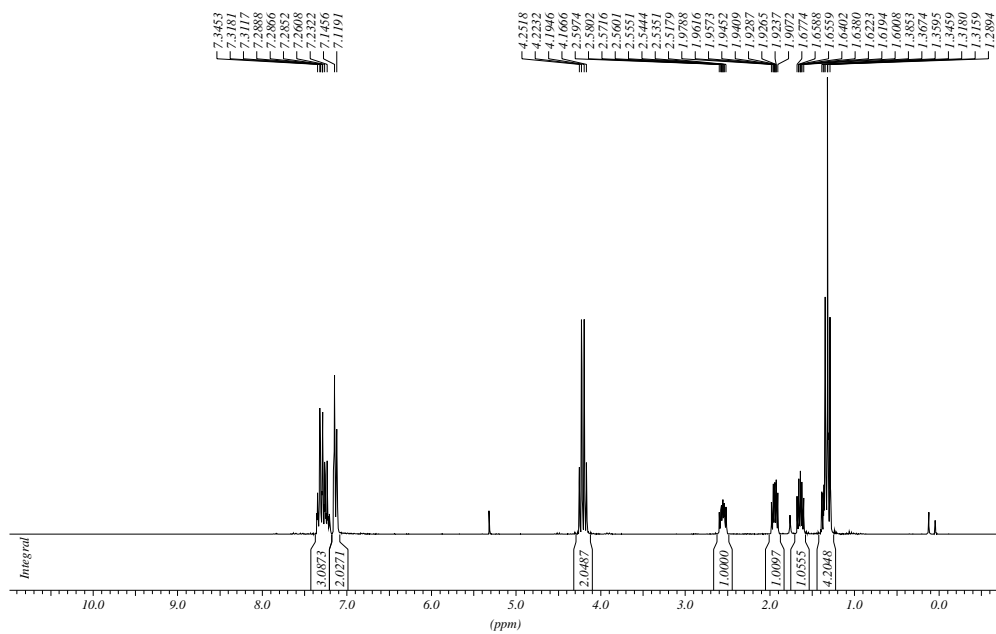
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	22.25	279154	0.72
2	25.63	38645943	99.28



trans-(1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropancarboxilat d'etil, 54.

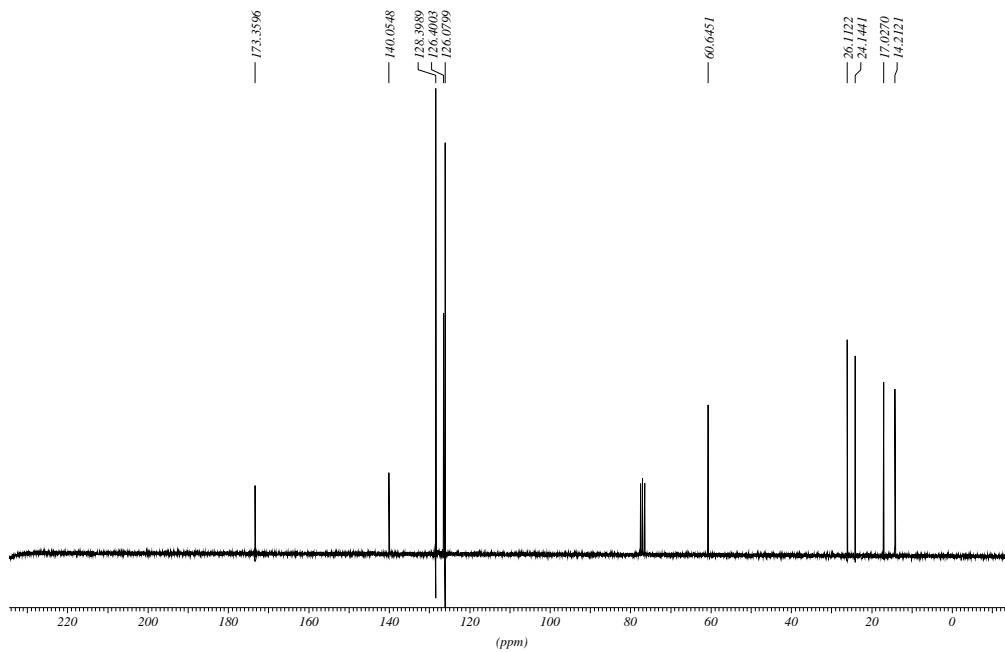
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3).

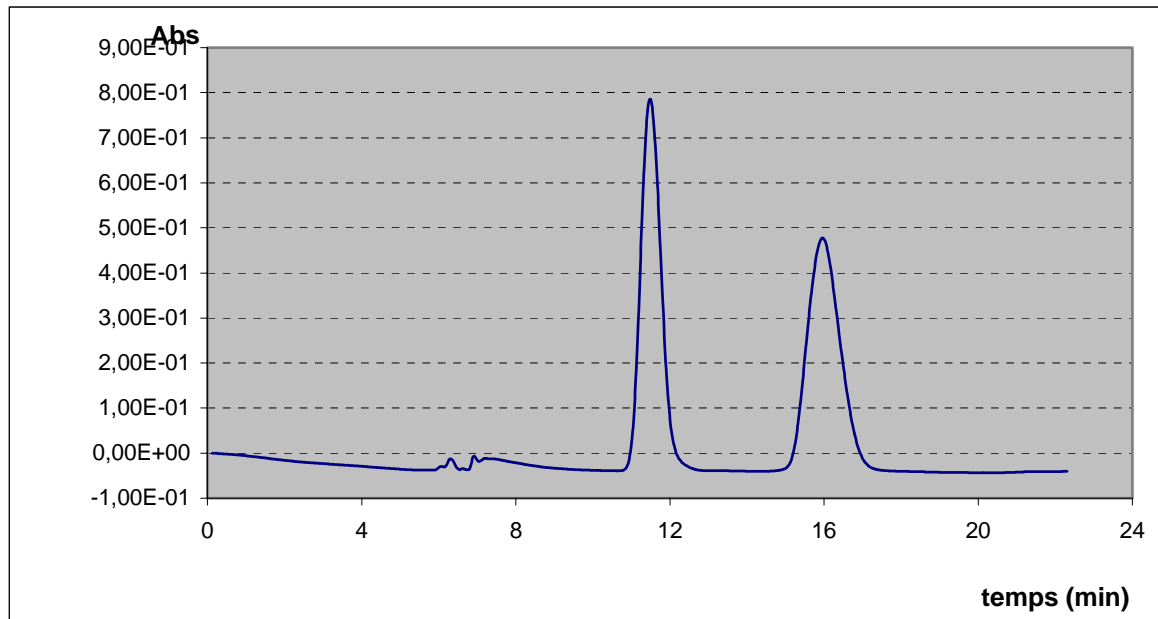
Espectre ^1H 250 MHz



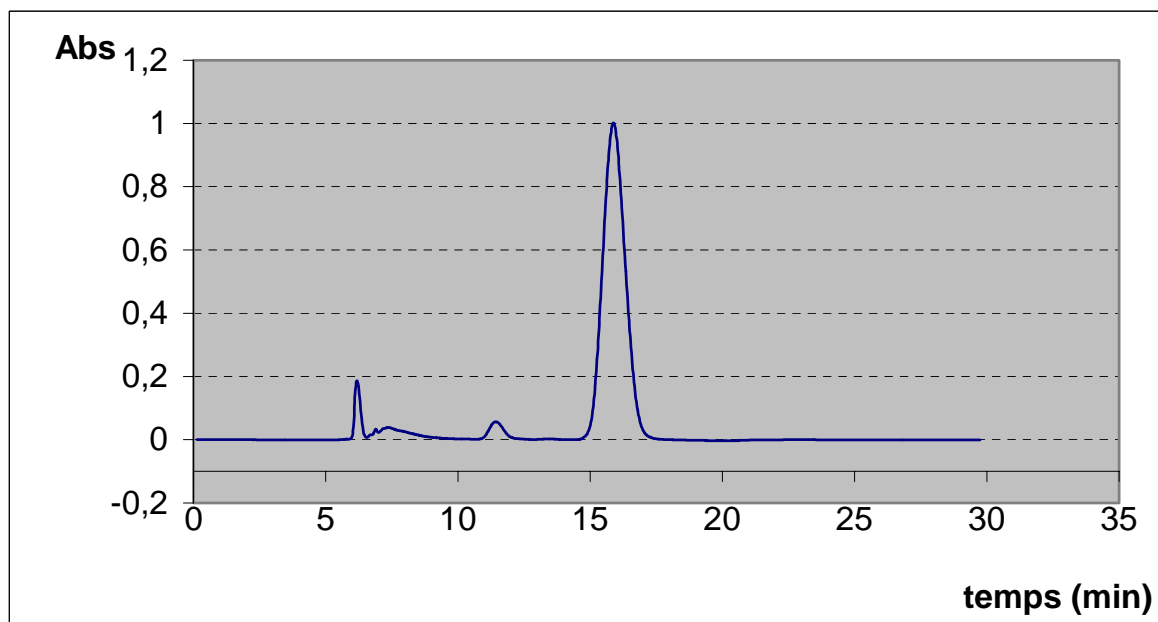
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3).

