



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat i formació Continuada

Departament de Química

**Estudis mecanístics i aplicacions sintètiques de les
reaccions de ciclopropanació amb diazoalcans i
addició de *N*-alquilhidroxilamines a olefines quirals.**

Memòria presentada a l'Escola de
Doctorat de la Universitat
Autònoma de Barcelona per optar
al grau de Doctora en Química per
Elena Muray i Miquel

Vist i plau,

Vicenç Branchadell i Gallo

Rosa M. Ortuño Mingarro

Cerdanyola del Vallès, Octubre de 2001.

Abreviacions

Ac	Acetil
ADF	<i>Amsterdam Density Functional</i>
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AM1	<i>Austin Method 1</i>
B3LYP	Funcional de bescanvi de Becke 3 i correlació de Lee, Yang i Parr
BLYP	Funcional de bescanvi de Becke i correlació de Lee, Yang i Parr
Bn	Benzil
Boc	Carbamat de <i>tert</i> -butil
BP86	Funcional de bescanvi de Becke i correlació de Perdew del 86
BPW91	Funcional de bescanvi de Becke i correlació de Perdew i Wang del 91
Bu	Butil
Bz	Benzofenona
CASSCF	<i>Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
Cbz	Carbamat de benzil
CCF	Cromatografia de capa fina
CCSD(T)	<i>Coupled Cluster</i> amb simples i dobles excitacions i estimació de les triples.
CG	Cromatografia de gasos
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiïmida
DFT	Teoria del funcional de la densitat
DME	Dimetoxietà
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
e.d.	Excés diastereoisomèric
e.e.	Excés enantiomèric
EM	Espectroscòpia de masses
ET	Estat de transició
Et	Etil
GVB	<i>Generalized Valence Bond</i>
HF	<i>Hartree Fock</i>

HPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució
IE	Impacte electrònic
iPr	Isopropil
IQ	Ionització química
IR	Espectroscòpia infraroja
LDA	Diisopropilamidur de liti
Me	Metil
ml	Mil·lilitre
MP2	Møller Pleset
Ms	Mesil
NOEDIFF	Efecte Nuclear Overhauser diferencial
Ph	Fenil
PLE	Esterassa de fetge de porc
PM3	<i>Parametric Method 3</i>
ppm	Parts per milió
QCISD	Interacció de configuracions quadràtica amb simples i dobles excitacions
Rdt	Rendiment
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
S ₀	Estat fonamental
t.a.	Temperatura ambient
T ₁	Primer estat excitat triplet
TCDI	1,1'-tiocarbonildimidazole
THF	Tetrahidrofurà
TZP	Triple zeta amb funcions de polarització
UV	Espectroscòpia ultraviolat-visible

Les publicacions científiques ja realitzades a partir dels resultats d'aquesta Tesi Doctoral han estat les següents:

* **“Theoretical Study of the Mechanism of the Addition of Diazomethane to Ethylene and Formaldehyde. Comparison of Conventional *ab Initio* and Density Functional Methods”**, V. Branchadell, E. Muray, A. Oliva, R. M. Ortuño, C. Rodríguez-García, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 10106-10112.

* **“1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazomethane to Chiral Electron-Deficient Olefins: The Origin of the π -Facial Diastereoselection”**, E. Muray, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 388-396.

* **“Enantioselective Synthetic Approaches to Cyclopropane and Cyclobutane β -amino acids: Synthesis and Structural Study of a Conformationally Constrained β -Dipeptide”**, M. Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3569-3584.

* **“On the Z-E Photoisomerization of Chiral 2-Pentenoate Esters: Stationary Irradiation, Laser-Flash Photolysis Studies and Theoretical Calculations”**, E. García-Expósito, R. González-Moreno, M. Martín-Vilà, E. Muray, J. Rifé, J. L. Bourdelande, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6958-6965.

* **“Reaction between *N*-alkylhydroxylamines and chiral enoate esters: More experimental evidence for a cycloaddition-like process, a rationale based on DFT theoretical calculations, and stereoselective synthesis of new enantiopure β -amino acids”**, A. G. Moglioni, E. Muray, J. A. Castillo, A. Álvarez-Larena, G. Y. Moltrasio, V. Branchadell, R. M. Ortuño, acceptat al *J. Org. Chem.*

Agraïments

Aquesta Tesi Doctoral ha estat realitzada en col·laboració entre les Unitats de Química Orgànica i Química Física del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció dels Professors Rosa M. Ortuño i Vicenç Branchadell. A ells vull agrair molt sincerament els seus consells i recolzament, i la confiança que han dipositat en mi durant tot aquest temps. Voldria estendre el meu agraïment a aquells professionals del Departament que ens ajuden en les tasques del dia a dia: la Rosa, el Teo i el Miquel al Servei de Ressonància, el J. M. Paulís, l'Alba i el José Manuel al Servei d'Anàlisi Química i l'Àngel Álvarez al Servei de Cristal·lografia. Voldria agrair també a la Mercè com auxiliar de laboratori, a la Luna i la Montse com a secretàries la seva disponibilitat.

Agraeixo també al Ministerio de Educación y Cultura, així com a la Universitat Autònoma de Barcelona en aquest darrer any, el suport econòmic rebut.

Al Professor Antoine Baceiredo, li vull agrair molt especialment l'acolliment en el seu grup de recerca a la Université Paul Sabatier de Toulouse i l'oportunitat de col·laborar en un projecte que espero que doni molts més fruits dels que ja ha donat.

El temps ha passat de pressa, i ja fa cinc anys que vaig començar. De tot aquest temps tinc un record molt especial dels meus companys tant de laboratori com de despatx. Agraeixo els qui em van ensenyar a donar els primers passos a l'inici de la meva tasca investigadora Jime i Miguel, que formaven part d'aquell entranyable Dream Team. D'ells vaig aprendre moltes coses. Posteriorment va arribar el CQC: Marta, Gerard, Robert, Joan, Rafa, Cristóbal, Elena G., Gemma i Beta amb els que espero sincerament que continuem en contacte i amb els que vam compartir moltíssims bons moments, especialment els fantàstics dinars de divendres amb el tema de la setmana. Molts ànims als que us heu incorporat més recentment i no tan recentment Sandra, Raúl i Ona, i al Jose voldria desitjar-li molta sort en el món de la investigació. Per descomptat agraeixo molt la infinita paciència dels companys de "quifi" que sempre m'han ajudat en

els ja habituals problemes informàtics des dels primers moments, Luís, Òscar, Jean-Didier, fins els més recents Xavi, Marc i Adrià promotors del gabinet psicològic. Als més nous Erika i Albert també us desitjo molta sort.

Així mateix vull fer extensiu el meu record i profund agraïment a la resta de companys de les Unitats de Química Orgànica i Química Física pel petit o gran cop de mà que m'han donat en un o altre moment.

No puc oblidar-me de les *girls* de la promoció que amb el pas del temps han esdevingut grans amigues. M'agradaria agrair molt especialment a la Marta S. i a la Núria (comissió oficial de festes) la seva amistat i el fet que sempre han estat disposades a trobar el moment per ajudar o simplement per escoltar.

Finalment, voldria agrair a la meva família el recolzament i els ànims que sempre m'han donat en els moments fàcils i en els difícils. I sobretot vull agrair al Sergi tot el que compartim i que sempre m'hagi fet costat.

A tots vosaltres, als que llegireu o no llegireu la memòria però si més no donareu un cop d'ull als agraïments, a tots vosaltres que m'heu ajudat a arribar fins aquí:

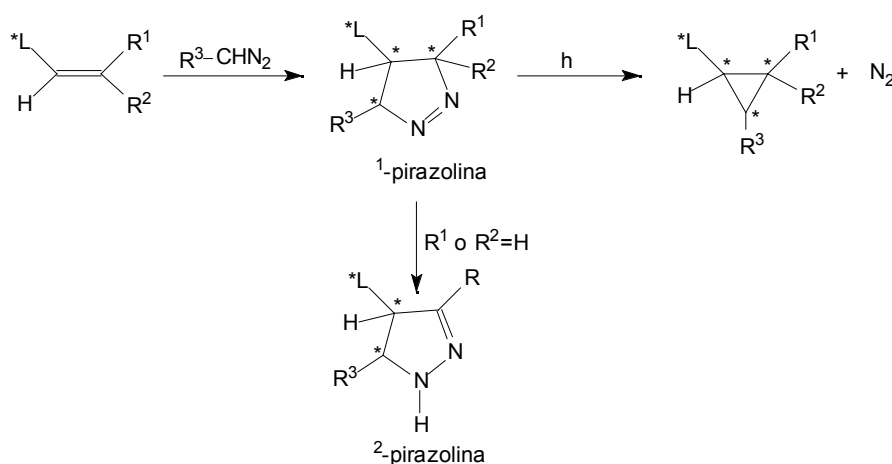
MOLTES GRÀCIES

*Als meus pares i germanes,
i al Sergi*

CAPÍTOL 1

1 INTRODUCCIÓ

Entre els mètodes sintètics que impliquen processos de cicloaddició, presenten especial relleu les reaccions de ciclopropanació d'olefines deficientes en electrons, mitjançant l'addició de diazoalcans seguida de la fotòlisi de la ¹-pirazolina formada. La utilització de substrats olefínics quirals per induir la configuració absoluta dels centres estereogènics formats confereix a aquest mètode una gran versatilitat per la síntesi de gran quantitat de derivats ciclopropànics d'interès, òpticament actius. El control de la diastereoselectivitat -facial en el procés de cicloaddició així com de l'estereoespecificitat en la fotòlisi de la pirazolina són factors crucials per a l'obtenció dels compostos ciclopropànics de manera estereoselectiva (**Esquema 1**). Quan un dels substituents R¹ o R² és un àtom de H (olefines disubstituïdes), la ¹-pirazolina tautomeritza ràpidament cap a la formació d'una ²-pirazolina, la fotòlisi de la qual generalment no és possible degut principalment a la seva major estabilitat.



