

Tesi doctoral

# **Síntesi de nous catalitzadors per a reaccions d'organocatàlisi**

Noemí García-Delgado Banchs

Bienni 2003-2005  
Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona









Tesi doctoral presentada per Noemí García-Delgado Banchs

Noemí García-Delgado Banchs

Dirigida i revisada per Xavier Verdaguer i Espauella

Xavier Verdaguer i Espauella









## AGRAÏMENTS

Aquests agraïments els vull dedicar a tota la gent amb qui he compartit moments durant tota aquesta tesi. Primer de tot, vull agrair l'oportunitat que m'ha ofert en Xevi Verdaguer per poder fer la tesi i pel seu optimisme, encara que les coses no surtin com un voldria que sortissin. He de dir que estic molt contenta d'aquesta tesi perquè crec que ha estat una experiència de la qual n'he après molt i espero treure profit d'ara en endavant. Igualment agraeixo a en Toni Riera, en Miquel Pericàs i l'Albert Moyano pels seus consells, recolzament i bon humor.

I a part dels "jefes", què hi ha més a la tesi? Els companys de laboratori! Aquests sí que són els que han estat amb mi a la tesi colze a colze... en especial a la Mònica, la Charo, l'Agus, en Carlitus i en Jordi perquè ells són amb els que realment he compartit aquests 4 anys (o gairebé) "full-time" i estic molt contenta que hagin estat els meus companys i amics de lab. També m'enrecordo dels altres companys que han passat o que encara hi són: Anna Lagunas, Cate, Gabi, Ruben, Xavi, Dani, Sergi, Xisco, Xacobe, Belén, Montse, Mireia, Laura, Rafel, Lydia, Carme, Marta, Yi Ning, Marc, Thierry, Ana, Emma, Maria i Ferran (i crec que no em deixo ningú més...). Amb tots ells hem passat moments de tot (com sempre en una tesi bons i dolents) però per sort amb la majoria d'ells m'ho he passat d'allò més bé.

Un altre grup al qual estic molt agraïda per l'oportunitat que m'ha ofert és el d'en Carlos Barbas i la Fujie. Moltes gràcies a ells i a tots els companys de laboratori de químics (Haile, Klaus, Ram, Tommy, Naoto, Michelle) per l'acollida que en vaig rebre, com també per part dels biòlegs (entre ells la Lilly, Yuan, Susanna, Dae Hee, Wataru, Uli, Delia i, molt en especial a la Bea i extrapolant a en Sergio). Aquesta estada a San Diego realment l'he disfrutat un munt, i en part gràcies a gent que he conegut fora del laboratori. Però de tots ells, agraeixo especialment a en Paulo i en Björn pels bons moments, riures i amistat que hem tingut i hem pogut mantenir passat ja un anyet.

Altres amics que hem seguit en contacte durant tota aquesta tesi són tots els de la universitat, amb els que portem ja bastant de temps. Tots ells són la Mar, Quim, Jordi, Jú, les Martes, Maria, Maite i Elena. També he estat compartint durant uns anys les tardes dels dilluns i dimecres amb els "clakis" (les Núries, la Laia, la Laura i en Gerard) i amb els que hem seguit ballant i xerrant inclòs després d'haver-ho deixat. I parlant d'activitats, què seria sense "la penya de l'espardenya" amb els que molts caps de

setmana he estat compartint els meus "no puc!" a les parets i excursions i m'ho he passat la mar de bé? De tots ells, en especial la Cati (la floreta), en Blai, en Cisco i en Xavier. També, mitjançant la coral de químiques, he pogut conèixer a l'Enric i a en Natxet (com també a la Jordina i la Wen) i, encara que no ens podem veure gaire, també agrair-los per estar aquí quan ho necessitava. Finalment, de tots els amics també vull agrair a la persona que m'ha aguantat durant la tesi, l'adolescència, al "cole", al parvulari, .... i encara segueix, la Meri.

També agrair a en Ciril l'ajuda que m'ha donat per escriure la tesi i la paciència que ha tingut amb el meu humor mentre l'escrivia. Però molt més important que això, és el suport que em dóna amb tot el que he fet, faig i faré; per ser com és i voler estar amb mi tal com sóc.

Ja per acabar, vull agrair i dedicar aquesta tesi als meus pares perquè realment sense ells no hauria arribat ni de bon tros on estic ara (laboralment i personalment). Pel seu suport en totes les meves decisions i tenir la paciència que tenen. Gràcies!

Si no t'equivoques de tant en tant,  
és que no estàs aprofitant totes les teves oportunitats.

*Woody Allen*



## Abreviatures

AE	Anàlisi elemental
ACN	Acetonitril
Alk	Alquil
anh.	Anhidre
Ar	Aril
<sup>t</sup> Bu	tert-butil
c	Concentració (g/100 mL)
CAN	Nitrat cèric (IV) amònic
CCF	Cromatografia per capa fina
CI	Ionització química
Cy	Ciclohexil
DBAD	Azodicarboxilat de dibenzil
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilat de dietil
DIAD	Azodicarboxilat de diisopropil
dr	Relació diastereomèrica
ee	Excés enantiomèric
EI	Impacte electrònic
EM	Espectroscòpia de masses
er	Relació enantiomèrica
ESI	Ionització per electroesprai
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució
HRMS	Espectroscòpia de masses d'alta resolució
IPA	Isopropanol
IR	Espectroscòpia d'infraroig
<i>J</i>	Constant d'acoplament
$K_a$	Constant d'associació
$K_d$	Constant de dissociació
LA	Àcid de Lewis
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
$M^+$	Ío del pic molecular

Ms	Mesil, metansulfonil
NOE	<i>Nuclear Overhausen Effect</i>
Np	Naftil
n.r.	No reacciona
Nu	Nucleòfil
Pf	Punt de fusió
PG	Grup protector
PMB	p-metoxi benzil
PPNO	N-òxid de la 4-fenilpiridina
PTSA	Àcid p-toluensulfònic
R	Substituent
RMN	Ressonància magnètica nuclear
Rend.	Rendiment
t.a.	Temperatura ambient
T	Temperatura
TBAB	Bromur de tetrabutilamoni
TFA	Àcid trifluoroacètic
THF	Tetrahidrofurà
TOF	<i>Turnover number frequency</i>
t <sub>R</sub>	Temps de retenció
Z	Formiat de benzil
[α] <sub>D</sub>	Rotació òptica
δ	Desplaçament químic
v <sub>màx</sub>	Frequència màxima
ΔH	Increment d'entalpia
ΔS	Increment d'entropia
ΔG	Increment d'energia de Gibbs







## Índex general

1	Introducció	- 5 -
2	Síntesi de $\beta$ -aminoalcohols	- 23 -
3	Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'ió imini	- 53 -
4	Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'enamina	- 81 -
5	Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'enllaç d'hidrogen	- 117 -
6	Conclusions	- 147 -
7	Part Experimental	- 157 -
8	Índex d'estructures	- 205 -
9	Annex	- 217 -



# **1 Introducció i objectius**



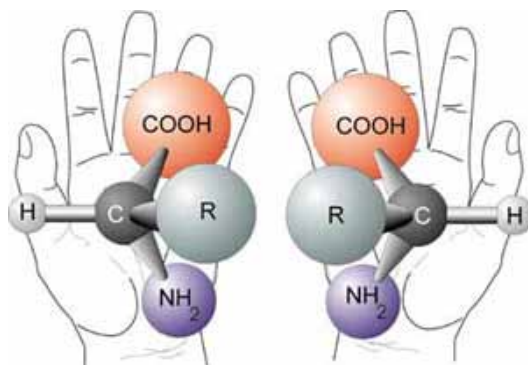
<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS</b>	<b>- 5 -</b>
1.1	Introducció	- 5 -
1.2	Antecedents	- 10 -
1.3	Objectius	- 13 -



# 1 Introducció i objectius

## 1.1 Introducció

La química orgànica és la química del carboni. L'àtom de carboni té valència +4 i pot estar unit a quatre substituents, disposats a l'espai en els vèrtexs d'un tetràedre. Una molècula amb els quatre substituents diferents pot existir en dues formes, anomenades enantiòmers, que únicament es diferencien per la disposició en l'espai d'aquests quatre substituents. Aquesta propietat s'anomena quiralitat (del grec *kiros*, ma) ja que els dos enantiòmers són un la imatge especular de l'altre, exactament com la mà esquerra és idèntica a la imatge en el mirall de la mà dreta (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1: Representació de dos enantiòmers**

Moltes de les molècules que formen els organismes vius són quirals i, en la majoria d'aquestes, la natura ha seleccionat una única forma enantiomèrica. Així, per exemple, les proteïnes de tots els organismes vius estan exclusivament formades per L-aminoàcids, mentre que els hidrats de carboni estan formats per sucres en forma enantiomèrica D.

La quiralitat no només està present en l'estructura de les molècules components dels organismes vius, si no que també es manifesta en la seva funció. Els enzims, proteïnes que catalitzen reaccions químiques, estan formats per aminoàcids quirals. Aquests, quan actuen sobre un substrat, són capaços

de reconèixer un dels seus enantiòmers amb una gran selectivitat com també transformar-lo de forma altament estereoselectiva. Aquesta capacitat de diferenciació entre enantiòmers és evident en moltes dianes terapèutiques. Un exemple d'això, que va posar en relleu la importància de treballar amb formes enantiomèriques pures, és el conegut cas de la talidomida. Aquest fàrmac, destinat per alleugerir la sensació de nàusea de les dones embarassades, se subministrava en forma racèmica. Desafortunadament, més tard es va demostrar que només un dels enantiòmers tenia una acció farmacològica beneficiosa mentre que l'altre produïa malformacions en el fetus.

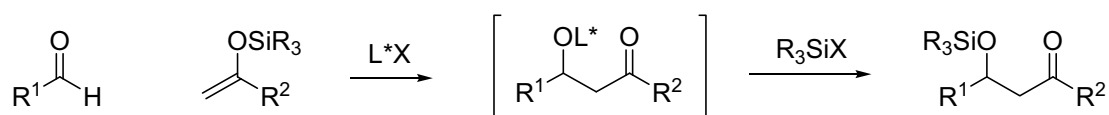
Vista i reconeguda la importància de la quiralitat en les molècules, actualment hi ha un interès creixent en la síntesi enantioselectiva. La indústria farmacològica ha experimentat un increment en el mercat de fàrmacs quirals i va representar aproximadament un 32% de les vendes en tot el món durant l'any 2000<sup>1</sup>.

Els catalitzadors emprats principalment fins ara per a síntesi enantioselectiva de compostos orgànics, com per exemple productes farmacèutics, agroquímics, química fina o intermedis sintètics, es poden dividir en complexos de metalls de transició i enzims. La importància de la catàlisi asimètrica mitjançant compostos organometàl·lics es fa palesa ja que, l'any 2001 es va concedir el premi Nobel de química a William S. Knowles i Ryoji Noyori pel seu treball en reaccions d'hidrogenació catalítica asimètrica i a K. Barry Sharpless pel seu treball en reaccions d'oxidació catalítica asimètrica. Aquests processos basats en complexos de rodi, ruteni o titani han permès, per exemple, la síntesi enantioselectiva a escala industrial de la L-DOPA pel procés de Monsanto, o la síntesi del mentol, entre d'altres. Per una altra banda, la catàlisi enzimàtica ha evolucionat considerablement en el camp de la biocatàlisi. Aquest fet implica una notable competència entre ambdós tipus de catalitzadors a nivell industrial però, que alhora, podria conduir al desenvolupament d'un tercer tipus de nous catalitzadors basats en la combinació d'ambdós sistemes.

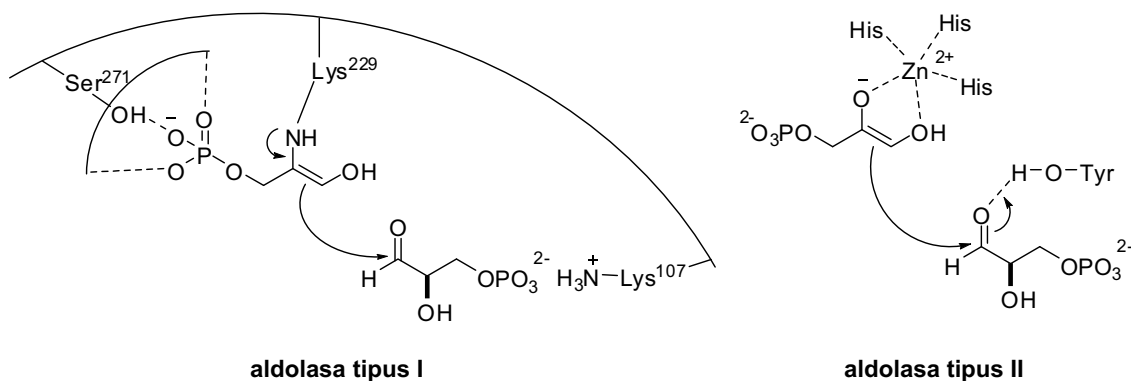
Per tant, són els metalls realment necessaris en processos catalítics? Podrien les seves funcions ser emulades per un sistema senzill purament orgànic? Per respondre a això, primer mostrarem com un mateix procés pot



presentar diferents mecanismes, depenent de si el catalitzador és organometàl·lic o enzimàtic, com és la formació d'enllaços C-C mitjançant la reacció aldòlica. Químicament, la reacció aldòlica de Mukaiyama es basa en èters de silil enol formats prèviament en combinació amb un àcid de Lewis quiral basat en un metall<sup>2-4</sup> (Esquema 1.2a). No obstant, la majoria de catalitzadors enzimàtics (enzims tipus aldolases o els anticossos catalítics) utilitzen una estratègia diferent per catalitzar la reacció aldòlica, ja que aquesta reacció és entre dos compostos carbonílics no modificats prèviament. Per dur això a terme, les aldolases tipus I utilitzen un mecanisme basat en enamines mentre que les aldolases tipus II empen com a intermedi un cofactor de zinc<sup>5, 6</sup> (Esquema 1.2b).



**Esquema 1.2a: Reacció aldòlica catalitzada per metall**

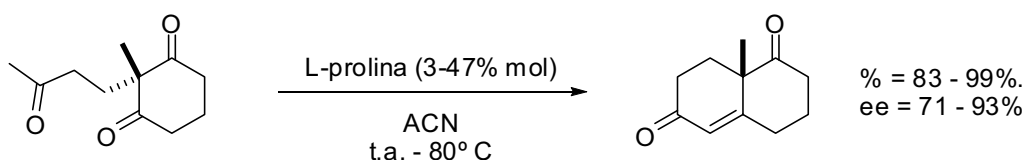


**Esquema 1.2b: Reacció aldòlica catalitzada per enzim**

Un fet interessant, que es pot veure en l'exemple de les aldolases tipus I, és que aquestes són catalitzadors que no requereixen l'ús d'un metall per catalitzar la reacció aldòlica (Esquema 1.2b). Llavors, la següent pregunta és: Es podria simular aquests tipus d'enzims per aplicar-los a la síntesi orgànica asimètrica? Per una banda, Lerner i Barbas entre d'altres<sup>7-13</sup> realitzaren estudis per desenvolupar i aplicar nous catalitzador proteínics a reaccions aldòliques en absència de metalls. Això implicava incrementar la velocitat de reacció d'enzims naturals com també la seva versatilitat per acceptar una gran varietat de substrats. La primera condició, millorar l'eficiència del catalitzador, era plausible. El problema raïa en la versatilitat envers diferents substrats degut que els enzims han arribat a adquirir un nivell de "perfecció" molt alt per

especialitzar-se en uns substrats concrets. Aquest problema el van poder solucionar emprant anticossos com a catalitzadors. El desenvolupament d'aquests nous anticossos basats en mecanismes tipus enamina (aldolasa tipus I) permeten realitzar la reacció amb diferents substrats orgànics hidrofòbics, cosa que demostra el gran potencial que podrien tenir les reaccions aldòliques asimètriques basades en catàlisi per amina.

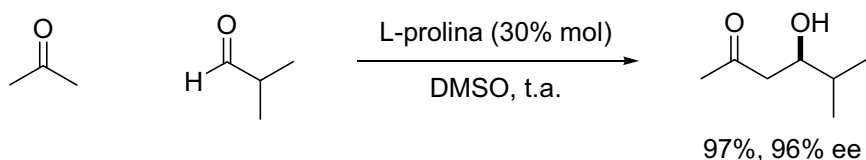
Revisant la literatura, es pot comprovar que la cerca de compostos de baix pes molecular per entendre i imitar l'activitat i selectivitat dels enzims es va començar cap a principis del segle XX. Va ser llavors quan Wolfgang Langenbeck l'any 1928 va publicar "Analogies en l'acció catalítica d'enzims i substàncies orgàniques definides"<sup>14</sup>. Aquest autor emprà per primera vegada el terme "catàlisi orgànica" que més tard esdevindria el que es coneix actualment com a "organocatàlisi". Una publicació destacable és la de la reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert l'any 1971. Els autors descrigueren una reacció aldòlica intramolecular asimètrica catalitzada amb prolina<sup>15, 16</sup> (Esquema 1.3). Aquesta s'aplicà industrialment per a la síntesi d'intermedis claus en la síntesi d'esteroides<sup>14</sup>.



**Esquema 1.3: Reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert**

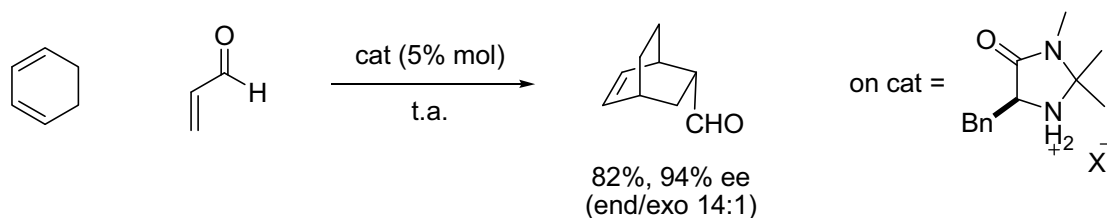
Sorprenentment, el gran potencial catalític que ofereix la prolina no es va redescobrir fins l'any 2000. Una explicació d'aquest retard podria ser per considerar-se l'aplicabilitat d'aquest catalitzador bastant limitada i, a part, perquè en aquell moment semblava que el desenvolupament de catalitzadors metàl·lics era més prometedor.

List i col·laboradors van descriure l'any 2000 estudis pioners sobre la reacció aldòlica intermolecular<sup>6,17</sup>. En aquests estudis es van obtenir excel·lents rendiments i elevats excessos enantiomèrics en la reacció de l'acetona amb diferents aldehids (Esquema 1.4)



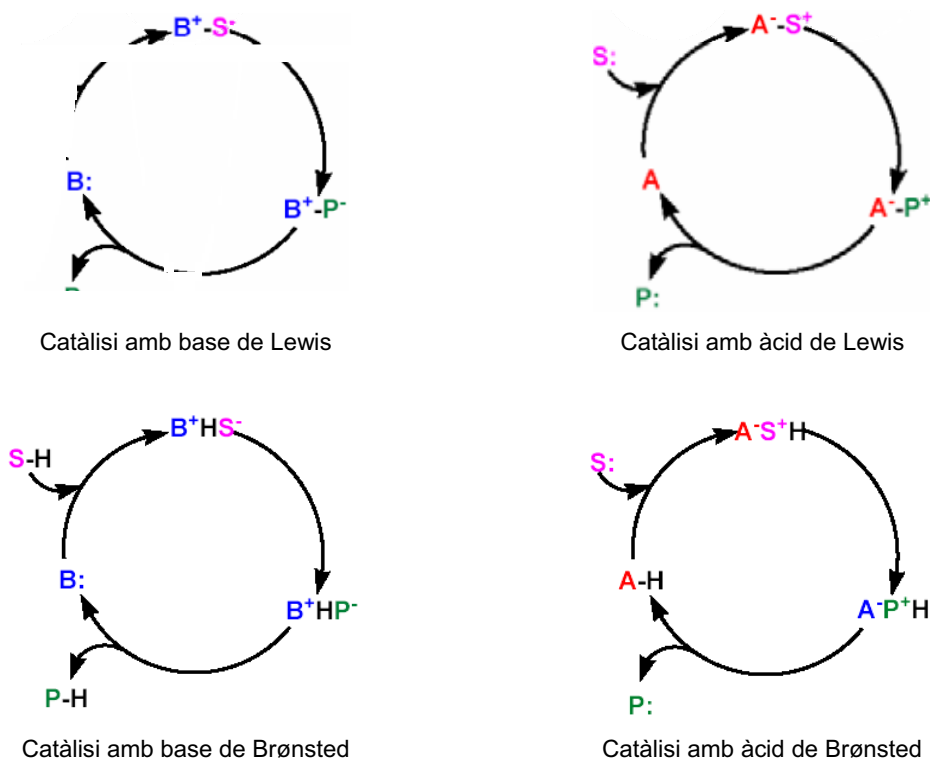
**Esquema 1.4: La primera reacció aldòlica intermolecular organocatalítica**

L'alta químic- i estereoselectivitat observades per List i col·laboradors va originar l'estudi massiu en l'activitat d'aquest aminoàcid com a catalitzador emprant-se llavors en reaccions aldòliques, de Mannich, Michael i altres de relacionades. Paral·lelament, MacMillan i col·laboradors van descriure el mateix any la reacció de Diels-Alder catalitzada per una amina secundària derivada de la fenilalanina<sup>18</sup>. En aquest cas els excessos enantiomèrics obtinguts van ser del voltant del 94% (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5: La primera reacció de Diels-Alder organocatalítica**

Arran d'aquests primers estudis realitzats per List i MacMillan s'ha arribat a desenvolupar en pocs anys un increïble nombre de diferents catalitzadors derivats de prolina, amines secundàries cíclics, derivats de la cincona o tiourees entre d'altres. Depenent del tipus de catalitzador, hi actua un tipus de cicle catalític diferent. En l'esquema 1.6 es mostra un esquema molt general dels diferents cicles segons si el catalitzador actua com a base de Lewis (B), àcid de Lewis (A), base de Brønsted (B:) o àcid de Brønsted (A-H)<sup>19</sup>. Els corresponents detalls de la majoria d'aquests cicles es detallarà més endavant en els apartats de discussions dels resultats.



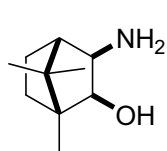
**Esquema 1.6: Esquema general dels diferents cicles organocatalítics**

Recapitulant, podem dir que en aquests darrers anys l'organocatàlisi ha arribat a ser una eina molt estudiada, potent, eficaç i extensament aplicable a la catàlisi asimètrica per a la síntesi de nous compostos orgànics, a part de la catàlisi per complexos organometàl·lics i els enzims, tant a nivell acadèmic com industrial.

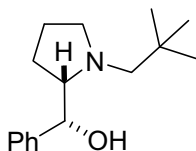
## 1.2 Antecedents

És just en el camp de la síntesi asimètrica que el nostre grup de recerca hi té una ampla experiència. Un dels camps d'investigació més notables del nostre grup en els últims anys ha estat l'estudi de l'addició de dialquilzincs sobre aldehids<sup>20-37</sup>. L'interès en aquesta reacció rau en el fet que permet obtenir alcohols enantiomèricament purs a partir de carbonils, el que presenta un gran interès sintètic. Un avantatge dels dialquilzincs, comparats amb altres compostos organometàl·lics, és que són pràcticament inerts davant els aldehids. Aquest fet permet l'ús de lligands quirals en quantitat catalítica. Un

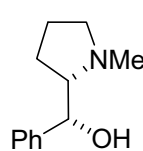
dels grups de lligands quirals que més s'han desenvolupat i millors resultats han proporcionat són els aminoalcohols, destacant els sintetitzats per Noyori i col·laboradors<sup>38</sup>, com el (-)-DAIB (**I**), o els sintetitzats per Soai i col·laboradors (**II** i **III**)<sup>39</sup>, entre d'altres.



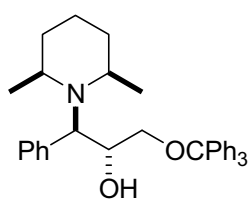
**I**



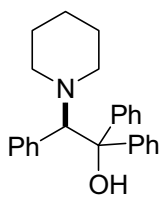
**II**



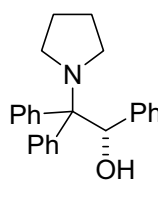
**III**



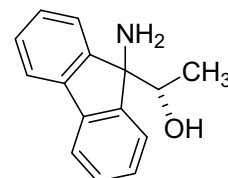
**IV**



**V**

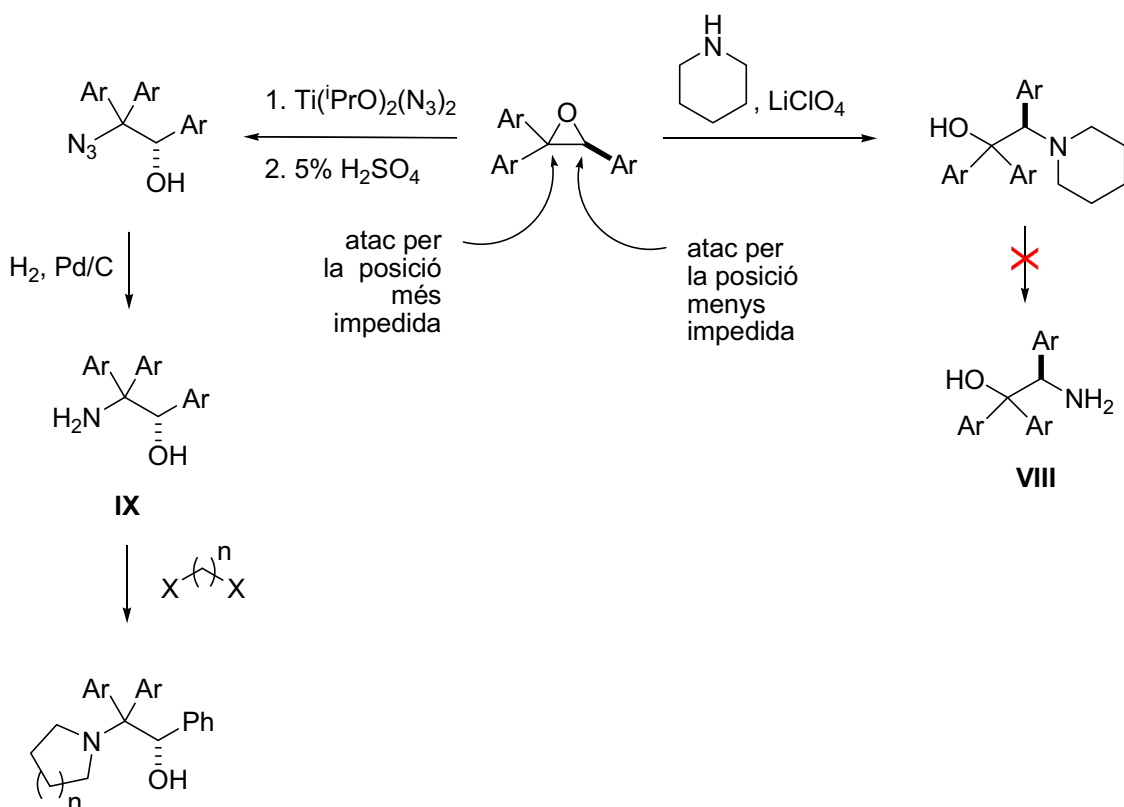


**VI**



**VII**

Dins aquest tipus de lligands, el nostre grup de recerca ha desenvolupat diferents famílies d'aminoalcohols (**IV-VII**). Aquests compostos han resultat ser excel·lents catalitzadors per a aquesta reacció. La ruta sintètica que fem per obtenir aquestes molècules és per obertura d'epòxids quirals regio- i estereoespecíficament amb un compost nitrogenat nucleòfil. Les reaccions emprades per obtenir els epòxids de partida són l'epoxidació de Sharpless o bé la de Jacobsen, depenent del tipus de família que es desitja. Els substrats derivats de l'epoxidació de Jacobsen tenen l'avantatge que es pot controlar la regioquímica de l'obertura segons les condicions de reacció tal com s'indica en el següent esquema (Esquema 1.8). Aquí es poden veure les diferents rutes desenvolupades fins a l'inici d'aquesta tesi doctoral per a la síntesi d'aminoalcohols derivats del triariletilè.



**Esquema 1.8: Ruta sintètica emprada en el grup per a la síntesi de  $\beta$ -aminoalcohols**

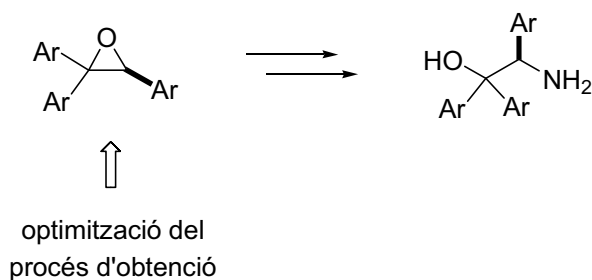
Quan els triariloxirans són activats amb  $\text{Ti}(\text{PrO})_2(\text{N}_3)_2$ , l'obertura de l'epòxids amb azida es produeix pel carboni més impedit. Aquest inesperat comportament es pot explicar per l'alt caràcter carbocatiònic de l'intermedi O-titanil<sup>32</sup>. Un cop es té l'azidoalcohol, l'aminoalcohol desitjat **IX** s'obté per hidrogenació. També es poden obtenir per aquesta ruta aminoalcohols amb l'amina terciària si l'aminoalcohol **IX** es tracta amb un halur d'alquil. Per una altra banda, si es volen obtenir aminoalcohols per obertura per carboni menys impedit amb amines nucleòfiles, s'utilitzen sals metàl·liques dels grups I i II (ex.  $\text{LiClO}_4$ ). En aquest cas, si s'intenta l'obertura de l'epòxid amb azida per a l'obtenció d'aminoalcohols tipus **VIII**, no s'observa reacció. En canvi, l'obertura amb amines secundàries dona lloc als productes desitjats. La ruta descrita a la literatura per sintetitzar aminoalcohols tipus **VIII** és a partir d'una reacció de Grignard<sup>40, 41</sup>. L'inconvenient d'aquesta metodologia és que s'utilitza un excés de reactiu de Grignard i a més a més es restringeix la síntesi d'aminoalcohols a derivats d'aminoàcids comercials o naturals.

Així doncs, vista la necessitat d'obtenir una ruta sintètica òptima per a obtenir aminoalcohols tipus **VIII** i, veient el gran paper que està jugant

l'organocatàlisi en el món de la síntesi asimètrica aquests últims anys, es van plantejar els següents objectius de la present tesi doctoral.

### 1.3 Objectius

El primer objectiu és el desenvolupament d'una ruta sintètica estereoespecífica que permeti l'obtenció de  $\beta$ -aminoalcohols tipus **VIII**. Per això, primerament és convenient trobar un procés alternatiu a l'epoxidació de Jacobsen per l'obtenció dels epòxids de partida per evitar en la síntesi l'ús de metalls (Esquema 1.9).



**Esquema 1.9: Objectiu per a la síntesi de nous aminoalcohols**

Els segon objectiu és obrir un nou projecte de recerca sobre organocatàlisi. Per això, prenent els 1,2-aminoalcohols obtinguts prèviament, i per tal d'ajustar-los als requeriments estructurals que presenten els organocatalitzadors descrits a la literatura, se'n prepararan derivats cíclics susceptibles d'actuar com a catalitzadors.

El darrer objectiu serà l'assaig d'aquests catalitzadors derivats de 1,2-aminoalcohols, com també d'altres estructuralment semblants a la prolina, en diferents reaccions d'organocatàlisi.

## Referències

- (1) "The chiral drug industry soared through a major milestone last year, as annual sales in this rapidly growing segment of the drug market topped \$100 billion for the first time. These compounds now represent close to one-third of all drug sales worldwide.". Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*. **2000**, 78, 55-79.
- (2) "New cross-aldol reactions. Reactions of silyl enol ethers with carbonyl compounds activated by titanium tetrachloride". Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503-7509.
- (3) "New Catalytic Concepts for the Asymmetric Aldol Reaction". Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137-1141.
- (4) "Catalyzed enantioselective aldol additions of latent enolate equivalents". Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357-389.
- (5) "The Catalytic Asymmetric Aldol Reaction". Machajewski, T. D.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352-1375.
- (6) "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions". List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.
- (7) "Aldolase Antibodies of Remarkable Scope". Hoffmann, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatikova, S.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2768-2779.
- (8) "Sets of Aldolase Antibodies with Antipodal Reactivities. Formal Synthesis of Epothilone E by Large-Scale Antibody-Catalyzed Resolution of Thiazole Aldol". Sinha, S. C.; Sun, J.; Miller, G.; Barbas, C. F.; Lerner, R. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1623-1626.
- (9) "Reconstructing Aldolase Antibodies to Alter Their Substrate Specificity and Turnover". Tanaka, F.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4835-4836.
- (10) "Immune versus natural selection: antibody aldolases with enzymic rates but broader scope". Barbas, C. F.; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffmann, T.; Gramatikova, S.; Bjornestedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Stura, E. A.; Wilson, I. A.; Lerner, R. A. *Science* **1997**, 278, 2085-2092.
- (11) "Efficient Aldolase Catalytic Antibodies That Use the Enamine Mechanism of Natural Enzymes". Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *Science* **1995**, 270, 1797-1800.
- (12) "Broadening the Aldolase Catalytic Antibody Repertoire by Combining Reactive Immunization and Transition State Theory: New Enantio- and Diastereoselectivities". Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3738-3741.
- (13) "Catalytic Enantioselective Retro-Aldol Reactions: Kinetic Resolution of  $\beta$ -Hydroxyketones with Aldolase Antibodies". Zhong, G.; Shabat, D.; List, B.; Anderson, J.; Sinha, S. C.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2481-2484.



- (14) Berkessel, A.; Gröger, H. *A Asymmetric Organocatalysis From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: **2005**; pp 440p.
- (15) "New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures". Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1971**, *10*, 496-497.
- (16) "Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry". Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- (17) "Proline-catalyzed asymmetric reactions". List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
- (18) "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction". Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- (19) "Asymmetric organocatalysis". Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- (20) "Enantioselective synthesis of unsaturated amino acids using *p*-methoxybenzylamine as an ammonia equivalent.". Alcon, M.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4639-4651.
- (21) "Polystyrene-supported (*R*)-2-piperazino-1,1,2-triphenylethanol: a readily available supported ligand with unparalleled catalytic activity and enantioselectivity.". Castellnou, D.; Sola, L.; Jimeno, C.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Riera, A.; Pericas, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 433-438.
- (22) "2-Piperidino-1,1,2-triphenylethanol: A Highly Effective Catalyst for the Enantioselective Arylation of Aldehydes.". Fontes, M.; Verdaguer, X.; Sola, L.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532-2543.
- (23) "Addition of Diethylzinc to Dicobalt Hexacarbonyl Complexes of  $\alpha,\beta$ -Acetylenic Aldehydes with Virtually Complete Enantioselectivity. A Formal Synthesis of (+)-Incrustoporin.". Fontes, M.; Verdaguer, X.; Sola, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K. S.; Riera, A.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2381-2383.
- (24) "New Silica-Immobilized Chiral Amino Alcohol for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde.". Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Serrano, J.; Pericas, M. A.; Sola, L.; Castellnou, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4333-4335.
- (25) "Enantioselective addition of dimethylzinc to aldehydes: assessment of optimal *N,N*-substitution for 2-dialkylamino-1,1,2-triphenylethanol ligands.". Garcia-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090.
- (26) "A purely synthetic, diversity amenable version of norephedrine thiols for the highly enantioselective diethylzinc addition to aldehydes.". Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Synlett* **2001**, 1155-1157.
- (27) "Modular Amino Alcohol Ligands Containing Bulky Alkyl Groups as Chiral Controllers for Et<sub>2</sub>Zn Addition to Aldehydes: Illustration of a Design Principle.". Jimeno, C.; Pasto, M.; Riera, A.; Pericas, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3130-3138.

- (28) "Highly Enantioselective Addition of Diethylzinc to Diphenylphosphinoyl Imines under Dual Amino Alcohol/Halosilane Mediation.". Jimeno, C.; Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3157-3159.
- (29) "The dual-catalyzed (amino alcohol/Lewis acid) enantioselective addition of diethylzinc to N-diphenylphosphinoyl imines.". Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 777-780.
- (30) "Synthesis of enantiopure amino alcohols by ring-opening of epoxyalcohols and epoxyethers with ammonia.". Pasto, M.; Rodriguez, B.; Riera, A.; Pericas, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8369-8372.
- (31) "Tail-tied ligands: An immobilized analogue of (R)-2-piperidino-1,1,2-triphenylethanol with intact high catalytic activity and enantioselectivity.". Pericas, M. A.; Castellnou, D.; Rodriguez, I.; Riera, A.; Sola, L. *Adv. Synth. Cat.* **2003**, 345, 1305-1313.
- (32) "Highly Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure (S)-2-Amino-1,2,2-triphenylethanol. Development of a New Family of Ligands for the Highly Enantioselective Catalytic Ethylation of Aldehydes.". Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3969-3974.
- (33) "A Superior, Readily Available Enantiopure Ligand for the Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to  $\alpha$ -Substituted Aldehydes.". Sola, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 7078-7082.
- (34) "New indane derived aminoalcohols as chiral ligands for the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes.". Sola, L.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3985.
- (35) "Synthesis of a 9-fluorenone-derived  $\beta$ -amino alcohol ligand depicting high catalytic activity and pronounced non-linear stereochemical effects.". Subba Reddy, K.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Synthesis* **2000**, , 165-176.
- (36) "A Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Study of the Highly Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Promoted by (R)-2-Piperidino-1,1,2-triphenylethanol.". Vazquez, J.; Pericas, M. A.; Maseras, F.; Lledos, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7303-7309.
- (37) "Synthesis of a Family of Fine-Tunable New Chiral Ligands for Catalytic Asymmetric Synthesis. Ligand Optimization through the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes.". Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970-4982.
- (38) "Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes". Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071-6072.
- (39) "Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes using chiral pyrrolidinylmethanols and their metal salts". Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111-7115.
- (40) "Highly Enantioenriched Propargylic Alcohols by Oxazaborolidine-Mediated Reduction of Acetylenic Ketones". Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9021-9025.

