Universitat Autònoma de Barcelona

Addicions de Michael: catàlisi per fosfines, metalls de transició i estudis mecanístics

Elisabet Pérez Vico

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

Universitat Autònoma
de Barcelona

ADDICIONS DE MICHAEL: CATÀLISI PER FOSFINES, METALLS DE TRANSICIÓ I ESTUDIS MECANÍSTICS

Elisabet Pérez Vico

Tesi doctoral

Programa de doctorat en química

Directora: Adelina Vallribera Massó

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Química

Facultat de ciències

2015

Universitat Autònoma de Barcelona

ADDICIONS DE MICHAEL: CATÀLISI PER FOSFINES, METALLS DE TRANSICIÓ I ESTUDIS MECANÍSTICS

Revisada per la Directora:

Dra. Adelina Vallribera Massó
Professora titular de Química Orgánica

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

Elisabet Pérez Vico

Bellaterra, 07/09/2015

ÍNDEX

ÍNDEX i

PRÒLEG vii

AGRAÏMENTS vii

PUBLICACIONS viii

ABREVIATURES ix

ABSTRACT xii

1. INTRODUCCIÓ 1

1.1 Addicions de Michael catalitzades per metalls de transició o lantànids 2

1.1.1 Propostes mecanístiques de l'addició de Michael catalitzada per metalls 9

1.2 Addicions de Michael organocatalitzades 11

2. OBJECTIUS 15

3. RESULTATS 17

3.1 Addicions de Michael catalitzades per fosfines 17

3.1.1 Precedents 17

3.1.1.1 Organocatàlisi per fosfines 17

3.1.1.2 Addicions de Michael catalitzades per fosfines 19

3.1.2 Addicions de Michael catalitzades per tributilfosfina com a pas clau en la síntesi quiral de α-aminoàcids disubstituits i α-amino-β-hidroxiàcids 27

3.1.2.1 Síntesi de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, i la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15** 31

3.1.2.2 Síntesi de la (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, **30** 33

3.1.2.3 Síntesi de la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31** 44

3.1.2.4 Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per tributilfosfina 45

Addicions de Michael utilitzant els nucleòfils (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, i la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15** 45

Addicions de Michael sobre el nucleòfil (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, **30** 52

Addicions de Michael sobre la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31** 52

3.1.2.5 Derivatització d'adductes de Michael vers l'obtenció d'aminoàcids/aminoalcohols quirals 56

Reducció de l'adducte de Michael **56** 57

Aproximació a la síntesi de la treonina **29** a partir de l'alcohol **71** 60

3.2 Addicions de Michael catalitzades per espècies metàl·liques de Ni(II) i Cu(II) 71

3.2.1 Precedents 71

3.2.1.1 Addicions de Michael catalitzades per níquel 71

3.2.1.2 Addicions de Michael catalitzades per espècies de coure 75

3.2.2 Estudi comparatiu de diferents complexos de níquel i coure derivats del salicilaldehid en les adicions de Michael 76

3.2.2.1 Optimització de la síntesi del bis-(5-*tert*-butilsalicilaldehiat) de coure (II), **89** 79

3.2.3 Reacció del 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, amb diferents acceptors de Michael sota catàlisi del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** 80

3.2.4 Reacció de l'acetilacetona, **115**, amb la naftoquinona, **114**, sota catàlisi del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** 88

3.2.5 Síntesi del 2-metoxi-1-ciclopentencarboxilat d'etil, **119** 90

3.2.6 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per complexos de coure (II). 92

3.2.6.1 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per [Cu(SbF$_6$)$_2$ + (R,R)-AdamBox], **120**, mitjançant espectroscòpia UV-Vis i ESI-MS 94

3.2.6.2 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, mitjançant l'espectroscòpia d'infraroig i la cromatografia de gasos-FID 102

3.2.6.3 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, mitjançant l'espectroscòpia d'ultraviolat-visible 105

Estudi UV-VIS entre 500-800 nm 106

Estudi UV-VIS entre 360-500 nm 109

Etudes cinétiques par UV du système catalytique Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** 111

3.2.6.4 Etudes mécanistiques de la réaction de Michael par voltamétrie cyclique 122

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, seul 123

Etude par voltamétrie cyclique du 5-^{t}buthylsalicilaldehyd, **92** 124

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** + β-cetoester, **18** 125

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** + β-cetoester, **18** + Mehtyl vinyl cétone, **20** 127

3.2.6.5 Estudi mecanístic de l'addició de Michael mitjançant conductimetria 129

4. CONCLUSIONS 131

5. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL 137

5.1 Preparació d'auxiliars quirals i ancoratge a nucleòfils per a l'addició de Michael diastereoselectiva. 139

5.1.1 Preparació de la (+)-(1*S*)-10-camforsulfonamida, **36** 139

5.1.2 Preparació de la (-)-(camforsulfonil)imina, **38** 140

5.1.3 Preparació de la (-)-10,2-bornanosultama (Sultama d'Oppolzer), **34** 140

5.1.4 Obtenció de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14** 141

5.1.5 Obtenció de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15** 142

5.1.6 Preparació del 1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilat d'etil, **46** 143

5.1.7 Preparació de l'àcid-1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilic, **48** 143

5.1.8 Preparació de la 4-clorur d'acil de la (-)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3-thia-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]decà, **41** 144

5.1.9 Preparació de la (2*R*)-*N*-(1,4-dioxoaspiro[4,4]non-6-ilcarbonil)bornano-10,2-sultama, **47** 145

5.1.10 Preparació de la (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, **30** 146

5.1.11 Preparació de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **35** 146

5.1.12 Preparació de la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31** 147

5.2 Addicions de Michael catalitzades per tributilfosfina 148

5.2.1 Preparació del 3-[*N,N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, **73** 148

5.2.2 Preparació de la 3,3'-di[*N,N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, **75** 149

5.2.3 Preparació de la (2*R*)-*N*-[(2*R*')-2'-acetil-2'-metil-1',5'-dioxohexil]bornano-10,2-sultama, **57** 149

5.2.4 Preparació de la (2*R*)-*N*-{2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-oxobutanoïl}bornano-10,2-sultama, **56** 150

5.2.5 Preparació de la 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **67** 151

5.2.6 Preparació de la 2-oxo-1,3,3-tris(1-carbetoxietil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **68** 152

5.2.7 Preparació de la 2-oxo-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **69** 153

5.2.8 Síntesi de la (2R)-N-[2-(etoxicarbonil)etil]bornano-10,2-sultama, **65** 154

5.3 Derivatització d'adductes de Michael vers l'obtenció d'aminoàcids quirals 155

5.3.1 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-hidroxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **71** 155

5.3.2 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **79** 156

5.3.3 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(3'*R*)-2'-[*N*-benziloxicarbonil-*N*'-(1-trifluoro-2-oxietil) hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **81** 157

5.4 Preparació de catalitzadors metàl·lics per a la catàlisi d'addicions de Michael 158

5.4.1 Obtenció del bis(salicilaldehidat) de coure (II), **85** 158

5.4.2 Obtenció de bis(salicilaldehidat) de níquel (II) dihidratat, **84** 159

5.4.3 Obtenció del bis-(5-nitrosalicilaldehidat) de coure (II) hidratat, **88** 159

5.4.4 Obtenció del bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de coure (II), **89** 160

5.4.5 Obtenció del bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de Níquel (II) dihidratat, **90** 161

5.4.6 Obtenció del bis(*N*-fenilsalicilaldiminat) de coure (II), **91** 162

5.4.7 Obtenció del bis(3-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II), **105** 162

5.5 Addicions de Michael catalitzades pel bis-(5-*tert*-salicilaldehidat) de coure (II) 163

5.5.1 Obtenció del 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat d'etil, **97** 163

5.5.2 Obtenció del 2-oxo-1-(1-cianoetil)ciclopentancarboxilat d'etil, **98** 164

5.5.3 Obtenció del del 2-oxo-1-(1-carbetoxietil)ciclopentancarboxilat d'etil, **99** 164

5.5.4 Obtenció del 2-oxo-1-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, **100** 165

5.5.5 Obtenció del 3-acetil-2-metil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, **116** 166

5.5.6 Obtenció del 2-metòxid-ciclopentancarboxilat d'etil, **119** 166

ANNEX 169

ÍNDEX DE FÓRMULES 169

COL·LECCIÓ D'ESPECTRES 175

AGRAÏMENTS

La tesi doctoral que s'exposa a continuació s'ha realitzat a la Unitat de Química Orgànica del departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció del Prof. Marcial Moreno Mañas i la Dra. Adelina Vallribera Massó. Adelina, agraeixo no només haver-me donat l'oportunitat de treballar al seu grup d'investigació sinó també l'ajuda i suport durant tot aquest anys i l'esforç per aconseguir que després de tants anys finalment aquesta tesi doctoral sigui una realitat. Marcial, com la història que sovint ens explicaves dels soldats de salamina, una persona perdura mentre algú se'n recorda d'ella, has marcat a molta gent pel teu entusiasme i amor per la química, jo entre elles, sempre et tindré al meu record, un bon record...

No cal oblidar l'ajuda incondicional de la Prof. Roser Pleixats i a la Dra. Rosa Mª Sebastián, dues portes sempre disposades a ser obertes amb qualsevol dubte.

Part d'aquesta tesi s'ha realitzat als laboratoris del grup de recerca de la Prof. Anny Jutand de l'Ecole Normale Supérieure de Paris, per això vull agrair-li l'oportunitat de treballar al seu equip, tot plegat va ser una experiència molt enriquidora.

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.

El finançament és sens dubte un altre aspecte indispensable per a qualsevol tesi doctoral. Per això, m'agradaria fer esment de la meva gratitud a la Universitat Autònoma de Barcelona per la seva beca predoctoral de formació d'investigadors i al Ministerio de Cultura per la beca FPU. I també agrair tant a la Generalitat de Catalunya com al Ministerio de Cultura, el finançament de diversos projectes en els que ha participat el grup d'investigació en general.

Amb tots el companys amb els qui he compartit tantes hores al laboratori, dinars, sortides...un agraïment de tot cor, hem viscut plegats rialles, llàgrimes, moments de nervis, desesperació, eufòria...no acabaria mai...plegats hem forjat part de la nostra personalitat. No em vull oblidar de donar un agraïment especial als qui em van guiar en els inicis sempre amb paciència i dedicació. Moltes gràcies. Albert Granados, m'has ajudat a posar-me al dia dels recursos informàtics sense ni gairebé coneixem, l'amabilitat de la raça humana encara té esperances.

Als meus companys de feina actual agrair el suport moral que m'han donat durant la llarga redacció d'aquesta tesi, en els moments més durs sempre m'heu donat forces per a continuar endavant, i a MEVISA per la flexibilitat horària facilitada per fer més factible la redacció.

Per acabar, un agraïment al pilar més sòlid que em sustenta, la meva família, una gran família. Aquesta tesi us la dedico a tots vosaltres i en especial als meus pares, en Joan i a tu Vicente junts hem aconseguit sense cap mena de dubte el millor treball, les dues nostres ninetes, l'Eva i la Sílvia, que il·luminen el nostre dia a dia.

PUBLICACIONS

Ionic and covalent Cu(II)-based catalysts for Michael additions. The mecanism. Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebasián, R.M.; Vallribera, A., *J. Org. Chem.,* **2004**, *69*, 6834.

Tributhylphosphine, excellent organocatalyst for conjugate additions of non-nucleophilic N-containing compounds. Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8305.

Mechanistic insight into Copper-catalyzed Michael reactions. Pérez, E.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Jutand, A., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 1013.

ABREVIATURES

Abs.	Absorbància
acac	Acetoacetat
Adam	Adamantil
Adam-box	2,2'-(1-metiletiliden)bis-(4,5-dihidro-4-(1-adamantil)oxazole)
AE	Anàlisi elemental
AN	Acrilonitril
Atm. Ar.	Atmosfera inert d'argó
br	*Broad* (ample)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	4,4-Bi-1-naftol
Bz	Benzil
EA	Acrilat d'etil
ca.	Aproximadament
CAN	Nitrat amònic de ceri
Cat.	Catalitzador
$Cu(cpc)_2$	bis(etil 2-oxociclopentacarboxilat) de coure (II)
$Cu(sal)_2$	Bis(salicilaldehidat) de coure (II)
$Cu(sal\text{-}5\text{-}NO_2)_2$	Bis-(5-nitrosalicilaldehidat) de coure (II)
$Cu(sal\text{-}3\text{-}^tBu)_2$	Bis-(3-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II)
$Cu(sal\text{-}5\text{-}^tBu)_2$	Bis-(5-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II)
$Cu(imina)_2$	Bis(*N*-fenilsalicilaldiminat) de coure (II)
Col.	Col·laboradors
Conc.	Concentració
d.	Dies
DBU	1,8-Diazabicicloundec-7-è
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
d.e.	Excés diastereomèric
desc.	Descomposició (punt de fusió)
1,2-DCE	1,2-dicloroetà
Diss. o dte	Dissolvent
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DME	Dimetoxietà
Dr./a	Doctor/a
E o Elec.	Electròfil
e.e.	Excés enantiomèric
Entr.	Entrada
EM	Espectrometria de masses

ESI-EM o ES-MS	Espectrometria de masses amb ionització per electro espray
Et	Etil
Exp.	Experiment
EXSY	Espectroscopia de intercanvi
FID	Detector de ionització de flama
GC	Cromatografia de gasos
h	Hores
HMPA	Hexametilfosfotriamina
IR	Espectroscopia d'infraroig
Lit.	Literatura
M	Metall
MOM	Metoximetilèter
M/z	Relació massa/càrrega
$Ni(acac)_2$	Acetilacetonat de níquel (II)
$Ni(sal)_2$	Bis(salicilaldehidat) de níquel (II)
$Ni(sal\text{-}5\text{-}^tBu)_2$	Bis-(5-*tert*-salicilaldehidat) de níquel (II)
Nu o Nucl.	Nucleòfil
OTf	Trifat
Ph	Fenil
P.f.	Punt de fusió
rdt.	Rendiment
RMN	Ressonància magnètica nuclear
rx	Reacció
sal	salicilaldehidat
sh	*Shoulder* (espatlla)
t	Temps
Tª	Temperatura
Tª amb.	Temperatura ambient
TBDMS	Tetrabutildimetilsilà
TFAA	Anhidrid trifluoracètic
^tBu	*Tert*-butil
THF	Tetrahidrofurà
UV-VIS	Espectroscopia d'ulatravioleta-visible

Altres abreviatures:

Abs. Compl.	Absorció complexa (en RMN)
m	Multiplet (en RMN)
q	Quadruplet (en RMN)
s	Singlet (en RMN)

t	Triplet (en RMN)
J	Constant d'acoplament en Hz (en RMN)
δ	Desplaçament químic (en RMN)
^{1}H-RMN	Ressonància magnètica nuclear de protó
^{13}C- RMN	Ressonància magnètica nuclear de carboni 13
^{19}F-RMN	Ressonància magnètica nuclear de fluor
^{31}P-RMN	Ressonància magnètica nuclear de fòsfor 31
M^{+}	Pic molecular (en MS)
λ	Longitud d'ona (en UV)
ν	Nombre d'ona (en IR)
$[\alpha]_D$	Rotació específica mesurada a la longitud d'ona de la línia D del sodi a temperatura ambient

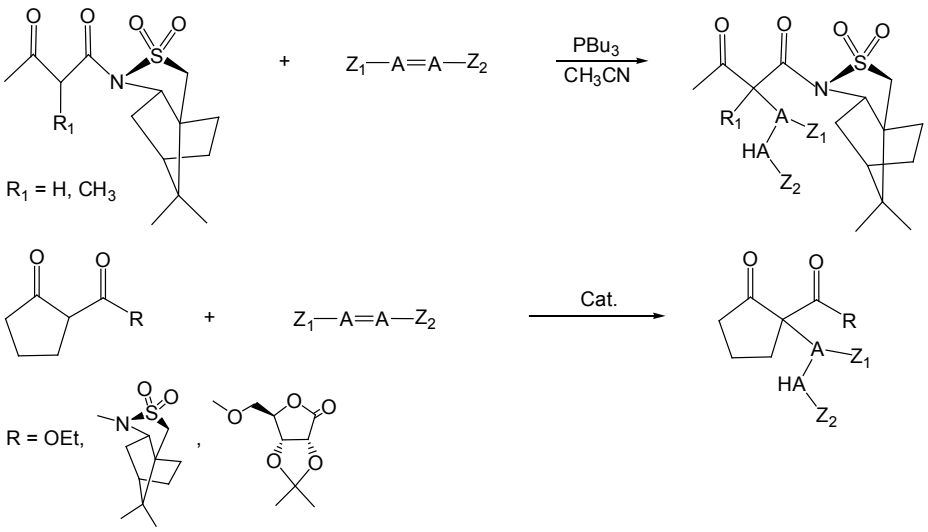
ABSTRACT

Michael additions: catalysis by phosphines, transitions metals and mechanistic insights

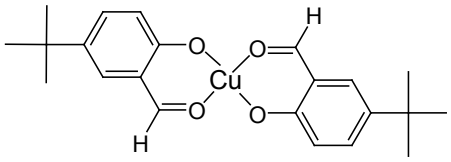
In recent years, the chemical community dedicated a lot of efforts to accomplish Michael additions under neutral and soft conditions in order to minimize side reactions. Our group has a wide experience in metal transition catalysis with metals such as Ni(II) and Cu(II) and also using phosphines as organocatalyst.

In this work, quiral β-dicarbonyl based nucleophiles have been synthesized and used in Michael additions catalyzed by PBu_3 (**Scheme 1**). The diastereoselectivity depends on the substrates used and in general moderate diastereomeric excess and yields are obtained. Some selected examples are represented in **figure 2**. The obtained quiral Michael adducts have hidden amino/acids functionalities that could be derivated to enantiomerical pure disubstituted amino acids and α-amino-β-hydroxiacids, which are both important building blocks in organic chemistry. Nevertheless, the complete derivatisation to enantiomerically pure compounds hasn't been achieved.

With the metal catalysis in view, we have synthesized different covalent copper and nickel catalyst from commercial reagents. The most effective catalyst is indicated in **figure 1**. The scope of this catalyst **89** has been investigated using a wide range of electrophilic acceptors (**Scheme 1**). The yields obtained are from moderate to good (see in **figure 2** some selected examples). The results obtained with non activated acceptors, such as acrylates and acrylonitriles, are remarkable; these poor acceptors usually show low activities when metal catalysts are used.



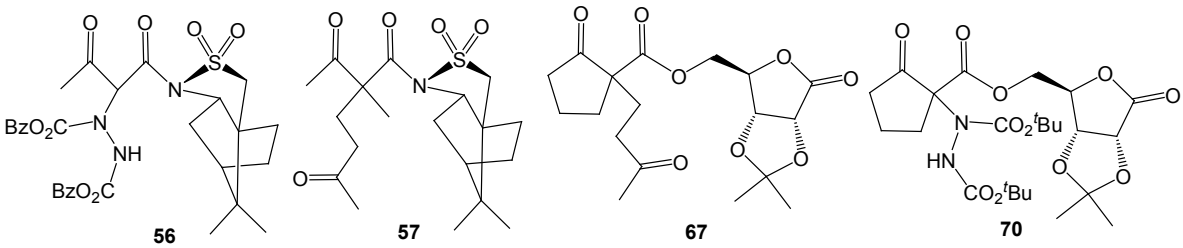
Scheme 1



89

Figure 1

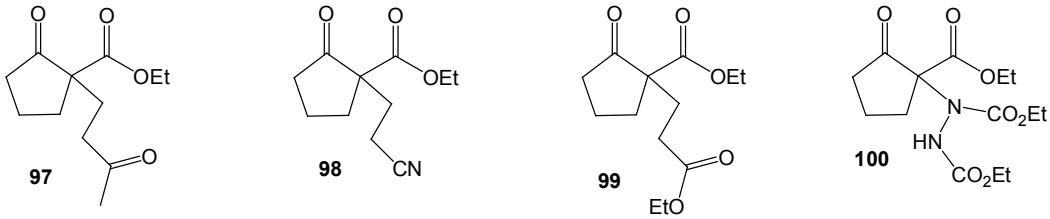
Catalyst: PBu_3



56 **57** **67** **70**

58% rdt.	**39% rdt.**	**69% rdt.**	**70% rdt.**
62 % e.d.	**100 % e.d.**	**2 % e.d.**	**79 % e.d.**

Catalyst: Covalent copper complex **89**

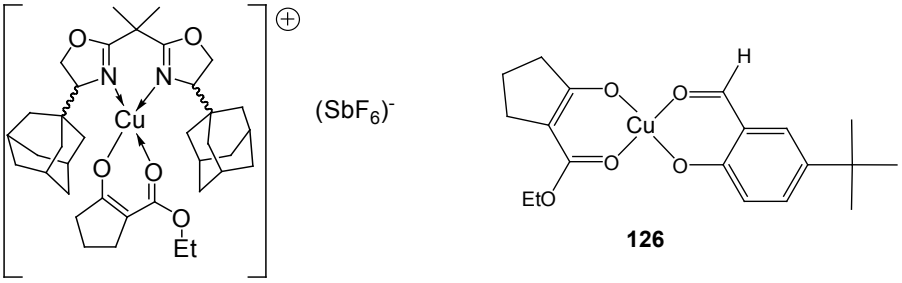


97 **98** **99** **100**

80% rdt.	**52% rdt.**	**34% rdt.**	**95% rdt.**

Figure 2

The reaction mechanism of Michael addition catalyzed by species of Cu (II) has been studied using techniques such as ESI-MS, IR and UV-Vis spectroscopy and cyclic voltammetry. Kinetic studies have been also performed. All the evidences obtained show an enolate type coordination of β-dicarbonilic compounds with the metal as intermediates of the reaction. These intermediates are represented in **figure 3**. The rate-determining step of Michael addition, in the cases studied, is the addition of the Michael acceptor to these intermediates **121** and **126**.



121 **126**

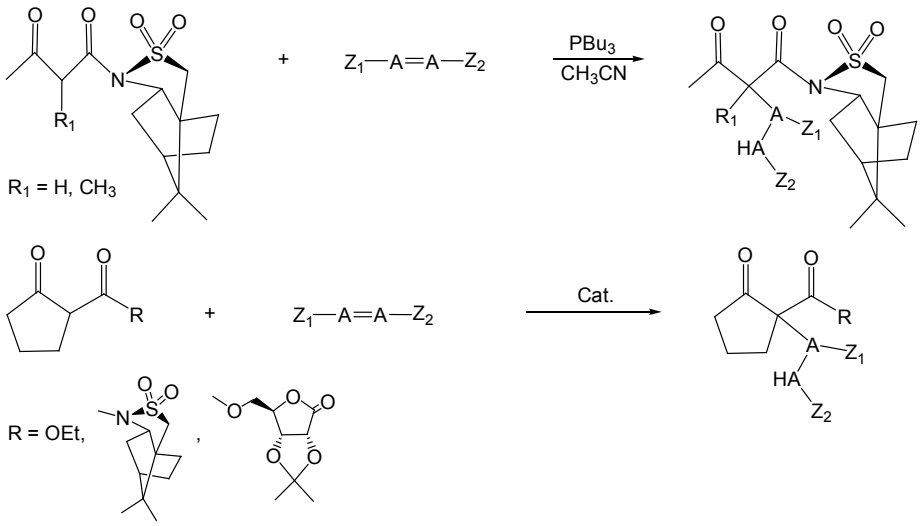
Figure 3

Addicions de Michael: catàlisi per fosfines, metalls de transició i estudis mecanístics

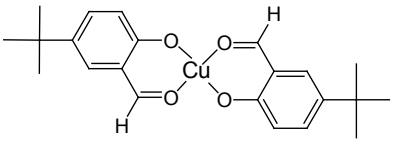
En els darrers anys, la comunitat científica ha dedicat molts esforços per tal d'obtenir l'addició de Michael en condicions suaus i neutres per tal de minimitzar reaccions secundàries. El nostre grup d'investigació té molta experiència en la catàlisi amb metalls com ara Ni(II) i Cu(II) així com també en la utilització de fosfines com a organocatalizadors.

En el present treball de recerca, s'han sintetitzat nucleòfils β-dicarbonílics quirals que s'han emprat en addicions de Michael catalitzades per PBu_3 (**Esquema 1**). La diastereoselectivitat obtinguda varia en funció del substrats emprats però en general els excessos diastereomèrics i rendiments han estat moderats, alguns exemples il·lustratius queden recollits en la **figura 2**. Els adductes de Michael obtinguts presenten funcionalitats amino/àcides emmascarades que permeten derivatitzar-los fins a amino àcids disubstituïts i α-amino-β-hidroxiàcids enantomèricament purs, totes dues famílies de compostos estan considerades com importants *building blocks* per la química orgànica. No obstant, la derivatització a productes enantiomèricament purs no s'ha pogut aconseguir.

En el camp de la catàlisi metàl·lica, s'han sintetitzat diferents catalitzadors covalents de coure i níquel a partir de reactius comercials. A la **figura 1** es pot observar el catalitzador que ha resultat més efectiu. S'ha avaluat el ventall d'aplicació d'aquest catalitzador **89** emprant una gran varietat d'acceptors de Michael (**Esquema 1**). Els rendiments obtinguts varien entre moderats i bons (en la **figura 2** es poden trobar alguns exemples). Els resultats obtinguts amb acceptors no activats, com ara l'acrilonitril i l'acrilat d'etil són importants de destacar donat que aquests acceptors poc activats normalment presenten baixa reactivitat quan s'utilitza catàlisi metàl·lica.



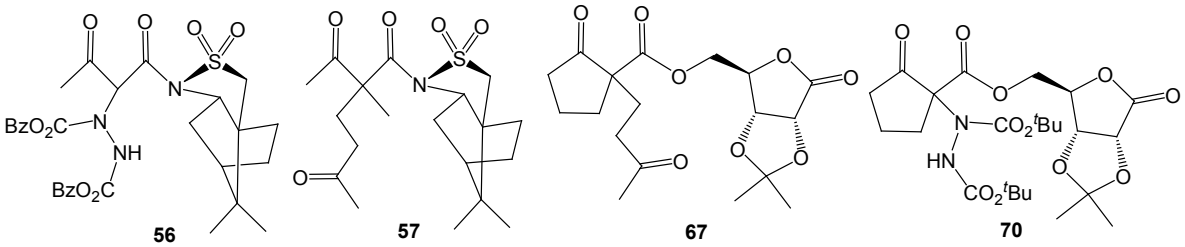
Esquema 1



89

Figura 1

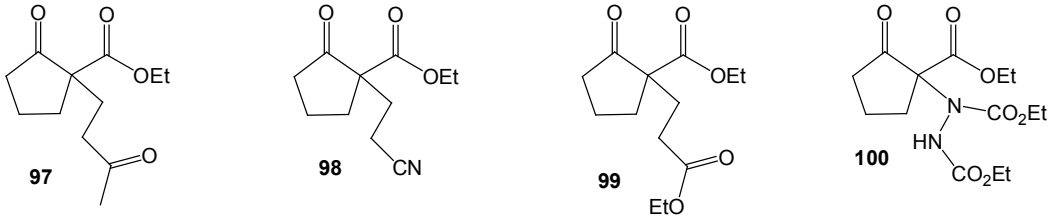
Catalitzador: PBu_3



56 **57** **67** **70**

58% rdt.	**39% rdt.**	**69% rdt.**	**70% rdt.**
62 % e.d.	**100 % e.d.**	**2 % e.d.**	**79 % e.d.**

Catalitzador: Complex covalent de coure **89**

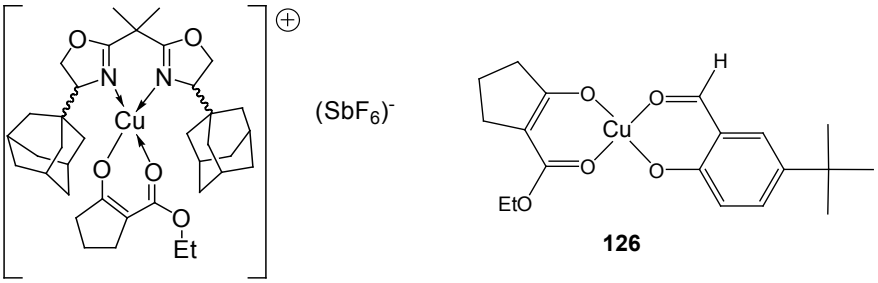


97 **98** **99** **100**

80% rdt.	**52% rdt.**	**34% rdt.**	**95% rdt.**

Figura 2

S'ha estudiat el mecanisme de l'addició de Michael catalitzada per espècies de coure (II) emprant tècniques com les espectrometries ESI-MS, IR i UV-VIS i la voltametria cíclica. També s'han realitzat estudis cinètics. Totes les evidències obtingudes mostren una coordinació de l'enolat del compost β-dicarbonílic al metall com a intermedis de la reacció. Aquests intermedis estan representats a la **figura 3**. L'etapa determinant de l'addició de Michael, en els casos estudiats, és l'addició de l'acceptor de Michael als intermedis **121** i **126**.

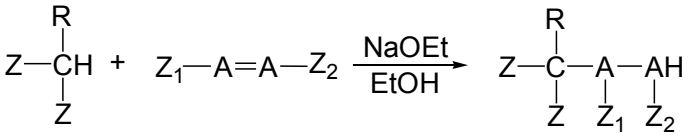


121 **126**

Figura 3

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 carboni-heteroàtom. Aquesta reacció té lloc quan un nucleòfil, de qualsevol naturalesa, reacciona amb un sistema insaturat en conjugació amb un grup electroatraient, com ara grups carbonils, ciano, nitro, etc. Només quan el nucleòfil és un carbanió, la reacció s'anomena addició de Michael (**esquema 1)**.[1]



Z = grup electroatraient

A = CH Z_1 = H Z_2 = grup electroatraient

A = N Z_1 = Z_2 = grup electroatraient

Esquema 1

En les addicions de Michael els substrats més emprats són compostos β-dicarbonílics com a donadors de Michael i sistemes insaturats conjugats amb un grup electroatraient com a acceptors de Michael. Algunes de les aplicacions més recents de l'addició de Michael són en reaccions domino multicomponent per a l'obtenció d'heterocicles,[2] i en el disseny de macromolècules.[3] D'aquesta manera, s'utilitza per preparar compostos útils en camps tant diversos com els biomèdics, farmacèutics, optoelectrònics, adhesius, *composites*...

Tradicionalment, la reacció de Michael és catalitzada per bases fortes en medis pròtics, tal com alcòxids o hidròxids de metalls alcalins. Tot i que la catàlisi en medi bàsic és força eficient i produeix bons rendiments, la presència d'una base forta sovint és un factor limitant, ja que comporta subproductes de reacció. Les reaccions secundàries indesitjades més comunes que es poden donar en aquestes condicions són: solvòlisis dels grups ester o amida presents tant en els de productes de partida com en els finals, isomeritzacions, transesterificacions, polimeritzacions i reaccions de tipus retro-claisen que pot donar el producte final. Així, l'assaig de nous catalitzadors alternatius per a aquest tipus de reaccions ha estat objecte d'estudi durant molts anys. S'ha comprovat que certes bases de Brönsted febles com $Ba(OH)_2$ anhidre,[4] alúmines,[5] zeolites bàsiques,[6] són catalitzadors vàlids per addicions conjugades. La utilització de complexos de metalls de transició o lantànids com a catalitzadors no bàsics ha permès

[1] March, J., *Advanced Organic Chemistry*, *Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed.* (Wiley interscience) **1992**, *741*, 795-796.

[2] (a) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constatieux, T.; Rodriguez, J., *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, *25*, 432. (b) Dudnik, A.S.; Sromek, A.W.; Rubina, M.; Kim, J.T.; Kel'in, A.V.; Gevorgyan, V., *J. Am.* Chem. Soc., ***2008***, 130, 1440. (c) Xiao, Y.; Zhang, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1903. (d) Wu, X.; Dai, X.; Nie, L.; Fang, H.; Chen, J.; Ren, Z.; Cao, W.; Zhao, G., *Chem. Commun.,* **2010**, *46*, 2733. (e) Che, C.; Li, S.; Jiang, X.; Quan, J., Lin, S.; Yang, Z., *Organic Lett.,* **2010**, *12*, 4682. (f) Ramech, K.; Murthy, S.N.; Nageswar, Y.V.D., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2362.

[3] (a) Mather, B.D.; Viswanthan, K.; Miller, K.M.; Long, T.E., *Progr. Polym. Sci.*, **2006**, *31*, 487. (b) Ibe, T.; Frings, R.B.; Lachowicz, A.; Kyo, S.; Nishide, H., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3475.

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

[5] Ranu, B.C.; Bahr, S., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1327.

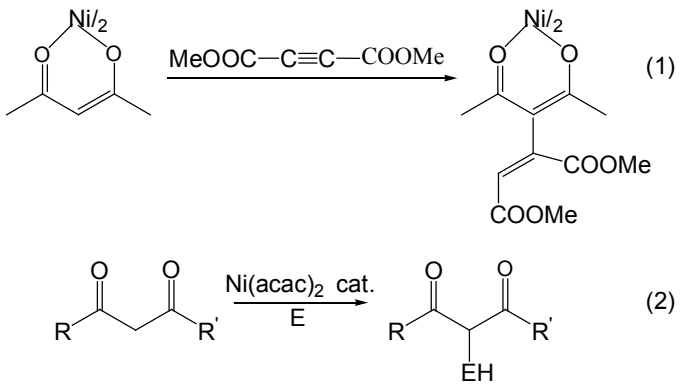
[6] Sreekuma, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6557.

treballar en condicions neutres i suaus. Gràcies a això, s'obtenen processos quimioselectius millors que els aconseguits mitjançant catàlisi bàsica.[7]

Per últim, en els darrers anys, també s'està donant èmfasi a l'organocatàlisi. Entenem com a organocatàlisi l'acceleració d'una reacció amb una quantitat subestequiomètrica d'un compost orgànic que no conté cap àtom metàl·lic que intervingui en el procés catalític.[8] Habitualment, aquests compostos són molècules simples i poden ser ancorats amb facilitat a suports sòlids per tal de facilitar la seva recuperació i reutilització. A més, en general, són barats, no tòxics i no contaminen.

1.1 Addicions de Michael catalitzades per metalls de transició o lantànids

El primer treball en el qual s'utilitzen complexos de metalls de transició en la reacció de Michael apareix l'any 1972 quan Saegusa i col·laboradors fan referència a l'acció d'un complex entre el Cu_2O i l'isonitril de ciclohexil.[9] Aquest complex presenta una bona eficiència en la reacció de Michael entre diversos compostos β-dicarbonílics amb acceptors de Michael. No va ser fins al 1980 que, simultàniament, Nelson *et al*[10] i Watanabe *et al,*[11] 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, de forma estequiomètrica a les addicions de Michael (eq 1, **esquema 2**), aquest complex reacciona amb l'acetilendicarboxilat de dimetil, i produeix el complex de Ni(II) de l'adducte de Michael corresponent. Curiosament, l'adducte roman quelat al metall.



Esquema 2

[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259. (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.

[8] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 5138. (c) Clarke, M.L, *Lett. Org. Chem.,* **2004**, *1*, 292. (d) Berkessel, A.; Gröger, H., *Asymetric Organocatalisis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (e) *Acc. Chem. Res.,* **2004**, *37*, núm. 8. (f) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 719. (g) List, B. *Chem. Commun.,* **2006**, 819. (h) Pellissier, H., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 9267. (i) Gaunt, M.J., Johansson, C.C:C., McNally, A.; Vo, N.T.,*Drug Discovery Today,* **2007**, *12*, 8. (j) *Chem. Rev.,* **2007**, *107,* núm. 12. (k) Jaroch, S.; Weinmann, H.; Zeitler, K., *Chem. Med. Chem.,* **2007**, *2*, 1261. (l) MacMilllan, D.W.C., *Nature,* **2008**, *455*, 304. (m) *Organocatalysis,* Eds. M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, Springer-Verlag, **2008**. (n) Melchiore, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47,* 6138.

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

[10] (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.

[11] (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.

El mateix grup de Nelson va desenvolupar uns anys després una versió catalítica del mateix procés (eq. 2, **esquema 2**), on diversos compostos β-dicarbonílics reaccionen amb diferents acceptors de Michael (E) en medi neutre, en presència de quantitats catalítiques de $Ni(acac)_2$. Arran dels treballs inicials de Nelson, es desperta la curiositat científica per al desenvolupament de diferents complexes metàl·lics per a la catàlisi d'aquests tipus concret d'addició conjugada. Existeixen gran varietat d'espècies metàl·liques capaces de catalitzar la reacció de Michael.[7] A la **taula 1**, es presenta alguns exemples rellevants.

Entr.	Autor	Sistema catalític	Nucleòfils	Electròfils
1	Saegusa[9]	Cu_2O/RNC	β-Cetoesters	Esters α,β-insaturats Nitrils α,β-insaturats
2	Desimoni[12]	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	β-Dicetones β-Cetoesters β-Diesters	Cetones α,β-insaturades Diesters acetilènics
3	Moreno-Mañas[13]	$Cu(sal)_2$, $Ni(sal)_2$	β-Dicetones β-Cetoesters β-Cetoamida	Cetones α,β-insaturades Azodicarboxilats
4	Nelson[10]	$Ni(acac)_2$	β-Dicetones	Cetones α,β-insat. Diesters acetilènics Azodicarboxilats Vinilpiridines β-Nitroestirens
5	Chan[14]	$Ni(acac)_2$ polimèric	β-Dicetones β-Cetoesters	β-Nitroestirens
6	Laszlo[15]	NiBr suport sòlid/$FeCl_3$	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insaturades
7	Brunner[16]	$Co(acac)_2$	β-Cetoesters	Acroleïna
8	Murahashi[17]	$RuH_2(PPh_3)_4$	Nitrils	Acroleïna Esters α,β-insaturats Nitrils α,β-insaturats

[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259. (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[9] Saegusa, T.; Ito, Y.; Tomita, S.; Kinoshita, H., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1972**, *45*, 496.
[12] Coda, A.C.; Desimoni, G.; Righetti, P.; Tacconi, G., *Gazz. Chim. Ita.,* **1984**, 114.
[13] (a) Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron,* **1999**, *55*, 7331. (b) Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.
[10] (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.
[14] Fei, C.P; Chan, T.H., *Synthesis,* **1982**, 467.
[15] Laszlo, P.; Montaufier, M.T.; Randriamahefa, S.L., *Tetrahedron Lett.,***1990**, *31*, 4867.
[16] Brunner, H.; Krumey, C., *J. Mol. Catal. A,* **1999**, *142*, 7.
[17] Murahashi, S.I.; Naota, T.; Taki, H.; Mizuno, M.; Takaya, H.; Komiya, S.; Mizuho, Y.; Oyasato, N.; Hiraoka, M.; Hirano, M.; Fukuoka, A., *J. Am. Chem. Soc.,* **1995**, *117*, 12436.

Entr.	Autor	Sistema catalític	Nucleòfils	Electròfils
9	Echevarren[18]	$RuH_2(PPH_3)_4$	β-Dicetones β-Cetoesters β-Diesters Nitrocompostos Sulfonilcompostos	Acroleïna Cetones α,β-insaturades Esters α,β-insaturats Nitrils α,β-insaturats
10	Dixneuf[19]	$[Ru(O_2CH)(CO)_2(PPH_3)]_2$	β-Dicetones β-Cetoesters Nitrils Nitrocompostos	Cetones α,β-insaturades
11	Christoffers[20]	$FeCl_3{\cdot}6H_2O$	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insaturades
12	Sodeoka[21]	Complexos de Pd-BINAP	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insaturades
13	Sandhu[22]	$BiCl_3$ o $CdCl_2$	β-Dicetones β-Cetoesters β-Diesters	Cetones α,β-insaturades
14	Kaneda[23]	VO_4^{3-} suport dapatita	β-Dicetones β-Cetoesters β-Diesters	Cetones α,β-insat. Esters α,β-insaturats Nitrils α,β-insaturats
15	Scettri[24]	$EuCl_3{\cdot}6H_2O$	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insaturades
16	Feringa[25]	$Yb(Otf)_3$	β-Cetoesters	Cetones α,β-insat.
17	Kotsuki[26]	$Yb(OTf)_3$[a] o TfOH	β-Cetoesters	Cetones α,β-insat. Esters α,β-insaturats
18	Bartoli[27]	$CeCl_3{\cdot}7H_2O/NaI$	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insaturades
19	Kaneda[28]	$Sc(OTf)_3$[a]	β-Dicetones β-Cetoesters	Cetones α,β-insat. Esters α,β-insaturats

[a] És necessària la utilització de sistemes a elevada pressió perquè resulti efectiu en front esters α,β-insaturats

Taula 1

[18] Gomez-Bengoa, E.; Cuerva, J.M.; Mateo, C.; Echevarren, A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8553.
[19] Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H., *Tetrahedron,* **1999**, *55,* 3937.
[20] (a) Christoffers, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1997**, 3141. (b) Christoffers, J.; Oertling, H.; Leitner, M., *Synlett,* **2000**, *349.*
[21] Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 11240.
[22] Baruah,B.; Boruah, A.; Prajapati, P.; Sandhu, J.S., *Tetrahedron Lett.,* **1997**, *38*, 1449.
[23] Hara, T.; Kanai, S.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., *J. Org. Chem.,* **2006**, *71*, 7455.
[24] Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L.R.; Pesci, S.; Scettri, A., *Tetrahedron Lett.,* **1993**, *34*, 7649.
[25] Keller, E.; Feringa, L., *Tetrahedron Lett.,* **1996**, *37*, 1879.
[26] Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R., *J.Org. Chem.,* **1999**, *64*, 3770.
[27] Bartoli, G.; Bosco, M.; Bellucci, C.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E., *Eur. J. Org, Chem.,* **1999**, 617.
[28] Kawabata, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K., *J. Am. Chem. Soc.,* **2003**, *125*, 10486.

Observant la **taula 1**, es pot comprovar que, tal i com ja s'ha comentat anteriorment, els nucleòfils més emprats per l'addició de Michael són el compostos β-dicarbonílics, i que la naturalesa dels electròfils és sempre un sistema insaturat conjugat amb un grup electroatraient, però, cal remarcar que molts estudis estan limitats a electròfils molt actius com les cetones α,β-insaturades, els β-nitroestirens i els azodicarboxilats (entr. 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16 i 18, **taula 1**). Electròfils menys actius com els nitrils α,β-insaturats i els esters α,β-insaturats només resulten actius en presència de complexos de Cu (I), Ru (II), V (V) i alguns complexos lantànids sota pressions elevades (entr. 1, 2, 8, 9, 14, 17 i 19, **taula 1**).

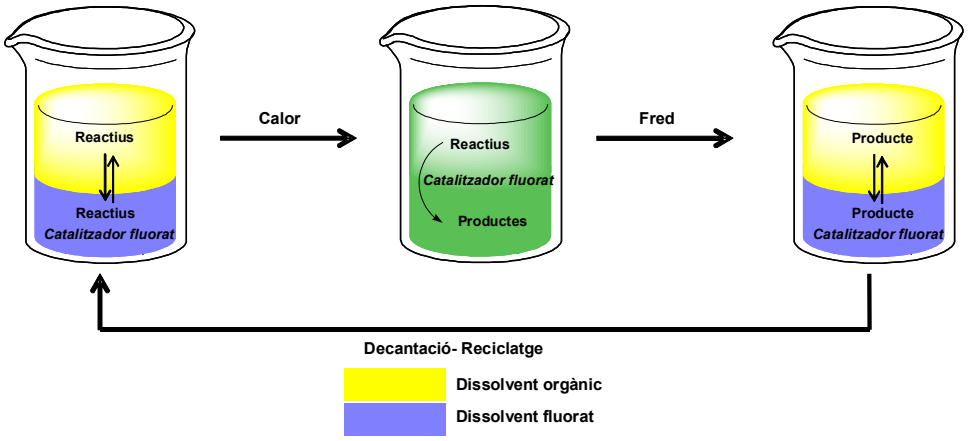
S'han realitzat diferents estudis sobre l'activitat catalítica dels complexos $M(acac)_x$ envers una reacció de Michael per tal d'avaluar quin metall resulta ser més reactiu. [16,20a] L'ordre de reactivitat seria Cu(II)>Fe(III)>Ni(II)>Zn(II)>lantànids(III)>Pd(II)>Cr(III). Aquesta sèrie no es pot generalitzar 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. També cal remarcar que el Ru(II), és el metall que presenta un ventall més ampli d'aplicació tant en nucleòfils com en electròfils. No obstant, en el nostre grup d'investigació, la Dra. Maria Lumbierres durant l'estudi de l'activitat catalítica del complex $RuCl_2(PPh_3)_3$, va descobrir que la trifenilfosfina, que estava present en el medi com a lligand del complex, era per si sola un catalitzador comparable i fins i tot millor per a les seves reaccions.[29]

La recuperació del metall de la mescla de reacció per a la seva reutilització també ha estat un objectiu de diversos grups d'investigació. Així, s'han desenvolupat catalitzadors metàl·lics suportats per sílica,[30] altres sòlids inorgànics, [28,23,15] polímers orgànics,[14] i aero/xerogels.[31] També s'han sintetitzat complexos més específics que permeten emprar el catalitzador dins del marc de la catàlisi bifàsica fluorada[32] (**esquema 3**) i en catàlisi amb líquids iònics.[33]

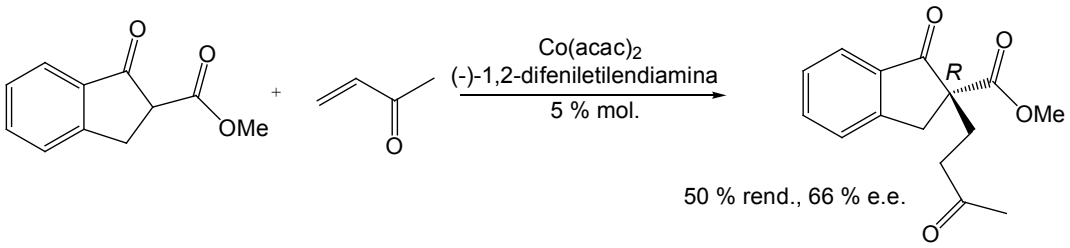
Donada la importància que representa la síntesi de molècules en forma enantiòpura, s'han dedicat molts esforços per a l'obtenció de nous sistemes catalítics efectius en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael.[7, 34] La primera catàlisi asimètrica es descriu l'any 1984 per Brunner *et al*[35] (**esquema 4**).[36] Més endavant, el mateix Brunner amplia l'aplicació d'aquest

[16] Brunner, H.; Krumey, C., *J. Mol. Catal. A,* **1999**, *142*, 7.
[20a] Christoffers, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 3141.
[29] Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R,M.; Vallribera, A.; Lago, E,; Molins,E., *Eur. J. Org. Chem.,* **2001**, 2321.
[30] Kotsuki, H.; Arimura, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7583.
[28] Kawabata, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K., *J. Am. Chem. Soc.,* **2003**, *125*, 10486.
[23] Hara, T.; Kanai, S.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., *J. Org. Chem.,* **2006**, *71*, 7455.
[15] Laszlo, P.; Montaufier, M.T.; Randriamahefa, S.L., *Tetrahedron Lett.,***1990**, *31*, 4867.
[14] Fei, C.P; Chan, T.H., *Synthesis,* **1982**, 467.
[31] (a) Martínez, S.; Messeguer, M.; Casas, Ll.; Rodríguez, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1553. (b) Martínez, S.; Martín, L.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Roig, A.; Vallribera, A., *Monatshefte für Chemie,* **2006**, *137*, 627. (c) Tu, T.; Assenmacher, W.; Peterlik, H.; Weisbarth, R,; Nieger, M.; Dötz, K.H., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 6368.
[32] Messeguer, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *Tetrahedron Lett.,* **2000**, *41*, 4093.
[33] Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M., *Org. Lett.,* **2003**, *5*, 3225.
[34] (a) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M., *Synthesis,* **2007**, 1279. (b) Thirumalaikumar, M., *Organic Preparations and Procedures International,* **2011**, 43, 67.
[35] Brunner, H.; Hammer, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **1984**, *23*, 312.
[36] Per revisió en la catàlisi asimètrica per metalls de transició de la reacció de Michael veure: (a) Christoffers, J.; Baró, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **2003**, *42*, 1688. (b) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Roessle, M., *Synthesis*, **2007**, *9*, 1279.

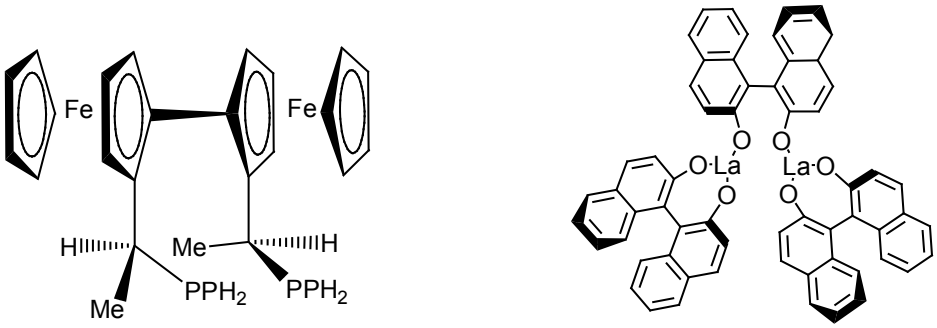
sistema catalític de cobalt(II) a diferents reactius de Michael.[37] Al 1992 Ito *et al*, aconsegueixen passar per primer cop la barrera del 90% e.e. en una reacció de Michael catalitzada per metalls. Concretament, la reacció entre α-cianopropionats amb aldehids o cetones α,β-insaturades sota catàlisi d'un complex de Rh(I) amb (*S,S*)-(*R,R*)-PhTRAP (**Figura 1**).



Esquema 3



Esquema 4



(S,S)-(R,R)-PhTRAP
Y. Ito, 1992

Complex La:BINOL
M. Shibasaki, 1994

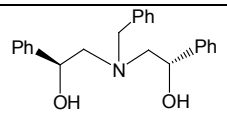
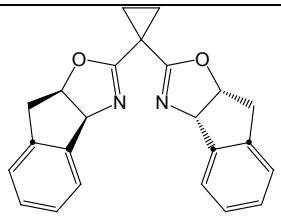
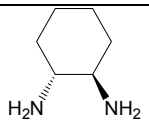
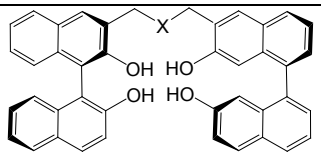
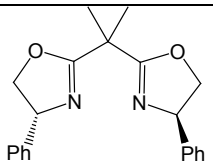
Figura 1

[37] Brunner, H.; Kraus, J., *J. Mol. Cat.*, **1989**, *49*, 133.

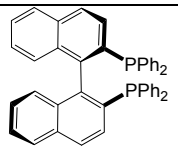
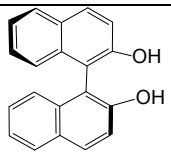
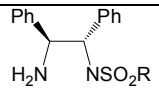
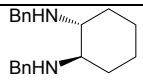
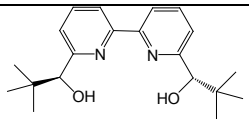
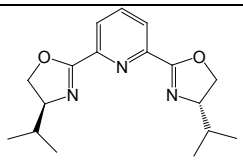
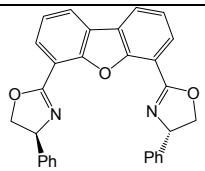
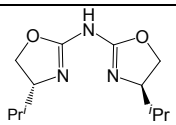
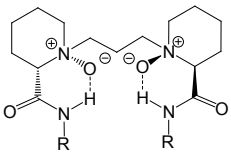
La introducció dels lantànids no va arribar fins al 1993 quan Scettri va utilitzar un complex quiral de Eu(III) per induir asimetria, [24] però, els resultats foren moderats (23-36% e.e.). Un canvi important va arribar amb els treballs de Shibasaki i col·laboradors,[38] que obtingueren excel·lents resultats (>99% e.e.) amb diversos acceptors i donadors de Michael utilitzant un complex de La(III) i BINOL (**Figura 1**).

A continuació, es mostren alguns exemples significatius de les combinacions lligand-metall més emprades en la catàlisi asimètrica de l'addició de Michael (**taula 2**). Observant els lligands de la **taula 2** destaquem:

- Pertanyen al grup de simetria C_2
- Tenen el centre quiral prop del centre catalític
- Formen quelats cíclics amb els metalls

Entr.	Autor	Lligand quiral	Metall	e.e. %
1	Sundararajan[39]		Al(III), Li(I)	62-94
2	Barnes[40]		Mg(II)	80-97
3	Christoffers[41]		Ni(II)	2-91
4	Shibasaki[38d,42]	 X = O, N, S	La(III), Zn(III)	35- >99
5	Jørgensen[43]		Cu(II)	62-98

[24] Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L.R.; Pesci, S.; Scettri, A., *Tetrahedron Lett.,* **1993**, *34*, 7649.
[38] (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, A; 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.
[39] Manickam, G.; Sundararajan, G., *Tetrahedron,* **1997**, *8, 2271.*
[40] (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.; Zhan, J., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 13097.
[41] Christoffers, J.; Röβler, U.; Werner, T., *Eur. J. Org. Chem.,* **2000**, 701.
[42] (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.
[43] (a) Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 2420. (b) Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **2003**, *42*, 1367. (c) Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K.A., *J. Org. Chem.,* **2003**, *14*, 635.

Entr.	Autor	Lligand quiral	Metall	e.e.%
6	Sodeoka[21]	 ancorat a un polímer	$Pd(OH)_2$	86-93
7	Sasai[44]		Al(III)	78-91
8	Ikariya[45]		Ru(II), Ir(II)	70-100
9	Evans[46]		Ni(II)	87-95
10	Kobayashi[47]		Sc(III)	61-95
11	Vallribera[48]		Eu(III), La(III), Yb(III), Sc(III)	22-100
12	Hagesawa[49]		Ni(II)	70-100
13	Reiser[50]		Cu(II)	81-100
14	Feng[51]		Eu(III), La(III), Yb(III), Sc(III), Y(III), Sm(III), Gd(III), Dy(III)	75-98

Taula 2

[21] Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 11240.
[44] Arai, T.; Sekiguti, T.; Otsuki, K.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **2003**, *42*, 2144.
[45] (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., *Organomet. Chem.,* **2004,** *689*, 1377. (c) Ikariya, T.; Gridnev, Y.D., *The Chemical Record,* **2009**, *9*, 106.
[46] (a) Evans, D.A.; Seidel, D., *J. Am. Chem. Soc.,* **2005**, *127*, 9958. (b) Evans, D.A.; Mito, S.; Seidel, D., *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 11583.
[47] Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kabayashi, S., *Chem. Asian J.,* **2006**, 121.
[48] Comelles, J.; Pericas, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, A.; Roces-Fernández, L., *J. Org. Chem.,* **2007**, *72*, 2077.
[49] (a) Ono, F.; Hasegawa, M.; Kanemasa, S.; Tanaka, J., *Tetrahedron Lett.,* **2008**, *49*, 5105. (b) Hasegawa, M.; Ono, F.; Kanemasa, S., *Tetrahedron Lett.,* **2008**, *49*, 5220.
[50] Schätz, A.; Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O., *Chem. Eur. J.,* **2008**, *14*, 7259.
[51] Wang, Z.; Yang, Z.; Chen, D.; Liu, X.; Lin, L. Feng, X., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2011**, *50*, 4928.

La catàlisi asimètrica es fonamenta en l'existència de diferències energètiques en els diferents estats de transició diastereomèrics. Si el lligand quiral utilitzat pertany al grup de simetria C_2, es redueixen a la meitat el nombre d'aquests estats de transició diastereomèrics.[52a i b] La presència del centre quiral prop del centre catalític pot augmentar la inducció asimètrica. I per últim, la formació de complexos amb lligands quelats, augmenta l'estabilitat dels complexos.
Les bis(oxazolines)[52] i els BINOLs[53], són dues famílies de lligands quirals amb simetria C_2. Aquestes han esdevingut uns dels tipus de lligands per a la catàlisi asimètrica més reeixits, versàtils i usats, degut a la seva fàcil accessibilitat i gran aplicabilitat a un ampli interval de transformacions catalitzades per metalls. Presenten la majoria dels avantatges en que es pot pensar per dissenyar un lligand quiral: formen quelats cíclics amb els metalls, tenen el centre quiral prop del centre catalític i generalment estan disponibles els dos enantiòmers.

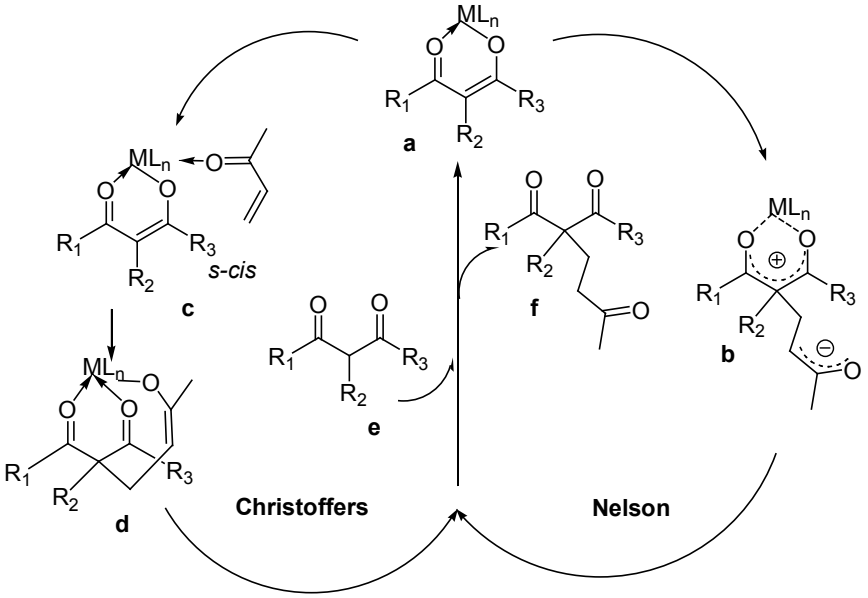
1.1.1 Propostes mecanístiques de l'addició de Michael catalitzada per metalls

Tot i l'extensa bibliografia que existeix dedicada a l'addició de Michael catalitzada per metalls, els esforços per entendre el seu mecanisme han sigut escassos i a l'inici del present treball les diferents aportacions es podien resumir en dues propostes mecanístiques per aquesta reacció (**esquema 5**). [7, 10, 54] És força acceptat que tots els metalls mantenen un comportament mecanístic similar, excepte el rodi i el ruteni, que podrien mostrar algunes característiques diferents.[7] En ambdues propostes es suggereix que l'enolat corresponent dels compostos β-dicarbonílics (tipus **e**) coordina al centre metàl·lic de forma general donant lloc a espècies tipus **a** (**esquema 5**). Degut a la coordinació del centre metàl·lic als dos oxígens carbonílics, augmenta l'acidesa del protó intercarbonílic. El compost **a** es forma *in situ* i serà l'espècie nucleòfila en la reacció de Michael catalitzada per metalls. Durant el transcurs d'aquesta tesi doctoral, s'han detectat en solució espècies tipus **a** com a intermedis de l'addició de Michael mitjançant espectrometria ESI-MS.[41b, 48, 55] Com ja s'ha comentat, el primer treball documentat amb complexos de metalls de transició sintetitzaven aquestes espècies **a** per la seva posterior utilització com a nucleòfils estequiomètrics.
La segona part del mecanisme, que és on realment es dóna l'addició conjugada a l'acceptor de Michael, és més desconeguda i pràcticament no hi han dades mecanístiques que ajudin a la

[52] 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. (e) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A., *Chem. Rev.,* **2006**, *106*, 3561.
[53] Per a revisions bibliogràfiques dels llingans BINOL i la seva aplicació en la catàlisi asimètrica veure: (a) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3155. (b) Brunel, J.M., *Chem. Rev.,* **2005**, *105*, 857. (c) Shibasaki, M.; Matsunaga, S., *Chem. Soc. Rev.*, **2006,** *35,* 269. (d) Brunel, J.M., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, PR1.
[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259; (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[10] (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.
[54] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921. (b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.
[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259. (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[41b] Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M., *J. Am. Chem. Soc.,* **2003***, 125*, 15837.
[48] Comelles, J.; Pericas, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, A.; Roces-Fernández, L., *J. Org. Chem.,* **2007**, *72*, 2077.
[55] Trage, C.; Schröder, D.; Schwarz, H., *Chem. Eur. J.,* **2005**, *11*, 619.

seva comprensió. L'**esquema 5** mostra les dues rutes proposades a la literatura que completen el cicle catalític, per acabar regenerant l'espècie activa catalíticament, **a**, i donar l'adducte de Michael **f**.

Els estudis mecanístics de Nelson i col·laboradors proposen que l'addició passa a través d'un intermedi *zwitteriònic*, **b**, i per tant, dissolvents polars l'estabilitzarien augmentant la velocitat de la reacció. Nelson va comprovar en aquest treball que l'efecte del grups R_1 i R_2 en el metilè actiu és més important que l'efecte que exerceix el metall. Quan aquests grups són electrodonadors s'augmenta la densitat electrònica del metilè actiu i s'estabilitzaria millor l'**intermedi b** pel que la reacció és més ràpida. [10, 50]



Esquema 5

D'altra banda, Christoffers proposa una activació de l'acceptor mitjançant la coordinació amb el metall (**intermedi c**).[7a] Si això es dóna, cal que l'acceptor adopti una conformació *s-cis*, per tal que l'addició tingui lloc (**intermedi d**). Aquest intermedi **c** també l'han proposat altres investigadors com Shibasaki i Jørgensen.[42b,56]

[10] (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.
[50] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921. (b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.
[7a] Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259.
[42b] Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **2003**, *42*, 1367.
[56] Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Lett.,* **1996**, *37*, 5561.

1.2 Addicions de Michael organocatalitzades

L'organocatàlisi és un camp d'investigació força recent. [8] En els primers treballs on es posa de manifest la utilització de molècules orgàniques com a catalitzadors no es remarcava ni l'abast d'aquest catalitzadors, ni els beneficis que podrien suposar per a la comunitat científica.[57] Així, no va ser fins l'any 2000, gràcies a la publicació del treballs de Barbas et al.[58] i MacMillan i col·laboradors,[59] que aquesta disciplina començar a tenir importància. En aquests treballs es posa de manifest que petites molècules orgàniques són capaces de catalitzar reaccions per mecanismes similars als dels enzims (àmpliament estudiats), presentant a més altres avantatges com la facilitat d'obtenció d'aquests nous catalitzadors, el seu relatiu baix cost, la seva estabilitat i la baixa toxicitat en comparació amb els metalls.

Una manera de classificar els organocatalitzadors és segons el seu mecanisme d'interacció amb el substrat (**figura 2**).[8f] Podem distingir així 4 tipus d'organocatalitzadors: bases de Lewis, àcids de Lewis, bases de Brønsted o àcids de Brønsted. Aquesta classificació no contempla ni les reaccions radicalàries ni les electroquímiques, que no cal oblidar com a altres mecanismes possibles d'organocatàlisi.

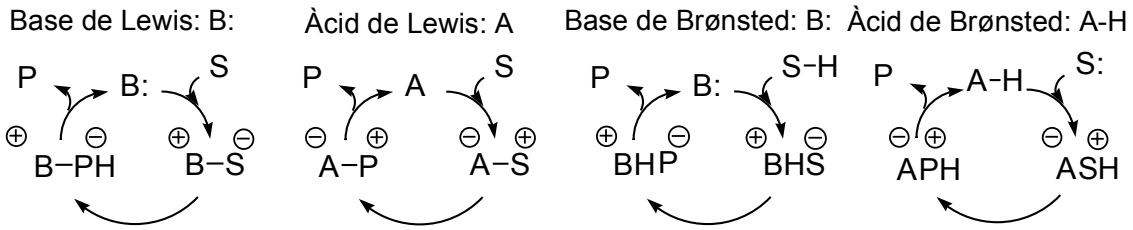


Figura 2

Els organocatalitzadors més utilitzats a la literatura, sobretot en catàlisi asimètrica, són amines i altres derivats com les sals d'amoni o imines. De totes maneres, altres compostos amb àtoms donadors com O, P o S també han representat una bona opció en determinats processos.[8] Actualment, emprant l'organocatàlisi asimètrica es poden obtenir e.e. elevats i per tant ja és una eina complementaria a la catàlisi metàl·lica i/o enzimàtica. Ara bé, aquesta catàlisi en general presenta *turnover* menors que les altres dues catàlisis.[8l]

Degut a la joventud de l'organocatàlisi com a disciplina, no és fàcil datar, amb exactitud, els orígens de l'addició de Michael catalitzada per petites molècules orgàniques. No obstant, al

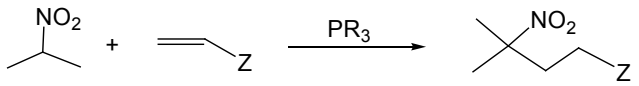
[8] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 5138. (c) Clarke, M.L, *Lett. Org. Chem.,* **2004**, *1*, 292. (d) Berkessel, A.; Gröger, H., *Assymetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (e) *Acc. Chem. Res.,* **2004**, *37*, núm. 8. (f) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 719. (g) List, B. *Chem. Commun.,* **2006**, 819. (h) Pellissier, H., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 9267. (i) Gaunt, M.J., Johansson, C.C:C., McNally, A.; Vo, N.T.,*Drug Discovery Today,* **2007**, *12*, 8. (j) *Chem. Rev.,* **2007**, *107,* núm. 12. (k) Jaroch, S.; Weinmann, H.; Zeitler, K., *Chem. Med. Chem.,* **2007**, *2*, 1261. (l) MacMilllan, D.W.C., *Nature,* **2008**, *455,* 304. (m) *Organocatalysis,* Eds. M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, Springer-Verlag, **2008**. (n) Melchiore, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47,* 6138.

[57] (a) Pracejus, H., *Justus Lieblings Ann. Chem.,* **1960**, *634*, 9. (b) Pracejus, H., *Justus Lieblings Ann. Chem.,* **1960**, *634*, 23. (c) Eder, G.; Wiechert, S.; Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **1971**, *10*, 496. (d) White, D.A.; Baizer, M.M., *Tetrahedron Lett.,* **1973**, *37*, 3597. (e) Hajos, A.G.; Parrish, D.R.J., *J. Org. Chem.,* **1974**, *39*, 1615.

[58] List, B.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F., *J. Am. Chem. Soc.,* **2000**, *122*, 2395.

[59] Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.,* **2000**, *122*, 4243.

1973, White i Baizer descriuen l'addició de Michael del 2-nitropropà a olefines empobrides com l'acrilat d'etil o la metil vinil cetona sota catàlisi per diverses fosfines (**Esquema 6**).[53d] En aquest mateix article els autors comenten que també observen reaccions similars amb altres compostos amb grup metilè actiu com el malonat de dimetil o l'acetilacetona tot i que no n'aporten dades experimentals.



Z = $COCH_3$, CO_2Et, CN

PR_3 = PBu_3, PMe_2Ph, $PMePh_2$, PPH_3

Esquema 6

Durant molts anys l'addició de Michael organocatalitzada ha passat desapercebuda per la comunitat científica en comparació amb la catàlisi metàl·lica. Cal centrar-se en les últimes dècades per a trobar una àmplia literatura sobre el tema. [8, 34b, 60] Òbviament, donada la importància actual de la síntesi de molècules quirals, la extensa majoria de publicacions fan referència a la organocatàlisi asimètrica.[60]

La majoria d'organocatalitzadors utilitzats en l'addició de Michael són compostos nitrogenats alguns dels quals es mostren a la **figura 3**. Entre ells es troben la L-prolina, **4**, i derivats[61] de la mateixa com els compostos **5**, així com, alcaloides de quincona i derivats[62] com els productes **2** i **3**.[34b, 60, 63] Tot i no ser tan estudiats, també hi han descrits a la literatura altres organocatalitzadors que utilitzen altres àtoms donadors com ara les fosfines (P), [29,53d,64] els èters corona (O) com a agents quirals de transferència de fase (veure **7** i **8**, **figura 4**),[65] els àrils

[53d] White, D. A.; Baizer, M. M., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *37*, 3597.

[8] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 5138. (c) Clarke, M.L., *Lett. Org. Chem.,* **2004**, *1*, 292. (d) Berkessel, A.; Gröger, H., *Assymetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (e) *Acc. Chem. Res.,* **2004**, *37*, núm. 8. (f) Seayad, J.; List, B., *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 719. (g) List, B. *Chem. Commun.,* **2006**, 819. (h) Pellissier, H., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 9267. (i) Gaunt, M.J., Johansson, C.C., McNally, A.; Vo, N.T.,*Drug Discovery Today,* **2007**, *12*, 8. (j) *Chem. Rev.,* **2007**, *107,* núm. 12. (k) Jaroch, S.; Weinmann, H.; Zeitler, K., *Chem. Med. Chem.,* **2007**, *2*, 1261. (l) MacMilllan, D.W.C., *Nature,* **2008**, *455*, 304. (m) *Organocatalysis,* Eds. M.T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, Springer-Verlag, **2008**. (n) Melchiore, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47,* 6138.

[34] (b) Thirumalaikumar, M., *Org. Prep. Proced. Int.,* **2011**, 43, 67.

[60] Jha, S.C.; Joshi, N.N., *ARKIVOC,* **2002 (vii)**, 167.

[61] Revisions bibliogràfiques sobre prolines en organocatàlisis: (a) Mielgo, A.; Palomo, C., *Chem. Asian J.,* **2008**, 3031. (b) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R., *Chem. Soc. Rev.,* **2008**, *37*, 1666. (c) Lattanzi, A., *Chem. Commun.,* **2009**, 1452.

[62] Revisions bibliogràfiques sobre alcaloides de quincona en organocatálisis: (a) Dalaigh, C.O., *Synlett,* **2005**, 875. (b) Connon, S.J., *Chem. Commun.,* **2008**, 1919. (c) Chen, Y.C., *Synlett,* **2008**, 1919. (d) Marcelli, T.; Hiemstra, H., *Synthesis,* **2010**, 1229.

[63] (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C., *Tetrahedron: Asymmetry,* **2007**, *18*, 299. (b) Tsogoeva, S. B., *Eur. J. Org. Chem.,* **2007**, 1701. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L., *Synthesis,* **2007**, 2065. (d) Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A. A., *Synthesis,* **2007**, 0959.

[29] Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R,M.; Vallribera, A.; Lago, E,; Molins,E., *Eur. J. Org. Chem.,* **2001**, 2321.

[64] (a) Lumbierres, M. *Tesi Doctoral.* Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès. **2001**. (b) Lumbierres,M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2321. (c) Gimbert, C. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del vallès. **2008** (d) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 8598. (e) Brown, P.M.; Käppel, N.; Murphy, P.J.; Coles, S.J.; Hursthouse, M.B., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1100. (f) Gimbert, C.; Vallribera, A.; Gladysz, J.A.; Jurisch, M, *Tetrahedron Lett.,* **2010**, *51,* 4662.

[65] (a) Ooi, T.; Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 4222. (b) Makó, A.; Szöllösy, A.; Keglevich, G.; Menyhárd, D.K.; Bakó, P.; Tőke, L., *Monatshefte für Chemie*, **2008**, *139*, 525. (c) Pham, T.S.; Czirok, J.B.; Balázs, L.; Pál, K.; Kubinyi, M.; Bitter, I.; Jássay, Z., *Tetrahedron Asymmetr.*, **2011**, *22*, 480.

tiolats (S)[58c] i també molècules orgàniques bifuncionals com les tiourees que presenten millor eficiència catalítica que els anàlegs sense sofre,[66] els compostos **9** i **10** de la **figura 4** són alguns exemples.

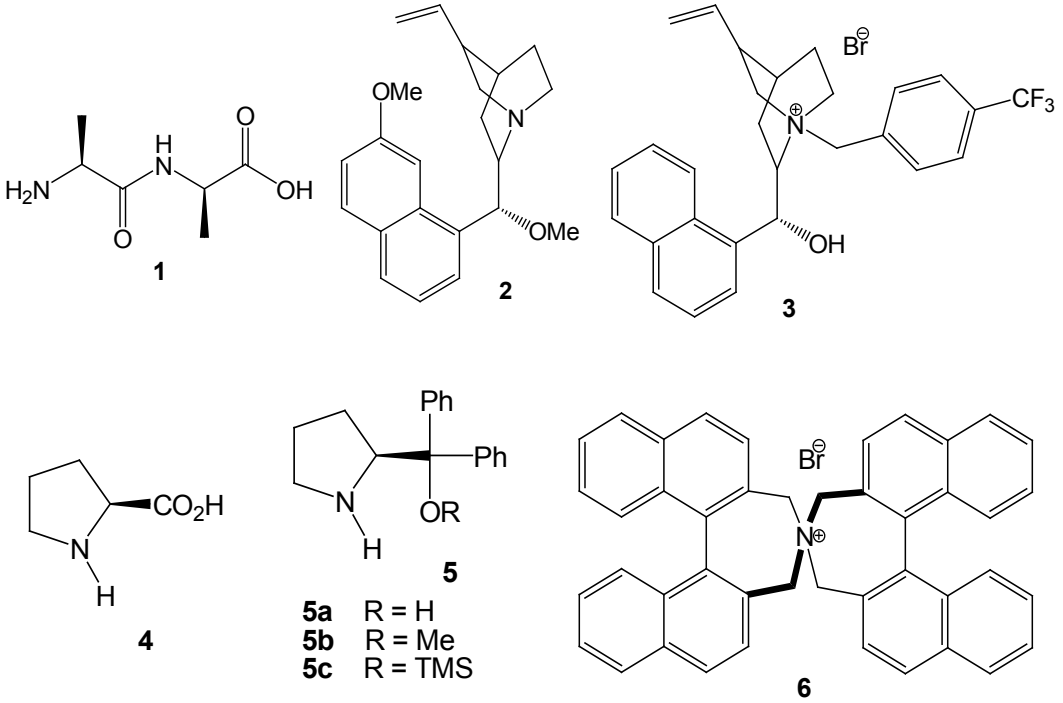


Figura 3

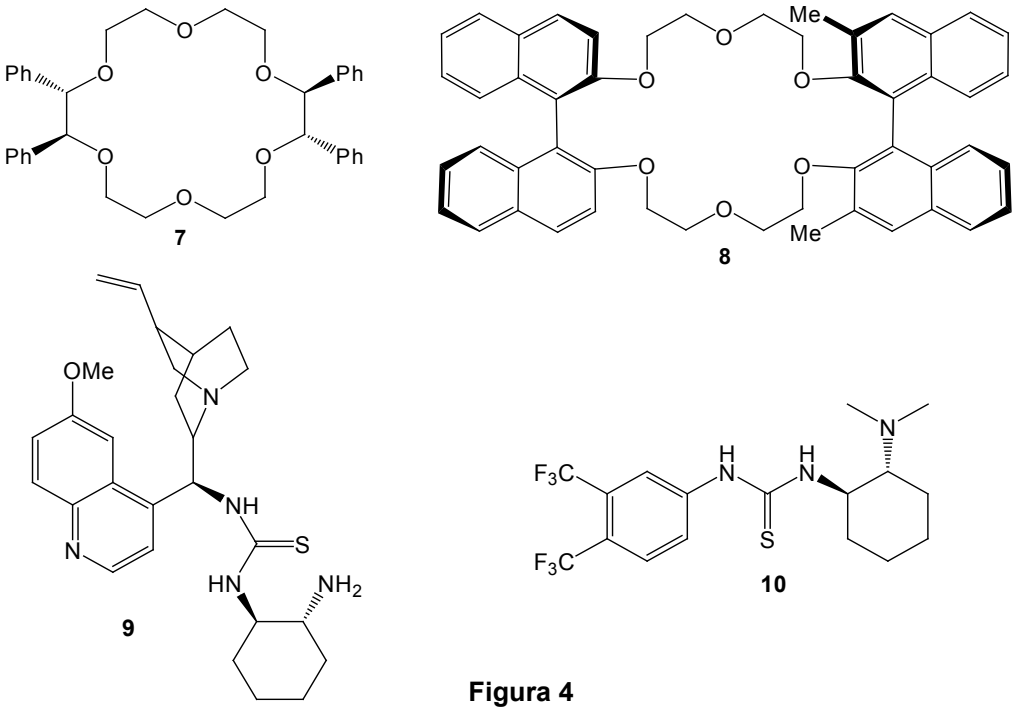


Figura 4

[58c] Brown, P.M.; Käppel, N.; Murphy, P.J.; Coles, S.J.; Hursthouse, M.B., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1100.

[66] (a) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2005**, *44*, 4032. (b) Liu, T.Y.; Long, J.; Li, B.J.; Jiang, L.; Wu, Y.; Ding, L.S.; Chen, Y.C., *Org. Biomol. Chem.,* **2006**, *4*, 2097. (c) Hynes, P.S.; Stranges, D.; Stupple, P.A.; Guarna, A.; Dixon, D.J., *Org. Lett.,* **2007**, *9*, 2107. (d) Gu,Q; Guo, X.T.; Wu, X.Y., *Tetrahedron*, **2009**, *65,* 5265. (e) Kataja, A.O.; Koskinen, A.M.P., *Arkivok,* **2010 (ii)**, 205. (f) Wang, W.H.; Abe, T.; Wang, X.B.; Kodama, K.; Hirose, T.; Zhang, G.Y., *Tetrahedron Asymmetr.,* **2010**, 2925. (g) Liao, Y.H.; Chen, W.B.; Wu, Z.J.; Du, X.L.; Cen, L.F.; Zhang, X.M.; Yuan, W.C., *Adv. Synth. Catal.,* **2010**, *352*, 827. (h) Li, B.L.; Wang, Y.F.; Luo, S.P.; Zhang, A.G.; Li, Z.B.; Du, X.H.; Xu, D.Q., *Eur. J. Org. Chem.,* **2010**, 656. (i) Liu, Y.Z.; Chang, R.L.; Xu, P.F., *J. Org. Chem.,* **2011**, *76,* 2884.

Un dels problemes d'aquest tipus de catàlisi és la separació del catalitzador de l'adducte de Michael i la seva reutilització. Per resoldre aquest problema s'han presentat diverses alternatives segons la naturalesa del catalitzador. L'ancoratge del catalitzador en matrius polimèriques o dendrímers és una alternativa molt utilitzada en el cas dels compostos nitrogenats.[67] També s'ha optat per la utilització de líquids iònics en dues versions. En una d'elles la sal d'amoni quaternària actua tant de líquid iònic com d'organocatalitzador i en l'altre el líquid iònic conté grups amina quirals a les seves cadenes laterals.[68] Zhen Yuan Xu descriu la utilització de compostos amb funcionalitzacions d'amina i amina quaternaria utilitzant com a dissolvents polietilenglicols. En aquestes condicions, es forma un complex *host-guest* que es pot recuperar i reutilitzar fins a 7 vegades sense pèrdua d'activitat.[69] La utilització de sistemes bifàsics o la utilització de catalitzadors que es poden fer precipitar en el si del cru de reacció, sembla una alternativa interessant en el cas de les fosfines, dels èter corona i algunes sals d'amoni quaternàries. [59, 64e, 70] Aquests dos últims, actuen realment com a agents quirals de transferència de fase.

[67] (a) Bensa, D.; Constantieux, T.; Rodriguez, J., *Synthesis,* **2004**, *6,* 923. (b) Motokura, K.; Tada, M.; Iwasawa, Y., *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 9540. (c) Luo, S.; Li, J.; Zhang, l.; Xu, H.; Cheng, J.P., *Chem. Eur. J.,* **2008**, *14*, 1273. (d) Lu, G.; Jin, R.; Mai. W.; Gao, L., *Tetrahedron Asymmtr.,* **2008**, *19*, 2568. (e) Tuchman-Shukron, L.; Portnoy, M., *Adv. Synth. Catal.,* **2009**, 351.

[68] (a) Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.P., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2006**, *45*, 3093. (b) Xu, D.Q.; Wang, B.T.; Luo, S.P.; Tue, H.D.; Wang, L.P.; Xu, Z.Y., *Tetrahedron Asymm.,* **2007**, *18,* 1788. (c) Miao, T.; Wang, L.; Li, P.; Yan, J., *Synthesis,* **2008**, *23*, 3828. (d) Xu, D.Z.; Liu, Y.; Shi, S.; Wang, Y., *Tetrahedron Asymmetr.,* **2010**, *21*, 2530.

[69] Xu, D.Q.; Luo, S,P.; Wang, Y,F.; Xia, A.B.; Yue, H.D.; Wang, L.P.; Xu, Z.Y., *Chem. Commun.,* **2007**, 4393.

[59] (a) Ooi, T.; Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 4222. (b) Makó, A.; Szöllösy, A.; Keglevich, G.; Menyhárd, D.K.; Bakó, P.; Tőke, L., *Monatsh. Chem.*, **2008**, *139*, 525.

[64e] Gimbert, C.; Vallribera, A.; Gladysz, J.A.; Jurisch, M, *Tetrahedron Lett.,* **2010**, *51,* 4662.

[70] (a) Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C., *Tetrahedron Asymmetr.*, **2010**, *21*, 2872. (b) Lu, A.; Liu, T.; Wu, R.; Wang, Y.; Wu, G.; Zhou, Z.; Fang, J.; Tang, C., *J. Org. Chem.,* **2011**, *76*, 3872.

2. OBJECTIUS

Tenint en compte els diferents sistemes catalítics útils per a la catàlisis de l'addició de Michael explicats a la introducció i els precedents en el nostre grup d'investigació (exposats al primer capítol dels resultats i discussió), ens plantegem els següents objectius en la present Tesi Doctoral.

1. Síntesis de compostos β-dicarbonílics derivats de la Sultama d'Oppolzer i la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona.
2. Estudi de les addicions de Michael diastereoselectives dels donadors de Michael prèviament sintetitzats sota catàlisis de tributilfosfina.
3. Assajos de derivatització dels adductes de Michael obtinguts fins a α,α'-aminoacids disubstituïts i α-amino-β-hidroxiàcids enantiopurs.
4. Preparació i estudi comparatiu de diferents complexos de níquel (II) i coure (II) derivats del salicilaldehid com a catalitzadors en les addicions de Michael.
5. Avaluació del ventall d'aplicació de la catàlisi dels complexos metàl·lics preparats en addicions de Michael, incloent substrats normalment poc reactius sota catàlisi metàl·lica com l'acrilonitril i l'acrilat d'etil.
6. Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per complexos de coure tant covalents com iònics mitjançant l'espectroscòpia d'ultraviolat-visible, d'infraroig i de masses (ESI-MS). Així com, a través de l'ús de la cromatografía de gasos-FID, la voltamètria cíclica i la conductimètria.

2. OBJECTIVES

The literature describes different efficient catalytic systems for Michael addition. Also our research group has some experience in Michael addition using metal catalyst and organocatalyst (explained inside the first chapter of results and discussion). With all the available information in mind the following objectives were set:

1. Synthesis of β-dicarbonilics compounds derived from Oppolzer Sultam and 2,3-O-isopropyliden-γ-D-ribonolactone.
2. Diastereoselective study of Michael additions using the β-dicarbonyl compounds synthesised in the previous objective under tributylphosphine catalysis.
3. Synthetic approach to enantiopure disubstituted α,α'-aminoacids and α-amino-β-hydroxiacid from the Michael adducts.
4. Synthesis of nickel (II) and copper (II) salicylaldehyde-derived complexes and evaluation of effectiveness as catalysts in Michael additions.
5. Study of the scope of Michael addition reactions catalysed by the prepared metal complexes using a broad diversity of electron-poor olefins including low reactive olefins such as acrylonitrile and ethyl acrylate.
6. Mechanistic insights into copper-catalyzed Michael additions under covalent or ionic complex catalysis. The techniques selected for the study are UV-Vis, IR and ESI-MS spectroscopy, GC-FID chromatography, cyclic voltammetry and conductimmetry.

3. RESULTATS

3.1 Addicions de Michael catalitzades per fosfines

3.1.1 Precedents

3.1.1.1 Organocatàlisi per fosfines

Ja fa uns anys que s'han reconegut les fosfines com a organocatalitzadors eficaços d'una gran varietat de reaccions.[71] Entre elles podem trobar reaccions de ciclació,[72] dimerització d'alquens activats (Rauhut Currier),[73, 64e] isomerització d'alquins activats a diens[74] i addicions nucleòfiles (addicions *umpolung*[75] i addicions conjugades[57d, 64,76]). Moltes d'aquestes reaccions es basen en la capacitat nucleòfila que li dóna el parell no enllaçant al fòsfor. És important destacar que a diferencia de les amines, les fosfines es caracteritzen per ser en general bases molt febles, evitant així, l'aparició de reaccions indesitjades. En canvi, tal i com es mostra a la **taula 3**, les fosfines alifàtiques es troben entre els nucleòfils més forts en l'escala considerada.[8f,77] Per tant, si recordem la classificació dels organocatalitzadors presentada a la introducció (**figura 2**, pàg. 11), podríem classificar les fosfines com a bases de Lewis. A més, si comparem les propietats de la trietilamina i la trietilfosfina segons les dades de la **taula 3** es posen de manifest els fets comentats anteriorment. El caràcter nucleòfil de la fosfina és major que el de l'amina equivalent (8.7 *vs* 6.7), mentre que la basicitat en aigua és superior per l'amina (10.7 *vs* 8.7). També és interessant destacar que la trifenilfosfina és un dels nucleòfils més febles de la taula a causa dels seus substituents aromàtics.

---

[71] (a) Buono, G.; Chiodi, O.; Wills, M., *Synlett*, **1999**, 377. (b) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z., *Acc. Chem. Res.,* **2001**, *34*, 535. (c) Valentine, D.H.; Hillhouse, J.H., *Synthesis*, **2003**, 317. (d) Methot, J.L.; Roush, W.R., *Adv. Synth. Catal.,* **2004**, *346*, 1035. (e) Ye, L.W.; Zhou, J.; Tang, Y., *Chem. Soc. Rev.,* **2008**, *37*, 1140.

[72] (a) Zhang, C.; Lu, X., *J. Org. Chem*., **1995**, *60*, 2906. (b) Wang, J.Ch.; Krische, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2003**, *42*, 5855. (c) Wilson, J. E.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2006**, *45*, 1426. (d) Cowen, B. J.; Miller, S. J., *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 10988. (e) Nair, V.; Mathew, S.C.; Biju, A.T.; Suresh, E., *Angew. Chem Int. Ed.,* **2007**, *46*, 2070.

[73] (a) Rauhut, M.; Currier, H. (American Cyanamide Co.), U.S. Patent 3,074,999, **1963**; *Chem. Abstr*. **1963**, *58*, 11224a. (b) Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R., *J. Am. Chem. Soc*., **2002**, *11*, 2404. (c) Jellerichs, B. G.; Kong, J. R.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 7758.

[74] (a) Trost, B. M.; Kazmaier, U., *J. Am. Chem. Soc*., **1992**, *114*, 7933. (b) Guo, C.; Lu, X., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1993**, 1921.

[75] (a)Trost, B. M.; Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc*., **1994**, *116*, 3167. (b) Liu, B.; Davis, R.; Joshi, B.; Reynolds, D. W., *J. Org. Chem.,* **2002**, *67*, 4595. (c) Skouta, R.; Varma, R. S.; Li, C., J. *Green Chem*., **2005**, *7*, 571. (d) Virieux, D.; Guillouzic, A.- F.; Cristau, H.- J. ,*Tetrahedron,* **2006**, *62*, 3710.

[57d] White, D. A.; Baizer, M. M., *Tetrahedron Lett*., **1973**, *37*, 3597.

[64] (a) Lumbierres, M., *Tesi Doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès, **2001**. (b) Lumbierres,M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2321. (c) Gimbert, C., Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del vallès, **2008** (d) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 8598. (e) Brown, P.M.; Käppel, N.; Murphy, P.J.; Coles, S.J.; Hursthouse, M.B., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1100. (f) Gimbert, C.; Vallribera, A.; Gladysz, J.A.; Jurisch, M., *Tetrahedron Lett.,* **2010**, *51,* 4662.

[76] (a) Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T., *Chem. Lett*. **1993**, 241. (b) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T., *Polymer,* **1997**, *38*, 3655. (c) Wende, M.; Gladysz, J. A., *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 5861. (d) Bhuniya, D.; Mohan, S.; Narayanan, S., *Synthesis,* **2003**, 1018. (e) Stewart, I. C.; Bergman, K. G.; Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 8696. (f) Yavari, I.; Souri,S.; Sirouspour, M.; Djahaniani, H., *Synthesis,* **2006**, 3243.

[8f] Seayad, J.; List, B., *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 719-724.

[77] Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms, 2a Edició* (Plenium Press: New York), **1984**, pp 263-270.

La catàlisi nucleòfila basada en fosfines amb més aplicacions, s'inicia per l'àtac nucleofílic de la fosfina a la posició β d'un sistema insaturat empobrit electrònicament generant un carboanió tipus **a** que pot actuar posteriorment com a base o com a nucleòfil donant lloc a processos ben diferenciats (**Esquema 7,** eq 1). La majoria de les reaccions catalitzades per fosfines presenten la mateixa etapa final en la qual la fosfina es recupera gràcies a la seva capacitat d'actuar com a grup sortint (**Esquema 7,** eq 2).

Nucleòfil	n_{CH_3I}*	**pK_a (H_2O) àcid conjugat**
MeOH	0.0	-1.7
Ph_3P	1.3	2.7
F^-	2.7	3.5
AcO^-	4.3	4.8
Cl^-	4.4	-5.7
Et_2S	5.3	-5.3
H_3N	5.5	9.3
Br^-	5.8	-7.7
Et_3N	6.7	10.7
Et_3As	6.9	<2.6
I^-	7.4	-10.7
Et_3P	8.7	8.7
Bu_3P	8.7	8.4
PhS^-	9.9	2.9

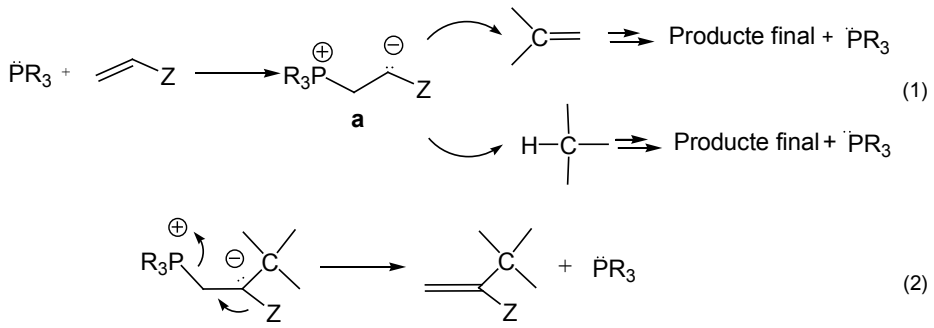
*n és un paràmetre utilitzat per avaluar la nucleofília:

$nCH_3I = \log(k_{nucleòfil}/k_{CH_3OH})$

On: $k_{nucleòfil}$ = constant de velocitat de la reacció de substitució nucleòfila del iodur de metil per part d'un nucleòfil en metanol a 25ºC.

k_{CH_3OH} = constant de velocitat de la reacció de substitució nucleòfila del iodur de metil per part del metanol a 25ºC.

Taula 3

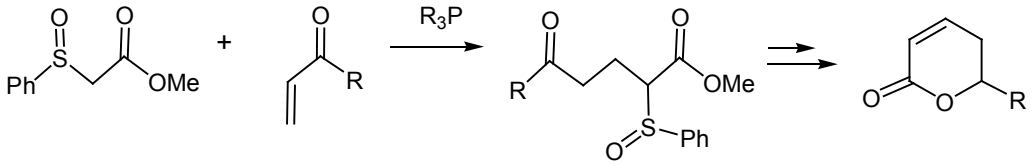


Z = grup electroatraient

Esquema 7

3.1.1.2 Addicions de Michael catalitzades per fosfines

La primera referència d'una addició de Michael catalitzada per fosfina, tal i com ja s'ha comentat en la introducció, va ser el treball de White i Baizer, l'any 1973.[57d] Cal remarcar que en aquest article es realitza un estudi de l'activitat catalítica de diverses fosfines en front l'addició de Michael del 2-nitropropà a l'acrilat d'etil (pàg. 12, **Esquema 6**). L'ordre de reactivitat és $PBu_3 \approx PMe_2Ph > PMePh_2 > PPh_3$. Aquesta disminució en la reactivitat està relacionada amb la disminució de la nucleofília d'aquesta sèrie de fosfines. Més tard, Yoshida i col·laboradors estudiaren l'addició del (fenilsulftinil)acetat de metil a diverses enones sota catàlisi per tributilfosfina o trifenilfosfina amb l'objectiu de derivatitzar els adductes de Michael corresponents fins a γ- lactones α,β-insaturades (**Esquema 8**). Abans de que aquesta catàlisi per fosfines en addicions de Michael quedés oblidada durant uns anys, van aparèixer uns quants articles en revistes japoneses de la dècada dels 80 que fan referència a aquesta capacitat catalítica de les fosfines.[78]



R = C_4H_9, $(CH_3)_2CHCH_2$, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_8H_{17}

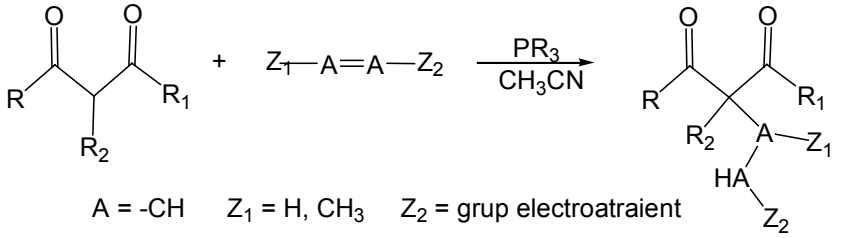
R_3P = Bu_3P, Ph_3P

Esquema 8

[57d] White, D. A.; Baizer, M. M., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *37*, 3597.

[78] (a) Miyakoshi, T.; Omichi, H.; Saito, S., *Nippon Kagaku Kaishi,* **1979**, *6*, 748. (b) Miyakoshi, T.; Omici,H.; Saito, S., *Nippom Kagaku Kaishi,* **1980**, *1*, 44. (c) Miyakoshi, T.; Saito, S., *Yukagaku,* **1982**, *31*, 35. (d) Miyakoshi, T.; Saito, S., *Yukagaku*, **1985,** *34*, 115. (e) Wada, M.; Tsuboi, A.; Nishimura, K.; Erabi, T., *Nippon Kagaku Kaishi,* **1987**, *7*, 1284. (f) Miyakoshi, T., *Yukagaku*, **1988**, *37*, 19.

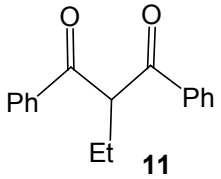
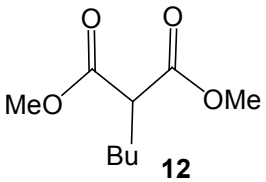
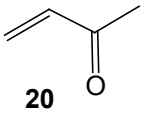
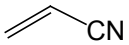
Dins del nostre grup de recerca l'interès per l'organocatàlisi per fosfines s'inicià quan la Dra. Maria Lumbierres durant la seva Tesi Doctoral va estudiar l'activitat catalítica de complexes de ruteni(II) com el $RuH_2(PPH_3)_4$ i el seu precursor sintètic $RuCl_2(PPH_3)_4$.[64a i b] Durant aquests estudis, i en la realització de blancs en absència de metall i presencia de fosfina, es va adonar de la capacitat d'aquest lligand per catalitzar les mateixes reaccions que les espècies de ruteni (II) que s'estaven estudiant. Els resultats obtinguts per la Dra. Maria Lumbierres demostraren que la catàlisi per fosfines és fins i tot millor que la catàlisi per les espècies de ruteni (II) en les reaccions estudiades.[64a i b] Els resultats obtinguts en el grup en aquells moments queden resumits en l'**esquema 9** i la **taula 4**.



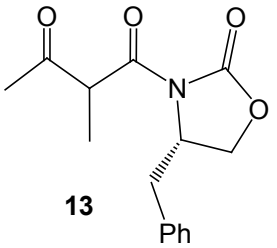
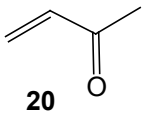
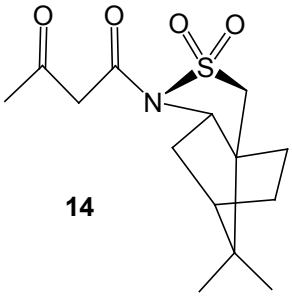
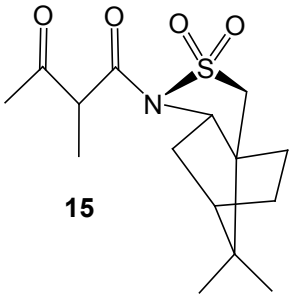
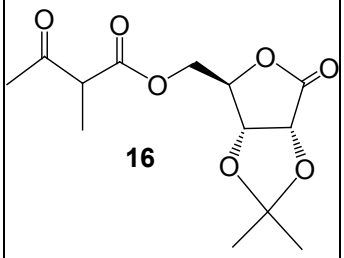
A = -CH Z_1 = H, CH_3 Z_2 = grup electroatraient

A = N Z_1 = Z_2 = grup electroatraient

Esquema 9

Entr.	Nucleòfil	Electròfil	PPh_3 %mol	ºC	t (h)	Rdt. % (e.d.%)
1	 **11**	$EtO_2CN=NCO_2Et$ **27**	18	reflux	24	100 (0)
2	 **12**	 **20**	18	Tªamb	24	62
3	**12**	 **21**	18	Tªamb	72	78

[64a i b] (a) Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2321-2328; (b) Lumbierres, M., *Tesi Doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès, **2001**.

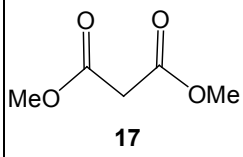
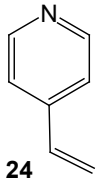
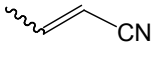
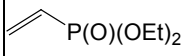
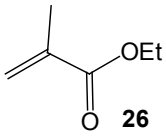
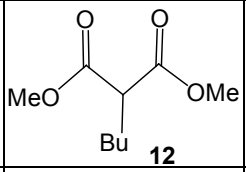
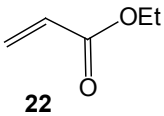
Entr.	Nucleòfil	Electròfil	PPh_3 %mol	ºC	t (h)	Rdt. % (e.d.%)
4	 **13**	 **20**	18	Tªamb	24	57 (36)
5	 **14**	$BzO_2CN{=}NCO_2Bz$ **28**	18	reflux	24	86 (22)
6	 **15**	**20**	18	Tªamb	24	63 (86)
7	 **16**	**20**	9-18	Tªamb	24	90-100 (30-42)
8	**16**	$EtO_2CN{=}NCO_2Et$ **27**	9	Tªamb	24	83 (48)
9	**16**	**28**	9	Tªamb	24	65 (0)

Taula 4

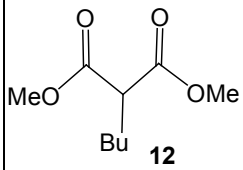
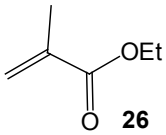
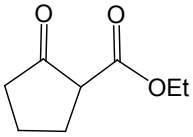
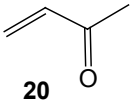
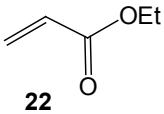
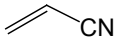
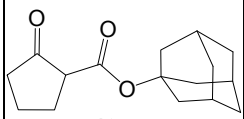
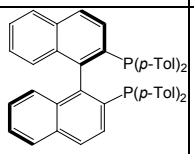
Així doncs, la catàlisi amb PPh_3 permetia obtenir nous centres terciaris (**taula 4**, entr.5) i quaternaris (**taula 4**, resta d'entrades) emprant com a donadors de Michael substrats molt variats com dicetones, cetosulfonamides i β-cetoesters. També s'assajaren diferents acceptors

de Michael fins i tot electròfils poc actius com l'acrilonitril (**taula 4**, entr.3), obtenint-se rendiments de moderats a bons. La diastereoselectivitat obtinguda amb aquest catalitzador és molt variable depenent dels substrats, però ja a temperatura ambient es poden obtenir excessos moderats fins a un màxim del 86%.

A la vista d'aquests resultats previs, la Dra. Carolina Gimbert va realitzar un estudi més exhaustiu sobre aquest mètode per tal de determinar el seu abast i les seves limitacions (**esquema 9** i **taula 5**), sense buscar processos diastereoselectius. [64c, i d]

Entr	Nucl.	Elec.	Mols E/Nu	PR_3 10% mol	ºC	t (h)	Rdt. % (e.e.%)
1	 **17**	 **24**	6.0	PPh_3	120	44	0^a
2	**17**	 **25**	5.0	PBu_3	T^aamb	38	90
3	**17**	 **23**	1.1	PBu_3	T^aamb	4	60
4	**17**	**23**	2.0	PBu_3	T^aamb	46	78^b
5	**17**	 **26**	1.1	PBu_3	T^aamb	21	73
6	 **12**	**24**	2.2	PPh_3^c	100	300	42
7	**12**	 **22**	2.7	PPh_3^d	100	96	0^e
8	**12**	**22**	1.5	PBu_3	T^aamb	15.5	99
9	**12**	**25**	5.0	PPh_3	T^aamb	165	0^a

[64] (c) Gimbert, C., Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del vallès.,**2008** (d) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 8598.

Entr	Nucl.	Elec.	Mols E/Nu	PR_3 10% mol	ºC	t (h)	Rdt. % (e.e.%)
10	**12**	**23**	1.1	PBu_3	Tªamb	6.5	82
11	 **12**	 **26**	1.3	PBu_3	Tªamb	12.5	60
12	 **18**	 **20**	3.0	PPh_3	Tªamb	5.5	89
13	**18**	 **22**	3.0	PPh_3	reflux	21	89
14	**18**	 **21**	3.0	PPh_3	reflux	5.5	71
15	 **19**	**20**	4.0		Tªamb	14	82 (0%)

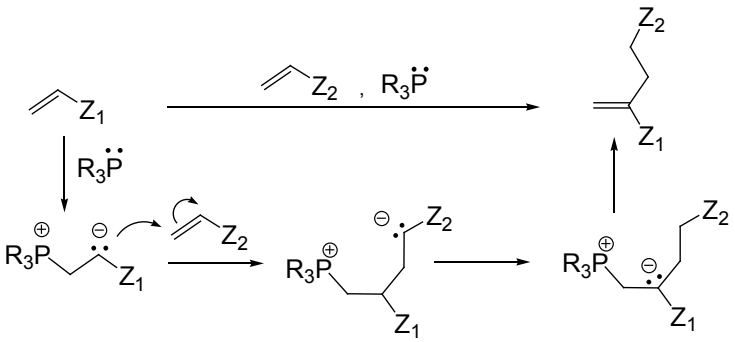
[a] Retro-Michael en la purificació, tot i detectar-se el producte desitjat per ^{1}H-RMN, no s'aïlla. [b] S'obté el producte de diaddició. [c] S'empra un 20% molar de catalitzador. [d] S'empra un 18% molar de catalitzador. [e] S'obté com a producte de la reacció un poliacrilat

Taula 5

Observant les dades de la **taula 5** (entrades 1, 6, 7, 13 i 14) es destaca que la trifenilfosfina tot i que es mostra activa com a catalitzador en les addicions de Michael requereix elevades temperatures que afavoreixen altres reaccions secundàries com la dimerització o polimerització dels electròfils segons la reacció de Rauhut Currier (**Esquema 10**),[73 i 64f] disminuint el rendiment de la reacció i complicant el seu tractament. Comparant les entrades 7 i 8 de la **taula 5** s'observa que la fosfina alifàtica és més eficient en la catàlisi de l'addició de Michael. Independentment del tipus de fosfina emprada, aquestes són organocatalitzadors excel·lents d'addicions de Michael. Com a substrats nucleòfils vàlids en les addicions de Michael es troben compostos β-dicarbonílics de tipus dicetona, diester, cetoester i cetoamida substituïts i no substituïts en la posició α, així com compostos cíclics o de cadena oberta. Novament destacar

[73] (a) Rauhut, M.; Currier, H., (American Cyanamide Co.), U.S. Patent 3,074,999, **1963**; *Chem. Abstr.*, **1963**, *58*, 11224a. (b) Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *11*, 2404. (c) Jellerichs, B. G.; Kong, J. R.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7758.
[64f] Brown, P, M.; Käppel, N.; Murphy, P. J.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 1100.

la diversitat de substrats electròfils que resulten actius sota aquest tipus de catàlisi (esters mono i disubstituïts, nitrils mono i disubstituïts, cetones, fosfonats, piridines, azodicarboxilats) fet que contrasta amb l'aplicabilitat limitada que es descriu a la literatura mitjançant la catàlisi amb metalls. Una limitació que presenta aquesta metodologia és l'absència d'estereoselectivitat, almenys en el cas estudiat per la Dra. Carolina Gimbert l'excés enantiomèric obtingut és nul (**taula 5**, entr. 15). Per obtenir una diferenciació estereoselectiva és necessari treballar amb auxiliars quirals com els presentats en la **taula 4**.



Esquema 10

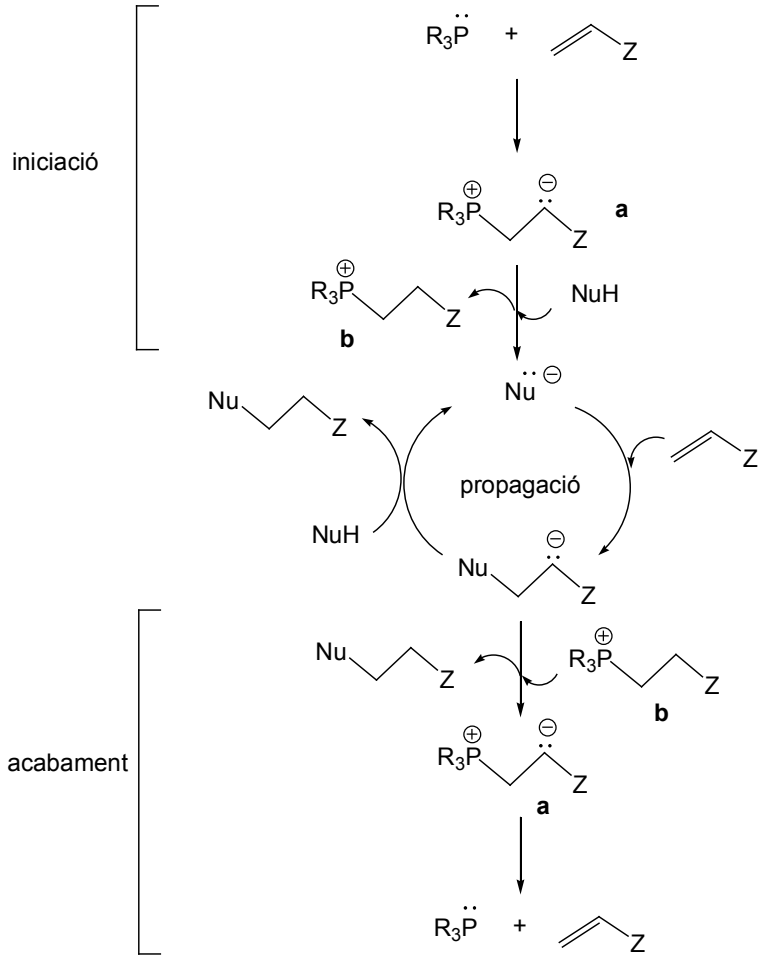
Donada aquesta amplia aplicabilitat del mètode la Dra. Carolina Gimbert va realitzar un estudi mecanístic d'aquesta reacció arribant a fer la proposta mecanística que s'indica a **l'esquema 11**. Aquest mecanisme de reacció es pot dividir en tres etapes. La primera correspon a l'activació del nucleòfil, és a dir, la formació de la seva base conjugada. Aquesta activació es possible gràcies a l'addició conjugada de la fosfina al doble enllaç de l'electròfil seguida de la desprotonació del nucleòfil per part del zwitterió tipus **a** format en l'addició anterior.

En la segona etapa té lloc la propagació de la reacció, aquesta etapa s'inicia formant l'enllaç C-Nu mitjançant una addició conjugada del nucleòfil a una nova molècula d'olefina, generant un carboanió. El cicle es completa quan una nova molècula de nucleòfil es desprotonada i s'allibera l'adducte de Michael.

Per últim, quan en el medi de reacció no queda més nucleòfil lliure, és necessària una nova font de protons per neutralitzar el carboanió. Aquest protó pot provenir de la sal de fosfoni alliberada en l'etapa d'iniciació tipus **b**, regenerant així, el zwitterió **a**. Aquest zwitterió **a**, pot regenerar la fosfina catalítica i l'acceptor de Michael.

Per completar el treball realitzat, la Dra. Carolina Gimbert va sintetitzar diferents fosfines polifluorades solides. Aquestes són insolubles en el dissolvent a baixes temperatures però es solubilitzen quan la barreja s'escalfa, permetent reutilitzar el catalitzador per filtració. Aquesta estratègia es coneguda com catàlisi liquid-sòlid organo-fluorada i permet obtenir les avantatges dels sistemes bifàsics fluorats però a més a més no requereix la utilització de dissolvents fluorats (**Taula 6, Esquema 12**).[79]

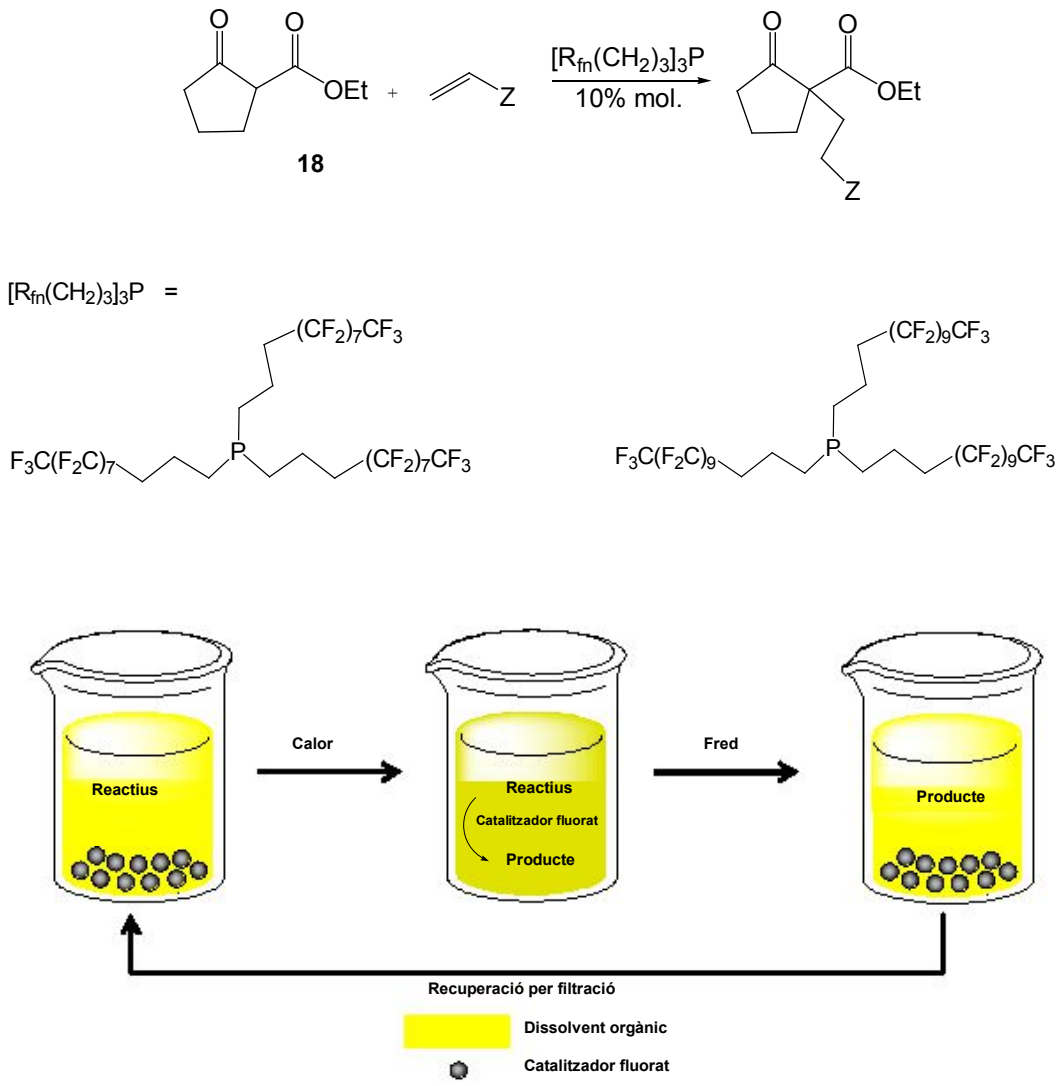
[79] Gimbert, C.; Vallribera, A.; Gladysz, J. A.; Jurisch, M., *Tetrahedron Lett.,* **2010**, *51*, 4662.



Esquema 11

R_3P	Z	t (h)	Rdt. (%)				
			cicle 1	cicle 2	cicle 3	cicle 4	cicle 5
$[R_{f8}(CH_2)_3]_3P$	$COCH_3$	10 min	90	98	>99	69	37
	CN	1.5	78	72	68	61	31
	COOEt	1.5	>99	99	96	80	6
$[R_{f10}(CH_2)_3]_3P$	$COCH_3$	10 min	98	>99	>99	44	50
	CN	6	69	72	68	74	60
	COOEt	1.5	97	80	96	76	58

Taula 6



Esquema 12

Aquestes fosfines bifàsiques permeten reutilitzar el catalitzador fins a tres vegades sense pèrdua d'activitat. En el quart i cinquè cicle els rendiments baixen per la pèrdua de fosfina entre cada cicle. Estudis del cru de reacció mitjançant ^{31}P-RMN permeten demostrar que aquestes fosfines polifluorades romanen dissoltes en el dissolvent com a sals de fosfoni. Per tant, l'etapa de terminació no té lloc i en cada cicle hi ha una pèrdua de catalitzador. La sal de fosfoni amb la cadena polifluorada més llarga, és menys soluble en el dissolvent de la reacció i en separar la fracció polifluorada es recicla juntament amb la fosfina; és per això, que la fosfina polifluorada de cadena llarga dóna en general millors resultats per aquests dos últims cicles.

