

50524
75



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

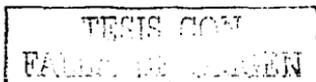
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Estudio de ligantes (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]
heptanos-*N,N'*-disustituídos en la formación de
complejos metálicos que presentan actividad como
ácidos de Lewis en reacciones Diels-Alder.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
JOSÉ LUIS OLIVARES ROMERO

Director de Tesis : Dr. Eusebio Juaristi Cosío
Asesor de Tesis : M. en C. José Ignacio Regla Contreras

MÉXICO, D.F.



JULIO 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

OLIVARES ROMERO JOSÉ LUIS

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Estudio de ligantes (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos-N,N'-disustituídos en la formación de complejos metálicos que presentan actividad como ácidos de Lewis en reacciones Diels-Alder.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE O. JORGE RIVAS MONTES
VOCAL* DR. EUSEBIO JUARISTI COSÍO
SECRETARIO M. en C. J. IGNACIO REGLA CONTRERAS
SUPLENTE M. en C. PATRICIA DEMARE NEGRETE
SUPLENTE M. en C. ELOISA ANLEU AVILA

Rivas Montes
Eusebio Juaristi Cosío
J. Ignacio Regla Contreras
Patricia Demare Negrete
Eloisa Anleu Avila

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 05 de Junio de 2003.

Roberto Cruz Meléndez

Q.F.B. ROBERTO CRUZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA
ZARAGOZA
JEFATURA DE LA CARRERA
DE Q. F. B.

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

El presente trabajo se realizó en el departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío, la supervisión del Q.F.B. Roberto Melgar Fernández y con la asesoría interna del M. en C. José Ignacio Regla Contreras, por parte de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" de la Universidad Nacional Autónoma de México. Y con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y el Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0

A mis padres y hermanos

*A mi madre que es una persona excepcionalmente especial
gracias por tu incondicional apoyo moral,
cariño y comprensión.*

*A mi padre quien es un hombre triunfador y que
siempre me enseñó el camino correcto
con respeto, cariño y admiración.*

*A mis hermanos como una forma de expresar mi gratitud
y compensar todos los momentos que me pierdo de su compañía,
gracias por su apoyo.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Deseo agradecer de manera muy especial al Dr. Eusebio Juaristi Cosío, por haberme aceptado en su grupo de investigación, por brindarme su apoyo y confianza durante la realización del presente trabajo.

De igual forma quiero agradecer al M. en C. José Ignacio Regla Contreras y a la M. en C. Patricia Demare Negrete por el inmenso apoyo y confianza que en mi depositaron durante mi estancia universitaria, ustedes son a quien dedico me encuentre en este camino.

Y finalmente quiero agradecer al Q.F.B. Roberto C. Melgar Fernández por el tiempo, empeño y dedicación en el desarrollo de esta tesis, pero sobre todo por haberme brindado su amistad.

También deseo agradecer a:

- > A Elena, Maribel, Marcos, Martín, Roberto y Tere por su ayuda en la obtención de los espectros de RMN.*
- > A Fred por su ayuda en la obtención en los espectros de masas.*
- > A Elena, Gaby y Gloria por el apoyo y sugerencias aportadas al presente trabajo.*
- > A mis compañeros del grupo de investigación del Dr. Juaristi: Alejandro, Elena, Fred, Gaby, Giselle, Gloria, Jorge, Judit, Ma. Luisa, Marcos, Maribel, Martín, Ramón, Roberto, Omar, Vianney y Yamir.*

F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Contenido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Índice

Índice de compuestos.	iv
Abreviaturas.	ix
Resumen.	xi
CAPÍTULO 1	
1.1 INTRODUCCIÓN.	1
1.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.	5
1.2.1 Reacciones concertadas.	6
1.2.2 Reacciones pericíclicas.	7
1.2.3 Dieno y dienófilo	9
1.2.4 Estereoquímica de las reacciones Diels-Alder.	15
1.2.5 Ácidos de Lewis como catalizadores en reacciones Diels-Alder.	19
1.2.6 Catálisis asimétrica en reacciones Diels-Alder.	21
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	29
1.4 OBJETIVOS.	30
1.5 HIPÓTESIS.	32
1.6 METODOLOGÍA.	
CAPÍTULO 2	
2.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	34
2.2 CONCLUSIONES.	49

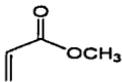


CAPÍTULO 3

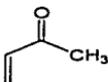
3.1 SECCIÓN EXPERIMENTAL.	50
3.1.1 Información general.	50
3.1.2 Sustancias.	51
3.1.3 Disolventes.	51
3.1.4 Cristalería.	52
3.1.5 Material especial.	52
3.1.6 Equipo.	53
3.1.7 Fumarato de dimetilo, 4.	54
3.1.8 Ciclopentadieno, 5.	54
3.1.9 Oxazolidin-2-ona, 9.	55
3.1.10 3-acriloiloxazolidin-2-ona, 11.	55
3.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LLEVAR A CABO LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.	56
3.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REALIZAR LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER EN PRESENCIA DE UN CATALIZADOR QUIRAL.	57
3.3.1 Desplazamientos químicos de RMN ¹ H y ¹³ C para los cicloaductos 22, 23, 24, 25 y <i>trans</i> -26.	58
REFERENCIAS.	60
ANEXOS.	63
GLOSARIO.	83



Índice de compuestos



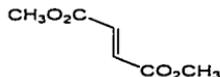
1



2



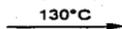
3



4



6



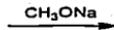
5



7



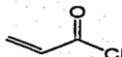
8



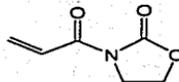
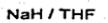
9



+



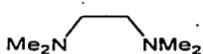
10



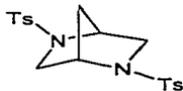
11



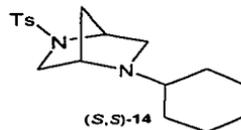
Ligantes



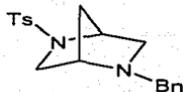
12



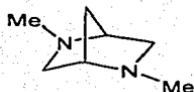
(*S,S*)-13



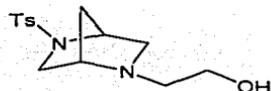
(*S,S*)-14



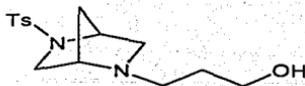
(*S,S*)-15



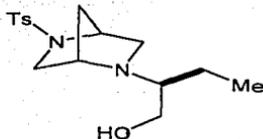
(*S,S*)-16



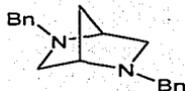
(*S,S*)-17



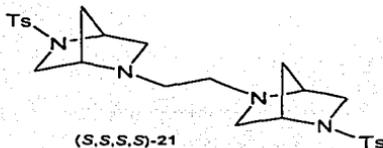
(*S,S*)-18



(*S,S,S*)-19



(*S,S*)-20



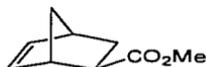
(*S,S,S,S*)-21



Productos*



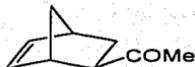
endo-22



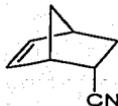
exo-22



endo-23



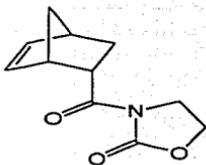
exo-23



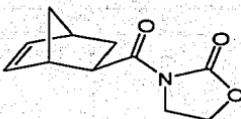
endo-24



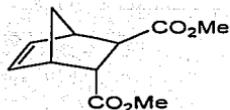
exo-24



endo-25



exo-25



trans-26

Cada uno de estos productos presenta su enantiómero correspondiente.

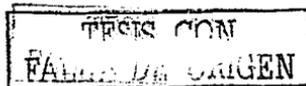


Índice de compuestos

Compuesto	Nombre Químico	Masa Molecular (g/mol)
1	Acrilato de metilo	86.09
2	Metilvinilcetona	70.09
3	Acilonitrilo	53.06
4	Fumarato de dimetilo	144.13
5	Ciclopentadieno	66.1
6	Diciclopentadieno	132.21
7	Etanolamina	61.08
8	Carbonato de dietilo	118.13
9	Oxazolidin-2-ona	87.08
10	Cloruro de acrililo	90.51
11	3-Acridiloxazolidin-2-ona	141.13
12	Tetrametiletildiamina	116.21
13	(1S,4S)-2,5-Ditosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptano	334.48
14	(1S,4S)-2-Ciclohexil-5-tosil-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano	334.48
15	(1S,4S)-2-Bencil-5-tosil-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptano	342.46
16	(1S,4S)-2,5-Dimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	126.20
17	(1S,4S)-2-Hidroxietil-5-tosil-2,5- diazabicyclo[2.2.1] heptano	319.42



18	(1S,4S)-2-Hidroxipropil-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	338.447
19	(1S,4S)-2-(2-Aminohidroxibutilo)-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	324.45
20	(1S,4S)-2,5-Dibencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	278.40
21	bis-[(1S,4S)-2-Etilen-5-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano]	530.61
endo-22	endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo	152.19
exo-22	exo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo	152.19
endo-23	endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-etanona	136.20
exo-23	exo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-etanona	136.20
endo-24	endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo	119.17
exo-24	exo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitrilo	119.17
endo-25	endo-3-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona	207.23
exo-25	exo-3-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonil)-oxazolidin-2-ona	207.23
trans-26	Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-trans-2,3-dicarboxilato de dimetilo	210.23





Abreviaturas

δ	Desplazamiento químico
(<i>R</i>)	Configuración <i>rectus</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
(<i>S</i>)	Configuración <i>sinister</i> (de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog)
AcOEt	Acetato de etilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Bencilo
C_n	Eje de simetría, $n = 360/\text{giro}$
Cat	Catalizador
Cat*	Catalizador quiral
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COSY	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional homonuclear
D ₂ O	Agua deuterada
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM(IE)	Espectroscopía de masas de impacto electrónico
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
<i>endo</i>	Descriptor unido a un nombre de biciclo [x.y.z] indica que el sustituyente de interés se aleja del puente estructural
<i>exo</i>	Descriptor unido a un nombre de biciclo [x.y.z] indica que el sustituyente de interés se acerca al puente estructural
GR	Grado reactivo
GT	Grado técnico
HETCOR	Espectro de correlación espectroscópica bidimensional heteronuclear
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Espectroscopía de infrarrojo



<i>J</i>	Constante de acoplamiento expresada en Hz
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
OTf	Trifluorometansulfonato (Triflato)
p.eb.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
RMN ¹³ C	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de hidrógeno
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo (Tosilo)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

Resumen



Resumen

El presente trabajo comprende el estudio de nuevos catalizadores quirales conteniendo ligantes tipo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos que presentan actividad como ácidos de Lewis en reacciones Diels-Alder. Esta reacción es una herramienta muy poderosa y versátil en química orgánica, ya que genera dos nuevos enlaces carbono-carbono con una alta regio- y estereoselectividad (Figura A).

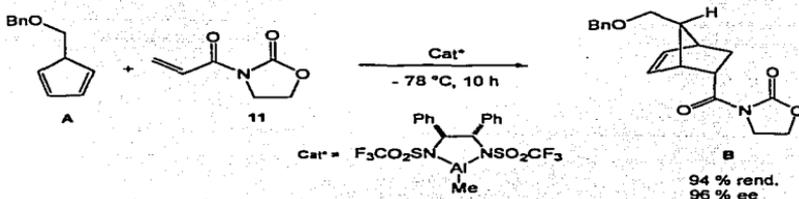
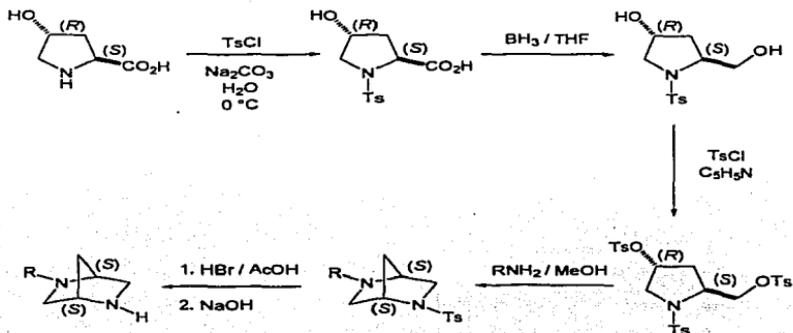


Figura A. Reacción Diels-Alder altamente diastereo- y enantioselectiva.

La síntesis de los ligantes quirales (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos-*N,N'*-disustituidos fue desarrollada por Regla, I. y Demare, P., a partir de la (*R*)-4-hidroxi-(*S*)-prolina, mediante una modificación de la metodología de Braish (Figura B).

Figura B. Síntesis de los ligantes con potencial simetría C_2 .

También se preparó fumarato de dimetilo y 3-acriloiloxazolidin-2-ona, que fueron empleados como dienófilos, a partir de ácido maléico y etanolamina respectivamente (Figura C).

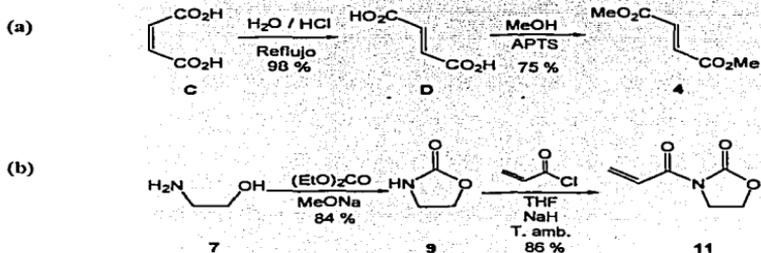
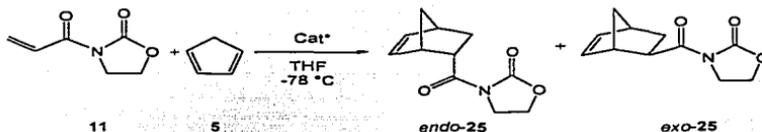


Figura C. Síntesis de fumarato de dimetilo (a) y 3-acriloiloxazolidin-2-ona (b).



Se llevó a cabo la reacción con Sc, Mg, Yb, Cu y los ligantes quirales tipo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos para evaluar su estereoselectividad en la reacción.

La reacción de cicloadición de ciclopentadieno **5** y 3-acriloiloxazolidin-2-ona **11** en presencia del catalizador (*S,S*)-17-Cu permitió obtener una diastereoselectividad superior al 98 % y una enantioselectividad del 46 % para el cicloaducto *endo*. El catalizador (*S,S,S,S*)-21-Cu permitió obtener una enantioselectividad del 56 % y una diastereoselectividad del 80 % que favoreció la formación del cicloaducto *endo*. Por otra parte, el resto de los ligantes sintetizados presentaron una actividad catalítica eficiente como ácidos de Lewis permitiendo obtener excelentes diastereoselectividades (Figura D).



Ensayo	Catalizador* (% mol)	Disolvente	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	<i>endo/exo</i>	<i>ee</i> (%)
1	(<i>S,S</i>)-17-Cu (100)	THF	4	99	>98:2	46
2	(<i>S,S,S,S</i>)-21-Cu (5)	THF	4	94	80:20	56

Figura D. Procesos enantio- y diastereoselectivos.

Introducción

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PAGINACIÓN DISCONTINUA



1.1 INTRODUCCIÓN

La reacción clásica de Diels-Alder es una cicloadición entre un dieno conjugado y un segundo componente llamado dienófilo, el cual tiene por lo menos un enlace π .¹ Cuando uno o más heteroátomos están presentes en la estructura del dieno y/o dienófilo, la cicloadición se conoce como *Hetero*-Diels-Alder. (Figura 1.1)

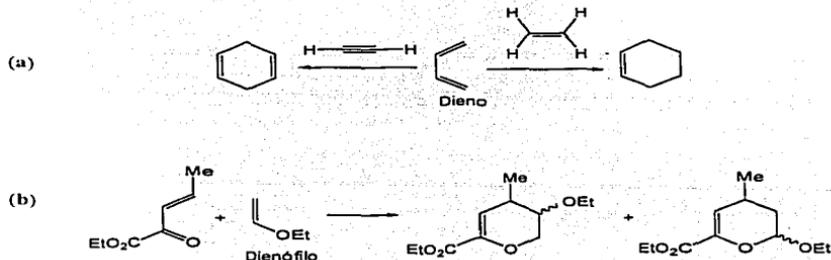


Figura 1.1 Reacción de cicloadición clásica de Diels-Alder (a) y *Hetero*-Diels-Alder (b).

Las reacciones que se muestran en la Figura 1.1 son ejemplos de una cicloadición $[\pi_4+\pi_2]$, donde 4 y 2 indican el número de electrones π involucrados en el rearrreglo electrónico y el subíndice *s* indica que la reacción se lleva a cabo suprafacialmente en ambos componentes.²



La reacción Diels-Alder es una herramienta muy poderosa y versátil en síntesis orgánica, ya que genera dos nuevos enlaces carbono-carbono con una alta regio- y estereoselectividad, dando lugar en muchos casos a la formación de nuevos centros estereogénicos. De esta manera se obtienen moléculas, desde las muy sencillas hasta otras de mayor complejidad. Un ejemplo son las prostaglandinas, que son derivados de los ácidos grasos y se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano.