Espectre ^{13}C 250 MHz

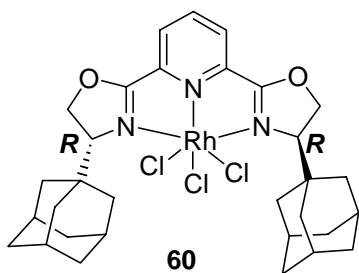


Cromatograma HPLC per una mescla racèmica del compost 54.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	11.48	30468415	49.72
2	15.96	30813502	50.28

Cromatograma per *trans*-(*S,S*)-(54).

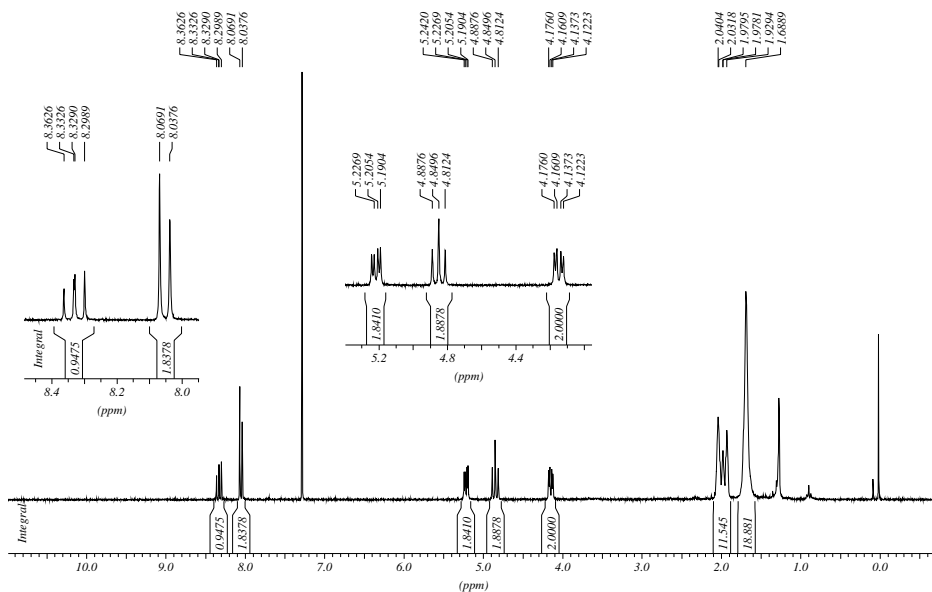
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	11.43	2135963	3.45
2	15.88	59843861	96.55



Triclororodi de 2,6-Bis[(4*R*)-(1-adamantil)-2-oxazolin-2-il]piridina, 60.

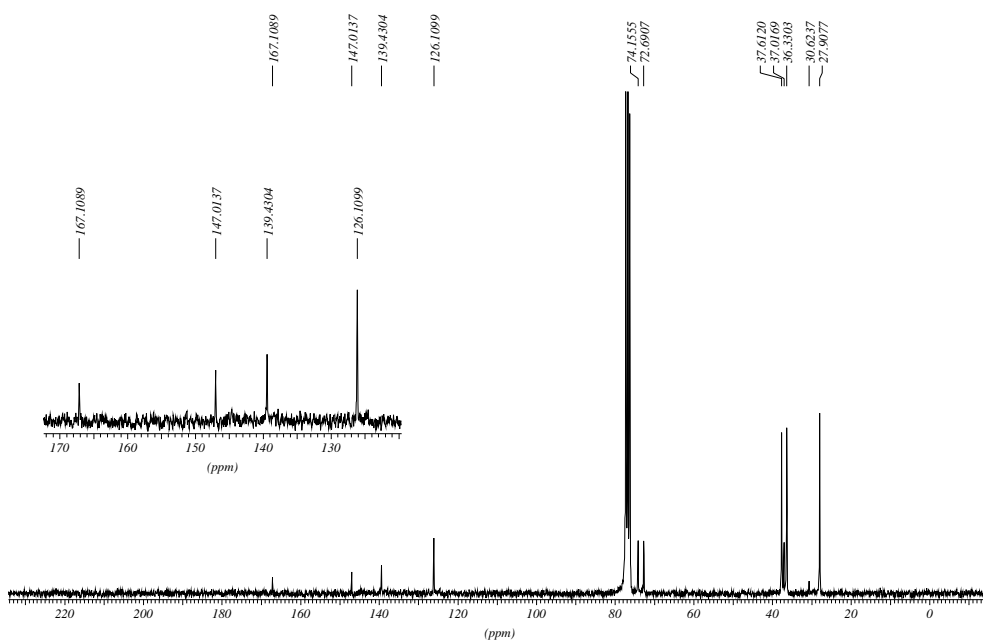
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃).

Espectre 1H 250 MHz:



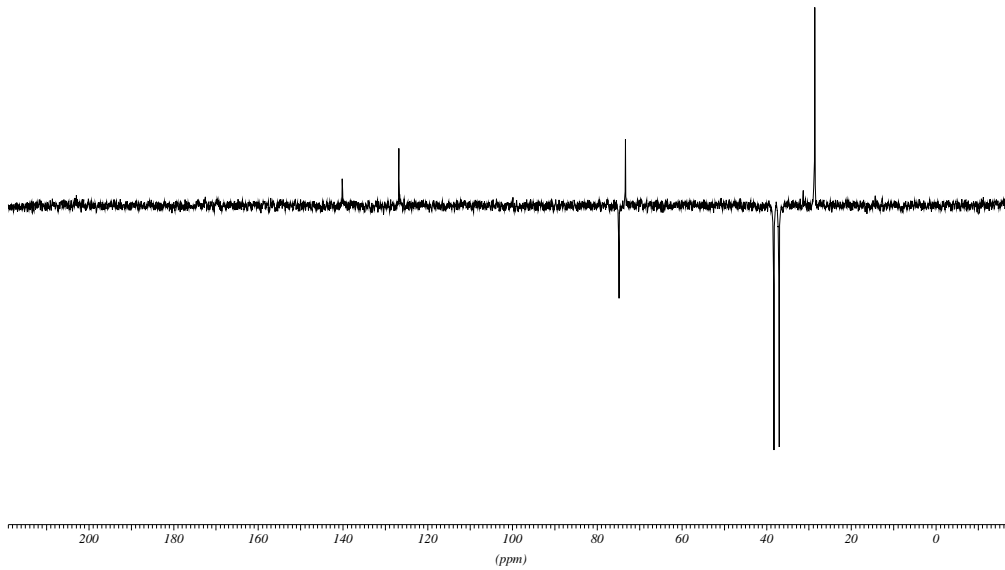
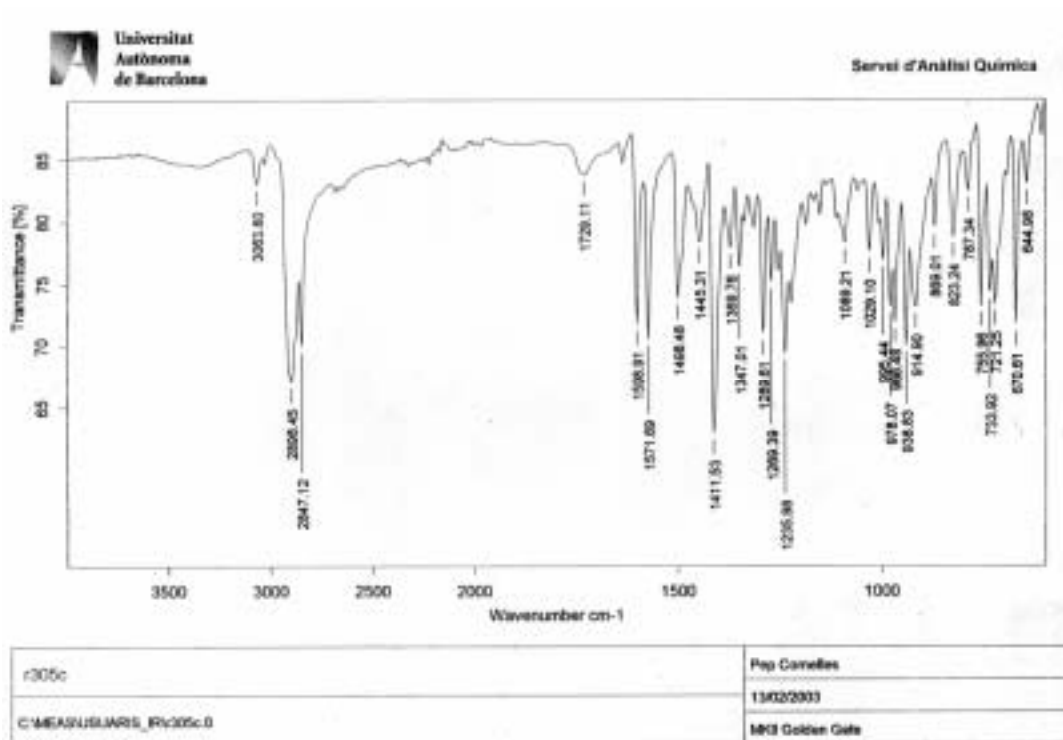
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃).

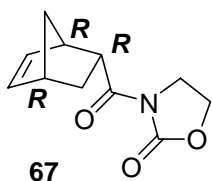
teo_carboni CDCl₃ f: Moreno419 59



^{13}C -DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl_3)

teo_dept135 CDCl3 f: Moreno419 59

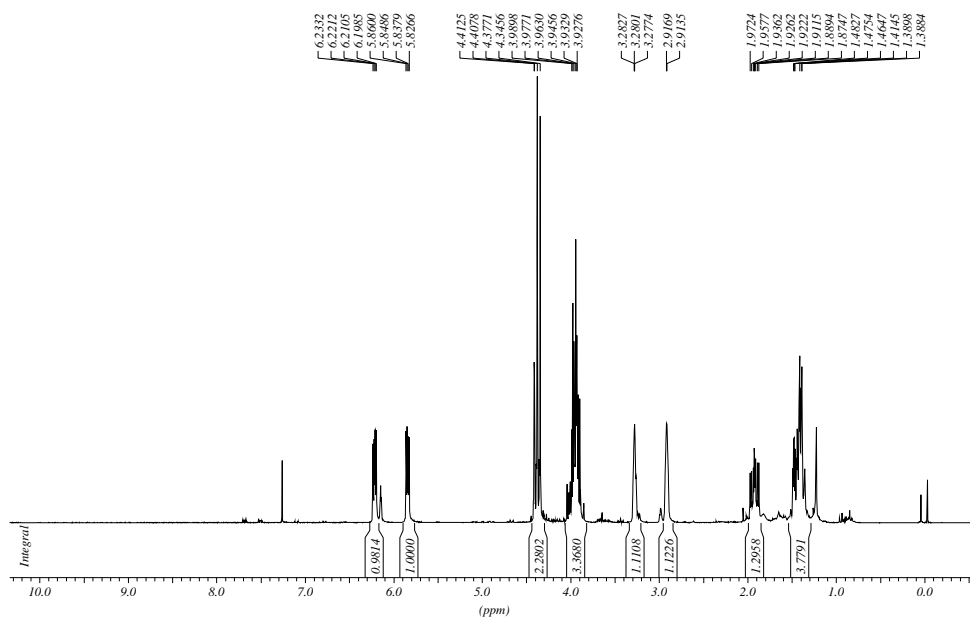
**IR (ATR).**



3-[(1R,2R,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylidene]-2-oxazolidinona, 67.

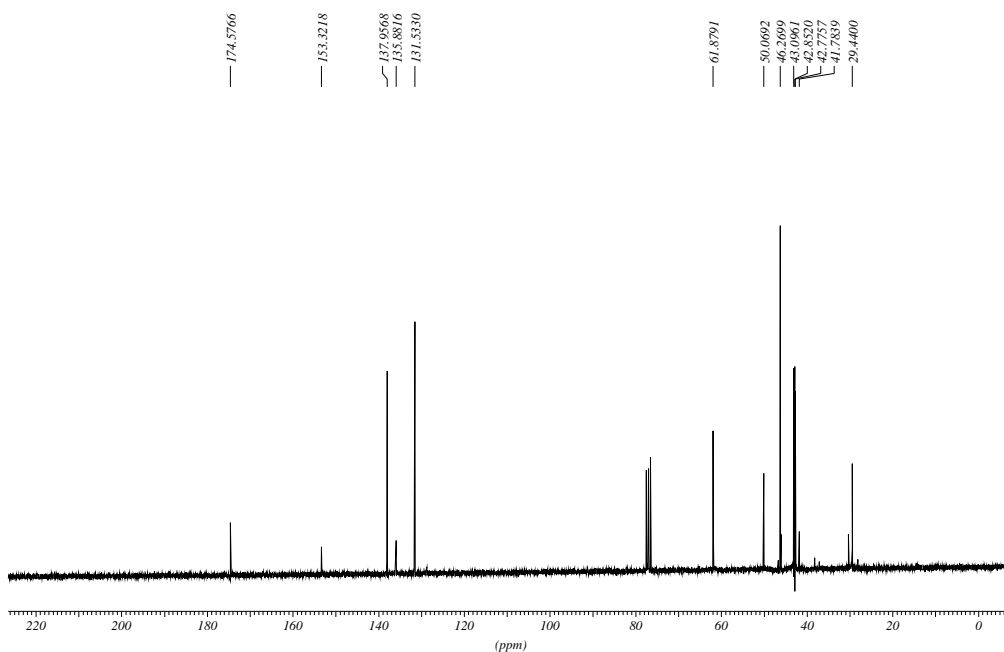
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3).