3.1.2 Addicions de Michael catalitzades per tributilfosfina com a pas clau en la síntesi quiral de α-aminoàcids disubstituits i α-amino-β-hidroxiàcids

Existeixen gran varietat de compostos naturals que es poden classificar com a α,α'-aminoàcids disubstituits[80] i α-amino-β-hidroxiàcids[81]. Aquest tipus de compostos, sovint són el punt de partida per a l'obtenció de pèptids i productes relacionats amb conformació restringida, recordem que la conformació d'aquests és crucial per a la seva activitat biològica. A més, els α,α'-aminoacids disubstituïts i els α-amino-β-hidroxiàcids també són àmpliament utilitzats com a *Building Blocks* en síntesi orgànica. Gràcies a tot això, troben aplicació en camps com la medicina, farmàcia i l'agroquímica.

Així doncs, donada la importància d'aquests compostos i pel fet que és conegut que sovint l'activitat biològica és diferent segons l'enantiòmer tractat, s'intenten desenvolupar metodologies pràctiques per a la síntesi asimètrica d'aquestes dues famílies de compostos. [80, 81]

Dins del nostre grup d'investigació s'ha posat a punt una aproximació per a la síntesi de α,α'-aminoàcids disubstituïts, basada en una alquil·lació diastereoselectiva de compostos que tenen emmascarades les funcions amino i àcid, tal i com queda reflectit a **l'esquema 13** i la **taula 7**.[82]

S'inicia aquesta síntesi mitjançant l'alquil·lació diastereoselectiva de β-cetoesters quirals emprant hidrur sòdic com a base i bromurs d'alquil, obtenint-se diastereòmers amb centres quaternaris que es poden separar per mètodes físics convencionals. Es continua la derivatització fins a α,α'-aminoàcids enantiomericament purs mitjançant la desprotecció de l'auxiliar quiral (**Etapa B**), una transposició de Schmidt (**Etapa C**) i una posterior hidròlisi àcida (**Etapa D**). Els rendiments obtinguts per aquesta ruta sintètica van ser bons i l'excés diastereomèric de la **etapa A** fou moderat en tots els casos. També és important remarcar que la transposició de Schmidt es va realitzar emprant DME com a dissolvent. Tradicionalment aquestes transposicions es realitzaven emprant cloroform com a dissolvent,[83] però l'any 1993 van aparèixer publicades dues cartes a l'editor de *Chem. Eng. News* on s'alertava del perill que comporta la utilització d'azida sòdica en dissolvents halogenats.[84] L'ús alternatiu de DME com a dissolvent, posat a punt dins del nostre grup millora tant els rendiments d'aquestes reaccions com la seva seguretat.[85]

---

[80] Reviews recents: (a) Vogt, H.; Bräse, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 406. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2007**, *18*, 569. (c) Mosey, R. A.; Fisk, J. S.; Tepe, J. J., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2008**, *19*, 2755.

[81] (a) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H., *J. Am. Chem. Soc.,* **1997**, *119*, 11734. (b) Fanning, K. N.; Jamieson, A. G.; Sutherland, A., *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 3749. (c) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2007**, *18*, 1667. (d) Fesko, K.; Giger, L.; Hilvert, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2008**, *18,* 5987. (e) Li, Q.; Yang, S. B.; Zhang, Z.; Li, L.; Xu, P. F., *J. Org. Chem.,* **2009**, *74*, 1627.

[80] Reviews recents: (a) Vogt, H.; Bräse, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 406. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2007**, *18*, 569. (c) Mosey, R. A.; Fisk, J. S.; Tepe, J. J., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2008**, *19*, 2755.

[81] (a) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H., *J. Am. Chem. Soc.,* **1997**, *119*, 11734. (b) Fanning, K. N.; Jamieson, A. G.; Sutherland, A., *Org. Biomol. Chem.,* **2005**, *3*, 3749. (c) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2007**, *18*, 1667. (d) Fesko, K.; Giger, L.; Hilvert, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2008**, *18,* 5987. (e) Li, Q.; Yang, S. B.; Zhang, Z.; Li, L.; Xu, P. F., *J. Org. Chem.,* **2009**, *74*, 1627.

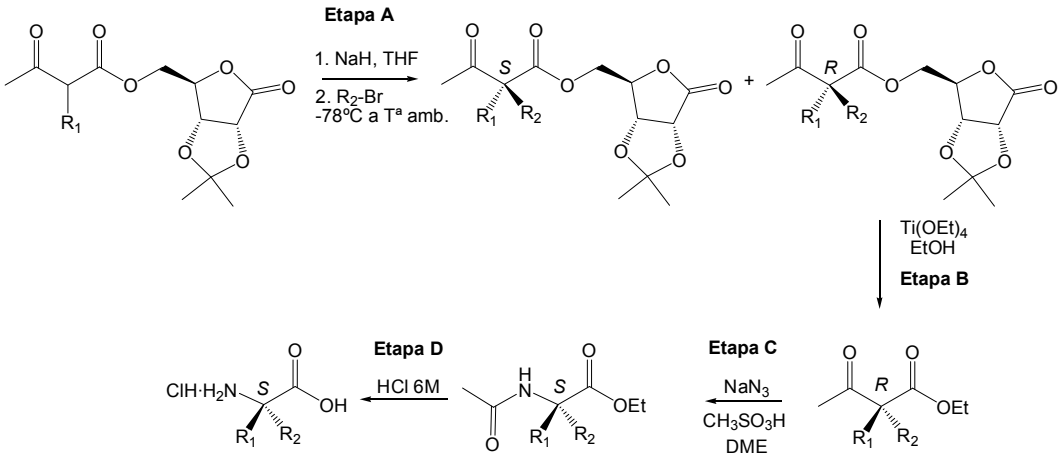
[82] Moreno-Mañas, M.; Trepat, E.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **1999**, *10*, 4211.

[83] Wolff, H., *Org. React.,* **1946**, *3*, 307.

[84] (a) Peet, N.P.; Weintraub, P.M., *Chem. Eng. News,* **1993**, 1. (b) Hruby, U.J.; Boteju, L.; Li, G., *Chem. Eng. News,* **1993**, 2.

[85] Gálvez, N.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **1996**, *52*, 1609.

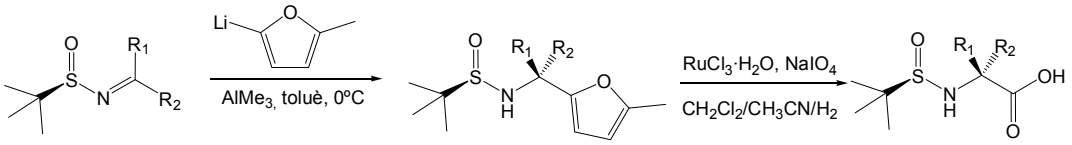
A la literatura, altres autors han utilitzat estratègies similars variant el substrat de partida. Així doncs, voldríem destacar que per exemple es pot iniciar la ruta partint d'enamines quirals,[86] de β-acidoesters del (-)-8-fenilmentol,[87] de imines quirals,[88] de β-cetoesters protegits amb cetals quirals,[89] d'imines de sulfinil,[90] i de cianoesters.[91] Aquestes dues últimes referències són d'elevat interès (**esquema 14**) obtenint-se un rendiment global més elevat i en el cas dels cianoesters (**esquema 15**) s'han pogut obtenir els dos enantiòmers de l'aminoàcid en qüestió.



Esquema 13

R_1	R_2	Rdt. **A**	d.r.	Rdt. **B**	Rdt. **C**	Rdt. **D**
CH_3	$PhCH_2$	69	75:25	92	82	81
CH_3	4-$BrPhCH_2$	64	78:22	90	63	81
CH_3	2-$NaphtCH_2$	74	80:20	93	82	76
Bu	4-$BrPhCH_2$	75	80:20	37	43	73
Bu	2-$NaphtCH_2$	69	80:20	49	41	65

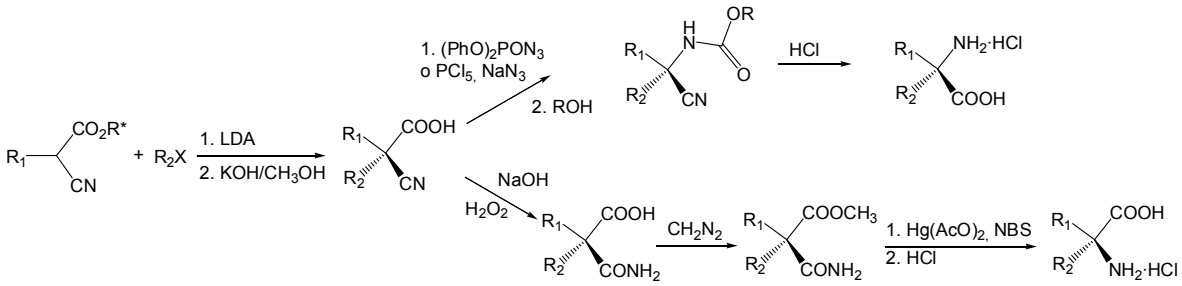
Taula 7



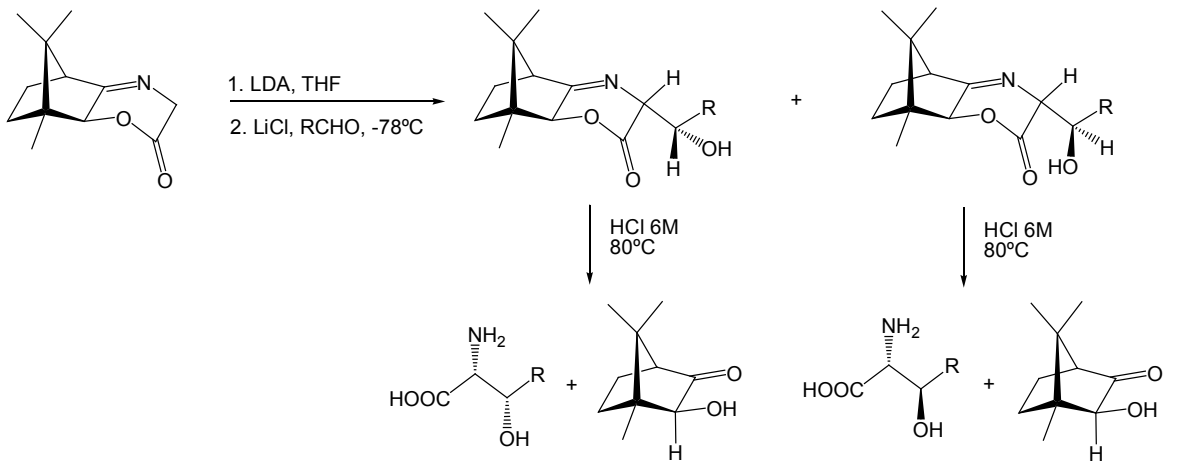
Esquema 14

[86] (a) Ando, K.; Takemasa, Y.; Tomioka, K.; Koga, K., *J. Am. Chem. Soc.,* **1984**, *106*, 2718. (b) Ando, K.; Takemasa, Y.; Tomioka, K.; Koga, K., *Tetrahedron Letters,* **1984**, *25*, 5677.
[87] (a) Ihara, M.; Takahashi, M.; Niitsuma, H.; Taniguchi, N.; Yasui, K.; Fukumoto, K., *J. Org. Chem.,* **1989**, *54*, 5413. (b) Ihara, M.; Takahashi, M.; Taniguchi, N.; Yasui, K.; Niitsuma, H.; Fukumotot, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1991**, 525.
[88] Wengglowsky, S.; Hegedus, L. S., *J. Am. Chem. Soc.,* **1998**, *120*, 12468.
[89] Tanaka, M.; Oba, M.; Tamai, K.; Suemune, H., *J. Org. Chem.,* **2001**, *66*, 2667.
[90] Borg, G.; Chino, M.; Ellman, J. A., *Tetrahedron Lett.,* **2001**, *42*, 1433.
[91] (a) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D., *Tetrahedron Asymmetr.*, **1998**, *9*, 3517. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Ronco, E., *Chirality,* **2004**, *16*, 106.

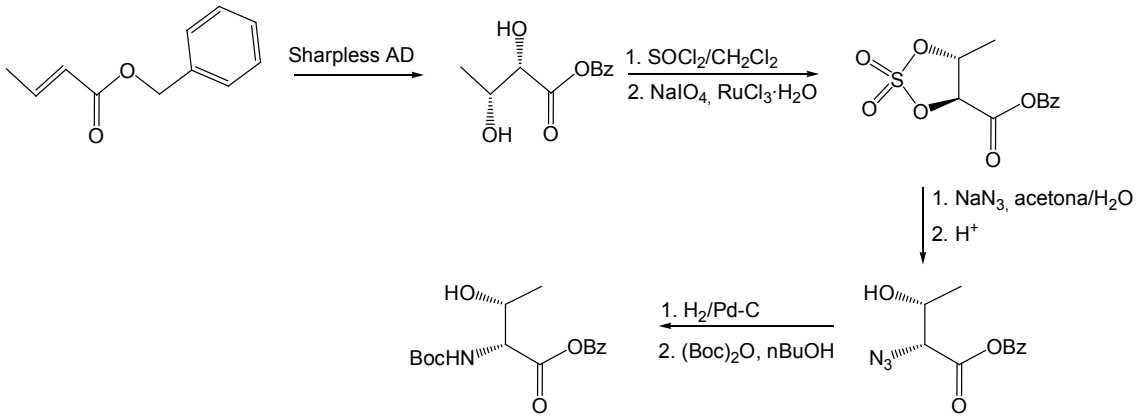
En quant a la síntesi de α-amino-β-hidroxiàcids, les estratègies sintètiques més emprades estan basades en l'ús de reaccions aldòliques com a pas clau, tal i com es mostra al exemple del grup de Qiong Li (**esquema 16**),[81a,c,e] i en la dihidroxilació o aminohidroxilació asimètrica de dobles enllaços (**esquema 17**).[92]



Esquema 15



Esquema 16

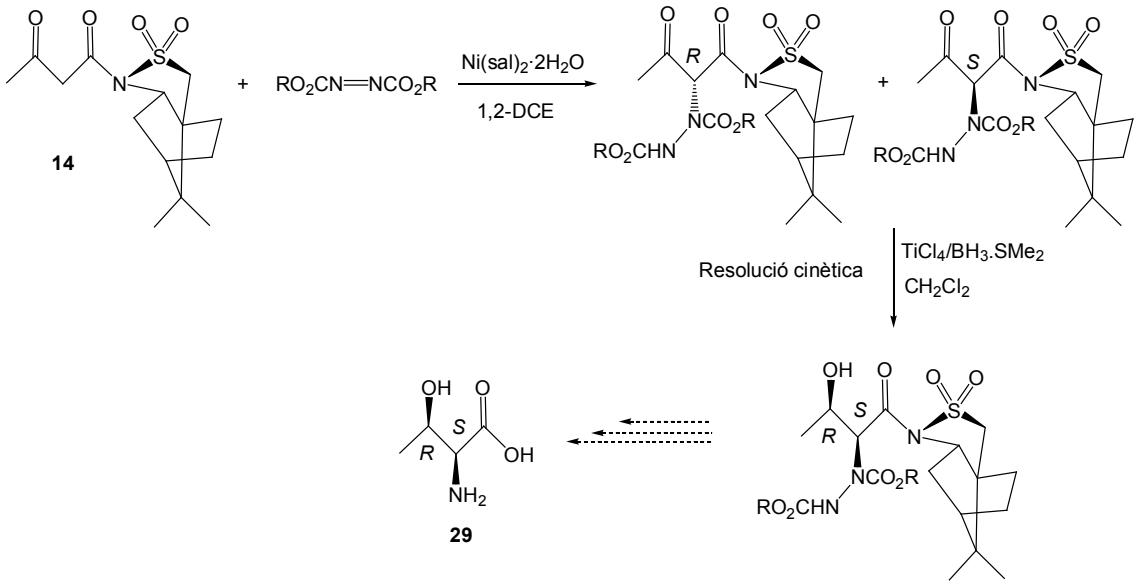


Esquema 17

[81] (a) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H., *J. Am. Chem. Soc.,* **1997**, *119*, 11734. (c) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C., *Tetrahedron-Asymmetr.,* **2007**, *18*, 1667. (e) Li, Q.; Yang, S. B.; Zhang, Z.; Li, L.; Xu, P. F., *J. Org. Chem.,* **2009**, *74*, 1627.

[92] (a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. Z.; Sharpless, K. B., *Chem Rev.,* **1994**, *94*, 2483. (b) Shao, H.; Goodman, M., *J. Org. Chem.,* **1996**, *61*, 2582. (c) Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **1996**, *35*, 451. (d) Li, G.; Angert, H. H.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem Int. Ed. Engl.,* **1996**, *35*, 2813. (e) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, A.; Linden, A., *J. Org. Chem.,***2001**, *66*, 4180.

Una altra aproximació, iniciada en el nostre grup de recerca per la Prof. Caroline Marchi es basa en una α-aminació diastereoselectiva catalitzada per un 10% de complex de $Ni(sal)_2 .2H_2O$ seguida d'un procés de reducció de la cetona (**esquema 18**).[13b, 93] El reductor emprat és un agent no quiral ja que la pròpia disposició en l'espai de la molècula provoca que presència d'agents quelatants indueixin l'estereoselecció. La combinació agent quelatant/reductor més efectiva va ser $TiCl_4/BH_3$. Aquesta reducció va resultar totalment estereoselectiva degut a l'existència d'una resolució cinètica en favor d'un dels hidrazinoalcohols. De fet, dels quatre estereoisomers possibles només es va formar un dels diastereòmers syn. Aquesta resolució depèn molt de la temperatura i per a cada grup R s'ha de trobar l'òptim. A partir de l'alcohol es podria arribar a obtenir la treonina **29** separant l'auxiliar quiral, desprotegint els grups amino dels azodicarboxilats i trencant el grup hidrazino.



Esquema 18

Així doncs, a la vista d'aquests precedents, en aquesta tesi doctoral es pretén com a primer objectiu realitzar l'estudi de diferents addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per tributilfosfina i derivatitzar si és possible els adductes de Michael obtinguts fins a α,α'-aminoàcids disubstituits o α-amino-β-hidroxiàcids. Els substrats escollits per a realitzar l'estudi preliminar de les reaccions de Michael queden recollits a la **figura 5**.

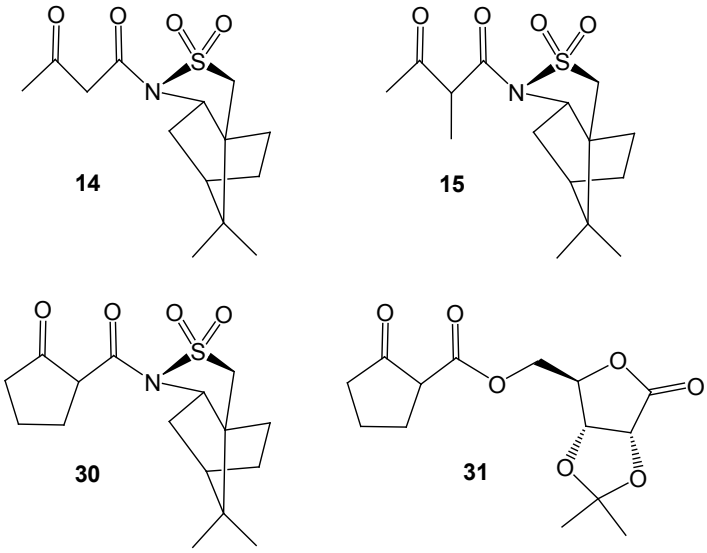
Com es pot observar en els compostos **14**, **15**, **30**, i **31** trobem dos auxiliars quirals diferents, la sultama d'Oppolzer, **34**, i la 2,3-O-isopopiliden-*γ*-D-ribonolactona, **35**. S'han escollit aquests donat que en els estudis realitzats per la Dra. Maria Lumbierres amb trifenilfosfina (**taula 4**, pàg. 20 i 21) aquests dos auxiliars quirals permetien tenir bons rendiments químics amb excessos diastereomèrics de moderats a bons. També va semblar oportú treballar amb compostos dicarbonílics tant acíclics (**14**, **15**) com cíclics (**30**, **31**). En els nucleòfils cíclics

[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.
[93] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 882.

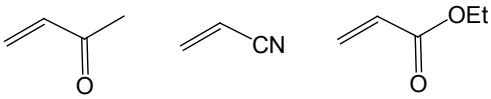
s'augmenta la rigidesa fet que pot ajudar a una major diastereodiferenciació. Per últim, remarcar que els compostos **15**, **30** i **31** són especialment interessants perquè permetrien generar nous centres quaternaris.

En quant els acceptors de Michael, es va considerar adient triar substrats de diferent naturalesa (cetona, ester o nitril α-β insaturats i dialquil azodicarboxilats).

Substrats nucleòfils



Substrats electròfils



20 **21** **22**

$EtOCON{=}NCO_2Et$ **27**

$BzOCON{=}NCO_2Bz$ **28**

$^tBuOCON{=}NCO_2{}^tBu$ **32**

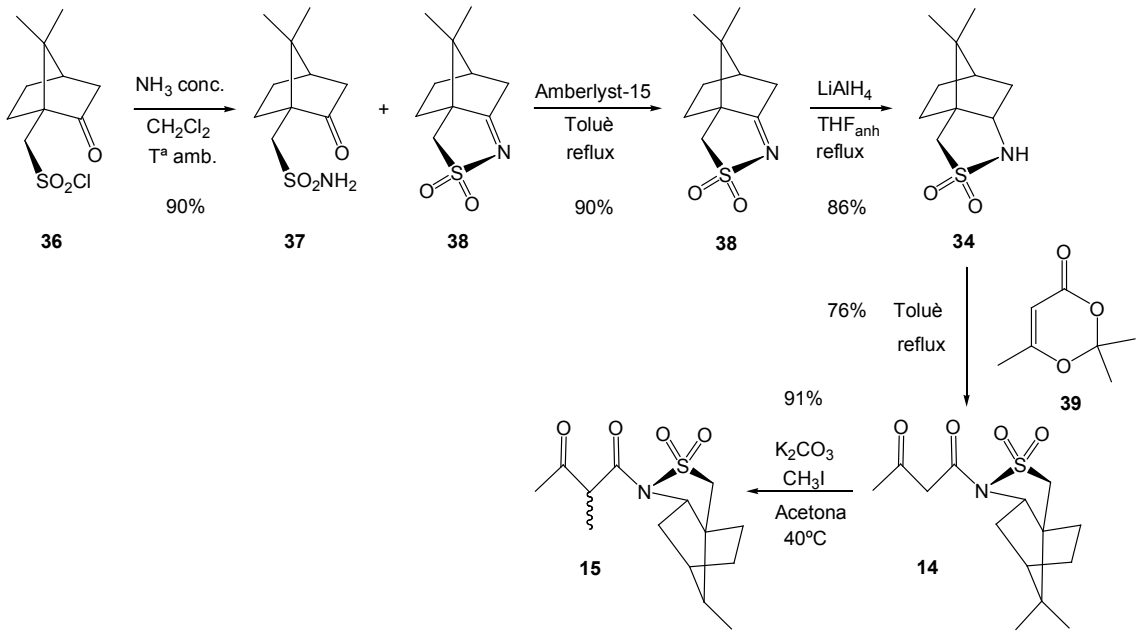
$Cl_3CCH_2OCON{=}NCO_2CH_2CCl_3$ **33**

Figura 5

3.1.2.1 Síntesi de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, 14, i la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 15

La ruta sintètica per a l'obtenció dels productes **14** i **15** queda resumida a l'**esquema 19**. A partir del clorur de (+)-camfor-10-sulfonil, **36**, es va formar la sulfonamida corresponent **37** per tractament amb amoníac líquid. En aquesta reacció part de la sulfonamida dóna lloc a la formació d'una imina cíclica **38**. Per convertir la resta de sulfonamida **37** en **38** afegim Amberlyst-15 com a catalitzador àcid. Una posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti de la

imina **38** permet obtenir la sultama d'Oppolzer **34**.[94] Seguidament, es fa reaccionar la sultama d'Oppolzer amb **40**, obtenint-se així un dels compostos desitjats la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, amb un rendiment químic global del 54%.[95] Aquesta última reacció és l'única de tota la ruta sintètica que requereix un tractament amb gel de sílice per a purificar el producte. Per a l'obtenció de **15** només cal realitzar una metil·lació de la posició intercarbonílica del compost anterior amb iodur de metil i carbonat potàssic en el si d'acetona a 40ºC.[95]



Esquema 19

En el present treball d'investigació s'ha volgut optimitzar l'etapa d'ancoratge de l'auxiliar quiral al compost dicarbonílic, sobretot en quant al mètode de purificació. En el cru de reacció de formació **14** a partir de la reacció de **34** i **39** apareix una impuresa de la qual no s'ha pogut extreure l'estructura. Es va realitzar un petit estudi variant la temperatura de reacció per tal d'observar si es podia disminuir la quantitat de impuresa. El primer pas va ser determinar a partir de quina temperatura tenia lloc la reacció. Així doncs, es va realitzar una prova escalfant directament a 55ºC i a partir d'aquí es va deixar diverses hores per observar la seva evolució, com que no avançava, es va augmentar la temperatura progressivament fins a observar que la reacció té lloc als 85ºC. Seguidament, es van realitzar tres proves a diferents temperatures (85ºC, 90ºC i reflux) i es van deixar evolucionar el temps mínim per a esgotar el reactiu limitant de la reacció (8h, 4h i 1h respectivament). La reducció de temperatura no suposa cap benefici en quant a la no obtenció de la impuresa. Després de diverses proves de precipitació/cristal·lització es va veure que la digestió del cru de reacció amb hexà a

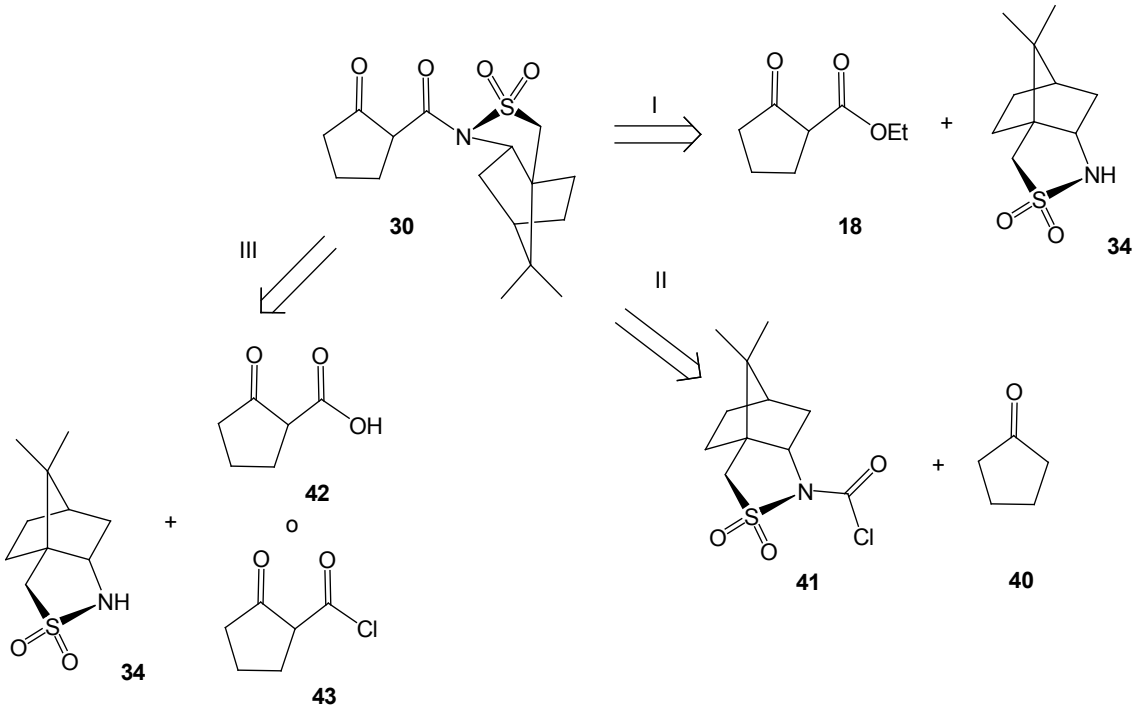
[94] Weismiller, M.C.; Towsan, J.C.; Davies, F.A., *Org. Synth.,* **1990**, *69*, 154.
[95] (a) Gálvez, N.; Moreno-Mañas, M.; Padrós, I.; Sebastián, R.M.; Serra, N.; Vallribera, A., *Polyhedron*, **1995**, *37*, 1397.
(b) Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **1995**, *39*, 10795.

temperatura ambient representa el tractament òptim per a la purificació del producte, evitant així la cromatografia en gel de sílice.

Per tant, amb els estudis realitzats fins al moment, les condicions òptimes per a la síntesi de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, a partir de **34** i **39** són a reflux durant una hora i realitzar la purificació del producte mitjançant una digestió amb hexà a temperatura ambient, obtenint-se així, un rendiment global del 53% en les quatre etapes de reacció (**esquema 19**). L'alquilació del compost **14** amb iodur de metil ens permet obtenir la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15**, amb un rendiment global del 48% (5 etapes).

3.1.2.2 Síntesi de la (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, 30

El producte **30** no es va trobar descrit a la literatura i en aquesta tesi es varen plantejar tres tipus de d'aproximacions diferents segons s'indica a l'**esquema 20**. Les diferents rutes proposades parteixen d'un pocs reactius inicials: la sultama d'Oppolzer **34** (síntesi indicada a **l'esquema 19**), el β-cetoester cíclic **18** i la ciclopentenona **40**. Essent necessària la derivatització d'alguns d'aquests reactius fins al seu àcid/clorur d'àcid no comercial.

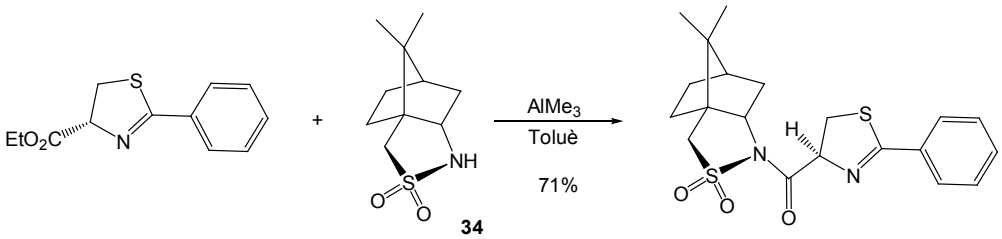


Esquema 20

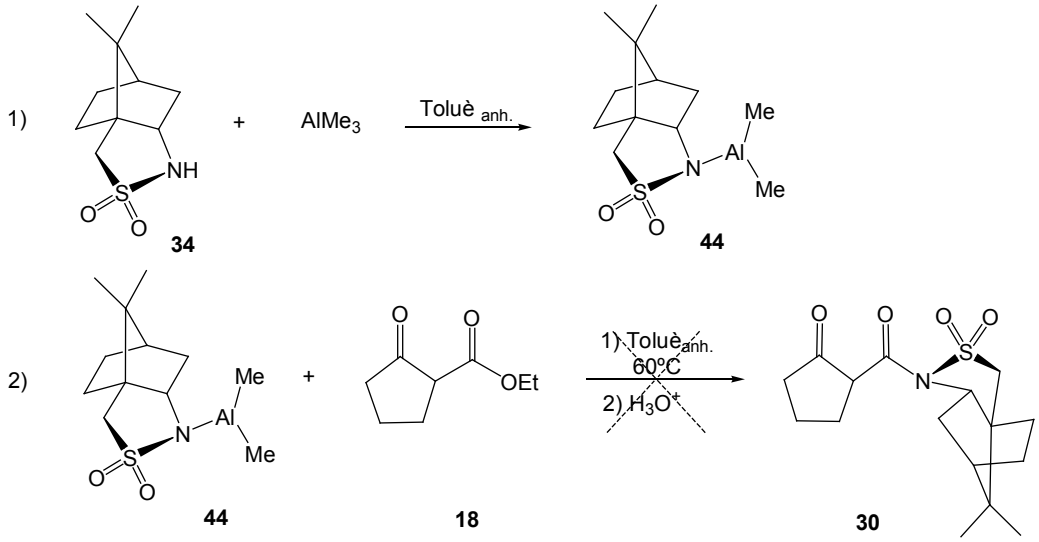
Tenint en compte l'aproximació I de l'**esquema 20**, es va iniciar la preparació de **30** en base a la reacció general de formació de sulfonamidas a partir d'esters amb $AlMe_3$ (l'**esquema 21** mostra un exemple il·lustratiu).[96] Aquesta reacció amb trimetil alumini realment és una reacció

[96] (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.,* **1977**, *48*, 4174. (b) Styron, E. K.; Lake, C. H.; Powell, D. H.; Watkins, C. L.; Krannich, L. K., *Polyhedron,* **2002***, 21,* 1747. (c) Singh, S.; Rao, S. J.; Pennington, M. W., *J. Org. Chem,* **2004**, *69*, 4551. (d) Lee, J.; Lee, Y. I.; Kang, M. J.; Lee, Y. J.; Lee, J. H.; Kim, M. J.; Choi, J. Y.; Ku, J. M.; Park,

en dues etapes tal i com es mostra a **l'esquema 22**. En la primera etapa de la reacció es forma l'aminoalà corresponent, **44**, l'electronegativitat de l'alumni (δ = 1.62) és menor que el de l'hidrogen (δ = 2.20) provocant una major densitat electrònica sobre l'àtom de nitrogen (δ = 3.04) de l'aminoalà i augmentant així la seva nucleofília respecte la sulfonamina inicial. L'aminoalà **44** es fa reaccionar en una etapa posterior amb el β-cetoester cíclic **18** seguint les condicions de reacció proposades per Singh i col·laboradors.[96c]



Esquema 21



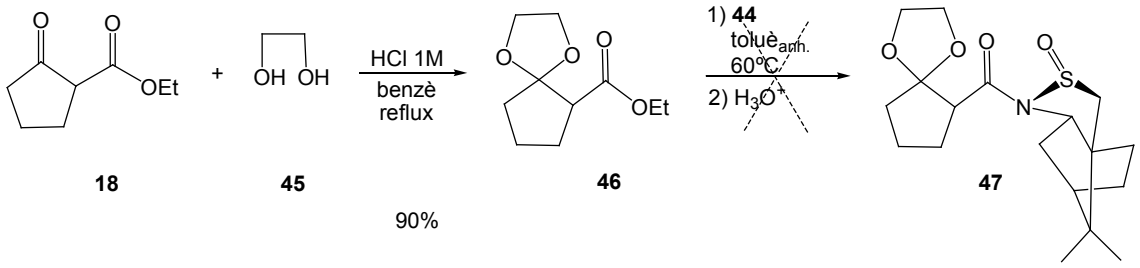
Esquema 22

Durant el seguiment de reacció un cop s'addiciona el β-cetoester **18** a l'aminoalà **44** (Eq 2, **esquema 22**) es podia observar per ^{1}H-RMN la desaparició del protó intercarbonílic del compost **18**, això ens va fer pensar que l'aminoalà **44** reaccionava com a base en front dels protons intercarbonílics de **18** i no com a nucleòfil tal i com volíem. Després de realitzar el tractament àcid proposat pel grup de Singh com a tractament de la reacció es recuperaren tant la sultama d'Oppolzer com el β-cetoester cíclic **18**.

Davant d'aquesta situació, la protecció del grup ceto del compost **18** en forma d'acetal podia representar una bona solució. Aquesta protecció es realitza amb etilenglicol en el si de benzè a

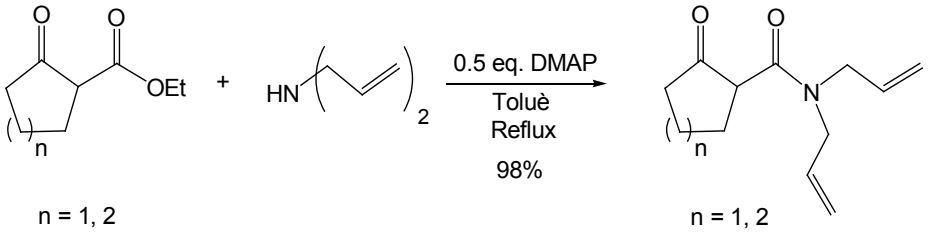
H. G.; Jew, S. S., *J. Org. Chem,* **2005**, *70*, 4158. (e) Chung, S. W.; Uccello, P. U.; Choi, H.; Montgomery, J. I.; Chen, J., *Synlett*, **2011**, *14*, 2072.

reflux obtenint-se el compost **46** (**Esquema 23**).[97] Es tornen a repetir les condicions de reacció proposades per Singh emprant **46** com a ester en la segona etapa de la reacció. No es va observar cap avenç en la reacció ni forçant les condicions de reacció fins a reflux. Per tant, aquesta metodologia no és útil per a la preparació del compost **30**.

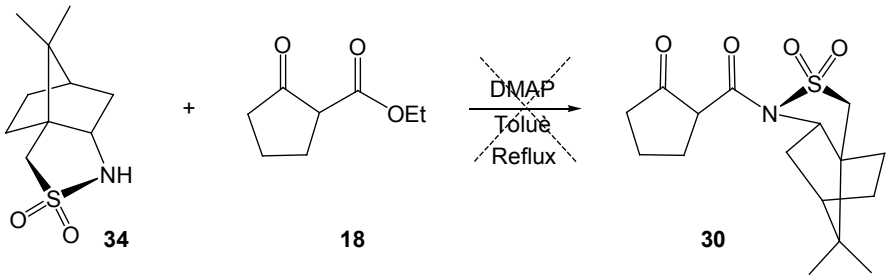


Esquema 23

Un altre mètode que trobem a la bibliografia per a la síntesi de sulfonamides a partir d'esters es basa en l'addició nucleòfila d'amines catalitzada per la dimetilaminopiridina (DMAP) (**esquema 24**).[98] Un exemple d'una reacció estudiada emprant aquesta metodologia es mostra a **l'esquema 24**.



Esquema 24

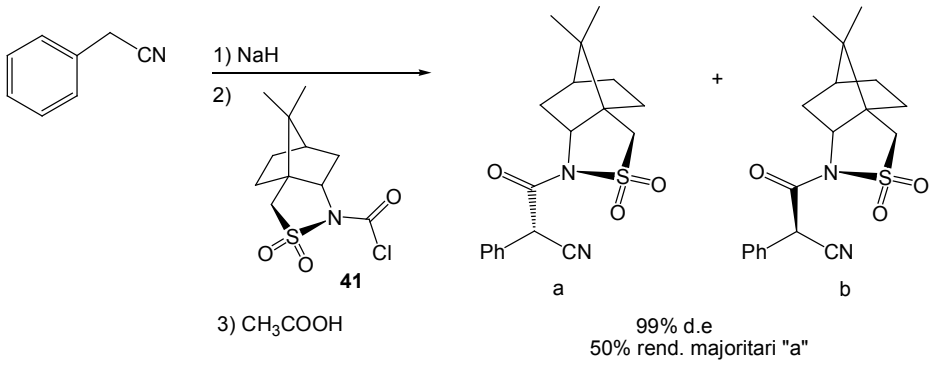


Esquema 25

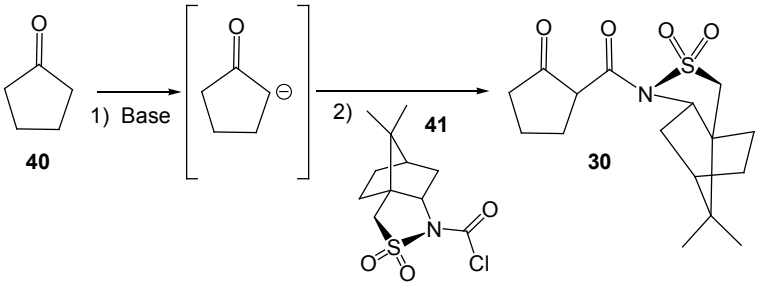
[97] (a) Mondon, A.; Oelrich, E.; Schickfluss, R., *Chem. Bericht*, **1972**, *105*, 2036. (b) Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 4143.
[98] Yang, D.; Yan, Y. L.; Law, K. L.; Zhu, N. Y., *Tetrahedron,* **2003**, *59*, 10465.

Però en aquestes condicions no es van obtenir els resultats esperats ni augmentant la quantitat de DMAP des de 0.5 equivalents fins l'estequiomètric. De fet les sulfonamides són molt menys reactives que les amines i això explicaria la manca de reactivitat. L'addició d'una base externa per arrancar el protó de la sulfonamida per fer-la més nucleòfila no es veu plausible perquè si comparem els pKa dels dos compostos que intervenen a la reacció el protó intercarbonílic del compost **18** (pKa = 14.4) és més àcid que el protó de la sulfonamida **34** (pKa = 17.5).

La segona desconnexió de **l'esquema 20** es basa en utilitzar el clorur d'àcid de la sultama d'Oppolzer, **41**. Lavielle i col·laboradors descriuen, per exemple, l'addició d'un metilé activat al clorur d'àcid **41** amb un rendiment de reacció moderat (**Esquema 26**).[99] L'estratègia a seguir en el nostre cas és la formació de l'anió de la ciclopentenona i addicionar aquest anió al clorur d'àcid **41**, tal i com s'indica a **l'esquema 27**. Per a generar l'anió de la ciclopentenona s'assetjaren dues bases l'hidrur sòdic i el butil liti sempre en el si de THF anhidre. Les condicions de treball per a cada base queden resumides a la **taula 8**.



Esquema 26



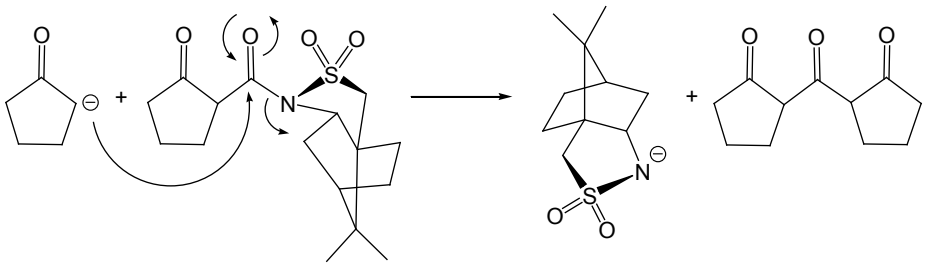
Esquema 27

Exp.	Base	Tª formació anió	mol anió: mol 42	Tª de rx	Temps
1	NaH	Tªamb	1.2:1	Tª amb. → reflux	24 h
2	BuLi	-40 ºC	1.3:1	-40ºC → Tªamb.	17 h

Taula 8

[99] Ponsinet, R.; Chassaing, G.; Lavielle, S., *Tetrahedron Asymmetry,* **1998**, *9*, 865.

En els primers seguiments de reacció de l'experiment 1 de la **taula 8**, s'observava la formació del producte desitjat per ^{1}H-RMN, però en deixar avançar la reacció fins l'esgotament del clorur d'àcid **41** l'espectre es torna molt complicat. El tractament del cru de reacció amb hexà ens va permetre precipitar la sultama d'Oppolzer amb un 17% de rendiment. La fracció líquida contenia el producte **30** barrejat amb altres subproductes e impureses i no es va poder aïllar.
L'obtenció de sultama d'Oppolzer en la reacció es podria explicar si l'excés de l'anió de la ciclopentenona emprat en excés (1.2:1) reaccionés nucleofílicament amb el producte **30** desplaçant l'auxiliar quiral (**esquema 28**). Per tant, l'optimització d'aquest experiment 1 passaria per trobar la temperatura en que la reacció entre l'anió de la ciclopentanona i el clorur d'acil té lloc amb una cinètica raonable i en aquesta temperatura treballar amb addició molt lenta de l'anió i en condicions subestequiomètriques de l'anió.



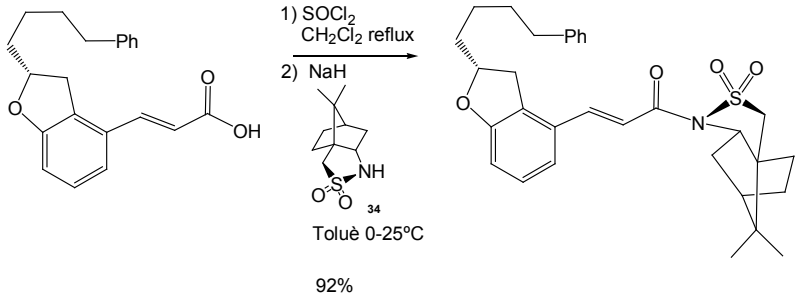
Esquema 28

La mateixa reacció però generant l'anió amb BuLi a –40ºC (exp. 2 **taula 8**) encara ens porta a un cru de reacció més complicat, tot i que també es va observar la presència del compost desitjat en un baix rendiment i que no es va aïllar.

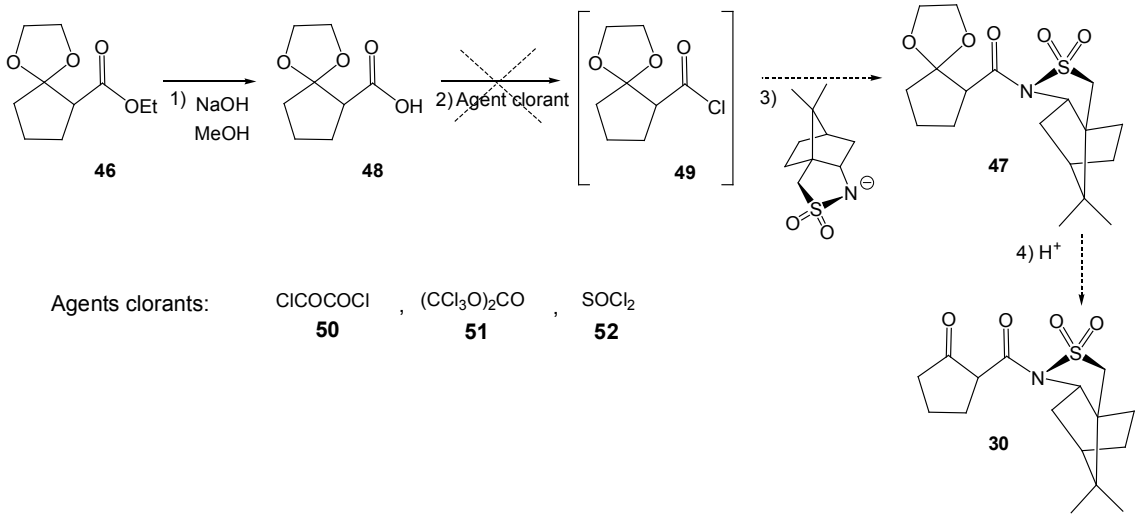
Una altra aproximació plantejada a l'**esquema 20** per l'obtenció de la β-cetoamida **30**, és generar l'anió de l'auxiliar quiral i addicionar-lo al clorur d'àcid del compost β-dicarbonílic **43**, un exemple d'aquesta metodologia queda reflectit a l'**esquema 29**.[100, 97b] Tenint en compte els problemes de pKa que ja hem observat anteriorment (pàg. 36), es va creure més adient preparar el clorur d'àcid derivat del compost **46** que presenta el grup ceto protegit en forma d'acetal. Aquesta alternativa queda recollida a **l'esquema 30**.
Per a generar el clorur d'àcid necessari, **49**, es va hidrolitzar l'ester **46** emprant una dissolució concentrada de sosa en el si de metanol a reflux. Així, s'obtingué l'àcid desitjat **48** amb un 86% de rendiment. [97] L'etapa d'acilació, es va assajar amb diferents agents clorants: el clorur d'oxal·lil, **50**,[97a, 101] el trifosgè, **51**, i el clorur de tionil, **52**.[102] Aquestes reaccions es seguiren

[100] (a) Aller, E.; Brown, D. S.; Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J., *J. Org. Chem,* **1995**, *60*, 4449. (b) Orlandi, M; Rindone, B.; Molteni, G.; Rummakko, R.; Brunow, G., *Tetrahedron,* **2001**, *57*, 371. (c) Perlmutter, P.; Selajerern, W.; Vounatsos, F., *Org. Biomol. Chem.,* **2004**, *2*, 2220. (d) Sun, L. Q.; Takaki, K.; Chen, J.; Bertenshaw, S.; Iben, L.; Mahle, C. D.; Ryan, E.; Wu, D.; Gao, Q.; Xu, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2005**, *15*, 1345. (e) Kotian, P. L.; Lin, T. H.; El-Kattan, Y.; Chand, P., *Organic Process Research and Developement,* **2005,** *9,* 193.
[97] (a) Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 4143-4154. (b) Mondon, A.; Oelrich, E.; Schickfluss, R., *Chemische Bericht*, **1972**, *105*, 2036
[97a] *Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 4143-4154.*

mitjançant l'IR i el ^{1}H-RMN. Però en cap de les condicions assajades es observar el desplaçament batocròmic del carbonil àcid situat a 1701 nm fins a la franja típica dels carbonils de clorurs d'àcid a 1750-1820 nm, per ressonància de ^{1}H-RMN tampoc es va identificar el clorur d'àcid desitjat.



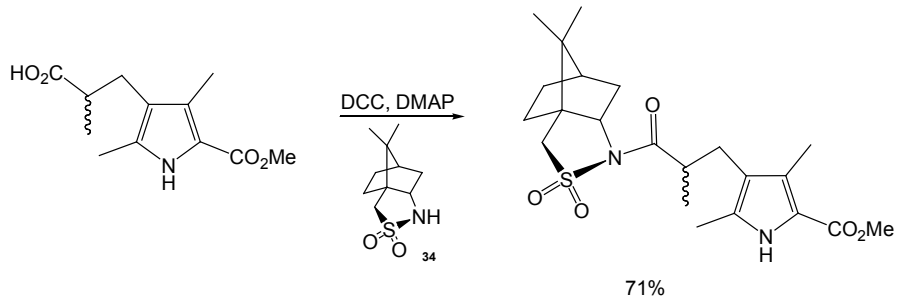
Esquema 29



Esquema 30

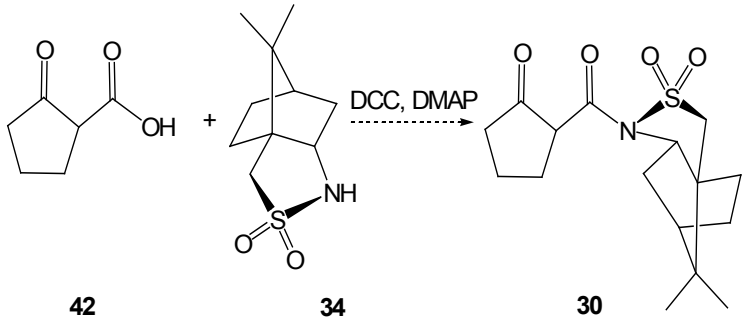
Per altra banda, Boiadjiev i col·laboradors proposen la síntesi de sulfonamides derivades de la sultama d'Oppolzer a partir d'àcids carboxílics en presència de la diciclohexilcarbodiimida (DCC) (**esquema 31**).[103]

[101] Shcherbakova, I; Huang, G.; Geoffroy, O.J.; Nair, S.K.; Swierczek, K; Balandrin, M.F.; Fox, J.; Heaton, W.Le Conklinr, R.L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2005**, *15*, 2537.
[102] (a) Ferris, J.P.; Miller, N.C., *J. Am. Chem. Soc.,* **1966**, *88*, 3522. (b) Artico, M; De Martino, G.; Giuliano, R., *Farmaco, Edizione Scientifica,* **1969**, *24*, 191.
[103] (a) Daebritz, E, *Angew. Hem. Int. Ed.,* **1966**, *5*, 470. (b) Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A., *Tetrahedron Asymm.,* **2001**, *12*, 2551.

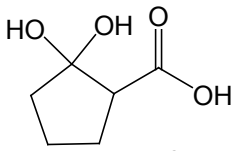


Esquema 31

Per adaptar aquesta metodologia al cas del nostre estudi és necessària la derivatització del β-cetoester cíclic **18** fins al β-cetoàcid **42** (**Esquema 32**). Per això, es va realitzar una hidròlisi bàsica amb hidròxid sòdic en el si de metanol a reflux. Diferents extraccions, primerament en medi bàsic i a continuació en medi àcid ens permeten obtenir un sòlid groguenc d'elevada puresa. No obstant, l'espectre de ^{1}H-RMN del sòlid no es correspon amb el β-cetoàcid esperat (**Figura 6**). Aquest espectre únicament conté tres senyals de protons metilènics, no apareix cap senyal a un desplaçament que pogués correspondre a un protó intercarbonílic. Podria ser que l'equilibri ceto-enòlic típic dels compostos dicarbonílics es trobés completament desplaçat cap a la forma enòlica. El mateix succeeix amb el IR (ATR) del sòlid, només conté una senyal de carbonil a 1685 cm^{-1}, cosa que ens indica que la nova substància presenta un únic tipus de carbonil; per veure la vibració del protó d'àcid carboxílic es necessari fer un IR en pastilla de NaCl (**Figura 7**). Davant d'aquesta suposició, es va repetir l'espectre de ressonància de ^{1}H-RMN ampliant el rang del registre fins a 12 ppm però no s'observa la senyal del protó enòlic. A més, l'ESI+ del producte dóna una massa de 168.9 (M–Na^{+}) i l'ESI- 144.9 (M–H^{+}), per tant, el pes molecular del nou compost és de 145.9 gr/mol i no 128.1 gr/mol com esperàvem. Si estudiem el fraccionament de la molècula s'observa la pèrdua d'un grup àcid i de dues molècules d'aigua (**Figura 8**). Tenint en compte els reactius de la reacció i les diferents dades espectroscòpiques comentades fins ara, la fórmula del compost podria ser $C_6H_{10}O_4$. L'estructura que més s'adiu està representada a la **figura 9**, tot i que normalment aquest tipus de compostos no són gaire estables.



Esquema 32



53

Figura 9

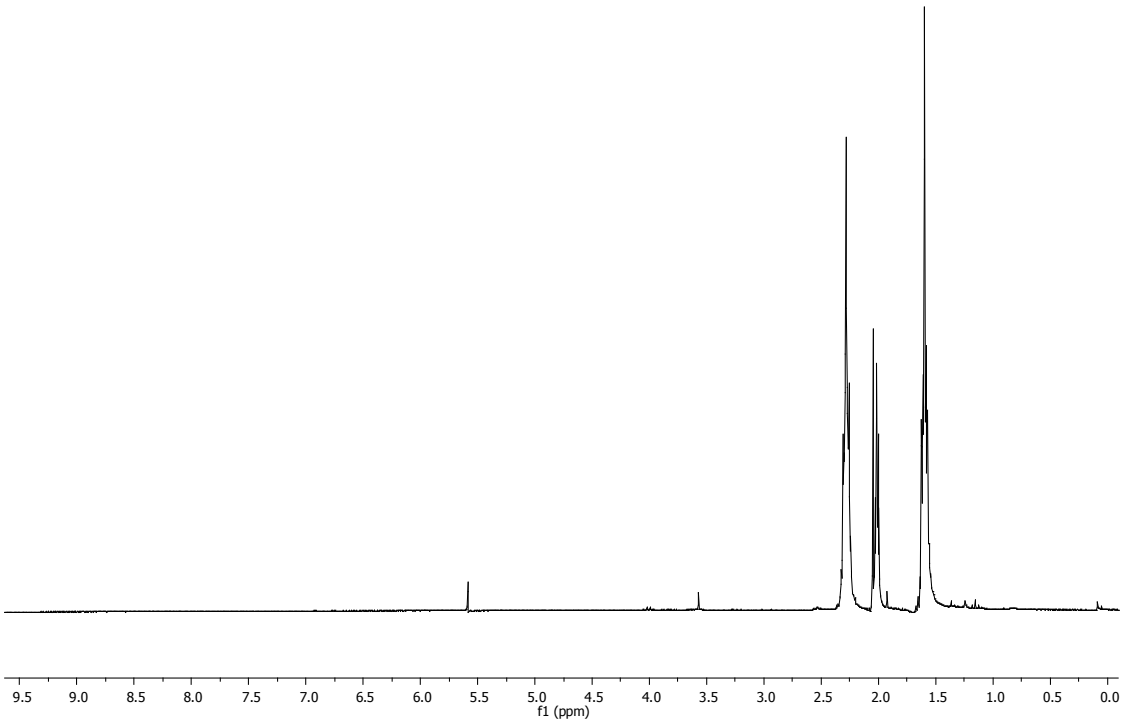


Figura 6

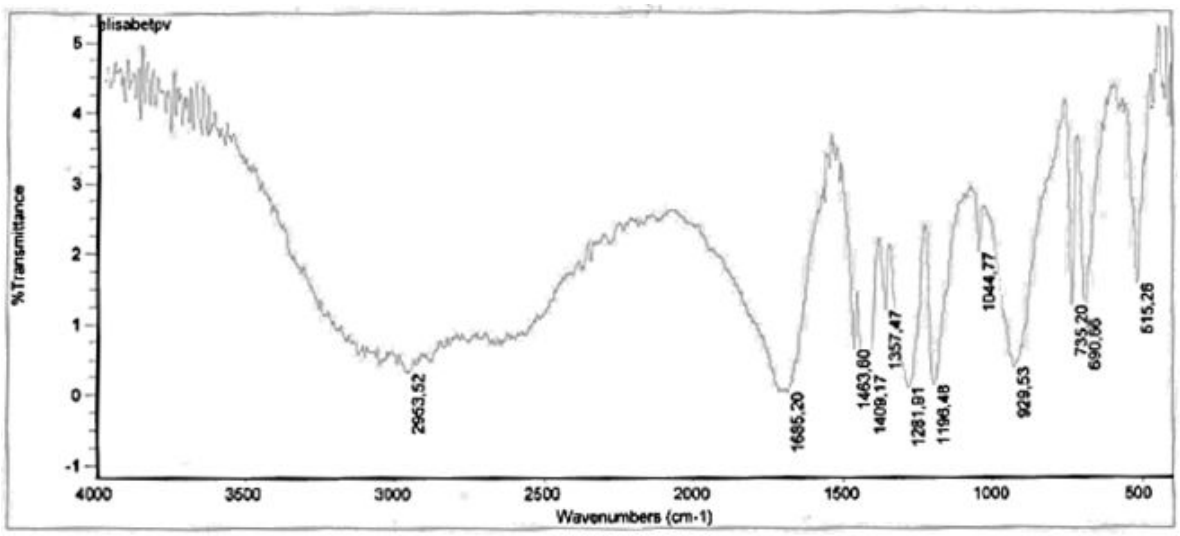
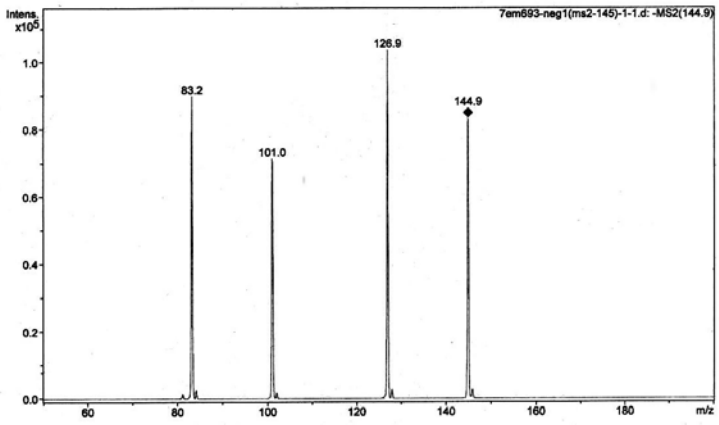


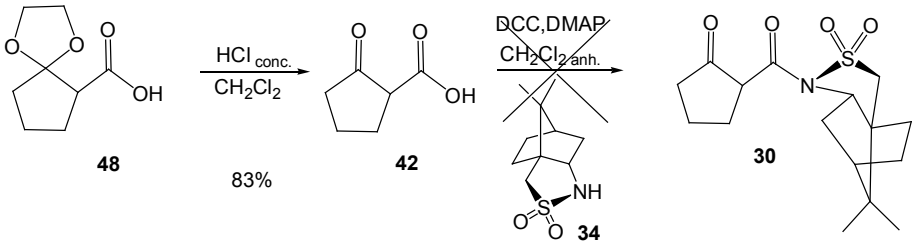
Figura 7



#	m/z	I	I %
1	81.2	1405	1.4
2	83.2	89818	86.7
3	84.2	2569	2.5
4	101.0	71266	68.8
5	102.1	1700	1.6
6	126.9	103545	100.0
7	127.9	2765	2.7
8	144.9	83415	80.6
9	145.9	2679	2.6

Figura 8

Novament, l'opció de protegir el grup ceto en forma d'acetal va semblar ser la millor opció. Així doncs es va protegir aquest grup emprant la metodologia comentada anteriorment i a continuació es va hidrolitzar el grup ester amb NaOH en el si de metanol a reflux, tal i com s'indica a **l'esquema 30** (pàg. 38). [97] El rendiment global de les dues etapes és del 77%. Amb l'objectiu d'obtenir el compost **42**, es va aplicar una solució HCl concentrat en el si de diclorometà a temperatura ambient per tal de desprotegir el grup ceto. Sota aquestes condicions s'obté un oli groc (83% rdt.) identificat per ressonància magnètica de protó com a l'àcid **42**, però els diferents assajos de purificació del producte porten a la degradació del mateix. Així que, sobre el producte sense purificar s'aplicaren les condicions proposades per Boiadjiev i col·laboradors. [103] No obstant, l'àcid **42** es degrada abans de reaccionar, per tant, aquesta alternativa no és viable (**Esquema 33**).

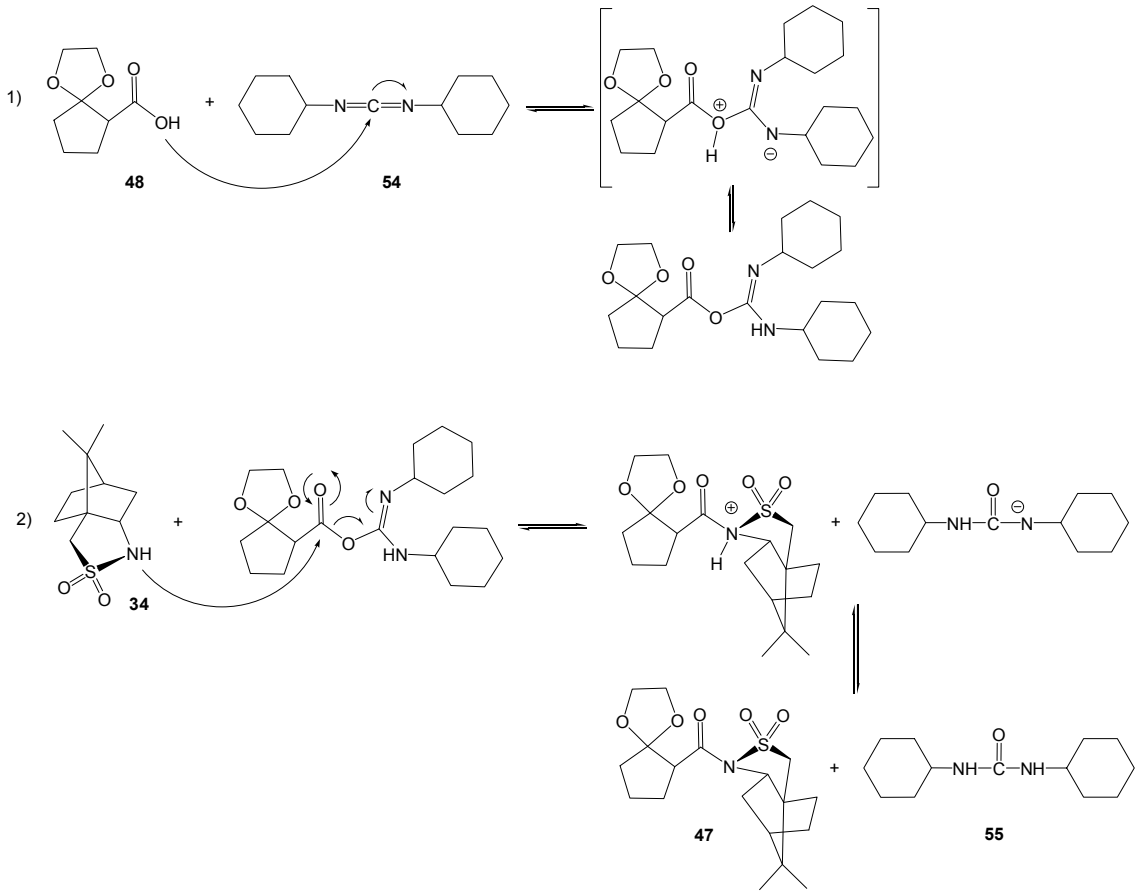


Esquema 33

[97] (a) Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 4143-4154. (b) Mondon, A.; Oelrich, E.; Schickfluss, R., *Chem. Bericht*, **1972**, *105*, 2036

[103] (a) Daebritz, E, *Angew. Hem. Int. Ed.,* **1966**, *5*, 470. (b) Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A., *Tetrahedron Asymm.,* **2001**, *12*, 2551.

Finalment, s'aplicaren de nou, amb èxit, les condicions proposades per Boiadjiev i col·laboradors [103] sobre el compost **48**. En aquestes condicions la reacció realment té lloc en dues parts. En la primera, l'àcid reacciona amb la diciclohexilcarbodiimida (DCC), generant així un bon grup sortint que serà desplaçat per el nucleòfil en la segona part de la reacció (**Esquema 34**). El grup sortint acaba finalment donant urea, insoluble en el medi de reacció, i per tant, ens facilita l'avenç de la reacció. Un cop acabada la reacció es va filtrar la urea. Les aigües de filtració es van extreure amb una solució bàsica aquosa de K_2CO_3 per tal d'eliminar l'excés d'àcid de la reacció. En evaporar la fracció orgànica es va observar la presència d'un oli precipitat, digerint la barreja amb hexà es va aconseguir augmentar la quantitat de sòlid precipitat. Un cop filtrat, netejat i secat, obtinguérem un 68% de rendiment del compost **47**.

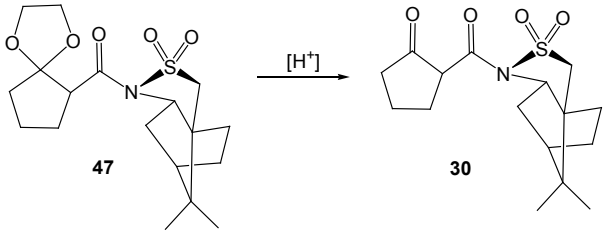


Esquema 34

Per obtenir el producte desitjat, **30**, només ens va restar desprotegir el grup ceto en medi àcid (**esquema 35**). Les diferents condicions assajades es troben resumides en la **taula 9**. En els assajos a reflux (1, 2) el producte **47** es consumia completament, però realment la molècula es

[103] (a) Daebritz, E., *Angew. Hem. Int. Ed.,* **1966**, *5*, 470. (b) Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A., *Tetrahedron Asymm.,* **2001**, *12*, 2551.

trencava donant sultama lliure en el cru de reacció. Les úniques condicions en que s'obté el producte objectiu és amb HCl concentrat en el si de diclorometà a temperatura ambient.



Esquema 35

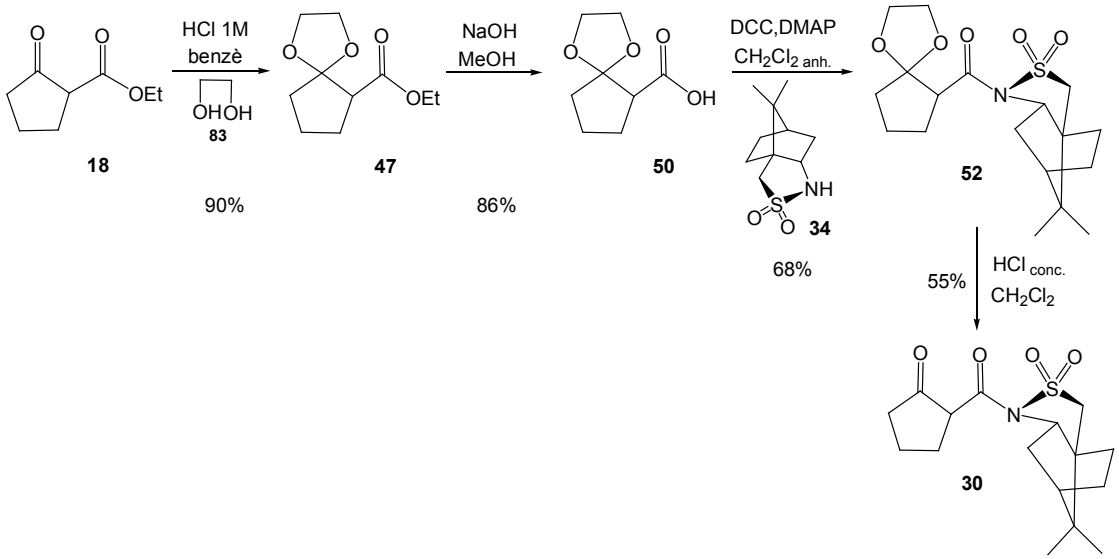
Nº exp.	Font àcida	dissolvent	temperatura	% avenç rx
1	HCl 1M	acetona	reflux	100
2	Lewatit	$MeOH/H_2O$	reflux	100
3	Dowex	$AcOEt/H_2O$	ambient	0
4	HCl conc.	CH_2Cl_2	ambient	100

Taula 9

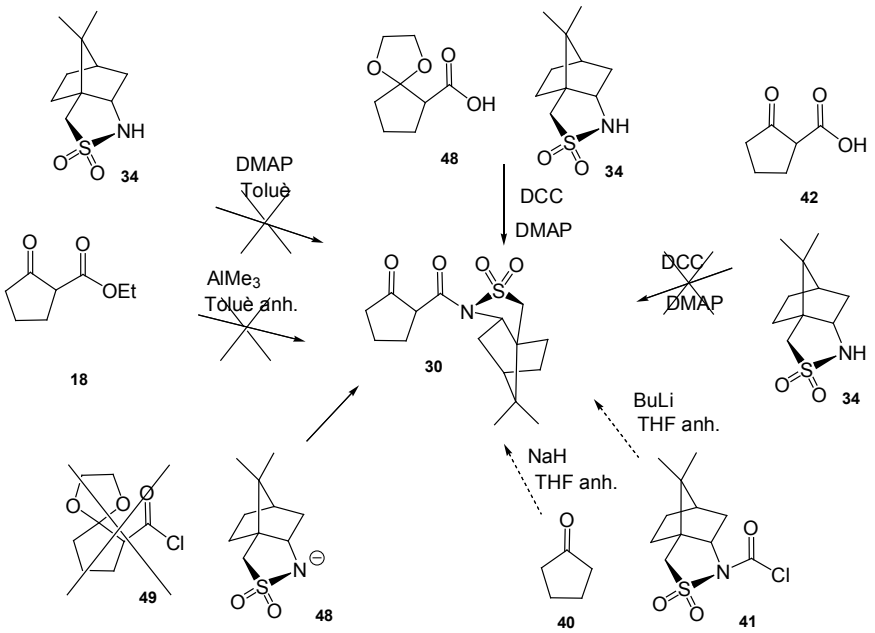
En les condicions de l'experiment 4 de la **taula 9**, la reacció s'acaba en dues hores obtenint-se un únic diastereòmer, però si s'allarga el temps de reacció, s'observa en el cru una barreja de diastereòmer 51:41, essent el majoritari el format inicialment. Aquest fet posa en evidència la presència d'equilibri ceto-enòlic en el compost **30**. Després d'eliminar l'excés d'àcid amb extraccions amb aigua i secar la fase orgànica, el producte es va digerir en èter obtenint-se un 55% de rendiment de **30**. Si es purifica el sòlid emprant cromatografia de gel de sílice, una de les fraccions recollides és Sultama d'Oppolzer lliure, **34** i el rendiment no arriba al 40%.

Així doncs, per resumir aquest apartat a l'**esquema 36** s'indica la ruta sintètica utilitzada per a la síntesi del producte **30** a partir de productes comercialment assequibles. Aquesta ruta consta de quatre etapes i el rendiment global obtingut fins al moment és del 29%.

Per últim, en l'**esquema 37** s'inclouen, a mode de resum, les diferents aproximacions provades per a la síntesi del compost desitjat **30**.



Esquema 36



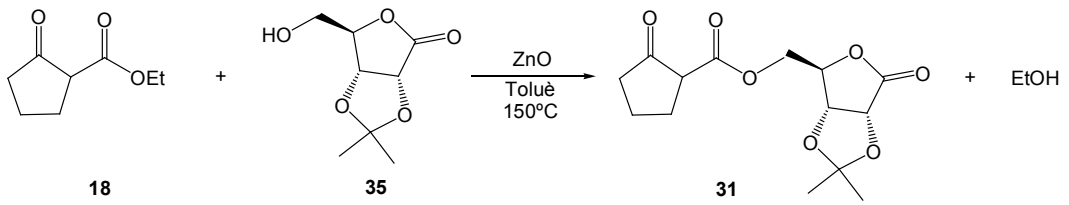
Esquema 37

3.1.2.3 Síntesi de la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 31

Dins del grup d'investigació, el doctor Àlex Pericas, estava posant a punt una nova metodologia per a la transesterificació d'esters emprant òxid de zinc com a catalitzador en el si de toluè.[104] Per tal de desplaçar l'equilibri del procés es destil·la l'azeòtrop alcohol sortint/toluè, per això,

[104] Pericas, A.; Shafir, A.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2008**, *64*, 9258.

aquesta metodologia resulta interessant quan el punt d'ebullició de l'alcohol que es vol introduir presenta un punt d'ebullició superior al de l'alcohol sortint. En el nostre cas, l'alcohol sortint és etanol i l'entrant el 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona (**Esquema 38**), i per tant aquesta metodologia pot ésser molt pràctica.



Esquema 38

D'aquesta manera es va obtenir el producte desitjat, **31**, d'elevada puresa que es va purificar mitjançant cromatografia de gel de sílice emprant com a fase mòbil hexà:AcOEt 8:2. El rendiment després de la purificació fou del 83%.

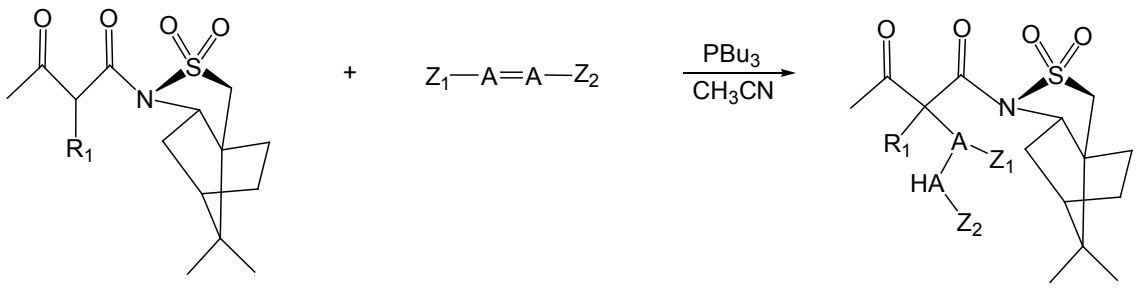
3.1.2.4 Addicions de Michael diastereoselectives catalitzades per tributilfosfina

Un cop sintetizats els quatre nucleòfils objectius es va procedir a l'estudi de la seva efectivitat en la diastereodiferenciació en addicions de Michael catalitzades per tributilfosfina.

Addicions de Michael utilitzant els nucleòfils (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, 14, i la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 15

Les reaccions estudiades queden resumides en l'**esquema 39** i la **taula 10**. Com es pot observar en la taula, la majoria d'assajos, estan realitzats sobre el nucleòfil **15**, ja que amb aquest es generen nous centres quaternaris tenint un major interès científic. Sobre el compost **14**, només s'assaja la reacció amb l'azodicarboxilat de benzil **28** perquè la derivatització de l'adducte resultant presenta una resolució cinètica que ens porta a un únic diastereòmer (pàg. 30). [13b, 93] Aquesta addició de Michael (experiments 1 i 2, **taula 10**) presenta una diastereodiferenciació moderada que augmenta lleugerament en disminuir la temperatura de reacció passant d'un excés diastereòmeric del 56 al 62 i un rendiment químic moderat (55-58%).

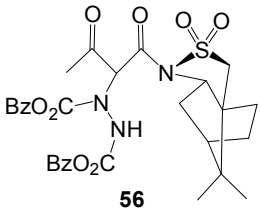
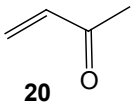
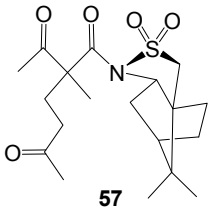
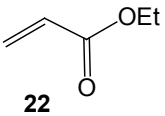
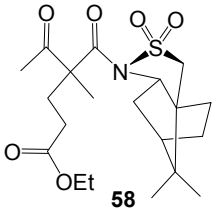
[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.
[93] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 882.

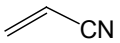
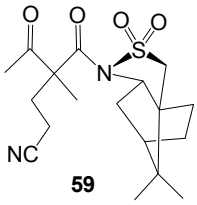
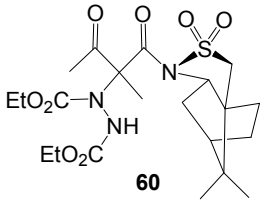
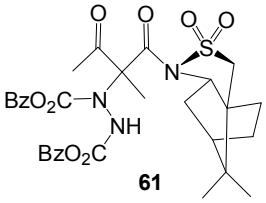
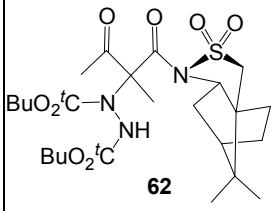
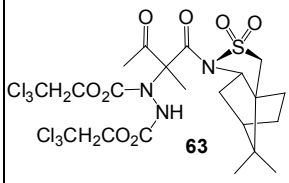


R_1 = H **14** A = -CH Z_1 = H Z_2 = grup electroatraient **56-63**

R = CH_3 **15** A = N Z_1 = Z_2 = grup electroatraient

Esquema 39

Exp	Nu.	Elec.	Adducte	Diss.	% molar cat.	Tª (ºC)	t (h)	Rdt. (e.d. %)
1	**14**	$BzO_2CN{=}NCO_2Bz$ **28**	 **56**	CH_3CN	10	amb.	17	55 (56)
2	**14**	**28**	**56**	CH_3CN	10	-36	21	58 (62)
3	**15**	 **20**	 **57**	CH_3CN	10	amb.	1	25 (100)
4	**15**	**20**	**57**	CH_3CN	10	-36	5	39 (100)
5	**15**	**20**	**57**	CH_3NO_2	10	amb.	24	0
6	**15**	 **22**	 **58**	CH_3CN	10	-38 a amb.	12 dies	0

Exp	Nu.	Elec.	Adducte	Diss	% molar cat.	Tª (ºC)	t (h)	Rdt. (e.d. %)
7	**15**	**22**	**58**	CH_3CN	15	amb.	8 dies	0
8	**15**	**22**	**58**	CH_3CN	10	reflux	24	0
9	**15**	 **21**	 **59**	CH_3CN	10-30	amb.-reflux	10 dies	0
10	**15**	$EtO_2CN{=}NCO_2Et$ **27**	 **60**	CH_3CN	20	amb.	20 dies	0
11	**15**	$BzO_2CN{=}NCO_2Bz$ **28**	 **61**	CH_3CN	10	amb.	10 dies	0
12	**15**	$^tBuO_2CN{=}NCO_2{}^tBu$ **32**	 **62**	CH_3CN	20	reflux	24	0
13	**15**	$Cl_3CH_3CO_2CN{=}NCO_2CH_3CCl_3$ **33**	 **63**	CH_3CN	10	amb.	24	0

Taula 10

La Dra Caroline Marchi va fer un estudi de la reacció entre el compost **14** i l'azodicarboxilat de benzil **28** sota catàlisi de diferents complexos metàl·lics no quirals (**taula 11**), emprant sempre un 10% de catalitzador en el si de dicloretà a temperatura ambient. Utilitzant espècies de níquel

l'excés va ser molt baix (exp. 1-3) mentre que emprant el complex de ruteni s'obté un excés diastereòmeric del 78%, aquest valor es fins i tot millor que l'obtingut amb catàlisi per tributilfosfina (55% a temperatura ambient).

Ent.	Catalitzador	d.e. (%)
1	$Ni(sal)_2.2H_2O$	12-46
2	$Ni(^tBusal)_2.2H_2O$	34
3	$Ni(acac)_2$	2
4	$RuH_2(PPh_3)_4$	78

Taula 11

La reacció entre el compost **15** i la metil vinil cetona, **20**, s'assaja en el si de dos dissolvents diferents, l'acetonitril i el nitrometà (exp. 4 i 5), ambdós dissolvents polars. Com s'ha comentat anteriorment la doctora Carolina Gimbert durant la seva tesis doctoral va realitzar estudis mecanístics sobre les addicions de Michael catalitzades per fosfines i sembla ser que el mecanisme de reacció passa per diferents intermedis carregats iònicament (**Esquema 11** pàg. 25). [64c i d] Per tant, la utilització de dissolvents polars ens podria donar millor resultats en la diferenciació dels diastereòmers. No obstant, en el si de nitrometà no hi ha reacció.

Utilitzant acetonitril es realitza la mateixa reacció a dues temperatures diferents. La primera a temperatura ambient (exp.3) i la segona a –36ºC (exp. 4). En l'estudi inicial dels crus de reacció semblava com si l'excés de reacció a temperatura ambient fos baix i en disminuir la temperatura de reacció fins a –36ºC aquest excés augmentes considerablement fins al 74%. Però, ens va cridar molt l'atenció que en tots els intents de purificació realitzats, únicament obteníem un dels diastereòmers, conjuntament amb d'altres fraccions, algunes d'elles contenien l'auxiliar quiral però no eren el producte desitjat. Per tant, o bé durant la purificació un dels adductes es feia malbé o bé el cru de reacció és un dels diastereòmers conjuntament amb d'altres subproductes que contenen l'auxiliar quiral. L'estudi de les fraccions que contenien indicis de sultama d'oppolzer, conjuntament amb els resultats obtinguts en els experiments 6-8 que es comentaran a continuació, ens permeten arribar a la conclusió que realment aquesta reacció té una diasterodiferenciació total, però que com a subproducte s'obté el producte **64** indicat a la **figura 10**. En les millors condicions (acetonitril a –36ºC), s'obté l'adducte desitjat, **57**, com a un únic diastereòmer amb un 39% de rendiment.

[64c i d] (c) Gimbert, C. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès. **2008** (d) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 8598.

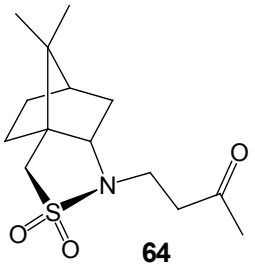
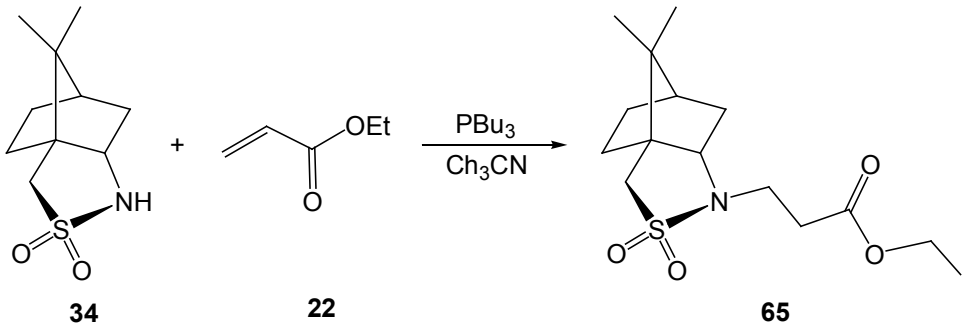


Figura 10

La reacció entre l'acrilat d'etil, **22**, i el compost **15** és una reacció més lenta, en tots els experiments (exp. 6-8) s'obté un cru de reacció on s'observa un únic producte que conté l'auxiliar quiral. El compost majoritari aïllat per cromatografia en gel de sílice, presenta un espectre de ^{1}H-RMN que no s'adiu amb l'adducte **58** que esperàvem (**Figura 11**), hi manquen 6 protons metilènics. A l'espectre de ^{13}C-RMN (**Figura 12**), veiem que la molècula obtinguda només conté 15 carbonis, és a dir, novament comparant amb l'adducte **58** ens falten 5 carbonis, destacant amb especial la presència d'un únic grup carbonil. Semblava de nou que la Sultama d'Oppolzer havia reaccionat directament amb l'acceptor. Per corroborar aquesta hipòtesi es realitza l'addició conjugada directe entre l'auxiliar quiral **34** i l'acrilat **22** (**Esquema 39**). Obtenint-se el mateix compost que en els experiments 6-8 (**taula 10**) amb un 85% de rendiment després de la seva purificació per gel de silice.[105] L'atac nucleofílic de la fosfina al compost **15** i l'alliberació de l'anió de la Sultama d'Oppolzer podria explicar la formació del compost **65** (**Esquema 40**). Compostos com l'oxocetena **66** han estat detectats com a intermedis per d'altres autors com Emerson et Al. i Leung-Toung et Al. i es remarca la seva inestabilitat.[106] Sovint, acaben generant per descarboxilació compostos acetilènics o cetenes. En el nostre cas aquesta descarboxilació ens portaria a compostos de baix punt d'ebullició i fàcilment eliminables al evaporar els crus de reacció fins a sequedat, passant desapercebuts.



Esquema 39

[105] Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 8305.
[106] (a) Emerson, D.W.; Titus, R.L.; González, R. M., *J. Org. Chem.,* **1991**, *56*, 5301. (b) Leung-Toung, R.; Wentrup, C., *J. Org. Chem.,* **1992**, *57*, 4850.

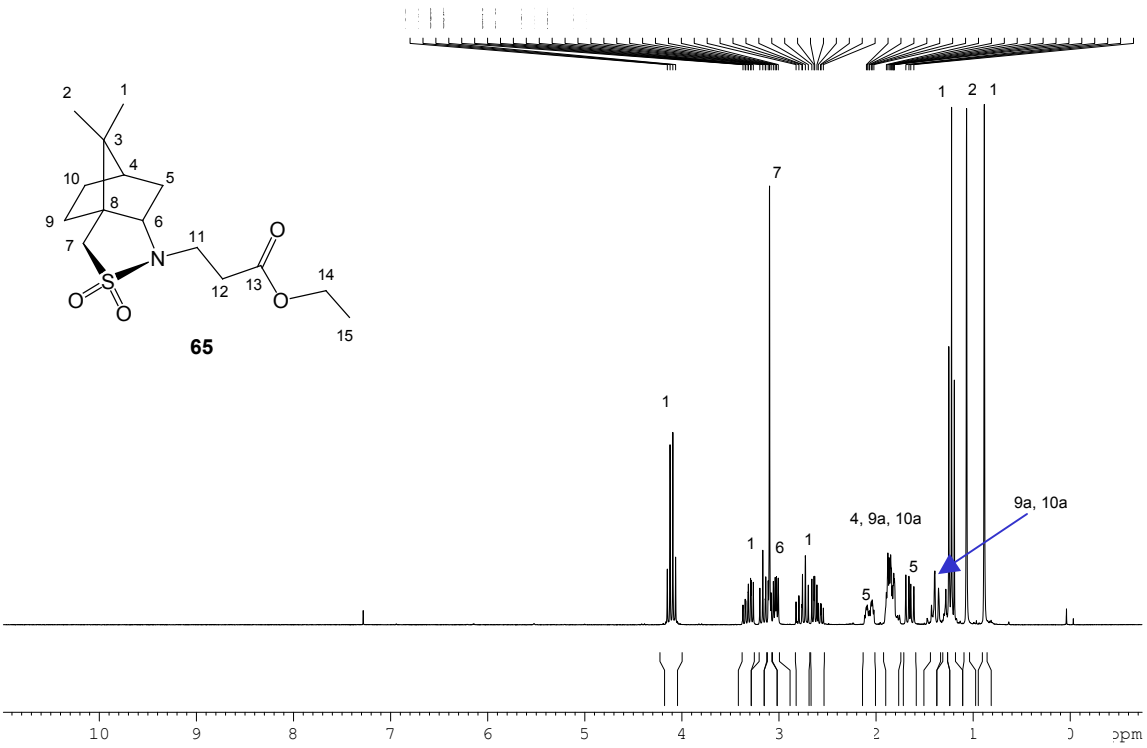


Figura 11

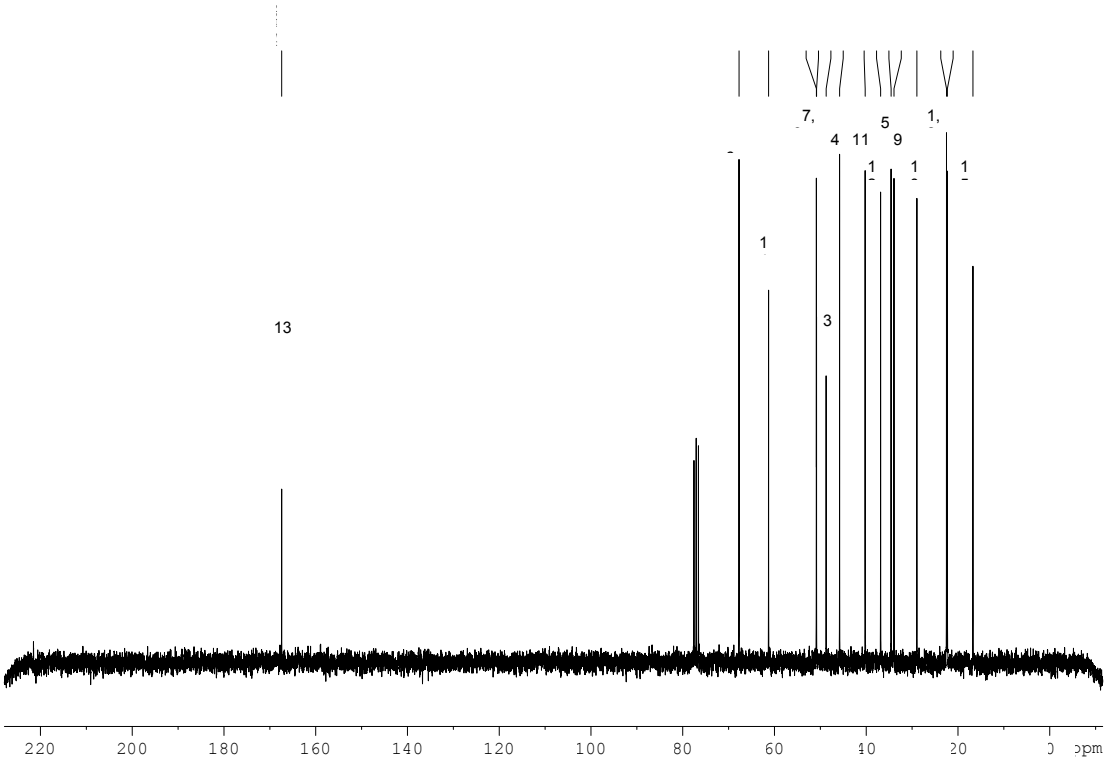
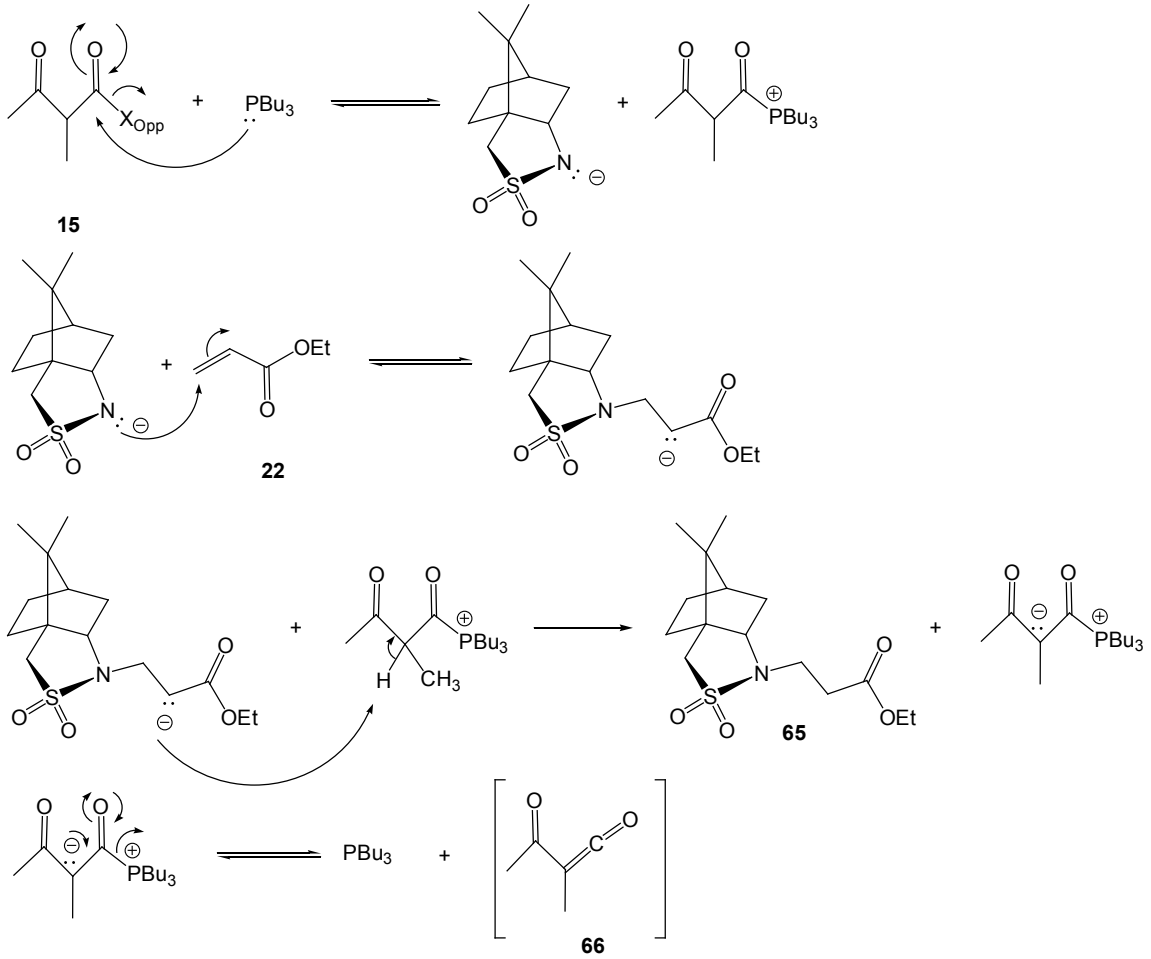


Figura 12



Esquema 40

Emprant l'acrilonitril com a acceptor (exp. 9, **taula 10**, pàg. 47), només s'aconsegueix evolució de la reacció portant el sistema a reflux i en el cru de reacció s'observa, novament, com a producte majoritari l'equivalent al compost **65**. Com que ja s'ha comprovat la formació d'aquest tipus de producte i no queden inclosos dins del marc d'estudi d'aquesta tesi es decideix no tractar el cru de reacció.

La utilització d'azocompostos com a electròfils d'aquestes reaccions (exp. 10-13, **taula 10**, pàg. 47), tampoc va donar resultats gaire esperançadors. La reacció amb l'azodicarboxilat d'etil (exp. 10) va avançar a temperatura ambient fins a consumir completament el nucleòfil **15**. No obstant, el cru de reacció era molt complex i es podien observar un mínim de 4 espècies que contenien Sultama d'Oppolzer. Després dels resultats obtinguts fins al moment es decideix no purificar aquest cru. L'azodicarboxilat de benzil i l'azodicarboxilat de *tert*-butil no van reaccionar en les condicions assajades. I per últim, l'azodicarboxilat **33**, resultava d'elevat interès perquè

permet generar amines directament amb un tractament amb zinc, [107] però malauradament, la capacitat reductora de la fosfina era suficient per degradar el compost azoic.

Addicions de Michael sobre el nucleòfil (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil) bornano-10,2-sultama, 30

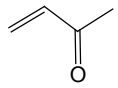
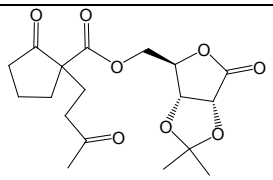
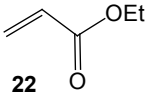
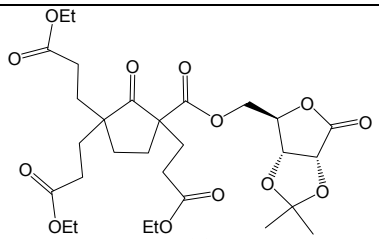
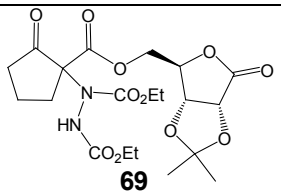
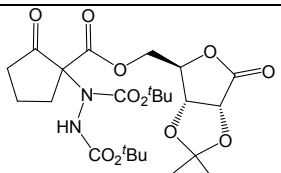
Es comença l'estudi amb aquest nucleòfil emprant dos acceptors de Michael d'elevada reactivitat, la metil vinilcetona i l'azodicarboxilat de benzil. En totes dues proves s'obté com a producte majoritari un sòlid blanc que precipita en el cru de reacció. L'anàlisi espectral del sòlid blanc d'ambdues reaccions era idèntic, independentment de l'electròfil emprat. No va ser possible la determinació de la seva estructura.
Així doncs, veient que els dos electròfils més reactius ja no donen els resultats esperats, es decideix, no prosseguir amb l'estudi d'addicions de Michael sobre el donador **30**.

Addicions de Michael sobre la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 31

En l'estudi sistemàtic de les reaccions de Michael realitzat per la doctora Carolina Gimbert,[64c i d] es va poder determinar que els β-cetoesters resultaven més actius front l'addició de Michael que les β-cetoamides. Així doncs, *a priori* aquest últim donador, **31**, hauria de ser més reactiu que els preparats anteriorment. Els resultats obtinguts emprant aquest compost queden resumits a la **taula 12**.
En aquesta ocasió, les addicions amb metil vinil cetona i l'acrilat d'etil ens permeten arribar als adductes de Michael, però presenten un excés diasteriomèric molt baix que no millora molt en disminuir la temperatura de reacció (experiments 1-5). La reacció amb l'acrilat d'etil resulta interessant perquè el producte que s'obté presenta l'addició de tres molècules d'acceptor, inicialment ens va portar a pensar en l'addició d'un trimer de l'acceptor. No obstant, els estudis espectroscòpics del producte obtingut mostren la presència de 3 carbonis quaternaris amb desplaçament químic de 113.8, 60.6 i 51,6, essent el primer de l'auxiliar quiral, el segon el carboni intercarbonílic on té lloc l'addició de Michael i un tercer que no es podria explicar amb la hipòtesi del trimer (**Figures 13, 14 i 15**). Així doncs, després de l'estudi espectroscòpic de la molècula es va arribar a la conclusió de que es tractava d'una triaddició de Michael, una en la posició intercarbonílica i les altres dues en el C en α al grup ceto, obtenint-se la molècula **68**. El pKa d'aquest carboni segons les taules d'acidesa de Bordwell[108] està pròxim 26. En l'estudi de l'abast de les fosfines com a catalitzadors d'addicions conjugades, la Dra. Carolina Gimbert, [64c i d] va obtenir reactivitat en posicions fins i tot menys àcides que presentaven pKa al voltant de 25. La distribució isotòpica de masses del ESI-MS del sòlid blanc corrobora aquesta hipòtesi

[107] Wojciech, J. K.; Cezary, M. K.; Quang, T. T.; Oszczęda, R.; Nazarski, R. B., *Applied Organometallic Chemistry*, **2004**, *18*, 398.
[108] Bordwell, F., *Acc. Chem. Res.,* **1988**, *21*, 456.
[64c i d] 60(c) Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 8598. 66) Gimbert, C.; *Tesi Doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès.**2008**.

(distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{29}H_{42}O_{13}Na$: 621.2518 (100), distribució isotòpica experimental: 621.2506 (100).

Exp	Electròfil	Mols E/Nu	Adducte	Tª (ºC)	Diss.	Rdt (e.d.)
1	 **20**	6	 **67**	amb.	CH_3CN	69 (2)
2	**20**	6	**67**	-36	CH_3CN	* (12)
3	 **22**	23	 **68**	reflux	CH_3CN	44 (0)
4	**22**	23	**68**	amb	CH_3CN	* (8)
5	**22**	4.5	**68**	amb	CH_3CN	40 (5)
6	$EtOCON{=}NCO_2Et$ **27**	1.2	 **69**	amb	CH_3CN	49 (46)
7	$^tBuOCON{=}NCO_2{}^tB$ **32**	1.2	 **70**	amb	CH_3CN	48 (54)
8	**32**	1.2	**70**	0	CH_3CN	63 (63)
9	**32**	1.2	**70**	-36	CH_3CN	70 (79)
10	**32**	1.2	**70**	amb	THF	* (43)
11	**32**	1.2	**70**	-85	THF	* (57)

* No aïllat

Taula 12

L'elevat excés d'acrilat d'etil emprat en les primeres proves afavoreix la triaddició, per intentar obtenir el monoadducte es va assajar la mateixa reacció però disminuint l'excés d'electròfil d'una relació molar de 23:1 (entrades 3 i 4, **taula 12**) a un 4.5:1 (entrada 5, **taula 12**), però en aquestes noves condicions es torna a obtenir el mateix compost **68**.

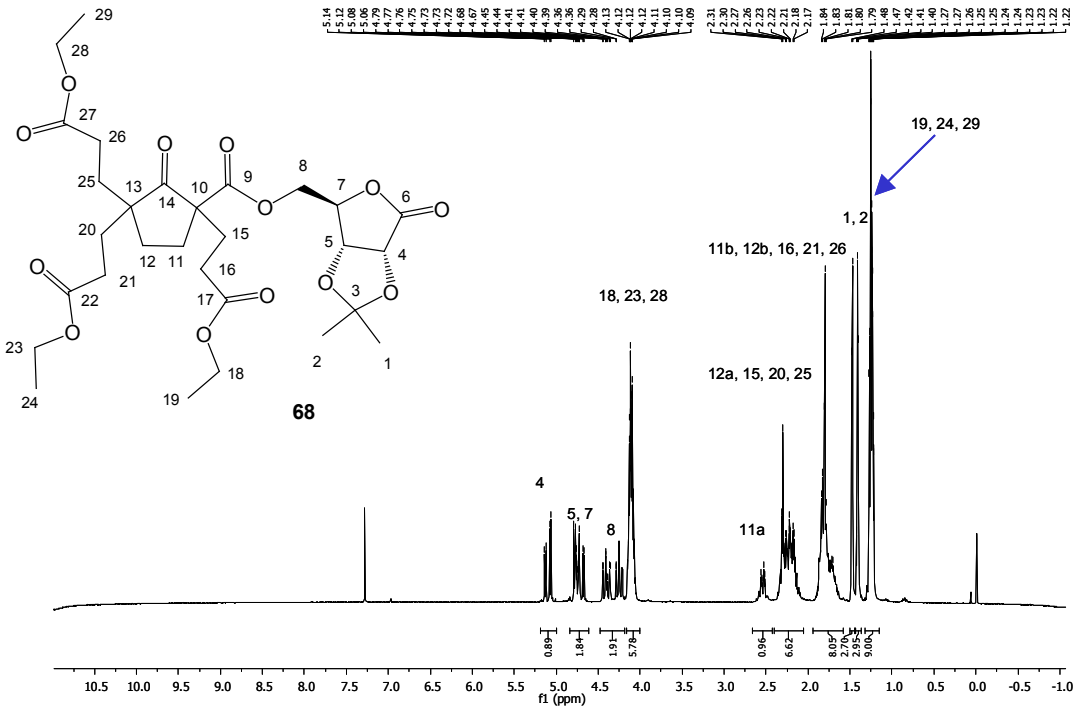


Figura 13

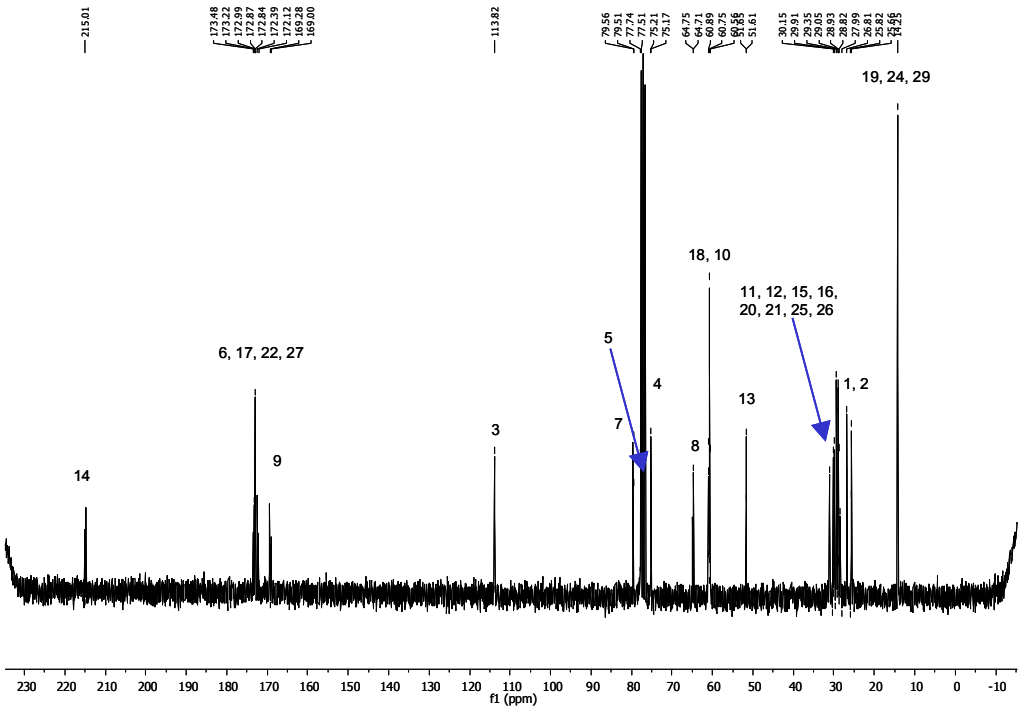


Figura 14

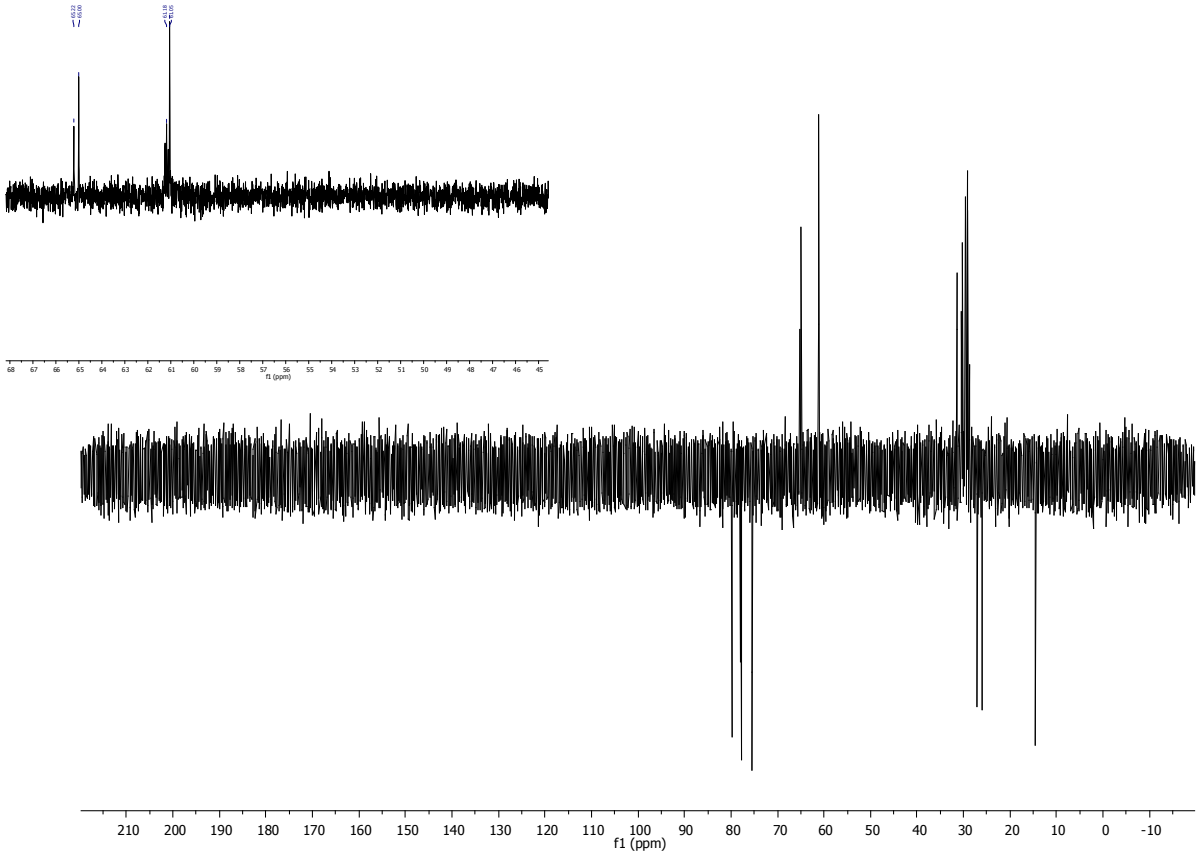


Figura 15

Donat els baixos excessos obtinguts en les proves anteriors, es va creure oportú passar a assajar addicions de Michael amb compostos azoics. La primera prova es va realitzar amb l'azodicarboxilat d'etil, **27** (exp 6, **taula 12**), tal com es suposava l'excés diastereomèric en aquest assaig va ser moderat a temperatura ambient (46%). Abans d'estudiar l'efecte de la temperatura es va realitzar la mateixa prova emprant una azodicarboxilat amb major impediment estèric, l'azodicarboxilat de di*tert*-butil, **32**. En aquest cas, l'excés va augmentar fins el 54% (**taula 12**, exp. 7).

L'efecte que presenta la temperatura en la diastereoselecció es va estudiar sobre aquest segon compost, **32**. L'excés diastereomèric augmenta fins el 79% en disminuir la temperatura a -36ºC (experiments 7-9, **taula 12**). Per tal de poder disminuir encara més la temperatura fins els -80ºC es va assajar un canvi de dissolvent a THF. Primerament es van simular les condicions a temperatura ambient, però disminuir la polaritat del dissolvent ens fa disminuir l'excés del 54% al 43%. No obstant, es va voler comprovar si l'excés en el si de THF a temperatures molt més baixes permetia obtenir millors excessos, malauradament, no va ser així, l'excés obtingut només va ser del 57%.

Un cop assajades les addicions de Michael sobre els quatre nucleòfils objectiu podem concloure que la Sultama d'Oppolzer com a auxiliar quiral genera un elevat impediment estèric disminuint la reactivitat del carboni intercarbonílic. Emprant aquest auxiliar quiral s'obtenen

excessos moderats en la generació de carbonis terciaris. La generació de nous centres quaternaris emprant aquest auxiliar resulta molt difícil ja que sovint les molècules es degraden abans de donar addició de Michael. No obstant, els pocs casos on s'ha obtingut el nou centre quaternari aquest és un únic diastereòmer.

Tal i com era d'esperar el compost **31** amb el derivat de ribonolactona com a auxiliar quiral resulta més actiu en front l'addició de Michael, obtenint-se en tots els casos reacció amb rendiments moderats (40%-70%). Els excessos diastereòmerics van de nuls a moderats en funció primerament de l'acceptor emprat i de la temperatura. Acceptors més impedits estèricament ens permeten obtenir major excés, fins un màxim del 79% a –36ºC. El canvi a dissolvents menys polars provoca una disminució en l'excés obtingut, això ens fa pensar que en la etapa de diasterodiferenciació intervenen espècies carregades elèctricament.

3.1.2.5 **Derivatització d'adductes de Michael *vers* l'obtenció d'aminoàcids /aminoalcohols quirals**

Un dels objectius d'aquesta tesi doctoral és la utilització dels adductes de Michael generats de l'apartat anterior com a producte de partida per a la síntesi d'aminoàcids /aminoalcohols quirals. Per tal de que la ruta sintètica sigui eficient cal que aquest producte de partida s'obtingui amb un rendiment bo i que tingui o pugui tenir un bon excés diastereomèric. Tenint en compte aquestes premisses, únicament ens resten dos compostos a derivatitzar, els compostos **56** i **70** (**figura 16**). El compost **56**, no presenta un elevat excés diastereomèric com a tal, però si recordem dels precedents, el grup ceto d'aquesta molècula es pot reduir esteroselectivament fins a l'alcohol **71** amb un bon rendiment de reacció (**Esquema 18**, pàg. 30). [13b, 93] Aquesta reducció es veurà amb més detalls en el pròxim apartat.