Esquema 1. Mètode de ciclopropanació. $*L$ = grup carbonat portador de centres quirals.

R^1 o R^2 o ambdós = grup funcional atraient d'electrons.

Els derivats ciclopropànics s'han utilitzat en el nostre grup de recerca per a sintetitzar aminoàcids^{1,2,3} i nucleòsids ciclopropànics⁴, així com peptidomimètics⁵. Alguns d'aquests productes són d'origen natural amb funcions importants en el metabolisme vegetal, i d'altres posseeixen activitat biològica demostrada com a neurotransmissors, agents antitumorals, o components d'antibiòtics. Els aminoàcids ciclopropànics són interessants, ja que en base a la restricció conformacional que els confereix l'anell de ciclopropà, incorporats a cadenes peptídiques, milloren l'activitat dels peptidomimètics respecte a la de les proteïnes naturals, o bé serveixen per a ésser utilitzats com a sondes mecanístiques en estudis biosintètics⁶.

També en el camp de la síntesi de productes amb activitat biològica, des dels treballs de J. E. Baldwin el 1984, l'addició d'hidroxilamines *N*-substituïdes a èsters , – insaturats ha estat utilitzada com a mètode per a l'obtenció d'isoxazolidin-5-ones⁷ (**Esquema 2**). Concretament la reacció entre *N*-alquilhidroxilamines i èsters conjugats^{8,9,10}, lactones^{11,12} o lactames¹³ s'ha utilitzat per a la síntesi de nucleòsids^{9,10,14}, carbapenems^{11a} i -aminoàcids¹⁵, entre d'altres productes d'interès.

¹ J. M. Jiménez, J. Rifé, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 537.

² J. M. Jiménez, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3203-3208.

³ J. Rifé, G. A. Lajoie, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8958-8961.

⁴ J. Rifé, R. M. Ortuño, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1221-1223.

⁵ M. Díaz, J. M. Jiménez, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2465.

⁶ C. H. Stammer, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2234; K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett* **1994**, 575.

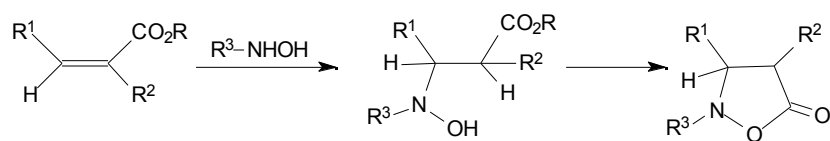
⁷ J. E. Baldwin, L. M. Harwood, M. J. Lombard, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 4363.

⁸ S. W. Baldwin, J. Aubé, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 179.

⁹ (a) Y. Xiang, H.-J. Gi, D. Niu, R. F. Schinazi, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7430; (b) D. Niu, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2456.

¹⁰ (a) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3945; (b) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5575.

¹¹ (a) Maciejewski, I. Panfil, C. Belzecki, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10363; (b) M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 135; (c) M. Jurczak, D. Socha, M.



Esquema 2. Síntesi d'isoxazolidin-5-ones per reacció entre *N*-alquilhidroxilamines i èsters conjugats.

Aquesta reacció va ser considerada com una addició conjugada 1,4 (tipus Michael) de la hidroxilamina a l'èster α, β -insaturat per donar un β -hidroxiaminoèster que per ciclització rendia la corresponent isoxazolidinona, fins els treballs de Zhao¹⁶, on es postula un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic. La combinació del curs estereocontrolat d'aquesta reacció, amb la utilització de reactius o substrats quirals, constitueix un mètode molt atractiu per a la síntesi estereoselectiva de productes òpticament actius i d'interès biològic, i per tant, és important conèixer l'origen de la diastereoselectivitat d'aquest procés.

D'acord amb el que s'ha explicat anteriorment i els treballs realitzats en la present tesi doctoral, en aquesta introducció es presentaran els precedents sobre l'addició de diazocompostos a dobles enllaços conjugats a grups electroatracients en compostos quirals i la fotòlisi de les 1-pirazolines intermèdies formades, així com del mecanisme d'addició de *N*-alquilhidroxilamines a èsters α, β -insaturats.

Chmielewski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1411; (d) J. Frelek, I. Panfil, P. Gluzinski, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3415; (e) I. Panfil, W. Abramski, M. Chmielewski, *Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1395.

¹² S. Pan, J. Wang, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4.

¹³ N. Langlois, O. Calvez, M.-O. Radom, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8037.

¹⁴ S. Pan, N. M. Amankulor, K. Zhao, *Tetrahedron report number 454*, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6587.

¹⁵ T. Ishikawa, K. Nagai, T. Kudoh, S. Saito, *Synlett* **1998**, 1291.

¹⁶ D. Niu, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456.

Els precedents sintètics sobre la preparació de α -aminoàcids i nucleòsids ciclopropànics es detallaran en el capítol 7.

1.1 Addicions 1,3-dipolars de diazoalcans a olefines

Les cicloaddicions 1,3-dipolars a alquens han tingut una extensa aplicació en la química orgànica sintètica, ja que ens permeten obtenir productes interessants com per exemple sucres i aminosucres, productes naturals com alcaloides, antibiòtics, agents antitumorals i antivírics^{17,18}. Un mètode com aquest presenta una sèrie d'avantatges: (i) es formen dos nous enllaços en una mateixa reacció, (ii) les condicions solen ser suaus permetent la presència de grups funcionals (iii) es poden generar gran quantitat d'heterocicles variant el dipol, (iv) la regioselectivitat del procés és previsible en base a la teoria dels orbitals frontera.

Actualment sembla que un mecanisme concertat és el més acceptat per aquest tipus de reaccions¹⁹, i conseqüentment, la geometria de l'alquè es manté en el producte. En els últims 20 anys s'han realitzat molts estudis amb la finalitat de controlar la configuració absoluta dels cicloadductes formats, mitjançant l'ús de dipols i/o dipolaròfils quirals²⁰ i de catalitzadors quirals obtenint-se resultats satisfactoris²¹.

¹⁷ "1,3-Dipolar cycloaddition chemistry", A. Padwa, Ed., Wiley, New York, **1984**.

¹⁸ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 253; A. Kamimura, *Synth. Org. Chem. Jpn.* **1992**, 808; M. Cinquini F. Cozzi, "1,3-Dipolar cycloadditions", a "Houben Weyl E21c. Stereoselective synthesis", G. Thieme, Stuttgart, **1995**, p. 2953.

¹⁹ W. T. Borden, R. J. Loncharich, K. N. Houk, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1988**, *39*, 213.

²⁰ M. T. Reetz, F. Kayser, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3453; R. Müller, T. Leibold, M. Pätz, V. Jäger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1295; S. E. Denmark, M. E. Schnute, L. R. Marcin, A. Thorarensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3205; D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791; C. Baldoli, P. Del Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, A. Papagni, A. Albinati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1711; R. C. F. Jones, K. J. Howard, J. S. Snaith, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1707; G. Galley, J. Hübner, S. Anklam, P. G.

En aquest tipus de cicloaddicions a olefines quirals, s'utilitza la nomenclatura *sin* i *anti* per distingir la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques del doble enllaç. Definirem la nomenclatura *sin/anti* pel cas del diazometà, però aquesta, és aplicable a altres dipols.