En la Figura 1.2, se observa que el catalizador (*S,S*)-diazaluminodilina (cat*) promueve la cicloadición entre 5-(benciloximetil)-1,3-ciclopentadieno **A** y 3-acrilil-oxazolidin-2-ona **11**, dando como resultado el cicloadducto **B** en un rendimiento cuantitativo y un alto exceso enantiomérico. El producto **B** es empleado como intermediario en la síntesis de prostaglandinas.^{3,4}

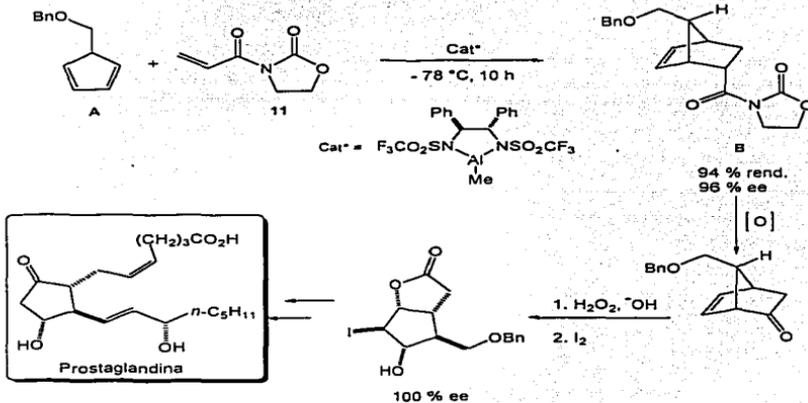


Figura 1.2 Reacción Diels-Alder empleada en la síntesis de intermediarios para la obtención de prostaglandinas.



Ahora bien, la inducción asimétrica en la cicloadición intermolecular Diels-Alder puede llevarse también a cabo con dienos y dienófilos quirales, que permiten llevar a cabo procesos altamente diastereo- y enantioselectivos. Entre los ácidos de Lewis empleados comúnmente como catalizadores se encuentran los halogenuros de aluminio, boro, titanio, zinc, estaño y cobre. Cuando se hace reaccionar un ácido de Lewis con un ligante quiral se obtienen catalizadores efectivos que permiten llevar a cabo procesos enantioselectivos. Efectivamente, este efecto se observó cuando Evans y colaboradores llevaron a cabo la reacción de adición de 3-acrilil-1,3-oxazolidin-2-ona **11** a ciclopentadieno **5** en presencia del complejo quiral bisoxazolidinona-cobre. (Figura 1.3).⁵

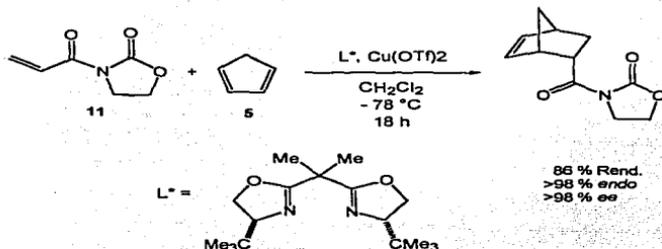


Figura 1.3 Reacción de Diels-Alder altamente estereoselectiva.

Sin embargo, se han encontrado algunas limitaciones asociadas con el uso de ácidos de Lewis, tales como la desactivación de éstos al ser empleados en medio acuoso.⁶ Cabe mencionar que existen aún parámetros del proceso catalítico que pueden ser mejorados; por lo que es importante la exploración de nuevos catalizadores quirales eficientes en síntesis asimétrica.



Para contribuir en esta importante área se pretende evaluar nuevos compuestos tipo (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-*N,N'*-disustituido de alta pureza enantiomérica, como ligandos quirales en la formación de complejos que presentan actividad como ácidos de Lewis en reacciones Diels-Alder. (Figura 1.4).

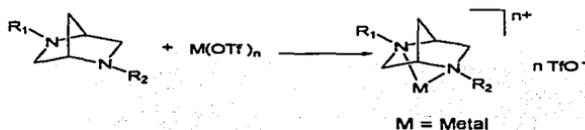


Figura 1.4 Reacción entre el ligante quiral de interés en este trabajo y un metal de transición o lantánido para formar un ácido de Lewis quiral.

Fundamentación Teórica

5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

Desde su descubrimiento en 1928 por Otto Paul Hermann Diels y su estudiante Kurt Alder, la reacción que lleva sus nombres constituye uno de los métodos más utilizados para la construcción estereoselectiva de sistemas cíclicos de seis miembros. La reacción Diels-Alder es extremadamente útil en síntesis orgánica ya que es uno de los pocos métodos que permite la formación de moléculas cíclicas. Debido a la importancia de este hallazgo se otorgó a Diels y a Alder el premio Nobel de Química en 1950.^{7,8}

En la reacción Diels-Alder, un dieno conjugado reacciona con un dienófilo (afin a dienos) para originar un cicloaducto, con la formación simultánea de dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π de los reactivos de partida. La reacción Diels-Alder se clasifica como una reacción "Concertada-Pericíclica". (Figura 1.5).

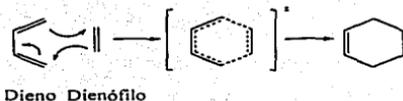


Figura 1.5 Reacción clásica de Diels-Alder.



1.2.1 Reacciones Concertadas.

Las reacciones concertadas son aquellas que proceden sin la intervención de un intermediario; es decir, la formación y el rompimiento de enlaces ocurren simultáneamente. Aunque en la práctica no hay una manera sencilla para determinar si una reacción es o no concertada, en general las reacciones concertadas son estereoespecíficas, insensibles a los cambios de disolvente y no están sujetas a la intercepción en estados intermedios por reactivos especiales para ellos.⁹ Generalmente se ha sugerido para este tipo de reacción, un estado de transición sincronizado¹⁰ (la formación de nuevos enlaces se da simultáneamente a la ruptura de los enlaces originales), aunque estados de transición no sincronizados¹¹ (la formación de un enlace σ procede del rompimiento de otro) también son factibles (Figura 1.6). El camino de la reacción, ya sea sincronizado o no sincronizado va a depender de la naturaleza de los reactivos y de las condiciones experimentales.¹²

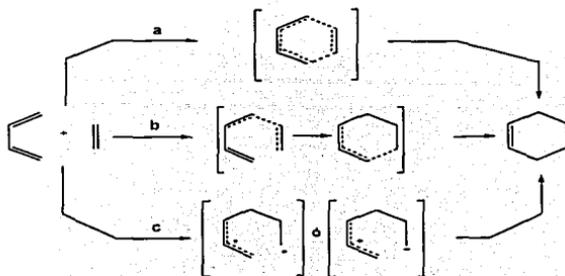


Figura 1.6 Reacción concertada – sincronizada (a); reacción concertada – no sincronizada (b); reacción no concertada (vía intermediarios) (c).⁹



La mayoría de las reacciones Diels-Alder, particularmente las térmicas y las que involucran dienos y dienófilos apolares, se llevan a cabo mediante un mecanismo concertado. Un ejemplo claro de esta reacción se da entre 1,3-butadieno y el eteno, ya que tanto la evidencia experimental como la teórica indican que se lleva a cabo mediante un proceso sincronizado concertado.¹³

1.2.2 Reacciones Pericíclicas.

Las reacciones pericíclicas son aquellas que proceden a través de un intercambio de enlaces alrededor de un anillo de átomos. Existen 4 tipos de reacciones pericíclicas:

1. Cicloadiciones
2. Reacciones queletrópicas
3. Reacciones electrocíclicas
4. Reacciones sigmatrópicas

1. Las reacciones de cicloadición son aquellas en las que la combinación concertada de dos sistemas π da lugar a un anillo. Un ejemplo de esta cicloadición es la reacción de 1,3-butadieno y benzoquinona (Figura 1.7).

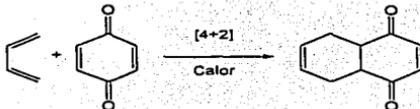


Figura 1.7 Reacción de cicloadición.



2. Las reacciones queletrópicas son cicloadiciones en las que los enlaces que se forman o rompen convergen al mismo átomo. La descomposición térmica de la 3-ciclopentenona para generar el 1,3-butadieno y monóxido de carbono es un ejemplo de este tipo de reacción (Figura 1.8).

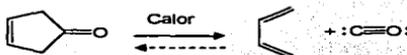


Figura 1.8 Reacción queletrópica.

3. Las reacciones electrocíclicas consisten en la ciclación concertada de un sistema π . Un ejemplo de esta reacción es la que se da con el diastereómero (*E,E*) del 2,4,6-octatrieno, que conduce al *cis*-dimetilciclohexadieno (Figura 1.9).



Figura 1.9 Reacción electrocíclica.

4. Las reacciones sigmatrópicas son reordenamientos moleculares en los que un enlace sigma (σ) flanqueado por uno o más sistemas π se desplaza a una nueva posición. Un ejemplo típico es el reordenamiento [1,5] (Figura 1.10).

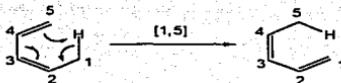


Figura 1.10 Reacción sigmatrópica.



1.2.3 Dieno y dienófilo.

Para poder actuar como sustrato en la reacción Diels-Alder, un dieno debe ser capaz de adoptar la conformación *s-cis* (una conformación tipo *cis* del enlace sencillo), ya que sólo en esta conformación los carbonos 1 y 4 del dieno están suficientemente cerca para reaccionar a través de un estado de transición cíclico y formar un nuevo anillo. En otras palabras, la reactividad de los dienos conjugados se da en la geometría *cisoides* de los dobles enlaces. Existen dienos que están fijos en la conformación *s-cis* propicia, y por lo tanto son muy reactivos a las reacciones de cicloadición; un ejemplo de ellos es el ciclopentadieno, que es tan reactivo que reacciona consigo mismo a temperatura ambiente y se dimeriza: una molécula actúa como dieno y otra como dienófilo en una autoreacción Diels-Alder (Figura 1.11).

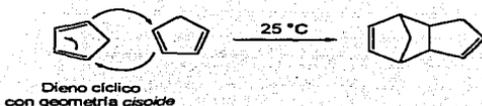


Figura 1.11 Reacción de dimerización entre dos moléculas de ciclopentadieno.

Por otra parte, un dieno con geometría *transoides* es desfavorable para formar un anillo de seis miembros, ya que los extremos del dieno están demasiado separados para poder superponerse de manera exitosa a los orbitales *p* del dienófilo (Figura 1.12).

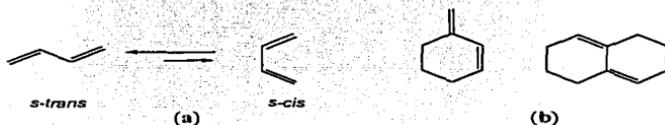


Figura 1.12 La geometría del dieno determina su reactividad, (a) parcialmente *cisoides*, (b) *transoides* rígida.



Como se ha mencionado, los dienos endocíclicos son más reactivos que los de cadena abierta debido a su conformación *cisoid*e rígida, pero existe otro factor importante que influye en la reactividad y debe ser tomado en cuenta. Este es el efecto electrónico de los sustituyentes en el dieno, ya que pueden acelerar o disminuir la velocidad de la reacción.¹⁴ En la Figura 1.13 se observan ejemplos de algunos dienos conjugados que se han empleado en reacciones de cicloadición.¹

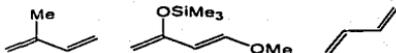
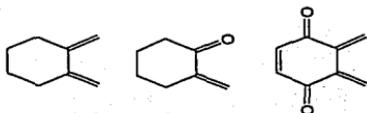
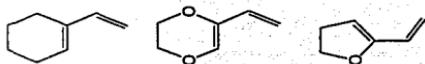
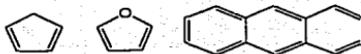
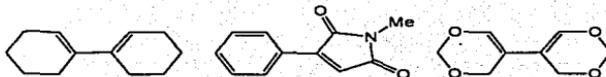
Cadena abierta**Con los componentes π fuera de un anillo****Con los componentes π dentro y fuera del anillo****Con los componentes π dentro del anillo****Con los componentes π en dos anillos vecinos**

Figura 1.13 Clasificación de dienos de acuerdo a la ubicación de los dobles enlaces.



La reacción de cicloadición ocurre más rápidamente y con mayor rendimiento cuando el componente olefinico esta sustituido con un grupo electroattractor. Así mientras, el etileno no es suficientemente reactivo, el acrilato de metilo, la metilvinilcetona y el acrilonitrilo son altamente reactivos. Los dienófilos son generalmente más accesibles que los dienos y se clasifican en cíclicos y no cíclicos (Figura 1.14).¹

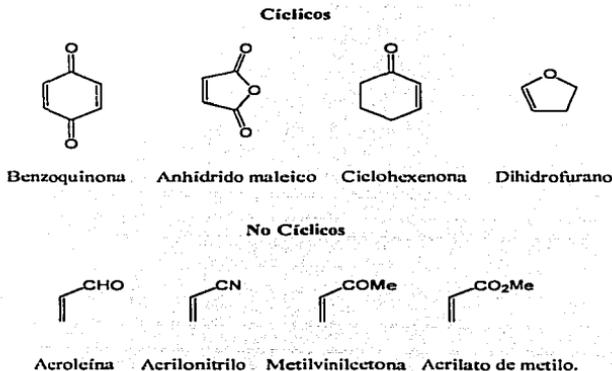
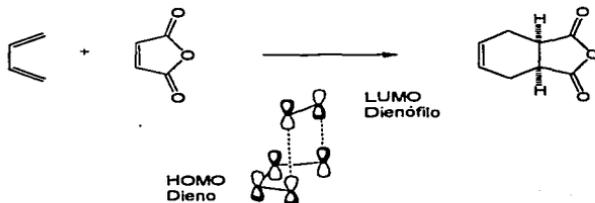


Figura 1.14 Ejemplos de dienófilos con sustituyentes electroattractores.

Existe otro proceso, en el que la reacción procede con demanda inversa de electrones; es decir, la reacción se da entre un dienófilo rico en electrones y un dieno pobre en ellos. Nuevamente se requiere que la interacción se de entre los orbitales frontera: el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno (Figura 1.15).¹⁵



(a)



(b)

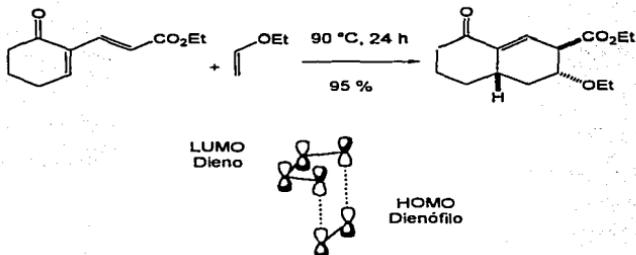


Figura 1.15 Reacción con demanda normal de electrones (a) y con demanda inversa de electrones (b).

La velocidad de la reacción está determinada principalmente por el grado de interacción entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo; a menor separación de energía entre estos orbitales, mayor es la velocidad de reacción, dado que se produce un mejor traslape entre orbitales.¹⁶ Esto puede entenderse mejor mediante un diagrama de correlación reactivos vs. productos e interacciones HOMO/LUMO, colocando un elemento de simetría común a los reactivos y al producto: un plano σ que bisecta al 1,3-butadieno y al etileno (reactivos), y a la combinación de los enlaces sigma C-C en el ciclohexeno (producto). (Figura 1.16).⁹



Figura 1.16 Diagrama de correlación reactivos vs. productos en donde se observa el elemento de simetría común σ .

En la Figura 1.17 puede apreciarse que el cambio energético de los reactivos vs. productos mantiene un carácter enlazante (por debajo del nivel α) a lo largo de la reacción; esta característica permite sugerir que la reacción es permitida. Además, la correlación de la simetría de los orbitales en reactivos y productos es la adecuada, por lo que nuevamente se puede concluir que la reacción es permitida.

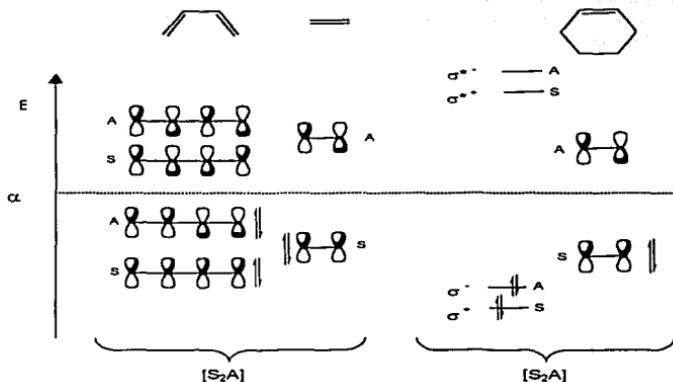


Figura 1.17 Diagrama de correlación entre orbitales. A= antisimétrico; S= simétrico.



También pueden examinarse tanto la interacción HOMO del 1,3-butadieno con LUMO del etileno, como la interacción HOMO (etileno)/LUMO (butadieno). En ambos casos la simetría de los orbitales que interactúan es la adecuada, y es de esperarse que la estabilización que se da a través de dichas combinaciones resulte en un proceso favorable (Figura 1.18).⁹

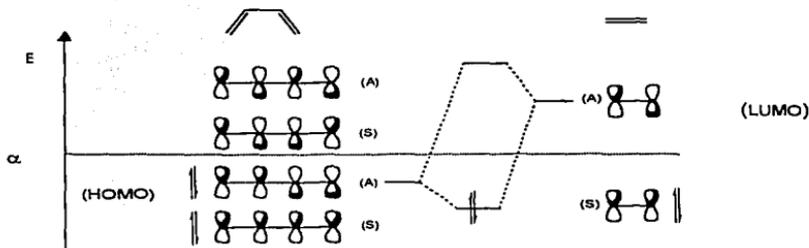


Figura 1.18 Análisis para el HOMO del butadieno (antisimétrico, A, con respecto a σ) y el LUMO del etileno (A con respecto a σ).