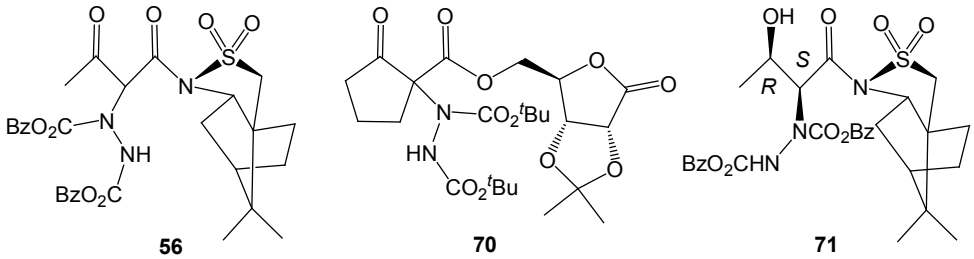
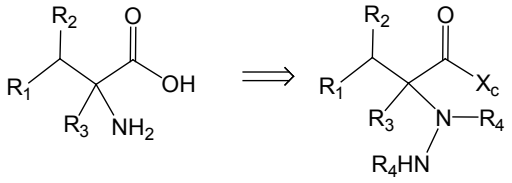


Figura 16

Si fem una mica d'estudi sintètic, podem veure que per tal d'arribar a les molècules objectiu ens cal per una cantó la desprotecció de l'auxiliar quiral, que en tots dos casos ens portaria a un grup àcid i d'altra banda es necessària l'obtenció del grup amino mitjançant la reducció/hidròlisi dels carbamats a hidrazines i un posterior trencament de l'enllaç N-N (**esquema 41**).

[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.
[93] Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 882.



R_2 = alcohol, ceto
R_4 = CO_2Bz, $CO_2{}^tBu$
X_c = sultama d'Oppolzer, Ribonolactona

Esquema 41

Dins del nostre grup d'investigació s'havia iniciat l'estudi de derivatització del compost **71** fins la treonina **29** tal i com ja s'ha comentat als precedents; per aquest motiu es va decidir proseguir amb aquests estudis.

Reducció de l'adducte de Michael 56

La reducció del grup ceto a hidroxil permetria disposar de la funció hidroxil de l'aminoalcohol objectiu. Com que l'adducte de Michael de partida, **56**, és una mescla de dos diastereòmers la reducció podria conduir-nos a una barreja de 4 alcohols diferents. Per això, resulta d'elevat interès l'aplicació d'un mètode que doni un sol alcohol per a cada cetona.

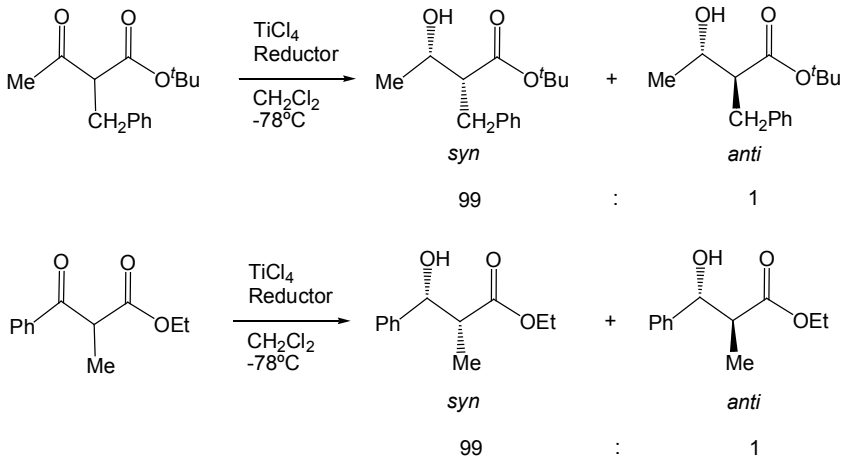
En la literatura es poden trobar exemples on es descriu la reducció de cetones acícliques utilitzant BH_3-piridina com a agent reductor combinat amb $TiCl_4$ com agent quelatant (**esquema 42**).[109] És conegut que la reducció de β-cetoesteres α-substituïts produeix els diasteroisòmers *syn* quan s'utilitza un àcid de Lewis que presenten encara dos vacants de coordinació per a coordinar el β-cetoesters α-substituït. Utilitzant BH_3-piridina els autors obtenen els diastereòmers *syn/anti* amb una relació superior al 99:1.

El curs esteroquímic de la reacció suggereix una coordinació preferent del $TiCl_4$ que ens porta a una addició controlada de l'hidrur. El complex de la cetona i el $TiCl_4$ es pot representar per un equilibri entre dues conformacions, A i B. Com més gran sigui el grup R_1 més desplaçat estarà l'equilibri cap al confòrmer A i més augmentarà la relació *syn/anti* (**esquema 43**).

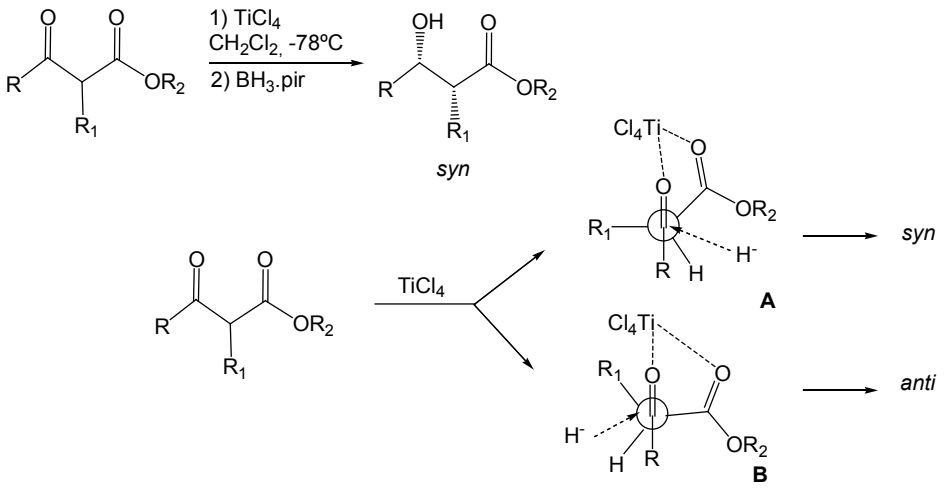
Caroline Marchi, emprant aquesta metodologia, va utilitzar una barreja de $TiCl_4/BH_3{\cdot}SMe_2$ per fer la reducció de compostos tipus **56**, sota aquestes condicions s'obtenia pràcticament només un dels dos diastereòmers esperats (**Esquema 44).** [13b] Aquest resultat es pot explicar si l'epimerització dels dos diastereòmers de l'adducte de Michael és més ràpida que l'etapa de reducció i les constants de velocitat de reducció de cadascun dels diasteròmers són prou diferents, aquest efecte es coneix com a resolució cinètica dinàmica (**Esquema 45**). Dels diferents compostos estudiats per la Dra. Caroline Marchi només va aconseguir elucidar la

[109] (a) Sarko, C. R.; Guch, I. C.; DiMare, M. J., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 705. (b) Marcantoni, E.; Cingolani, S. J., *J. Org. Chem.,* **1998**, *63,* 3624.
[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.

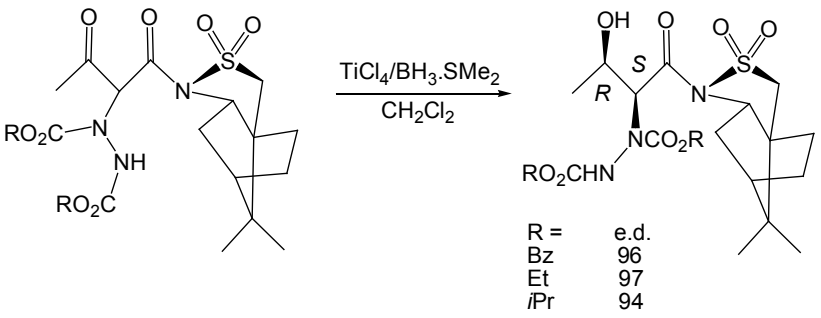
configuració absoluta del producte majoritari mitjançant la difracció de raigs X quan el grup R era Et, per analogia es va suposar que la resta de compostos seguien el mateix comportament obtenint-se la mateixa configuració absoluta.



Esquema 42



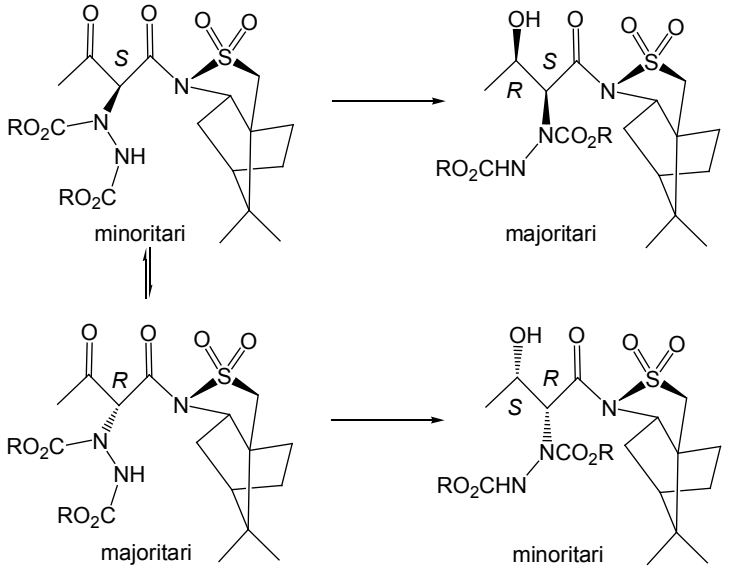
Esquema 43



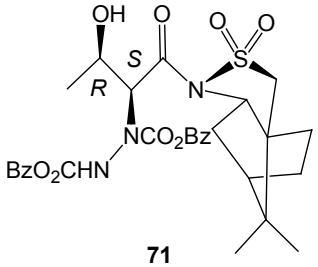
Esquema 44

Així doncs, en el present treball es van simular les condicions de reacció trobades com a òptimes per Caroline Marchi per al compost **61** (R = Bz), emprant la barreja reductora $TiCl_4/BH_3{\cdot}SMe_2$ a –23ºC. Es va creure oportú comparar els rendiments globals obtinguts aplicant les mateixes condicions de reducció sobre l'adducte de Michael purificat abans de la reducció i sense purificar, els rendiments globals obtinguts en ambdós casos foren del 46% i 54% respectivament. En el cas d'emprar l'intermedi purificat, el cru de reacció de la reducció era pràcticament pur, però calia realitzar igualment el procés de purificació per cromatografia de gel de sílice per a poder separar els dos diastereòmers. Així doncs, treballar sense purificar l'intermedi és l'opció més viable.

Per tal d'elucidar la configuració absoluta més enllà de la comparativa es realitzaren diversos intents de recristal·lització de l'alcohol **71**, finalment, emprant una barreja hexà:èter 6:4 es van aconseguir cristalls del producte que s'estudiaren per difracció de raig X confirmant l'esteroquímica suposada fins al moment C-α (*S*) i C-β (*R*) tal i com s'indica a la **figura 17**.



Esquema 45



71

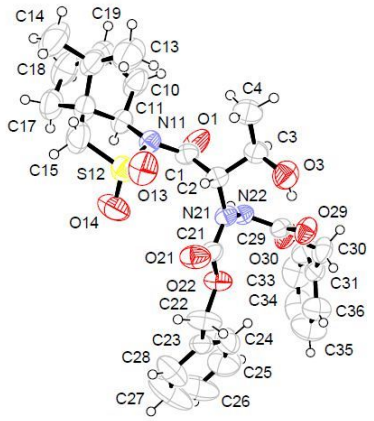
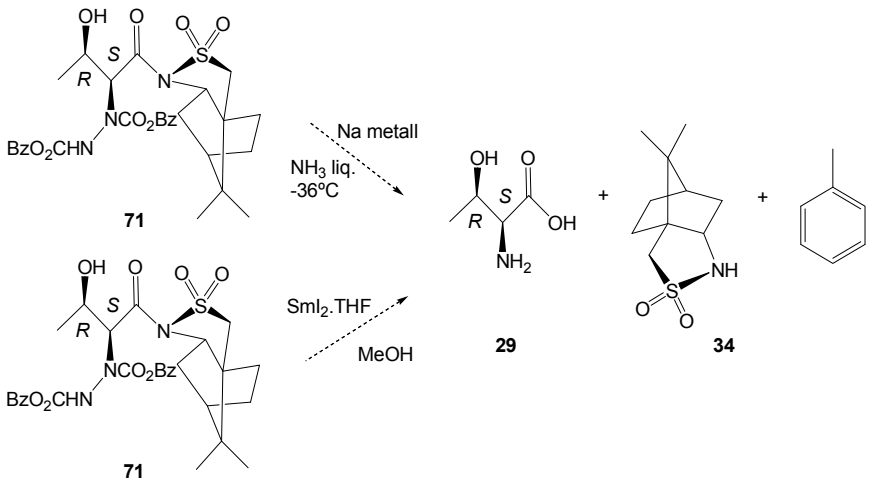


Figura 17

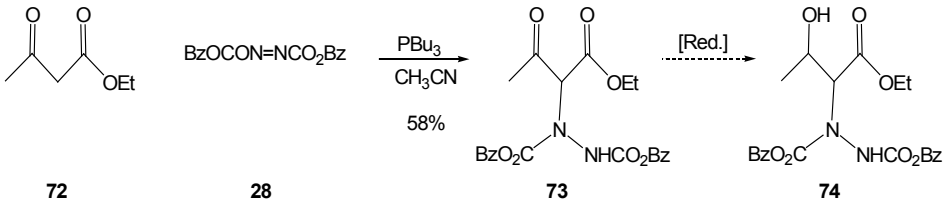
Aproximació a la síntesi de la treonina 29 a partir de l'alcohol 71

La Dra. Caroline Marchi va iniciar els estudis per tal de derivatitzar l'alcohol **71** fins a la treonina **29** assajant dues metòdiques que en una sola etapa haurien pogut permetre l'obtenció de la molècula objectiu (**Esquema 46**).[110] Amb totes dues metòdiques s'observa la desprotecció de l'auxiliar quiral però no s'aconsegueix aïllar la molècula objectiu.

Per a continuar els estudis de desprotecció dels grups benzils i trencament de l'enllaç N-N es va creure oportú utilitzar una molècula model, amb els mateixos grups funcionals però sense l'auxiliar quiral. A l'**esquema 47** queda resumida la síntesi d'aquest model **74**.



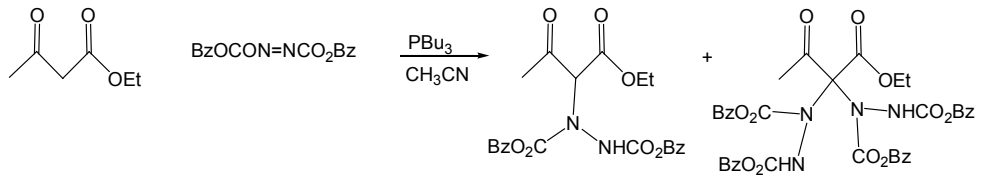
Esquema 46



Esquema 47

Aquesta síntesi comença amb una addició de Michael catalitzada també per fosfina sobre l'acetoacetat d'etil. En aquesta ocasió, depenent de la quantitat emprada d'acceptor s'obtenen quantitats variables de monoaddició i diaddició, donant els productes **73** i **75** respectivament (**Esquema 48**, **taula 13**).

[110] (a) Mellor, J.M.; Smith, N.M., *J. Chem.Soc., Perkin Transaction 1*,**1984**, 2927. (b) Natale, N.R, *Tetrahedron Lett.,* **1982**, *23*, 5009. (c) Souppe, J.; Sanon, L.; Namy, J.L.; Kagan, H.B., *J. Organomet. Chem.,* **1983**, *250*, 227. (d) Burk, M.J.; Feaster, J.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114, 6266.*



Esquema 48

Exp.	Rel. molar 72:28	% 73*	% 75*
1	1.2 : 1	100	0
2	1 : 1.1	98	2
3	1 : 3	15	85
4	1 : 3.5	5	95

* proporció entre els dos productes extrapolat a l'espectre de ^{1}H-RMN del cru de rx

Taula 13

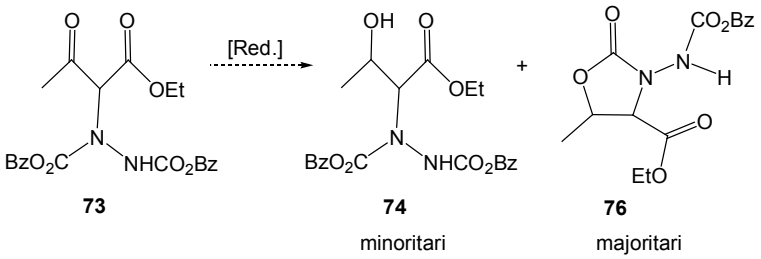
Com era d'esperar, en augmentar l'excés d'acceptor augmenta la proporció del compost de diaddició **75** obtingut, essent inexistent quan es treballa en defecte de **28** (exp.1), fins a obtenir-lo com a compost majoritari si es treballa amb força excés d'acceptor (exp. 3 i 4). Per la purificació del compost **73** es requereix sempre una cromatografia en gel de sílice, en les diferents condicions assajades aquest producte sempre genera cues llargues que fan perdre gran part del rendiment de la reacció. Així doncs, en les millors condicions cromatogràfiques trobades (hexà:èter 7:3) el rendiment extrapolat al cru de reacció seria del 74% mentre que després de columnar el producte només s'aconsegueix aïllar un 58% del producte **73** pur. L'aïllament del compost **75** a partir de l'experiment 4 es pot fer directament amb una digestió amb èter obtenint-se de manera senzilla amb un 57% de rendiment.

Per a la síntesi de la molècula model només ens interessa el producte de monoaddició de Michael, **73**. Amb aquest compost aïllat, procedim a reduir el grup ceto a alcohol. En aquesta ocasió, com que la molècula no presenta quiralitat es pot treballar amb mètodes no selectius.

S'assaja la reducció del grup ceto amb $NaBH_4$,[111] $Zn(BH_4)_2$[112] i $BH_3.SMe_2/TiCl_4$[13b] , no obstant, el producte majoritari d'aquestes reaccions no era l'alcohol desitjat sinó que aquest ciclava donant lloc al producte **81** (**Esquema 49).** De les diferents condicions assajades, quan s'emprava $BH_3.SMe_2/TiCl_4$ a –10ºC, es podia observar durant més temps una gran quantitat de l'alcohol que finalment ciclava abans d'esgotar al complert el producte de partida. Així doncs, una protecció de l'alcohol *in situ* podia ser una bona opció. Amb aquesta intenció, es va realitzar un experiment amb $BH_3.SMe_2/TiCl_4$ a –10ºC i s'afegí piridina anhidre i TBDMSOTf

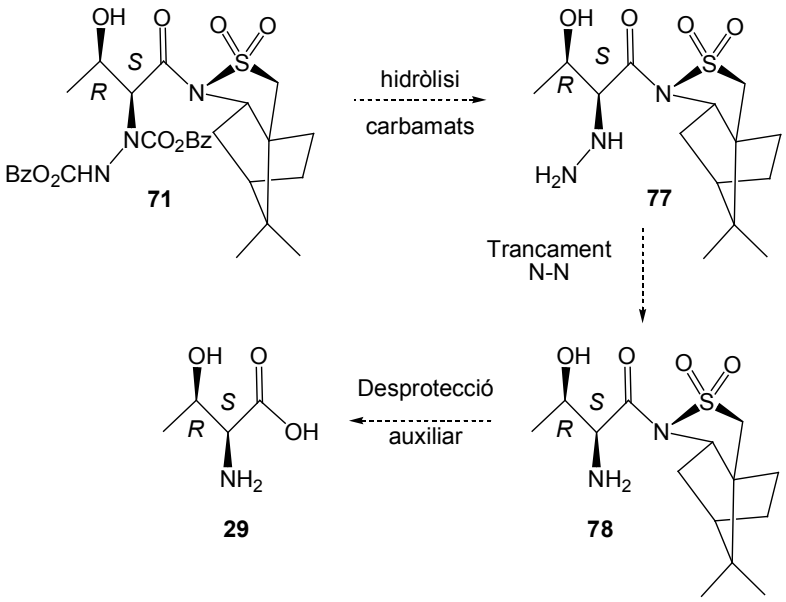
[111] Lee, Y. R.; Kim, B. S., *Syn. Comm.,* **2001**, *31*, 381.
[112] Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., Molins, E., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7331.
[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699.

després d'unes hores de reacció quan la concentració d'alcohol era elevada i encara no havia començat a ciclar, no obstant, la protecció de l'alcohol no va ser fructífera.

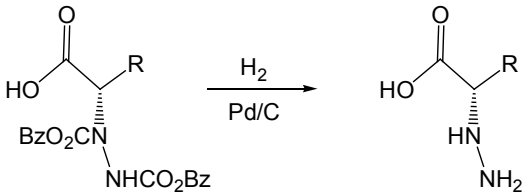


Esquema 49

Es varen prosseguir els estudis de derivatització fins a la treonina **29** directament de l'alcohol quiral **71**. Ens vam plantejar l'opció d'obtenir el producte desitjat en varies etapes, primerament desprotegint els carbamats per hidrogenació, després trencar l'enllaç N-N i per últim desprotegir l'auxiliar quiral (**Esquema 50**).



Esquema 50



R = Me, CH_2Ph, $CH(CH_3)_2$

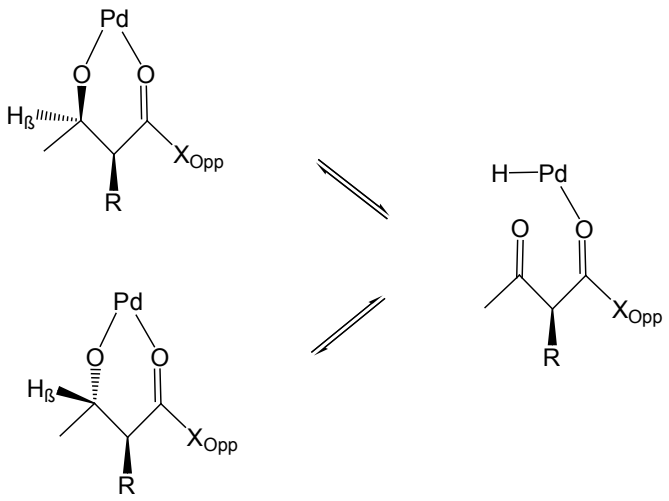
Esquema 51

A la literatura es poden trobar exemples de desprotecció del carbamat de benzil utilitzant pal·ladi sobre carboni al 10% com a catalitzador (**Esquema 51**).[113] Emprant les condicions descrites a la literatura sobre el nostre compost **71** s'obtenen crus de reacció bastant nets. No obstant, en purificar-los a través de cromatografia de gel de sílice gran part del cru descomposa donant lloc a nous productes i el rendiment baixa molt, obtenint-se en el millor dels casos un 43% de rendiment. A més a més, segons el temps emprat per a fer la hidrogenació el pic del metil terminal apareix a l'espectre de ^{1}H-RMN amb diferent desplaçament químic, en cas de fer la reacció amb 30 minuts aquest metil presenta un desplaçament químic a 1.4 ppm mentre que si la reacció es deixa durant 2 hores el mateix pic es situa a 1.1 ppm, no és l'únic pic de l'espectre que es veu afectat però si el que més ens va cridar l'atenció en primera instància. Aquest fet ens porta a pensar que segons el temps d'hidrogenació s'obtenen diasterèomers diferents. La coordinació del oxigen de l'alcohol al Pd i la presència d'hidrogen en β respecte el metall pot permetre una reacció de β-eliminació, aquests tipus de reaccions són reversibles i passen a través d'un intermedi pla, essent possible la inversió de la configuració del centre implicat (**Esquema 52**). Així doncs, la protecció de l'alcohol del compost **71** semblava necessària, ens podria eliminar problemes d'obtenció de diferents diastereòmers i alhora ens podria facilitar les tasques de purificació degut a l'augment de la lipofília de la molècula. La protecció es va assajar amb dos agents protectors ben diferenciats, el metoximetilèter (MOM)[114] i algun agent sil·lilant. Volíem triar agents protectors que també els poguéssim mantenir en les etapes posteriors com en l'etapa de trencament de l'enllaç N-N. Amb el MOM podríem treballar amb condicions molt bàsiques sense perdre l'auxiliar i en quant l'agent sil·lilant havíem de triar un que no fos molt làbil en condicions àcides/bàsiques per això es va pensar en el *tert*-butildimetilsil·lil.[115] A la **taula 14** es resumeixen els diversos intents de protecció que es van realitzar.

Exp.	Agent protector	Diss.	base	Tª (ºC)
1	MOM-Br	THF	NaH	0-amb.
2	MOM-Br	DME	NaI/^{i}Pr$_2$NEt	amb.-reflux
3	TBDMSOCl	THF$_{anh.}$	NaH	amb.
4	TBDMSOTf	$CH_3CN_{anh.}$	Piridina $_{anh.}$	0-amb.
5	TBDMSOTf	$CH_2Cl_{2\ amh.}$	Piridina $_{anh.}$	0-amb.

Taula 14

[113] Trimble,L.A.; Vederas, J.C., *J. Am. Chem. Soc.,* **1986**, *108*, 6394.
[114] (a) Kishuku, H.; Shindoy, M.; Shishido, K., *Chem. Commun.,* **2003**, *3*, 350. (b) Fukushima, M.; Morii, A.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H., *Tetrahedron,* **2007**, *63*, 7154.
[115] (a) Baba, T.; Huang, G.; Isobe, M., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6851. (b) Chaumontet, M.; Pons, V.; Marotte, K.; Prandi, J., *Tetrahedron Lett.,* **2006**, *47*, 1113.



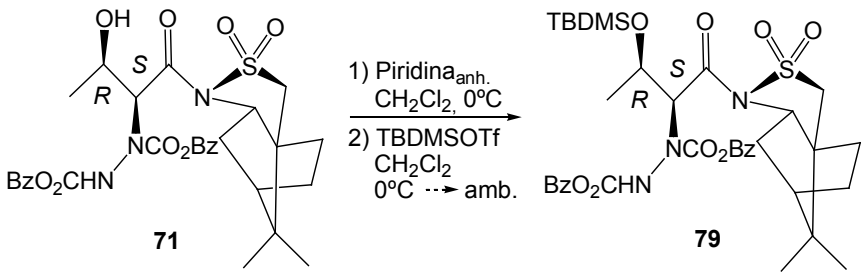
Esquema 52

Es va intentar en primer lloc la protecció amb MOM-Br (exp.1) però la reacció no conduïa al producte desitjat. També es va provar de generar *in situ* el MOM-I més actiu que el corresponent amb Br (Exp. 2), però la reacció a temperatura ambient no funcionava. En augmentar gradualment la temperatura fins a la temperatura de reflux, s'observava la degradació del producte sense obtenir-se la protecció de l'alcohol.

En l'experiment 3 amb el clorur de *tert*-butildimetilsilil es va consumir completament el producte de partida però en l'espectre de ^{1}H-RMN del cru de reacció no es va observar la formació del producte desitjat. Per últim, es va assajar la reacció de protecció amb el triflat de *tert*-butildimetilsilil, aquest agent sil·lilant és intrínsecament més inestable però també més reactiu. Es va realitzar la reacció en el si de dos dissolvents, l'acetonitril (exp.4) i el clorur de metilè (exp. 5), ambdues reaccions donaven lloc a la protecció de l'alcohol, no obstant, en el cas d'emprar el clorur de metilè com a dissolvent la reacció era més neta. A la vista d'aquests resultats l'optimització de la reacció de protecció de l'alcohol **71** es va realitzar sobre l'experiment 5 (**Esquema 53**). Aquesta reacció es realitza en dues etapes, una primera on es genera l'anió de l'alcohol **71** a 0ºC i posteriorment s'afegeix l'agent sil·lilant a aquesta mateixa temperatura. Passades dues hores amb l'agent sil·lilant es realitza un control de reacció i si no ha acabat es deixa atemperar fins a temperatura ambient. Es va creure oportú optimitzar el temps òptim abans d'addicionar el triflat de *tert*-butildimetilsilil (**taula 15**).

Exp.	Temps 1ªetapa (min.)	Temperatura 2ªetapa	Rdt.
1	5	0ºC-Tªamb.	23
2	10	0ºC-Tªamb.	53
3	20	0ºC	82
4	40	0ºC	75

Taula 15

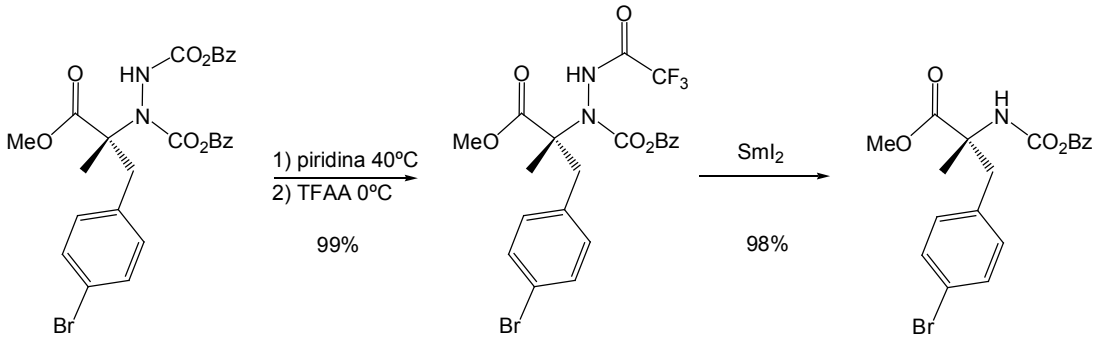


Esquema 53

Si el temps deixat per actuar la piridina com a base és massa curt, la següent reacció presenta una cinètica més lenta i a més a més el rendiment de la reacció baixa (comparar experiments 1, 2 i 3). Però temps més llargs no suposen cap mena d'avantatge (comparar experiments 3 i 4), sinó tot el contrari provoquen un lleuger descens en el rendiment de la reacció. Per tant, per aquesta reacció les condicions òptimes són deixar actuar la piridina durant 20 minuts i després addicionar l'agent sil·lilant.

A part de comentar l'optimització d'aquesta reacció, m'agradaria destacar que aquesta reacció és extremadament sensible a la humitat afectant notablement el seu rendiment, fins i tot en alguna ocasió l'avenç de la reacció havia sigut nul. Un altre factor a tenir en compte és que el triflat de *tert*-butildimetilsilil és un producte que es degrada amb facilitat i per tant cal assegurar-se de que està en correcte estat.

Sintetitzat el compost **79**, es va creure oportú tornar a provar els mètodes directes assajats prèviament per Caroline Marchi per trencar l'enllaç N-N. La metodologia amb Na metàl·lic, no es va considerar adient ja que sota aquestes condicions probablement l'alcohol es desprotegiria i per tant estaríem fent el mateix tipus de reacció que la doctora Caroline Marchi sense resultats positius. Una actualització de la literatura sobre el trencament de l'enllaç N-N amb espècies de samari ens permet veure que diversos autors substitueixen el grup carbamat exterior per un grup trifluoroacetil per tal de facilitar el trencament N-N (**Esquema 54**).[116] Es decideix doncs estudiar el iodur de samari i el triflat de samari com a catalitzador.

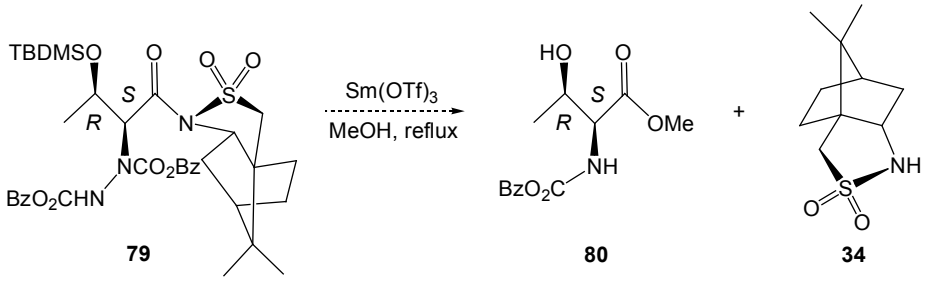


Esquema 54

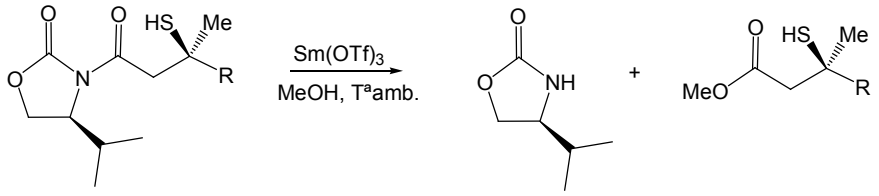
[116] (a) Ding, H.; Friestad, G.K., *Organic Lett.*, **2004**, *6*, 637. (b) Chowdari, N.S.; Barbas, C.F., *Organic Lett.,* **2005**, *7*, 867. (c) Baumann, T.; Vogt, H.; Brase, S.*, Eur. J. Org. Chem.,* **2007**, *2*, 266.

Inicialment, s'assagen les reaccions sense derivatitzar el compost **79**. La reacció amb iodur de samari ens porta a crus de reacció molt complexos que es decideixen no tractar. Emprant triflat de samari com a catalitzador, s'obté una recuperació pràcticament quantitativa de l'auxiliar quiral (93-98%) que ens indica una hidròlisi del grup amida de la molècula. Al cru de reacció també s'observa un altre compost on s'evidencia el trancament N-N però aquest sembla haver-se produït mantenint la protecció del N que ens resta a la molècula i la protecció de l'alcohol amb el TBDMS s'ha perdut (**Esquema 55**). No obstant, en cap dels intents de purificació s'aconsegueix aïllar completament el producte desitjat. Així doncs, emprant triflat de samari com a catalitzador es possible hidrolitzar el grup amida i trencar l'enllaç N-N, a la bibliografia es van trobar exemples sobre l'ús del triflat de samari per a trencar enllaços C-N (**Esquema 56**) en condicions de reacció molt suaus,[117] que anirien en línia amb la hidròlisi de l'amida observada en la reacció assajada.

Donat el resultat obtinguts en aquestes proves es decideix assajar aquestes mateixes condicions sobre l'alcohol sense protegir, **71**, obtenint-se d'aquesta manera el mateix tipus de cru de reacció, però malauradament tampoc ens és possible aïllar el compost desitjat pur.



Esquema 55

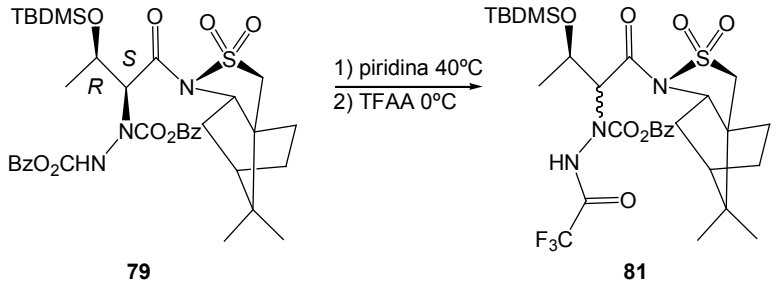


Esquema 56

L'última prova realitzada per a trencar l'enllaç N-N amb espècies de samari passa prèviament per la substitució del carbamat de benzil exterior per un grup trifluoroacetil, aplicant les condicions de la literatura per a aquest canvi (**Esquema 57**). Després de purificar el cru de

[117] (a) Grace, X.; Lowary, C.; Lowary, T.L., *Organic Lett.,* **2000**, *2*, 1505. (b) Lee, E.; Jeong, E.J.; Kang, E.J.; Sung, L.T.; Hong, S.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10131. (c) Ortiz, A.; Quintero, L.; Hernández, H.; Maldonado, S.; Mendoza, G.; Bernès, S., *Tetrahedron Lett.,* **2003**, *44*, 1129. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Dias, F.; López, R.; Linden, A., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 3307.

reacció mitjançant cromatografia amb gel de sílice i hexà:acetat d'etil 6:4 com a fase mòbil s'aïlla una fracció que sembla el producte desitjat. No obstant, moltes senyals de l'espectre de ^{1}H-RMN estan doblades (**Figura 18).** Davant d'aquesta situació, se'ns plantegen dues possibilitats, o bé tenim dos diastereòmers del mateix compost barrejats o bé podem observar dos confòrmers com a resultat de la tautomèria del grup introduït (**esquema 58**).



Esquema 57

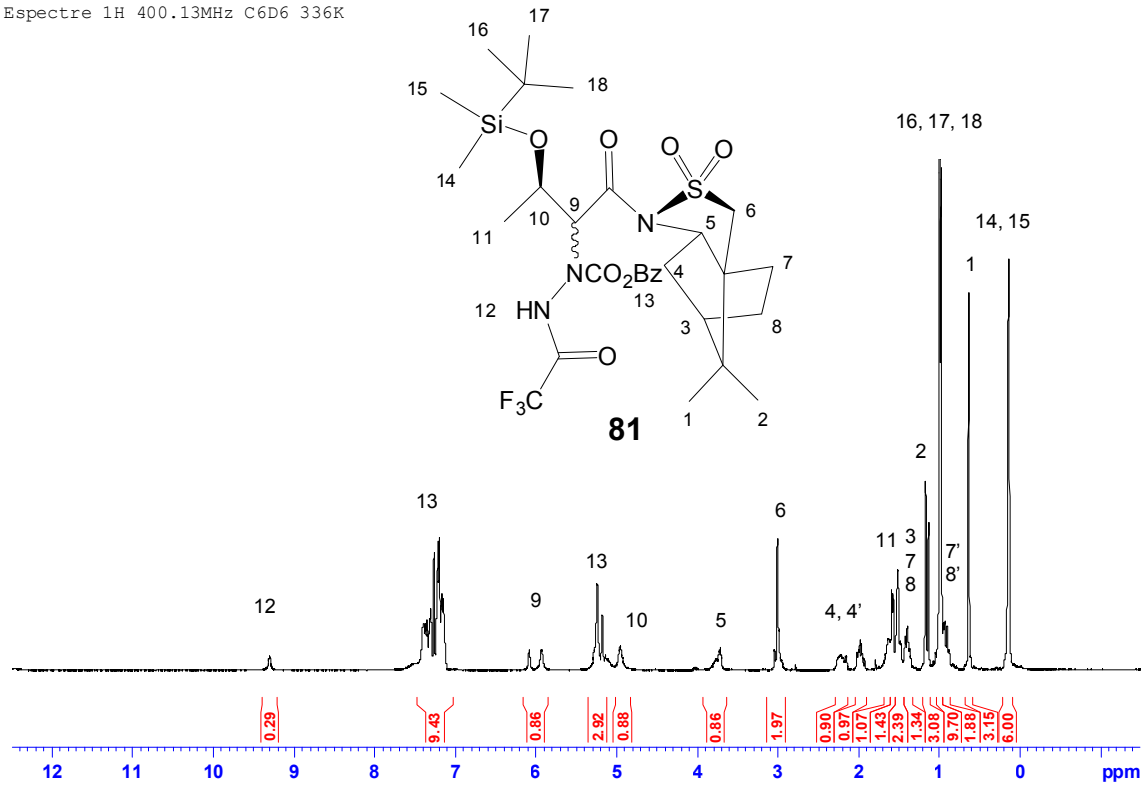
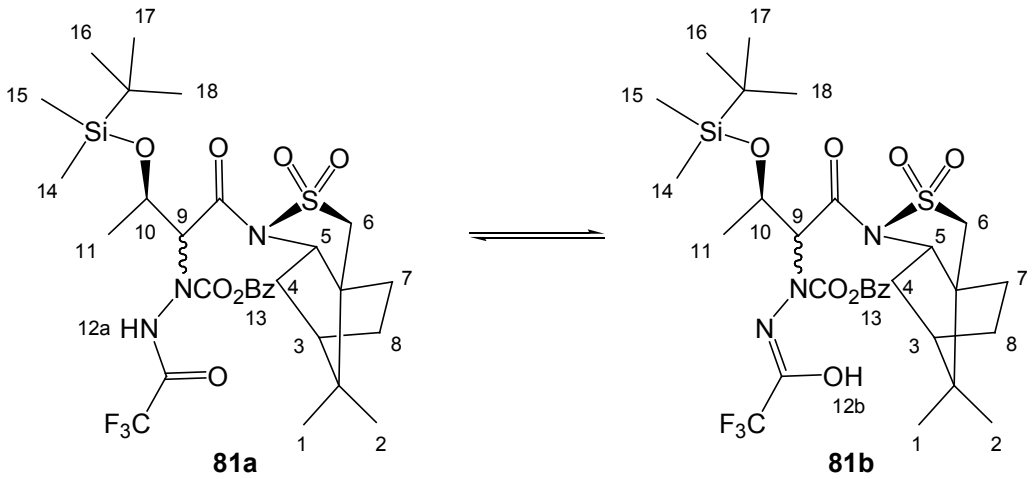


Figura 18



Esquema 58

Per discernir entre ambdues possibilitats i gràcies a la col·laboració del doctor Pau Nolis del servei de ressonància magnètica nuclear de la UAB es realitzen espectres de ^{1}H-RMN de la fracció a 600 MHz en el *si* de toluè variant la temperatura d'enregistrament de 5ºC en 5ºC entre 235-350 K. Recordem que a temperatures baixes els equilibris entre confòrmers són molt lents i per tant podem veure les diferents espècies que intervenen, mentre que en augmentar la temperatura s'observa un promig entre les diferents espècies, en el cas de tenir diastereòmers no s'observa canvi en els senyals al variar la temperatura. Després de realitzar aquest experiment es pot observar com els desdoblaments observats a l'espectre inicial no varien en variar la temperatura per tant sembla que en la fracció tenim dos diastereòmers, això si, en refredar la mostra veiem un desdoblament extra dels mateixos senyals indicant-nos la presència de confòrmers per a cadascun dels diastereòmers (**Figura 19** i **Figura 20** ampliació pel protó 9).

Per a corroborar la hipòtesi de tenir dos diastereòmers que presenten els seus propis equilibris conformacionals es realitzen també experiments d'irradiació selectiva EXSY sobre les diferents senyals de protó associades al protó 9. En irradiar selectivament un protó si està involucrat en un equilibri conformacional observen pics d'intercanvi, mentre que, entre diastereòmers no. Els resultats d'aquests experiments irradiant les diferents senyals del protó 9 es mostren a la **figura 21** i confirmen la hipòtesi plantejada en estudiar l'espectre a diferents temperatures, tenim dos diastereòmers.

Així doncs, epimeritzem algun dels centres quirals en derivatitzar la molècula per a facilitar el trencament de l'enllaç N-N i no té sentit prosseguir amb aquesta alternativa.

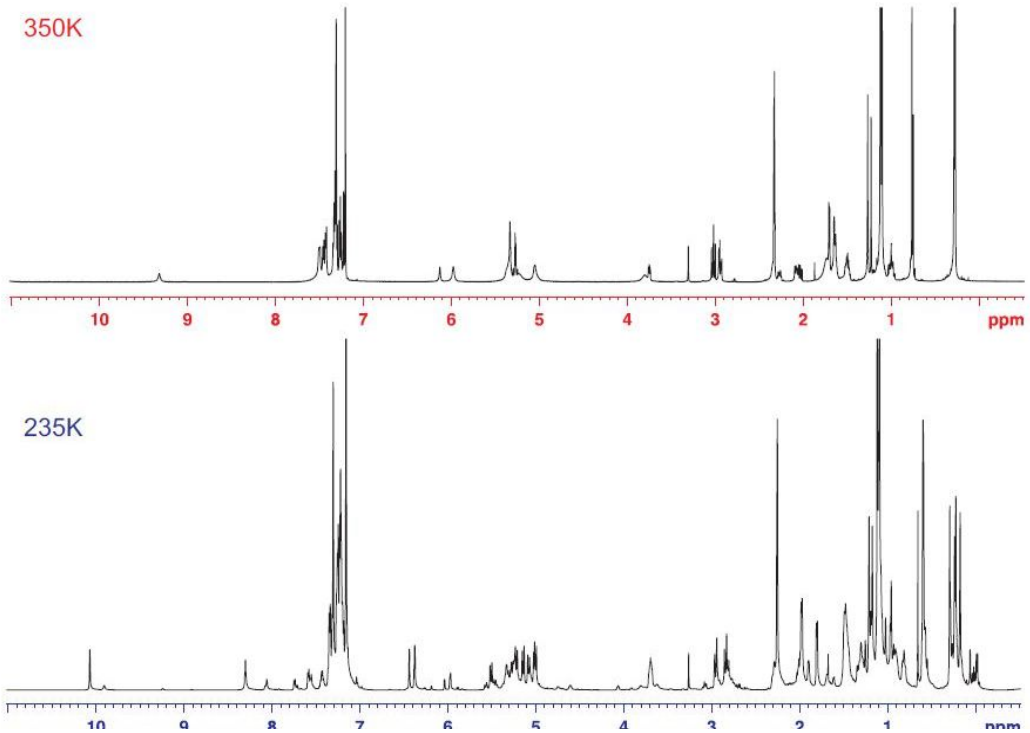


Figura 19

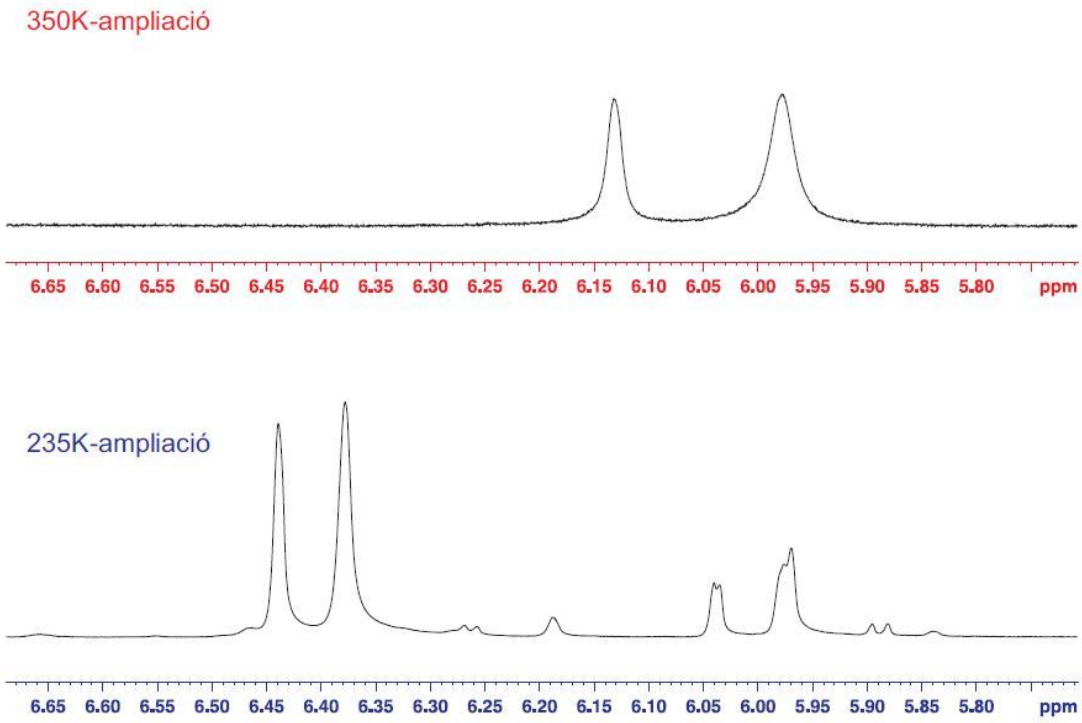


Figura 20

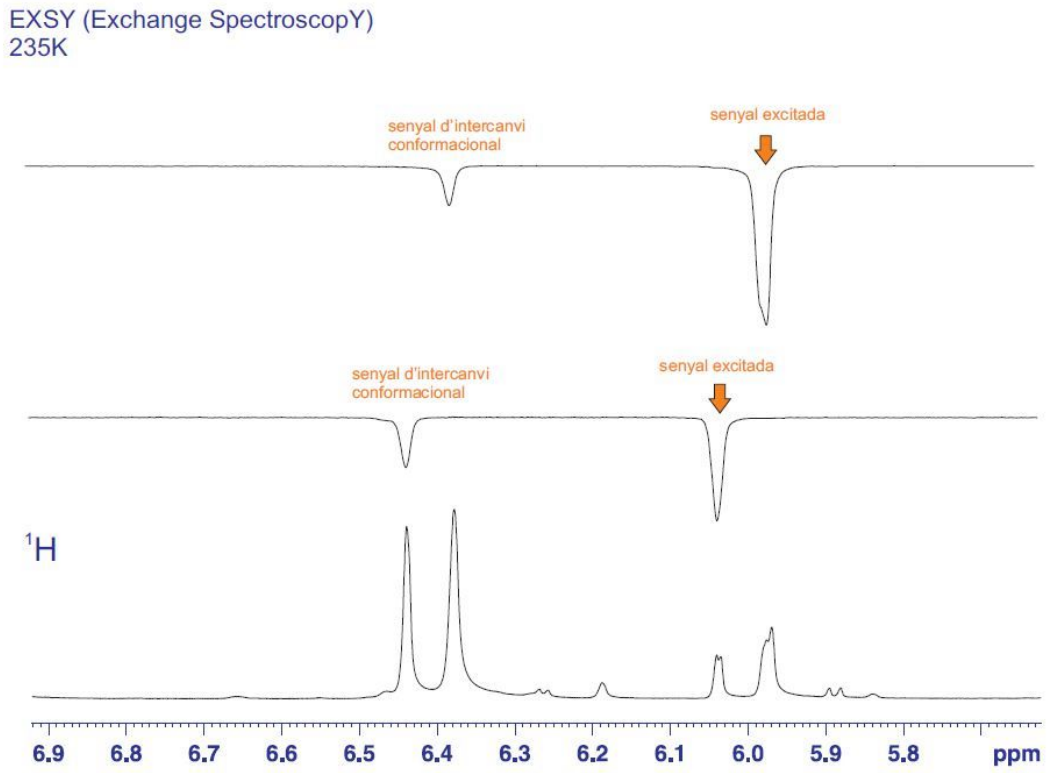
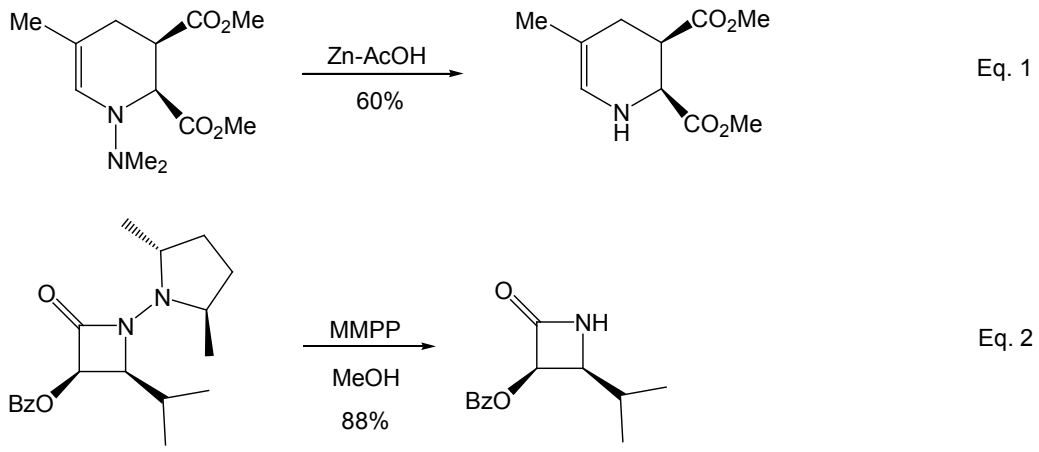


Figura 21

La utilització de Na metàl·lic o d'espècies de samari no representen els únics mètodes descrits a la literatura per al trencament de l'enllaç N-N, també es poden trobar exemples de trencament N-N emprant Zn en el si d'àcid acètic,[118, 43a, 116a] o utilitzant peròxids,[119] (veure alguns exemples a l'**esquema 59, Eq.1 i 2** respectivament). Les condicions descrites a la literatura per al trencament N-N emprant Zn en el si d'àcid acètic i el ftalat monoperòxid de magnesi tampoc resulten efectives sobre el nostre compost.

Així doncs, cap dels mètodes assajats trencar l'enllaç N-N de la nostra molècula ha sigut efectiu. Aquesta etapa és present en totes les propostes de derivatització marcades com a objectiu d'aquesta tesi, és per això, que donat aquest punt es decideix no prosseguir avançant en aquest camp.

[118] (a) Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A.M.; Chosez, L., *Tetrahedron,* **1982**, *23*, 5009.
[43a] Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *11*, 2420.
[116a] Mellor, J.M.; Smith, N.M., *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. I*, **1984**, 2927.
[119] (a) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J.M., Llera, J.M., Monge, A., *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2000**, *39*, 2893. (b) Fernández, R.; Ferrete, A.; Llera, J.M; Magriz, A. Martín-Zamora, E.; Díez, E.; Lassaletta, J.M., *Chem. Eur. J.,* **2004**, *10*, 737. (c) Alcarazo, M., *Synlett*, **2005**, *11,* 1807.



Esquema 59

3.2 Addicions de Michael catalitzades per espècies metàl·liques de Ni(II) i Cu(II)

3.2.1 Precedents

3.2.1.1 Addicions de Michael catalitzades per níquel

La primera referència d'addició de Michael catalitzada per espècies de níquel, tal i com ja s'ha anomenat en la introducció, va ser el treball de Nelson i col·laboradors. [10] En aquest treball es demostra l'eficàcia catalítica del $Ni(acac)_2$ **87** (**figura 22**) en addicions de diversos compostos β-dicarbonílics amb vinilcetones, esters acetilènics, azodicarboxilats, vinilpiridines i β-nitroestirens; no obstant, aquest catalitzador presenta una gran desavantatge ja que el fet de que el seus lligands siguin també un compost β-dicarbonílic fa que també puguin reaccionar amb l'acceptor, contaminant el producte de reacció desitjat.

La publicació del Prof. Chan és una variant del treball de Nelson on el complex de níquel està en forma de polímer (**figura 22B**) de manera que la recuperació del catalitzador i la seva reutilització és més senzilla.[14] Recordem que les addicions de Michael estudiades pel grup de Chan empraven com a donadors β-cetoesters i β-dicetones i com a acceptors β-nitroestirens.

L'any 1990 Laszlo va descriure addicions de Michael catalitzades per un sistema binari[15] (**figura 23**); d'una banda s'activava el nucleòfil mitjançant un catalitzador heterogeni ($NiBr_2$ suportat en una matriu polimèrica) i mitjançant un catalitzador homogeni ($FeCl_3$, com a àcid de Lewis) s'aconsegueix un augment en l'electrofília de l'acceptor de Michael. Els sistemes estudiats empraven β-cetoesters i β-dicetones amb cetones-α,β-insaturades. Un dels grans problemes que es van observar amb aquest sistema binari és l'aparició de productes cíclics,

[10] (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.
[14] Fei, C.P; Chan, T.H., *Synthesis,* **1982**, 467.
[15] Laszlo, P.; Montaufier, M.T.; Randriamahefa, S.L., Tetrahedron Lett.,1990, 31, 4867.

formats a partir de condensacions aldòliques intramoleculars dels adductes de Michael, com a subproductes de la reacció (**esquema 60**).

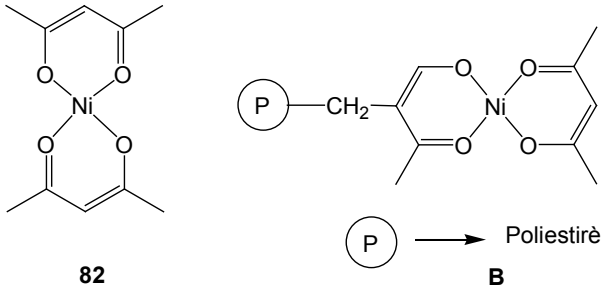


Figura 22

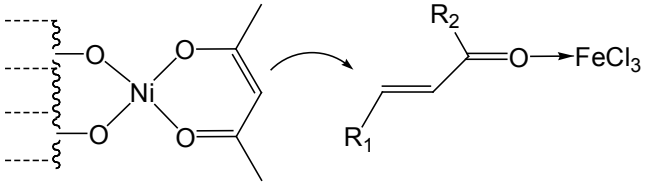
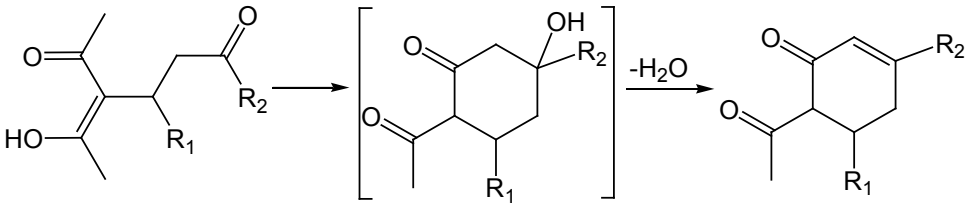


Figura 23



Esquema 60

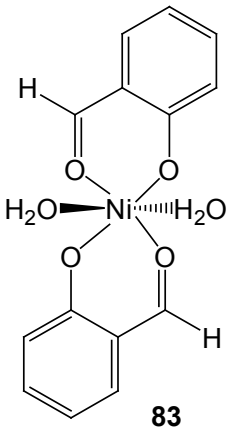
La primera referència d'addicions de Michael asimètriques catalitzades per níquel és de l'any 1991, a càrrec de Botteghi i Boga,[120] el catalitzador emprat es prepara *in situ* a partir del $Ni(acac)_2$ i diversos lligands homoquirals, en el millor dels casos es va aconseguir un e.e. del 38%.

Un parell de trets d'important rellevància d'aquests treballs és que cap d'ells havia aconseguit emprar com a acceptors de Michael compostos com l'acrilat d'etil i l'acrilonitril, també cal destacar que en el camp de la creació de centres quaternaris i d'inducció estereoselectiva, tant important en la química mèdica i altres disciplines relacionades, els avenços aconseguits fins aquell moment eren molt petits.

Dins el nostre grup de recerca, el doctor J. Clariana, va sintetitzar el bis(salicilaldehidat) de níquel (II) dihidratat **83** ($Ni(sal)_2{\cdot}2H_2O$) (**figura 24)** aquest nou catalitzador suprimia el problema

[120] Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Boga, C., *J. Mol. Catal.*, **1991**, *66*, 7.

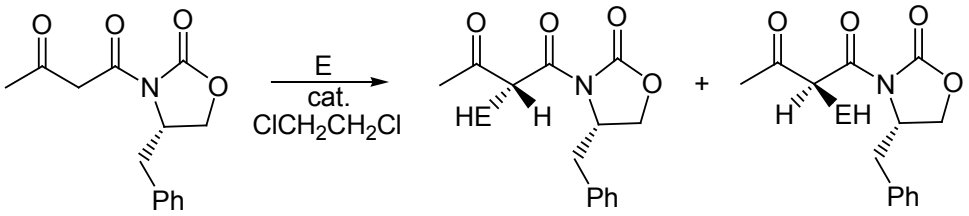
d'addicions de Michael paral·leles causades pel lligand del catalitzador oferint la mateixa eficàcia catalítica en addicions de Michael sobre la (4*S*)-3-acetoacetil-4-benziloxazolidin-2-ona (**esquema 61, taula 16** comparar entrades 1-2, 3-4 i 5-6), a més a més, va permetre obtenir excessos diastereoselectius del 48% en el millor dels casos utilitzant com a electròfil l'azodicarboxilat d'etil (entr.4).[112]



83

$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$

Figura 24



Esquema 61

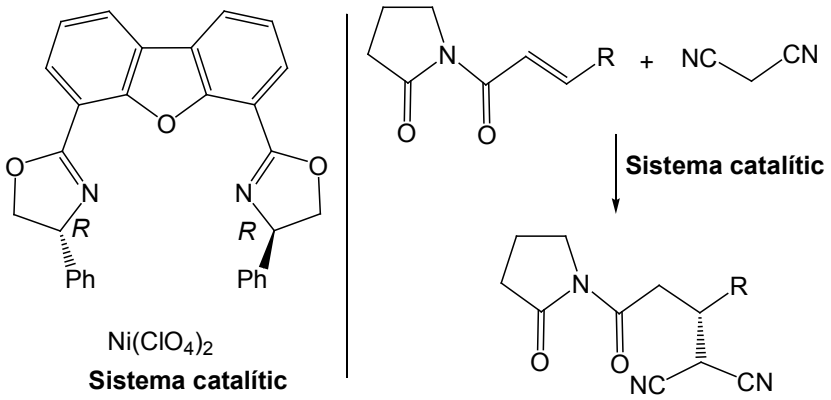
Entr.	E	Cat.	T	temps	Rdt. %
1	CH_2=CHCOCH_3	$Ni(acac)_2 \cdot 2H_2O$	Tªamb.	17h	97
2	CH_2=CHCOCH_3	$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$	Tªamb.	39h	88
3	EtOCON=NCOOEt	$Ni(acac)_2 \cdot 2H_2O$	Tªamb.	18h	94
4	EtOCON=NCOOEt*	$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$	Tªamb.	12h	97
5	BzOCON=NCOOBz	$Ni(acac)_2 \cdot 2H_2O$	0ºC	4d	100
6	BzOCON=NCOOBz	$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$	0ºC	72h	100

*Exemple en el que s'aconsegueix un excés diastereomèric del 48%

Taula 16

[112] Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron,* **1999**, *55*, 7331.

A partir d'aquest moment, i degut a la importància del tema, han aparegut diverses publicacions amb sistemes catalítics de níquel per a addicions de Michael estereoselectives a mode d'exemple es poden citar els treballs de Kanemasa[121] (**esquema 62**), Christoffers[41] i Evans.[46]

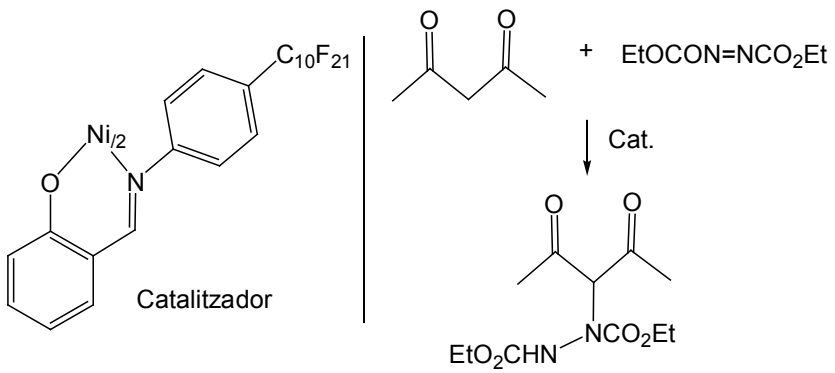


91% e.e. en el millor dels casos

Esquema 62

Una altra millora aportada a les addicions de Michael, dins del nostre grup de treball, es va aconseguir amb la síntesi del complex de níquel d'una base de Schiff del salicilaldehid que presenta una cadena perfluoroalquílica (**esquema 63**), aquest complex de níquel permet dur a terme l'addició de Michael en un sistema bifàsic orgànic-perfluorat,[32] aquests sistemes es caracteritzen per ser miscibles a Tª elevades i immiscibles a temperatura ambient. El catalitzador preparat és soluble en la fase perfluorada, mentre que, els productes de partida i reactius de l'addició de Michael són solubles en la fase orgànica, de manera que durant la reacció la temperatura del sistema s'eleva aconseguint una homofase i en acabar la reacció es torna a refredar recuperant el catalitzador en separar-se les fases.[122] En el cas descrit al nostre grup la fase fluorada es pot reutilitzar fins a 4 vegades (**esquema 63**).[32]

[121] Kennosuke, I.; Oderaotoshi, Y.; Kanemasa, S., *Tetrahedron Asymm.*, **2003**, *14*, 635.
[41] Christoffers, J.; Röβler, U.; Werner, T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 701.
[46] (a) Evans, D.A.; Seidel, D., *J. Am. Chem. Soc.,* **2005**, *127*, 9958. (b) Evans, D.A.; Mito, S.; Seidel, D., *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 11583.
[32] Meseguer, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *Tetrahedron Lett.,* **2000**, *41*, 4093.
[122] Horváth, I. T., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 641.



Rdt. : 96, 96, 95, 77, 25%

Esquema 63

3.2.1.2 Addicions de Michael catalitzades per espècies de coure

Ja s'ha fet esment, que l'any 1972, Saegussa i col·laboradors fan referència a l'acció catalítica de sistemes binaris Cu_2O/RNC sobre la reacció de Michael entre diverses dicetones i un nombre reduït d'acceptors de Michael (esters-α,β-insaturat i nitrils-α,β-insaturat).[9] Alguns dels seus experiments varen generar adductes de Michael amb centres quaternaris.

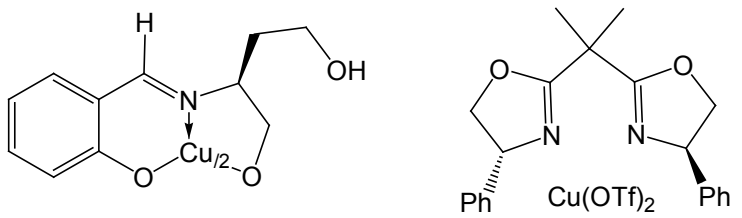
Nelson també fa alguns estudis comparatius d'addicions de Michael emprant $Ni(acac)_2$ i $Cu(acac)_2$,[123,124] dels que s'observa que la reactivitat depèn de l'electròfil.

Posteriorment, Desimoni i col·laboradors estudien la capacitat catalítica de l'acetat de coure monohidrat en l'addició de compostos β-dicetónics/β-cetoesters a cetones α,β-insaturades.[12] Aquest grup d'investigació també aporta estudis mecanístics que es comentaran posteriorment.

Les referències bibliogràfiques posteriors d'addicions de Michael amb complexos de coure fan cita a la catàlisi asimètrica. D'aquestes referències volem destacar les aportacions de Desimoni i col·laboradors,[125] que obtenen fins a un 70 % de e.e., emprant un catalitzador quiral de coure (**figura 25**). Així mateix considerem importants els treballs de Jørgensen,[43] que aconsegueix un e.e. del 98% emprant un complex quiral del tipus Cu-bisoxazolina (**figura 25**) en la catàlisi d'addicions de β-cetoesters i derivats d'azodicarboxilats.

Comentar novament, que electròfils poc actius com l'acrilat d'etil i l'acrilonitril són poc emprats en els treballs comentats. Únicament s'utilitzen en el treball de Saegussa sota catàlisi de Cu(I).

[9] Saegusa, T.; Ito, Y.; Tomita, S.; Kinoshita, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **1972**, *45*, 496.
[123] Kenney, J., W.; Nelson, J. H.; Henry, R., A., *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, **1973**, 690.
[124] Howels, P., N.; Kenney, J., W.; Nelson, J., H.; Henry, R.A., *Inorg. Chem.*, **1976**, *15*, 124.
[12] Coda, A. C.; Desimoni, G.; Righetti, P.; Tacconi, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1984**, *114*, 417.
[125] Desimoni, G.; Dusi, G.; Faita, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4131.
[43] (a) Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 2420. (b) Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **2003**, *42*, 1367. (c) Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K.A., *J. Org. Chem,* **2003**, *14*, 635.



G. Desimoni 1995 **K.A. Jørgensen 2003**

Figura 25

3.2.2 Estudi comparatiu de diferents complexos de níquel i coure derivats del salicilaldehid en les adicions de Michael

Dins del nostre grup d'investigació, com ja s'ha comentat anteriorment, ja s'havia provat l'eficiència catalítica del complex $Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$, **83**,[13a] veure **esquema 61, taula 16** (pàg. 73-74), que presentava l'avantatge d'eliminar interferències del lligand en la reacció d'addició de Michael. Per aquesta raó, es va considerar adient emprar complexos derivats del salicilaldehid en aquest estudi comparatiu.

La catàlisi de les addicions de Michael amb complexos de metalls de transició és una catàlisi homogènia, no obstant, un problema habitual és la manca de solubilitat que moltes vegades presenten els complexos metàl·lics en el medi de reacció. Per tant, un dels reptes d'aquest treball de recerca és arribar a obtenir un catalitzador homogeni per a les addicions de Michael que presenti les següents característiques:

- Gran capacitat catalítica, preferiblement, que permeti que les addicions de Michael es donin a temperatura ambient i en un temps raonable
- Màxima solubilitat en el medi de reacció
- Gran ventall d'acceptors de Michael
- Elevat rendiment

Els primers catalitzadors que es provaren són el mateix $Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$ **83**, com a referència**,** el mateix $Ni(sal)_2$ deshidratat, **84**, i el complex anàleg amb coure (II), $Cu(sal)_2$, **85** (**figura 26**). La deshidratació del complex de níquel es va aconseguir deixant el compost en l'estufa de buit a una temperatura de 80ºC durant una nit. La solubilitat en els dissolvents més emprats per aquesta reacció en el nostre grup (toluè, 1,2-dicloroetà) és superior per el complex de coure que per els complexos de níquel.

[13a] Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron,* **1999**, *55*, 7331.

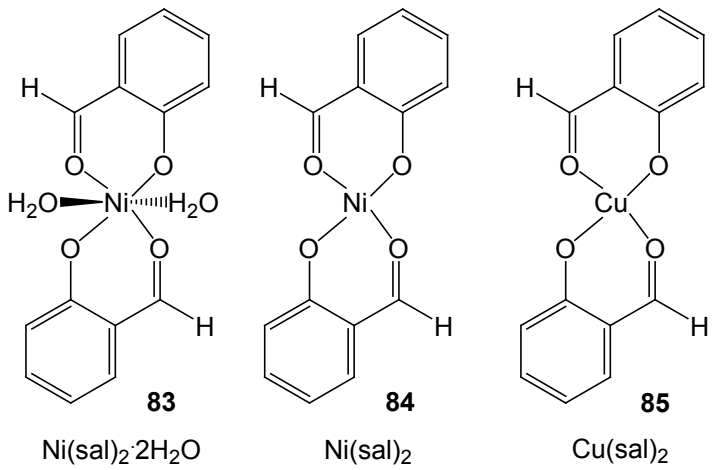
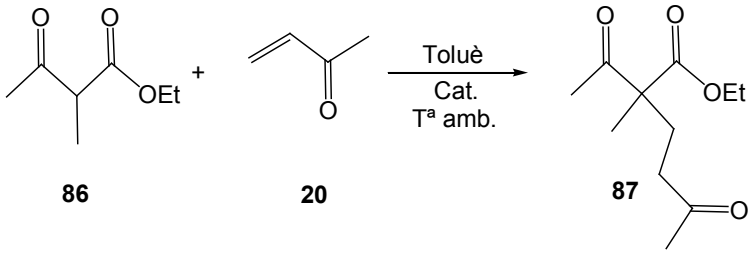


Figura 26

En a una primera aproximació vàrem escollir l'estudi de les addicions de Michael entre la 3-metil-2,4-pentanodiona amb la metil vinil cetona com a electròfil, emprant com a dissolvent toluè (**esquema 64**). En provar la capacitat catalítica d'aquests complexos (**taula 17**) es va trobar que la reacció amb complex de coure era més ràpida que amb els complexos de níquel. La diferència de capacitat catalítica pot ser deguda al canvi de metall o bé a les diferències de solubilitat que presenten els complexos. També es va observar que en eliminar les aigües de coordinació del complex de níquel, la velocitat de la reacció augmentava lleugerament, aquest fet es pot explicar per l'ampliació de les vacants de coordinació al voltant del centre metàl·lic.



Esquema 64

Experiment	Catalitzador (10%)	% conversió* a les 24h
1	$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$ **83**	62
2	$Ni(sal)_2$ **84**	67
3	$Cu(sal)_2$ **85**	92

*% de conversió mesurats com % desaparició del compost β-dicarbonílic.

Taula 17

Posteriorment, ens vàrem plantejar estudiar l'efecte de possibles modificacions en l'anell aromàtic del salicilaldehid, en una primera instància la substitució de l'anell aromàtic es va dur a terme en la posició *para* de l'anell, per tal d'evitar elevats impediments estèrics alhora de formar el catalitzador. En aquesta posició es varen introduir per una part un grup nitro, **88**, (grup electroatraient que pot millorar la capacitat de metall com a àcid de Lewis) i també es va introduir una cadena alquílica per tal de millorar la solubilitat del complex, **89** i **90**. Amb la intenció d'augmentar al màxim la solubilitat dels complexos metàl·lics en el medi de reacció es va considerar oportú que la cadena alquílica introduïda fos el *tert*-butil (**figura 27**). Un altre catalitzador que es va provar va ser el complex **91** que té com a lligands una base de Schiff del salicilaldehid (**figura 27**).

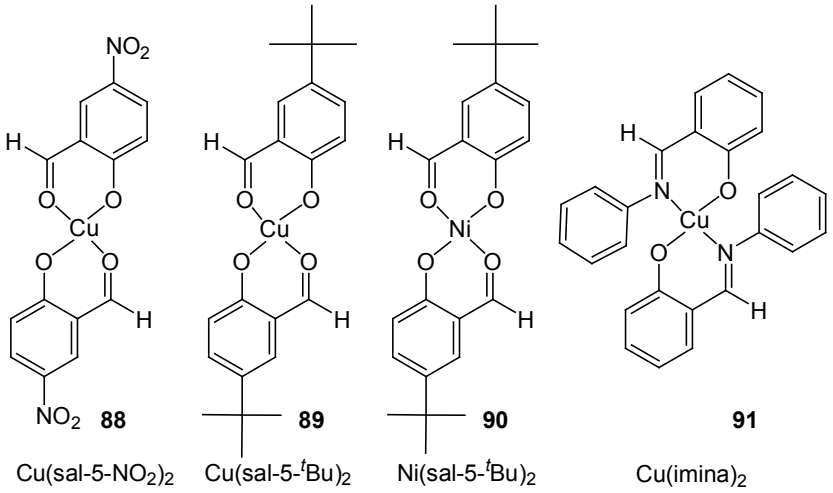
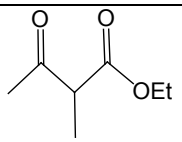
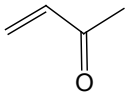
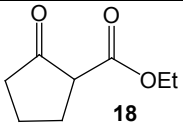


Figura 27

En la **taula 18** es mostren els resultats obtinguts en diferents addicions de Michael catalitzades pels complexos de la **figura 27**. Com a punt de referència, agafarem les addicions de Michael catalitzades per $Cu(sal)_2$, ja que va ser el complex que millors resultats va donar en els estudis preliminars (**taula 17**, pàg. 77).

En aquests estudis es comparen els temps de reacció necessaris per a una mateixa conversió. Es pot concloure:

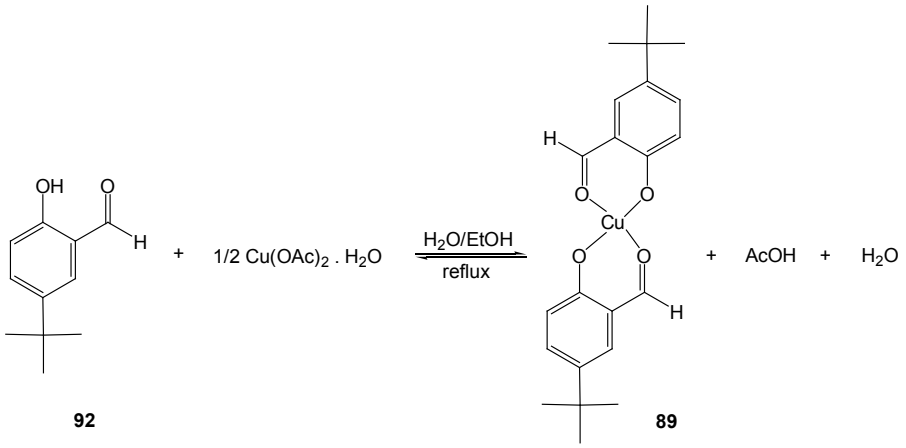
- Al comparar els experiments 1 i 2 s'observa que la presència d'un grup nitro en posició *para* no millora els resultats.
- El grup *tert*-butil en la posició *para*, provoca un augment de la solubilitat del catalitzador i conseqüentment millora la seva eficàcia catalítica (exp. 3 i 4).
- El β-cetoester cíclic, **18**, permet que les addicions de Michael tinguin lloc en un temps de reacció molt més curt i amb temperatures de reacció més moderades que el β-cetoester de cadena oberta, **86**, i per tant, serà el donador utilitzat en primera instància en ampliar el tipus d'acceptors de Michael.

Exp.	Nucleòfil	Electròfil	5% mol. Catalitzador	Dissolvent	Tª (ºC)	Temps h 100 % conv.
1	 **86**	 **20**	$Cu(sal\text{-}5\text{-}NO_2)_2$ **88**	Toluè	100	24
2	**86**	**20**	$Cu(sal)_2$ **85**	Toluè	100	23
3	 **18**	**20**	$Cu(sal)_2$ **85**	1,2-DCE	amb.	20
4	**18**	**20**	$Cu(sal\text{-}5\text{-}^{t}Bu)_2$ **89**	1,2-DCE	amb.	17
5	**18**	**20**	$Cu(imina)_2$ **91**	1,2-DCE	amb.	30
6	**18**	**20**	$Ni(sal\text{-}5\text{-}^{t}Bu)_2$ **90**	1,2-DCE	amb.	Problemes de seguiment

Taula 18

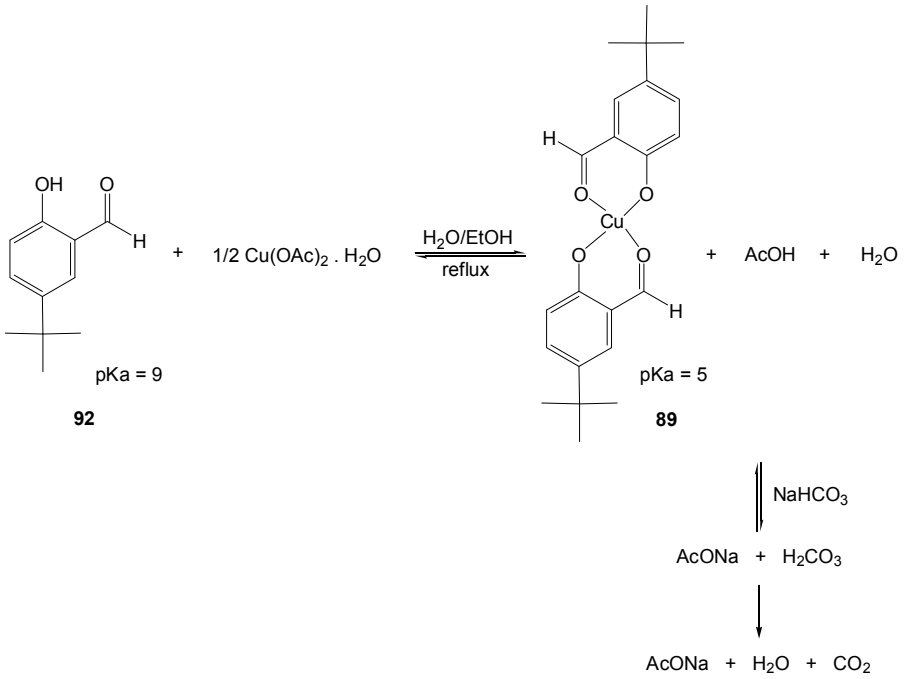
3.2.2.1 Optimització de la síntesi del bis-(5-*tert*-butilsalicilaldehiat) de coure (II), 89

Un cop comprovat que el millor catalitzador dels estudiats fins ara és el complex $Cu(sal\text{-}5\text{-}^{t}Bu)_2$, **89**, va ser necessària l'optimització de la seva síntesi. Inicialment la preparació d'aquest complex es va fer de manera anàloga al mètode d'obtenció del $Cu(sal)_2$**, 85**, amb un rendiment del 67% (**esquema 65**).



Esquema 65

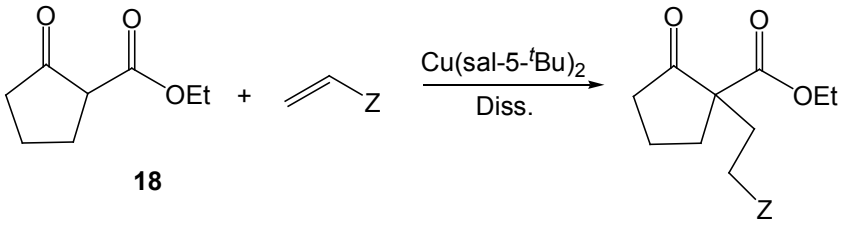
Una opció que podia resultar útil era treballar a un pH més bàsic de manera que es desplacés l'equilibri (**esquema 66**), no obstant, el canvi de pH no podia ser molt brusc ja que podríem fer precipitar el $Cu(OH)_2$, la manera de variar el pH lleugerament va ser la introducció de $NaHCO_3$, en petites porcions al llarg de la reacció. En una primera prova el total de $NaHCO_3$ afegit va ser 0.4 equivalents respecte salicilaldehid derivat (la resta de condicions queden iguals) i el rendiment augmentà fins el 88%. Finalment es va provar d'afegir un total de $NaHCO_3$ equimolar i aquesta vegada el rendiment fou del 97%.



Esquema 66

3.2.3 Reacció del 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, 18, amb diferents acceptors de Michael sota catàlisi del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89

Abans d'estudiar l'abast del catalitzador en front un ventall divers de electròfils, era necessari determinar el dissolvent més adient per aquest tipus de reaccions. Per això, es va realitzar la reacció del 2-oxociclopentancarboxilat d'etil , **18**, amb diferents acceptors de Michael (**esquema 67**) i en diferents dissolvents com el 1,2-dicloroetà (1,2-DCE), el toluè i en un dels casos també nitrometà. En la **taula 19** queden resumits els resultats obtinguts.



Esquema 67

Exp.	Electròfil	Diss.	T (ºC)	Temps[a]
1	**21**	Toluè	100	2 h
2	**21**	1,2-DCE	Reflux	17 h
3	**22**	Toluè	100	7 h
4	**22**	1,2-DCE	Reflux	23 h
5	**22**	Nitrometà	100	30 h
6	**20**	1,2-DCE	ambient	17 h
7	**20**	toluè	ambient	< 17h[b]

[a] Hores necessàries per a una conversió del 100% del nucleòfil.

[b] Aquesta reacció es dur a terme al llarg d'una nit i per tant, el temps final no va ser determinat amb exactitud.

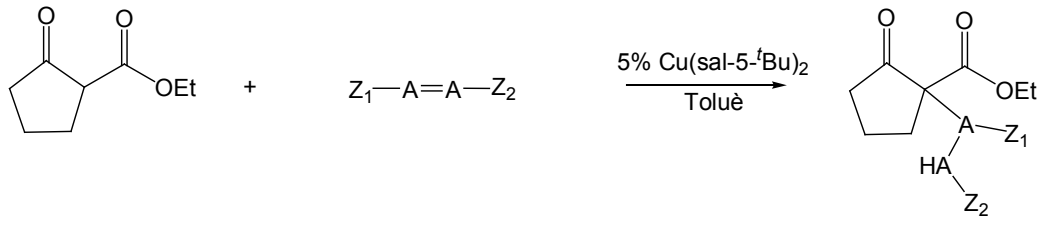
Taula 19

Podem dir, a la vista d'aquests resultats que dels diferents dissolvents emprats en aquest estudi el toluè permet obtenir temps de reacció més curts. De fet aquest dissolvent ha estat el més àmpliament emprat en les addicions de Michael estudiades en aquest treball de recerca.
Així doncs, les condicions de treball quedaran definides com:

Dissolvent: Toluè
Quantitat de catalitzador: 5% molar
Concentració del reactiu limitant: 1M

Amb les condicions de reacció establertes (**esquema 68**) es va procedir a realitzar les addicions de Michael del 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, amb diferents acceptors de Michael sota catàlisi del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**.
Un dels objectius d'aquesta tesi doctoral era ampliar el tipus d'acceptors de Michael. Si repassem breument la introducció podem observar que acceptors com la metil vinil cetona i els azodicarboxilats són àmpliament tractats. No obstant, d'altres compostos com l'acrilonitiril i l'acrilat d'etil, apareixen poc en els articles i en els casos en què apareixen es menciona sempre la dificultat per a que reaccionin.[9] Precisament en el nostre grup de treball, emprant el Ni(sal)$_2$, **84**, com a catalitzador, no s'havia aconseguit reacció d'aquests acceptors fins el moment d'iniciar aquest treball.[13a] També, s'han volgut provar altres acceptors diferents com són una olefina amb una cadena perfluoroalquílica, la 2-vinil piridina i la 4-vinilpiridina.

[9] Saegussa,T.; Ito, Y.; Tomita, S.; Kinoshita, H, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 496.
[13a] Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron,* **1999**, *55*, 7331.



18 **20-22, 27, 93-96** **97-103**

Esquema 68

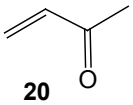
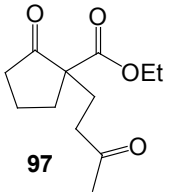
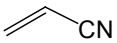
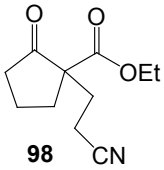
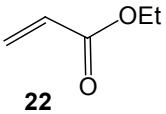
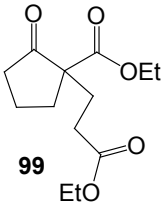
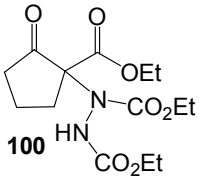
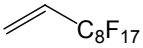
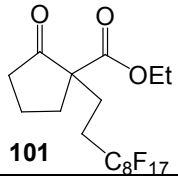
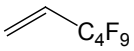
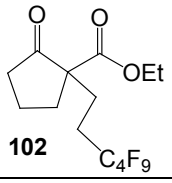
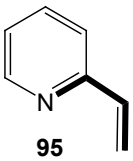
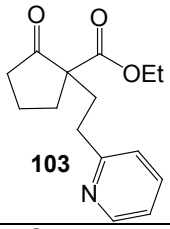
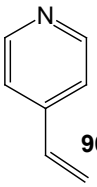
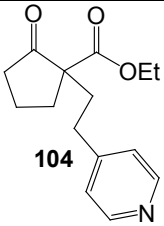
Les condicions de reacció i els resultats d'aquestes proves es recullen a la **taula 20**. Tal i com era d'esperar els electròfils més actius com la metil vinil cetona i l'azodicarboxilat d'etil permeten finalitzar la reacció en condicions de reacció més suaus (Tª amb.) i rendiments més elevats del 80 i 95% respectivament (exp. 1 i 4, **taula 20**). També s'han obtingut, amb rendiments moderats, els adductes de Michael provinents d'olefines menys actives com l'acrilonitril (52% rdt.) i l'acrilat d'etil (34% rdt.) (exp. 2 i 3, **taula 20**), augmentant així, el rang d'aplicació en quant a electròfils en comparació amb els resultats obtinguts prèviament al grup sota catàlisi de $Ni(sal)_2$. $2H_2O$, **83**. En els experiments 5, 6 i 7, tot i la completa desaparició de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, no s'aconsegueix aïllar amb èxit els adductes de Michael corresponents. En el cas de la *p*-vinilpiridina s'obté un rendiment del 10% que es comentarà amb més detall més endavant.

Un altre aspecte que és interessant de comentar és el tractament de la reacció. Un dels objectius del disseny i optimització d'un mètode és facilitar al màxim el tractament d'un cru de reacció i això és precisament el que es va intentar fer amb aquestes reaccions.

Per a la purificació del 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat d'etil, **97**, es varen realitzar dos assaigs. En un primer assaig es va cromatografiar el cru de reacció en columna de silica-gel emprant com a eluent hexà-èter 50:50, obtenint un 74% de rendiment. En una segona prova es va destil·lar al buit (3mbar) el cru de reacció amb evaporació prèvia del dissolvent. En aquesta destil·lació es recull una primera fracció a T $\leq$ 145ºC que conté restes del β-cetoester, **18**, i 5-*tert*-butilsalicilaldehid, **92**, i una segona fracció que destil·la a 155ºC que conté el producte pur, el rendiment obtingut en aquest nou procés de purificació és del 80% i, per tant, aquest segon mètode serà l'escollit com a procés òptim.

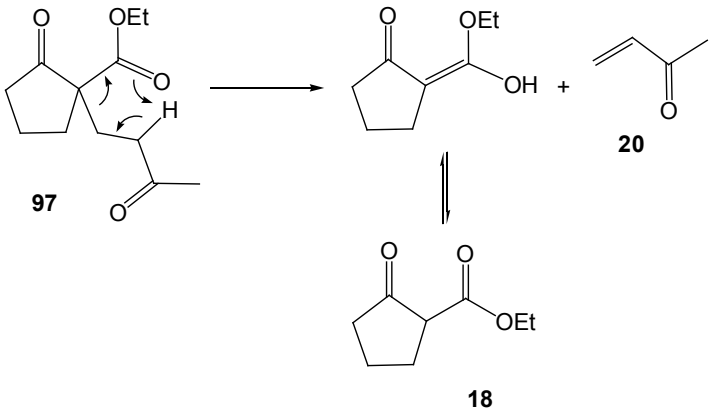
L'aparició novament de β-cetoester, **18**, en la primera fracció de destil·lat, ens indica que durant el procés de destil·lació es dóna la retroaddició de Michael. A la literatura existeixen exemples d'inestabilitat d'alguns adductes de Michael.[126] Sovint la retroaddició s'observa en la purificació dels productes, per tant, això porta a pensar que aquest procés no està catalitzat, segurament passa per un intermedi de transició cíclic de 6 membres tal i com es mostra a l'**esquema 69**.

[126] Shapiro, S.L.; Bandurco, V.; Freddman, L., *J. Org. Chem.,* **1962**, *27*, 174.

Exp.	Electròfil	Mols E / mols 18	Producte	Tª (ºC)	t (h)	Conv. %[a]	Rdt. %
1	 **20**	5	 **97**	amb.	4	100	80
2	 **21**	6	 **98**	100	2	100	52
3	 **22**	6	 **99**	100	7	100	34
4	$EtO_2CN{=}NCO_2Et$ **27**	2	 **100**	amb.	1	100	95
5	 **93**	1	 **101**	reflux	20	100	0
6	 **94**	1	 **102**	100	31	100	0
7	 **95**	3	 **103**	100	44	100	0
8	 **96**	3	 **104**	100	48	100	10

[a] Conversió respecte el 2-oxociclopentancarboxilat d'etil , **18**.

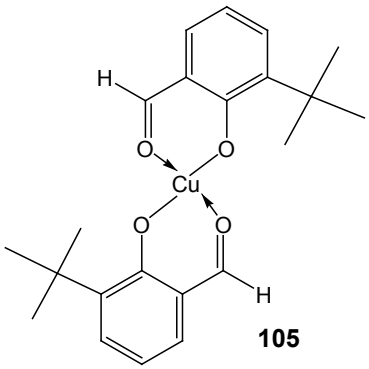
Taula 20



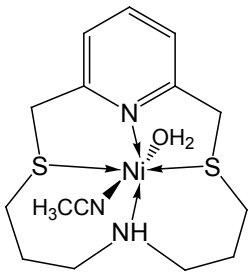
Esquema 69

En aquest punt ens va semblar interessant provar la purificació del producte **98** mitjançant extraccions amb solucions de diferents pH. En una primera sèrie d'extraccions es treballa amb CH_2Cl_2-$HCl_{(aq)}$ de manera que es trenqui el catalitzador de coure. Seguidament la fracció orgànica restant s'extreu amb una solució bàsica permetent així eliminar les traces generades del derivat del saliciladehid **92**, en forma del corresponent salicilaldehidat. Així doncs, el cru de l'experiment 2 es va extreure en aquestes condicions emprant com a solució bàsica una solució saturada de K_2CO_3, però en aquestes condicions no es va poder separar el 5-*tert*-butilsalicilaldehid, **92**, del producte final, **98**. En un nou intent s'utilitza com a solució bàsica NaOH pH = 14. Després de molts rentats s'aïlla l'adducte de Michael amb un rendiment molt baix. Donat que tampoc es trobaren unes condicions cromatogràfiques idònies per a la purificació del producte **98**, es va repetir la destil·lació fraccionada comentada anteriorment. El producte destil·la a 165ºC a 3 mbar de pressió. A més, en aquesta reacció el rendiment obtingut va variar significativament amb el dissolvent. Quan s'emprà el 1,2-dicloroetà el rendiment fou del 34% mentre que amb toluè el rendiment va augmentar fins el 52%.

La reacció entre 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i l'acrilat d'etil, **22**, s'ha estudiat també amb altres catalitzadors. S'han assajat, a més del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$ **89**, un anàleg que conté la cadena alquílica a la posició 3, Cu(sal-3-^{t}Bu)$_2$, **105**, (**figura 28**). Encara que som conscients de que aquest canvi de posició de la cadena alquílica augmenta l'impediment estèric al voltant del metall, s'ha volgut assajar donat que el producte de partida és molt més barat. Per últim també s'ha volgut provar un catalitzador molt diferent als emprats fins ara, el $[Ni(C_{18}H_{20}N_2S_2)\ H_2O\ CH_3\ CN\}^+BF_4^-$, **106**, (**figura 28**), cedit pel grup d'investigació dels Drs J. Casabó i Ll. Escriche. En la **taula 21** queden resumits els resultats obtinguts.



105



106

Figura 28

Exp.	Catalitzador	Dissolvent	T (ºC)	T (h)[a]
1	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**	Toluè	100	7
2	Cu(sal-3-^{t}Bu)$_2$, **105**	Toluè	100	48
3	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**	1,2-DCE	100	30
4	[Cu($C_{18}H_{20}N_2S_2$) H_2O CH_3CN}$^+BF_4^-$, **106**	1,2-DCE	100	45

[a] temps necessari per a una conversió del 100% del nucleòfil **18**

Taula 21

L'efectivitat catalítica del complex **105** no és tan bona com la del complex **89** i per tant tot i ser més econòmic no es pot substituir per l'emprat fins el moment (exp. 1-2, **taula 21**). El complex iònic [Ni($C_{18}H_{20}N_2S_2$) H_2O CH_3 CN}$^+BF_4^-$, **106**, presenta baixa solubilitat en toluè, per això, per fer la comparativa entre els complexos **106** i **89** es varen realitzar les reaccions en el si de 1,2-dicloroetà. D'aquesta manera s'augmentava la solubilitat del complex **106** en el medi de reacció; novament però, els resultats obtinguts no eren millors que amb el Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** (experiments 3 i 4, **taula 21**).

Només es va tractar el cru de reacció obtingut amb toluè com a dissolvent i el Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, com a catalitzador. Les proves per a la purificació de l'adducte de Michael **99** varen ser les mateixes que pel producte anterior. Només cal destacar que el producte presentava retroaddicó en les extraccions amb NaOH. La destil·lació fraccionada continua essent el millor mètode i s'obté un 34% de rendiment. El punt d'ebullició d'aquest producte, **99**, en la destil·lació al buit és de 165ºC (P = 3 mbar).

La reacció entre 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i les olefines polifluorades, **93** i **94**, implica la utilització d'olefines que ens podria donar informació mecanística en quan a la necessitat o no de coordinació de l'electròfil a través d'un carbonil.

Ambdues reaccions presenten una conversió del 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, del 100%. Per a purificar els adductes de Michael es provaren molts mètodes, dels que a continuació es farà esment, no obstant, no s'aconsegueix aïllar i purificar els productes. Tot i

que, estudis espectroscòpics, tal com, IR (varies bandes entre 1000-1230 cm^{-1}), ^{19}F-RMN (pics a –129.73, -126.60, -123.31, -122.43, -117.88), MS (M-20 indicador de F) mostren l'existència dels productes.
Els mètodes de purificació provats varen ser:

1. Extraccions primer amb CH_2Cl_2 i $NH_{3\,(aq)}$ diluït, posteriorment la fase orgànica s'extreu amb dissolvent perfluorat (GALDEN HT135, que és un perfluoropolieter) però els adductes de Michael, **101** i **102**, no són solubles en aquest dissolvent.

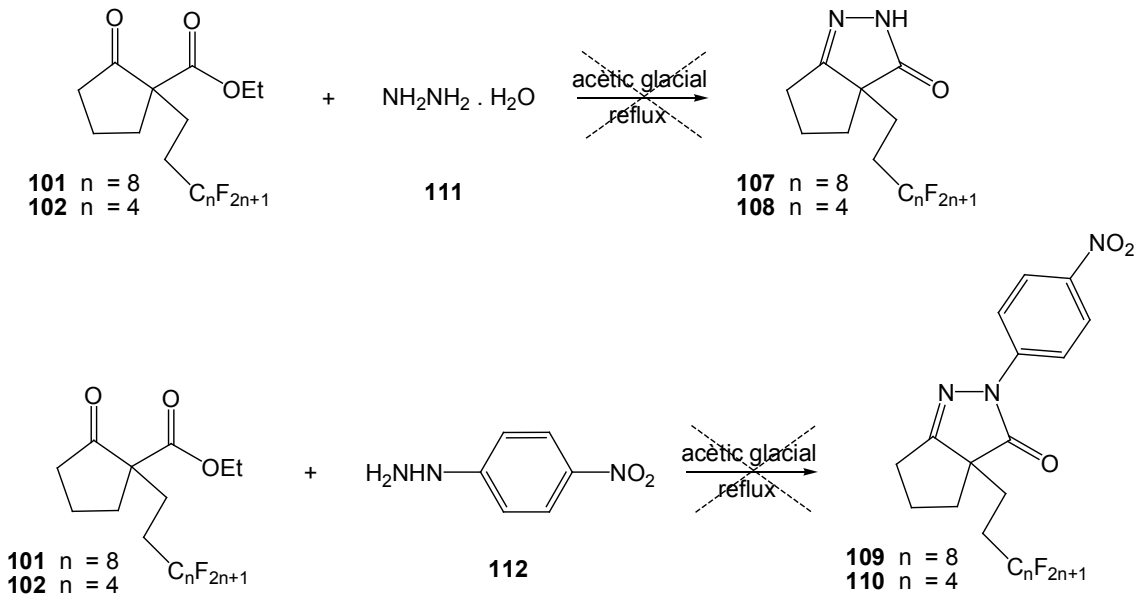
2. La fase orgànica de la primera extracció s'evapora i es fa una digestió amb hexà calent. Observem l'extracció tant del 5-*tert*-butil-salicilaldehid, **92**, com dels adductes de Michael, **101** i **102**. Una cromatografia en gel de sílice posterior i emprant com a fase mòbil hexà-AcOEt 3:7 i de polaritat creixent, tampoc no resulta efectiva.

3. Es va intentar derivatitzar els productes **101** i **102**, sense bons resultats (**esquema 70**). Els productes **107** i **108** no es varen poder aïllar.

Algunes de les addicions de Michael realitzades en aquest treball pretenen ajudar a esbrinar el mecanisme catalític, si ens fixem en els mecanismes proposats fins ara (**Esquema 5**, pàg. 10), [7, 10, 54] es requereix que l'acceptor de Michael presenti una configuració *cisoide* entre el doble enllaç terminal i el grup electroatraient que activa l'enllaç insaturat. Per tal de contrastar aquesta proposició, es provaren les addicions de Michael entre el 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i la 2-vinilpiridina, **95**, (exp 7 pàg. 73) i la 4-vinilpiridina, **96**, (exp 8 pàg. 73). La 2-vinilpiridina, **95**, pot adoptar aquesta configuració *s-cis* proposada com a necessària (**Figura 29**, marcat en negreta), mentre que, en la 4-vinilpiridina, **96**, el doble enllaç continua essent activat gràcies a la conjugació de l'anell, però degut a la separació espaial entre el doble enllaç i l'àtom electronegatiu no té la possibilitat d'adoptar aquesta configuració *cisoide*.
S'ha assajat la purificació del producte **103**, provinent de la 2-vinilpiridina, **95**, mitjançant una extracció simple amb CH_2Cl_2 i $NH_{3\,(aq)}$ diluït, seguit de destil·lació al buit. A través d'una cromatografia en columna de sílica-gel amb fase mòbil AcOEt-hexà 7:3 o fent un tractament amb carbó actiu, totes elles sense èxit i amb presència de retroaddició. La destil·lació directa o cromatografia en columna directa des del cru de reacció tampoc aporten cap millora.
Per l'adducte **104** s'empren condicions similars a les comentades pel producte anterior però en cap de les condicions s'aconsegueix aïllar l'adducte de Michael en un % superior al 10%. En una de les proves s'afegeix a la reacció un 1% d'hidroquinona, **113**, com a inhibidor radicalari per evitar així la possible polimerització de la vinilpiridina, però no millora el procés. Com a

[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259; (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[10] (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.
[54] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921. (b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.

prova de purificació addicional de l'adducte **104** respecte l'apartat anterior, es prova la derivatització d'aquest compost per reacció amb monohidrat d'hidrazina, **111** (**esquema 70**), resultant un cru de reacció molt complex.



Esquema 70

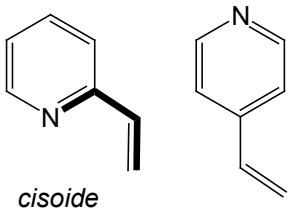
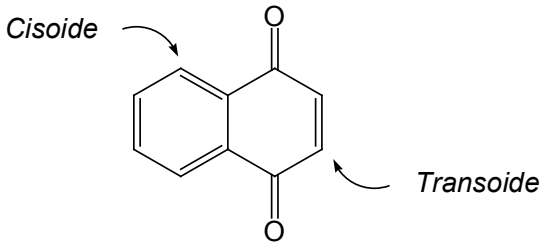


Figura 29

Per tant, aquestes reaccions amb les vinil piridines no ens aportarien dades fiables per a una nova aportació mecanística.

Es busca, doncs, un nou acceptor amb estereoquímica en el doble enllaç activat que ens permeti contrastar la reactivitat entre una configuració *s-cis* i *s-trans* de l'acceptor. El producte escollit per aquesta fita és la naftoquinona **114** (**figura 30**).



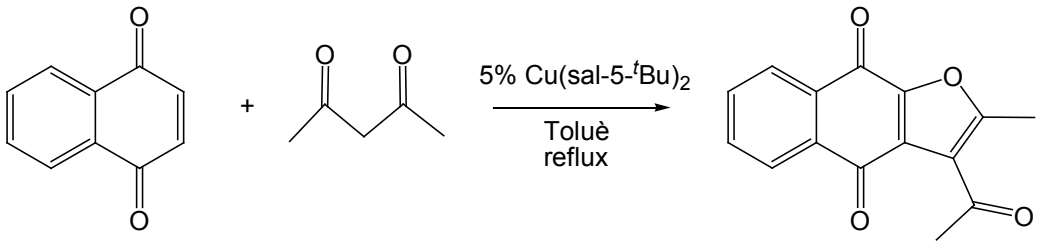
114

Figura 30

3.2.4 Reacció de l'acetilacetona, 115, amb la naftoquinona, 114, sota catàlisi del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89

La reacció indicada a l'**esquema 71** ens va portar a la formació del compost **116** amb un 12% de rendiment. La formació d'aquest producte, **116**, es justifica per la combinació de diverses addicions conjugades i un seguit d'oxidacions (**esquema 72**) que recorden a la formació industrial de l'aigua oxigenada a partir de l'oxigen atmosfèric i l'antraquinona (**esquema 73**);[127] essent la primera reacció del *tandem* una addició de Michael entre l'acetilacetona, **115**, i la naftoquinona, **114.** El rendiment global per l'obtenció del compost **116** no és gaire elevat però similar al donat a la literatura per a l'obtenció del mateix producte en una reacció en 3 etapes a partir de la 2-hidroxi-3-aeton-1,4-naftoquinona (14%).[128]

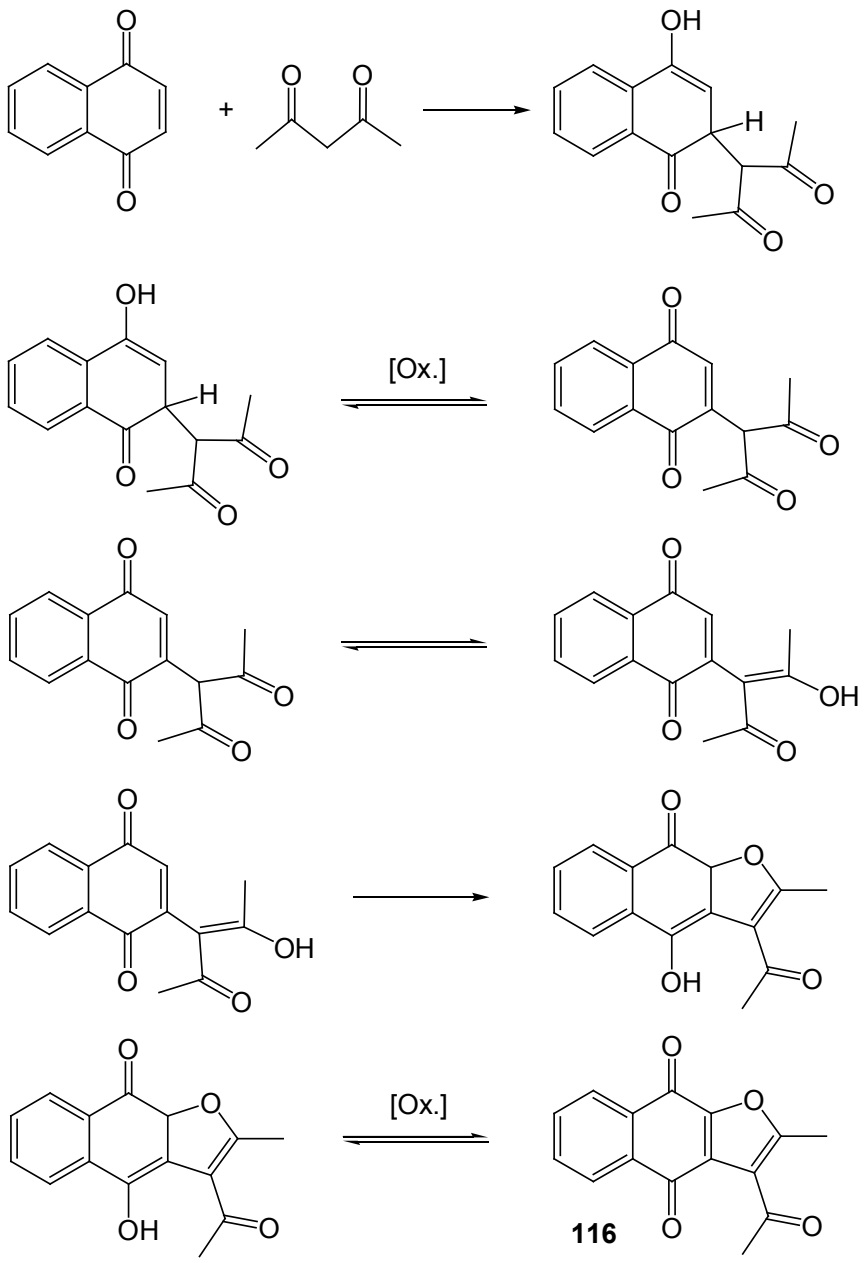
Per tant, a la vista dels resultats, podem descartar la necessitat d'una configuració *cisoide* en l'acceptor per a que es doni la reacció, tal i com es justifica a la literatura.[7a] No obstant, en el cas en que l'acceptor presenta una configuració *transoide* l'addició presenta una cinètica més lenta. Probablement, això és degut a que en aquesta configuració la coordinació de l'acceptor al metall resulta més difícil, i per tant, no hi ha l'augment d'electrofília que aquesta coordinació suposa per l'acceptor.



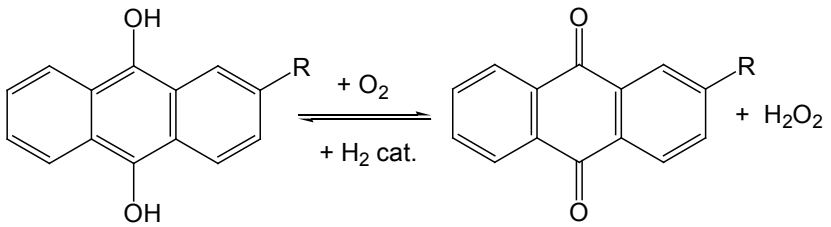
114 **115** **116**

Esquema 71

[127] Büchner, W.; Schliebs, R.; Winter, K. H., *Industrial Inorganic Chemistry,* VCH, **1989**.
[128] Pratt, E. F.; Rice, R. G., *J. Am. Chem. Soc.,* **1957**, *79*, 5489.
[7a] Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259



Esquema 72

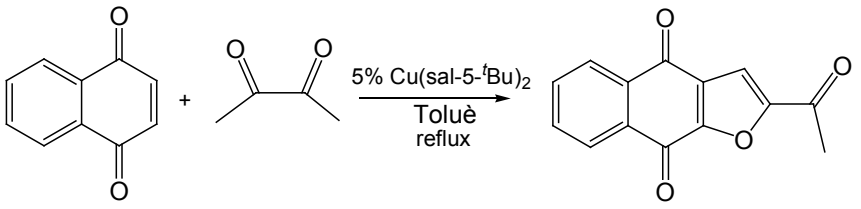


Esquema 73

El producte **117** és un producte natural que s'aïlla de la Tabebuia Cassinoides i que es caracteritza per les seves propietats biològiques com antileucèmic i citotòxic en front cèl·lules KB, K562 i P388.[129] En la medicina tradicional nord i sudamericana aquest producte s'ha emprat durant molts anys en el desenvolupament de fàrmacs antifúngics, bactericides antiinflamatoris i en fàrmacs per tractaments del càncer.[130]

A la literatura existeixen tres rutes diferents per a la síntesi d'aquest compost, totes elles parteixen de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona o derivats d'aquesta. Realitzant ciclacions oxidatives (per ozonòlisis o amb CAN) o bé ciclant inicialment seguit per la oxidació del producte intermig obtenen el compost **117** amb rendiments que varien entre el 30 i el 50%.[131,111]

A priori, sembla que es podria sintetitzar de manera anàloga al producte **116** emprant com a nucleòfil la butandiona, **118** (**esquema 74**) en un únic pas de reacció. Així que es va dur a terme la catàlisi pel complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**. Però, el cru de reacció no mostrava presència de **117**. Com a un últim intent de síntesi d'aquest producte natural s'assaja la reacció entre la natftoquinona i la butandiona sota catàlisi bàsica emprant DBU com a base. En aquesta ocasió, els reactius de partida reaccionaren donant un cru de reacció bastant complex on tampoc hi havia indicis del producte natural desitjat. En aquest punt, i donat que el tema es desviava de l'objectiu de la present tesi doctoral, es va decidir abandonar la síntesi del producte **117**.



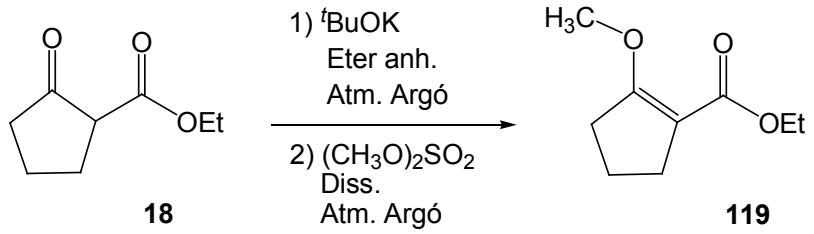
Esquema 74

3.2.5 Síntesi del 2-metoxi-1-ciclopentencarboxilat d'etil, 119

Un altre aspecte mecanísticament important és conèixer el tipus d'interacció entre el nucleòfil (β-cetoester en el nostre cas) i el catalitzador al llarg de la reacció. A la literatura i tal i com s'ha vist a la introducció (**esquema 5**, pàg. 10), els diferents autors proposen la interacció dels enolats dels compostos β-dicarbonílics o donadors de Michael i el metall.[7, 10, 54] Una possibilitat

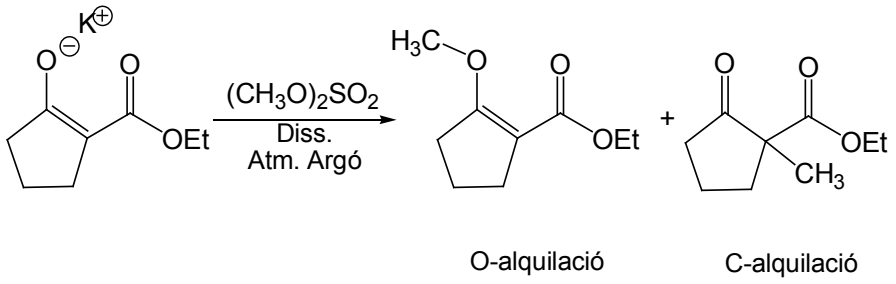
[129] (a) Kingston, L.A.; Rao, M.M., *Planta Med.,* **1980**, *39*, 230. (b) Rao, M.M.; Kingston, D.G.I., *J. Nat. Prod.,* **1982**, *45*, 600. (c) Heltzel, C.E.; Leslie Gunatilaka, A.A; Glass, T.E.; Kingston, D.G.I., *J. Med. Chem.,* **1987**, *30*, 2005.
[130] (a) Wagner, H.; Kreher, B.; Lotter, H., *Helv. Chim. Acta,* **1989**, *72*, 659. (b) Abbott, B.J.; Hartwell, J.L.; Leiter J.; Perdue, R.E.; Schepartz, S.A., *Cancer Res. (Supl.),* **1967**, *27*, 190.
[131] (a) Lee, Y.R.; Kim, B.S.; Kim, D.H., *Tetrahedron,* **2000**, *56,* 8845. (b) Hagiwara, H.; Sato, K.; Nishino, D.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **2001**, 2946. (c) Eyong, K.O.; Kumar, P.S.; Kuete, V.; Folefoc, G.N.; Nkengfack, E.A.; Baskaran, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2008**, *18*, 5387.
[111] Lee, Y.R.; Kim, B.S., *Synthetic Comm.,* **2001**, *31*, 381.
[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259; (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[10] (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.

que ens vàrem plantejar en el nostre grup és que la interacció del metall fos amb la forma enòlica i no amb l'enolat, per a comprovar aquesta proposta va semblar raonable la síntesi del compost **119** (**Esquema 75**) i l'estudi d'interacció d'aquest amb el metall que es comentarà més endavant.