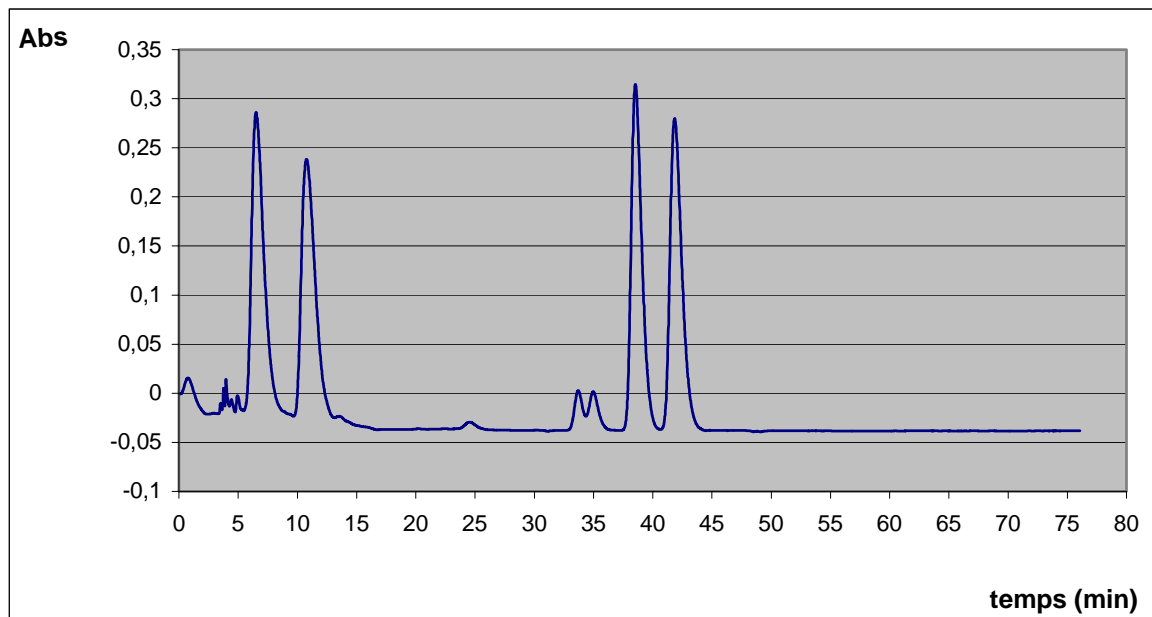
teo_proto CDCl_3 e: Moreno 10



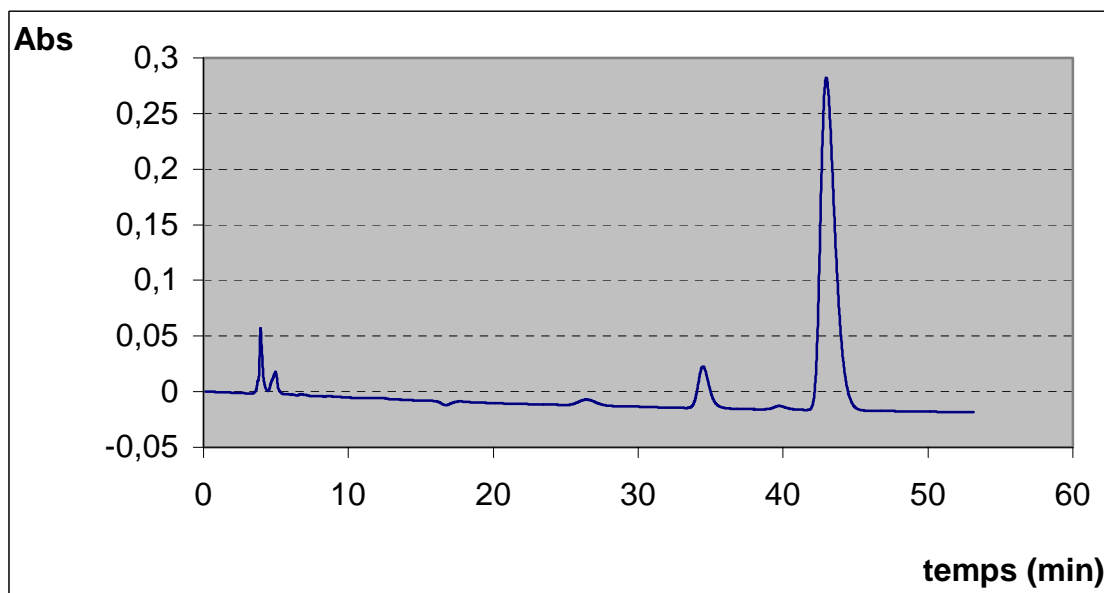
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3).

teo_carboni CDCl_3 e: Moreno 10

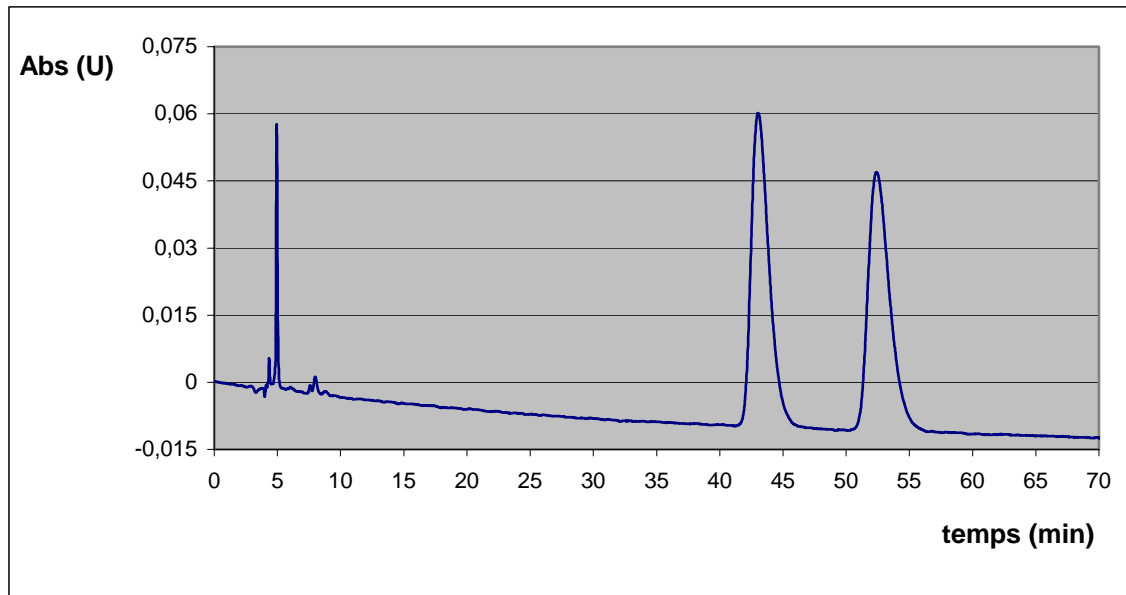


Cromatograma HPLC per una mostra racèmica de 67.

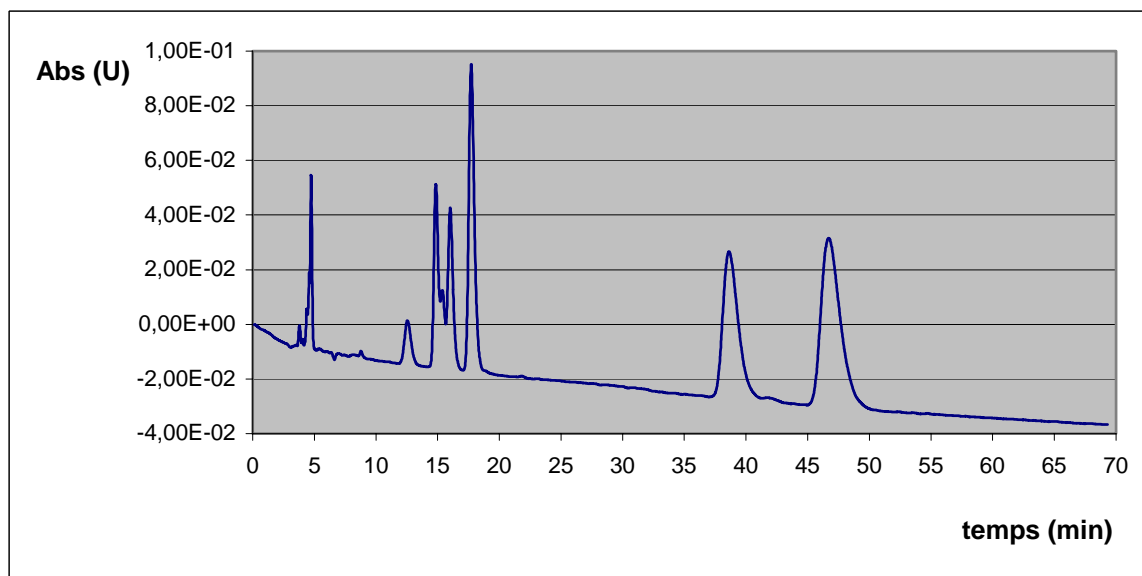
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	33.71	41403	4.12
2	34.97	40281	4.75
3	38.54	353225	45.43
4	41.85	318037	45.66

Cromatograma HPLC per una mostra (R,R,R)-67.