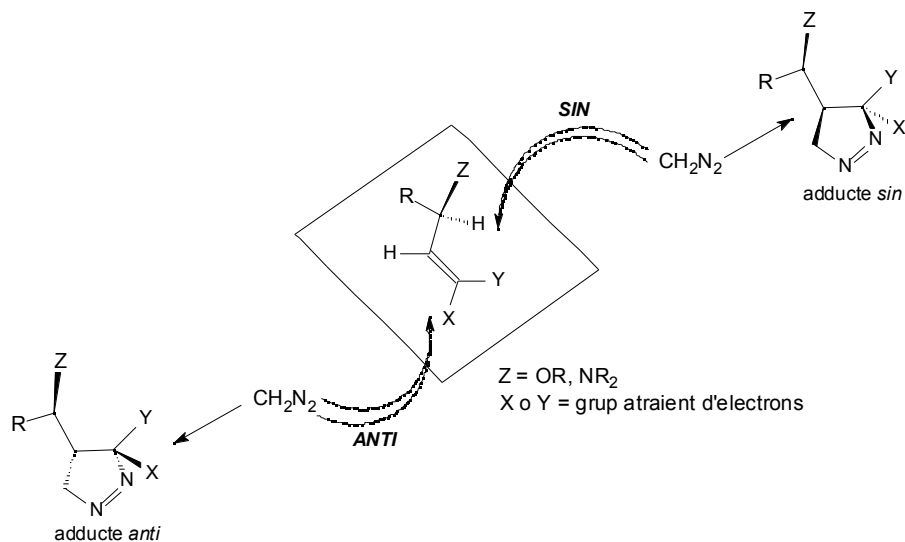


Figura 1. Nomenclatura *sin/anti* per l'addició de diazometà a una olefina quiral.

Si es suposa la conformació congelada dels substituents del centre quiral tal com la que es representa a la **Figura 1**, es defineix la cara *sin* del doble enllaç, com la que correspon a un atac del diazometà pel costat on apunta el grup Z del centre asimètric, que donarà lloc a l'adducte que anomenarem *sin*. D'altra banda, un atac del dipol per la cara oposada donarà lloc a l'adducte *anti*. Aquests adductes, són

Jones, M. Pätzl, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6307; R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1823; P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5575.

²¹ K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4435; K. V. Gothelf, I. Thomsen, K. A. Jørgensen, *ibid.* **1996**, 118, 59.

diastereoisomèrics entre si, degut a la presència en la molècula de substrat d'un centre quiral de configuració absoluta determinada.

Hi ha descrits a la bibliografia nombrosos treballs on s'estudia la diastereoselectivitat -facial de cicloadicions 1,3-dipolars a èsters i cetones quirals -alcoxi-, -insaturats. Quan aquests compostos s'addicionen a ilurs d'azometi^{22a,b}, nitrones^{22a,c} i òxids de nitril^{22a,d} s'obtenen predominantment els isòmers *anti*, mentre que quan s'addicionen a nitrilimines^{22e}, nitronats de silil^{22f}, diazometà^{22g,h} i altres diazocompostos^{22h} s'obtenen majoritàriament els isòmers *sin*.

1.1.1 Precedents bibliogràfics en l'estudi de l'addició de diazometà a olefines quirals

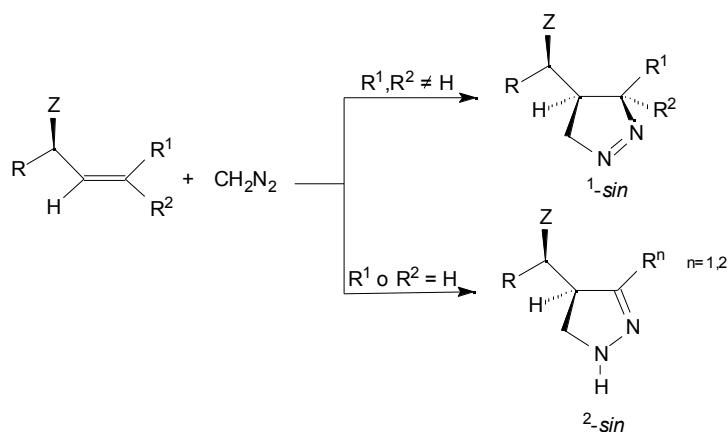
Pel que fa a les addicions de diazometà sobre substrats olefínics quirals com els representats a l'**Esquema 3**, Raimondi²³ va obtenir uns excessos diastereoisomèrics del 96% a favor de l'adducte *sin* per la reacció d'addició de diazometà sobre els substrats **1** i **2-Z,E**. En el nostre grup de recerca l'addició de diazometà va donar també excel·lents excessos diastereoisomèrics que van del 96% en el cas dels substrats **3-Z,E**²⁴ a

²² (a) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8629; (b) G. Galley, J. Liebscher, M. Pätzelt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005; (c) F. Busqué, P. De March, M. Figueredo, J. Font, M. Montsalvatge, A. Virgili, A. Álvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578; (d) V. Jäger, I. Müller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrler, B. Häfele, D. Schröter, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1985**, *8*, 79; (e) L. Grubert, G. Galley, M. Pätzelt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1137; (f) G. Galley, P. G. Jones, M. Pätzelt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2073; (g) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry (ECHET96)*. CD-ROM inclòs a *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, no 6; (h) G. Galley, M. Pätzelt, P. G. Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1631.

²³ L. Raimondi, *Gazz. Chim. It.* **1997**, *127*, 167.

²⁴ M. Martín-Vilà, N. Hanafi, J.M. Jiménez, A. Álvarez-Larena, J. F. Piniella, V. Branchadell, A. Oliva, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3581.

superiors al 98% pels substrats **4-Z,E** i **5-Z,E**¹. En tots aquests casos, es pot comprovar que la selectivitat facial de l'addició de diazometà és *sin*, independentment de l'estereoquímica *Z/E* dels substrats emprats. S'ha de fer notar que en tots els substrats representats a l'**Esquema 3** i **Taula 1**, com a mínim un dels grups R¹ o R² és un èster.



Esquema 3. Reaccions estudiades a la bibliografia.

Taula 1. Precedents sintètics de la cicloadició de diazometà a olefines quirals.

	R, Z	R ¹	R ²	Pirazolina (% e.d.)
1		CO ₂ Me	CO ₂ Me	6-<i>sin</i> (96)
2-Z		CO ₂ Me	H	7-<i>sin</i> (96)
2-E		H	CO ₂ Me	8-<i>sin</i> (96)
3-Z		CO ₂ Me	H	9-<i>sin</i> (96)
3-E		H	CO ₂ Me	10-<i>sin</i> (96)
4-Z		NHBoc	CO ₂ Me	11-<i>sin</i> (>98)
4-E		CO ₂ Me	NHBoc	12-<i>sin</i> (>98)
5-Z		NHCbz	CO ₂ Me	13-<i>sin</i> (>98)
5-E		CO ₂ Me	NHCbz	14-<i>sin</i> (>98)

A nivell teòric, les reaccions de cicloaddició 1,3 dipolars han estat estudiades mitjançant diferents mètodes semiempírics (AM1, MNDO, MINDO)²⁵, mètodes *ab initio*^{26,27}, i mètodes del funcional de la densitat²⁸.

Els resultats obtinguts per Sosa i col·laboradors²⁸ en l'estudi de diferents tipus de cicloaddicions 1,3-dipolars emprant els mètodes basats en el funcional de la densitat (DFT), estan en bon acord amb els obtinguts usant mètodes *ab initio* convencionals. Això converteix els mètodes DFT en eines útils per a l'estudi teòric d'aquest tipus de reaccions.

Raimondi i col·laboradors^{22a} han estudiat a nivell semiempíric (PM3) i *ab initio* (RHF/3-21G) les estructures dels estats de transició per les addicions 1,3 dipolars de 5 dipols diferents sobre diversos alquens. En aquest treball s'avalua la distribució de càrrega en les estructures dels estats de transició de la reacció entre els diferents dipols i etilè. En funció d'aquesta distribució de càrrega calculada, es pot predir una major o menor selectivitat de la reacció. Tot i així, fent aquesta consideració només es tenen en compte aspectes electrònics, mentre que experimentalment els resultats obtinguts són un balanç de factors estèrics i electrònics. Per tant, conclouen que són necessàries més consideracions.

Houk i col·laboradors²⁹ van racionalitzar la selectivitat π -facial de les addicions a dobles enllaços en base a l'anomenat efecte "*anti-periplanar*". Aquest efecte es

²⁵ R. Sustmann, W. Sicking, M. Felderhoff, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 783.

²⁶ J. J. W. Mc Douall, M. A. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4642.

²⁷ L. Nyulászi, P. Várnai, W. Einfeld, M. Regitz, *J. Comput. Chem.*, **1997**, *18*, 609.

²⁸ C. Sosa, J. Andzelm, C. Lee, J. F. Blake, B. L. Chenard, T. W. Butler, *Int. J. Quant. Chem.*, **1994**, *49*, 511.

²⁹ P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2438.

fonamentava en el model proposat per Felkin³⁰ i ampliat teòricament per Ahn³¹ (**Figura 2**) per addicions de nucleòfils a compostos carbonílics quirals, segons el qual, l'èxit de les prediccions de selectivitat facial derivaven de la major preferència dels nucleòfils per atacar en direcció anti-periplanar respecte el grup més voluminós del centre quiral. L'objectiu del treball de Houk, era veure que l'efecte anti-periplanar proposat pel model de Felkin-Ahn, resultava aplicable també a sistemes en general, i a processos que implicaven atacs electròfils i radicalaris.