Esquema 75

Aquesta reacció és va dur a terme generant l'enolat potàssic amb ^{t}BuOK en el si d'èter anhidre i la posterior addició del sulfat de dimetil. Aquesta addició es va provar en dos dissolvents diferents, DMF i HMPA sense diferències apreciables. Com es pot observar a l'**esquema 76** es poden generar dos regioisòmers, el regioisòmer desitjat (O-alquilació),i el de C-alquilació. El % dels regioisòmers de O-alquilació i C-alquilació és variable segons el temps de reacció (t = 1h, 91% O-alquilació: 9% C-alquilació). En augmentar el temps de reacció també augmenta el % de C-alquilació.



Esquema 76

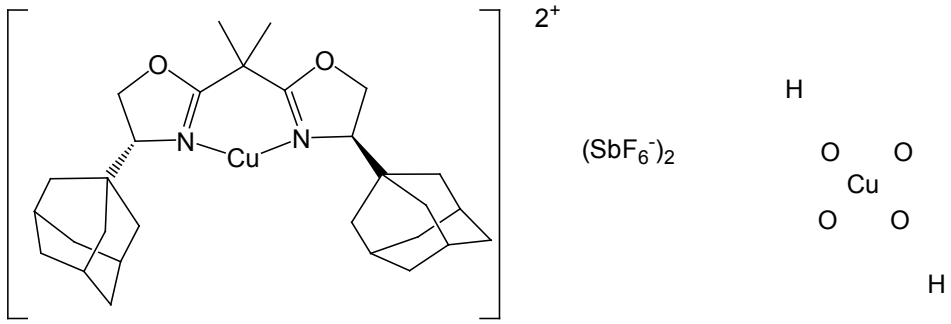
Per a la purificació de l'èter d'enol **119**, es va provar primerament fer una cromatografia en columna de sílica gel i emprant com a eluent hexà-AcOEt 7:3, però, es va obtenir un rendiment molt petit de l'èter d'enol. Una segona prova que resultà amb més èxit va ser una cromatografia amb el gel de sílice tamponat amb un 1% de trietilamina i els mateixos dissolvents com a eluents millorant el rendiment fins a un 35%. A al vista dels resultats sembla ser que l'èter d'enol descomposa amb el pH àcid de la sílica gel.

L'èter d'enol s'ha de conservar sota atmosfera d'argó i a baixes temperatures.

[54] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921.
(b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth., React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.

3.2.6 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per complexos de coure (II).

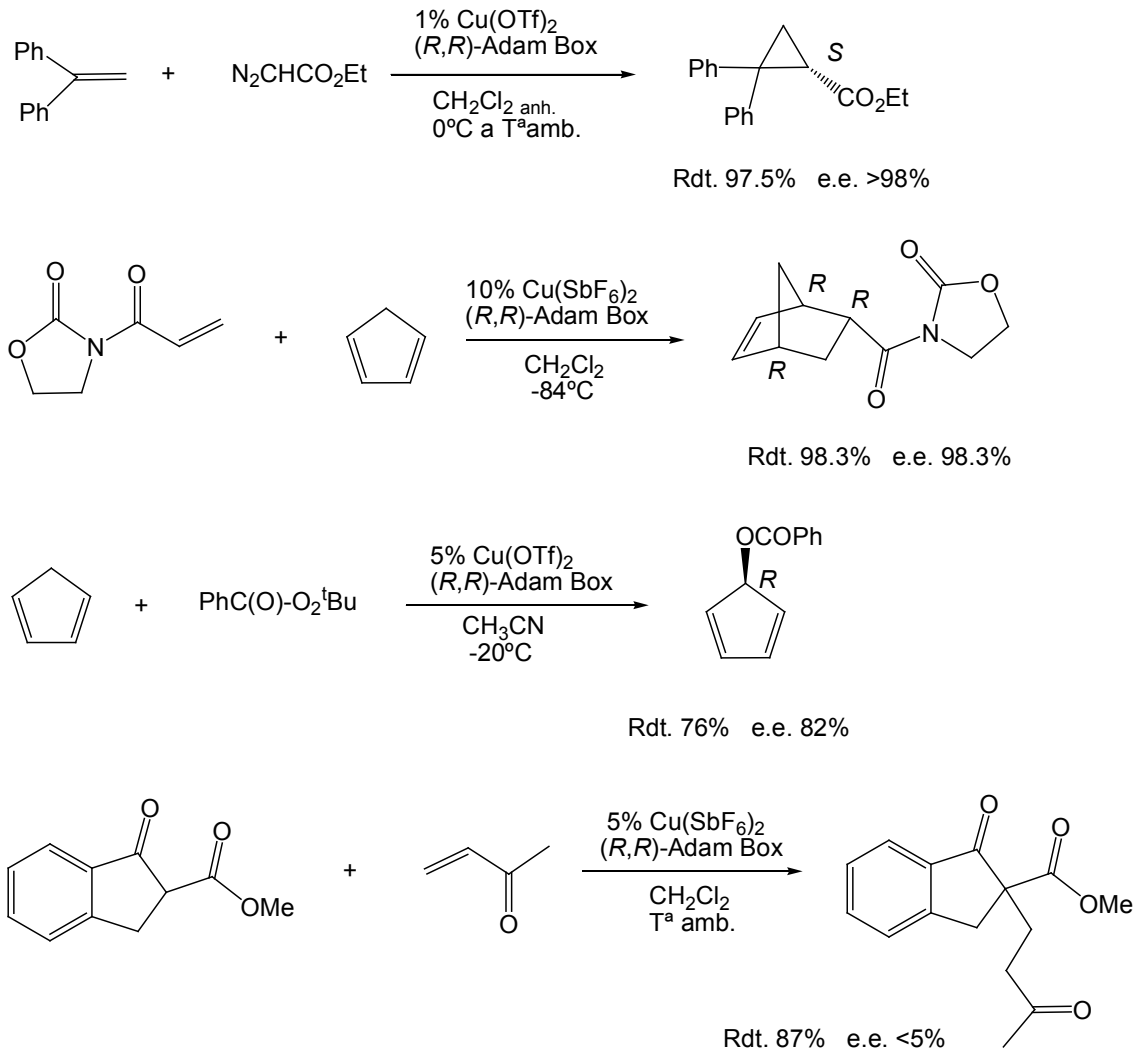
Tal i com s'ha comentat a la introducció, tot i l'extensa bibliografia que es pot trobar sobre l'addició de Michael catalitzada per metalls, les aportacions a l'estudi mecanístic són molt escasses (esquema 5**, pàg. 10**). [7, 10, 53] És per això, que dins del nostre grup d'investigació es troba adient aportar dades que permetin conèixer millor aquest mecanisme. Per a realitzar aquests estudis s'escolliren dos catalitzadors de coure (II) de naturalesa ben diferenciada, un complex iònic, **120** i un altre de covalent, Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$ **89** (veure **figura 31**), del que ja s'ha parlat anteriorment. El complex **120**, és un complex quiral tipus bis(oxazolina), que es prepara *in situ* mesclant $CuCl_2$ anhidre, Ag(SbF_6) i el lligand quiral (*R*,*R*)-Adam Box previ a la seva utilització com a catalitzador quiral. Recordem que ja s'ha comentat a la introducció que aquest tipus de lligand han esdevingut un dels tipus de lligands per a la catàlisi asimètrica més reeixits, versàtils i usats, degut a la seva fàcil accessibilitat i gran aplicabilitat a un ampli interval de transformacions catalitzades per metalls. De fet el lligand (*R*,*R*)-Adam Box es va preparar en el nostre grup de recerca contemporàniament a la realització de la present tesi doctoral i s'utilitzaren amb èxit en les reaccions de ciclopropanació, Diels-Alder i la oxidació al·lílica del ciclopentè (**Esquema 77**).[134] També es va estudiar les addicions de Michael emprant el lligand (*R*,*R*)-Adam Box complexat amb diferents metalls, entre ells el coure. Aquesta ocasió tot i obtenir bons rendiments químics l'excés enantiomèric no va ser molt elevat (**Esquema 77**).[134] D'aquí l'interès per estudiar aquest complex iònic de coure.



120 **89**

Figura 31

[7] (a) Christoffers, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259; (b) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *ARKIVOC*, **2005 (ix)**, 207.
[10] (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.
[53] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921. (b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.
[134] (a) Clariana, J.; Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., *Tetrahedron Asymm.,* **2002**, *13*, 1551. (b) Comelles, J., Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del vallès., **2008**.



Esquema 77

Recordem breument tres conceptes de les propostes mecanístiques existents:

- A la literatura generalment es proposa una coordinació de l'enolat del compost β-dicarbonílic al centre metàl·lic.
- Nelson i col·laboradors proposen que l'addició passa a través d'un intermedi *zwitteriònic.*
- Christoffers proposa una activació de l'acceptor mitjançant la coordinació amb el metall. En aquest cas, cal que l'acceptor adopti una conformació *s-cis*, per tal que l'addició tingui lloc. Aquest últim aspecte ja ha sigut estudiat i comentat en els apartats 3.2.3 i 3.2.4 (pàg. 86-90).

Tal i com ja s'ha comentat anteriorment, ens vàrem plantejar estudiar si la coordinació del nucleòfil amb el metall es dóna a través de l'enolat corresponent (**A**, **figura 32**) o mitjançant la seva forma neutra dicarbonílica o enòlica (**B**, **figura 32**).

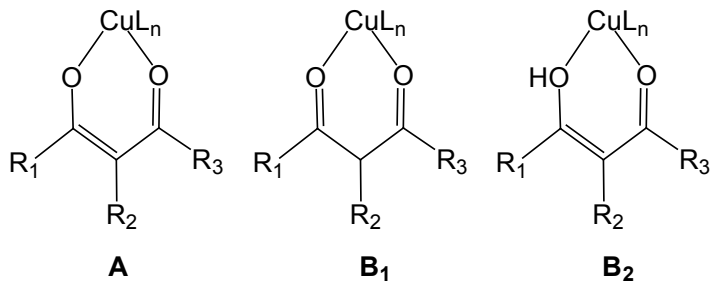
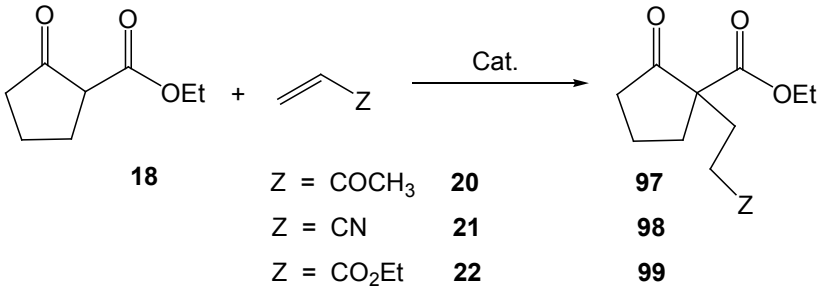


Figura 32

Es decideix utilitzar com a tècniques per a l'estudi mecanístic:

1. La espectroscòpia ESI-MS, per tal de detectar i identificar algun intermedi de reacció.
2. Les espectrometries d'infraroig, d'ultraviolat-visible, la cromatografia de gasos-FID i la voltamètria cíclica amb la intenció d'observar canvis en l'esfera de coordinació del metall al llarg de la reacció.
3. La conductimetria, que ens permetria realitzar estudis sobre l'aparició d'espècies carregades al llarg del mecanisme.

Com a nucleòfil model es va triar el 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i s'empraren diferents acceptors com la metil vinil cetona, l'acrilat d'etil i l'acrilonitril (**esquema 78**). Els diferents estudis amb ambdós complexos (**89 i 120**) es realitzen de forma paral·lela treballant en col·laboració amb el Dr. Josep Comelles.

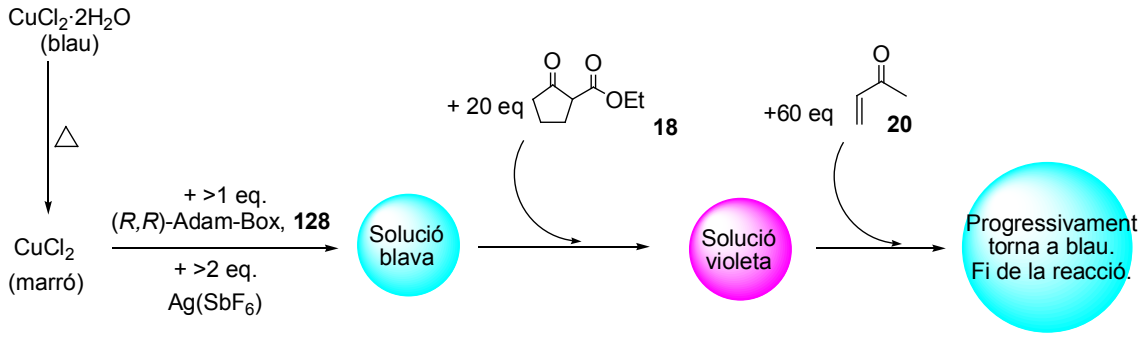


Esquema 78

3.2.6.1 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per [Cu(SbF$_6$)$_2$ + (R,R)-AdamBox], 120, mitjançant espectroscòpia UV-Vis i ESI-MS

Les variacions en coloració observada al llarg de les reaccions de Michael de l'**esquema 78** catalitzades per el sistema [Cu(SbF$_6$) + (*R*,*R*)-AdamBox], **120**, generat *in situ*, esquematitzada ens va portar a realitzar l'estudi de la reacció mitjançant l'espetroscòpia d'UV-Vis per tal

d'obtenir informació sobre els intermedis de la reacció, és a dir, sobre el mecanisme (**Esquema 79**).



Esquema 79

Tota interacció dels nucleòfils o electròfils amb el metall ha de comportar variacions en l'absorció UV-VIS i en cas de manca de interacció, l'UV-VIS resultant de la solució seria la suma dels espectres dels compostos per separat. La regió del visible (500-800 nm), donada l'evidència experimental de canvis de color, va ser la regió d'estudi. Així, es va començar per enregistrar els espectres dels components de la reacció de Michael en la seva forma pura, els espectres de mescles binàries o ternàries i per finalitzar també es va monitoritzar la reacció de Michael entre la metil vinil cetona, **20**, i 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18** (**Esquema 78**). Paral·lelament també es van enregistrar els espectres de masses mitjançant la tècnica ESI-MS[a] dels mateixos components i mescles de components. Per defecte les mescles de components són equimolars i s'ha treballat amb la mescla *meso+d,l* de lligand Adam-Box, **128**.

En la **taula 22** es mostren els resultats obtinguts per les dues tècniques quan s'han analitzat els diferents components en la seva forma pura. A continuació s'analitzaren mitjançant ambdues tècniques les diverses mescles de components. La **figura 33** mostra els resultats obtinguts de les mescles **A**, **B**, **C** i **E**, i la **taula 23** recull els obtinguts per espectrometria ESI-MS de les mescles **A**, **B**, **C** i **D**.

Els resultats obtinguts per la mescla **A** (color blau) evidencien la formació del complex iònic **120** generat *in situ* (regió 670-710 nm). S'identifiquen diverses espècies per espectrometria ESI-MS (**taula 23**) de la mescla **A**. Entre elles cal destacar l'espècie **120**-CH_3CN (**figura 34**) on el lligand Adam-Box, **128**, està coordinat al coure(II). També s'identifiquen altres espècies on el lligand Adam-Box està coordinat a coure(I)[132] i a plata(I).[133]

[a] realitzats en col·laboració amb la Dra. Anna Roglans de la Universitat de Girona, utilitzant un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar Navigator (Finnigan AQA ThermoQuest) equipat amb font de ionització d'electroesprai. L'aparell es va fer operar generalment 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 µl/min de CH_3CN/H_2O 70:30 v/v) era administrada a través d'una bomba d'HPLC P2000 (ThermoQuest) cap a la cambra d'ionització de l'electroesprai a 165ºC, i es va utilitzar nitrogen com a gas assecant i nebulitzant.

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

[133] Apareixen com a resultat de la preparació de la mescla Adam-Box + $CuCl_2$ + $Ag(SbF_6)$.

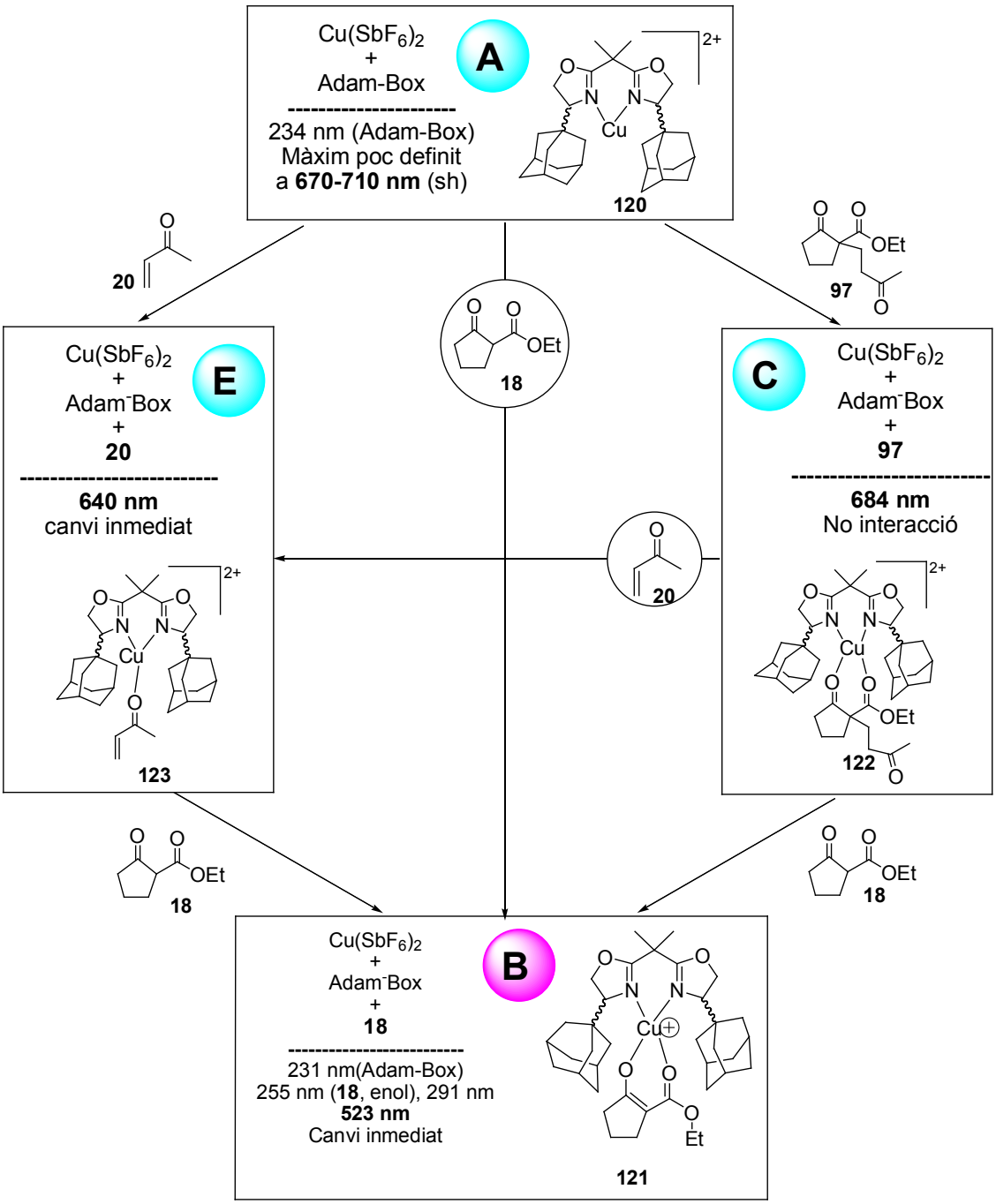
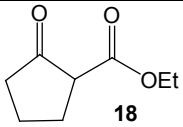
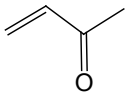
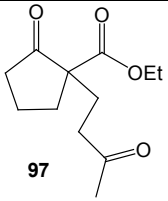

Cu(SbF6)2
+
Adam-Box
234 nm (Adam-Box)
Màxim poc definit
a 670-710 nm (sh)
A
120
20
97
18
Cu(SbF6)2
+
Adam-Box
+
20
640 nm
canvi inmediat
E
123
Cu(SbF6)2
+
Adam-Box
+
97
684 nm
No interacció
C
122
Cu(SbF6)2
+
Adam-Box
+
18
231 nm(Adam-Box)
255 nm (18, enol), 291 nm
523 nm
Canvi inmediat
B
121

Figura 33

Compost	UV-VIS $\lambda_{màx}$ (nm) (logε) 1,2-DCE	ESI-MS m/z
 **18**	257 (2.64)	157 $[M+H]^+$
 **20**	235 (2.04) 323 (1.43)	-
Adam-Box **128**	230 (2.53)	451 $[M+H]^+$
$Cu(SbF_6)_2$ **129**	750 (br)	-
 **97**	262 (2.14) 279 (2.16) 286 (2.16)	227 $[M+H]^+$ 244 $[M+NH_4]^+$ 249 $[M+Na]^+$ 290 $[M+Na+CH_3CN]^+$

Taula 22

Mescla	*Mescla de components*	*Espècies identificades*[a]
A[b,c]	Adam-Box, **128** + $Cu(SbF_6)_2$, **129**	*m/z* = 451 [Adam-Box + H]$^+$ *m/z* = 554-558 (554) [(Adam-Box)Cu(CH_3CN)]$^+$ *m/z* = 598-602 (600) [(Adam-Box)Ag(CH_3CN)]$^+$ *m/z* = 789-794 (791) [(Adam-Box)Cu(CH_3CN)SbF_6]$^+$, **120**-CH_3CN *m/z* = 963-967 (963) [(Adam-Box)$_2$Cu]$^+$ *m/z* = 1007-1011 (1009) [(Adam-Box)$_2$Ag]$^+$
B[b,c]	Adam-Box, **128** + $Cu(SbF_6)_2$, **129** + **18**	*m/z* = 668-672 (668) [(Adam-Box)Cu-**enolat-18**]$^+$, **121**
C[c]	Adam-Box, **128** + $Cu(SbF_6)_2$, **129** + **97**	*m/z* = 974-979 (976) [(Adam-Box)Cu(**97**)SbF_6]$^+$
D[c]	**18** + $Cu(SbF_6)_2$, **129**	*m/z* = 300-303 (300) [(**enolat-18**)Cu(CH_3CN)$_2$]$^+$, **124** *M/z* = 536-541 (538) [(**18**)Cu(CH_3CN)$_2SbF_6$]$^+$, **125** m/z = 610-614 (612) [(**18**)$_2$CuSbF_6]$^+$ *m/z* = 628-632 (630) [(**18**)$_2$Cu(H_2O)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 CH_3CN i diluïda en CH_3CN/H_2O a 70:30.
(c) Mostra dissolta en CH_2Cl_2 i diluïda en CH_3CN/H_2O a 70:30.

Taula 23

El següent pas fou l'estudi de les interaccions de la mescla **A** amb cada un dels reactius de la reacció de Michael, **18** com a nucleòfil, la metil vinil cetona **20** com a electròfil, i amb el producte final de la reacció entre els dos compostos anteriors, **97** (**taula 23**).

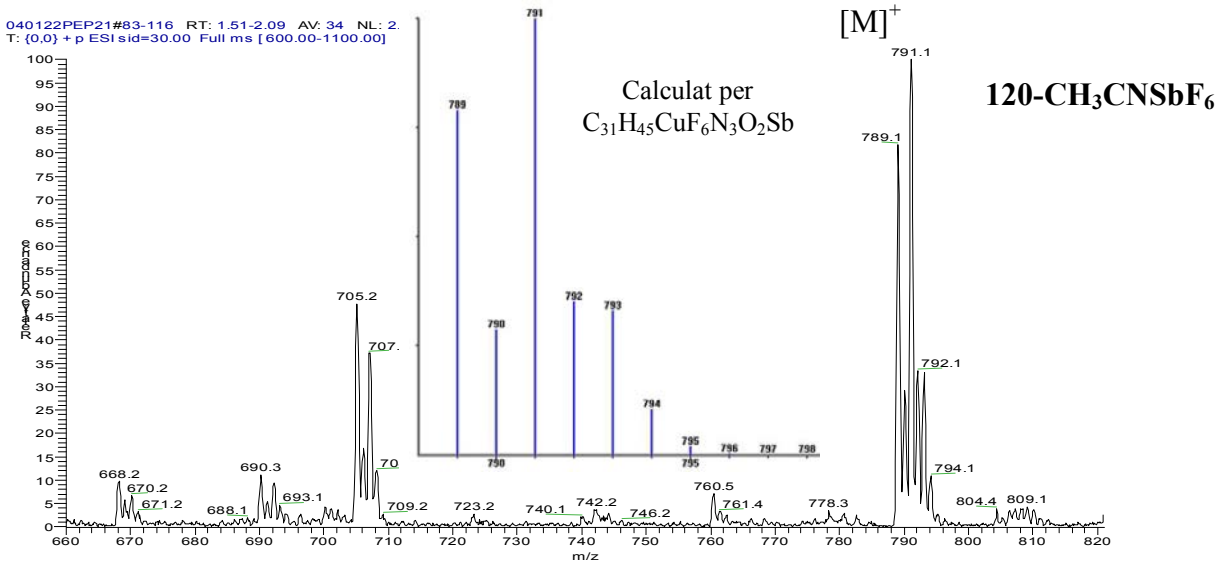
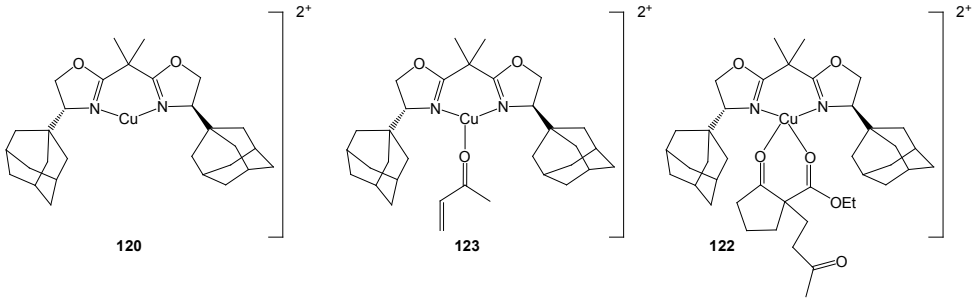


Figura 34

La mescla **E** (color blau) presenta un desplaçament hipsocròmic (de 670-710 a 640 nm) immediat (**figura 33E**), aquest fet convida a pensar en la formació d'un cluster ternari del tipus **123** (**figura 35**), però no s'ha detectat cap estructura semblant per espectrometria ESI-MS.
No s'evidencia cap tipus d'interacció per UV-VIS en la mescla **C** (color blau, **figura 33C**), però per l'espectrometria ESI-MS s'identifica el cluster ternari d'estructura **122**-(SbF_6) (**figura 35**). Aquest cluster evidencia la capacitat de les formes β-dicarboníliques neutres de coordinar el coure(II).



detectat per			
UV-Vis	Si	Si	No
ESI-MS	Si	No	Si

Figura 35

L'addició del β-cetoester, **18**, sobre qualsevol de les mescles **A**, **C** o **E** provoca un canvi immediat de coloració de blau a violeta (**figura 33B**), un comportament totalment diferent a l'observat fins ara en les mescles **C** i **E**. La mescla Adam-Box + $Cu(SbF_6)_2$ + **18** (**B**) mostra una interacció entre els tres components clarament definida per UV-Vis independentment de l'ordre d'addició. Al addicionar el β-cetoester, **18**, l'UV-Vis mostra immediatament un desplaçament hipsocròmic de les bandes fins a 523 nm. L'espectometria ESI-MS d'aquesta mescla permet identificar l'espècie **121** (**figura 36**), complex ternari on el lligand Adam-Box i el cetoester **18**, en la seva forma enolat, coordinen a la vegada al centre metàl·lic de coure (II).

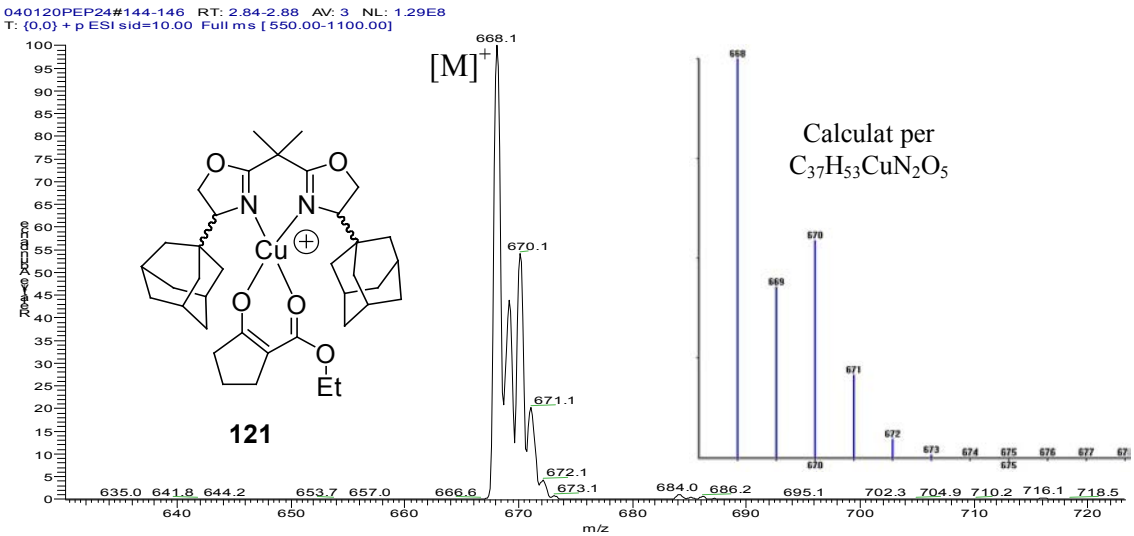


Figura 36

En la mescla **D** (**taula 23**) s'identifiquen diversos clusters entre el Cu(II) i el β-cetoester **18**, on aquest pot estar coordinat tant en forma d'enolat, **124**, com en forma dicarbonílica (**125**) (o enòlica) (**figura 37**) que no absorbeixen a la zona de 300-800 nm. 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, **121**. Durant el transcurs d'aquests experiments i els anys posteriors també apareixen a la literatura resultats similars, tal i com ja s'ha comentat a la introducció. [41b,51] Per tant, queda corroborat que el nucleòfil coordina al metall a través del enolat corresponent i no per la seva forma enòlica.

Finalment, es va examinar l'addició d'un excés de metilvinilcetona, **20**, a la mescla **B** per tal de monitoritzar la reacció de Michael. Es va identificar l'espècie **121** [(Adam-Box)Cu-**enolat-18**]$^+$ a

[41b] Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M., *J. Am. Chem. Soc.,* **2003**, *125*, 15837.
[51] Trage, C.; Schröder, D.; Schwarz, H., *Chem. Eur. J.,* **2005**, *11*, 619.

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) $[(Adam\text{-}Box)_2Cu]^+$, ja identificada prèviament a la mescla **A**. La reacció també va ser monotoritzada per UV-Vis (**figura 38**), el màxim detectat entre les 0 h i les 5 h (522-528 nm) coincideix amb el complex ternari **121**. Finalitzada la reacció, la banda a 523 nm desapareix i apareix de nou la banda a 639 nm corresponent a la interacció entre la metilvinilcetona, **20**, i el complex de coure amb l'Adam-Box, **123** (**Figura 33E**).

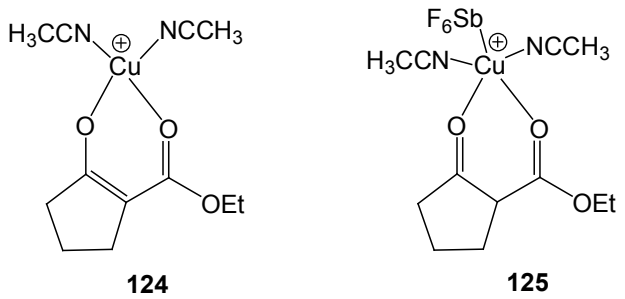


Figura 37

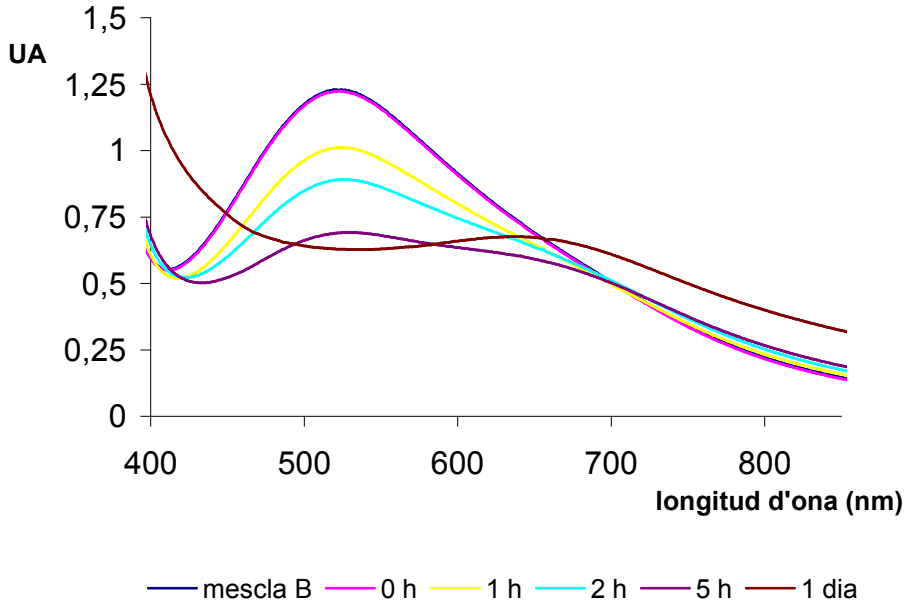
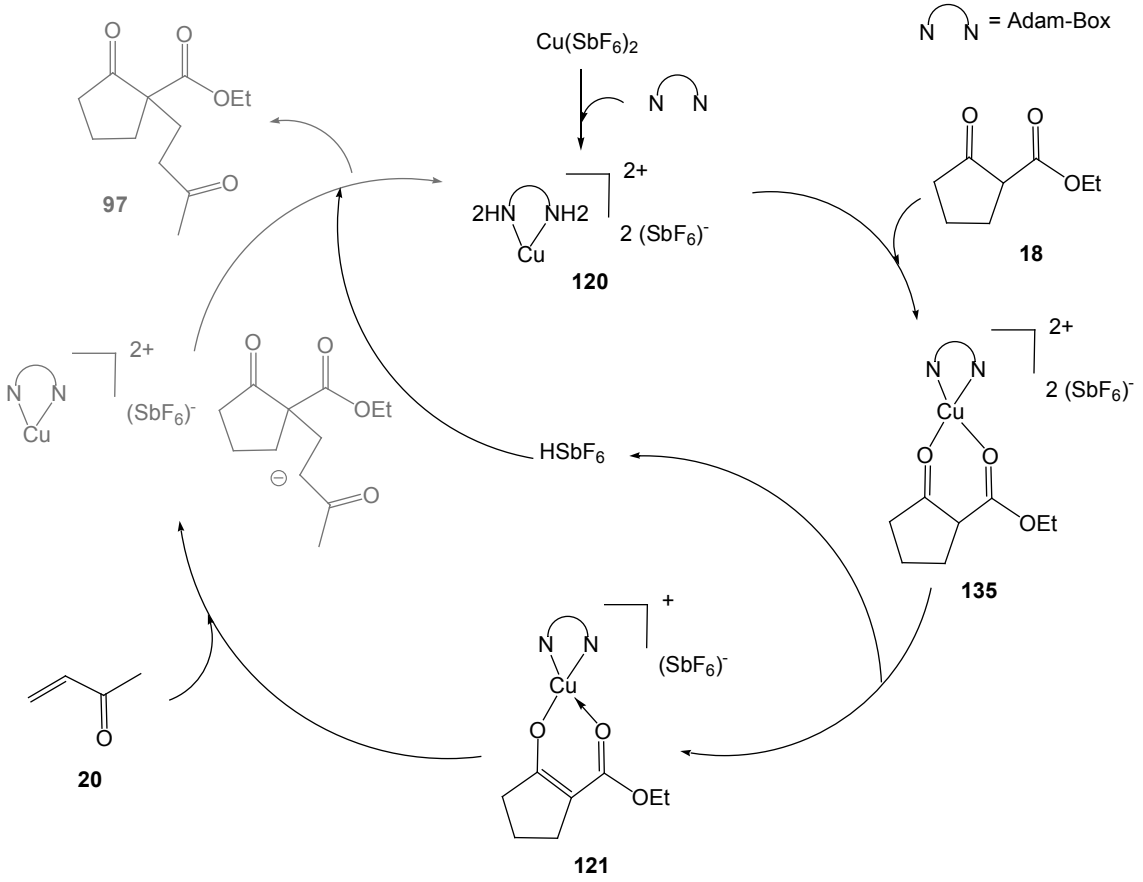


Figura 38

Amb la col·laboració de la Dra. Anny Jutand de l'Ecole Normale Supérieure de Paris es va intentar determinar per UV-Vis la cinètica de formació del compost **121** generat en la mescla **B**, malauradament, la variació en l'esfera de coordinació del coure és més ràpida que el temps de resposta d'aquesta tècnica física i per tant resulta impossible determinar la seva constant de velocitat.

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) (**Esquema 80**).[135]



Esquema 80

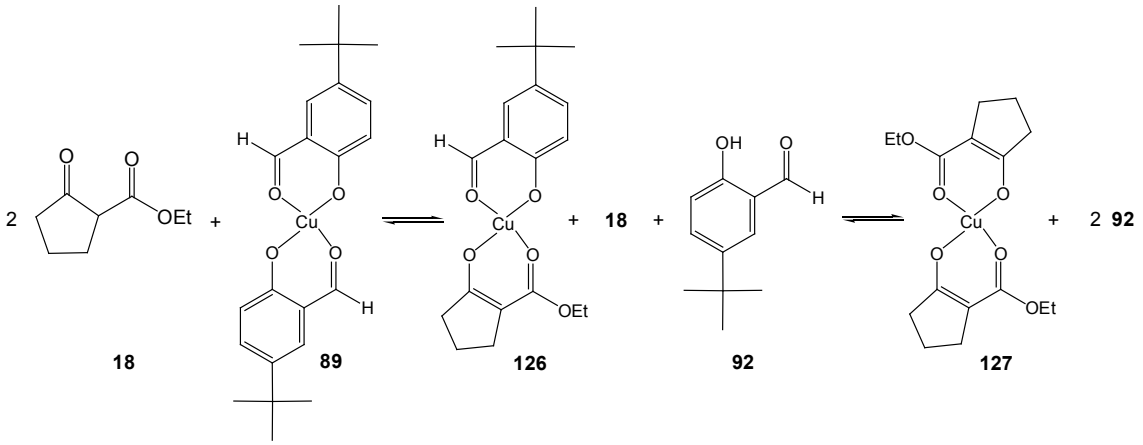
El mecanisme s'inicia amb la coordinació del lligand Adam-Box amb el $Cu(SbF_6)_2$ per a la formació de **120** com a espècie catalíticament activa. El cetoester **18** coordina al complex de coure (II), **120**, en la seva forma dicarbonílica però perd ràpidament el protó intercarbonílic donant lloc a l'intermedi **121**, 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 reacció és l'addició conjugada-1,4 de la metilvinilcetona, **20**, al complex **121**. Les últimes etapes del mecanisme no han pogut ser estudiades. Abans d'alliberar el producte final, **97**, i regenerar l'espècie catalíticament activa, **120**, es proposa la formació d'un intermedi iònic en acord al mecanisme postulat per Nelson[10, 50] descrit a la introducció i que en la realització d'addicions de Michael

[135] Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián R.M.; Vallribera, A., *J. Org. Chem.,* **2044**, *69,* 6834.
[10] (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.
[50] (a) Nelson, J.H.; Howells, P.N.; Landen, G.L.; DeLullo, G.C.; Henry, R.A., *Fundam. Homogeneus Catal.,* **1979**, *3*, 921. (b) Nelson, J.H.; Landen, G.L.; Stevens, N., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.,* **1979**, *9*, 435.

amb aquest sistema catalític el Dr. Josep Comelles va trobar velocitats de reacció majors en emprar dissolvents polars.

3.2.6.2 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89, mitjançant l'espectroscòpia d'infraroig i la cromatografia de gasos-FID

L'estudi mitjançant ESI-MS d'una solució del complex covalent Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, emprant les condicions descrites en l'apartat anterior no van permetre detectar cap senyal ni en mode ESI+ ni ESI-. Per tant, no va ser possible realitzar l'estudi ESI-MS per aquest complex.
La manca de senyal del complex covalent **89** per espectrometria de masses ens porta a buscar tècniques alternatives per a l'obtenció de dades experimentals que ens aportin informació mecanística sobre la catàlisi de la reacció de Michael per aquest complex. La coordinació del nucleòfil al centre metàl·lic porta a pensar en un intercanvi de lligands al voltant d'aquest (**esquema 81**). L'intercanvi de lligands podria ser total obtenint-se el complex **127** o parcial obtenint-se **128**, en tot cas, la formació d'aquests complexos implicaria l'alliberació del saliciladehid derivat **92** i la desaparició total o parcial del β-cetoester **18**.



Esquema 81

Es va pensar que aquest equilibri es podria estudiar de forma qualitativa mitjançant les bandes de la regió carbonílica de l'infraroig[b] i semiquantitativament per cromatografia de gasos-FID[c] amb la presència d'un patró intern (undecà). Així, es van enregistrar els espectres dels components purs disponibles d'aquest equilibris i s'enregistra també l'evolució d'una mescla cetoester **18**, i Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, en proporció 2:1.
La **taula 24** mostra els resultats obtinguts per les dues tècniques quan s'han analitzat els diferents components en la seva forma pura. És important destacar que els complexos metàl·lics en cromatografia de gasos-FID no presenten pics propis sota les condicions assajades sinó que donen una petita senyal residual al mateix temps de retenció que els seus

[b] l'espectròmetre Bruker Tensor 27 amb ATR Golden Gate
[c] Hewlwett.Packard model 5890 acoblat a un integrador HP 3396, emprant com a columna capilar una TBR-5 15m x 0.25mm x 0.25µm. Les condicions cromatogràfiques emprades són: Tª inicial : 50ºC, temps inicial: 1min, rampa de temperatura: 10ºC/min, Tª final: 100º©, volum d'injecció: 1 µl

lligands. Probablement, això sigui a causa d'una petita hidròlisi dels complexos durant el procediment analític. També és important comentar que el β-cetoester **18** presenta dos pics diferenciats al cromatograma, aquests es podrien associar un a la seva forma ceto i l'altre a la seva forma enòlica.

compost	IR (cm^{-1})		GC-FID
			t_R
Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$ **89**	1625	1599	16.57
sal-5-^{t}Bu **92**	1651	1590	16.57
Cetoester **18**	1752	1719	8.61, 9.40
Cu(cpc)$_2$ **127**	1607	-	8.61, 9.40
undecà	-	-	6.56

Taula 24

El següent pas va ser la preparació d'una barreja de β-cetoester **18** (0.63 mols), Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, (0.32 mols) i undecà (0.62 mols) tot dissolt en 3.2 ml de toluè i agitant a temperatura ambient. A diversos temps de reacció s'agafava una mostra i s'analitzava mitjançant ambdues tècniques.

El primer anàlisi que es realitzava era per GC-FID. Per tal d'obtenir els pics amb una intensitat adequada era necessària la dilució de la mostra al doble de volum amb més toluè. Desprès d'injectar la mostra, s'analitzava la variació en les àrees dels dos compostos sempre respecte l'undecà. A la **taula 25** queden resumides les dades obtingudes.

Entr.	Temps de reacció	t_R 16.57/t_R 6.56[a]	t_R 8.61/t_R 6.56[b]	t_R 9.40/t_R 6.56[c]
1	Patró intern i cat. **89**	1.107	-	-
2	2 min	5.912	2.882	0.142
3	30 min	5.959	1.565	0.062
4	1 h	4.967	1.452	0.067

[a] Relació d'àrees entre les senyals pròpies de sal-5-^{t}Bu, **92**, i l'undecà

[b] Relació d'àrees entre la senyal a temps de retenció 8.61 pròpia del cetoester **18** i l'undecà

[c] Relació d'àrees entre la senyal a temps de retenció 9.40 pròpia del cetoester **18** i l'undecà

Taula 25

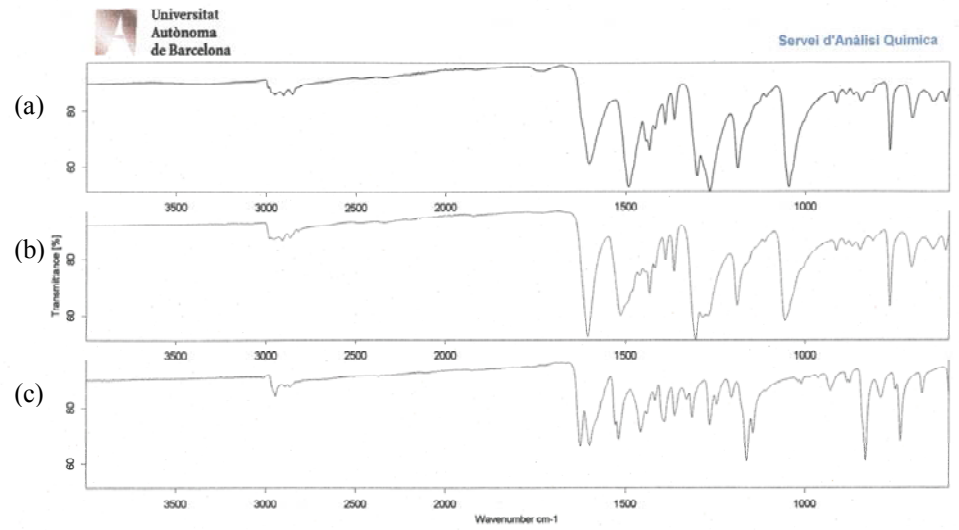
En els resultats s'obtenia un augment considerable de l'àrea del sal-5-^{t}Bu, **92**, amb poc temps de reacció comparant amb l'àrea corresponent al complex **89** sense presència del β-cetoester **18** (entrada 1, **taula 25**). Les senyals corresponents al β-cetoester **18** resten sempre presents, tot i que, disminueixen la seva àrea. Aquest fet convida a pensar que com a mínim la primera part dels equilibris mostrats en l'**esquema 81** s'estableix ràpidament.

El posterior anàlisi de les mostres per infraroig ens aporta més evidencies del mateix fet (**Taula 26**). En aquest cas prèviament a l'anàlisi era necessari evaporar la mostra a sequedat.
Comparant les longituds d'ona dels màxims de la zona carbonílica obtinguts en aquests seguiments de reacció amb els dels productes purs (**taula 24**), s'observa novament la desaparició immediata de la banda a 1625 cm^{-1} pròpia del catalitzador Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**. Així com, l'aparició d'una nou pic a *ca.* 1655 cm^{-1} que es pot assignar al sal-5-^{t}Bu, **92**, (1651 cm^{-1}). Les bandes del cetoester **18** (1752 cm^{-1} i 1719 cm^{-1}) romanen presents en tots els anàlisis. La banda a 1605 cm^{-1} no ens aporta cap informació rellevant, degut a la poca diferència entre l'absorció complexos metàl·lics Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, (1599 cm^{-1}) i Cu(cpc)$_2$, **127**, (1607 cm^{-1}).

Temps rx	Banda C=O 1	Banda C=O 2	Banda C=O 3	Banda C=O 4
2 min	1605	1654	1725	1756
30 min	1605	1653	1726	1756
1 h	1605	1654	1726	1756
2 h	1605	1656	1726	1756

Taula 26

Amb la intenció d'esbrinar si el segon equilibri també es pot assolir es prepara una nova mescla amb β-cetoester, **18**, (2.63 mols), Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, (1.18) i undecà (2.13 mols) tot dissolt en 6 ml de toluè i es deixa agitant a temperatura ambient durant un llarg període (1 mes). Passat aquest temps, la mostra s'evapora a sequedat obtenint-se un sòlid verd que es renta amb diverses fraccions d'hexà. Desprès d'un nou assecat del producte s'analitza per IR obtenint un espectre molt similar (no idèntic) a Cu(cpc)$_2$, **127**, (**figura 39**). En la **figura 39** el primer espectre començant per dalt (a) es correspon amb el sòlid verd obtingut en aquest experiment. El central (b) amb el complex Cu(cpc)$_2$, **127**, i per últim l'inferior amb Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**. Analitzant amb més detall en aquests tres espectres podem veure ràpidament que el nou complex obtingut ja no s'assembla al complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, mentre que, els pics de màxima intensitat com la zona de l'empremta digital dels dos espectres superiors són pràcticament iguals (nou complex i complex Cu(cpc)$_2$, **127**).
Per tenir més informació dels lligands d'aquest nou complex, es va dissoldre amb CH_2Cl_2 i es va extreure amb HCl 1M (provoca la hidròlisis d'aquest tipus de complexos). Es va realitzar l'espectre de ^{1}H-RMN d'aquesta fracció orgànica i coincideix amb el β-cetoester, **18**, observant-se una petita impuresa de sal-5-^{t}Bu, **92**.
Així doncs, l'intercanvi de lligands al voltant del centre metàl·lic es possible, essent el primer equilibri ràpid i el segon lent. Essent molt probable que el complex mixt, **126**, formi part del mecanisme de les addicions de Michael estudiades.



(a) espectre obtingut després 1 mes de barreja entre β-cetoester, **18**, i Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**

(b) espectre del complex metàl·lic Cu(cpc)$_2$, **127**

(c) espectre del complex metàl·lic Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**

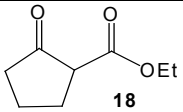
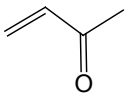
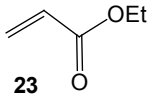
Figura 39

3.2.6.3 Estudi mecanístic de l'addició de Michael catalitzada per Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89, mitjançant l'espectroscòpia d'ultraviolat-visible

Es realitza un estudi similar al comentat anteriorment pel complex metàl·lic [Cu(SbF$_6$) + (*R*,*R*)-AdamBox], **120**, apartat **3.2.6.1**, però amb el catalitzador covalent Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, enregistrant els espectres dels components de la reacció de Michael purs, els espectres de dos o més components, i una mescla corresponent a la reacció de Michael estudiada. En aquest cas, no s'observa una variació en el color al llarg de les reacció. Per això, en iniciar els estudis, es va substituir el toluè (millor dissolvent emprat per a les addicions de Michael catalitzades per el complex) per 1,2-dicloroetà, ja que el toluè presenta absorció en la zona 200-320 nm i no es té la certesa de que en aquesta franja de l'espectre no es puguin veure interaccions dels diferents compostos.

En la **taula 27** queden recollits els resultats obtinguts d'analitzar els diferents components en la seva forma pura.

Emprant sempre el 1,2-dicloroetà com a dissolvent, es realitzaren les mescles binàries nucleòfil/complex metàl·lic, electròfils/complex metàl·lic i mescles ternàries tenint en compte l'efecte que pot provocar l'ordre d'addició dels diferents compostos. En tots els experiments per defecte les mescles dels components són equimolars.

Compost	$\lambda_{màx}$ (nm) (logε) 1,2-DCE
 **18**	257 (2.64)
 **20**	235 (2.04), 323 (1.43)
 **23**	244 (2.63)
Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$ **, 89**	277 (1.57), 260 (4.35), 336 (3.80), 668(br)

Taula 27

Estudi UV-VIS entre 500-800 nm

Com a acceptors de Michael es varen triar la metil vinil cetona, **20**, ja que és l'acceptor més habitual en aquest tipus de reaccions i l'acrilat d'etil, **22**, donada la seva dificultat a reaccionar. Tots els resultats obtinguts queden recollits a la **taula 28**.

Podem resumir els resultats observats en la regió espectral de 500-800nm de la següent manera:

- El complex **89** interacciona amb el β-cetoester **18** observant-se un desplaçament batocròmic (cap a λ superiors) de la banda fins a 696 nm, passant per un estadi intermig a 679 nm (veure experiments 1, 3, **taula 28**).
- No es detecta interacció, en aquesta zona, del catalizador **89** amb els acceptors de Michael (veure esperiments 1, 2 i 6 **taula 28**).
- La mescla nucleòfil **18** i la metil vinil cetona, **20**, interacciona amb **89**, de la mateixa manera independent de l'ordre d'addició, veure experiments 1, 4 i 5 **taula 28**. A més, és una interacció més lenta, però que recorda a l'estadi intermig observat a l'experiment 3.
- La mescla nucleòfil **18** i l'acrilat d'etil, **22**, també interacciona amb **89**, observant-se un desplaçament batocròmic diferent segons l'orde d'addició (veure experiments 1, 7 i 8 **taula 28**). Quan l'addició del acceptor és més tardia s'observa una banda a 682 nm, novament similar a la banda de 679 nm observada en l'experiment 3.

Així doncs, aquest experiments indiquen el mateix que ja havíem observat en l'estudi de l'apartat anterior (**esquema 81**, pàg. 102) on l'intercanvi dels lligands del complex, **89**, amb el β-cetoester, **18**, es duu a terme en dues etapes, una primera més ràpida per formar el complex mixt, **126**, i la segona de cinètica lenta per formar, **127**. A més a més, la concentració d'aquest complex **126** es veu afectada per la presència d'electròfils essent la seva eliminació més lenta. Aquest efecte sembla més acusat en presència de l'acrilat d'etil que per la metil vinil cetona.

Exp.	Compostos purs i mescles[a]	$\lambda_{màx}$ (1,2-DCE) (nm) (Abs.)[b]	Interacció
1	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**	277 (1.57), 260 (4.35), 336 (3.80), 668(br)	-
2	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, + MVK, **20**	668 (br). No varia en 20 h	No
3	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, + β-cetoester **18**	t = 0: 668 (br) t = 2h: 679 (br) t = 20h: 696 (br)	Sí
4	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, + MVK **20**. Addició del β-cetoester ,**18**	t = 0: 668 (br) t = 20h: 679 (br)	Sí
5	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, + β-cetoester ,**18**. Addició de la MVK, **20**	t = 0: 668 (br) t = 20h: 677 (br)	Sí
6	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** + EA, **22**	t = 0: 668 (br) t = 20h: 668 (br)	No
7	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** + EA, **22**. Addició del β-cetoester, **18**	t = 0: 668 (br) t = 20h: 672 (br)	Dubtosa
29	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, + β-cetoester **18**. Addició del EA **22**	t = 0: 668 (br) t = 19h: 682 (br)	Sí

[a] relació molar dels compostos 1:1

[b] el temps = 0 indica que és la primera mesura després de realitzar la mescla. Temps de la primera mesura exacte no calculat.

Taula 28

El següent estudi realitzat va ser el seguiment de la reacció entre el β-cetoester **18** i la metil vinil cetona **20** en presència del catalitzador **89** (**figures 40** i **41**). Per aquest estudi i donat que la zona d'interès de l'espectre és la zona del visible, varem decidir canviar el dissolvent a toluè, ja que, en aquesta zona no presenta absorció i la reacció funciona millor i a Tª ambient, facilitant així el seguiment. Es varen triar les següents concentracions inicials:

- 1M de β-cetoester **18**
- 5M de metil vinil cetona **20**
- 0.05M de Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$ **94**

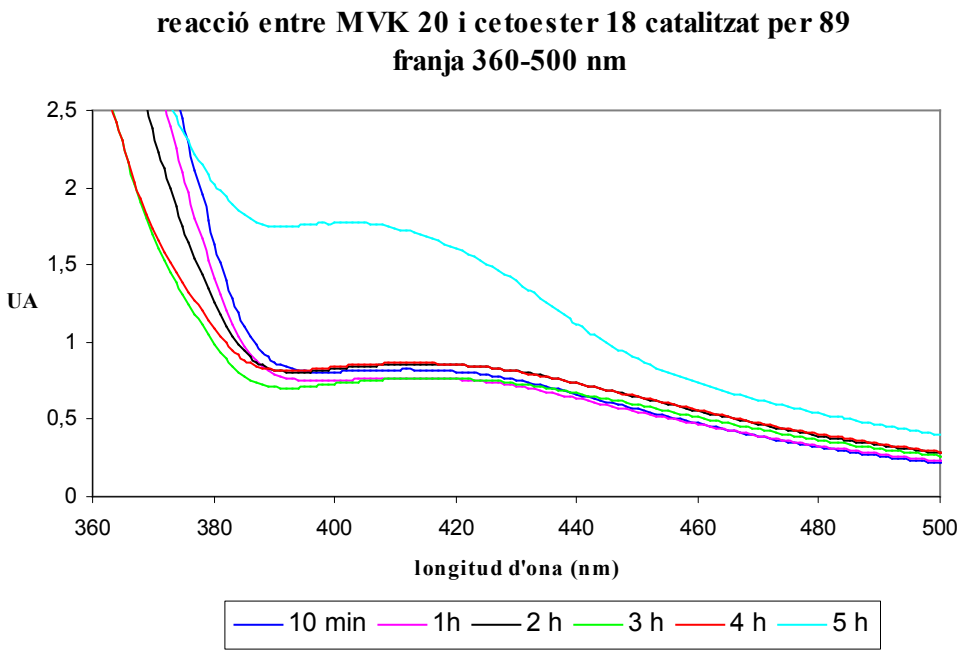


Figura 40

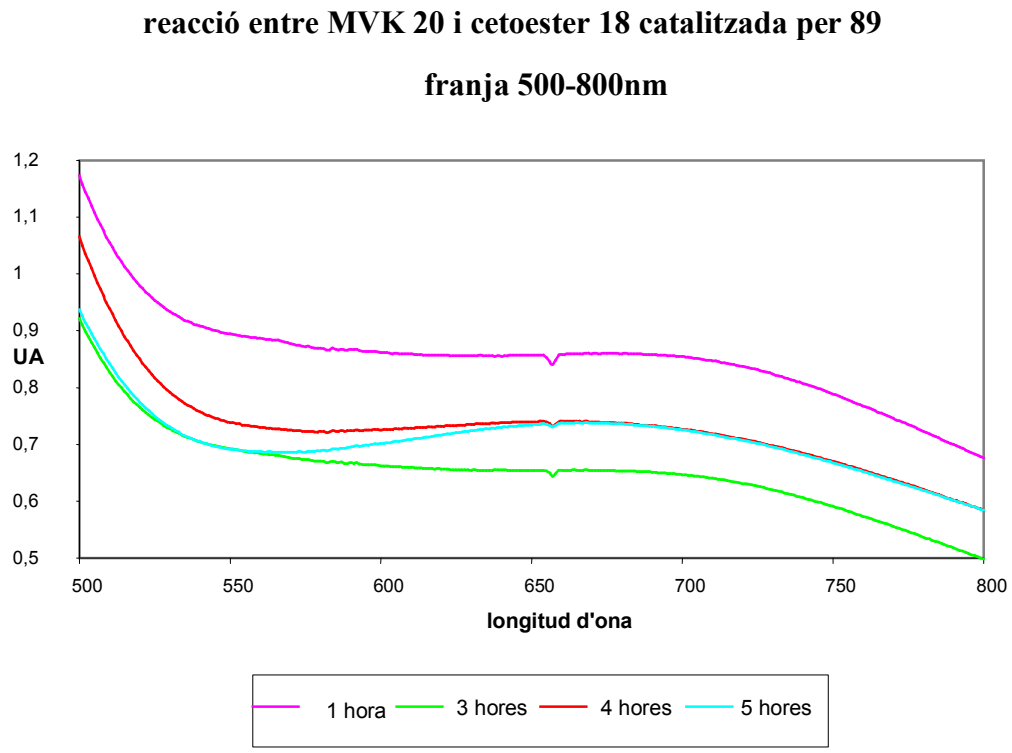


Figura 41

Per fer els seguiments es va diluir la mostra agafant 0.1 ml i afegint 2.4 ml de toluè en el cas dels espectres del **figura 40** i **taula 29** i agafant 0.4 ml de reacció i diluint amb 2 ml de toluè en el cas del **figura 41**. Comparant els gràfics de les figures **40** i **41** es posa de manifest que la interacció entre components de la reacció i el catalitzador és més marcat en la regió de 360-500 nm que no en la regió estudiada fins ara a (500-800 nm). En aquesta nova zona (360-500 nm) s'observa un desplaçament batocrómic fixe i molt clar de la banda a 399 nm típica del catalitzador **18** fins a 412 nm (**taula 29**). En acabar la reacció aquesta banda típica del catalitzador es recupera però amb intensitat inferior a la inicial.
En la zona de 500-800 nm també veiem una petita modificació, passem de tenir una espatlla a tenir un màxim ample a 668 nm (banda pròpia del catalitzador), però la zona de 360-500 nm permet veure amb major claredat els canvis. Per tant, es va considerar adient fer estudis més profunds d'aquesta nova zona.

Temps	**$\lambda_{màx}$ (toluè) típiques del cat. 7 (nm) (Abs)**	**Noves bandes aparegudes. Toluè**
Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 7	399(sat[a]), ca. 670 (sh)	-
10 min	399 (no pic, abs residual), ca. 670 (sh)	412
1 h	399 (no pic, abs residual), ca. 670 (sh)	412
2 h	399 (no pic, abs residual), ca. 670 (sh)	412
3 h	399 (no pic, abs residual), ca. 670 (sh)	412
4 h	399 (no pic, abs residual), ca. 670 (sh)	412
5 h (reacció acabada)	402 (1.77), ca. 670 (sh)	-

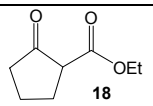
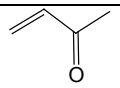
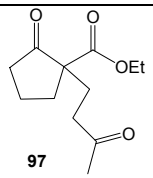
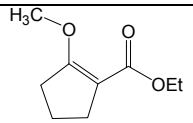
[a] Aquesta banda (en les concentracions de catalitzador adequades) presenta un logε = 2.32.

Taula 29

Estudi UV-VIS entre 360-500 nm

En aquest moment, es volia determinar, si les variacions eren provocades per l'acceptor o pel donador individualment, o si per el contrari la interacció observada al llarg de la reacció és deguda a la interacció simultània dels dos compostos. En aquest cas només s'han estudiat fins al moment, la metil vinil cetona, **20**, com a acceptor i el β-cetoester, **18**, com a nucleòfil. També es va assajar la interacció del èter d'enol derivat del nostre β-cetoester, **119**, per tal de comparar el comportament d'aquest compost i el nostre β-cetoester, **18**. Com a dissolvent es va emprar toluè, ja que és el dissolvent més àmpliament emprat en les addicions de Michael d'aquest treball, i no presenta cap interferència en la zona d'estudi. Les dades d'aquests estudis queden resumides a la **taula 30**. Totes les barreges binàries amb el catalitzador **89** provoquen un efecte hipocròmic (davallada de la intensitat de l'absorció) en la banda a ca. 398 nm pròpia del catalitzador (entrades 6-9 **taula 30**), la velocitat en que s'observa la davallada de la intensitat d'absorció de la banda 398 nm és **119** > **18** > **97** >**20**, sembla doncs que la

presencia de dos oxígens per a coordinar el centre metàl·lic acceleren l'efecte i també que els compostos amb més facilitat per adoptar la forma enol (**119** i **18**) presenten una cinètica més ràpida. No obstant, cal remarcar que en cap d'aquestes barreges binàries s'obté la banda a 412 nm observada durant la monotorització de la reacció de l'apartat anterior. Per tant, com a mínim en les concentracions en que s'han realitzat aquestes barreges binàries (6 exp –4 M) no ens permeten atribuir la banda a 412 nm cap interacció d'un únic compost amb el catalitzador **89**.

Exp.	Compostos[a]	$\lambda_{màx}$ (nm) (Abs.)[b]	Interacció
1	 **18**	No s'observen màxims en aquesta regió de l'espectre	-
2	 **20**	No s'observen màxims en aquesta regió de l'espectre	-
3	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**	399 (1.05, log ε = 2.32, abs. 1.05), ca. 670 (sh)	-
4	 **97**	No s'observen màxims en aquesta regió de l'espectre	-
5	 **119**	No s'observen màxims en aquesta regió de l'espectre	-
6	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** MVK **20**	t = 0min: 398 (0.90), ca. 670 (sh) t = 1d: 397 (0.43), ca. 670 (sh) t = 8d: 397 (0.42), ca. 670 (sh)	Sí
7	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** β-cetoester **18**	t = 10m: 401 (0.55), ca. 670 (sh) t = 8d: 401 (no màx.), ca. 670 (sh)	Sí
8	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** èter d'enol derivat, **119**	t = 10m: 398 (0.16), ca.670 (sh) t = 5h: 398 (no màx.0.02), 646 (sh)	Sí
9	Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** + adducte de Michael **97**	t = 7min: 398 (0.62)*, 670 (sh) t = 25 h: 399 (no màx. 0.23), 670 (sh)	Sí

* La solució de catalitzador emprada per aquesta barreja presenta una absorció de 0.71.

Taula 30

Etudes cinétiques par UV du système catalytique Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89

Ces études ont étés réalisés en collaboration avec la Dra. Anny Jutand de l'Ecole Normale Supérieure de Paris en utilisant l'appareil SAFAS Moraco λv mc^2. Nous avons choisi de réaliser l'étude en utilisant toujours la réaction entre la méthyl vinyl cétone, **20**, et le β-cetoester cyclique, **18** (**schéma 82**) parce que cette réaction a lieu en quatre heures à température ambiante dans les conditionnes normales de réaction.

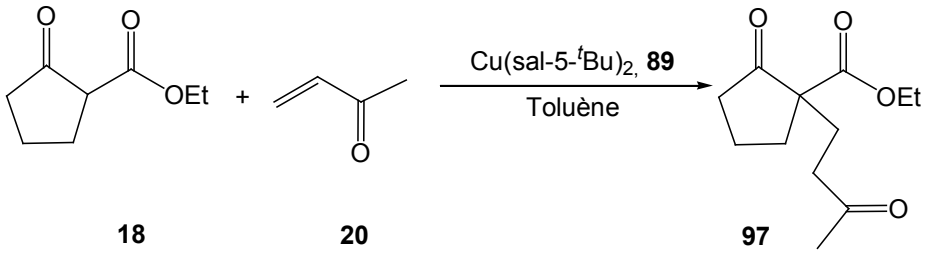


Schéma 82

Dans la présente étude nous allons essayer de mieux comprendre les premières étapes du mécanisme de la réaction de Michael par UV et déterminer aussi sa cinétique.
Toutes les études cinétiques par UV-Vis qui vont suivre ont été effectuées dans le toluène et la température est constante à 30°C.
La réaction générale qui va être étudiée avec cette technique spectroscopique est la suivante (**schéma 83**) :

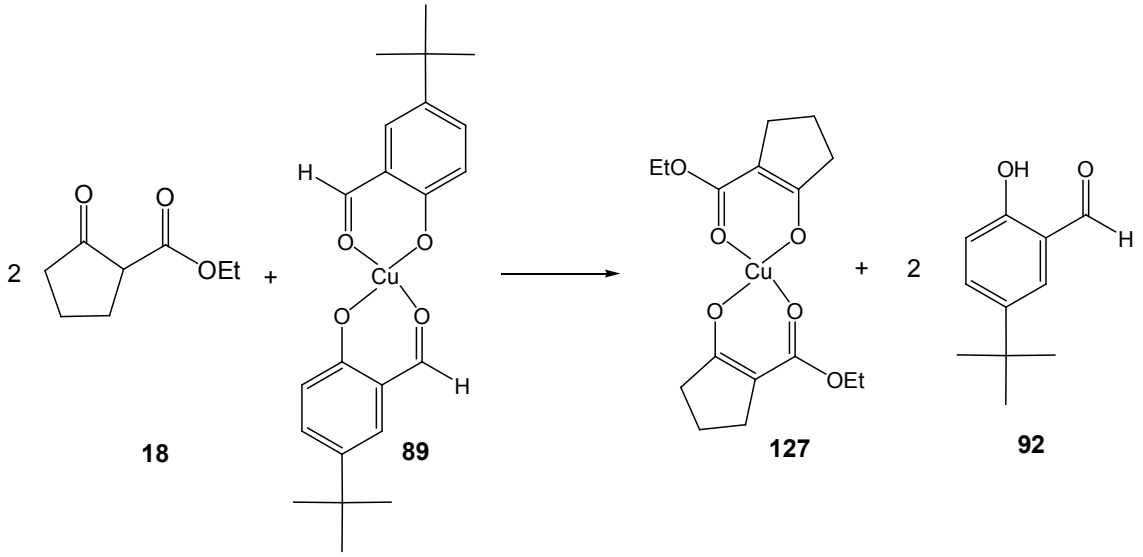


Schéma 83

Pour faciliter l'écriture des possibles étapes mécanistiques on va simplifier le **schéma 83** utilisant la suivante équation (**Eq 1**) :

$$\mathbf{CuA_2 + 2BH \longrightarrow CuB_2 + 2AH} \qquad \textbf{Eq. 1}$$

Le changement des ligands autour du cuivre produisent une variation du spectre d'absorbance UV-Vis. Donc nous avons enregistré le spectre d'une solution du catalyseur Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** (7.06exp-4 M) dans le toluène (**Figure 42**). Comme on a déjà vu, pendant le cours de la réaction, le maximum à 398 nm typique du catalyseur disparaît et réapparaît à la fin de la réaction (**Figure 40, table 29**). Donc cette longueur d'onde sera utile pour les études cinétiques suivantes. Cette bande là correspond vraisemblablement à une transition électronique de transfert de charge métal-ligand

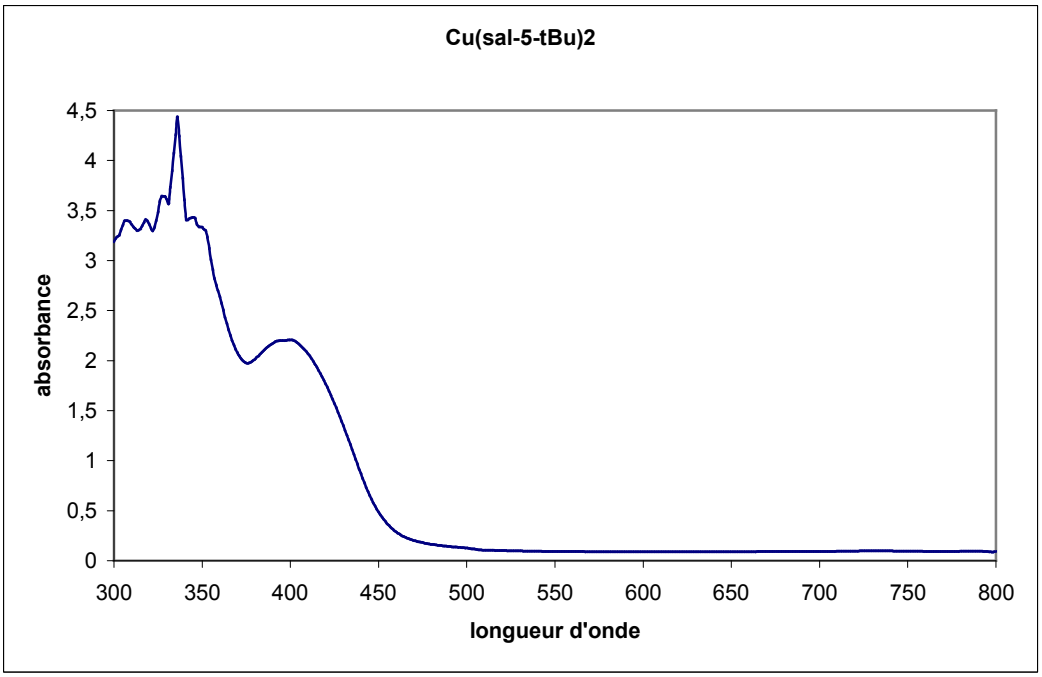
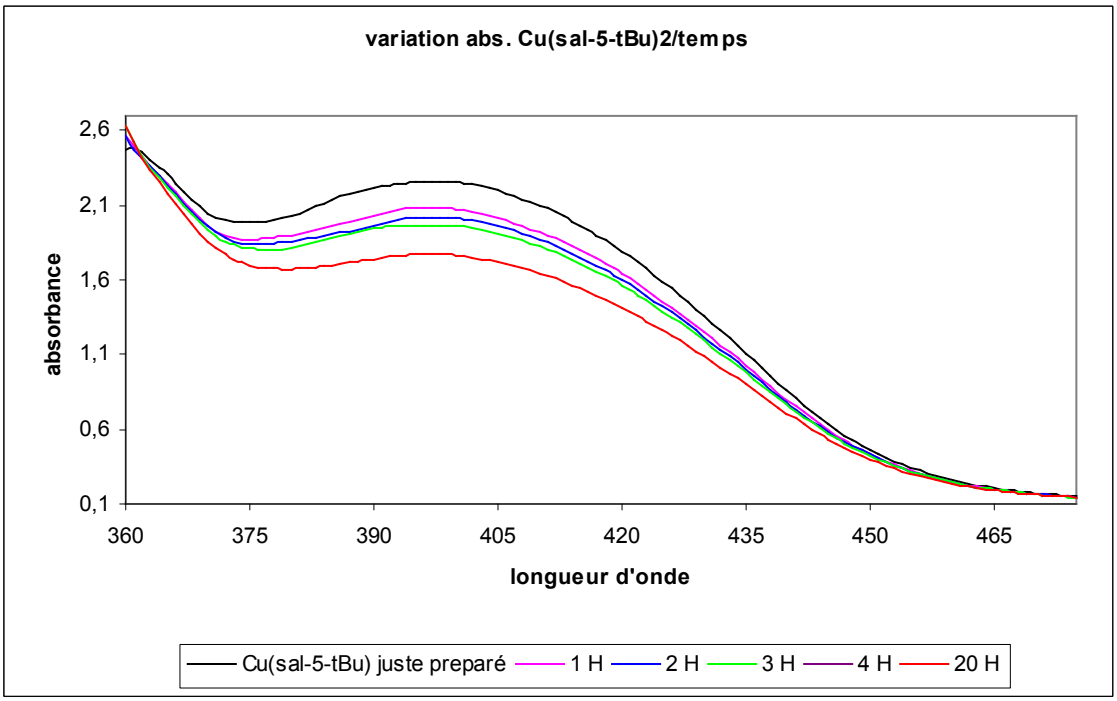


Figure 42

La valeur de l'absorbance à cette longueur d'onde du composé **89** pur diminue lentement en fonction du temps, il faut alors déterminer si cette variation d'absorbance est significative (**Figure 43, table 31**). D'après ces résultats, la variation est lente et nous permettra de réaliser des cinétiques pendant une et cinq heures après la préparation de la solution du complexe **89** sans changement important.

Temps du préparation de la solution	**Absorbance à 398nm**
Juste préparée	2.2612
1 h	2.0709
2 h	2.0216
3 h	1.9697
4 h	1.9676
20 h	1.7737

Table 31



solution 7.02exp-4M du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$

Figure 43

Etudes cinétiques par UV en fonction de la variation du β-cetoester cyclique, 18

La première chose que nous devrions connaître est l'ordre de la réaction par rapport au composé **18** (**BH**). Il faut alors envisager deux possibilités, deux réactions d'ordre un en **18** (**BH**) ou une seule réaction d'ordre deux en **18** (**BH**). On considère dans un premier temps ces réactions comme globalement irréversible.

<u>Deux réactions d'ordre un</u>

$$\mathbf{CuA_2 + BH \xrightarrow{k_1} CuAB + AH} \qquad \textbf{Eq. 2}$$

$$\mathbf{CuAB + BH \xrightarrow{k_2} CuB_2 + AH} \qquad \textbf{Eq. 3}$$

où :

- $$\frac{d[CuA_2]_t}{dt} = -\frac{d[CuB_2]}{dt} = -k_1[CuA_2][BH] \qquad \text{si } k_1 << k_2$$

$$\ln\left(\frac{[CuA_2]_t}{[CuA_2]_0}\right) = -k_1\,[BH]\,t = -k_{obs} \times t$$

- $$\frac{d[CuA_2]}{dt} = -k_1\,[CuA_2][BH] \neq -\frac{d[CuB_2]}{dt} \qquad \text{si } k_2 << k_1$$

$$\ln\left(\frac{[CuA_2]_t}{[CuA_2]_0}\right) = -k_1\,[BH]\,t = -k_{obs}\ \times t$$

Un réaction d'ordre deux

$$\mathbf{CuA_2 + 2BH} \xrightarrow{k_3} \mathbf{CuB_2 + 2AH} \qquad \textbf{Eq. 1}$$

d'où **:**

$$\frac{d[CuA_2]}{dt} = -k_3[CuA_2][BH]^2$$

$$\ln\left(\frac{[CuA_2]_t}{[CuA_2]_0}\right) = -k_3[BH]^2 t = -k_{obs} \times t$$

Comme nous travaillons toujours avec un grand excès du **BH**, **18** (rapport molaire >20), la concentration du **BH** est quasiment invariable donc **BH** est considéré comme constant dans la formule. D'après la loi de Beer-Lambert $\frac{[CuA_2]_t}{[CuA_2]_0}$ vaut $\frac{A_t - A_\infty}{A_0 - A_\infty}$ donc dans toutes les voies la variation d'absorbance en fonction du temps est $\ln\left(\frac{A_t - A_\infty}{A_0 - A_\infty}\right) = -k_{obs} \times t$

L'expérience est reprise pour diverses concentrations en **BH**, **18** (rapport molaire 20, 30, 40, 50) toujours sur une même solution du compose **89 CuA_2** (7.3×10^{-4} M), entre un et cinq heures après l'avoir préparée. Dans toutes les expériences la valeur de l'absorbance limite est la même, ça veut dire que la réaction est irréversible.

Une nette augmentation de la vitesse de disparition de **CuA_2, 89**, en présence de **BH**, **18**, est observée (**Figure 44**). Grâce à la transformation mathématique on obtient le graphique où on pourra calculer la constante de vitesse apparente (k_{obs}) (**Figure 45**). D'habitude dans ce type de graphe on n'obtient qu'une droite, mais dans tous nos essais nous avons obtenu deux droites, ça veut dire qu'il y a d'abord une première réaction pour donner un composé qui s'accumule et qu'ensuite ce composé qui absorbe aussi a la même longueur d'onde présente une dégradation plus lente.

On a trouvé que la constante de vitesse observée par la première droite (I) augmente avec la concentration de **BH**, **18** (**table 32**). On porte ensuite la constante apparente de vitesse en fonction de la concentration de **BH**, **18** (**Figure 46**) et la régression linéaire obtenue est acceptable. Cette réaction est du primer ordre en **BH**, **18**. La constante de vitesse calculée par cette réaction est donnée par la pente de la régression linéale, $k_I = 8.9 \pm 0.5\ M^{-1}s^{-1}$

Rappelons que $k_{obs} = k_I$ **[BH]** et dans notre mécanisme $k_I = k_1$.

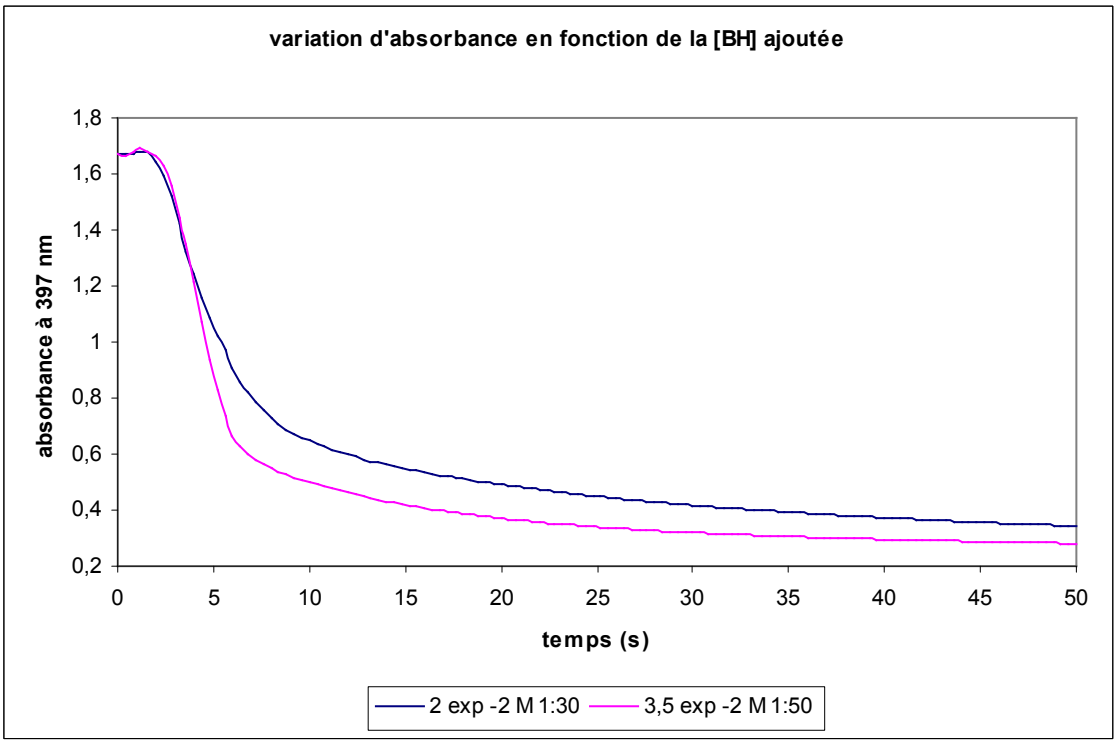


Figure 44

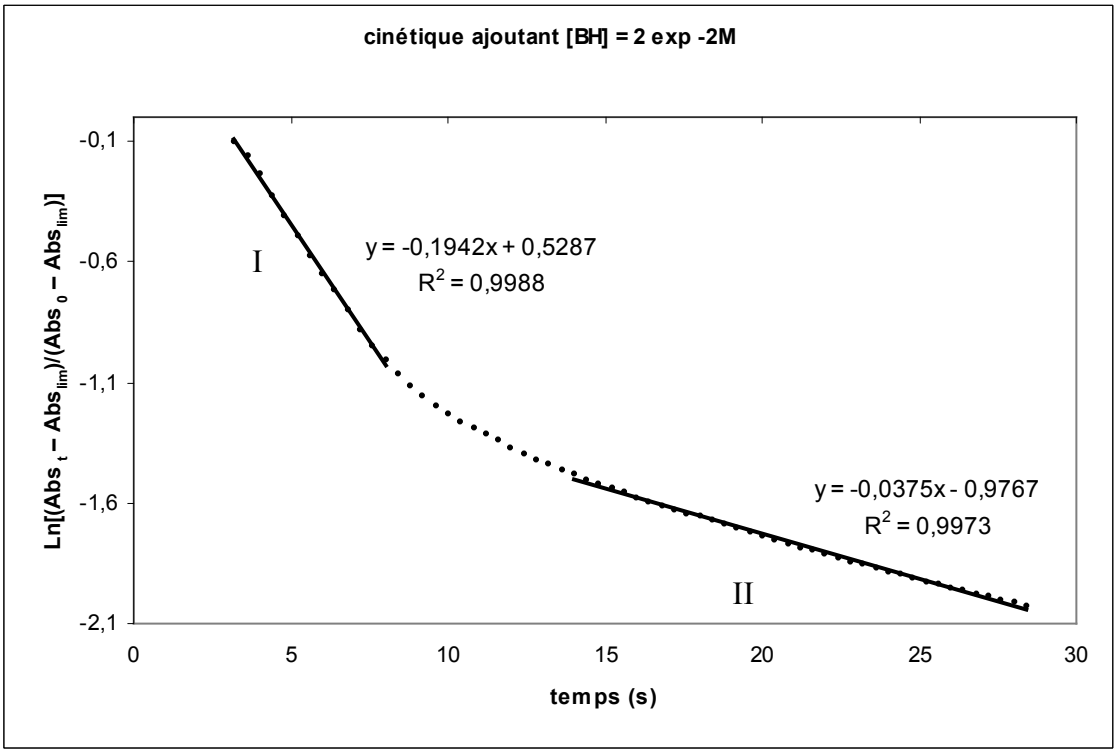


Figure 45

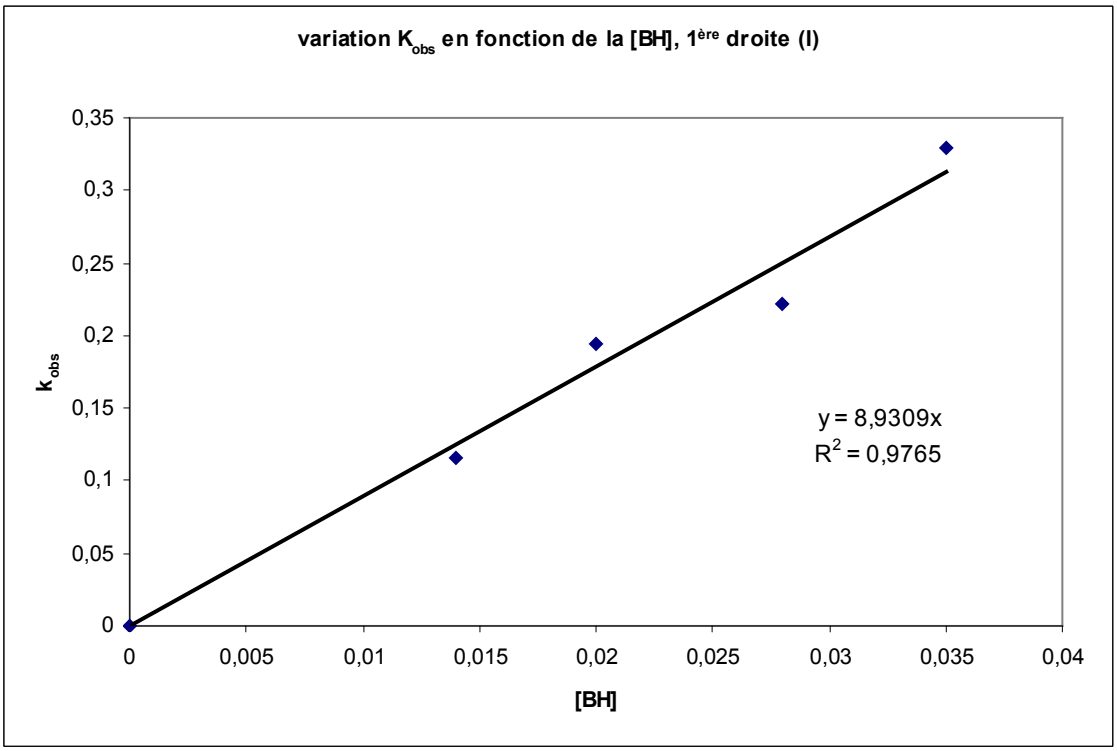


Figure 46

Pour la deuxième droite (II), la constante de vitesse observée ne présente pas de variation significative avec la concentration en **BH**, **18** (**table 33**). On porte aussi la constante observée en fonction de la concentration de **BH**, **18** (**figure 47**) et cette partie est d'ordre zéro en **BH**, **18**.

Concentration du BH ajoutée (M)	**$k_{obs\ 1}$ ère droite**
0	0
0.014	0.116
0.02	0.1942
0.028	0.2218
0.035	0.3299

Table 32

Concentration du BH ajoutée (M)	**$k_{obs\ 2}$ ème droite**
0	0
0.014	0,023
0.02	0,0375
0.028	0,0207
0.035	0,0298

Table 33

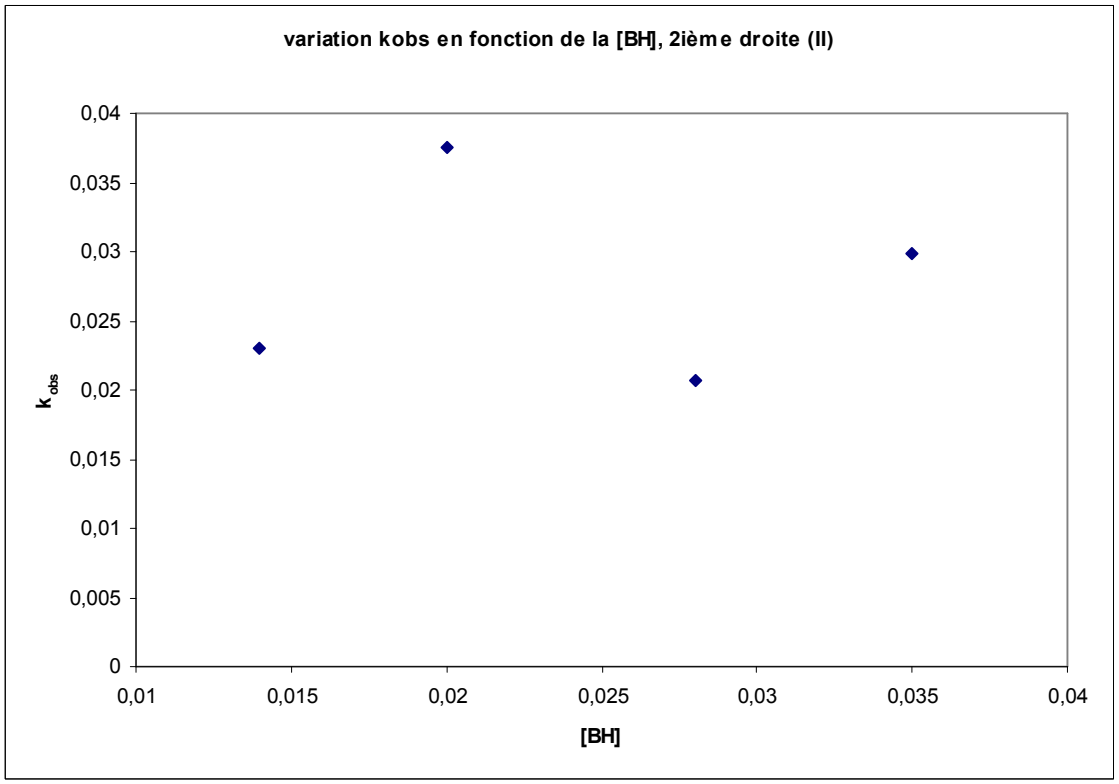


Figure 47

Etudes cinétiques par UV selon la variation du 5-*tert*-butilsalicylaldehyd, 92

Le fait que la vague à 398nm disparaisse pendant la réaction de Michael et réapparaît quand elle est finie (**figure 40**) et le fait que l'absorbance à ce maximum varie selon le temps de préparation de la solution du complexe (**figure 43**), on peut dire qu'il y a une dissociation d'un des ligands salicylaldehyd, **92** (**Eq. 4**).

$$CuA_2 \overset{K_4}{\rightleftharpoons} CuA^+ + A^- \qquad \textbf{Eq. 4} \qquad K_4 = \frac{[CuA^+][A^-]}{[CuA_2]}$$

$$AH \overset{K_5}{\rightleftharpoons} A^- + H^+ \qquad \textbf{Eq. 5} \qquad K_5 = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la variation de l'absorbance à 397nm d'une solution du complexe **89** $\mathbf{CuA_2}$ (5.3×10^{-4} M) en rajoutant à la fois une équivalent d'une source de $\mathbf{A^-}$**, AH, 92** (**Eq. 5**)**,** et en laissant entre chaque addition le temps suffisant pour établir les équilibres. Nous avons ajouté jusqu'à quatre fois plus que la quantité du cuivre et à chaque fois, une augmentation lente de la valeur de l'absorbance a été observée (**figure 48**), conformément aux deux équilibres (**Eq.4, Eq.5**)

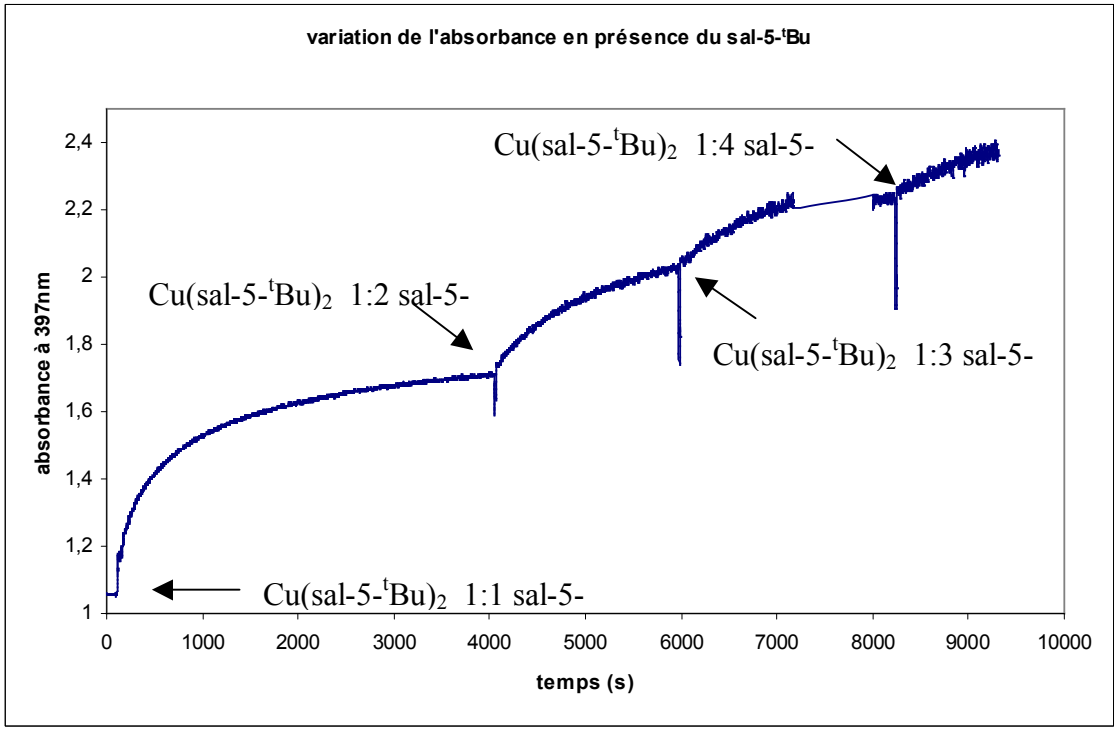


Figure 48

Si cet équilibre de dissociation est aussi impliqué dans les réactions du changement de ligands, alors un mécanisme réactionnel possible fera intervenir les étapes suivantes :

$$CuA_2 \overset{K_4}{\rightleftharpoons} CuA^+ + A^- \qquad \textbf{Eq. 4} \qquad K_4 = \frac{[CuA^+][A^-]}{[CuA_2]}$$

$$A^- + BH \overset{K_6}{\rightleftharpoons} AH + B^- \qquad \textbf{Eq. 6} \qquad K_6 = \frac{[AH][B^-]}{[BH][A^-]}$$

$$CuA^+ + B^- \xrightarrow{k_7} CuAB \qquad \textbf{Eq. 7}$$

$$CuAB + B^- \xrightarrow{k_8} CuB_2 + A^- \qquad \textbf{Eq. 8}$$

Les autres équilibres qui seront aussi impliques sont :

$$AH \overset{K_5}{\rightleftharpoons} A^- + H^+ \qquad \textbf{Eq. 5}$$

$$BH \overset{K_9}{\rightleftharpoons} B^- + H^+ \qquad \textbf{Eq. 9}$$

Si on considère que la dissociation du deuxième **A⁻** n'est pas facile et que **l'équilibre 9** est lent, alors on pourrait expliquer l'apparition de deux droites sur tous les essais réalisés jusqu'à maintenant. Toujours dans cette supposition, la première droite (I) des essais antérieurs apporterait des informations sur les **équations 4, 6, 7** mais la deuxième partie n'apporte pas information sur la **réaction 8** parce que ça devrait varier avec **BH**, **18**.

On doit alors trouver la loi de vitesse que donnerait ce mécanisme proposé pour déterminer s'il est compatible avec les donnés que nous avons obtenues auparavant.

Dans cette hypothèse, et dans la première partie du mécanisme réactionnel, la quantité de cuivre initial qui va disparaître se trouve sous deux formes appelé $[Cu]_d$ et va être :

$[Cu]_d = [CuA_2] + [CuA^+]$ (a)

$$[Cu]d = \frac{[CuA^+][A^-]}{K_4} + [CuA^+] = [CuA^+]\left(\frac{[A^-]}{K_4} + 1\right) \quad \text{(b)}$$

K_4

Alors la vitesse peut se définir comme :

$$\frac{d[Cu]_d}{dt} = -k_7[CuA^+][B^-] \quad \text{(c)}$$

(b)

$$\frac{d[Cu]_d}{dt} = \frac{-k_7[Cu_d][B^-]}{\frac{[A^-]}{K_4} + 1} \quad \text{(d)}$$

si $\frac{[A^-]}{K_4} >> 1$

$$\frac{d[Cu]_d}{dt} = \frac{-k_7 K_4 [Cu_d][B^-]}{[A^-]}$$

K_6

$$\frac{d[Cu]_d}{dt} = \frac{-k_7 K_4 K_6 [Cu_d][BH]}{[AH]}$$

$$\ln\frac{[Cu]_d^t}{[Cu]_d^0} = \frac{-k_7 K_4 K_6 [BH]}{[AH]} \times t$$

Alors cet hypothèse est conforme aux donnés obtenues jusqu'à maintenant. La concentration de **AH**, **92**, va varier pendant le cours de la réaction, mais comme ce composé intervient dans beaucoup d'équilibres, il est difficile de trouver comment varie et alors on va considérer qu'elle est constante et égale à $C_0/2$, et l'expression de la vitesse devient :

$$\ln\frac{[Cu]_d^t}{[Cu]_d^0} = \frac{-2k_7 K_4 K_6 [BH]}{C_0} \times t$$

Il fallait maintenant vérifier la dépendance de la vitesse de disparition du cuivre avec la concentration de **AH**, **92**. Donc, nous avons étudié la cinétique sur une solution de **CuA_2** , **89** (2.5×10^{-4} M), en ajoutant d'abord **AH**, **92**, à différentes concentrations (1.2×10^{-3} M , 2.3×10^{-3} M, rapport molaire 5 et 10 respectivement), laissant l'équilibre s'atteindre et après on rajoute une concentration fixe du composé **BH**, **18** (4.8×10^{-3} M). Les graphiques obtenus ainsi sont montrées dans le **Figure 49**.

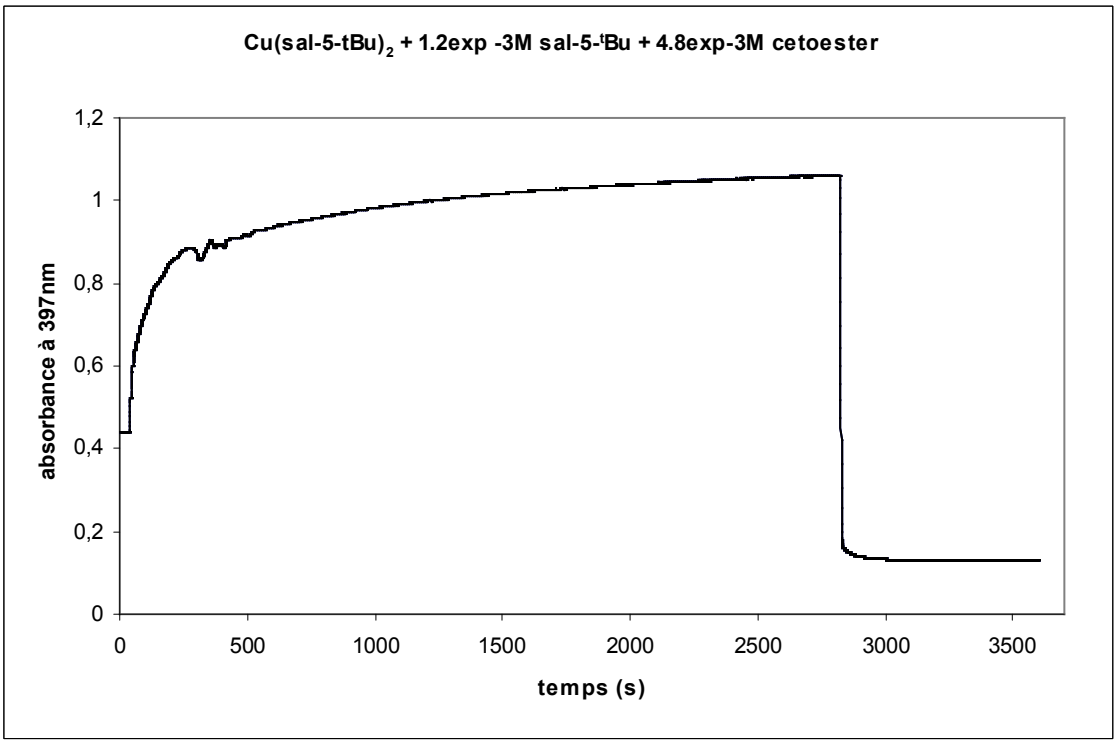


Figure 49

Dans le cas où on utilise une rapport molaire 5, la concentration de **AH**, **92**, ne serà pas une constante et on doit calculer l'expression de la vitesse en fonction de la concentration initial du **CuA_2**, **89** (C_0).Après l'intégration les expressions qu'on obtient sont :

$$6\ln\frac{[Cu]_d^0}{[Cu]_d^t} - \frac{[Cu]_d^0}{[Cu]_d^t} + 1 = \frac{-k_7 K_4 K_6 [BH]}{C_0} \times t$$ quand le rapport molaire est 5

$$\ln\frac{[Cu]_d^t}{[Cu]_d^0} = \frac{-k_7 K_4 K_6 [BH]}{10 C_0} \times t$$ quand le rapport molaire est ≥10

En portant ln x et 6ln x - x + 1 en fonction du temps, on obtient deux droites (**figures 50, 51**) mais la pente de les droites à temps longs (IV, VI) sont plus grandes que la pente de les droites à temps courts (III, V). Alors, cette réaction devient globalement plus rapide, mais la première partie est plus lente qu'avant et la deuxième plus rapide.

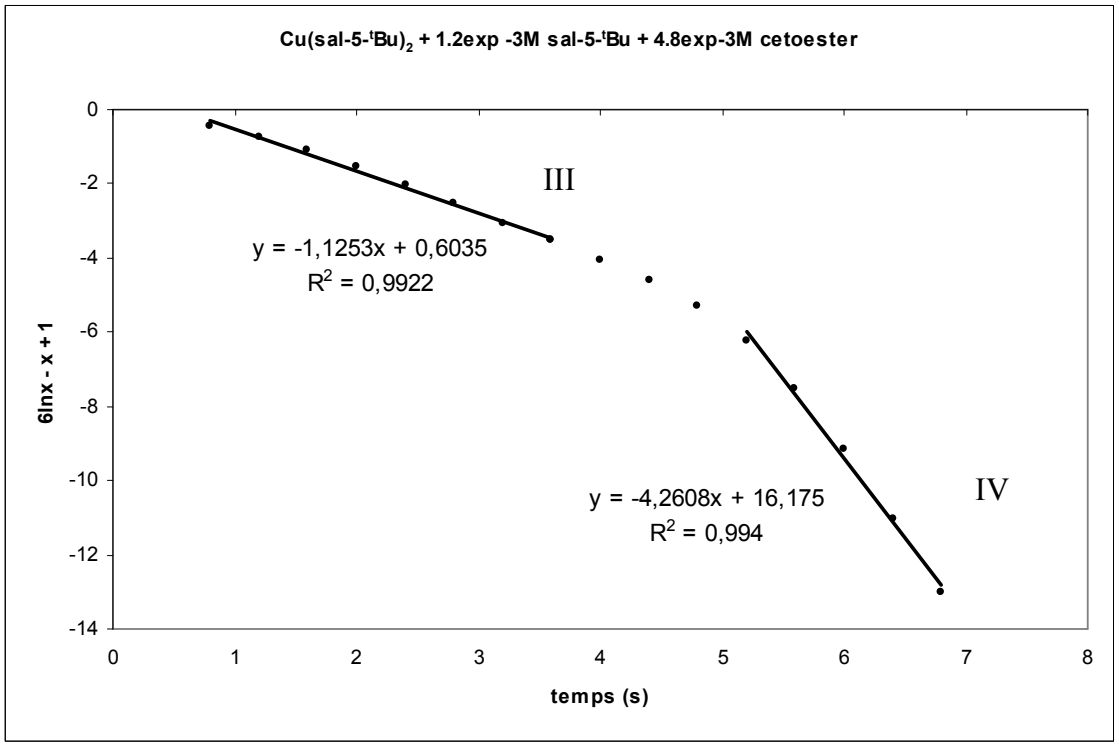


Figure 50

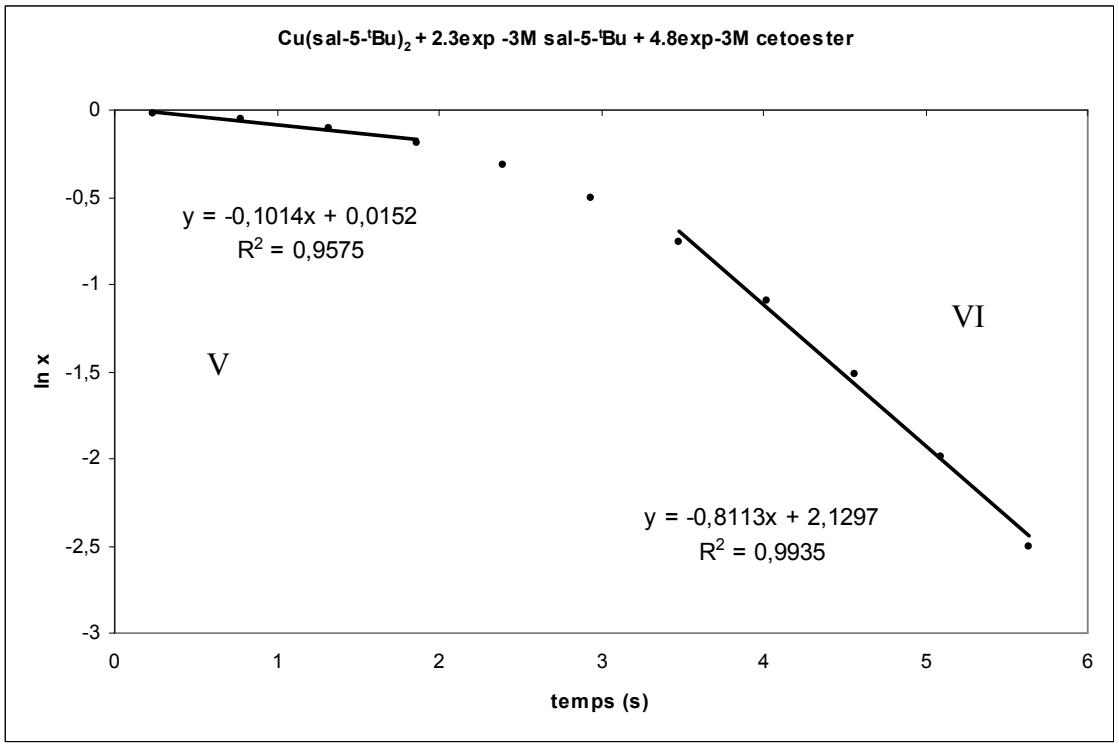


Figure 51

Si on regarde d'abord les pentes des premières droites (III, V), on peut voir que vraiment **AH**, **92**, intervient dans cette partie et qu'il existe un ordre –1 (**figures 50, 51**) pour ce composé, parce qu'on obtient la même valeur des constantes $k_7K_4K_6$ pour les deux droites. C'est en

accord avec le mécanisme que nous avons proposé. La constante de vitesse moyenne observée par cette réaction est donnée par la pente de la régression linéale des droites IV, VI (**figures 50, 51**).

$k_{III/V}$ = 1.1 ± 0.05 s^{-1} où $k_{III/V}$ = $\frac{k_7 K_4 K_6 [BH]}{C_0}$, alors $k_7 K_4 K_6$ = 5.6x10^{-2} s^{-1}

Pour les deuxièmes droites (IV, VI) nous avons vu que **AH**, **92**, a un rôle aussi, en présence de ce composé cette partie là s'accélère, mais on ne connaît pas quelle est exactement son intervention. On pourrait expliquer ça si **l'équilibre 9** est lent (comme nous avons déjà supposé) et la présence d'**AH**, **92**, dans le milieu de réaction augmentait la vitesse de cette équilibre et/ou déplaçait cet équilibre vers **B**$^-$.

Pour résumer, tous les résultats obtenus jusqu'à l'instant avec UV-Vis, on peut dire que pour la première partie du schéma réactionnel déjà proposé :

$$CuA_2 \overset{K_4}{\rightleftharpoons} CuA^+ + A^- \qquad \text{eq. 4} \qquad K_4 = \frac{[CuA^+][A^-]}{[CuA_2]}$$

$$A^- + BH \overset{K_6}{\rightleftharpoons} AH + B^- \qquad \text{eq. 6} \qquad K_6 = \frac{[AH][B^-]}{[BH][A^-]}$$

$$CuA^+ + B^- \xrightarrow{k_7} CuAB \qquad \text{eq. 7}$$

la loi cinétique $\ln \frac{[Cu]_d^t}{[Cu]_d^0} = \frac{-k_7 K_4 K_6 [BH]}{[AH]} \times t$, s'adapte bien aux résultats expérimentaux présentés sur les **figures 46, 50** et **51**, et que la constante de vitesse trouvée est :

$k_7 K_4 K_6$ = 5.6x10^{-2} s^{-1}

3.2.6.4 Etudes mécanistiques de la réaction de Michael par voltamétrie cyclique

L'électrochimie revêt un rôle capital dans l'étude des systèmes catalytiques.[136,137] Dans des conditions proches de celles de la catalyse homogène, l'électrochimie permet de caractériser des espèces organométalliques par leur pic d'oxydation ou de réduction et d'étudier leur réactivité. Donc nous avons utilisé cette technique pour confirmer la validité des résultats obtenus par UV-Vis et pour essayer de caractériser les espèces qui interviennent dans les étapes du mécanisme de la réaction de Michael.

Ces études ont étés réalisés aussi en collaboration avec la Dra. Anny Jutand de l'Ecole Normale Supérieure de Paris. Les études par voltamétrie cyclique qui vont suivre ont été

[136] Amatore, C. ; Jutand, A., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
[137] Ouali, A.; Spindler, J.F.; Jutand, A.; Taillefer, M., *Organometallics*, **2007**, *26*, 65.

effectuées dans l'acétonitrile, à température ambiante, contenant nBu_4NBF_4 0.3M comme électrolyte de support. Les potentiels indiqués sont mesurés par rapport à une électrode au calomel saturée (E.C.S) et déterminés sur une électrode d'or fixe.
Pour réaliser ces études nous avons changé le toluène par l'acétonitrile parce que ce dernier solvant est plus polaire donc il assure une meilleure conductivité et dans ce solvant la réaction de Michael (**schéma 23**, pag 47) marche aussi bien.

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89, seul

Une voltamétrie cyclique effectuée sur le complexe Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** (**CuA$_2$**) en solution 2mM, montre deux vagues de réduction successives et une vague d'oxydation de type adsorption sur le voltamogramme de retour , aux potentiels respectifs suivants (**figure 52**) :

E_p (R_1) = - 0.53 V/E.C.S vague chimiquement irréversible

E_p (R_2) = - 0.89 V/E.C.S vague chimiquement irréversible

E_p (O_1) = - 0.08 V/E.C.S

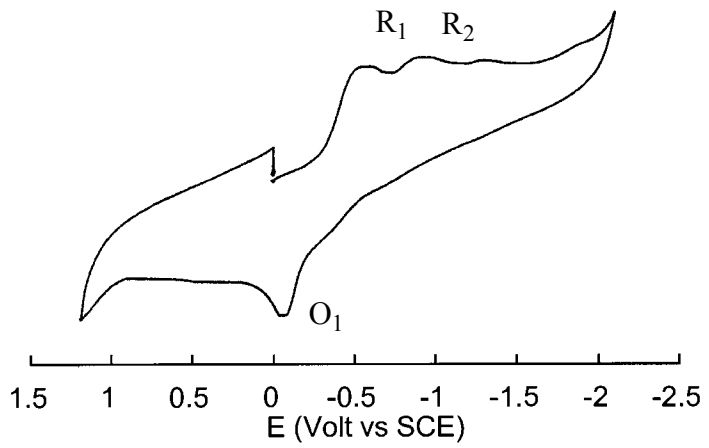


Figure 52

Les vagues de réductions R_1 et R_2 caractérisent les réductions de Cu^{II}/Cu^{I} et Cu^{I}/Cu^{0} respectivement. Les deux vagues sont irréversibles, ça veut dire que les composés formés pendant la réduction ne sont pas stables à l'échelle du temps de la voltamétrie cyclique:

$$Cu^{II}A_2 + 1e^- \longrightarrow [(Cu^{I}A_2)^-] \longrightarrow Cu^{I}A + A^- \qquad \textbf{Eq. 10}$$

$$Cu^{I}A_2 + 1e^- \longrightarrow [(Cu^{0}A_2)^{-2}] \longrightarrow Cu^{0} + 2A^- \qquad \textbf{Eq. 11}$$

La vague d'oxydation est l'oxydation d'une compose généré pendant la réduction. Pour attribuer cette vague on doit connaître à partir de quelle vague de réduction elle est formée, c'est pour ça que nous avons enregistré la voltamétrie cyclique en changeant les potentiels d'inversion (**figure 53**) et nous avons vu que la vague d'oxydation provient de R_2, alors on peut dire que cette vague correspond à la réaction suivante :

$$Cu^0 - 1e^- \longrightarrow Cu^{+1}$$

Dans la littérature il y a quelques voltamétries avec ce genre de comportement.[134]

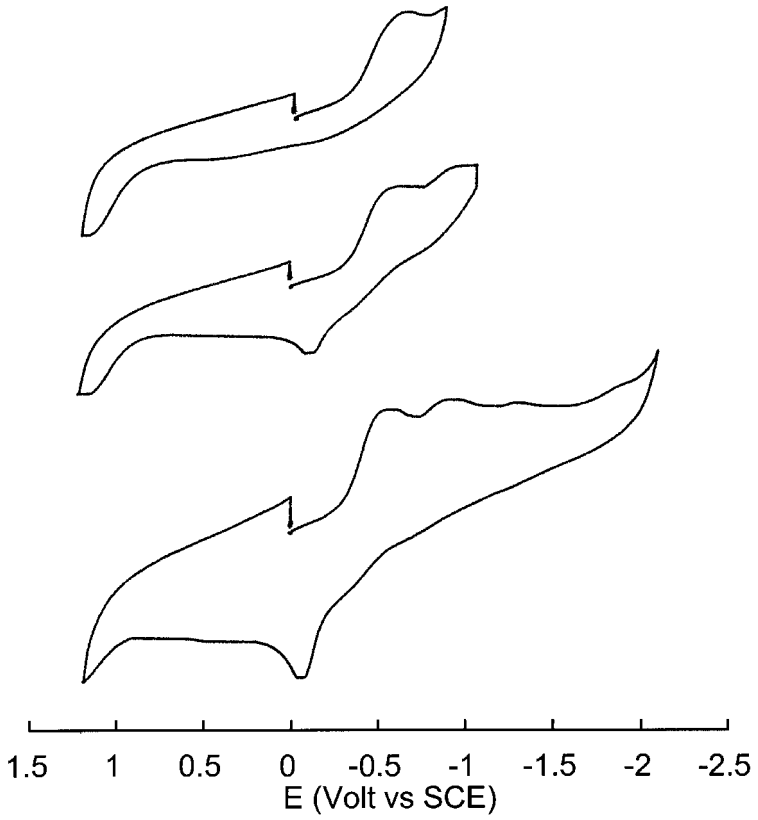


Figure 53

Etude par voltamétrie cyclique du 5-^{t}buthylsalicilaldehyd, 92

La voltamétrie cyclique du 5-^{t}buthylsalicilaldehyd, **92** (**AH**) présente une vague de réduction et une vague d'oxydation, aux potentiels suivants (**figure 54**) :

[134] Fernandez-G, J. ; Ruiz-Ramirez, O.L.; Toscano, R.A.; Macias-Rucalcaba, N.; Aguilar-Martinez, M., *Transition. Metal Chem.*, **2000**, *25*,511-7.

