



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**SÍNTESIS DE UNA PIRIDIN-2,6-BISOXAZOLINA CON
QUIRALIDAD AXIAL Y SU UTILIZACIÓN COMO
LIGANDO EN CATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA**

AUTOR: JAVIER ALEGRE FERNÁNDEZ DE HEREDIA

DIRECTOR: MARÍA PILAR LÓPEZ RAM DE VIU

DEPARTAMENTO: QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE CIENCIAS 2016

RESUMEN

Durante los últimos años, la demanda de productos quirales sintéticos por parte de diversas industrias como la agroquímica, la de los aromas o la farmacéutica ha crecido extraordinariamente. En este contexto, la catálisis asimétrica que emplea complejos metálicos quirales (formados por un metal y un ligando enantiopuro) a modo de catalizador, es uno de los principales campos de investigación en química orgánica. Uno de los ligandos quirales más estudiados son las bis(oxazolininas) con simetría C_2 puesto que inducen muy buenas selectividades y presentan un amplio rango de aplicación en distintos tipos de reacciones. En este TFG se ha sintetizado una piridin-2,6-bisoxazolina (pybox) enantioméricamente pura derivada de un aminoalcohol con eje quiral, para estudiar el efecto del tetraedro alargado en una reacción típica de Diels-Alder.

Para ello primero se obtuvo el (1-amino-4-bencilidenciclohexil)metanol siguiendo una ruta que parte del éster metílico de la DL-serina. Posteriormente se sintetizó la pybox como mezcla de estereoisómeros, mediante reacción directa entre el aminoalcohol racémico y el piridin-2,6-dicarbonitrilo usando como catalizador triflato de zinc, y se separó uno de los enantiómeros por HPLC quiral. Finalmente se estudió la pybox en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la *N*-acrilolil-1,3-oxazolidin-2-ona utilizando diferentes centros metálicos.

Los resultados de la catálisis enantioselectiva muestran que la presencia del eje quiral no ejerce una buena influencia, ya que la enantioselectividad inducida por el ligando objeto de estudio es insignificante.

ABSTRACT

In recent years, there has been a strong demand for synthetic chiral products from industrial companies in different fields such as agrochemical, cosmetic or pharmaceutical. Asymmetric catalysis employing chiral metal complexes (consisting of a metal and an enantiopure ligand) it is one of the main fields of research in organic chemistry. One of the most studied chiral ligands are bis(oxazolines) with C_2 symmetry since they induce very good selectivities and they have a wide range of applications in different kind of reactions. In this TFG an enantiomerically pure pyridine-2,6-bisoxazoline (pybox) derived from an aminoalcohol with a chiral axis was synthesized in order to study the effect of the elongated tetrahedron in a typical Diels-Alder reaction.

First of all, (1-amine-4-benzylidenciclohexyl)methanol was obtained following a route starting from DL-serine methyl ester. Then pybox was synthesized as a mixture of stereoisomers in a single step from aminoalcohol and 2,6-pyridinedicarbonitrile using zinc triflate as a catalyst. An optically pure enantiomer was separated by chiral HPLC. Finally pybox was studied as catalyst with different metallic triflates in Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and *N*-acryloyl-1,3-oxazolidin-2-one.

The results of the enantioselective catalysis show that the chiral axis doesn't have a good influence since the ligand-induced enantioselectivity is negligible.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
1. SÍNTESIS DEL AMINO-ALCOHOL	7
1.1 Obtención del filodieno.....	8
1.2 Reacción de Diels-Alder.....	8
1.3 Reacción de Wittig.....	10
1.4 Reducción del grupo éster.....	10
1.5 Hidrólisis del grupo amida	11
2. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE PYBOX.....	11
2.1 Determinación de resultados	12
2.2 Resultados de la reacción.....	13
2.3 Estudio de la reacción por HPLC	14
3. INTENTOS PARA DETERMINAR LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE PYBOX.....	17
4. REACCIÓN DE DIELS- ALDER CATALIZADA POR COMPLEJOS METÁLICOS DERIVADOS DE PYBOX CON EJE QUIRAL	18
4.1 Obtención del filodieno.....	18
4.2 Reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y <i>N</i> -acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona	18
EXPERIMENTAL.....	22
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	28

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la obtención de compuestos enantioméricamente puros tiene especialmente importancia en la industria farmacéutica y sectores relacionados, ya que en muchas ocasiones la utilización de fármacos en forma de racematos puede disminuir la actividad del enantiómero activo o resultar incluso tóxicos, por la presencia del enantiómero incorrecto, debido a que los receptores biológicos son quirales.

Para obtener un compuesto enantioméricamente puro existen diversos métodos que se pueden clasificar en tres grandes bloques: ^[1]

- **Resolución de racematos:** separación de enantiómeros tras reacción química, puesto que en procesos en los que se genera un compuesto quiral a partir de un reactivo aquiral, se produce una mezcla racémica.

Una estrategia para la separación de enantiómeros es la que se fundamenta en la diferencia de propiedades físicas entre diastereómeros. El procedimiento se basa en la reacción de un racemato con un agente quiral, para dar lugar a dos diastereómeros ópticamente activos susceptibles de ser separados mediante técnicas de separación convencionales.

Otro método de resolución es la cromatografía quiral, que emplea fases estacionarias quirales para discernir entre los enantiómeros de una mezcla racémica.

La resolución cinética es otra metodología para obtener moléculas enantioméricamente puras, que se basa en la diferente reactividad que presentan los enantiómeros con un determinado reactivo quiral.

- **Pool chiral:** síntesis por pasos de un compuesto enantioméricamente puro partiendo de un producto quiral proveniente de una fuente natural. Ejemplos de moléculas de partida: α -aminoácidos, monosacáridos, terpenos, etc.

- **Síntesis asimétrica:** proceso mediante el cual una sustancia de naturaleza aquiral se convierte en un estereoisómero de manera preferente, ya sea un diastereómero o un enantiómero. Es posible generar especies de forma estereoselectiva a partir del uso de auxiliares quirales que modifiquen el sustrato proquiral o mediante catálisis asimétrica.

La catálisis asimétrica o enantioselectiva se fundamenta en el empleo de catalizadores quirales para obtener de forma mayoritaria un enantiómero. Dentro de este tipo de catálisis se pueden diferenciar los métodos enzimáticos y los puramente químicos dependiendo del tipo de catalizador utilizado.

En los métodos enzimáticos el catalizador son las enzimas y en los puramente químicos los catalizadores pueden ser pequeñas moléculas orgánicas quirales (organocatálisis) o complejos organometálicos ópticamente activos.

Hoy en día la catálisis asimétrica con complejos metálicos quirales es uno de los principales campos de investigación en química orgánica debido a las grandes selectividades que se pueden conseguir y su aplicabilidad. Los catalizadores son habitualmente ácidos de Lewis y consisten en un catión metálico coordinado a un ligando enantioméricamente puro, para dar un complejo metálico con al menos una vacante que permita la coordinación y activación del reactivo. ^[2]

Entre los ligandos quirales más utilizados y estudiados en catálisis enantioselectiva se encuentran las bis(oxazolinas) con simetría C_2 por lo fácil que resultan de sintetizar, su diversidad estructural y por las excelentes enantioselectividades que inducen en multitud de reacciones. Su estructura consiste en dos anillos heterocíclicos oxazolina separados por un espaciador. ^[3]

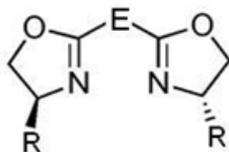


Figura 1: Estructura tipo de una bis(oxazolina); E representa el espaciador

La presencia del eje de simetría C_2 en las bis(oxazolinas) es muy importante en la enantioselectividad que generan dichos ligandos, puesto que reduce las combinaciones de coordinación catalizador-sustrato y, consecuentemente, el número de estados de transición posibles. Esto además facilita la predicción del mecanismo de reacción y la identificación de los factores responsables del enantiocontrol.

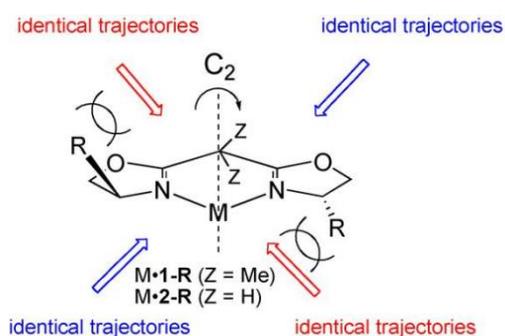


Figura 2: Trayectorias de ataque en reacciones catalizadas por bis(oxazolinas).

Según el espaciador que tenga la bis(oxazolina), esta se coordinará al metal de una manera u otra. El espaciador más utilizado consiste en un átomo de carbono, lo que da lugar a un ligando bidentado. Esta bis(oxazolina) más sencilla habitualmente se conoce como box.

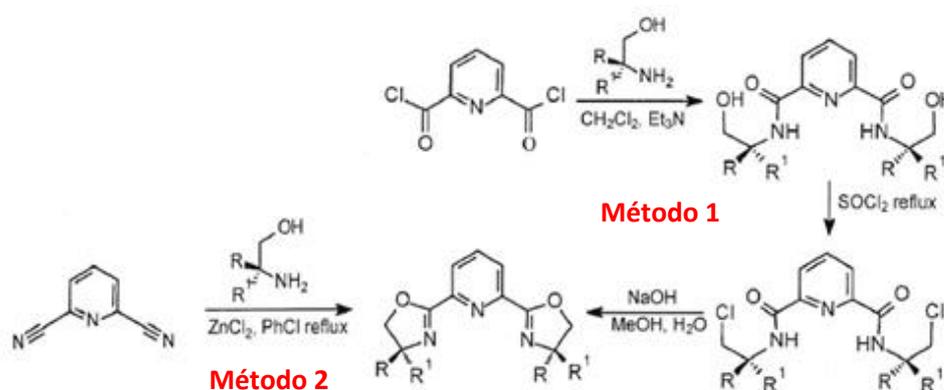
En 1989 Nishiyama sintetizó por primera vez un tipo particular de bis(oxazolina) con un anillo piridina como espaciador, denominada piridin-bisoxazolina o pybox. Este ligando suele presentar triple coordinación al metal debido al átomo de nitrógeno presente en la piridina, ya que posee un par de electrones libres que no participan en la aromaticidad del anillo y le permiten actuar como átomo dador junto a los dos nitrógenos de los anillos oxazolina, aunque existen unos pocos ejemplos en los que actúa como ligando mono- o bidentado. ^[4]

Dependiendo del centro metálico, la arquitectura del ligando bis(oxazolina) y el tipo de reacción en la que se ensayan, se tendrá un complejo con una geometría u otra. Las pybox con simetría C_2 suelen proporcionar mejores enantioselectividades que las box en reacciones que requieran una coordinación plana en torno al metal y suelen dar complejos hexacoordinados con metales como Ru, Rh, W, Re o complejos con mayores números de coordinación cuando se utilizan lantánidos como centro metálico. ^[5]

Las pybox se obtienen a partir de un β -aminoalcohol y un derivado de piridina difuncionalizado. Existen fundamentalmente dos métodos de síntesis de pybox: ^[4]

El primer método consta de tres etapas: en la primera de ellas se hacen reaccionar el aminoalcohol quiral y cloruro de piridin-2,6-dicarbonilo con una relación estequiométrica 2/1, para dar el correspondiente bis(amidoalcohol), seguidamente se transforman los grupos hidroxilo en buenos grupos salientes (cloros, mesilatos, etc.) y finalmente se forma la pybox por ciclación en medio básico. Una alternativa a esta ruta se basa en la ciclación directa del derivado de bis(amidoalcohol) sin necesidad de la etapa intermedia para dar la pybox, usando diferentes reactivos dependiendo de las características de la bis(amida).

El segundo método para sintetizar los derivados de pybox consiste en la reacción directa entre 2 equivalentes de aminoalcohol y 1 equivalente de piridin-2,6-dicarbonitrilo, utilizando como catalizador una sal de zinc.



Esquema 1: Métodos de síntesis de las pybox

En este trabajo se estudiará el método que utiliza piridin-2,6-dicarbonitrilo para sintetizar la pybox objeto de estudio, ya que en trabajos previos llevados a cabo en el grupo de investigación para sintetizar la box análoga se obtuvo un rendimiento mayor que con el método de la bis(amida). Además, resulta mucho más sencilla y reproducible una ruta sintética cuantas menos etapas tenga, puesto que, no sólo se reduce el número de reacciones, sino que también se disminuye el número de tratamientos y métodos de purificación.

La quiralidad de las bis(oxazolinas) utilizadas como ligandos proviene de la existencia de centros estereogénicos en la parte correspondiente al β -aminoalcohol, aunque existen algunas que poseen ejes quirales o planos quirales en la estructura del espaciador. No se conocen, sin embargo, bis(oxazolinas) que contengan este tipo de elementos de quiralidad en la parte correspondiente al aminoalcohol.

Los β -aminoalcoholes quirales utilizados se obtienen habitualmente a partir de aminoácidos. En el grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo se habían sintetizado anteriormente derivados de aminoácidos con ejes quirales,^[6,7] por lo que nos planteamos utilizar los correspondientes aminoalcoholes con ejes quirales para generar pybox y estudiar la influencia que el eje quiral puede tener en reacciones catalizadas.

Un eje quiral puede compararse con un centro estereogénico en el cual el átomo central se reemplaza por un grupo de átomos alineados en un eje, de lo cual resulta que los sustituyentes del eje quiral se dispone en los vértices de un tetraedro alargado.

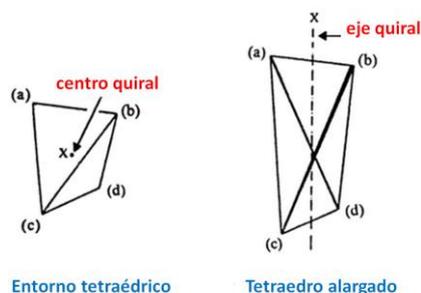


Figura 3: Diferencia entre un centro quiral y un eje quiral

Por tanto en este TFG se abordara la síntesis de una piridin-2,6-bisoxazolina en el que el elemento de quiralidad no es un centro estereogénico, sino un eje de quiral que procede del aminoalcohol para ver el efecto del tetraedro alargado en catálisis enantioselectiva.

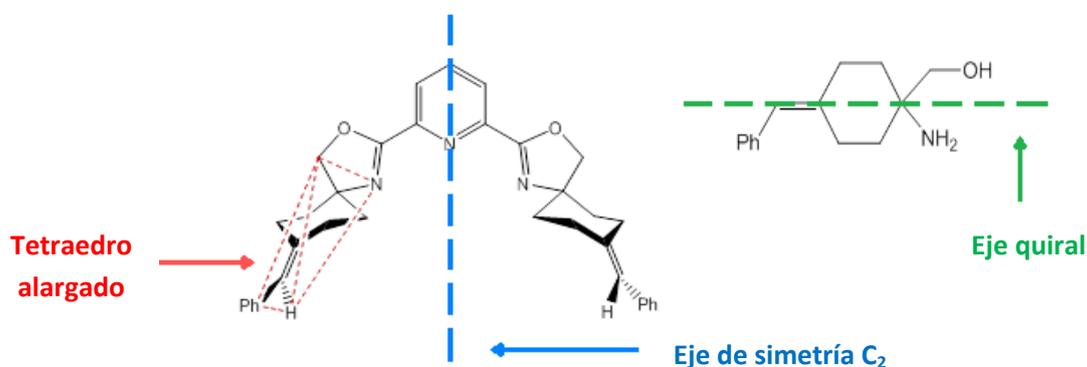


Figura 4: Pybox y aminoalcohol objeto de estudio

Las pybox tienen aplicación práctica en distintos tipos de reacciones químicas, como ciclopropanaciones enantioselectivas, sustituciones y adiciones nucleófilas, reacciones Diels-Alder, reacción de Mukaiyama-Michael, halogenaciones, etc. En concreto, la utilización de bis(oxazolinas) como ligandos quirales en reacciones de Diels-Alder enantioselectivas ha sido ampliamente estudiada. Al ser una reacción concertada que transcurre a través de un estado de transición cíclico, es una de las reacciones en que resulta menos complejo estudiar la influencia de los distintos factores que influyen en la selectividad de reacción. Por esos motivos, fue la reacción elegida en este trabajo para ensayar el uso de la pybox con quiralidad axial como ligando en catalizadores quirales.

OBJETIVOS

El propósito del TFG es sintetizar una piridin-2,6-bisoxazolina con simetría C_2 y quiralidad axial enantioméricamente pura a partir de un aminoalcohol con eje quiral, para posteriormente utilizar este ligando en ensayos catalíticos descritos con otras pybox convencionales y comparar los resultados. Para ello hay que:

1. Obtener el correspondiente aminoalcohol racémico siguiendo un procedimiento sintético ya desarrollado por el grupo de investigación.

2. Sintetizar la pybox enantioméricamente pura, optimizando las condiciones de reacción para obtener el mayor rendimiento posible y llevando a cabo la resolución de los distintos estereoisómeros de la piridin-bisoxazolina mediante HPLC quiral.
3. Ensayar los catalizadores derivados de la pybox sintetizada con distintos metales en una reacción de Diels-Alder, en la que intervienen un dieno y un filodieno típicos, para ver la enantioselectividad que induce.

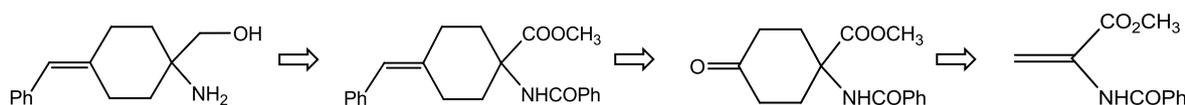
Con este trabajo también se pretende que el alumno adquiera destreza en el trabajo de un laboratorio de química orgánica, utilizando las técnicas habituales de síntesis, separación, purificación y caracterización de compuestos.

La primera parte del trabajo se realizó relativamente rápido ya que previamente a la realización del TFG se llevaron a cabo unas prácticas de verano en las que se intentó sintetizar el aminoalcohol. Este trabajo previo no tuvo éxito porque se encontraron múltiples problemas en la ruta sintética descrita que, aunque finalmente se consiguieron solucionar, no permitieron obtener el aminoalcohol en cantidad suficiente. Al comienzo de este TFG se avanzó rápido porque el trabajo consistió en reproducir la ruta sintética para obtener el aminoalcohol teniendo en cuenta todos los aspectos que habían demostrado ser importantes en el trabajo realizado en verano.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. SÍNTESIS DEL AMINO-ALCOHOL

Para la obtención del derivado de pybox como producto final es necesario sintetizar en primer lugar el (1-amino-4-bencilidenciclohexil)metanol, siguiendo el estudio retrosintético del **esquema 2**:



Esquema 2

La síntesis del 1-benzamido-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo se lleva a cabo mediante una reacción de Diels-Alder en la que se emplean como reactivos un dieno comercial, 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, y el filodieno 2-benzamidoacrilato de metilo obtenido a partir del éster metílico de la serina, reactivo comercial de bajo coste.

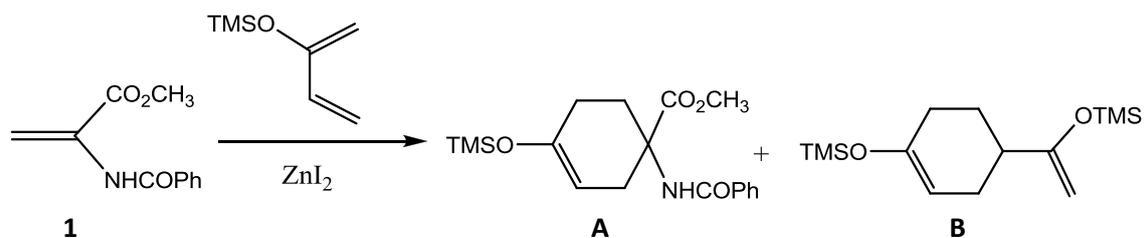
Desde el momento en que se genera el 4-benciliden-1-benzamidociclohexano-1-carboxilato de metilo por la reacción de Wittig, todos los productos que se forman (incluido el producto de esta reacción) pasan a ser racematos debido al eje quiral generado como consecuencia de la formación del doble enlace que da lugar a un alquilidenciclohexano. Con la reducción e hidrólisis de los grupos éster y amida, respectivamente, se funcionaliza el compuesto a un aminoalcohol con un eje quiral en su estructura.

Por lo que la ruta sintética se dividirá en las siguientes etapas: Obtención del filodieno, reacción de Diels-Alder, reacción de Wittig, reducción del grupo éster e hidrólisis del grupo amida.

reacción se lleva a cabo a reflujo, en diclorometano seco y bajo atmósfera inerte, utilizando como catalizador ZnI_2 .

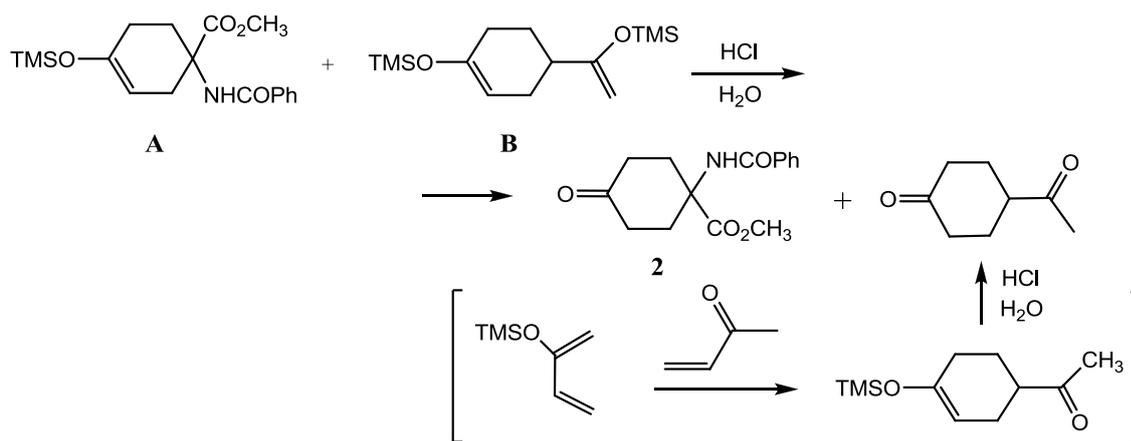
Al tratarse de una reacción llevada a cabo mediante catálisis heterogénea es necesaria una agitación constante y vigorosa para mantener el catalizador en suspensión, si éste se deposita en el fondo de la disolución el rendimiento de la reacción disminuye considerablemente.