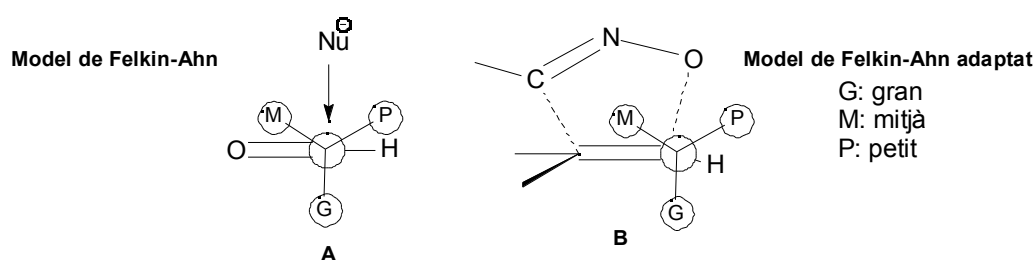


Figura 2. A: Model de Felkin-Ahn per atacs de nucleòfils a compostos carbonílics quirals.
B: Model de Felkin-Ahn adaptat a cicloaddicions d'òxids de nitril a alquens quirals.

En referència a processos de cicloaddició, el mateix Houk³² posteriorment va desenvolupar un model basat en l'anomenat efecte "alcoxi interior" per explicar la selectivitat facial de les addicions d'òxids de nitril a èters al·lílics quirals, que va ser posteriorment aplicat amb èxit per Raimondi i col·laboradors^{33,34} per addicions d'òxids de nitril i de diazometà a diferents adductes de Baylis-Hillman (èsters α -alcoxi-, β -insaturats). Houk va definir les posicions anti, interior i exterior, pels diferents substituents del centre quiral de l'olefina respecte l'atac del dipol.

³⁰ M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199.

³¹ N. T. Ahn, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1977**, 1, 61; N. T. Ahn, *Top. Current Chem.*, **1980**, 88, 145.

³² K. N. Houk, S. R. Moses, Y. D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3880.

³³ L. Raimondi, Y. D. Wu, F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 4409.

³⁴ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4697.

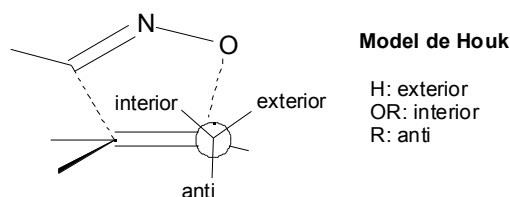


Figura 3. Model proposat per Houk per a l'estat de transició de l'addició d'òxid de nitril sobre diferents èters i alcohols al·lílics quirals.

Segons aquest model, un substituent alquílic prefereix la posició anti per raons bàsicament estèriques. D'altra banda, la posició preferida per un substituent alcoxil és l'interior que s'explica en base a factors estereoelectrònics: la posició anti s'evita perquè afavoreix una transferència de la densitat electrònica de l'orbital $(C=C)$ a l'enllaç $(C-O)$. Aquesta interacció es veu minimitzada quan el substituent alcoxil ocupa la posició interior o exterior, però la posició "alcoxil exterior" es troba desafavorida per l'existència d'una repulsió electrostàtica entre l'àtom d'oxigen de l'alcoxil i l'àtom d'oxigen del dipol que es troba carregat negativament. Com a resultat d'això s'observa una preferència conformacional de l'alcoxil per col·locar-se en posició interior. Això és al que Houk va anomenar efecte "*alcoxil interior*".

Posteriorment, Raimondi²³ va adaptar el model basat en l'efecte "*alcoxil interior*" a cicloaddicions de diazometà, basant-se en els mateixos principis que Houk. A l'igual que aquest, va arribar a la conclusió que un substituent alcoxil sempre evita la posició anti. Però concloué que l'estabilitat relativa entre les conformacions alcoxil-interior o alcoxil-exterior depenia de les interaccions electrostàtiques amb el dipol. Si el fragment del dipol que reacciona amb el carboni olefínic que suporta el centre quiral es troba carregat negativament, com en el cas dels òxids de nitril, la posició alcoxil exterior es veu molt desafavorida per l'existència de repulsions electrostàtiques (Model de Houk). Mentre que si aquest fragment del dipol no presenta una càrrega negativa, com en el cas del diazometà, aquesta interacció entre el dipol i l'oxigen de l'alcoxil esdevé estabilitzant i afavoreix la conformació "*alcoxil-exterior*" (Model de Raimondi).

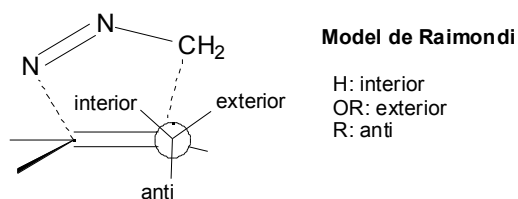
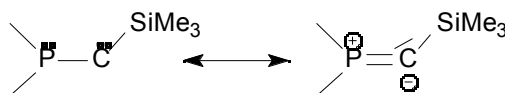


Figura 4. Model de Raimondi per addicions de diazometà a olefines quirals.

1.1.2 Precedents bibliogràfics en l'estudi de l'addició de fosfinildiazoalcans a substrats olefínics

El grup de recerca dirigit pels Drs. G. Bertrand i A. Baceiredo de la Universitat Paul Sabatier de Toulouse, és un dels pioners en l'estudi i generació a partir de fosfinildiazo compostos, de carbens estables (**Figura 5**), que poden ésser evidenciats mitjançant diferents tècniques, i fins i tot, mitjançant difracció de Raigs X.



Fosfinilcarbans

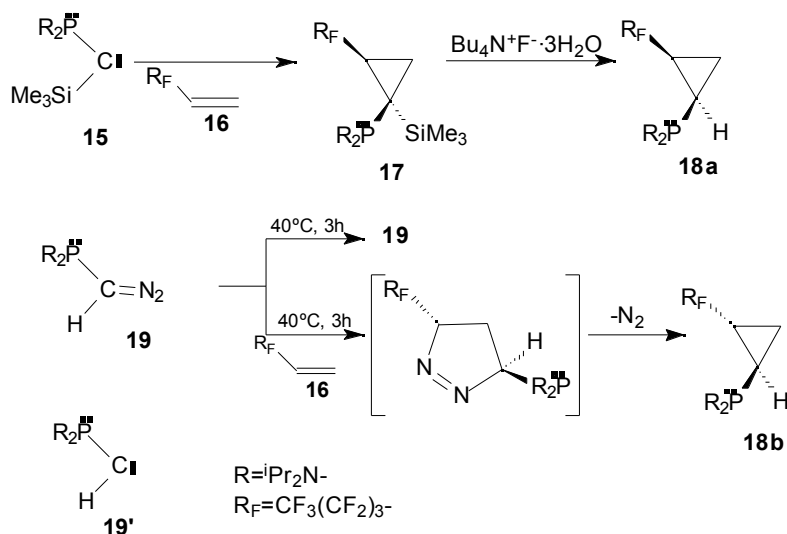
Figura 5. Fosfinilcarbans estables.

Se sap que l'estabilitat d'aquest tipus de carbens radica en la capacitat donadora del parell d'electrons no enllaçant de l'àtom de P, a l'orbital p formalment buit del centre carbènic³⁵.

En l'estudi de la reactivitat d'aquest tipus de carbens es va evidenciar un fet curiós³⁵. Com es pot observar a l'**Esquema 4**, quan el fosfinilsililcarbè **15** es fa reaccionar amb 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nanofluorohex-1-è, **16**, dóna quantitativament com a

³⁵ T. Kato, H. Gornitzaka, A. Baceiredo, A. Savin, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 998.

únic diastereoisòmer el ciclopropà **17a**, i la hidròlisi de l'èter de silil rendeix **18a**. En aquest cas, es pot veure com en l'anell ciclopropànic, el grup R_F i el grup fosfino queden en configuració relativa *cis*. D'altra banda quan es fa reaccionar el diazocompost **19** (precursor del carbè **19'**), amb l'alquè monosubstituit **16** s'obté el compost **18b**, en el qual el grup R_F i el fosfino es troben en configuració relativa *trans*. Donat que **19** no extreuix nitrogen en les condicions de reacció, aquests resultats s'expliquen en base a que ambdues reaccions transcorren mitjançant dos mecanismes diferents.



Esquema 4. Reaccions d'olefines amb fosfinilcarbèns i fosfinildiazocompostos.