- (41) "Synthesis and Structure Determination of Novel Chiral Imine-Alkoxytitanium Complexes". Fleischer, R.; Wunderlich, H.; Braun, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1998, 1063-1070.



## 2 Síntesi de $\beta$ -aminoalcohols



<b>2</b>	<b>SÍNTESI DE <math>\beta</math>-AMINOALCOHOLS</b>	<b>- 23 -</b>
<b>2.1</b>	<b>Ruta retrosintètica per a l'obtenció de <math>\beta</math>-aminoalcohols</b>	<b>- 23 -</b>
<b>2.2</b>	<b>Síntesi d'epòxids</b>	<b>- 24 -</b>
2.2.1	Síntesi d'epòxids per la reacció de Jacobsen	- 24 -
2.2.2	Preparació d'epòxids per ciclodeshidratació de 1,2-diols mitjançant la reacció de Mitsunobu	- 28 -
2.2.3	Preparació d'epòxids per activació d'un grup hidroxil en 1,2-diols i posterior ciclació	- 38 -
<b>2.3</b>	<b>Síntesi de <math>\beta</math>-aminoalcohols</b>	<b>- 39 -</b>
<b>2.4</b>	<b>Conclusions</b>	<b>- 43 -</b>

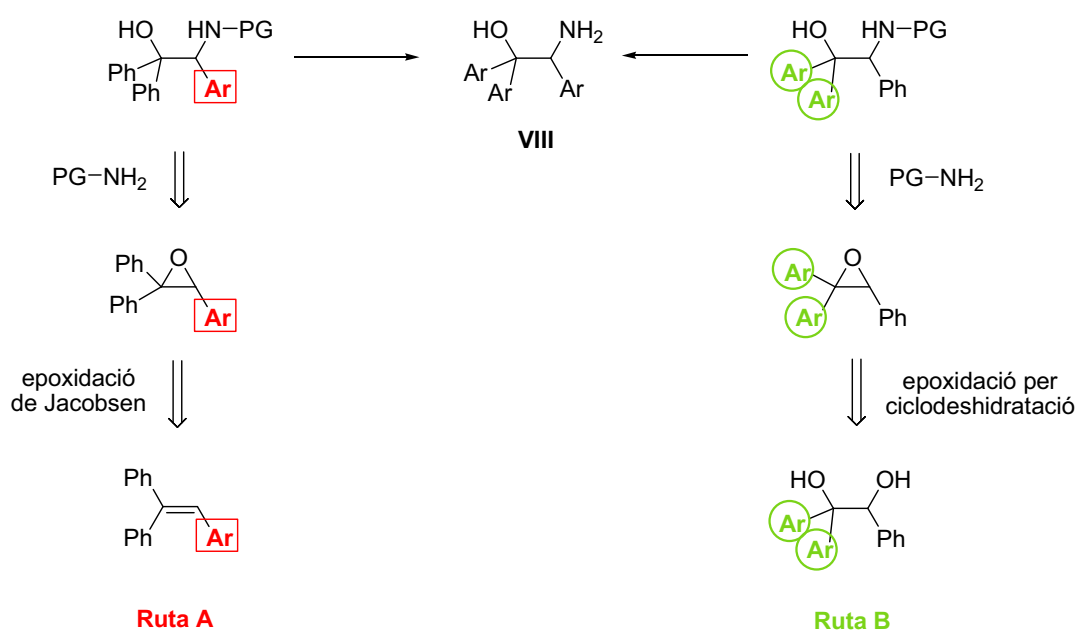




## 2 Síntesi de $\beta$ -aminoalcohols

### 2.1 Ruta retrosintètica per a l'obtenció de $\beta$ -aminoalcohols

Un dels primers objectius de la present tesi és desenvolupar una nova ruta sintètica per a l'obtenció d'aminoalcohols tipus **VIII** (Esquema 2.1). Com hem explicat a la introducció, la ruta sintètica emprada en el grup de recerca per a la síntesi d'aminoalcohols consisteix en l'obertura d'epòxids amb compostos nucleòfils nitrogenats (Esquema 1.8). Basats en els antecedents del grup, on s'ha vist que no es poden obrir els epòxids derivats de l'epoxidació de Jacobsen amb azida pel carboni menys impedit<sup>1</sup>, ens vam proposar l'obertura dels epòxids amb un equivalent sintètic de l'amoniac i posterior desprotecció d'aquest (veure Esquema 2.1). Per una altra banda, seria interessant optimitzar la reacció de Jacobsen per a l'obtenció dels epòxids, com també trobar un procés alternatiu a aquesta reacció. D'aquesta manera, el procés podria facilitar l'escalat a nivell multigram i també evitar l'ús de metalls de transició.

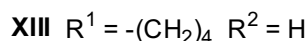
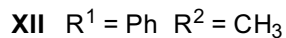
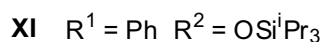
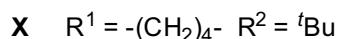
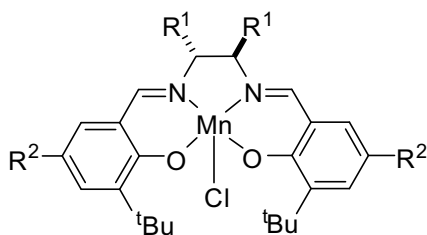


Esquema 2.1: Ruta retrosintètica proposada per a la síntesi de  $\beta$ -aminoalcohols

## 2.2 Síntesi d'epòxids

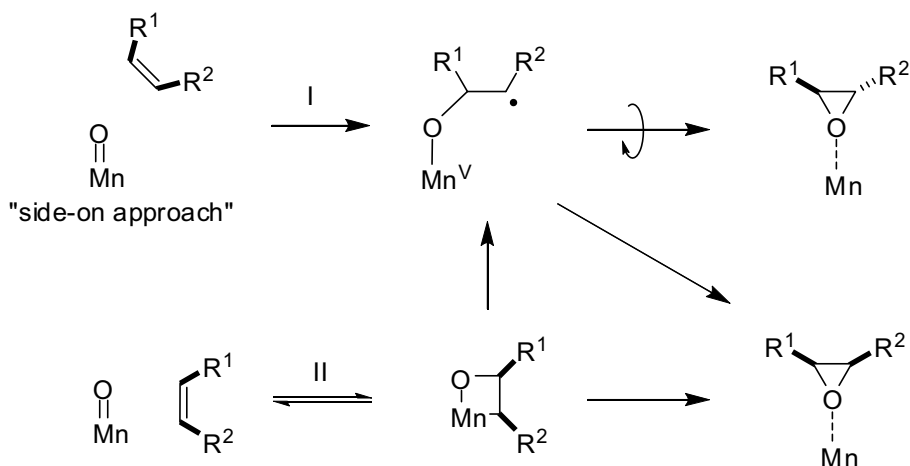
### 2.2.1 Síntesi d'epòxids per la reacció de Jacobsen

Va ser l'any 1990 quan els grups de Jacobsen i Katsuki descrigueren per primera vegada reaccions d'epoxidació enantioselectives catalitzades per complexos de manganès (III) amb una base de Schiff<sup>23</sup>. Els primers estudis de Jacobsen<sup>4,5</sup> van permetre l'obtenció d'epòxids derivats d'olefines mono i disubstituïdes amb excessos enantiomèrics entre moderats i elevats. Més tard, les olefines tri i tetrasubstituïdes també es van poder oxidar amb elevats excessos enantiomèrics, emprant els catalitzadors **X-XIII**<sup>6,7</sup>. En aquestes reaccions s'utilitza lleixiu com a agent oxidant i el N-òxid de la 4-fenilpiridina (PPNO) com a additiu per accelerar la reacció i disminuir la descomposició del catalitzador.



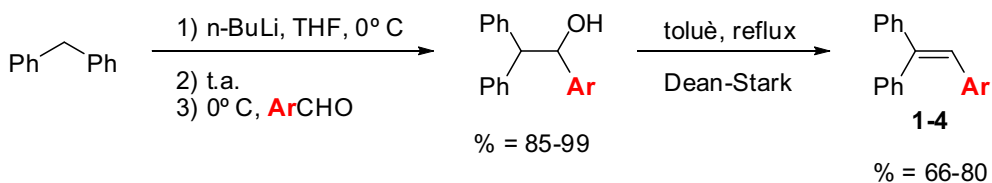
**Esquema 2.2: Catalitzadors de Jacobsen**

Tot i que el valor sintètic de la reacció de Jacobsen és indiscutible, el seu mecanisme és encara objecte d'estudi<sup>8-11</sup>. Experimentalment, s'ha proposat dues vies per explicar com es traspassa l'oxigen cap a l'olefina. Una, on l'atac de l'olefina es produeix només pel centre oxo del complex organometàl·lic anomenat "side-on approach" (Esquema 2.3 ruta I) i, una altra ruta, la qual transcorre per un manganoxetà (Esquema 2.3 ruta II). Ambdues rutes s'han proposat per explicar l'obtenció de mescles d'epòxids *cis/trans* quan s'empenen *cis*-olefines conjugades. Amb això, es postula que la formació de l'isòmer *trans* transcorre per la formació d'un intermedi radicalari que pateix una rotació sobre un enllaç simple.

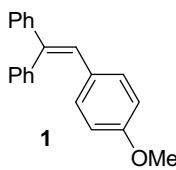
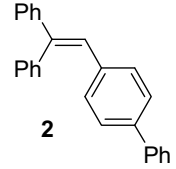
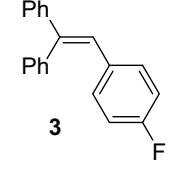
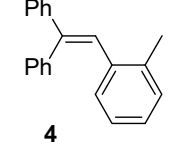


**Esquema 2.3: Mecanismes postulats per a l'epoxidació de Jacobsen**

Per poder obtenir els aminoalcohols desitjats mitjançant l'obertura d'epòxids derivats de l'epoxidació de Jacobsen (ruta A de l'Esquema 2.1), primer s'han de sintetitzar les olefines trisubstituïdes necessàries. Com hem dit anteriorment, una de les propostes de la síntesi era optimitzar el procés per poder ser escalable. La primera optimització serà doncs, l'obtenció de les olefines ja que, en el nostre grup de recerca, la seva preparació havia estat realitzada fins ara per mitjà d'una reacció de Wittig. El nou mètode de síntesi d'olefines triat va ser per deshidratació d'un alcohol obtingut per reacció del carbanió benzhidril amb un aldehyd aromàtic (Esquema 2.4). Amb aquesta metodologia, el grup aril es pot variar a voluntat segons l'aldehyd emprat, obtenint-se els alquens finals amb bon rendiment en quantitats multigram (Taula 2.1)

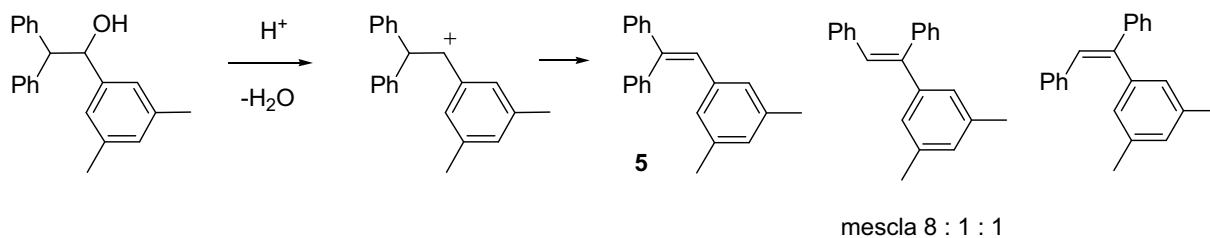


**Esquema 2.4: Ruta per a l'obtenció d'olefines aríliques**

Entrada	Olefina	Rend. alcohol (%)	Rend. olefina (%)
1		99	75
2		90	79
3		85	80
4		99	66

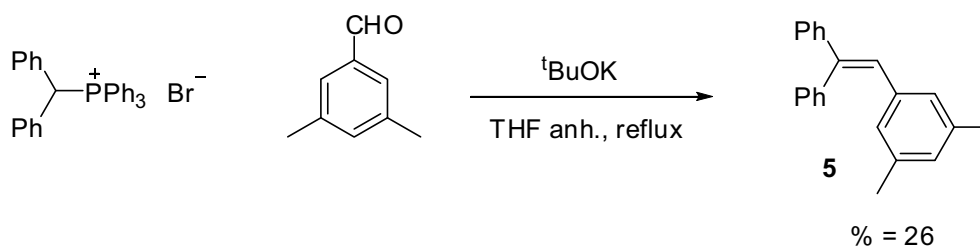
Taula 2.1

Malauradament, aquesta metodologia no es va poder emprar per a la síntesi de l'olefina **5**. Quan es procedia a deshidratar l'alcohol corresponent, a l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  apareixien 3 senyals diferents corresponents als metils en meta de l'anell aromàtic, en proporcions 8:1:1. Creiem que aquests tres senyals corresponen als tres isòmers estructurals provinguts de la transposició del carbocatió estabilitzat (Esquema 2.5).

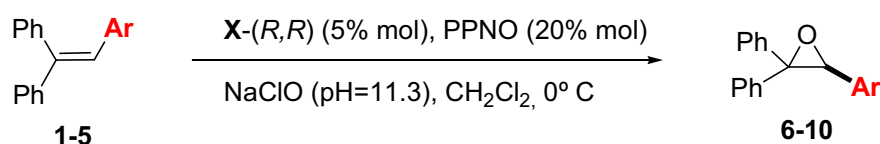


Esquema 2.5: Transposició observada amb l'olefina **5**

Aquesta mescla no es va poder purificar per cromatografia en columna, per tant es va haver de recórrer a la reacció de Wittig. Amb aquesta reacció es va obtenir l'olefina desitjada en un 75% de rendiment (Esquema 2.6).

**Esquema 2.6: Obtenció de 5 per reacció de Wittig**

Un cop vam tenir les olefines **1-5** sintetitzades, es va procedir a la reacció d'epoxidació amb el catalitzador de Jacobsen **X-(R,R)**<sup>6</sup>. Se sap que l'excés enantiomèric d'aquesta reacció depèn de la temperatura, i el seu màxim està al voltant de 0-5° C. És per aquest motiu que es van fer totes les reaccions a 0° C. També es va ajustar prèviament el pH del lleixiu a 11.3, d'acord amb les recomanacions descrites per a evitar la descomposició del catalitzador. Els resultats es troben en la següent taula (Taula 2.2).

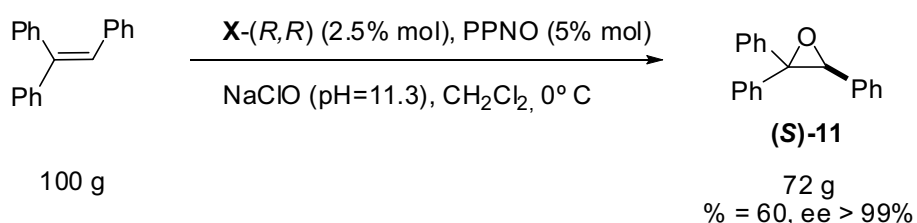


Entrada	Epòxid	Rend. (%)	ee (%) abans recrist.	ee (%) després recrist.
1		78	92	99
2		86	91	>99
3		91	89	>99
4		baixa conversió	-	-
5		74	92	99

**Taula 2.2**

Resumint, s'han aconseguit sintetitzar per mitjà de la reacció de Jacobsen tots els epòxids desitjats excepte **9**, segurament degut a l'impediment estèric que presenta el grup metil en posició *orto*. Tots els excessos enantiomèrics dels epòxids de la reacció van ser del voltant del 90%, i es van poder enriquir enantiomèricament per recristal·lització.

Paralelament, també es va voler escalar el procés d'obtenció d'epòxids per la reacció de Jacobsen a escala multigram. Per dur això a terme, s'havia de minimitzar els subproductes per tal de facilitar la purificació del producte. El problema de la síntesi era que la presència del PPNO no permetia la cristal·lització directament des del cru de reacció i, per tant, s'havia de recórrer a purificar l'epòxid per cromatografia en columna. Per aquest motiu es va intentar reduir l'ús de PPNO a 5% mol, com també reduir el catalitzador a 2.5% mol per minimitzar els residus deguts al catalitzador. D'aquesta manera, la reacció va finalitzar en només 6 hores i, un cop es van separar les fases, el cru va precipitar en evaporar el dissolvent orgànic. Aquest fet va permetre la purificació de l'epòxid **11** per digestió amb metanol. Un cop l'epòxid es va purificar, la recristal·lització d'aquest amb hexà, per augmentar-ne la puresa enantiomèrica, va furnir **11** amb un rendiment del 60% i excés enantiomèric >99% (Esquema 2.7)



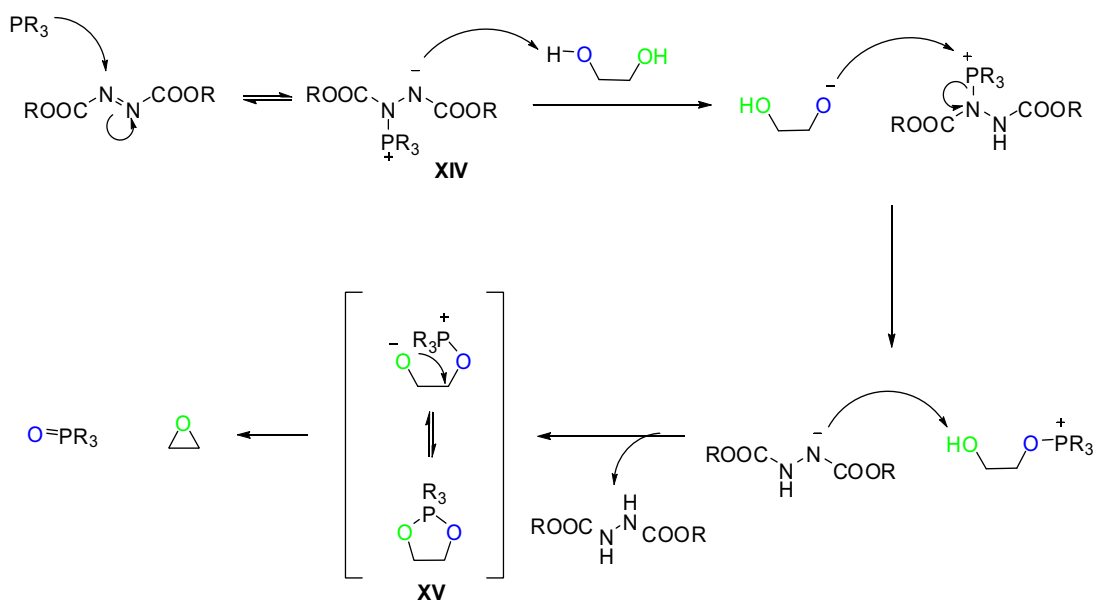
**Esquema 2.7: Reacció de Jacobsen**

### 2.2.2 Preparació d'epòxids per ciclodeshidratació de 1,2-diols mitjançant la reacció de Mitsunobu

A part de les reaccions d'epoxidació directes de Sharpless i Jacobsen a partir d'olefines, hi ha altres mètodes d'obtenció d'epòxids asimètrics com per exemple l'addició d'il·lurs de sofre a aldehids i cetones<sup>12</sup> o la ciclació de 1,2-diols, entre d'altres. La ciclació de 1,2-diols es pot realitzar per activació

selectiva d'un dels hidroxils seguida de la ciclació promoguda per una base<sup>13</sup>, per deshidratació de sulfats cíclics<sup>14</sup>, per deshidratació d'ions acetoxoni<sup>15</sup> o per reacció de Mitsunobu<sup>16</sup>.

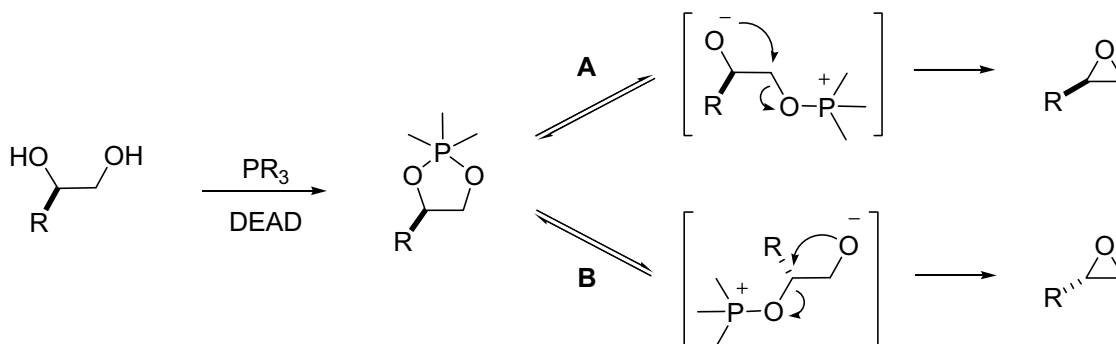
La base de la reacció de Mitsunobu és la transformació d'un grup hidroxil en un bon grup sortint, el qual pot ser desplaçat per una gran varietat de nucleòfils. En el cas dels 1,2-diols, un dels hidroxils es transforma en bon grup sortint per reacció amb l'intermedi de fosfoni **XIV**. Finalment, l'atac de l'hidroxil adjacent condueix a la formació del fosforà cíclic **XV**, evolucionant aquest per una ciclació intramolecular cap a l'èpoxid final i òxid de fosfina (Esquema 2.8).



**Esquema 2.8: Mecanisme de la reacció de Mitsunobu amb 1,2-diols**

El mecanisme exposat en l'esquema anterior és vàlid per a diols simètrics però, en el cas de diols no simètrics, el fosforà **XV** es troba en equilibri amb dues betaines diferents (Esquema 2.9). L'estereoquímica del procés vindrà determinada per quina de les dues betaines progressa més ràpid. En general, es creu que el procés evoluciona per la betaïna que presenta menor impediment estèric ja que, d'aquesta manera, el ió oxifosfoni queda en la posició terminal (ruta A de l'Esquema 2.9)). Aquesta tendència s'ha observat amb 1,2-diols terminals<sup>17</sup> però no es pot dir el mateix pel cas de la ciclodeshidratació dels diols derivats de l'estirè (quan  $\text{R}=\text{Ph}$  en l'Esquema 2.9). Evans i col·laboradors, en realitzar la reacció de Mitsunobu ( $\text{PPh}_3/\text{DEAD}$ ) sobre

el (*S*)-1-fenil-1,2-etandiol, van obtenir el corresponent epòxid racèmic<sup>18</sup>. Es va postular llavors que en aquest cas, les dues betaïnes es formen a la mateixa velocitat donant així la mateixa proporció d'epoxid *R* que *S*.

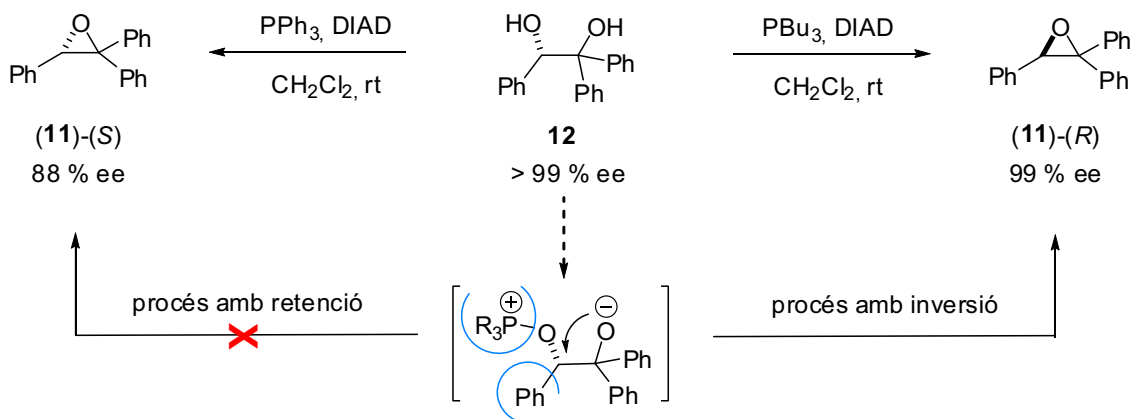


**Esquema 2.9: Diferents rutes per a l'evolució d'un fosforà**

Recentment, Weissman i col·laboradors han publicat un estudi sobre com l'estereoselectivitat de la reacció de Mitsunobu sobre 1-aril-1,2-etandiol està relacionada amb les característiques electròniques de la fosfina emprada i el grup aril del diol de partida<sup>19</sup>. Variant aquests factors van arribar a solucionar el problema de racemització, obtenint així epòxids amb retenció de configuració (ruta A de l'Esquema 2.9) i una alta puresa enantiomèrica si el substituent arílic del diol és atractor d'electrons i s'empra per a la reacció fosfines riques en electrons (ex.  $PCy_3$ ).

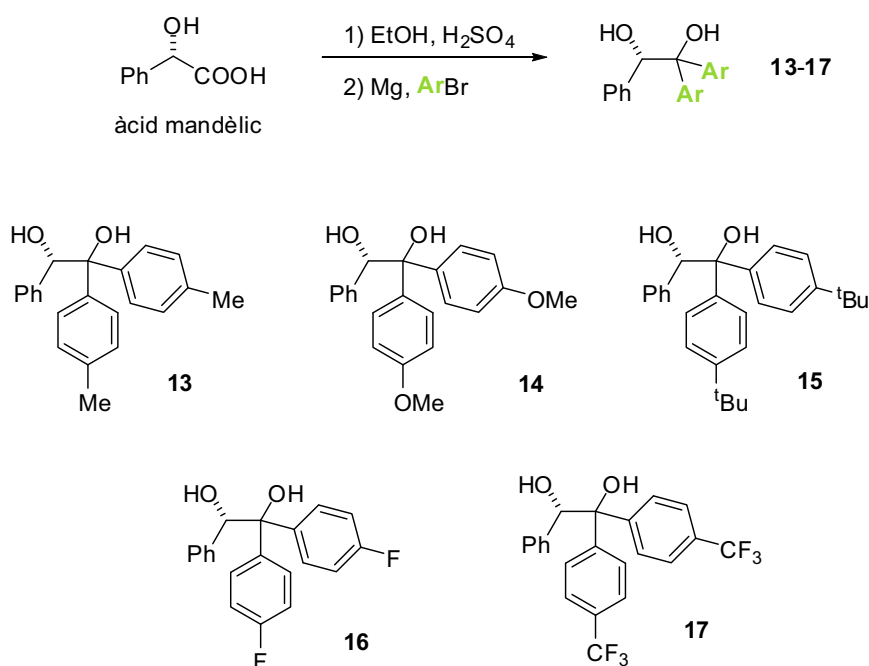
Amb aquests antecedents, vam decidir realitzar la síntesi dels nostres epòxids seguint la metodologia descrita per a la reacció de Mitsunobu. Es va començar per sintetitzar l'epòxid **11** a partir del diol **12** òpticament pur. Les condicions de reacció van ser amb  $PPh_3$  i DIAD en  $CH_2Cl_2$  i a temperatura ambient. Es va aïllar així l'epòxid corresponent amb retenció de configuració (*S*-**11**) en un 88% ee. Sorprenentment, quan es va realitzar la mateixa reacció amb  $PBu_3$  i les mateixes condicions, es va aïllar l'epòxid amb inversió de configuració (*R*-**11**) amb 99% ee. Cal destacar que la configuració d'aquest últim epòxid seria la que provindria del camí de reacció esperat (Esquema 2.10).





**Esquema 2.10: Primeres observacions assajant la reacció de Mitsunobu amb 12**

Veient aquest inesperat comportament del diol **12** enfront de diferents fosfines, vam decidir emprendre un estudi per a determinar com afecta el caràcter electrònic del material de partida a l'estereoselectivitat del procés. Per això, es va començar sintetitzant una nova família de 1,2-diols amb diferents substituents arílics, segons un procediment descrit a la literatura a partir de l'àcid mandèlic<sup>20</sup>, obtenint-se així diols òpticament purs i amb rendiments entre moderats i bons (Esquema 2.11).

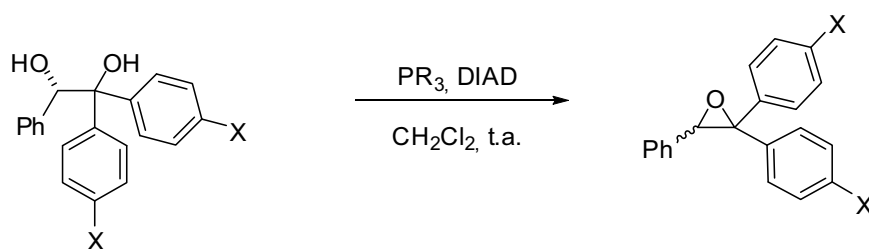


**Esquema 2.11: Síntesi d'una família de 1,2-diols pel mètode de Barbier**

Un cop vam obtenir els diols, es va procedir a realitzar la reacció de Mitsunobu amb tots ells emprant diferents fosfines. En tots els casos es van obtenir els epòxids desitjats excepte en el cas del diol **14**, degut que l'epòxid

resultant no es va poder aïllar o bé ni tan sols no es va poder identificar en el cru de reacció. Creiem que això es deu a la inestabilitat del mateix epòxid en el medi de reacció. Els grups metoxi en posició *para* podrien facilitar la formació d'un carbocatió seguit de la transposició d'aquest, prevenint així la formació de l'epòxid.

Per a tots els altres casos, quan s'empra  $PPh_3$ , els diols amb grups electrodonadors en el grup aril evolucionen cap als epòxids amb retenció de configuració, epòxids amb configuració *S* (Taula 2.3 entrades 1 i 2). Això confirmaria el resultat obtingut prèviament amb el (*S*)-1,1,2-trifeniletandiol (Taula 2.3 entrada 3). Per diols amb grups electroattractors, el comportament resulta tot el contrari ja que, els epòxids presenten inversió de configuració (Taula 2.3 entrades 4 i 5). Per una altra banda, quan s'empren en la reacció fosfines amb substituents electrodonadors ( $PBu_3$  i  $POct_3$ ), els epòxids resultants són majoritàriament els derivats del procés d'inversió, donant l'epòxid *R* (Taula 2.3 entrades 6-15). Cal remarcar que, en aquests casos tot i que la majoria d'epòxids són de configuració *R*, el grau d'inversió és directament proporcional al caràcter electroattractor dels grups arils tal com s'havia observat amb la  $PPh_3$ . En resum, amb tots aquests casos es pot veure una clara tendència on els grups electroattractors i fosfines electrodonadores presenten reaccions amb un alt grau d'estereoespecificitat en el procés d'inversió, mentre que grups electrodonadors i amb fosfines electroattractores mostren una tendència cap a un procés de retenció de configuració.

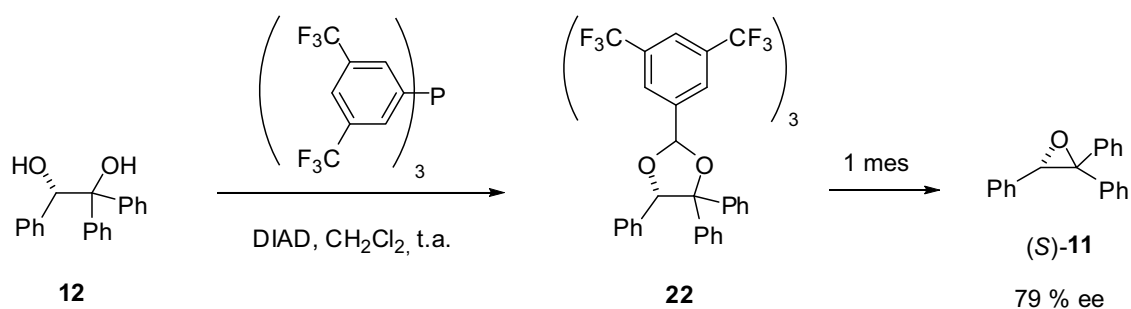


Entrada	PR <sub>3</sub>	X	Diol	Rend (%)	ee (%)	er (S:R)	Epòxid
1	PPh <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu	15	57	79	8.3:1	(S)-19
2	PPh <sub>3</sub>	Me	13	43	90	20.0:1	(S)-18
3	PPh <sub>3</sub>	H	12	45	88	15.6:1	(S)-11
4	PPh <sub>3</sub>	F	16	94	65(72 <sup>a</sup> )	1:6.1 <sup>b</sup>	(R)-20
5	PPh <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	17	77	98	1:110	(R)-21
6	PBU <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu	15	40	40	1:2.3	(R)-19
7	PBU <sub>3</sub>	Me	13	57	60	1:4.0	(R)-18
8	PBU <sub>3</sub>	H	12	70	99	1:198	(R)-11
9	PBU <sub>3</sub>	F	16	81	93(99 <sup>a</sup> )	1:199 <sup>b</sup>	(R)-20
10	PBU <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	17	63	>99	1:999	(R)-21
11	POct <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Bu	15	77	7	1.1:1	(S)-19
12	POct <sub>3</sub>	Me	13	99	45	1:2.6	(R)-18
13	POct <sub>3</sub>	H	12	99	84	1:11.4	(R)-11
14	POct <sub>3</sub>	F	16	61	93(99 <sup>a</sup> )	1:199 <sup>b</sup>	(R)-20
15	POct <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	17	83	99	1:255	(R)-21

a) ee recalculat en base al 93% d'ee del diol de partida **16** b) er recalculat basat en l'er del diol de partida **16**

**Taula 2.3**

Cal comentar també alguns dels resultats obtinguts amb altres fosfines assajades amb el diol **12**. Una d'elles va ser la triciclohexilfosfina (PCy<sub>3</sub>), amb la qual es va obtenir l'epòxid amb inversió de configuració (R)-**11** amb molt bon excés enantiomèric (96 %) però en baix rendiment (2 %). Una altra fosfina emprada va ser la tris[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina amb la qual, inesperadament, es va poder aïllar el fosforà intermedi **22** i purificar per cromatografia en columna amb un 71 % de rendiment (Esquema 2.12).



**Esquema 2.12: Formació i descomposició del fosforà 22**

Els fosforans cíclics han estat descrits prèviament a la literatura per a la reacció de Mitsunobu, però només s'havien observat per RMN en solució<sup>21, 22</sup>. També està descrit que s'han aïllat fosforans estables que no ciclodeshidraten, però només amb derivats de 1,2-diols rígids<sup>23</sup>. En el nostre cas, es va poder caracteritzar el fosforà per tècniques espectroscòpiques, i es va poder comprovar el senyal característic a -45.5 ppm en el <sup>31</sup>P-RMN, però aquesta molècula no és totalment estable i descomposa lentament. Per això, en deixar **22** en solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambient, al cap d'un mes es va poder obtenir l'epòxid amb retenció de configuració amb un 79 % d'ee. Tots dos casos no són vàlids a nivell sintètic però tenen importància a nivell teòric ja que, tal com havíem vist amb els casos de la taula 2.3, corroboren la hipòtesi que fosfines amb grups electrodonadors afavoririen el procés d'inversió mentre que fosfines amb grups electroattractors conduirien cap a un procés amb retenció de configuració.

Amb els resultats de la taula 2.3, es pot pensar que en el nostre cas dos mecanismes diferents estarien actuant a l'hora, donant cadascun dels epòxids amb configuracions oposades. Veient la clara dependència que existeix entre l'excés enantiomèric dels epòxids obtinguts en relació amb el caràcter electrònic dels productes de partida, vam decidir realitzar una correlació de Hammet amb les dades experimentals. Aquesta correlació va ser postulada per Hammet l'any 1935 al veure que hi havia una relació entre l'efecte dels substituents en l'acidesa d'àcids benzoics i altres sistemes similars, com per exemple la hidròlisi de benzoats d'etil.<sup>24-26</sup> Aquesta teoria s'ha expressat en forma d'un relació empírica

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma\rho \quad (\text{Eq. 2.1})$$

on  $\sigma$  és la constant del substituent unit a un anell aromàtic i  $\rho$  una constant pròpia de cada reacció. El valor de  $\sigma$  ha estat calculat per a diferents substituents i es pot trobar en llibres<sup>26</sup>. Per una altra banda,  $\rho$  indica la sensibilitat de la reacció al canvi de substituents. Si el seu valor és positiu, això significaria que la ionització de la molècula (formació d'un carbocatió) està desafavorida i a l'inrevés.