Como indica el **esquema 5** se obtiene como producto de reacción el regioisómero 1,4 **A**, que es el más favorecido atendiendo al mecanismo de la reacción. Se obtiene también, aunque en baja proporción, el producto de reacción del dieno consigo mismo (subproducto **B**, **esquema 5**)



Esquema 5

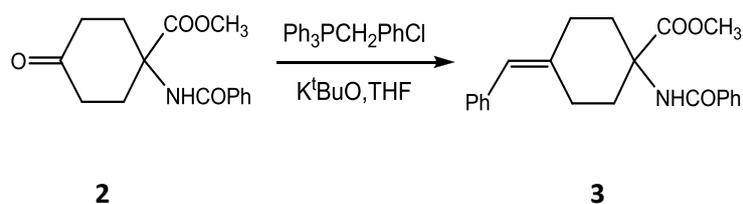
La reacción se detiene con la adición de una disolución 0,1N de HCl. Así se consigue hidrolizar el grupo TMS, que pasa a la fase acuosa como trimetilsilanol, mientras que los enoles obtenidos tautomerizan para dar las cetonas derivadas, las cuales presentan mayor estabilidad. Esto ocurre con ambos productos de la Diels-Alder, obteniéndose 4-acetilciclohexanona como subproducto junto a la ciclohexanona deseada **2** (**esquema 6**). La 4-acetilciclohexanona se obtiene en mayor proporción si el ZnI_2 utilizado como catalizador está hidratado, porque en esas condiciones el dieno se transforma parcialmente en metil vinil cetona y ésta reacciona muy fácilmente con 2-trimetilsililo-1,3-butadieno para dar el aducto de Diels-Alder, que con la hidrólisis ácida se transforma en 4-acetilciclohexanona.



Esquema 6

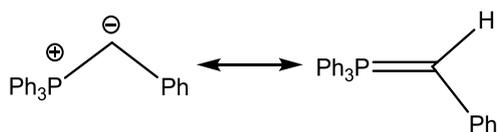
La hidrólisis no es instantánea, de manera que se controla por CCF en éter/hexano 3/1 y empleando como agente revelador una disolución de anisaldehído y H_2SO_4 en etanol. Una vez concluida la hidrólisis, el producto mayoritario se purifica por cromatografía en columna sobre sílice comenzando con éter/hexano 3/1 y pasando luego a éter para sacar el 1-benzamido-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo **2** como un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

1.3 Reacción de Wittig



Esquema 7

La síntesis de 4-benciliden-1-benzamidociclohexano-1-carboxilato de metilo **3** se lleva a cabo mediante la reacción de Wittig entre el correspondiente iluro y la cetona obtenida en el paso anterior **2**. En este proceso se usa como reactivo benciluro de trifenilfosfonio que se genera in situ a partir de una suspensión de cloruro de benciltrifenilfosfonio y terc-butóxido de potasio en THF seco, dando lugar a una mezcla de color rojo intenso. El color rojo se debe a la presencia de las formas iluro e ileno en resonancia (**esquema 8**). Es muy importante en esta etapa trabajar en condiciones de atmósfera inerte y con disolvente seco porque el iluro en presencia de agua no se forma.

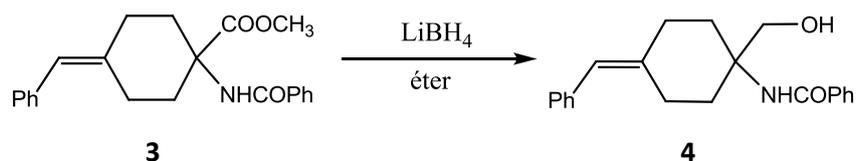


Esquema 8

Tras 24 horas de reacción bajo atmósfera inerte, el proceso se detiene con la adición de una disolución de HCl 1N hasta alcanzar un pH= 2. La mezcla pasa a ser incolora puesto que el HCl protona el exceso de iluro y las sales de fosfonio se disuelven en agua. Como el THF es miscible con el agua, para llevar a cabo el tratamiento de la reacción se evapora el disolvente orgánico y se sustituye por dietiléter. El compuesto **3** se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (éter/hexano 3/1) obteniéndose un 62% de rendimiento.

1.4 Reducción del grupo éster

Para obtener (4-benciliden-1-benzamidociclohexil)metanol **4** hay que reducir el grupo éster manteniendo intacta la amida, para ello se usa LiBH_4 . El mecanismo transcurre a través del ataque del hidruro al carbono carbonílico del éster.



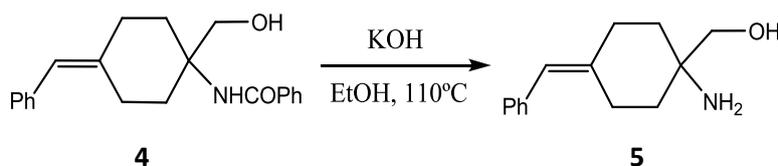
Esquema 9

La reacción se lleva a cabo durante 1 hora en atmósfera inerte, ya que el borohidruro de litio se hidroliza con la humedad del aire, utilizando éter seco como disolvente. La reacción es exotérmica por lo que hay que adicionar el LiBH_4 sobre la disolución de **3** en éter lentamente y en baño de hielo.

Transcurrido ese tiempo se añade NH_4Cl sobre la mezcla con el objetivo de hidrolizar el borohidruro que no ha reaccionado y así detener la reacción.

El producto se extrae con CH_2Cl_2 y posteriormente se obtiene por evaporación del disolvente como un sólido blanco con un rendimiento del 94%. En trabajos anteriores del grupo se comprobó por RMN que el compuesto **4** era suficientemente puro como para poder utilizarlo en la siguiente etapa de la ruta sintética sin necesidad de una purificación adicional.

1.5 Hidrólisis del grupo amida



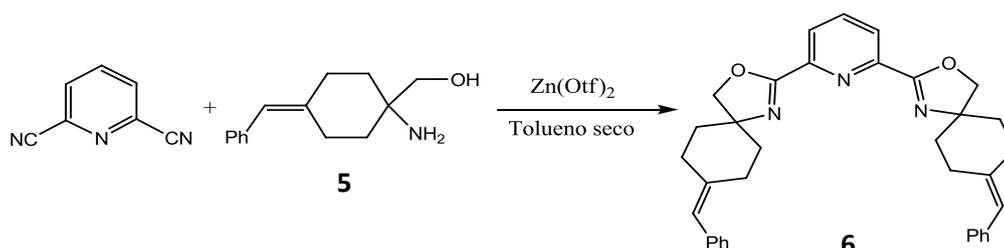
Esquema 10

El grupo funcional amida del compuesto **4** se hidroliza añadiendo una disolución acuosa de hidróxido de potasio. La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas y se emplea como disolvente etanol. Como resulta imposible la purificación por cromatografía en gel de sílice, ya que el producto es muy polar e interacciona fuertemente con la sílice, se realiza el siguiente tratamiento aprovechando la capacidad de protonación del grupo amino:

Se evapora el etanol a presión reducida y el residuo se disuelve en éter. Seguidamente para separar el aminoalcohol del resto de impurezas orgánicas, se trata la fase orgánica con una disolución HCl 1N de manera que pasa a la fase acuosa el aminoalcohol en forma de clorhidrato.

Finalmente, la fase acuosa ácida se lleva a pH básico por adición de NaOH 6 N. Se extrae el producto con CH_2Cl_2 , se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. Se obtiene (1-amino-4-bencilidenciclohexil)metanol **5** como un sólido blanco con un rendimiento igual al 83%.

2. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE PYBOX



Esquema 11

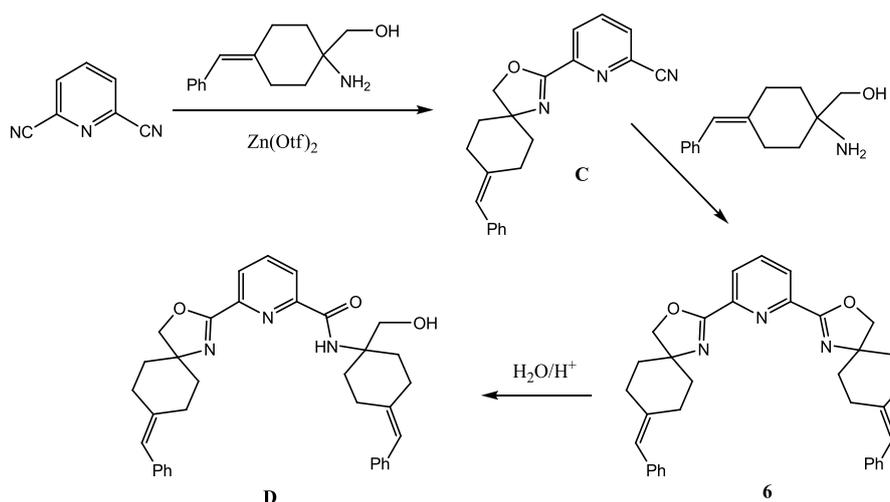
La síntesis de la piridin-bisoxazolina **6**, como se ha comentado con anterioridad se va a abordar en una sola etapa partiendo de piridin-2,6-dicarbonitrilo y del aminoalcohol **5**. Como era la primera vez que se intentaba obtener la piridin-bisoxazolina se utilizó el aminoalcohol **5** racémico para poner a punto la reacción. En base al procedimiento descrito en la literatura^[9] y a trabajos previos realizados por el grupo de investigación en la obtención de otras bis(oxazolin) con eje quiral, se probaron diferentes condiciones de trabajo para conseguir los mejores resultados.

La reacción para distintos sustratos está descrita con 1 equivalente del dinitrilo y 2 equivalentes del aminoalcohol en tolueno seco, a reflujo y bajo atmósfera inerte durante 48 horas. Se emplea como catalizador triflato de zinc. En este proceso es muy importante la ausencia de humedad, ya que una mínima cantidad de agua forma ácido triflúorico a partir del catalizador, éste se inactiva y la reacción no tiene lugar o lo hace lentamente.

La evolución de la reacción se siguió en todos los casos por CCF (visualizando la CCF con luz UV y además revelando las placas con ácido fosfomolibdico) y $^1\text{HRMN}$.

2.1 Determinación de resultados

La determinación de los resultados de esta reacción resulta complicada porque en los brutos de reacción, además de los productos de partida sin reaccionar (aminoalcohol **5** y 2,6-piridinodicarbonitrilo) y de la esperada piridin-bisoxazolina **6** se detecta la formación en algunos casos de la monooxazolina **C**, que es un intermedio de la reacción. Además, a tiempos largos de reacción el producto **6** se va hidrolizando parcialmente, de manera que uno de los ciclos de bis(oxazolina) se abre obteniéndose una amida secundaria y un alcohol primario **D**.



Esquema 12

En el análisis por CCF, todos los compuestos obtenidos en los distintos ensayos presentan unos R_f similares, resultando muy complicado encontrar condiciones para distinguirlos claramente. Las mejores condiciones son éter/hexano 4/1 como eluyente y ácido fosfomolibdico como agente revelador. Únicamente se consiguen diferenciar por este método el aminoalcohol de partida y el dinitrilo, que aunque presenta un R_f similar a los productos de reacción no se revela con ácido fosfomolibdico.

En cuanto al $^1\text{HRMN}$, la zona de los protones alifáticos es complicada en todos los brutos de la reacción y no sirve para interpretar los resultados. La señal correspondiente al protón olefínico es muy parecida tanto en el aminoalcohol de partida como en los posibles productos que aparecen en la reacción. La señal correspondiente al CH_2 de los anillos oxazolina es diferente al CH_2 en el aminoalcohol, pero presenta un desplazamiento químico similar en la pybox **6** y en la monooxazolina **C**. La única manera de diferenciar estos dos compuestos por $^1\text{HRMN}$ es fijarse en las señales de los hidrógenos de la piridina puesto que **6** únicamente presenta dos señales (una señal íntegra por 2 y

otra que integra por 1) debido a que la piridina es simétrica, mientras que los hidrógenos de la piridina en **C** dan tres señales distintas que integran por 1 cada una. También la integración relativa de los hidrógenos de la piridina frente a la señal del protón olefínico y a la del CH₂ del anillo de oxazolina permite diferenciar la monooxazolina de la pybox. Además el anillo de piridina del dinitrilo también da dos señales en la misma región, pero una de las señales no se solapa con ninguna de los productos finales y permite ver la proporción en que se encontraba el producto de partida en los brutos de reacción.

Todos estos datos se consiguieron a medida que se iban estudiando diferentes condiciones de reacción y se separaban los productos por cromatografía en columna (eluyente: éter/hexano 4/1) recogiendo distintas fracciones y analizando los compuestos presentes en cada una por ¹HRMN.

2.2 Resultados de la reacción

La primera vez que se llevó a cabo la reacción en las condiciones descritas en la literatura, debido a que el catalizador no se encontraba en condiciones óptimas, únicamente se consiguió aislar dinitrilo sin reaccionar y una mezcla de la monooxazolina **C** y el dinitrilo (**anexos A.2.1**). Esto sirvió posteriormente para identificar la presencia de estas especies por ¹HRMN en los siguientes intentos por obtener **6**, empleando triflato de zinc en perfectas condiciones.

En los ensayos siguientes la reacción se siguió por CCF, controlando por el aspecto de las manchas que hubiera poco nitrilo y no quedará aminoalcohol, para posteriormente detener la reacción, realizar el tratamiento (lavados con disoluciones saturadas de NaCl y NaHCO₃) y analizar el bruto de reacción por ¹HRMN buscando las señales características de la pybox, de la monooxazolina y del dinitrilo en la zona de aromáticos.

Se ensayó la reacción con un 10% de catalizador, y, aunque el tiempo de reacción descrito ^[9] era de 48h, a las 24 h la CCF parecía indicar que no quedaba dinitrilo de partida, por lo que se llevó a cabo el tratamiento de la reacción. Al analizar el bruto por ¹HRMN tras el tratamiento de la reacción se observó que el producto mayoritario era la pybox pero que todavía quedaba dinitrilo en un 13% (**anexos A.2.2**).

Para conseguir que el dinitrilo reaccionara completamente se estudió la reacción a un tiempo más largo, 48h como estaba descrito en el artículo original. El bruto de reacción obtenido fue similar al de la reacción anterior, el dinitrilo se encontraba en un 12% (**anexos A.2.3**).

También se llevó a cabo la reacción con un 20% de catalizador. En este caso, el bruto de reacción a las 24h resultó ser una mezcla más compleja de productos (**anexos A.2.4**), pudiéndose observar, además del dinitrilo y de la pybox **6**, las señales de una molécula con una piridina no simétrica, un anillo de oxazolina y un resto de aminoalcohol sin ciclar. Aunque este compuesto no pudo ser aislado por columna, sus señales se corresponden con las del producto parcialmente hidrolizado **D**. Puesto que una mayor proporción de catalizador no mejoraba la reacción, no se estudiaron estas condiciones con un tiempo más largo. En todos los casos se comprobó que no había señales de monooxazolina.

El producto **6** obtenido en cada caso se purificó del dinitrilo por cromatografía en columna sobre alúmina activada en la estufa a 100°C, empleando como eluyente éter/hexano 4/1. Si la purificación se lleva a cabo sobre gel de sílice la pybox descompone y no sale de la columna. Tras la purificación

en columna se obtiene la piridin-bisoxazolona como un aceite blanco con los rendimientos aislados recogidos en la **tabla 1**.

Zn(Otf) ₂ (%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
10	24	66
10	48	54
20	24	37

Tabla 1: Resumen de resultados y condiciones de reacción estudiadas

En dicha tabla se observa que un aumento del tiempo de reacción no mejora el rendimiento aislado, como tampoco lo hace el empleo de un 20% de catalizador, que conduce a menores rendimientos que cuando se añade un 10% de triflato de zinc. Probablemente esto es debido a que con tiempos más largos o en presencia de una mayor cantidad de catalizador el producto **6** se va hidrolizando y dando el compuesto **D**. Por tanto las mejores condiciones para conseguir una mayor cantidad de pybox es adicionar un 10% de Zn(Otf)₂ y mantener la reacción en las condiciones mencionadas anteriormente durante 24 horas.

2.3 Estudio de la reacción por HPLC

Además de lo comentado en párrafos anteriores, y centrándonos sólo en la estructura de la pybox **6**, como la síntesis se lleva a cabo a partir del aminoalcohol **5** racémico se pueden obtener diferentes estereoisómeros del compuesto **6**: una forma meso (diastereoisómero *R_a, S_a*) y un par de enantiómeros (*R_a, R_a*) y (*S_a, S_a*).

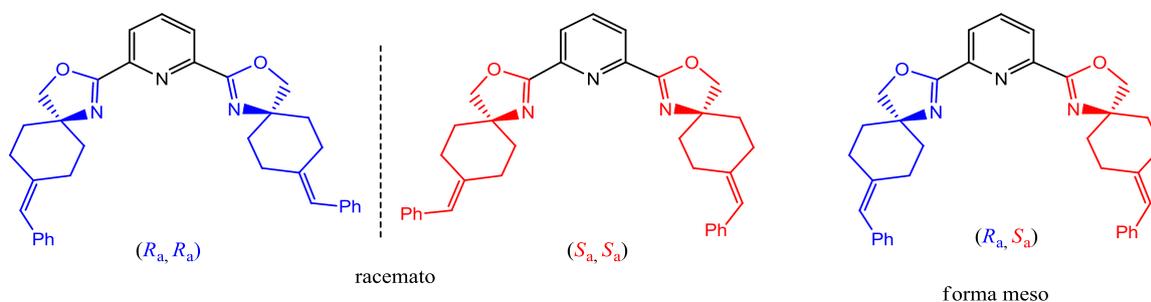


Figura 5: Estereoisómeros de pybox 6

En el ¹HRMN de la pybox aislada por columna aparece un único juego de señales, lo que parece indicar que en la reacción se obtiene exclusivamente la forma meso o el par de enantiómeros. El compuesto se analizó entonces por HPLC quiral y tras una serie de pruebas, se consiguió la separación de la mezcla con una columna Chiralpack® IA, utilizando una mezcla hexano/etanol (97/3) como eluyente y un flujo de 1,5 mL/min. En el análisis se vieron dos señales separadas que presentaban diferente área y el mismo espectro de UV (**figura 6**), lo que indica que hay una mezcla de la forma meso y del racemato: si sólo estuviera la forma meso hubiera habido una única señal y si sólo estuviera el racemato hubiesen salido dos señales de la misma área. Hay dos posibles interpretaciones del resultado: 1) una señal podría tratarse de la forma meso y otra del racemato sin separar; 2) los dos enantiómeros se habrían separado, y la forma meso saldría en el mismo tiempo que uno de los enantiómeros.

Además de las señales de la pybox también se visualizó una pequeña señal en torno a 20 minutos que se identifica con el dinitrilo.

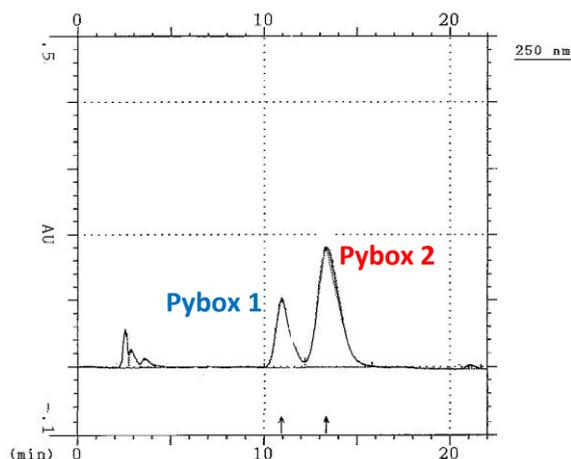


Figura 6: Cromatograma de pybox (6) aislado por columna

Las dos posibles alternativas podrían diferenciarse si se midiera el poder rotatorio óptico de cada uno de los picos. Para ello, se separaron a nivel semipreparativo los dos picos observados en HPLC, consiguiendo tenerlos puros en muy pequeña cantidad. Al primer pico se le identificara como pybox1 y al segundo como pybox2. Sus espectros de RMN son idénticos entre sí, y al producto aislado por columna (**anexos A.2.5**).

A continuación, para saber de qué tipo de estereoisómeros se trataba, se midió el poder rotatorio óptico de cada uno de los picos aislados. Los resultados se muestran en la siguiente **tabla 2**:

pybox	Concentración ^a (mg/100ml)	α (°)	$[\alpha]_D$ (°cm ² /g)
pybox1	0,3	-0,0709	-23,6
pybox2	0,29	+0,0187	+6,4

^a) disoluciones preparadas usando CHCl₃ como disolvente.

Tabla 2

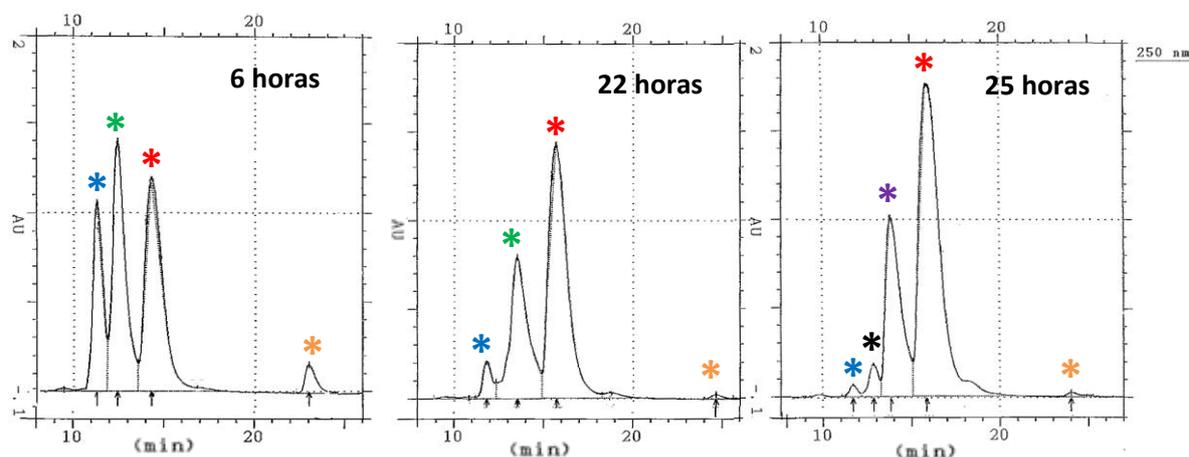
Como pybox1 y pybox2 presentan valores de rotación específica, $[\alpha]_D$, de distinto signo y diferentes en valor absoluto, se podría pensar que pybox 1 es un enantiómero puro y pybox2 es el enantiómero de pybox1 pero impuro; además la impureza o no da señales en ¹HRMN o tiene exactamente el mismo espectro, es decir, es otro estereoisómero distinto de los enantiómeros: la forma meso. Puesto que con la columna empleada solo se veía un pico tanto en pybox1 como en pybox2 (**anexos A.3.1**), se utilizó otra columna quiral distinta, con el mismo eluyente y flujo que antes, para analizar más exhaustivamente estos compuestos (Chiralpack® IB). Con esta columna, los cromatogramas mostraban en pybox1 un único pico y en pybox2 dos picos (**anexos A.3.2**) e igual espectro de UV, lo que parece indicar que pybox2 está formado por el enantiómero de pybox1 y la forma meso. Debido a que no se han llegado a separar físicamente estos dos picos no se puede asegurar con total exactitud que sean estas especies aunque es muy probable.

Además, aprovechando la separación semipreparativa hecha por HPLC quiral, se obtuvieron también dos productos en muy pequeña cantidad que salían inmediatamente antes de la pybox1 y que se han podido identificar por RMN de protón como las dos monooxazolinás, ya que tienen idéntico RMN al

de la monooxazolina detectada en las reacciones estudiadas (**anexos A.2.1 y A.2.6**) y su poder rotatorio óptico es similar entre sí y de signo opuesto.