E_p (R_3) : - 1.75 V/E.C.S

E_p (O_2) : + 0.30 V/E.C.S

La vague de réduction est la réduction de H^+ en H_2 qui provient de l'équilibre acido-basique de l'alcool, et la vague d'oxydation est l'oxydation de l'alcoolate. La vague O_2 est beaucoup plus faible que celle de la vague R_3 car le coefficient de diffusion de

5-^{t}buthylsalicilaldehyd, **92**, **AH** est nécessairement inférieur à celui du H^+, vu les tailles respectives des deux molécules.

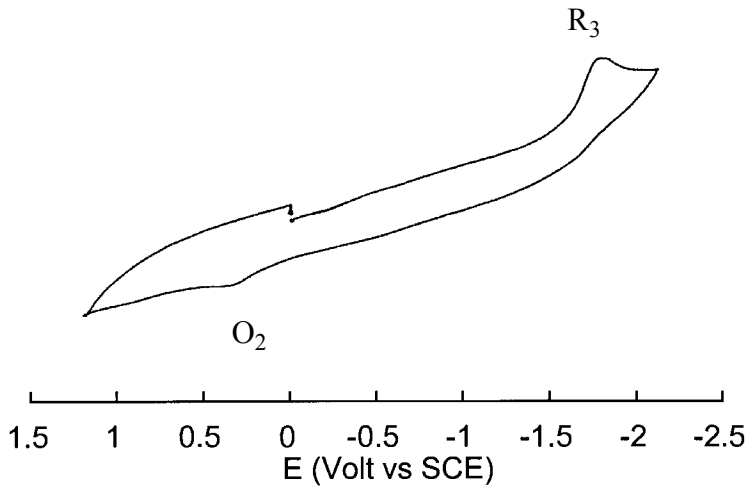


Figure 54

Les autres composés qui interviennent dans la réaction de Michael du **schéma 21** ne présentent pas de vagues dans les domaines des potentiels étudiés.

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89 + β-cetoester, 18

Dans cette partie on va étudier les modifications de la voltamétrie cyclique du composé Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89** (**CuA_2**) quand on rajoute le β-cetoester, **18** (**BH**). Nous avons préparé un solution 2mM du complexe de cuivre **CuA_2**, **89**, et nous avons rajouté **BH**, **18**, dans le rapport molaire 1, 2, 3, 4, 10, 20.

En absence de **BH**, **18**, les vagues R_1 et R_2 attribuées à la réduction de $Cu^{II}A_2$ jusqu'à Cu^0 sont maximales. Leur intensité diminue en présence d'un équivalent de **BH**, **18**, et les deux vagues disparaissent progressivement quand on ajoute **BH**, **18**, et disparaissent totalement en présence de 4 équivalents de **BH**, **18**. La vague d'oxydation O_1 est toujours présente et chaque fois elle augmente dû au dépôt de Cu^0 qui se produit à la surface de l'électrode d'or (**figure 55a,**

55b). On remarque également l'apparition de nouvelles vagues aux potentiels suivants (**figure 55a, 55b**) :

E_p (R_4) : - 1.18 V/E.C.S

E_p (R_5) : - 1.61 V/E.C.S

E_p (R_6) : - 1.83 V/E.C.S

E_p (O_3) : + 0.34 V/E.C.S

Les nouvelles vagues aux potentiels –1.83 V et + 0.34 V (R_6 et O_3) sont très proches de celles qu'on obtient pour le composé **AH**, **92**, pur (R_3 et O_2). Ce qui implique que **AH**, **92**, a été libéré dans la réaction.

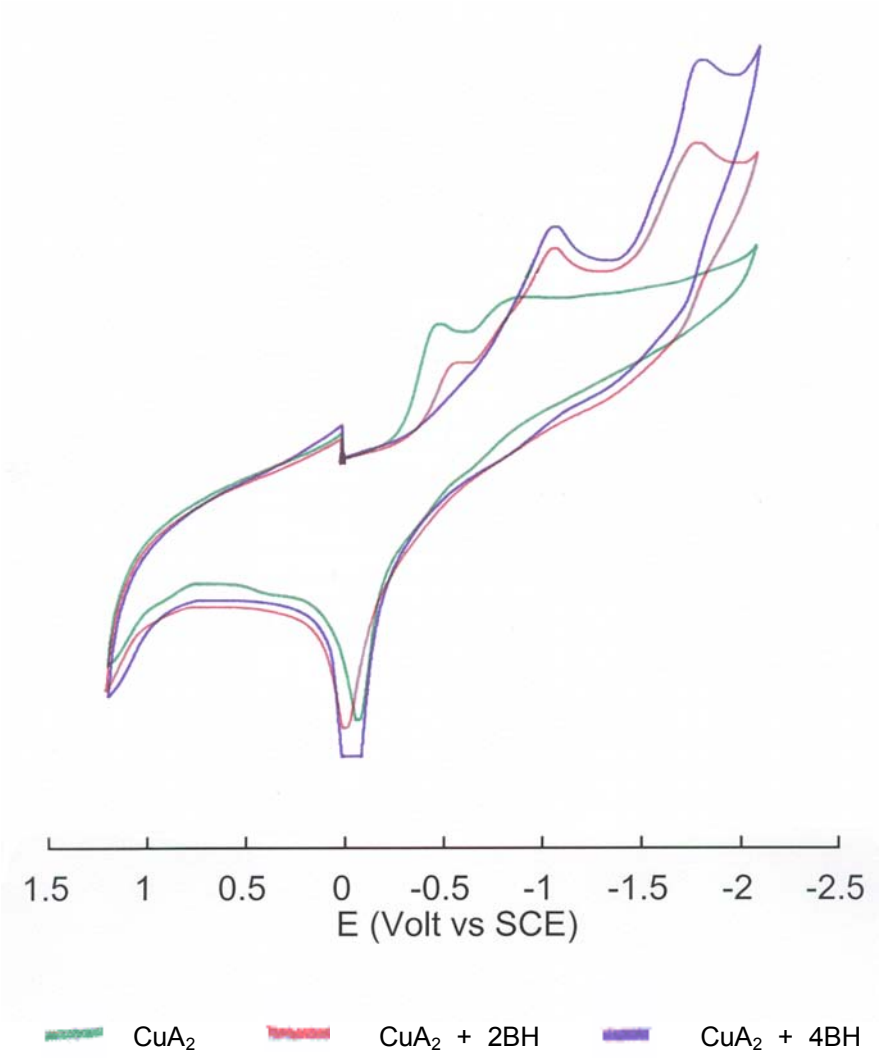
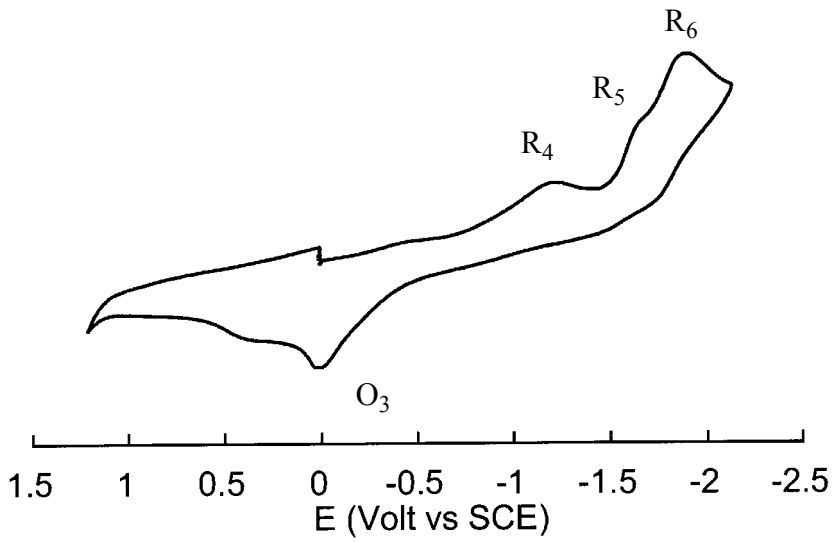


Figure 55a

Jusqu'à maintenant les résultats obtenus par voltamétrie sont conformes avec ceux obtenus par IR, GC-FID and UV-Vis à savoir que **CuA_2**, **92**, réagit avec **BH**, **18**. Cependant la voltamétrie cyclique, étant effectuée à très grande force ionique (présence de l'électrolyte support), ce semble que le substitution soit plus lente. Les deux vagues de réduction R_4 et R_5 ont attribuées

aux complexe **CuAB**, **126**. Après addition de quatre équivalents de **BH**, **18**, seules ces vagues sont observées avec celle R_6 attribué à la réduction de **AH**, **92**.



CuA_2 + 10BH

Figure 55b

Etude par voltamétrie cyclique du Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, 89 + β-cetoester, 18 + Mehtyl vinyl cétone, 20

L'addition de méthyl vinyl cétone, **20**, à un mélange de Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, **CuA_2** et β-cetoester, **18**, **BH** nous va permettre d'étudier les étapes suivantes du mécanisme de la réaction de Michael. Donc nous avons préparé une solution 2mM du complexe, nous avons rajouté le β-cetoester, **18**, dans le rapport molaire 4, comme ça on n'observe que les vagues qui correspondent au complexe intermédiaire **CuAB**, **126**. Ensuite nous avons rajouté la méthyl vinyl cétone dans les rapports molaires 1 et 4 (**figure 56a et 56b**). Après addition, les vagues de réduction observées présentent les potentiels suivants :

E_p (R_7) : - 0.62 V/E.C.S

E_p (R_8) : - 0.84 V/E.C.S

E_p (R_9) : - 1.08 V/E.C.S

E_p (R_{10}) : - 1.63 V/E.C.S

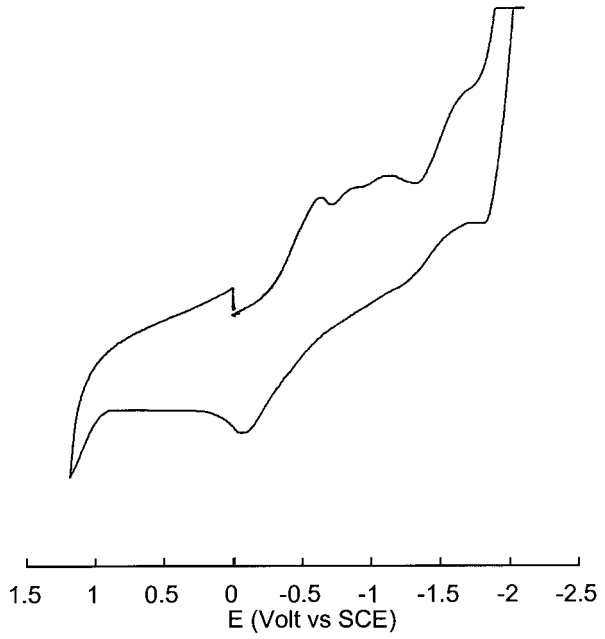
Quand le rapport molaire de la méthyl vinyl cétone est plus grand l'intensité des vagues R_7 et R_8 est supérieure. Si on compare avec les vagues qu'on a obtenues dans les essais antérieurs, on peut voir que les vagues R_7 et R_8 sont très proches de celles du complexe **CuA_2**, **89** (R_1 et R_2); R_9 et R_{10} sont celles du **CuAB**, **126** (R_4 et R_5). C'est important aussi de remarquer que la

vague attribuée au composé **AH**, **92**, qui est présente dans le mélange Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, **CuA$_2$** et β-cetoester, **18**, **BH**, a disparu.

La présence des vagues de réduction de **CuAB**, **126**, sur tous les voltamogrammes veut dire que **CuAB**, **126**, est impliqué dans une étape lente. Comme nous avons déjà vu dans ce milieu ionique l'obtention de **CuAB**, **126**, est aussi lente, c'est pour ça qu'on peut voir les vagues R_9 et R_{10} qu'on peut associer à **CuA$_2$**, **89**, du cycle catalytique suivant avec celles de **CuAB**, **126**. Comme les autres étapes du cycle sont plus rapides que celles-ci, c'est normal que dans ce type de mélange on ne voit pas le proton du **AH**, **92**, parce que il est épuisé par la formation du **CuA$_2$**, **89**, et par la protonation de l'intermédiaire ionique qui nous donne l'adduit de Michael final.

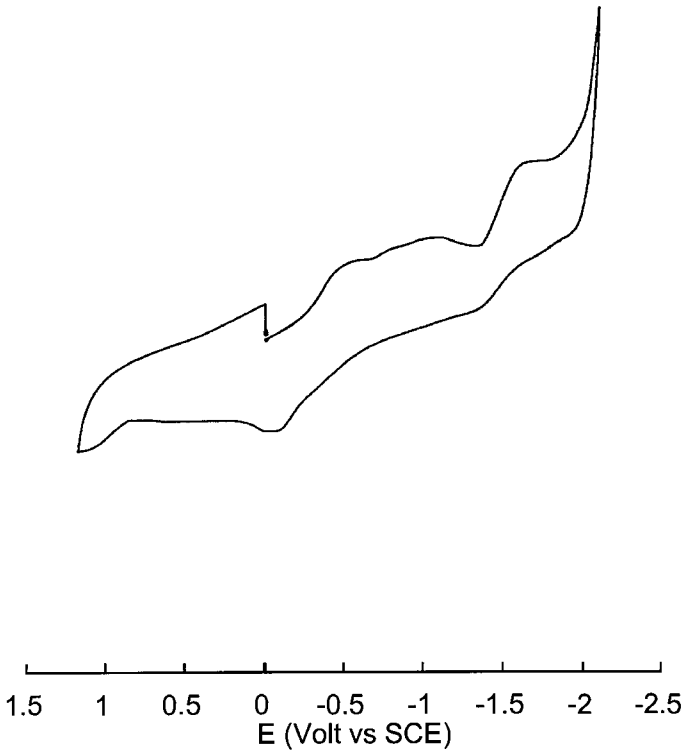
Pour la concentration que nous utilisons pour faire les voltamétries cycliques, il n'a été pas possible de revenir au spectre du composé **CuA$_2$**, **89**, dans un temps raisonnable, c'est possible que pour cette concentration la réaction est très lente et qu'on n'arrive pas à finir la réaction.

Pour corroborer que quand la réaction est finie on récupère le complexe du départ, nous avons effectué la réaction de Michael avec une concentration BH 1M (4eq), un léger excès du méthyl vinyl cétone (6 eq), et 1 équivalent de **CuA$_2$**, **89**, toujours dans l'acetonirile. On a suivi la réaction par 1H-RMN. Pour ce rapport molaire la réaction de Michael n'est pas finie, avant d'arriver à un 100% de conversion à lieu la réaction de retromichael.



Rapport molaire 1CuA$_2$:4 BH :4 MVK

Figure 56a



Rapport molaire 1CuA$_2$:4 BH :1MVK

Figure 56b

3.2.6.5 Estudi mecanístic de l'addició de Michael mitjançant conductimetria

Amb els estudis mecanístics realitzats fins a aquest moment hem obtingut dades de la primera part del mecanisme, totes elles concordants entres sí i que queden resumides en l'**esquema 83**.[138]

S'ha vist l'intercanvi de lligands al voltant del coure per a donar un complex mixt, **126**, determinant les etapes necessàries per a la seva formació i les seves constants de velocitat ($k_7K_4K_6$ = 5.6x10^{-2} s^{-1}).[138]

També s'ha pogut determinar que l'etapa lenta de la reacció involucra el complex, **126** i l'acceptor de Michael, **20**. Tot i que no ha sigut possible la determinació de la seva constant de velocitat k_{10}, ni dels intermedis que s'obtenen després d'aquesta etapa. Es important destacar, que no s'ha detectat en cap moment la coordinació de la metilvinil cetona, **20**, al complex metàl·lic.[138]

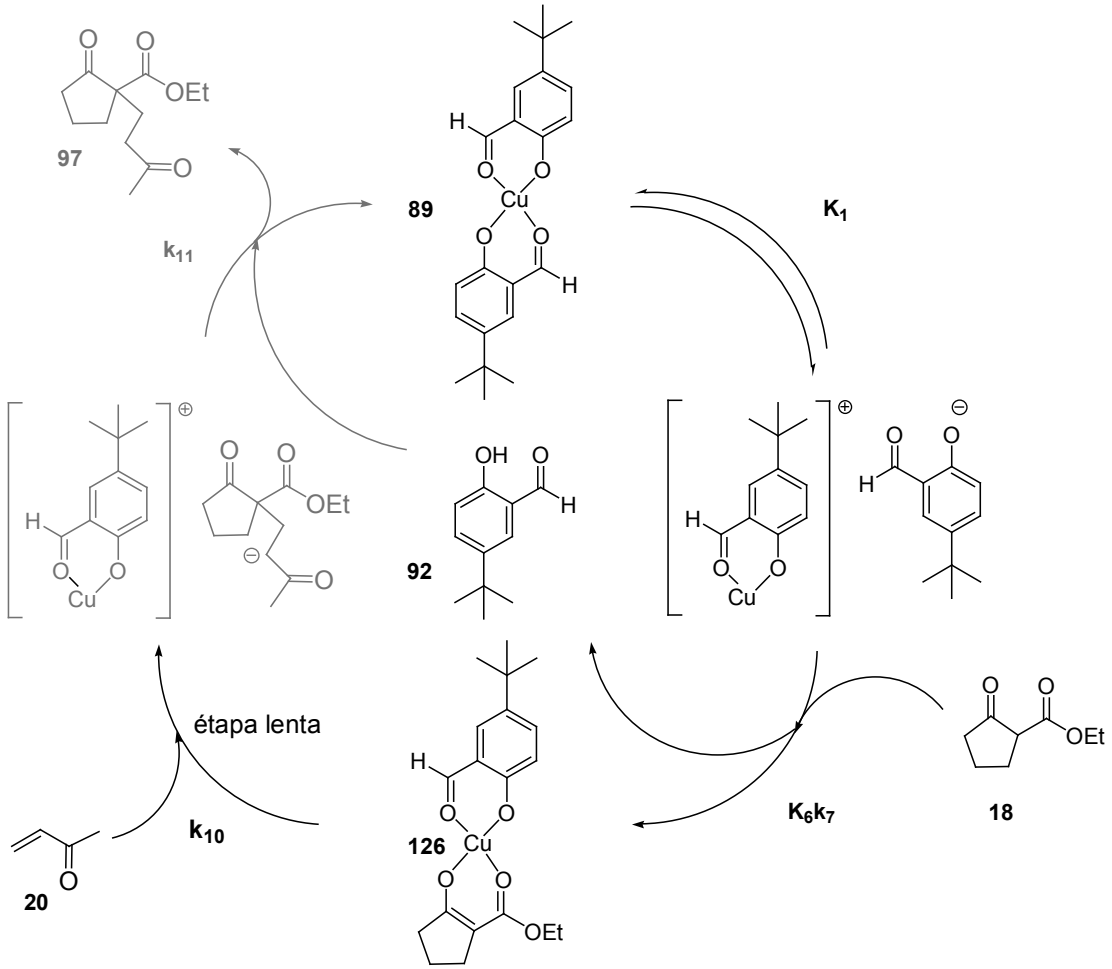
Així doncs, resta per determinar les últimes etapes que ens permetrien tancar el cicle catalític. Amb les dades obtingudes fins el moment, sobretot destacant l'absència de coordinació de l'acceptor amb el complex metàl·lic, s'ha fet una nova hipòtesi per aquestes etapes (**esquema 83**). Per intentar trobar algun indici que corrobores la hipòtesi va semblar interessant la

[138] Pérez, E.; Marcial-Moreno, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Jutand A., *Eur. J. Inorg. Chem.,* **2010**, 1013.

utilització de la conductimetria, d'aquesta manera es podrien detectar espècies iòniques sempre que no estiguin formant part de parells iònics.

Aquests estudis també varen ser realitzats amb la col·laboració de la doctora Anny Jutand a l'Ecole Normale Supérieure de Paris. L'aparell utilitzat és de la marca EG & G Park model 175 equipat amb un universal programmer.

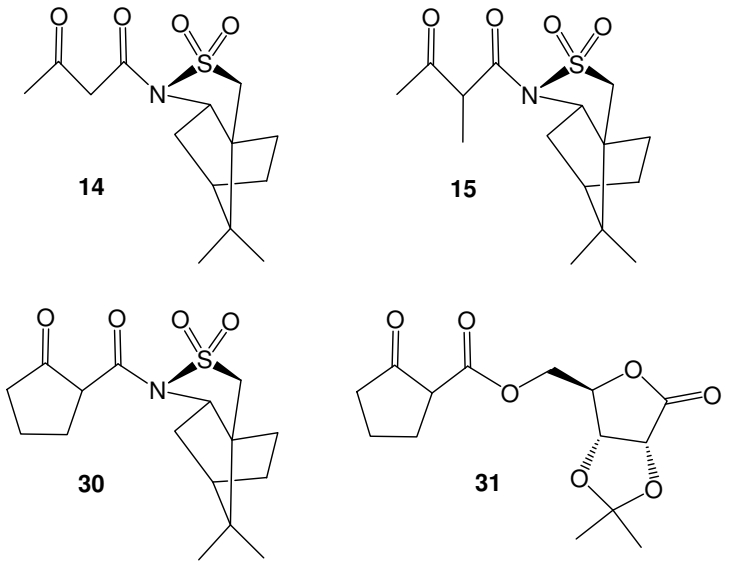
Per a minimitzar la formació de parells iònics és important treballar amb medis altament polars, per tant, per a la realització d'aquests estudis es va emprar novament com dissolvent l'acetonitril. No obstant, els valors de conductivitat obtinguts eren molt petits i no ens varen permetre obtenir cap dada significativa.



Esquema 83

4. CONCLUSIONS

1. En la present tesi doctoral s'han sintetitzat 4 compostos dicarbonílics quirals derivats de la Sultama d'Oppolzer i la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona. La síntesi de **14** i **15** es realitza mitjançant una ruta sintètica que parteix de (+)-camfor-10-sulfonil, **36**, comercialment assequible i de baix cost, derivatitzant el producte fins a la Sultama d'Oppolzer. Seguidament, per reacció amb la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona, **40**, s'obté el compost **14** en 4 etapes i amb un rendiment global del 53%. La conseqüent metilació permet obtenir **15** amb un 48% de rendiment. S'optimitzen els post-tractaments d'aquesta ruta sintètica per tal d'obtenir tots els compostos implicats sense purificacions amb cromatografia per gel de sílice. Per a la síntesi del compost cíclic derivat de la Sultama d'Oppolzer **30** s'assagen diferents aproximacions a partir de compostos comercialment assequibles, no obstant, només una d'elles s'acaba estudiant en profunditat. Aquesta permet obtenir **30** a partir del β-cetoester cíclic **18** i la Sultama d'Oppolzer **34** en 4 etapes amb un rendiment global del 29%. Per últim una transesterificació catalitzada per òxid de zinc entre β-cetoester cíclic **18** i la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona permet obtenir el compost **31** amb un rendiment del 83%.



2. En les addicions de Michael dels compostos dicarbonílics quirals anteriors sota catàlisi amb PBu_3, les β-cetoamides amb la Sultama d'Oppolzer com a auxiliar quiral presenten un elevat impediment estèric que dificulta la generació de centres quaternaris en el carboni α. No obstant, en els pocs casos on s'aconsegueix generar un nou centre quaternari s'observa una elevada diasteroselecció. En els casos on l'addició de Michael genera centres terciaris en el carboni α l'excés diastereomèric obtingut és moderat (56-62 % e.d.). La reacció de **31** amb la metil vinil cetona, l'acrilonitril i l'acril·lat d'etil dóna

una diasteroselecció pràcticament nul·la. Emprant com a electròfils compostos azoics s'obtenen excessos diastereomèrics moderats que varien en funció de l'impediment estèric del compost azoic i de la temperatura en que es realitza l'addició de Michael. L'excès diastereòmeric més gran observat és del 79% emprant l'azodicarboxilat de ditert-butil, **32**, a –36ºC. Dissolvents més polars permeten augmentar la diastereoselecció.

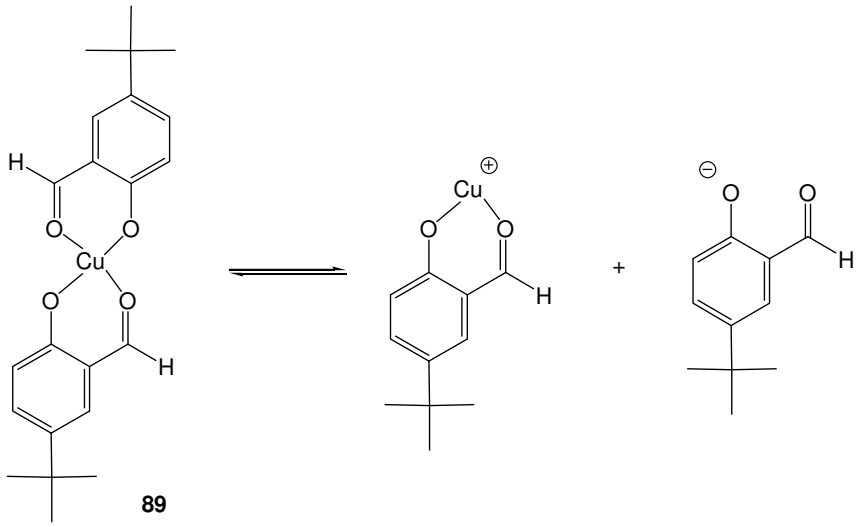
3. Durant la present tesi doctoral s'ha estudiat la derivatització de l'adducte de Michael **56**, fins a α-amino-β-hidroxiacid enantiòpur, concretament la treonina. S'ha aconseguit la reducció selectiva de grup ceto a alcohol i la desprotecció dels grups benzil però en el trencament de l'enllaç N-N no s'han pogut trobar unes condicions que ens permetessin la ruptura la molècula mantenint la configuració dels centres quirals intacta, i per tant, no s'ha aconseguit arribar a la molècula objectiu.

4. El complex metàl·lic Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, és el millor catalitzador assajat per a les addicions de Michael, no obstant, l'elevada solubilitat del lligand pot causar en determinades ocasions problemes de separació.

5. La catàlisi de l'addició de Michael pel complex **89** en el si de toluè permet ampliar el ventall d'acceptors de Michael fins i tot a acceptors poc actius en catàlisi metàl·lica com l'acrilonitril i l'acrilat d'etil. Obtenint-se sempre conversions del 100% i rendiments químics de moderats a bons (34-95%).

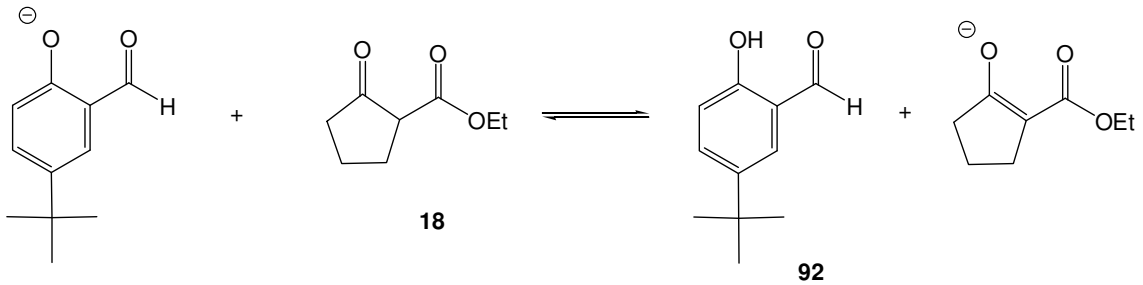
6. S'ha estudiat el mecanisme de les addicions de Michael catalitzades per complexos de coure tant iònics, emprant el catalitzador **120**, com covalents amb el complex **89**. Les dades obtingudes mostren unes generalitats comunes en el cicles mecanístics dels dos tipus de catalitzador. Independentment de la naturalesa del complex de coure, l'etapa determinant de la cinètica de la reacció involucra l'acceptor de Michael i el complex de coure amb l'enolat del nucleòfil (intermedi **121** pel complex iònic i **126** pel complex covalent). En cap de les tècniques emprades s'ha pogut obtenir evidències de la darrera part del mecanisme, no obstant, el fet que solvent polars augmentin la velocitat de reacció indueix a pensar que en aquesta etapa determinant hi han espècies iòniques involucrades.

7. S'han pogut detectar intermedis de reacció mitjançant ESI-MS que demostren la capacitat de coordinació de compostos dicarbonílics neutres amb el complex iònic (**122, 125** i **135**), tot i que com es comenta en el punt anterior l'intermedi previ a l'etapa determinant de la reacció presenta una coordinació via enolat.
   L'intercanvi de lligands al voltant del complex de coure covalent fins a obtenir **126** presenta una constant de velocitat de $k_7K_4K_6 = 5.6\text{x}10^{-2}\ \text{s}^{-1}$ determinada mitjançant UV-Vis. Les etapes involucrades es mostren a continuació:



89

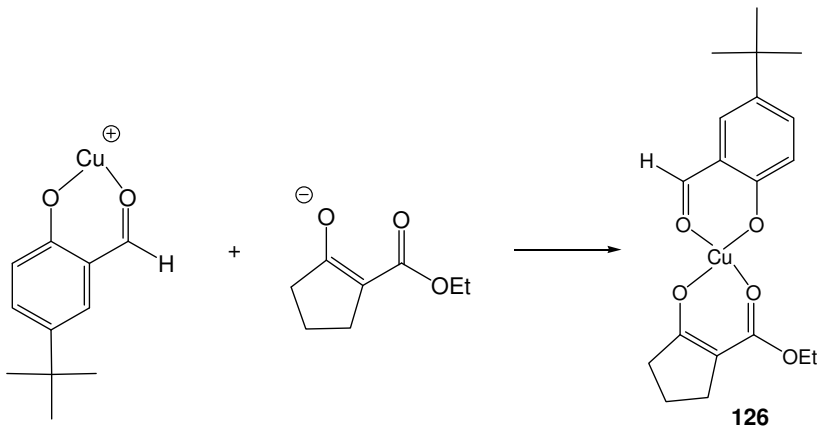
$$CuA_2 \underset{}{\overset{K_4}{\rightleftharpoons}} CuA^+ + A^- \qquad \text{Eq. 4} \qquad K_4 = \frac{[CuA^+][A^-]}{[CuA_2]}$$



18

92

$$A^- + BH \overset{K_6}{\rightleftharpoons} AH + B^- \qquad \text{Eq. 6} \qquad K_6 = \frac{[AH][B^-]}{[BH][A^-]}$$



126

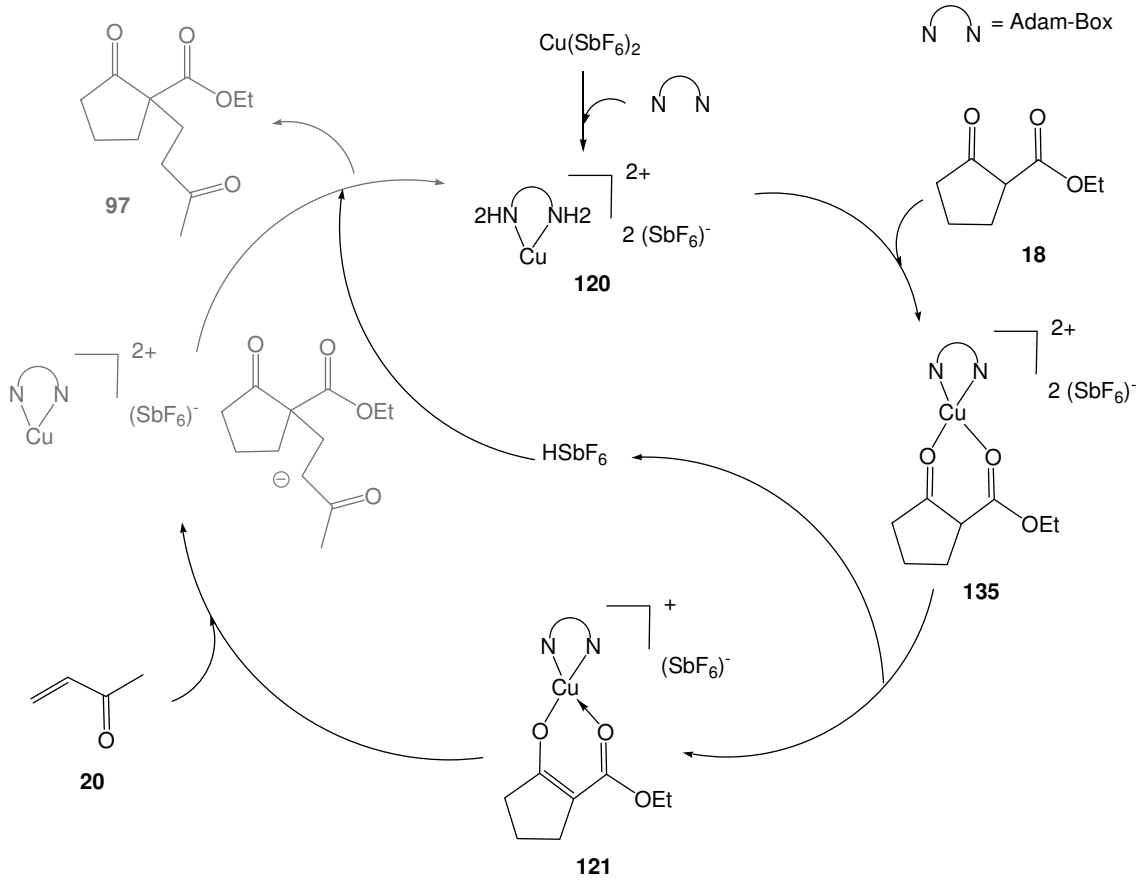
$$CuA^+ + B^- \xrightarrow{k_7} CuAB \qquad \text{Eq. 7}$$

Amb una cinètica més lenta és possible obtenir un intercanvi total de lligands fins a obtenir el complex **127**, tot i que aquesta espècie no intervé en el mecanisme de la reacció de Michael

En el cas del complex iònic l'intercanvi de lligands fins a obtenir **121** és més ràpid i no ha estat possible determinar la seva constant de velocitat.

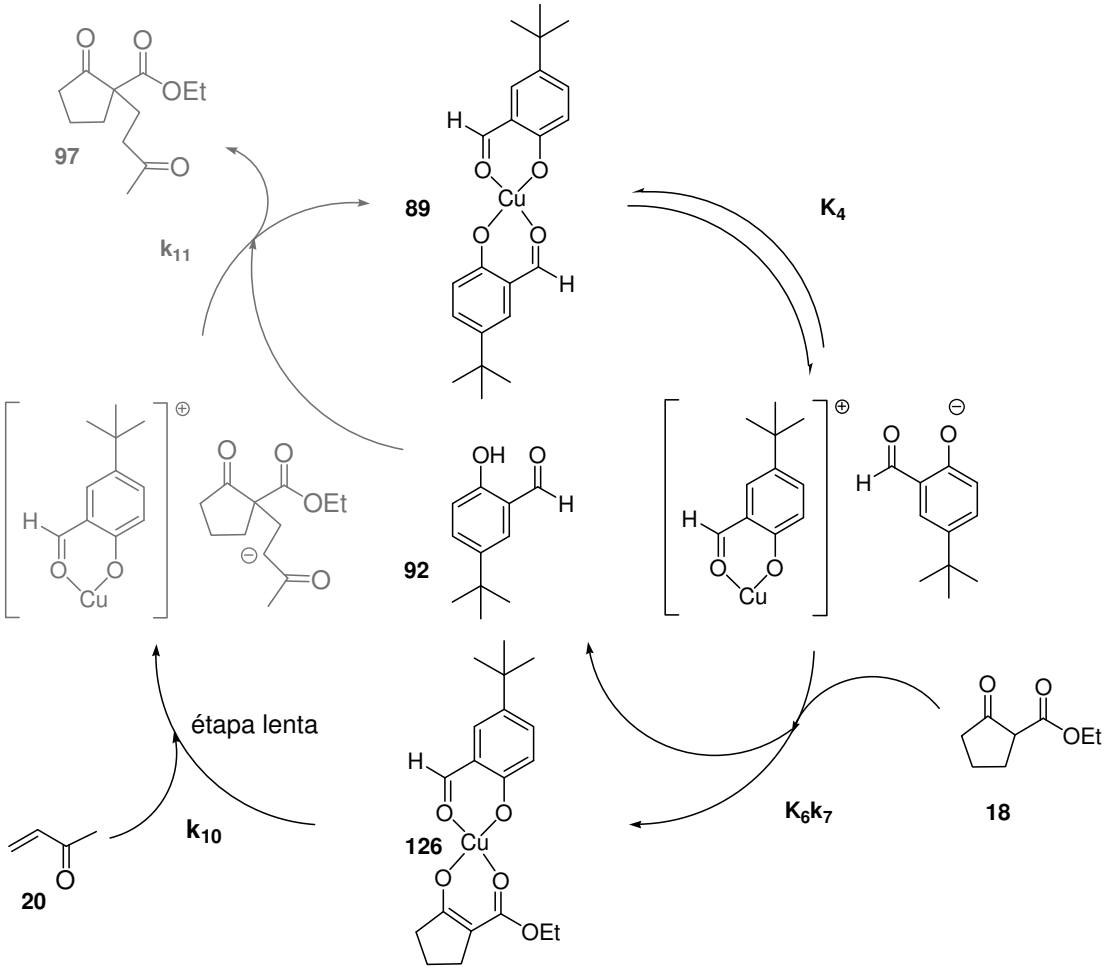
8. No s'ha pogut identificar per ESI-MS, ni voltametria cíclica ni conductimetria indicis d'una coordinació de l'electròfil a l'esfera de coordinació del metall durant la reacció de Michael. Tot i que si que s'observa un efecte sobre l'espectre d'UV-Vis dels intermedis en presència d'aquest.

9. Amb totes les dades remarcades en les conclusions 6-8 els dos cicles catalítics proposats són:



El mecanisme de l'addició de Michael catalitzada per el complex de coure iònic s'inicia amb la coordinació del lligand Adam-Box amb el $Cu(SbF_6)_2$ per a la formació de **120** com a espècie catalíticament activa. El cetoester **18** coordina al complex de coure (II) **120** en la seva forma dicarbonílica però perd ràpidament el protó intercarbonílic donant lloc a l'intermedi **121**, i s'allibera $HSbF_6$. L'etapa determinant de la velocitat de reacció és l'addició conjugada-1,4 de la metilvinilcetona, **20**, al complex **121**. No s'han obtingut dades de les últimes etapes del

mecanisme, així, abans d'alliberar el producte final, **97**, i regenerar l'espècie catalíticament activa, **120**, es proposa la formació d'un intermedi iònic en acord al mecanisme postulat per Nelson donat que velocitats de reacció de les addicions de Michael són majors en emprar dissolvents polars.



En el cas del complex covalent el mecanisme s'inicia amb una dissociació d'un dels lligands. La reacció àcid/base entre el lligand dissociat i el cetoester **18** permet obtenir l'enolat del producte **18** que es coordina al metall donant el complex mixt **126**. Aquest intercanvi de lligands al voltant del complex de coure covalent fins a obtenir **126** presenta una constant de velocitat de $k_7K_4K_6$ = 5.6x10^{-2} s^{-1}. Igual que en el cas del complex iònic, l'etapa lenta de la reacció involucra el complex, **126** i l'acceptor de Michael, **20**. Tot i que no ha sigut possible la determinació de la seva constant de velocitat k_{10}, ni dels intermedis que s'obtenen després d'aquesta etapa. Es important destacar, que no s'ha detectat en cap moment la coordinació de la metilvinil cetona, **20**, al complex metàl·lic.

5. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL

Utillatge tècnic i instrumental

A continuació es descriuen les característiques de l'utillatge tècnic i dels equips instrumentals que han estat utilitzats per a la realització d'aquest treball experimental:

- **Anàlisis elementals:** realitzats al Servei d'Anàlisis Química de la U.A.B.
- **Calefactors-agitadors magnètics:** firma SELECTA i 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 ºC.
- **Cromatografies en capa prima:** Cromofolis Scharlau Alugram G/UV_{264} de 0.25 mm de gruix.
- **Cromatografies en columna:** gel de sílice CROMAGEL 60 ACC de la companyia SDS de 230-400 mesh o BAKER de 30-60 µm per a les cromatografies a pressió.
- **Cromatografia de gasos (GC):** cromatògraf model HEWLWETT-PACKARD 5890 A acoblat a un integrador HEWLETT-PACKARD 3396 A, amb una columna capil·lar HP ultra 1 (cross-linked de dimetilsilicona) de 12m x 0.2 mm x 0.33 µm. El programa utilitzat és : Tª injector 210ºC, Tª detector 240ºC, Tª inicial del forn 50ºC, temps inicial 1 min., gradient 15ºC/min., Tª final del forn 240ºC.
- **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 espectofotòmetre 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.
- **Espectroscòpia de masses:** realitzats al Servei d'Anàlisis Química de la U.A.B., model HEWLETT-PACKARD 5989 A. Per a la tècnica d'ionització emprada és l'impacte electrònic a 70 Ev (GC-EM) i per a la tècnica d'ionització per electroespray (ESI-MS) el model BRUKER ESQUIRE 3000.
- **Espectroscòpia de masses d'alta resolució:** realitzats al Servei d'Anàlisis Química de la U.A.B., model micr$OTOF_Q$ de BRUKER DALTONICS equipat amb una font d'electroesprai o bé a la Unitat de Química de la Universitat de Girona, utilitzant un espectròmetre de masses de baixa resolució amb un analitzador quadrupolar Navigator (Finnigan AQA ThermoQuest) equipat amb font de ionització d'electroesprai.
- **Espectrocòpia de ressonància magnètica nuclear:** realitzats al Servei de RMN de la U.A.B. en espectròmetres de la firma BRUKER, a la freqüència indicada a cada espectre i a

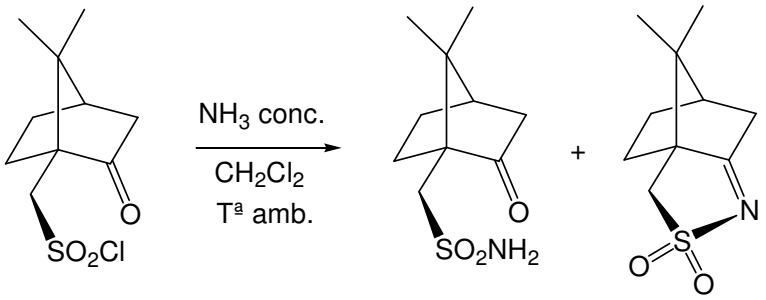
una temperatura de 298 K, excepte pels experiments indicats. La referència interna en el cas del $CDCl_3$ és el tetrametilsilà.

- **Espectroscòpia d'ultraviolat-visible:** realitzats al Servei d'Anàlisis Química de la U.A.B en un espectròmetre model 8453 de la firma HEWLETT-PACKARD o bé a l'Ecole Normale Supérieure de Paris en un espectròmetre model SAFAS Moraco λv mc^2
- **Microdestil·lador de boles:** model KRV/30 de la casa Büchi.
- **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.

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

5.1 Preparació d'auxiliars quirals i ancoratge a nucleòfils per a l'addició de Michael diastereoselectiva.

5.1.1 Preparació de la (+)-(1*S*)-10-camforsulfonamida, 36



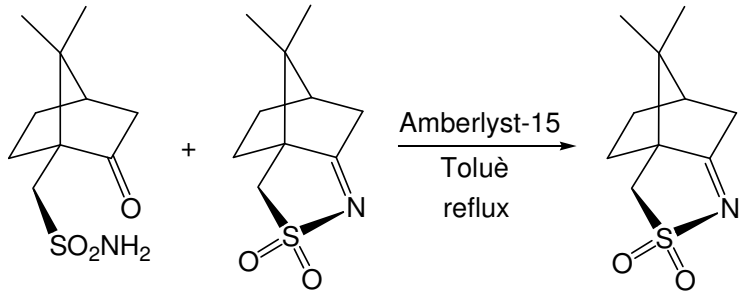
36 **37** **38**

En un baló de 1000 ml proveït d'agitació mecànica, s'afegeixen 225 ml de NH_3 conc., i gota a gota s'addiciona una solució preparada amb 25.03 g (95.81 mmols) de clorur de (+)-camfor-10-sulfonil del 96% en 225 ml de CH_2Cl_2. Un cop acabada l'addició es deixa agitant a temperatura ambient durant 2h. Es separen les fases i es renta la fracció orgànica amb 2 x 50 ml de CH_2Cl_2, es recullen tots els extractes orgànics, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i es filtren. S'evapora el dissolvent obtenint-se així 19.53 g (90 % rdt.) d'un sòlid blanc identificat per ^{1}H-RMN com una barreja d'**37** i **38** en proporció 74:26,[94] determinada per la integració dels senyals d'un dels grups CH_3 a δ = 0.95 i 0.89 respectivament.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.89 (s, 3H, imina), 0.95 (s, 3H, amida), 1.03 (s, 3H, amida), 1.10 (s, 3H, imina), 1.45-1.54 (abs. compl., 1H amida, 1H imina), 1.77-1.84 (abs. compl., 1H imina), 1.94-2.50 (abs. compl., 6H amida, 4H imina), 2.74-2.83 (m, 1H imina), 2.99 (d, part A sistema AB , *J* = 13.2 Hz, 1H, imina), 3.15 (d, part A sistema AB, *J* = 15.0 Hz, 1H, amida), 3.20 (d, part B sistema AB, *J* = 13.2 Hz, 1H, imina), 3.50 (d, part B sistema AB, *J* = 15.05 Hz, 1H, amida), 5.40 (s, 1H, imida). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3300, 3122, 2962, 1638 (imina), 1731, 1335, 1152, 897, 783

[94] Weismiller, M.C.; Towsan, j.C.; Davies, F.A.; *Org. Synth.;* **1990**; *69*; 154

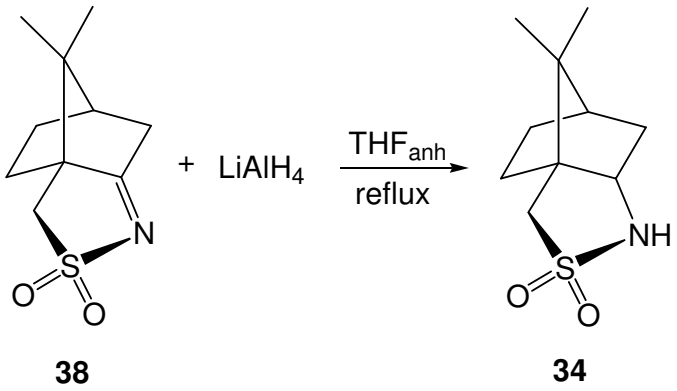
5.1.2 Preparació de la (-)-(camforsulfonil)imina, 38



En un baló de 3 boques de 500 ml amb agitació magnètica, refrigerant de reflux, atmosfera de nitrogen, tub de $CaCl_2$ i dispositiu de Dean-Stark, es col·loquen 18.56 g (81.36 mmols) de la mescla de la (+)-10-camforsulfonamida, **37**, i la (-)-(camforsulfonil)imina, **38**, en proporció 82:18 i 2.620 g de reïna àcida d'intercanvi iònic Amberlyst-15, en 220 ml de toluè. La mescla s'escalfa a reflux durant 4h. S'observa l'aparició d'un sòlid blans cristal·lí que dissolem amb 120 ml de CH_2Cl_2 en calent. Es filtra la solució per a separar la reïna i s'evapora el dissolvent i s'obtenen 16.60 g d'un sòlid blanc que recristal·litzem amb uns 600 ml d'etanol absolut, obtenint-se 14.77 g (90% rdt.) .[94]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.99 (d, part A sistema AB, *J* = 13.2), 3.20 (d, part B sistema AB, *J* = 13.2). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 13.2, 13.6, 20.5, 22.2, 29.4, 37.7, 41.0, 42.3, 56.8, 182.3. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2965, 1638, 1315, 1168, 1132, 1099, 806, 677. **P.f.:** 225-229 ºC. (lit., P.f.: 225-228ºC). **$[\alpha]_D$ =** -35 (c = 1.91, $CHCl_3$) (lit. $[\alpha]_D$ **=** -33 c = 1.90, $CHCl_3$)).

5.1.3 Preparació de la (-)-10,2-bornanosultama (Sultama d'Oppolzer), 34

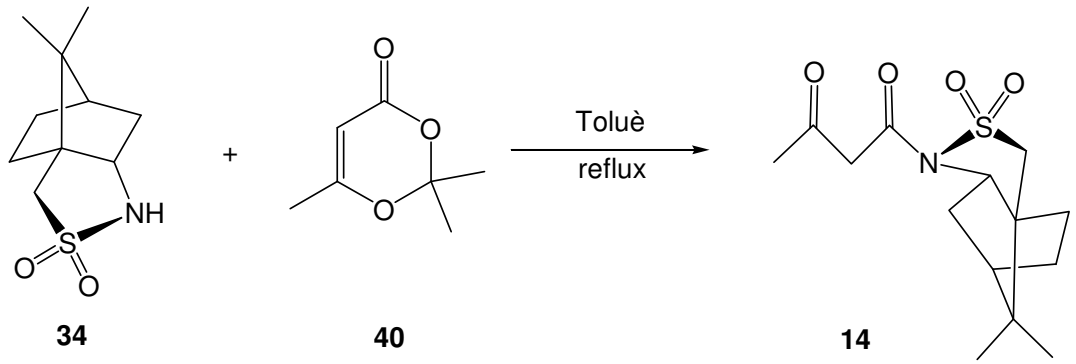


[94] Weismiller, M.C.; Towsan, J.C.; Davies, F.A., *Org. Synth.,* **1990**, *69*, 154

En un baló de tres boques de 500 ml amb agitació magnètica, dispositiu d'extracció Soxhlet i refrigerant de reflux, es col·loquen 2.62 g (71.4 mmols) d'hidrur d'alumini i liti del 95% en 258 ml de THF anhidre.
En l'embut d'extracció Soxhlet es col·loquen 11.98 g (55.2 mmols) del compost **38** en un embolcall de paper de filtre. El sistema es reflueix durant 4.5 h. Es deixa refredar el sistema fins a Tª ambient i, posteriorment, es submergeix el baló en un bany de gel i s'elimina l'excés d'hidrur d'alumini i liti amb addició lenta de HCl 1M (aprox. 86 ml). Separem les dues fases i rentem la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Es reuneixen tots els extractes orgànics, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent obtenint així 11.38 g d'un sòlid blanc que es recristal·litza en 16 ml d'EtOH 95% per a donar 10.20 g (86% rdt.) de la Sultama d'Oppolzer, **34**.[94]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.94 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.28-1.51 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 5H), 3.09 (d, part A sistema AB, *J* = 13.8 Hz), 3.16 (d, part B sistema AB, *J* = 13.8 Hz), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.18-4.25 (s, senyal ample, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.9, 22.9, 29.1, 34.1, 38.1, 46.4, 49.2, 51.8, 56.3, 63.6. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3289, 2961, 1405, 1330, 1295, 1162, 1134, 763. **P.f.:** 178-182 ºC (Lit., 183-184ºC). **$[\alpha]_D$ =** -35 (c = 2.30, $CHCl_3$) (lit. $[\alpha]_D$ **=** -31 c = 2.3, $CHCl_3$)).

5.1.4 Obtenció de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, 14



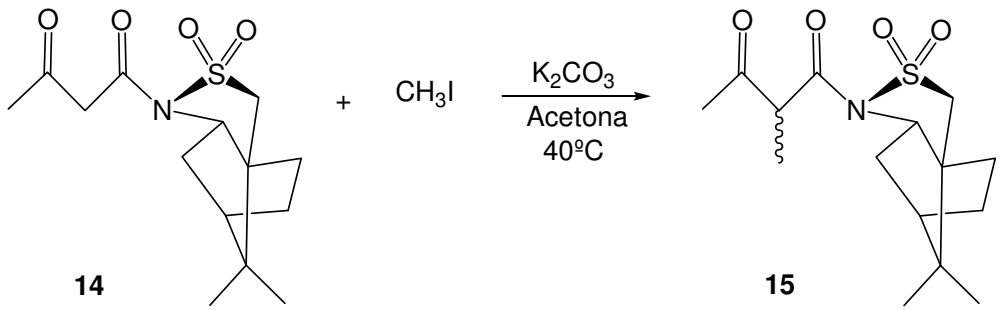
En un baló de 100 ml amb agitació magnètica i refrigerant de reflux es col·loquen 4.02 g (18.6 mmols) de (-)-10,2-bornanosultama, **34**, i 4.02 g (28.3 mmols) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona, **40**, en 18 ml de toluè, el baló s'enfonsa en un bany de silicona prèviament escalfat a 130 ºC i es deixa a reflux durant 1h. Es deixa refredar fins a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent. Fem una digestió de l'oli groc resultant afegint 100 ml d'hexà i deixant tota la nit amb agitació forta, precipitant un sòlid blanc que es filtra i es renta amb èter dietílic fred. La

[94] Weismiller, M.C.; Towsan, J.C.; Davies, F.A., *Org. Synth.,* **1990**, *69*, 154

digestió es repeteix una segona vegada amb la mateixa quantitat d'hexà. S'obtenen així 4.26 g (76% rdt.) del producte desitjat, **14**.[95a]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.83-2.97 (abs. compl., 5H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (d, part A sistema AB, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.50 (d, part B sistema AB, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.68 (d, part A sistema AB, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (d, part B sistema AB, *J* = 16.9 Hz, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 20.0, 20.6, 26.5. 30.3, 32.8, 38.1, 44.6, 47.9, 48.7, 50.8, 52.8, 65.1, 164.7, 200.0. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2993, 2965, 1730, 1683, 1414, 1320, 1136, 994, 766, 672. **P.f.:** 76-80ºC (lit., 79-82ºC). **$[\alpha]_D$ =** - 93 (c = 1.03, $CHCl_3$) (lit. $[\alpha]_D$ = -77 (c = 1.06, $CHCl_3$)).

5.1.5 Obtenció de la (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, 15



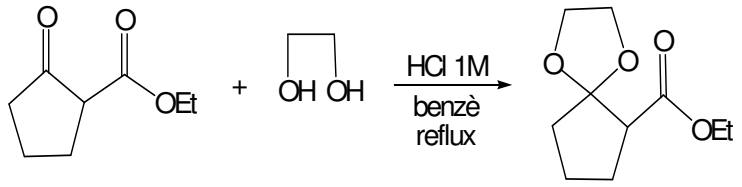
En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux introduïm 0.49 g (1.64 mmols) de la (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, 0.27g (1.97 mmols) de carbonat potàssic mòlt i 0.33g (2.32 mmols) de iodur de metil en 6 ml d'acetona anhidre. Pugem la temperatura del sistema a 40ºC i deixem agitant a aquesta temperatura durant 4 hores i mitja. Deixem refredar el sistema fins a temperatura ambient i evaporem el dissolvent. Diluïm el cru en 50 ml de CH_2Cl_2 i fem extraccions amb 3 x 30 ml d'aigua, recollim la fracció orgànica, l'assequem amb Na_2SO_4 anhidre, filtrem i evaporem a sequedat obtenint 0.47 g (91% rdt) d'un sòlid blanc que correspon a una barreja dels dos diastereòmers, **15**.[95b]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (barreja de diastereòmers): 0.96 i 0.98 (s, 3H), 1.12 i 1.14 (s, 3H), 1.29-1.47 (abs compl., 2H), 1.36 i 1.39 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.21 i 2.24 (s, 3H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.85-3.98 (dd i aparent t, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 6.2 Hz), 4.09-4.24 (q, *J* = 7.0 Hz). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (barreja de diastereòmers):** 12.8 i 14.1, 20.0 (x2), 20.5 i 20.9, 26.5 i 26.6, 28.4 i 28.9, 32.9 i 33.0, 38.1 i 38.4, 44.6 i 44.8, 47.9 (x2), 48.6 i 48.7, 53.1 (x2), 53.6 i 53.7, 65.3 i 65.4, 168.5 i 170.3, 202.5 i 203.7. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2944, 1719, 1677, 1323, 1166, 1134, 773.

---

[95] a) Gálvez, N.; Moreno-Mañas, M.; Padrós, I.; Sebastián, R.M.; Serra, N.; Vallribera, A., *Polyhedron*, **1995**, *37*, 1397, b) Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron*, **1995**, *39*, 10795.

5.1.6 Preparació del 1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilat d'etil, 46

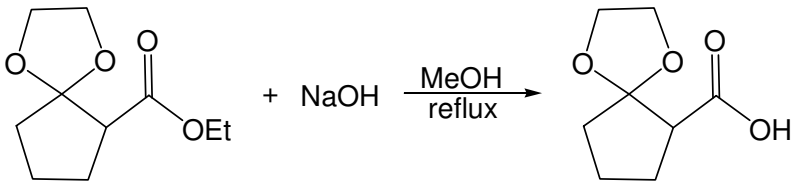


18 **45** **46**

En un baló de dos boques de 50 ml amb dispositiu d'agitació magnètica, Dean-Stark i refrigerant, es col·loquen 3.03 g (19.42 mmols) de 2-oxociclopentacarboxilat d'etil, **18**, en 20 ml de benzè, sobre aquest s'addicionen cinc gotes de HCl 1M i 4.4 ml (78.95 mmols) d'etilenglicol. Es porta el sistema a reflux i es deixa així durant la nit. Un cop acabada la reacció, la deixem refredar fins a temperatura ambient, s'afegeixen 30 ml H_2O i 30 ml d'èter per facilitar la separació de fases i recollim la fase orgànica. Després d'assecar-la amb Na_2SO_4 anhidre i s'evapora el dissolvent obtenint 2.87 g (90% rdt.) d'un líquid groc, d'elevada puresa, identificat com el producte desitjat, **46**.[97a i b]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.62-2.2 (abs. compl., 6H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.87-4.19 (abs. compl., 6H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 14.6, 22.4, 27.3, 37.2, 52.7, 60.8, 64.9, 65.6,118.8, 172.7. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2973, 2880, 1730, 1209, 1080, 949, 851.

5.1.7 Preparació de l'àcid-1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilic, 48



46 **48**

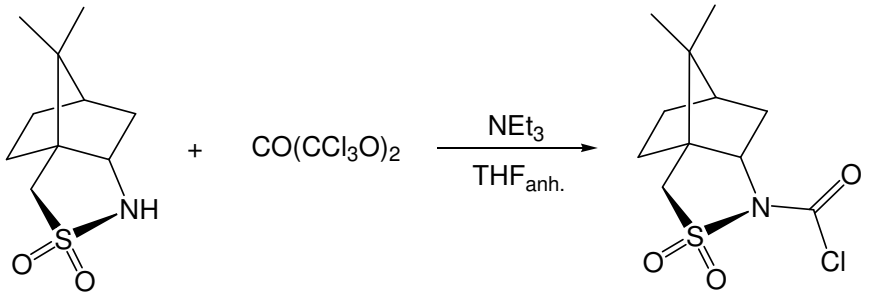
En un baló de 100 ml amb dispositiu d'agitació magnètica i refrigerant, es col·loquen 9.40 g (46.93 mmols) de 1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilat d'etil, **46**, en 156 ml de metanol. Sobre aquest s'addiciona una solució preparada dissolent 6.21 g (155.30 mmols) de NaOH en 6.2 ml d'aigua. Es porta el sistema a reflux i es deixa així durant la nit. Un cop acabada la reacció, la

[97] a) Mondon, A.; Oelrich, E.; Schickfluss, R., *Chem. Ber.*, **1972**, *105*, 2036, b) Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., *Bioorgan. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 4143-4154.

deixem refredar fins a temperatura ambient, i s'evapora a sequedat el cru de reacció. A continuació es fan extraccions amb 300 ml d'una solució aquosa de Na_2CO_3 (pH≈12) i 2 x 150 ml d'èter dietílic. Recollim la fracció aquosa i l'acidifiquem amb HCl 1M fins a pH ≈ 1-2 i tornem a fer extraccions amb 3 x 200 ml d'AcOEt, recollint aquesta vegada la fracció orgànica. Després d'assecar-la amb Na_2SO_4 anhidre s'evapora el dissolvent i s'obtenen així 6.92 g (86% rdt.) d'un sòlid groguenc.[97]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.83-2.21 (abs. compl., 6H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87-4.13 (abs. compl., 4H), 10.33 (s, abs. ample, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 22.0, 27.0, 36.9, 52.3, 64.7, 65.4, 118.4, 178.2. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2966, 2980, 1701, 1425, 1233, 1102, 952, 708. **P.f.:** 82-85ºC (lit., 83ºC).

5.1.8 Preparació de la 4-clorur d'acil de la (-)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3-thia-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]decà, 41



34 **51** **41**

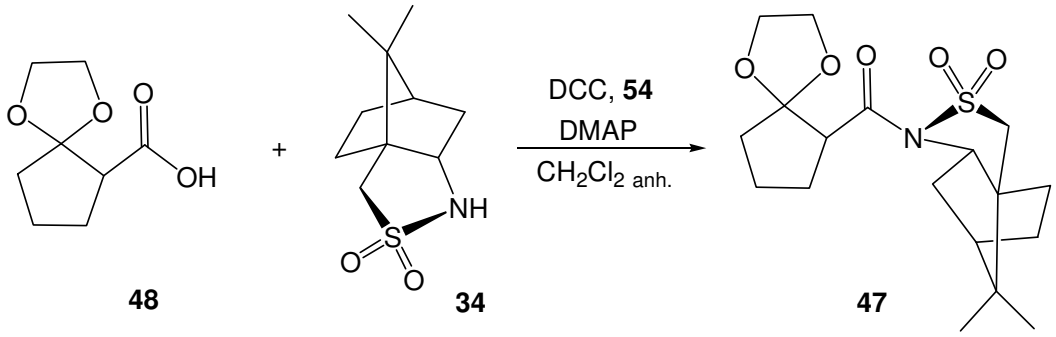
En un reactor Haake de 50 ml amb dispositiu d'agitació magnètica dissolem 1.00 g (4.64 mmols) de (-)-10,2-bornanosultama, **34**, en 19 ml de THF anhidre, sobre aquesta solució afegim 1.4 ml (10.06 mmols) de NEt_3. Es porta el sistema a 4ºC, s'afegeixen 0.52 g (1.76 mmols) de trifosgè i es deixa 30 minuts agitant a aquesta temperatura. A continuació, es deixa temperar el sistema i es deixa tota la nit agitant a temperatura ambient. S'evapora el dissolvent a sequedat i es realitza una digestió del cru amb 14 ml d'èter. S'obté així, un sòlid groc residual que es filtra amb placa filtrant i es renta amb 3 x 15 ml d'èter. S'ajunten tots els filtrats i s'evaporen per a donar 1.013 g (78% rdt.) d'un sòlid groc pàl·lid d'elevada puresa identificat com el producte desitjat **41**.[99] Es pot purificar per cromatografia en columna emprant com a eluent èter:hexà 50:50 obtenint-ne 0.60g (46% rdt.).

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.97 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.28-1.46 (m, 2H), 1.84-2.09 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 1H), 3.50 (d, part A sistema AB, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.56 (d, part B sistema

[97] a) Mondon, A.; Oelrich, E.; Schickfluss, R., *Chem. Ber.*, **1972**, *105*, 2036, b) Basarab, G. S.; Jordan, D. B.; Gehret, T. C.; Schwartz, R. S., *Bioorgan. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 4143-4154.
[99] Poniset, R.; Chassaing, G.; Lavielle, S., *Tetrahedron-Asymm.*, **1998**, *9*, 865-871

AB, J = 14.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 4.7 Hz, J = 7.7 Hz, 1H). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2952, 1742, 1344, 1225, 1168, 1120, 1073, 741, 673, 657. **P.f.:** 115-116ºC (lit.:119-120ºC). **[α]$_D$ =** -140 (c = 1.05, $CHCl_3$) (lit. [α]$_D$ = -133 (c = 1.00, $CHCl_3$)).

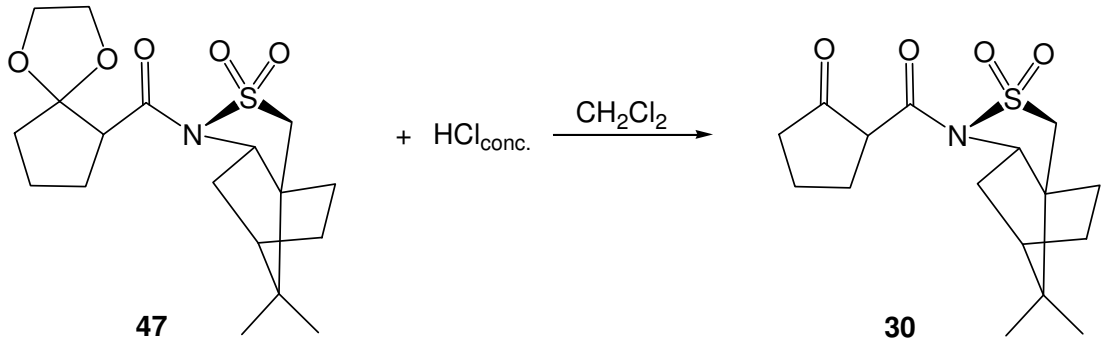
5.1.9 Preparació de la (2*R*)-*N*-(1,4-dioxoaspiro[4,4]non-6-ilcarbonil)bornano-10,2-sultama, 47



En un baló de 50 ml amb dispositiu d'agitació magnètica i refrigerant es col·loquen 2.64 g (15.36 mmols) de l'àcid-1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilic, **48**, 2.07 g (9.60 mmols) de Sultama d'Oppolzer, **34**, 3.65 g (17.70 mmols) de diciclohexilcarbodiimida (DCC), **54**, i 0.18 g (1.50 mmols) de dimetilaminopiridina (DMPA) en 27 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Immediatament comença a precipitar un sòlid blanc (diciclohexilurea). Portem el sistema a reflux i deixem refluint durant dues hores. Refredem el sistema en un bany de gel i filtrem el sòlid blanc amb una placa porosa del 4 tot rentant el sòlid amb CH_2Cl_2 fred. Fem extraccions amb la barreja d'aigües mares dels rentats i una solució saturada de K_2CO_3 (3 x 30 ml) per tal d'eliminar l'excés d'àcid, **48**. Recollim la fracció orgànica, s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre i s'evapora a sequedat obtenint un oli groc que digerim varies vegades amb hexà per obtenir un sòlid blanc que rentem amb barreges MeOH/hexà. D'aquesta manera obtenim 2.41 g (68% rdt.) d'una barreja de diastereòmers 56:44 identificada com el compost **47**.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (barreja de diastereòmers): 0.96 i 0.97 (s, 3H), 1.12 i 1.21 (s, 3H), 1.30-1.45 (abs. compl., 2H), 1.60-2.26 (abs.compl., 11H), 3.38-3.52 (abs. compl., 3H), 3.76-4.10 (m, 5H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) (barreja de diastereòmers):**: 20.0 x 2, 20.6 i 21.0, 21.6 x 2, 26.5 i 26.6, 29.5, 33.0 x 2, 35.5 i 36.1, 38.5 i 38.7, 44.7 i 44.9, 47.8 x 2, 48.1 i 48.2, 51.7 i 51.9, 53.3 i 53.5, 64.4 x 2, 65.4 i 65.5, 65.5 i 65.6, 118.7 i 119.5, 172.5 i 172.8. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2923, 1689, 1380, 1327, 1129, 1064, 948, 867, 778. **MS (ESI):** 392.1 (MNa^+)

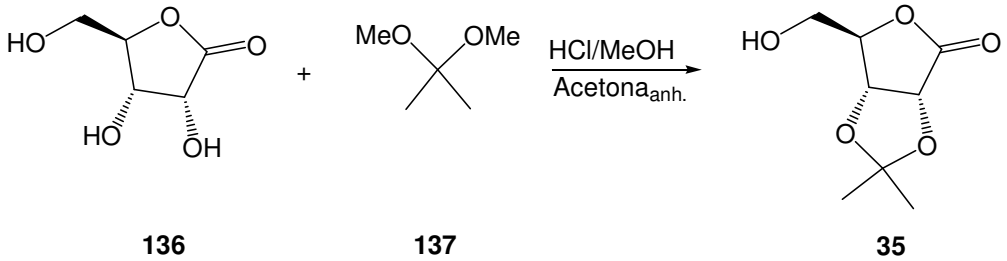
5.1.10 Preparació de la (2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, 30



En un baló de 500 ml equipat amb dispositiu d'agitació magnètica preparem una dissolució amb 1.45 g (3.92 mmols) de (2*R*)-*N*-(1,4-dioxoaspiro[4,4]non-6-ilcarbonil)bornano-10,2-sultama, **47**, en 320 ml de CH_2Cl_2 i sobre aquesta afegim 3.6 ml d'àcid clorhídric concentrat al 35% (43.47 mmols). Deixem agitant a temperatura ambient durant 4 hores. Passat aquest temps afegim una mica més d'aigua per a facilitar la separació de les fases. Recollim la fracció orgànica, l'assequem amb Na_2SO_4 anhidre i l'evaporem a sequedat. Obtenim un sòlid groc que netegem amb èter dietílic fred. S'obté així 0.71 g (55% rdt.) d'un sòlid blanc barreja de diastereòmers amb proporció variable segons el temps de reacció, en aquest cas que es descriu s'obté un únic diastereòmer identificat com **30**.

^{1}H-RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.29-1.39 (abs. compl., 2H), 1.84-2.37 (abs. compl., 11H), 3.42 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* =13.7 Hz, 1H), 3.80-3.88 (abs. compl., 2H). **^{13}C-RMN (90 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 20.1, 20.8, 20.9, 26.6, 27.6, 32.9, 38.2, 38.3, 44.7, 47.9, 48.4, 53.1, 55.4, 65.27, 169.47, 212.8. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2923, 1745, 1685, 1328, 1133, 1061, 764. **P.f.:** 150-155 ºC. **MS(ESI):** 348.1 (MNa^+).

5.1.11 Preparació de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 35

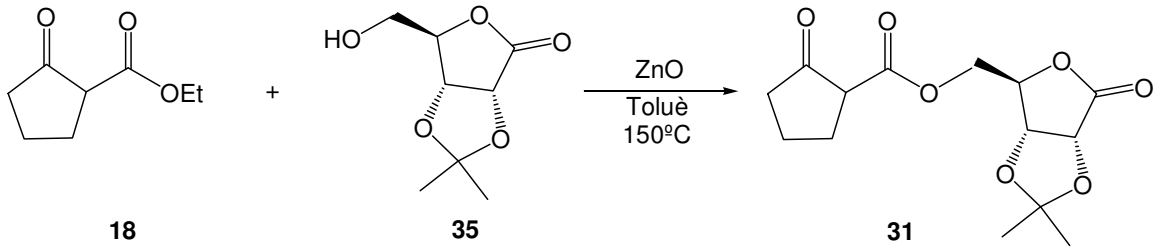


En un baló de 250 ml amb tub de $CaCl_2$ es dissolen 5.83 g (39.39 mmols) de γ-D-ribonolactona, **136**, en 78 ml d'acetona prèviament anhidritzada. Mentrestant, es fa bombollejar HCl gas (generat al moment amb àcid sulfúric i NaCl) en MeOH. S'agafen 6 gotes d'aquesta

solució de MeOH saturada amb HCl i s'afegeixen sobre la primera solució generant *in situ* el compost **137**. Es deixa agitant el sistema a temperatura ambient durant 65 hores. Passat aquest temps, s'afegeix Na_2CO_3 per a neutralitzar l'excés d'àcid, es filtra, s'evapora a sequedat i s'obté un sòlid blanc. Es recristal·litza amb $CHCl_3$-hexà. Un cop recristal·litzat s'obtenen 5.65 g (76% rdt.) identificats com **35**.[82,133]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 5.5 Hz, J_3 = 1.5 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 5.2 Hz, J_3 = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (fals t, ca. J = 2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 25.5, 26.8, 61.9, 75.8, 78.4, 83.1, 113.2, 175.4. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3461, 2988, 1762, 1196, 1074, 854, 809. **P.f.:** 139-141 ºC (lit: 138-139 ºC). **$[\alpha]_D$ =** -61.8 (c = 1.62, acetona) (lit. $[\alpha]_D$ = -63 (c = 1.61, acetona)).

5.1.12 Preparació de la 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 31



En un baló de 100 ml de dos boques equipat amb un sistema de destil·lació es dissolen 5.39 g (28.64 mmols) de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona i 9.07 g (58.10 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, en 37 ml de toluè. S'afegeixen 0.53 g (6.60 mmols) d'òxid de zinc i es porta el sistema fins a 150ºC. Es destil·la l'azeotrop EtOH/toluè i es va afegint gradualment toluè a la reacció. Es deixa el sistema en aquestes condicions durant 5 hores. Passat aquest temps es deixa refredar el sistema. Es filtra per placa filtrant per a separar l'òxid de zinc i el netegem amb toluè. Ajuntem totes les fraccions filtrades i les evaporem a sequedat. L'oli groc obtingut es cromatografia en gel de sílice emprant hexà:AcOEt 8:2 com a eluent. Obtenim així 7.11 g (83% rdt.) d'un oli groc pàl·lid identificat com una barreja 62:38 dels dos diastereòmers.

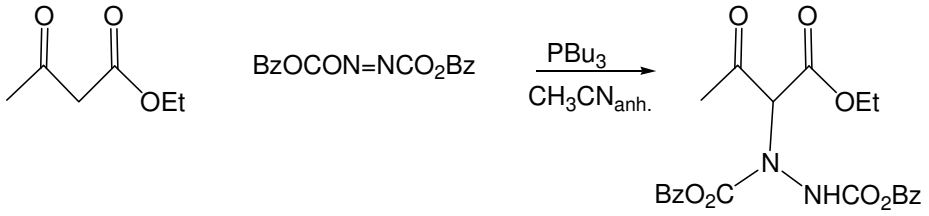
El producte destil·la a 250ºC a una pressió de 5.4 x 10^{-1} mbar, s'ha d'anar en compte en aquesta destil·lació perquè el punt de descompensació del producte és molt proper a la temperatura d'ebullició, amb pocs graus de diferència es descomposa obtenint-se l'auxiliar quiral.

[82] Moreno-Mañas, M.; Trepat, E.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A., *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *10*, 4211.
[133] Leonard, N.J.; Carraway, K.L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *3*, 485.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers: 1.37 i 1.39 (s, 3H), 1.45 x 2 (s, 3H), 1.75-2.32 (abs. compl., 6H), 3.16 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.26 x 2 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H), 4.47 i 4.48 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 1.9 i 2.9 Hz, 1H), 4.271-4.80 (abs. compl., 2H), 4.9 i 5.0 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers:** 20.6 i 20.9, 25.4 i 25.5, 26.5 i 26.7, 26.6 i 27.2, 38.0 i 38.1, 54.5 i 54.6, 64.0 i 64.3, 75.1 i 75.3, 77.6 i 78.0, 79.7 (x2), 113.6 (x2), 168.0 i 168.2, 173.5 i 174.0, 211.3 i 211.6. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2984, 1786, 1754, 1728, 1150, 1079, 929, 855. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{14}H_{18}O_7Na$: 321.0945 (100). Distribució isotòpica experimental: 321.0945 (100)

5.2 Addicions de Michael catalitzades per tributilfosfina

5.2.1 Preparació del 3-[*N,N'*-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, 73

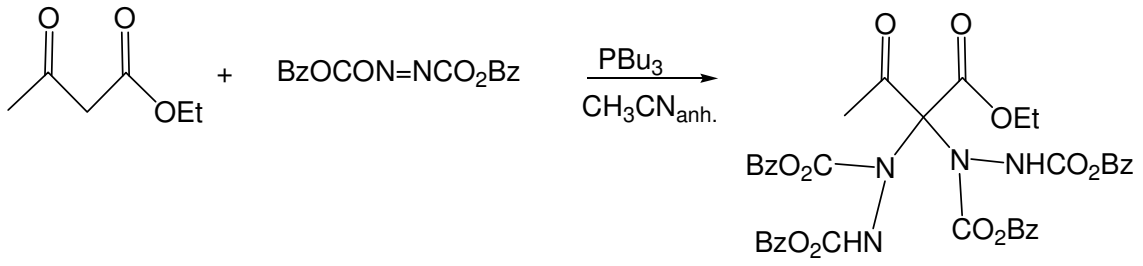


72 **28** **73**

En un baló de dos boques de 10ml es col·loquen 2.61 g (8.76 mmols) d'azodicarboxil·lat de benzil, **28**, i 1.02 g (7.85 mmols) d'acetoacetat d'etil, **72**. Es realitzen cicles buit/Argó. Un cop sota atmosfera inert es dissolen en 3.8 ml d'acetonitril anhidre i 190 µl (0.76 mmols) de tributilfosfina. Deixem agitant a temperatura ambient durant 14h. Passat aquest temps rotoevaporem a sequedat i es realitza una cromatografia en gel de sílice emprant com a eluent hexà:èter 7:3. S'obté així 1.96 g (58% rdt.) d'un oli groc pàl·lid que un cop ben sec precipita identificat com el producte **73**.

^{1}H-RMN (250 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm): 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H enol), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H ceto), 2.19 (s, 3H ceto), 2.43 (s, 3H enol), 3.86 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H enol), 4.02 ((t, *J* = 7.2 Hz, 2H ceto), 5.00-5.20 (m, 8H ceto+enol), 7.00-7.27 (m, 20H ceto+enol), 12.59 (s, 1H enol). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm):** 13.9 (x2 ceto+enol), 18.4 (enol), 28.0 (ceto), 61.1 (x2 ceto+enol), 67.8 (ceto), 67.9 (enol), 68.7 (enol), 69.2 (ceto), 128.6, 128.7 (x2), 136.1, 136.5, 136.6, 156.1 (enol), 156.4 (ceto), 170.2, 170.2 (enol), 197.8 (ceto). **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3269, 3034, 2959, 1750, 1701, 1649, 1309, 1222, 840, 741, 699. **P.f.** : 66-68ºC. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{22}H_{24}N_2O_7Na$: 451.1476 (100). Distribució isotòpica experimental: 451.1477 (100)

5.2.2 Preparació de la 3,3'-di[*N,N'*-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, 75

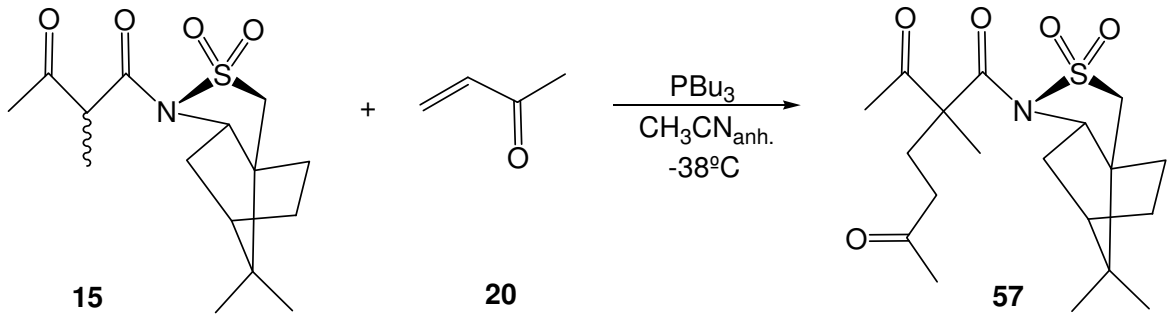


72 **28** **75**

En un schlenck de 2 ml es col·loquen 1.050g (3.50 mmols) d'azodicarboxil·lat de benzil, **28**, i 0.137 g (1.05 mmols) d'acetoacetat d'etil, **72**. Es realitzen cicles buit/Argó. Un cop sota atmosfera inert s'afegeix 0.5 ml d'acetonitril anhidre i 25.2 µl (0.10 mmols) de tributilfosfina. Deixem agitant a temperatura ambient durant 12h. Passat aquest temps evaporem a sequedat i afegim 2 ml d'èter al cru apareixent un sòlid blanc, filtrem en fred i rentem amb èter fred. Obtenint així 0.436g (57% rdt.) del producte desitjat, **75**.

^{1}H-RMN (250 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm): 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.06 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.03 (m, 8H), 7.20 (abs. compl., 20H), 7.51 (s, 2H). **^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm):** 13.4, 27.0, 63.0, 67.8, 69.0, 87.8, 128.5, 128.6, 135.9, 136.3, 156.4, 156.7, 162.1, 192.2. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3282, 3066, 2981, 1763, 1737, 1715, 1231, 755. 704**. P.f.** : 111-113ºC. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{38}H_{38}N_4O_{11}Na$: 749.2429 (100). Distribució isotòpica experimental: 749.2451 (100)

5.2.3 Preparació de la (2*R*)-*N*-[(2*R*')-2'-acetil-2'-metil-1',5'-dioxohexil]bornano-10,2-sultama, 57



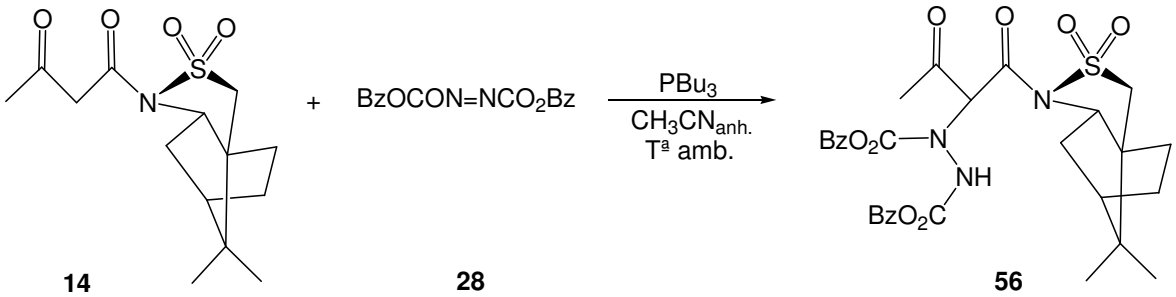
15 **20** **57**

En un reactor amb camisa de fred de 10 ml amb agitació magnètica i sota atmosfera d'argó es dipositen 0.40 g (1.28 mmols) d'una mescla de (2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15**, 32 µl (0.13 mmols) de tributilfosfina i 2.50 ml d'acetonitril anhidre. La solució es

refreda fins a -38ºC mitjançant un criostat i un cop assolida la temperatura desitjada s'afegeix gota a gota 360 µl (4.43 mmols) de metil vinil cetona, **20**. Es deixa agitant a -38ºC durant 20 hores. Passat aquest temps es deixa atemperar la reacció i s'evapora el dissolvent. En l'oli resultant s'observa la presència de dos compostos, per una part el producte desitjat diastereomèricament pur i per un altra el producte d'addició conjugada de la (-)-10,2-bornanosultama (descomposició del producte de partida) a l'acceptor de Michael. Aquest oli es cromatografía per gel de sílice emprant una barreja hexà-eter 7:3 com a eluent i s'aïlla en una fracció 0.192 g (39% rdt.) d'un sòlid blanc identificat com el (2*R*)-*N*-[(2*R*)-2-acetil-2-metil-1,5-dioxohexil]bornano-10,2-sultama, **57**.[29]

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.34-1.47 (abs. compl., 2H), 1.80-1.95 (abs. compl., 3H), 2.12 (s, 3H), 1.98-2.16 (abs.compl., 3H), 2.21 (s, 3H), 2.32-2.53 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 19.9, 20.1, 22.3, 26.2, 26.7, 28.8, 30.1, 32.7, 38.5, 38.6, 44.1, 48.0, 48.6, 52.8, 61.7, 66.3, 171.8, 206.8, 207.6. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2982, 2925,1714, 1667, 1334, 1190, 1168, 1134, 774. **P.f.:** 112-115ºC (lit. 112-114ºC). **$[\alpha]_D$ =** -46 (c = 1.00, $CHCl_3$), (lit. -36 (c = 1.05, $CHCl_3$)).

5.2.4 Preparació de la (2*R*)-*N*-{2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-oxobutanoïl}bornano-10,2-sultama, 56



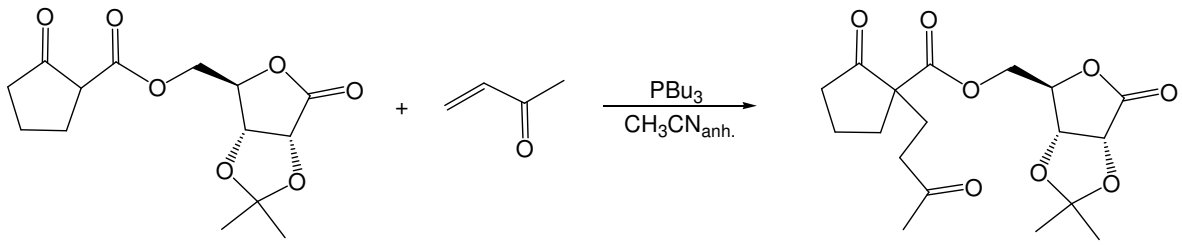
En un schlenck de 25 ml es col·loquen 2.66 g (8.89 mmols) de (2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**, i 4.04 g (13.54 mmols) d'azodicarboxilat de benzil, **28**. Es realitzen cicles buit/N_2 i per últim deixem el sistema sota argó. Afegim 4.2 ml d'acetonitril anhidre esperem fins a obtenir una dissolució homogènia i sobre aquesta afegim lentament 440 µl (1.76 mmols) de tributilfosfina. Es deixa agitant a temperatura ambient 17 hores. S'evapora a sequedat i es realitza una cromatografia en gel de sílice de l'oli taronja obtingut emprant com a eluent hexà:èter 5:5. S'obtenen d'aquesta manera 2.94 g (55% rdt.) d'una escuma blanca que s'identifica com a barreja de diastereòmers de composició variable segons la fracció.

[29] Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2321-2328.

Aquest producte es pot utilitzar sense purificar en la reacció de reducció posterior. [29]

^{1}H-RMN (360 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm): 0.54 i 0.59 (s, 3H), 0.74-1.49 (abs. compl., 5H), 1.16 i 1.19 (s,3H), 1.90 (dd, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1H), 2.37 (dq, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 3.7 Hz 1H), 2.57 (s, 3H), 2.8 (d, part A sistema AB, J = 13.8 Hz , 1H), 2.9 (d, part B sistema AB, J = 13.8 Hz, 1H), 3.6 i 3.8 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H), 5.0 (dt, sistema AB, J_1 = 18.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 2H), 5.2 (dt, sistema AB, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 9.75 Hz, 2H), 6.5 i 6.7 (s, 1H), 7.1-7.3 (abs. compl., 10H), 7.3 (s, 1H). **^{13}C-RMN (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm):** 19.8, 20.3, 26.6, 28.7, 32.5, 37.9, 44.8, 47.9, 49.0, 52.3, 64.9, 67.8, 69.3, 127,4, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 136.3, 136.5, 158.1, 158.4, 167.4, 197.9. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3317, 2956, 1726, 1693, 1323, 1214, 739, 696. **$[\alpha]_D$ =** 28.4 (c = 1.06, $CHCl_3$), (lit. 28.3 (c = 1.06, $CHCl_3$)).

5.2.5 Preparació de la 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 67



31 **20** **67**

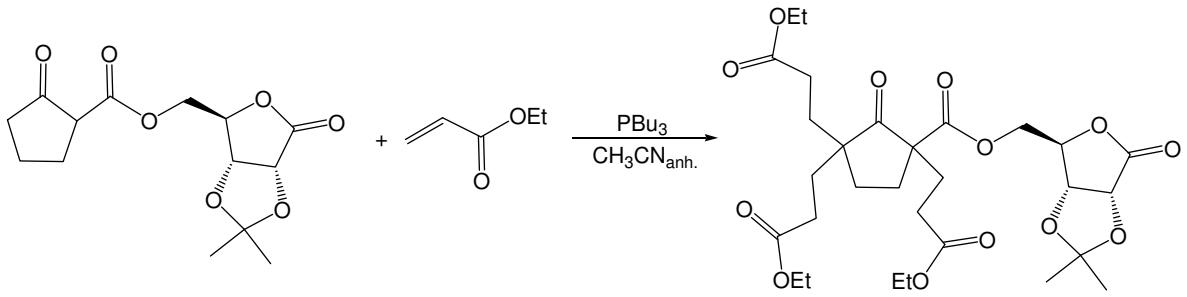
En un schlenck de 2 ml es col·loquen 0.47g (1.57 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31**. Es realitzen cicles buit/N_2 i un cop sota atmosfera inert s'afegeixen 0.7 ml d'acetonitril anhidre. Un cop tot dissolt s'introdueix 56 µl (0.22 mmols) de tributilfosfina i amb degoteig lent 150 µl (1.84 mmols) de metil vinil cetona, **20**. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 4h. Passat aquest temps s'evapora a sequedat, la relació obtinguda entre diastereòmers és 49:51 mesurada per ^{1}H-RMN en senyals ben separades a 4.24 ppm i 4.48 ppm que corresponen al metilè –OCH_2-. Es realitza una cromatografia en gel de sílice utilitzant com a eluent una barreja hexà:AcOEt 2:1. S'obté així 0.400 g (69% rdt.) d'un oli groc pàl·lid. No s'ha aconseguit separar els diastereòmers.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers: 1.43 (s, 3H), 1.49 i 1.50 (s, 3H), 1.82-2.68 (abs. compl., 10H), 2.15 i 2.16 (s, 3H), 4.24 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 12.2 Hz, 1H) i 4.48 (dd, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 12.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 12.2 Hz, 1H) i 4.38 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 12.2 Hz, 1H), 4.70-4.79 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H) i 5.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

[29] Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2321-2328.

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers: 19.7 i 19.9, 25.9 x 2, 27.1, 27.4 i 28.1, 30.3 i 30.4, 33.6 i 34.8, 38.3 i 38.4, 38.9 i 39.1, 59.7 i 60.1, 64.9 x 2, 75.5 i 75.6, 78.1, 80.0 x 2, 114.2 i 114.3, 170.2 i 171.1, 173.9, 207.5 i 207.6, 214.0 i 215.1. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2983, 1787, 1749, 1726, 1717, 1150, 1080, 969, 854. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{18}H_{24}O_8Na$: 391.1363 (100). Distribució isotòpica experimental: 391.1373 (100)

5.2.6 Preparació de la 2-oxo-1,3,3-tris(1-carbetoxietil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 68

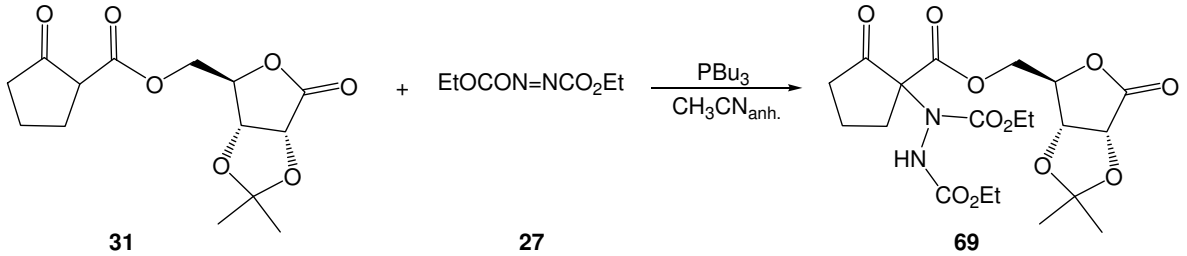


31 **22** **68**

En un schlenck de 2 ml es col·loquen 0.107g (0.36 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31**. Es realitzen cicles buit/N_2 i un cop sota atmosfera inert s'afegeixen 0.2 ml d'acetonitril anhidre. Un cop tot dissolt s'introdueix 16 µl (0.06 mmols) de tributilfosfina i amb degoteig lent 900 µl (8.27 mmols) d'acrilat d'etil, **22**. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 12h. Passat aquest temps s'evapora a sequedat, la relació obtinguda entre diastereòmers és 46:54 mesurada per ^{1}H-RMN en senyals ben separades a 5.07 ppm i 5.13 ppm que corresponen al metilè –OCH_2-. Es realitza una cromatografia en gel de sílice utilitzant com a eluent una barreja hexà:èter 3:7. S'obté així 0.094 g (44% rdt.) d'un oli incolor. No s'ha aconseguit separar els diastereòmers.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers: 1.22-1.30 (abs. compl., 9H), 1.40 i 1.41 (s, 3H), 1.47 i 1.48 (s, 3H), 1.64-2.58 (abs. compl, 18H), 4.06-4.15 (abs. compl., 6H), 4.23 i 4.27 (dd, J_1 = 2. Hz i 1.8 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 4.38 i 4.43 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 4.68 i 4.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.73 i 4.76 (fals t, J = 2.0 Hz i J = 1.8 Hz, 1H), 5.07 i 5.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers:** 25.6 i 25.7, 2 x 26.8, 28.5 i 28.8, 28.9 i 29.1, 2 x 29.4, 29.5 i 29.9, 30.1, 2 x 30.2, 2 x 31.1, 51.6 i 51.7, 60.6, 60.7, 60.8 i 60.9, 2 x 61.0, 64.7 i 64.9, 2 x 75.2, 77.5 i 77.7, 79.5 i 79.6, 169.0 i 169.4, 172.2 i 172.4, 172.8 i 172.9, 173.0, 173.2 i 173.5. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2981, 1794, 1724, 1178, 1081, 1025, 858, 797. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{29}H_{42}O_{13}Na$: 621.2518 (100).Distribució isotòpica experimental: 621.2506 (100).

5.2.7 Preparació de la 2-oxo-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 69



En un schlenck de 2 ml es col·loquen 0.110g (0.37 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31**. Es realitzen cicles buit/N2 i un cop sota atmosfera inert s'afegeixen 0.2 ml d'acetonitril anhidre. Un cop tot dissolt s'introdueix 16 µl (0.06 mmols) de tributilfosfina i 180 µl (0.39 mmols) d'una solució en toluè d'azodicarboxilat d'etil al 40%. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 16h. Passat aquest temps s'evapora a sequedat, la relació obtinguda entre diastereòmers és 27:73 mesurada per ^{1}H-RMN en senyals ben separades a 5.08 ppm i 5.29 ppm que corresponen a l'hidrogen -O-CO-CH-O- de la ribonolactona. Es realitza una cromatografia en gel de sílice utilitzant com a eluent una barreja hexà:èter 6:4. S'obtenen així 0.019 g (11% rdt.) d'un dels diastereòmers, 0.056 g (32% rdt.) de l'altre diastereòmer i 0.011 g (6% rdt.) d'una fracció barreja de diastereòmers .

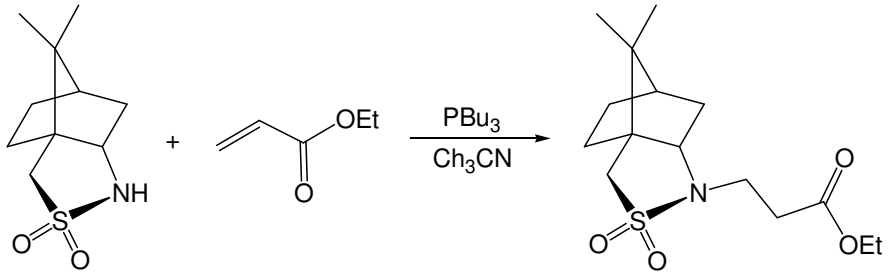
Diastereòmer majoritari

^{1}H-RMN (360 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm): 1.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.75-2.76 (abs. compl., 6H), 4.10-4.21 (abs. compl., 6H), 4.43 (fals t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H). **^{13}C-RMN (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm):** 13.9, 14.0, 18.1, 25.4, 26.5, 32.9, 36.3, 62.0, 63.2, 64.8, 75.3, 76.8, 77.8, 79.6, 113.4, 155.8, 156.1, 167.57, 172.5, 205.6. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3301, 2985, 1794, 1746, 1717, 1378, 1224, 1085, 1017, 763. **$[\alpha]_D$ =** -53 (c = 0.68, $CHCl_3$). **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{20}H_{28}N_2O_{11}Na$: 495.1585 (100).Distribució isotòpica experimental: .1591 (100).

Disatereòmer minoritari

^{1}H-RMN (360 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.52-2.81 (abs. compl., 6H), 3.77-4.04 (abs. compl., 6H), 4.18 (fals dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 14.2, 14.3, 18.7, 25.5, 26.7, 32.5, 36.8, 62.4, 63.6, 65.4, 76.0, 78.6, 79.5, 113.5, 155.9, 156.8, 166.6, 173.9, 205.9. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3299, 2984, 2925, 1791, 1746, 1714, 1377, 1228, 1083, 763, 669. **$[\alpha]_D$ =** -25 (c = 1.35, $CHCl_3$).

5.2.8 Síntesi de la (2R)-N-[2-(etoxicarbonil)etil]bornano-10,2-sultama, 65



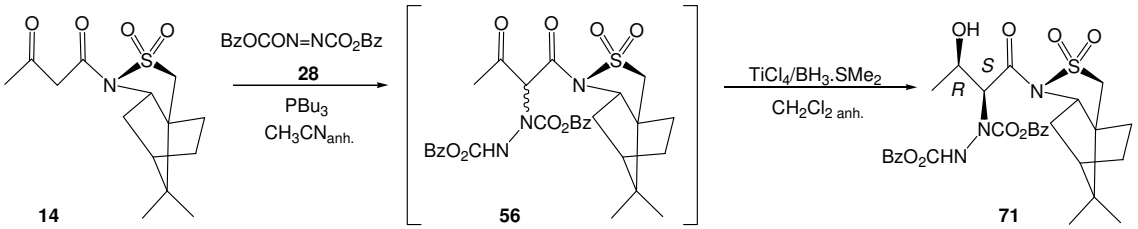
En un tub schlenck de 3 ml amb agitació magnètica i atmosfera d'argó afegim 0.20 g (0.94 mmols) de (-)-10,2-bornanosultama, **34**, 0.33 ml d'acetonitril anhidre, 23 µl (0.09 mmols) de tributilfosfina i finalment gota a gota 0.60 ml (5.52 mmols) d'acrilat d'etil, **22**. Deixem agitant a temperatura ambient durant una nit. A continuació, s'evapora el dissolvent i l'oli resultant es cromatografía a través de gel de sílice emprant com a eluent hexà-èter 8:2. S'obtenen 0.25 g (85% rdt.) d'un oli lleugerament groc, **65**.

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23-1.43 (abs. compl., 2H), 1.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.75-1.90 (abs. compl.., 3H), 2.02-2.10 (abs.compl., 1H), 2.60 (ddd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.14 (dt, *J* = 7.6 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 7.1 Hz, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 16.8, 22.4, 22.6, 29.0, 34.0, 34.7, 36.9, 40.3, 45.9, 48.8, 50.9, 51.0, 61.4, 67.8, 167.5. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3622, 3554, 3447, 2955, 1730, 1374, 1303, 1151, 1120, 788, 682. **$[\alpha]_D$ =** -79.4 (c = 1.00, $CHCl_3$). **Anàlisi elemental:**

	C %	H%	N%
Calculat:	57.12	7.99	4.44
Experimental:	57.36	7.95	4.28
	57.45	7.99	4.30

5.3 Derivatització d'adductes de Michael vers l'obtenció d'aminoàcids quirals

5.3.1 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-hidroxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, 71



En un baló de 100 ml es col·loquen 2.00 g (6.68 mmols) de(2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil) bornano-10,2-sultama, **14**, i 2.25 g (7.54 mmols) d'azodicarboxilat de benzil, **28**. Es realitzen cicles buit/N_2 i per últim deixem el sistema sota argó. Afegim 3.2 ml d'acetonitril anhidre, esperem fins a obtenir una dissolució homogènia i sobre aquesta afegim lentament 340 µl (1.36 mmols) de tributilfosfina. Es deixa agitant a temperatura ambient 14 hores. S'evapora a sequedat. Sense purificar l'adducte de Michael i sota atmosfera d'argó afegim 60 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Refredem el sistema a -23ºC emprant un bany CCl_4-N_2. Un cop refredat s'afegeixen 7.5 ml (7.50 mmols) d'una solució de $TiCl_4$ en CH_2Cl_2 1M i immediatament s'hi afegeixen 650 µl (6.86 mmols) del complex $BH_3.SMe_2$. S'agita a -23ºC durant 1 h 30 min i després s'atura la reacció afegint 10 ml de HCl 1M. Es deixa temperar la reacció fins a temperatura ambient i fins que el color taronja propi del complex de titani desapareix. Separem les fases i rentem la fase aquosa amb 3 x 30ml de CH_2Cl_2. ajuntem tots els extractes orgànics, els assequem amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra i s'evaporem a sequedat. El cru de reacció és una barreja 98:2 dels dos diastereòmers. Es realitza una cromatografia en gel de sílice de l'oli groc obtingut emprant com a fase mòbil una barreja hexà:èter 4:6. S'obtenen així 2.15 g (54% rdt.) d'un sòlid escumós blanc, diastereoméricament pur identificat com el compost **71**.[13b]

Si es realitza la reacció a partir de l'intermedi **56** purificat, s'obté directament el producte d'elevada puresa amb un rendiment del 97% en els dos diastereòmers. Cal columnar per a separar els diastereòmers de **71**.

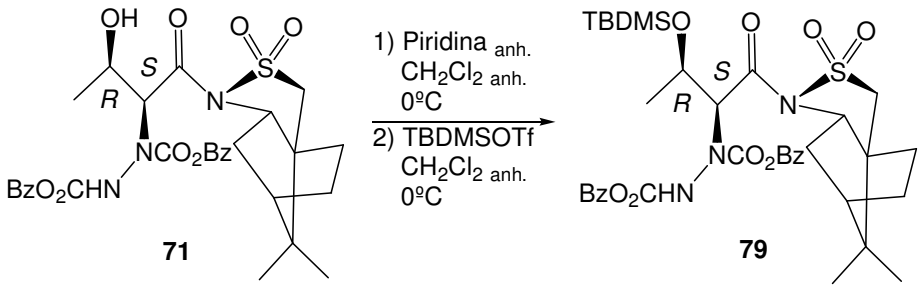
Diastereòmer majoritari

^{1}H-RMN (360MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm): 0,55 (s, 3H), 0,63 (s, 1H), 0.89-1.01 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.28-1.46 (abs compl., 3H), 1.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.96 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.07-2.14 (abs compl., 1H), 2.83 (d, part A sistema AB, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.92 (d, part B

[13b] Marchi, C.; Trepat, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., *Tetrahedron.*, **2002**, *58*, 5699.

sistema AB, *J* = 13.8 Hz, 1H), , 3.75 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.70-4.81 (abs. Compl., 1H), 5.05 (q, *J* = 17.8 Hz, *J* = 12.3 Hz , 2H), 5.01 (d, part B sistema AB, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.08 (d, part B sistema AB, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.10 (q, *J* = 17.8 Hz, *J* = 12.3 Hz , 2H), 5.23 (d, part B sistema AB, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.30 (d, part B sistema AB, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11-7.42 (m, 10H). **^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm):** (barreja de conformers) 19.1 i 19.4, 19.5, 20.3 i 20.4, 26.1, 32.2, 37.8 x 2, 44.7, 47.6, 48.4, 52.8, 65.0 x 2, 65.3, 66.5, 66.8, 67.8, 68.6, 127.5, 127.8, 128.0, 128.3, 136.0, 136.2, 155.9 i 158.0, 168.7. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3434, 3280, 2957, 1716, 1678, 1327, 1136, 739, 696. **P.f.:** 172-176ºC (lit. 177-178ºC). **$[\alpha]_D$:** -54.6 (c =1.01, $CHCl_3$), (lit. -43.1 (c = 1.00, $CHCl_3$))

5.3.2 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, 79



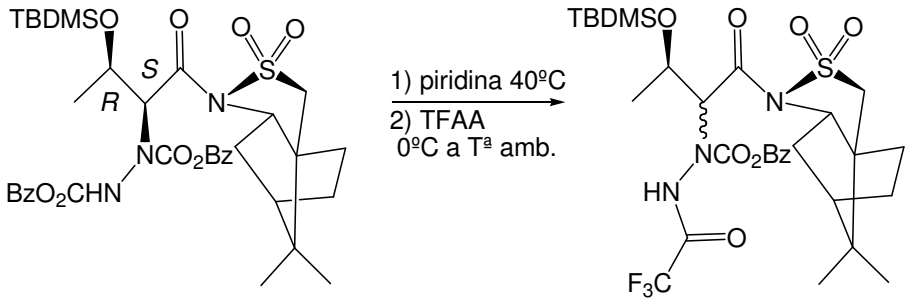
En un schlenck de 25 ml introduïm 0.57g (0.94 mmols) de (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-hidroxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **71**. Fem cicles buit/N_2 i deixem el sistema sota atmosfera d'argó. Afegim 8 ml de CH_2Cl_2 anhidre i un cop s'ha dissolt tot l'alcohol refredem el sistema amb un bany de gel fins a 0 ºC. Un cop a aquesta temperatura afegim 180 µl (2.22 mmols) de piridina anhidre i deixem agitant durant 20 min. Passat aquest temps i mantenint la temperatura de la reacció afegim 400 µl (1.80 mmols) de triflat de *tert*-butildimetilsilil i deixem que la reacció avanci durant dues hores. Per parar la reacció afegim 20 ml d'aigua. Un cop a temperatura ambient separem les fases i rentem la fase orgànica amb 3 x 50 ml d'aigua. Ajuntem els extractes aquosos i els rentem amb 3 x 40 ml de CH_2Cl_2. Ajuntem totes les fraccions orgàniques, les assequem amb Na_2SO_4 anhidre, filtrem i evaporem a sequedat. L'oli incolor obtingut es cromatografia per gel de sílice emprant hexà:acetat d'etil 7:3 com a eluent. S'obté així 0.55 g (82% rdt.) d'un oli incolor, **79**, que precipita en dissoldre'l en hexà i evaporar a pressió reduïda fins a sequedat.

Aquesta reacció és molt delicada i factors com la humitat de qualsevol dels components i l'estat del triflat de *tert*-butildimetilsilil poden fer variar el seu rendiment de 0-82%.

^{1}H-RMN (360 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm): 0.16 (s, 6H), 0.60 (s, 3H), 0.83-0.96 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.28-1.36 (abs. compl., 1H), 1.45-1.50 (abs. compl., 2H), 1.66 (abs. compl., 2H), 1.78 (s aparent, 3H), 1.99 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.24 (s aparent, 1H), 2.88 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.75 (s aparent, 1H), 4.98 (s aparent, 1H), 5.10-5.28 (abs. compl., 4H), 7.12-7.40 (abs.compl., 11H). **^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm):** -4.8, -3.6, 18.2, 19.7, 21.1, 21.2, 26.3, 26.5, 32.7, 38.7, 45.1, 47.8, 48.3, 52.7, 65.6, 67.5, 68.8, 128.4, 128.5, 128.6, 136.8, 137.1, 156.0, 156.7, 170.4. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3413, 2954, 1723, 1693, 1316, 1210, 1134, 834, 696. **P.f.** :61-64ºC. **$[\alpha]_D$:** -17.7 (c = 1.52, $CHCl_3$). **AE:**

	C %	H%	N%
Calculat:	60.56	7.20	5.89
Experimental:	60.49	7.48	5.98
	60.65	7.48	5.98

5.3.3 Preparació de la (2*R*)-*N*-{(3'*R*)-2'-[*N*-benziloxicarbonil-*N*'-(1-trifluoro-2-oxietil) hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, 81



79 **81**

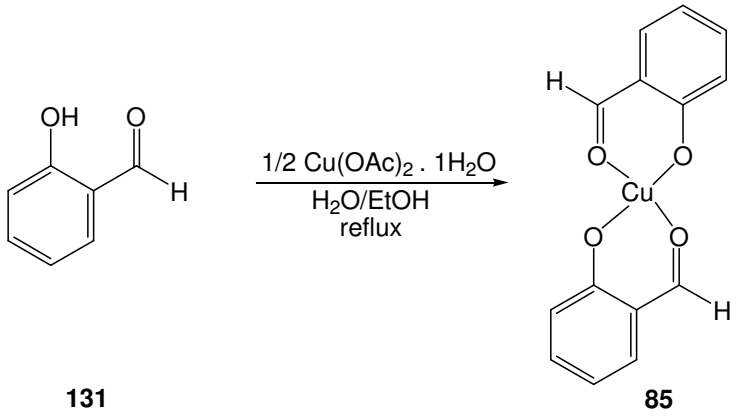
En un baló de 5 ml afegim 0.229g (0.32 mmols) de (2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*) 2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **79**, i 2.1 ml de piridina. S'escalfa la barreja a 40ºC i es deixa agitant durant 16 hores. Passat aquest temps, es refreda la reacció fins a 0ºC i s'afegeixen lentament 180 µl (1.29 mmols) d'anhidrid trifluoroacetic i es deixa atemperar la solució fins a temperatura ambient. Un cop a temperatura ambient es deixa reaccionant durant 96 hores. Es cromatografia l'oli marró obtingut emprant com a eluent una barreja hexà: AcOEt 6:4. S'obtenen així 0.167 g (77% rdt.) d'una barreja diastereòmerica 37:63 calculada a partir de senyals ben separades de l'espectre ^{1}H-RMN a 5.95 ppm i 6.11 ppm del compost **81**.

^{1}H-RMN (400 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm) barreja de diastereòmers: 0.14 (s, 6H), 0.64 (s, 3H), 0.90-1.08 (abs. compl., 2H), 0.98 (s, 3H), 1.00 (s, 6H), 1.13 i 1.17 (s, 3H), 1.37-1.63 (abs. Compl., 6H), 1.93-2.02 (abs. compl., 1H), 2.16-2.23 (abs. compl., 1H), 3.01 (fals t, *J* = 14 Hz,

2H), 3.72-3.77 (abs. compl., 1H), 4.96 (s, 1H), 5.14 i 5.18 (s, 2H), 5.93 i 6.08 (s, 1H), 7.15-7.39 (m, 6H), 9.30 (s, 0.3H). **^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers:** -5.3 i -5.1, -3.9, 17.9, 19.4 x 2, 20.7, 21.0 x 2, 25.9, 26.2, 32.42, 38.3 i 38.4, 44.9, 47.53, 48.10, 52.4 i 52.5, 65.0 i 65.3, 65.4 i 65.5, 67.2 i 68.4, 69.9 i 70.6, 116.4 (q, *J* = 287.1 Hz), 128.1, 135.8, 136.5 i 136.7, 155.3 (q, *J* = 36 Hz), 154.9, 155.7 i 156.4, 170.6. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3367, 2958, 1759, 1728, 1693, 1456, 1388, 1335, 1212, 1166, 1136, 836, 776, 697. **ESI-MS alta resolució:** Distribució isotòpica teòrica calculada per $C_{30}H_{44}F_3N_3O_7SiSNa$: 698.2514 (100). Distribució isotòpica experimental: 698.2513 (100)

5.4 Preparació de catalitzadors metàl·lics per a la catàlisi d'addicions de Michael

5.4.1 Obtenció del bis(salicilaldehidat) de coure (II), 85

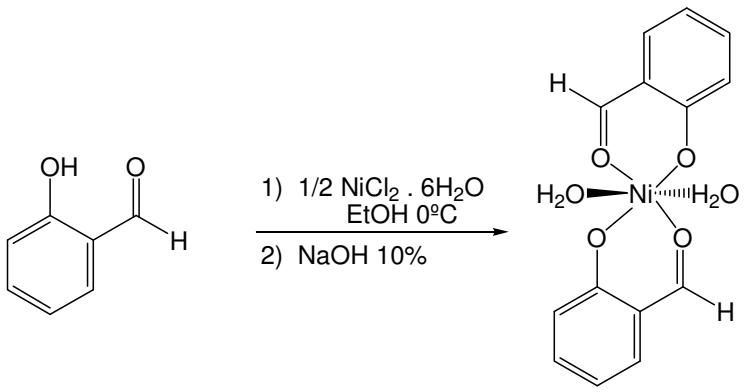


En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen parcialment 2.99 g (14.66 mmols) d'acetat de coure monohidratat, en 20 ml d'una barreja d'H_2O/EtOH 4:1. S'hi afegeix 3.76 g (30.83 mmols) de salicilaldehid, **131**, i aquesta barreja la deixem a reflux durant 90 min. Passat aquest temps deixem refredar el baló fins a temperatura ambient i posteriorment es submergeix en un bany d'aigua i gel durant 1h més. Precipita un sòlid verd fosc que es filtra, es renta amb etanol fred i es deixa assecar. S'obtenen 3.91 g (87% rdt.) del producte identificat com el bis(salicilaldehidat) de coure (II), **85**.[44]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1605, 1594, 1524, 1461, 1433, 1414, 1362, 1336, 1277, 1243, 1209, 1188, 1146, 1123, 1021. **P.f.:** >350 ºC.