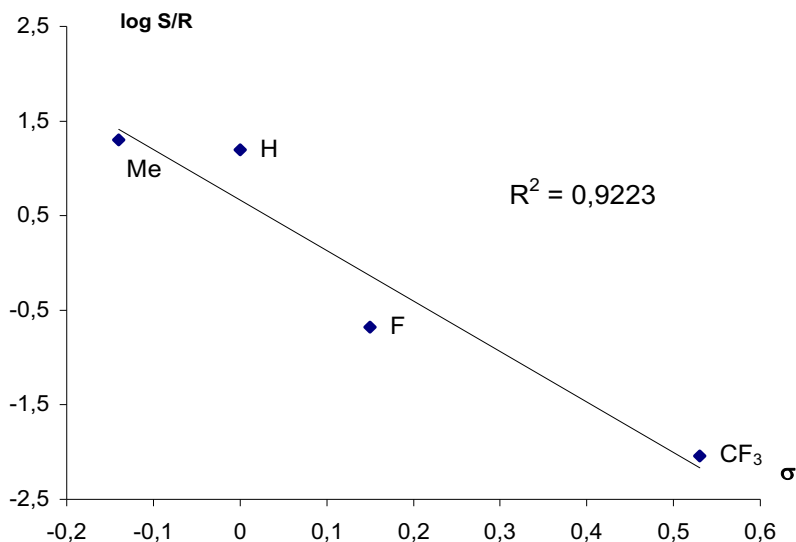
Sabent això, seria interessant intentar veure si hi ha una relació entre l'enantioselectivitat de la nostra reacció de Mitsunobu i el caràcter electrònic de les molècules seguint l'equació de Hammet (eq. 2.1). Sabem que la proporció dels enantiòmers  $R$  i  $S$  ( $P_R$  i  $P_S$ ) ve determinada per les seves constants de velocitat de formació ( $k_R$  i  $k_S$ ) i que aquestes, estan a l'hora relacionades amb la diferència d'energia dels diferents estats de transició que porten als dos enantiòmers<sup>27</sup> (Eq. 2.2). Per tant, podem relacionar  $er$  amb l'equació de Hammet de la següent manera (Eq. 2.3):

$$er(R:S) = \frac{P_R}{P_S} = \frac{k_R}{k_S} = e^{-\Delta\Delta G^*/2.3RT} \quad (\text{Eq. 2.2})$$

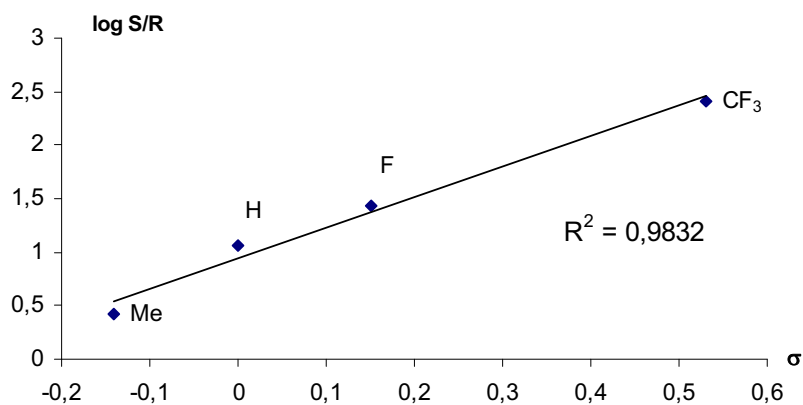
⇓

$$\log \left( \frac{P_R}{P_S} \right) = \sigma\rho \quad (\text{Eq. 2.3})$$

En aplicar aquesta correlació per la reacció amb  $PPh_3$ , i agafant com a procés majoritari el de retenció de configuració (formació de l'enantiòmer  $S$ ), s'obté un ajust lineal de les dades amb pendent negativa (Gràfic 2.1). Aquest pendent negatiu, mecanísticament indicaria que la presència de grups electrodonadors a prop del carboni quaternari afavoririen la possible formació d'un carbocatió en l'intermedi de reacció. Per una altra banda, si representem el gràfic pel cas de la  $POct_3$ , on el procés de formació de l'epòxid  $R$  (amb inversió de configuració) és el majoritari, aconseguim un ajust lineal amb pendent positiva (Gràfic 2.2). Aquest resultat indicaria que la formació dels epòxids  $R$  seria a través d'un intermedi amb densitat negativa propera als grups arílics.



Gràfic 2.1



Gràfic 2.2

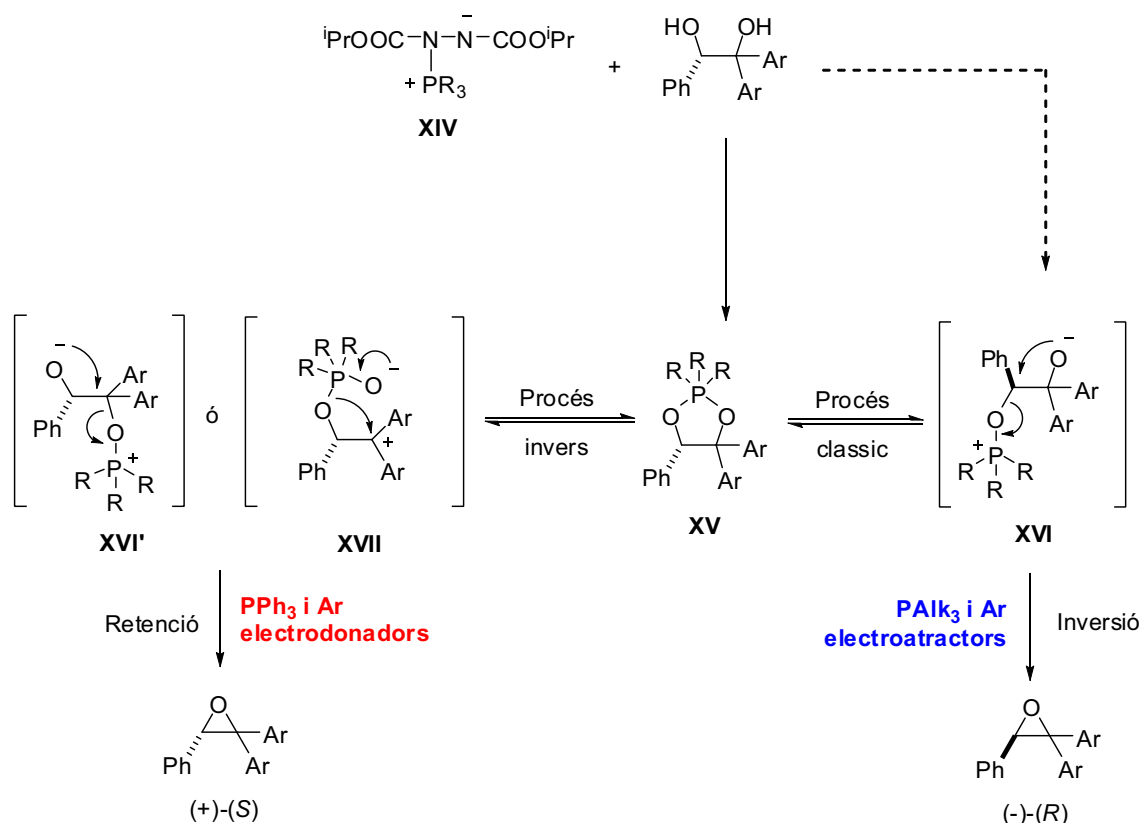
Per poder acabar d'aclarir els mecanismes que actuen amb els nostres diols, es va realitzar un seguiment de la reacció per  $^{31}\text{P}$ -RMN amb  $\text{PPh}_3$  i  $\text{PBu}_3$ . Per realitzar això, es va dissoldre el diol i la fosfina en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  i es va realitzar un espectre de  $^{31}\text{P}$ -RMN comprovant que s'observava el pic de la trifenilfosfina a -4.3 ppm. Tot seguit es va afegir el DIAD al tub de RMN i ràpidament es va adquirir un espectre. Va ser llavors quan es va observar la completa desaparició del pic de la fosfina i l'aparició d'un pic a -39.5 ppm (assignat al fosforà tipus **XV**) juntament amb un pic minoritari a 45.7 ppm (assignat a la betaïna **XIV**<sup>28</sup>). Després de 2 hores, tots els pics descrits anteriorment van desaparèixer per donar un únic pic a 29.3 ppm corresponent a l'òxid de trifenilfosfina. En el cas del seguiment amb  $\text{PBu}_3$ , es va procedir de la mateixa

manera que amb la PPh<sub>3</sub>, però en aquest cas no es va detectar en cap moment senyal de cap fosforà tipus **XV**. Una observació similar es va fer per Guthrie i Jenkins<sup>22</sup> en fer ciclodeshidratacions del *trans*-1,2-ciclohexandiol. Aquests autors proposen que, quan s'empra PBu<sub>3</sub>, la formació de sals d'oxofosfoni **XVI** és instantània sense passar per la formació de cap fosforà. Això refermaria el fet que quan s'utilitzen fosfines electrodeficients (ex. PPh<sub>3</sub>) els fosforans cíclics són relativament estables en la reacció i el procés de retenció tindria lloc a través d'aquest intermedi. Això, també podria explicar la gran estabilitat del fosforà **22**.

Amb tots aquests indicis, presumim que hi han dos mecanismes actuant simultàniament. Segons les característiques electròniques dels substituents del diol i la fosfina, la reacció avançaria preferentment per un dels dos intermedis per mecanismes diferents (Esquema 2.13).

1) En el cas de fosfines electrodonadores (PBu<sub>3</sub> i POct<sub>3</sub>), es produeix la formació instantània de la betaïna **XVI** amb l'oxifosfoni a l'oxigen menys substituït, seguit de la formació dels (*R*)-epòxids per una ciclació intramolecular. La formació de la betaïna **XVI** podria provenir de la reacció directa de **XIV** amb el diol o bé per obertura de **XV**. Aquesta betaïna es veuria afavorida amb fosfines electrodonadores, perquè estableixen la càrrega positiva en l'àtom de fòsfor i, a més a més, els grups electroattractors dels substituents arílics estabilitzarien l'alcòxid de **XVI**.

2) Amb fosfines electrodeficients (PPh<sub>3</sub>) la formació de fosforans tipus **XV** s'ha pogut confirmar per experiments de RMN. Partint d'aquest intermedi es podrien formar dues betaïnes diferents **XVI'** i **XVII** per poder explicar el fenomen de retenció de configuració dels epòxids ((*S*)-epòxids). D'aquestes dues betaïnes creiem que és més probable la formació de **XVII** tant per motius estèrics com també pel fet que la correlació de Hammet suggereix la formació d'un carbocatió terciari adjacent als grups aril. D'aquesta manera, la betaïna **XVII** tindria un carbocatió terciari estabilitzat pels substituents arílics electrodonadors, mentre que la càrrega negativa del fosforà estaria estabilitzada pel caràcter electroattractor de la fosfina.

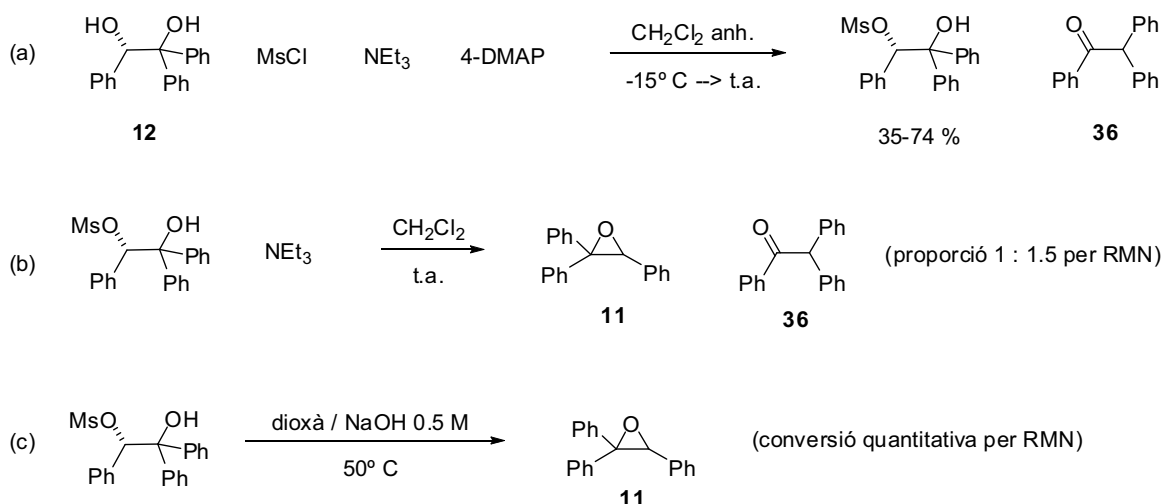


**Esquema 2.13: Mecanisme alternatiu proposat per la reacció de Mitsunobu amb 1,2-diols amb diferents característiques electròniques**

### 2.2.3 Preparació d'epòxids per activació d'un grup hidroxil en 1,2-diols i posterior ciclació

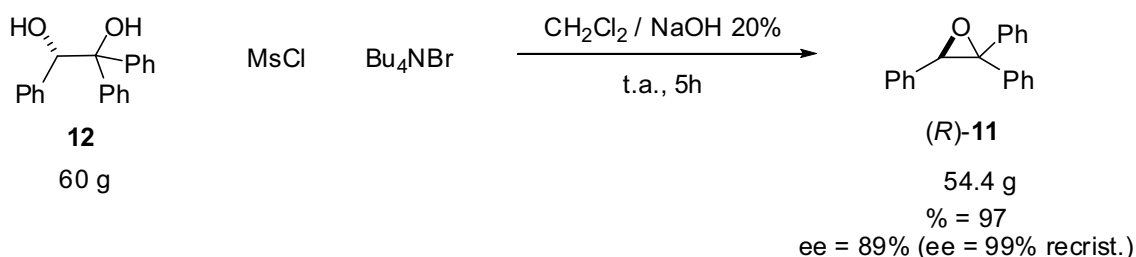
Tal com hem comentat en l'apartat anterior, un dels mètodes per a la síntesi d'epòxids és l'activació selectiva d'un dels hidroxils seguit de ciclació promoguda per base. Per fer això, primer es va voler intentar transformar un dels hidroxils en forma de mesil. Els primers assajos de formació del mesil donaven el producte desitjat juntament amb producte de transposició **36** (Esquema 2.14a). Després de purificar el producte mesilat, la ciclació promoguda per  $NEt_3$  tornava a donar lloc al producte desitjat com també el subproducte **36** derivat de la transposició de l'epòxid (Esquema 2.14b). En emprar una mescla de dioxà/NaOH 0.5 M amb el diol mesilat<sup>29</sup> es va aconseguir obtenir exclusivament l'epòxid (Esquema 2.14c). També es va intentar sense èxit la síntesi de l'epòxid fent el mesil *in situ* i ciclar-lo sota aquestes condicions.





**Esquema 2.14: Proves per a l'obtenció d'epòxids a partir de diols**

Com que volíem evitar la formació del subproducte de transposició, cercant a la literatura es va trobar un mètode on es sintetitzaven fàcilment epòxids provinguts de 1,2-diols mitjançant l'ús d'un agent de transferència de fase<sup>30</sup>. D'aquesta manera es va aconseguir optimitzar la síntesi de l'epòxid (*R*)-**11** sense el subproducte **36** a escala multigram, amb bon rendiment i bon excés enantiomèric (Esquema 2.15). L'enriquiment de la puresa òptica de l'epòxid fins a >99% es va realitzar per recristal·lització amb hexà.



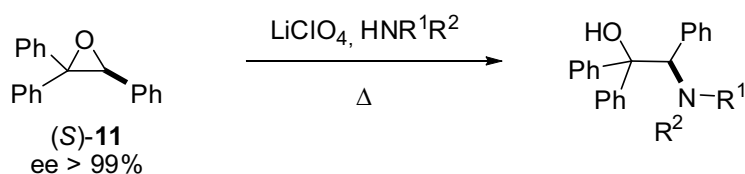
**Esquema 2.15: Obtenció de l'epòxid 11 mitjançant un agent de transferència de fase**

### 2.3 Síntesi de $\beta$ -aminoalcohols

Un cop s'ha completat la síntesi prevista de triariloxirans, el següent pas en la ruta sintètica és l'obertura d'aquests amb compostos nitrogenats per obtenir  $\beta$ -aminoalcohols. Tal com s'havia dit en la introducció (apartat 1.2 i figura 1.8), l'obertura regioselectiva pel carboni menys impedit dels l'epòxids ha estat, fins ara, exclusiva d'amines secundàries cícliques (piperidina i

pirrolidina). Les condicions típiques que s'han utilitzat en el grup són les descrites per Crotti i col·laboradors<sup>31, 32</sup> amb  $\text{LiClO}_4$  com a àcid de Lewis per activar l'epòxid i a reflux d'acetonitril com a dissolvent. En canvi, el procés d'obertura no funciona si utilitzem amoníac o anàlegs de l'amoníac. Per exemple, s'ha intentat l'obertura amb  $\text{NaN}_3$  en condicions tèrmiques, amb condicions de Crotti o amb microones, com també amb amoníac aquós, amidur de liti, etc.

Per intentar solucionar aquesta limitació, es va començar a fer un estudi d'anàlegs de l'amoníac amb amines que continguin un possible grup protector<sup>33</sup>. Posteriorment, per tal que la síntesi sigui segura i escalable, la desprotecció del grup protector ha de ser fàcil. Es va decidir començar amb anàlegs benzílics i al·lílics. Les primeres proves es van realitzar seguint les condicions de Crotti ( $\text{LiClO}_4$ ,  $70^\circ\text{C}$  i acetonitril) amb l'epòxid **11**, però no va donar lloc a cap producte d'obertura. Es va decidir llavors forçar les condicions, augmentant la temperatura i emprant el mateix nucleòfil com a dissolvent en un reactor de vidre a pressió. En tots els casos es va aconseguir l'obertura de l'epòxid pel carboni menys impedit amb rendiments entre bons i moderats (Taula 2.4)

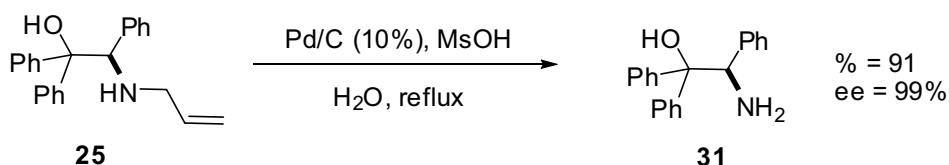


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	T (°C)	temps (h)	Rend. (%)	Producte
1	Bn	H	140	24	70	<b>23</b>
2	PMB	H	140	24	72	<b>24</b>
3	al·lil	H	120	24	97	<b>25</b>
4	al·lil	al·lil	120	72	47	<b>26</b>

**Taula 2.4**

De totes les amines primàries assajades, la millor va resultar ser l'al·lilamina per donar **25** amb excel·lents rendiments (Taula 2.4 entrada 3). En canvi, si s'empra com a amina secundària l'al·lilamina (Taula 2.4 entrada 4), aquesta dona reaccions amb rendiments més baixos i temps de reaccions més llargs (Taula 2.4 entrada 4)

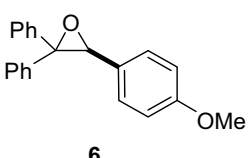
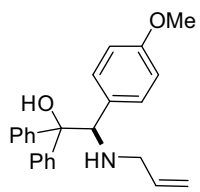
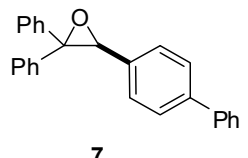
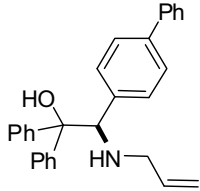
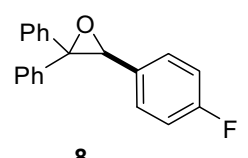
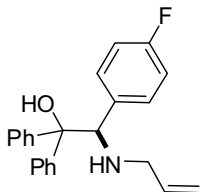
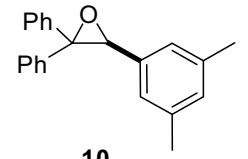
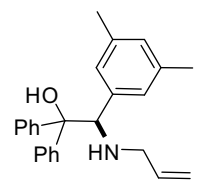
Tot seguit es van realitzar les proves de desprotecció dels aminoalcohols sintetitzats **23-25** per veure quin d'aquests grups protectors es desprotegia millor. Amb els compostos benzilats (**23** i **24**) es van provar condicions d'hidrogenolisi ( $H_2$ , Pd/C) com també d'oxidació (CAN i DDQ). Totes les proves realitzades donaven mesclures complexes difícils de purificar. En canvi, en isomeritzar l'al·lil amb pal·ladi i hidrolitzar la imina formada, l'aminoalcohol monoal·lílic **25** es va poder desprotegir per obtenir el producte **31** amb un 91% de rendiment (Esquema 2.16).



**Esquema 2.16: Síntesi de  $\beta$ -aminoalcohols**

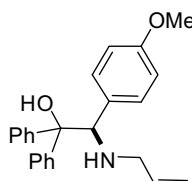
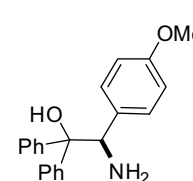
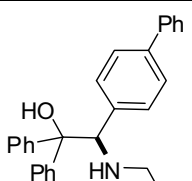
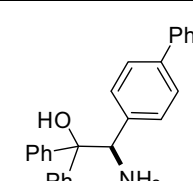
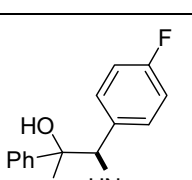
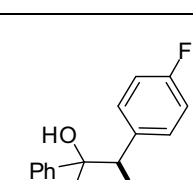
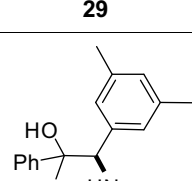
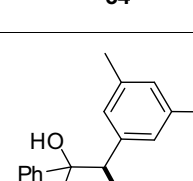
La isomerització del grup al·lil pel pal·ladi i posterior hidròlisi de la imina formada va resultar ser el millor mètode per desprotegir els nostres aminoalcohols. Més destacable és però, que en fer un HPLC, es va poder comprovar que en tota la seqüència sintètica (obertura de l'epòxid seguit de la desprotecció) no hi havia racemització dels productes. Per tant, es va decidir emprar l'al·lilamina com a nucleòfil per haver donat els millor rendiments en el procés d'obertura i, a part, per ser el grup al·lil el grup més fàcil i econòmic de desprotegir.

Per aquest motiu, es va començar a realitzar la reacció d'obertura amb al·lilamina per a tots els epòxids derivats de la reacció de Jacobsen sintetitzats prèviament (**6-8** i **10**). La reacció es va realitzar tal com s'havia fet amb l'epòxid **11** i, al cap de 24 hores, el producte de partida s'havia consumit en tots els casos. Tots els productes van resultar ser cristal·lins un cop es refredava la reacció, i es van obtenir amb bons rendiments després d'un tractament (Taula 2.5).

Entrada	Epòxid	Producte	Rend. (%)
1	 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>27</b></p>	99
2	 <p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>28</b></p>	75
3	 <p style="text-align: center;"><b>8</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>29</b></p>	95
4	 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>30</b></p>	90

Taula 2.5

Les reaccions de desprotecció es van realitzar també tal com s'havia realitzat amb l'aminoalcohol **25**. La desprotecció de l'al·lil es va fer en aigua a reflux i es va ajudar a desplaçar el propionaldehid format per un lleu flux de nitrogen. Els resultats obtinguts són els següents (Taula 2.6):

Entrada	Reactiu	Producte	Rend. (%)
1	 27	 32	61
2	 28	 33	64
3	 29	 34	74
4	 30	 35	66

Taula 2.6

Els aminoalcohols es van obtenir amb rendiments entre bons i moderats i tots ells es van poder aïllar en forma cristal·lina i elevada puresa òptica donat que el procés global és altament estereoespecífic.

## 2.4 Conclusions

Com a resum, podem dir que s'han dut amb èxit tots els objectius presentats en aquest capítol. S'ha pogut optimitzar la síntesi d'epòxids mitjançant la reacció de Jacobsen i, paral·lelament, s'han desenvolupat dos nous mètodes d'obtenció d'epòxids enantiopurs de gran interès sintètic pel nostre grup de recerca. Gràcies a aquests estudis realitzats, també s'ha pogut

comprovar la inesperada estereoselectivitat de certs 1,2-diols enfront de la reacció de Mitsunobu. Amb els estudis realitzats, s'ha pogut postular l'existència de dos mecanismes simultanis per a la reacció de Mitsunobu de 1,2-diols trisubstituïts que evolucionarien cap a epòxids enantiomèricament oposats. Des d'un punt de vista sintètic, aquest comportament permet obtenir a voluntat els dos enantiòmers d'un epòxid partint d'un mateix diol, variant només la fosfina emprada.

També s'ha aconseguit l'obtenció d'aminoalcohols tipus **VIII** amb l'amina lliure en la posició menys impedida. Això s'ha aconseguit per obertura regio- i estereoselectiva dels epòxids amb al·lilamina, seguit de la desprotecció de l'amina per isomerització del doble enllaç i hidròlisi. D'aquesta manera, es demostra l'eficiència de l'al·lilamina com a equivalent sintètic de l'amoniac per a l'obertura d'epòxids altament impedits. La metodologia és senzilla, conserva la puresa òptica dels productes de partida i és escalable a nivell multigram.

## Referències

- (1) "Highly Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure (*S*)-2-Amino-1,2,2-triphenylethanol. Development of a New Family of Ligands for the Highly Enantioselective Catalytic Ethylation of Aldehydes.". Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3969-3974.
- (2) "Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes". Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.
- (3) "Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins". Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348.
- (4) "Asymmetric olefin epoxidation with sodium hypochlorite catalyzed by easily prepared chiral manganese(III) salen complexes". Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298.
- (5) "Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane". Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- (6) "Highly Enantioselective, Catalytic Epoxidation of Trisubstituted Olefins". Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378-4380.
- (7) "Enantioselective catalytic epoxidation of tetrasubstituted olefins". Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123-5126.
- (8) "cis-Stilbene and (1,2,3)-(2-Ethenyl-3-methoxycyclopropyl)benzene as Mechanistic Probes in the Mn<sup>III</sup>(salen)-Catalyzed Epoxidation: Influence of the Oxygen Source and the Counterion on the Diastereoselectivity of the Competitive Concerted and Radical-Type Oxygen Transfer". Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Moller, C. R.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5068-5073.
- (9) "Manganese-Salen Complexes as Oxygen-Transfer Agents in Catalytic Epoxidations - A Density Functional Study of Mechanistic Aspects". Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 892-902.
- (10) "Radical Intermediates in the Jacobsen - Katsuki Epoxidation". Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 589-592.
- (11) "The Mechanistic Basis for Electronic Effects on Enantioselectivity in the (salen)Mn(III)-Catalyzed Epoxidation Reaction". Palucki, M.; Finney, N. S.; Pospisil, P. J.; Guler, M. L.; Ishida, T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 948-954.
- (12) Aggarwal, V. K. Capítol a Epoxide formation of enones and aldehydes; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. and Yamamoto, H., Eds.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, **1999**; Vol. II, pp 679.
- (13) "Catalytic Asymmetric Dihydroxylation". Kolb, H. C.; VanNieuwenheze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (14) "Efficient synthesis of epoxides from vicinal diols via cyclic sulfates". Jang, D. O.; Joo, Y. H.; Cho, D. H. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4489-4494.

- 15) "A simplified procedure for the stereospecific transformation of 1,2-diols into epoxides". Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10515-10530.
- 16) "Density Functional Investigation of the Mitsunobu Reaction". Schenk, S.; Weston, J.; Anders, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12566-12576.
- 17) "Mechanistic implications of 1.3.2-dioxaphospholanes in the Mitsunobu reaction". Pautard-Cooper, A.; Evans Jr., S. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2485-2488.
- 18) "Regioselective cyclodehydration of chiral diols with diethoxytriphenylphosphorane, triphenylphosphine-tetrachloromethane-potassium carbonate, and triphenylphosphine-diethyl azodicarboxylate reagents. A comparative study". Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Bass, S. W.; Jarvis, S. E.; Evans Jr., S. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5396-5398.
- 19) "Stereoselective Synthesis of Styrene Oxides via a Mitsunobu Cyclodehydration". Weissman, S. A.; Rossen, K.; Reider, P. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2513-2515.
- 20) "An efficient preparation of (*S*)-1,1,2-triphenylethanediol-2-acetate". Millar, A.; Mulder, L. W.; Mennen, K. E.; Palmer, C. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 173-180.
- 21) "Diethoxydiphenylphosphorane: A mild regioselective cyclodehydrating reagent for conversion of 1,2-diols to cyclic ethers...". Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Kelley, J. W.; Evans Jr., S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5210-5219.
- 22) "The mechanism of the Mitsunobu reaction. A  $^{31}\text{P}$  N.M.R. study". Guthrie, R.; Jenkins, I. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 767-774.
- 23) "Reactions of phosphine with hexacyclo[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>4,11</sup>.0<sup>5,9</sup>]tetradecan-10-one derivatives". Chow, T. J.; Li, L.; Lee, V. Y. R.; Lin, K.; Chen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2681-2685.
- 24) "Some Relations between Reaction Rates and Equilibrium Constants.". Hammett, L. *P. Chem. Rev.* **1935**, 17, 125-136.
- 25) "Correlation between Hammett Substituent Constants and Directly Calculated  $\pi$ -Conjugation Strength". Fernandez, I.; Frenking, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2251-2256.
- 26) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Capítol a Advanced Organic Chemistry*; Kluwer Academic: New York, **2000**.
- 27) "Do the terms "% ee" and "% de" make sense as expressions of stereoisomer composition or stereoselectivity?". Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2411-2416.
- 28) "Preparation of Isocyanates from Primary Amines and Carbon Dioxide Using Mitsunobu Chemistry". Saylik, D.; Horvath, M. J.; Elmes, P. S.; Jackson, W. R.; Lovel, C. G.; Moody, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3940-3946.
- 29) "Studies on the Pinacol Rearrangement. I. The Composition of Products Obtained in Some Reactions of 1,1,2-Triphenyl-2-bromoethanol". Lane, J. F.; Walters, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4234-4237.
- 30) "Phase Transfer-Catalyzed Preparation of Oxiranes". Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 983-985.



- (31) "Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes". Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4661-4664.
- (32) "Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. 5. Synthesis and reactions of some 2,3-epoxy-1-alkanol derivatives". Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 1221-1227.
- (33) Greene, T. W.; Wuts, Peter G. M. *A Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: **1999**, 3a ed.; .



### **3 Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'ió imini**



<b>3 REACCIONS D'ORGANOCATÀLISI:</b>	
<b>REACCIONS PER CATÀLISI D'IÓ IMINI</b>	<b>- 53 -</b>
<b>3.1 Introducció a l'organocatàlisi per imina</b>	<b>- 53 -</b>
<b>3.2 Síntesi de catalitzadors derivats de <math>\beta</math>-aminoalcohols.</b>	<b>- 60 -</b>
<b>3.3 Aplicació de les oxazolidines en la reacció de Michael organocatalítica.</b>	<b>- 65 -</b>
<b>3.4 Conclusions</b>	<b>- 73 -</b>



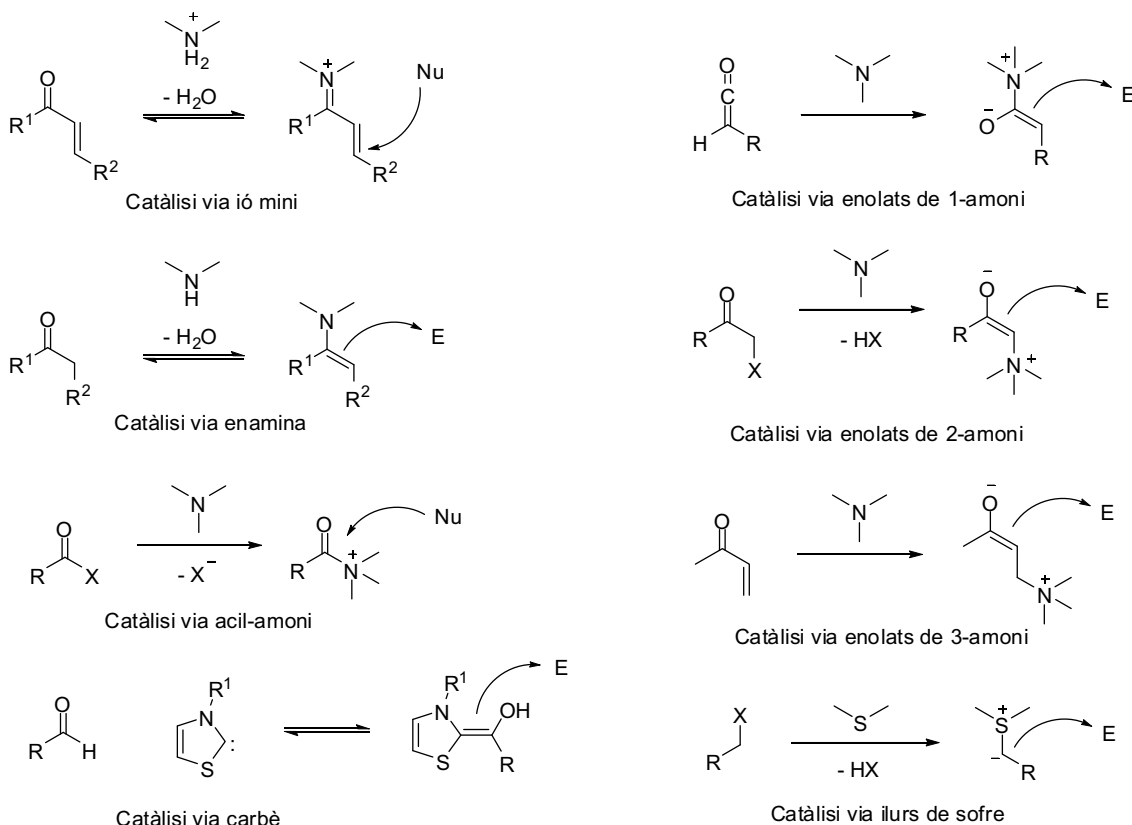
## **3 Reaccions d'organocatàlisi:**

### **Reaccions per catàlisi d'ió imini**

Un cop es van sintetitzar i optimitzar els processos per a l'obtenció de  $\beta$ -aminoalcohols descrits en el capítol 2, el següent objectiu de la tesi va ser trobar una nova aplicació a aquestes molècules. Tal com s'ha comentat en la introducció d'aquesta tesi, l'organocatàlisi ha experimentat en pocs anys un espectacular creixement dins del món de la catàlisi asimètrica. Per aquest motiu es va pensar que els aminoalcohols modulars sintetitzats en el capítol anterior podrien ser una excel·lent font de diversitat estructural per a preparar nous catalitzadors per a reaccions d'organocatàlisi. Per això, tot seguit farem una breu introducció sobre els mecanismes d'algunes de les reaccions d'organocatàlisi, les característiques estructurals dels catalitzadors descrits a la literatura, etc. per llavors passar a assajar els nous catalitzadors sintetitzats i entendre com actuen.

#### **3.1 Introducció a l'organocatàlisi per imina**

En el primer capítol hem introduït de manera molt general els diferents tipus de cicles catalítics que es poden portar a terme en les reaccions d'organocatàlisi, depenent del tipus de catalitzador que s'empra. Els catalitzadors més descrits a la literatura són els que presenten un cicle on el catalitzador actua com a base de Lewis, com és el cas de reaccions catalitzades per prolina. Aquest cicle catalític s'inicia per l'atac nucleòfil del catalitzador a un carbonil, activant d'aquesta manera el substrat. Llavors, el complex format pateix una sèrie de reaccions que finalitzen en l'alliberament del producte i el catalitzador (Esquema 1.6). L'activació del substrat pot donar lloc a diferents intermedis (ions imini, enamines, ions acil amoni, etc.) i, depenent d'aquest l'intermedi, el substrat pot ser un nucleòfil o electròfil activat<sup>1</sup> (Esquema 3.1).



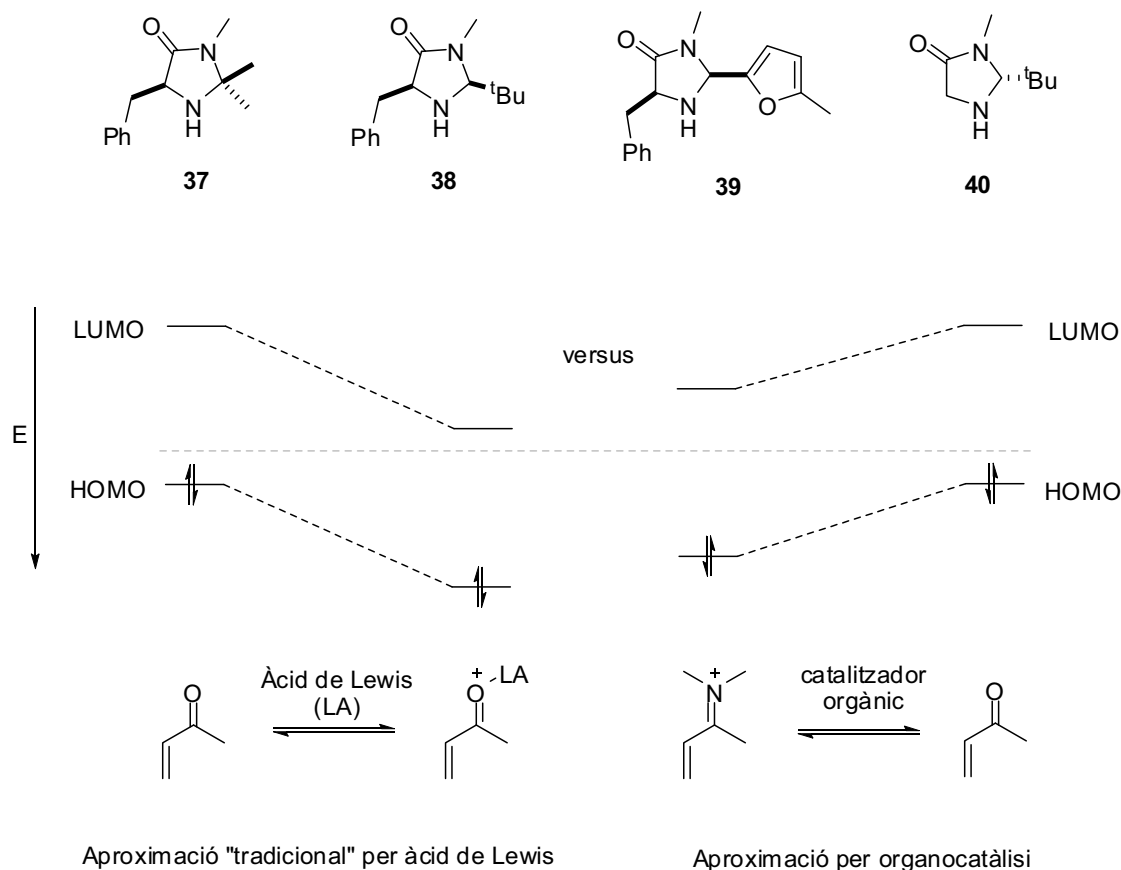
**Esquema 3.1: Intermedis per a reaccions d'organocatàlisi**

En aquest capítol introduïrem la catàlisi via ió imini per a aplicar-la en els aminoalcohols sintetitzats prèviament. Aquest tipus de catàlisi es basa en la reactivitat més elevada que presenta el ió imini comparat amb un compost carbonílic. Aquest tipus de reactivitat s'empra en reaccions "tradicionals" com la condensació de Knoevenagel, cicloadicions i addicions nucleòfiles, entre d'altres<sup>2</sup>. Però el pioner en aplicar aquest concepte en el cap de l'organocatàlisi va ser MacMillan i col·laboradors. Aquest grup va començar l'any 1999 a dissenyar amines quirals (Esquema 3.2) com a mimetitzadors quirals de l'acció d'un àcid de Lewis per a la síntesi asimètrica. Els àcids de Lewis han estat molt emprats per activar sistemes conjugats enfront l'atac d'un nucleòfil. L'activació comença per una associació reversible de l'àcid a Lewis amb un electròfil, cosa que produeix una disminució de l'energia potencial de l'orbital LUMO de l'electròfil. Alhora, aquesta redistribució electrònica fa que la diferència d'energies entre l'orbital LUMO de l'electròfil i el HOMO del nucleòfil disminueixi, traduint-se a una facilitació de la reactivitat entre els dos components. Després de la reacció, l'àcid de Lewis es dissocia del producte per poder tornar a entrar en el cicle catalític. Per tant, aquests nous estudis sobre l'activació de compostos per amines quirals permet emprar els



organocatalitzadors en reaccions que tradicionalment s'havien activat amb àcids de Lewis<sup>3</sup> (Esquema 3.2).