De esta forma sustituyentes electroattractores sobre el doble enlace del dienófilo bajan la energía del LUMO, y sustituyentes electrodonadores sobre el doble enlace del dieno aumentan el nivel de energía del HOMO acercándolo al nivel del LUMO del dienófilo. Los sustituyentes que comúnmente activan al dienófilo son COR, CO₂R, CN y NO₂, que contienen uno ó más de estos grupos conjugados al doble o triple enlace y reaccionan rápidamente con dienos. Ejemplos concretos de estos dienófilos son: ésteres acrílicos y acetilénicos, nitrilos, cetonas α,β -insaturadas y quinonas. La reacción de dienos con dienófilos en los que el enlace π no está activado por conjugación con un sustituyente electroattractor o electrodonador requiere de condiciones de reacción muy drásticas, como son el aumento de temperatura o presión.



1.2.4 Estereoquímica de las reacciones Diels-Alder.

Las reacciones Diels-Alder son suprafaciales (proceden por adición de los sistemas π desde un mismo lado), de tal forma que la formación de enlaces en el cicloadducto conserva la configuración relativa de los sustituyentes en C-1 y C-4 del dieno (1,4-butadieno) y en C-1' y C-2' del dienófilo (maleato, fumarato y butenedioato de dimetilo). (Figura 1.19).²

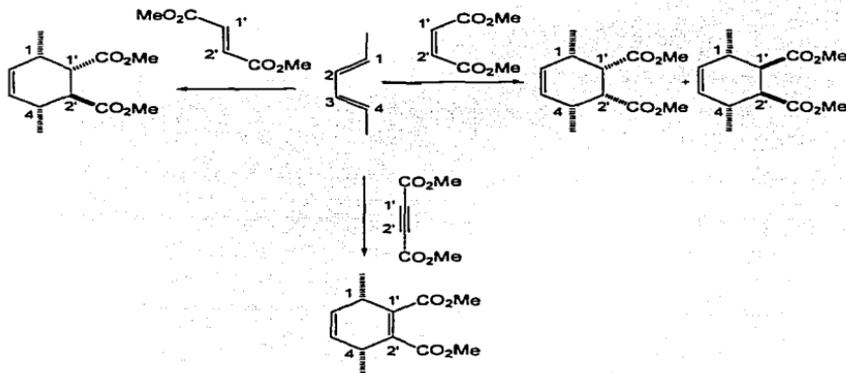


Figura 1.19 Configuración relativa de los cicloadductos, partiendo del (E,E)-1,4-dimetilbutadieno.

La estereoquímica relativa de los sustituyentes en los nuevos centros estereogénicos en cicloadductos tipo biciclo, se origina a partir de dos rutas suprafaciales posibles nombrados *endo* y *exo*. Estos descriptores *endo* y *exo* unidos a un nombre del biciclo [x.y.z], indican que el sustituyente de interés se orienta ya sea alejándose (*endo*) ó acercándose (*exo*) hacia el puente estructural formado (Figura 1.20).¹⁷

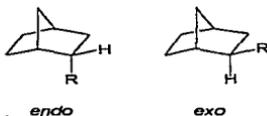


Figura 1.20 Estereoquímica relativa del sustituyente R en un biciclo [x.y.z].

Cuando un dieno y un dienófilo disimétricos reaccionan, pueden formarse dos regioisómeros, dependiendo de la posición de los sustituyentes en el aducto. Estos regioisómeros se nombran de acuerdo a la nomenclatura clásica de bencenos disustituídos: *orto*, *meta* y *para*. Generalmente la regioselectividad de este tipo de reacción depende del número y naturaleza de los sustituyentes sobre el dieno o dienófilo y de las condiciones de reacción tales como: el catalizador, la temperatura, la presión y el disolvente. (Figura 1.21).¹⁸

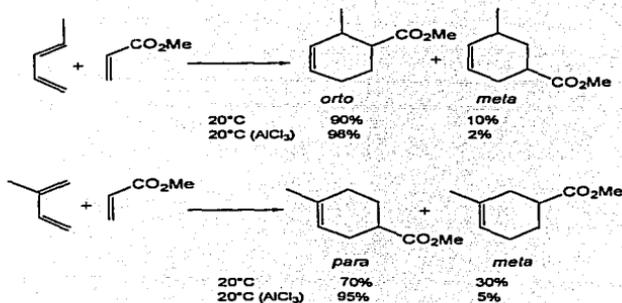


Figura 1.21 La posición del metilo en el butadieno determina la formación de los cicloaductos.



Cuando se considera la regioselectividad y la estereoselectividad de las caras de los reactivos en la reacción, se puede en principio formar un número considerable de productos isoméricos. Sin embargo, las reacciones de cicloadición destacan por ser altamente selectivas, de forma que sólo se obtiene un número limitado de isómeros (Figura 1.22).²

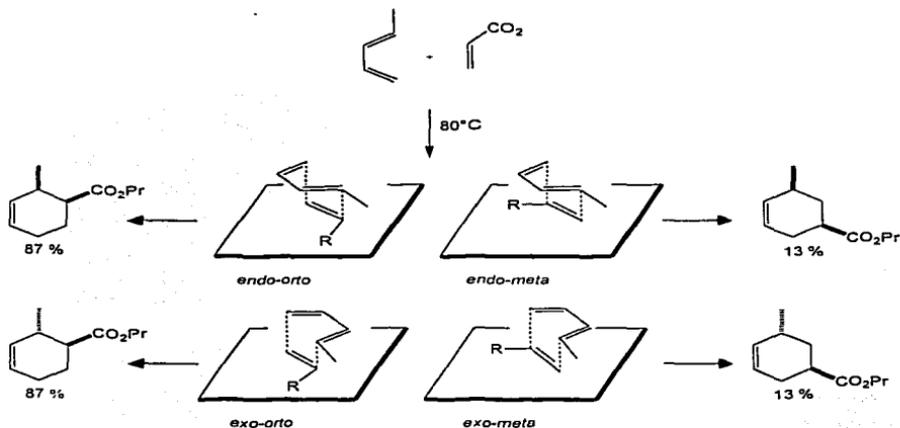


Figura 1.22 Isómeros formados en la reacción de cicloadición del 1,3-pentadieno y el acrilato de propilo.

Por lo general, se esperaría que el isómero *exo* fuera el principal producto de la reacción ya que en comparación con el aducto *endo*, aquél presenta pocas interacciones repulsivas estéricas. Sin embargo, el cicloaducto *endo* es usualmente el producto mayoritario a causa de la estabilización en el estado de transición dada por la interacción entre orbitales secundarios. Un ejemplo típico, se observa cuando se hace reaccionar ciclopentadieno con anhídrido maléico a temperatura ambiente, para obtener como producto principal el cicloaducto *endo* (Figura 1.23).¹⁹

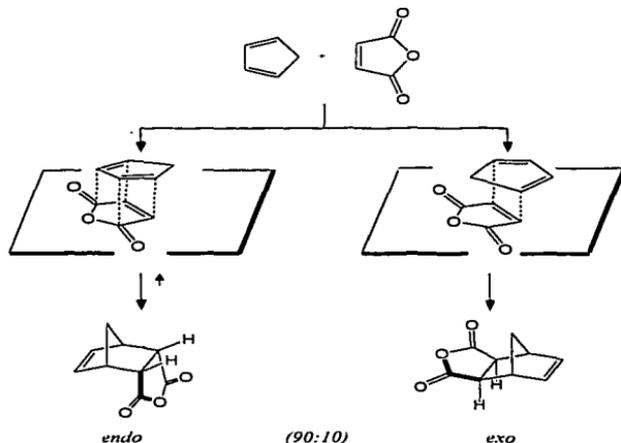


Figura 1.23 Regla de adición *endo*.

En efecto, Woodward y Katz²⁰ explicaron el origen de la regla *endo* como fuerzas enlazantes secundarias que operan en el estado de transición. Varios autores²¹ han intentado explicar este fenómeno realizando cálculos con orbitales moleculares. En particular, Hoffmann y Woodward²² correlacionaron la regla *endo* con las características simétricas de los orbitales en la reacción de cicloadición [4 + 2], y explicaron este resultado en función de una interacción enlazante entre orbitales separados de los segmentos activos (que conducen a la formación de enlaces) pero que estabiliza el estado de transición de la reacción pericíclica. Este efecto también se observa en la adición de acroleína al ciclopentadieno, al traslaparse los orbitales del grupo carbonilo de la acroleína y C(2) del dieno (Figura 1.24).²³ Esta regla presenta algunas limitaciones que dependen de la estructura del dieno y/o dienófilo; por ejemplo, las excepciones de esta regla muchas veces se atribuyen a factores estéricos.²⁴

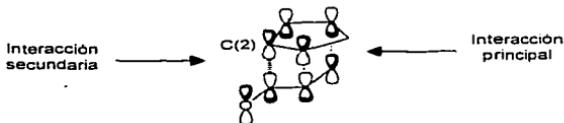


Figura 1.24 Interacciones del HOMO del dieno con el LUMO del dienófilo en los estados de transición *endo* con acroleína.

1.2.5 Ácidos de Lewis como catalizadores en reacciones Diels-Alder.

De acuerdo a la Teoría de Orbitales Moleculares Frontera, la reactividad, así como la regio- y estereoselectividad de este tipo de reacción son controladas por una interacción suprafacial del HOMO y LUMO.^{25, 26} En otras palabras, la reactividad del dieno y dienófilo depende de la diferencia en energía entre los orbitales HOMO y LUMO. Un ácido de Lewis disminuye la diferencia de energía entre los Orbitales Moleculares Frontera de los reactivos y de esta forma incrementa la velocidad de reacción; es decir, da lugar a un efecto catalítico en las reacciones de cicloadición.

Un ejemplo característico de este efecto se observó cuando Inukai y colaboradores^{27, 28} realizaron la reacción de cicloadición entre el isopreno y el acrilato de metilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro, observando que la formación del complejo entre el cloruro de aluminio y el acrilato, incrementa el efecto electroatractor del grupo carbonilo sobre el doble enlace, por lo que disminuye la energía del LUMO (dienófilo). Como consecuencia, se produce una estabilización del complejo dando lugar a una reacción más rápida. (Figura 1.25).

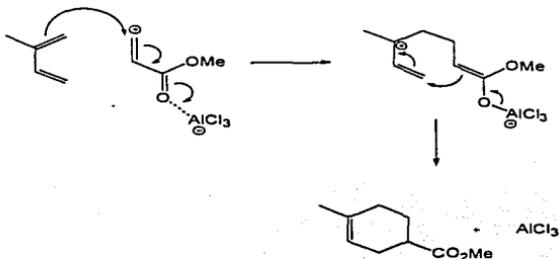


Figura 1.25 Al formarse el complejo entre el cloruro de aluminio y el oxígeno del carbonilo se polariza el doble enlace en el dienófilo, incrementándose la velocidad de la reacción.

Así pues, los ácidos de Lewis han captado la atención en síntesis orgánica como catalizadores, ya que aumentan la reactividad de las reacciones de cicloadición bajo condiciones de reacción suaves.²⁹ Ejemplos típicos de ácidos de Lewis son: AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 y SnCl_4 . Otro ejemplo del efecto catalítico de los ácidos de Lewis, se observa en la adición de metilvinilcetona a butadieno, que no procede bajo condiciones normales de reacción, mientras que en presencia de cloruro de estaño (IV) genera el cicloaducto de interés con un rendimiento del 75% (Figura 1.26).

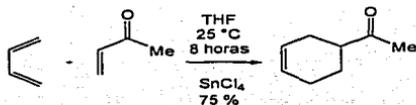
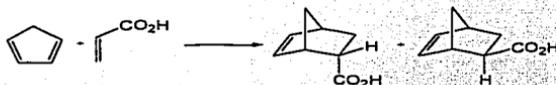


Figura 1.26 Reacción entre butadieno y metilvinilcetona catalizada por un ácido de Lewis.



Por otra parte, cuando Sauer y Kredel³⁰ llevaron a cabo la reacción entre el ácido acrílico y el ciclopentadieno en presencia de cloruro de aluminio observaron un aumento en la proporción del cicloadducto *endo*. Por lo tanto, se puede concluir que dependiendo de la estructura del dieno y del dienófilo un ácido de Lewis es capaz de aumentar la selectividad de la reacción Diels-Alder. (Figura 1.27).



Ensayo	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Catalizador	<i>endo/exo</i>	Rendimiento (%)
1	0	8	---	84:16	83
2	0	3	AlCl ₃ (47 % mol)	93:7	94

Figura 1.27 Reacción de cicloadición entre el ácido acrílico y ciclopentadieno.

1.2.6 Catálisis asimétrica en reacciones Diels-Alder.

Dada la importancia de la reacción Diels-Alder en síntesis orgánica, no debe sorprender el interés de muchos investigadores para desarrollar procesos altamente estereoselectivos. En los últimos 10 años, se han obtenido avances significativos en el control de la enantioselectividad mediante el empleo de catalizadores quirales.³¹ La mayoría de las reacciones catalizadas en las que se obtienen excesos enantioméricos superiores al 80 %, se llevan a cabo en presencia de un complejo metálico que contiene en su estructura un ligante quiral.

En este contexto, la síntesis de un ligante quiral capaz de llevar a cabo procesos enantioselectivos, constituye un paso fundamental en el desarrollo de nuevos catalizadores. Debe mencionarse, que la mayoría de los ligantes efectivos presentan un eje de simetría C₂.



El concepto de simetría C_2 propuesto por Kagan³² en la década de los setentas, tuvo un fuerte impacto sobre el curso de la investigación en síntesis asimétrica, ya que la mayoría de los ligantes desarrollados hasta la fecha presentan esta característica. Entre las ventajas de un ligante quiral con simetría C_2 está el número reducido de posibles arreglos sustrato-catalizador, lo que da como resultado un efecto benéfico sobre la enantioselectividad. Además, la presencia de simetría C_n facilita el análisis del mecanismo de reacción, permitiendo identificar los factores responsables de la estereoinducción (Figura 1.28).³³

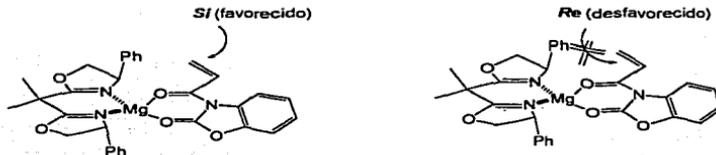


Figura 1.28 La predicción y análisis de la estereoselectividad se basa en factores estéricos y/o estereoelectrónicos que se dan en el estado de transición.

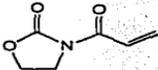
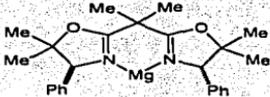
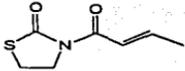
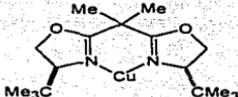
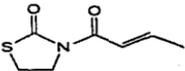
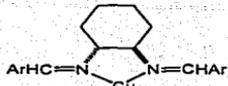
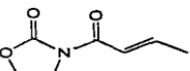
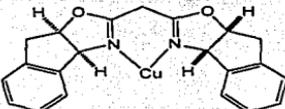
Las principales características de un ligante quiral ideal son:

- Su fácil adquisición o preparación.
- Conformación restringida.
- Debe ser factible modificar su estructura sistemáticamente, permitiendo de esta forma optimizar la catálisis.
- Simetría C_n .

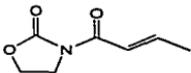
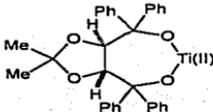
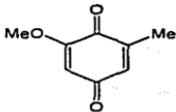
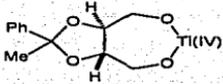
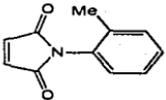
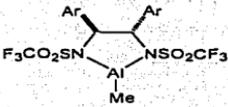
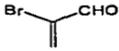
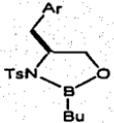


En la última década, se han reportado diversos ejemplos de catalizadores quirales que presentan actividad como ácidos de Lewis y han mostrado una actividad catalítica eficiente y altas enantioselectividades (Tabla 1.1).³⁴

Tabla 1.1 Ejemplos de reacciones Diels-Alder enantioselectivas realizadas en los últimos 10 años en presencia de un catalizador quiral.

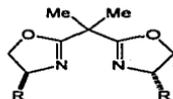
Dienófilo	Dieno	Catalizador	Rend. (%)	ee%
			82	95
			79	94
		 Ar = 2,6-diclorofenil	79	91
			88	84



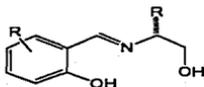
Dienófilo	Dieno	Catalizador	Rend. (%)	ee%
			79	91
			94	80
		 Ar = 3,5-dimetilfenil	98	93
		 Ar = 3-indolil	80	>99.5



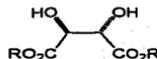
Esta clase de ligantes "privilegiados" se deriva de fuentes quirales naturales tales como aminoácidos (A, B), ácido tartárico (C, D) u otras fuentes sintéticas asequibles (E, F). (Figura 1.30).³⁵



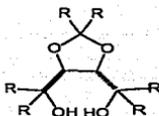
A



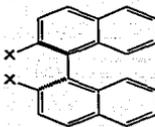
B



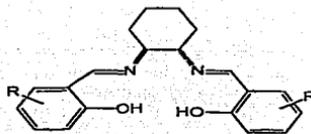
C



D



E



F

Figura 1.30 Ejemplos de estructuras de ligantes "privilegiados".