[44] Clariana, J., *Tesi doctoral*, Universitat Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, **2000**.

5.4.2 Obtenció de bis(salicilaldehidat) de níquel (II) dihidratat, 84



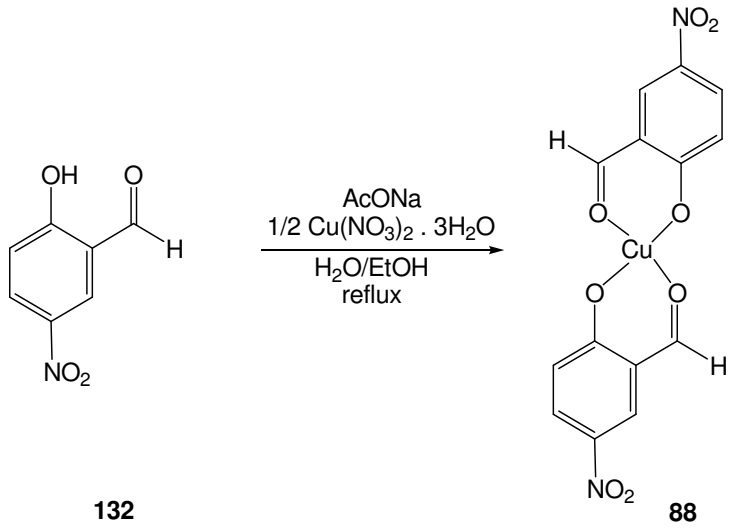
131 **84**

En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 2.35 g (9.88 mmol) de $NiCl_2$. $6H_2O$, en 20 ml d'EtOH. Sobre aquesta solució s'afegeix lentament una solució preparada dissolent 2.06 g (16.91 mmol) de salicilaldehid, **131**, en 5 ml EtOH i deixem a temperatura ambient durant 5 min.

Seguidament, es submergeix la barreja en un bany d'aigua i gel, quan està a 0ºC afegim gota a gota una solució de NaOH 10%, fins que ja no es veu aparèixer més precipitat. El sistema es manté a 0ºC durant 2 h. El sòlid resultant es filtra i es renta bé amb EtOH fred. Un cop sec, obtenim 1.55 g (54% rdt.) d'un sòlid verd clar identificat com el bis(salicilaldehidat) de níquel (II) dihidratat, **84**.[45]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3330, 2874, 2789, 1623, 1602, 1528, 1440, 1150, 901, 664. **P.f.:** > 325ºC

5.4.3 Obtenció del bis-(5-nitrosalicilaldehidat) de coure (II) hidratat, 88



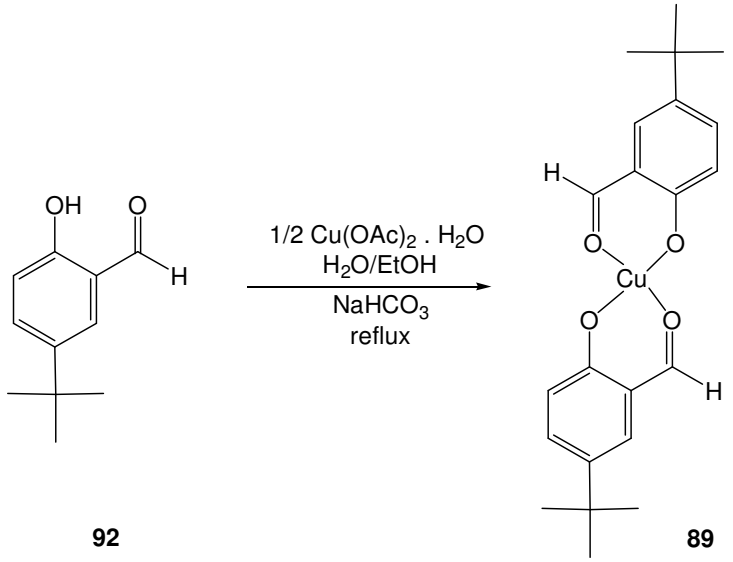
132 **88**

[45] Tyson, G. N. ; Adamus, J., *Soc. Chem. of J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1228.

En un baló de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 0.74 g (3.32 mmols) de $Cu(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$, i 0.60 g (7.34 mmols) d'acetat sòdic, en 12.5 ml d'aigua. A aquesta solució se li afegeix en un sol cop 0.96 g (5.76 mmols) de nitrosalicilaldehidat, **132**, en 12.5 ml d'etanol. La barreja resultant s'escalfa a reflux durant 3 h. Es deixa refredar a Tª ambient, el sòlid obtingut es filtra i es renta amb etanol fred. S'obtenen 1.15 g (96% rdt.) d'un sòlid verd clar identificat com el bis-(5-nitrosalicilaldehidat) de coure (II), **88**.[44]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3473, 1624, 1602, 1543, 1491, 1332, 1185, 1102. **P.f.:** > 300ºC

5.4.4 Obtenció del bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de coure (II), 89



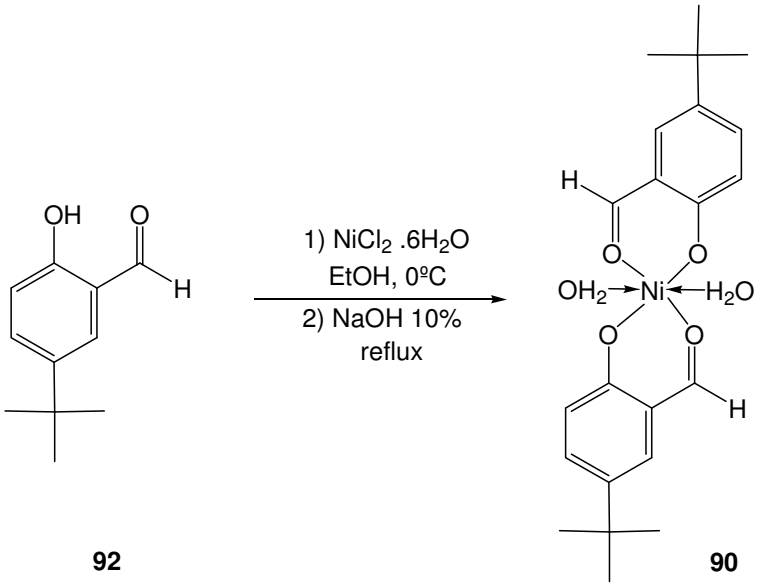
En un baló de 50 ml es dissolen parcialment 1.87 g (9.36 mmols) de $Cu(OAc)_2 \cdot 1H_2O$, en 15 ml d'H_2O/EtOH, s' afegeix 2.54 g (14.25 mmols) de 5-*tert*-butilsalicilaldehid, **92**. Deixem la barreja a reflux durant 4 h amb addicions periòdiques de $NaHCO_3$ fins a un total de 1.28 g (15.19 mmols). Es deixa refredar fina a Tª ambient i el sòlid obtingut es renta amb H_2O abundant i una mica EtOH fred. Un cop sec s'obtenen 2.89 g (97% rdt.) d'un sòlid verd fosc identificat com el bis-(5-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II), **89**.

IR (ATR) ν (cm^{-}): 2947, 1625, 1599, 1519, 1162, 832. **P.f.:** >240 ºC (desc.). **AE:** Calculat per $C_{22}H_{26}O_4Cu_2$:

	C %	H%
Calculat:	63.24	6.23
Experimental:	62.50	6.23
	62.40	6.20
	62.31	6.12

[44] Clariana, J., *Tesi doctoral*, Universitat Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, **2000**.

5.4.5 Obtenció del bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de Níquel (II) dihidratat, 90



Procediment equivalent al seguit en la preparació de $Ni(sal)_2$ (pàg. 159) però aquesta vegada l'addició de la solució de NaOH es fa molt lentament, amb agitació mecànica i controlant que el pH de la solució no pugi de 6-7. Les condicions experimentals són:

- 0.57 g (2.41 mmols) de $NiCl_2 . 6H_2O$, en 6.6 ml d'EtOH.
- 0.51 g (1.17 mmols) de 5-*tert*-salicilaldehidat, **92**, en 1.5 ml EtOH.

El precipitat obtingut es dissol en 40 ml de CH_2Cl_2 i s'extreu amb H_2O. Es recull la fase orgànica que s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora.

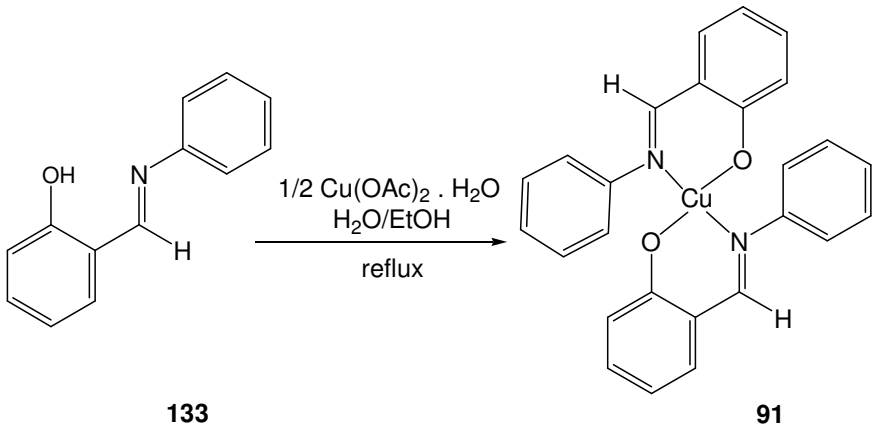
El sòlid obtingut el recristal·litzem emprant una barreja d'EtOH i H_2O. Un cop sec obtenim 0.164 g (25% després de recristal·litzar) d'un sòlid verd groguenc identificat com el bis-(5-*tert*-butilsalicilaldehidat) de níquel (II), **90**.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2955, 1628, 1461, 1165, 837, 736. **P.f.:** > 310ºC després de recristal·litzar.

AE: Calculat per $C_{22}H_{26}O_4Ni_2$

	C %	H%
Calculat:	58.84	6.68
Experimental:	58.76	6.12
	58.70	6.21

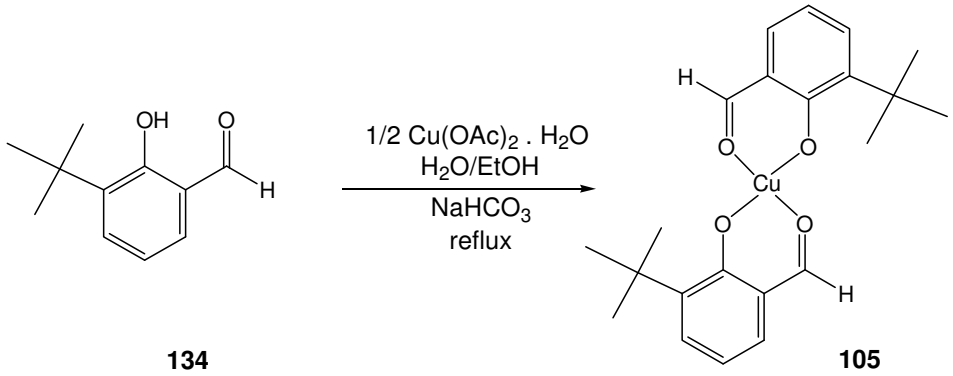
5.4.6 Obtenció del bis(*N*-fenilsalicilaldiminat) de coure (II), 91



En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació mecànica, dissolen parcialment 0.42 g (2.10 mmols) de $Cu(OAc)_2$. 1 H_2O en EtOH/H_2O (1 ml: 5 ml), s'afegeixen 0.20 g (1.01 mmols) de *N*-fenilsalicilaldimina, **133**, en un sol cop. La barreja es posa a reflux durant 21 h. Es deixa refredar fins a Tª ambient i el precipitat obtingut es filtra i es renta amb aigua i EtOH fred. Un cop sec obtenim 0.18 g (rdt. 78%) d'un sòlid de color verd fosc identificat com el bis(*N*-fenilsaliciladiminat) de coure (II), **91**.[45]

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3025, 1606, 1532, 1447, 1328, 1185, 755, 692. **P.f.:** 235-238ºC

5.4.7 Obtenció del bis(3-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II), 105



Es segueix la metodologia de l'apartat **5.4.4** amb les següents condicions experimentals específiques:

- 0.69 g (3.49 mmols) de $Cu(OAc)_2$. 1H_2O
- 1.09 g (6.13 mmols) de 3-tert-butilsalicilaldehid, **134**

[45] Messeguer, M., *Treball de recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, **2001**.

- 0.36 g de $NaHCO_3$
- H_2O/EtOH 18 ml : 2 ml
- Temps de reacció: 4 h 30 min

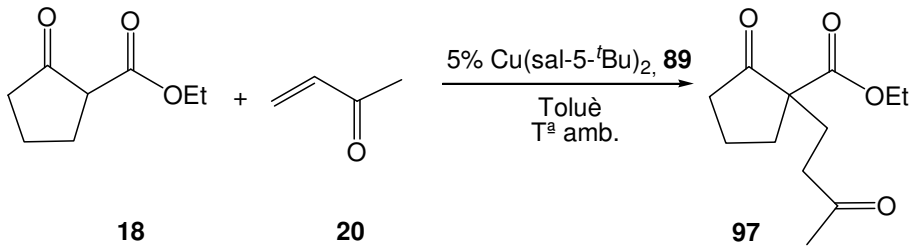
Obtenim 1.10 g (43%) d'un sòlid verd identificat com el bis-(3-tert-butilsalicilaldehidat) de coure (II), **105**.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2946, 1595, 1534, 1350, 1143, 871, 752, 644. **P.f:** 229ºC (desc.). **AE:** Calculat per $C_{22}H_{26}O_4Cu_2$:

	C %	H%
Calculat:	63.24	6.23
Experimental:	63.27	6.24
	63.45	6.51

5.5 Addicions de Michael catalitzades pel bis-(5-*tert*-salicilaldehidat) de coure (II)

5.5.1 Obtenció del 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat d'etil, 97



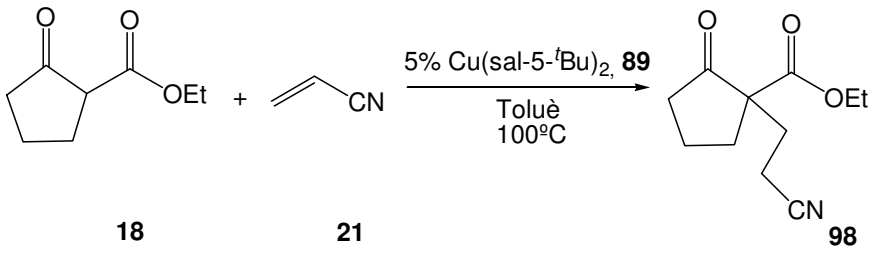
En un reactor de tub tancat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 0.40 g (0.96 mmols) del complex Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, en 19 ml de toluè. S'afegeixen 3.00 g (19.20 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i 8 ml (98.57 mmols) de metil vinil cetona, **20**. La barreja es deixa a temperatura ambient durant 4 h. Un cop la reacció ha acabat s'evapora el dissolvent i el cru de reacció es destil·la a pressió reduïda (3 mmHg), la primera fracció que es recull (Tª ≤ 145ºC) conté restes del β-cetoester i 5-*tert*-butilsalicilaldehid. En una segona fracció es recullen 3.48 g (80% rdt.) d'un oli groc pàl·lid a 155ºC identificat com el 2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat d'etil, **97**.[46]

^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (t, 3H,J = 7.2Hz), 2.14 (s, 3H), 1.82-2.89 (abs.compl., 10H), 4.17 (q, 2H,J = 7.2Hz). **^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 13.8, 19.3,

[46] Christoffers, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 3141

26.3, 29.6, 34.1, 37.7, 38.6, 58.7, 61.1, 171.1, 207.5, 214.5. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2967, 1746, 1712, 1446, 1406, 1366, 1258, 1230. 1161, 1115, 1026, 860.

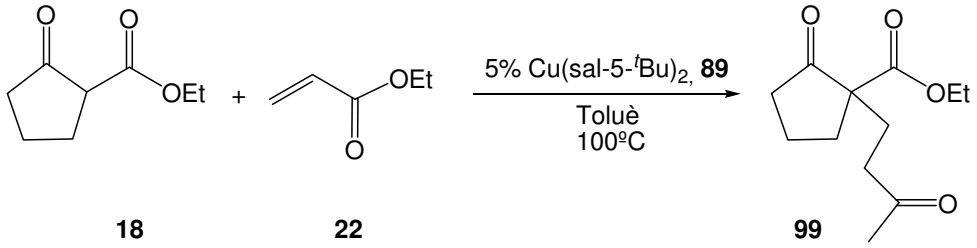
5.5.2 Obtenció del 2-oxo-1-(1-cianoetil)ciclopentancarboxilat d'etil, 98



En un reactor de tub tancat proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.40 g (0.97 mmols) del catalitzador Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, en 19 ml de toluè. Sobre aquesta solució s'afegeixen 2.99 g (19.18 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i 8.2 ml (124.56 mmols) d'acrilonitril, **21**. Es tanca el reactor i es submergeix en un bany de silicona a 100ºC durant 2 h. S'evapora el cru de reacció, s'afegeixen 100 ml de CH_2Cl_2 i s'extrauen amb 3 fraccions de 40 ml d'àcid clorhídric. Es recull la fracció orgànica, s'asseca amb Na_2SO_4 i s'evapora el dissolvent. El líquid obtingut es destil·la al buit (3 mbar), en la primera fracció recollida (Tª≤ 145ºC) s'observen β-cetoester i 5-*tert*-butilsalicilaldehid i en una segona fracció es recullen 2.24 g (52%) d'un oli groc que destil·la a 165ºC identificat com el 2-oxo-1-(1-cianoetil)ciclopentancarboxilat d'etil, **98**.[47]

^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.26 (t, 3H,J = 7.2Hz), 1.83-2.78 (m, 10H), 4.19 (q, 2H, J = 7.2Hz). **^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 12.6, 13.6, 19.2, 28.9, 33.3, 37.4, 58.3, 61.4, 119.0, 170.0, 213.4. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2976, 2247, 1746, 1717, 1152, 1113, 1028.

5.5.3 Obtenció del 2-oxo-1-(1-carbetoxietil)ciclopentancarboxilat d'etil, 99



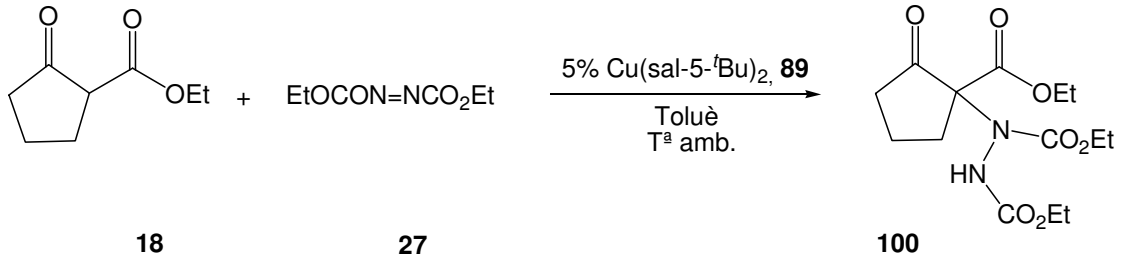
En un baló de tres boques de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, dissolem 0.40 g (0.97 mmols) de Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, i 3.00 g (19.20 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, en 19 ml de toluè. Equipem el sistema amb un refrigerant Liebeg i amb un embut

[47] Pokorny, J., *Zh. Organ. Khim.*, **1995**, *1(9)*, 1594

d'addició de pressió compensada on posem 12 ml (110.51 mmols) d'acrilat d'etil, **22**. Augmentem la Tª del sistema fins a 100ºC i un cop a aquesta Tª comencem l'addició lenta de l'acrilat d'etil. Després de vuit hores parem la reacció i la deixem refredar fins a Tª ambient. Evaporem el cru de reacció i fem una destil·lació al buit (3.0 mbar de pressió), en una primera fracció (Tª < 155ºC) es recullen restes de de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil i de 5-*tert*-butilsalicilaldehid i en una segona fracció es recullen 1.68 g (34% rdt.) d'un oli groc que destil·la a 165ºC identificat com el 2-oxo-1-(1-carbetoxietil) ciclopentancarboxilat d'etil, **99**.[48,49]

^{1}H-RMN (250MHz, benzè) δ (ppm): 1.26 (m, 6H), 1.72-2.73 (m, 10H), 3.98-4.40 (m, 4H). **^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 17.8, 13.9, 19.3, 28.1, 29.6, 33.3, 37.6, 59.0, 60.2, 61.2, 170.7, 214.1. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2979, 1722, 1179, 1160, 1023.

5.5.4 Obtenció del 2-oxo-1-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, 100



18 **27** **100**

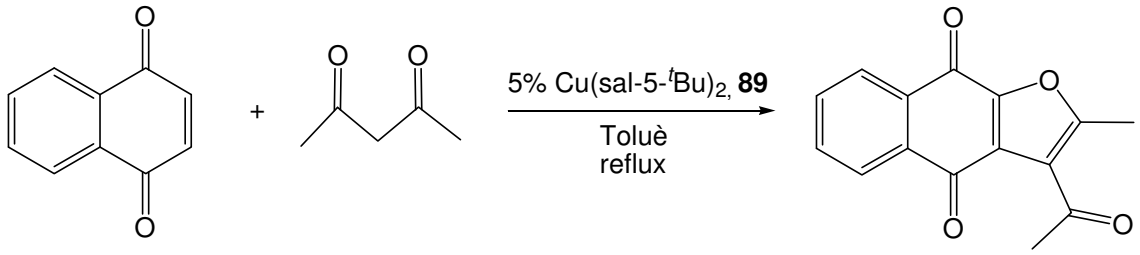
En un baló de 50 ml de capacitat i proveït de dispositiu d'agitació magnètica, dissolem 0.19 g (0.45 mmols) de Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, i 1.42 g (9.07 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, i 3 ml de diazocarboxilat d'etil, **27**, en 9 ml de toluè. La reacció té lloc a Tª ambient durant 1 hora. Evaporem el cru de reacció i purifiquem amb una cromatografia en columna emprant com eluent hexà-èter 9:1, amb gradient de polaritat creixent. Es recullen 2.83 g (95% rdt.) d'un oli groc identificat com **100**.

^{1}H-RMN (250MHz, benzè) δ (ppm): 0.90-1.20 (abs. compl., 9H), 1.45-3.07 (abs. compl., 6H), 3.98-4.22 (abs. compl., 6H), 7.13 (s, 1H). **^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 14.1, 14.4, 14.4, 19.1, 62.1, 62.2, 63.1, 63.8, 152.8, 155.8, 156.1, 156.6, 168.4, 205.9. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3306, 2981, 1714, 1376, 1224, 1095, 1056, 1021, 761. **MS (ESI):** 353.1 (MNa^+, 8), 307.0 (77), 281.0 (100), 235.0 (10), 178.0 (41), 177.0 (28)

---

[48] Ravid, U.; Ikan, R.; Sachs, R. M., *J. Agric. Food Chem.*, **1975**, *23*, 835.
[49] Christoffers, J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 3141.

5.5.5 Obtenció del 3-acetil-2-metil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 116

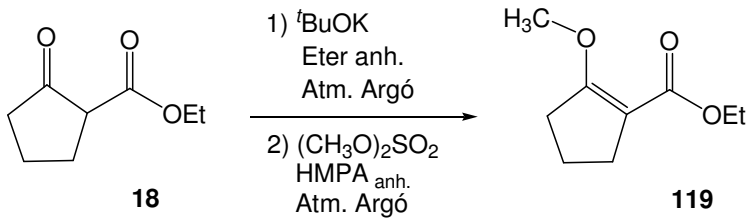


114 **115** **116**

En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, dissolem 0.41 g (0.99 mmols) de Cu(sal-5-^{t}Bu)$_2$, **89**, 3.06 g (19.38 mmols) de naftoquinona, **114**, i 2.52 g (25.13 mmols) d'acetilacetona, **115**, en 19 ml de toluè**.** Posem la barreja a reflux durant 45 h. Un cop passat aquest temps deixem refredar a Tª ambient i evaporem el dissolvent. El sòlid negre obtingut es purifica per cromatografia en columna emprant la tècnica d'introducció sòlida i hexà:èter 7:3 com a eluent. Es recullen 0.597 g (12% rdt.) d'un sòlid groc identificat com el producte, **116**.[50]

^{1}H-RMN (250MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 2.69 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 7.80 (abs.compl., 2H), 8.22 (abs.compl., 2H). **^{13}C-RMN (62.5MHz, CDCl$_3$) δ (ppm):** 14.0, 31.7, 120.7, 126.4, 127.1, 131.3, 133.1, 133.7, 133.9, 163.7, 173.2, 180.0, 195.3. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2922, 2852, 1672, 1539, 1202, 720. **MS:** 254 (M$^+$, 89), 239 (100), 183 (20), 43 (53)

5.5.6 Obtenció del 2-metòxid-ciclopentancarboxilat d'etil, 119



18 **119**

En un schlenk equipat amb sistema d'agitació magnètica i sota atmosfera inert, es posen 6.89 g (61.40 mmols) de ^{t}BuOK i 9 ml (60.74 mmols) de 2-oxociclopentancarboxilat d'etil, **18**, en 120 ml d'èter anhidre, es deixa la mescla amb agitació forta durant 20 min.. Passat aquest temps s'evapora el dissolvent a la rampa i el sòlid groc pàl·lid obtingut es posa a l'estufa de buit a 75ºC durant la nit. S'afegeix 60 ml d'HMPA anhidritzat per destil·lació i tamisos de 3A. La barreja es submergeix en un bany de silicona a 100ºC. Un cop s'ha dissolt tot el sòlid s'afegeixen 6 ml (63.09 mmols) de $(CH_3O)_2SO_2$ i es deixa reaccionar durant 1h. Es deixa

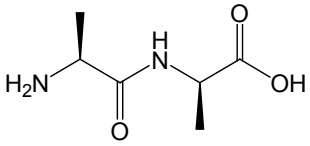
[50] Pratt, E. F.; Rice, R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5489.

refredar fins a Tª amb. i es fan extraccions afegint 1.2 l de pentà i rentant amb 4 x 150 ml d'aigua. Es recull la fracció orgànica, s'asseca amb sulfat de sòdic anhidre i s'evapora. L'oli resultant es columna emprant gel de sílice tamponat amb un 1% de trietilamina i com eluent AcOEt-hexà 2:8, es recullen 3.65 g (35% rdt.) d'un sòlid blanc de baix punt de fusió identificat com el 2-metòxid-ciclopentancarboxilat d'etil, **119**.[51,52]

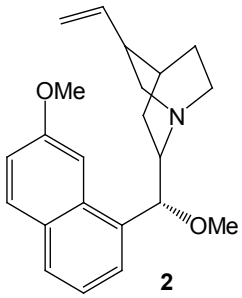
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H). **^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 14.8, 19.5, 29.8, 31.5, 58.1, 104.3, 165.6, 169.6.

[51] Signh, J., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3368.
[52] Taskinen, E.; Mukkala, V. M., *Acta Chem. Scand.*, **1980**, 643.

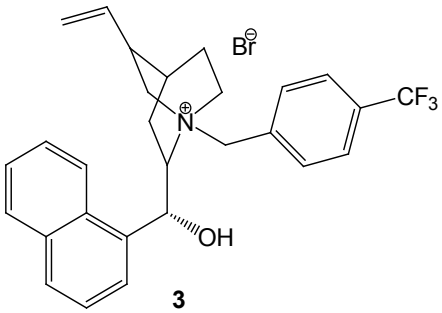
ÍNDEX DE FÓRMULES



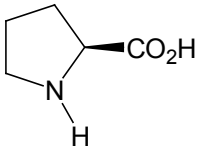
1



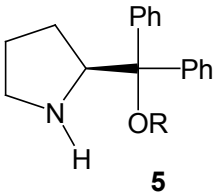
2



3

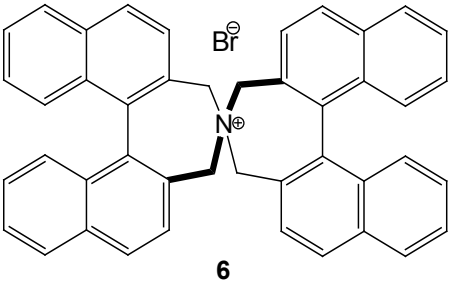


4

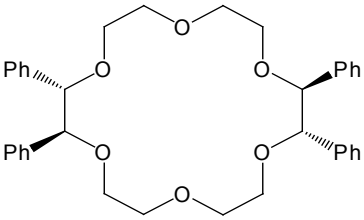


5

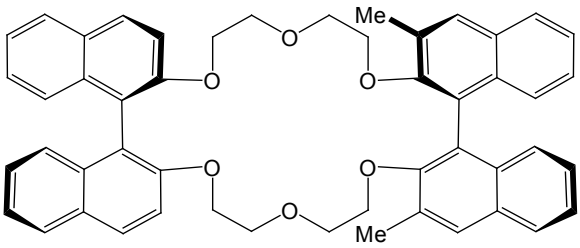
5a R = H
5b R = Me
5c R = TMS



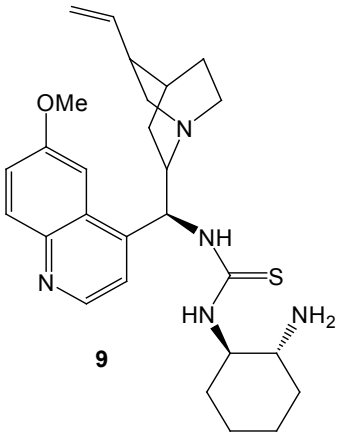
6



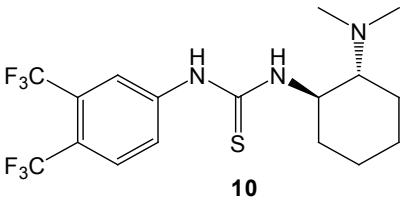
7



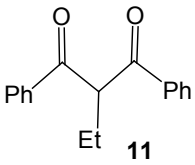
8



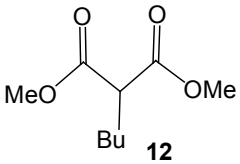
9



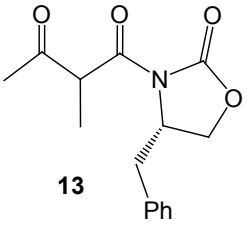
10



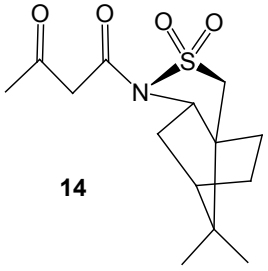
11



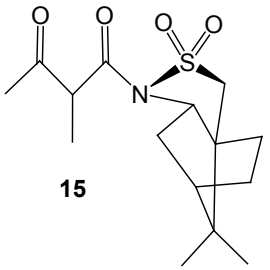
12



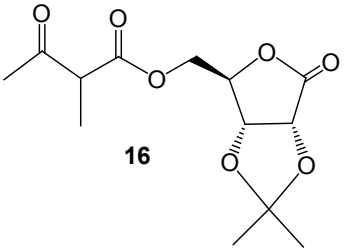
13



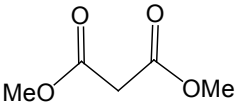
14



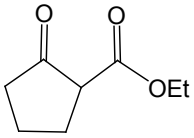
15



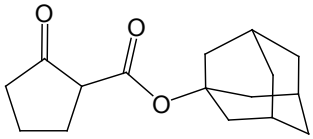
16



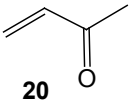
17



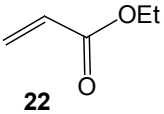
18



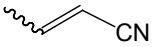
19



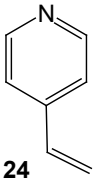
20



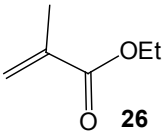
22



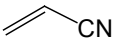
25



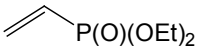
24



26



21



23

$EtOCON{=}NCO_2Et$

27

$BzOCON{=}NCO_2Bz$

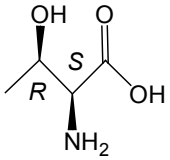
28

$^tBuOCON{=}NCO_2{}^tBu$

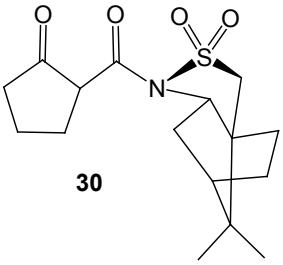
32

$Cl_3CCH_2OCON{=}NCO_2CH_2CCl_3$

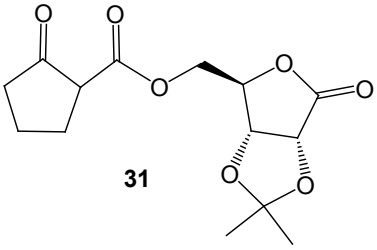
33



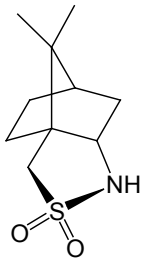
29



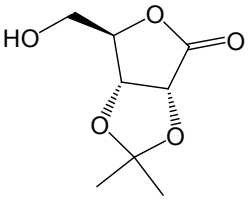
30



31

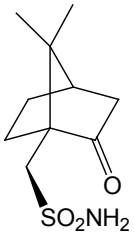


34

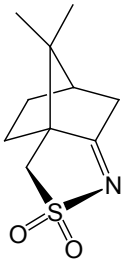


35

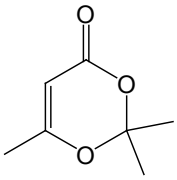
36



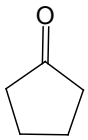
37



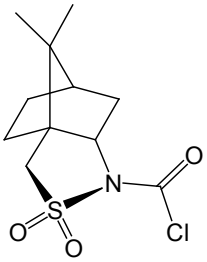
38



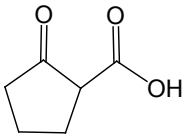
39



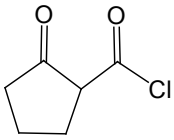
40



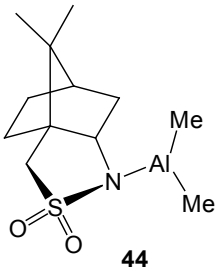
41



42

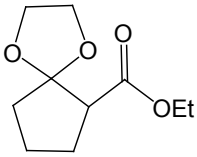


43

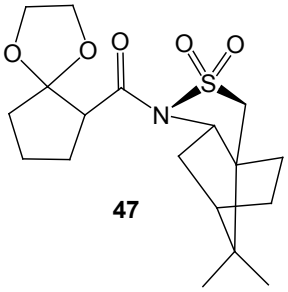


44

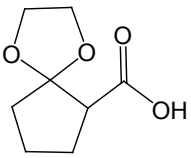
45



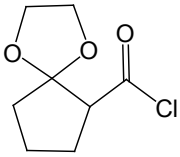
46



47



48



49

$ClCOCOCl$

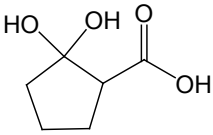
50

$(CCl_3O)_2CO$

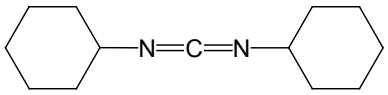
51

$SOCl_2$

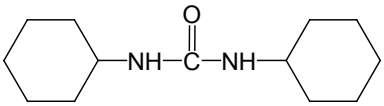
52



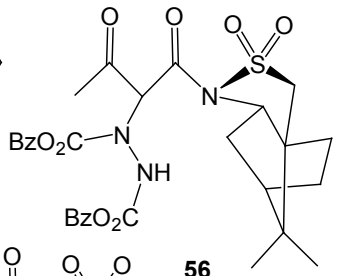
53



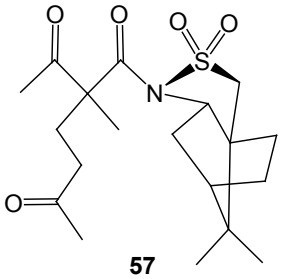
54



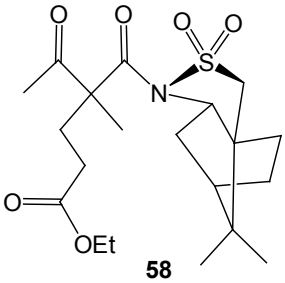
55



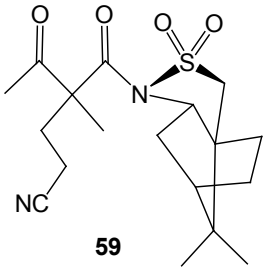
56



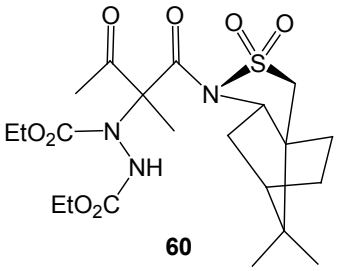
57



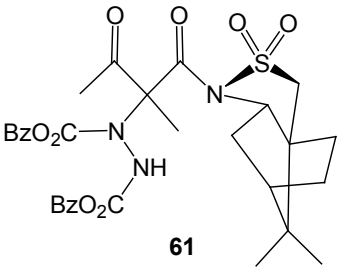
58



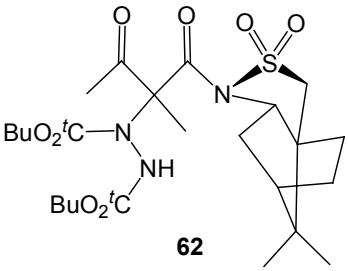
59



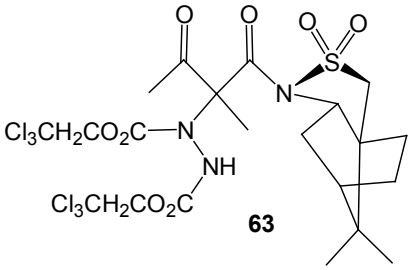
60



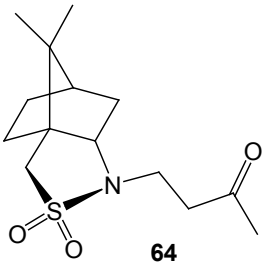
61



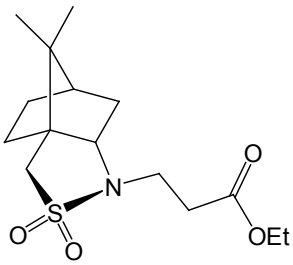
62



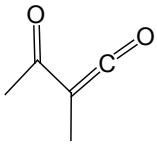
63



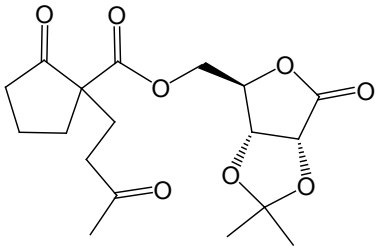
64



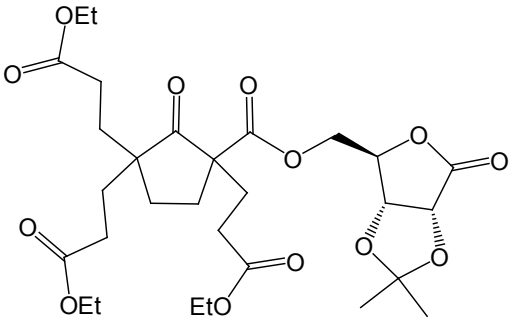
65



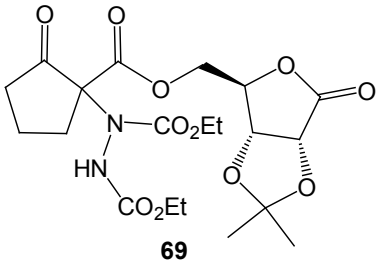
66



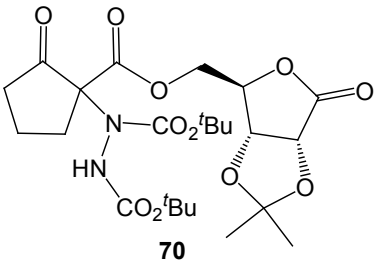
67



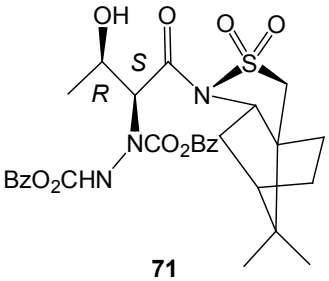
68



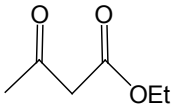
69



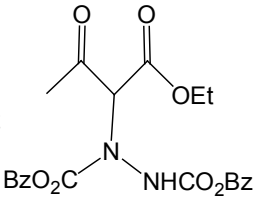
70



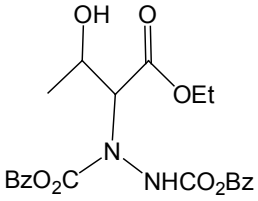
71



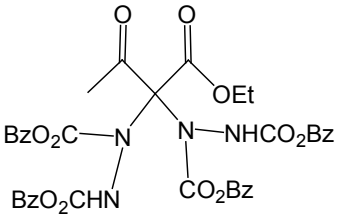
72



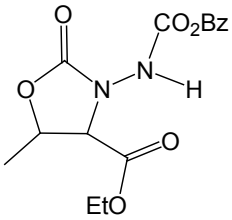
73



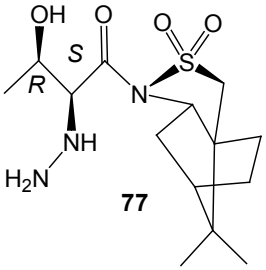
74



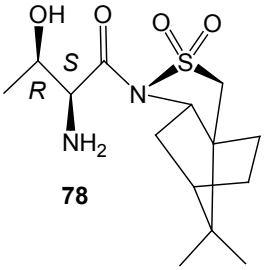
75



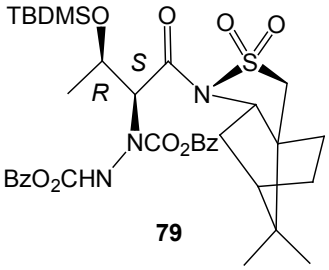
76



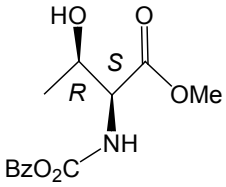
77



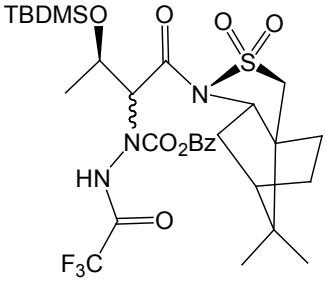
78



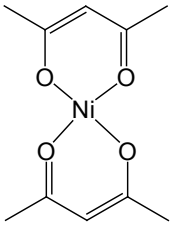
79



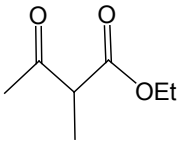
80



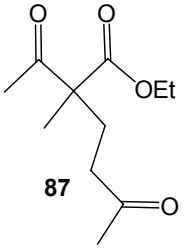
81



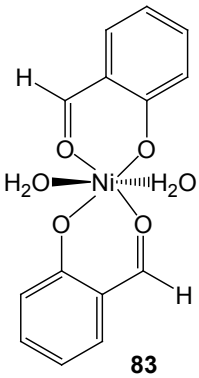
82



86

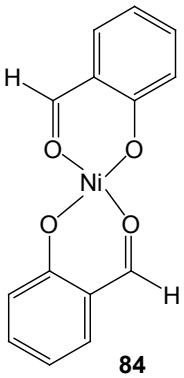


87



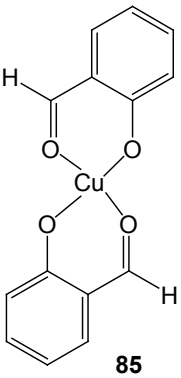
83

$Ni(sal)_2 \cdot 2H_2O$



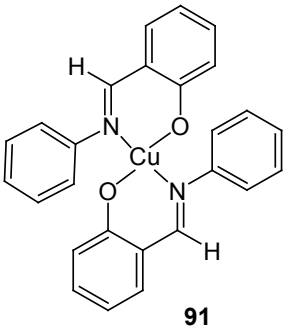
84

$Ni(sal)_2$



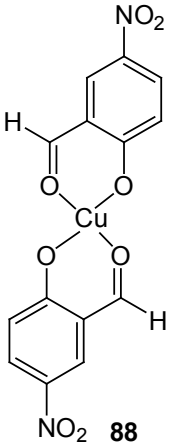
85

$Cu(sal)_2$



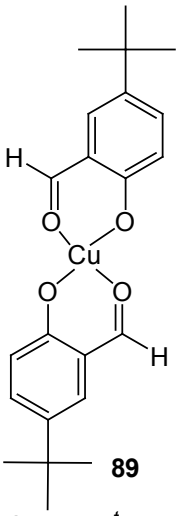
91

$Cu(imina)_2$



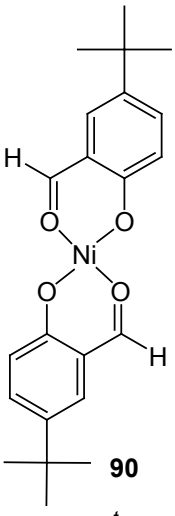
88

$Cu(sal\text{-}5\text{-}NO_2)_2$



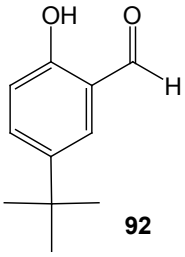
89

$Cu(sal\text{-}5\text{-}^{t}Bu)_2$

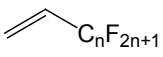


90

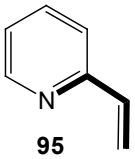
$Ni(sal\text{-}5\text{-}^{t}Bu)_2$



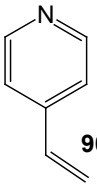
92



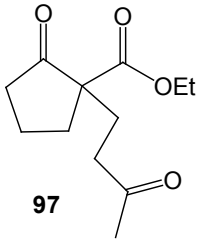
93 n = 8
94 n = 4



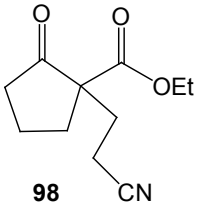
95



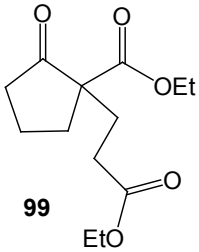
96



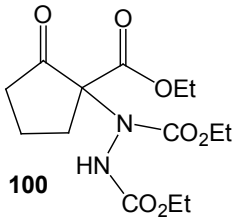
97



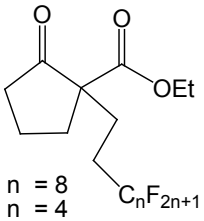
98



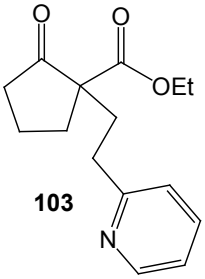
99



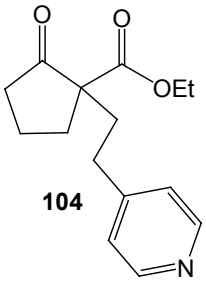
100



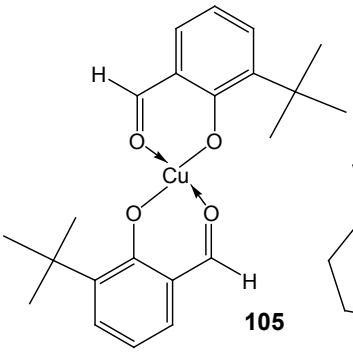
101 n = 8
102 n = 4



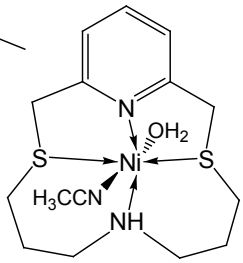
103



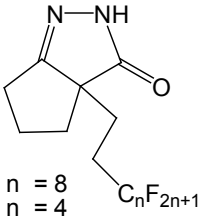
104



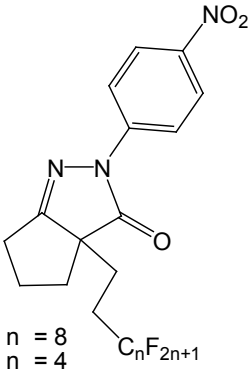
105



106



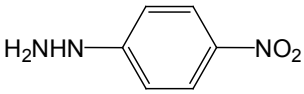
107 n = 8
108 n = 4



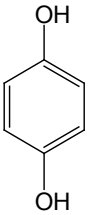
109 n = 8
110 n = 4

$NH_2NH_2 . H_2O$

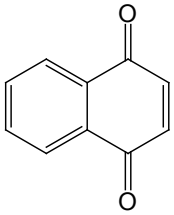
111



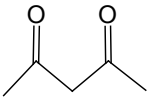
112



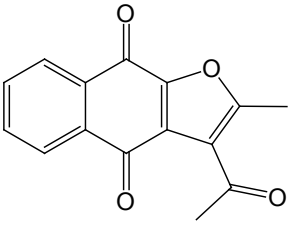
113



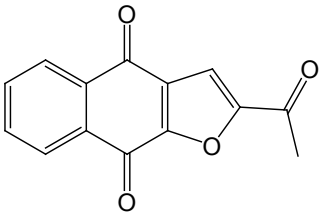
114



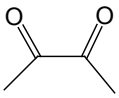
115



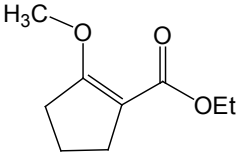
116



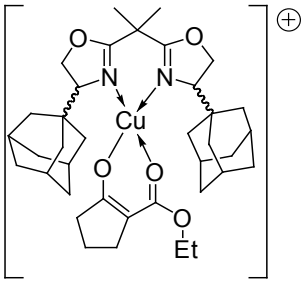
117



118

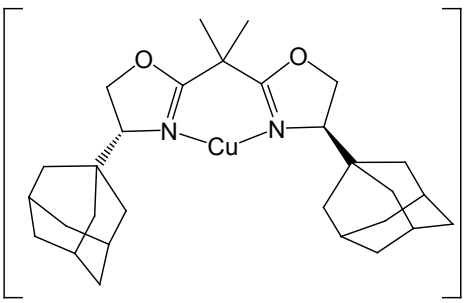


119



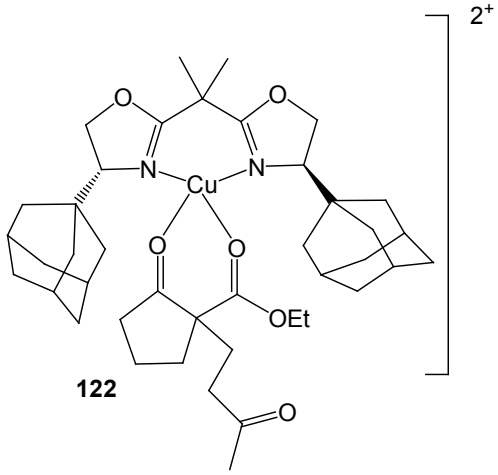
$(SbF_6)^-$

121

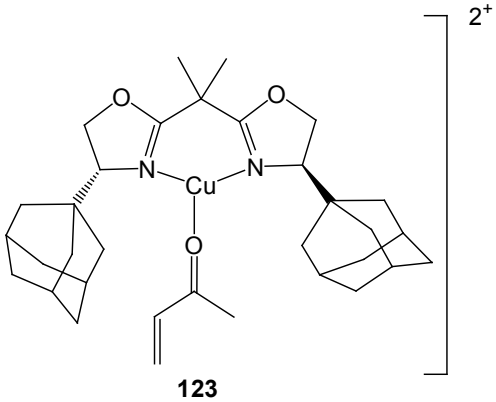


$(SbF_6^-)_2$

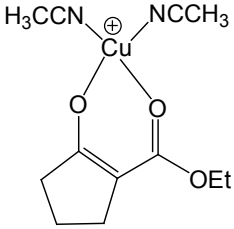
120



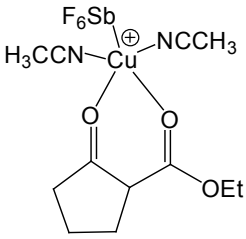
122



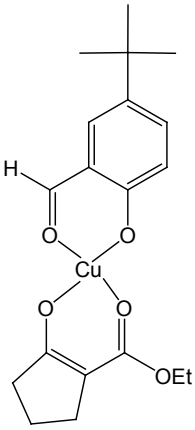
123



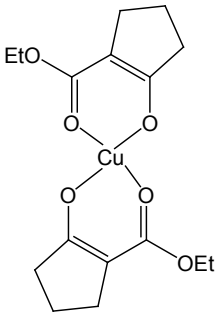
124



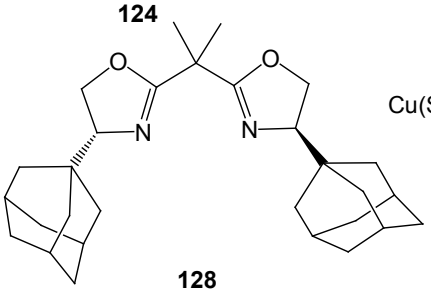
125



126

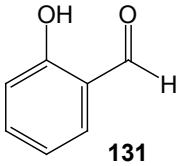


127

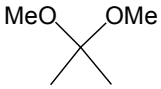


128

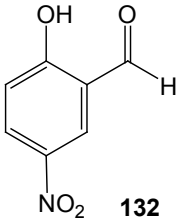
$Cu(SbF_6)_2$, **129**



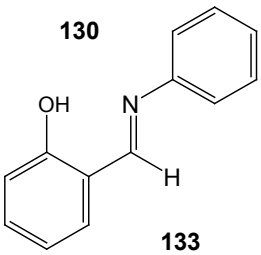
131



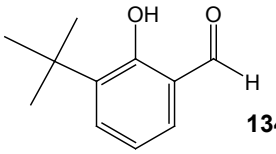
130



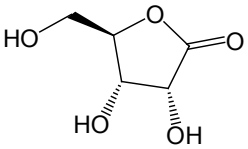
132



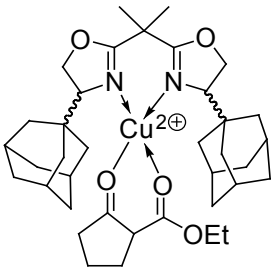
133



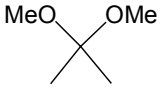
134



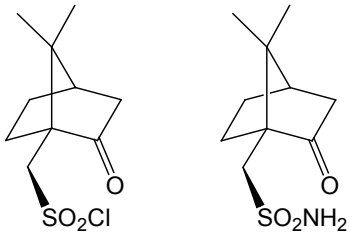
136



135

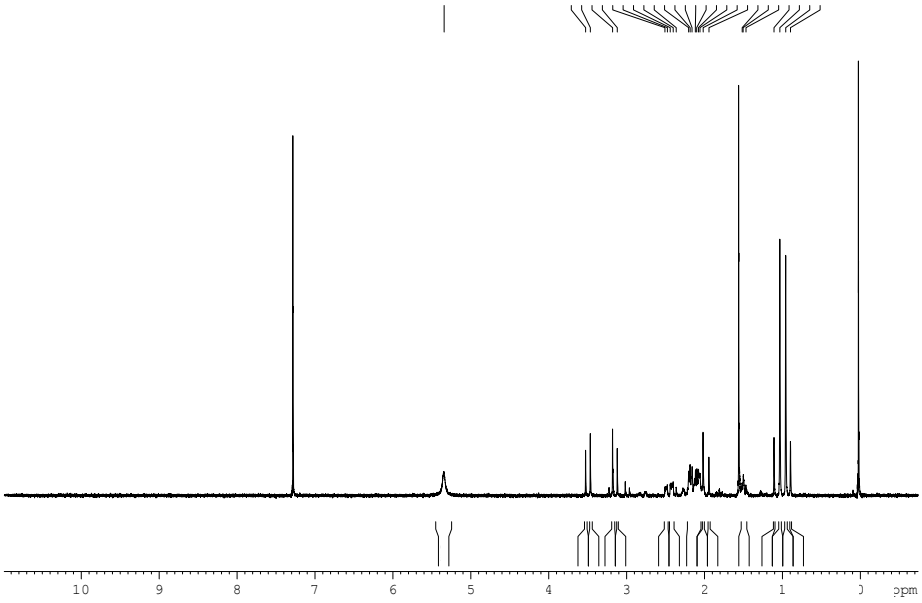


137

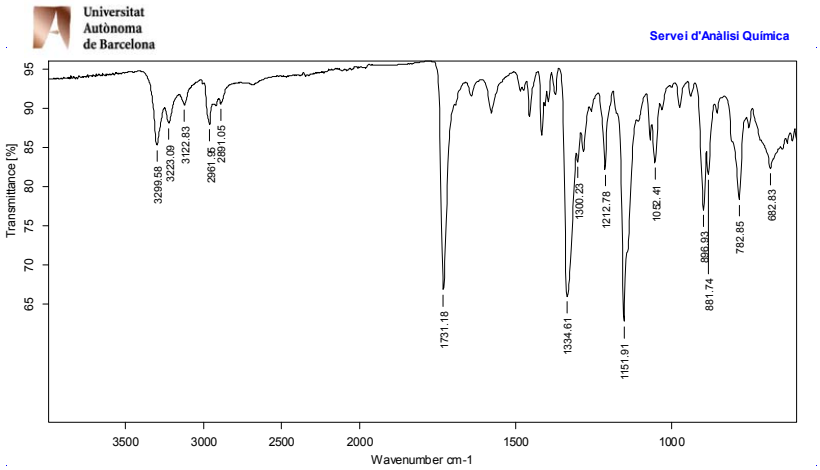


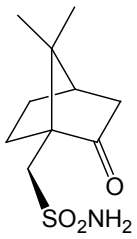
Barreja de (+)-(1*S*)-10-camforsulfonamida, **36**, i (-)-(camforsulfonil)imina, **38**

^{1}H –RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



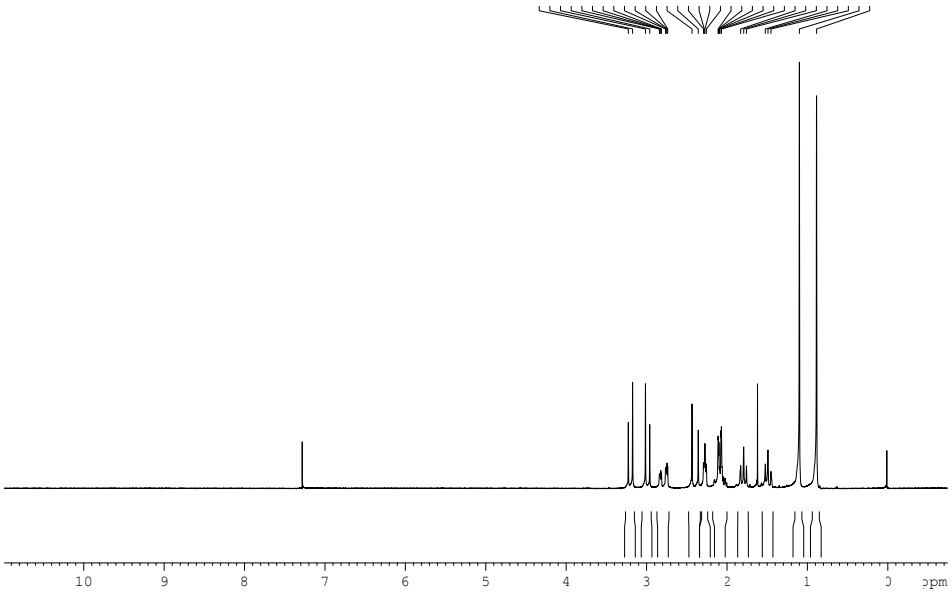
IR (ATR) ν (cm^{-1})



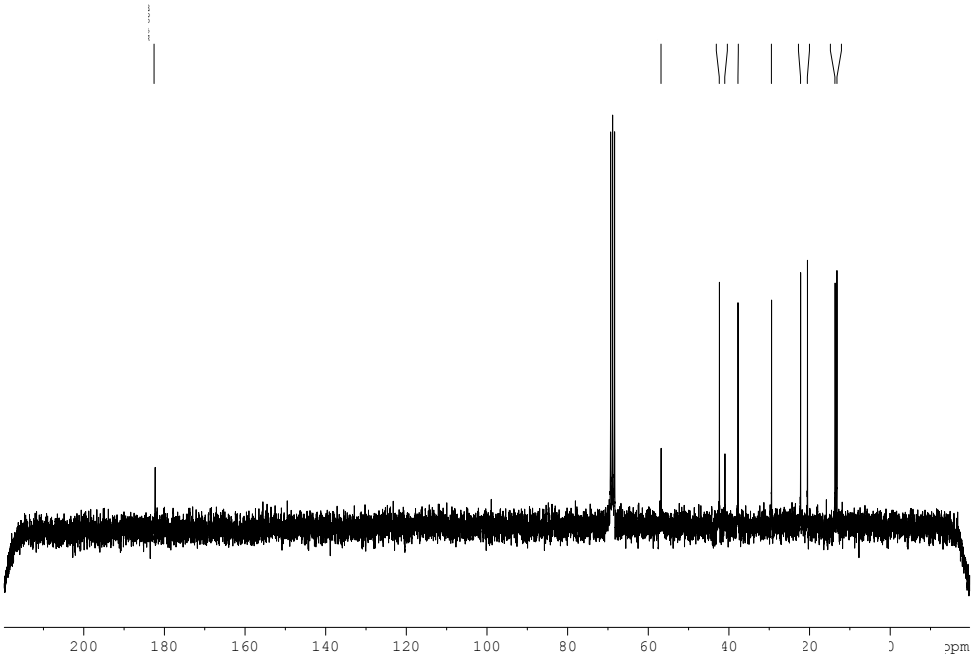


(-)-(camforsulfonil)imina, **38**

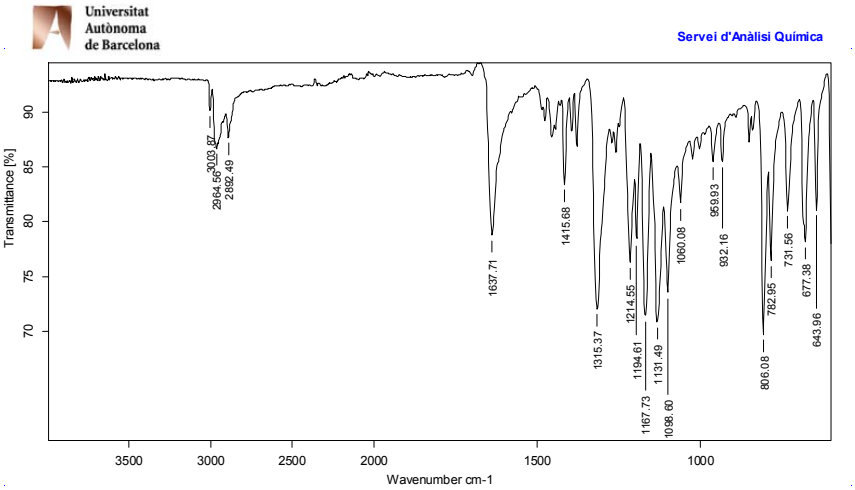
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

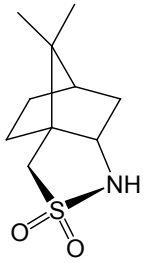


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



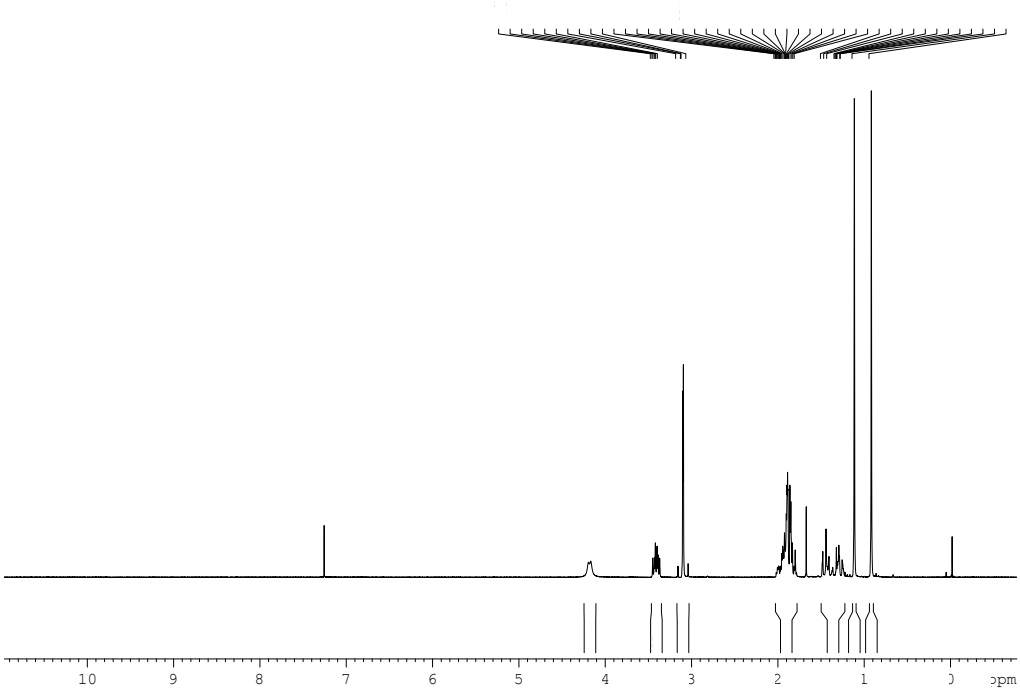
IR (ATR) ν (cm^{-1})



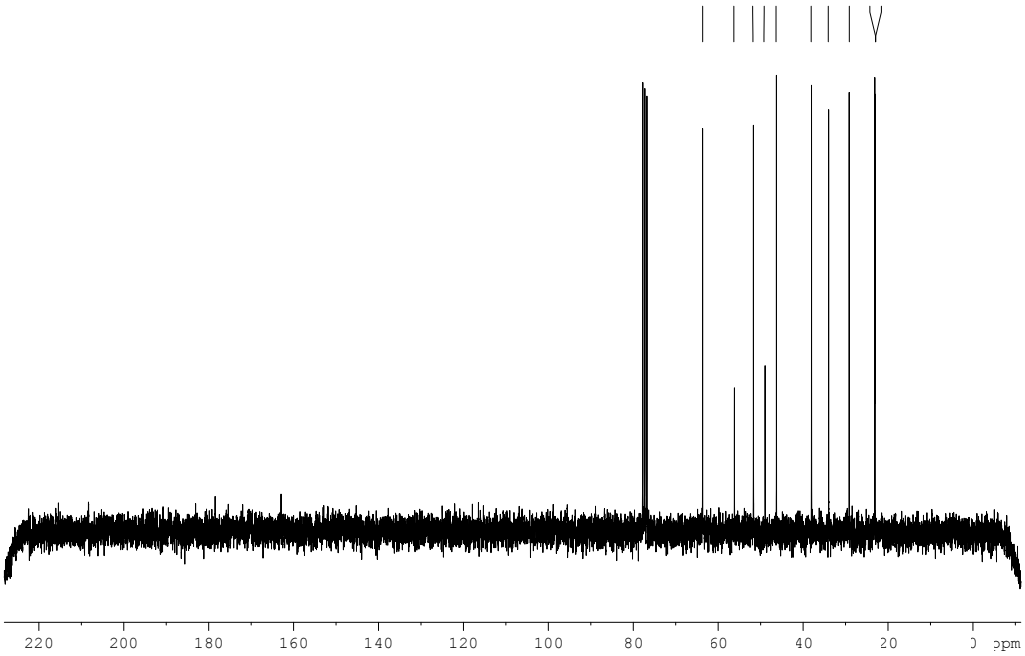


(-)-10,2-bornanosultama (Sultama d'Oppolzer), **34**

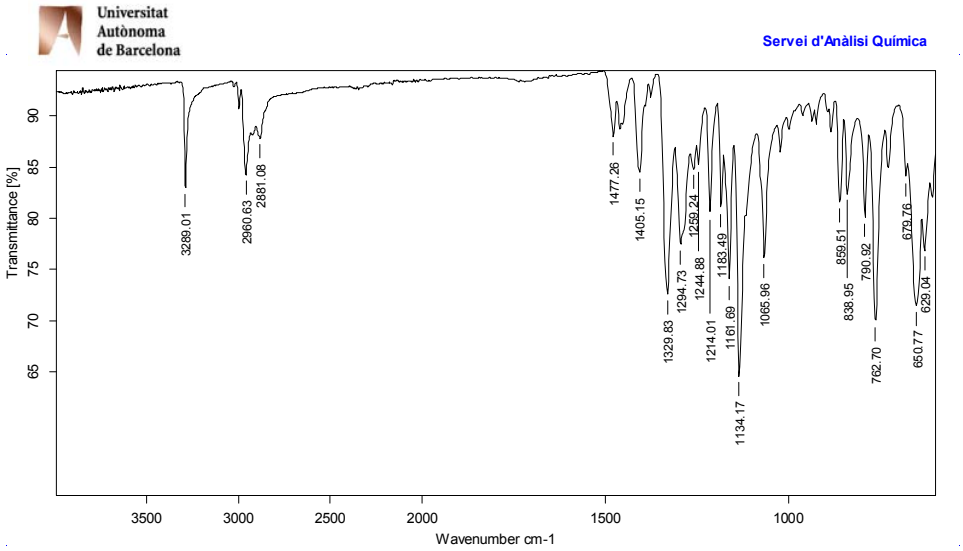
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

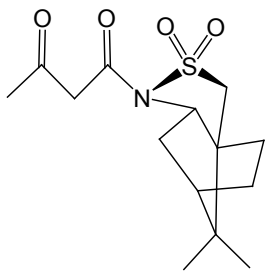


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



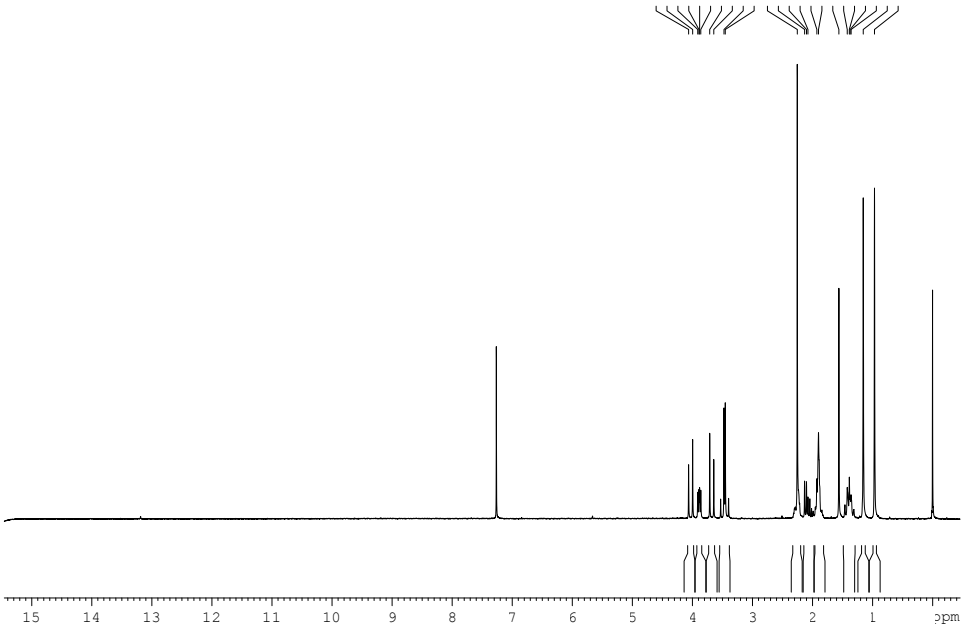
IR (ATR) ν (cm^{-1})



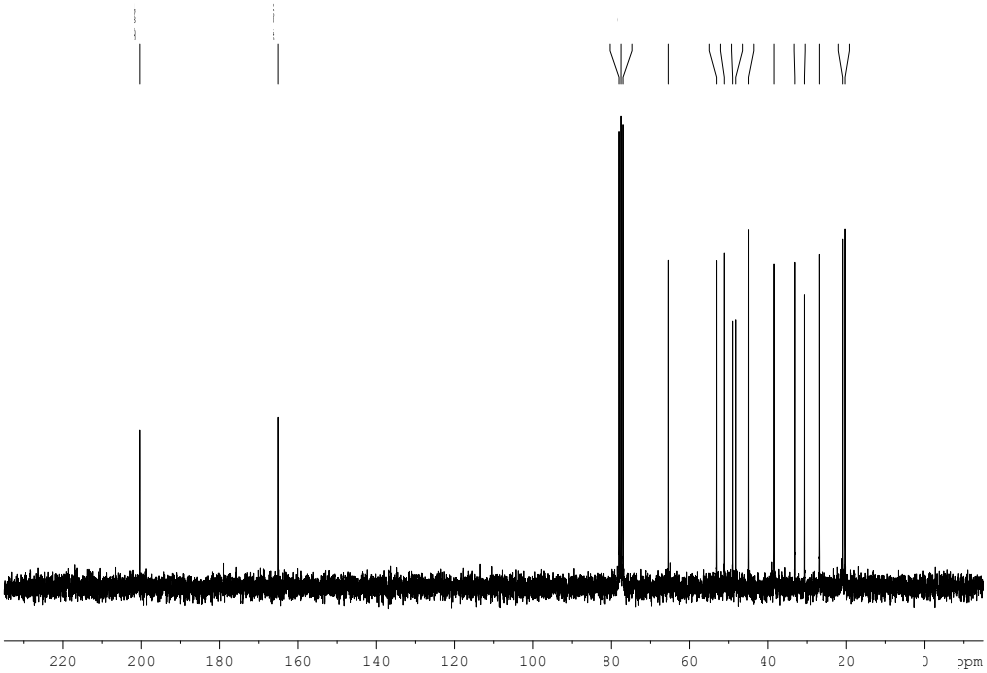


(2*R*)-*N*-(3-oxobutanoil)bornano-10,2-sultama, **14**

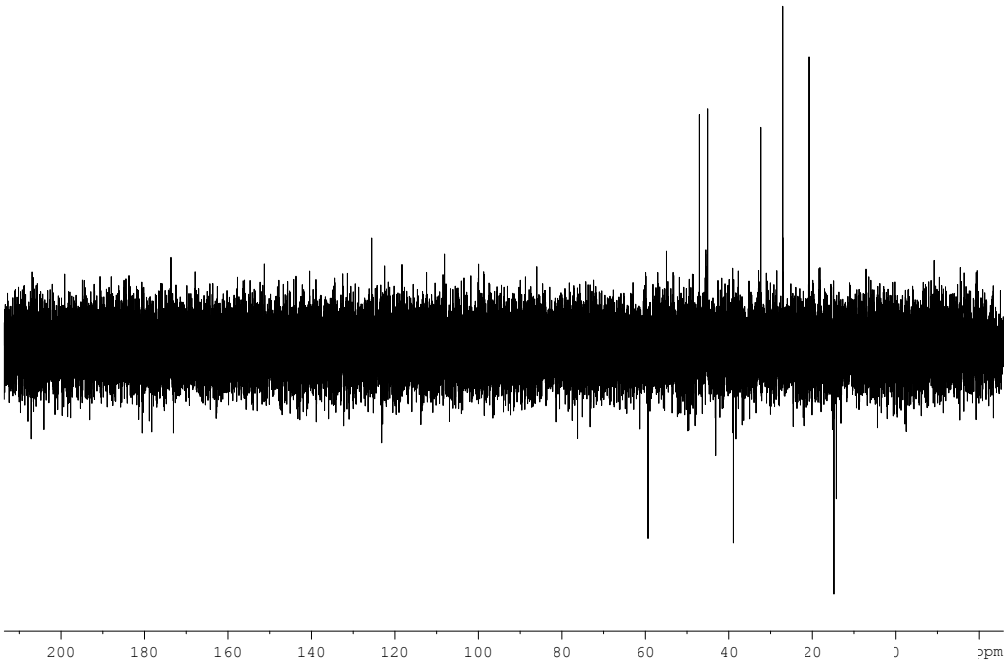
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



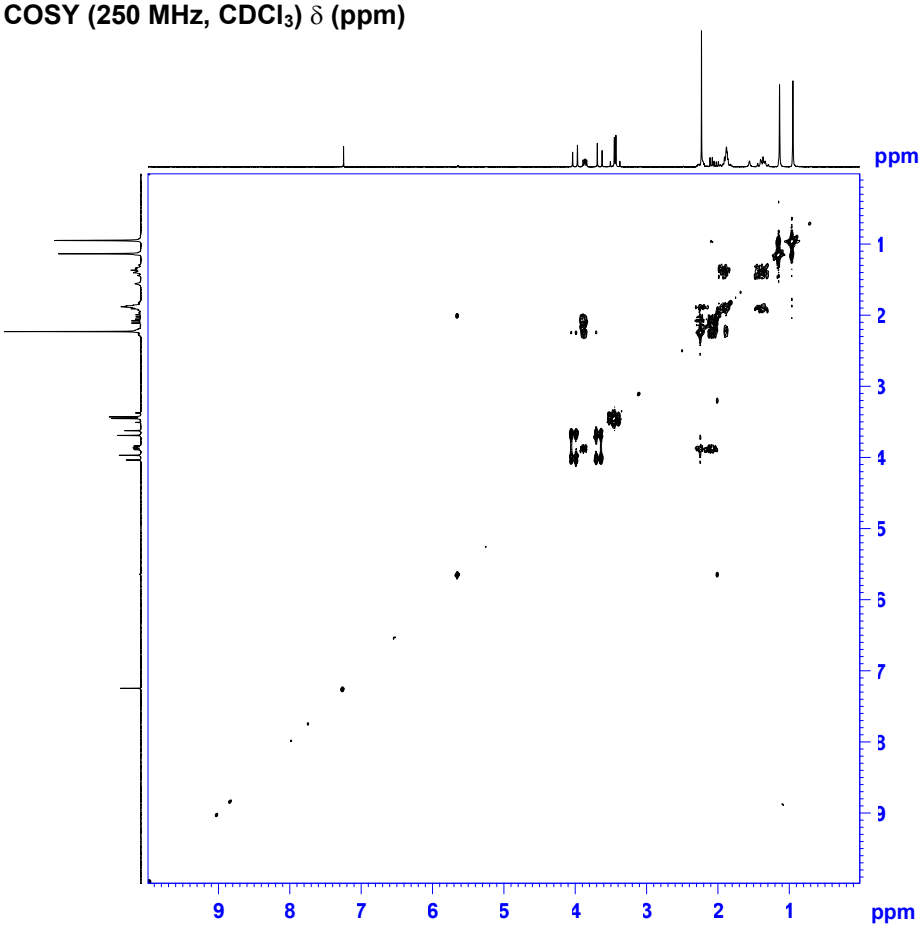
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



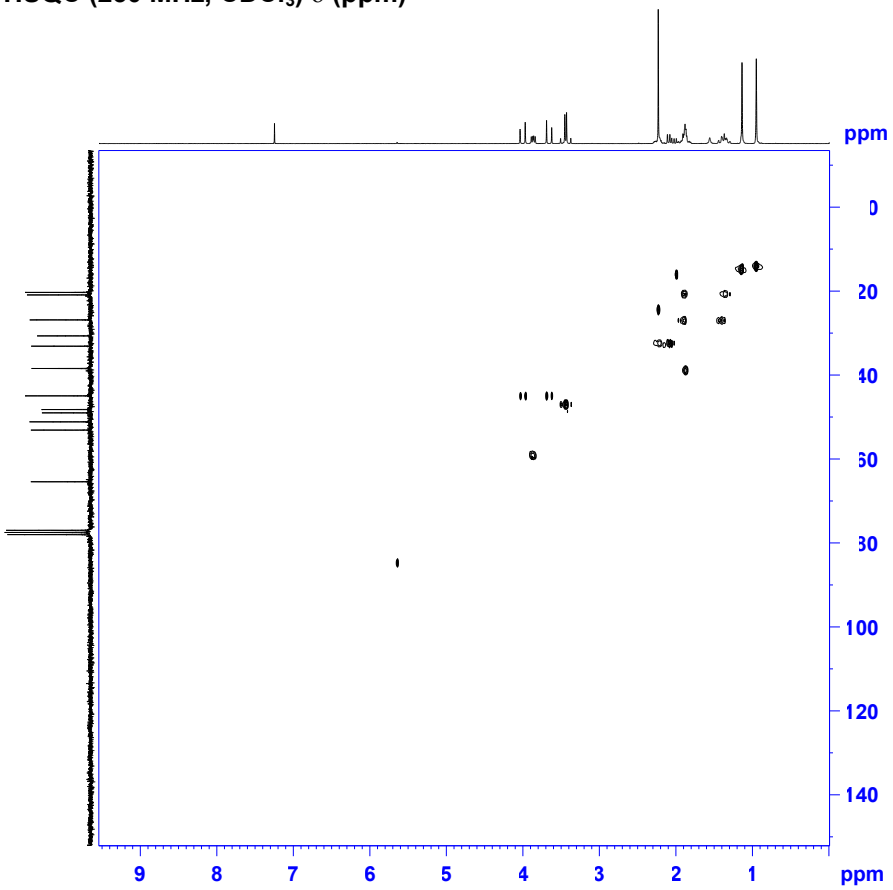
DEPT-135 (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



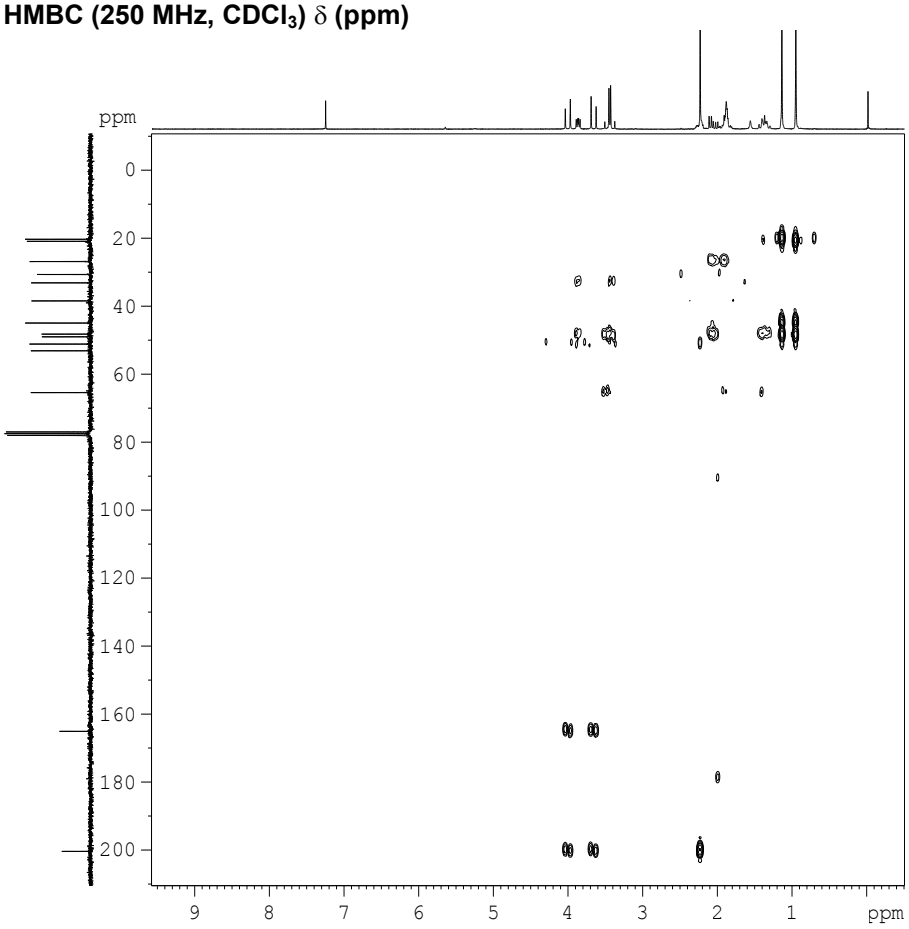
COSY (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



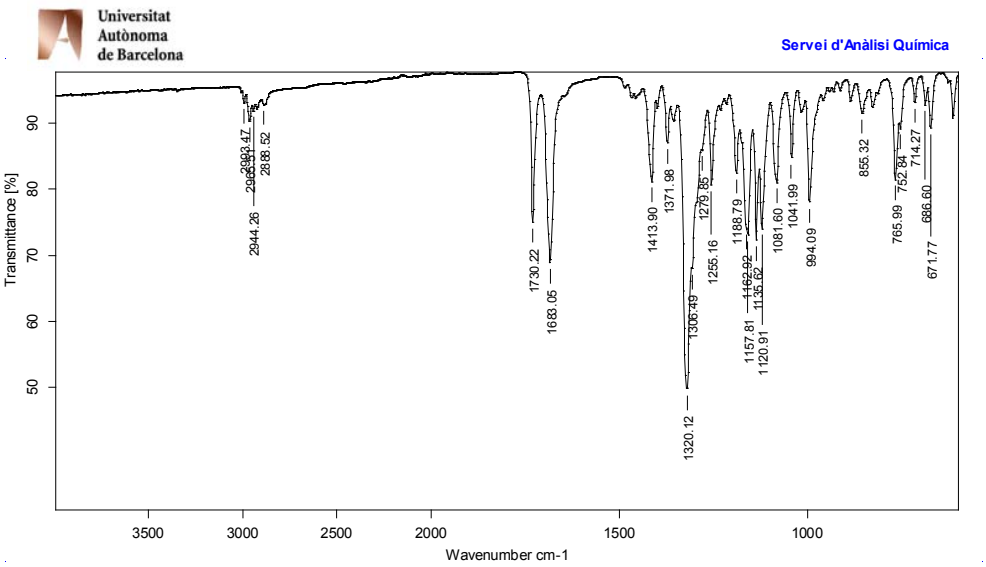
HSQC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

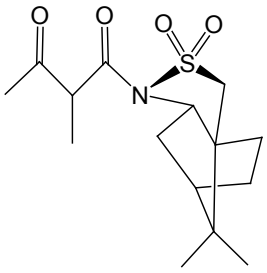


HMBC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



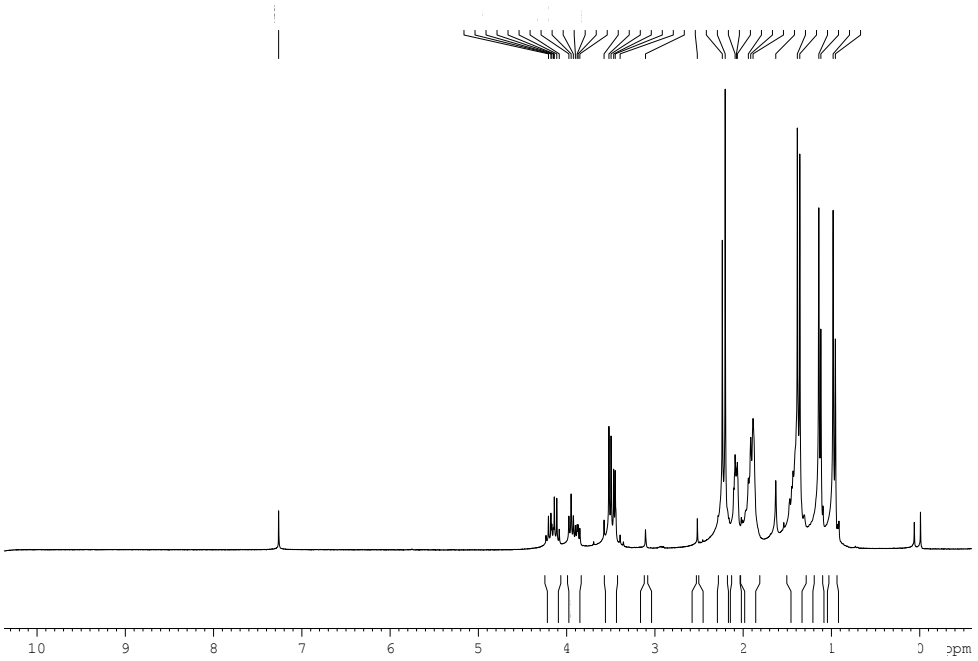
IR (ATR) ν (cm^{-1})



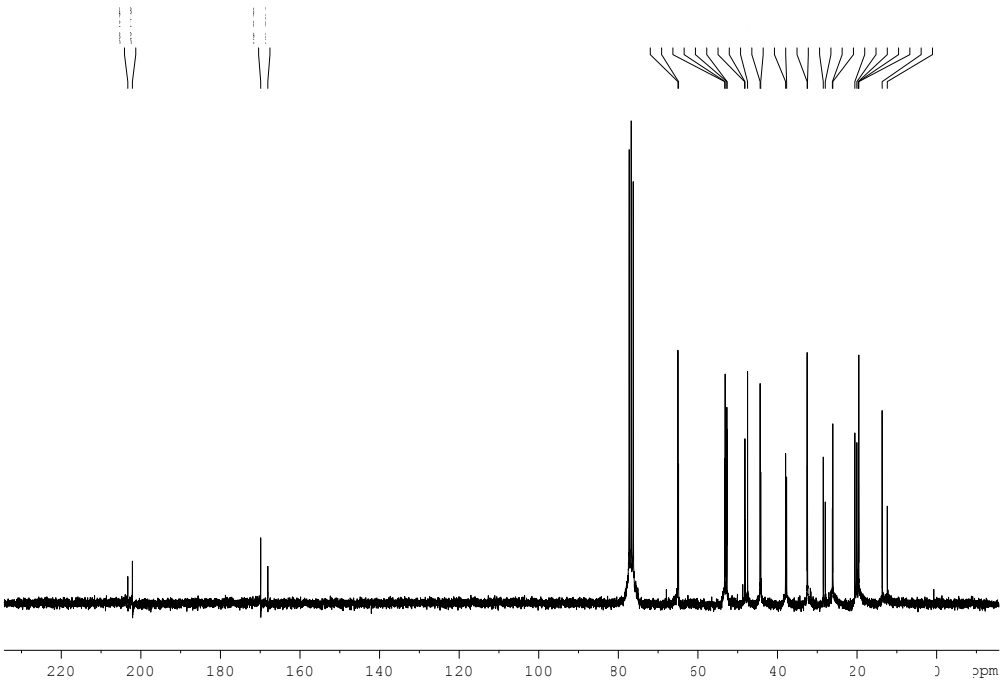


(2*R*)-*N*-(2-metil-1,3-dioxobutil)bornano-10,2-sultama, **15**

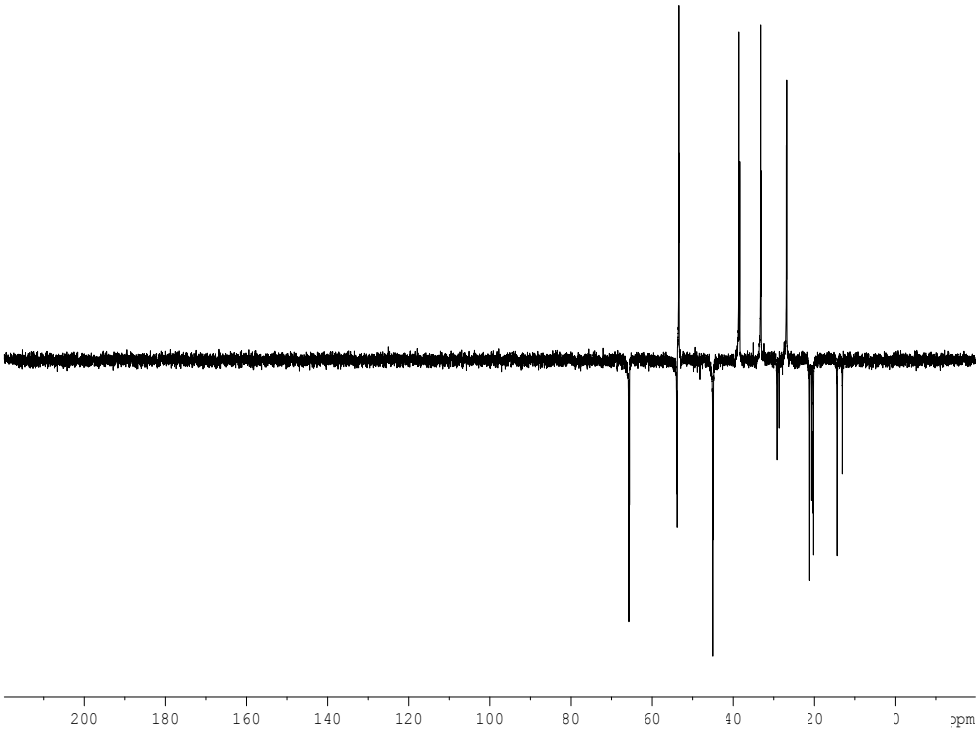
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



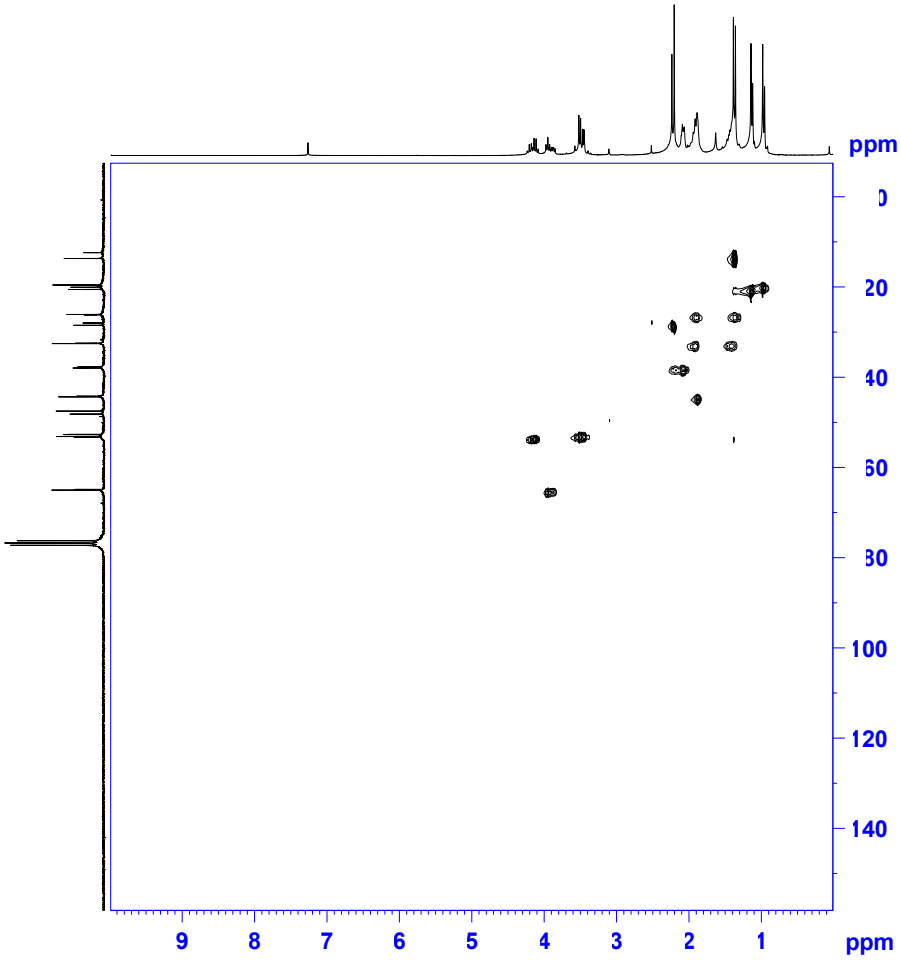
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



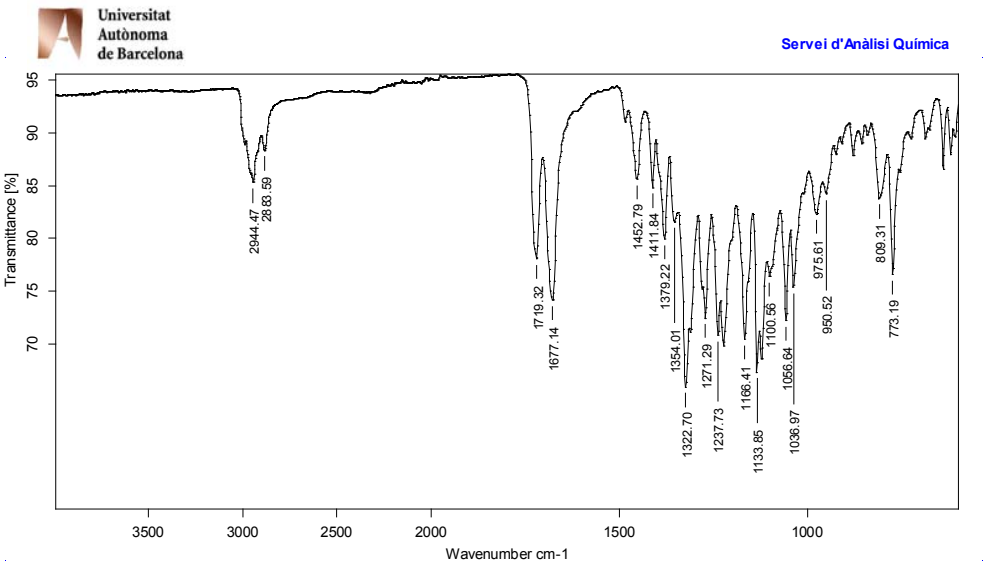
DEPT-135 (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

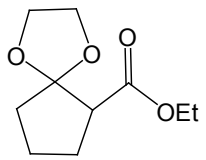


HSQC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



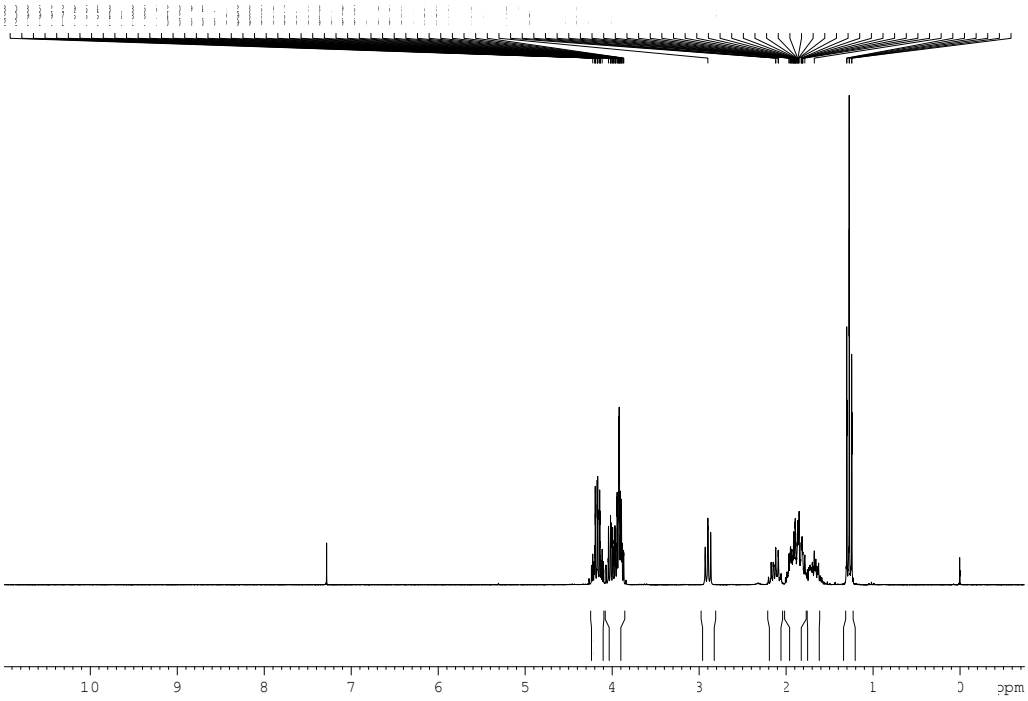
IR (ATR) ν (cm^{-1})



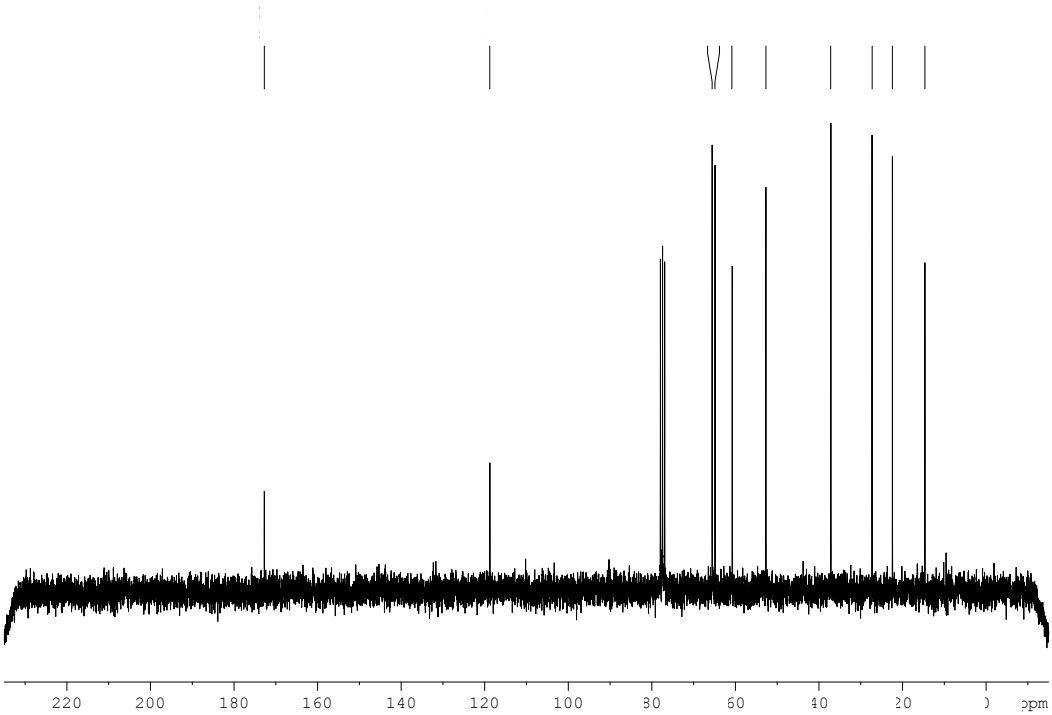


1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilat d'etil, **46**

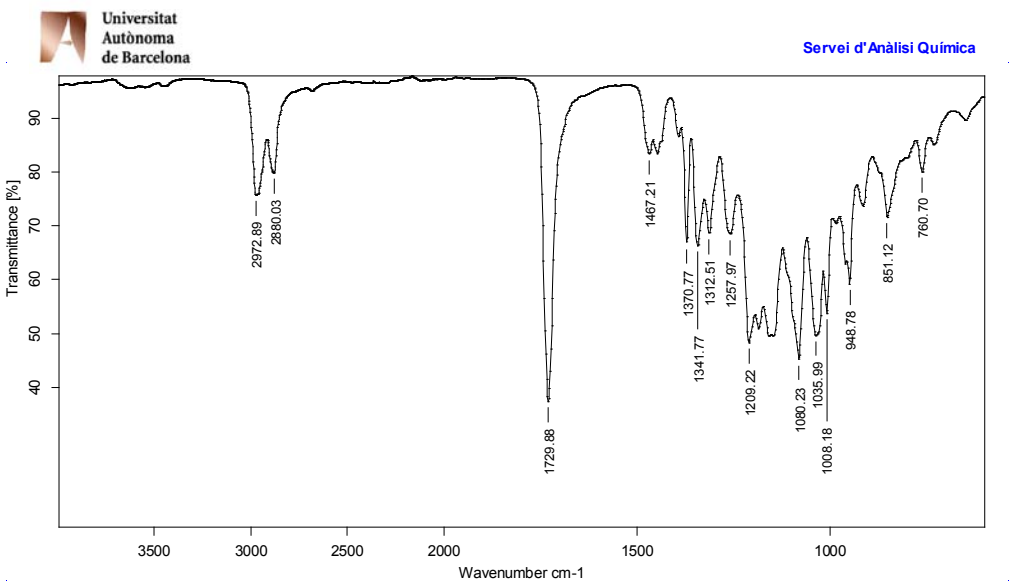
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

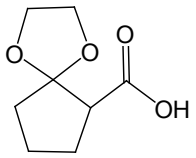


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



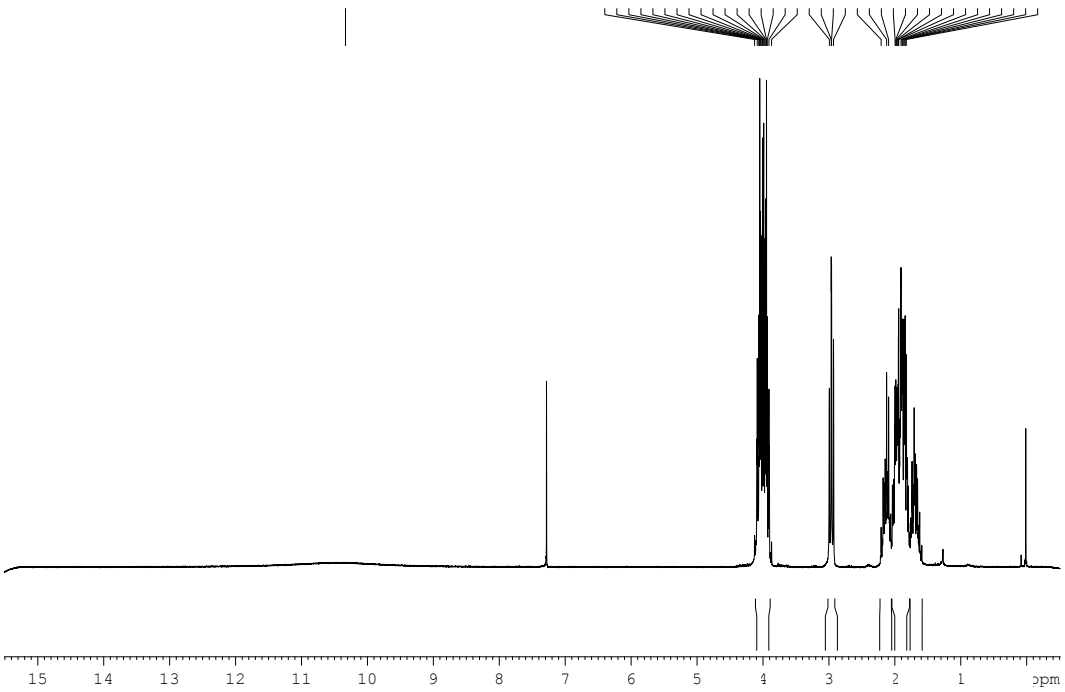
IR (ATR) ν (cm^{-1})



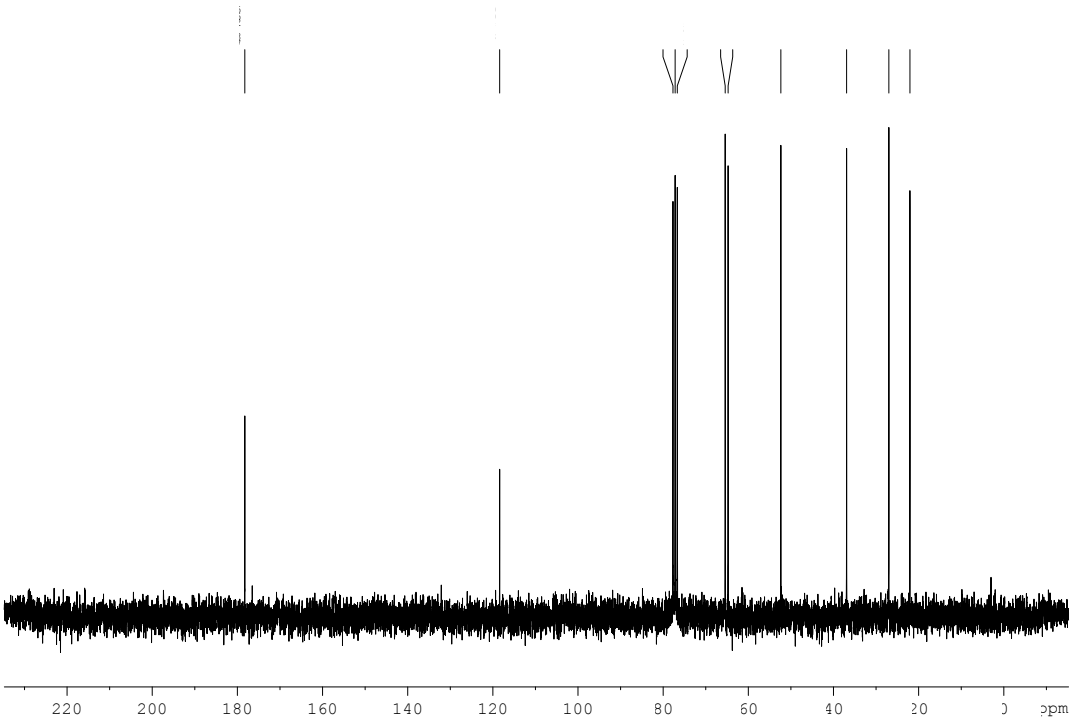


àcid-1,4-dioxaspiro[4.4]nonà-6-carboxilic, **48**

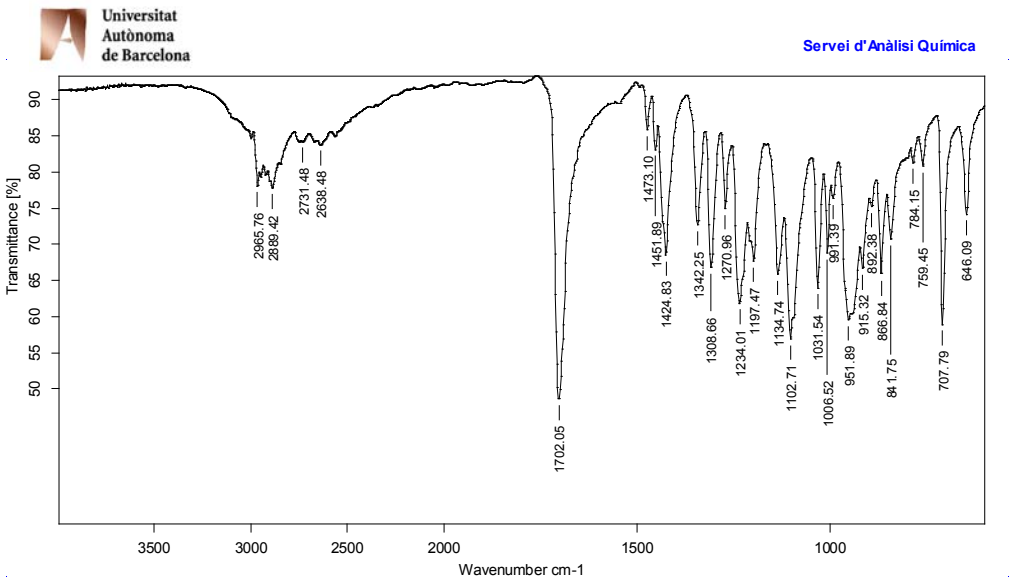
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

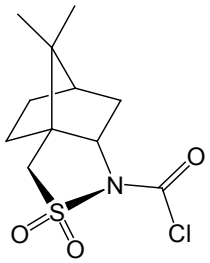


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



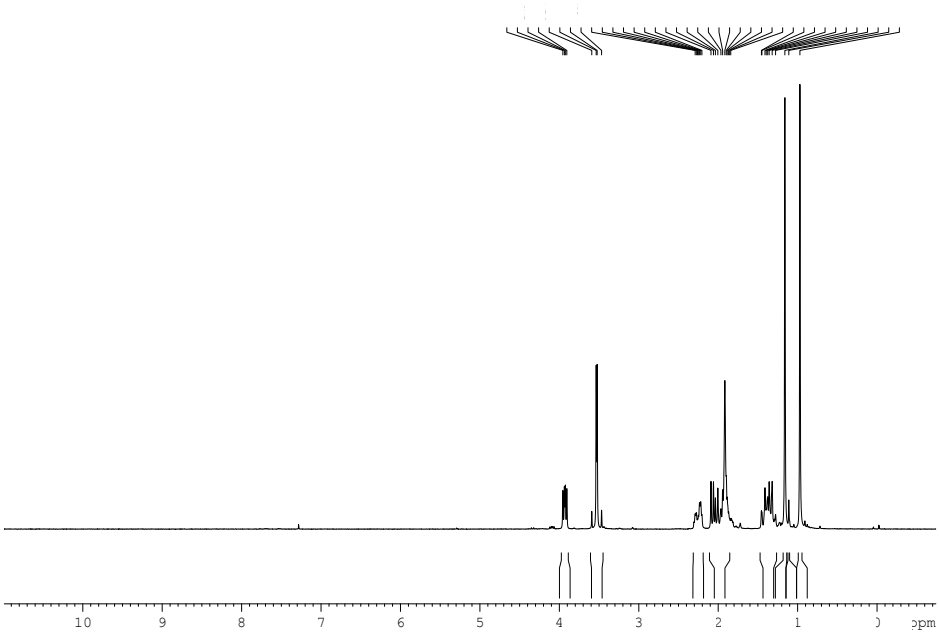
IR (ATR) ν (cm^{-1})