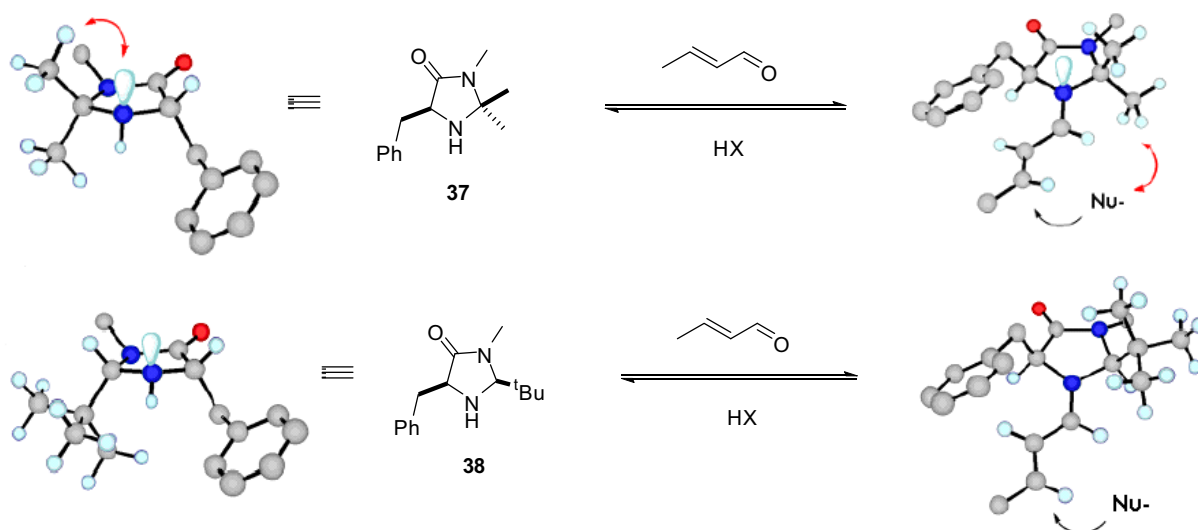
Alguns organocatalitzadors sintetitzats per MacMillan



**Esquema 3.2: Comparació de la variació dels orbitals moleculars per compostos carbonílics interaccionant amb àcids de Lewis o amb catalitzadors orgànics.**

MacMillan i col·laboradors van realitzar estudis experimentals i computacionals preliminars que demostraren la importància de tres fets en l'estructura de l'intermedi: (1) l'amina quiral ha de formar el ió imini de manera efectiva i reversible, (2) ha de presentar un gran control en la geometria del ió imini i, (3) s'ha de discriminar una de les cares del substrat per controlar l'enantioselectivitat del procés. Amb tots aquests criteris, els autors van desenvolupar el catalitzador de primera generació, la imidazolidinona **37**, sintetitzada a partir de la L-fenilalanina. Els models moleculars suggereixen que aquesta molècula, en reaccionar amb el substrat carbonílic, forma selectivament l'isòmer *E* del ió imini per evitar repulsions entre l'olefina i els dos substituents metil del catalitzador. Per una altra banda, el grup benzil del catalitzador és capaç de realitzar una discriminació enantiofacial per

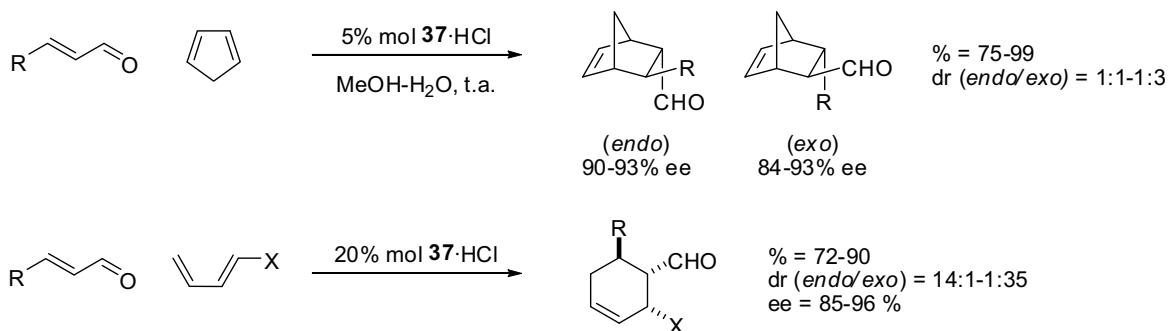
interaccions de  $\pi$ -stacking, deixant així només la cara *Re* exposada a l'atac nucleòfil<sup>3,4</sup> (Esquema 3.3).



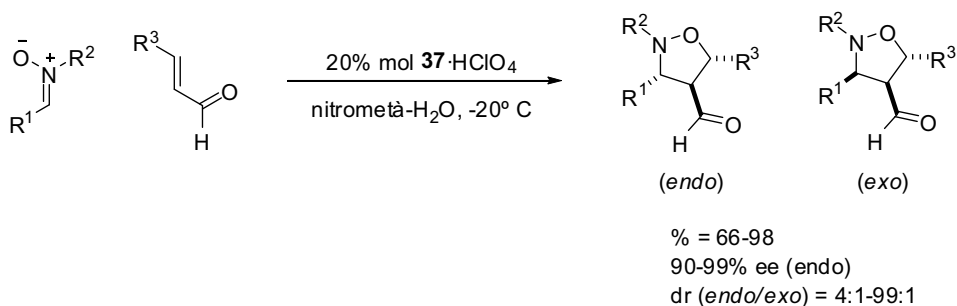
**Esquema 3.3: Càlculs computacionals de la formació d'ions imini**

L'eficàcia d'aquest catalitzador s'ha pogut comprovar en reaccions com la Diels-Alder<sup>5</sup>, addicions a nitrones<sup>6</sup> o alquilacions de Friedel-Crafts<sup>7</sup> (Esquema 3.4).

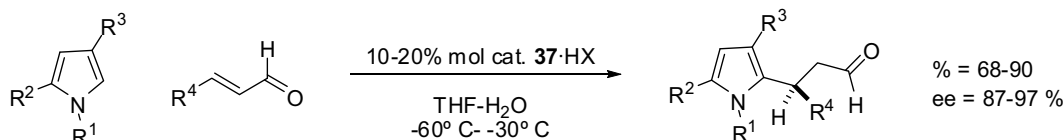
#### Reacció de Diels-Alder



## Reacció d'addició a nitrones

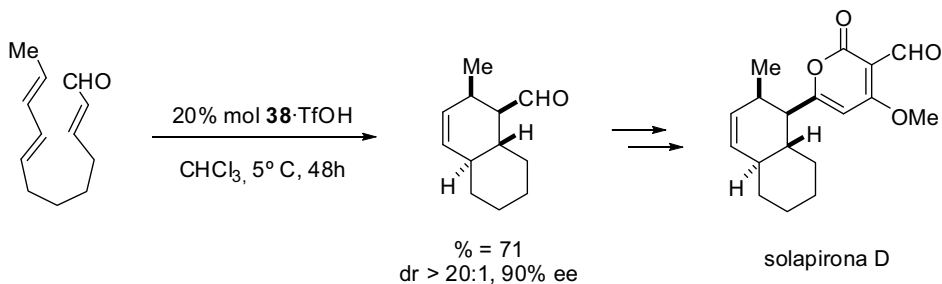
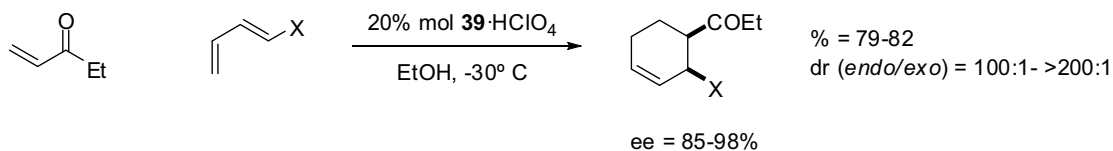
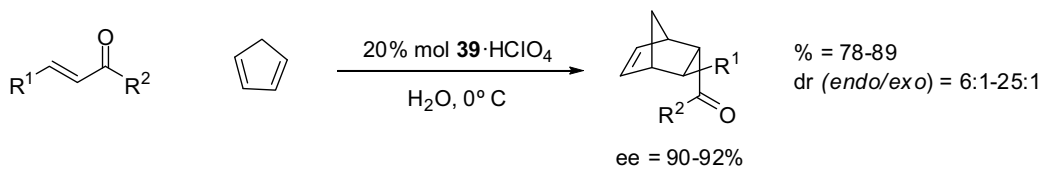


## Alquilacions de Friedel-Crafts

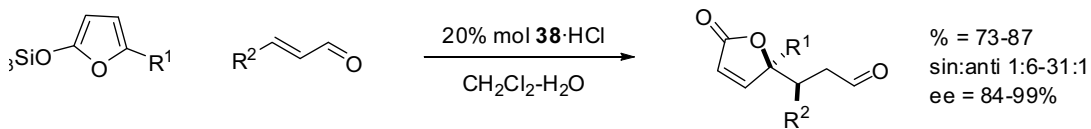
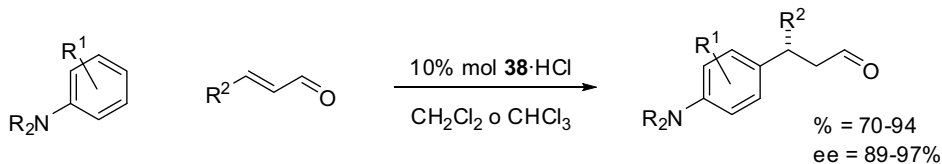
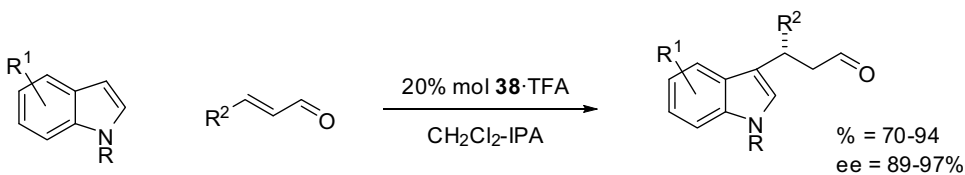
Esquema 3.4: Diverses reaccions catalitzades per **37**.

No obstant, en realitzar proves amb la reacció de Friedel-Crafts amb nucleòfils heteroaromàtics, els autors van observar que l'activitat del catalitzador no era la desitjable. Per aquest motiu, es van començar a investigar nous catalitzadors per fer-los més versàtils. D'aquesta manera va sorgir la imidazolidinona **38**, el catalitzador de segona generació. Aquest catalitzador presenta un avantatge respecte **37** degut que el parell d'electrons no enllaçant del nitrogen no té tant impediment estèric com en tenia **37** i és, per tant, més nucleòfil. Per aquest motiu la velocitat de formació del ió imini es veu incrementada. Aquesta absència d'un dels substituents en l'estructura del catalitzador afavoreix també l'aproximació del nucleòfil per la cara menys impedida i, per tant, millora l'enantioselectivitat. (Esquema 3.3). Gràcies a l'optimització del catalitzador **37**, s'han pogut realitzar amb èxit nombroses transformacions químiques amb diferents catalitzadors (**38-40**) com per exemple cicloadicions<sup>8,9</sup>, addicions conjugades<sup>4,10,11</sup> i reduccions conjugades<sup>12</sup> (Esquema 3.5). Cal notar que en tots els casos comentats, els autors sempre empen un àcid com a additiu (HX), amb la mateixa estequiometria del catalitzador, per tal de proporcionar el medi àcid necessari per a la formació del ió imini.

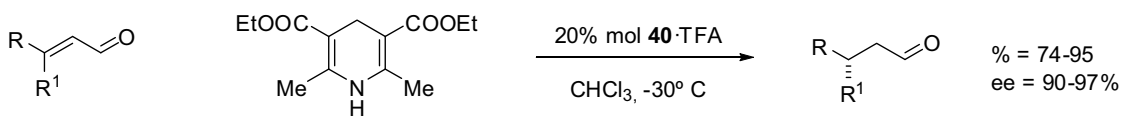
Cicloaddicions



Addicions conjugades

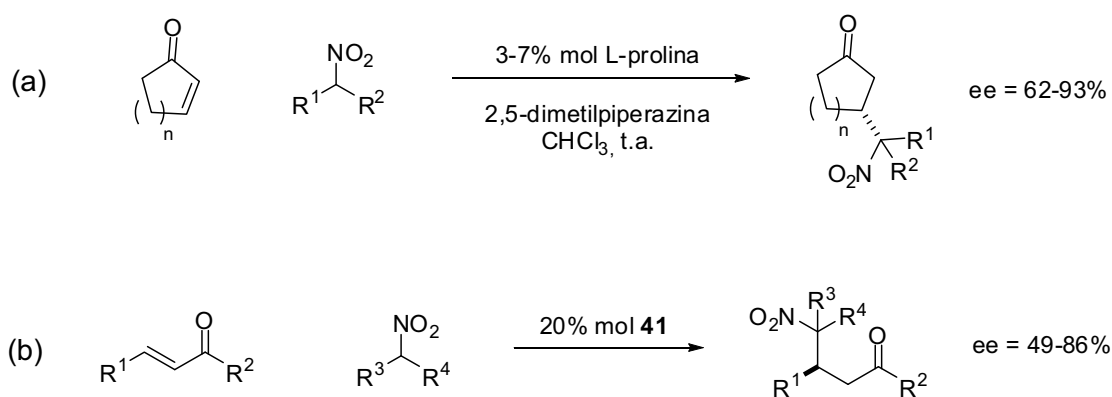
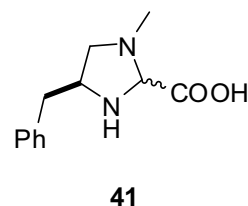


Reducció conjugada



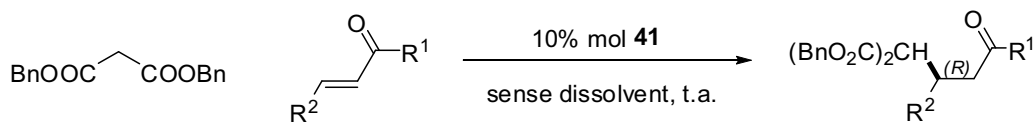
Esquema 3.5: Diverses reaccions descrites per MacMilan i col laboradors

A part de les reaccions per catàlisi per ió imini que han estat descrites pel grup de MacMillan, també estan descrits a la literatura altres catalitzadors per a reaccions amb catàlisi via ió imini, com per exemple la prolina en reaccions de Michael amb nitroalcans<sup>13</sup> (Esquema 3.6a), o la imidazolidina **41** desenvolupada per Jørgensen i col·laboradors<sup>14-17</sup>. Aquesta imidazolidina, sintetitzada a partir de la L-fenilalanina i l'àcid glicòlic en 3 passos sintètics i amb bons rendiments, es va desenvolupar en veure que el catalitzador de MacMillan **37** no catalitzava la reacció entre nitroalcans i enones<sup>14</sup> (Esquema 3.6b).



**Esquema 3.6: Reaccions organocatàliques amb altres catalitzadors**

Tot i així, el millor resultat obtingut amb el catalitzador **41** va resultar ser en l'addició de Michael asimètrica de malonats de dialquil a una gran varietat d'enones<sup>15</sup>. En aquest cas es va comprovar que la mida dels grups alquílics presents en els malonats juguen un paper molt important en el control de l'enantioselectivitat del procés, sent el malonat de dibenzil el substrat òptim pel procés (Taula 3.1). Més tard, el rang de nucleòfils que es va poder afegir a les enones es va ampliar, fent així molècules de gran interès farmacològic amb gran puresa enantiomèrica com per exemple anticoagulants i derivats<sup>17</sup>. L'estat de transició postulat per aquest catalitzador és el mateix que el postulat per MacMillan (Esquema 3.3), on una de les cares de l'enona es troba protegida del l'atac del malonat pel grup benzil. En aquest cas, la presència del grup carboxílic en el catalitzador actua com a font de medi àcid i així no s'ha d'emprar un àcid com a additiu.

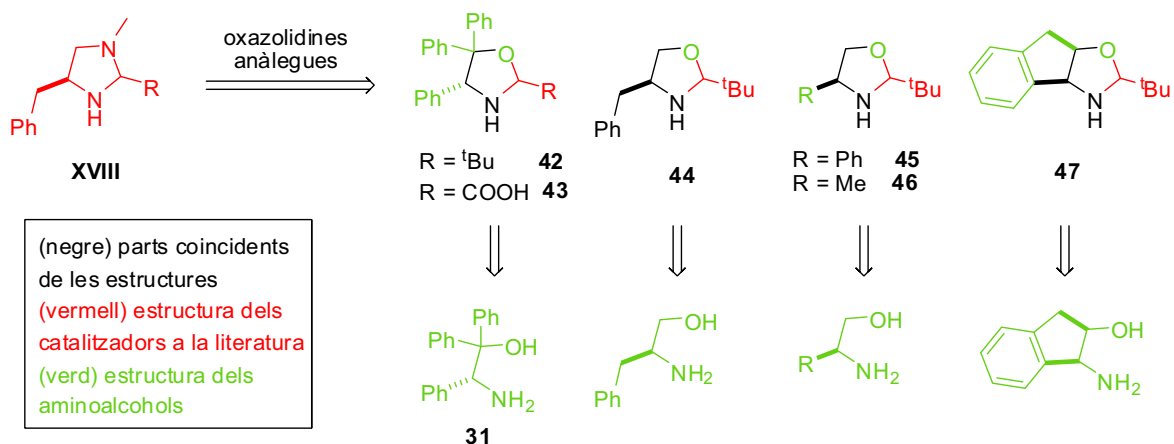


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend (%)	ee (%)
Me	Ph	86	99
Me	2-naftil	99	90
Me	4-Cl-Ph	75	98
Me	2-furil	75	92
Me	n-Bu	61	91
Et	Ph	66	95

Taula 3.1

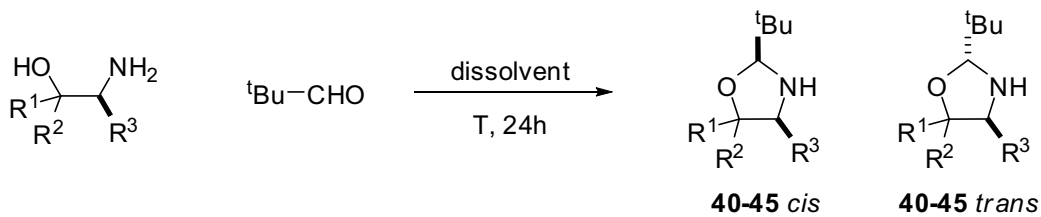
### 3.2 Síntesi de catalitzadors derivats de $\beta$ -aminoalcohols.

Vists els antecedents presentats, vam decidir començar la síntesi de derivats dels nostres aminoalcohols. El motiu estructural comú **XVIII** que presenten els catalitzadors **37-41** és una amina secundària cíclica, amb un substituent en posició 2 per obtenir només un sòl isòmer de la imina, i un grup benzil en posició 5 per controlar l'estereoselectivitat del procés. Per això, es va creure convenient començar la síntesi d'oxazolidines com a possibles organocatalitzadors derivats d'aminoalcohols. Un dels motius de fer servir les oxazolidines era la senzillesa de la seva preparació, fent-se aquestes a partir de la condensació entre un aminoalcohol i un aldehyd, seguida d'una ciclació intramolecular. Per tal d'ampliar la diversitat d'estructures a assajar com a catalitzadors, també es va pensar en fer ús d'aminoalcohols comercials amb certes analogies estructurals a **XVIII** (Esquema 3.7). En aquest esquema el substituent R seria el grup *tert*-butil i el grup carboxílic en analogia amb els descrits per MacMillan i Jørgensen.



**Esquema 3.7: Comparació entre diferents estructures d'organocatalitzadors i  $\beta$ -aminoalcohols**

Els primers assaigs de síntesi d'oxazolidines es van realitzar amb l'aminoalcohol **31** i pivalaldehid en diferents dissolvents. A la taula 3.2 es mostren els resultats obtinguts i, en tots els casos, es va obtenir l'oxazolidina desitjada amb proporcions variables dels dos diastereòmers i amb rendiments quantitius. Es pot comprovar que la proporció dels dos diastereòmers depèn de la temperatura de la reacció, obtenint-se els millors resultats amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i a temperatura ambient (Taula 3.2 entrada 4). Les demés oxazolidines (**44-47**) es van sintetitzar d'igual manera excepte **43** la qual, en intentar-la sintetitzar a partir àcid glicòlic, es va obtenir un producte que no es va poder identificar per RMN.

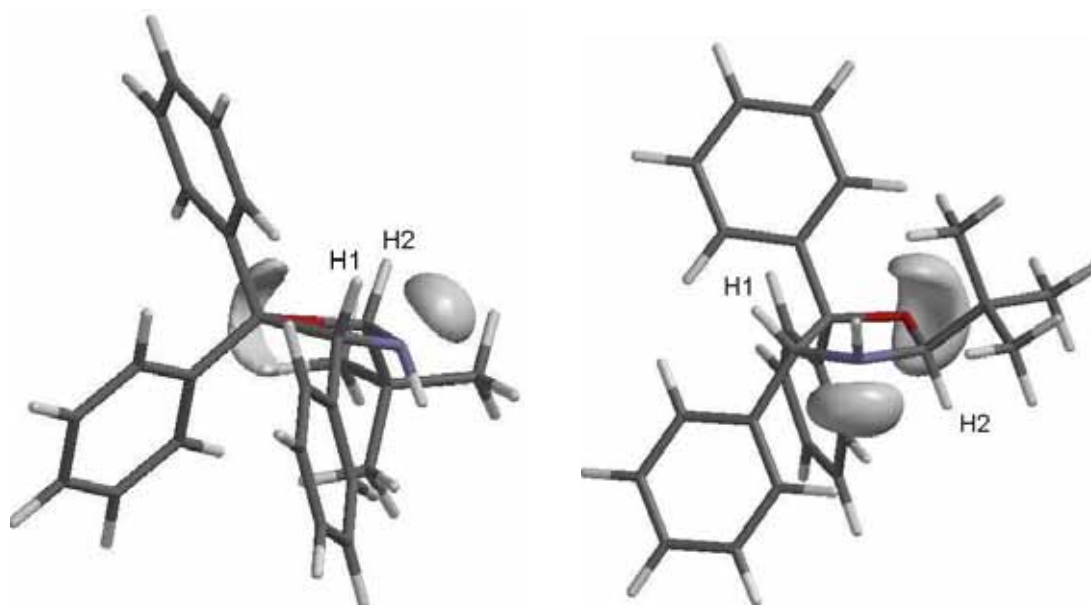


Entrada	Dissolvent	T	Oxazolidina	Rend.	Rel. diastereòmers (trans:cis)
1	Toluè	reflux		quant.	1 : 2.1
2	THF	reflux		quant.	1 : 3.2
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux		quant.	1 : 7.3
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.		quant.	1 : 17.0
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.		quant.	1 : 1.7
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.		quant.	1 : 1.5
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.		quant.	1 : 2.0
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.		quant.	1 : 1.9

Taula 3.2

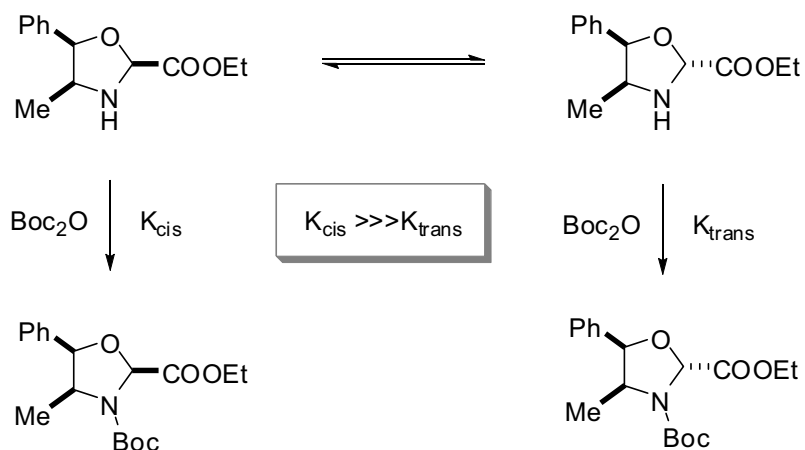


Els dos diastereòmers corresponents a **42** es van poder separar per cromatografia en columna. Gràcies a això, es va realitzar experiments NOE per veure si en algun dels dos diastereòmers presentava efecte NOE entre el protó H1 i H2 de l'esquema 3.8 (a). Es va veure aquest efecte NOE en el diastereòmer majoritari i, per tant, es va poder assignar la configuració *cis* a aquest diastereòmer (en aquest capítol les configuracions de *cis* i *trans* de les oxazolidines fa referència a la geometria relativa del substituents de l'oxazolidina). Aquest resultat estan d'acord amb els càlculs computacionals de les energies dels dos diastereòmers a nivell PM3 ja que el diastereòmer *trans* (Esquema 3.8 (b)) té una energia relativa 3.8 Kcal/mol superior al diastereòmer *cis* (Esquema 3.8 (a)).

(a) Càlcul PM3 de **42-cis**(b) Càlcul PM3 de **42-trans****Esquema 3.8: Càlculs computacionals de l'estructura de l'oxazolidina 42**

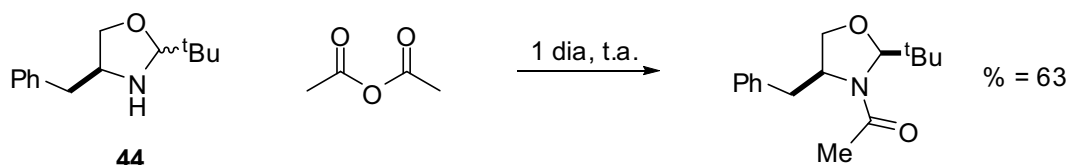
El fet que existeixin mescles dels dos diastereòmers porta a preguntar-se si l'existència d'aquesta mescla tindrà alguna repercussió en l'excés enantiomèric del producte final si s'empra el catalitzador en una reacció organocatalítica. Està descrit a la literatura<sup>18</sup> que els diastereòmers de les oxazolidines existeixen en equilibri quan es troben en solució però, quan es fan reaccionar amb Boc<sub>2</sub>O, només s'obté producte de la reacció amb l'isòmer *cis*. Això s'explica perquè l'isòmer *cis* presenta una major reactivitat comparat amb el *trans* per tenir el parell d'electrons del nitrogen amb menor impediment estèric (veure superfícies de potencial electroestàtic del nitrogen de l'esquema

3.8). Per tant, quan estan els dos isòmers en equilibri i a mida que *cis* va reaccionant, l'equilibri es va desplaçant cap a la formació de més isòmer *cis* i tot el producte final es troba en forma *cis*, és el que es coneix com a resolució cinètica dinàmica (Esquema 3.9). Aquest fet ens porta a pensar que, quan s'emprí la mescla dels dos diastereòmers de les oxazolidines com a catalitzadors, això no hauria d'afectar l'excés enantiomèric ja que serà només el diastereòmer *cis* el que acabarà reaccionant.



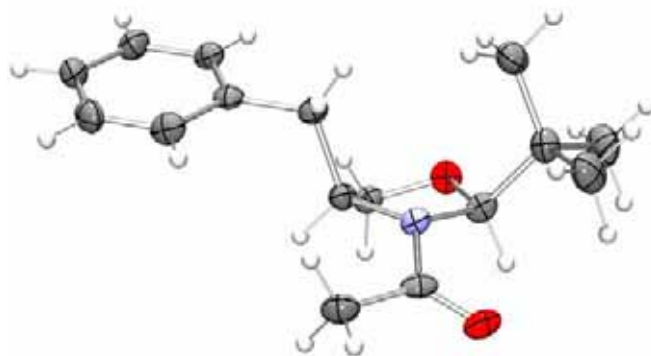
**Esquema 3.9: Equilibri en solució de les oxazolidines**

Aquesta hipòtesi va poder ser confirmada al barrejar  $\text{Ac}_2\text{O}$  amb una mescla dels isòmers de **44** (Esquema 3.10).



**Esquema 3.10: Acilació de l'oxazolidina 44**

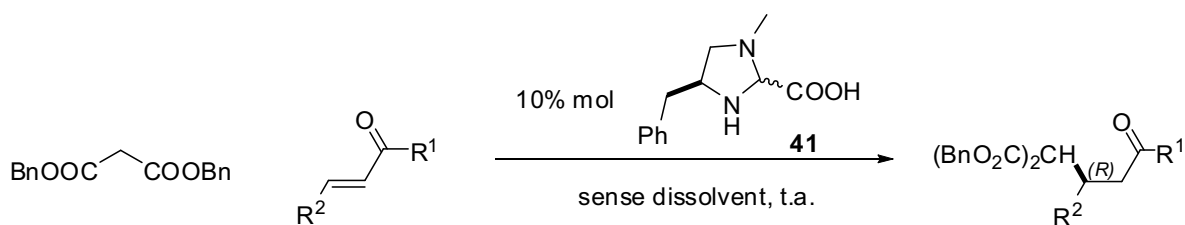
Es va obtenir un sol producte que va cristal·litzar i es va poder obtenir l'estructura per difracció de raig X. Com es pot veure en l'estructura de raig X de l'esquema 3.11, es va obtenir el diastereòmer *cis*, corroborant així que en el nostre cas l'oxazolidina *cis* presenta una reactivitat molt major a l'oxazolidina *trans*.



Esquema 3.11: Estructura de raig X de l'oxazolidina 44 acilada

### 3.3 Aplicació de les oxazolidines en la reacció de Michael organocatalítica.

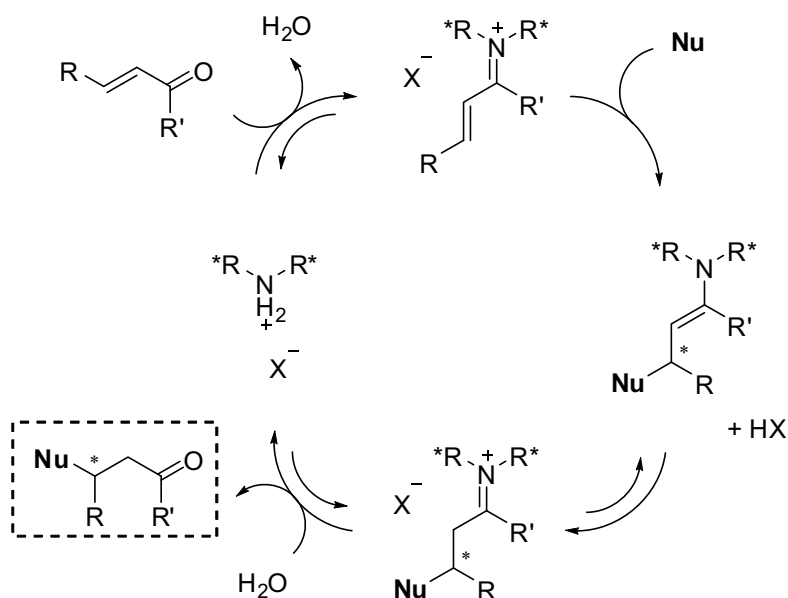
Per començar a assajar els nostres catalitzadors tipus oxazolidina, vam creure convenient començar per la reacció de Michael d'addició de malonats sobre cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades descrita per Jørgensen<sup>15</sup> (Esquema 3.12), ja que en aquell moment aquesta reacció era de les poques descrites per catàlisi d'ió imini i només tenia un precedent a la literatura. A més a més, aquesta reacció tenia un interès afegit degut que era de les poques reaccions descrites amb cetones i llavors, si la reacció funcionés per a cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades, seria interessant per al nostre grup de recerca provar aquesta reacció com a eina per resoldre adductes racèmics provinents de la reacció de Pauson-Khand.



Esquema 3.12: Reacció de Michael organocatalítica descrita per Jørgensen

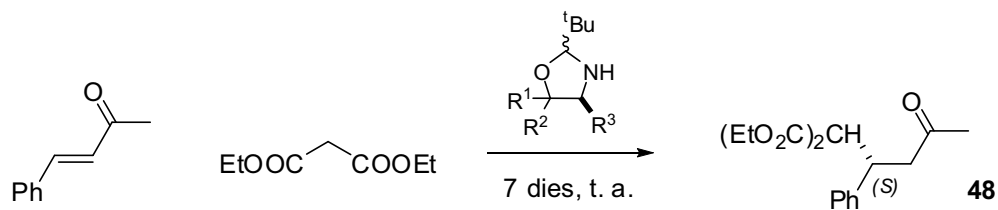
Primer de tot és convenient aprofundir una mica sobre els aspectes mecanístics de la reacció de Michael organocatalítica per a poder entendre el seu funcionament. Es coneix com a reacció de Michael l'addició d'un

nucleòfil a la posició  $\beta$  d'un acceptor  $\alpha,\beta$ -insaturat. Si aquest acceptor és proquiral, l'addició del nucleòfil genera un centre quiral en el carboni  $\beta$  de l'acceptor. A més a més, l'intermedi enolat format pot reaccionar amb un electròfil que podria generar un segon estereocentre en el carboni  $\alpha$  de l'acceptor. Un dels diversos mecanismes que existeixen per a l'aproximació organocatalítica consisteix a activar l'acceptor amb una amina secundària quiral per formar un ió imini quiral (Esquema 3.13). Tot seguit, aquest ió imini pot reaccionar amb el nucleòfil, produint-se l'addició estereoselectiva per una de les cares del ió imini degut que reacciona en un entorn quiral. El producte evoluciona llavors cap a la formació d'una enamina que posteriorment hidrolitza per donar el producte final i regenerar el catalitzador.



**Esquema 3.13: Cicle catalític per a reaccions amb intermedi ió imini**

Amb aquests antecedents, es va decidir començar a assajar les nostres oxazolidines com a catalitzadors per la reacció de Michael entre la *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona i el malonat de dietil. S'havia comentat anteriorment que el malonat de dibenzil era el millor substrat per aquest tipus de reaccions però, degut a la diferència de preu entre aquest reactiu i el malonat de dietil, es va decidir emprar aquest últim per començar a investigar l'aplicabilitat dels catalitzadors en la reacció.

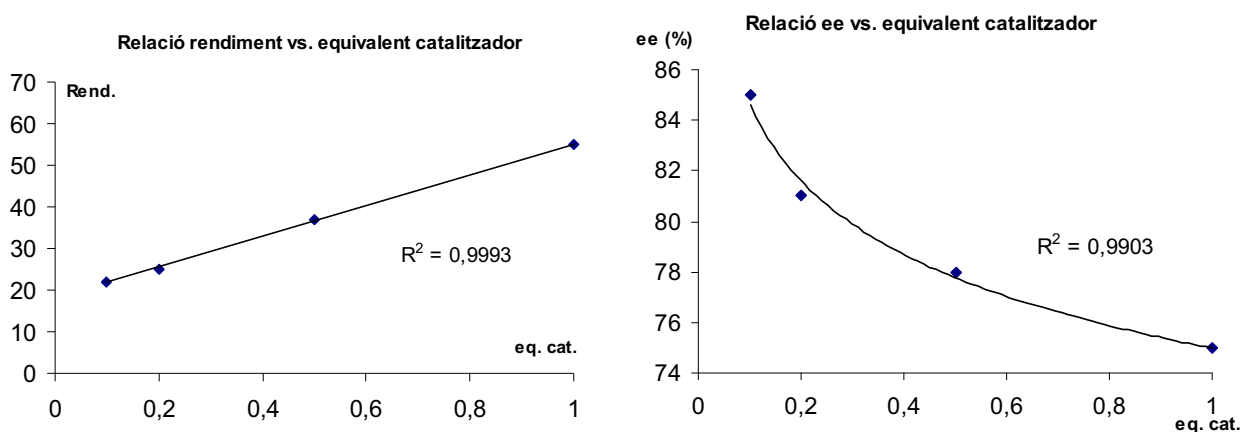


Entr	cat.	0.1 eq.		0.2 eq.		0.5 eq.		1 eq.	
		%	ee	%	ee	%	ee	%	ee
1	 <b>42</b>	n.r.	-	-	-	-	-	-	-
2	 <b>44</b>	22-78	73-85	25	81	37	78	55	75
3	 <b>45</b>	46	76	-	-	61	74	-	-
4	 <b>46</b>	52	74	-	-	37	63	-	-
5	 <b>47</b>	-	-	-	-	32	77	-	-

Taula 3.3

Primerament, es va començar amb l'oxazolidina **42** derivada de l'aminoalcohol **31**. Desafortunadament, cap de les reaccions assajades amb aquest catalitzador van evolucionar (Taula 3.3 entrada 1). Per aquest motiu vam decidir començar a utilitzar les oxazolidines derivades d'aminoalcohols comercials menys substituïts. Es va decidir començar per l'oxazolidina **45** per la seva semblança estructural amb el catalitzador **42** i, d'aquesta manera, es podria obtenir informació sobre com afecta la presència de substituents en diferents posicions del catalitzador. En aquest cas, es va poder aïllar el producte **48** amb bons excessos enantiomèrics però rendiments moderats (Taula 3.3 entrada 3).