Con lo que respecta a las características de los metales de transición y lantánidos empleados en la formación de complejos metálicos, debe mencionarse que el triflato de cobre es un ácido de Lewis fuerte que ha mostrado ser un catalizador muy eficiente en reacciones de cicloadición con dienófilos que contienen carbonilos. Su carácter duro le permite tener una fuerte afinidad hacia los oxígenos de los carbonilos y en forma de triflato presentan la ventaja de que este grupo es fuertemente electroattractor pero buen nucleófilo. Estas características lo convierten en un excelente candidato como catalizador con funciones de ácido de Lewis.



El triflato de escandio $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ es un ácido de Lewis más fuerte que el triflato de cobre. Además de ser eficiente como catalizador presenta la ventaja de no desactivarse en medio acuoso y de ser fácilmente recuperable.³⁶

El triflato de iterbio $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ se ha empleado con éxito en reacciones de cicloadición entre ciclopentadieno y aldehídos no-cíclicos, cetonas, quinonas y cicloalquienonas. También se ha empleado en reacciones que involucran demanda inversa de electrones, y en aquellas que no requieren condiciones estrictamente anhidras; en éstas basta el empleo de cantidades catalíticas para acelerar la velocidad de la reacción. Otra ventaja es que puede ser reciclado.³⁶

Entonces, si el triflato de escandio es un ácido de Lewis más fuerte y el triflato de iterbio presenta ventajas prácticas, ¿porqué en la mayoría de las reacciones en las que se requieren catalizadores quirales se emplea al cobre? Esta interrogante se responde si analizamos las siguientes características: el cobre funciona efectivamente como un ácido de Lewis y de acuerdo con la escala de Irving-Williams,³⁷ entre los iones divalentes de la primera serie de transición, el cobre (II) forma complejos más estables con ligantes. De esta manera, al comparar la estabilidad de los complejos de cobre (II) con respecto a otros metales de transición encontramos el siguiente orden de estabilidad, $\text{Mn} < \text{Fe} < \text{Co} < \text{Ni} < \text{Cu} > \text{Zn}$.

La importancia de la acidez inherente y el factor duro-blando se puede observar claramente por las series de Irving-Williams, que considera diversos quelatos de oxígeno, nitrógeno y azufre. El incremento en estabilidad desde el Ba^{+2} hasta el Cu^{+2} es un reflejo del aumento en la acidez *per se* del metal, debido principalmente a que disminuye su tamaño. Superponiéndose a esto se tiene un factor de dureza/blandura, en el cual la especie más blanda aparece al final de la serie (mayor número de electrones *d*) favoreciendo a los ligantes en el orden $\text{S} > \text{N} > \text{O}$. En relación a los iones alcalinotérreos más duros y a los primeros iones de los metales de transición (pocos o ningún electrón *d*), los ligantes prefieren enlazarse en el orden $\text{O} > \text{N} > \text{S}$. (Figura 1.31).³⁸



Pearson³⁹ ha sugerido los términos “duro” y “blando” para describir a los miembros del tipo (a) y (b), respectivamente. Así, un ácido duro es un ión metálico del tipo (a), mientras que una base dura es un ligante como el amoníaco o el ión fluoruro. Por el contrario, un ácido blando es un ión metálico del tipo (b) y una base blanda es un ligante como la fosfina o el ión yoduro. Un análisis completo de los factores que actúan en las interacciones duras y blandas no es necesario, pero cabe hacer notar ahora que las especies duras tanto ácidos como bases, tienden a ser especies pequeñas, poco polarizables, en tanto que los ácidos y las bases blandos suelen ser más grandes y más polarizables.

Pearson ha señalado una regla sencilla para predecir la estabilidad de los complejos que se forman entre los ácidos y las bases: *Los ácidos duros prefieren unirse a las bases duras, en tanto que los ácidos blandos a las bases blandas.*³⁹ Debe notarse que este postulado no es ni una explicación ni una teoría, sino simplemente una regla empírica que permite predecir en forma cualitativa la estabilidad relativa de los aductos ácido-base.

Finalmente, debe tenerse en cuenta la tendencia que muestra el cobre para formar complejos de geometría plana cuadrada o tetraédrica. Estas características permiten concluir que los complejos de cobre exhiben excelentes características como catalizadores.

Planteamiento del Problema



1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente se ha hecho énfasis en el desarrollo de procesos altamente estereoselectivos. Una estrategia consiste en inmovilizar al sustrato proquiral en una conformación adecuada para favorecer el ataque selectivo a una de las caras enantiotópicas. En este contexto, la aplicación de ligantes quirales externos coordinados a los metales se ha convertido en uno de los métodos más importantes en síntesis asimétrica.

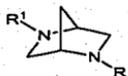
El modelo propuesto en el presente trabajo pretende emplear diaminas quirales tipo (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-*N,N'*-disustituidas que presentan como principal característica el sistema bicíclico rígido. Por lo tanto, se espera que estos ligantes presenten buenas cualidades como inductores de la diastereo- y enantioselectividad en reacciones Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis quirales.

Objetivos



1.4 OBJETIVOS

1. Caracterizar los ligantes (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos-*N,N'*-disustituidos (Figura 1.32).



Ligante	R ¹	R ²
(<i>S,S</i>)-13	Tosilo	Tosilo
(<i>S,S</i>)-14	Tosilo	Ciclohexilo
(<i>S,S</i>)-15	Tosilo	Bencilo
(<i>S,S</i>)-16	Metilo	Metilo
(<i>S,S</i>)-17	Tosilo	Hidroxietilo
(<i>S,S</i>)-18	Tosilo	Hidroxipropilo
(<i>S,S,S</i>)-19	Tosilo	2-Etilhidroxietilo
(<i>S,S</i>)-20	Bencilo	Bencilo

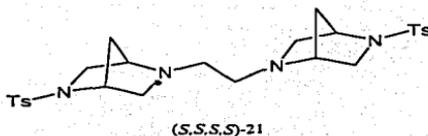


Figura 1.32 Ligantes tipo diamina.



2. Realizar la reacción de cicloadición entre ciclopentadieno y diferentes dienófilos en presencia de complejos metálicos que contengan en su estructura los ligantes 12, (S,S)-13, (S,S)-14, (S,S)-15, (S,S)-16, (S,S)-17, (S,S)-18, (S,S,S)-19, (S,S)-20, y (S,S,S,S)-21 (Figura 1.33).

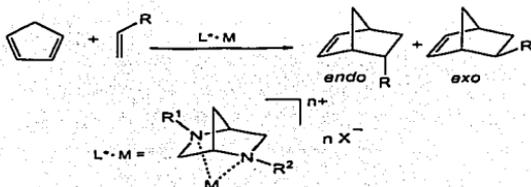


Figura 1.33 Reacción de cicloadición catalizada con complejos metálicos.

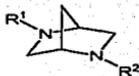
3. Evaluar y optimizar:
- Las condiciones de reacción: disolvente, temperatura y tiempo de reacción.
 - La reactividad de los complejos como ácidos de Lewis.
 - El efecto del catalizador quiral en la diastereoselectividad de la reacción.
4. Caracterizar los cicloaductos obtenidos y analizar la enantioselectividad mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución empleando una columna de fase quiral.

Hipótesis

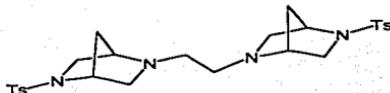


1.5 HIPÓTESIS

El empleo de nuevas diaminas quirales tipo (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-*N,N'*-disustituidas, como ligantes coordinados a metales de transición o lantánidos en reacciones Diels-Alder, tendrá una influencia favorable en la estereoselectividad de la reacción debido a la forma rígida del sistema bicyclico. (Figura 1.34).



Ligante	R ¹	R ²
(<i>S,S</i>)-13	Tosilo	Tosilo
(<i>S,S</i>)-14	Tosilo	Ciclohexilo
(<i>S,S</i>)-15	Tosilo	Bencilo
(<i>S,S</i>)-16	Metilo	Metilo
(<i>S,S</i>)-17	Tosilo	Hidroxietilo
(<i>S,S</i>)-18	Tosilo	Hidroxipropilo
(<i>S,S,S</i>)-19	Tosilo	2-Etilhidroxietilo
(<i>S,S</i>)-20	Bencilo	Bencilo



(*S,S,S,S*)-21

Figura 1.34 Nuevas diaminas quirales que presentan un sistema bicyclico rígido.

Metodología



1.6 METODOLOGÍA

1. Revisión bibliográfica de las reacciones Diels-Alder llevadas a cabo con catalizadores quirales en fuentes secundarias y primarias de la literatura, recuperando las publicaciones que apoyen el trabajo experimental.
2. Evaluación experimental de los procedimientos descritos. Se realizarán las modificaciones que permitan optimizar la obtención del cicloadducto deseado.
3. Caracterización de los cicloadductos obtenidos por Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C y Espectrometría de Masas.
4. Análisis de la diastereo- y enantioselectividad de los cicloadductos mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) empleando una columna de fase quiral.

Resultados y Discución



2.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La metodología para la síntesis de los ligantes (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanos-*N,N'*-disustituidos fue desarrollada por Regla, I. y Demare, P.⁴⁰ Estas nuevas diaminas quirales con potencial simetría C_2 se sintetizaron a partir de la (*R*)-4-hidroxi-(*S*)-prolina, por una modificación de la técnica de Braish (Figura 2.1).⁴¹

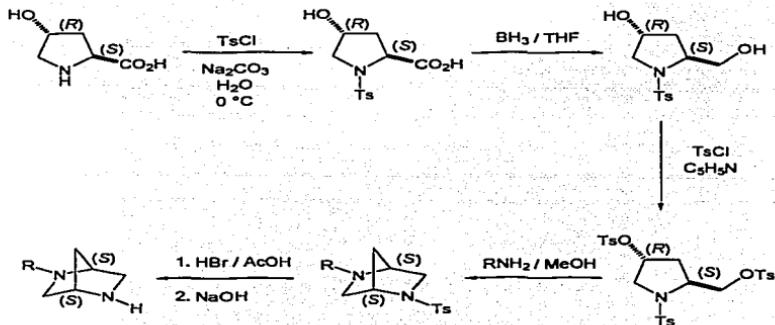


Figura 2.1 Metodología para la síntesis de diaminas quirales con potencial simetría C_2 .



El dieno que se utilizó para llevar a cabo el estudio de estos ligantes en reacciones Diels-Alder, fue el ciclopentadieno **5**. De esta manera, se procedió a pirolizar el dicitriclopentadieno **6** para obtener **5**, con un rendimiento del 60 % (Figura 2.2).^{34a}

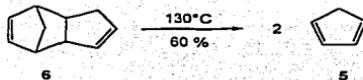
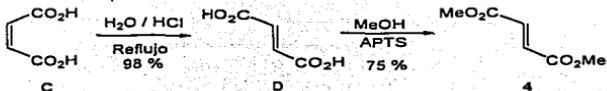


Figura 2.2 Pirólisis de dicitriclopentadieno.

Los dienófilos utilizados fueron: **1**, **2**, **3**, **4** y **11**. Los tres primeros se obtuvieron de la compañía de productos químicos Aldrich. El fumarato de dimetilo **4**⁴² y la 3-acrililoxazolidin-2-ona **11**⁴³ fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos descritos en la literatura, con rendimientos del 75 % y 60 % respectivamente (Figura 2.3).

(a)



(b)

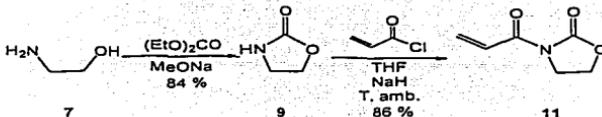


Figura 2.3 Síntesis de fumarato de dimetilo (a) y 3-acrililoxazolidin-2-ona (b).

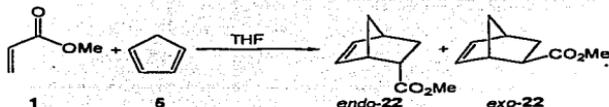


Las dos variables más importantes en la reacción Diels-Alder son el disolvente y la temperatura. Para la elección del disolvente se tomó en cuenta la solubilidad de los ligandos y triflatos, así como su influencia en la diastereoselectividad. De acuerdo con los antecedentes reportados en la literatura³² se eligió al THF y CH_2Cl_2 , los cuales presentan constantes dieléctricas de 4.7 y 8.5, respectivamente. En el caso de la temperatura se realizó el estudio a diferentes temperaturas, con el fin de observar su efecto sobre la diastereoselectividad.

En la literatura se encuentra ya reportada la reacción de ciclopentadieno con diferentes compuestos carbonílicos y nitrilos α,β -insaturados, habiéndose evaluado el efecto del disolvente en la diastereoselectividad.⁴⁴

Con base en estos antecedentes se llevó a cabo el análisis de la estereoselectividad de la reacción de acrilato de metilo **1** con ciclopentadieno **6** en presencia de diferentes ácidos de Lewis y el ligante (*S,S*)-**13** en THF como disolvente (Tabla 2.1).

Tabla 2.1 Análisis de la diastereoselectividad y enantioselectividad de la reacción de ciclopentadieno y acrilato de metilo.



Ensayo	Catalizador (10% mol)	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo ^a	ee (%) ^b
1	—	23	8	80	75:25	0
2	—	-30	46	40	76:24	0
3	AlCl_3	23	1.5	98	75:25	0
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	23	8	80	80:20	0
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	23	6	80	75:25	0
6	(<i>S,S</i>)- 13	23	8	83	75:25	0

^aLa relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ^1H y ^{13}C , así como con HPLC.

^bEl porcentaje de exceso enantiomérico (0% ee) para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.



Los resultados encontrados en esta tesis muestran que la temperatura no tiene un efecto importante sobre la diastereoselectividad de la reacción; sin embargo, el rendimiento disminuye cuando la reacción se realiza a bajas temperaturas, 0 ó -30 °C. También se observó que el cloruro de aluminio disminuye el tiempo de reacción y aumenta el rendimiento, pero no tiene un efecto positivo sobre la diastereoselectividad, mientras que el triflato de cobre sí favorece la diastereoselectividad de la reacción. Por otra parte, se observó que el ligante (S,S)-13 en ausencia de ácidos de Lewis, no presenta ningún efecto en la enantioselectividad de la reacción.

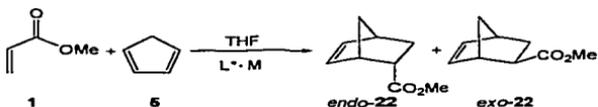
Posteriormente se evaluó la enantioselectividad de la reacción entre ciclopentadieno 5 y el acrilato de metilo 1 en presencia de ácidos de Lewis quirales (L*-M). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.2.

Con estos resultados se observó que el catalizador quiral (S,S)-13-Cu conduce a mejores diastereoselectividades que el complejo 12-Cu. Sin embargo, no inducen enantioselectividades, aun cuando se aumenta la concentración del catalizador hasta 15 %.

Por otra parte, se observó que la presencia del catalizador (S,S)-13-Sc permite aumentar aún más la diastereoselectividad de la reacción hasta una proporción *endo:exo* = 90:10, así como obtener enantioselectividades del 8 %. Sin embargo, cambios en la concentración de este catalizador no influyen en la estereoselectividad de la reacción; tampoco se observó un efecto significativo de la temperatura. Finalmente se observó que el catalizador quiral (S,S)-16-Cu permite aumentar considerablemente la diastereoselectividad de la reacción hasta un 95 %. En contraste, cuando se utilizó el catalizador quiral (S,S)-16-Sc, se observó una disminución en la diastereoselectividad. El ensayo 17 permitió observar la formación de un complejo metálico de color azul entre cobre II y la tetrametiletilendiamina 12, que no favorece la estereoselectividad de la reacción debido a que no genera suficiente impedimento estérico en el estado de transición.



Tabla 2.2 Análisis de la diastereoselectividad y enantioselectividad en la reacción de 1 y 5. Efecto de la temperatura y concentración del catalizador quiral.



Ensayo	Catalizador ^a	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	endo:exo ^b	ee(%) ^c
1	(S,S)-13-Cu 5 % mol	23	4	88	85:15	0
2	(S,S)-13-Cu	23	4	87	85:15	0
3	(S,S)-13-Cu 15 % mol	23	4	89	85:15	0
4	(S,S)-13-Cu	-30	36	42	78:22	0
5	(S,S)-13-Sc 5 % mol	23	4	75	90:10	8
6	(S,S)-13-Sc	23	4	80	90:10	8
7	(S,S)-13-Sc 15 % mol	23	4	73	90:10	8
8	(S,S)-13-Sc	0	8	68	90:10	8
9	(S,S)-16-Cu	23	6	90	95:5	0
10	(S,S)-16-Sc	23	6	83	75:25	0
11	12-Cu	23	6	90	75:25	0

^a Los casos en los que no se indica la cantidad de catalizador corresponden al 10 % mol.

^b La relación *endo:exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como con HPLC.

^c El porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.



En la Figura 2.4 se muestran las estructuras propuestas para los catalizadores quirales (*S,S*)-13-Sc y (*S,S*)-16-Cu.

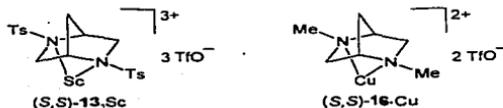
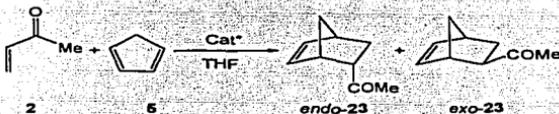


Figura 2.4 Estructuras propuestas de los complejos metálicos.