Como primera conclusión de este estudio por HPLC se ve que en la síntesis de **6** a partir del aminoalcohol racémico se obtiene una mezcla del racemato y la forma meso en proporción 55/45 y que los tres estereoisómeros tienen el mismo RMN, lo que no permite identificar ni cuantificar los diastereoisómeros en el bruto de reacción por este método. Esta técnica también permite tener enantioméricamente puro uno de los enantiómeros de la pybox, aunque no sepamos su configuración absoluta (pybox1).

Puesto que se tenían identificados en HPLC quiral el dinitrilo utilizado como reactivo, los intermediarios monooxazolina y los productos finales pybox, otra segunda conclusión de este estudio es que se puede intentar seguir la evolución de la reacción por este método, con una columna Chiralpack® IA, utilizando una mezcla hexano/etanol (97/3) como eluyente y un flujo de 1,5 mL/min, para confirmar que los resultados que habíamos deducido estudiando la reacción por CCF y RMN eran fiables. Se llevó a cabo una reacción con un 10% de catalizador, analizándola a las 6 horas, luego a las 22 horas y finalmente a las 25 horas:



Monooxazolina1; Mezcla pybox1 y monooxazolina2; Pybox2; Dinitrilo; Monooxazolina2; Pybox1

Figura 7: Cromatogramas que muestran la evolución de la reacción

El dinitrilo presenta un tiempo de retención de 23-24 minutos muy superior al resto de compuestos, las monooxazolinas ($t_r \approx 11,5$ min) salen justo antes que los estereoisómeros de la pybox, que eluyen con un $t_r \approx 15$ minutos. Desafortunadamente, en las mezclas de reacción el segundo enantiómero de la monooxazolina se superpone con la pybox 1, con lo cual se complica la mezcla de reacción y no se puede cuantificar. Sin embargo, lo que sí que se puede hacer es ver la evolución de la reacción comparando los cromatogramas a distintos tiempos. A las 6h de reacción se observa que queda muy poco dinitrilo, que se ha formado ya piridin-bisoxazolina (se observa pybox 2 claramente) y que las señales correspondientes a las monooxazolinas son muy intensas. A las 22 horas ya ha desaparecido casi por completo el dinitrilo, han disminuido claramente las señales correspondientes a las monooxazolinas y se observa la presencia de pybox1 y pybox2. La evolución de la reacción en las siguientes horas es mínima y el cromatograma a las 25 h es prácticamente idéntico.

Como conclusión final de este apartado se puede decir que la síntesis de la piridin-bisoxazolina es eficaz si no tenemos en cuenta la stereoquímica de los productos y que pybox **6** a partir del aminoalcohol racémico conduce a una mezcla de los tres posibles estereoisómeros. Aunque uno de

los enantiómeros se puede separar de la mezcla mediante HPLC quiral no es un método eficaz desde el punto de vista del rendimiento. Una alternativa mejor para futuros trabajos es sintetizar la pybox a partir del aminoalcohol **5** enantioméricamente puro. Este aminoalcohol enantioméricamente puro ha sido obtenido en otros trabajos del grupo de investigación resolviendo el racémico del amidoalcohol **4** por HPLC quiral preparativa.

Sin embargo, en este trabajo, ya se tenía separado un enantiómero de la piridin-bisoxazolina, la pybox **1**, se empleó para el estudio de la catálisis quiral.

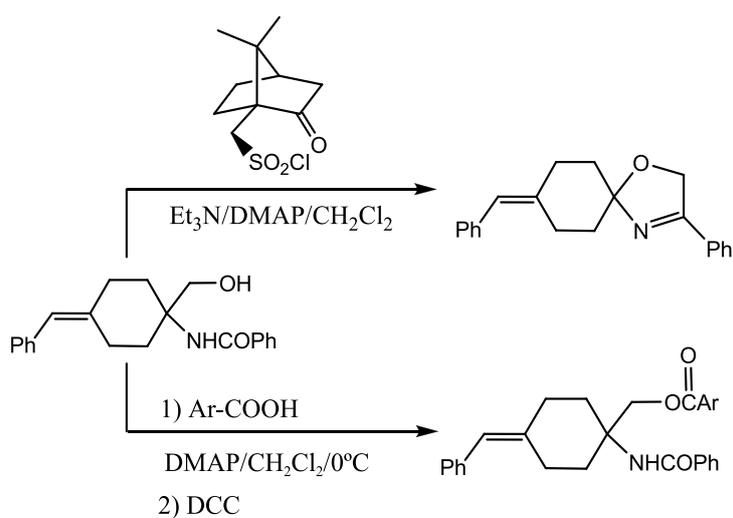
3. INTENTOS PARA DETERMINAR LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE PYBOX

Para ello hay dos posibles vías:

1. Conseguir un cristal de un complejo metálico que utilice la pybox como ligando y determinar la configuración absoluta por difracción de Rayos X.
2. Conocer la configuración absoluta de uno de los enantiómeros del aminoalcohol **5** obtenido con anterioridad en el grupo de investigación y a partir de él sintetizar la pybox correspondiente, que será entonces enantioméricamente pura, y comparar sus propiedades (poder rotatorio óptico y tiempo de retención en HPLC quiral) con la pybox **1** aislada.

La primera vía se descartó porque se tenía muy poco ligando enantioméricamente puro y se necesitaba para estudiar las reacciones de Diels-Alder. En cuanto a la segunda vía, se partió de uno de los enantiómeros del amidoalcohol **4** resuelto con anterioridad por el grupo y se hicieron varios intentos para sintetizar derivados que permitieran conocer su configuración absoluta (**esquema 13**). Desafortunadamente, en el primer caso no se consiguió el éster derivado del ácido (*S*)-(+)-canforsulfónico sino la ciclación del amidoalcohol para dar la oxazolina.

En los otros dos intentos de sintetizar un éster a partir de derivados del ácido benzoico con un átomo pesado (Br ó I) que permitieran con posterioridad conocer su configuración absoluta por difracción de rayos X aprovechando el efecto anómalo del átomo pesado, los compuestos se obtuvieron pero no se consiguieron cristales que permitieran su estudio.



AR-COOH= Ácido 4-bromobenzoico o ácido 2-yodobenzoico.

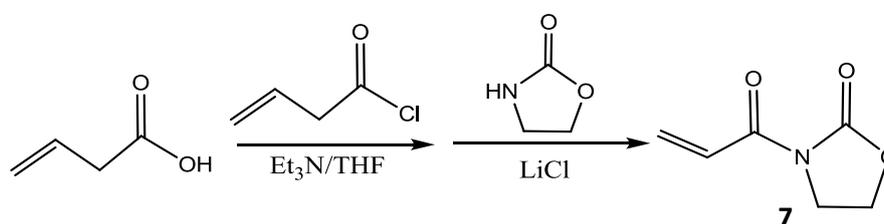
Esquema 13

4. REACCIÓN DE DIELS- ALDER CATALIZADA POR COMPLEJOS METÁLICOS DERIVADOS DE PYBOX CON EJE QUIRAL

Como ya se ha comentado en la introducción, en este trabajo se pretende estudiar la influencia del tetraedro alargado que presenta nuestra piridin-2,6-bisoxazolina, provocado por el eje quiral, en la reacción de Diels-Alder. Puesto que la pybox **6** tiene un sustituyente Ph en unos de los vértices del tetraedro alargado, se buscaron en la bibliografía ejemplos de reacciones de Diels-Alder catalizadas por complejos metálicos donde el ligando quiral fuera una pybox derivada de fenilglicinol, que tiene el Ph en uno de los vértices del entorno tetraédrico del carbono estereogénico (carbono 4 del anillo oxazolina). Se eligió una reacción típica entre un buen dieno, el ciclopentadieno, y un filodieno sencillo capaz de coordinarse al metal por dos puntos, la *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona.

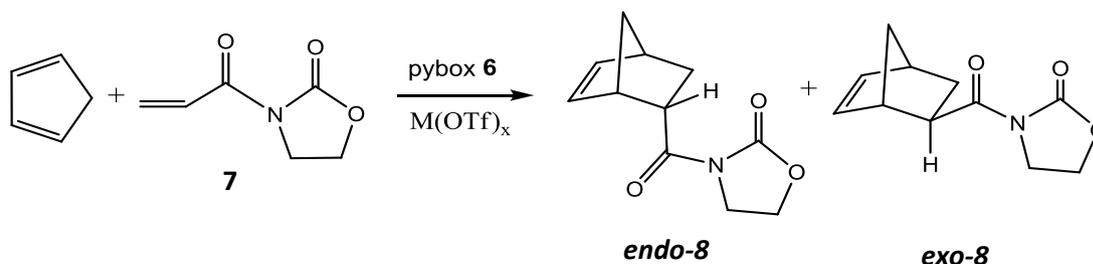
Para ello primero se sintetizara el filodieno y posteriormente se estudiará la reacción de Diels-Alder.

4.1 Obtención del filodieno



La síntesis de la *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona **7** se basa en la acilación de la oxazolidinona mediante reacción con el anhídrido propenoico, en presencia de cloruro de litio. La adición del LiCl es esencial para que se dé la reacción puesto que el ion litio forma un quelato con el anhídrido, provocando la activación del mismo. Para obtener el anhídrido se hace reaccionar ácido acrílico (1,3 eq.) con cloruro de acrilóilo (1,2 eq.) durante 1 hora a 0°C, usando como base trietilamina (2,5 eq.) y THF como disolvente. Inmediatamente se genera un precipitado blanco debido a la formación de NH₄Cl. Una vez formado el correspondiente anhídrido se adiciona a la mezcla de reacción LiCl (1,1 eq.) y oxazolidinona (1 eq.). La acilación tiene lugar durante 4 horas a temperatura ambiente y se detiene con la adición de una disolución de HCl 0,2N. Finalmente se hace el tratamiento de la reacción y se purifica el producto **7** por cromatografía en columna.^[10]

4.2 Reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona



Esquema 15

Para este estudio se tomaron como referencia diferentes trabajos recogidos en la literatura que estudiaban la reacción entre ciclopentadieno y *N*-acrilil-1,3-oxazolidin-2-ona utilizando complejos metálicos derivados de piridin-bisoxazolininas con un grupo Ph en el carbono 4 de cada anillo oxazolina. [5, 11, 12, 13]

En la **figura 8** se recoge un resumen de los catalizadores estudiados en estas referencias.

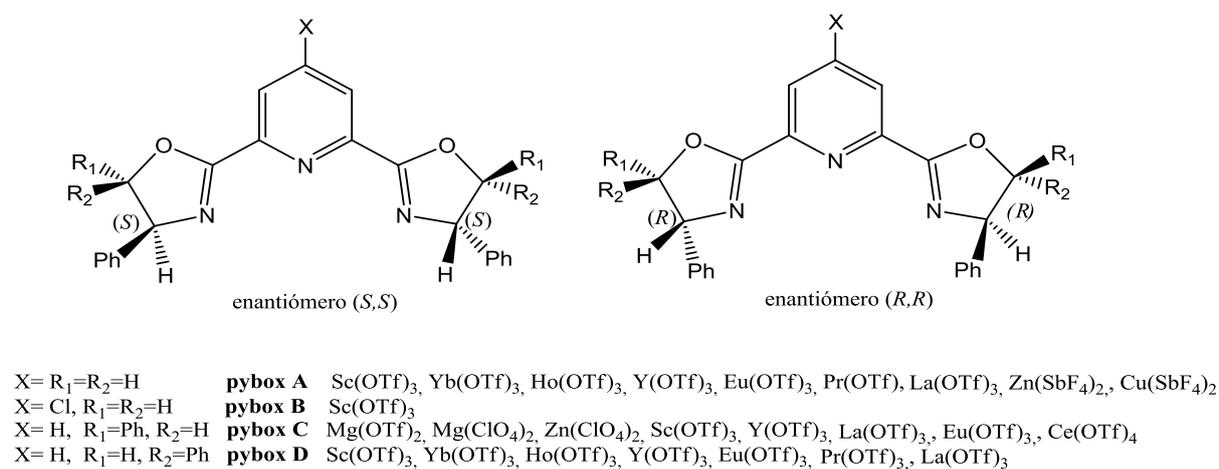


Figura 8: Catalizadores utilizados en Diels-Alder

La mayor parte de los cationes metálicos son lantánidos trivalentes, pero también se han estudiado otros metales divalentes como Mg, Cu o Zn. En casi todos los ejemplos los compuestos estudiados son triflatos, aunque en algunos casos, como el Cu o el Zn se han empleado otros contraiones. Para este estudio se eligieron Sc(OTf)₃ y Yb(OTf)₃ como ejemplos de cationes trivalentes y además, ya que se disponía de ellos, Mg(OTf)₂, Cu(OTf)₂ y Zn(OTf)₂, cuya coordinación con pybox debe ser muy diferente que la de los lantánidos y podría conducir a resultados interesantes.

Se eligieron unas condiciones de reacción comunes a la mayor parte de las reacciones descritas: exceso dieno 5:1, 10% catalizador, CH₂Cl₂ como disolvente, reacción a -60°C. Para fijar un tiempo de reacción, la primera reacción estudiada se controló por CCF; a las 6 horas no se apreciaba mucho filodieno sin reaccionar, de modo que ese fue el tiempo fijado para las reacciones y poder comparar los resultados.

El protocolo de reacción implica la formación previa del complejo pybox-metal en el medio de reacción (agitación de pybox **6** (0,1 eq.), el triflato metálico (0,1 eq.) y tamiz molecular de 4Å en CH₂Cl₂ seco, durante 15 minutos a temperatura ambiente y bajo atmosfera inerte), coordinación del filodieno (adición de 1 eq. de **7** disueltos en CH₂Cl₂ y agitación durante 30 minutos a -60°C) y por último la adición del ciclopentadieno a esa temperatura (5 eq.) manteniendo la agitación durante 6 horas. A ese tiempo la reacción se detiene por adición de agua, se extrae a fase orgánica y se determinan los resultados de la reacción.

Primeramente se ensayó la reacción con los diferentes triflatos metálicos elegidos y la pybox **6** obtenida como mezcla de diastereoisómeros, para saber qué metal era más eficaz y posteriormente utilizar esas condiciones para estudiar la reacción con la pybox **1** enantioméricamente pura.

Los resultados de la reacción se determinan por ¹H RMN siguiendo el método descrito en la bibliografía [5]. Se calcula el % de conversión así como la relación *endo/exo* integrando las señales de

los protones olefínicos que aparecen en una zona limpia, entre 6,10 y 6,70: a 6,55 ppm (uno de los protones vinílicos del filodieno **7**), a 6,26ppm (uno de los protones olefínicos del aducto *endo*) y a 6,18ppm (los dos protones olefínicos del aducto *exo*).

En esa zona se observa además una señal a 6,34 correspondiente al doble enlace del ligando pybox, pero no interfiere en la determinación de resultados.

En algunos espectros se puede observar una señal compleja a 5,5 que corresponde a 2H del dímero de ciclopentadieno (biciclopentadieno), en concreto a dos de los cuatro protones olefínicos (los otros dos salen en torno a 5 ppm, junto al protón olefínico restante del filodieno y del aducto *endo*). Integrando esa señal se calcula la relación dímero/aductos de Diels-Alder (**anexos A.2.7**).

Los resultados obtenidos en la reacciones se recogen en la **tabla 3**.

Triflato	Tiempo (h)	% Conversión	Dímero/aductos	<i>endo/exo</i>
Mg(Otf) ₂	6	9	2,4/1	90:10
Cu(Otf) ₂	6	8	2,7/1	90:10
Zn(Otf) ₂	6	26	0,5/1	89:11
Sc(Otf) ₃	6	55	0,4/1	92:8
Yb(Otf) ₃	6	51	0,3/1	86:14

Tabla 3: Resultados de la reacción de Diels-Alder usando la mezcla de diastereoisómeros pybox (6)

A la vista de los resultados se comprueba que los triflatos de Mg y Cu favorecen la dimerización frente a la reacción del ciclopentadieno con el filodieno. Probablemente sea debido a que el complejo pybox-metal no se coordina al filodieno y éste no está activado para la reacción, de manera que el ciclopentadieno reacciona consigo mismo. Sin embargo, Zn, Sc e Yb se coordinan al filodieno haciendo posible que éste dé la reacción de Diels-Alder. Los mejores resultados en cuanto a reactividad se obtienen con Yb(Otf)₃ y Sc(Otf)₃, de manera que son estos dos los triflatos que se ensayaron con la piridin-bisoxazolina enantioméricamente pura.

Como no se disponía de mucha bis(oxazolina) enantioméricamente pura (pybox1) las dos pruebas se pusieron utilizando un 5% de catalizador. Como es lógico, las reacciones transcurrieron más lentamente. Analizando las reacciones por ¹HRMN se vio que a las 6 h habían ido en muy poca extensión, por lo que se dejaron durante 24h. El % de conversión y la relación *endo/exo* se determinaron, al igual que en los caso anteriores, por integración de las señales olefínicas en el ¹HRMN (**anexos A.2.7**).

Los resultados obtenidos se recogen en la **tabla 4**.

Triflato	Tiempo (h)	% Conversión	Dímero/aductos	<i>endo/exo</i>	%ee(<i>endo</i>)
Sc(Otf) ₃	24	32	-	90:10	-
Yb(Otf) ₃	24	37	0,1/1	85:15	4%S

Tabla 4: Resultados de la Diels-Alder empleando pybox 1

Se observa que incluso tras 24h de reacción, el rendimiento no llega al nivel de las reacciones con un 10% catalizador. En estas nuevas condiciones apenas se observan productos de dimerización del ciclopentadieno. La proporción *endo/exo* es prácticamente la misma que habíamos encontrado antes.

Al utilizar pybox enantioméricamente pura, a las 24h se determinó también el exceso enantiomérico, $ee = [(R)-(S)] / [(R)+(S)]$. Se siguió el procedimiento descrito en la literatura ^[5] determinando la proporción relativa de enantiómeros por HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD-H, Hex/iProH 90/10 como eluyente y un flujo de 1 mL/ min. Los tiempos de retención de los cuatro isómeros (*S*)- y (*R*)-**endo-8** y (*S*)- y (*R*)-**exo-8** están descritos, por lo que se puede determinar la configuración absoluta del estereoisómero mayoritario, si lo hubiera. Los cromatogramas obtenidos en cada reacción se pueden visualizar en los **anexos A.3.3**.

En los cromatogramas se observa una señal mayoritaria a un $t_r=22$ minutos que corresponde al filodieno **7**. Los aductos *exo* prácticamente no se ven, por lo que no se puede determinar la relación *endo/exo* por HPLC, ni tampoco la relación de enantiómeros en los aductos *exo*. En la reacción catalizada por Sc(Otf)₃ la integración de los dos enantiómeros del par *endo* es exactamente igual, sin embargo en la reacción catalizada por Yb, el enantiómero *endo* menos retenido está en una proporción ligeramente superior que el segundo, por consiguiente se tiene un ligero exceso del aducto (*S*)-**endo-8** (4%).

4.4 Comparación de resultados

En la **tabla 5** se recogen los resultados obtenidos en estas pruebas junto con los resultados descritos en la literatura para la reacción con una pybox tradicional, la pybox A derivada de fenilglicinol de configuración (*R,R*).^[12] Se eligen estos datos para la comparación porque, como ya se ha comentado, en la pybox A el sustituyente Ph está en unos de los vértices del tetraedro del carbono estereogénico 4 del anillo de oxazolina, mientras que en la pybox1 el Ph está en una de los vértices del tetraedro deformado por la presencia del eje quiral.

pybox	Triflato	Tiempo (h)	% Conversión	Endo/Exo	%ee (<i>endo</i>)
6	Sc(Otf) ₃ (5%)	24	32	90:10	-
6	Yb(Otf) ₃ (5%)	24	37	85:15	4% (<i>S</i>)
A (<i>R,R</i>)	Sc(Otf) ₃ (10%)	16	cuantitativo	90/10	19% (<i>S</i>)
A (<i>R,R</i>)	Yb(Otf) ₃ (10%)	16	cuantitativo	84/16	23% (<i>R</i>)

Tabla 5: Resultados comparados de la reacción de Diels-Alder

La conversión de nuestras reacciones no se puede comparar con la descrita en la literatura pues las reacciones están llevadas a cabo con distinta proporción de catalizador. Aun así, parece que son bastante menos eficaces que los catalizadores derivados de las pybox tradicionales.

Cuando se compara la relación *endo/exo*, se ve que con las dos piridin-bisoxazolininas se llega a un resultado similar: cuando se utiliza Sc(Otf)₃ las dos dan un resultado algo mejor (90/10) que cuando se utiliza Yb(Otf)₃ (85/15).

De igual modo, cuando se comparan las enantioselectividades en los aductos *endo*, la tendencia parece la misma: exceso enantiomérico ligeramente superior cuando se utiliza Yb(Otf)₃ que cuando se utiliza Sc(Otf)₃. Desafortunadamente, en nuestro caso la selectividad es mucho más pequeña en el caso del Yb y con esas magnitudes tan pequeñas no se pueden sacar conclusiones que sean significativas. Lo mismo para el sentido de la enantioselectividad: aunque supiéramos la configuración absoluta de la pybox1, afirmar que conduce al mismo enantiómero mayoritario o al

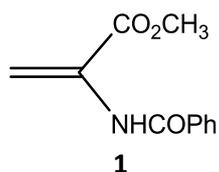
opuesto que la pybox A de configuración (*R*) en los anillos de oxazolina no sería fiable porque un 4% de ee podría deberse a error experimental.

Los estudios realizados parecen indicar que la pybox objeto de este trabajo, derivada del aminoalcohol con quiralidad axial, se comporta como un ligando menos eficaz que las pybox tradicionales en la reacción de Diels-Alder catalizada por triflatos metálicos. Aun así, parece que su influencia sigue la misma tendencia que las pybox clásicas derivadas de fenilglicinol.

En los trabajos recogidos en la literatura se describe que la presencia de un fenilo adicional en C₅ del anillo de oxazolina es un factor muy importante para obtener buenas enantioselectividades, siempre y cuando este el Ph en *cis* con el de C₄ (si esta en *trans* la selectividad disminuye considerablemente). Así, si comparamos la reacción catalizada por pybox A y pybox C con Yb(OTf)₃, se mantiene la relación *endo/exo* próxima el exceso enantiomérico pasa de un 23% a un 82%.^[5] Es posible que una modificación similar en nuestro aminoalcohol condujera a una pybox más eficaz en reacciones enantioselectivas, pero esto será objeto de otros trabajos.

EXPERIMENTAL

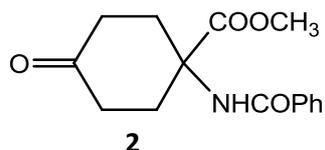
1. Obtención de 2-benzamidoacrilato de metilo:



A una suspensión de clorhidrato del éster metílico de DL-serina (2,33g, 15mmol) en 30mL de CH₂Cl₂ seco, se le añade NEt₃ (5,30g, 7,5mL, 52,5mmol) y BzCl (4,85g, 4mL, 34,5mmol) en baño de hielo. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Transcurrido ese tiempo, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x25mL) asegurándose mediante el pH que no queda ácido benzoico. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene éster metílico de N, O-dibenzoilserina (aceite amarillo).