Seguidament es van realitzar proves amb el catalitzador **44** per poder comparar la diferència de resultats obtinguts amb un catalitzador amb un grup fenil en la posició 4 (**45**) i un grup benzil (**44**). Es pot comprovar en la taula 3.3 (entrada 2) que aquesta modificació no afecta significativament el valor dels excessos enantiomèrics del producte final. A més a més, amb aquests experiments s'ha trobat que els rendiments de les reaccions són poc reproduïbles. Però alhora, aquest fet no té un efecte notable en els valors d'excés enantiomèric (Taula 3.3 entrada 2 amb 0.1 eq.). També es va realitzar una prova en bateria (Taula 3.3 entrada 2) emprant els mateixos reactius i condicions però variant els equivalents de catalitzador **44**. Un fet que cal destacar és que sembla que existeixi una tendència lineal entre els equivalents de catalitzador i el rendiment de la reacció, com també una tendència potencial, però inversa, entre els equivalents de catalitzador i l'excés enantiomèric (Esquema 3.14). Una possible explicació a l'augment d'excés enantiomèric al baixar els equivalents del catalitzador pot ser perquè, en aquesta situació, l'equilibració *cis/trans* de l'oxazolidina és més efectiva i per tant el diastereòmer *cis* reacciona en major proporció. Amb aquests gràfics, es pot veure que sembla difícil trobar una situació de compromís en què s'obtingui el producte **48** amb un bon excés enantiomèric i un rendiment raonable.

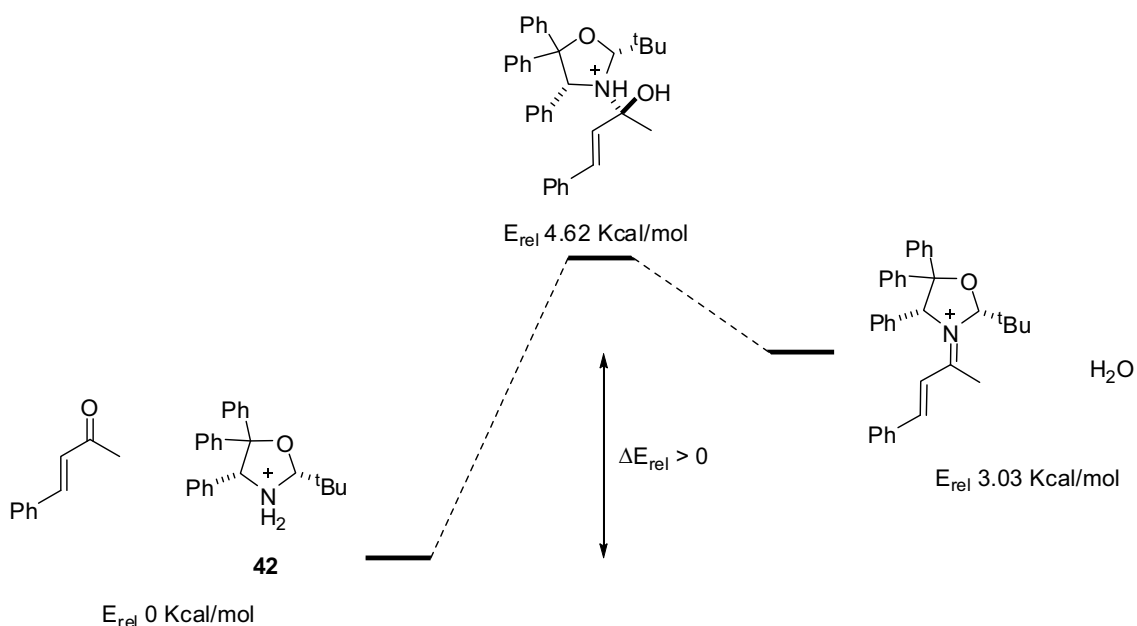


**Esquema 3.14: Gràfics de la tendència del rendiment i ee en variar els equivalents de catalitzador**

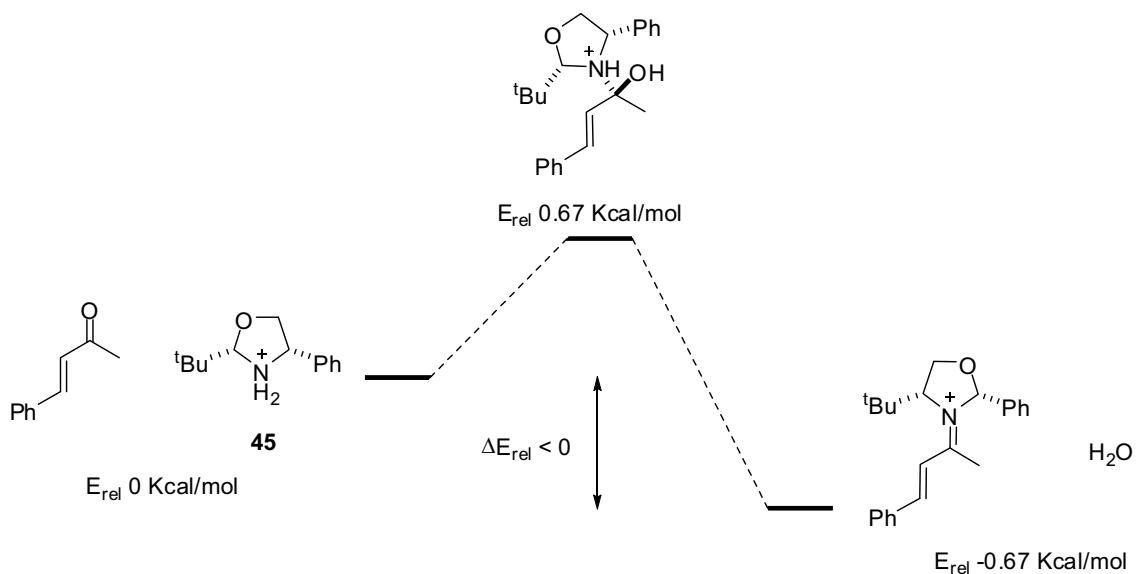
Els últims estudis estructurals amb diferents catalitzadors va ser canviant el substituent de la posició 4 de l'oxazolidina. Es va assajar la reacció amb un catalitzador que contenia en la posició 4 un grup petit, com és un metil (**46**), o

més rígid (**47**). Amb els resultats obtinguts (Taula 3.3 entrades 4 i 5) es va poder comprovar que la reacció manté els excessos enantiomèrics més o menys pel mateix ordre que quan tenien un grup més voluminós (**44** i **45**). En tots els casos (Taula 3.3 entrades 2-5), l'enantiòmer majoritari obtingut de **48** és *S*. Aquesta configuració absoluta s'ha confirmat en realitzar una reacció amb les mateixes condicions amb el catalitzador descrit per Jørgensen i obtenint-se l'enantiòmer contrari (*R*). Això porta a pensar que l'aproximació del nucleòfil es produeix per la cara oposada al cas descrit per Jørgensen, cosa que indica que el grup que dirigeix l'estereoquímica en el nostre cas és el grup *tert*-butil.

Si aprofundim més i analitzem els resultats obtinguts, es pot entendre el motiu de la diferència de reactivitat observada entre les oxazolidines **42** i **45** depenent de la seva estructura. Per fer això, es van realitzar una sèrie de càlculs moleculars a nivell semi-empíric (AM1) d'on van resultar les calors de formació dels ions imini dels dos catalitzadors. Aquests càlculs corroboren els resultats obtinguts, ja que la formació del ió imini entre **42** i la cetona insaturada no està afavorida (Esquema 3.15(a) procés endotèrmic) mentre que en el cas de **45** la formació del ió imini sí està afavorida (Esquema 3.15(b) procés exotèrmic). A més a més, la formació de l'intermedi tipus l'hemiaminal, tot i que és endotèrmica en ambdós casos, també està molt més afavorida quan el nucleòfil és **45**.



**Esquema 3.15a: Energies dels intermedis per a l'obtenció del ió imini partint de **42****



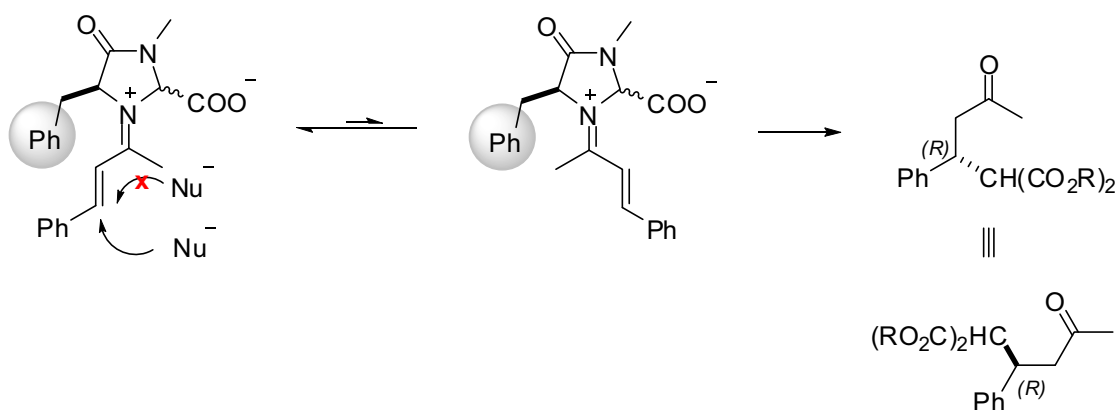
**Esquema 3.15b: Energies dels intermedis per a l'obtenció del ió imini partint de 45**

Amb aquest resultat, podem concloure que els dos fenils en la posició 5 de l'oxazolidina **42** no afavoreixen la formació del ió imini i per tant, les oxazolidines derivades dels nostres aminoalcohols no es poden emprar com a catalitzadors per aquesta reacció.

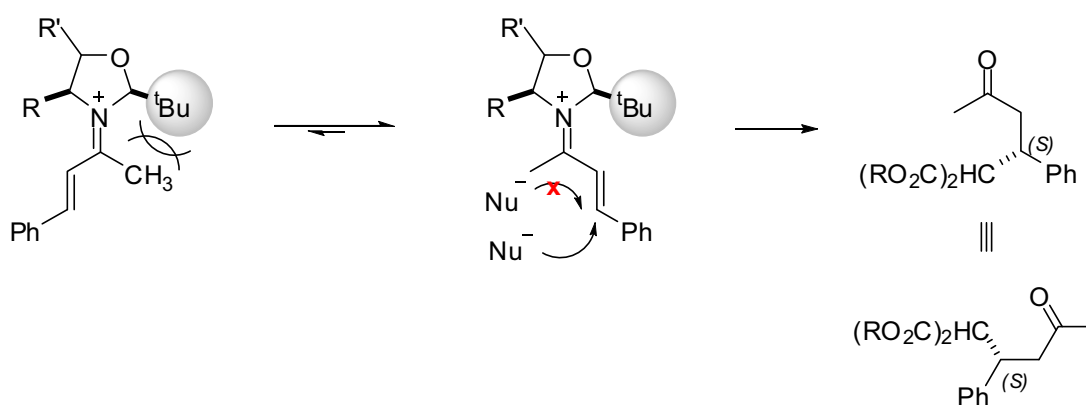
Vist com afecta l'estructura del catalitzador en la formació del ió imini, amb els resultats obtinguts també es pot estudiar el seu efecte en el control de la geometria del ió imini. Amb el resultats de la taula 3.3, sembla ser que el grup en posició 4 no juga un paper molt important en l'estereoselectivitat del procés, més aviat és el grup *tert*-butil present en totes les nostres oxazolidines el que controlaria la geometria del ió imini. Aquest fet també explicaria el motiu de perquè s'obtenen en tots els casos com a enantiòmer majoritari l'oposat a l'obtingut per Jørgensen. En el cas del catalitzador **41** (catalitzador de Jørgensen), el grup benzil es situa en la cara superior de la cetona i hi estableix interaccions  $\pi$ -stacking, forçant al nucleòfil a atacar per la cara de sota (Esquema 3.16 (a)). En canvi, com s'ha vist amb els resultats experimentals de la taula 3.3, en el cas de les oxazolidines sembla com si el grup *tert*-butil fos el que controla la geometria. Això es podria explicar per la preferència del isòmer contrari al de l'esquema 3.16 (a) pel menor impediment estèric que presenta el grup *tert*-butil amb el protó en  $\alpha$  de la cetona insaturada en comparació amb el que tindria amb el metil de la cetona. Així, el nucleòfil s'introduiria per la cara contrària al grup *tert*-butil tal com es mostra a l'esquema 3.16 (b).



(a) atac per la cara *Re* regit pel grup Bn (cas descrit per Jørgensen)

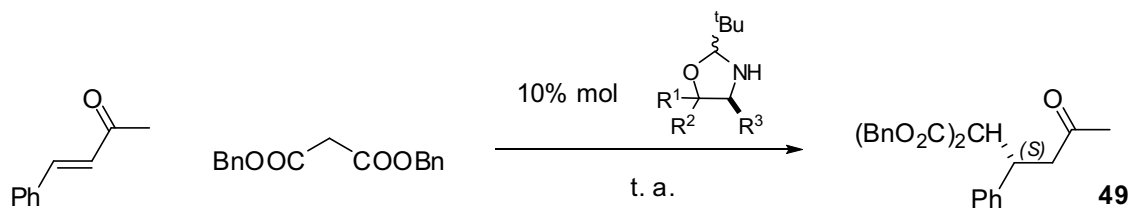


(b) atac per la cara *Si* regit pel grup *tert*-butil (cas oxazolidines)



**Esquema 3.16: Proposta de l'estat de transició per a la reacció de Michael**

Un cop fets els primers estudis amb malonat de dietil, es va decidir realitzar llavors la mateixa reacció amb malonat de dibenzil ja que, tal com havíem dit anteriorment, Jørgensen descrivia una millora en els resultats de la reacció amb aquest malonat<sup>15</sup> (Taula 3.4).



Entrada	cat.	temps (dies)	Rend.(%)	ee(%)
1	 <b>44</b>	7	87	83
2	 <b>44</b>	3	34	75
3	 <b>45</b>	7	67	81
4	 <b>46</b>	7	46	40
5	 <b>47</b>	7	5	87

Taula 3.4

Amb els nostres catalitzadors les tendències observades són més disperses. En el cas del catalitzador **44** (Taula 3.4 entrades 1 i 2) els resultats són una mica millors si ho comparem amb els resultats obtinguts en la taula 3.3. En canvi, el catalitzador **45** (Taula 3.4 entrada 3) sembla que ofereix una millora en emprar aquest nou malonat però, en el cas de **46**, la tendència és just la contrària (Taula 3.4 entrada 4).

Finalment, es va intentar esbrinar la causa de la poca reproductibilitat dels rendiments obtinguts. Per això, es va revisar el mecanisme per proposar possibles motius. La primera proposta va ser la possible variació de la presència de traces d'àcid en el cicle catalític. En el nostre cas, aquestes traces podrien ser variables depenent de la quantitat d'àcid residual que prové de l'aldehid

utilitzat en la síntesi del catalitzador. Per això, es van fer diverses proves amb diferents àcids orgànics, però tots els resultats que vam obtenir van ser inferiors en comparació a quan no s'emprava cap àcid com a additiu. També es va intentar millorar els rendiments purificant prèviament el malonat, afegint traces d'aigua, etc. però cap prova va millorar els resultats obtinguts anteriorment. Amb això, creiem que el motiu de la poca reproductibilitat és la relativa inestabilitat dels catalitzadors tipus oxazolidina en el medi de reacció. Se sap que les oxazolidines es troben en equilibri amb la imina derivada de la seva obertura i, aquesta imina llavors pot hidrolitzar donant resultat a la descomposició del catalitzador cap als seus productes de partida (l'aminoalcohol i l'aldehid). A més a més, com que les reaccions assajades presenten l'inconvenient que requereixen temps molt llargs per tenir rendiments entre bons i moderats, es facilita així la descomposició de l'oxazolidina.

### **3.4 Conclusions**

En aquest capítol s'ha intentat trobar una nova possible aplicació als  $\beta$ -aminoalcohols, sintetitzats prèviament en el nostre grup de recerca, dins del camp de l'organocatàlisi. Per això, primer s'ha realitzat la síntesi d'oxazolidines derivades d'aminoalcohols per ajustar-les als requeriments estructurals necessaris per poder ser emprades com a catalitzadors. Amb l'estudi realitzat s'ha vist com és la seva síntesi i reactivitat per poder-los aplicar a les reaccions organocatalítiques.

En realitzar les reaccions d'organocatàlisi s'ha pogut veure que les oxazolidines derivades dels aminoalcohols de tipus trifenilaminoetanol no catalitzen la reacció, segurament perquè no formen el ió imini necessari per a la catàlisi. En emprar oxazolidines menys impedides, aquestes resultaren ser unes candidates vàlides com a organocatalitzadors per a reaccions de Michael entre cetones insaturades i malonats ja que catalitzen la reacció amb bons excessos enantiomèrics. Malauradament, el desavantatge que presenten aquests catalitzadors és que els rendiments obtinguts no són del tot

reproduïbles segurament degut a la relativa inestabilitat del catalitzador en el medi de reacció. Per aquest motiu, com a continuació del projecte s'haurà de pensar en l'ús de nous catalitzadors, que no siguin derivats d'aminoalcohols, per realitzar altres reaccions organocatalítiques.

## Referències

- (1) "Asymmetric organocatalysis". Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- (2) Smith, M. B.; March, J. *A March's Advanced Organic Chemistry, 5a ed.* Wiley Inter-Science: **2001**.
- (3) "Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation". Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79-87.
- (4) "Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis". Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
- (5) "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction". Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- (6) "New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition". Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.
- (7) "New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation". Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- (8) "The First General Enantioselective Catalytic Diels-Alder Reaction with Simple  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones". Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.
- (9) "Enantioselective Organocatalytic Intramolecular Diels-Alder Reactions. The Asymmetric Synthesis of Solanapyrone D". Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616-11617.
- (10) "The Enantioselective Organocatalytic 1,4-Addition of Electron-Rich Benzenes to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes". Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.
- (11) "The First Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama-Michael Reaction: A Direct Method for the Synthesis of Enantioenriched  $\beta$ -Butenolide Architecture". Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194.
- (12) "Enantioselective Organocatalytic Hydride Reduction". Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32-33.
- (13) "Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Cycloalkenones". Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978.
- (14) "Organocatalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Enones Using Novel Imidazoline Catalysts". Halland, N.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331-8338.

- (15) "Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Acyclic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Enones". Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661-665.
- (16) "Highly Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic Asymmetric Domino Michael-Aldol Reaction of  $\beta$ -Ketoesters and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones". Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272-1277.
- (17) "Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones -A Highly Atom-Economic Catalytic One-Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant". Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955-4957.
- (18) "N-Boc 2-Acyloxazolidines: Useful precursors to enantiopure 1,2-diols via highly diastereoselective nucleophilic additions". Agami, C.; Couty, F.; Lequesne, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4043-4056.







## **4 Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'enamina**



## 4 REACCIONS D'ORGANOCATÀLISI:

### REACCIONS PER CATÀLISI D'ENAMINA - 81 -

4.1	Introducció a l'organocatàlisi per enamina	- 81 -
4.2	Introducció a la reacció d' $\alpha$ -aminació	- 84 -
4.3	Síntesi d'anàlegs de la prolina com a catalitzadors per a la reacció d' $\alpha$ -aminació	- 87 -
4.4	Aplicació de nous aminoàcids com a catalitzadors en la reacció d' $\alpha$ -aminació. Estudi cinètic de la reacció d' $\alpha$ -aminació per monitorització amb FTIR <i>in situ</i>	- 91 -
4.4.1	Seguiment de la reacció catalitzada per prolina en acetonitril.	- 93 -
4.4.2	Seguiment de la reacció catalitzada per prolina en cloroform.	- 96 -
4.4.3	Seguiment de la reacció catalitzada per l'aminoàcid <b>51</b> en acetonitril.	- 97 -
4.4.4	Seguiment de la reacció catalitzada per l'aminoàcid <b>52</b> en acetonitril.	- 98 -
4.4.5	Seguiment de la puresa òptica del producte.	- 102 -
4.5	Conclusions	- 107 -

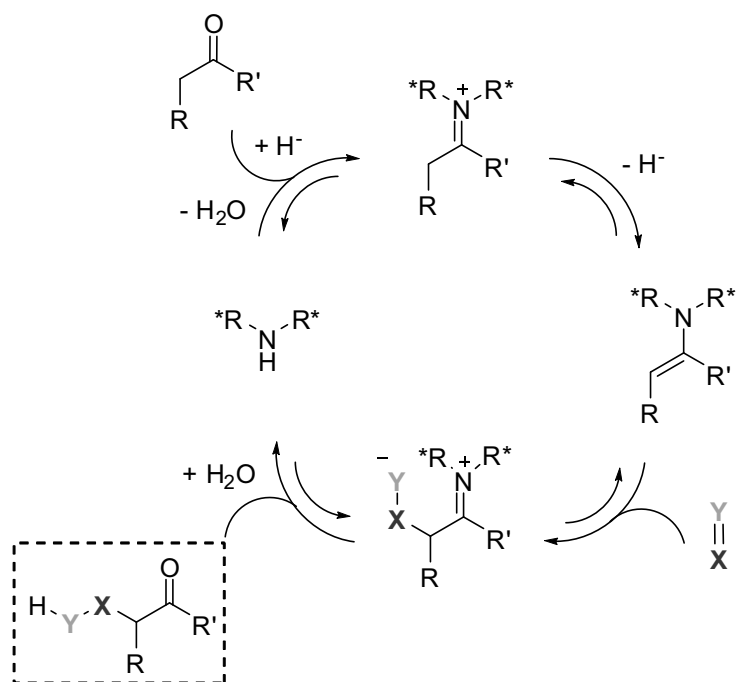


## 4 Reaccions d'organocatàlisi: Reaccions per catàlisi d'enamina

Com s'ha explicat en la introducció, uns dels primers exemples de catàlisi asimètrica per intermedi tipus enamina és la coneguda reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert<sup>1,2</sup> on es descriu una reacció aldòlica intramolecular catalitzada per prolina. Uns 30 anys més tard Barbas i List redescobriren el potencial de la prolina com a catalitzador aplicant aquest aminoàcid en una reacció aldòlica intermolecular<sup>3</sup>. A partir d'aquest moment, el nombre de reaccions catalitzades per prolina, o bé per anàlegs, ha anat en augment. Exemples d'això són la reacció de Mannich<sup>4-15</sup>, addicions de Michael<sup>16-24</sup>,  $\alpha$ -aminacions<sup>25-31</sup>,  $\alpha$ -hidroxilacions<sup>32-35</sup>, etc. Vista la importància que estava prenent aquest tipus de catàlisi en el món de la catàlisi asimètrica, vam decidir començar un nou projecte sobre l'estudi de reaccions basades en intermedis enamina.

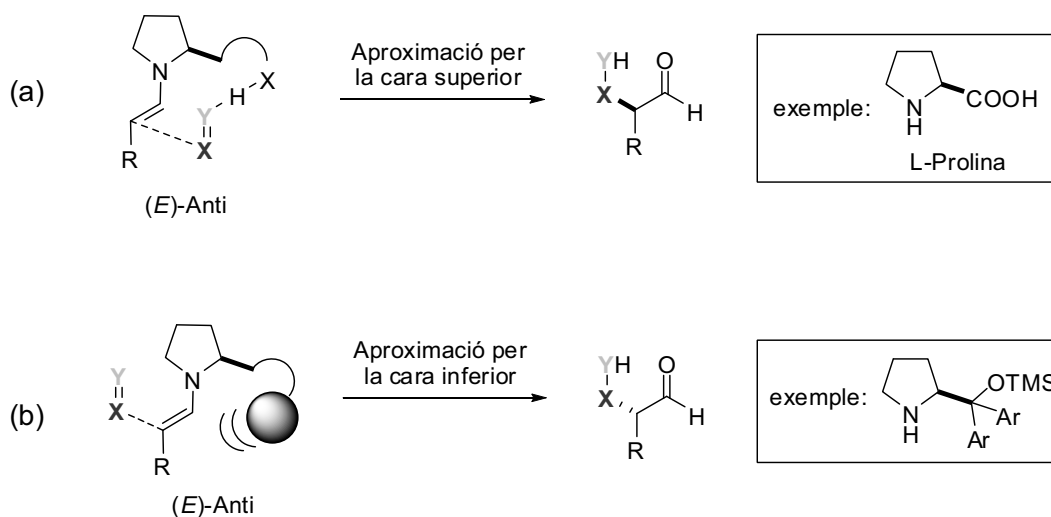
### 4.1 Introducció a l'organocatàlisi per enamina

En el capítol anterior s'ha començat a introduir una de les possibles aproximacions a l'organocatàlisi, la catàlisi per ions imini. Aquest tipus de catàlisi es basa en la gran reactivitat que presenten els ions imini, formats a partir d'un compost carbonílic i una amina. Però, quan aquest ió imini pateix una desprotonació en el carboni  $\alpha$ , llavors passa a formar-se una enamina. La particularitat d'aquest nou intermedi és que ara aquest actua com a nucleòfil, contràriament al que passava en el cas de les imines. És aquest nou intermedi el que porta a un nou tipus de reaccions organocatalítiques. Quan es forma l'intermedi enamina, en aquest moment el carboni nucleòfil reacciona amb un electròfil per formar un nou enllaç C-X. Finalment, la hidròlisi de l'intermedi allibera l'amina, que pot tornar al cicle catalític, i el compost carbonílic  $\alpha$ -substituint<sup>36</sup> (Esquema 4.1).



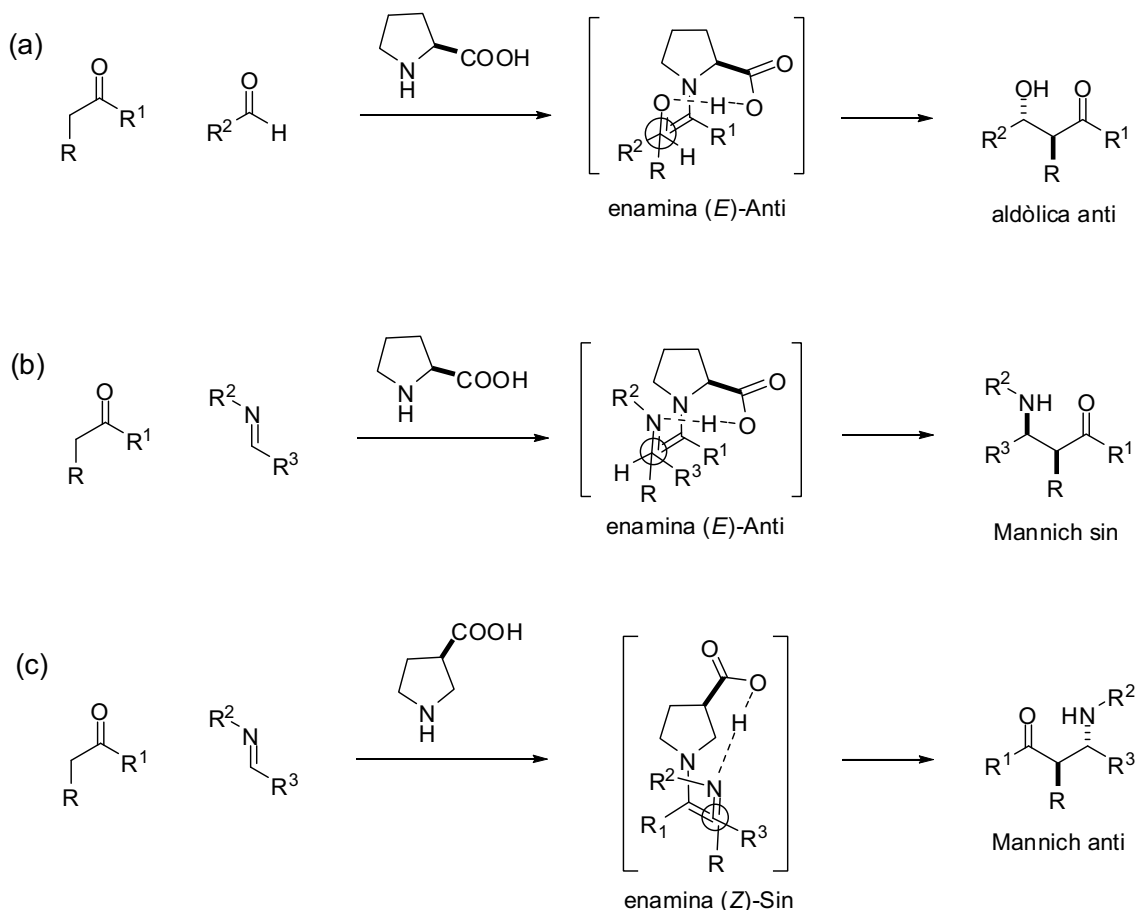
**Esquema 4.1: Cicle catalític per a reaccions amb intermedi enamina**

La configuració de l'estereocentre format durant el cicle catalític a l'esquema 4.1 ve determinada pels substituents R\* de l'amina quiral. Per poder discriminar una de les cares del substrat, el catalitzador es pot dissenyar per tal de modular-ne els efectes electrònics o les interaccions estèriques amb el substrat. En l'esquema 4.2 (a) està representat un exemple de discriminació enantiofacial per interaccions electròniques mitjançant un enllaç d'hidrogen. El substituent àcid quiral, que es troba en la posició 2 de l'anell de pirrolidina, estableix un enllaç hidrogen amb el parell d'electrons lliure de l'electròfil. Aquesta interacció es dona quan l'electròfil té un doble enllaç amb un heteroàtom com per exemple cetones o aldehids (C=O), imines (C=N), compostos azodicarboxilats (N=N) o nitrosocompostos (N=O). En aquest cas, l'addició d'aquest tipus de substrats es produeix per la mateixa cara que el substituent quiral ja que és la interacció per enllaç de hidrogen la que dirigeix l'addició. Quan ens trobem amb el cas que el substituent en la posició 2 de l'anell de pirrolidina és molt voluminós, llavors la selectivitat de la reacció està regida per l'impediment estèric. En aquest cas el reactiu s'aproximarà per la cara oposada al substituent quiral del catalitzador, donant el producte amb la configuració oposada a l'obtingut amb catalitzadors que estableixen interaccions enllaç d'hidrogen.



**Esquema 4.2: Diferents aproximacions de l'electròfil segons l'estructura del catalitzador**

Les reaccions organocatalítiques també presenten un alt grau de diastereoselectivitat. Houk i col·laboradors ha fet diversos estudis computacionals sobre els mecanismes de diverses reaccions catalitzades per prolina com per exemple la reacció aldòlica<sup>37-42</sup>, la reacció de Mannich<sup>38,43,44</sup> i l' $\alpha$ -aminohidroxilació<sup>45</sup> entre d'altres. Com a resum, aquests estudis demostren que quan la reacció està catalitzada per prolina, l'estat de transició presenta el doble enllaç de l'enamina amb configuració *E* allunyat del grup carboxílic (configuració *Anti*). El motiu d'això és que quan l'enamina es troba en configuració *Anti*, es pot establir un enllaç d'hidrogen intramolecular entre l'àcid carboxílic i l'electròfil, mentre que si es calcula l'enamina *Sin* amb aquesta interacció, el seu intermedi està desafavorit 2-10 Kcal/mol. Aquesta discriminació de la disposició del doble enllaç de l'enamina en l'estat de transició permet obtenir productes *Anti* en les reaccions aldòliques (Esquema 4.3 (a)) i productes *Sin* en les reaccions de Mannich (Esquema 4.3 (b)) amb altes diastereoselectivitats<sup>38</sup>. Recentment, s'ha descrit un nou catalitzador per obtenir productes provinents de la reacció de Mannich amb configuració *Anti*. Barbas i col·laboradors van dissenyar un anàleg de la prolina amb el grup carboxílic en posició 3 i, d'aquesta manera, es va aconseguir que l'estat de transició més estable fos el que té el doble enllaç de l'enamina en posició *Sin* respecte el grup carboxílic<sup>14,15</sup> (Esquema 4.3 (c)).



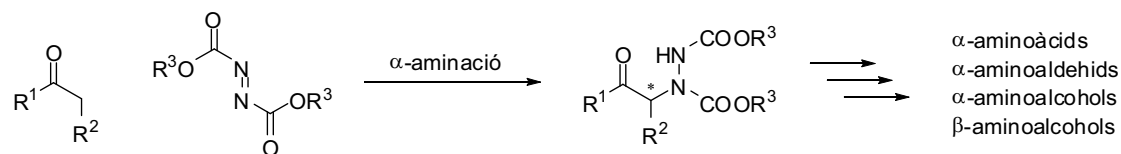
**Esquema 4.3: Diastereoselectivitats obtingudes en diferents reaccions organocatalítiques**

## 4.2 Introducció a la reacció d' $\alpha$ -aminació

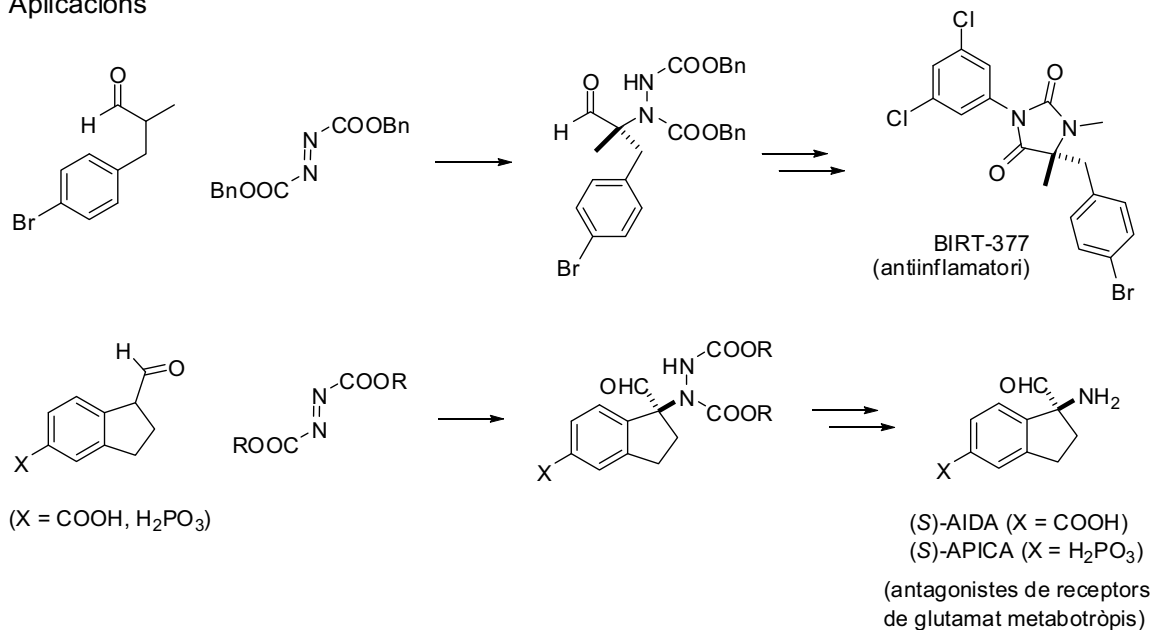
A la literatura hi ha descrits nombrosos mètodes d'addició a grups carbonil tipus C=O i C=N però, abans de l'aparició de l'organocatàlisi, la formació directa d'enllaços C-N per addició a diazocompostos (N=N) havia tingut molt pocs exemples a la literatura. Aquesta reacció, coneguda com a  $\alpha$ -aminació, havia estat descrita per a l'addició d'enolats quirals a azodicarboxilats<sup>46-48</sup>, addicions de 2-ceto esters a azocarboxilats catalitzats per complexos de coure<sup>49</sup>, etc. La importància d'aquesta reacció rau en la facilitat que ofereix per accedir a molècules òpticament actives amb una gran diversitat estructural<sup>26,50-54</sup> ( $\alpha$ -aminoàcids,  $\alpha$ -aminoaldehyd,  $\alpha$ -aminoalcohols,  $\beta$ -



aminoalcohols, etc.) com també perquè permeten la síntesi de compostos d'interès per a la química mèdica<sup>26, 55, 56</sup> (Esquema 4.4).