Posteriormente se evaluó la adición de ciclopentadieno **5** a metilvinilcetona **2** en presencia de los catalizadores quirales (*S,S*)-13-Cu y (*S,S*)-13-Sc, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3 Reacción de ciclopentadieno **5** y metilvinilcetona **2** en presencia de catalizadores quirales. Efecto de la temperatura y metal en el complejo.



Ensayo	Catalizador* (10 % mol)	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo*	ee (%) ^b
1	—	23	24	50	90:10	0
2	—	-30	72	37	90:10	0
3	(<i>S,S</i>)-13-Cu	23	30	57	> 98:2	0
4	(<i>S,S</i>)-13-Cu	-30	72	39	> 98:2	0
5	(<i>S,S</i>)-13-Sc	23	24	60	> 98:2	0
6	(<i>S,S</i>)-13-Sc	-30	72	47	> 98:2	0

*La relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como con HPLC.

^bEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.

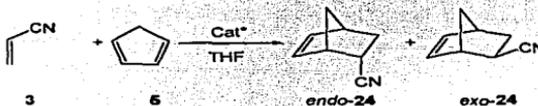


Como se puede observar en estos resultados las diastereoselectividades son muy altas, los catalizadores (*S,S*)-13-Cu y (*S,S*)-13-Sc favorecen en más del 98 % al cicloadducto *endo*. Sin embargo, no conducen a una inducción de la enantioselectividad en la reacción, lo que se debe al parecer a que el ligante (*S,S*)-13 se encuentra disustituido con grupos tosilos. El efecto electroattractor de estos grupos no permite que el par de electrones sobre los nitrógenos se coordinen eficientemente al metal, de esta forma se tienen complejos de baja estabilidad. Como ya se mencionó, la temperatura influye en la velocidad de reacción, ya que a menor temperatura aumenta el tiempo de reacción.

Con lo que respecta al dienófilo **2**, se confirmó que favorece las interacciones secundarias entre orbitales en el estado de transición. Este factor permite alcanzar una relación *endo/exo* mayor al 98 %.

Una vez que se conoció el comportamiento de dienófilos que contienen un carbonilo en su estructura, se decidió evaluar el efecto de otro grupo electroattractor en el dienófilo. De esta manera, se evaluó la adición de ciclopentadieno **5** al acrilonitrilo **3** en presencia de los catalizadores quirales (*S,S*)-13-Cu y (*S,S*)-13-Sc.

Tabla 2.4 Reacción de acrilonitrilo **3** y ciclopentadieno **5** en presencia de los catalizadores quirales (*S,S*)-13-Cu y (*S,S*)-13-Sc. Efecto de la temperatura y metal en el complejo.



Ensayo	Catalizador* (10 % mol)	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	<i>endo/exo</i> ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	—	23	10	79	65:35	0
2	—	-30	48	46	67:33	0
3	(<i>S,S</i>)-13-Cu	23	48	82	60:40	0
4	(<i>S,S</i>)-13-Cu	-30	46	48	69:31	0
5	(<i>S,S</i>)-13-Sc	23	8	79	65:35	0
6	(<i>S,S</i>)-13-Sc	-30	46	52	70:30	0

*La relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como HPLC

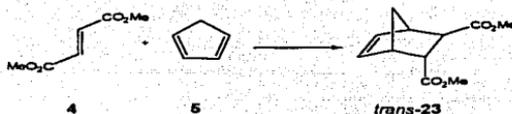
^bEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.



Estos resultados muestran que la presencia del nitrilo en el dienófilo disminuye la relación *endo/exo* a 65:35, en comparación con los dienófilos **1** y **2** cuya relación *endo/exo* es 85:15. Este resultado se debe probablemente a que los dienófilos **1** y **2** presentan en su estructura un carbonilo, dando como resultado una estabilización en el estado de transición por el traslape entre orbitales secundarios que favorece la proporción del cicloadducto *endo*. Como se mencionó anteriormente los grupos tosilo en el ligante no permiten que se dé la coordinación ligante-metal, por lo que no hay inducción de la enantioselectividad.

Posteriormente se evaluó la adición de ciclopentadieno **5** al fumarato de metilo **4** en presencia del catalizador (*S,S*)-**16**-Cu, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5 Reacción de fumarato de metilo **4** y ciclopentadieno **5** en presencia del catalizador quiral (*S,S*)-**16**-Cu.



Ensayo	Catalizador (10 % mol)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	ee (%) ^a
1	—	2.5	99	0
2	(<i>S,S</i>)- 16 -Cu	2	99	0

^aEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.



Como se puede observar, el complejo (S,S)-16-Cu permite catalizar moderadamente la reacción ya que aumenta la velocidad de la reacción conduciendo a rendimientos casi cuantitativos; sin embargo no permite obtener un proceso enantioselectivo. Como se mencionó, la reacción es casi cuantitativa, lo que posiblemente se debe a que el dienófilo es altamente reactivo, ya que presenta en su estructura dos carbonilos que funcionan como grupos electroattractores que activan al dienófilo.

Si bien se han evaluado dienófilos que contienen en su estructura un sustituyente carbonilo, el efecto de dienófilos que contengan en su estructura dos carbonilos (como la 3-acriloiloxazolidin-2-ona **11**) es interesante, ya que de acuerdo con Evans¹⁵ este dienófilo es altamente reactivo y diastereoselectivo, ya que favorece la formación de un complejo rígido en el estado de transición (Figura 2.5).

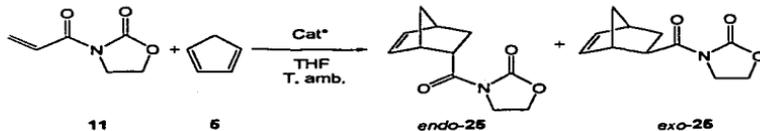


Figura 2.5 La coordinación del cobre y 3-oxazolidin-2-ona favorece la formación de un complejo rígido

Con base en estos antecedentes se llevó a cabo la adición de **5** a **11** en presencia de los catalizadores quirales (S,S)-13-Cu, (S,S)-13-Sc, (S,S)-16-Cu, (S,S)-16-Sc. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 2.6.



Tabla 2.6 Reacción de 3-acriloiloxazolidin-2-ona **11** y ciclopentadieno **5** en presencia de los catalizadores quirales (*S,S*)-**13**-Cu, (*S,S*)-**13**-Sc, (*S,S*)-**16**-Cu, (*S,S*)-**16**-Sc. Efecto del ligante y del metal.



Ensayo	Catalizador (10% mol)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	<i>endo:exo</i> ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	—	3	89	86:14	0
2	Cu(OTf) ₂	1	90	82:18	0
3	Sc(OTf) ₃	1	99	84:16	0
4	(<i>S,S</i>)- 13	3	91	86:14	0
5	(<i>S,S</i>)- 13 -Cu	1.5	91	86:14	0
6	(<i>S,S</i>)- 13 -Sc	1.5	85	86:14	0
7	(<i>S,S</i>)- 16 -Cu	2	99	86:14	0
8	(<i>S,S</i>)- 16 -Sc	2	86	86:14	0

^aLa relación *endo:exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como HPLC.

^bEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.

De estos resultados se puede observar que se obtiene un buena diastereoselectividad y altos rendimientos. Sin embargo, la enantioselectividad sigue siendo nula. Esto sugiere que el efecto de los grupos tosilo en el ligante (*S,S*)-**13** no permiten obtener un complejo estable.

Por otra parte, el ligante (*S,S*)-**16** se coordina a los metales, pero debido a que no hay factores estéricos o electrostáticos que favorezcan un proceso estereoselectivo, no se observa inducción de la enantioselectividad en las reacciones. A pesar de que no hay una inducción apreciable de la enantioselectividad, se puede observar que los catalizadores quirales (*S,S*)-**13**-Cu, (*S,S*)-**13**-Sc, (*S,S*)-**16**-Cu, (*S,S*)-**16**-Sc presentan actividad como ácidos de Lewis eficientes, ya que aceleran la velocidad de la reacción.

Con base en estos resultados se decidió evaluar el efecto del ligante (*S,S*)-**17**, el cual presenta en su estructura un sustituyente hidroxietilo (Figura 2.6).

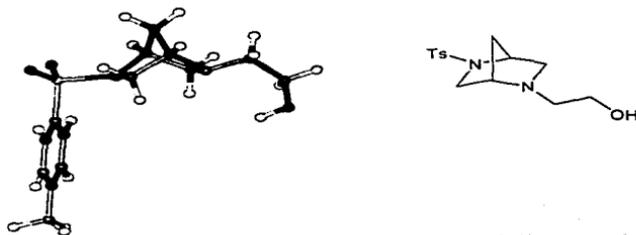
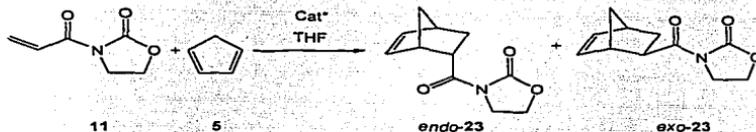


Figura 2.6 Estructura del ligante (S,S)-17.

(Modelado mediante el método semiempírico nivel PM3 Pc Spartan-Pro)

Tabla 2.7 Reacción de 3-acrililoxazolidin-2-ona **11** y ciclopentadieno **5** en presencia de concentraciones diferentes de catalizador quiral (S,S)-17-Cu. Efecto de la concentración del catalizador y del disolvente.



Ensayo	Catalizador* (S,S)-17-Cu (% mol)	Disolvente	Tiempo* (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo ^b	ee (%) ^c
1	5	THF	4	93	90:10	12
2	10	THF	4	99	90:10	22
4	20	THF	4	99	90:10	26
5	50	THF	4	99	90:10	46
6	100	THF	4	99	>98:2	46
7	10	CH ₂ Cl ₂	4	86	86:14	8

*La temperatura se mantiene a -78 °C por una hora y a -30 °C por tres horas.

^bLa relación endo/exo se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como HPLC.

^cEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero endo se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.



De estos resultados se observó que la presencia del grupo *N*-hidroxietilo en el ligante (*S,S*)-17, condujo a obtener un proceso enantioselectivo! Esto se debe al parecer a que el cobre se coordina efectivamente con el oxígeno (Figura 2.7).

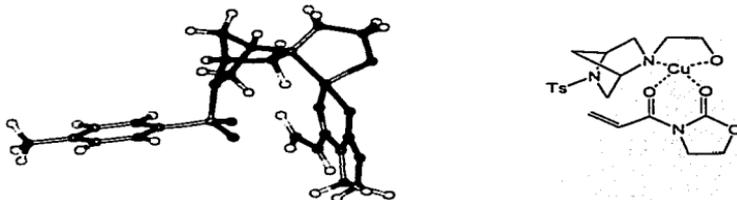


Figura 2.7 Estructura propuesta del complejo formado entre (*S,S*)-17 y cobre (II) que permite obtener buenas enantioselectividades. (Modelado mediante el método semiempírico nivel PM3 Pc Spartan-Pro)

Este resultado se explica en base a la teoría de Pearson, ya permite predecir que el cobre es una ácido duro se coordinará al oxígeno que es una base dura, formando así un compuesto de coordinación más estable que los que se estudiaron anteriormente. También se puede observar que la concentración del catalizador influye considerablemente en la estereoselectividad de la reacción, ya que conforme se aumenta la concentración del catalizador quiral (*S,S*)-17-Cu se obtiene una mayor enantioselectividad. De esta forma se observó que el máximo proceso enantioselectivo se obtiene cuando se emplea un 50 % mol de catalizador, sin embargo cuando se utiliza más de un 50 % ya no se ve más favorecida la enantioselectividad sino que se mantiene constante, pero la diastereoselectividad se ve totalmente favorecida, ya que como se puede observar se obtiene exclusivamente el cicloadducto de conformación *endo* (Figura 2.8).

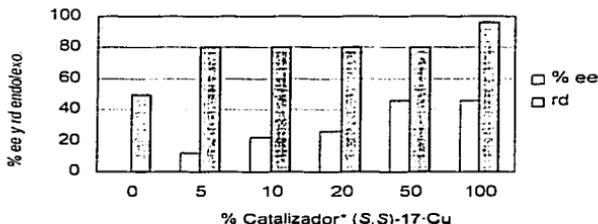


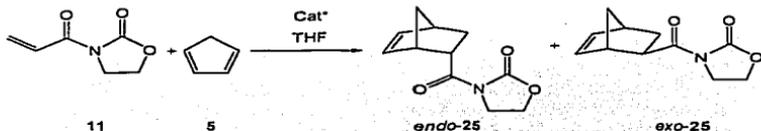
Figura 2.8 Relación entre la concentración del catalizador y la enantioselectividad, así como la diastereoselectividad de la reacción.

Finalmente de la Tabla 2.7 se puede observar que el ensayo 7 se realizó empleando como disolvente cloruro de metileno. El efecto de este disolvente sobre la enantioselectividad de la reacción es desfavorable, y de este resultado se observa que el THF es mejor disolvente, aun cuando es capaz de coordinarse con el metal y competir con la asociación de interés.

Con base en estos resultados se evaluó el efecto del ligante (S,S)-17 y diferentes metales de transición y un lantánido, sobre la enantioselectividad de la reacción. Posteriormente se evaluó el efecto de un medio acuoso sobre la estereoselectividad de la reacción. Los resultados se observan en la Tabla 2.8.



Tabla 2.8 Reacción de 3-acrililoxazolidin-2-ona **11** y ciclopentadieno **5**. Efecto del metal en el complejo con (*S,S*)-**17** y del disolvente.



Ensayo	Catalizador* (10% mol)	Disolvente	Tiempo* (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo ^b	ee (%) ^c
1	(<i>S,S</i>)- 17 -Cu	THF	4	99	90:10	22
2	(<i>S,S</i>)- 17 -Sc	THF	4	88	87:13	0
3	(<i>S,S</i>)- 17 -Yb	THF	4	85	88:12	0
4	(<i>S,S</i>)- 17 -Mg	THF	4	87	90:10	0
5	(<i>S,S</i>)- 17 -Cu	THF:H ₂ O 6:1	4	95	92:8	0
6	(<i>S,S</i>)- 17 -Sc	THF:H ₂ O 6:1	4	93	91:9	0
7	(<i>S,S</i>)- 17 -Yb	THF:H ₂ O 6:1	4	93	91:9	0

*La temperatura se mantiene a -78 °C por una hora y a -30 °C por tres horas.

^bLa relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como HPLC.

^cEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.

Los resultados obtenidos muestran que la coordinación del ligante (*S,S*)-**17** con iterbio, escandio y magnesio, no es tan eficiente como para inducir enantioselectividades, aunque permiten obtener diastereoselectividades moderadas. El mejor catalizador sigue siendo el complejo con cobre (II), (*S,S*)-**17**-Cu, como se aprecia en el ensayo 1 de la tabla 2.8. (Ver también el ensayo 6 en la tabla 2.7).



Este resultado es congruente con el orden de Irving-Williams, que predice que el cobre forme un complejo más estable con el ligante (*S,S*)-17. Por otra parte, cuando se emplearon los catalizadores (*S,S*)-17·Cu, (*S,S*)-17·Sc, (*S,S*)-17·Yb y (*S,S*)-17·Mg en medio acuoso, se observó que al aumentar la polaridad del medio de reacción, se incrementa ligeramente la relación *endo/exo*. En este tipo de reacciones la diastereoselectividad está determinada en gran parte por la polaridad del disolvente, de modo que a mayor polaridad mayor es la proporción del cicloadducto *endo*. Este efecto se debe a que el momento dipolar neto en el estado de transición *endo* es mayor que el momento dipolar neto en el estado de transición *exo*.

Considerando que la cercanía del auxiliar quiral es importante en la inducción de la enantioselectividad se incorporó un nuevo centro estereogénico en el ligante (*S,S*)-17, de tal forma que se obtuvo el ligante (*S,S,S*)-19 (Figura 2.9). Los resultados obtenidos con este ligante y cobre se observan en la Tabla 2.9.

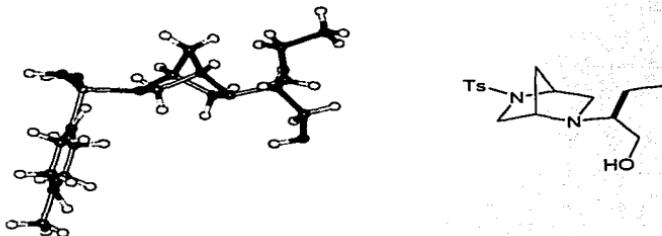
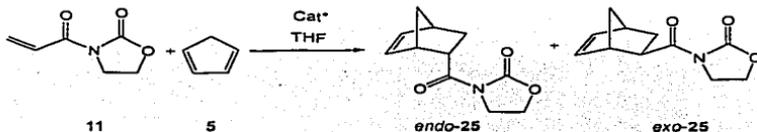


Figura 2.9 Estructura del ligante (*S,S,S*)-19. (Modelado mediante el método semiempírico nivel PM3 Pc Spartan-Pro).



Tabla 2.9 Reacción de 3-acriloiloxazolidin-2-ona **11** y ciclopentadieno **5** en presencia de diferentes catalizadores quirales. Efecto de la incorporación de un nuevo centro estereogénico en el ligante (*S,S*)-**17** y de la proporción del catalizador.



Ensayo	Catalizador* (<i>S,S,S</i>)- 19 +Cu (% mol)	Tiempo* (horas)	Rendimiento (%)	<i>endo/exo</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	(5)	12	90	87:13	0
2	(10)	12	92	86:14	0
3	(20)	12	89	88:12	0

*La temperatura se mantiene a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por una hora y a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ por tres horas.