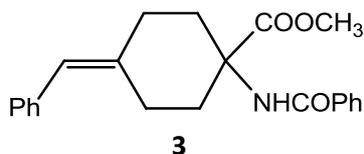
Sin purificación adicional, el éster metílico de N,O-dibenzoilserina se disuelve en 60mL de CH₂Cl₂ seco. A esta disolución se le adiciona DBU (2,74g, 2,70mL, 18mmol) y se mantiene la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras este tiempo se lava la fase orgánica: en primer lugar con HCl 0,01N (2x50mL), seguidamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x50mL) y finalmente con 50mL de agua destilada. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen 2,90 gramos de 2-benzamidoacrilato de metilo **1**, como un aceite amarillo. (Rdto: 94%). Caracterización en **anexos A.1.1**.

2. Obtención de 1-benzamido-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo:



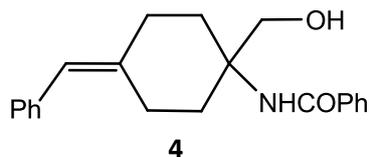
Se añade 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (2,02g, 2,5mL, 14,23mmol) a una disolución de 2-benzamidoacrilato de metilo **1** (1,40g, 6,83mmol) y ZnI_2 (3,26g, 10,19mmol) en 40mL de CH_2Cl_2 seco. Se agita la reacción a reflujo en atmósfera de argón durante 72 horas. Al bruto de reacción se le añaden 30mL de HCl 0,1N y se mantiene con agitación durante 10 horas a temperatura ambiente. Se comprueba que la hidrólisis ha concluido mediante cromatografía en capa fina empleando como eluyente éter/hexano 3/1. A continuación la mezcla de reacción se lava con una disolución saturada de NaCl (2x25mL), se separa la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, como eluyente se usa éter/hexano 3/1 al principio hasta que el subproducto ya ha sido eliminado de la columna, y se termina con éter hasta obtener 1,13g del producto **2**, como un sólido blanco. (Rdto: 60%). Caracterización en **anexos A.1.2**.

3. Obtención de 4-benciliden-1-benzamidociclohexano-1-carboxilato de metilo:



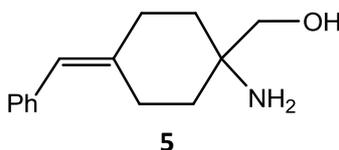
A una suspensión de Ph_3PCH_2PhCl (5,42g, 13,96mmol) en 30mL de THF seco, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Argón se añade una disolución de *tert*-butóxido de potasio (1,57g, 13,96mmol) en 20mL de THF seco. Se observa que el color de la mezcla se vuelve de un color rojo intenso. Esta mezcla se agita durante 30 minutos y posteriormente se adiciona una disolución de **2** (1,92g, 6,98mmol) en 20mL de THF seco. Se agita la reacción en las mismas condiciones durante 24 horas. Tras este tiempo, se acidifica la mezcla con HCl 1N hasta conseguir un $pH \approx 2$. Se evapora el THF a presión reducida y el residuo acuoso se extrae con éter (3x25mL). Se recoge la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$ anhidro y se evapora el disolvente. Finalmente el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente éter/hexano 3/1. Se obtienen 1,51 gramos del compuesto **3**, como un sólido blanco. (Rdto: 62%). Caracterización en **anexos A.1.3**.

4. Obtención de (4-benciliden-1-benzamidociclohexil)metanol:



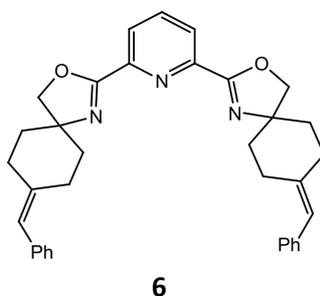
A una disolución del compuesto **3** (1,51g, 4,33mmol) en 50mL de éter seco, en atmosfera inerte, se le añaden 4,34mL de una disolución 2M de LiBH_4 en THF seco (8,68mmol). La adición se realiza en baño de hielo. Se mantiene la mezcla de reacción durante 1 hora con agitación. Se añaden 35mL de una disolución saturada de NH_4Cl , al principio gota a gota, en baño de hielo. A continuación, se extrae con CH_2Cl_2 (3x25mL), se separa la fase orgánica, se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 1,30 gramos de un sólido blanco, (4-benciliden-1-benzamidociclohexil)metanol **4**. (Rdto: 94%). Caracterización en **anexos A.1.4**.

5. Obtención de (1-amino-4-bencilidenciclohexil)metanol:



Se añade una disolución de KOH (2,01g, 35,85mmol) en 25mL de agua, a otra de (4-benciliden-1-benzamidociclohexil)metanol **4** (0,90g, 2,81mmol) en 20mL de etanol. La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas. Se evapora el etanol a presión reducida y el residuo se extrae con éter (2x25mL). La fase orgánica se trata con una disolución de HCl 1N (3x25mL) y posteriormente se lleva a pH básico por adición de una disolución de NaOH 6N con agitación. Se comprueba el pH al cabo de 15 minutos de la adición, puesto que el equilibrio ácido-base tarda en alcanzarse. Finalmente, se extrae la disolución básica con CH_2Cl_2 (3x25mL), se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro y se evapora para obtener 0,507 gramos de **5** como un sólido blanco. (Rdto: 83%). Caracterización en **anexos A.1.5**.

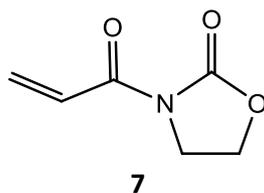
6. Obtención de la 2,6- piridin-bisoxazolina, pybox 6



Bajo atmósfera de argón, a una disolución, de piridin-2,6-dicarbonitrilo (51,7mg, 0,55mmol) en 7mL de tolueno seco, se añade triflato de zinc seco (20mg, 0,055mmol). Se agita la mezcla durante 5 minutos y se adiciona una disolución del aminoalcohol **5** (217mg, 1mmol) en 5mL de tolueno seco. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas. El bruto de reacción se deja enfriar y se diluye con

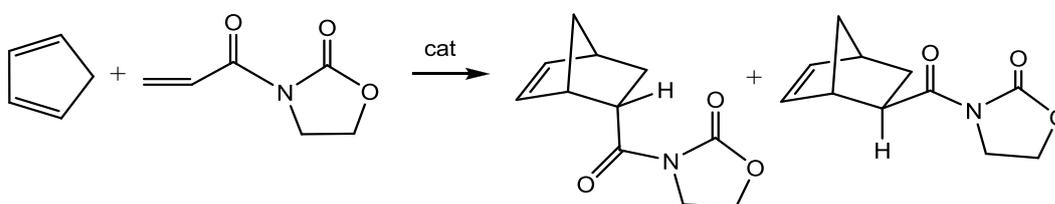
15mL de AcOEt. Posteriormente se lava con una disolución saturada de NaCl (2x20mL) y con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x15mL). Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina (previamente activada en la estufa a 100°C), utilizando como eluyente éter/hexano 4/1. Este método de purificación permite obtener el compuesto deseado sin que descomponga. Se obtienen 0,44 gramos de la piridin-bisoxazolina **6** como un aceite blanco. (Rdto: 66%). Caracterización en **anexos A.1.6**.

7. Obtención de *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona



A una solución de ácido acrílico (1mL, 14,18mmol) y trietilamina (3,82mL, 27,28mmol) en 55mL de THF se le añade cloruro de acrilóilo (1,1mL, 13,10mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y seguidamente se adicionan LiCl (0,51g, 12mmol) y oxazolidinona (0,95g, 10,91mmol). La suspensión resultante se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactiva por adición de 135mL de HCl 0,2N. Se evapora el THF a presión reducida y el residuo se extrae con 75mL de AcOEt. La fase orgánica se lava secuencialmente con 50mL de HCl 0,2N, 50mL de una solución saturada de NaCl, con NaHCO₃ 1M (2x50mL) y con 50mL de NaCl (saturada). Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a vacío el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, empleando como eluyente hexano/AcOEt 7/3. Se obtienen 1,11 gramos de *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona **7**, como un sólido blanco. (Rdto: 72%). Caracterización en **anexos A.1.7**.

8. Procedimiento general para la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y *N*-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona



Sobre 0,6mL de CH₂Cl₂ seco se añaden 16 mg de pybox **6** (0,03mmol), el triflato del metal correspondiente (0,03mmol) y 0,04g de tamiz molecular de 4Å. Esta mezcla se agita durante 15 minutos bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente. Posteriormente se adiciona una disolución del filodieno **7** (0,042g, 0,30mmol) en 0,4mL de CH₂Cl₂ seco y se agita la mezcla resultante manteniendo la atmosfera de argón durante 30 minutos a -60°C. Transcurrido este tiempo se añade ciclopentadieno (0,10mL, 1,5mmol) y se deja la reacción en las mismas condiciones durante 6 horas.

La reacción se detiene por adición de 0,5mL de agua. A continuación se llevan a cabo dos extracciones con CH₂Cl₂ (2x5mL), se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida el disolvente. El rendimiento de la reacción así como la relación *endo/exo* son determinados por ¹HRMN siguiendo el procedimiento descrito en la literatura [5] integrando las señales de los protones olefínicos.

Instrumentos empleados para la caracterización de los compuestos obtenidos:

- Espectrómetros Bruker ARX300 y Bruker AV400, para realización de espectros de ¹HRMN y APT.
- Espectrofotómetro con transformada de Fourier Nicolet Avatar 360 FI-IR para la obtención de espectros de infrarrojo.
- Espectrómetro de masas Bruker MicroTOF-Q usando formiato de masas como referencia externa para calcular la masa exacta.
- Cromatógrafo líquido Waters. Bomba de gradiente 600 E. Detector fotodiodos Water 991. Inyector Rheodyne.
- Columna de HPLC quiral: Chiralpak[®] IA (25cm longitud x 0,46cm diámetro interno y tamaño de partícula 5µm).
- Columna de HPLC quiral: Chiralpak[®] IB (25cm longitud x 0,46cm diámetro interno y tamaño de partícula 5µm).
- Columna de HPLC quiral: Chiralcel[®] OD-H (25cm longitud x 0,46cm diámetro interno y tamaño de partícula 5µm).
- Instrumento capilar Gallenkamp para la medida de puntos de fusión.

El seguimiento de las reacciones se ha hecho mediante cromatografía en capa fina de sílice y alúmina sobre un soporte de poliéster como fase estacionaria y en cada caso el correspondiente eluyente como fase móvil. Como agentes reveladores se ha usado ácido fosfomolibdico y anisaldehído.

CONCLUSIONES

- Se ha obtenido con un buen rendimiento el aminoalcohol **5** con eje quiral en forma racémica a partir del éster metílico de la DL- serina por un procedimiento en cinco etapas.
- Se ha sintetizado la pybox **6** mediante reacción directa entre el aminoalcohol racémico **5** y piridin-2,6-dicarbonitrilo, y se han optimizado las condiciones de la reacción consiguiéndose un rendimiento del 66% de producto aislado.
- Se ha comprobado que si se parte del aminoalcohol racémico se obtiene la piridin-2,6-bis(oxazolona) como mezcla de diastereómeros (forma meso y par de enantiómeros) y se ha separado uno de los enantiómeros por HPLC quiral.
- Se ha ensayado la pybox sintetizada con diferentes metales en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la *N*-acriloil-1,3-oxazolidin-2-ona y se ha visto que la presencia del eje quiral en la piridin-2,6-bis(oxazolona) no induce enantioselectividad en esta reacción.

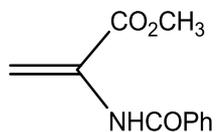
BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *An. RSEQ* **2003**, 61-72.
- [2] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561-3651.
- [3] A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1-45.
- [4] G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119-3154.
- [5] G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2929-2935.
- [6] P. López-Ram-de-Viú, J. A. Gálvez, M. D. Díaz-de-Villegas, *J. Chromatogry A.* **2015**, 1390, 78-85.
- [7] C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, G. Su, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11923-11932.
- [8] A. Avenoza, C. Cativiela, J.H. Busto, M. A. Fernández- Recio, J. M. Peregrina, F. Rodríguez, *Tetrahedron* **2001**, 57, 545-548.
- [9] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett* **2005**, 15, 2321-2324.
- [10] G-J. Ho, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2271-2273.
- [11] G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, A. Laurenti, *Eur. J. Org.Chem.* **2004**, 3057-3062.
- [12] G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7862-7866.
- [13] H. Wang, H. Wang, P. Liu, H. Yang, J. Xiao, C. Li, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, 285, 128-131.

ANEXOS

A.1. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS SINTETIZADOS:

A.1.1 Caracterización del 2-benzamidoacrilato de metilo 1:



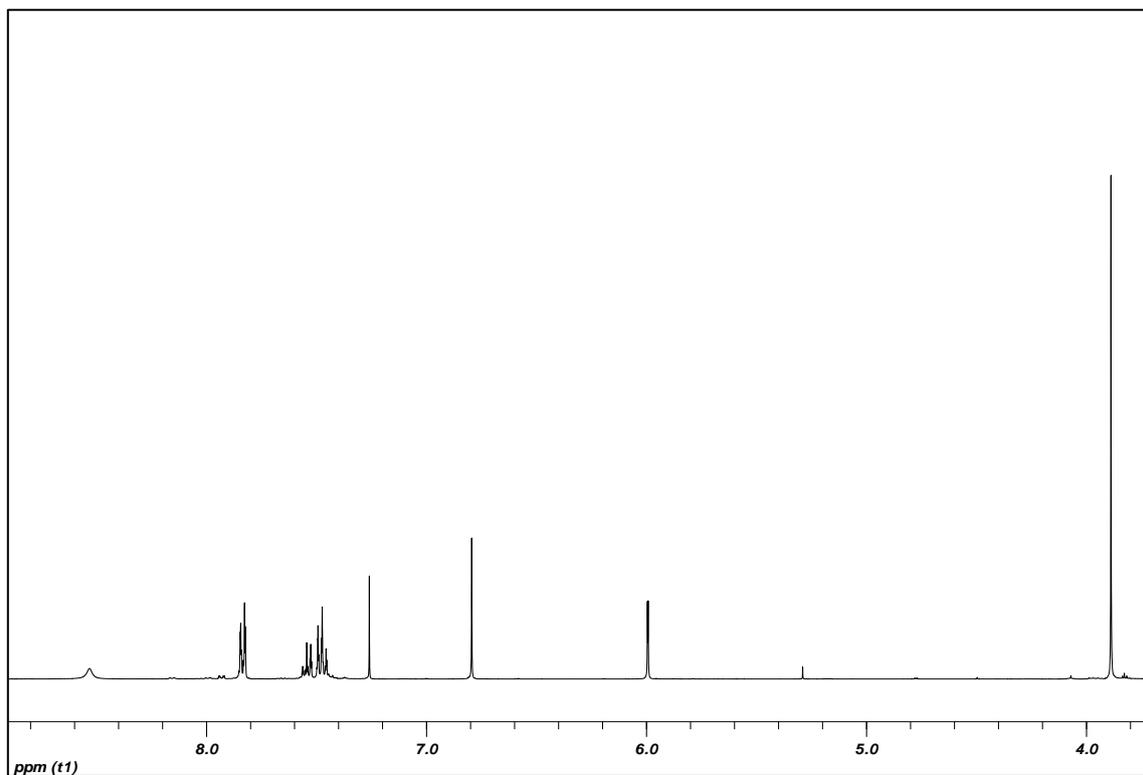
Fórmula molecular: C₁₁H₁₁NO₃

Peso molecular (g/mol): 205

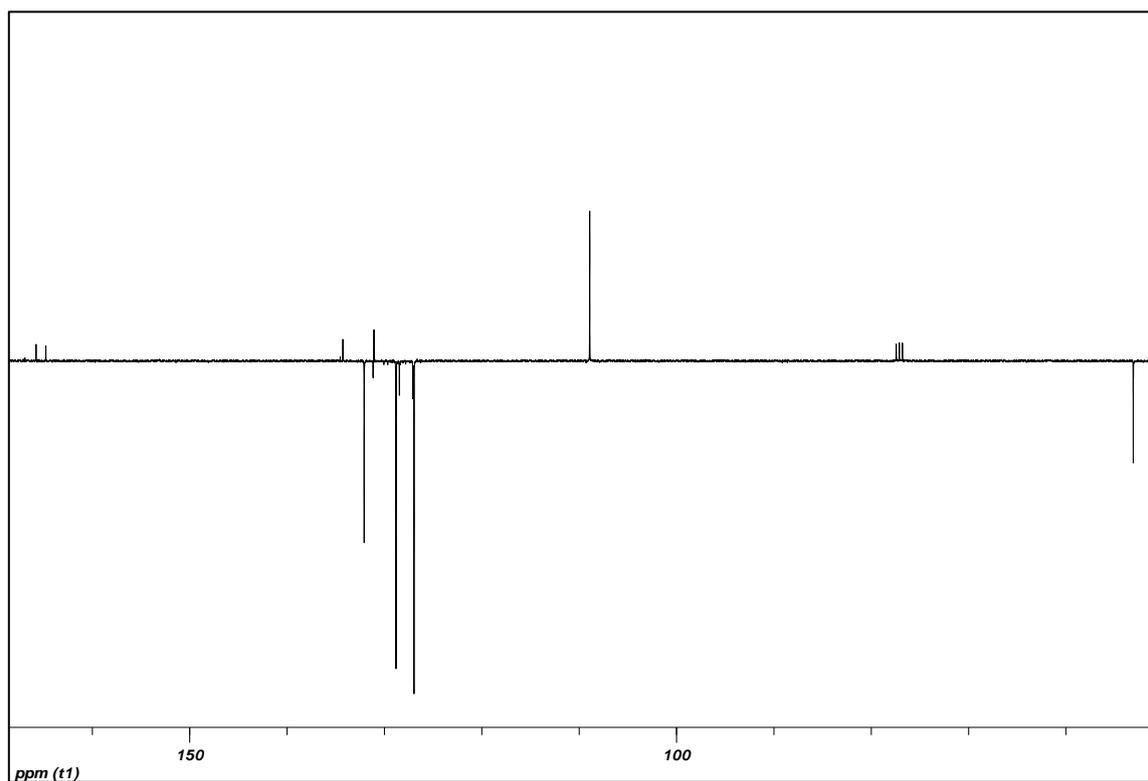
Punto de fusión (°C): Aceite

IR (Puro): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)= 3407 (NH), 1722 (COO), 1677 (CONH).

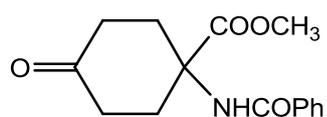
¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 3,88 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,53 (s ancho, 1H).



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 53,1; 108,9; 127,0; 128,8; 131,1; 132,1; 134,3; 164,8; 165,8.



A.1.2 Caracterización del 1-benzamido-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo 2:



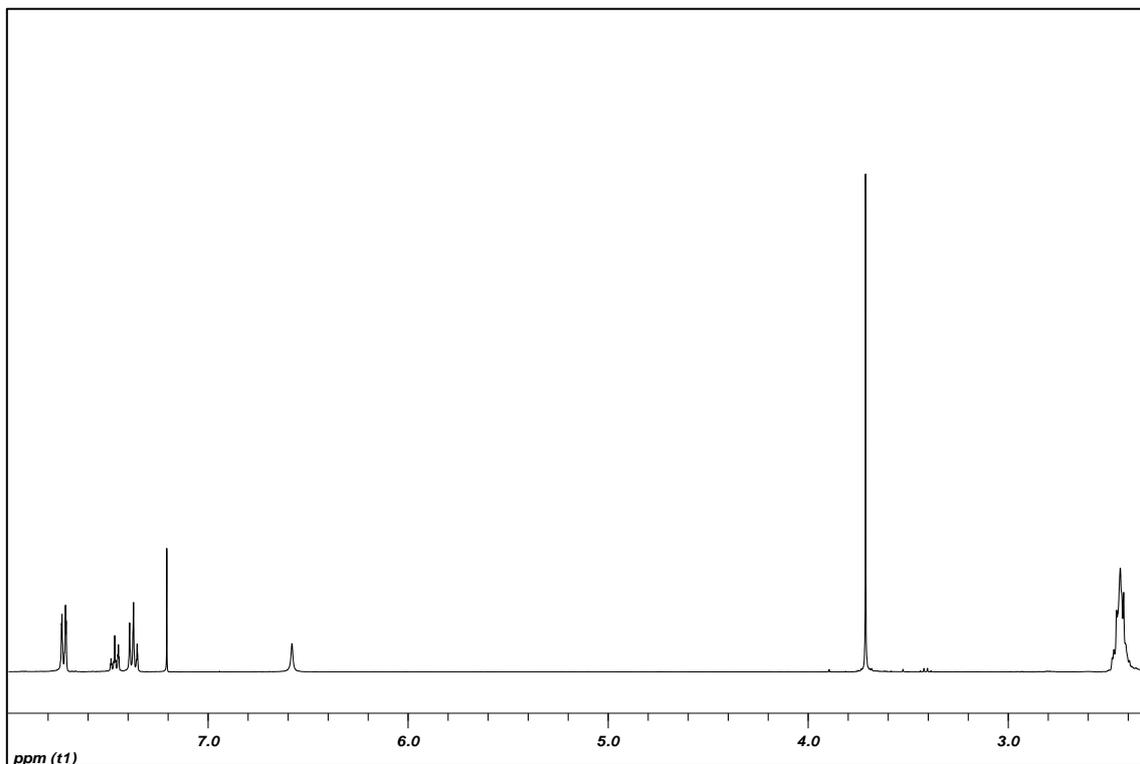
Fórmula molecular: C₁₅H₁₇NO₄

Peso molecular (g/mol): 275

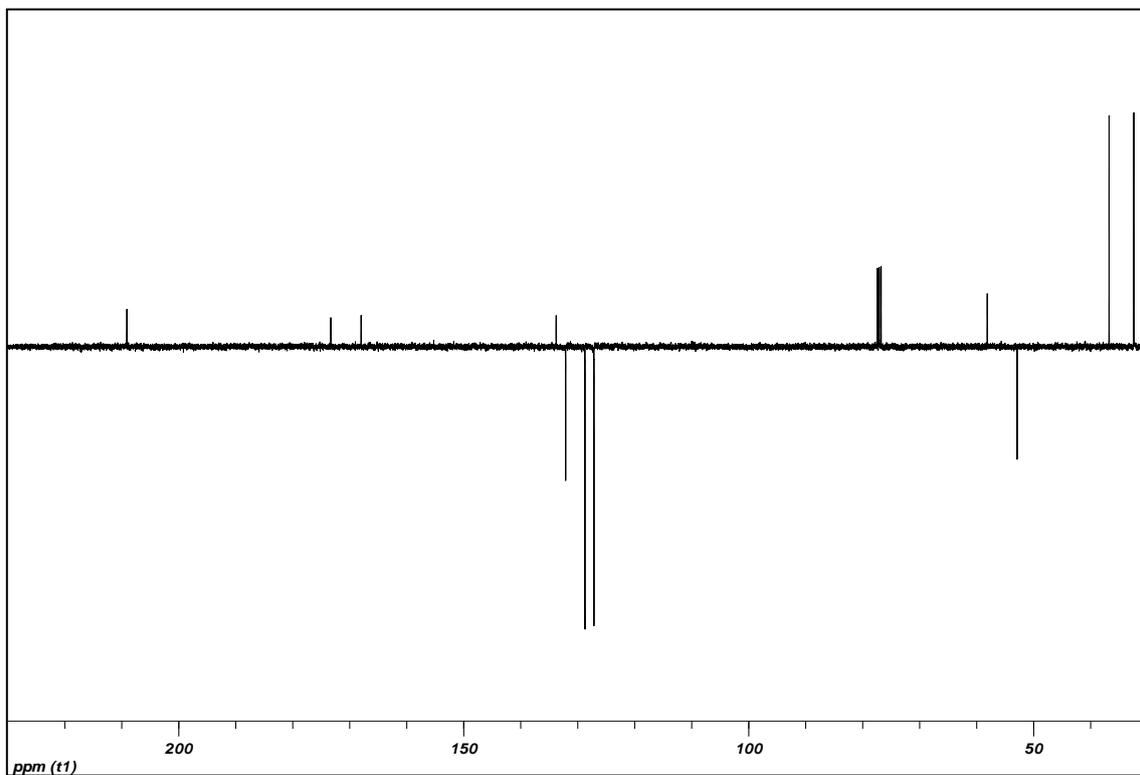
Punto de fusión (°C): 113

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹)= 3301 (NH), 1724 (COO), 1712 (CO), 1635 (CONH).