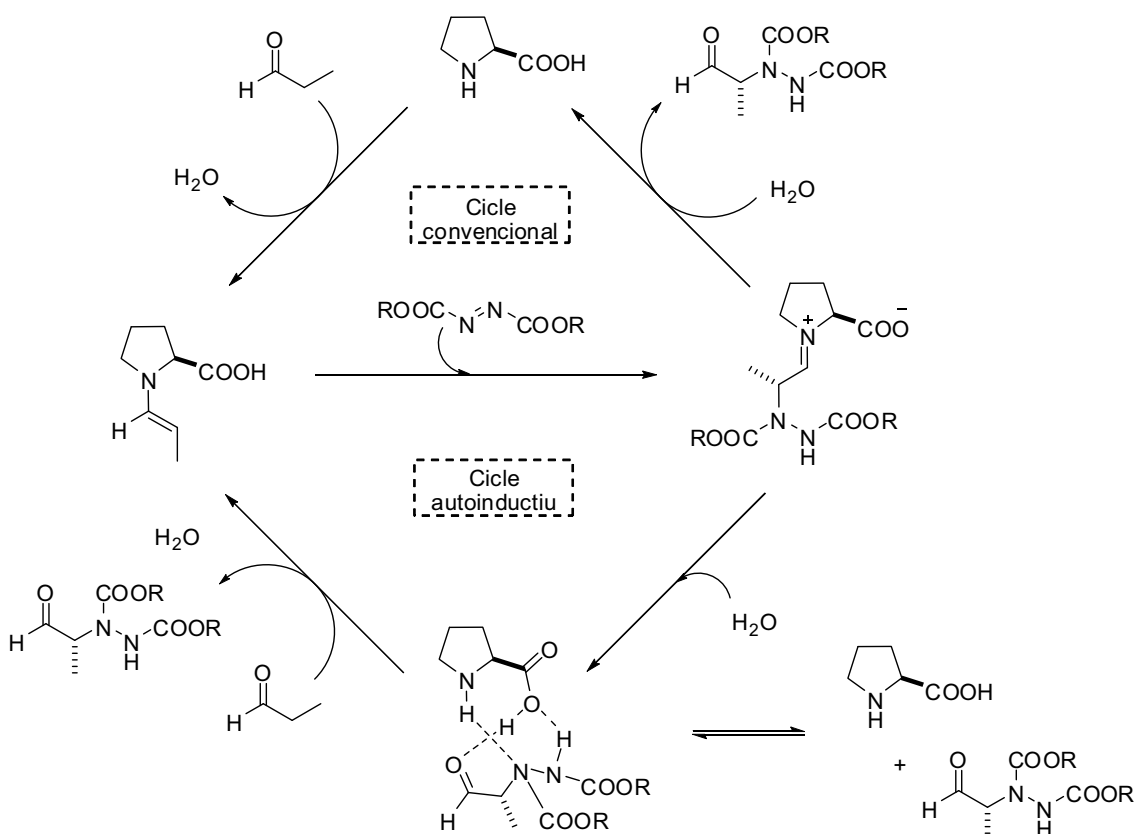
#### Aplicacions



**Esquema 4.4: Aplicacions de la reacció d' $\alpha$ -aminació**

L'any 2002 Jørgensen<sup>29</sup> i List<sup>28</sup> descrigueren gairebé alhora la reacció d' $\alpha$ -aminació d'aldehids catalitzada per prolina. Aquests estudis i d'altres relacionats, com per exemple la reacció d' $\alpha$ -aminoxilació<sup>45,57-59</sup>, van destapar un aspecte tant o més interessant que la utilitat sintètica de la reacció per sí mateixa: el mecanisme d'aquestes reaccions catalitzades per prolina. Aquest tipus de reaccions, si es comparen amb la reacció aldòlica organocatalítica, tenen la particularitat que presenten molt bons rendiments i TOF 2 ordres superiors a la reacció aldòlica. Veient aquestes característiques cinètiques inusuals, Blackmond i col·laboradors van començar a realitzar anàlisis cinètiques per calorimetria sobre el progrés de les reaccions<sup>60</sup> d' $\alpha$ -aminació i  $\alpha$ -aminoxilació per tal d'aclarir els aspectes mecanístics<sup>59,61-63</sup>. Els autors van observar que ambdues reaccions presenten un augment de la velocitat de reacció a mida que la reacció evoluciona, fet que no s'observa amb la reacció aldòlica. Aquest fet portaria a pensar que les reaccions d' $\alpha$ -aminació i  $\alpha$ -aminoxilació són reaccions amb característiques autoinductives. La proposta

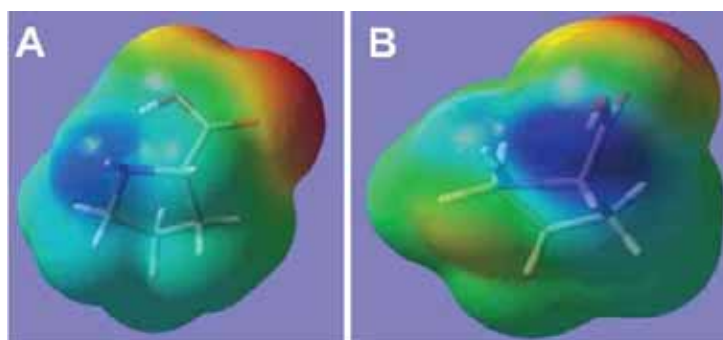
d'aquests autors<sup>63</sup>, segons els estudis cinètics, es basa en la participació del producte final dins del cicle catalític. Segons càlculs computacionals<sup>62</sup>, un cop format el producte, aquest podria establir interaccions d'enllaç d'hidrogen amb la prolina. Com la prolina és un catalitzador poc soluble en dissolvents orgànics, la complexació del producte permetria la dissolució del catalitzador i, per tant, a mesura que s'anés formant producte la prolina s'aniria solubilitzant progressivament en el medi. Això comportaria un augment de catalitzador dins del cicle catalític que es traduiria en un increment de la velocitat de la reacció amb el temps. El nou mecanisme proposat podria existir conjuntament amb el cicle catalític convencional (Esquema 4.1) i l'estereoquímica del procés es determinaria en els passos comuns de tots dos cicles. Un esquema del mecanisme proposat per Blackmond es mostra en la figura següent (Esquema 4.5).



**Esquema 4.5: Cicle catalític proposat per Blackmond per a la reacció d'α-aminació**

Una de les preguntes que hom es pot fer és: podem explicar aquests efectes cinètics observats només a partir del fet que la prolina es dissol millor quan forma l'adducte? Com pot ser que la formació de l'adducte ajuda a

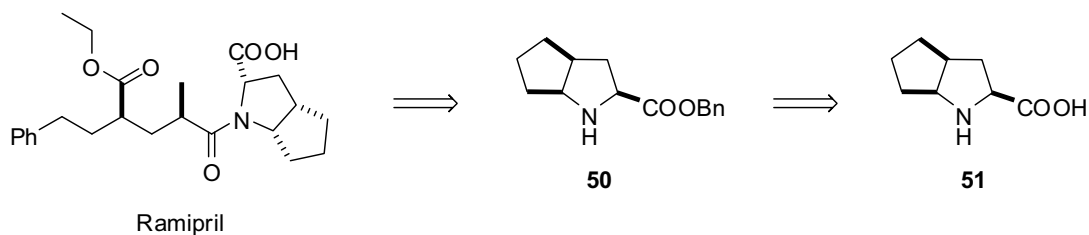
accelerar la reacció si està establert enllaços hidrogen i la prolina està més impedida? Realitzant càlculs computacionals s'ha proposat que la formació d'aquest adducte també ajudaria a incrementar la reactivitat del catalitzador, si es compara amb la prolina sola, ja que la interacció d'aquests dos obliga a la prolina a adoptar una conformació menys estable, una conformació "oberta" (Esquema 4.6B) on el parell d'electrons del nitrogen es troba lliure. En canvi, la prolina sola adopta normalment la conformació "tancada" (Esquema 4.6A), on el parell d'electrons del nitrogen estableix un enllaç d'hidrogen intramolecular i, per tant, la reacció amb compostos carbonílics és més lenta<sup>63</sup>.



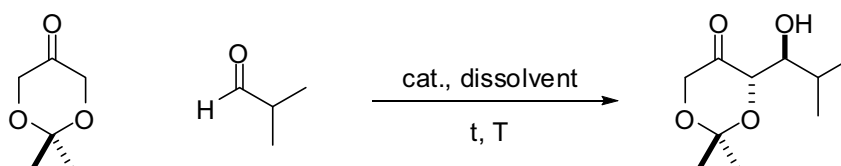
Esquema 4.6<sup>63</sup>: Conformacions de la prolina

### 4.3 Síntesi d'anàlegs de la prolina com a catalitzadors per a la reacció d' $\alpha$ -aminació

Vists els antecedents de la literatura, el nostre propòsit va ser el disseny d'anàlegs de la prolina per veure com pot afectar els canvis estructurals del catalitzador en el mecanisme de la reacció d' $\alpha$ -aminació. A la literatura està descrit l'anàleg bicíclic de la prolina **50** com a intermedi de la síntesi del Ramipril<sup>64</sup> (Esquema 4.7). El Ramipril pertany a una classe de medicaments anomenats inhibidors de la ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) i s'empra per tractar problemes d'hipertensió, atacs de cor, etc.

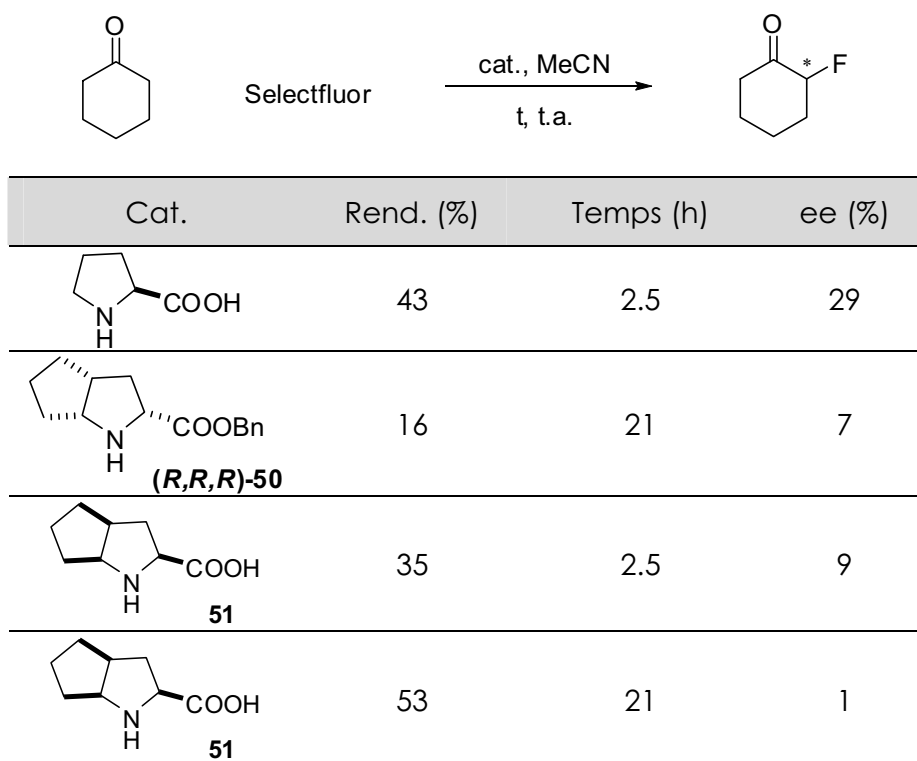

**Esquema 4.7: Retrosíntesi del Ramipril**

És fàcil veure que partint de l'intermedi **50**, i fent ús d'una desprotecció del grup benzil, es pot arribar a l'aminoàcid **51**, anàleg de la prolina. Aquest anàleg **51**, com també **50** i l'hidroclorur de **50**, han estat emprats prèviament per Enders i col·laboradors en reaccions aldòliques<sup>65</sup> (Esquema 4.8a) i d' $\alpha$ -fluoració d'aldehids i cetones<sup>66</sup> (Esquema 4.8b). Malauradament, en l'etapa d'optimització cap d'aquests catalitzadors van donar bons resultats. Els autors proposen que la baixa reactivitat d'aquestes molècules es deu a l'impediment estèric que presenta l'estructura bicíclica en *cis* al grup carboxílic però no comenten el motiu de la disminució de l'excés enantiomèric obtingut en comparació amb la prolina.

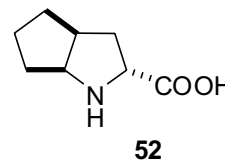


Cat.	Dissolv.	T (°C)	T (h)	Rend. (%)	dr (Anti:Sin)	ee (%)
	DMF	2	120	97	>98:1	94
	DMSO/DMF	t.a.	92	35	>98:1	73
	DMSO	t.a.	48	n.r.	-	-
	DMSO	t.a.	48	n.r.	-	-

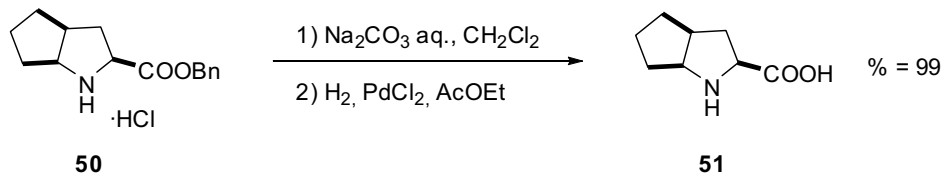
**Esquema 4.8a: Reacció aldòlica descrita per Enders i col·laboradors**


**Esquema 4.8b: Reacció d' $\alpha$ -fluoració descrita per Enders i col·laboradors**

Cal destacar que el mateix anàleg però amb configuració *trans* (**52**) no està descrit a la literatura com a catalitzador per reaccions organocatalítiques. Si poguéssim tenir accés a aquest nou catalitzador, seria interessant veure com afecta aquesta nova disposició de l'estructura bicíclica en la velocitat i estereoselectivitat de reaccions d'organocatàlisi.

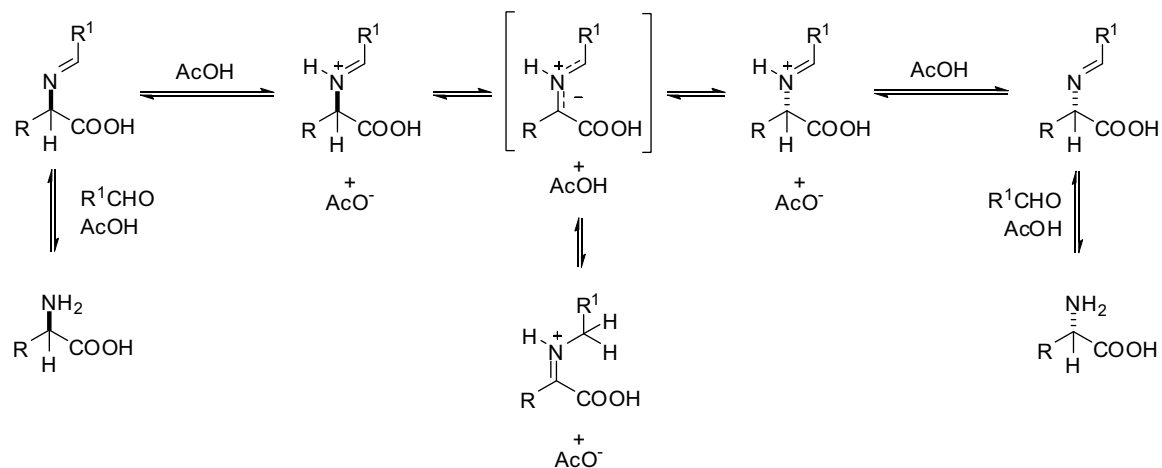


Per realitzar la síntesi de **51**, es va partir de l'hidroclorur de **50** i, a partir d'una desprotecció per hidrogenòlisi amb PdCl<sub>2</sub>, es va obtenir **51** amb molt bon rendiment i no es va apreciar el diastereòmer contrari per <sup>1</sup>H-RMN (Esquema 4.9).


**Esquema 4.9: Obtenció de l'aminoàcid 51**

La síntesi de **52** es va fer per inversió del centre quiral de **51** pel mètode de racemització d'aminoàcids mitjançant bases de Schiff<sup>67</sup>. El mètode de

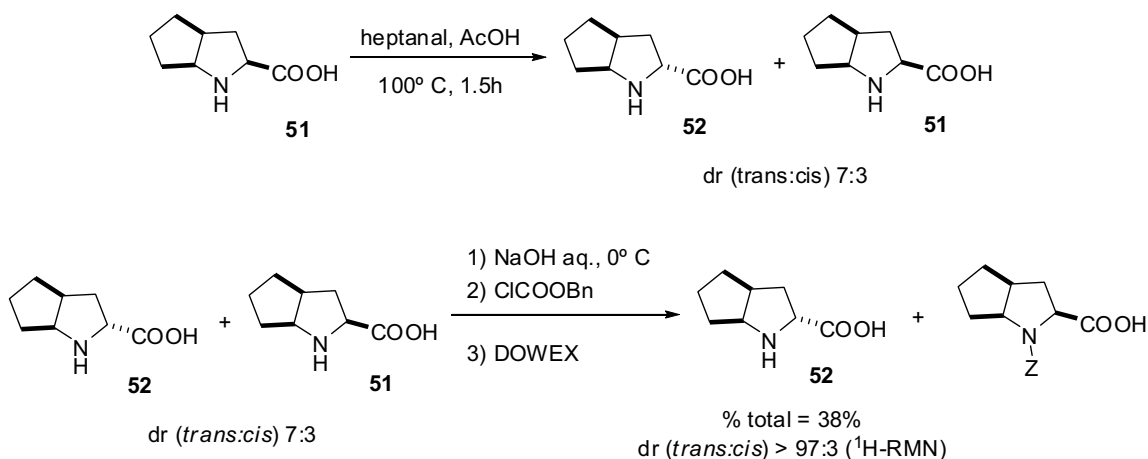
racemització es basa en la possibilitat de disminuir la puresa òptica del compost quan es derivatitza el grup funcional proper al centre quiral. Un exemple d'això és la racemització d'aminoàcids per reacció amb un aldehyd o cetona. El procés comença per la formació de la imina entre l'aminoàcid i el compost carbonílic, seguit d'una protonació de la imina per formar la base de Schiff. Finalment, l'abstracció del protó proper al centre quiral produeix la racemització del producte (Esquema 4.10).



**Esquema 4.10: Mètode d'epimerització d'aminoàcids**

En provar aquestes condicions amb **51**, emprant heptanal i àcid acètic a 100° C durant 14 hores, es va obtenir el compost epimeritzat amb una relació 7:3 a favor del diastereòmer *trans* segons indicava l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN (Esquema 4.11). El pas següent a realitzar era la separació dels dos diastereoisòmers. En el cas de la prolina, un dels mètodes de separació dels enantiòmers és per cristal·lització asimètrica amb àcid tartàric<sup>67</sup>. En el nostre cas, qualsevol intent de cristal·lització va ser fallit. Per aquest motiu es va començar a provar mètodes alternatius de separació, com per exemple per separació amb HPLC preparatiu. Finalment, el mètode que vam trobar per obtenir **52** va ser per resolució cinètica dels dos diastereoisòmers amb cloroformat de benzil. El diastereòmer *cis* és més reactiu que el *trans* i això permet l'obtenció de **52** en condicions de conversió baixes. Es va optimitzar el procés variant la temperatura i equivalents de cloroformat de benzil, trobant com a condicions òptimes una addició lenta de 2 equivalents respecte el diastereòmer *cis* (en aquest cas 0.6 equivalents de cloroformat de benzil) a 0° C durant 1.5 hores. L'aminoàcid, a l'estar mesclat amb sals provingudes de la

reacció, es va haver de purificar posteriorment emprant una resina d'intercanvi iònic tipus DOWEX fornint el producte amb un rendiment total del procés del 38% (Esquema 4.11). La puresa diastereomèrica del producte **52** es va poder confirmar per  $^1\text{H-RMN}$ , ja que no es va observar els senyals corresponents al diastereòmer **51**.



**Esquema 4.11: Obtenció de l'aminocid 52**

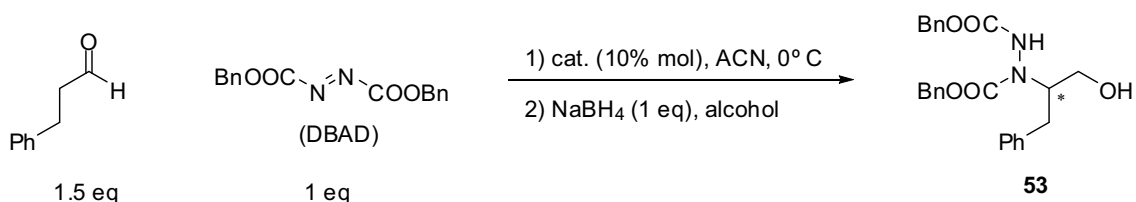
#### 4.4 Aplicació de nous aminoàcids com a catalitzadors en la reacció d' $\alpha$ -aminació. Estudi cinètic de la reacció d' $\alpha$ -aminació per monitorització amb FTIR *in situ*

Un cop obtinguts els catalitzadors **51** i **52** desitjats, es va prosseguir a assajar-los com a organocatalitzadors per poder estudiar com són els efectes de les seves diferents estructures en reaccions organocatalítiques. En el nostre cas, vam creure que la reacció d' $\alpha$ -aminació era bastant apropiada per fer l'assaig ja que presenta temps de reacció curts i les conversions descrites són elevades. A més a més, aquesta reacció presenta un mecanisme autocatalític (apartat 4.2 i esquema 4.5), fet que afegeix un major interès de cara a realitzar l'estudi.

Per realitzar la comparació entre catalitzadors, es va seguir el procediment emprat per Blackmond i col·laboradors<sup>60</sup>. Aquests autors monitoritzen *in situ* una reacció per així obtenir el perfil de la velocitat enfront

de la concentració d'un dels productes. El posterior tractament d'aquest perfil podria donar informació sobre el mecanisme, la velocitat, etc. de la reacció seguida. En el nostre cas, el seguiment de la reacció es realitzarà amb el ReactIR, un instrument que adquireix espectres d'IR en solució *in situ* d'una reacció al llarg del temps. Es pot seguir l'aparició o desaparició d'un pic concret en l'espectre d'IR característic d'un dels compostos i, d'aquesta manera, s'obté el perfil de l'augment o disminució de la concentració del compost al llarg del temps.

La reacció que es va decidir seguir va ser una adaptació a la descrita per List<sup>28</sup> (Esquema 4.12). S'ha adaptat el procés degut que l'autor manté una temperatura de 0° C durant 2 hores, després l'escalfa a temperatura ambient i ho deixa reaccionant durant una hora més. Per a poder aplicar la metodologia i fer el seguiment de la reacció per FT-IR més reproducible, es va decidir mantenir la reacció a 0° C en tot moment. El diazocompost emprat va ser l'azodicarboxilat de dibenzil (DBAD) ja que aquest presenta cert avantatges com són la introducció d'un grup protector fàcilment extraïble (el Z), com també la facilitat de seguir la reacció per HPLC per la presència grups cromòfors.



**Esquema 4.12: Reacció d'α-aminació**

El procediment general va consistir a dissoldre el catalitzador i el DBAD en acetonitril. Seguidament s'introdueix la sonda d'IR a la solució, es refreda a 0° C en un bany de gel i, finalment, s'afegeix l'aldehid. A partir d'aquest moment es comencen a adquirir espectres d'IR amb un interval de temps variable entre espectre i espectre segons la durada de l'experiment (aprox. cada 5-15 minuts).

Un cop optimitzades les condicions de treball, es va procedir a seguir la reacció d'α-aminació catalitzada pels diferents aminoàcids. Es va decidir seguir en tot moment el pic en l'espectre d'IR corresponent al DBAD (1778 cm<sup>-1</sup>).

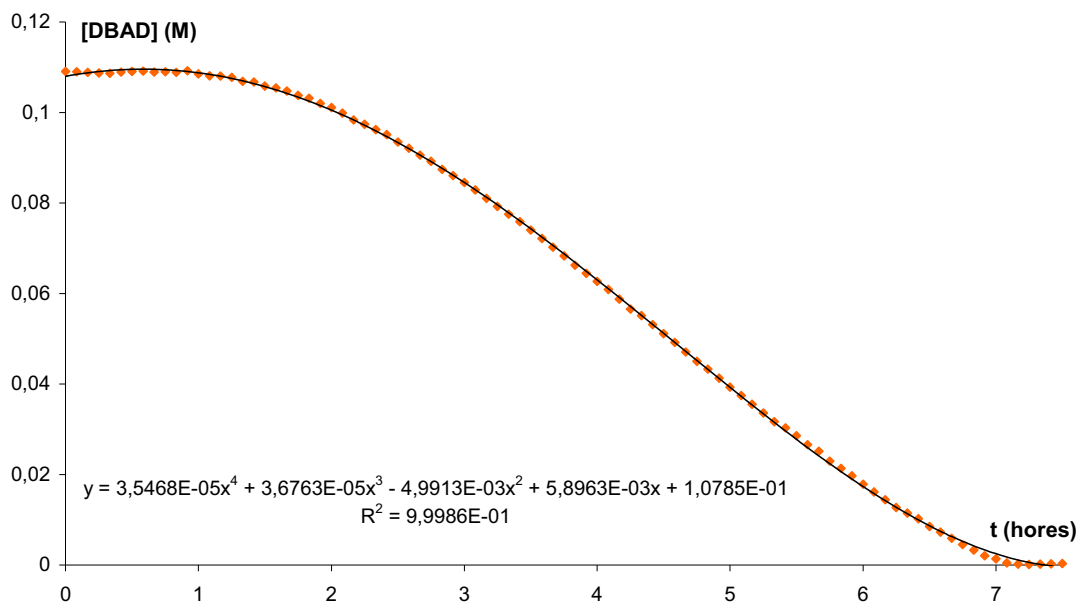


<sup>1)</sup>, el qual no s'ajunta amb cap altre pic de l'espectre de la reacció. Abans de començar les discussions dels resultats però, s'ha de comentar que els temps de les reaccions no s'han pogut reproduir perquè sempre són variables (en el cas de la prolina, per exemple, oscil·la entre 4 i 8 hores). S'ha intentat trobar el motiu controlant l'ordre i temps d'addició dels reactius, etc. però creiem que aquesta poca reproductibilitat del temps de reacció es deu a la qualitat de l'aldehid de partida ja que les reaccions són reproduïbles si s'utilitza el mateix aldehid amb pocs dies de diferència. Quan es torna a repetir la reacció amb un aldehid purificat novament, llavors els temps de reacció canvien. Tot i així, cal destacar que els perfils de la reacció sempre són iguals i per tant, creiem que no afectarà a les conclusions dels resultats. A partir d'ara, tots els resultats que mostrarem, estan realitzats amb el mateix aldehid i amb pocs dies de diferència per poder comparar els resultats obtinguts amb els diferents catalitzadors.

#### **4.4.1 Seguiment de la reacció catalitzada per prolina en acetonitril.**

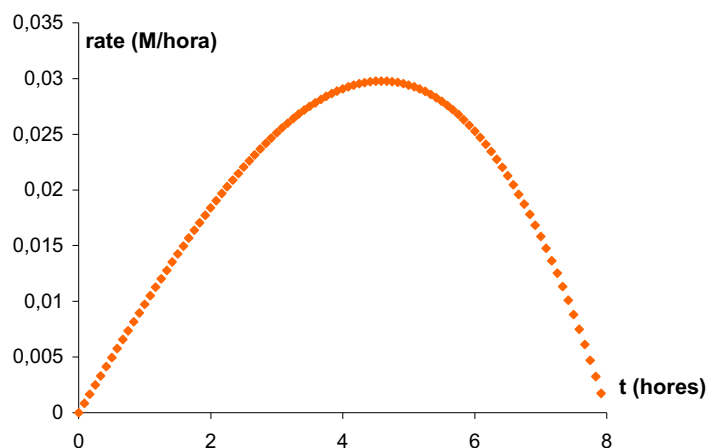
El primer seguiment es va realitzar amb prolina com a catalitzador en ACN. El perfil de la desaparició del pic del DBAD enfront del temps es troba representat a l'esquema 4.13. En tots els casos les dades originals són de transmitància però, aquestes s'han convertit a concentració considerant sempre el valor de transmitància de menor valor com a concentració 0. Si analitzem el gràfic obtingut a l'esquema 4.13, la primera observació que es pot fer és que la reacció sembla que presenta un període d'inducció aproximadament d'una hora. Aquest fet estaria d'acord amb el mecanisme proposat per Blackmond i col·laboradors (Esquema 4.5) ja que la prolina no és totalment soluble en ACN i, per tant, necessitaria la formació de producte per poder entrar en el cicle catalític. Un cop dintre del cicle catalític, el complex prolina-producte aniria formant més producte que a l'hora permetria la dissolució de més catalitzador, traduint-se això a una acceleració del procés a mesura que es forma producte. Un cop esgotat el reactiu, sembla com si la reacció es trunqués sobtadament, fet que indica que la velocitat de la reacció no depèn de la concentració del DBAD i per tant sembla que la reacció sigui d'ordre zero respecte la concentració de DBAD. Extrapolant aquests resultats a

un aspecte més mecanístic, això podria indicar que la reacció limitant és la formació de l'enamina, ja que suposem que en la velocitat de la reacció (que és la velocitat de l'etapa limitant) no intervé el DBAD. Segurament la formació de l'enamina és el procés limitant degut a la poca disponibilitat de catalitzador per la seva falta de solubilitat en el medi.

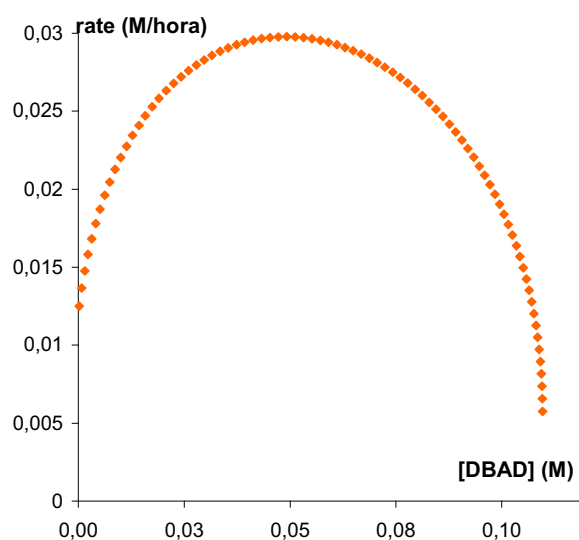


**Esquema 4.13: Perfil desaparició DBAD catalitzat amb prolina en ACN**

A partir del gràfic de l'esquema 4.13, es poden obtenir més gràfics que poden ajudar a entendre el procés. Per això, primer s'ha d'ajustar una línia de tendència, on la coordenada "x" representa el temps i la coordenada "y" representa la concentració de DBAD. Si es fa la derivada de l'equació de la línia de tendència, llavors s'obté el valor del pendent del perfil a cada punt, que és el mateix que la velocitat de la reacció a cada moment (velocitat =  $-d[\text{DBAD}]/dt$ ). Si es representa aquesta velocitat (la derivada de l'equació) enfront del temps o de la concentració de DBAD (Esquema 4.14a i b respectivament), es pot veure quin efecte té l'aparició del producte final en la velocitat de reacció.



**Esquema 4.14a: Gràfic de la velocitat de la desaparició del DBAD enfront temps catalitzat per prolina en ACN**



**Esquema 4.14b: Gràfic de la velocitat de la desaparició del DBAD enfront [DBAD] catalitzat per prolina en ACN**

Si mirem primer el gràfic de l'esquema 4.14a, es representa la velocitat de la reacció al llarg del temps. Es pot veure un augment progressiu de la velocitat de la reacció fins a un màxim, punt on comença la desacceleració del procés. Aquesta tendència indicaria que el procés és autoinductiu i concorda amb la literatura. A mesura que es va formant el producte final (desaparició del DBAD) la reacció es va accelerant fins que s'arriba a un punt de compromís on ja gairebé no queda DBAD (el reactiu limitant), el procés es desaccelera i la reacció acaba.

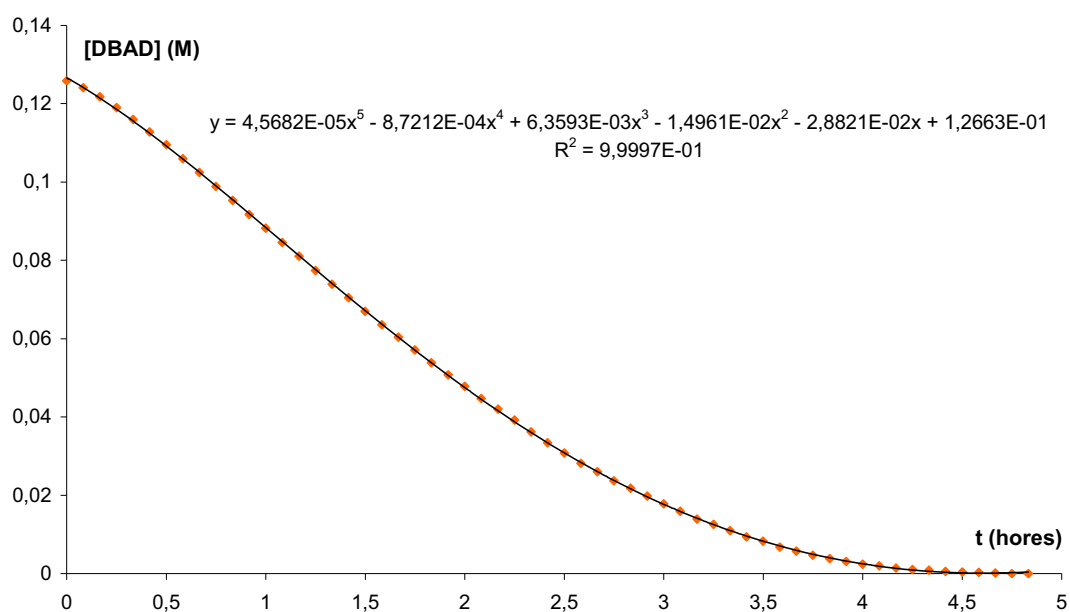
També es pot representar la velocitat de la reacció enfront la concentració del DBAD (Esquema 4.14b). Aquesta representació també confirmaria que el procés és autoinductiu, ja que presenta la mateixa tendència que el gràfic de l'esquema 4.14a. En el cas dels gràfics que representen [DBAD] enfront de la velocitat, el progrés de la reacció es segueix de dreta a esquerra ja que la reacció evoluciona a disminuir la concentració de DBAD. S'ha de comentar que en aquest cas, s'han menyspreat els primers i últims punts degut que hi havien punts que no eren vàlids des de un punt de vist experimental. Això es deuria que l'equació obtinguda no s'ajusta prou bé als punts experimentals.

#### 4.4.2 Seguiment de la reacció catalitzada per prolina en cloroform.

Seguidament es va realitzar la mateixa prova canviant el ACN per  $\text{CHCl}_3$  i es va obtenir en aquest cas el perfil de reacció representat a l'esquema 4.15. A primera vista, en aquest cas pràcticament no s'observa període d'inducció com quan s'utilitza ACN com a dissolvent. Aquesta falta de període d'inducció en un principi porta a pensar que en aquest cas la reacció no és autoinductiva però, si es torna a representar la velocitat enfront del temps i de la concentració de DBAD (Esquemes 4.18 (b) i 4.19 (b)), es pot veure que a mesura que es va generant producte, la reacció es va accelerant. Aquesta falta d'un període d'inducció en el gràfic de l'esquema 4.15 es podria justificar pel fet que la prolina és més soluble en  $\text{CHCl}_3$ . Per aquest motiu, des d'un principi la reacció va evolucionant ja que hi ha prolina dins dels cicle catalític. Això es pot corroborar també pel fet que la velocitat al principi de la reacció no és zero (Esquemes 4.18 (b) i 4.19 (b)). Igualment, podem dir que en aquest cas la complexació entre el catalitzador i el producte no és tan necessària com en el cas de la reacció amb ACN però, la catàlisi pel complex també està present ja que, com hem explicat anteriorment, el procés és autoinductiu (Esquemes 4.18 (b) i 4.19(b)).

Un altre aspecte que es pot estudiar de l'esquema 4.15 és la desaparició gradual que presenta el DBAD en aquest cas, a diferència de la tendència lineal que s'observava en l'esquema 4.13. Aquesta disminució gradual de la velocitat a mesura que s'està esgotant el reactiu limitant (el DBAD) indicaria

que la velocitat en aquest cas és d'ordre positiu respecte la concentració de DBAD. Per tant, això portaria a pensar que quan la reacció es realitza en  $\text{CHCl}_3$ , l'etapa limitant és la reacció entre l'enamina i el diazocompost. En aquest cas la formació de l'enamina no seria la limitant, comparant-ho amb l'exemple anterior, degut que en  $\text{CHCl}_3$  hi ha prou catalitzador dissolt en el medi per generar l'enamina necessària.

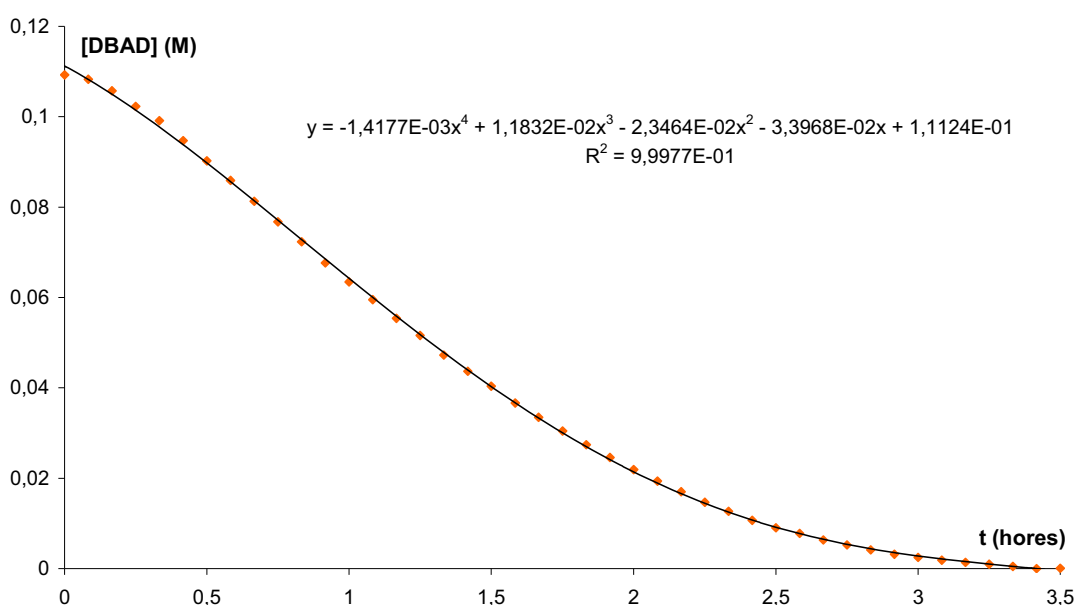


Esquema 4.15: Perfil desaparició DBAD catalitzat amb prolina en  $\text{CHCl}_3$

#### 4.4.3 Seguiment de la reacció catalitzada per l'aminoàcid **51** en acetonitril.

Tot seguit es va començar a assajar els catalitzadors bicíclics sintetitzats prèviament. Quan es va emprar el catalitzador **51**, es va obtenir un perfil de reacció molt semblant a l'obtingut per la prolina en  $\text{CHCl}_3$  (Esquema 4.16). Tot i així, en aquest cas hi ha un lleu període d'inducció i, en similitud a el cas de la prolina en  $\text{CHCl}_3$ , sembla que també la velocitat de la reacció és d'ordre positiu respecte la concentració de DBAD. Això indicaria que l'etapa limitant és la reacció amb el DBAD. Una altra similitud entre el catalitzador **51** i la prolina en  $\text{CHCl}_3$  es pot observar si es representen els gràfics de la velocitat de la reacció enfront del temps i de la concentració (Esquemes 4.18 (c) i 4.19 (c)). Aquesta similitud en aquest cas es podria explicar per la major solubilitat del catalitzador **51** en ACN en comparació amb la prolina degut que conté una

major part orgànica en la seva estructura. També es pot comprovar amb els gràfics dels esquemes 4.18 (c) i 4.19 (c) que el catalitzador **51** sembla ser que també forma un complex amb el producte final degut a que la corbes presenten característiques de procés autoinductiu. Un aspecte interessant a destacar és el menor temps de reacció necessari per a finalitzar aquesta reacció en comparació amb la prolina en  $\text{CHCl}_3$ . Amb aquest fet, sembla ser que el parell d'electrons del nitrogen és més ric en electrons en comparació amb la prolina i, a més a més, és molt accessible al carbonil per a formar l'enamina.