^bLa relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ^1H y ^{13}C , así como HPLC.

^cEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.

De estos resultados se observa que al incorporar un nuevo centro estereogénico en el ligante (*S,S*)-**17**, el proceso de inducción de la enantioselectividad desaparece. Ahora bien, si comparamos el ligante (*S,S*)-**17** con el ligante (*S,S,S*)-**19**, podemos observar que se esperaría una mayor estereoinducción con el ligante (*S,S,S*)-**19**. Sin embargo, la evidencia experimental sugiere que la conformación que adopta el complejo en el estado de transición permite que el sustrato pueda ser atacado con la misma probabilidad por ambas caras (Figura 2.10).

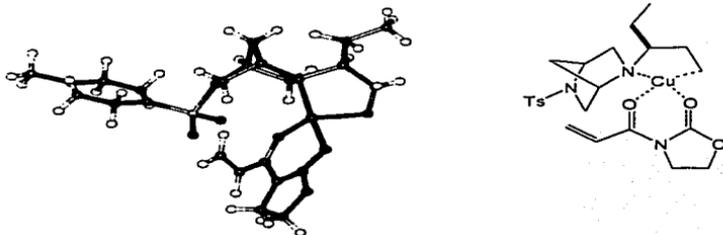


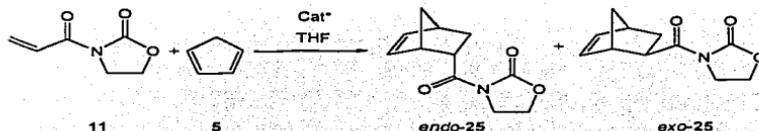
Figura 2.10 Estado de transición propuesto para el complejo formado con el ligante (S,S,S)-19. (Modelado mediante el método semiempírico nivel PM3 Pc Spartan-Pro).

Con lo que respecta a la proporción del catalizador en la reacción se observó que no presenta ningún efecto sobre la estereoselectividad de la reacción.

Finalmente, se examinó el efecto de sustituyentes en el biciclo quiral como el *N*-hidroxipropilo, el *N*-ciclohexilo, el *N*-bencilo, y el *N,N'*-dibencilo sobre la formación de catalizadores quirales con cobre. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.10.



Tabla 2.10 Reacción de 3-acriloiloxazolidin-2-ona **11** y ciclopentadieno **5** en presencia de los catalizadores quirales (*S,S*)-14-Cu, (*S,S*)-15-Cu, (*S,S*)-18-Cu, (*S,S*)-20-Cu y (*S,S,S,S*)-21-Cu. Efecto del ligante y del disolvente.



Ensayo	Catalizador ^a (10% mol)	Disolvente	Tiempo ^a (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo ^b	ee(%) ^c
1	(<i>S,S</i>)-18-Cu	CH ₂ Cl ₂	4	89	82:18	0
2	(<i>S,S</i>)-14-Cu	CH ₂ Cl ₂	4	84	84:16	0
3	(<i>S,S</i>)-15-Cu	CH ₂ Cl ₂	4	92	83:17	0
4	(<i>S,S</i>)-20-Cu	THF	4	92	80:20	0
5	(<i>S,S</i>)-20-Cu (50 % mol)	THF	4	70	90:10	4
6	(<i>S,S,S,S</i>)-21-Cu (5 % mol)	THF	4	94	80:20	56

^aLa temperatura se mantiene a -78 °C por una hora y a -30 °C por tres horas.

^bLa relación *endo/exo* se determinó mediante RMN de ¹H y ¹³C, así como HPLC.

^cEl porcentaje de exceso enantiomérico para el isómero *endo* se determinó mediante HPLC empleando una columna de fase quiral.

De la Tabla 2.10 se observa que cuando se emplea el complejo (*S,S,S,S*)-21-Cu en una relación del 5 % mol se obtiene un exceso enantiomérico del 56 %. Este resultado probablemente se debe al tamaño voluminoso del ligante (*S,S,S,S*)-21 (Figura 2.11).

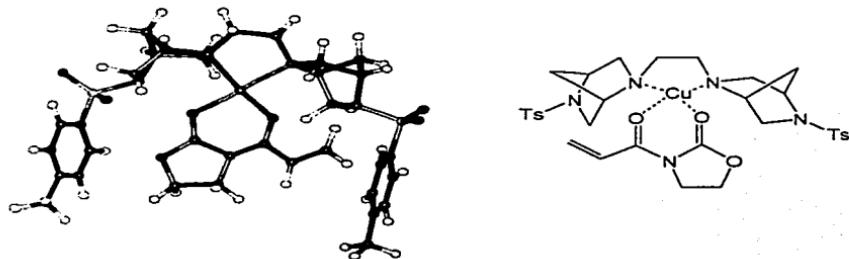


Figura 2.11 Estado de transición propuesto para el ligante (S,S,S,S) -21-Cu. (Modelado mediante el método semiempírico nivel PM3 Pc Spartan-Pro).

Por lo que respecta al complejo (S,S) -20-Cu, se observó que cuando se aumenta la proporción en un 50 % mol permite llevar a cabo procesos diastereoselectivos aunque, inesperadamente, la enantioselectividad observada es mucho menor a la encontrada con el análogo *N*-metilado, (S,S) -16-Cu. Los ensayos 1, 2 y 3 se realizaron empleando como disolvente cloruro de metileno; en éstos se observó que la solubilidad del triflato de cobre no fue lo suficientemente alta como para permitir que se formara el complejo. Por lo tanto, no se llevó a cabo ningún proceso estereoselectivo.

Finalmente, el ensayo 4 se realizó empleando como disolvente THF, en este caso tanto el ligante como el triflato de cobre son solubles, sin embargo, tampoco se observó diastereo- ni enantioselectividad en la reacción.

Conclusiones



2.2 CONCLUSIONES

1. Se logró la caracterización de cada uno de los ligantes empleados en la formación de los catalizadores quirales.
2. Se determinó que con THF como disolvente y a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, las reacciones Diels-Alder estudiadas proceden de manera estereoselectiva.
3. Se encontró que el dienófilo más reactivo y estereoselectivo es la 3-acrililoxazolidin-2-ona 11 (Figura 2.12).

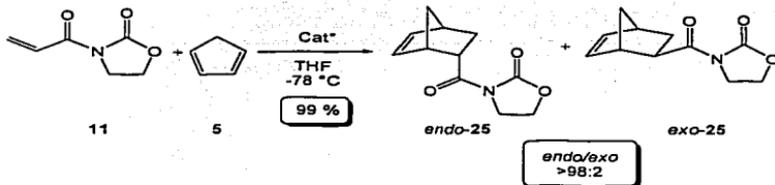


Figura 2.12 Reacción de Diels-Alder con el dienófilo 11.



4. El cobre prefiere enlazarse a los ligandos que contengan en su estructura átomos de oxígeno y nitrógeno, en el siguiente orden $O > N$ (Figura 2.13).

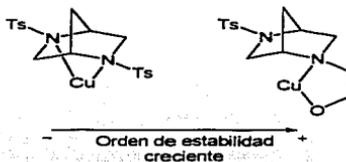
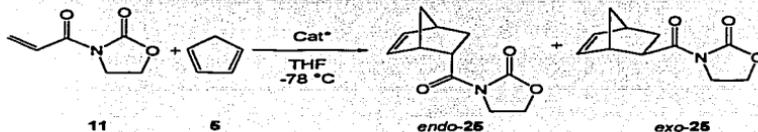


Figura 2.13 Orden de estabilidad de los complejos (S,S) -13-Cu y (S,S) -17-Cu.

5. Los complejos formados por cobre y los ligandos (S,S) -17 y (S,S,S,S) -21 permitieron llevar a cabo procesos diastereo- y enantioselectivos (Figura 2.14).



Ensayo	Catalizador* (% mol)	Disolvente	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	endo/exo	ee (%)
1	(S,S) -17-Cu (100)	THF	4	99	>98:2	46
2	(S,S,S,S) -21-Cu (5)	THF	4	94	80:20	56

Figura 2.14 Procesos enantio- y diastereoselectivos.



6. La incorporación de un centro estereogénico adicional en el ligante (*S,S*)-18, no condujo a un aumento en la enantioselectividad del proceso (Figura 2.15).

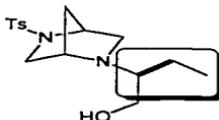
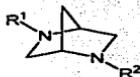


Figura 2.15 Ligante (*S,S*)-18 con un centro estereogénico adicional.

7. Las diaminas quirales empleadas como ligantes aumentaron la velocidad de reacción y en algunos casos indujeron altas estereoselectividades, por lo que se puede establecer que los complejos con cobre (II) y escandio (III), presentan actividad como ácidos de Lewis efectivos y como inductores de la quiralidad (Figura 2.16).



Ligante	R ¹	R ²
(<i>S,S</i>)-13	Tosilo	Tosilo
(<i>S,S</i>)-14	Tosilo	Ciclohexilo
(<i>S,S</i>)-15	Tosilo	Bencilo
(<i>S,S</i>)-16	Metilo	Metilo
(<i>S,S</i>)-17	Tosilo	Hidroxietilo
(<i>S,S</i>)-18	Tosilo	Hidroxipropilo
(<i>S,S,S</i>)-19	Tosilo	2-Etilhidroxietilo
(<i>S,S</i>)-20	Bencilo	Bencilo

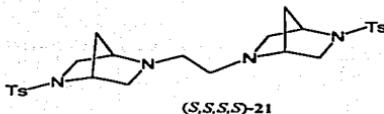


Figura 2.16 Estructura de las diaminas estudiadas en esta tesis.

Sección Experimental

56

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



3.1 PARTE EXPERIMENTAL

3.1.1 Información general.

- El material de vidrio, barras de agitación, cánulas, jeringas y agujas utilizadas en reacciones bajo condiciones anhidras, fueron secadas en la estufa a 120°C, durante 12 horas.
- Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-Temp "Electrothermal", utilizando tubos capilares abiertos y no están corregidos.
- El tetrahidrofurano (THF) utilizado para condiciones anhidras se secó con sodio metálico y benzo fenona, se procedió a destilarlo bajo atmósfera de nitrógeno para su posterior utilización. El diclorometano (CH_2Cl_2) se agitó durante 12 horas con pentóxido de fósforo (P_2O_5), y se destiló bajo atmósfera de nitrógeno para su posterior utilización.
- El curso de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina, empleando como fase estacionaria sílica gel y como reveladores radiación ultravioleta, vapores de yodo y solución de permanganato de potasio al 1%. Para las columnas cromatográficas se empleó sílica gel 60 (230-400 malla) y se eluyeron con disolventes grado técnico.
- Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como los espectros HETCOR y COSY fueron obtenidos en los espectrómetros JEOL-GSX270 (270 MHz), BRUKER WM300 (300 MHz) y JEOL-GSX400 (400 MHz). Se empleó cloroformo deuterado (CDCl_3), agua deuterada (D_2O), dimetilsulfóxido deuterado ($\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón. Para indicar la multiplicidad de las señales se utilizan las siguientes abreviaturas: (s) señal simple, (d) señal doble, (dd) señal doble de dobles, (t) señal triple, (c) señal cuádruple, (q) señal quintuple y (m) señal múltiple.
- El exceso enantiomérico se determinó mediante un cromatógrafo de líquidos de alta resolución modelo Waters 600 E acoplado a un detector Waters 2487, empleando columna de fase quiral Daicel Chiralcel OD y disolventes grado HPLC.

**3.1.2 Sustancias.**

- ✓ Ácido maleico.
- ✓ Acrilato de metilo.
- ✓ Acrilonitrilo.
- ✓ Diciclopentadieno.
- ✓ Cloruro de acrililoilo.
- ✓ Cloruro de aluminio anhidro.
- ✓ Carbonato de dietilo.
- ✓ Etanolamina.
- ✓ Fumarato de dimetilo.
- ✓ Hidruro de sodio.
- ✓ Metilvinilcetona.
- ✓ Sílica 60 GF₂₅₄.
- ✓ Sodio metálico.
- ✓ Sulfato de sodio anhidro GR.
- ✓ Tetrametiletilendiamina.

3.1.3 Disolventes

- ✓ Acetato de etilo.
- ✓ Acetona.
- ✓ Agua-*d*₂
- ✓ Cloroformo-*d*
- ✓ Dimetilsulfoxido-*d*₆
- ✓ Cloruro de metileno.*
- ✓ Hexano.
- ✓ Metanol.
- ✓ THF.*

* Estos disolventes se emplearon en condiciones anhidras.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**3.1.4 Material General.**

- Agitadores magnéticos.
- Anillos de metal de diversos diámetros.
- Capilares de vidrio.
- Columna de vidrio de diferentes diámetros y longitudes.
- Columna Vigreux 19/22.
- Embudo Buchner de porcelana.
- Embudo Hirsch de porcelana.
- Embudos de adición de diferentes capacidades.
- Embudos de separación "Pyrex" 125 y 250 mL.
- Embudos de vidrio tallo corto y largo.
- Equipo de microdestilación.
- Frascos viales de 10 mL.
- Matraces balón de diferentes capacidades.
- Matraces Erlenmeyer "Pyrex" de 5, 25, 100 y 150 mL.
- Pinzas de tres dedos con nuez.
- Pipetas graduadas de 0.1, 1.0 y 5.0 mL.
- Pipetas Pasteur.
- Probetas "Pyrex" de 5, 25, 100 y 150 mL.
- Refrigerantes 24/40, 19/22, rectos, y de serpiente.
- Soportes universales.
- Trampas para humedad.
- Vasos de precipitados "Pyrex" de 5, 25, 100 y 150 mL.

3.1.5 Material Especial.

- Cromatofolios de Silicagel F₂₅₄ (Merck).
- Nitrógeno (g).

TESIS CON
FALLA DE URGEN

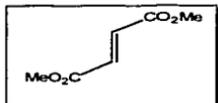
**3.1.6 Instrumentos y equipo.**

- Aparato Melt-Temp.
- Balanza analítica Ohaus AP210S.
- Balanza semianalítica Sartorius BL 310.
- Bomba de alto vacío.
- Canastilla de calentamiento.
- Espectrómetro JEOL-GSX270 a 270 MHz.
- Espectrómetro Bruker WM300 a 300 MHz.
- Espectrómetro JEOL-GSX400 a 400 MHz.
- Estufa.
- Lámpara de UV 254/366 nm.
- Manómetro.
- Placas de calentamiento y agitación.
- Recirculador de agua Little Gigant modelo 1.
- Reóstatos.
- Rotavapor Buchi B-480.
- Termómetro de alcohol de -100 a 50°C y Termómetro Tyler de -10 a 250°C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



3.1.7 Fumarato de dimetilo, 4.

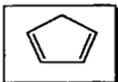


En un matraz redondo de 50 mL provisto de barra magnética y refrigerante se colocaron 5 g (43.0 mmol) de ácido maléico y se disolvieron con 10 mL de una solución de HCl al 5%, posteriormente se colocó a reflujo durante 3 horas, enseguida se llevó a temperatura ambiente, obteniéndose 4.9 g (98%) de un sólido blanco que fue filtrado al vacío, p.f. 299-300 °C. En seguida se procedió a esterificar el diácido, se disolvieron 4 g (34.5 mmol) de ácido fumárico en 10 mL de MeOH y se adicionaron 0.6 g (3.45 mmol) de APTS, posteriormente se colocó a reflujo durante 4 horas, la reacción se monitoreó por CCF hasta la completa desaparición del diácido, se empleó como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de acetato de etilo-hexano (70:30). En seguida se llevó a temperatura ambiente, precipitando un sólido blanco que fue filtrado al vacío. Este sólido se recrystalizó de acetato de etilo obteniéndose 3.72 g de 4 (75 %) de cristales blancos de p.f. 103-104 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.81 (s, 3H, H-1), 6.87 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.53 MHz) δ: 52.41 (C-1), 133.48 (C-3), 165.47 (C-2).

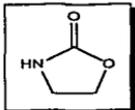
3.1.8 Ciclopentadieno, 5.



En un matraz redondo de 250 mL provisto de barra magnética y refrigerante se colocaron 100 mL (1.2 mmol) de dicitopentadieno 6 y se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante dos horas. Posteriormente se destiló a 130 °C y presión atmosférica, el matraz colector se cubrió con papel aluminio para recibir el ciclopentadieno 5 en un baño de hielo. Se obtuvieron 60 mL (60%) de ciclopentadieno como un líquido transparente incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 3.01 (s, 2H, H-1), 6.51 (dd, 1H, H-3), 6.60 (dd, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.94 MHz) δ: 41.67 (C-1), 132.37 (C-3), 133.20 (C-2)

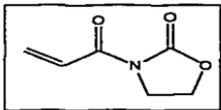
**3.1.9 Oxazolidin-2-ona, 9.**

En un matraz redondo de 100 mL provisto de barra magnética y refrigerante se colocó 1 mL de metanol y 0.27 g (11.4 mmol) de sodio. Una vez que reaccionó el sodio, se adicionaron 6.9 mL (11.4 mmol) de etanolamina 7 y se agitó durante 30 minutos, en seguida se adicionaron 17.2 mL (142 mmol) de carbonato de dietilo 8 y se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se monitoreo por CCF hasta la completa desaparición de 7, empleando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo (70:30). Posteriormente se destiló el exceso de carbonato de dietilo y el sólido obtenido se filtró al vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 8.4 g (84%) de oxazolidin-2-ona 9 como un sólido blanco, p.f. 86-88 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 3.59 (m, 2H, H-4), 4.39 (m, 2H, H-5), 6.51 (s, 1H, H-1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.94 MHz) δ: 40.72 (C-4), 65.05 (C-5), 161.10 (C-2).