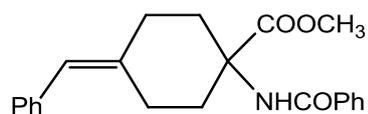
¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2,41-2,46 (s, 8H), 3,71 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 7,35- 7,39 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,71- 7,73 (m, 2H).



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 32,4; 36,8; 52,9; 58,1; 127,1; 128,7; 132,1; 133,8; 168,0; 173,3; 209,1.



A.1.3 Caracterización del 4-benciliden-1-benzamidociclohexano-1-carboxilato de metilo 3:



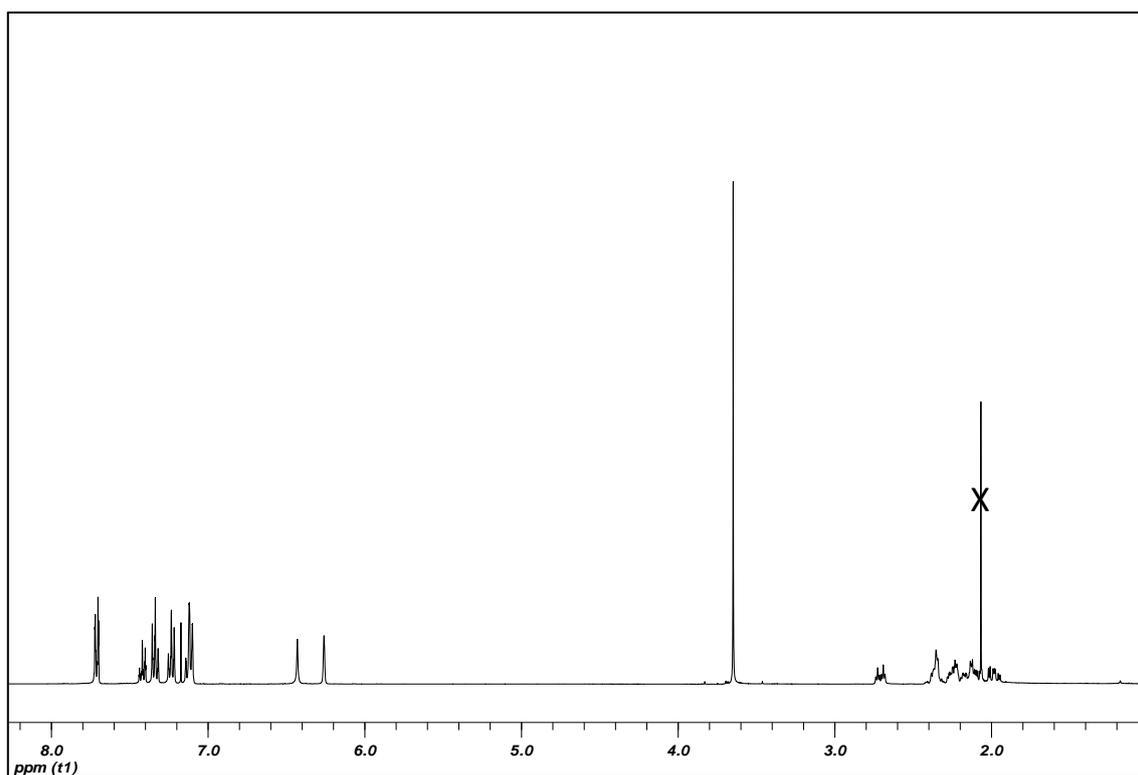
Fórmula molecular: C₂₂H₂₃NO₃

Peso molecular (g/mol): 349

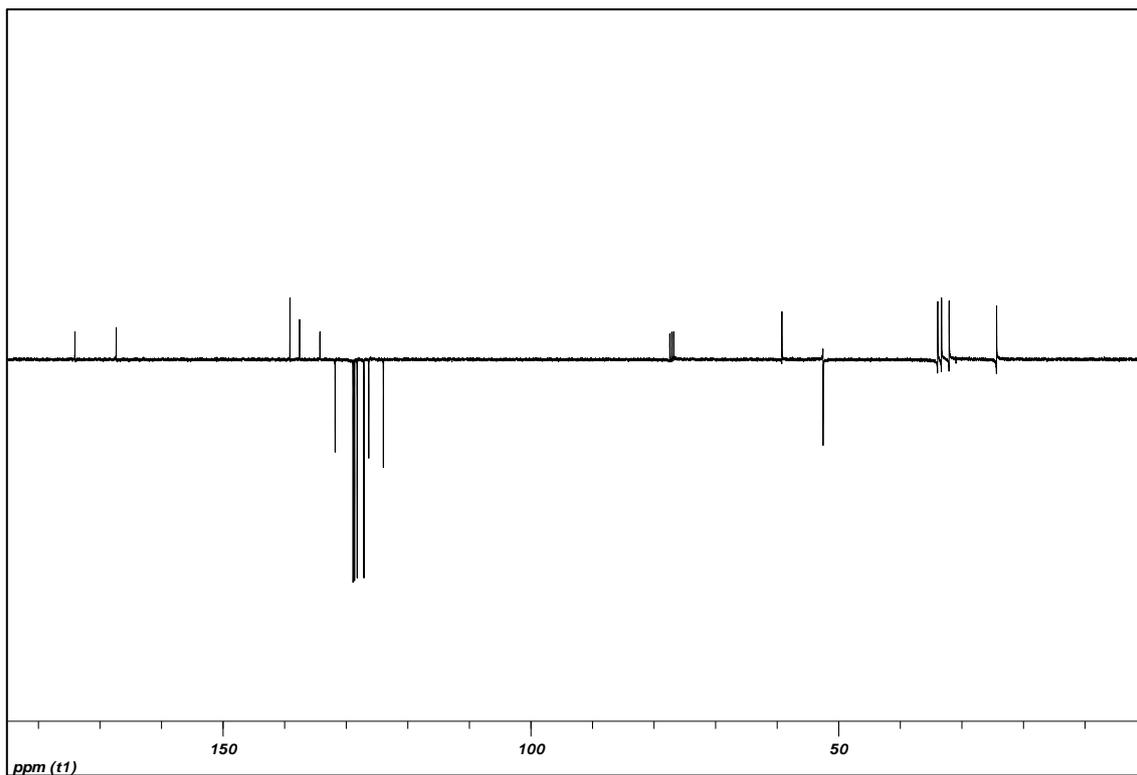
Punto de fusión (°C): 160

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3276 (NH), 1733 (COO), 1631 (CONH).

¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1,95- 2,02 (m, 1H), 2,09- 2,27 (m, 4H), 2,31- 2,42 (m, 2H), 2,71 (dt, 1H, J=4,3Hz, J=13,8Hz), 3,65 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,10- 7,14 (m, 3H), 7,21- 7,25 (m, 2H), 7,31- 7,36 (m, 2H), 7,40- 7,44 (m, 1H), 7,70- 7,73 (m, 2H).



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 24,3; 32,1; 33,3; 33,9; 52,5; 59,2; 123,9; 126,3; 127,1; 128,2; 128,6; 128,9; 131,8; 134,2; 137,6; 139,1; 167,4; 174,1.



A.1.4 Caracterización del (4-benciliden-1-benzamidociclohexil)metanol 4:



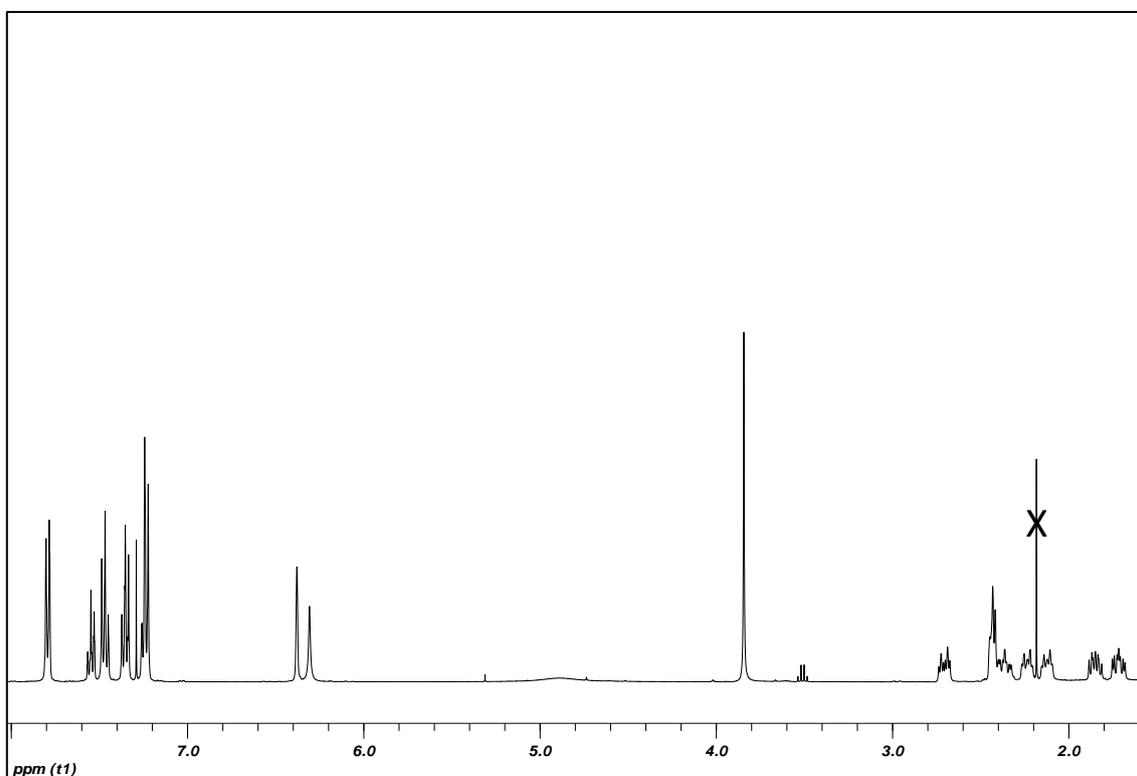
Fórmula molecular: C₂₁H₂₃NO₂

Peso molecular (g/mol): 321

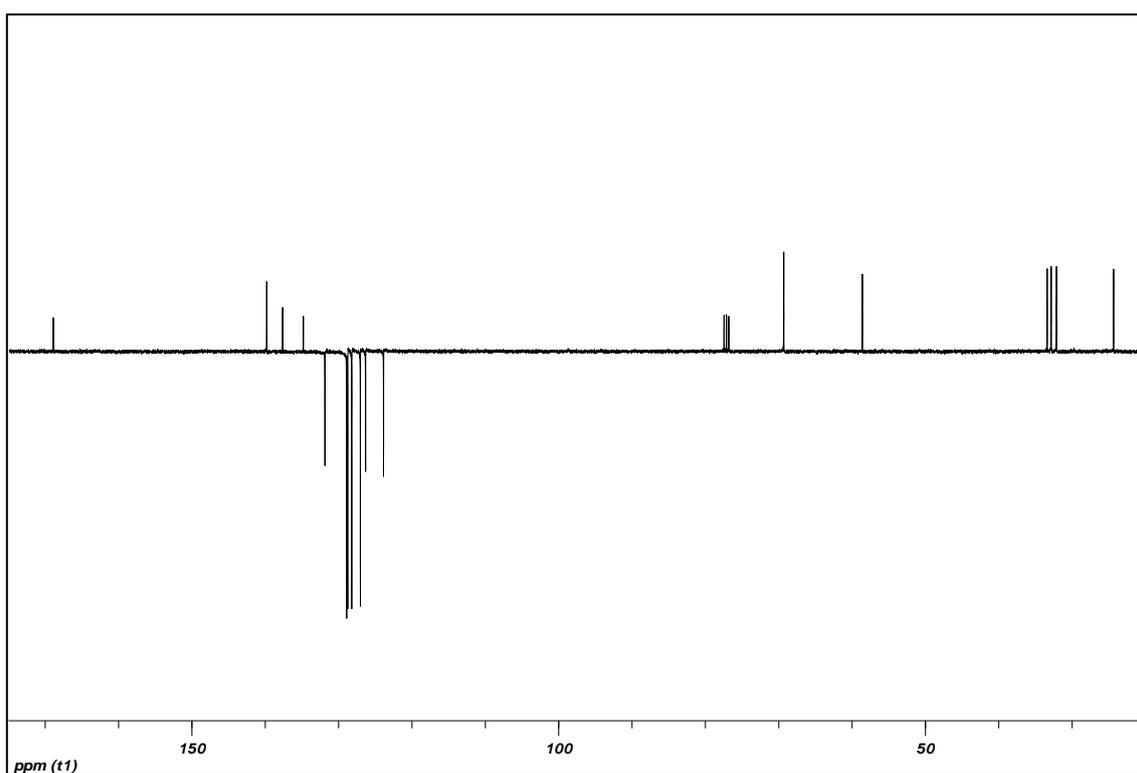
Punto de fusión (°C): 126

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3311 (NH), 3207 (OH), 1631 (CONH).

$^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,63-1,75 (m, 1H), 1,81- 1,89 (m, 1H), 2,10- 2,15 (m, 1H), 2,21- 2,26 (m, 1H), 2,33- 2,45 (m, 3H), 2,69 (dt, 1H, $J=5\text{Hz}$, $J=14,5\text{Hz}$), 3,84 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,33- 7,36 (m, 2H), 7,45- 7,49 (m, 1H), 7,53- 7,57 (m, 1H), 7,78- 7,80 (m, 2H).



APT (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24,3; 32,1; 32,9; 33,4; 58,6; 69,3; 123,9; 126,3; 127,0; 128,2; 128,8; 128,9; 131,9; 134,8; 137,6; 139,8; 168,9.



A.1.5 Caracterización del (1-amino-4-bencilidenciclohexil)metanol 5:



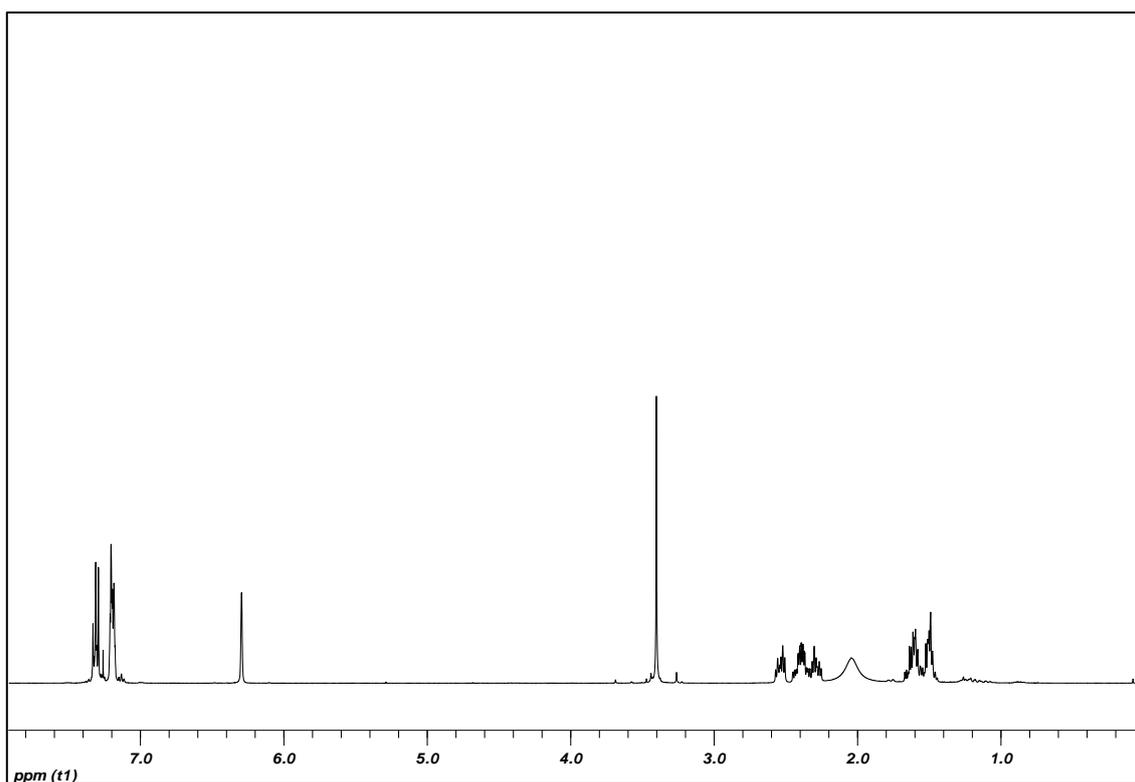
Fórmula molecular: C₁₄H₁₉NO

Peso molecular (g/mol): 217

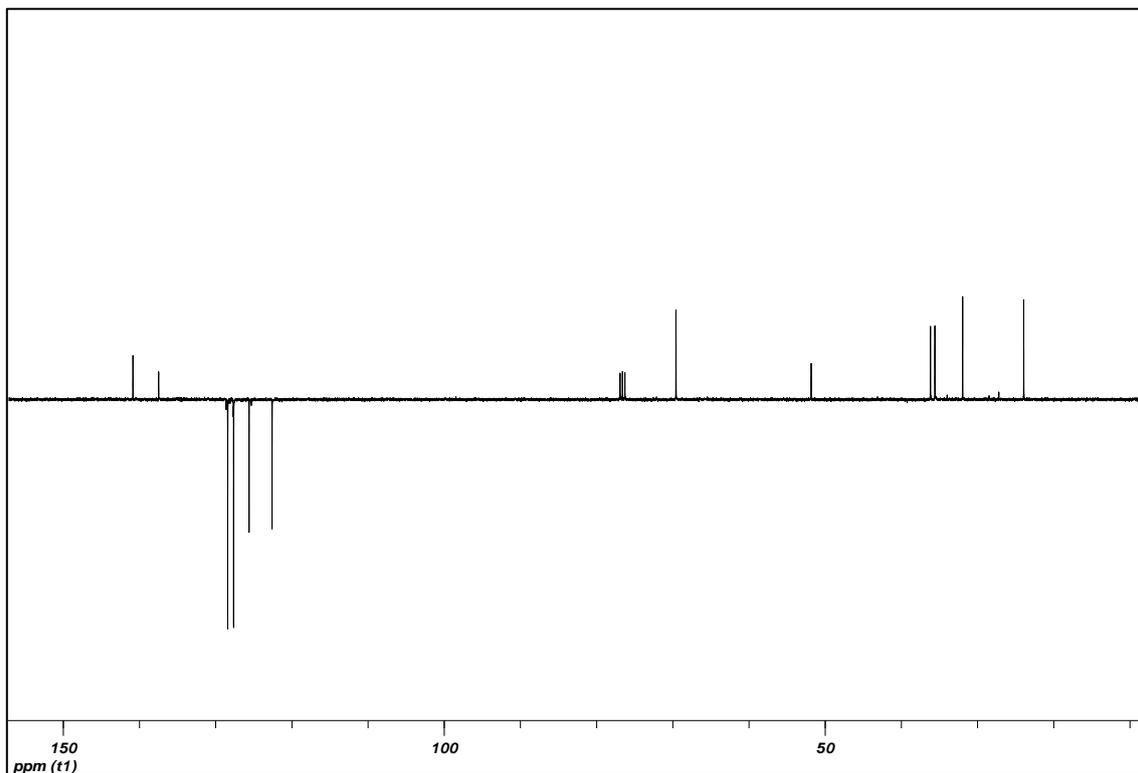
Punto de fusión (°C): 117

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 3335 (NH), 3281 (NH), 3155 (OH).

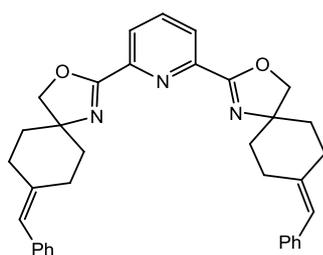
¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,47- 1,52 (m, 2H), 1,55- 1,64 (m, 2H), 2,03 (s ancho, 3H), 2,25- 2,33 (m, 1H), 2,34- 2,45 (m, 2H), 2,51- 2,56 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,18- 7,21 (m, 3H), 7,29- 7,35 (m, 2H).



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23,9; 31,9; 35,6; 36,2; 51,8; 69,6; 122,6; 125,6; 127,6; 128,4; 137,5; 140,9.