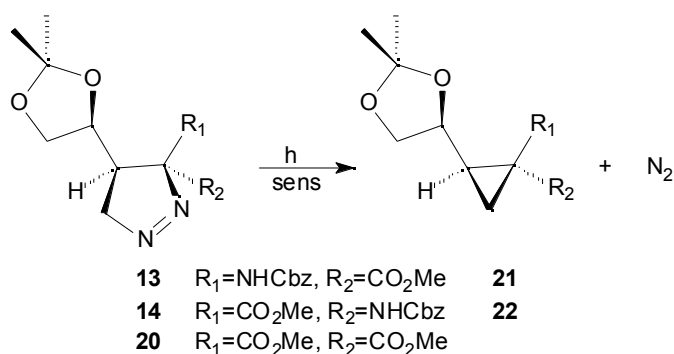
La reacció entre **15** i **16** transcorre mitjançant l'addició de l'espècie carbènica al doble enllaç, mentre que la segona reacció transcorre mitjançant l'addició 1,3-dipolar del diazocompost seguida de la pèrdua de N_2 a partir de la pirazolina formada, per acabar rendint el compost ciclopropànic **18b** (**Esquema 4**).

Fins al moment, la reactivitat d'aquests diazocompostos només havia estat provada sobre olefines no quirals. La utilització d'olefines quirals podria conduir a productes interessants des d'un punt de vista sintètic, perquè s'obtidrien ciclopropans trifuncionalitzats i si es confirma que l'addició ocorre de manera estereoselectiva, ens

trobaríem davant d'un mètode molt eficient per sintetitzar ciclopropans polifuncionalitzats i òpticament purs.

1.2 Fotòlisi de Δ^1 -pirazolines

El procés de fotòlisi d'azocompostos, tant directa com per fotosensibilització, ha estat utilitzat. En el nostre grup de recerca, el Dr. J. M. Jiménez³⁶ i posteriorment J. A. Castillo han estudiat mitjançant Fotòlisi de Flaix la descomposició fotoquímica de les pirazolines representades a l'**Esquema 5**. Aquesta tècnica permet estudiar el comportament de les espècies excitées generades en irradiar un substrat amb un làser d'una longitud d'ona determinada. L'estudi es basa en l'observació dels espectres d'absorció de dites espècies, veient la seva evolució en el temps.



Esquema 5. Pirazolines estudiades mitjançant Fotòlisi de Flaix.

³⁶ J. M. Jiménez, J. L. Bourdelande, R. M. Ortuño, *Tetrahedron*, **1997**,53, 3777.

Prèviament, J. M. Jiménez³⁶ havia estudiat la fotòlisi de les pirazolines **13** i **14** mitjançant irradiacions en continu, amb la finalitat d'investigar la influència del dissolvent, la concentració, la temperatura i els sensibilitzadors en la reactivitat i la selectivitat del procés. D'aquesta manera, es va trobar que les millors condicions de reacció, tant per l'increment de la velocitat de la mateixa, com per l'absència de subproductes del tipus olefínic, implicaven una baixa concentració de pirazolina (0.02 M) en CH₂Cl₂ com a dissolvent, baixes temperatures i la utilització de benzofenona com a fotosensibilitzador. La benzofenona s'utilitza en reaccions fotoquímiques com a sensibilitzador de triplets, ja que presenta un rendiment quàntic gairebé quantitatiu ($\phi = 1$) i un temps de vida del triplet llarg (10^{-4} s).

La base de l'estudi del procés de fotosensibilització mitjançant la tècnica de Fotòlisi de Flaix és senzilla. Es tracta d'enregistrar l'espectre d'absorció de la benzofenona quan és irradiada pel làser i veure la seva evolució en el temps, és a dir, la desactivació del seu estat triplet. Tot seguit es van afegir quantitats conegudes d'una solució patró de pirazolina i s'enregistra l'espectre d'absorció resolt en el temps de les espècies transitòries presents a la solució. El que s'observa és que en presència de pirazolina, la desactivació del triplet de la benzofenona és més ràpid, cosa que ens indica que s'està produint una transferència energètica de la benzofenona a la pirazolina.

Amb aquests resultats es va postular una hipòtesi mecanística sobre la descomposició fotoquímica de les pirazolines estudiades, representada a la **Figura 6**.

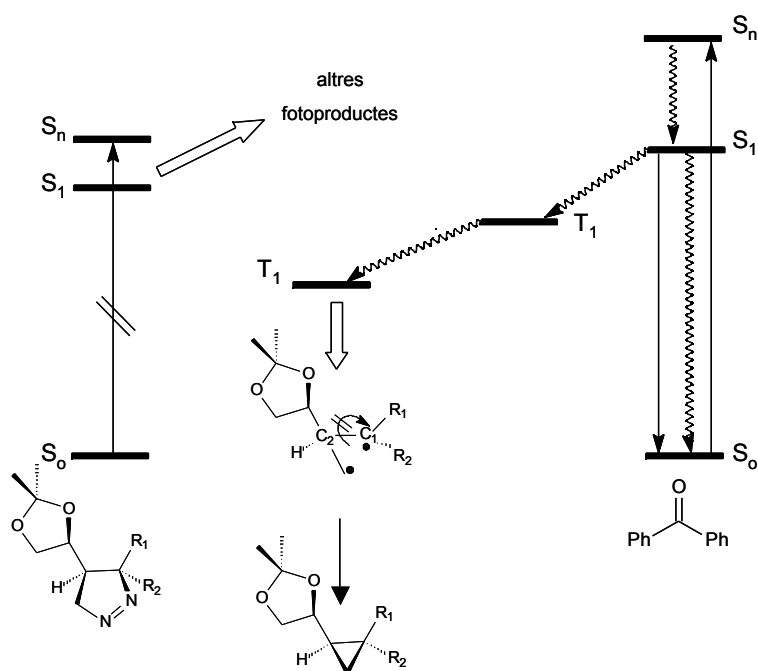


Figura 6. Diagrama d'estats proposat pel procés de transferència d'energia entre la benzofenona i les pirazolines estudiades.

En absència de fotosensibilitzador (benzofenona), la pirazolina és excitada fins a un estat singlet des del qual una part de l'energia és transmesa a T_1 per un creuament entre sistemes, i una altra part és la que activa la formació de fotoproductes com ara olefina d'inserció o bé producte de cicloversió entre d'altres substàncies no identificades. D'altra banda, si el mecanisme ocorre via triplet, aquest mitjançant la pèrdua de N_2 evoluciona cap a una espècie diradicalària del tipus del trimetilè triplet amb substituents, que condueix finalment al ciclopropà desitjat. En presència de benzofenona com a sensibilitzador s'evita, doncs, l'obtenció de subproductes.

És de destacar que per tal que la reacció sigui estereoespecífica, és necessari que el col·lapse del diradical per a donar el ciclopropà sigui més ràpid que la rotació al voltant de l'enllaç C_1-C_2 , assegurant que la quiralitat dels centres estereogènics roman inalterada al llarg de tot el procés.

Diferents treballs han evidenciat l'existència de diradicals intermedis, mitjançant l'ús de captadors radicalaris. Un captador radicalari és una espècie que reacciona amb radicals lliures per donar una altra espècie no radicalària, i que en alguns casos pot ser aïllada i caracteritzada.

Un dels captadors de diradicals generats fotoquímicament més extensament estudiat és l'oxigen molecular³⁷. La utilització d'aquest com captador diradicalari presenta una sèrie de limitacions, com el paramagnetisme de l'oxigen molecular que pot potenciar el creuament entre sistemes triplet/singlet. A més, l'escassa estabilitat que generalment presenten els peròxids derivats de la captura del diradical pot fer-ne impossible la seva anàlisi o caracterització. La solubilitat de l'oxigen a la solució pot constituir també un inconvenient del mètode.

Per això s'han utilitzat altres espècies com ara l'acetilendicarboxilat de metil i, en els darrers anys, els radicals nitròxid estables³⁸ entre els quals hi ha el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil més conegut com a TEMPO, assequible comercialment, i altres que es representen a la **Figura 7**.

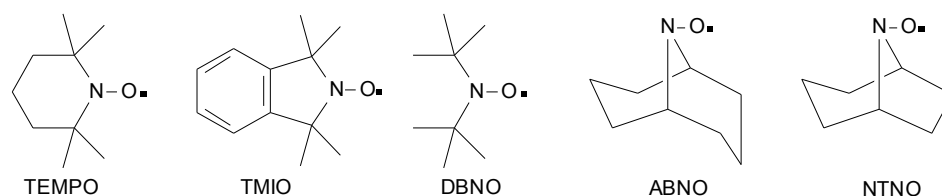


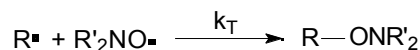
Figura 7. Radicals nitròxid més emprats com captadors radicalaris.

³⁷ R. M. Wilson, S. W. Wunderly, T. F. Walsh, A. K. Musser, R. Outcalt, F. Geiser, S. K. Gee, W. Brabender, L. Yerino, T. T. Conrad, G. A. Tharp, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4429; R. M. Wilson, F. Geiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2225; R. M. Wilson, J. W. Rekers, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 206.