EM., m/z (%), 88 (M+1, 9), 87 (100), 59 (58.5), 42 (35).

3.1.10 3-acriloiloxazolidin-2-ona, 11.

Esta reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno. En un matraz redondo de tres bocas de 500 mL provisto de barra magnética y embudo de adición se colocaron 100 mL de THF y 1.4 g (57.4 mmol) de NaH al 60 % en aceite natural. El matraz se colocó en un baño de hielo y se adicionó en pequeñas porciones, 5 g (57.4 mmol) de 9, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se colocaron 4.7 mL (57.4 mmol) de cloruro de acrililo en el embudo de adición y se disolvieron con 10 mL de THF, esta solución se agregó lentamente a la mezcla de reacción durante un periodo de dos horas, el transcurso de la reacción se monitoreó por CCF hasta la completa desaparición de 9, se empleo como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de acetato de etilo-hexano (70:30). Por otro lado, se preparon 50 mL de una solución buffer de fosfatos de pH=7 y se adicionó lentamente a la mezcla de reacción, enseguida se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó



sobre sulfato de sodio anhidro. Para prevenir la polimerización en este paso se adicionaron 10 mg de hidroquinona. La fase orgánica se concentró a vacío sin calentamiento y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel (230-400 mallas) eluyendo con una mezcla de AcOEt-hexano (50:50), obteniéndose 6.7 g (86 %) de **11** como un sólido blanco con un p.f. 83-84 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz) δ: 4.04 (t, J=8.1 Hz, 2H, H-4), 4.40 (t, J=8.1 Hz, 2H, H-5), 5.87 (dd, J=10.5 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-8b9), 6.53 (dd, J=17.0 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-8a), 7.46(dd, J=17.0 Hz, J=10.5 Hz, 1H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃, 67.94 MHz) δ: 42.66 (C-5), 62.23 (C-4), 127.0 (C-7), 131.85 (C-8), 153.85 (C-6), 165.08 (C-2).

EM., m/z (%), 141 (21), 113 (59), 85 (4), 69 (6), 55 (100), 42 (7).

3.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LLEVAR A CABO LA REACCIÓN DIELS-ALDER.

La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno. En un matraz redondo de 25 mL provisto con barra de agitación se colocaron 5 mL de THF seco, 1 mmol de dienófilo (**1**, **2**, **3**, **4** ó **11**)^{*} y 2 mmoles de ciclopentadieno, posteriormente esta mezcla de reacción se agito por 4 horas. El transcurso de la reacción se monitoreó por CCF hasta la completa desaparición del dienófilo (se empleo como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de acetato de etilo-hexano [70:30]). El THF se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con hexano para eliminar los restos de ciclopentadieno (como revelador de ciclopentadieno se empleo una solución de permanganato de potasio al 1 %), y en seguida se eluyó con una mezcla de AcOEt-hexano (70:30). Los rendimientos obtenidos fueron los siguientes: 80-98 % para **22**, 30-57 % para **23**, 46-79 % para **24**, 89 % para **25** y 99 % para *trans*-**26**. La proporción *endo/exo* se determinó por RMN ¹H y ¹³C así como con HPLC empleando una columna Diacel Chiralcel OD (flujo: 0.50 mL/min; 99.5 % hexano y 0.5 % *i*-PrOH), el tiempo

* La reacción se llevó a cabo con cada uno de estos dienófilos por separado



de retención para el $exo_1 = 20-21$ minutos, $exo_2 = 22-23$ minutos, $endo_1 = 24-25$ minutos, $endo_2 = 26-27$ minutos.

3.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA REALIZAR LA REACCIÓN DIELS-ALDER EN PRESENCIA DE CATALIZADOR.

La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno. En un matraz redondo de 25 mL provisto con barra de agitación se colocaron 5 mL de THF seco y 0.1 mmol de ligante (**12**, (S,S)-**13**, (S,S)-**14**, (S,S)-**15**, (S,S)-**16**, (S,S)-**17**, (S,S)-**18**, (S,S,S)-**19** y (S,S)-**20**, (S,S,S,S)-**21**)[‡] y 0.1 mmol del triflato. Esta mezcla de reacción se agitó durante dos horas y posteriormente se adicionó 1 mmol de dienófilo (**1**, **2**, **3**, **4** ó **11**)[§], se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se bajó la temperatura a -78 °C. Posteriormente se adicionaron 2 mmoles de ciclopentadieno y se agitó durante 1 hora a -78 °C y tres horas a -30 °C, y enseguida se elevó la temperatura gradualmente a la ambiente. El transcurso de la reacción se monitoreó por CCF hasta la completa desaparición del dienófilo (se empleó como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de acetato de etilo-hexano [70:30]). El THF se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo primero con hexano para eliminar los restos de ciclopentadieno (como revelador de ciclopentadieno se empleó una solución de permanganato de potasio al 1 %), en seguida se eluyó con una mezcla de AcOEt-hexano (70:30). Los rendimientos obtenidos fueron los siguientes: 42-90 % para **22**, 39-60% para **23**, 48-62 % para **24**, 85-99 % para **25** y 99 % para *trans*-**26**.

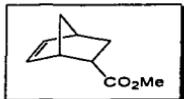
La proporción *endo/exo* se determinó por RMN ¹H y ¹³C así como con HPLC empleando una columna Diacel Chiralcel OD (flujo: 0.50 mL/min; 99.5 % hexano y 0.5 % *i*-PrOH), el tiempo de retención para el $exo_1 = 20-21$ minutos, $exo_2 = 22-23$ minutos, $endo_1 = 24-25$ minutos, $endo_2 = 26-27$ minutos.

‡ La reacción se llevó a cabo con cada uno de los ligantes por separado.

§ La reacción se llevó a cabo con cada uno de estos dienófilos por separado.



3.3.1 Desplazamientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C para los cicloaductos 22, 23, 24, 25 y *trans*-26.



Cicloaducto 22.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.29 (m, 1H, H-7a), 1.43 (m, 2H, H-3 α , H-7s), 1.88 (m, 1H, H-3 β), 2.93 (m, 2H, H-1, H-2), 3.20 (s, 1H, H-4), 3.6 (s, 3H, H-9), 5.93 (dd, 1H, H-5), 6.19 (dd, 1H, H-6).

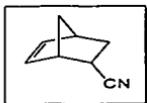
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 MHz) δ : 29.63 (C-3), 30.72 (C-9), 42.06 (C-1), 45.62 (C-4), 50.00 (C-7), 52.10 (C-2), 132.75 (C-5), 138.14 (C-6), 175 (C-8)



Cicloaducto 23.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (d, 1H, H-7a), 1.42 (m, 2H, H-3 α , H-7s), 1.7 (m, 1H, H-3 β), 2.09 (s, 3H, H-9), 2.85 (s, 1H, H-1), 2.98 (m, 1H, H-2), 3.2 (s, 1H, H-4), 5.81 (dd, 1H, H-5), 6.11 (dd, 1H, H-6).

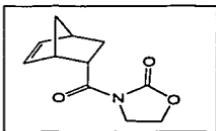
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.53 MHz) δ : 27.44 (C-3), 29.27 (C-9), 42.75 (C-1), 45.91 (C-4), 50-01 (C-7), 52.39 (C-2), 131.26 (C-5), 137.92 (C-6), 209.09 (C-8).



Cicloaducto 24.

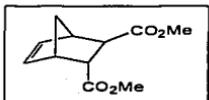
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.19 (d, 1H, H-7a), 1.29 (m, 1H, H-3 α), 1.48 (dd, 1H, H-7s), 2.11 (m, 1H, H-3 β), 2.82 (m, 1H, H-2), 3.00 (s, 1H, H-4), 3.21 (s, 1H, H-1), 6.17 (dd, 1H, H-5), 6.3 (dd, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.53 MHz) δ : 27.3 (C-2), 32.57 (C-3), 42.47 (C-4), 45.85 (C-1), 48.62 (C-7), 123.22 (C-8), 132.83 (C-5), 138.94 (C-6).

**Cicloadducto 25.**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.38-1.51 (m, 3H, H-7 α , H-7 β y H-3 β), 1.96 (dc, $J_{3,\beta/\alpha}=11.5$ Hz, $J_{2,\beta/\alpha}=9.24$ Hz, $J_{3,\beta/\alpha}=3.7$ Hz, 1H, H-3 β), 2.94 (s, 1H, H-4), 3.30 (s, 1H, H-1), 3.92-4.03 (m, 3H, H-2 y H-8), 4.36-4.42 (m, 2H, H-9), 5.88 (dd, $J_{5,6}=5.07$ Hz, $J_{1,6}=2.55$, H-6) y 6.25 (dd, $J_{5,6}=5.07$ Hz, $J_{4,5}=2.78$ Hz, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.46 MHz) δ : 29.65 (C-3), 42.00 (C-4), 43.00 (C-9), 43.07 (C-2), 46.49 (C-1), 50.28 (C-7), 62.04 (C-8), 131.7 (C-6), 138.18 (C-5), 153.51 (C-10), 174.80 (C-7).

Cicloadducto *trans*-26.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.37 (dd, 1H, H-7 α), 1.51 (dd, 1H, H-3), 1.75 (m, 1H, H-7 β), 2.59 (dd, 1H, H-1), 3.03 (s, 1H, H-2), 3.1 (s, 1H, H-4), 3.56 (s, 3H, H-9), 3.62 (s, 3H, H-9'), 5.98 (dd, 1H, H-5), 6.17 (dd, 1H, H-6).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.53 MHz) δ : 25.59 (C-3), 45.6 (C-9), 47.05 (C-9'), 47.28 (C-1), 47.60 (C-4), 47.83 (C-7), 67.89 (C-2), 135.13 (C-5), 137.52 (C-6), 173.60 (C-8), 174.79 (C-8').

Referencias

66

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



REFERENCIAS

1. (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*, Wiley, New York, 1990; (b) Paquette, L. A. *Comprehensive Organic Synthesis*; Vol. V, Pergamon Press, Oxford, 1991.
2. Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods*. Wiley, New York, 2002; pp 3.
3. (a) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 1650. (b) Bailey, W. F.; Wachter, Juresak, N. M.; Pineau, M. R.; Ovaska, T. V.; Warren, R. R.; Lewis, C. E. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8216.
4. (a) Corey, E. J.; Sarahar, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7938; (b) Corey, E. J. *J. Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1209.
5. Evans, D. A.; Miller, J. S.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6460.
6. Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 209.
7. Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1928, 460, 98.
8. http://pubs.acs.org/journals/luminaries/pdf/P1_sec5.pdf32
9. Juaristi, E. *Conceptos Básicos de la Teoría del Orbital*. SEP, México, D.F. 1988.
10. Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5771.
11. Angell, E. C.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Porter, B.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2642.
12. (a) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 57; (b) Bach, R. D.; McDouall, J. J.; Schlegel, H. B. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2931.
13. Jones, P.; Li, W. S.; Pattenden, G.; Thomson, N. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 52, 9069.
14. Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 16.
15. Bodwell, G. J.; Pi, Z. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 309.
16. Lowry, T. H.; Richardson, K. S. "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", Harper & Row, Publisher, New York, 1981, pp 841.



17. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley, New York, 1991.
18. Inukai, T.; Kojima, T. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 924.
19. Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.*, 1937, 50, 510.
20. Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron*. 1959, 5, 70.
21. Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 543; (b) Tyutyulkov, N.; Markov, P. *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 2030.
22. Hoffman, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4388.
23. Houk, K.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4094.
24. (a) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* 1961, 61, 537; (b) Berson, J. A.; Hamlet, Z.; Mueller, W. A. J. *Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 297.
25. (a) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 779; (b) Ginsburg, D. *Tetrahedron*. 1983, 39, 2095.
26. (a) Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4092. (b) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7381.
27. (a) Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1960; (b) Inukai, T.; Kojima, T. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 869; (c) Epiotis, D.; Shaik, S. J. *Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1.
28. Inukai, T.; Kasai, M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3567.
29. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. *Chem. Rev.* 2002, 102, 2227.
30. Sauer, J.; Kredel, J. *Tetrahedron Lett.* 1966, 731 y 6359.
31. Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* 2002, 102, 3467.
32. Evans, D. A.; Jhonson, J. S. En *Diels-Alder Reaction; Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Springer: Berlin, 1999; Vol. III. Capítulo 33.1.
33. Quaranta, L.; Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Organic Letters*. 2002, 4, 39.
34. (a) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6807. (b) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6460. (c) Evans, D. A.; Miller S. J.; Lectka T. *J. Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7027. (d) Ghosh, A. K.; Cho, H.; Cappiello, J. *Tetrahedron Asymmetry*. 1998, 9, 3687. (e) Narasaka, K., Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5340. (f) Engler, T. A.;

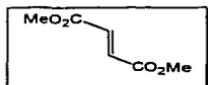


- Letavik, M. A.; Lynch, K. O.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1179. (g) Corey, E. J.; Sarshar, S.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12089. (h) Corey, E. J.; Loh, T. P.; Roper, T. D.; Azimioara, M. D.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290.
35. Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* ASAP. Received August 8, 2002.
36. (a) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815; (b) Keshavaraja, A.; Hegde, V. R.; Pandey B.; Ramaswamy, A. V.; Kumar, P.; Ravindranathan, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2143.
37. Johnson, J.; Evans, D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
38. Huheey, J. E. *Química Inorgánica. Principios de Estructura y Reactividad*, 2a. Edición, Harper & Row, Publishers, New York, **1978**.
39. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
40. Regla, I.; Demare, P. *Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza"*. Laboratorio L-329. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F.
41. Braish, T. F.; Fox, D. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1684.
42. Mc Murry J. *Química Orgánica*. 3a. Edición, Iberoamericana, México. **1994**; pp 778.
43. (a) Corres, A.; Denis, A. J.; Greene, A.E. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1-9. (b) Narasaka, K.; Kumasa, H.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1471.
44. (a) Berson, J. A.; Hamlet, Z.; Mueller, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 297. (b) Kobuke, Y.; Fueno, T.; Furukawa, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6548. (c) Laszlo, P.; Lucchetti, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2147. (d) Breslow, R.; Maitra, U. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239. (e) Coda, A. C.; Desimoni, G. Ferrari, E.; Righetti, P. P.; Tacconi, G. *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 1611. (f) Braun, R.; Schuster, F.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1285. (g) Breslow, R.; Guo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 5613. (h) Breslow, R.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4340. (i) Cativiela, C.; García, J. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *2*, 653.
45. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1238.

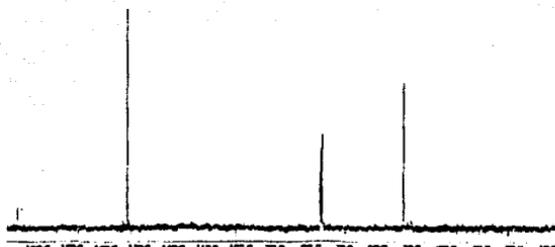
Anexos

69

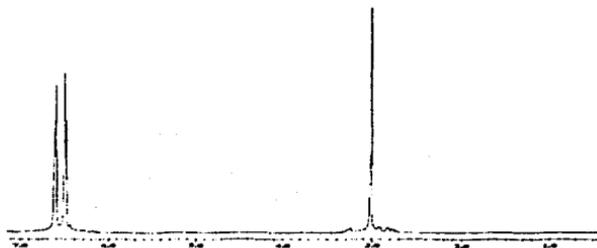
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



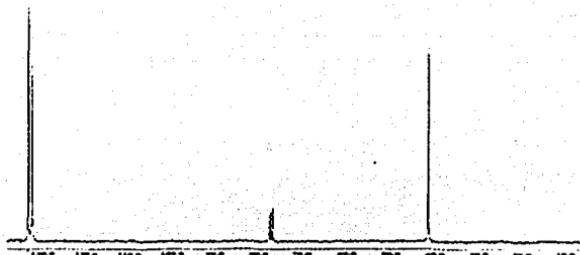
Espectro 1. RMN ¹H a 400 MHz para el compuesto 4.



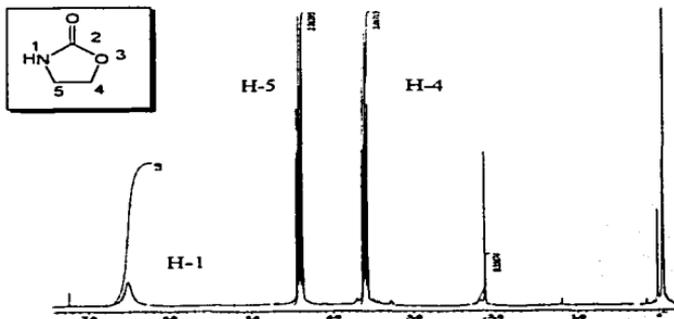
Espectro 2. RMN ¹³C a 100.53 MHz para el compuesto 4.



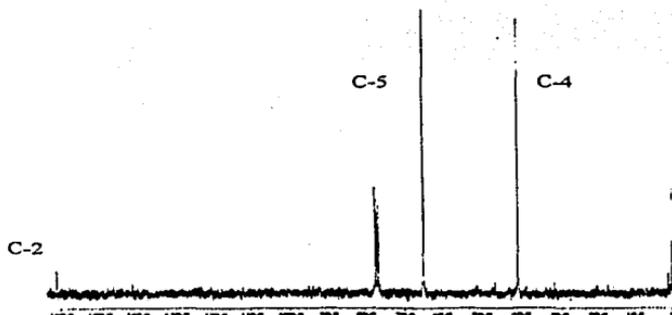
Espectro 3. RMN ^1H a 400 MHz para el compuesto 5.