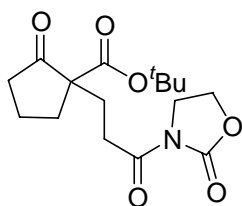
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	34.47	2020315	8.69
2	39.72	165733	0.71
3	42.98	21056550	90.59

Cromatograma HPLC per una mostra racèmica de 91.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	43.03	6892137	50.11
2	52.40	6860792	49.89

Cromatograma HPLC per una mostra enriquida en el segon enantiòmer eluït de 91.

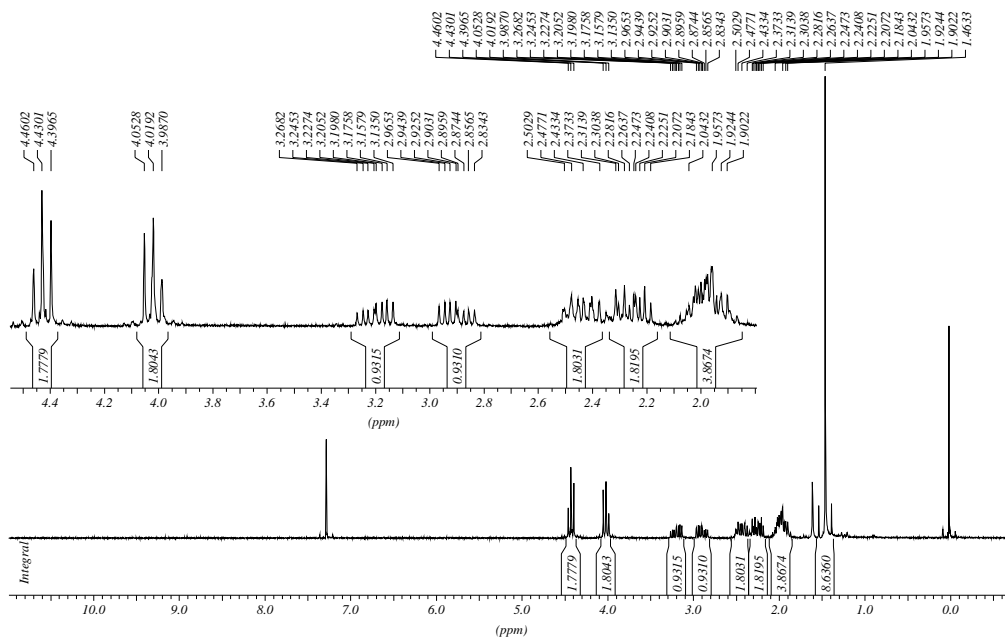
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	38.62	4886304	41.77
2	46.70	6811062	58.23



N-[3-(1-tert-butoxycarbonyl-2-oxociclopentil)propanoil]-2-oxazolidinona, 97.

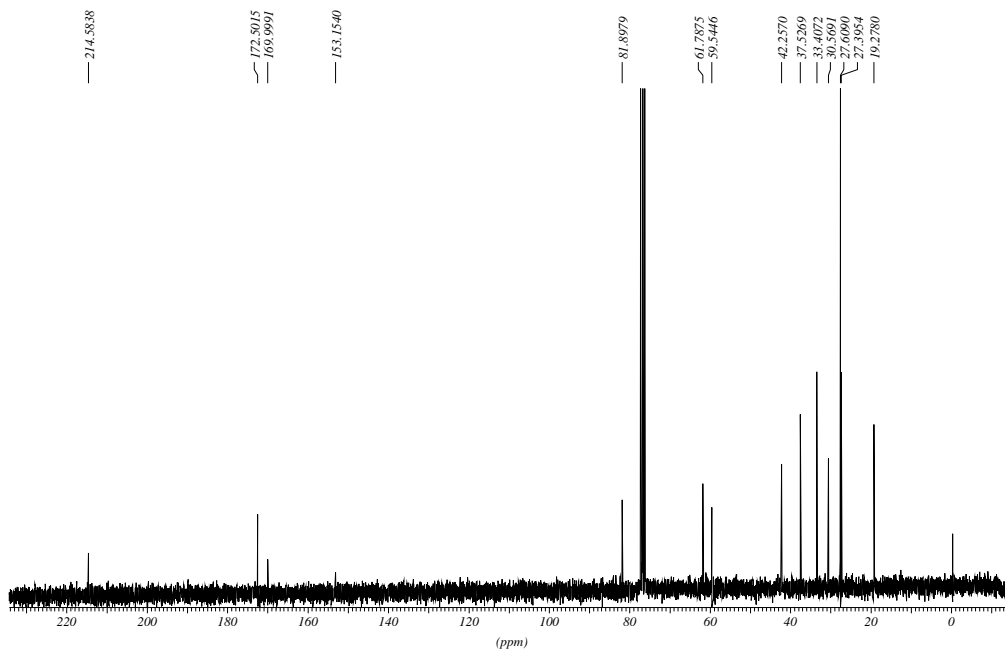
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3).

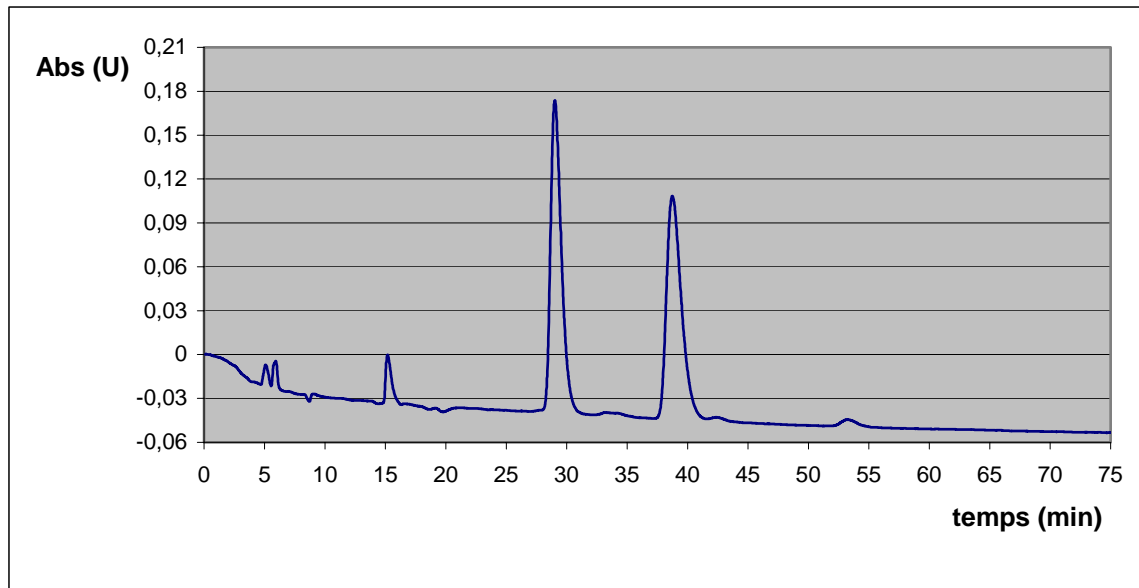
Espectre ^1H 250 MHz:



^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3).