A.1.6 Caracterización de la 2,6-piridin-bisoxazolina 6:



Fórmula molecular: C₃₅H₃₅N₃O₂

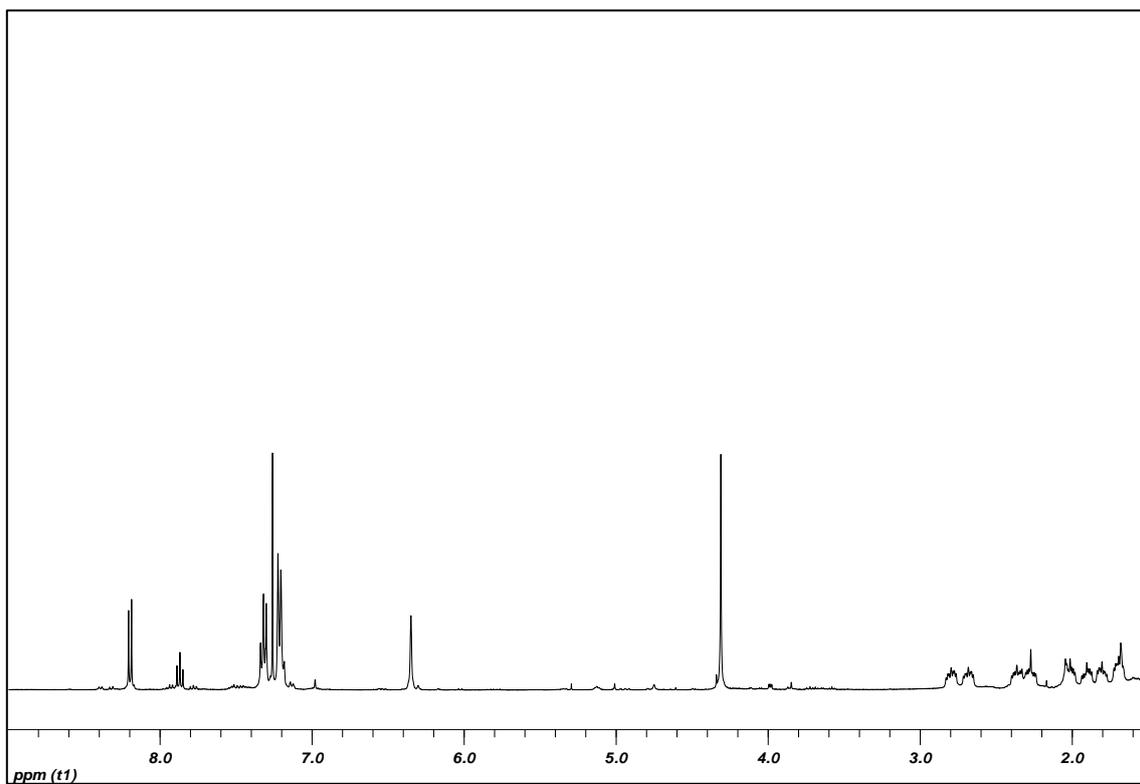
Peso molecular (g/mol): 529

Punto de fusión (°C): Aceite

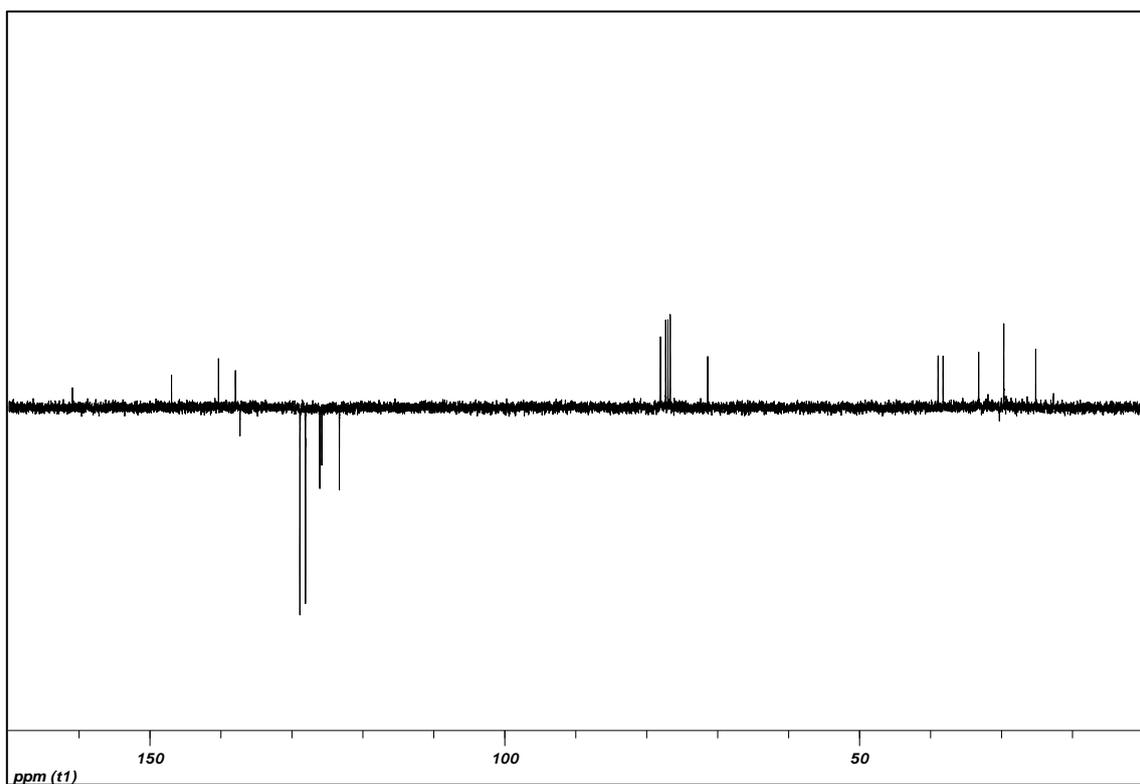
IR (Nujol): $\bar{\nu}$ (cm⁻¹) = 1668 (C=N)

EM (HR-ESI+) m/z: 552.2592 [M+Na⁺] (calculado para C₃₅H₃₅N₃NaO₂: 552.2621)

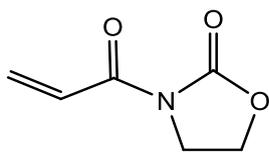
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,62- 1,74 (m, 2H), 1,76- 1,85 (m, 2H), 1,88- 1,93 (m, 2H), 1,96- 2,04 (m, 2H), 2,20- 2,40 (m, 4H), 2,65- 2,71 (m, 2H), 2,77- 2,83 (m, 2H), 4,31 (s, 4H), 6,35 (s, 2H), 7,20- 7,29 (m, 6H), 7,33- 7,40 (m, 4H), 7,89 (t, 1H), 8,2 (d, 2H).



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25,2; 29,7; 33,2; 38,2; 38,9; 71,4; 78,1; 123,8; 125,8; 126,1; 128,1; 128,9; 137,3; 138,0; 140,3; 146,9; 160,8.



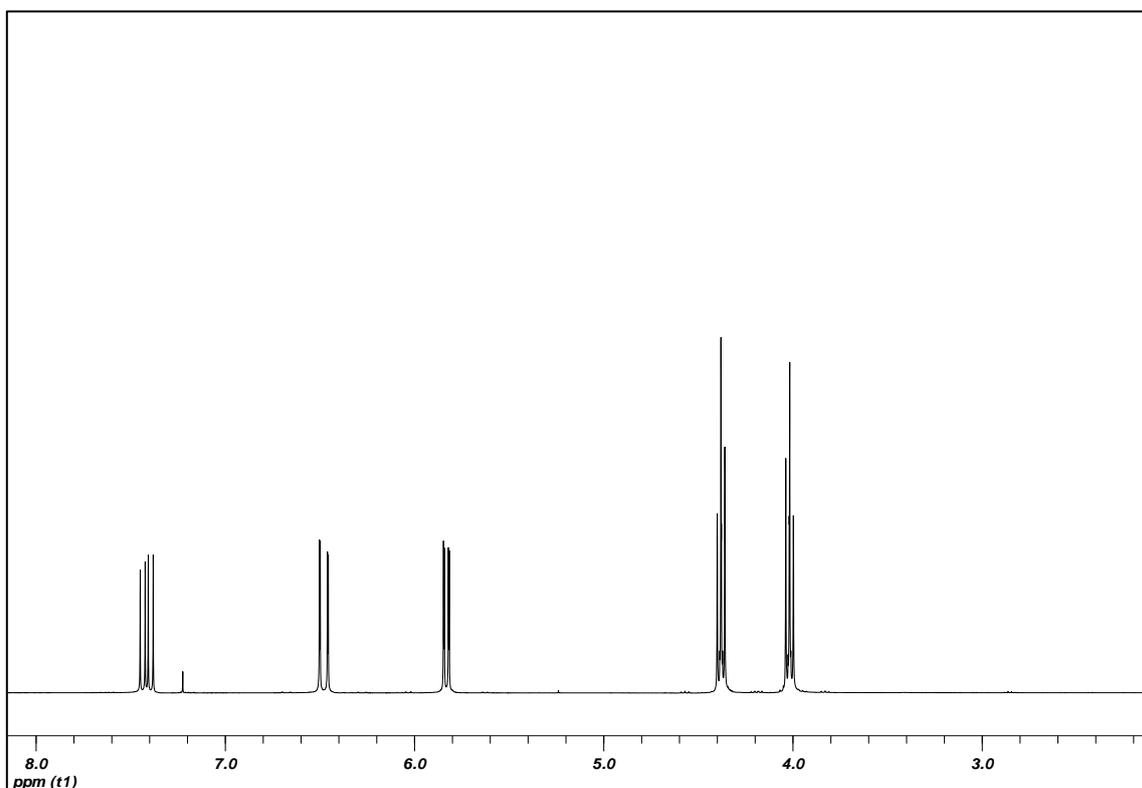
A.1.7 Caracterización de *N*-acrilil-1,3-oxazolidin-2-ona 7:



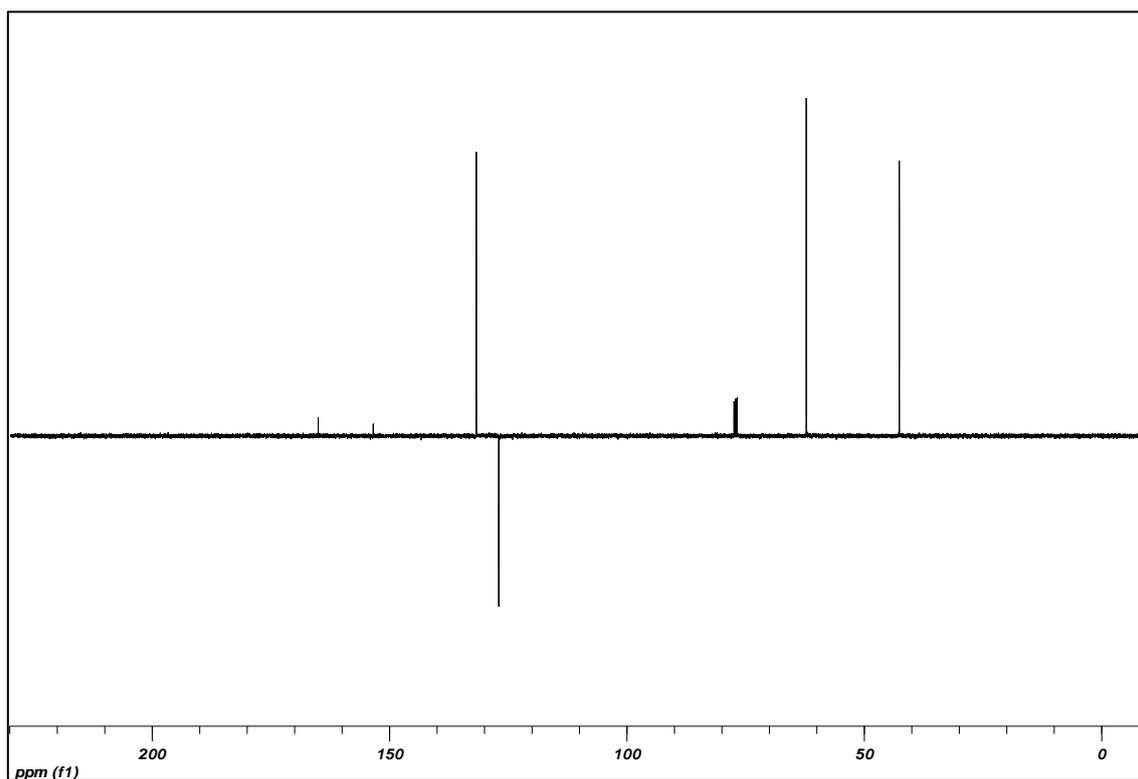
Fórmula molecular: $C_6H_7NO_3$

Peso molecular (g/mol): 141

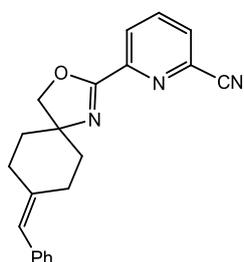
$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,99- 4,06 (t, 2H), 4,32- 4,40 (t, 2H), 5,80- 5,86 (dd, 1H, $J=1,8\text{Hz}$, $J=10,5\text{Hz}$), 6,46- 6,55 (dd, 1H, $J=1,8\text{Hz}$; $J=17\text{Hz}$), 7,38- 7,50 (dd, 1H, $J=10,5\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$)



APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 42,6; 62,2; 127,0; 131,7; 153,4; 165,0.



A.1.8 Caracterización de la monooxazolina C:

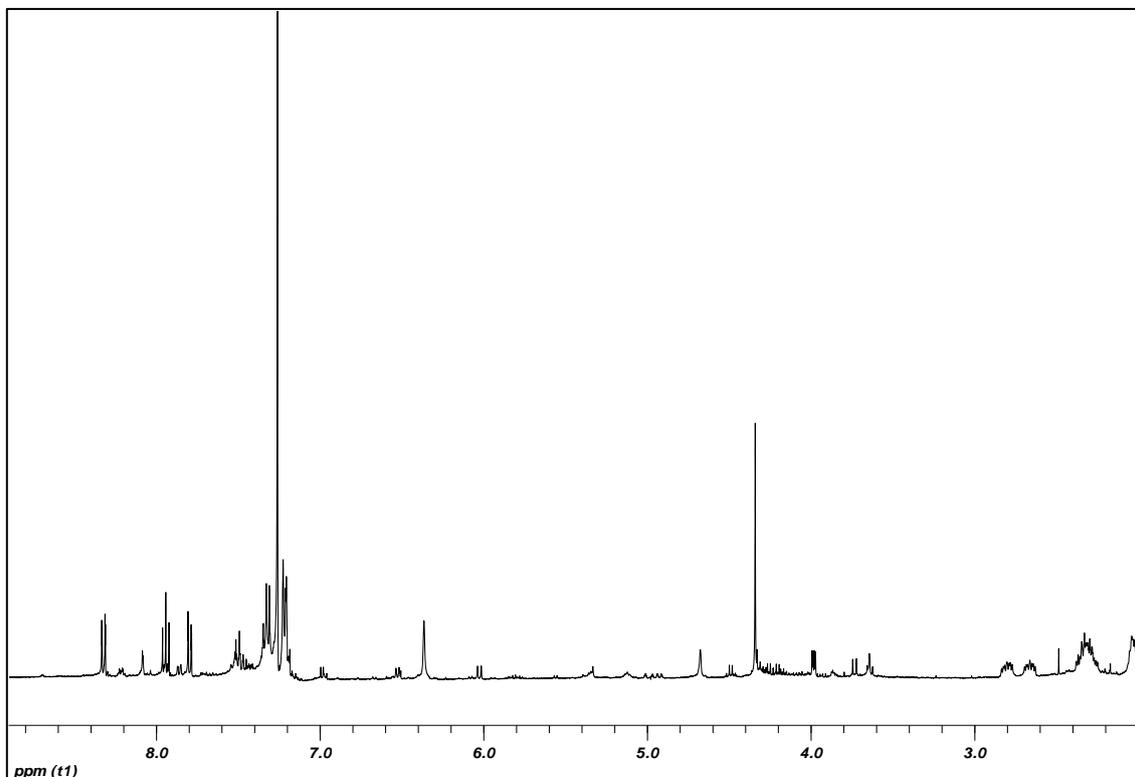


Fórmula molecular: C₂₁H₁₉N₃O

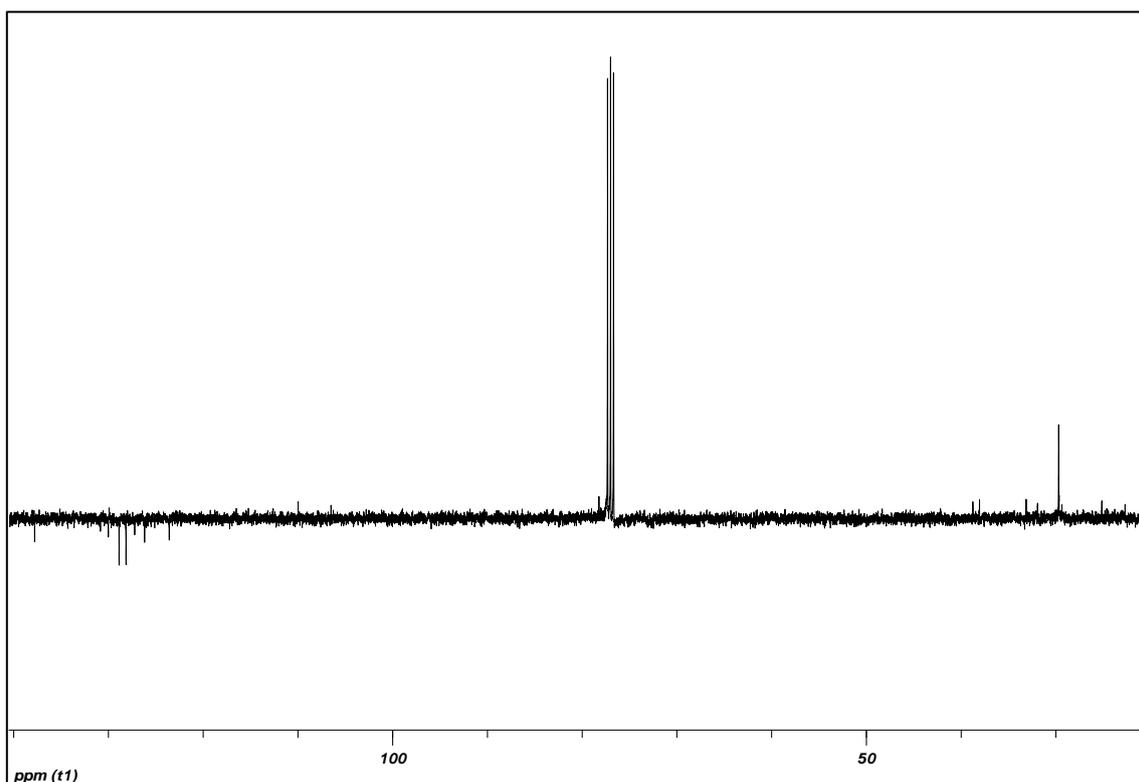
Peso molecular (g/mol): 329

Punto de fusión (°C): Aceite

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1,99- 2,05 (m, 2H), 2,23- 2,38 (m, 4H), 2,63- 2,69 (m, 1H), 2,77- 2,83 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,19- 7,25 (m, 2H), 7,31- 7,36 (m, 3H), 7,78- 7,81 (dd, 1H, J=1,1Hz, J=7,7Hz), 7,92-7,96 (dd, 1H, J=7,9Hz), 8,31- 8,33 (dd, 1H, J=1,1Hz, J=8Hz).

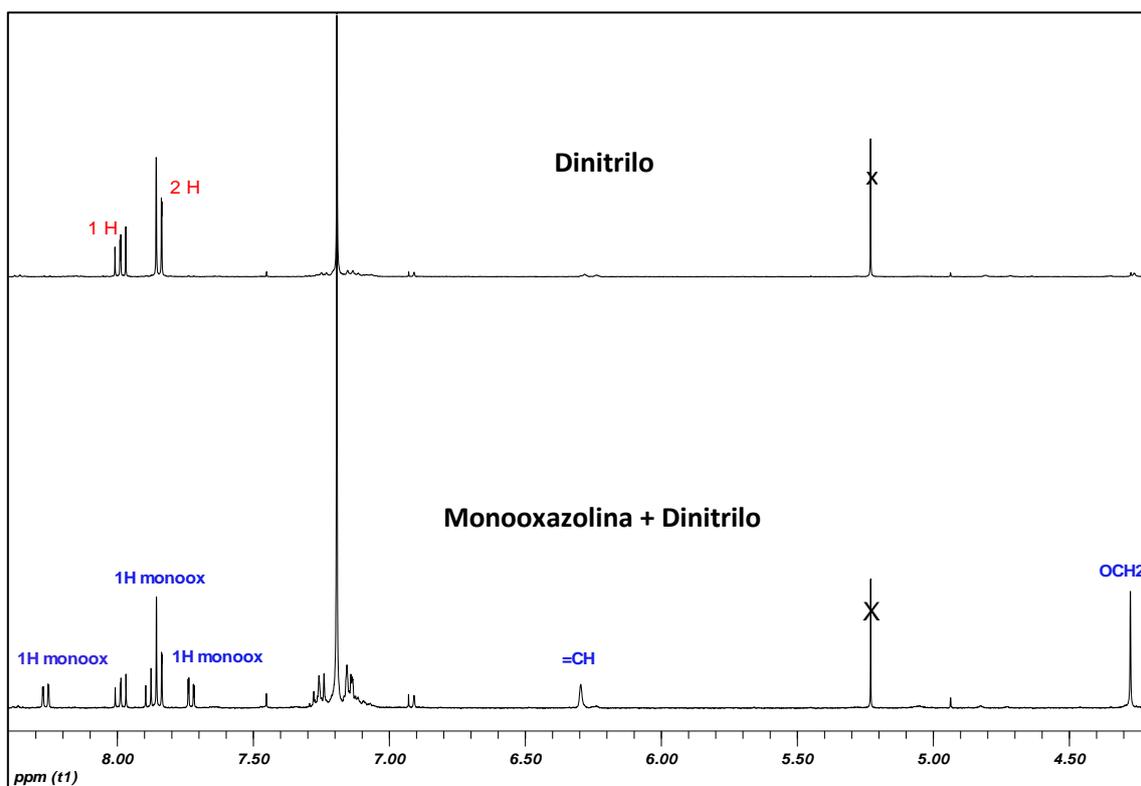


APT (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 25,1; 29,7; 31,9; 33,1; 38,1; 38,8; 78,2; 123,6; 126,2; 128,1; 128,9; 137,8.