³⁸ A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4983-4992; P. G. Griffiths, G. Moad, E. Rizzardo, D. H. Solomon, *Austr. J. Chem.* **1983**, *36*, 397-401; G. D. Mendenhall, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6395-6400.

És conegut que els nitròxids s'enllacen a àtoms de carboni radicalaris a velocitats controlades per difusió³⁹. Per tant, per l'èxit del procés, és necessari treballar amb unes concentracions elevades tant de radical com de captador radicalari.

L'any 1992 Ingold i col·laboradors⁴⁰ van demostrar mitjançant la tècnica de Fotòlisi de Flaix i estudis cinètics, que la constant de captura (k_T) de radicals centrats en àtoms de carboni amb diferents nitròxids estables (**Equació 1**), està clarament influïda per efectes de tipus estèric sobre el carboni radicalari. En el cas del TEMPO van trobar que k_T és 1.7 vegades més gran per la captura del radical primari nonil que per la del radical terciari *tert*-butil, i que és 4 vegades més gran per la captura del radical primari benzil que pel radical terciari cumil. Així doncs, es posa de manifest que en radicals primaris, la velocitat de captura és més gran que en radicals terciaris, fet que evidencia la influència dels factors estèrics en aquest procés.



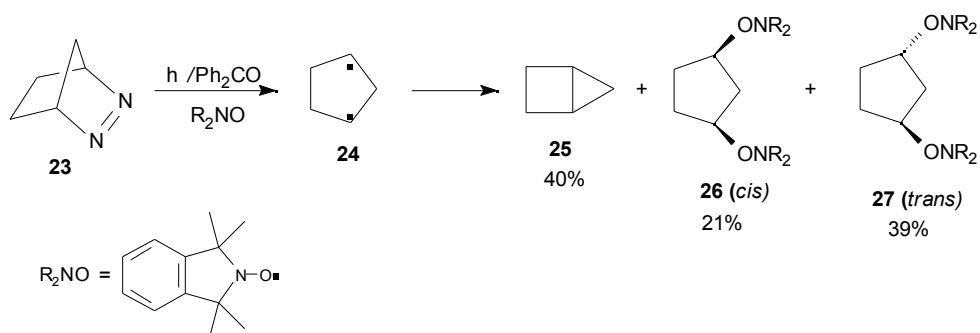
Equació 1. Equació general de captura radicalària, on R és un radical centrat en un carboni, R'_2NO és un nitròxid captador radicalari i k_T és la constant de captura.

Adam i col·laboradors⁴¹ han aconseguit resultats molt satisfactoris pel que fa a la captura d'espècies intermèdies 1,3-diradicalàries en la fotòlisi d'azocompostos. Concretament han capturat el radical triplet 1,3-ciclopentadiil derivat de la descomposició fotoquímica de la pirazolina **23** representada a la **Esquema 6**, i la caracterització de les bisalcoxiamines resultants **26** (*cis*) i **27** (*trans*).

³⁹ A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, G. J. Moad, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1632.

⁴⁰ V. W. Bowry, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 4992-4996.

⁴¹ W. Adam, S. E. Bottle, R. Finzel, T. Kammel, E. M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 982-988.



Esquema 6. Captura del radical 1,3-pentadiil mitjançant un radical nitròxid. Rendiments (%) dels productes obtinguts.

El diradical 1,3-pentadiil és del tipus trimetilè substituït, així com el diradical que s'havia postulat en el nostre grup de treball com a espècie intermèdia en la fotòlisi de les pirazolines estudiades (**Figura 6**). A la **Figura 8** es representen les esmentades espècies.

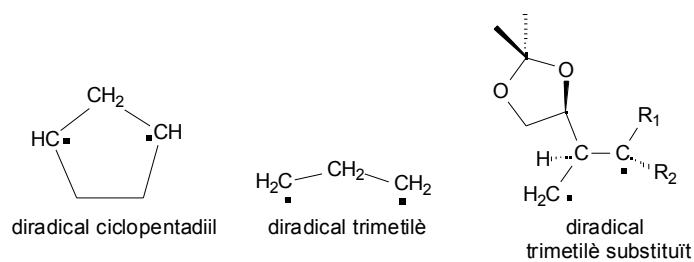


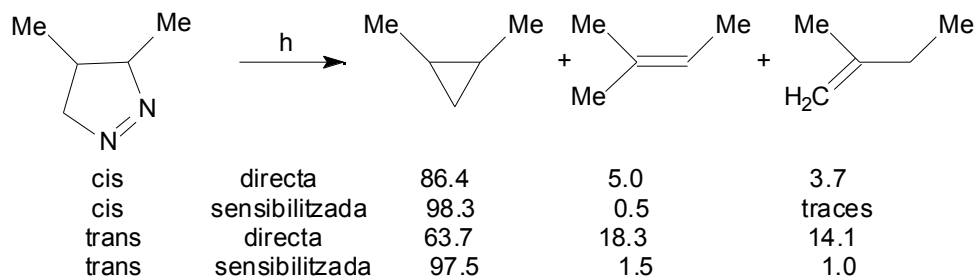
Figura 8. Diradicals del tipus trimetilè.

El primer estudi teòric sobre el diradical trimetilè data del 1968 i fou realitzat per Hoffmann⁴² utilitzant el mètode de Hückel estès. Posteriorment han estat descrits altres

⁴² R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1475.

estudis teòrics, semiempírics i ab initio, sobre la geometria i l'energia dels isòmers del trimetilè⁴³.

Al 1982 Doubleday, McIver i Page⁴⁴ van ressaltar el paper del trimetilè triplet en el procés d'extrusió de nitrogen a partir d'anells de pirazolina, com el representat a la **Esquema 7**.



Esquema 7 Descomposició fotoquímica de pirazolines model⁴⁵. Percentatges de productes obtinguts segons la reacció s'efectuï mitjançant fotòlisi directa o sensibilitzada.

Aquests autors suggerien que la relació de productes cíclics (ciclopropan) i acíclics (olefines) formats a partir de trimetilè substituït és substancialment diferent, depenent de si el diradical ha estat generat en estat triplet o en estat singlet. Específicament la fotòlisi sensibilitzada rendeix com a producte molt majoritari l'anell ciclopropànic, i menys d'un 1% de productes olefínics. Aquest fet experimental s'explica com degut a dues característiques de les superfícies de potencial del trimetilè singlet i del trimetilè triplet: 1) Les interseccions S-T accessibles pel triplet es troben per sota de l'estat de transició de la formació de propilè a la superfície del singlet. 2) La formació de propilè a la superfície del singlet és entròpicament desfavorable.

⁴³ P. J. Hay, W. J. Hunt, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 55, 162; S. Kato, K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.*, **1979**, 65, 19; J. A. Horsley, Y. Jean, C. Moser, L. Salem, R. M. Stevens, J. S. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 279.

⁴⁴ C. Doubleday, J. W. McIver, M. Page, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6533.

⁴⁵ R. Moore, A. Mishra, R. Crawford, *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 3305.

Les tres estructures més evidents a considerar pel trimetilè triplet, costat-costat (E-E), costat-cara(E-F) i cara-cara(F-F), han estat geomètricament i energèticament descrites a la literatura per Yamaguchi i col·laboradors⁴⁶, a nivell ROHF amb una base doble- , però cap d'aquestes estructures corresponia a un mínim.

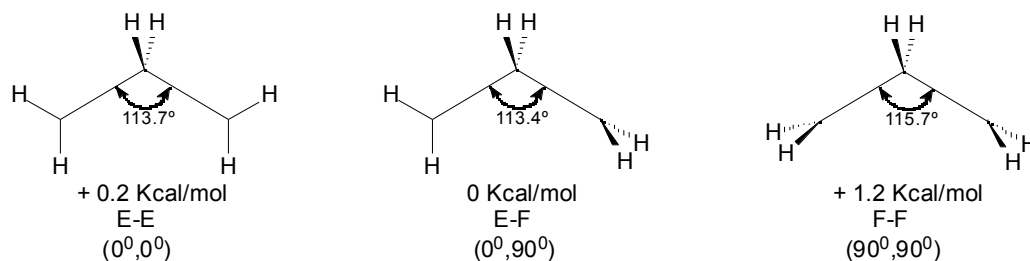


Figura 9. Possibles estructures del trimetilè triplet. A la figura s'indica: energies relatives respecte l'estructura E-F, i angles que representen la conformació dels metilens terminals.

El mateix Yamaguchi⁴⁷, posteriorment, va localitzar dos possibles mínims del trimetilè triplet que es presenten a la **Figura 10**.