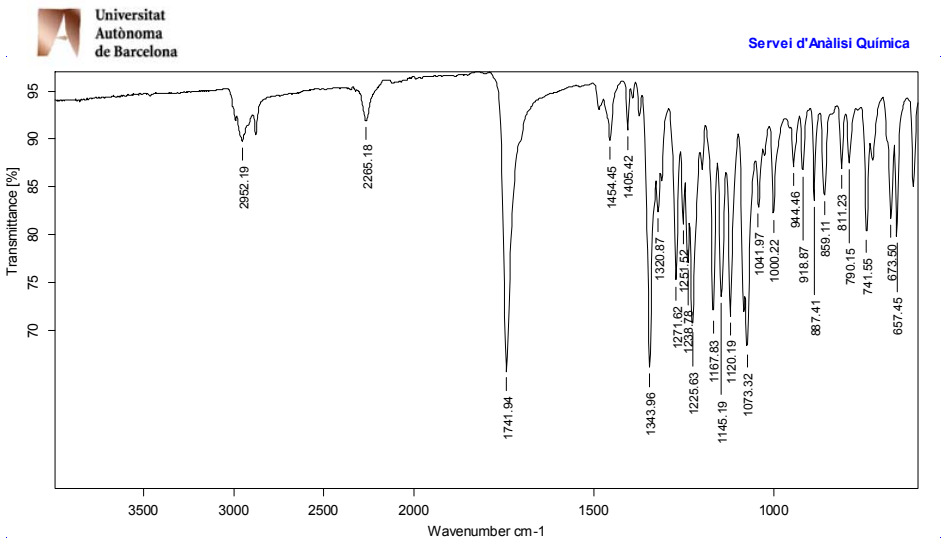


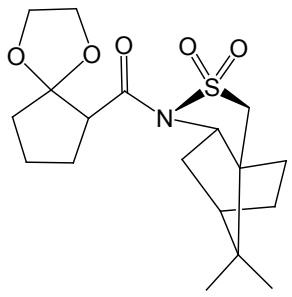
4-clorur d'àcil de la (-)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3-thia-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{1,5}]decà, **41**

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



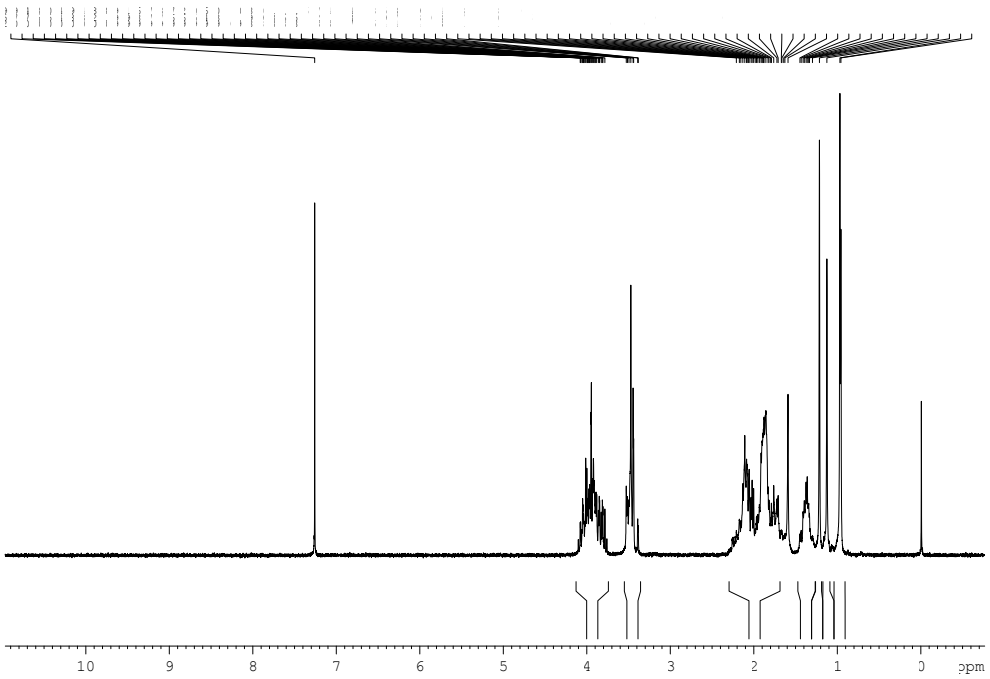
IR (ATR) ν (cm^{-1})



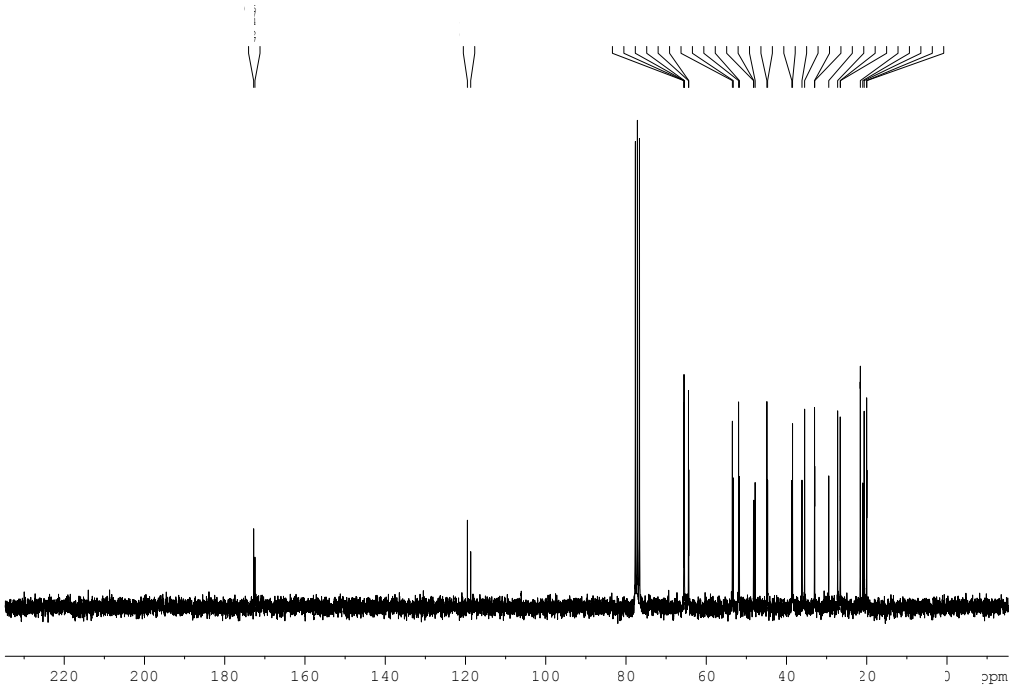


(2*R*)-*N*-(1,4-dioxoaspiro[4,4]non-6-ilcarbonil)bornano-10,2-sultama, **47**

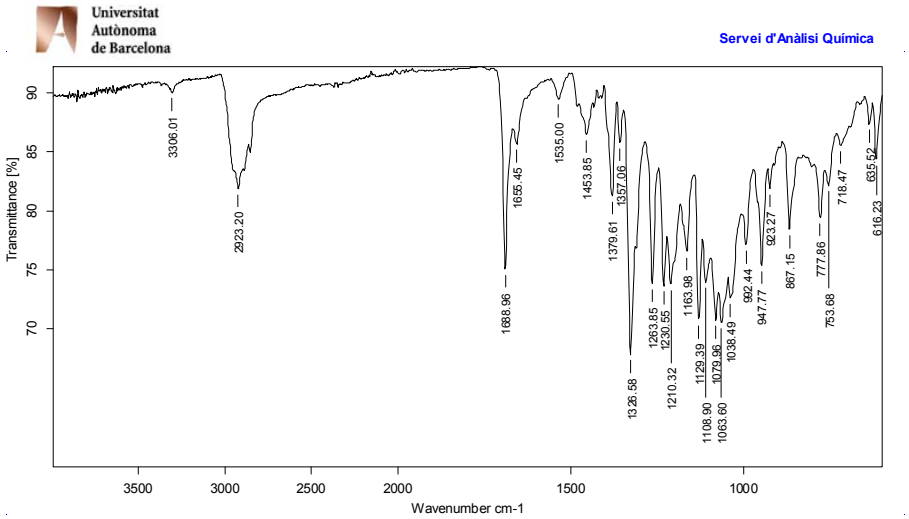
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

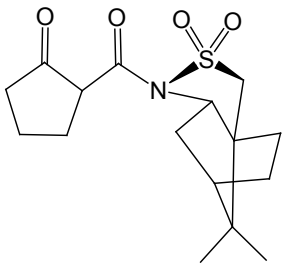


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



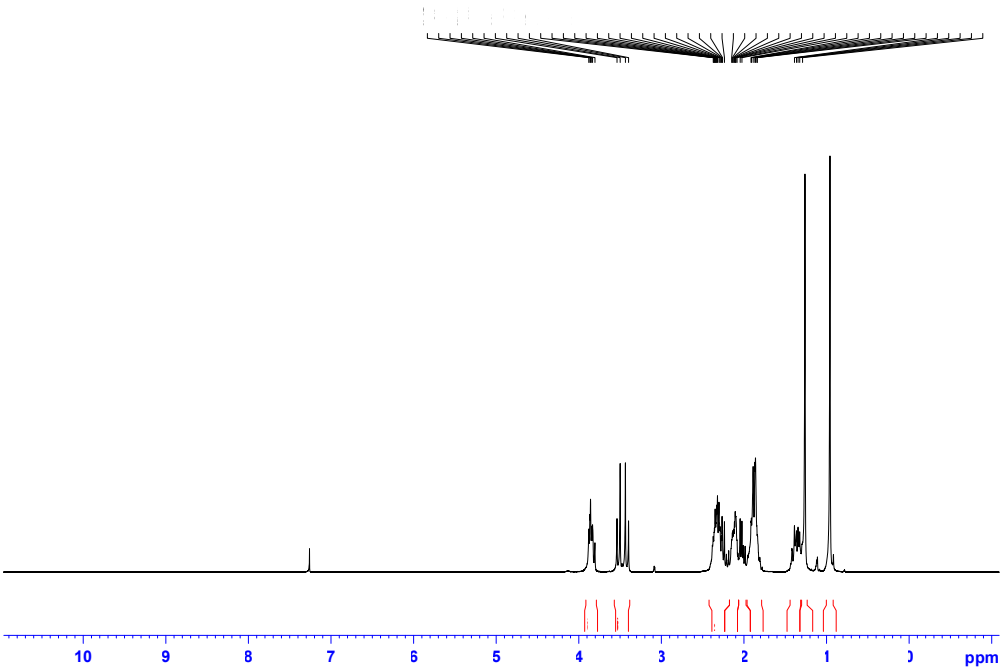
IR (ATR) ν (cm^{-1})



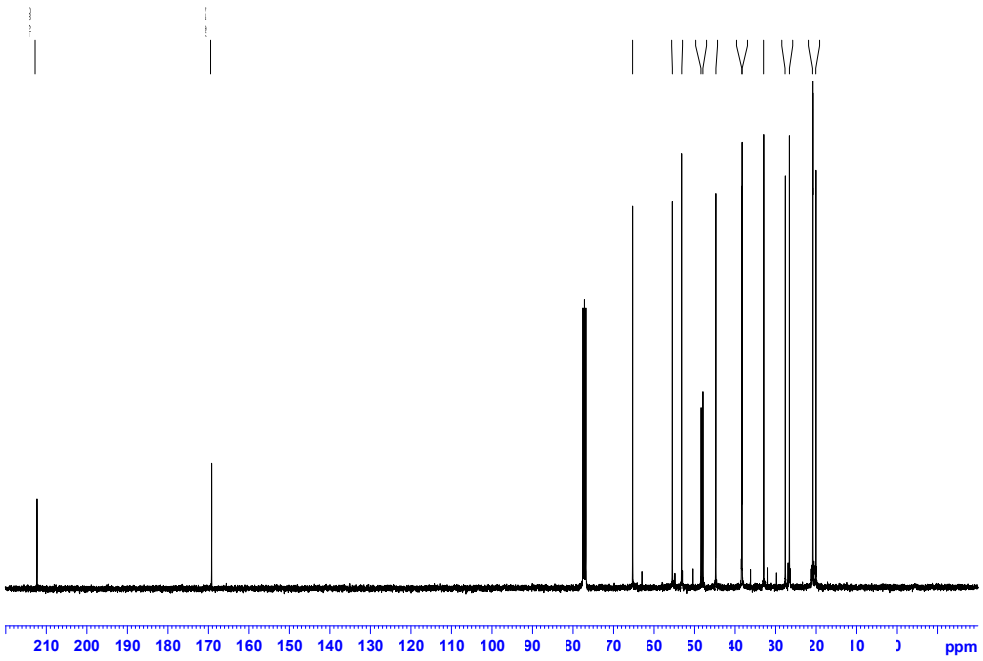


(2*R*)-*N*-(2-oxociclopentancarbonil)bornano-10,2-sultama, **30**

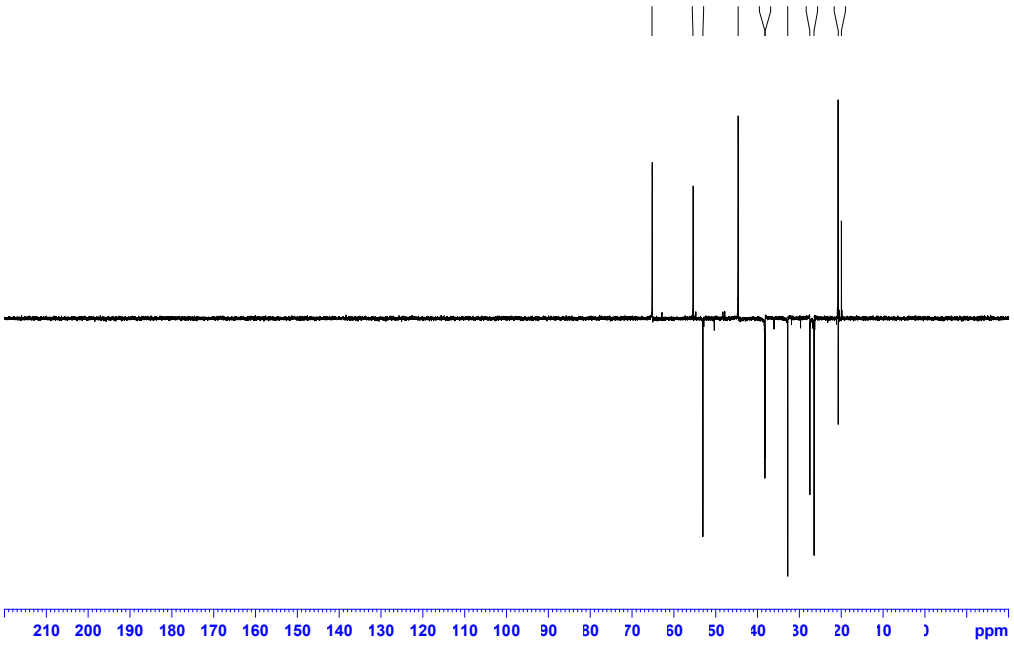
^{1}H-RMN (360 MHz, $CDCl_3$)



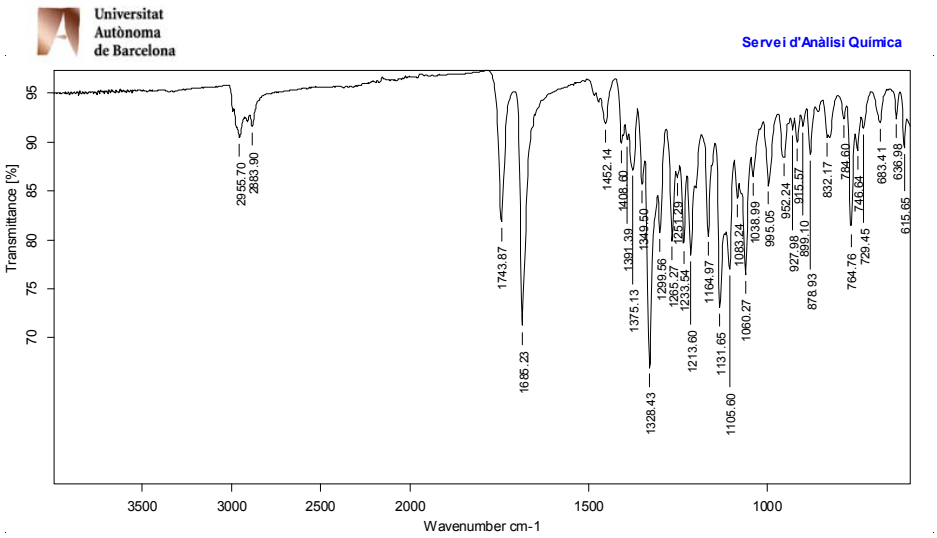
^{13}C-RMN (90 MHz, $CDCl_3$)

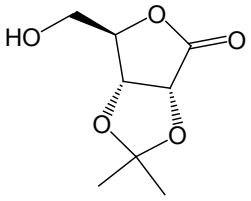


DEPT-135 (90MHz, $CDCl_3$)



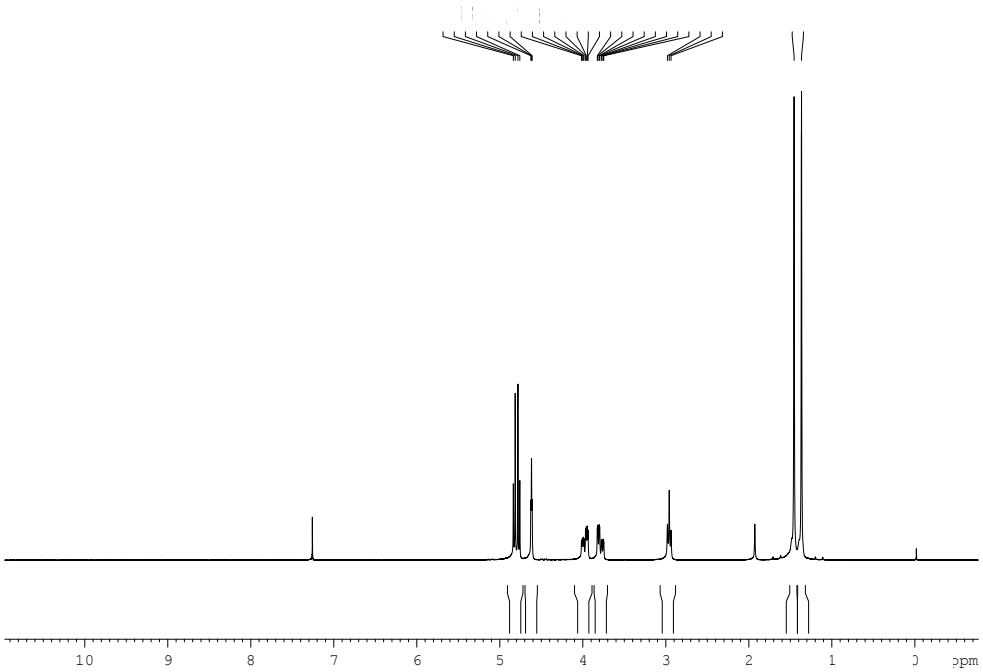
IR (ATR)



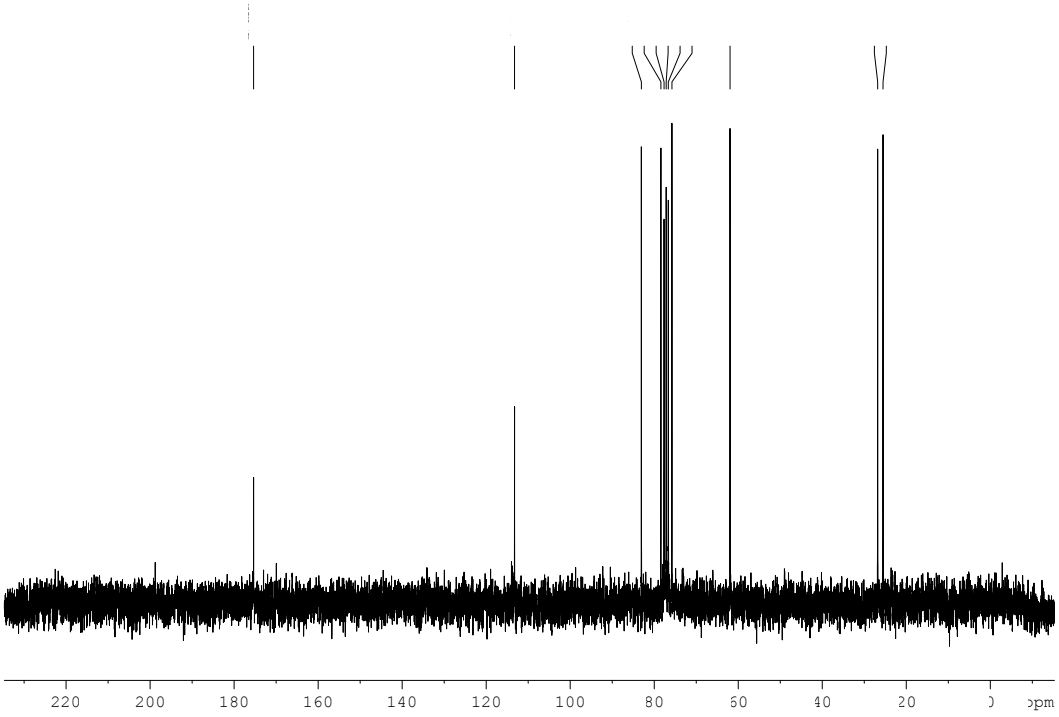


2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **35**

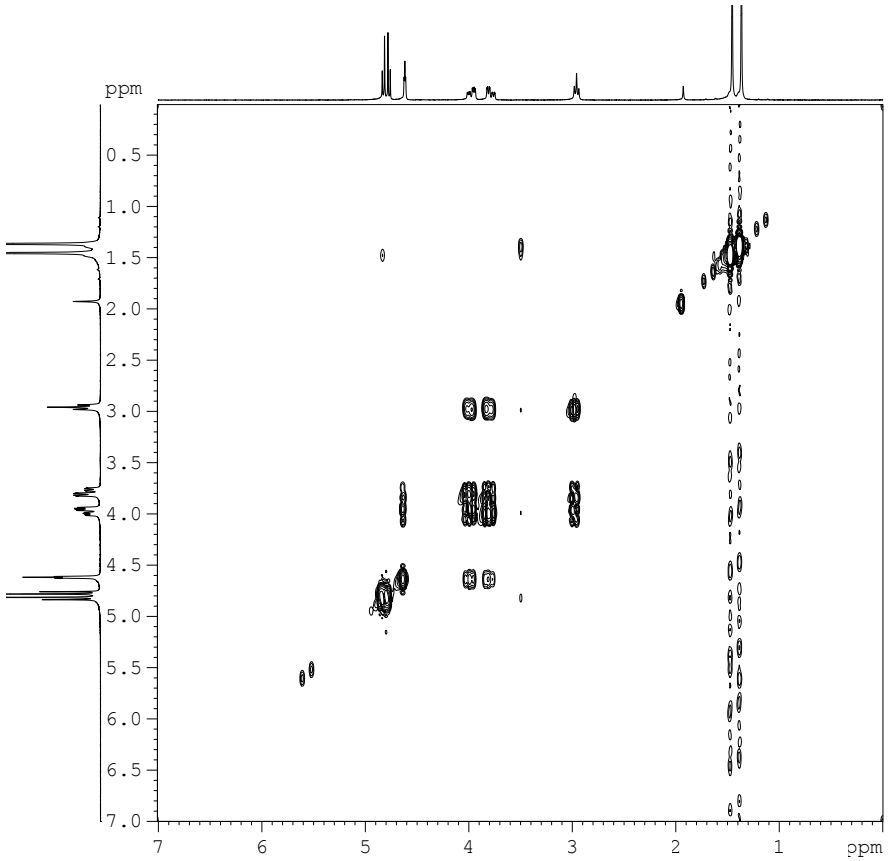
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



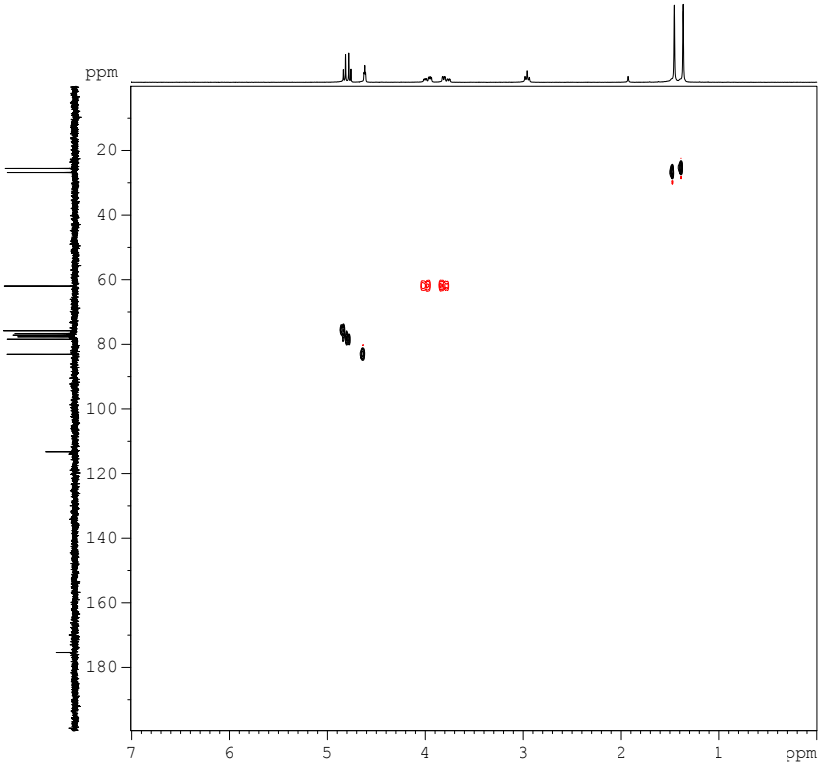
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



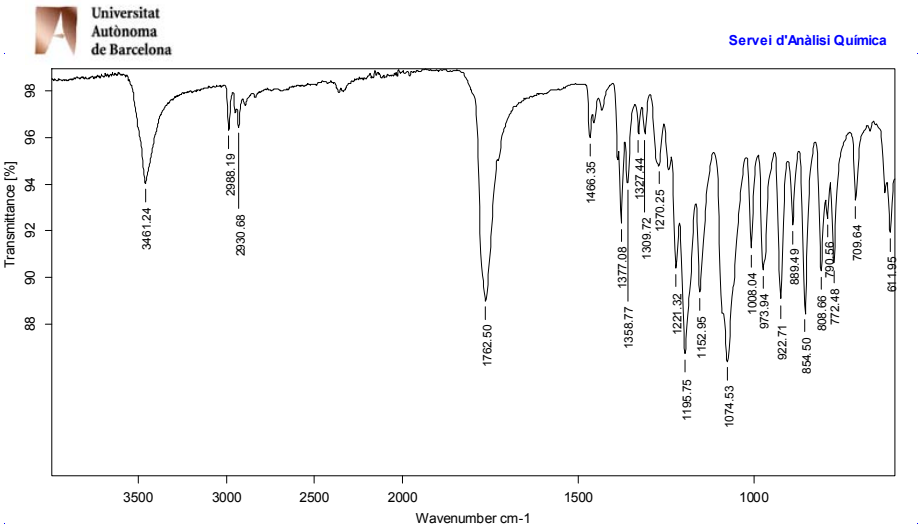
COSY (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

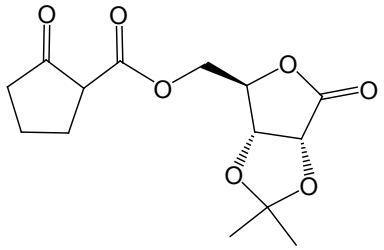


HSQC-ed (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



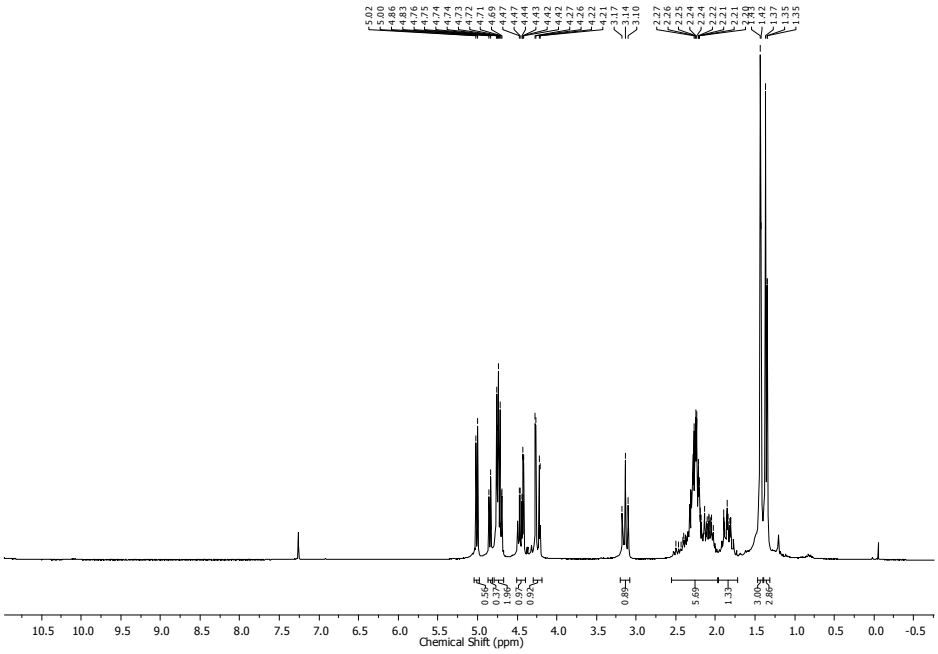
IR (ATR) ν (cm^{-1})



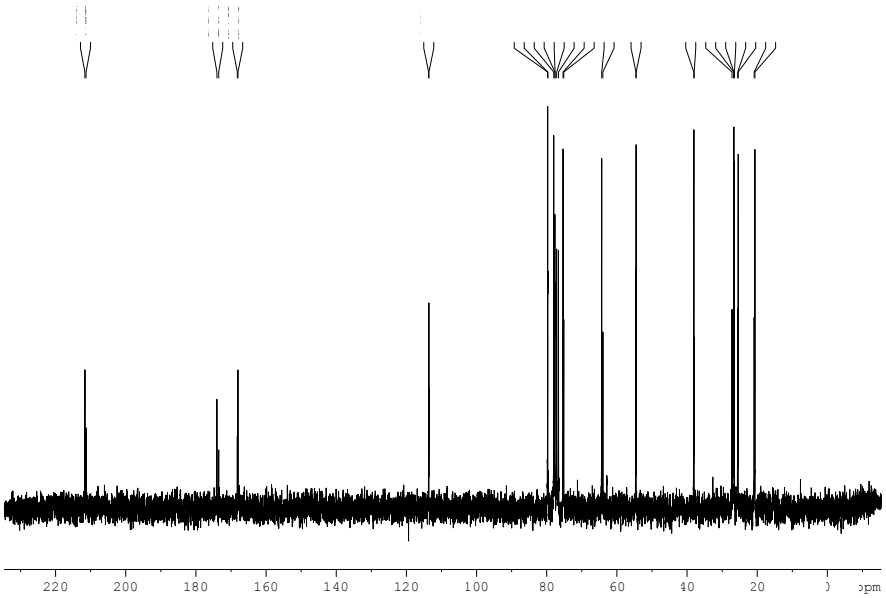


2-oxociclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **31**

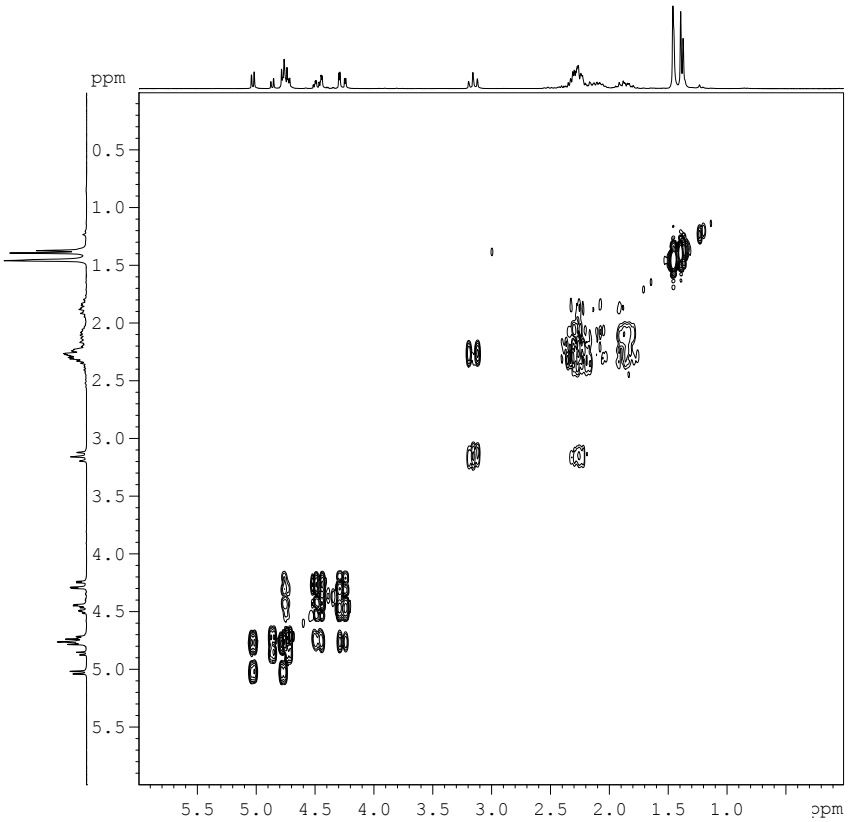
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



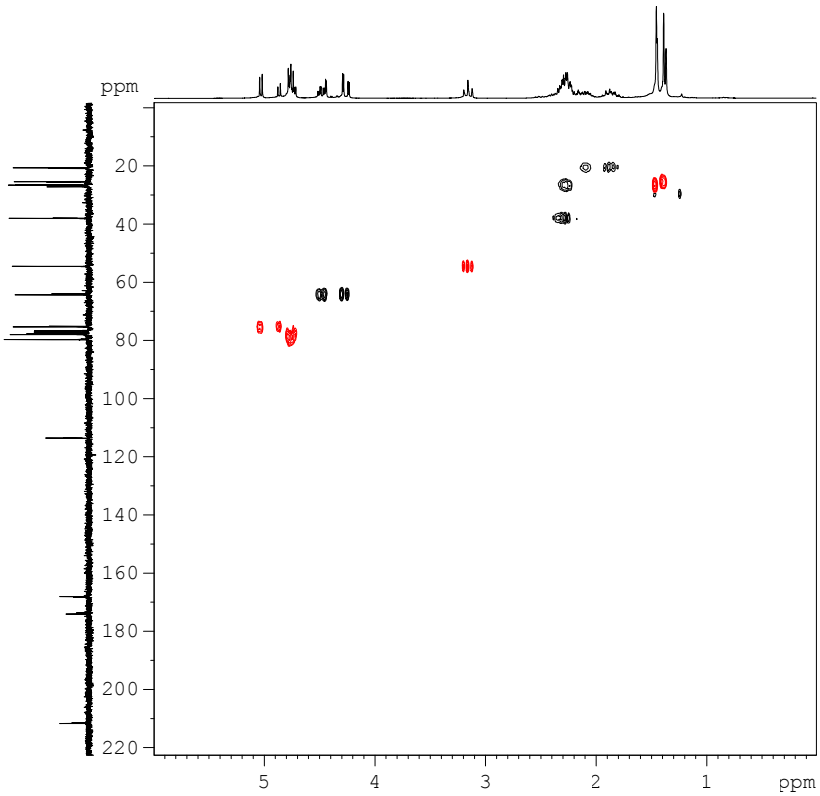
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



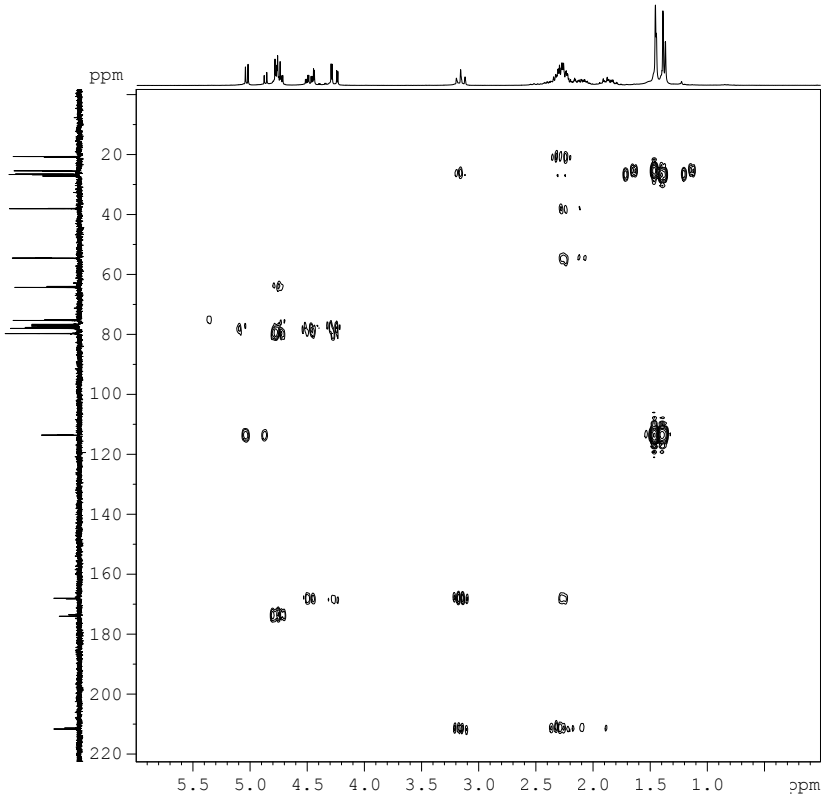
COSY (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



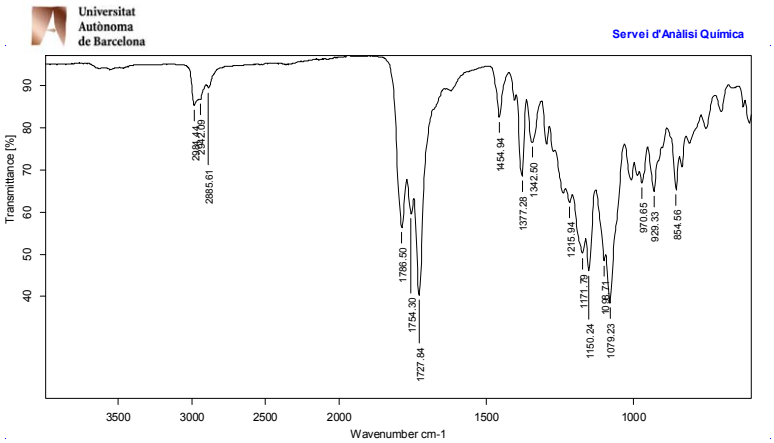
HSQC-ed (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

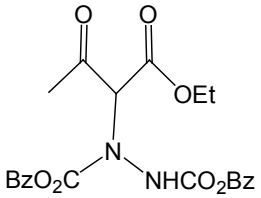


HMBC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



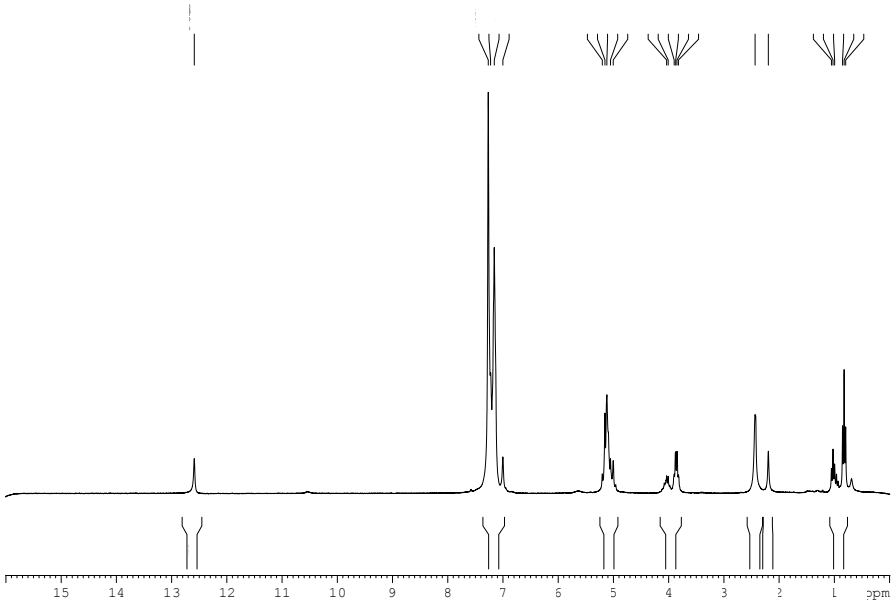
IR (ATR) ν (cm^{-1})



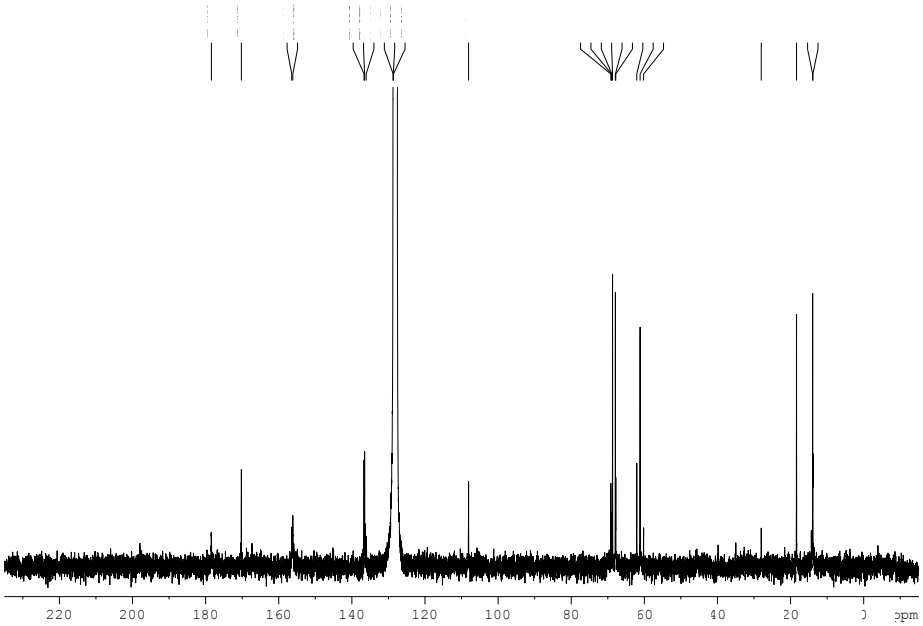


3-[*N,N'*-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, **73**

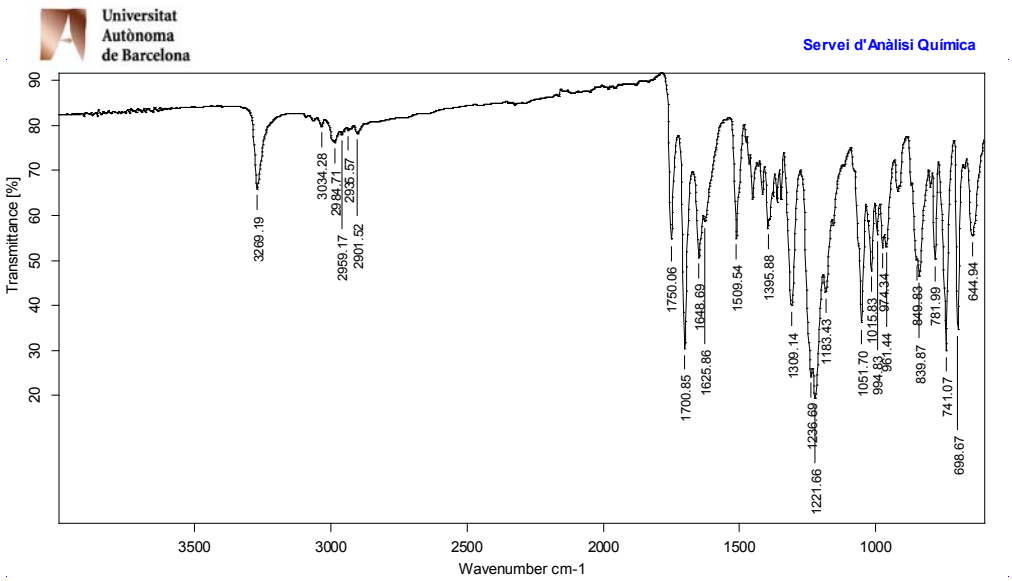
^{1}H-RMN (250 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)

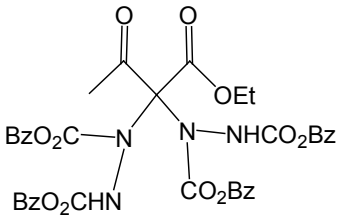


^{13}C-RMN (62.5 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)



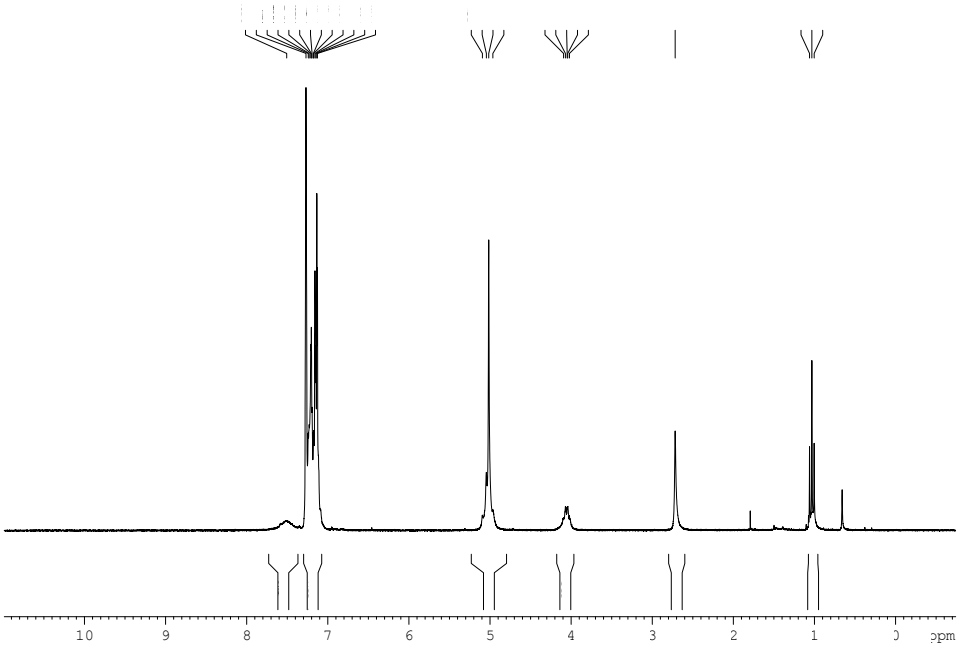
IR (ATR) ν (cm^{-1})



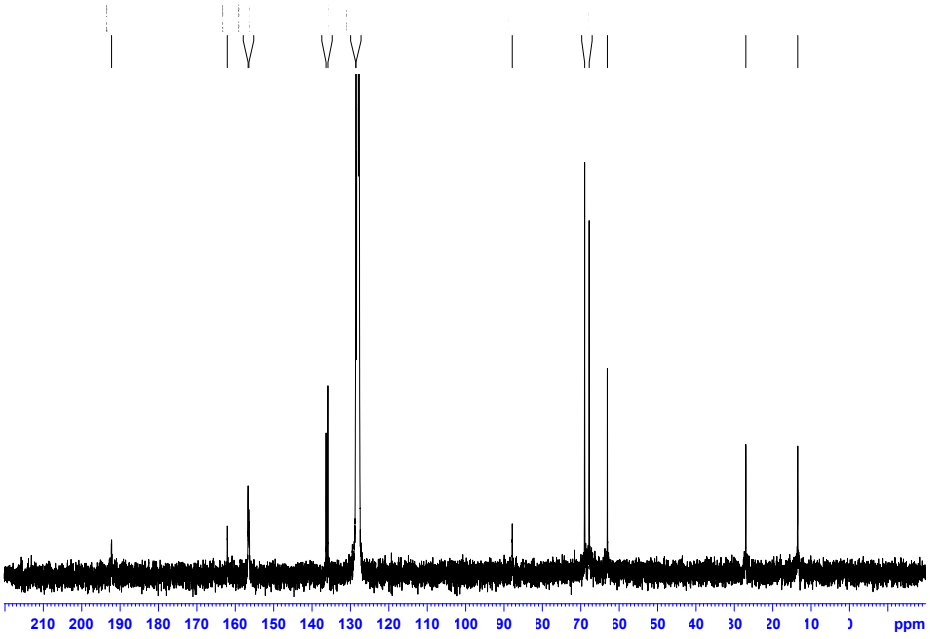


3,3'-di[*N,N'*-bis(benziloxicarbonil)hidrazino]acetoacetat d'etil, **75**

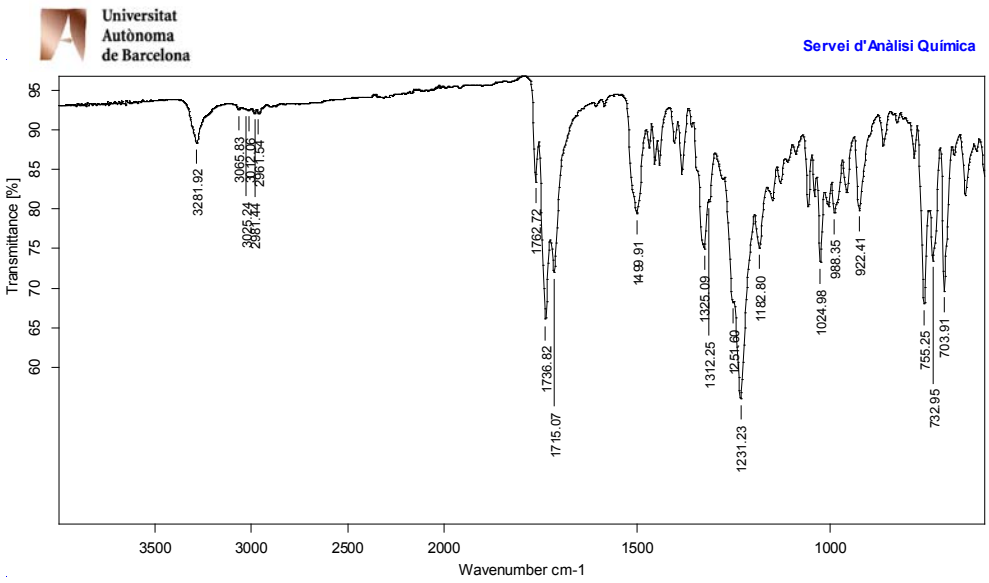
^{1}H-RMN (250 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)

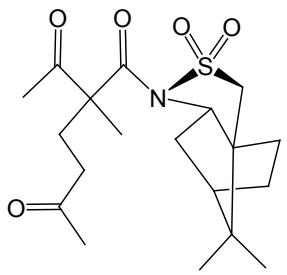


^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)



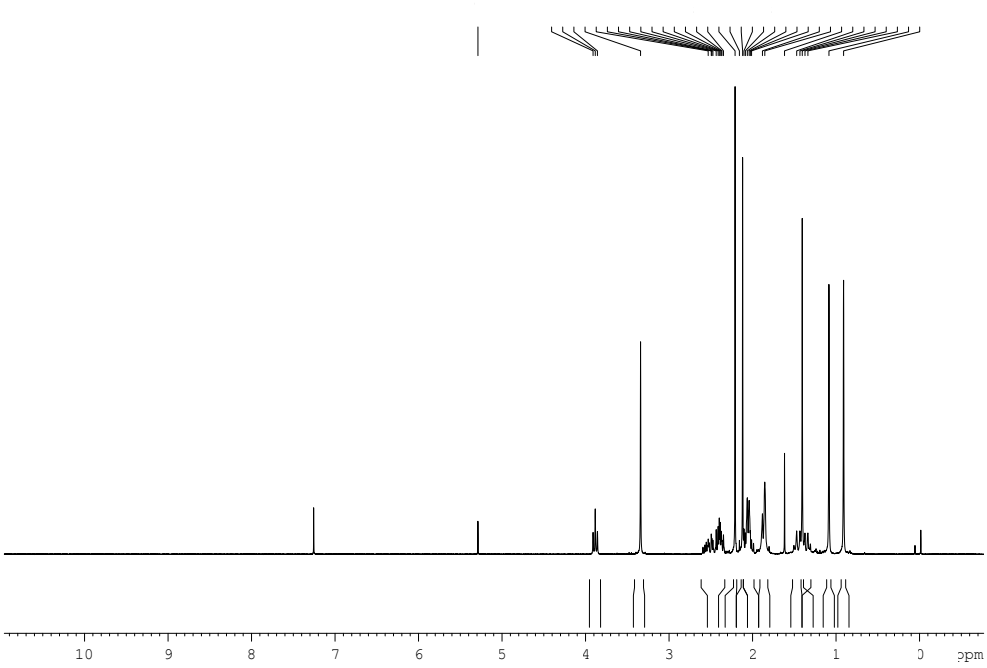
IR (ATR) ν (cm^{-1})



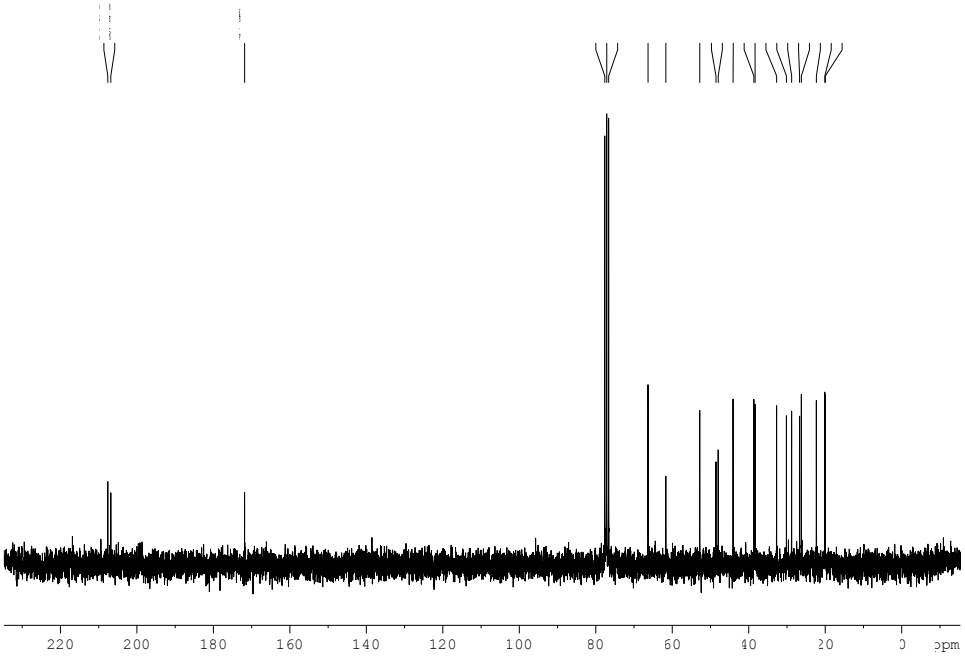


(2*R*)-*N*-[(2*R*')-2'-acetil-2'-metil-1',5'-dioxohexil]bornano-10,2-sultama, **57**

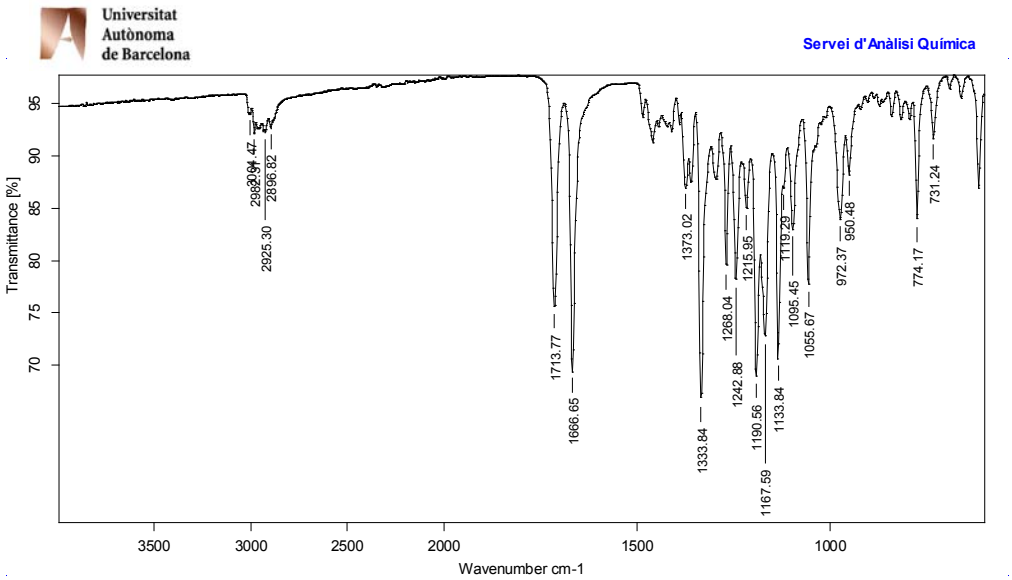
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

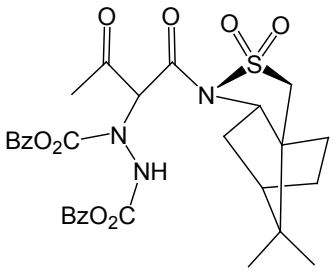


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



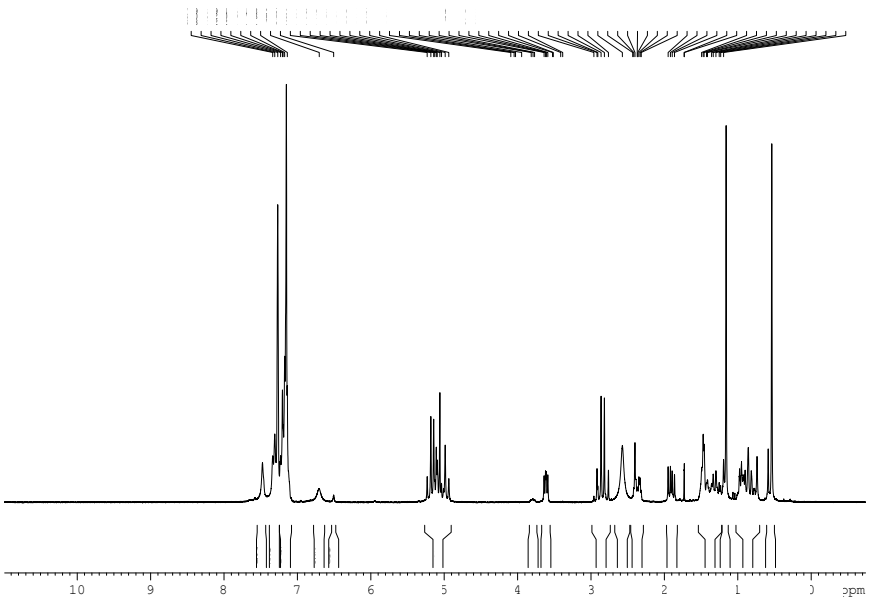
IR (ATR) ν (cm^{-1})



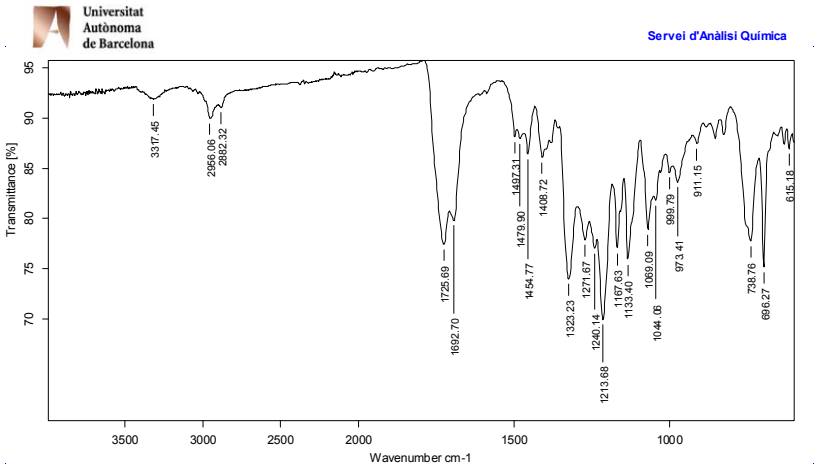


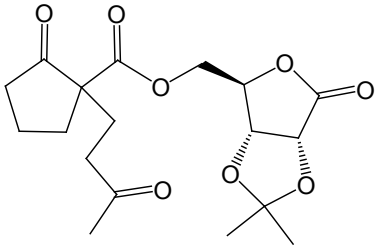
(2*R*)-*N*-{2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-oxobutanoïl}bornano-10,2-sultama, **56**

^{1}H-RMN (360 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



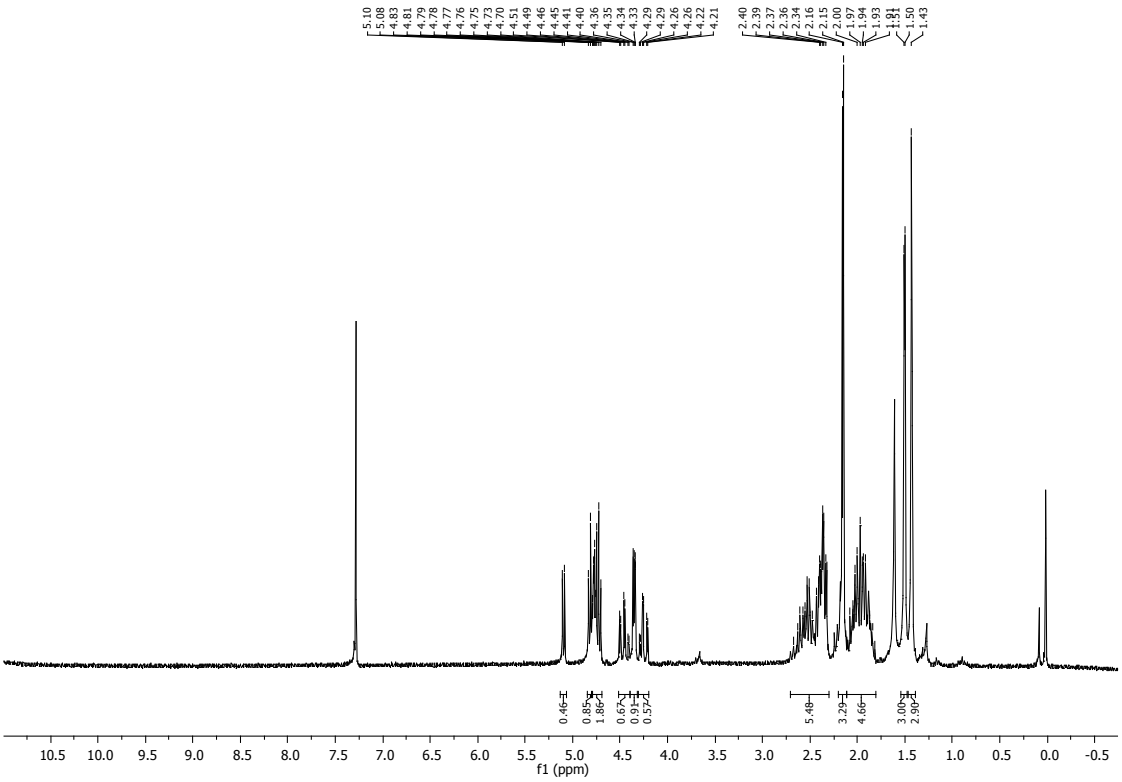
IR (ATR) ν (cm^{-1})



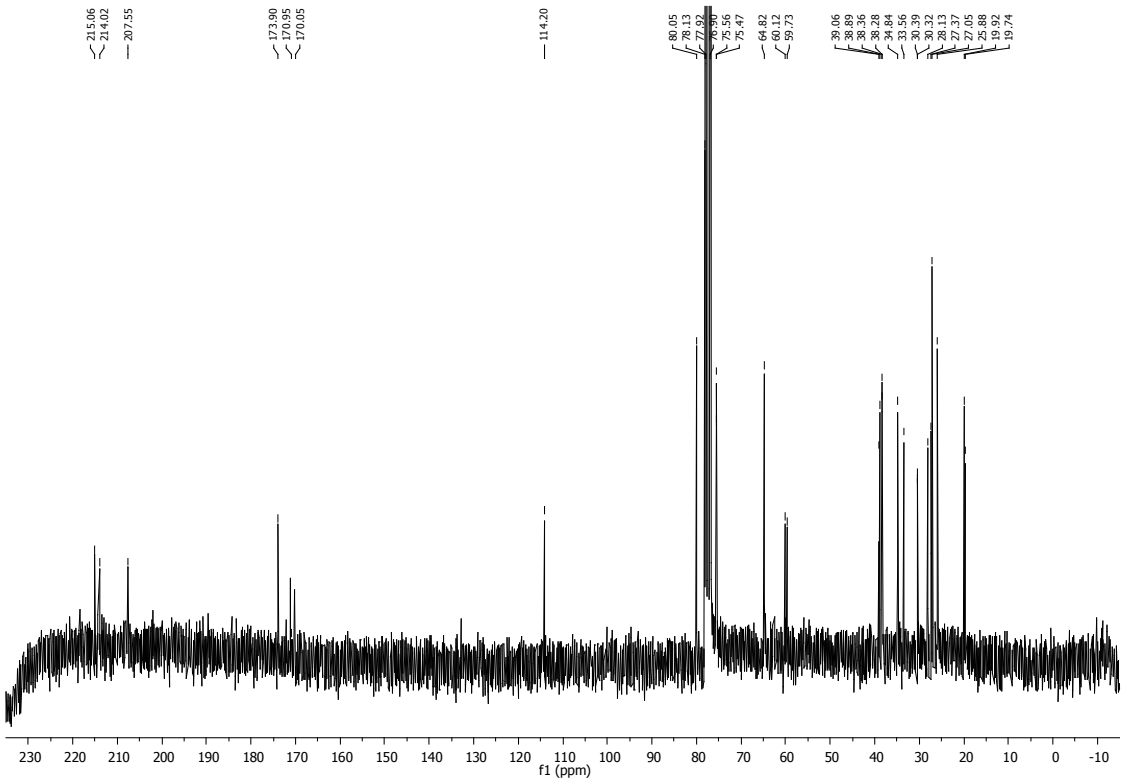


2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **67**

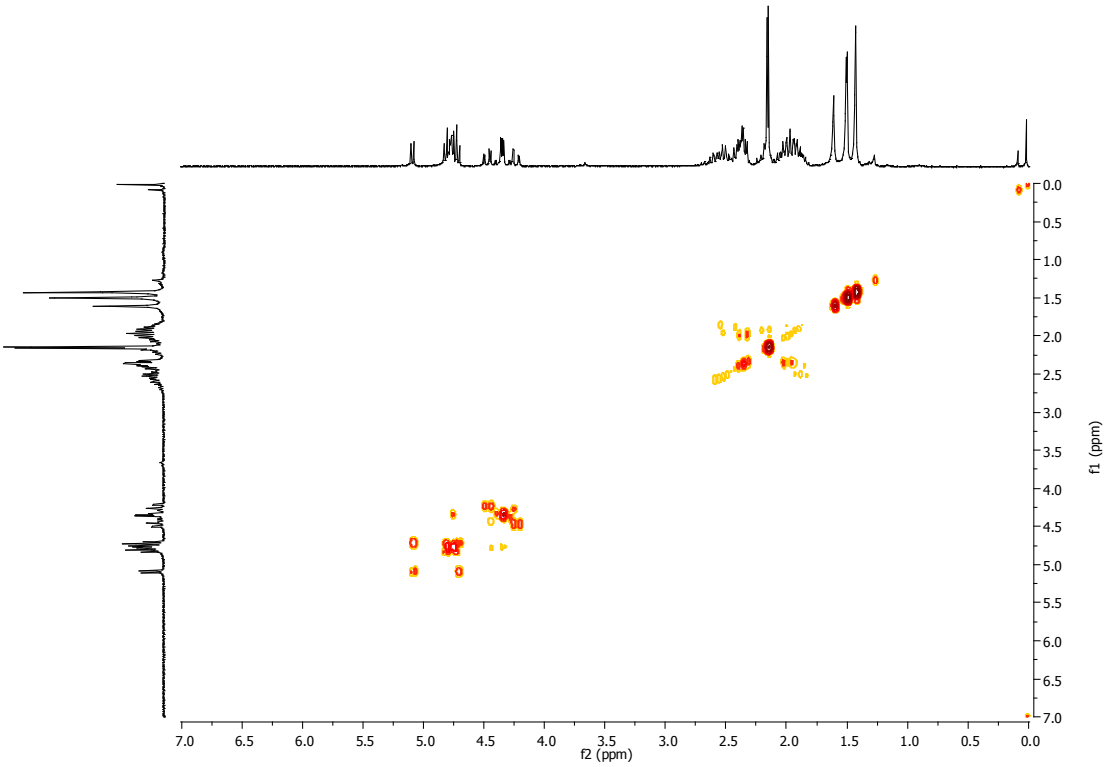
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



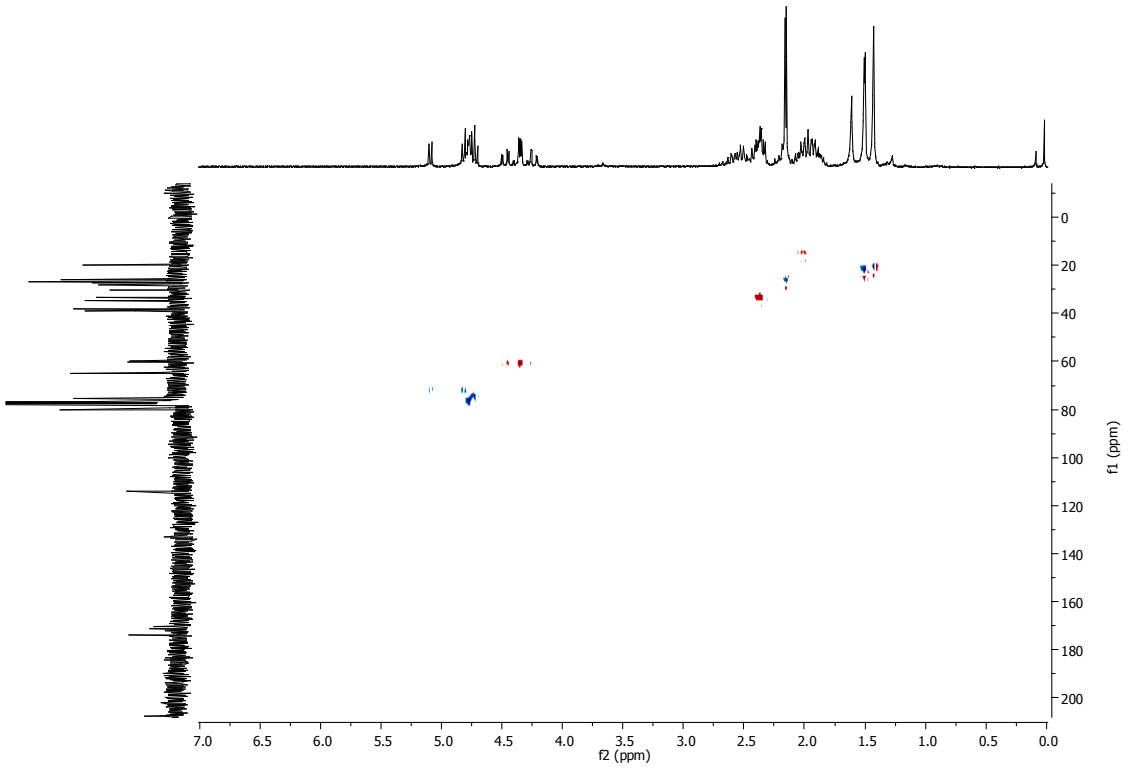
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



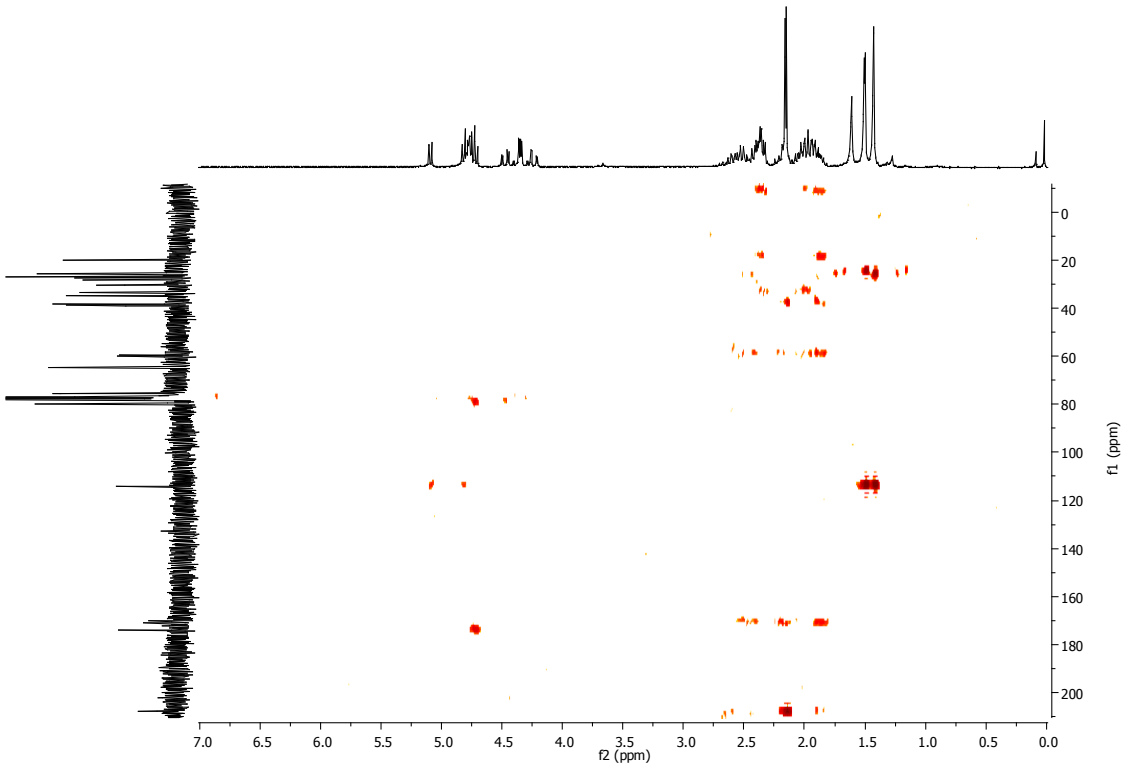
COSY (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



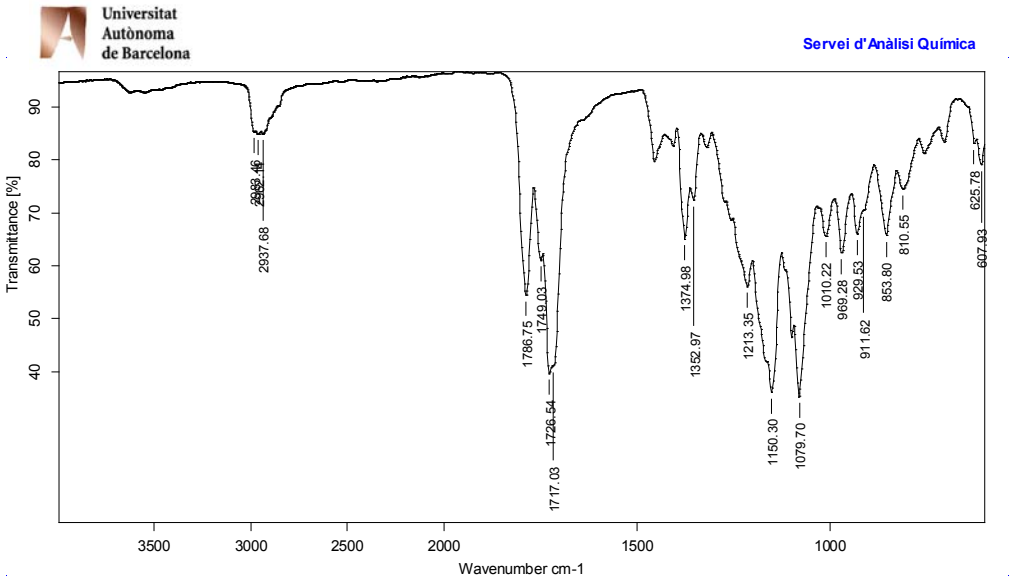
HSQC-ed (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

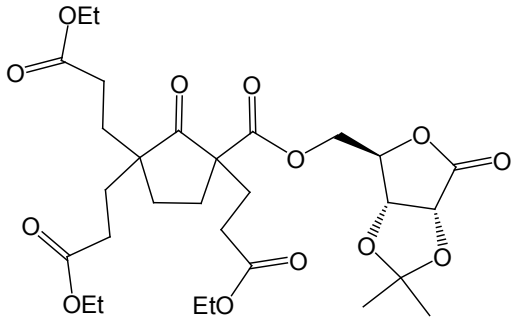


HMBC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



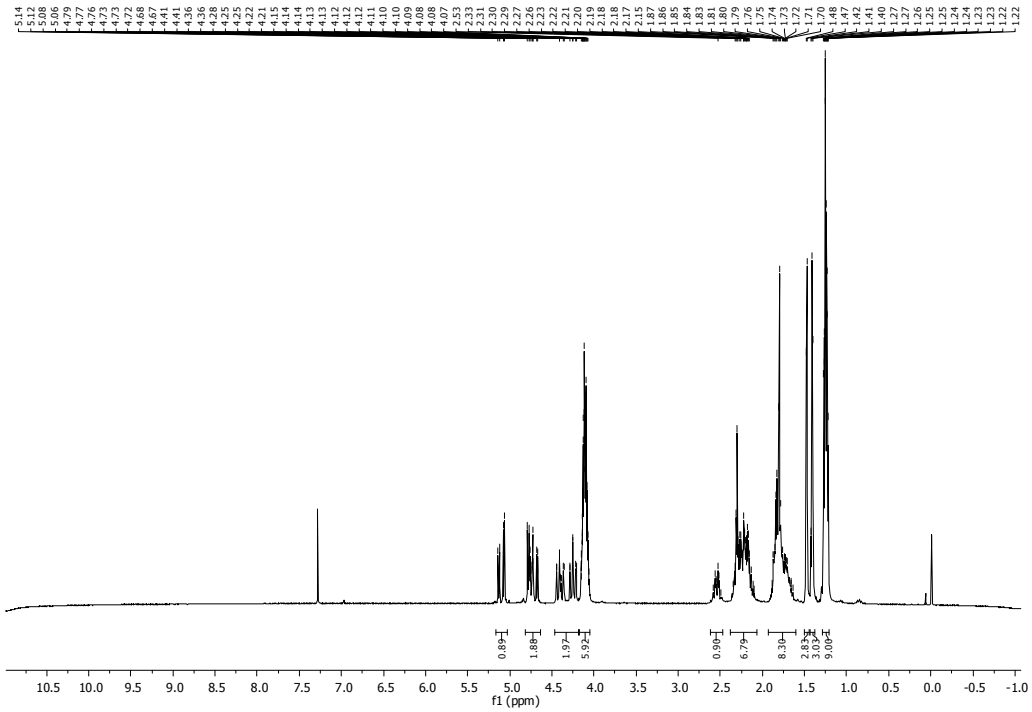
IR (ATR) ν (cm^{-1})



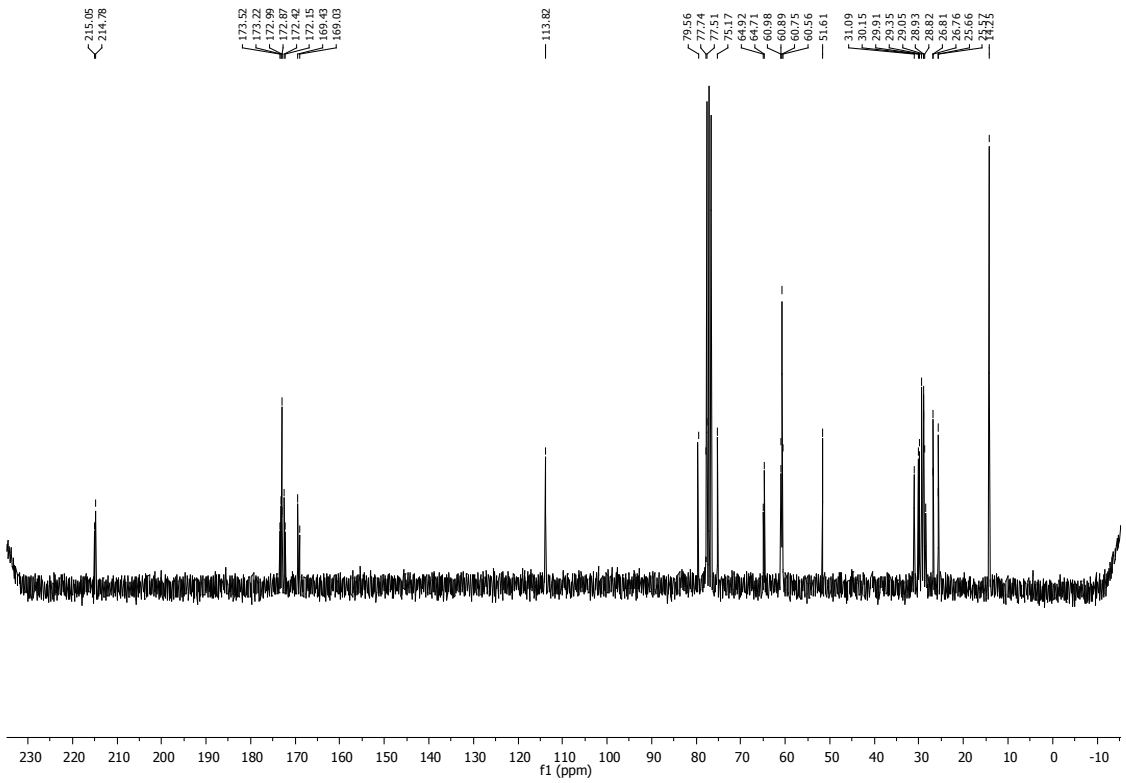


2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **67**

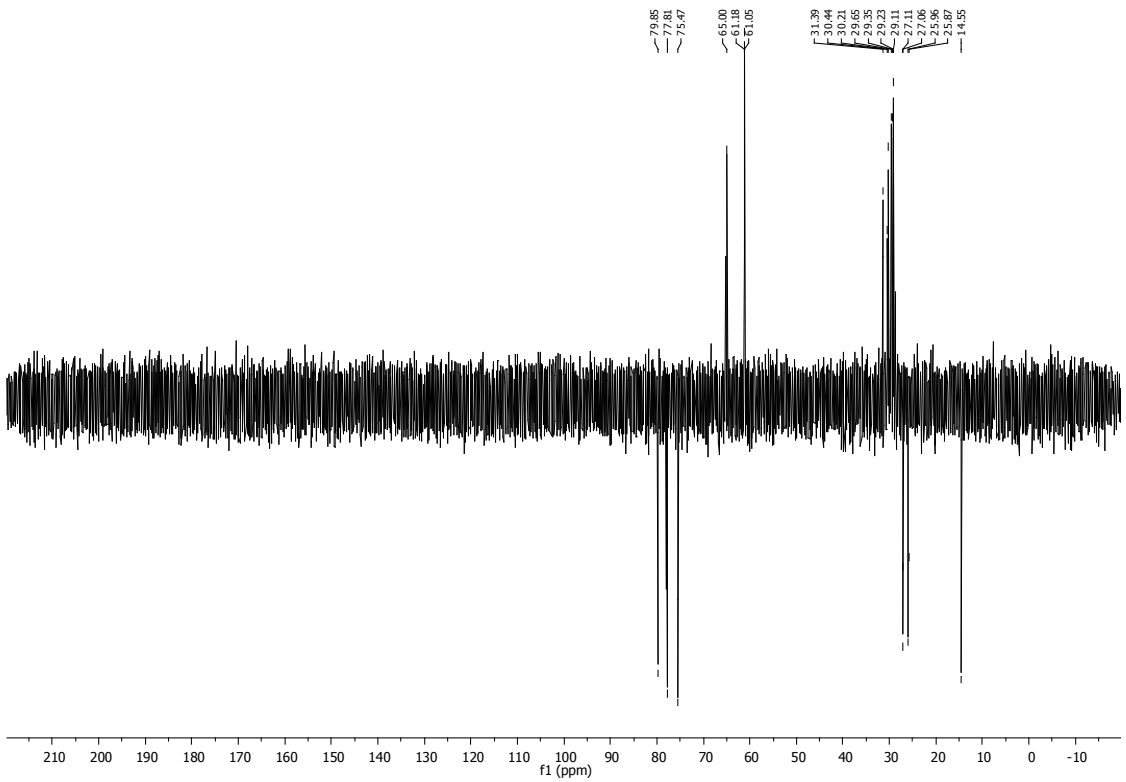
^{1}H-RMN (360 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



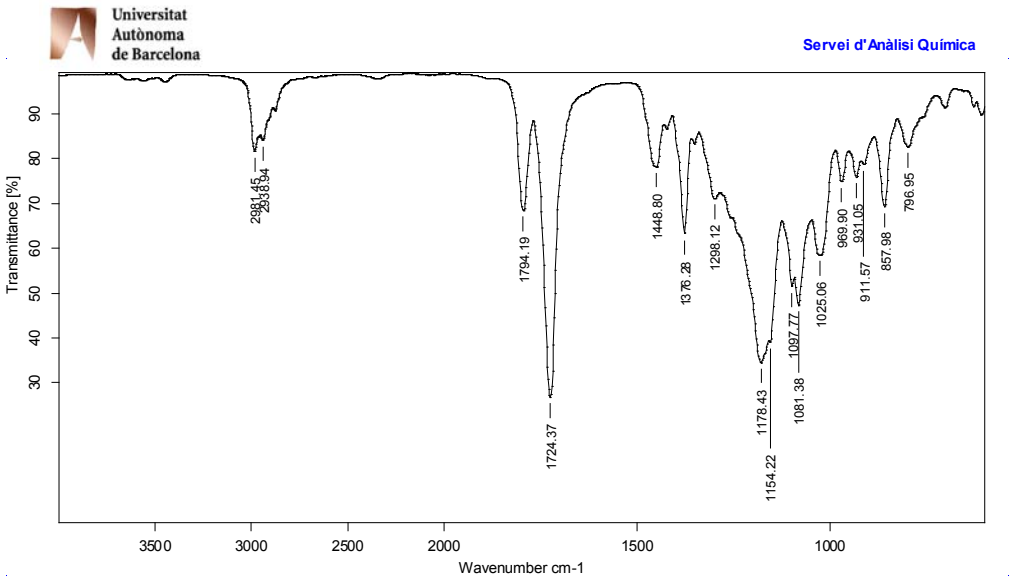
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

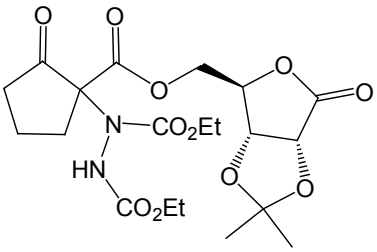


DEPT-135 (62.5 MHz, $CDCl_3$)



IR (ATR) ν (cm^{-1})

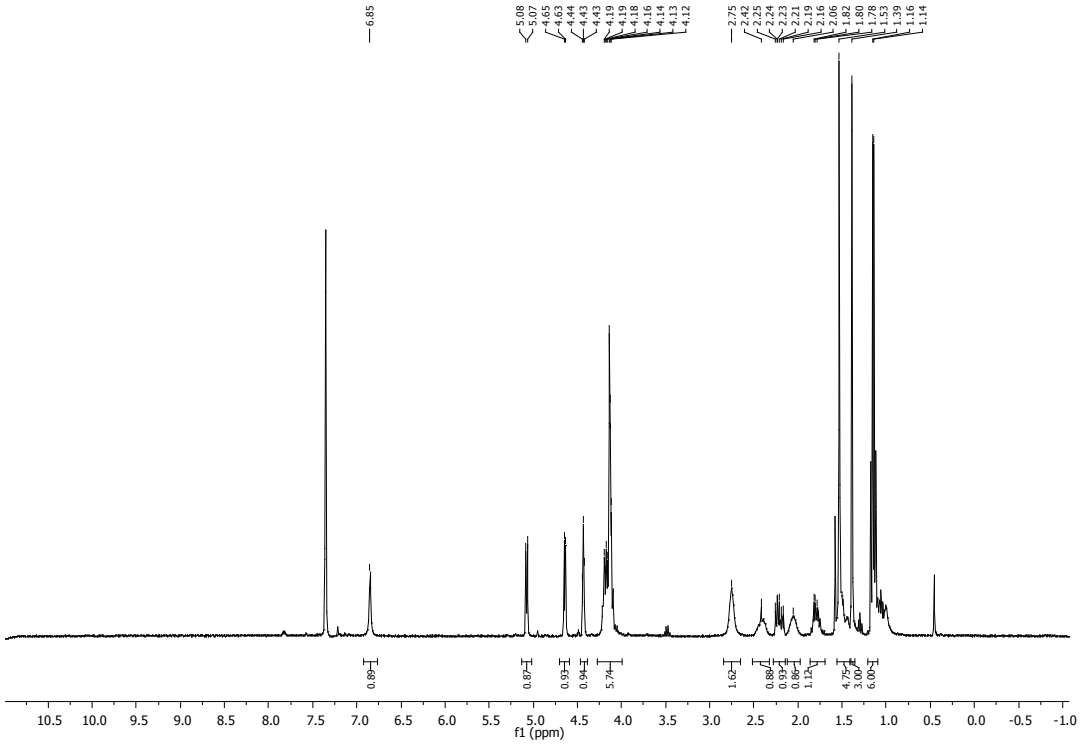




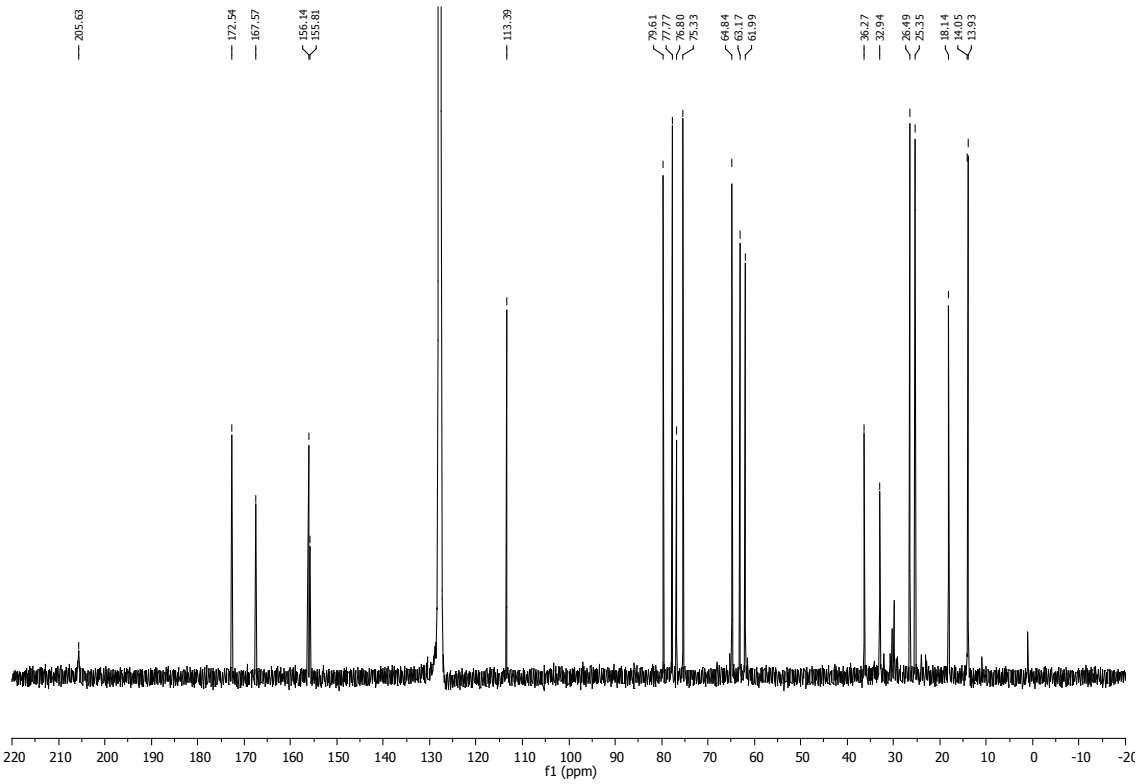
2-oxo-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat de la 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, **69**

DIASTEREOMER MAJORITARI

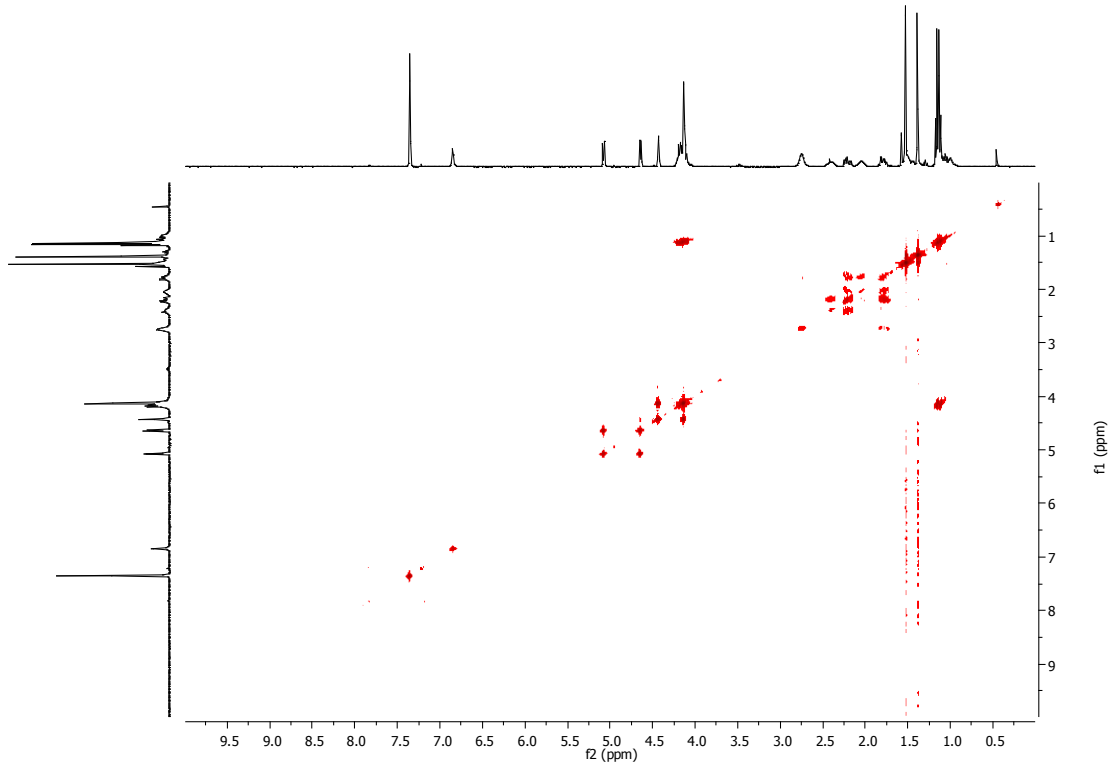
^{1}H-RMN (360 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



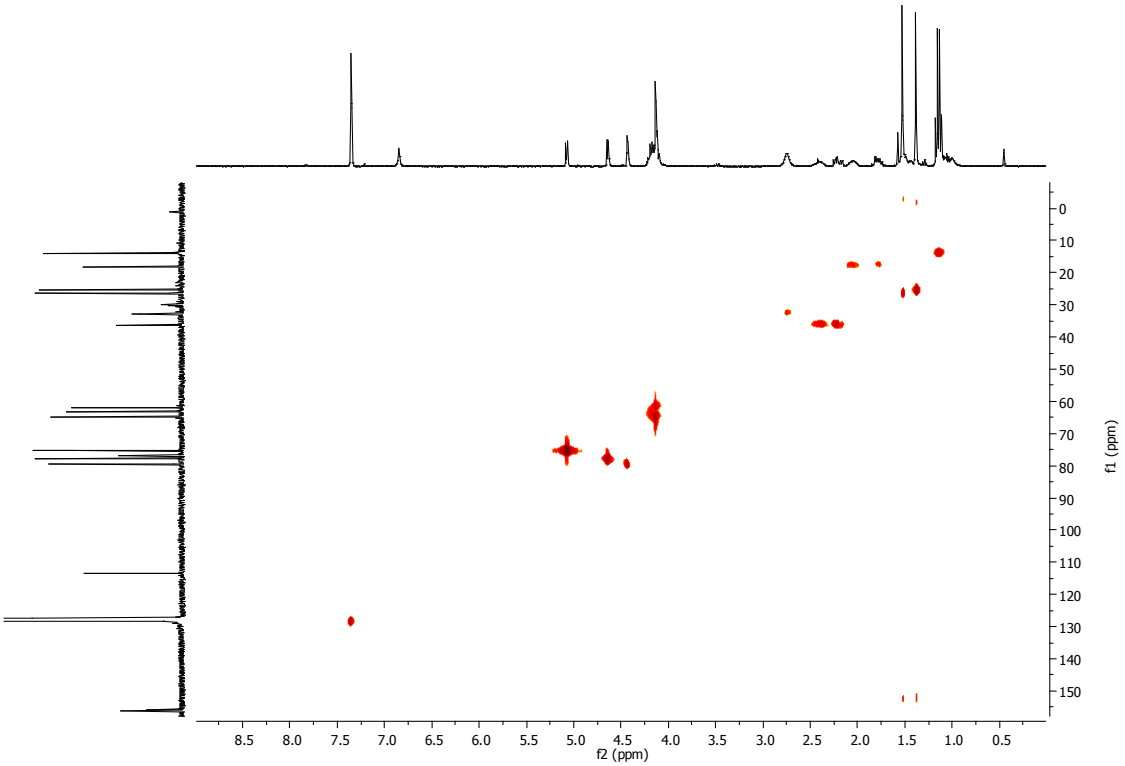
^{13}C-RMN (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



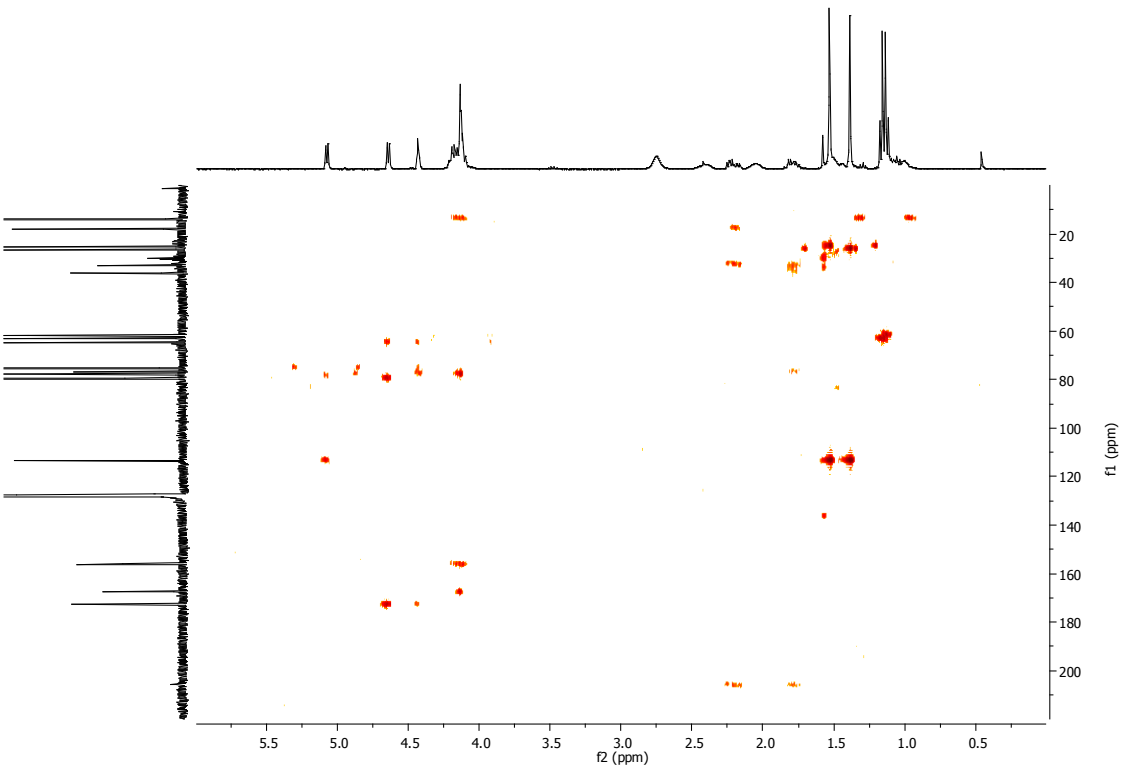
COSY (360MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



HSQC-ed (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)

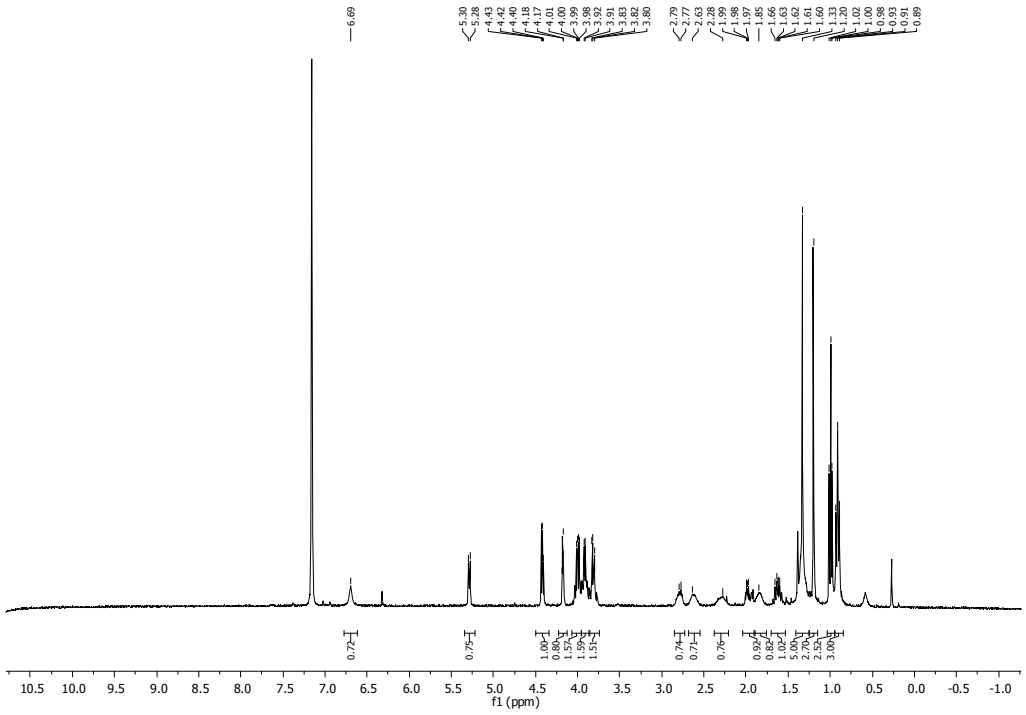


HMBC (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)

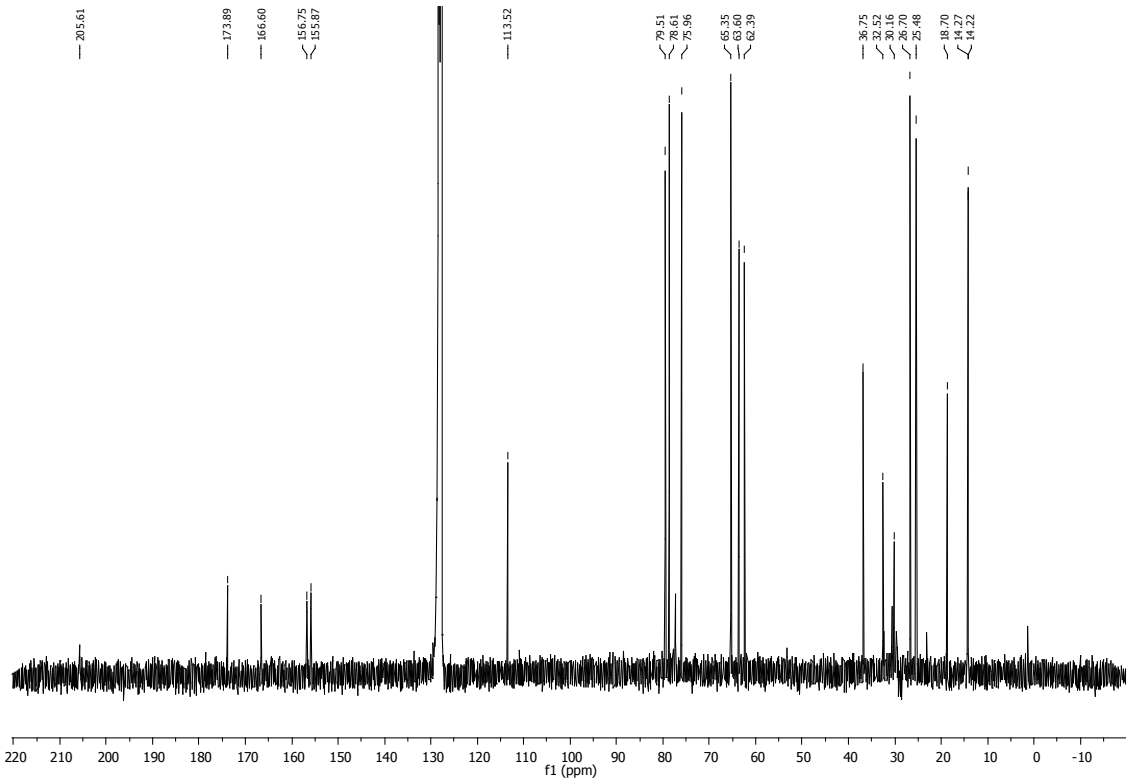


DIASTEREOMER MINORITARI

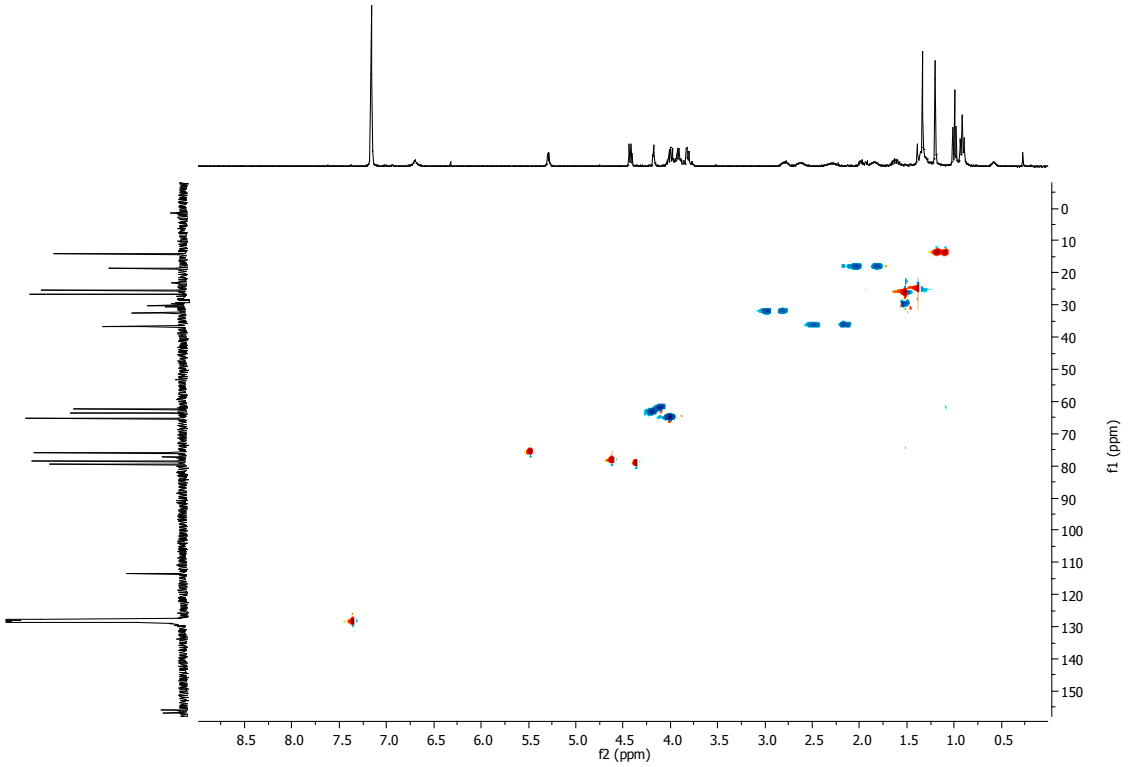
^{1}H-RMN (360 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



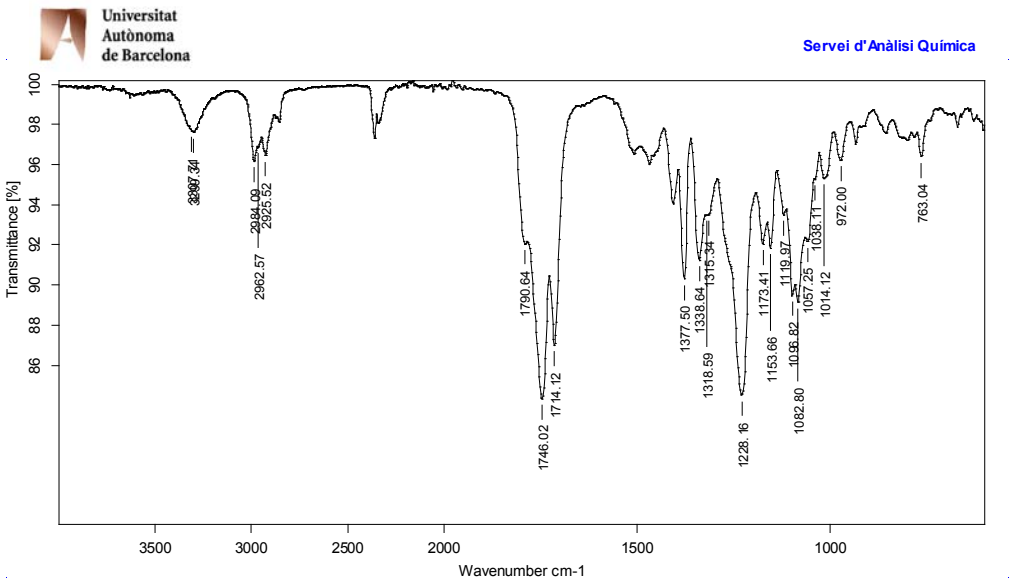
^{13}C-RMN (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)

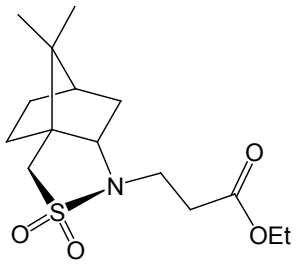


HSQC-ed (90 MHz, C6D6, 63ºC) δ (ppm)



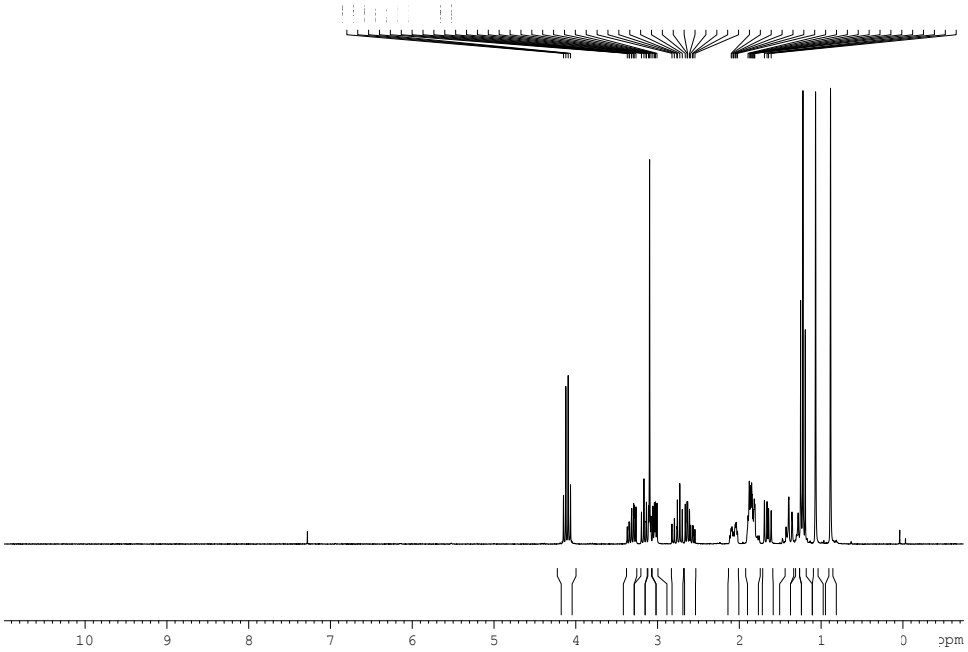
IR (ATR) ν (cm^{-1}):