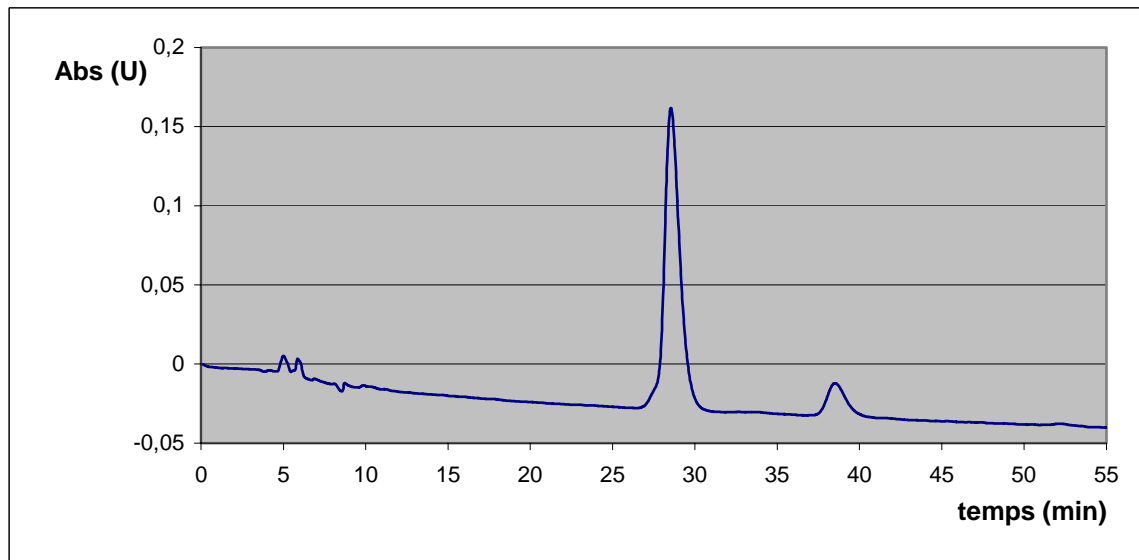
teo_carboni CDCl_3 f. Moreno419 54



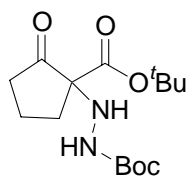
Cromatograma HPLC per una mostra racèmica de 97.

<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	29.02	13395117	50.53
2	38.74	13113758	49.47

Cromatograma HPLC per una mostra racèmica enriquida en el primer enantiòmer eluït de 97.



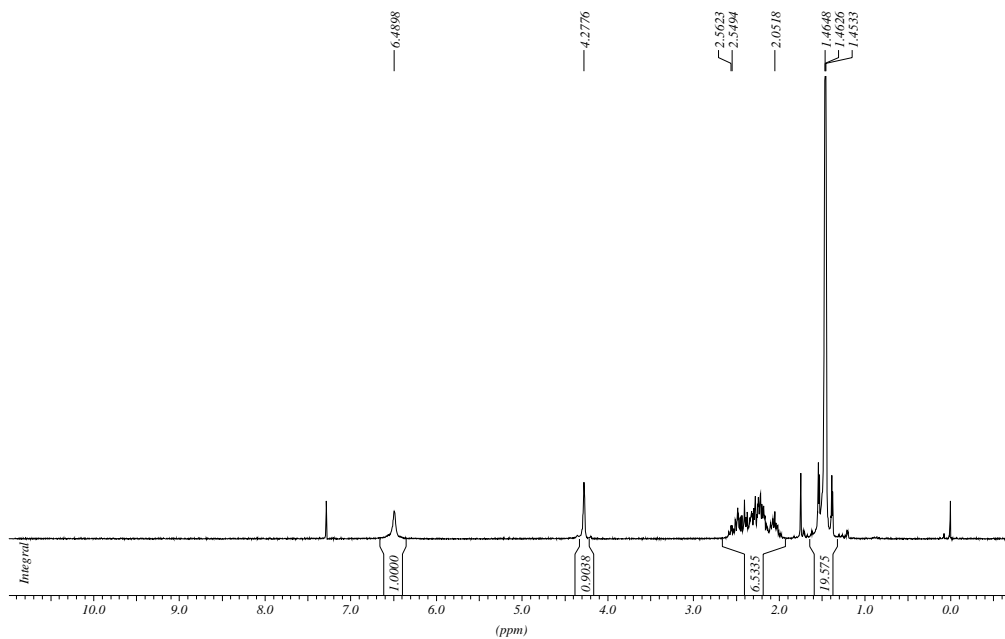
<i>Pic</i>	<i>Temps Retenció</i>	<i>Area</i>	<i>% Area</i>
1	28.54	12575442	88.22
2	38.51	1679774	11.78



2-oxo-1-(*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)hidrazino)ciclopentancarboxilat de *tert*-butil, 100.

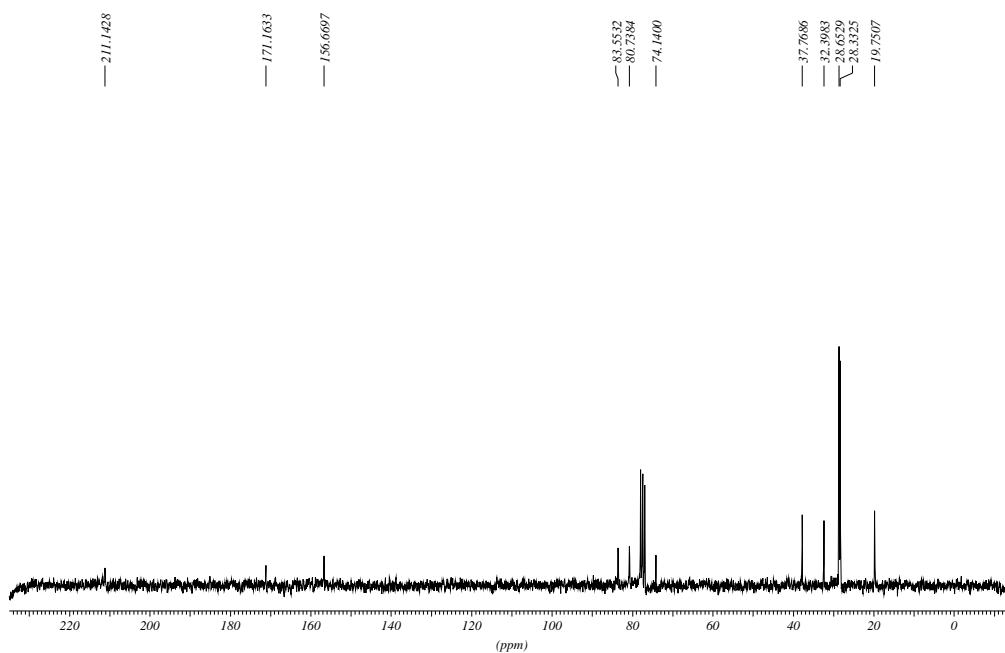
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3).

Espectre ^1H 250 MHz

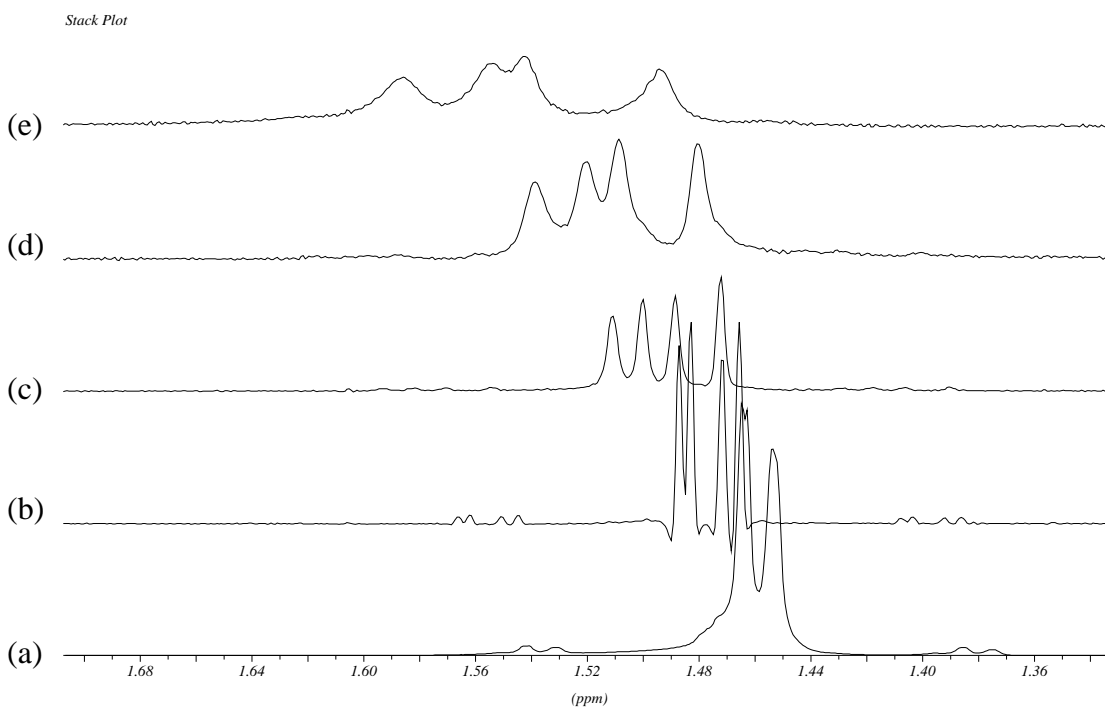


^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3).