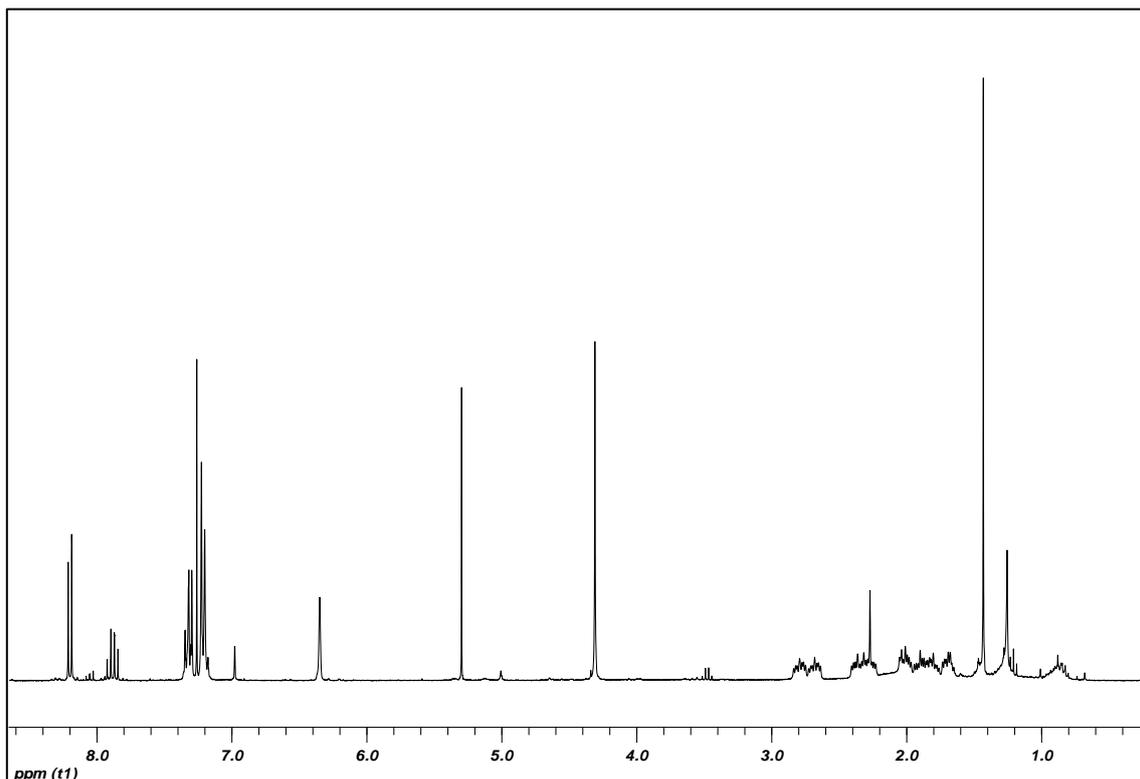


A.2. ESPECTROS DE $^1\text{HMRN}$ REFERENCIADOS EN EL TFG:

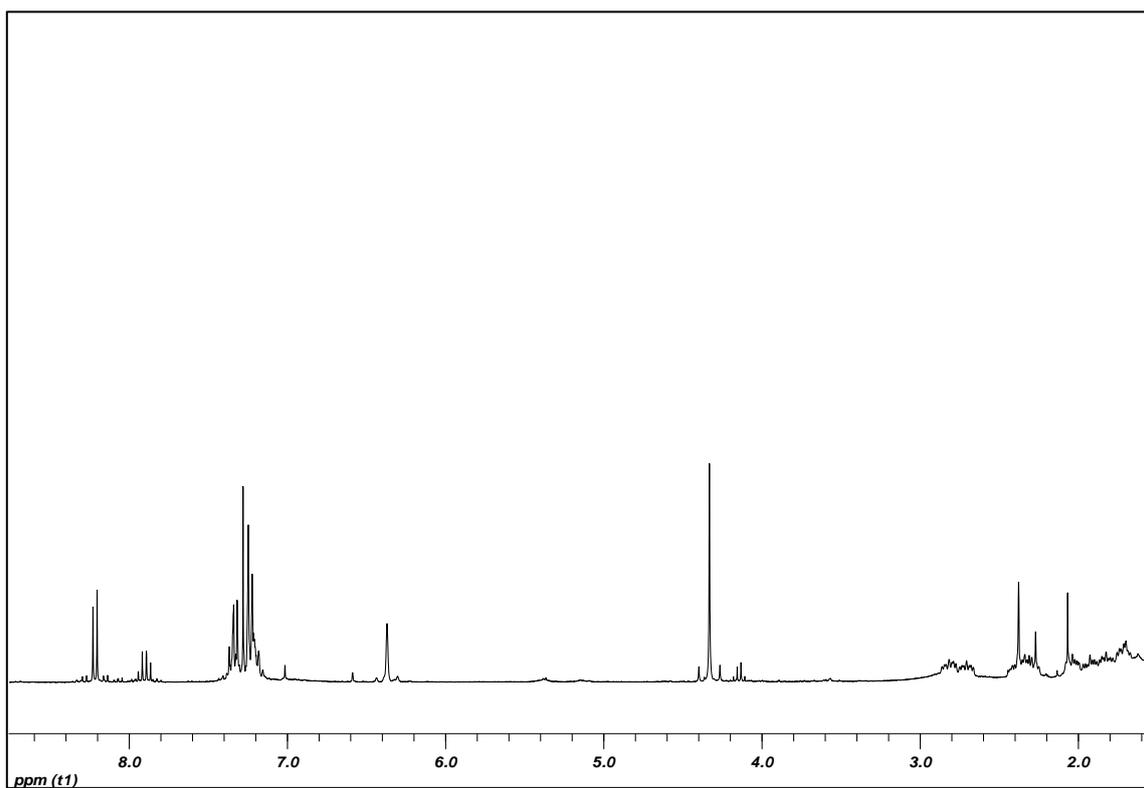
A.2.1 Espectros del dinitrilo y de una mezcla monooxazolina +dinitrilo:



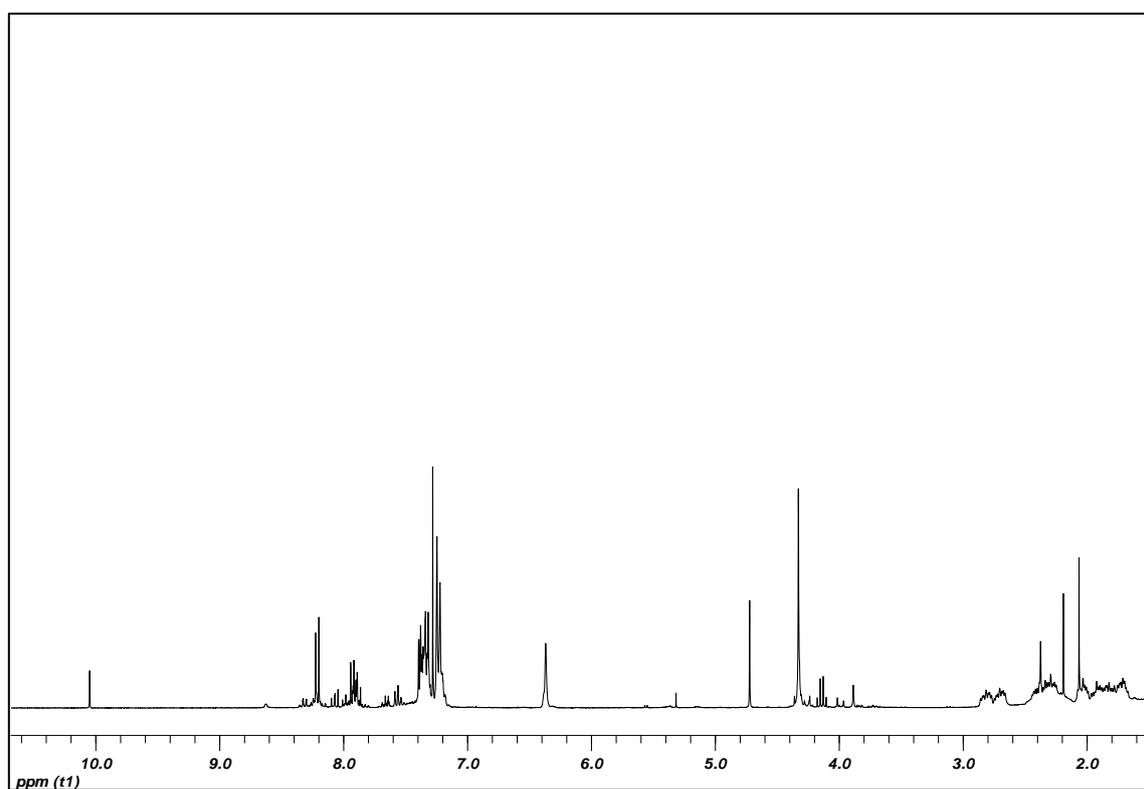
A.2.2 Espectro del bruto de la reacción para obtener la pybox (6); 24 h y 10% de $\text{Zn}(\text{Otf})_2$:



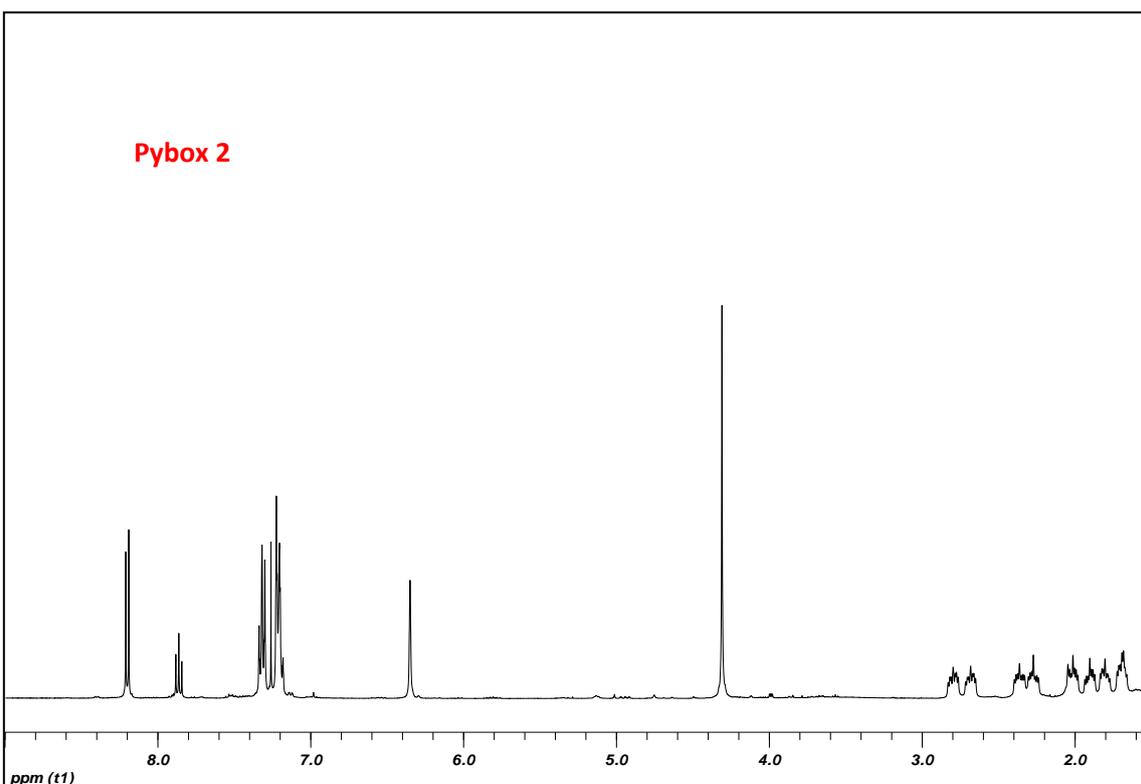
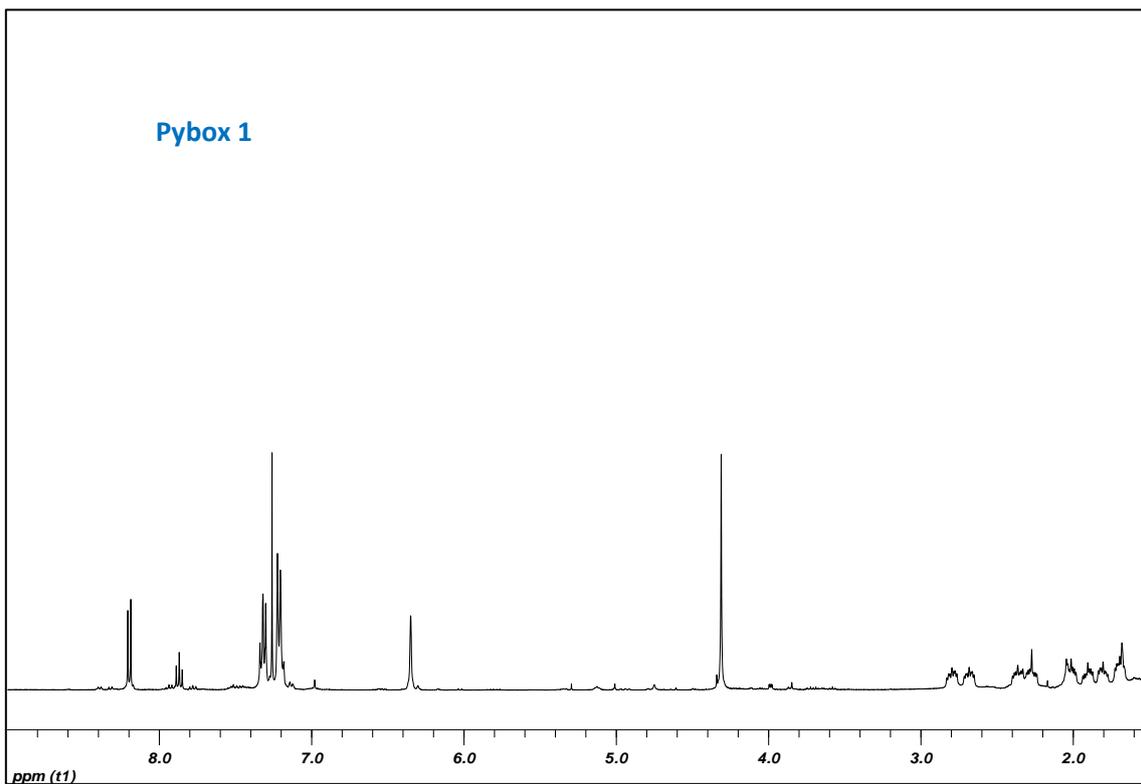
A.2.3 Espectro del bruto de la reacción para obtener la pybox (6); 48 h y 10% de Zn(Otf)₂:



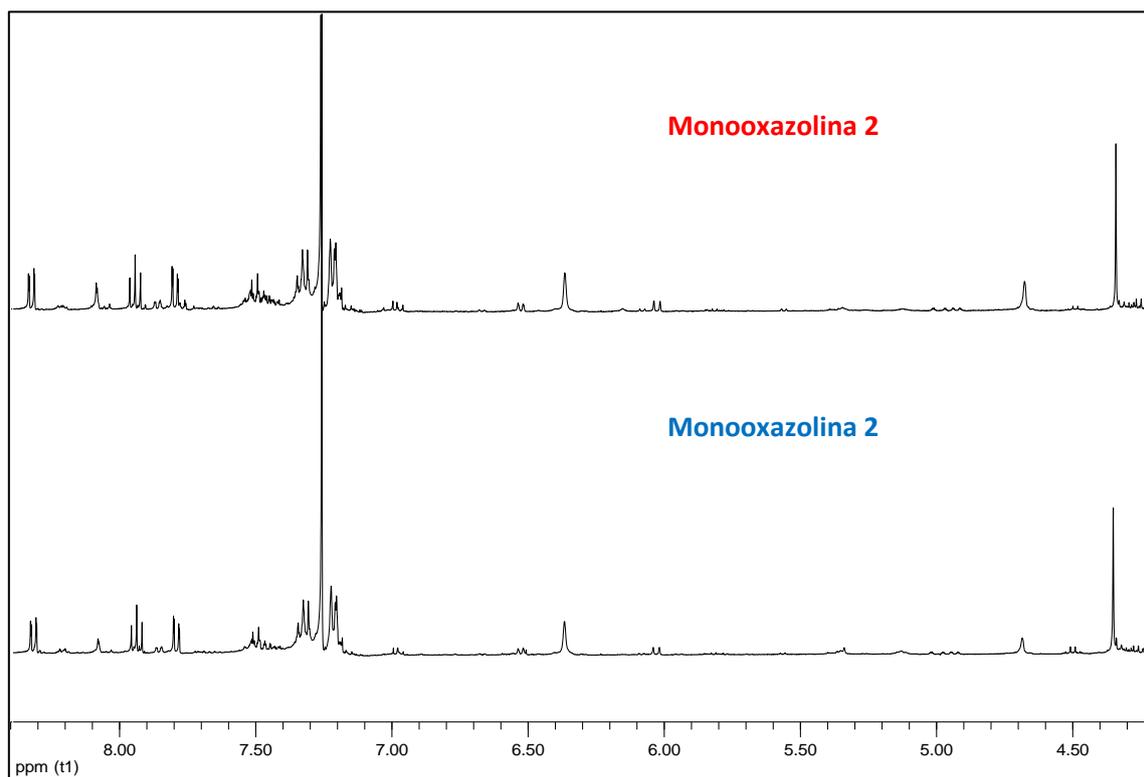
A.2.4 Espectro del bruto de la reacción para obtener la pybox (6); 24 h y 20% de Zn(Otf)₂:



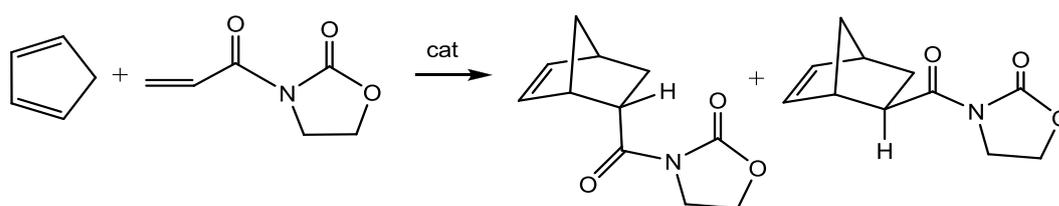
A.2.5 Espectros de pybox 1 y pybox 2:



A.2.6 Espectros de la monooxazolina 1 y 2:

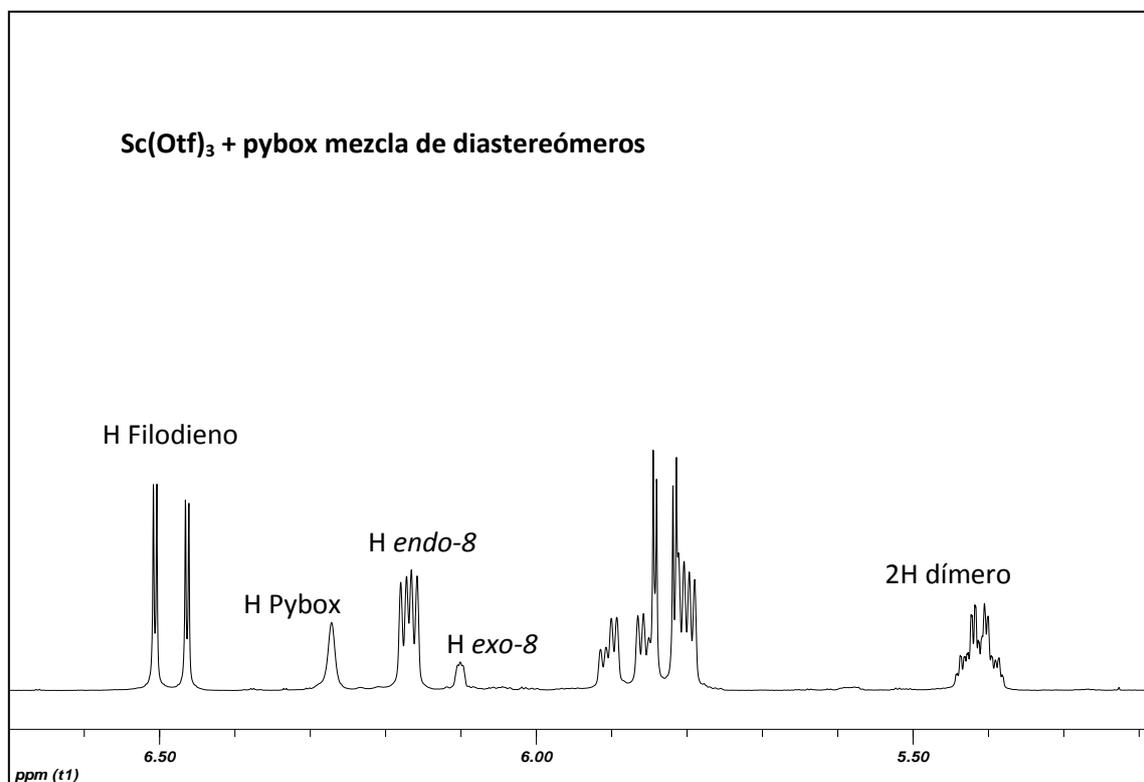
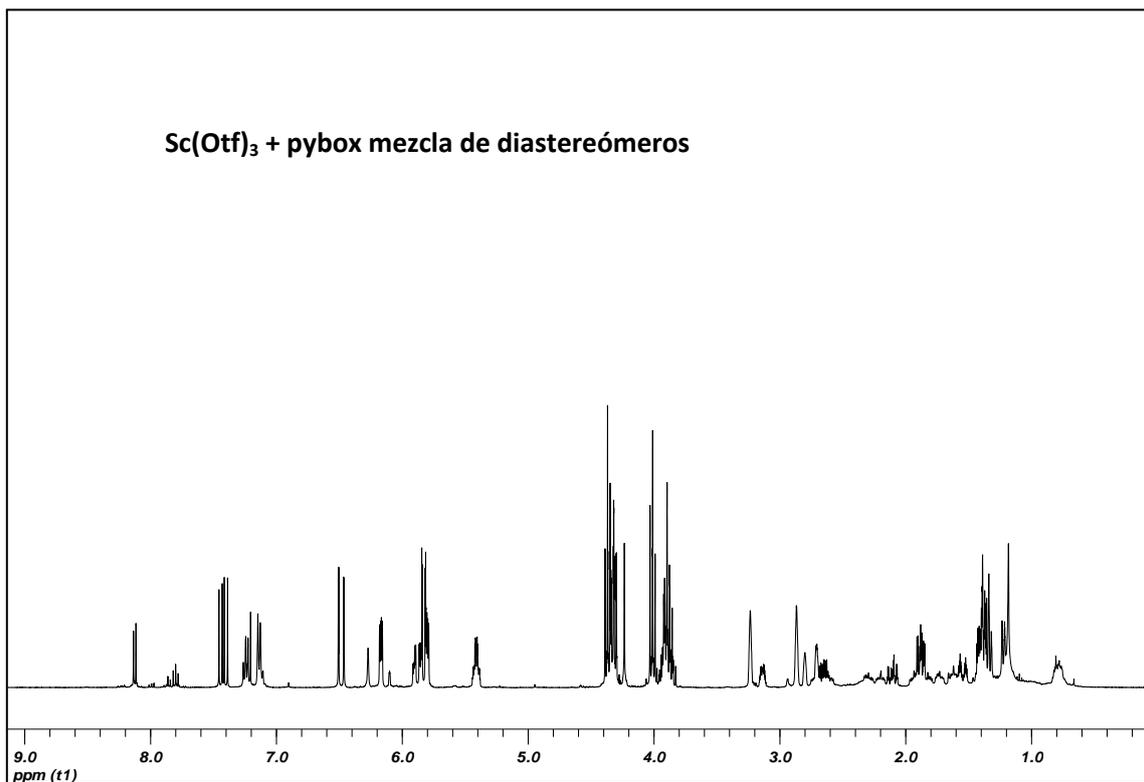


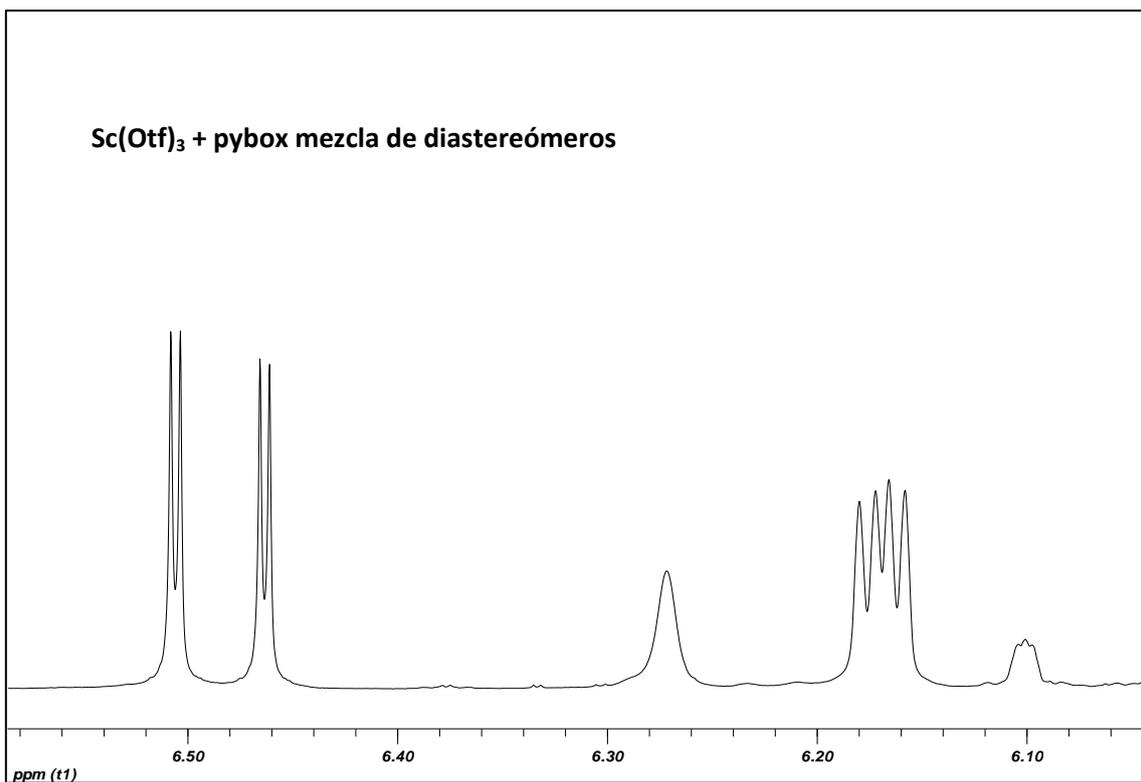
A.2.7 Espectros de los brutos de la reacción de Diels- Alder:



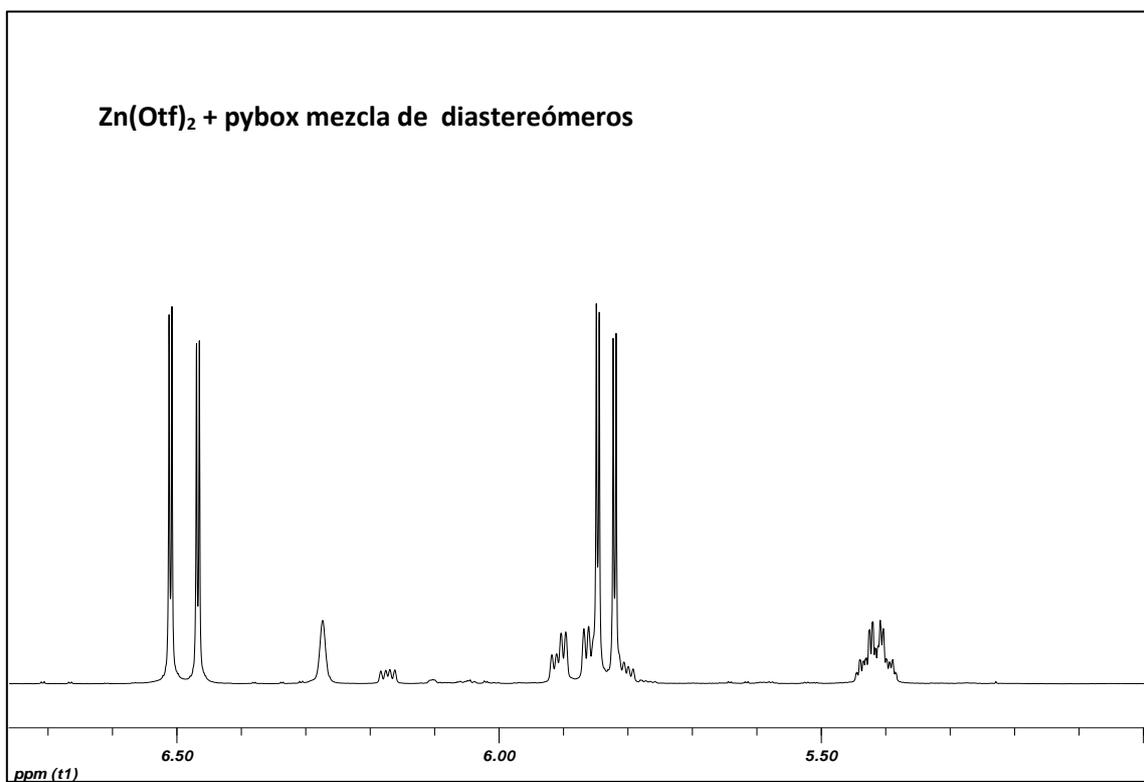
En primer lugar se muestra el espectro completo del bruto de la reacción de Diels-Alder empleando $\text{Sc}(\text{Otf})_3$, y a continuación la parte del espectro que nos interesa para determinar el % de conversión, la relación endo/exo y la proporción dímerno/aductos para los distintos triflatos metálicos.

A) $\text{Sc}(\text{Otf})_3$

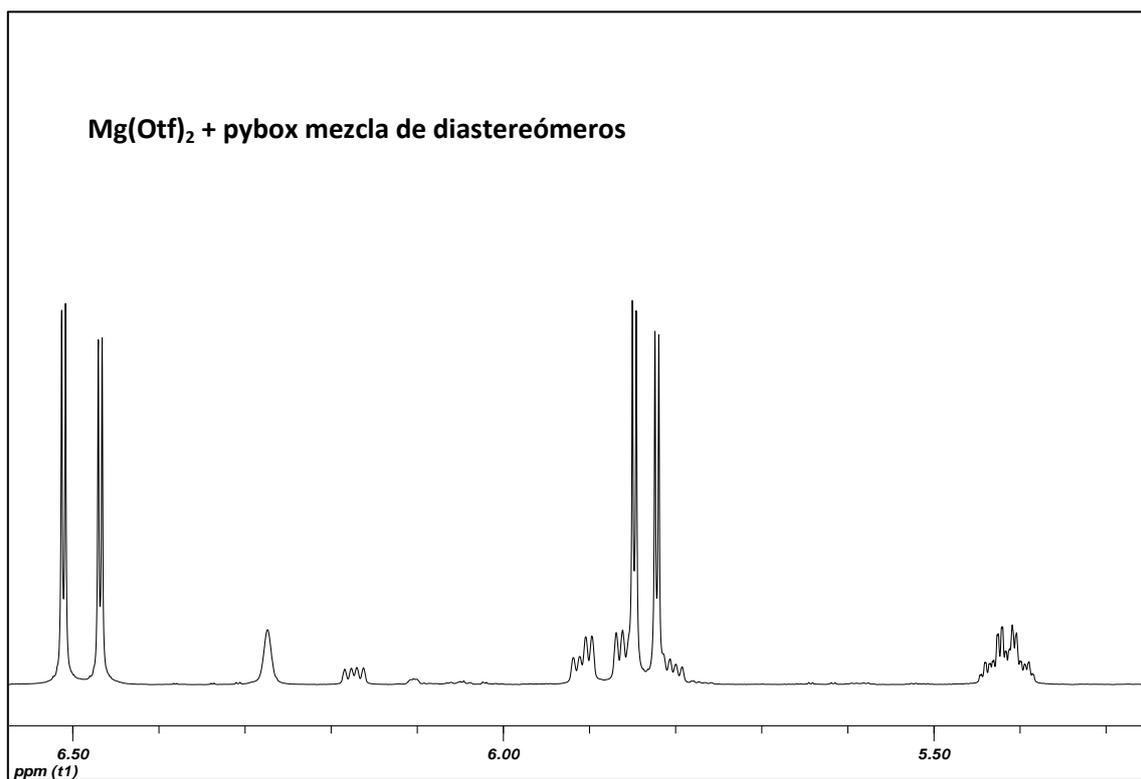




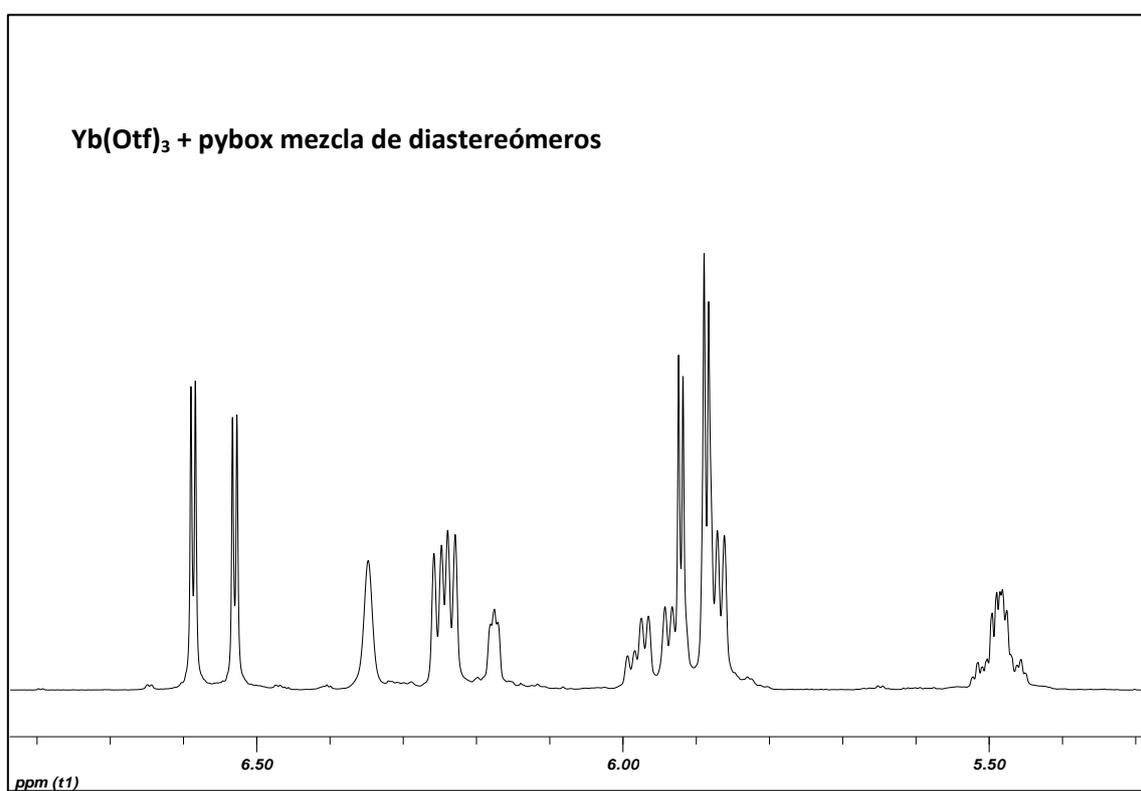
B) Zn(Otf)₂



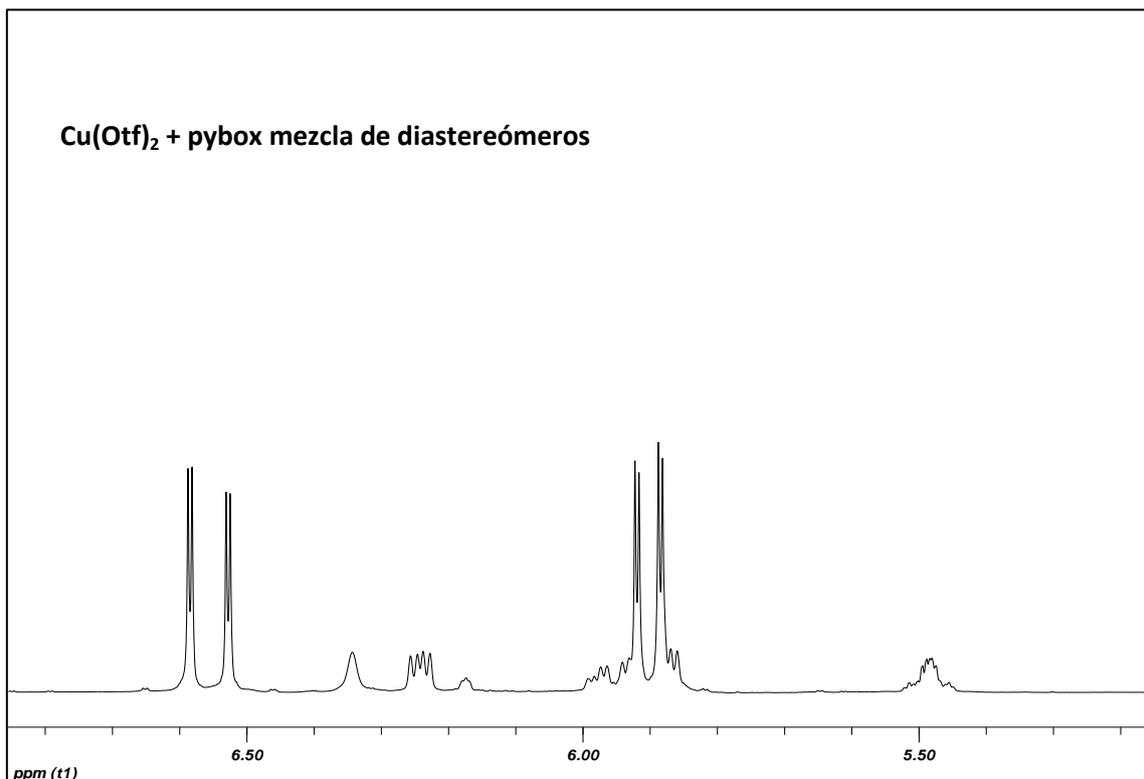
C) Mg(Otf)₂



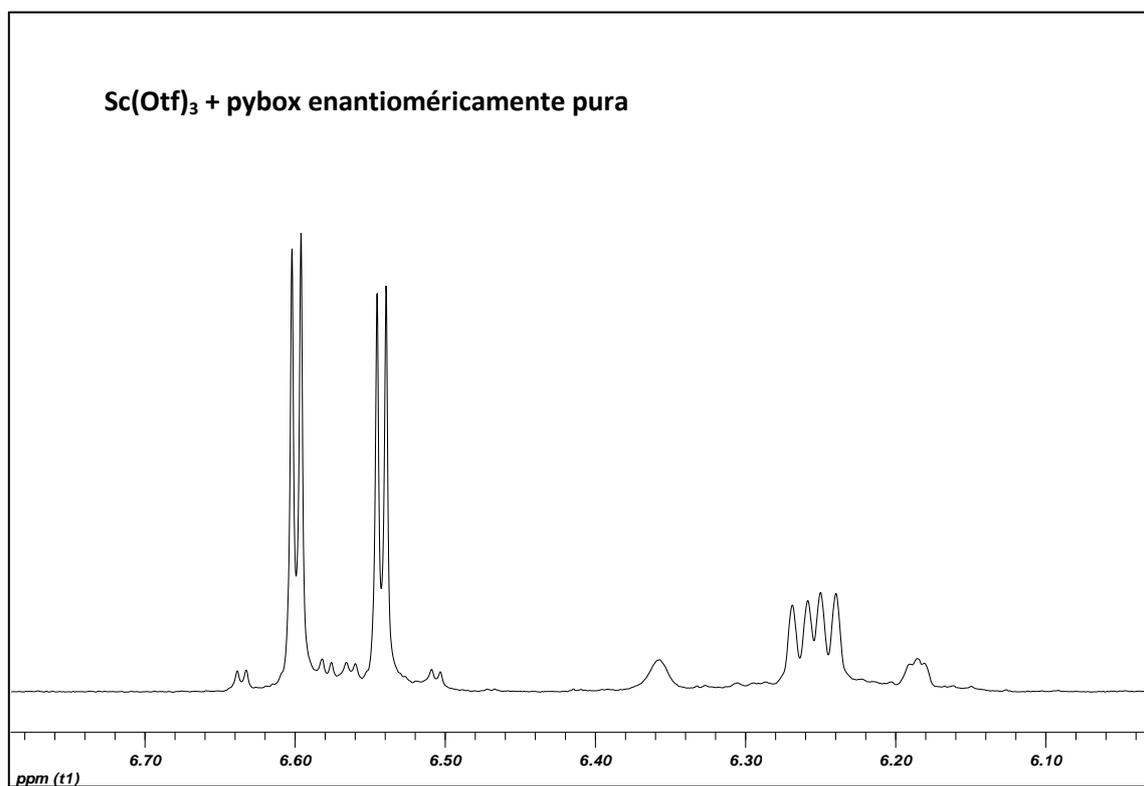
D) Yb(Otf)₃



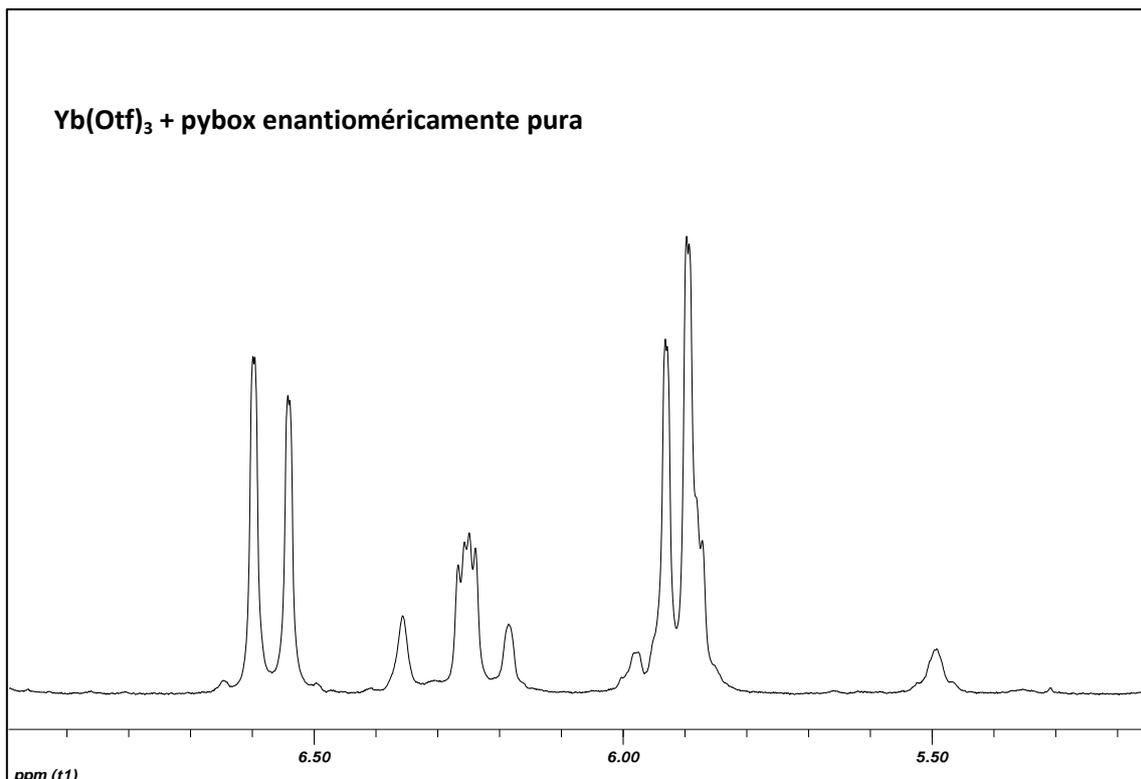
E) Cu(Otf)₂



F) Sc(Otf)₃ + pybox enantioméricamente pura



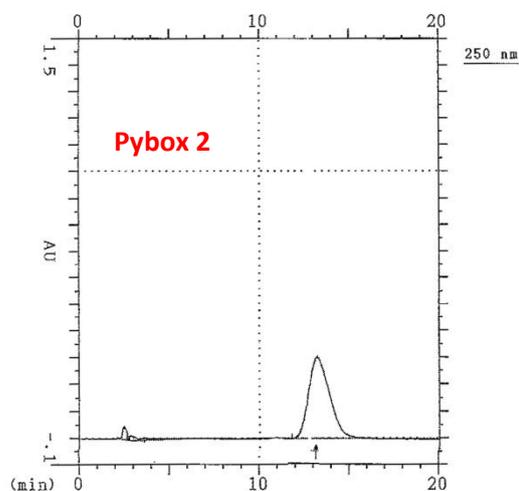
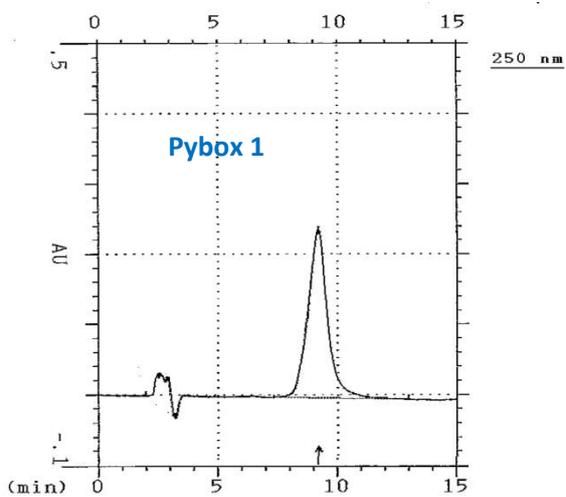
G) Yb(Otf)₃ + pybox enantioméricamente pura



A.3. CROMATOGRAMAS REFERENCIADOS EN EL TFG:

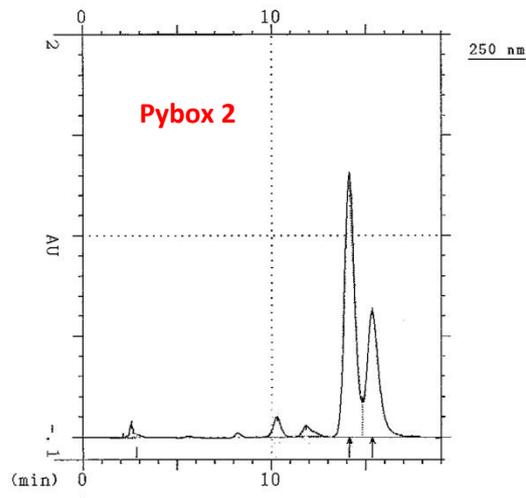
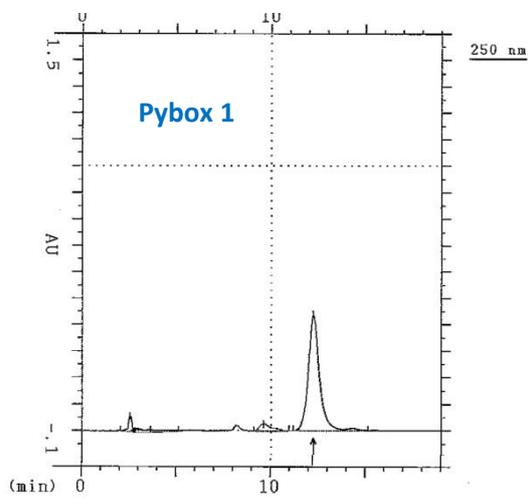
A.3.1 Cromatogramas de pybox 1 y pybox 2.

La columna utilizada es la Chiralpack® IA, trabajando con un flujo de 1,5 mL/min y utilizando como eluyente una mezcla hexano/etanol (97/3).



A.3.2 Cromatogramas de pybox 1 y pybox 2.

La columna utilizada es la Chiralpack® IB, trabajando con un flujo de 1,5 mL/min y utilizando como eluyente una mezcla hexano/etanol (97/3).



A.3.3 Cromatogramas de la reacción de Diels-Alder utilizando como catalizador pybox enantioméricamente pura y los triflatos de Sc e Yb.

La columna utilizada es la Chiralcel OD-H, trabajando con un flujo de 1 mL/min y utilizando como eluyente una mezcla hexano/isopropanol (90/10).