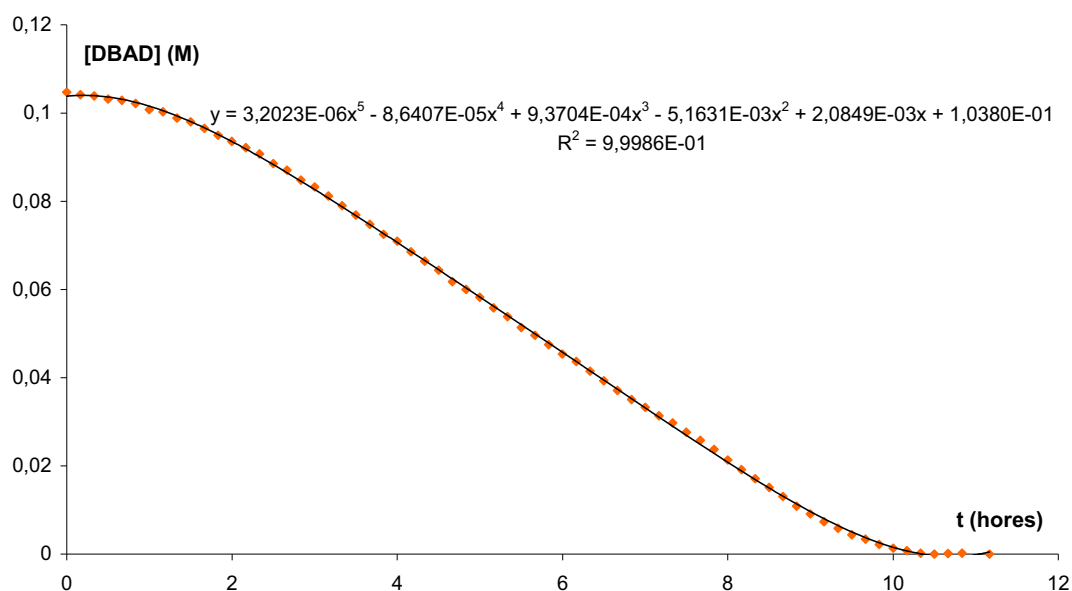
Esquema 4.16: Perfil desaparició DBAD catalitzat amb 51 en ACN

#### 4.4.4 Seguiment de la reacció catalitzada per l'aminoàcid 52 en acetonitril.

Finalment, es va assajar el catalitzador **52** en la reacció d' $\alpha$ -aminació. En aquest cas la reacció presenta un cert període d'inducció d'aproximadament uns 40 minuts (Esquema 4.17). Passat aquest període d'inducció, es produeix una clara tendència linial fins al final de la reacció, tal com s'havia observat en l'esquema 4.13. Per tant, si s'extrapola com en els casos anteriors, aquest fet porta a pensar que la reacció és d'ordre zero respecte el DBAD. Això significaria que la formació de l'enamina és el pas limitant en analogia amb el cas de la prolina en ACN. Això segurament es deu al fet que el catalitzador **52**

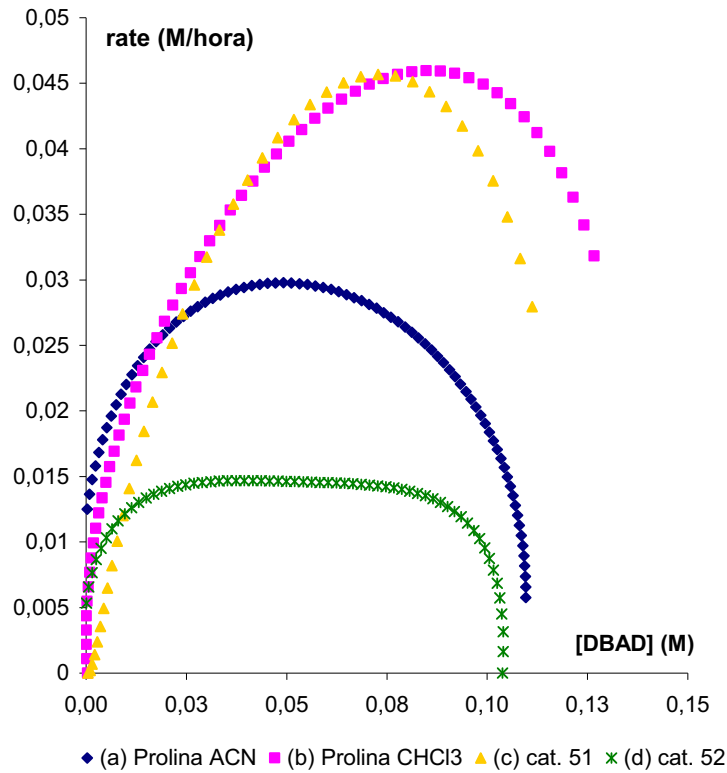
presenta un cert impediment estèric que dificultaria l'aproximació del compost carbonílic per formar l'enamina.

Si es representa la corba de la velocitat enfront del temps i de la concentració de DBAD (Esquema 4.18 (d) i 4.19 (d)), aquestes ens mostren clarament una notable disminució en la velocitat de la reacció. Aquesta disminució de la velocitat estaria d'acord amb la suposició que la formació de l'enamina és difícil degut a l'impediment estèric que presenta el catalitzador. Per una altra banda, el fet que la velocitat de reacció es manté constant a uns 0.014M/hora fins a la quasi desaparició del DBAD, suggereix que el DBAD no és una variable en l'equació de la velocitat i per tant la reacció és d'ordre zero respecte el DBAD.

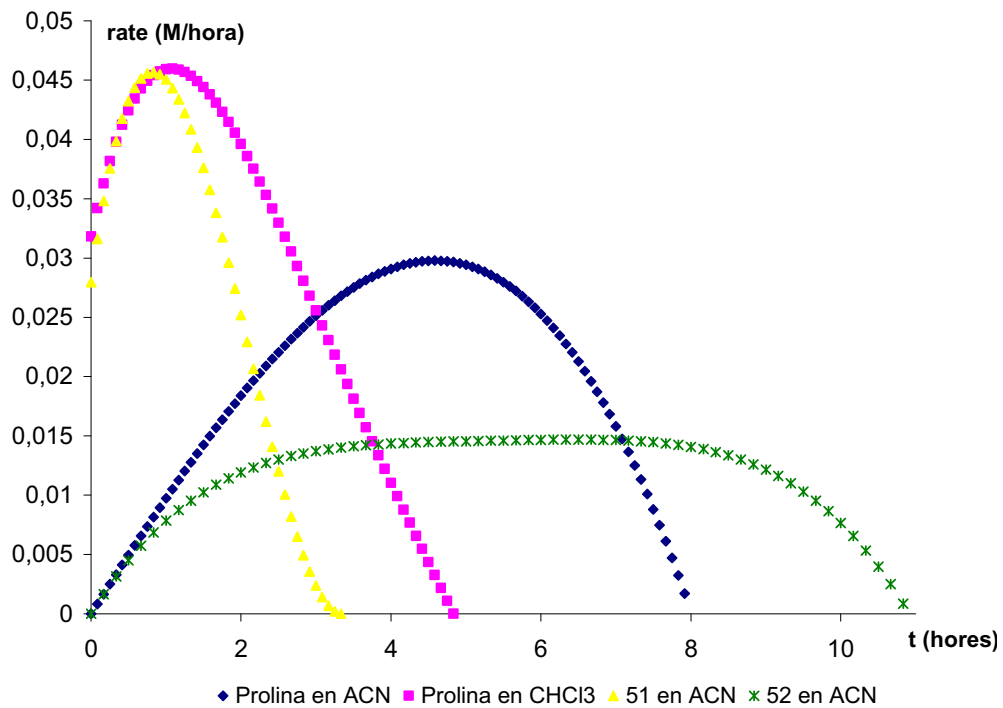


**Esquema 4.17: Perfil desaparició DBAD catalitzat amb 52 en ACN**

Com a resum, els esquemes següents mostren el conjunt de les diferents corbes de velocitat enfront de la concentració de DBAD (Esquema 4.18) i de la variació de la velocitat de la reacció al llarg del temps (Esquema 4.19).



Esquema 4.18: Comparativa de la velocitat de desaparició del DBAD en funció de la concentració de DBAD amb diferents catalitzadors



Esquema 4.19: Comparativa de la velocitat de desaparició del DBAD en funció del temps amb diferents catalitzadors



Un primer fet a destacar en observar els gràfics és que en tots els casos les reaccions resulten ser autocatalítiques. Això es deu a l'increment de velocitat que s'observa a mida que es va formant producte final fins a arribar al punt on s'esgota el DBAD i la reacció disminueix.

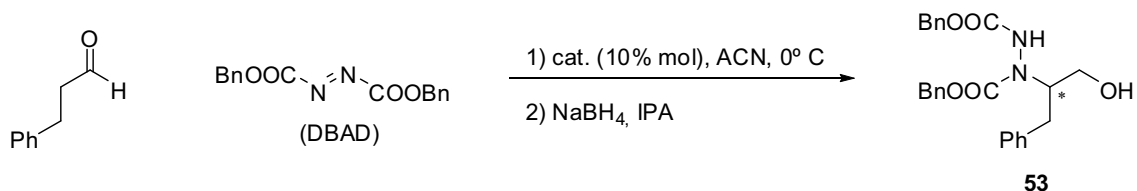
Si es comparen les diferents tendències obtingudes amb els catalitzadors, es pot veure clarament la gran similitud en el comportament que mostra la prolina en  $\text{CHCl}_3$  i el catalitzador **51** en ACN. Tots dos gràfics presenten una velocitat de reacció màxima molt elevada (aproximadament de 0.045 M/hora) i, un cop s'arriba a aquest màxim, la velocitat de la reacció disminueix progressivament degut que la velocitat de la reacció resulta ser depenent de la concentració de DBAD (reacció d'ordre positiu). L'extrem totalment oposat a aquest comportament és el que presenta el catalitzador **52** en ACN. Es pot observar als gràfics dels esquemes 4.18 (d) i 4.19 (d) que després d'un cert temps s'arriba a un punt on el catalitzador es troba saturat i la velocitat de reacció és manté constant (0.015 M/hora) fins que el reactiu limitant s'esgota (DBAD). Per tant, això indicaria que aquesta reacció presenta un comportament diferent a les anterior, ja que la velocitat no és depenent de la concentració de DBAD (d'ordre zero respecte el DBAD). Per últim, l'exemple de la prolina en ACN es troba com en un entremig dels dos comportaments extrems. Aquest cas presenta una velocitat de reacció mitja (0.03 M/hora) i amb una tendència semblant a la de la prolina en  $\text{CHCl}_3$ . En un principi, caldria esperar amb aquest gràfic una tendència com la del catalitzador **52**, on existís un període on la velocitat fos constant ja que a l'esquema 4.13 sembla existir una tendència linial dels punts experimentals durant aproximadament entre les 3 i 6.5 hores. Segurament, l'absència d'aquesta constant de la velocitat al llarg del temps es deu al fet que l'ajust amb l'equació polinomial no és gaire precís. Encara que els punts indiquin una tendència linial, la línia de tendència descrita pel l'equació del polinomi de l'esquema 4.13 entre les 3 i 6.5 hores no és perfectament linial, i per tant la velocitat (la derivada) no és constant.

#### 4.4.5 Seguiment de la puresa òptica del producte.

Paral·lelament a la monitorització del perfil de la reacció, també es va pensar d'anar seguint la puresa òptica del producte final al llarg del temps. S'ha pogut comprovar que en tots els casos les reaccions resulten autoinductives, dit d'una altra manera, que estan catalitzades pel producte. En el cas de la prolina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Blackmond postula que la reacció és autocatalítica degut a l'existència de dos cicles catalítics, un mediat per per producte, amb intermedis comuns que determinen la selectivitat del procés (Esquema 4.5). Llavors, podria ser que el mecanisme en el cas de les reaccions que estem assajant canviés i, per tant, que els els cicles que coexistissin (el catalitzat per l'aminoàcid i pel complex aminoàcid-producte) no tinguin intermedis comuns. Per tant, si fos així, pot ser que l'excés enantiomèric de tots dos intermedis sigui diferent i que l'excés enantiomèric observat variï amb el temps a mesura que la reacció evoluciona.

Per a poder seguir l'excés enantiomèric del producte final reduït **53** al llarg del temps, es van anar agafant al·lqüotes de la reacció i es van tractar per a poder fer l'anàlisi per HPLC. Segons la literatura<sup>28</sup>, el tractament consisteix a reduir l'aldehid amb  $\text{NaBH}_4$  en EtOH a  $0^\circ\text{C}$  durant 5 minuts, seguit d'una purificació per cromatografia en columna. En realitzar les primeres proves de seguiment de l'excés enantiomèric al llarg del temps, es va detectar que apareixia una impuresa al principi de la reacció molt semblant al producte final (TLC,  $^1\text{H}$ -RMN, etc.) i que presentava el mateix temps de retenció en l'espectre de HPLC. Aquesta impuresa afectava els càlculs d'excés enantiomèric i per tant, es va haver de solucionar el problema. Es va intentar canviar les condicions de HPLC, intentar separar la impuresa per cromatografia en columna, etc. però finalment, es va trobar que si es reduïa el cru de reacció amb  $\text{NaBH}_4$  en IPA, llavors aquesta impuresa no apareixia en l'espectre de HPLC (o almenys no presentava el mateix temps de retenció que el producte final). Això podria ser indicatiu que la impuresa prové dels reactius de partida i també de l'alcohol emprat en el procés de tractament. En realitzar un espectre de masses de la impuresa, aquesta semblava tenir el mateix pes molecular que el producte de reducció del DBAD però no sabem quina és la relació entre la formació d'aquesta impuresa i el dissolvent de la reducció.

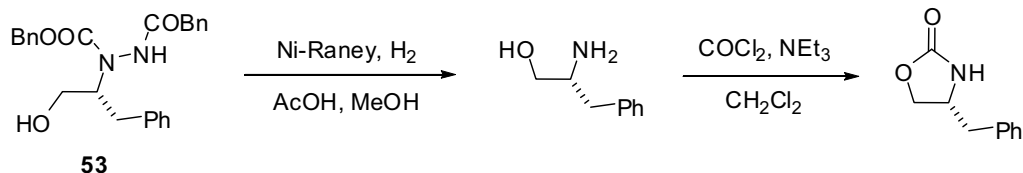
Un cop optimitzades les condicions de reacció per al seguiment de la reacció per HPLC, es van seguir totes les reaccions descrites anteriorment excepte l'assajada amb  $\text{CHCl}_3$ . En cap dels casos no es van observar variacions notables de l'excés enantiomèric de **53** al llarg del temps.



Entrada	Cat.	ee mig (%)	ee final (%)	enantiòmer
1		82±6	87	R
2		9±1.5	9	R
3		71±6	77	S

Taula 4.1

En el cas de la catàlisi per prolina (Taula 4.1 entrada 1), es va veure que totes les alíqüotes presentaven un excés enantiomèric de 82±6 %, sent l'excés enantiomèric al final de la reacció d'un 87% de l'enantiòmer R. Els errors observats en els valors d'excés enantiomèric es podrien explicar per la poca quantitat de producte que s'obtenia durant les primeres alíqüotes, fet que resultava amb espectres d'HPLC no del tot òptims. Si es compara el resultat de l'excés enantiomèric del producte amb l'obtingut per List<sup>28</sup>, aquest autor obté un ee>95%. Creiem que la diferència dels valors rau en el fet que List obté el valor de la puresa enantiomèrica mitjançant l'anàlisi per HPLC d'un derivat de **53** tipus oxazolidinona. Aquesta síntesi la realitzà per trencament de l'enllaç N-N amb níquel Raney i posterior formació de l'oxazolidinona amb foscè (Esquema 4.20). Per el contrari, en el nostre cas els valors d'excés enantiomèric va ser per anàlisi directe per HPLC del producte **53**.


**Esquema 4.20: Síntesi d'un derivat de 53**

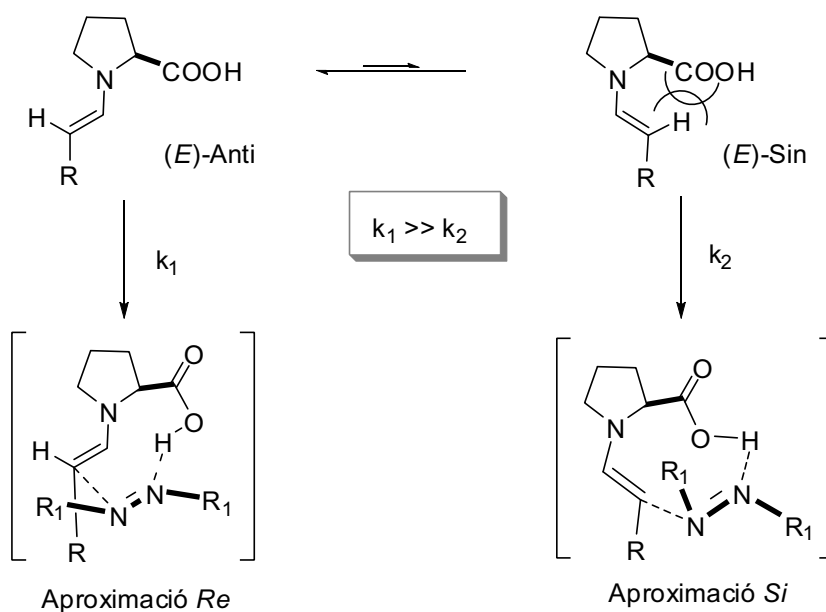
En el cas del catalitzador **52** (Taula 4.1 entrada 3), es van obtenir el producte **53** amb un excés enantiomèric mig de les alíqüotes del  $71 \pm 6$  % i l'alíqüota final amb un 77% d'excés enantiomèric de l'enantiòmer *S*. L'obtenció de l'enantiòmer oposat a l'obtingut per la prolina es justifica perquè el grup carboxílic present en **52**, que és el que dirigeix l'atac (Esquema 4.2 (a)), té la configuració oposada al de la prolina. Tot i així, aquest motiu no justifica la lleu disminució de l'excés enantiomèric en comparació amb el producte obtingut amb la prolina. Segons els experiments de FT-IR *in situ* (apartat 4.4.4), el procés que limita la velocitat de la reacció és la formació de l'enamina ja que el catalitzador **52** presenta un gran impediment estèric. Tal com indica l'esquema 4.21 (b), un cop formada l'enamina, aquesta es pot disposar de manera (*E*)-Anti o (*E*)-Sin respecte el grup carboxílic però, degut a l'impediment que es troba l'hidrogen en  $\alpha$  tant amb el cicle carbonat com amb el grup carboxílic, aquests dos isòmers es troben en equilibri amb una proporció semblant. Ara bé, quan en DBAD s'aproxima, l'estat de transició que presenta l'isòmer Anti (aproximació per la cara *Si*) és molt més favorable que el que presenta Sin (aproximació per la cara *Re*) degut que la seva organització presenta una menor congestió i la transferència del protó per part del grup carboxílic és més favorable. Això podríem representar-ho en l'esquema 4.21 (b) com que la velocitat de formació de l'estat de transició d'Anti ( $k_1$ ) és molt més ràpida que la de Sin ( $k_2$ ). Tot i així, part de l'isòmer Sin reacciona donant lloc a producte de configuració oposada a l'obtingut per Anti. Això comportaria una disminució de la puresa òptica del producte tal com s'observa experimentalment.

Com a últim cas tenim la reacció amb el catalitzador **51** (Taula 4.1 entrada 2). Totes les alíqüotes recollides van donar un excés enantiomèric del  $9 \pm 1.5$  % i el producte al final de la reacció presentava un valor de l'excés enantiomèric del 9% de l'enantiòmer *R*. Aquesta baixa puresa enantiomèrica

va sobtar en un principi, ja que en aquest cas el grup carboxílic presentava la mateixa estereoquímica que la prolina. Si s'analitza el procés amb més deteniment, segons l'estudi de FT-IR *in situ* (apartat 4.4.3) creiem que la formació de l'enamina amb el catalitzador **51** és molt favorable. Tot i així, en aquest cas ens tornàrem a trobar amb el mateix problema que amb el catalitzador **52**, la relació entre els isòmers Anti i Sin està molt equilibrada degut a l'impediment estèric que es troba el protó en  $\alpha$  a ambdós costats. Si ens fixem en el moment que el DBAD s'aproxima, cap dels dos isòmers presenta una bona disposició per què la reacció transcorri. Per una banda, l'isòmer Anti presenta el cicle carbonat pel mateix costat que s'aproxima el DBAD (la cara Re), impedit que aquest s'apropi. En canvi, el diastereòmer Sin té una aproximació per la cara Si desfavorida per la conformació tan tensionada que ha d'adoptar l'estat de transició i les dificultats que això representa per transferir el protó. Per tant, davant la dificultat que té el DBAD per establir un bon estat de transició en ambdós casos, creiem que tots dos isòmers presenten velocitats de reacció semblants ( $k_1 \cong k_2$ ) i per tant s'obtenen els dos enantiòmers en proporcions semblants.

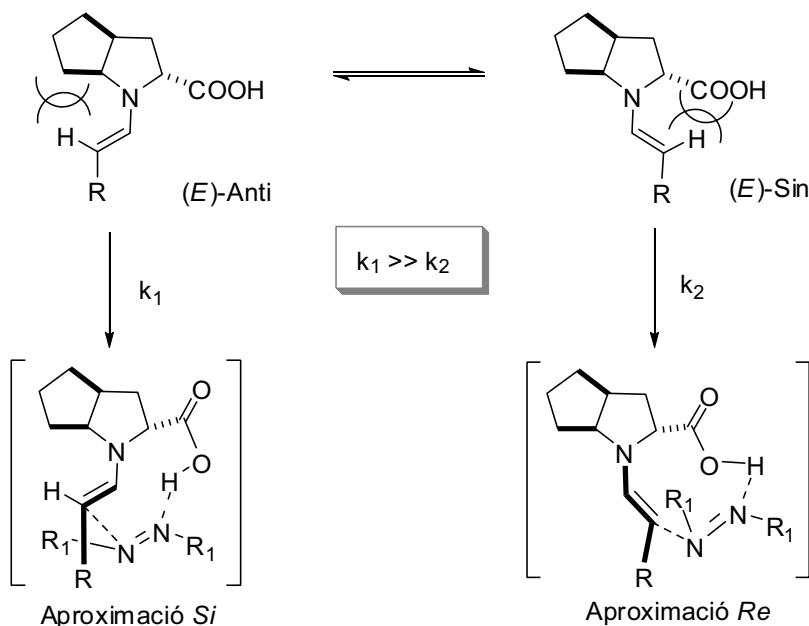
(a) Prolina:

Equilibri desplaçat cap a Anti degut a l'impediment que presenta l'enamina Sin.  
La reacció transcorre per la cara de sobre pel ET menys congestionat.



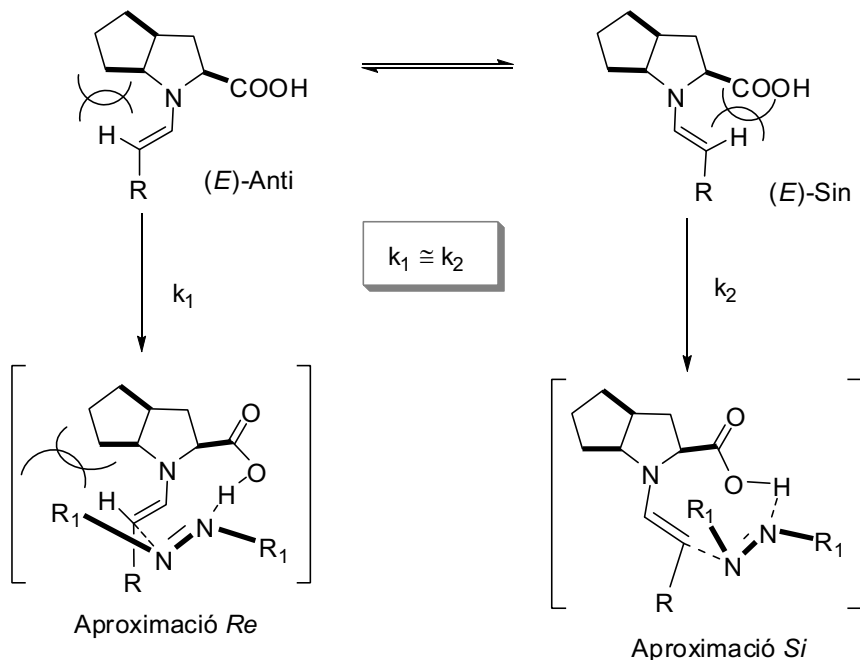
(b) Catalitzador **52**:

Ara la formació de l'enamina Anti també està desafavorida degut a l'impediment de l'anell carbonat. Tanmateix, la reacció continua essent més afavorida a partir de l'enamina Anti. Aquest cop la reacció transcorre per la banda de sota per l'efecte director del grup àcid.



(c) Catalitzador **51**:

Al igual que pel catalitzador **52** no hi ha una preferència clara per a l'enamina Anti o Sin. A més, ara la reacció a través de l'enamina Anti està desafavorida per l'impediment de l'anell del bicicle.



Esquema 4.21: Proposta dels estats de transició segons l'estructura del catalitzador

## 4.5 Conclusions

En aquest capítol s'ha introduït les reaccions per catàlisi via intermedis enamina. Més concretament, la reacció que s'explica en aquest capítol és la reacció d' $\alpha$ -aminació catalitzada per prolina, per ser una de les més estudiades actualment dintre del món de l'organocatàlisi degut a les seves característiques inusuals.

Per aquest motiu, en el present estudi s'han sintetitzat dos anàlegs de la prolina (**51** i **52**) per veure quin seria l'efecte d'un canvi en l'estructura del catalitzador en el mecanisme de la reacció. Un cop sintetitzats els catalitzadors, s'ha procedit a seguir les reaccions mitjançant un aparell de FT-IR que permet realitzar mesures *in situ*. D'aquesta manera es van enregistrar els perfils de reacció i es va poder comprovar que en tots els casos les reaccions són autoinductives encara que amb temps de reacció molt diferents.

Paral·lelament es va realitzar un seguiment de l'excés enantiomèric del producte final al llarg del temps. Els valors obtinguts es mantenen constants al llarg del temps en tots els casos i el valor màxim el presenta la reacció catalitzada per prolina (87% ee). En el cas del catalitzador **51** el producte final és gairebé racèmic, creiem que degut al gran impediment estèric que presenta en ambdós estats de transició. En canvi, el catalitzador **52** forneix el producte **53** amb excessos enantiomèrics del 77%.

## Referències

- (1) "Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry". Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- (2) "New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures". Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1971**, *10*, 496-497.
- (3) "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions". List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- (4) "The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction.". List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- (5) "Catalytic asymmetric direct Mannich reactions of carbonyl compounds with  $\alpha$ -imino esters.". Juhl, K.; Gathergood, N.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995-2997.
- (6) "Amine-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions.". Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199-201.
- (7) "A Highly Enantioselective Amino Acid-Catalyzed Route to Functionalized  $\alpha$ -Amino Acids.". Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842-1843.
- (8) "A Highly Enantioselective Route to Either Enantiomer of Both  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amino Acid Derivatives.". Cordova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.
- (9) "The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols.". List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
- (10) "One-Pot Asymmetric Synthesis of *b*-Cyanohydroxymethyl  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives: Formation of Three Contiguous Stereogenic Centers.". Watanabe, S.; Cordova, A.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4519-4522.
- (11) "Direct organocatalytic asymmetric Mannich-type reactions in aqueous media: one-pot Mannich-allylation reactions.". Cordova, A.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923-1926.
- (12) "The direct and enantioselective, one-pot, three-component, cross-Mannich reaction of aldehydes.". Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680.
- (13) "The Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction: Unmodified Aldehydes as Nucleophiles". Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624-9634.
- (14) "Direct Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions Catalyzed by a Designed Amino Acid". Mitsumori, S.; Zhang, H.; Ha-Yeon Cheong, P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.



- (15) "3-Pyrrolidinecarboxylic Acid for Direct Catalytic Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions of Unmodified Ketones". Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 9630-9631.
- (16) "Catalytic Direct Asymmetric Michael Reactions: Taming Naked Aldehyde Donors". Betancort, J. M.; Barbas, C. F. Org. Lett. **2001**, 3, 3737-3740.
- (17) "Diamine-Catalyzed Asymmetric Michael Additions of Aldehydes and Ketones to Nitrostyrene". Alexakis, A.; Andrey, O. Org. Lett. **2002**, 4, 3611-3614.
- (18) "Direct Asymmetric Organocatalytic Michael Reactions of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Aldehydes with  $\beta$ -Nitrostyrenes for the Synthesis of Quaternary Carbon-Containing Products". Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. Org. Lett. **2004**, 6, 2527-2530.
- (19) "Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with  $\beta$ -Nitrostyrene in Brine". Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 4966-4967.
- (20) "Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Cycloalkenones". Hanessian, S.; Pham, V. Org. Lett. **2000**, 2, 2975-2978.
- (21) "Direct Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Vinyl Ketones Catalyzed by Chiral Amines". Melchiorre, P.; Jørgensen, K. A. J. Org. Chem. **2003**, 68, 4151-4157.
- (22) "Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins". List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. Org. Lett. **2001**, 3, 2423-2425.
- (23) "Catalytic enantioselective direct Michael additions of ketones to alkylidene malonates". Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 4441-4444.
- (24) "Proline-Catalyzed Enantioselective Michael Additions of Ketones to Nitrostyrene". Enders, D.; Seki, A. Synlett **2001**, .
- (25) "Proline-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Aldehydes and Ketones - An Astonishingly Simple Access to Optically Active  $\alpha$ -Hydrazino Carbonyl Compounds". Duthaler, R. O. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 975-978.
- (26) "Organocatalytic asymmetric assembly reactions: one-pot synthesis of functionalized beta-amino alcohols from aldehydes, ketones, and azodicarboxylates". Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. Org. Lett. **2003**, 5, 1685-1688.
- (27) "Direct L-proline-catalyzed asymmetric alpha-amination of ketones". Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Bøgevig, A.; Jørgensen, K. A. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 6254-6255.
- (28) "Direct catalytic asymmetric alpha-amination of aldehydes". List, B. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 5656-5657.
- (29) "Direct Organo-Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Aldehydes - A Simple Approach to Optically Active  $\alpha$ -Amino Aldehydes,  $\alpha$ -Amino Alcohols, and  $\alpha$ -Amino Acids". Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 1790-1793.

- (30) "N-Arenesulfonyl-2-aminomethylpyrrolidines Novel Modular Ligands and Organocatalysts for Asymmetric Catalysis". Dahlin, N.; Bøgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 1101-1105.
- (31) "Dienamine Catalysis: Organocatalytic Asymmetric  $\gamma$ -Amination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes". Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Diner, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.
- (32) "Direct Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -Aminoxylation of Ketones: A Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy and  $\alpha,\alpha'$ -Dihydroxy Ketones". Bøgevig, A.; Sundén, H.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109-1112.
- (33) "The Direct and Enantioselective Organocatalytic  $\alpha$ -Oxidation of Aldehydes". Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809.
- (34) "Direct Proline-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Aminoxylation of Ketones". Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112-1115.
- (35) "A Facile and Rapid Route to Highly Enantiopure 1,2-Diols by Novel Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Aminoxylation of Aldehydes". Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247-4250.
- (36) "Organocatalytic direct asymmetric  $\alpha$ -heteroatom functionalization of aldehydes and ketones". Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011.
- (37) "The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions". Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- (38) "Origins of Opposite Absolute Stereoselectivities in Proline-Catalyzed Direct Mannich and Aldol Reactions". Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249-1251.
- (39) "Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions". Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
- (40) "Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions". Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17.
- (41) "Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions". Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569.
- (42) "Theoretical Studies of Stereoselectivities of Intramolecular Aldol Cyclizations Catalyzed by Amino Acids". Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294-11302.
- (43) "Pipelicolic Acid-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich Reactions". Cheong, P. H.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811-814.
- (44) "Direct Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions Catalyzed by a Designed Amino Acid". Mitsumori, S.; Zhang, H.; Ha-Yeon Cheong, P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.

- (45) "Origins of Selectivities in Proline-Catalyzed  $\alpha$ -Aminoxylation". Cheong, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912-13913.
- (46) "Stereoselective amination of chiral enolates. A new approach to the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -hydrazino and  $\alpha$ -amino acid derivatives". Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395-6397.
- (47) "Asymmetric electrophilic amination: synthesis of  $\alpha$ -amino and  $\alpha$ -hydrazino acids with high optical purity". Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6394-6395.
- (48) "Amination of chiral enolates by dialkyl azodiformates. Synthesis of  $\alpha$ -hydrazino acids and  $\alpha$ -amino acids". Trimble, L. A.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6397-6399.
- (49) "Catalytic Asymmetric Direct  $\alpha$ -Amination Reactions of 2-Keto Esters: A Simple Synthetic Approach to Optically Active *syn*- $\beta$ -Amino- $\alpha$ -hydroxy Esters". Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420-2421.
- (50) "Asymmetric synthesis of arylglycines". Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889-917.
- (51) "Recent developments in the stereoselective synthesis of  $\alpha$ -aminoacids". Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.
- (52) "From Styrenes to Enantiopure  $\alpha$ -Arylglycines in Two Steps". Reddy, K. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.
- (53) "Asymmetric Catalytic Aminoalkylations: New Powerful Methods for the Enantioselective Synthesis of Amino Acid Derivatives, Mannich Bases, and Homoallylic Amines". Arend, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2873-2874.
- (54) "The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols". Stephen C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576.
- (55) "Total synthesis of LFA-1 antagonist BIRT-377 via organocatalytic asymmetric construction of a quaternary stereocenter". Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867-870.
- (56) "Organocatalytic enantioselective synthesis of metabotropic glutamate receptor ligands". Suri, J. T.; Steiner, D. D.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885-3888.
- (57) "Direct Proline-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Aminoxylation of Ketones". Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112-1115.
- (58) "Direct Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -Aminoxylation of Ketones: A Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy and  $\alpha,\alpha'$ -Dihydroxy Ketones". Bøgevig, A.; Sundén, H.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109-1112.
- (59) "Amplification of enantiomeric excess in a proline-mediated reaction". Mathew, S. P.; Iwamura, H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317-3321.
- (60) "Reaction Progress Kinetic Analysis: A Powerful Methodology for Mechanistic Studies of Complex Catalytic Reactions". Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302-4320.

- (61) "In situ catalyst improvement in the proline-mediated alpha-amination of aldehydes". Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770-11771.
- (62) "Probing the active catalyst in product-accelerated proline-mediated reactions". Iwamura, H.; Wells, D. H., Jr; Mathew, S. P.; Klussmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312-16313.
- (63) "A mechanistic rationalization of unusual kinetic behavior in proline-mediated C-O and C-N bond-forming reactions". Mathew, S. P.; Klussmann, M.; Iwamura, H.; Wells, D. H., Jr; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Chem. Commun.* **2006**, *41*, 4291-4293.
- (64) "Enantiomerentrennung der (1RS,3RS,5RS)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure, einem chiralen Baustein für den ACE-Inhibitor Ramipril". Martens, J.; Lübben, S. J. *Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 1111-1117.
- (65) "Direct asymmetric organo-catalytic de novo synthesis of carbohydrates.". Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2005**, *62*, 329-337.
- (66) "Direct organocatalytic  $\alpha$ -fluorination of aldehydes and ketones.". Enders, D.; Huettl, M. R. M. *Synlett* **2005**, , 991-993.
- (67) "Controlled racemization of optically active organic compounds: Prospects for asymmetric transformation". Ebbers, E. J.; Ariaans, G. J. A.; Houbiers, J. P. M.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417-9476.