Espectre ^{13}C 250 MHz

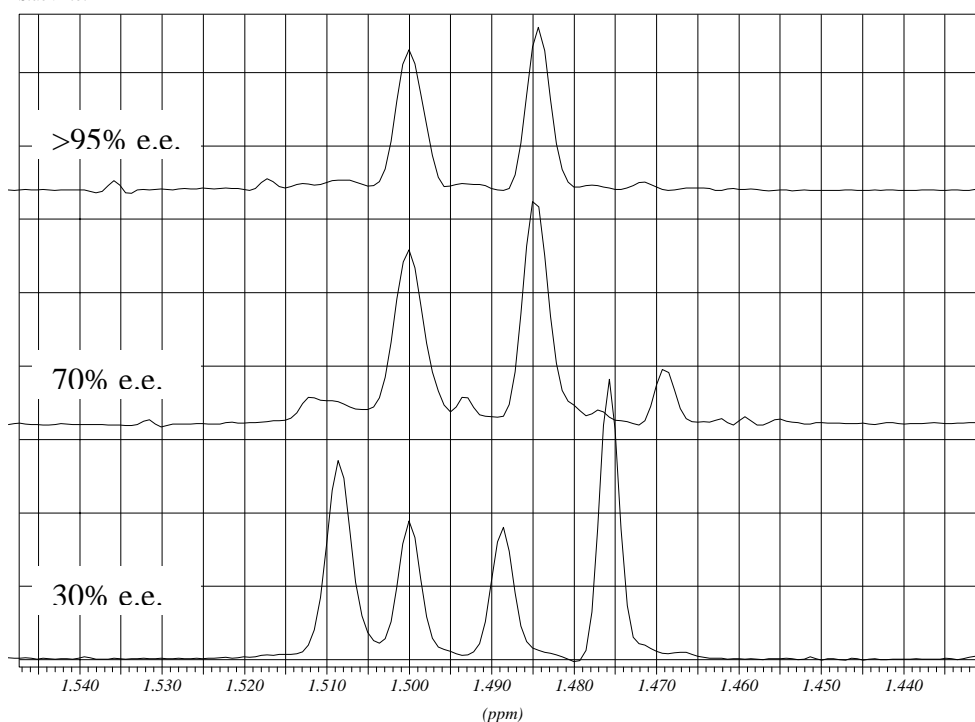


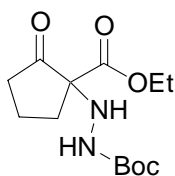
Separació dels enantiòmers de **100 per ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) mitjançant l'addició de l'agent lantànid de desplaçament quirals $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.**



(a) Senyals dels *tert*-butils a l'espectre ^1H -RMN (250 MHz) de 10.2 mg (0.0325 mmols) d'una mostra racèmica de **100** en 0.5 ml de CDCl_3 . (b) més 0.018 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (c) més 0.043 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (d) més 0.072 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (e) més 0.118 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Enantiodiferenciació de les senyals dels *tert*-butils de diferents mostres del producte **100 al 30% e.e., al 70% e.e. i a >95% e.e. al addicionar 0.043 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.**

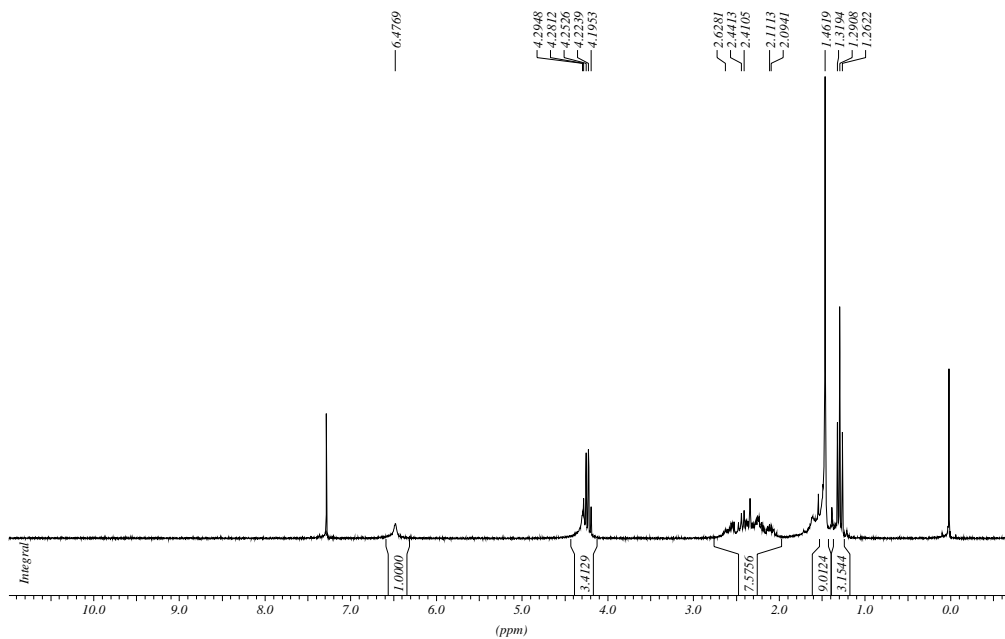




2-oxo-1-(N'-(*tert*-butoxycarbonyl)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, 102.

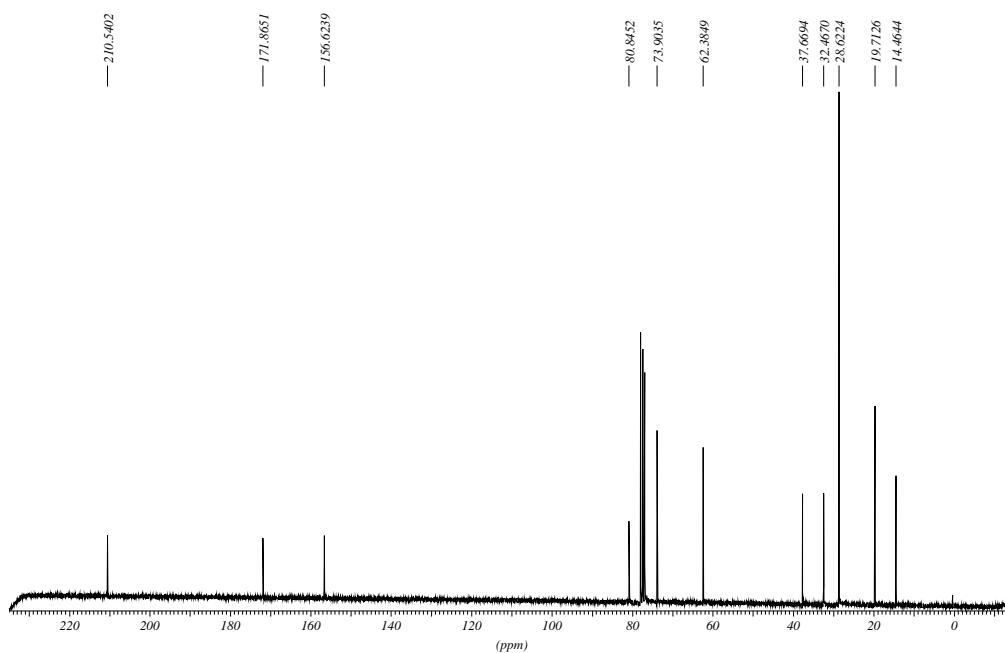
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3).