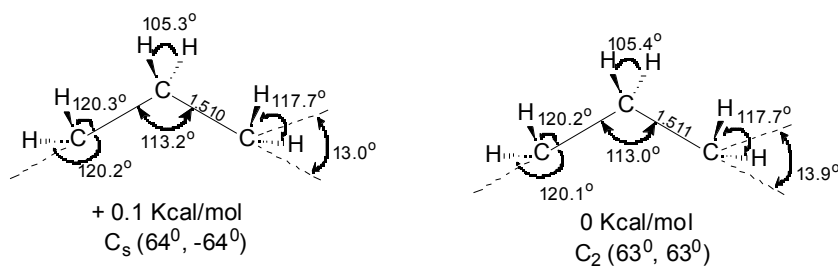
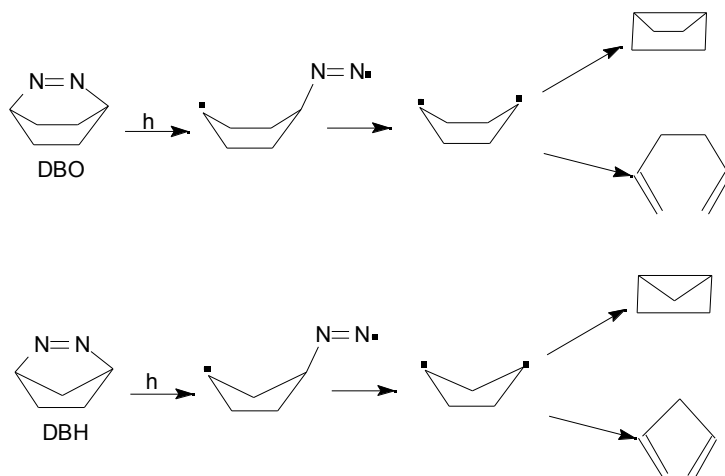


Figura 10. Mínims del trimetilè triplet. Distàncies en Å. Energies relatives respecte l'estructura de mínima energia. Entre parèntesi angles de piramidalització dels metilens terminals (Hterminal,C,C,C)

⁴⁶ Y. Yamaguchi, Y. Osamura, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7506-7511.

⁴⁷ Y. Yamaguchi, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5115-5118.

Més recentment, Simons i col·laboradors⁴⁸ han estudiat la reacció de descomposició de 2,3-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-è (DBO) i de 2,3-diazobicyclo[2.2.1]hept-2-è (DBH) des de l'estat singlet amb mètodes GVB i des de l'estat triplet amb mètodes DFT, per racionalitzar el diferent comportament i els diferents productes que rendien ambdues reaccions (**Esquema 8**).



Esquema 8. Estructures de les espècies involucrades en la fotòlisi de la DBO i de la DBH.

Simultàniament Andreoni i col·laboradors⁴⁹ presentaren estudis basats en els mètodes del funcional de la densitat, on estudiaven l'estructura i les freqüències vibracionals del ciclopropà, del propè i dels diradicals C_3H_6 tant en la seva configuració de singlet com de triplet.

⁴⁸ M. J. Roberson, J. Simons, *J. Phys. Chem. A.*, **1997**, *101*, 2379-2383.

⁴⁹ M. Boero, W. Andreoni, *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *265*, 24-34.

1.3 Reaccions d'addició de N-alquilhidroxilamines a olefines quirals

Al 1976, Stamm i Steudle⁵⁰ van estudiar l'addició de *N*-metilhidroxilamina a crotonat d'etil i van afirmar, per primera vegada, que el procés ocorria a través d'una addició 1,4-conjugada (tipus Michael) de la hidroxilamina a l'alquenoat, per rendir un β -hidroxiaminoèster, el qual va ser aïllat i identificat mitjançant les seves dades espectroscòpiques. Així mateix, es va confirmar el paper dels β -hidroxiaminoèsters com a intermedis en la formació d'anells d'isoxazolidinones, ja que, en romandre diversos dies en solució de cloroform, aquests compostos ciclitzaven espontàniament. En base a l'acidesa de la *N*-metilhidroxilamina (pK_a 5.96), es creia que l'addició es trobava assistida per la coordinació del protó hidroxílic al carboni carbonílic de l'èster (**Figura 11-I**) de manera que existia una combinació d'efectes que podia assimilar-se a una catàlisi àcida (**Figura 11-II**).

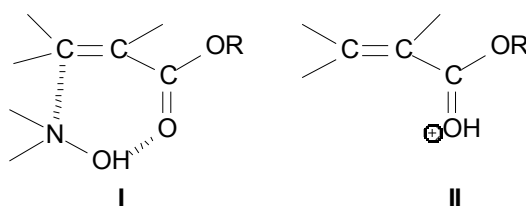


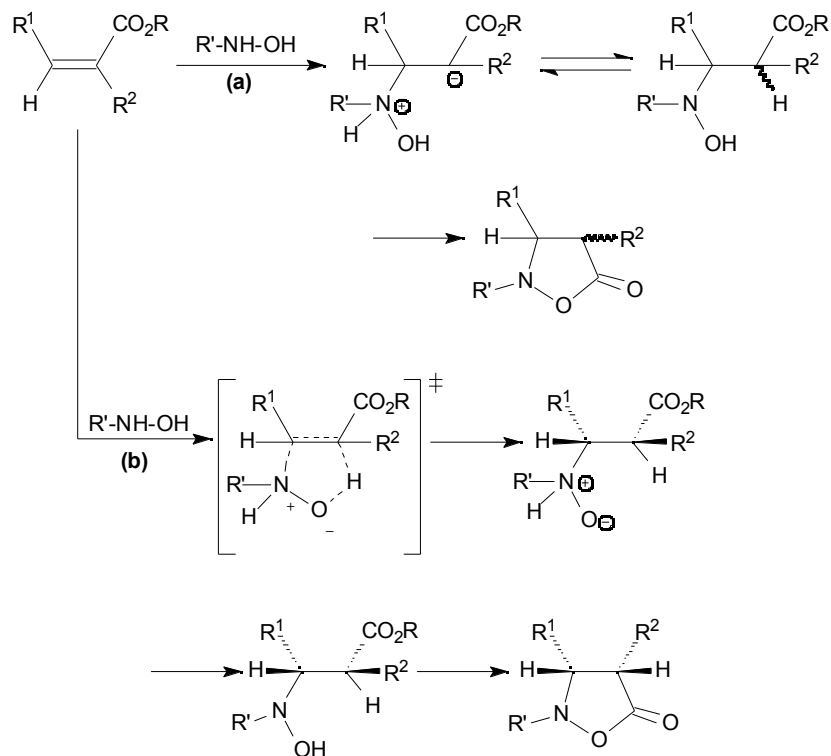
Figura 11. I: Coordinació de l'*OH* amb el *C=O* de l'èster. **II:** catàlisi àcida.

Baldwin i Aubé⁵¹ van recórrer també a aquest tipus de coordinació, per tal d'explicar l'estereoselectivitat observada en les reaccions entre β -metilbenzilhidroxilamina i acrilats α -substituïts, on ni la geometria del doble enllaç, ni la grandària del substituent en posició α , semblaven ser determinants de la diastereoselectivitat de tot el procés. En aquest treball es suggeria que la reacció era irreversible ja que les isoxazolidinones no s'equilibraven sota les condicions de la

⁵⁰ H. Stamm, H. Steudle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3607.

⁵¹ S. W. Baldwin, J. Aubé, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 179.

reacció (benzè a reflux en presència de carbonat potàssic) i, a més, els productes d'addició conjugada no ciclitzats, un cop purificats i sota aquestes condicions, conduïen a isoxazolidinones úniques.



Esquema 9. (a) Mecanisme no concertat. (b) Mecanisme concertat proposat per Zhao.

No obstant, si l'addició es produís en dos passos, és a dir, mitjançant un intermedi zwitteriònic, com es mostra a la via (a) de l'**Esquema 9**, l'estereoquímica *Z/E* de les olefines trisubstituídes no es conservaria al llarg de tot el procés i s'esperarien mescles d'isoxazolidinones diastereoisomèriques.

Recentment, Niu i Zhao⁵² han postulat un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic per l'addició de *N*-metilhidroxilamina a èsters conjugats (**Esquema 9** via **(b)**). D'acord amb això, el protó hidroxílic seria transferit intramolecularment al carboni α -carbonílic donant lloc a un intermedi zwitteriònic, el qual ràpidament tautomeritzaria cap al corresponent α -hidroxiaminoèster amb retenció de la configuració *Z/E* de l'alquè de partida. Aquesta hipòtesi va recolzar-se mitjançant experiments amb deuteri i l'observació que l'estereoquímica relativa *Z/E* es mantenia inalterada a les isoxazolidinones, quan s'utilitzaven alquenoats aquirals trisubstituïts. Aquest mecanisme explicaria algunes de les propietats insòlites de les alquilhidroxilamines, incloent-hi les raons per les quals la reactivitat de *N*-alquilhidroxilamines (RNH-OH), amines (R-NH₂) i *O*-alquilhidroxilamines (RO-NH₂) envers les addicions conjugades és tan diferent. Les addicions de *N*-alquilhidroxilamines es trobarien afavorides per un estat de transició estabilitzat provinent d'una transferència protònica intramolecular i concertada, que no es pot produir en el cas d'*O*-alquilhidroxilamines. A més l'existència d'un estat de transició cíclic disminuiria dràsticament la llibertat conformacional.