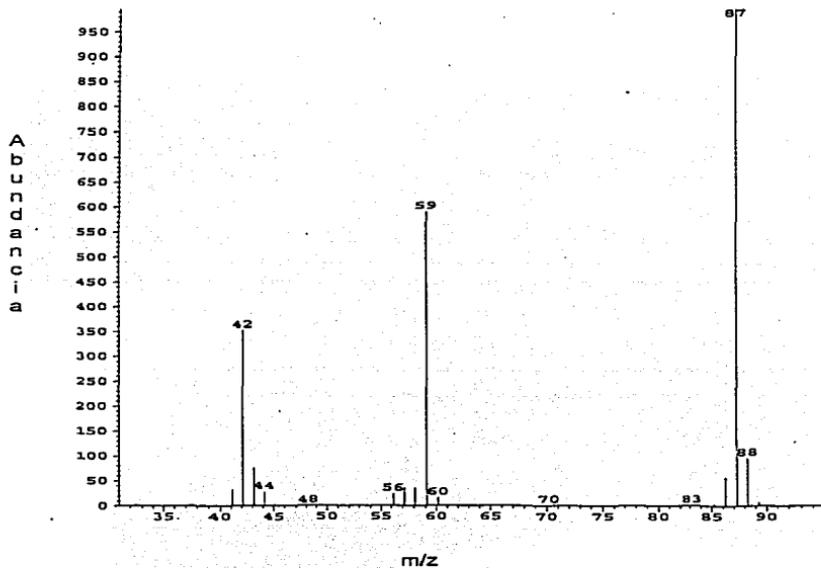
Espectro 4. RMN ^{13}C a 67.94 MHz para el compuesto 5.



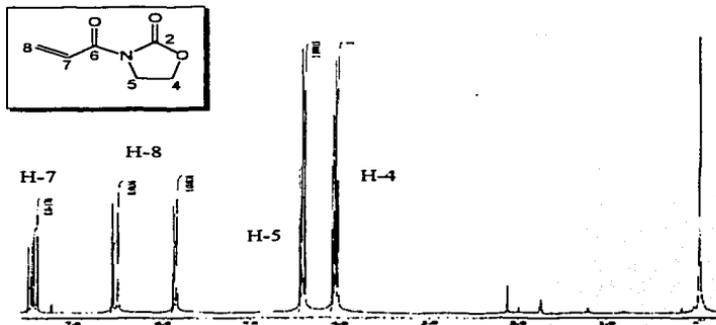
Espectro 5. RMN ^1H a 270 MHz para el compuesto 9. Oxazolidin-2-ona.



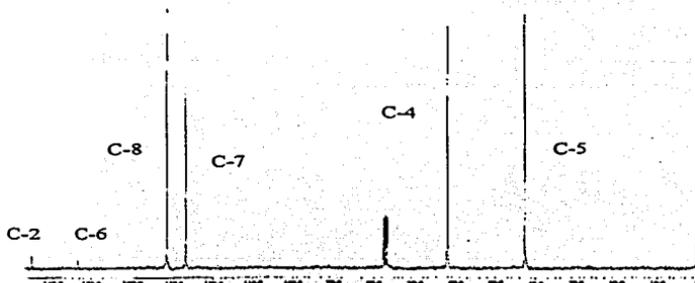
Espectro 6. RMN ^{13}C a 67.94 MHz para el compuesto 9. Oxazolidin-2-ona.



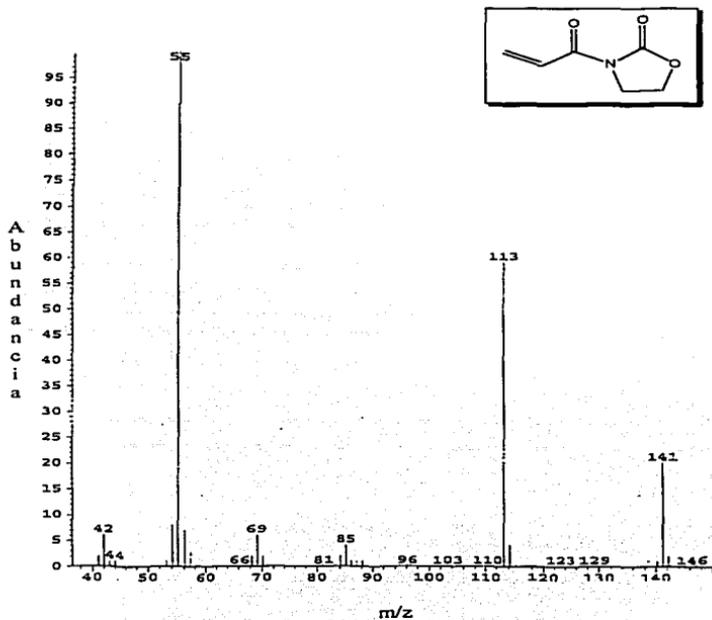
Espectro 7. Patrón de desfragmentación para el compuesto 9. Oxazolidin-2-ona



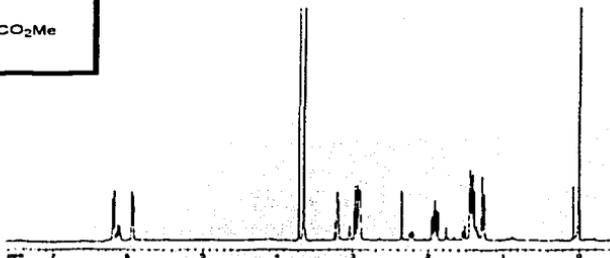
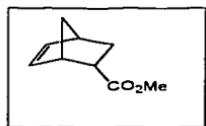
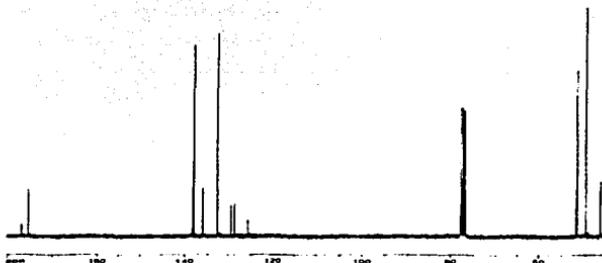
Espectro 8. RMN ^1H a 270 MHz para el compuesto 11. 3-acrililoxazolidin-2-ona.

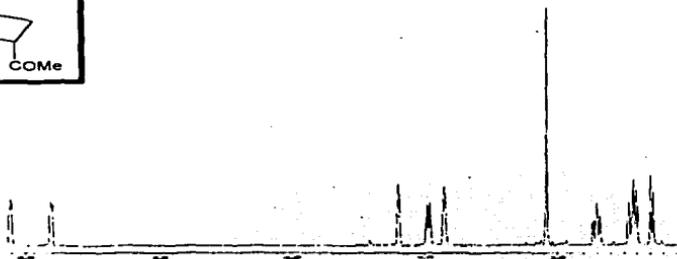


Espectro 9. RMN ^{13}C a 67.94 MHz para el compuesto 11. 3-acrililoxazolidin-2-ona.

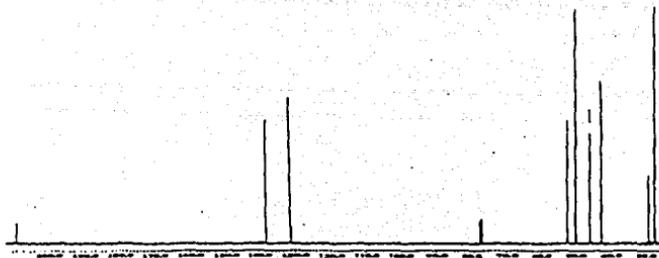


Espectro 10. Patrón de desfragmentación para el compuesto 11. 3-acriiloioxazolidin-2-ona.

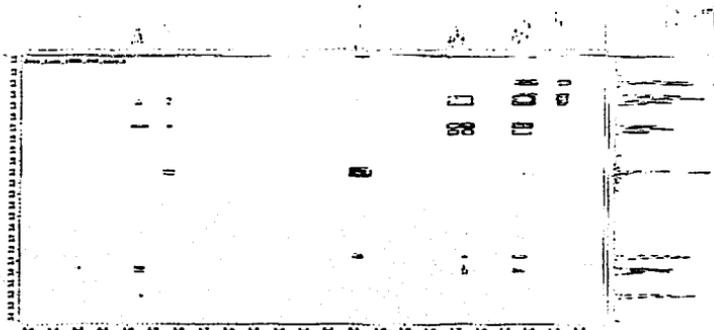
Espectro 11. RMN ^1H a 300 MHz para el compuesto 22.Espectro 12. RMN ^{13}C a 75.47 MHz para el compuesto 22.



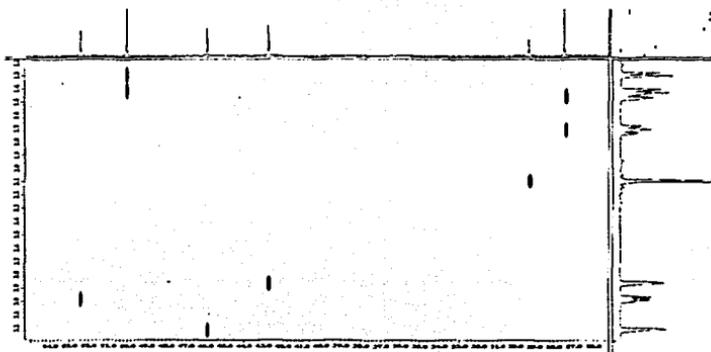
Espectro 13. RMN ^1H a 400 MHz para el compuesto *endo*-23.



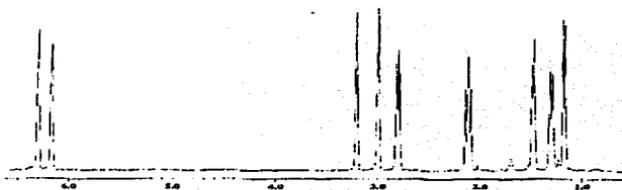
Espectro 14. RMN ^{13}C a 100.53 MHz para el compuesto *endo*-23.



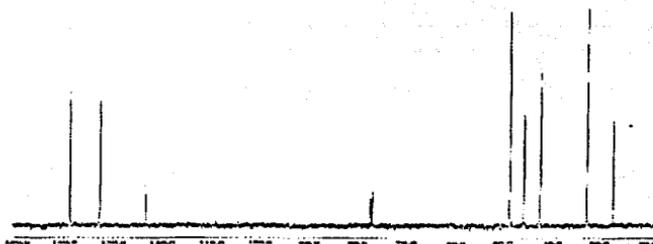
Espectro 15. RMN COSY a 400 MHz para el compuesto *endo-23*.



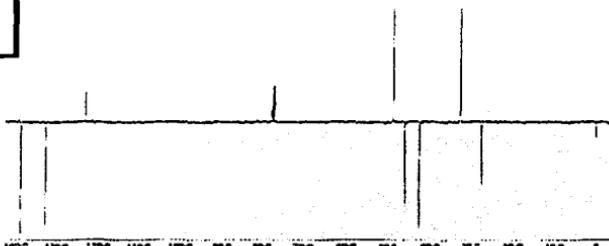
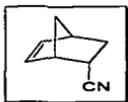
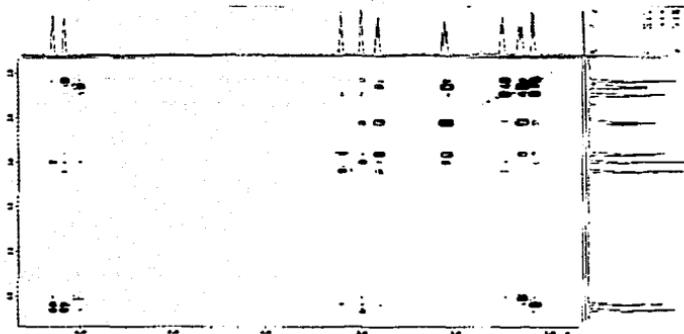
Espectro 16. RMN HETCOR a 400 MHz para el compuesto *endo-23*.



Espectro 17. RMN ^1H a 400 MHz para el compuesto *endo*-24.

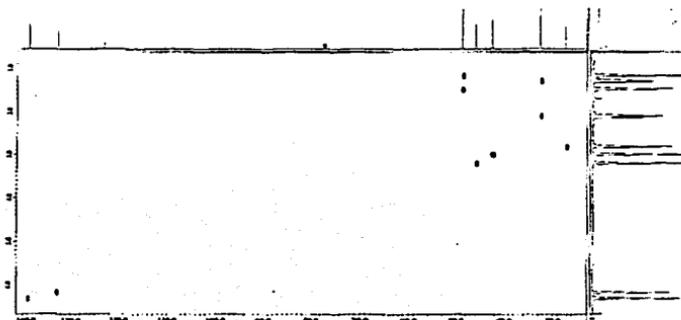


Espectro 18. RMN ^{13}C a 100.53 MHz para el compuesto *endo*-24.

Espectro 19. RMN APT a 400 MHz para el compuesto *endo-24*.Espectro 20. RMN COSY a 400 MHz para el compuesto *endo-24*.

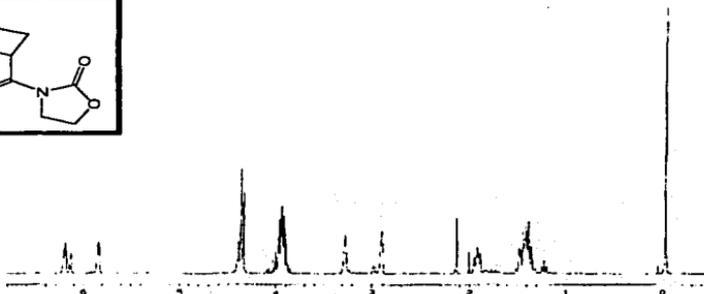
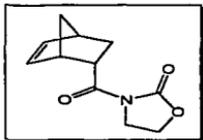
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LA BIBLIOTECA NO SALT

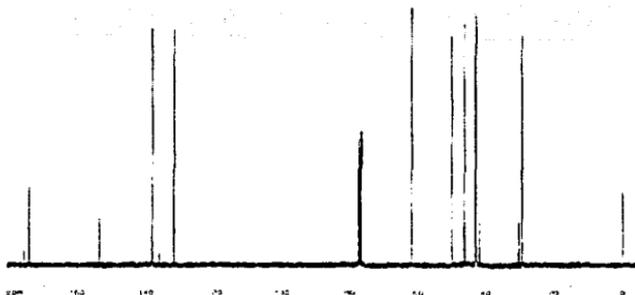


Espectro 21. RMN HETCOR a 400 MHz para el compuesto *endo-24*.

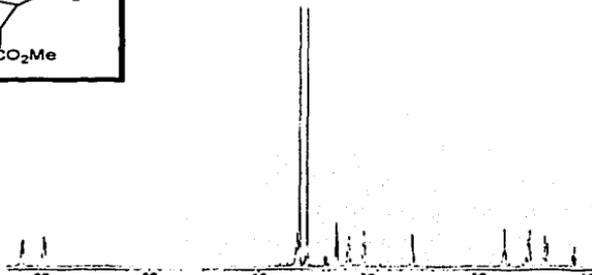
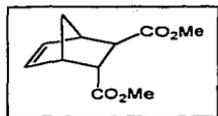
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



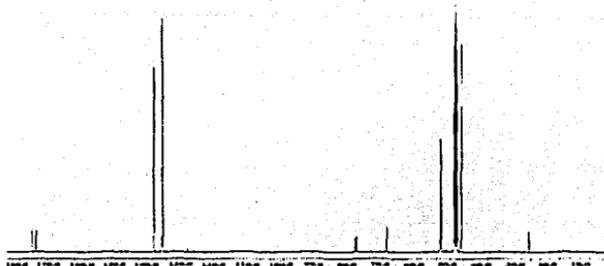
Espectro 22. RMN ^1H a 300 MHz para el compuesto 25.



Espectro 23. RMN ^{13}C a 75.46 MHz para el compuesto 25.



Espectro 24. RMN ^1H a 400 MHz para el compuesto *trans*-26.



Espectro 25. RMN ^{13}C a 100.53 MHz para el compuesto *trans*-26.

TESIS CON
FALLA DE JUREN

Glosario



GLOSARIO

Ácido de Lewis. Sustancia que tiene vacante un orbital de baja energía y que puede aceptar un par de electrones de una base.

Base de Lewis. Sustancia que dona un par de electrones no compartido. Todos los nucleófilos son bases de Lewis.

Complejo quiral. Especie formada por un ligante y un átomo metálico mediante interacciones puramente electrostáticas (Teoría del campo cristalino). Presenta la característica de carecer de un plano de simetría y por tanto no puede superponerse con su imagen especular.

Diastereómero. Término que indica la relación entre estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros son estereoisómeros con la misma configuración en uno o más centros estereogénicos, pero difieren en el resto de tales centros.

Diastereoselectividad. Indica el porcentaje del diastereómero más abundante.

Enantiómeros. Estereoisómeros de una sustancia quiral que tienen la relación de ser imágenes especulares entre sí. Los enantiómeros deben tener configuraciones opuestas en todos los centros estereogénicos de la molécula.

Enantioselectividad. Relación que indica cual es el enantiómero predominante y esta dada por el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee).

Exceso enantiomérico. $\% ee = \frac{|R - S|}{|R + S|} \times 100$

Ligante. Molécula o ion que está enlazado al ion metálico en un complejo. Todos los ligandos son bases de Lewis