Espectre ^1H 250 MHz



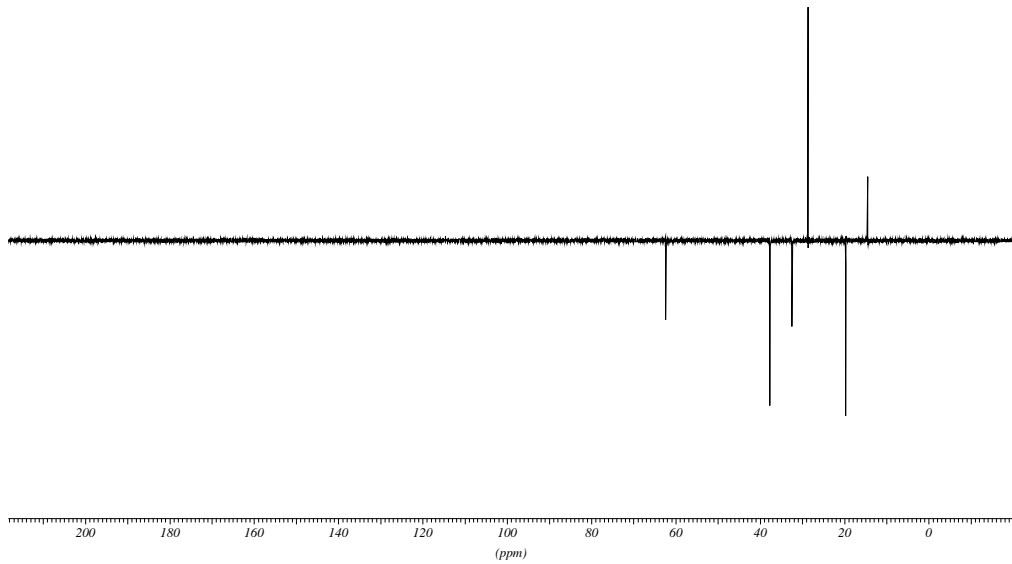
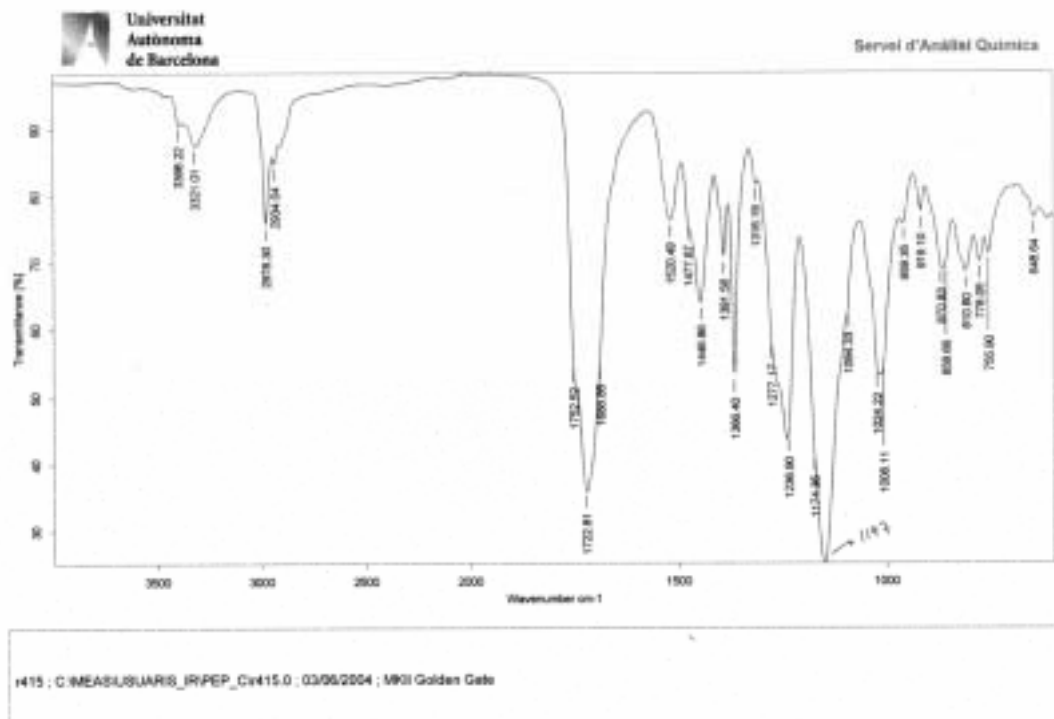
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3).

Espectre ^{13}C 250 MHz

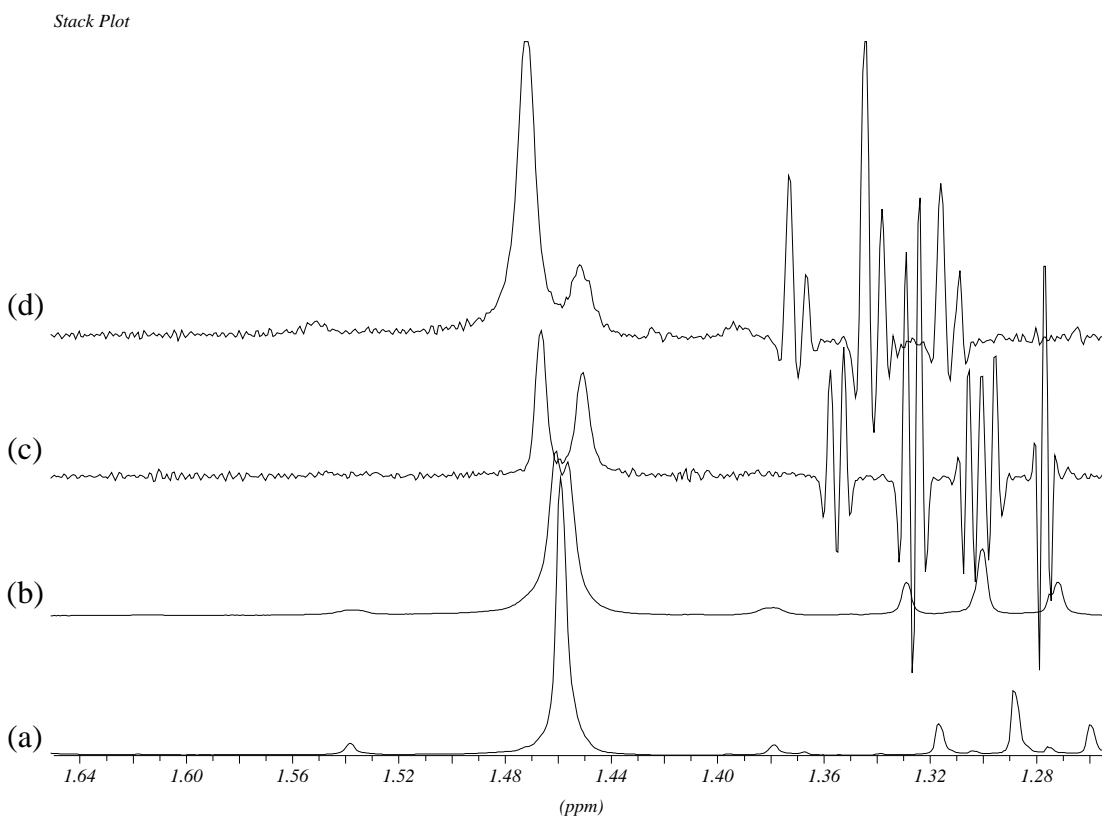


^{13}C DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl_3)

Espectre DEPT-135

**IR (ATR).**

Separació dels enantiòmers de **102 per ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) mitjançant l'addició de l'agent lantànid de desplaçament quirals $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.**



(a) Senyal del *tert*-butil a l'espectre ^1H -RMN (250 MHz) de 10.3 mg (0.0376 mmols) d'una mostra racèmica de **102** en 0.5 ml de CDCl_3 . (b) més 0.018 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (c) més 0.042 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. (d) 8.9 mg (0.0324 mmols) d'una mostra al 62% e.e. de **102** en 0.5 ml de CDCl_3 més 0.051 equivalents de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