Quan el doble enllaç sobre el que es realitza l'addició es troba en molècules quirals cícliques, conformacionalment restringides, com lactones insaturades^{53,54} o lactames⁵⁵, l'estereoquímica dels productes majoritaris es racionalitza fàcilment com resultat d'un atac *anti* respecte el substituent enllaçat directament al centre estereogènic ja present en el substrat de partida. La racionalització i la predicció de la diastereoselectivitat ja resulta més difícil quan es tracta de molècules de cadena oberta.

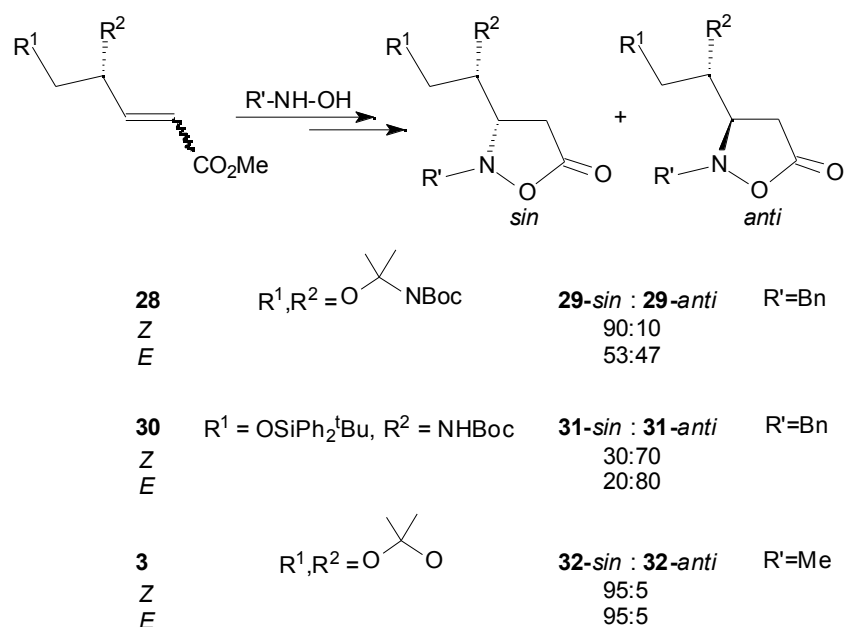
⁵² D. Niu, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456.

⁵³ (a) Maciejewski, I. Panfil, C. Belzecki, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10363; (b) M. Jurczak, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 135; (c) M. Jurczak, D. Socha, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1411; (d) J. Frelek, I. Panfil, P. Gluzinski, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3415; (e) I. Panfil, W. Abramski, M. Chmielewski, *Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1395.

⁵⁴ S. Pan, J. Wang, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4.

⁵⁵ N. Langlois, O. Calvez, M.-O. Radom, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8037.

Merino i col·laboradors⁵⁶, per exemple, van publicar la influència de la configuració *Z/E* del doble enllaç i dels grups protectors de la subunitat d'1,2-aminoalcohol en la diastereoselectivitat *-facial* de l'addició de *N*-benzilhidroxilamina a alquens derivats de L-serina (**Esquema 10**).



Esquema 10. Diastereoselectivitat facial de l'addició de *N*-alquilhidroxilamines a alquenoats quirals.^{56a,57}

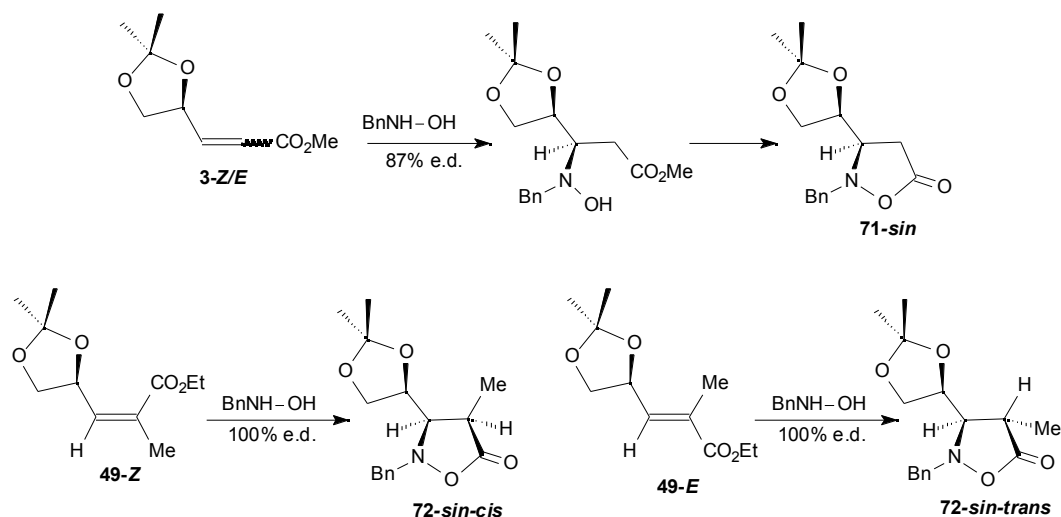
D'altra banda, Zhao i col·laboradors⁵⁷ han descrit que la reacció d'alquenoats quirals acíclics disubstituïts, derivats del D-gliceraldehid, amb *N*-metilhidroxilamina dóna majoritàriament adductes *sin*, independentment de la geometria *Z/E* del doble enllaç (**Esquema 10**). Aquest resultat es troba d'acord amb el treball anterior de S. W.

⁵⁶ (a) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3945; (b) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5575.

⁵⁷ Y. Xiang, H.-J. Gi, D. Niu, R. F. Schinazi, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7430

Baldwin⁸. Malgrat tot, els factors que determinen l'esteocontrol d'aquesta reacció no han estat encara sistematitzats.

En el nostre grup de recerca, J. A. Castillo, ha dut a terme reaccions entre *N*-benzilhidroxilamina i els pentenoats quirals derivats de D-gliceraldehid que es mostren a l'**Esquema 11**.



Esquema 11. Reaccions d'addició de benzilhidroxilamina a pentenoats di- i trisubstituïts.

En utilitzar les olefines disubstituïdes, tant si es realitza la reacció amb una mescla *Z/E* d'isòmers, com si es fa amb cadascun d'ells per separat, s'obté diastereoselectivament una mescla d'isoxazolidinones *sin:anti*, 10:1, prèvia ciclització dels adductes intermedis de β -hidroxiaminoèster. Quan s'utilitzen els substrats olefínics trisubstituïts, s'observa una gran estereoespecificitat a la reacció, i a més, s'obtenen únicament els adductes corresponents a un atac *sin* de la hidroxilamina.

En tots els casos analitzats, l'estereoquímica dels adductes obtinguts s'ha determinat mitjançant difracció de Raigs X de les isoxazolidinones corresponents. A partir d'aquestes isoxazolidinones i mitjançant una sèrie de transformacions, s'ha aconseguit la síntesi de α -aminoàcids de manera altament estereoselectiva.

La combinació de l'estereocontrol d'aquesta reacció amb l'ús de substrats o reactius quirals fa que aquest mètode sigui extremadament atractiu per la síntesi estereoselectiva de productes òpticament purs i, per tant, sigui important conèixer l'origen d'aquesta diastereoselectivitat. Les isoxazolidinones resultants són precursors sintètics de productes d'interès biològic tal com α -aminoàcids, i anàlegs de nucleòsids^{52,57,58}.

⁵⁸ J. E. Baldwin, L. M. Harwood, M. J. Lombard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4363-4370; P. Merino, E. M. del Alamo, S. Franco, F. L. Merchan, A. Simon, T. Tejero, *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1543-1554;

CAPÍTOL 2

2. OBJECTIUS

Considerant els precedents existents a la bibliografia i en el nostre grup de recerca, els objectius que ens vam proposar en aquesta Tesi Doctoral són els següents:

- Determinació de la diastereoselectivitat α -facial de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà i de diazocompostos fosforilats a diferents substrats olefínics quirals.
- Racionalització de la influència de la quiralitat del centre estereogènic, la isomeria *Z/E* del doble enllaç, la naturalesa dels substituents i la di- o trisubstitució de les olefines, en la diastereoselectivitat α -facial de les esmentades reaccions.
- Estudi del mecanisme de la fotòlisi de 1-pirazolines per donar ciclopropans, fent èmfasi en l'estereoespecificitat del procés.
- Estudi del mecanisme d'addició de *N*-alquilhidroxilamines a èsters α,β -insaturats quirals.
- Síntesi de α -aminoàcids i nucleòsids ciclopropànics enantiopurs, com aplicació de les reaccions estudiades.