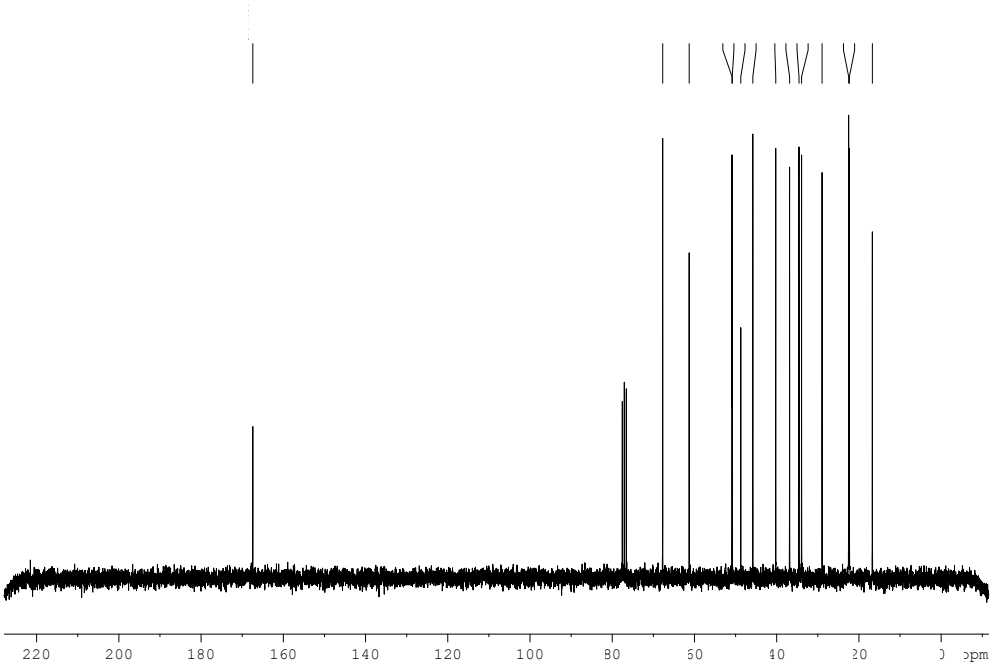


(2R)-N-[2-(etoxicarbonil)etil]bornano-10,2-sultama, **65**

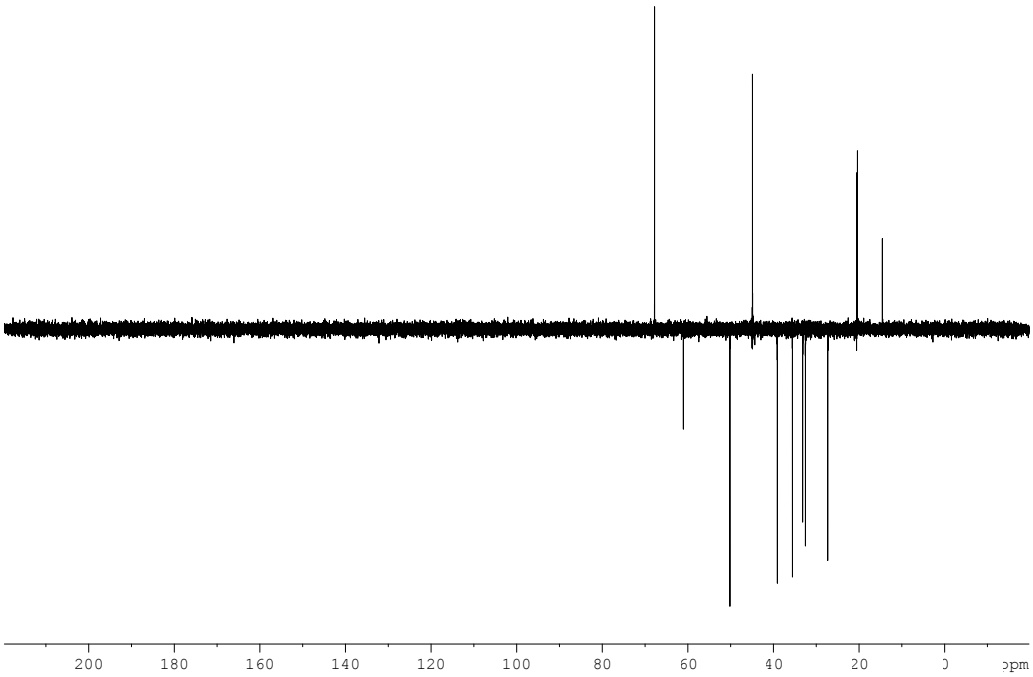
^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



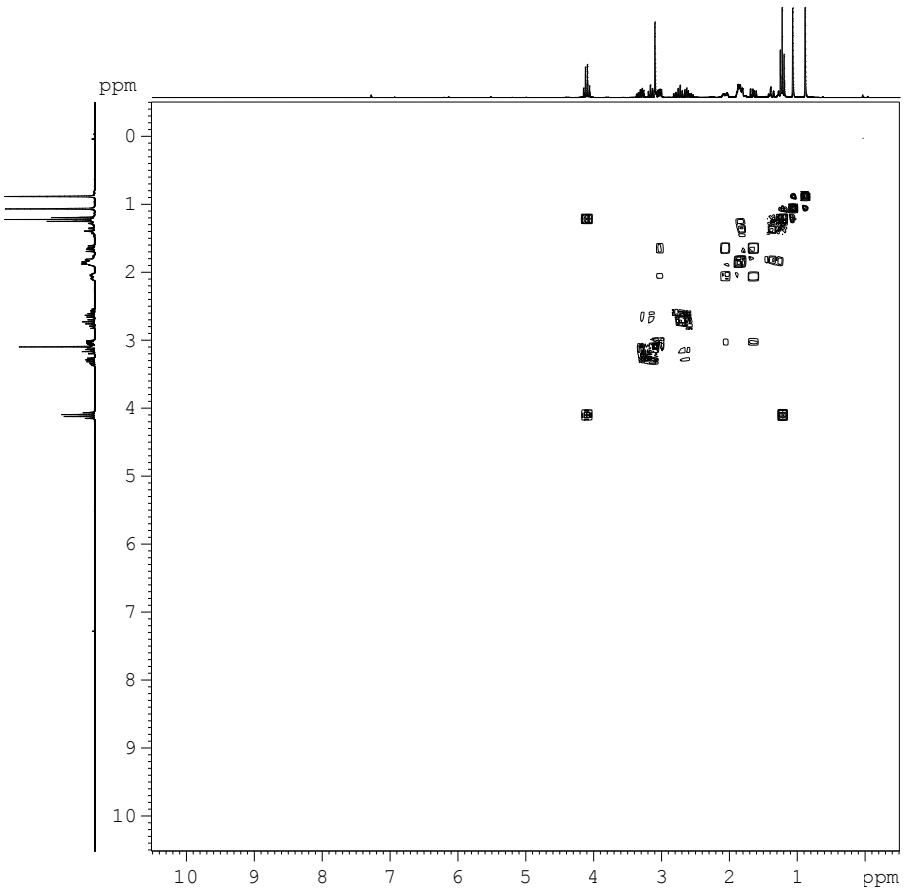
^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



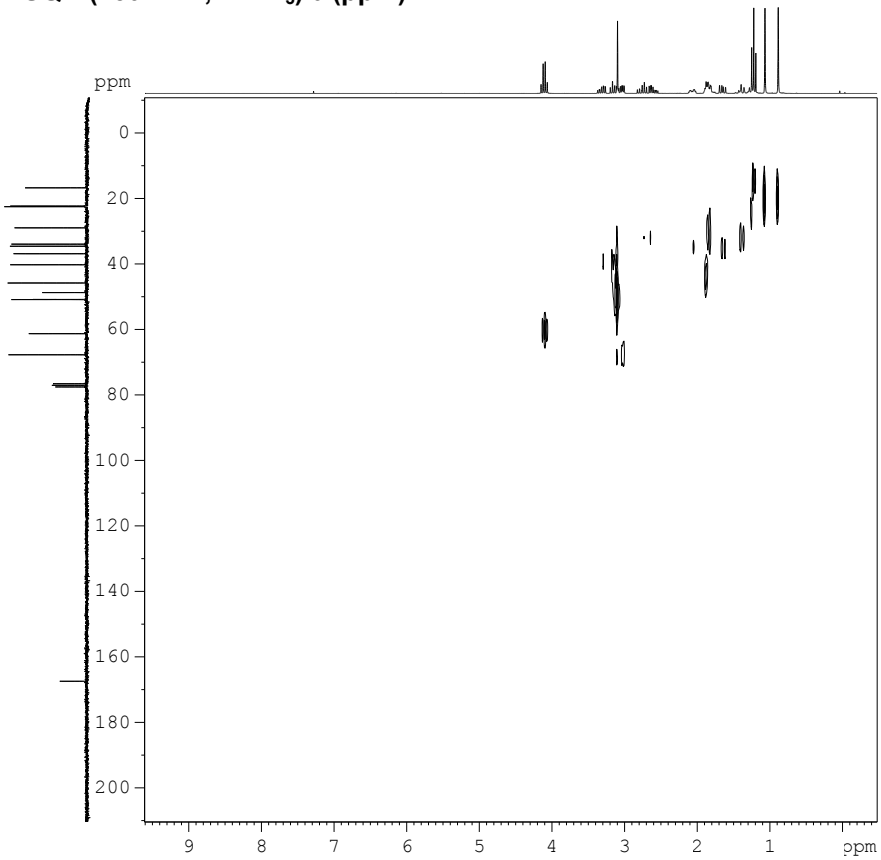
DEPT-135 (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



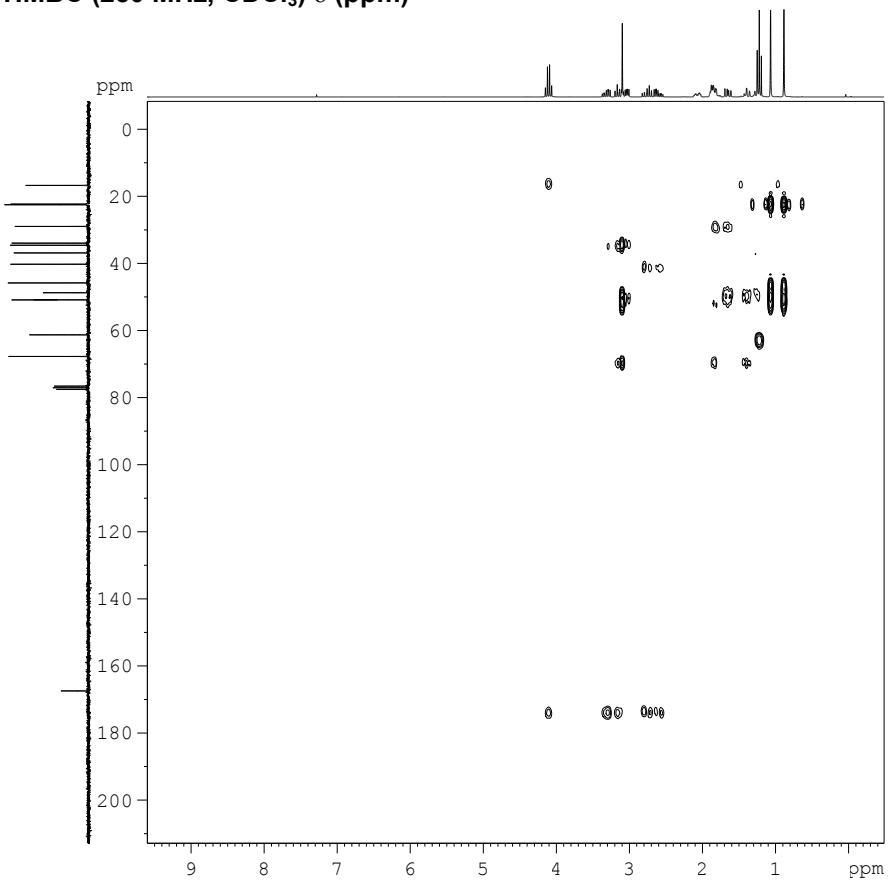
COSY (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



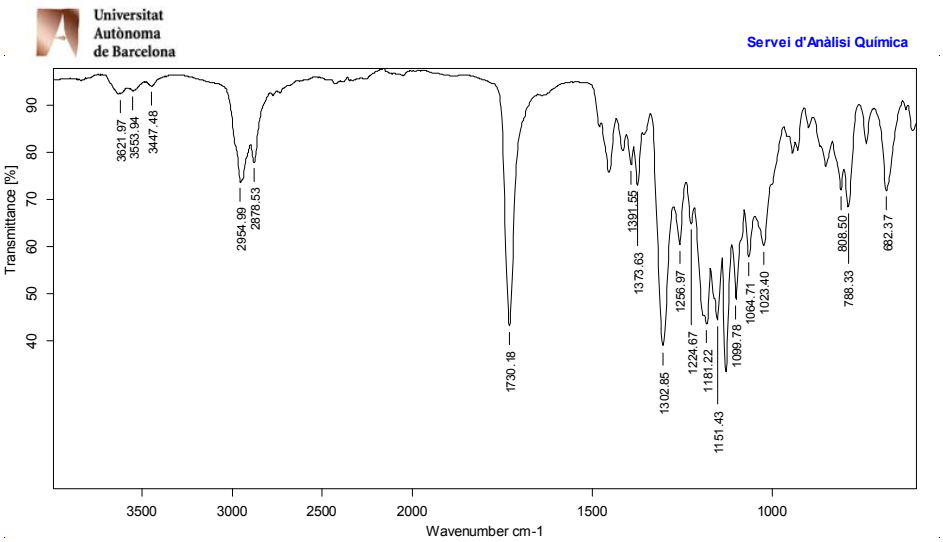
HSQC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

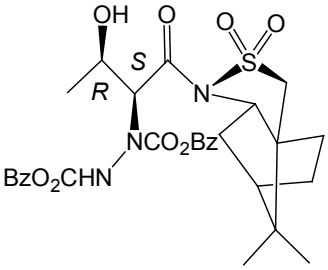


HMBC (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



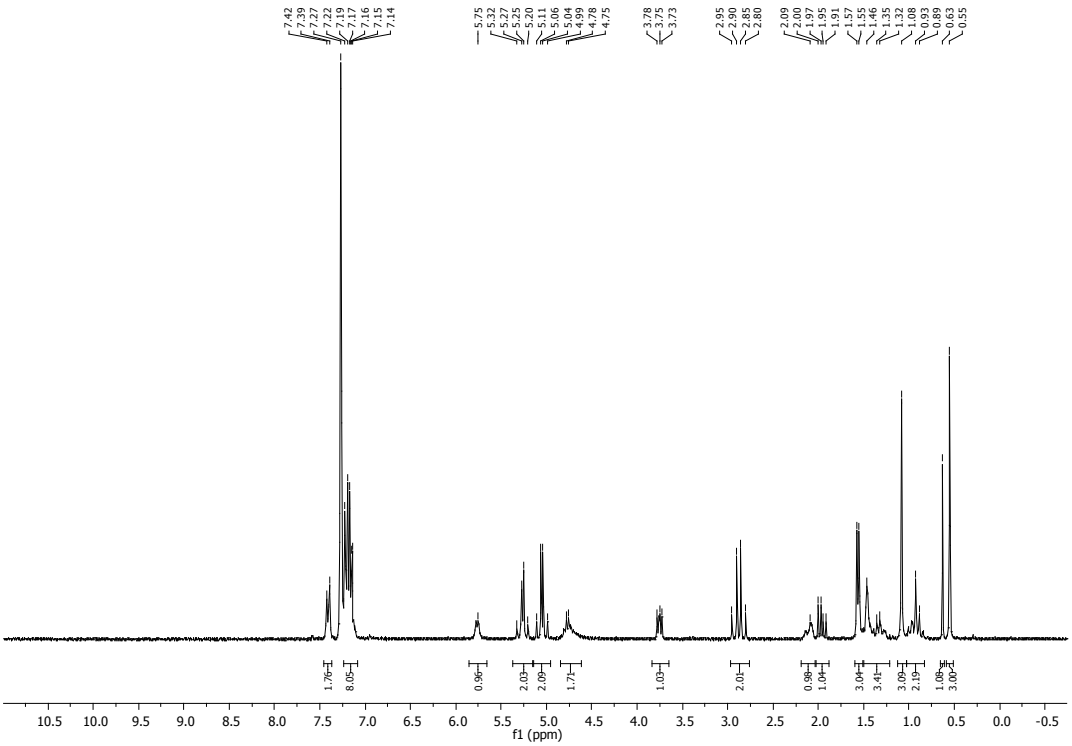
IR (ATR) ν (cm^{-1})



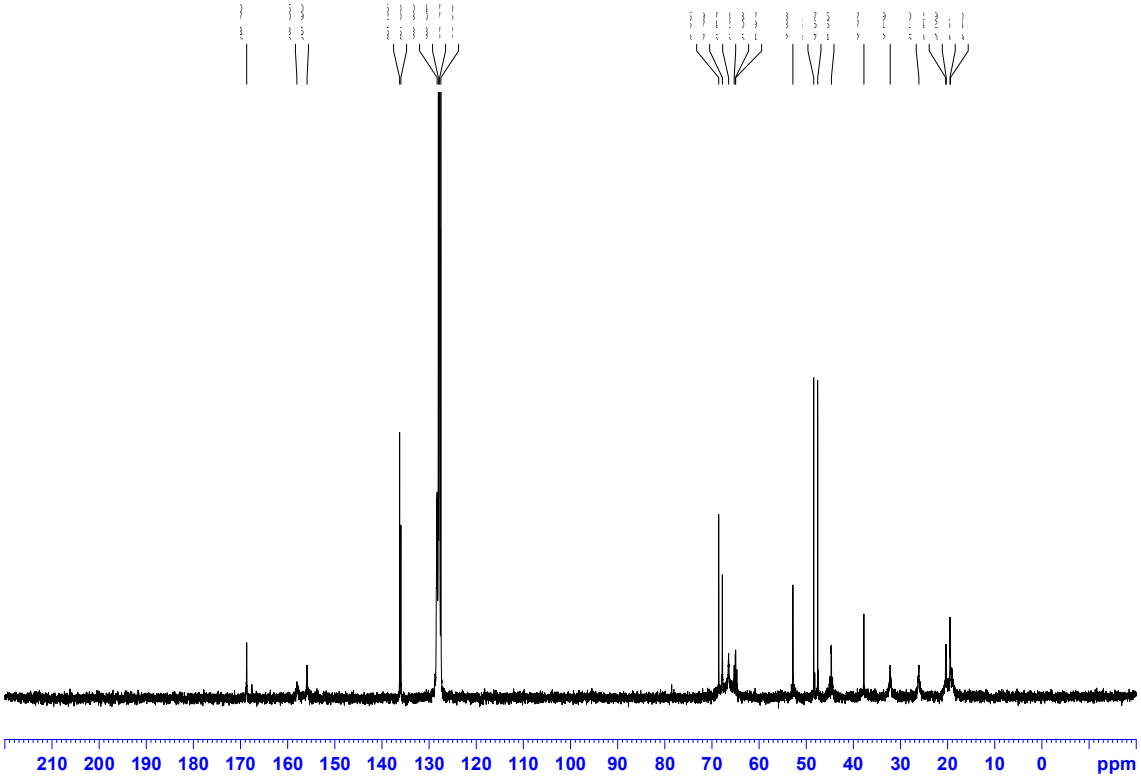


(2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-hidroxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **71**

^{1}H-RMN (360MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm)



^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm)



IR (ATR) ν (cm^{-1})

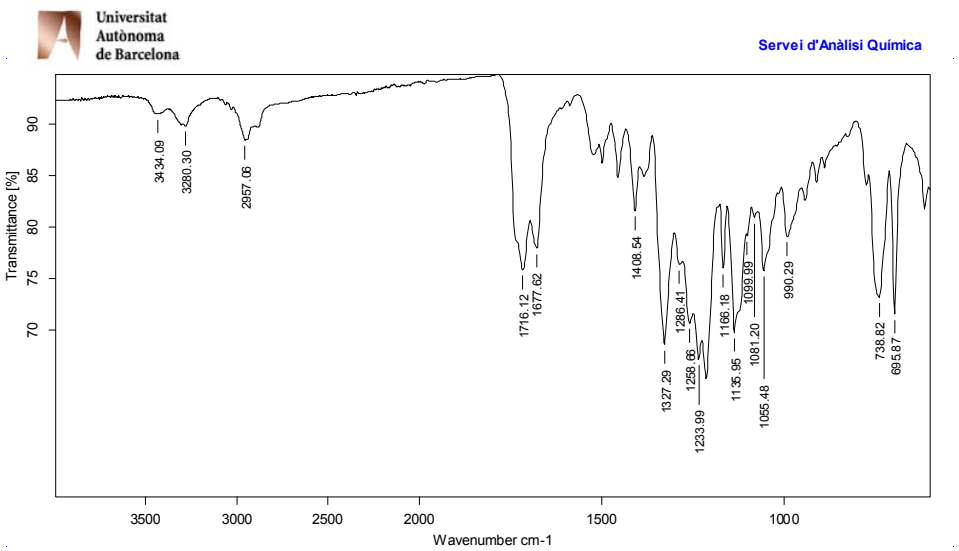


Table 1. Crystal data and structure refinement for Ca30.

Identification code	Ca30
Empirical formula	C60 H74 N6 O16 S2
Formula weight	1199.37
Temperature	294(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic

Space group	C 2	
Unit cell dimensions	a = 17.565(4) Å	α= 90°.
	b = 13.8750(19) Å	β= 118.75(2)°.
	c = 14.493(3) Å	γ = 90°.
Volume	3096.8(10) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.286 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.157 mm^{-1}	
F(000)	1272	
Crystal size	0.47 x 0.45 x 0.22 mm^3	
Theta range for data collection	1.60 to 24.97°.	
Index ranges	-20<=h<=18, 0<=k<=16, 0<=l<=17	
Reflections collected	2977	
Independent reflections	2857 [R(int) = 0.0170]	
Completeness to theta = 24.97°	100.0 %	
Max. and min. transmission	0.9662 and 0.9297	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2857 / 1 / 383	
Goodness-of-fit on F^2	1.019	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0421, wR2 = 0.1035	
R indices (all data)	R1 = 0.0621, wR2 = 0.1135	
Absolute structure parameter	0.08(13)	
Largest diff. peak and hole	0.228 and -0.174 e.$Å^{-3}$	

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for ca30. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(12)	1845(1)	847(1)	2149(1)	68(1)
O(1)	208(2)	2843(3)	1230(3)	89(1)
O(3)	2513(2)	4540(3)	2878(2)	82(1)
O(13)	2634(2)	1169(3)	2977(3)	88(1)
O(14)	1782(3)	742(4)	1143(3)	107(1)
O(21)	2817(2)	2590(3)	1108(3)	77(1)
O(22)	1975(2)	3421(2)	-368(2)	67(1)
O(29)	1815(2)	5450(2)	825(2)	68(1)

O(30)	530(2)	5353(2)	-668(2)	67(1)
N(11)	1024(2)	1570(2)	2028(2)	53(1)
N(21)	1682(2)	3482(2)	963(2)	50(1)
N(22)	1001(2)	4078(2)	312(2)	47(1)
C(1)	936(2)	2511(3)	1685(3)	54(1)
C(2)	1727(2)	3127(3)	1943(3)	52(1)
C(3)	1775(3)	3961(3)	2652(3)	65(1)
C(4)	1878(4)	3610(5)	3695(4)	102(2)
C(10)	-413(3)	1331(4)	2058(5)	91(2)
C(11)	241(2)	983(3)	1718(3)	61(1)
C(12)	430(4)	97(4)	3265(4)	87(2)
C(13)	1039(6)	834(6)	4089(5)	142(3)
C(14)	533(5)	-859(5)	3849(6)	134(3)
C(15)	1433(4)	-208(4)	2441(6)	103(2)
C(16)	538(3)	4(3)	2283(4)	69(1)
C(17)	-188(4)	-700(4)	1621(5)	97(2)
C(18)	-933(4)	-354(5)	1810(6)	115(2)
C(19)	-504(4)	441(4)	2626(6)	102(2)
C(21)	2215(2)	3112(3)	607(3)	55(1)
C(22)	2502(3)	3084(5)	-819(4)	90(2)
C(23)	2028(3)	3215(4)	-1964(3)	64(1)
C(24)	1503(3)	3986(4)	-2450(4)	85(1)
C(25)	1087(4)	4088(6)	-3511(5)	111(2)
C(26)	1187(5)	3436(10)	-4108(5)	151(4)
C(27)	1694(6)	2676(9)	-3675(7)	171(5)
C(28)	2115(4)	2547(5)	-2596(5)	112(2)
C(29)	1184(2)	5004(3)	209(3)	50(1)
C(30)	591(3)	6336(3)	-951(3)	76(1)
C(31)	28(3)	6414(3)	-2108(3)	59(1)
C(32)	-848(3)	6380(5)	-2549(5)	95(2)
C(33)	-1366(4)	6396(6)	-3631(6)	122(2)
C(34)	-984(6)	6477(6)	-4237(5)	131(3)
C(35)	-102(6)	6538(8)	-3796(5)	138(3)
C(36)	403(4)	6499(5)	-2728(4)	94(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for ca30.

S(12)-O(13)	1.401(3)
S(12)-O(14)	1.415(4)
S(12)-N(11)	1.696(3)
S(12)-C(15)	1.771(5)
O(1)-C(1)	1.214(4)
O(3)-C(3)	1.422(5)
O(21)-C(21)	1.196(5)
O(22)-C(21)	1.336(5)
O(22)-C(22)	1.444(5)
O(29)-C(29)	1.207(4)
O(30)-C(29)	1.329(5)
O(30)-C(30)	1.442(5)
N(11)-C(1)	1.379(5)
N(11)-C(11)	1.471(5)
N(21)-C(21)	1.368(5)
N(21)-N(22)	1.385(4)
N(21)-C(2)	1.469(5)
N(22)-C(29)	1.350(5)
C(1)-C(2)	1.517(5)
C(2)-C(3)	1.523(6)
C(3)-C(4)	1.514(6)
C(10)-C(11)	1.530(7)
C(10)-C(19)	1.533(8)
C(11)-C(16)	1.541(6)
C(12)-C(19)	1.522(8)
C(12)-C(16)	1.530(7)
C(12)-C(14)	1.536(8)
C(12)-C(13)	1.545(9)
C(15)-C(16)	1.505(7)
C(16)-C(17)	1.525(7)
C(17)-C(18)	1.537(9)
C(18)-C(19)	1.526(9)
C(22)-C(23)	1.466(6)
C(23)-C(28)	1.362(7)
C(23)-C(24)	1.367(7)
C(24)-C(25)	1.356(7)

C(25)-C(26)	1.322(11)
C(26)-C(27)	1.327(14)
C(27)-C(28)	1.383(11)
C(30)-C(31)	1.485(6)
C(31)-C(36)	1.349(7)
C(31)-C(32)	1.353(6)
C(32)-C(33)	1.384(9)
C(33)-C(34)	1.340(11)
C(34)-C(35)	1.366(11)
C(35)-C(36)	1.366(8)

O(13)-S(12)-O(14)	118.1(2)
O(13)-S(12)-N(11)	109.95(19)
O(14)-S(12)-N(11)	108.2(2)
O(13)-S(12)-C(15)	114.1(3)
O(14)-S(12)-C(15)	108.8(3)
N(11)-S(12)-C(15)	95.1(2)
C(21)-O(22)-C(22)	115.5(3)
C(29)-O(30)-C(30)	118.0(3)
C(1)-N(11)-C(11)	119.2(3)
C(1)-N(11)-S(12)	122.6(3)
C(11)-N(11)-S(12)	109.1(3)
C(21)-N(21)-N(22)	119.4(3)
C(21)-N(21)-C(2)	120.7(3)
N(22)-N(21)-C(2)	119.1(3)
C(29)-N(22)-N(21)	118.0(3)
O(1)-C(1)-N(11)	117.5(3)
O(1)-C(1)-C(2)	121.4(4)
N(11)-C(1)-C(2)	121.0(3)
N(21)-C(2)-C(1)	109.5(3)
N(21)-C(2)-C(3)	110.9(3)
C(1)-C(2)-C(3)	110.0(3)
O(3)-C(3)-C(4)	107.1(4)
O(3)-C(3)-C(2)	109.5(3)
C(4)-C(3)-C(2)	111.7(4)
C(11)-C(10)-C(19)	101.9(4)
N(11)-C(11)-C(10)	117.6(4)
N(11)-C(11)-C(16)	107.3(3)

C(10)-C(11)-C(16)	102.9(4)
C(19)-C(12)-C(16)	92.2(4)
C(19)-C(12)-C(14)	114.5(5)
C(16)-C(12)-C(14)	113.9(5)
C(19)-C(12)-C(13)	113.9(6)
C(16)-C(12)-C(13)	115.2(4)
C(14)-C(12)-C(13)	106.9(5)
C(16)-C(15)-S(12)	108.6(4)
C(15)-C(16)-C(17)	117.8(5)
C(15)-C(16)-C(12)	117.6(5)
C(17)-C(16)-C(12)	101.5(4)
C(15)-C(16)-C(11)	108.4(4)
C(17)-C(16)-C(11)	105.2(4)
C(12)-C(16)-C(11)	105.0(4)
C(16)-C(17)-C(18)	102.4(5)
C(19)-C(18)-C(17)	102.6(4)
C(12)-C(19)-C(18)	103.3(5)
C(12)-C(19)-C(10)	102.7(4)
C(18)-C(19)-C(10)	107.9(6)
O(21)-C(21)-O(22)	125.0(4)
O(21)-C(21)-N(21)	124.3(4)
O(22)-C(21)-N(21)	110.7(3)
O(22)-C(22)-C(23)	109.5(4)
C(28)-C(23)-C(24)	116.9(5)
C(28)-C(23)-C(22)	119.4(5)
C(24)-C(23)-C(22)	123.7(4)
C(25)-C(24)-C(23)	121.9(6)
C(26)-C(25)-C(24)	120.2(8)
C(25)-C(26)-C(27)	120.3(7)
C(26)-C(27)-C(28)	120.7(7)
C(23)-C(28)-C(27)	120.0(7)
O(29)-C(29)-O(30)	125.7(4)
O(29)-C(29)-N(22)	126.1(4)
O(30)-C(29)-N(22)	108.1(3)
O(30)-C(30)-C(31)	106.9(4)
C(36)-C(31)-C(32)	119.7(5)
C(36)-C(31)-C(30)	119.0(4)
C(32)-C(31)-C(30)	121.2(4)

C(31)-C(32)-C(33)	120.9(6)
C(34)-C(33)-C(32)	118.7(6)
C(33)-C(34)-C(35)	120.7(6)
C(36)-C(35)-C(34)	119.9(7)
C(31)-C(36)-C(35)	120.0(6)

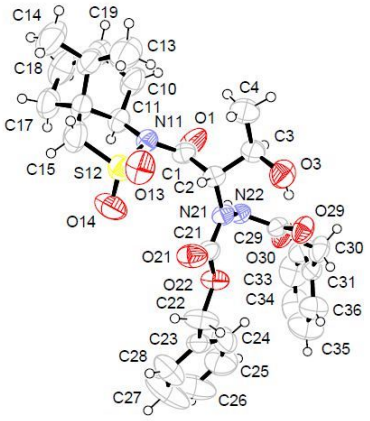
Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 x\ 10^3$) for ca30. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[\ h^2a^{*2}U^{11} + ... + 2\ h\ k\ a^*\ b^*\ U^{12}\ ]$

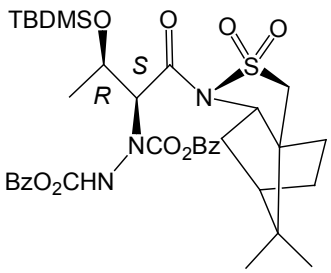
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(12)	63(1)	60(1)	83(1)	4(1)	37(1)	9(1)
O(1)	53(2)	86(2)	124(3)	54(2)	39(2)	15(2)
O(3)	90(2)	83(2)	60(2)	-9(2)	26(2)	-24(2)
O(13)	55(2)	85(2)	100(2)	15(2)	19(2)	14(2)
O(14)	126(3)	118(3)	101(3)	-15(3)	74(2)	15(3)
O(21)	67(2)	95(2)	80(2)	23(2)	44(2)	26(2)
O(22)	64(2)	89(2)	56(2)	9(2)	36(1)	11(2)
O(29)	67(2)	64(2)	59(2)	2(1)	17(1)	-18(1)
O(30)	67(2)	57(2)	57(2)	14(1)	15(1)	-9(1)
N(11)	50(2)	51(2)	55(2)	6(2)	23(2)	3(1)
N(21)	46(2)	56(2)	47(2)	9(2)	22(1)	3(1)
N(22)	40(1)	52(2)	49(2)	4(1)	22(1)	1(1)
C(1)	50(2)	61(2)	50(2)	11(2)	24(2)	7(2)
C(2)	46(2)	58(2)	50(2)	5(2)	22(2)	1(2)
C(3)	77(3)	68(3)	54(2)	-3(2)	35(2)	-7(2)
C(4)	155(5)	103(4)	57(3)	-8(3)	60(3)	-17(4)
C(10)	74(3)	71(3)	147(5)	22(3)	68(3)	4(3)
C(11)	56(2)	57(3)	63(2)	4(2)	24(2)	-4(2)
C(12)	118(4)	69(3)	80(3)	7(3)	52(3)	-17(3)
C(13)	216(8)	130(6)	76(4)	-14(4)	67(4)	-62(6)
C(14)	180(7)	99(5)	123(5)	36(4)	71(5)	-19(5)
C(15)	105(4)	57(3)	168(6)	16(3)	83(4)	13(3)
C(16)	72(3)	53(2)	81(3)	0(2)	36(2)	-6(2)
C(17)	114(4)	69(3)	101(4)	-15(3)	47(3)	-31(3)
C(18)	86(4)	93(5)	153(6)	20(4)	47(4)	-23(3)
C(19)	122(5)	70(3)	157(6)	9(4)	103(4)	-3(3)
C(21)	48(2)	58(2)	60(2)	3(2)	28(2)	-1(2)

C(22)	67(3)	144(5)	75(3)	3(3)	47(2)	18(3)
C(23)	63(2)	76(3)	65(3)	-7(2)	41(2)	-7(2)
C(24)	104(4)	80(4)	70(3)	-12(3)	40(3)	1(3)
C(25)	125(5)	136(6)	71(4)	17(4)	45(3)	15(4)
C(26)	103(5)	286(14)	64(4)	-32(6)	41(3)	15(7)
C(27)	139(6)	265(13)	96(6)	-91(7)	47(5)	31(8)
C(28)	102(4)	119(5)	116(5)	-38(4)	52(4)	20(4)
C(29)	53(2)	53(2)	49(2)	5(2)	28(2)	-4(2)
C(30)	102(3)	52(3)	61(3)	13(2)	30(2)	-9(2)
C(31)	70(2)	50(2)	58(2)	7(2)	32(2)	3(2)
C(32)	77(3)	110(4)	98(4)	11(3)	43(3)	-1(3)
C(33)	80(4)	135(6)	107(5)	7(5)	10(4)	1(4)
C(34)	168(7)	115(5)	57(4)	6(4)	11(4)	0(6)
C(35)	165(7)	184(8)	65(4)	-8(5)	56(4)	1(7)
C(36)	91(3)	115(5)	81(4)	-2(3)	47(3)	0(3)

Hydrogen Bonds

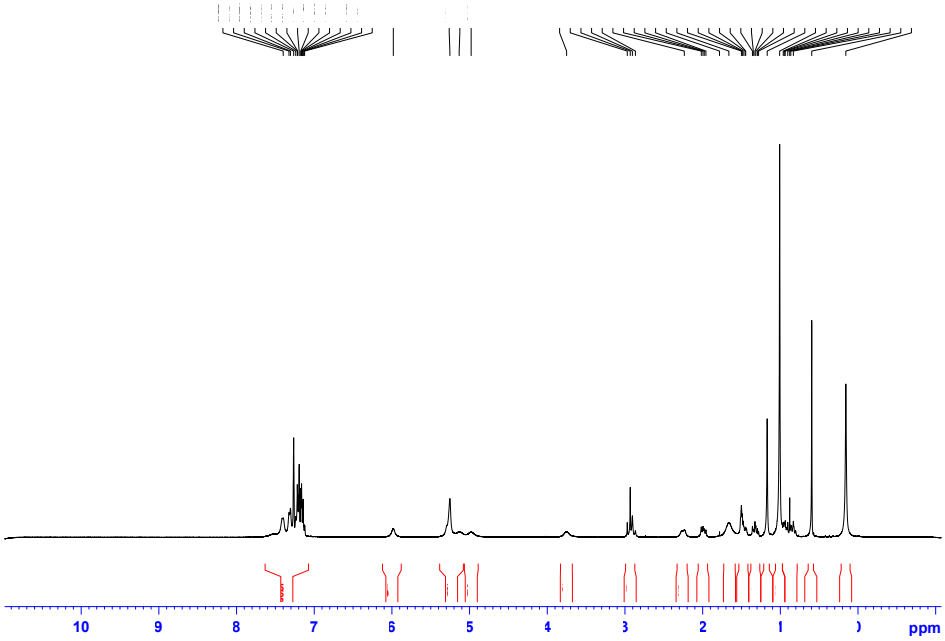
D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
O3-H3	0.820	2.131	157.48	2.905	O29
N22-H22	0.860	2.124	135.92	2.806	O1 [-x, y, -z]
N22-H22	0.860	2.439	145.09	3.182	N22 [-x, y, -z]



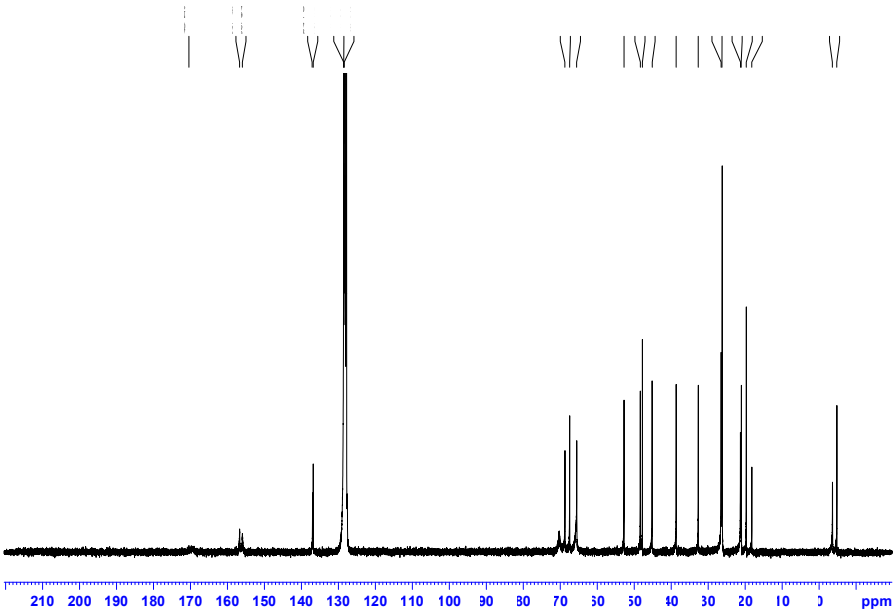


(2*R*)-*N*-{(2'*S*, 3'*R*)-2'-[*N*,*N*'-bis(benziloxicarbonil)hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **79**

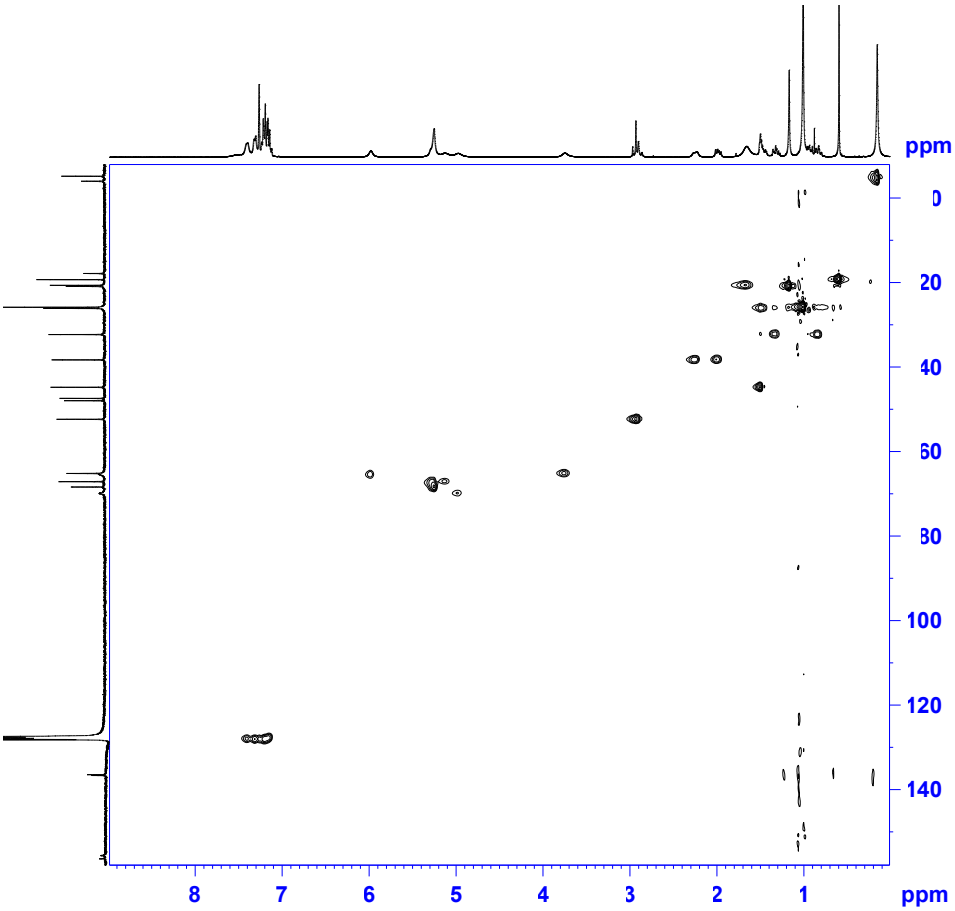
^{1}H-RMN (360 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm)



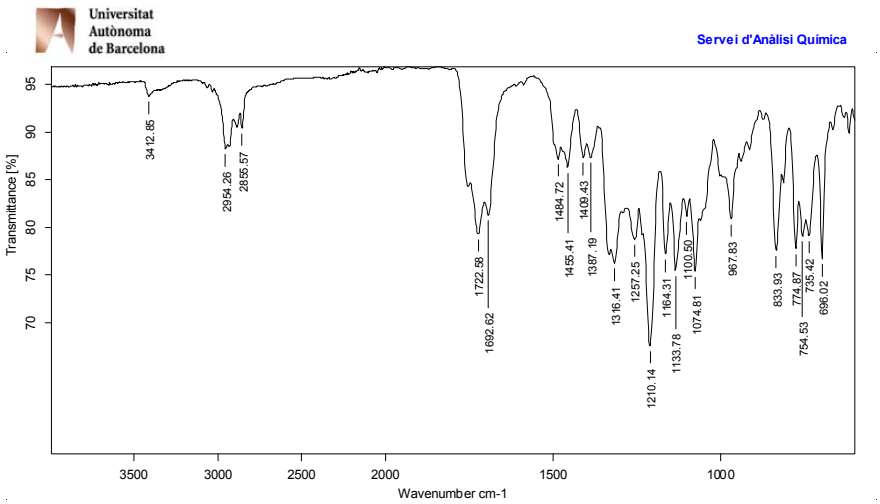
^{13}C-RMN (90 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)

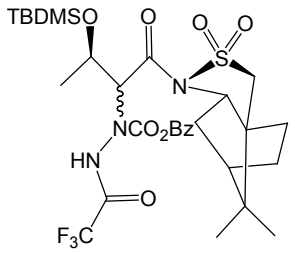


HSQC (360 MHz, 63ºC, C6D6) δ (ppm)



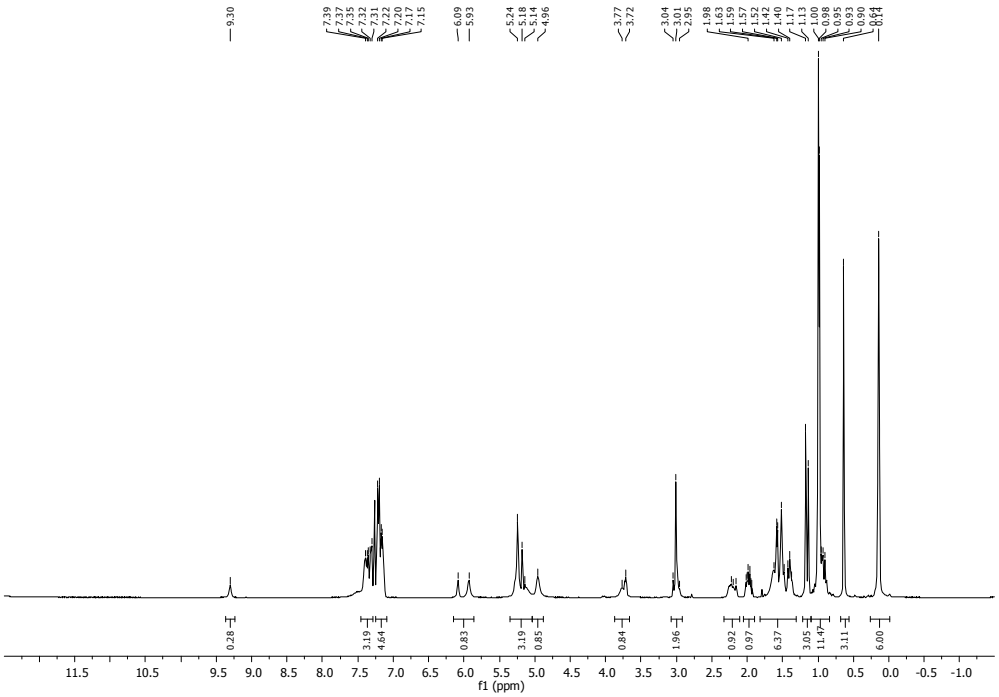
IR (ATR) ν (cm^{-1})



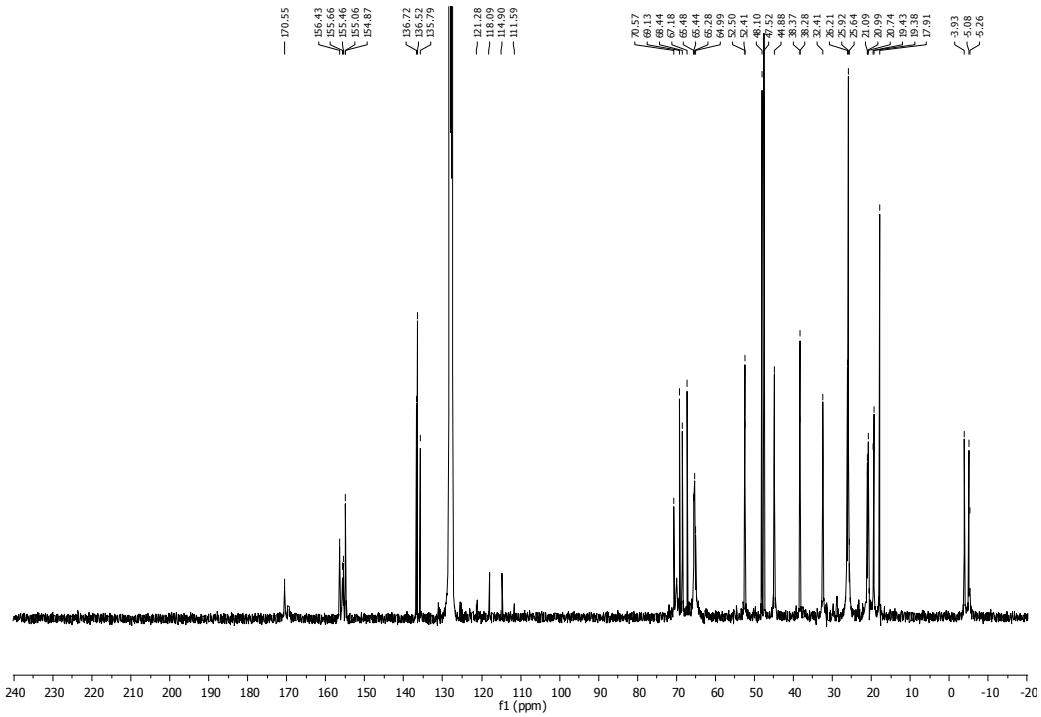


(2*R*)-*N*-{(3'*R*)-2'-[*N*-benziloxicarbonil-*N*'-(1-trifluoro-2-oxietil) hidrazinil]-3'-*tert*-butildimetilsililoxibutanoïl}bornano-10,2-sultama, **81**

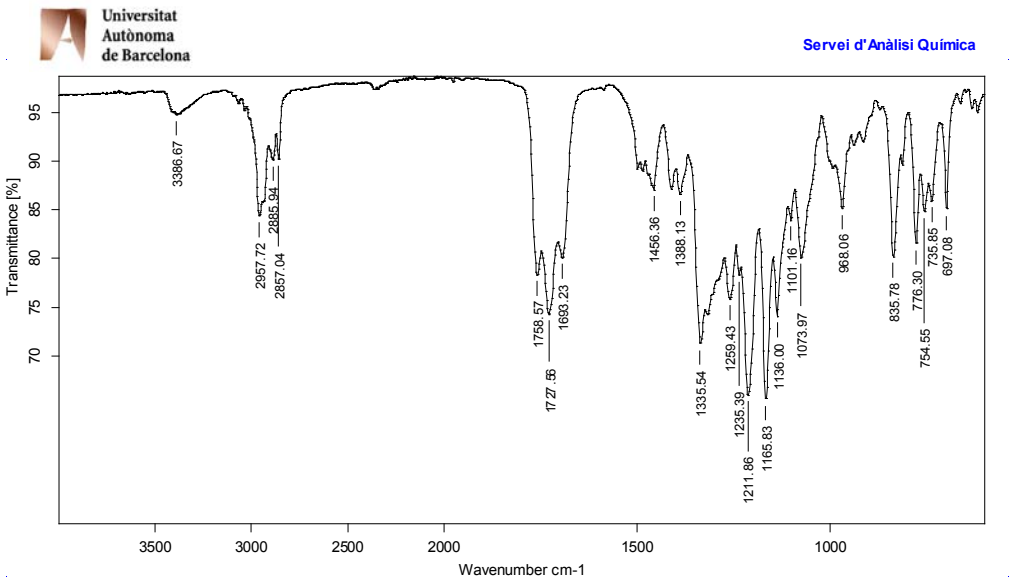
^{1}H-RMN (400 MHz, 63ºC, C_6D_6) δ (ppm) barreja de diastereòmers

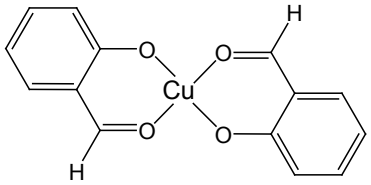


^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) barreja de diastereòmers



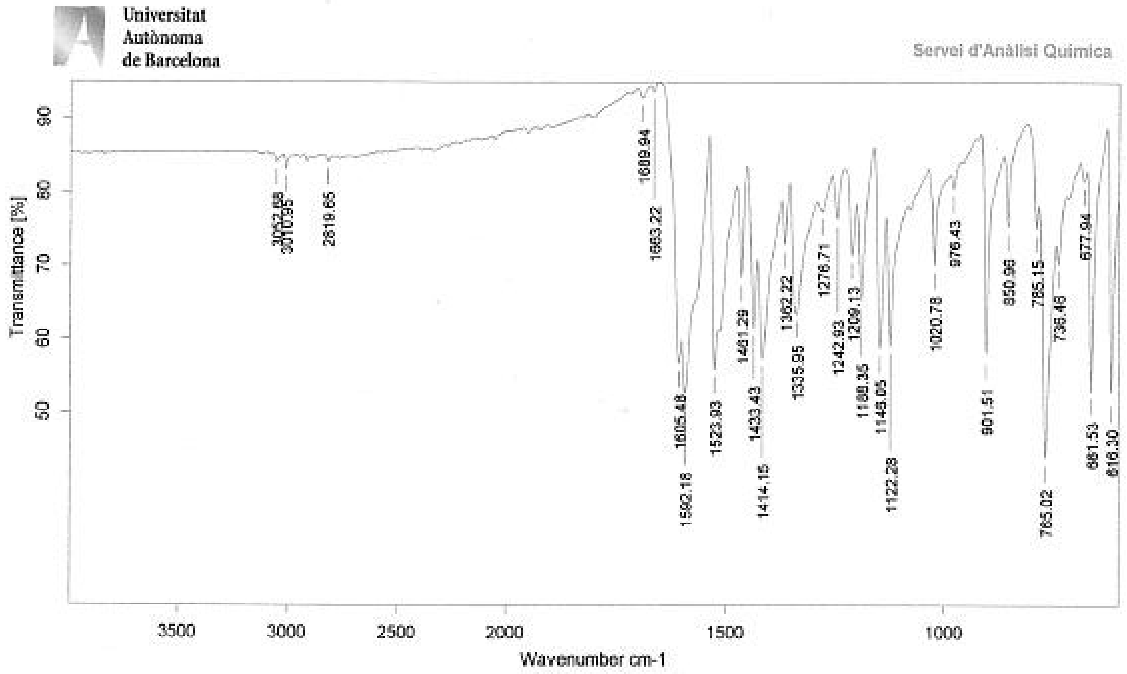
IR (ATR) ν (cm^{-1})

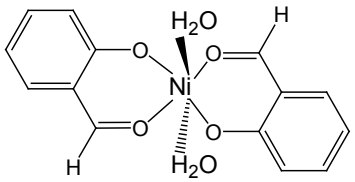




bis(salicilaldehidat) de coure (II), **85**

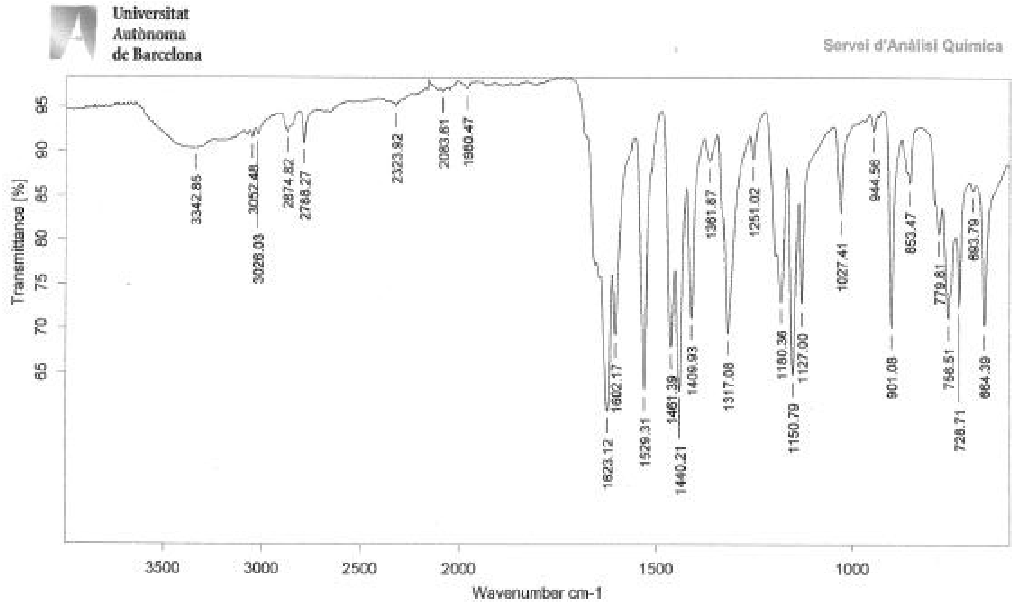
IR (ATR) ν (cm^{-1})

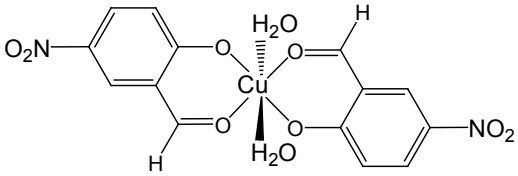




bis(salicilaldehidat) de níquel (II) dihidratat, **84**

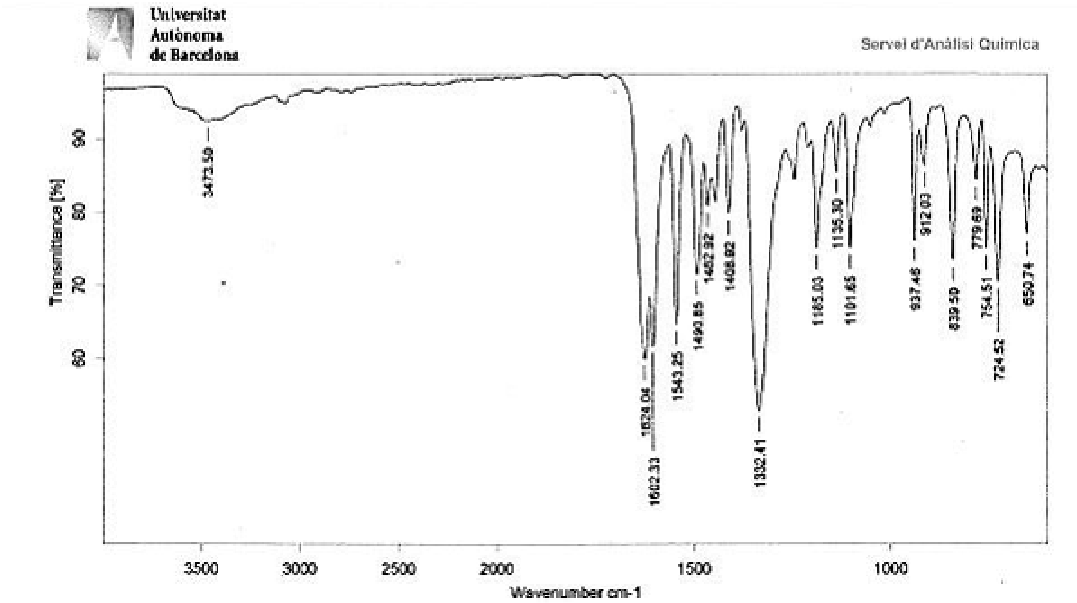
IR (ATR) ν (cm^{-1})

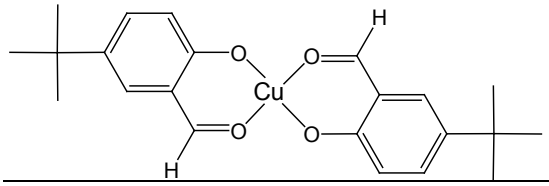




bis-(5-nitrosalicilaldehidat) de coure (II) hidratat, **88**

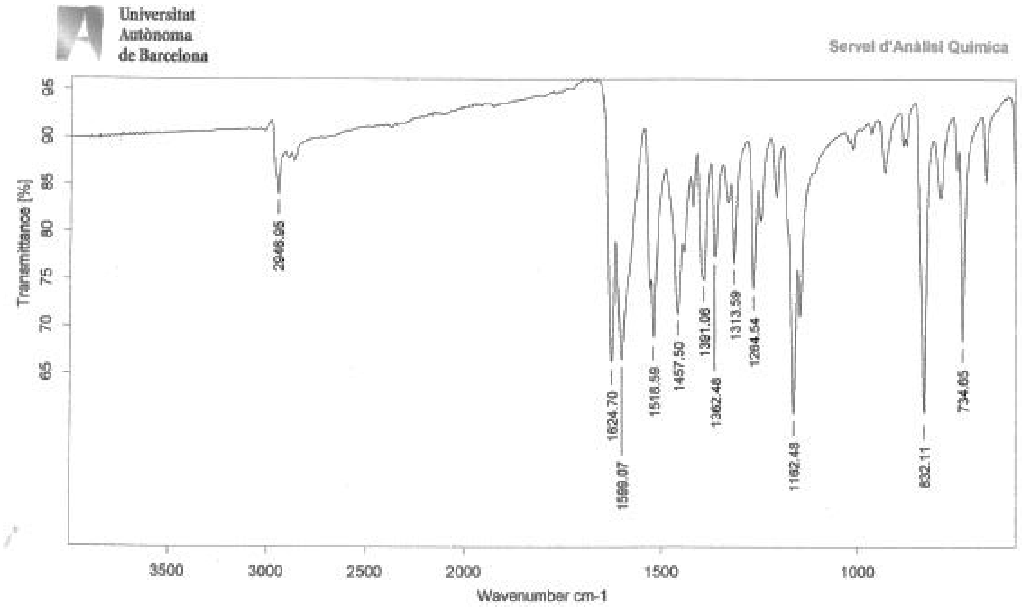
IR (ATR) ν (cm^{-1})

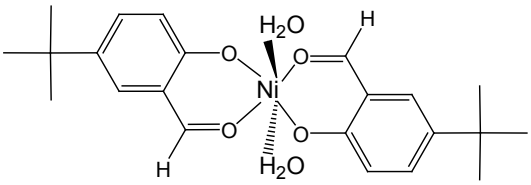




bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de coure (II), **89**

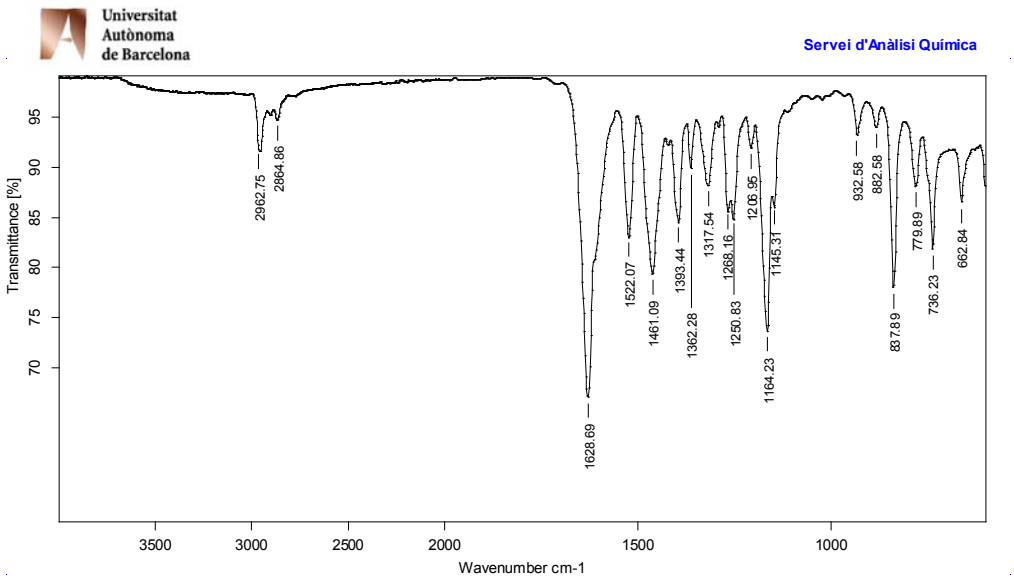
IR (ATR) ν (cm^{-1})

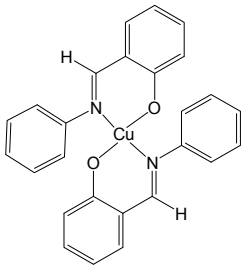




bis-(5-*tert*-butilsaliciladehidat) de Níquel (II) dihidratat, **90**

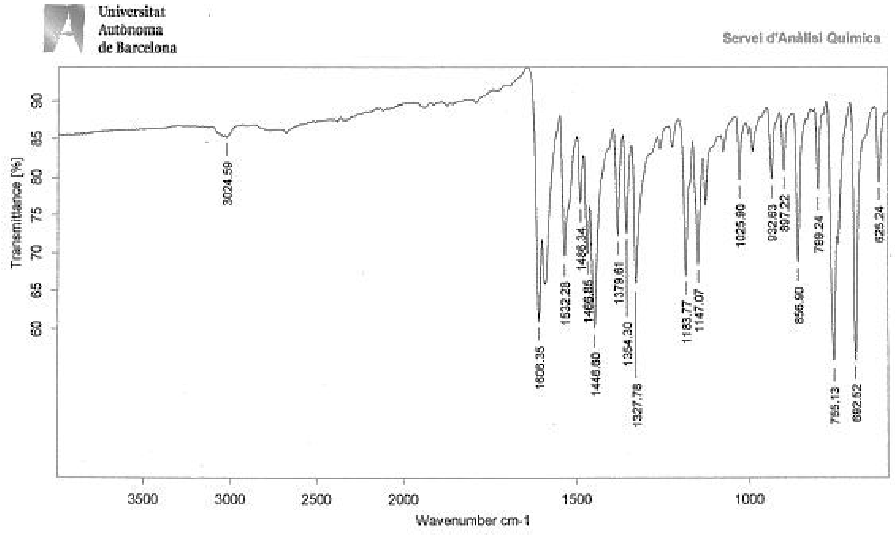
IR (ATR) ν (cm^{-1})

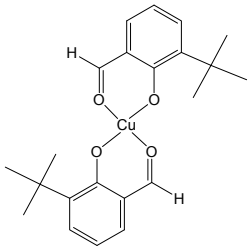




bis(*N*-fenilsalicilaldiminat) de coure (II), **91**

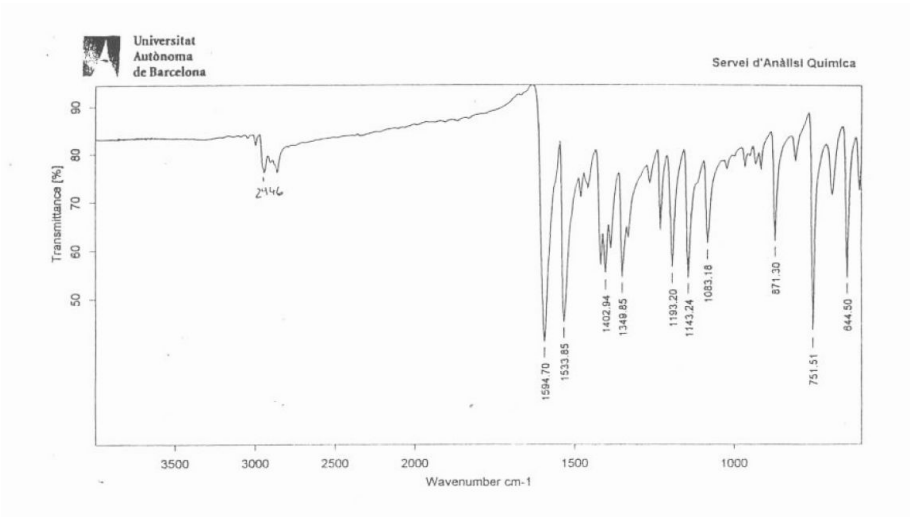
IR (ATR) ν (cm^{-1})

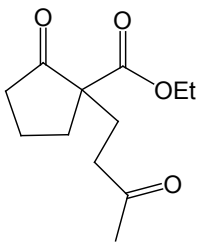




bis(3-*tert*-butilsalicilaldehidat) de coure (II), **105**

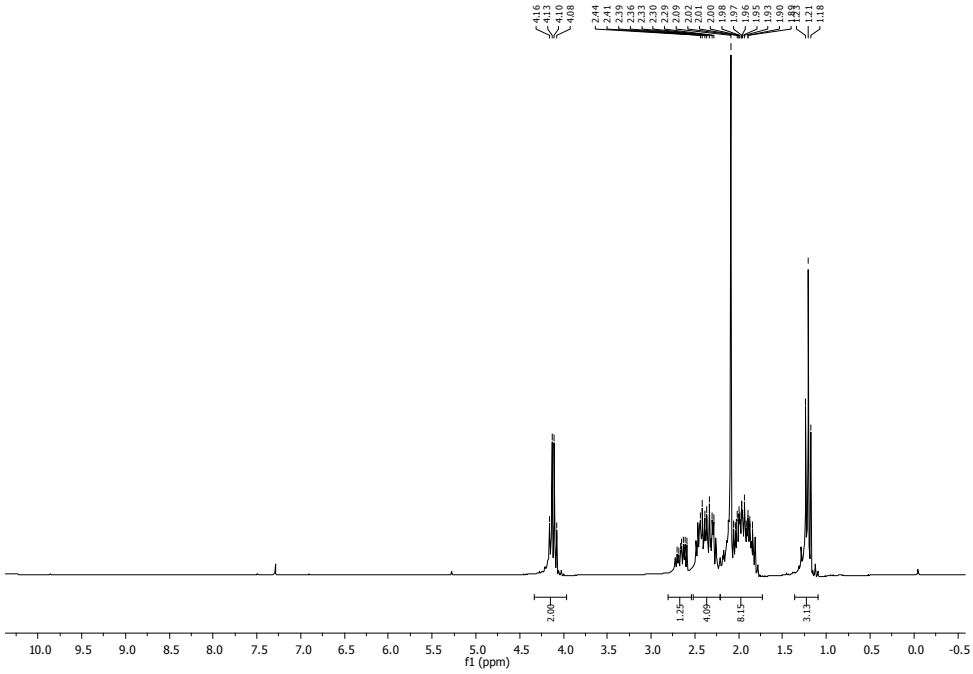
IR (ATR) ν (cm^{-1})



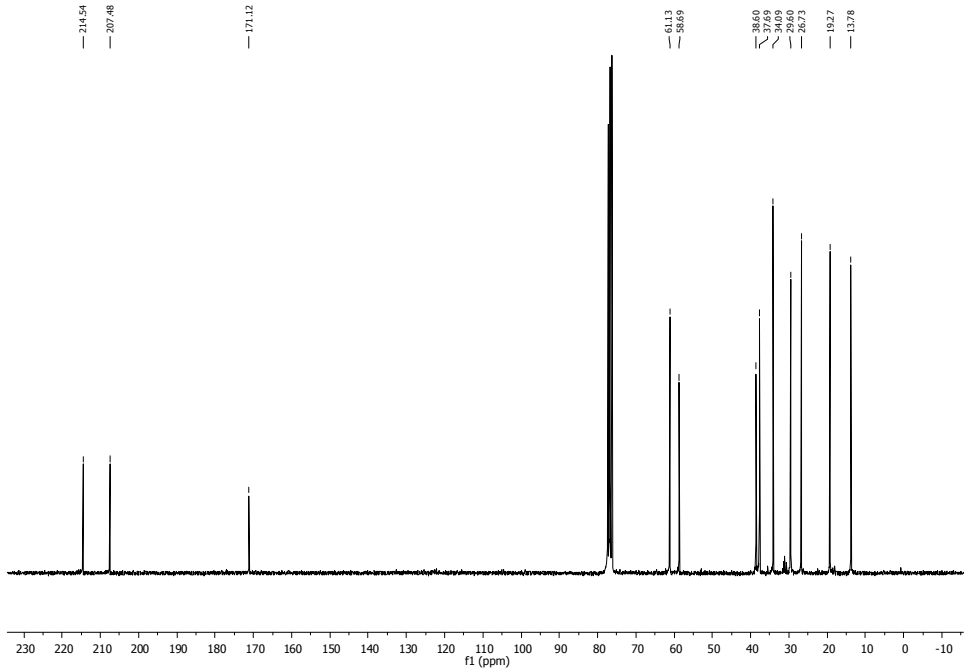


2-oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentancarboxilat d'etil, **97**

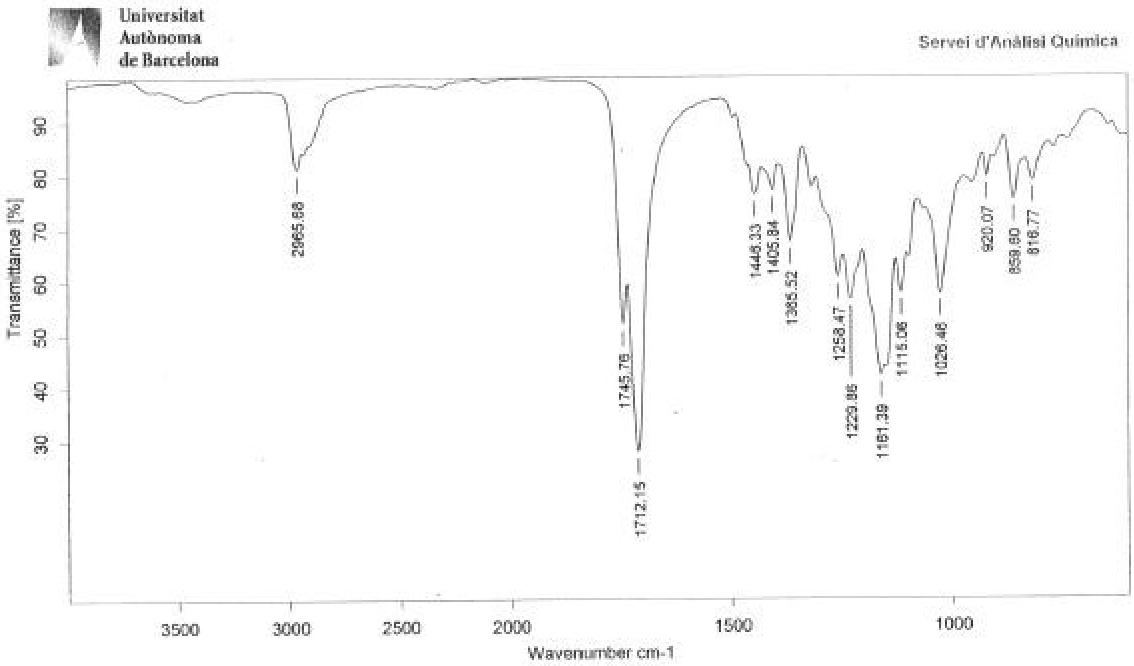
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

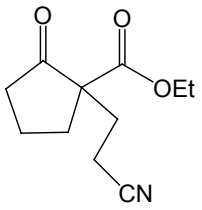


^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):



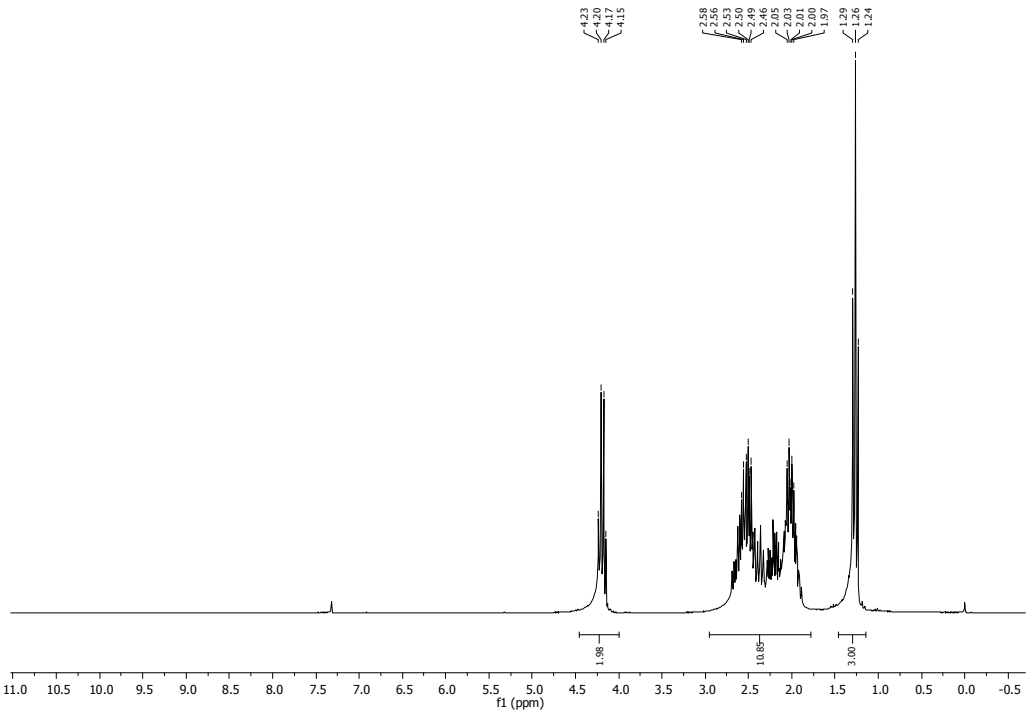
IR (ATR) ν (cm^{-1})



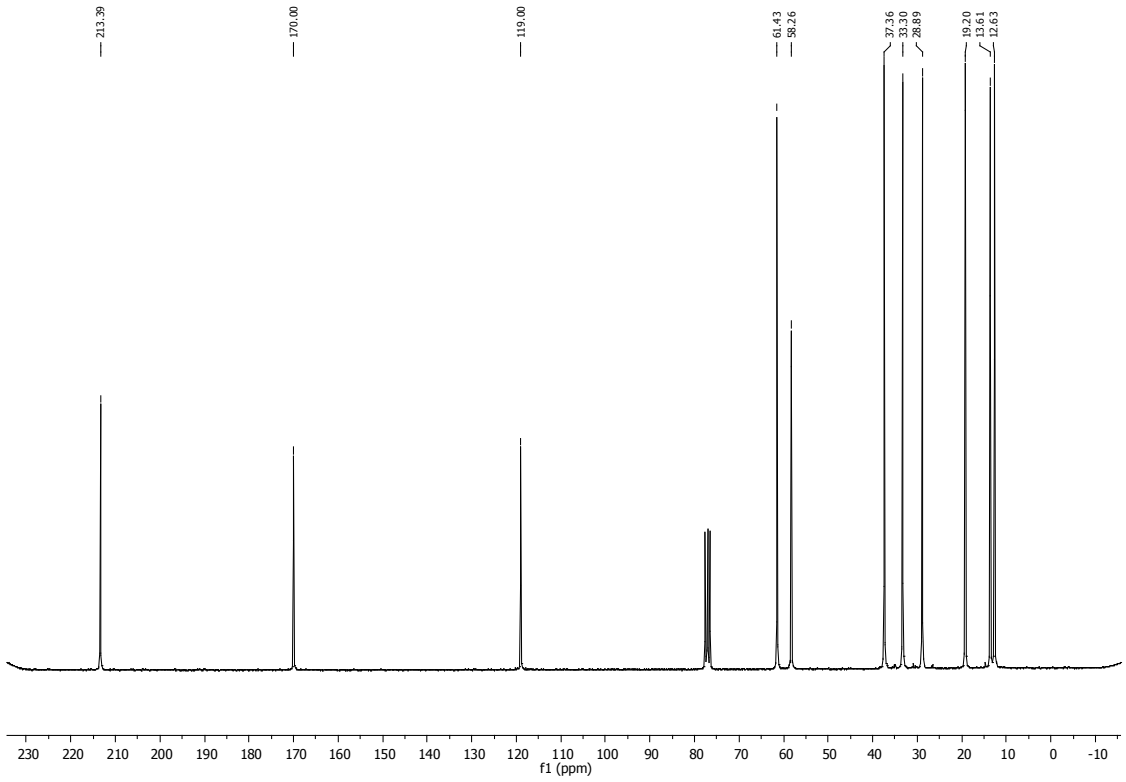


2-oxo-1-(1-cianoetil)ciclopentancarboxilat d'etil, **98**

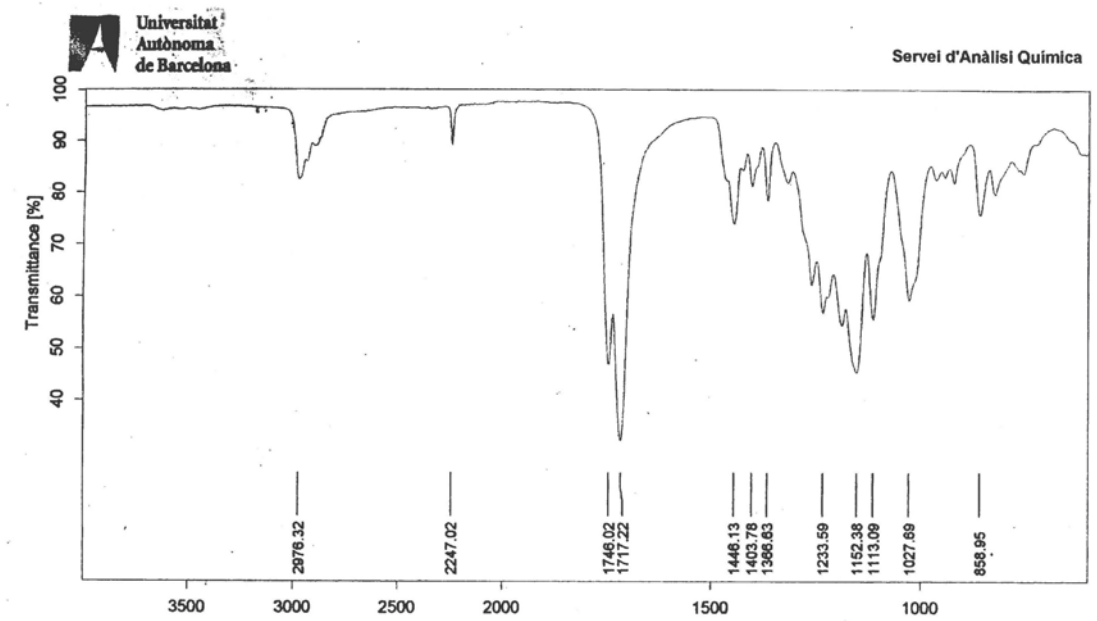
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

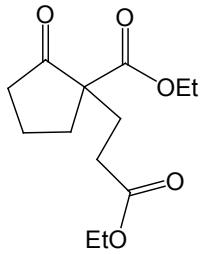


^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



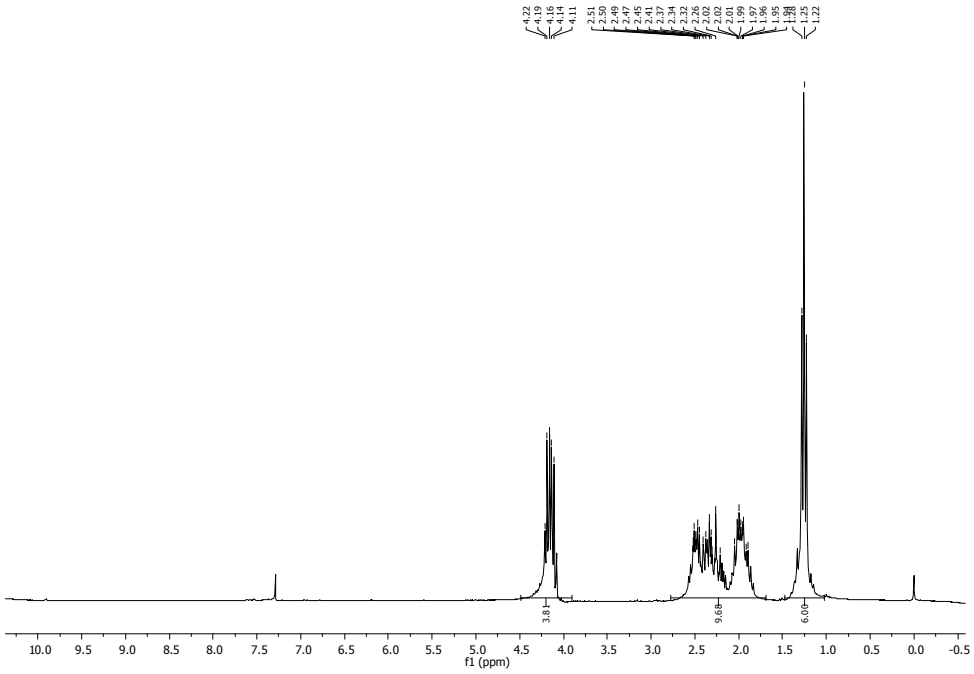
IR (ATR) ν (cm^{-1})



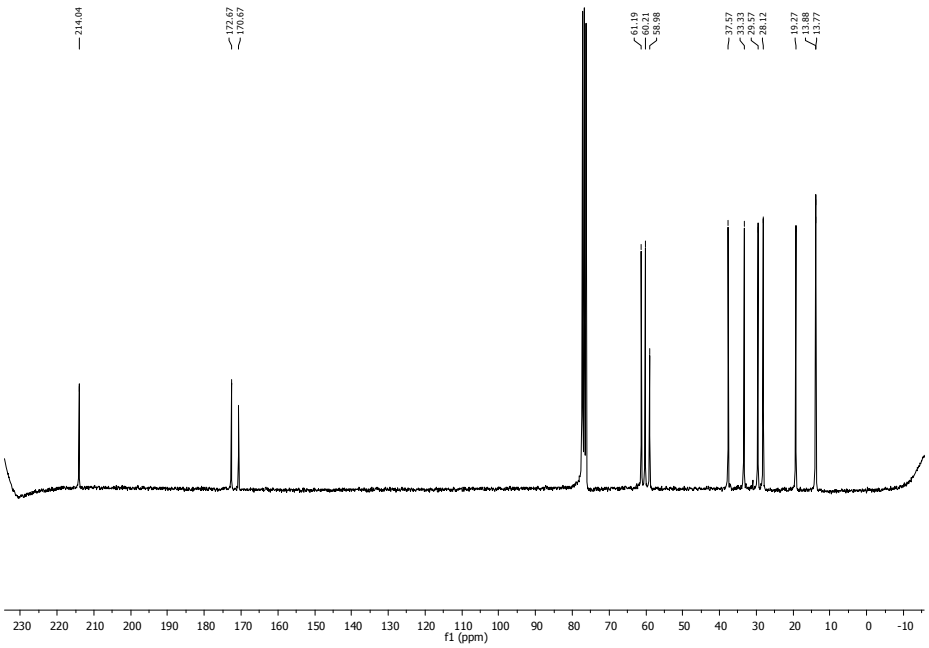


2-oxo-1-(1-carbetoxietil)ciclopentancarboxilat d'etil, **99**

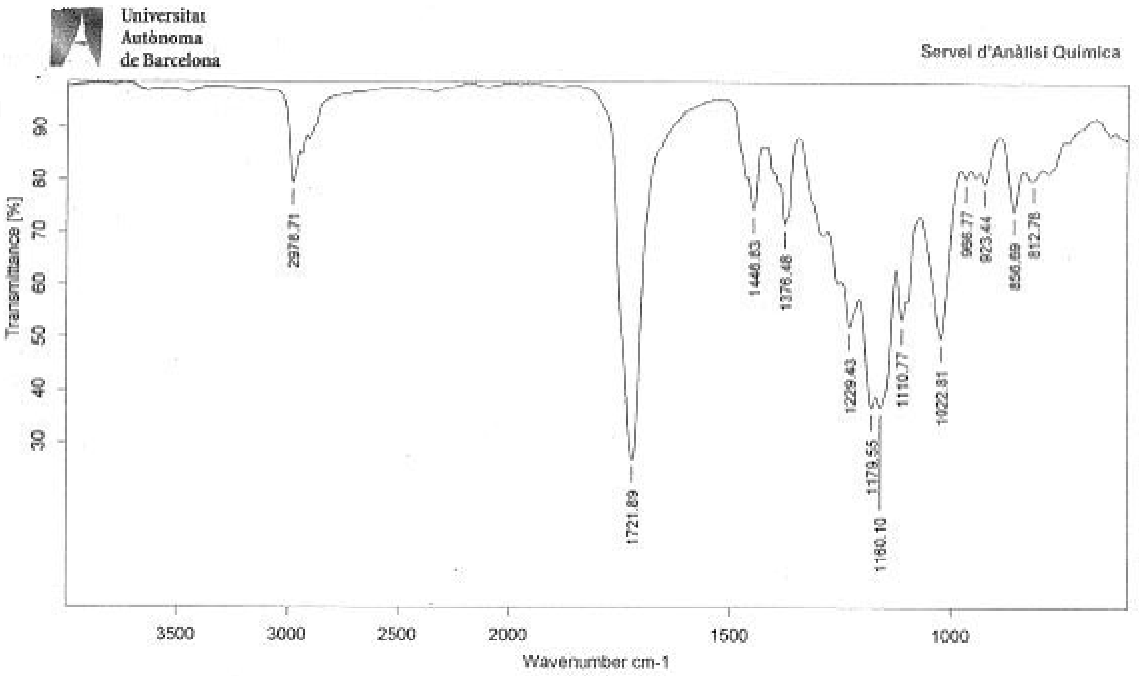
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

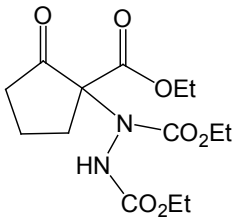


^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



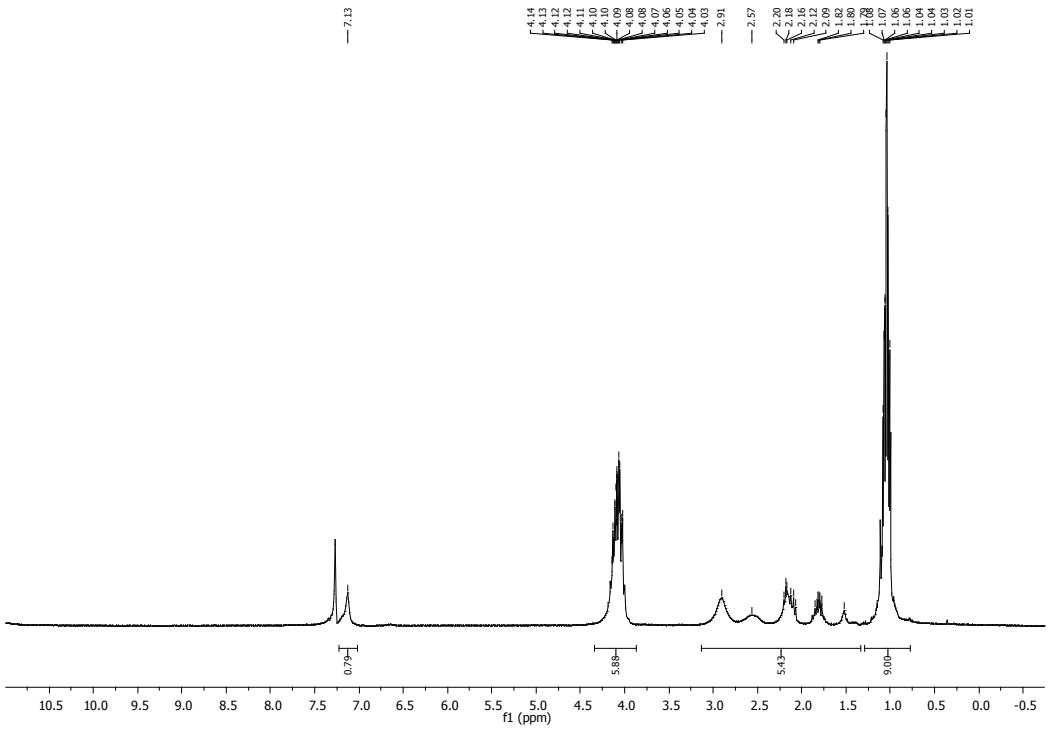
IR (ATR) ν (cm^{-1})



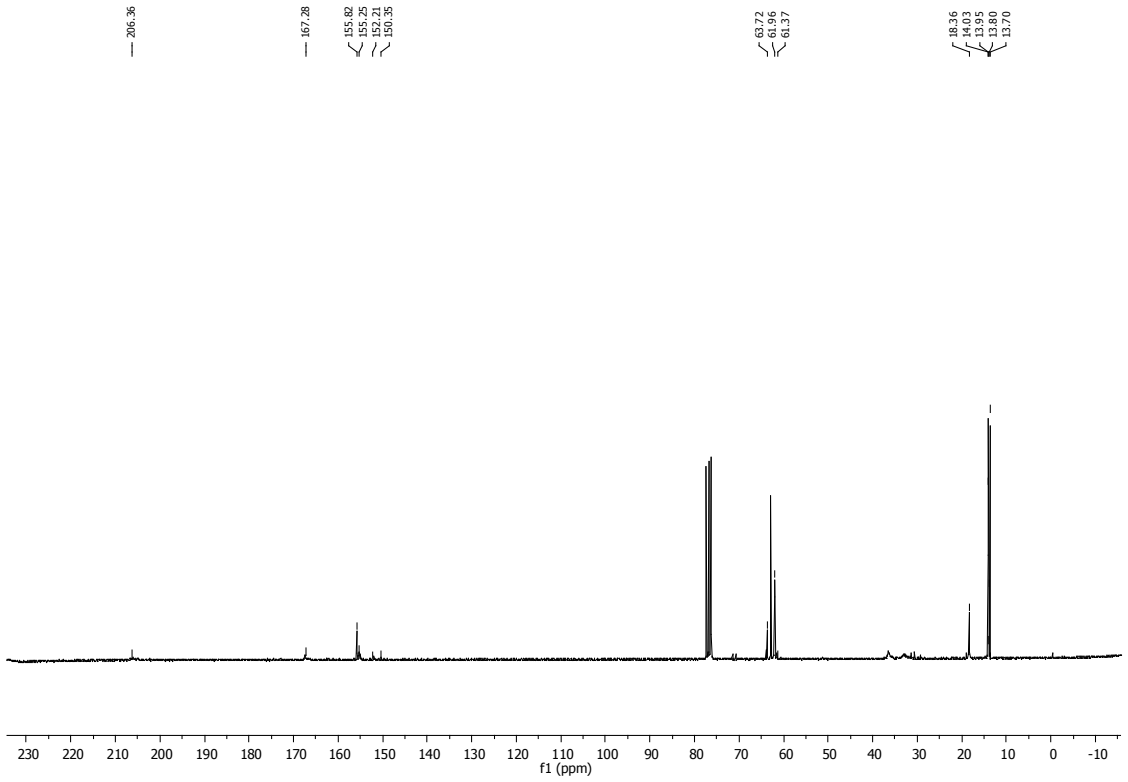


2-oxo-1-(1-*N,N'*-bis(etoxicarbonil)hidrazino)ciclopentancarboxilat d'etil, **100**

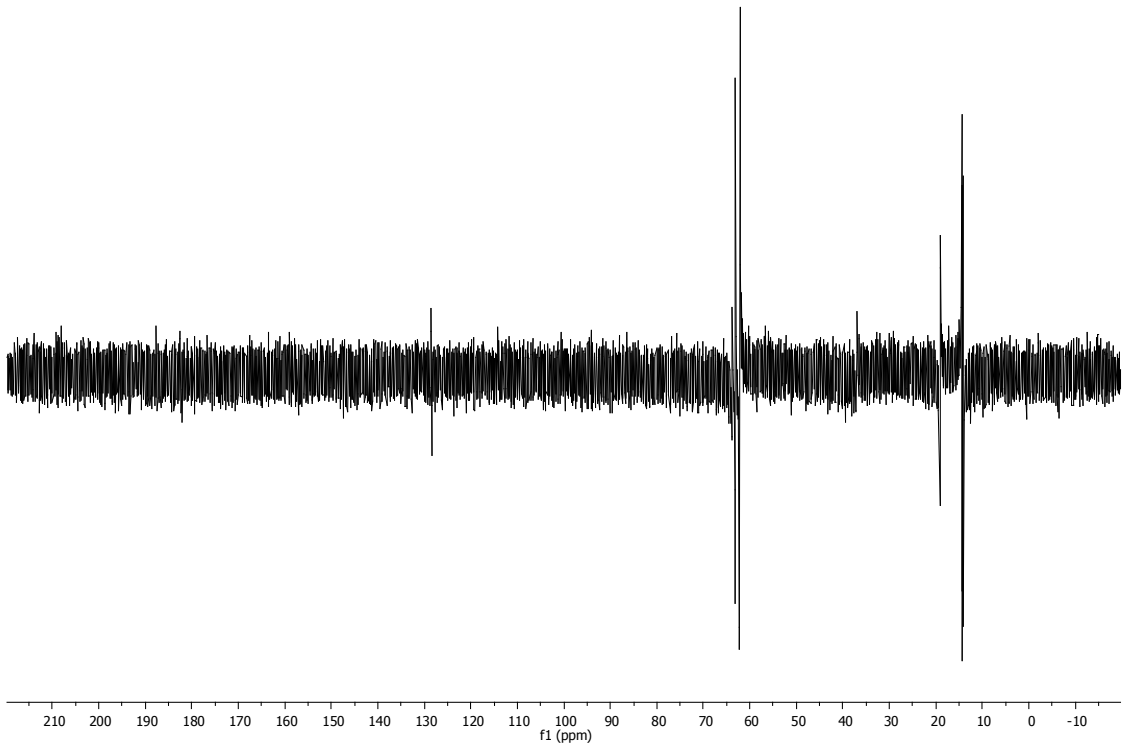
^{1}H-RMN (250MHz, benzè, 313 K) δ (ppm)



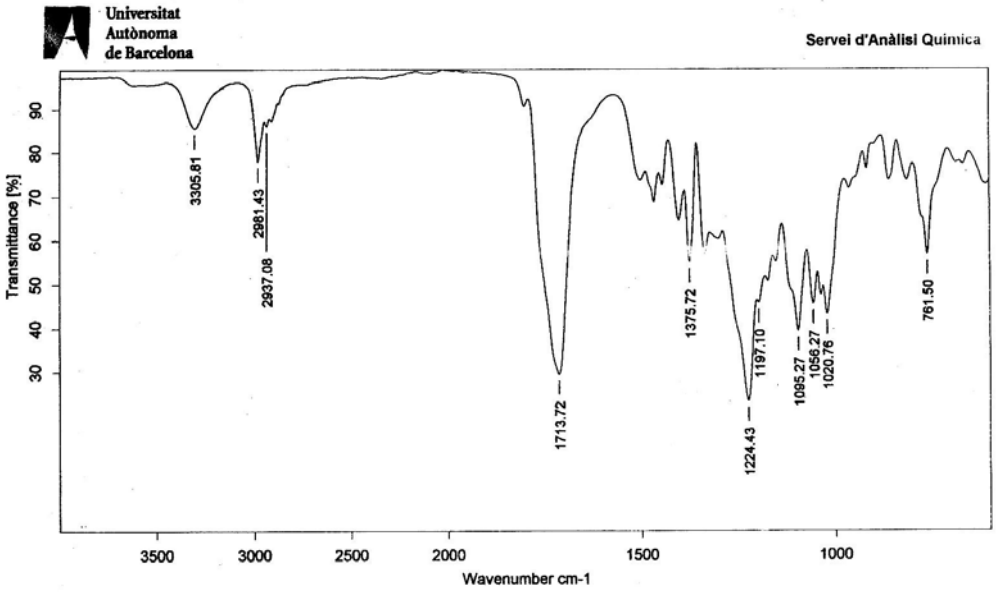
^{13}C-RMN (62.5MHz, benzè, 313 K) δ (ppm)

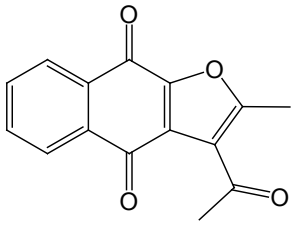


DEPT-135 (62.5 MHz, benzè, 313 K) δ (ppm)



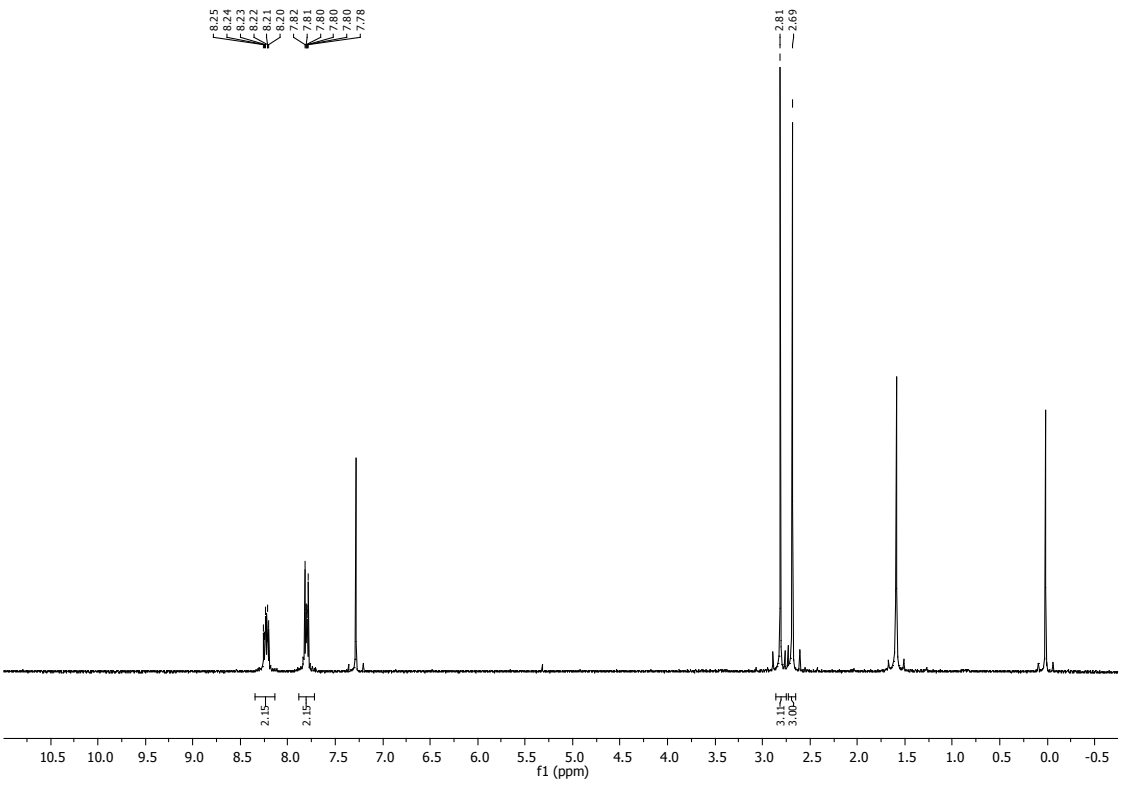
IR (ATR) ν (cm^{-1})



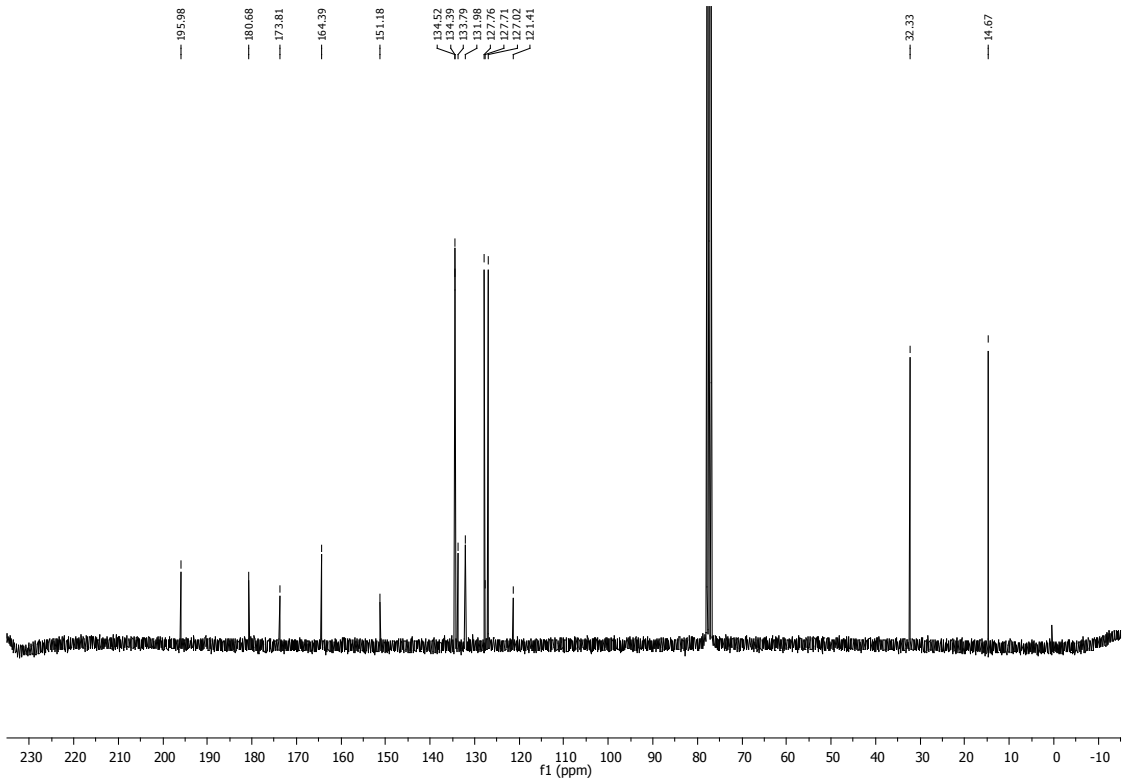


3-acetil-2-metil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, **116**

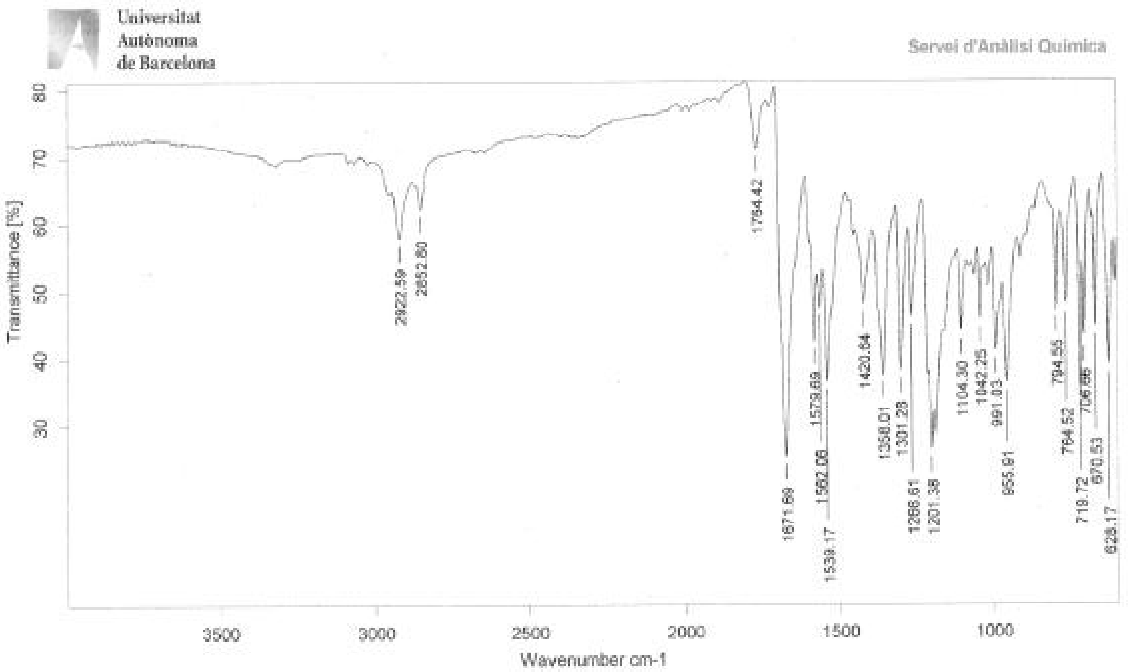
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

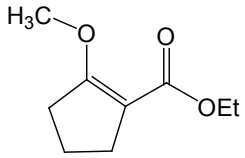


^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



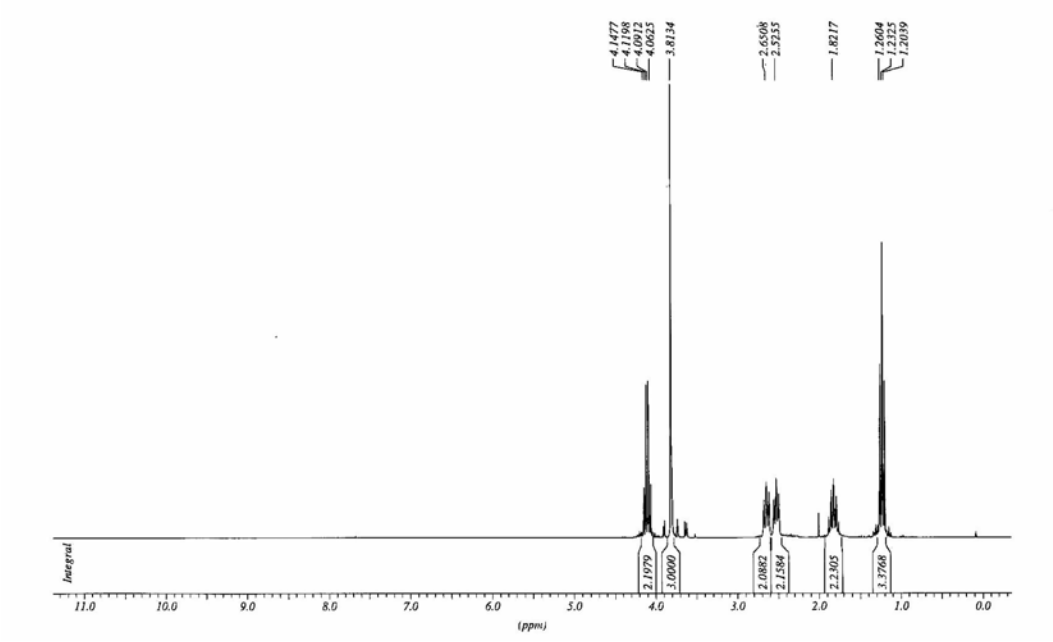
IR (ATR) ν (cm^{-1})



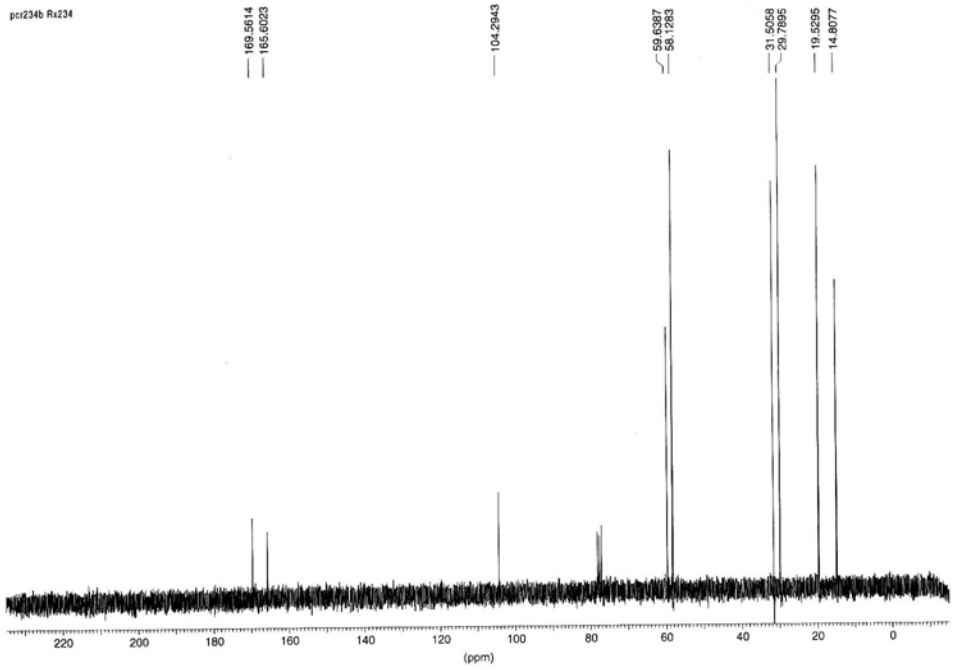


2-metòxid-ciclopentancarboxilat d'etil, **119**

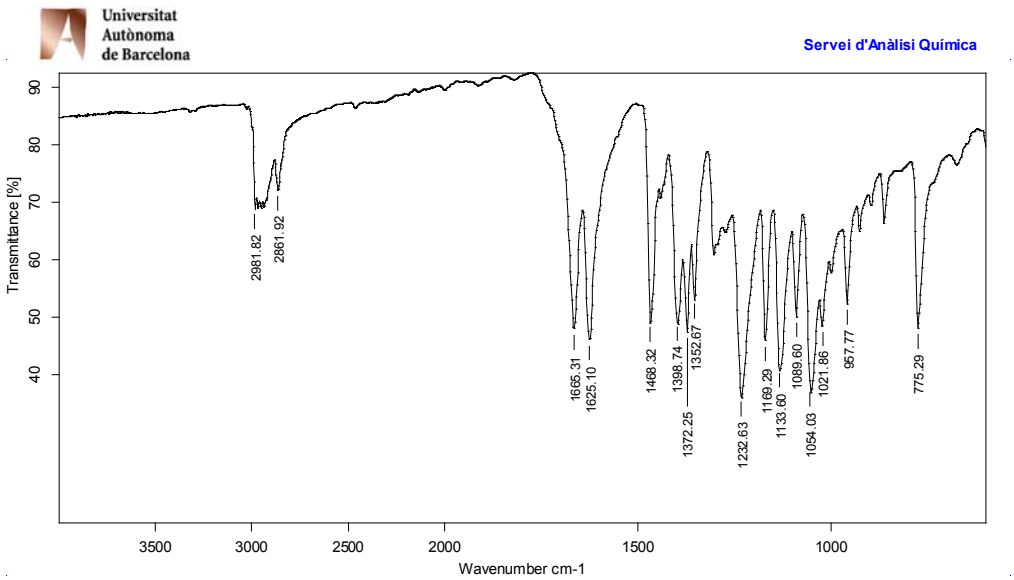
^{1}H-RMN (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



^{13}C-RMN (62.5MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)



IR (ATR) ν (cm^{-1})


Universitat
Autònoma
de Barcelona
Servei d'Anàlisi Química
Transmittance [%]
90
80
70
60
50
40
2981.82
2861.92
1665.31
1625.10
1468.32
1398.74
1352.67
1372.25
1232.63
1169.29
1133.60
1089.60
1054.03
1021.86
957.77
775.29
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Wavenumber cm-1