**5 Reaccions d'organocatàlisi:  
Reaccions per catàlisi d'enllaç d'hidrogen**





<b>5</b>	<b>REACCIONS D'ORGANOCATÀLISI:</b>	
	<b>REACCIONS PER CATÀLISI D'ENLLAÇ D'HIDROGEN</b>	<b>- 117 -</b>
<b>5.1</b>	<b>Introducció a la catàlisi per enllaç d'hidrogen</b>	<b>- 117 -</b>
<b>5.2</b>	<b>Aplicació d'1,2-diols en catàlisi per enllaç d'hidrogen</b>	<b>- 125 -</b>
5.2.1	Estudi de les interaccions diol-diamina	- 126 -
5.2.2	Síntesi de dímers i derivats fosfòrics derivats d'epòxids o 1,2-diols	- 134 -
5.2.3	Proves de catàlisi per a la reacció d'hetero-Diels-Alder	- 135 -
<b>5.3</b>	<b>Conclusions</b>	<b>- 138 -</b>



## **5 Reaccions d'organocatàlisi:**

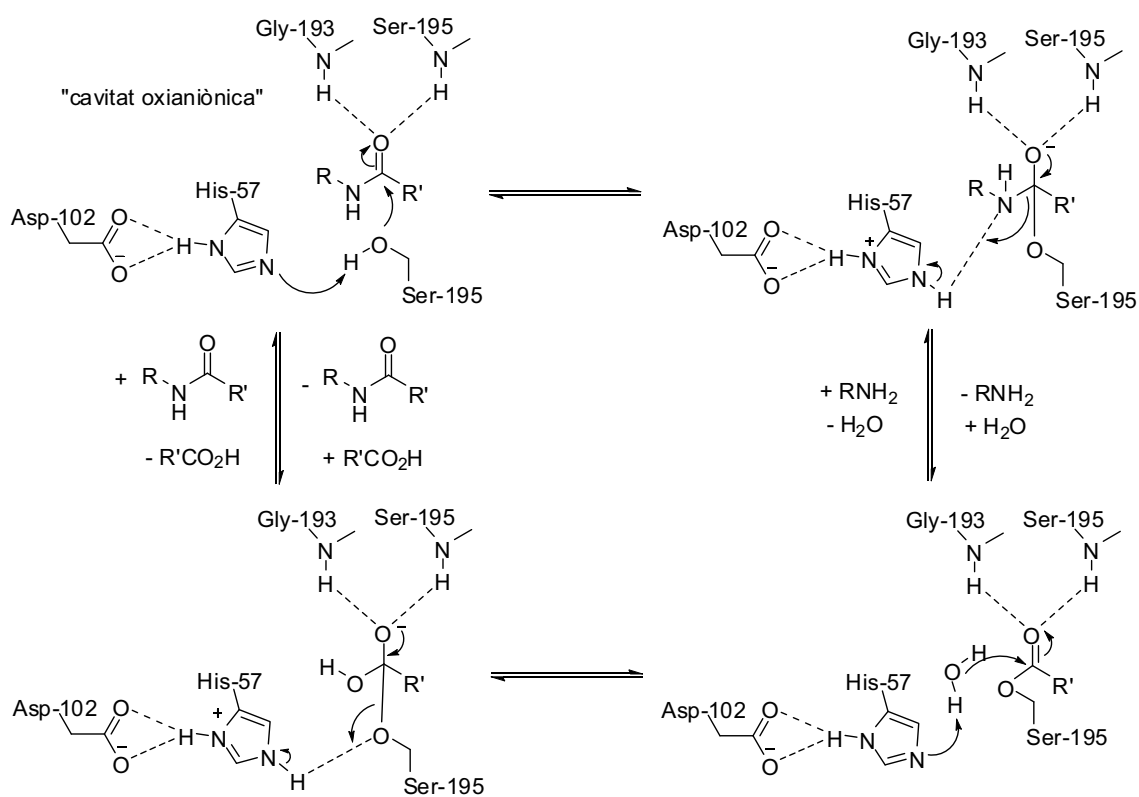
### **Reaccions per catàlisi d'enllaç d'hidrogen**

Els àcids de Lewis han representat fins ara el principal mètode d'activació de compostos carbonílics. Recentment, com s'ha anat explicant en els capítols anteriors, s'ha desenvolupat una nova aproximació en el camp de la catàlisi asimètrica basada en l'activació de compostos carbonílics amb molècules orgàniques de petit tamany que mimetitzen els mecanismes d'acció dels enzims. Exemples d'aquests tipus de catalitzadors que existeixen a la literatura, i que hem estat explicant en el capítol 4, són la prolina i anàlegs. Aquests catalitzadors funcionen com a catalitzadors bifuncionals, degut que són capaços d'activar simultàniament el nucleòfil i l'electròfil. En el cas concret de la prolina, això s'aconsegueix per una banda formant una enamina per reacció de l'amina del catalitzador amb el carbonil i, per l'altra banda, l'àcid carboxílic es capaç d'establir un enllaç hidrogen amb l'electròfil i dirigir l'atac cap a una de les cares de l'enamina. Més recentment, s'ha començat a desenvolupar l'estudi d'una catàlisi basada únicament en la interacció mitjançant enllaç d'hidrogen amb certs tipus de catalitzadors tipus àcid de Brønsted. Tot seguit, s'exposaran els antecedents d'aquest nou tipus de catàlisi seguit d'una discussió dels resultats preliminars obtinguts en el nostre grup de recerca.

#### **5.1 Introducció a la catàlisi per enllaç d'hidrogen**

La coneguda activació de carbonils per mitjà d'àcids de Lewis (per exemple  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ , etc.) es basa en el fet que els parells d'electrons de l'àtom d'oxigen es poden considerar bases de Lewis. La coordinació d'aquest parell d'electrons amb un àcid de Lewis produeix una disminució de l'energia de l'orbital LUMO del carbonil, traduint-se això en una major reactivitat del carbonil en front d'atacs nucleòfils. Un dels millors i més petits àcids de Lewis és

el protó però, malauradament en moltes reaccions, en afegir un àcid pròtic fort, aquestes pateixen reaccions secundàries no desitjades (epimeritzacions, eliminacions, polimeritzacions, etc.). Tot i així, també hi ha reaccions que poden tenir lloc simplement amb una catàlisi per protó, sense reaccions secundàries, quan aquest protó forma un enllaç d'hidrogen en l'estat de transició, o bé l'intermedi és estabilitzat per interaccions d'enllaç d'hidrogen. Això és el que es coneix com a *General Acid Catalysis* (GAC). Aquest mecanisme és àmpliament utilitzat per enzims, com per exemple les serines proteases<sup>1,2</sup> (Esquema 5.1).

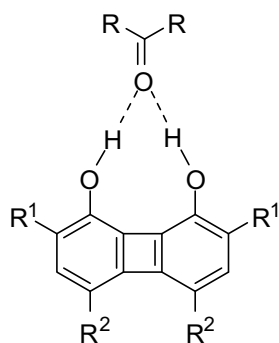


**Esquema 5.1': Mecanisme de reacció en les serines proteases**

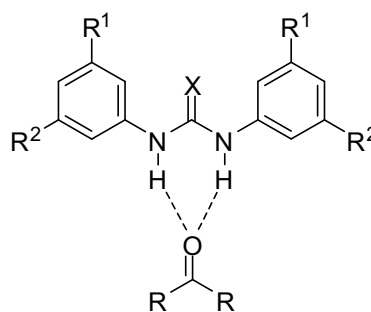
A l'esquema anterior es pot observar que es duen a terme dos modes diferents d'activació del compost carbonílic per GAC. Un d'aquests modes és l'establert per la imidazolina, on aquesta només transfereix un protó al substrat, i s'anomena enllaç d'hidrogen simple (GAC simple). L'altre mode d'interacció és l'establert per les amines de la Gly-193 i Ser-195. En aquest cas aquesta interacció és per un enllaç d'hidrogen doble (GAC doble), ja que hi ha una donació simultània de dos protons cap al carbonil.

El disseny de nous catalitzadors per interaccions per enllaç d'hidrogen tipus GAC en catàlisi s'ha vist arraconat fins els últims anys per la catàlisi mitjançant àcids de Lewis. El motiu d'això és que l'activació per àcids de Lewis presenta *a priori* certs avantatges respecte l'activació per enllaç d'hidrogen. Per exemple es pot pensar en el fàcil control de l'entorn estèric i electrònic del metall mitjançant la variació de l'estructura del lligand quiral, la facilitat de variar el contraió, etc. A més a més, les interaccions amb àcids de Lewis s'han considerat més fortes i més direccionals en comparació amb els enllaços d'hidrogen<sup>1</sup>.

Els primers estudis sobre processos catalítics que impliquessin un procés de GAC com el que presenten els enzims, es van començar a desenvolupar cap a mitjans dels anys 80 amb catalitzadors que presentaven un enllaç d'hidrogen doble (GAC doble). En aquest moment, gràcies a l'avenç en estudis sobre el coneixement de les interaccions per enllaç d'hidrogen a nivell supramolecular<sup>3</sup>, es va demostrar que els enllaços d'hidrogen són suficientment direccionals i forts per realitzar catàlisi. Hine i col·laboradors demostraren que els diols tipus **XIX** i **XX** podien ser emprats per activar epòxids davant atacs nucleòfils<sup>4</sup>. Aquests autors van realitzar també estudis de la interacció d'aquests diols amb compostos carbonílics<sup>5,6</sup>, tant en solució com en estat sòlid, però va ser Kelly i col·laboradors els quals van aplicar nous catalitzadors (**XXI**) per a l'activació de compostos carbonílics en la reacció de Diels-Alder<sup>7</sup>. Anys més tard, Etter i col·laboradors<sup>8</sup> van poder cocrystal·litzar les urees **XXII** amb diferents bases de Lewis (compostos carbonílics entre d'altres) per formació d'enllaços d'hidrogen dobles, confirmant així la relativa força i direccionalitat dels enllaços d'hidrogen que presenten les urees. D'aquests estudis, s'han publicat reaccions catalitzades amb aquest tipus de catalitzadors tals com al·lilacions<sup>9</sup>, transposicions de Claisen<sup>10</sup> o reaccions de Diels-Alder catalitzades per la tiourea **XXIII** descrita per Schreiner<sup>11</sup>.

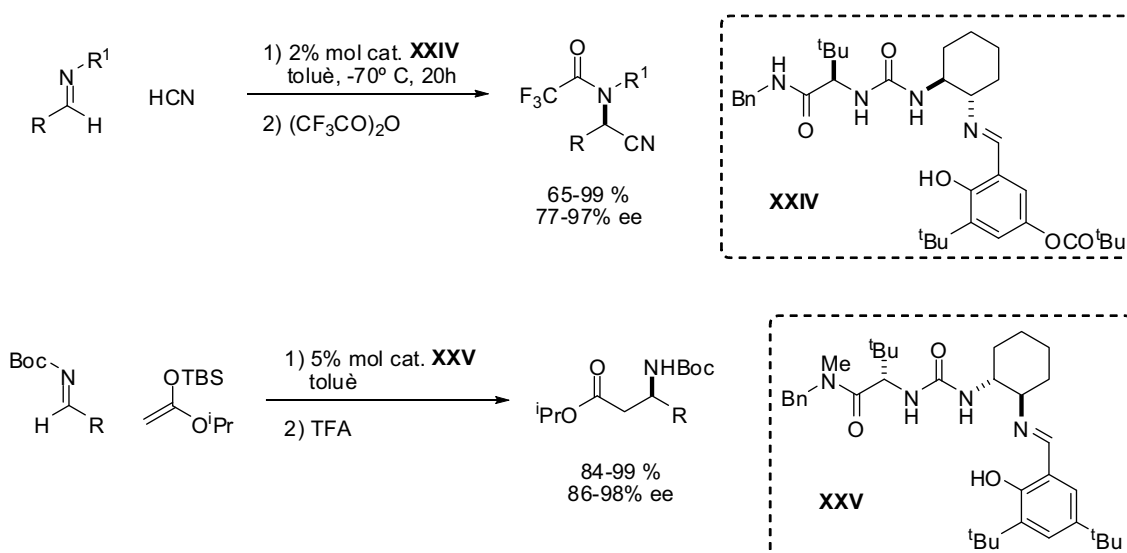


- XIX** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H  
**XX** R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>  
**XXI** R<sup>1</sup>=*n*Pr R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>



- XXII** R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub> R<sup>2</sup>=H  
**XXIII** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CF<sub>3</sub>

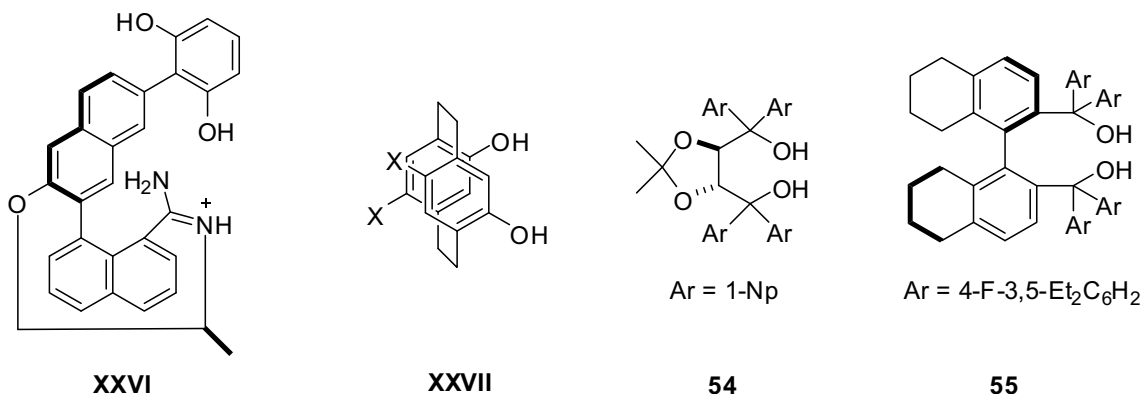
Però els descobriments més remarcables en el camp de la catàlisi per doble pont d'hidrogen amb tiourees han estat els realitzats per Jacobsen i col·laboradors. Aquests autors han identificat i optimitzat un gran nombre de bases de Schiff que contenen alguna unitat d'urea o tiourea (per exemple **XXIV** i **XXV**) que catalitzen eficientment reaccions asimètriques de Strecker i Mannich, entre d'altres<sup>12-19</sup> (Esquema 5.2). Tots aquests exemples per catàlisi amb enllaç d'hidrogen doble són els que presenten les majors estereoselectivitats descrites a la literatura.



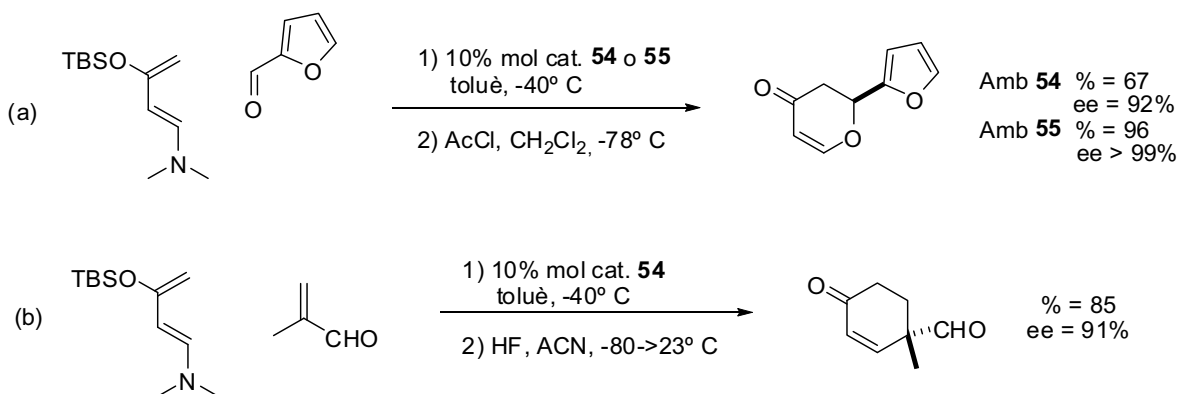
**Esquema 5.2: Reaccions catalitzades per urees**

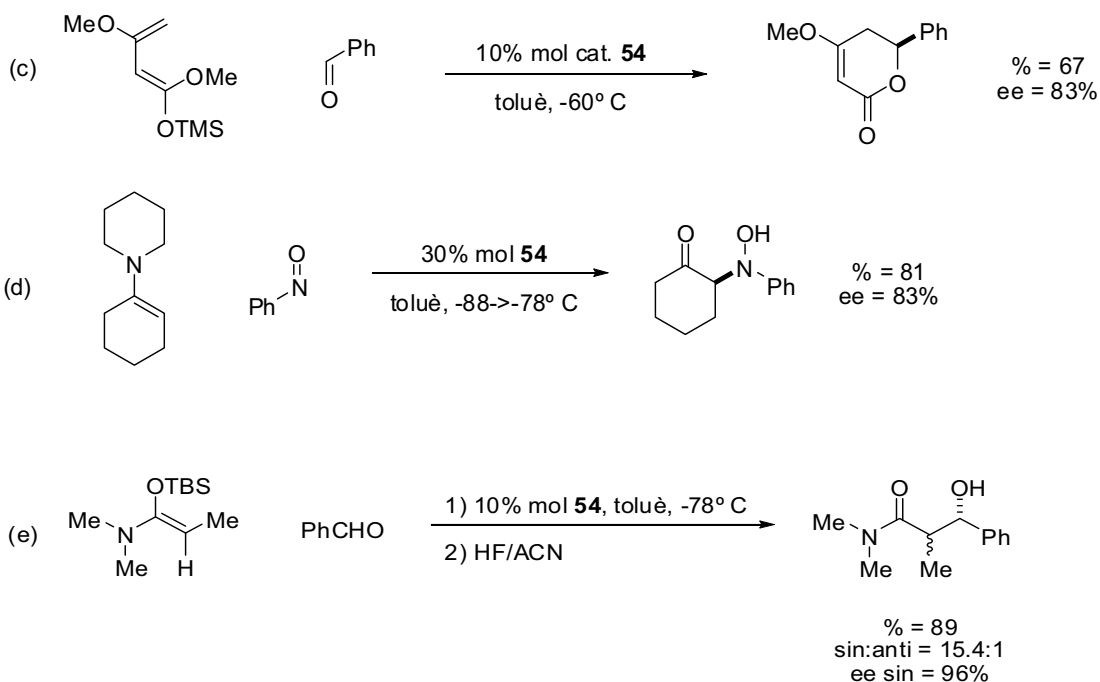
L'any 2000 Göbel va publicar la primera reacció de Diels-Alder enantioselectiva per mitjà d'una catàlisi per enllaç d'hidrogen amb el catalitzador **XXVI**<sup>20</sup>. Aquesta molècula catalitzava les reaccions amb velocitats molt altes però moderades enantioselectivitats. Uns anys més tard Braddock i col·laboradors<sup>21</sup> van realitzar un estudi sobre la capacitat catalítica de certs

PHANOLS tipus **XXVII** en la reacció de Diels-Alder però, malgrat les altes velocitats observades, no es va detectar cap grau d'enantioselectivitat en la reacció.



Els descobriments més destacats en el camp de la catàlisi per enllaç d'hidrogen simple són els realitzats per Rawal i col·laboradors. Aquests autors descrigueren una reacció d'hetero-Diels-Alder catalitzada per derivats del TADDOL (**54**) entre aminodiens i aldehids alifàtics amb bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics<sup>22</sup> (Esquema 5.3 (a)). Aquests estudis es varen basar en l'observació que la reacció d'hetero-Diels-Alder era accelerada per dissolvents donadors d'enllaç d'hidrogen, com per exemple el 2-butanol<sup>23</sup>. Estudis posteriors han permès aplicar aquest catalitzador en reaccions de Diels-Alder amb aminodiens<sup>24</sup> (Esquema 5.3 (b)), Diels-Alder amb diens de Brassard<sup>25</sup> (Esquema 5.3 (c)), com també reaccions amb altres electròfils a part dels aldehids com ara reaccions nitrosoaldòliques<sup>26</sup> i reaccions aldòliques tipus Mukaiyama<sup>27</sup> (Esquemes 5.3 (d) i (e) respectivament).



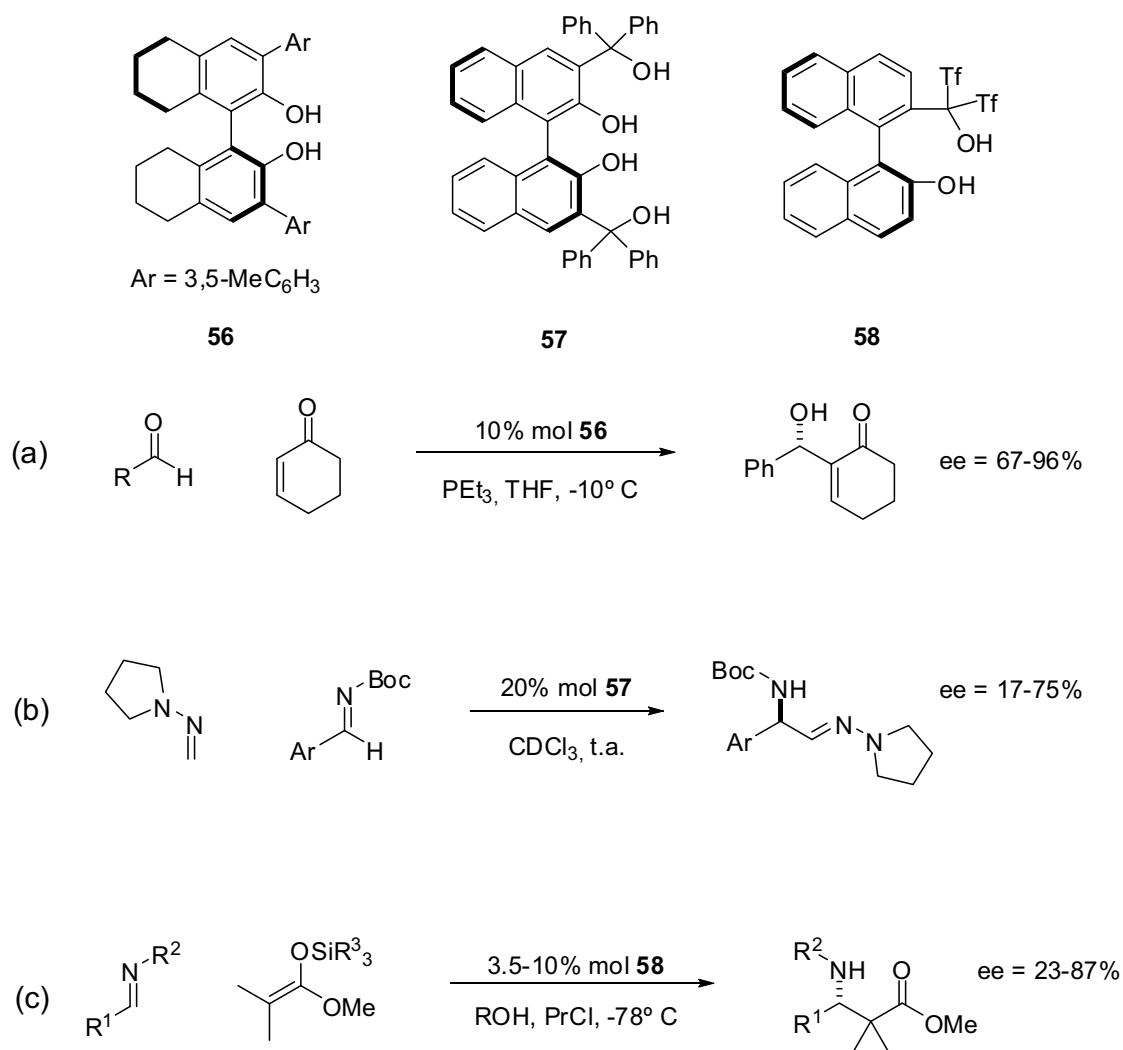


### Esquema 5.3: Reaccions catalitzades per diols tipus TADDOL i BINOL

Un altre exemple de catalitzadors per GAC simple són els derivats del BAMOL desenvolupats per Yamamoto i Rawal (**55**). Aquests diols presenta quiralitat axial i és molt efectiu com a catalitzador per a reaccions d'hetero-Diels-Alder. S'ha estudiat la reacció amb un gran ventall d'aldehids, on en tots els casos s'obtenen molt bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics (Esquema 5.3 (a)).

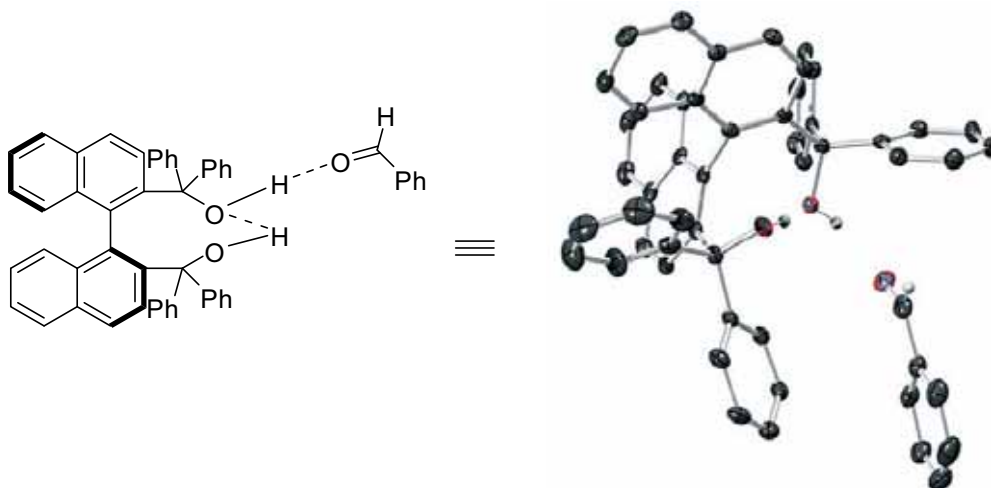
Una de les característiques més destacables del BINOL, la quiralitat axial, ha fet que se li trobessin nombroses aplicacions dins del món de la catàlisi asimèrica. La seva funció com a donador d'enllaç d'hidrogen quiral va ser descoberta per Schaus i McDouglas per a reaccions de Morita-Baylis-Hillman<sup>28,29</sup> (Esquema 5.4 (a)). Altres exemples poden ser el descrit per Dixon i col·laboradors per a la reacció d'addició de metilaminopirrolidines a imines catalitzat per **57**<sup>30</sup> (Esquema 5.4 (b)) o, com a últim exemple, el de Yamamoto i col·laboradors els quals dissenyaren el catalitzador **58** com a derivat del BINOL per a reaccions de Mannich<sup>31</sup> (Esquema 5.4 (c)).




**Esquema 5.4: Reaccions catalitzades per diols tipus BINOL**

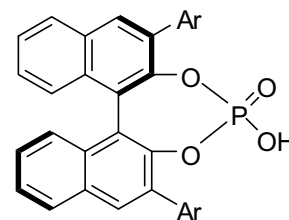
Estudis cristal·logràfics han ajudat a elucidar les característiques estructurals dels derivats del TADDOL que els fan ser uns bons catalitzadors quirals. Del gran nombre d'estructures cristal·logràfiques trobades, la majoria d'aquestes presenten un enllaç d'hidrogen intramolecular entre els dos grups hidroxils. Com a resultat d'aquesta interacció, el protó que no es troba formant l'enllaç d'hidrogen intramolecular augmenta la seva acidesa i la seva orientació queda definida a l'espai. A l'esquema 5.5 es pot veure un exemple d'una estructura, obtinguda per Yamamoto i col·laboradors, d'un derivat tipus BAMOL interaccionant amb un acceptor mitjançant un enllaç d'hidrogen<sup>32</sup>. Amb aquesta estructura de raig X, es pot comprovar que el protó lliure del derivat tipus BAMOL interacciona per un sol enllaç d'hidrogen amb l'aldehid. Càlculs computacionals<sup>33-35</sup> corroboren que la interacció entre el catalitzador tipus BAMOL i l'aldehid es per mitjà d'un sol enllaç d'hidrogen. A més a més,

aquesta interacció es veu incrementada per l'existència de l'enllaç d'hidrogen intramolecular. A part de la interacció per enllaç d'hidrogen, l'alta enantioselectivitat observada es pot justificar per interaccions tipus  $\pi$ -stacking i de van der Waals entre l'aldehid i els anells aromàtics de l'organocatalitzador en l'estat de transició. Amb aquestes interaccions, quan s'aproxima el diè, l'estat de transició presenta una de les cares del dienòfil impedida estèricament (Esquema 5.5).



**Esquema 5.5<sup>32</sup>: Estructura de raig X d'un BINOL establint un enllaç d'hidrogen amb un aldehid**

Tots els àcids de Brønsted dels que hem estat parlant fins ara són àcids relativament febles. Recentment, s'han començat a desenvolupar un gran nombre d'àcids de Brønsted forts derivats de diols quirals i l'àcid fosfòric. Els primers a emprar aquestes molècules com a catalitzadors van ser Akiyama i col·laboradors, els quals van sintetitzar diesters cíclics de l'àcid fosfòric amb el BINOL (**XXVIII**).

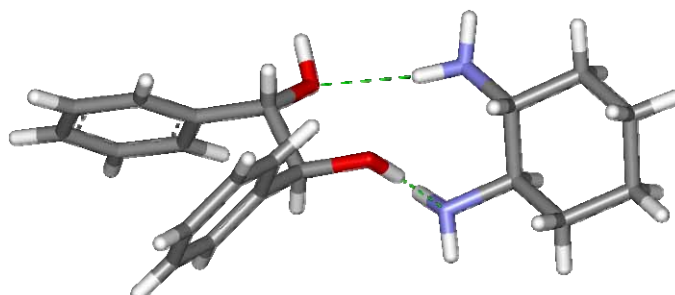


**XXVIII**

Tot seguit, s'han estudiat les seves propietats catalítiques en la reacció de Mannich, hidrofosfonilacions, aza-Diels-Alders, etc. Altres grups de recerca també han emprat aquests catalitzadors tipus **XXVIII** en reaccions Friedel-Crafts, aminacions reductives, la reacció de Pictet-Spengler, etc. encara que també es tractava de catalitzadors anàlegs derivats del TADDOL o el VAPOL<sup>36</sup>.

## 5.2 Aplicació d'1,2-diols en catàlisi per enllaç d'hidrogen

Vistos els antecedents en la catàlisi per enllaç d'hidrogen, vam decidir començar a estudiar una possible aplicació en aquest camp de la síntesi asimètrica per als diols **12-17** sintetitzats prèviament (capítol 2). En fer una cerca sobre estudis d'interaccions d'enllaç d'hidrogen d'1,2-diols, es va trobar que aquests no presenten enllaços d'hidrogen intramoleculars degut que els factors estèrics tenen un efecte més important en comparació amb l'estabilització per l'enllaç d'hidrogen intramolecular per formar l'estructura rígida. Això també es pot comprovar experimentalment amb l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$ . Els pics corresponents als OH són un doblet i un singlet ben definits i, per tant, això indica que els protons no formen enllaços d'hidrogen de cap mena. Per aquest motiu, es va començar a buscar possibles interaccions no covalents dels 1,2-diols amb altres molècules per a poder rigidificar l'estructura i així controlar l'orientació dels hidrogens per emprar-los com a catalitzadors. Es va trobar nombrosa literatura<sup>37-41</sup> sobre interaccions diol-diamina degut que aquestes molècules es reconeixen per interaccions d'enllaç d'hidrogen i són capaces de formar estructures supramoleculares ben definides. La formació d'aquests adductes entre diols i diamines es justifica pel reconeixement complementari donador-acceptor que presenten: l'amina ( $\text{NH}_2$ ) té 2 donadors i 1 acceptor, mentre que l'alcohol (OH) té 1 donador i 2 acceptors. Un clar exemple d'aquest tipus d'interaccions és l'estructura de raig X del complex entre l'1,2-difeniletanol i la ciclohexandiamina que es mostra a continuació on els enllaços d'hidrogen s'indiquen per les línies verdes puntejades.



**Esquema 5.6<sup>38</sup>: Estructura raig X descrita per Hanessian entre un 1,2-diol i una 1,2-diamina**

Com es pot veure a l'esquema 5.6, el complex format descrit a la literatura té estequiometria 1:1. Tant els NH<sub>2</sub> com els OH actuen com a donadors i com acceptors d'enllaç d'hidrogen. Aquest fet, permet tenir un dels hidrogens dels OH lliure i, per tant, podríem pensar que aquest hidrogen podria interaccionar amb altres molècules, com per exemple, compostos carbonílics.

Amb aquests antecedents, es va decidir començar una nova línia d'investigació sobre la catàlisi per enllaç d'hidrogen. Per això, es començarà realitzant un estudi per avaluar la complexació entre els diols sintetitzats prèviament i diferents diamines. Un cop comprovada com és la natura dels complexos que es formen, es passarà a estudiar la seva capacitat catalítica.

### 5.2.1 Estudi de les interaccions diol-diamina

Un complex molecular és aquella espècie no covalent formada per l'associació de dues o més molècules, i que es troben en equilibri amb les seves formes dissociades. Per descriure les molècules que formen el complex s'empren les següents definicions:

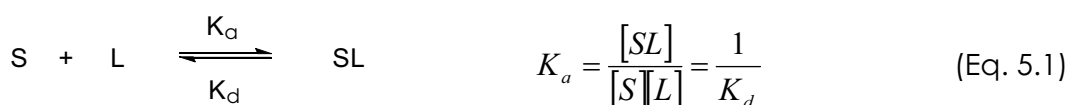
- El substrat (S) és aquella molècula que forma un complex i que les seves propietats físiques i/o químiques són les mesurades. També se'l coneix com a *host*.
- El lligand (L) és aquella molècula la concentració de la qual és una variable independent. També conegut com a *guest*.

Des del punt de vista de l'observador, les propietats que es mesuren (RMN, UV, etc.) són les del substrat i van variant en funció de la concentració de lligand. Els termes substrat (S) i lligand (L) són per a poder entendre's a l'hora de treballar però no tenen cap implicació respecte la natura de les interaccions o les propietats del complex. En principi, aquesta nomenclatura és arbitrària<sup>42</sup>.

El criteri que s'utilitza per a l'estudi de les interaccions que existeixen en un complex es la mesura de la constant d'associació ( $K_a$ ) entre el lligand (L) i el substrat (S). De tots els mètodes descrits a la literatura per a la mesura de la

constant d'associació<sup>42</sup>, el mètode per RMN presenta un clar avantatge sobre el descrit per UV o fluorescència degut que aquest no està subjecte a males interpretacions causades per petites impureses. A més a més, el mètode de càlcul de la constant d'associació per RMN ha estat més emprat ja que els espectres de RMN aporten més informació estructural en comparació amb les mesures obtingudes per UV o fluorescència.

Si suposem que tenim un sistema on lligand i un substrat es troben en equilibri formant un complex 1:1 com el descrit a l'esquema 5.6, la seva constant d'equilibri (el que és el mateix que la constant de formació del complex,  $K_a$ ) s'expressa de la següent forma (Eq. 5.1). Per simplificar la discussió del mètode, a partir d'ara s'ignoraran els termes de coeficients d'activitat dels components, encara que no sempre són insignificants<sup>43</sup>.



Quan l'equilibri de formació del complex és més ràpid que la mesura realitzada per RMN, el desplaçament químic observat per a un protó concret resulta la mitja dels desplaçaments d'aquest protó en dos entorns diferents. Aquests dos entorns diferents són, en el cas de la formació d'un complex, el del substrat sense complexar ( $\delta_s$ ) i el substrat complexat ( $\delta_{SL}$ ). Finalment, si la concentració inicial del substrat es representa com  $[S_0]$ , la del lligand inicial  $[L_0]$  i la fracció molar com  $x$ , llavors podem escriure el desplaçament observat com s'expressa en l'equació 5.2 i, si aquesta es desenvolupa<sup>43</sup>, s'arriba a l'equació 5.3.

$$\delta_{obs} = \delta_s \cdot (1 - x) + \delta_{SL} \cdot x \quad (\text{Eq. 5.2})$$

$$\delta_{obs} = \delta_s + \frac{(\delta_{SL} - \delta_s)}{2[S_0]} [K_d + [L_0] + [S_0] - \sqrt{(K_d + [L_0] + [S_0])^2 - 4[L_0][S_0]}] \quad (\text{Eq. 5.3})$$

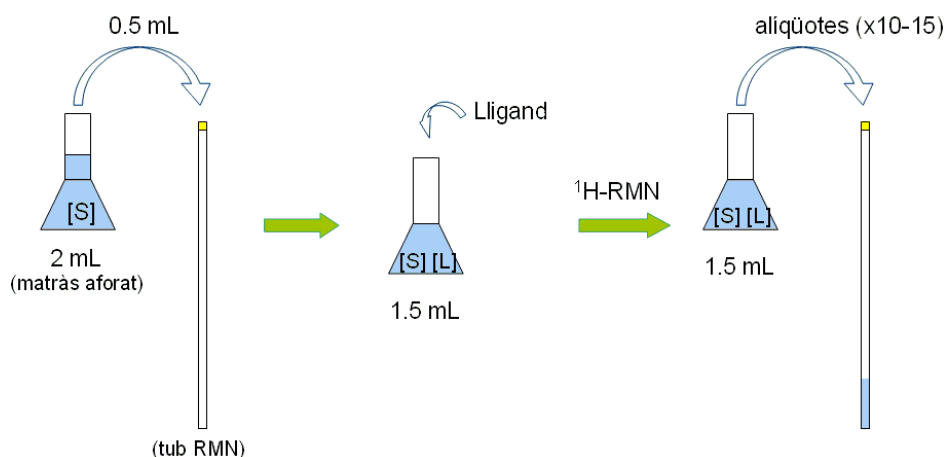
Aquesta equació (Eq. 5.3) és una expressió del desplaçament químic observat en funció de les concentracions inicials de lligand i substrat ( $[L_0]$  i  $[S_0]$ ), de la constant de dissociació ( $K_d$ ) i del desplaçament químic del substrat lliure ( $\delta_s$ ). Quan es realitza un experiment de valoració, es coneixen en tot moment

els valors de  $[S_0]$ ,  $[L_0]$ ,  $\delta_S$  i  $\delta_{obs}$ . Si es vol conèixer el valor de les dues variables incògnita,  $K_d$  i  $\delta_{SL}$ , el que es recomana és que primer es representi la variació del desplaçament químic en front de la concentració del lligand ( $\Delta\delta$  vs.  $[S]$  on  $\Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_S$ ) i, un cop fet això, és fa un ajust no lineal pel mètode dels mínims quadrats<sup>44</sup>. Si la corba obtinguda s'ajusta bé, llavors s'obtenen els valors òptims de  $K_d$  i del desplaçament del complex ( $\delta_{SL}$ )<sup>45</sup>.

En un experiment de valoració per RMN, primer de tot s'ha de saber amb quines concentracions de substrat i lligand són les òptimes per treballar. Per això, està estudiat<sup>43</sup> que els millors resultats es troben quan,

$$[S] = \frac{1}{10K_a} \quad \text{i} \quad [L] = 100 \cdot [S] = \frac{10}{K_a} \quad (\text{Eq. 5.4})$$

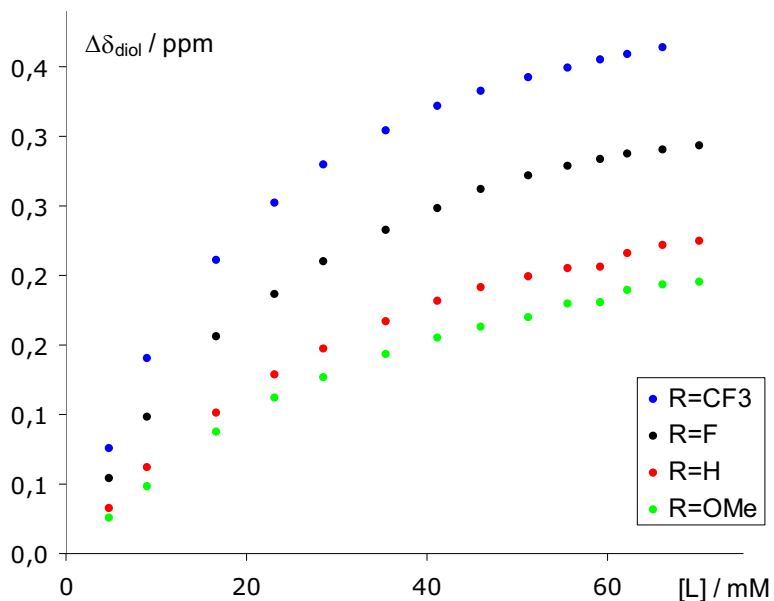
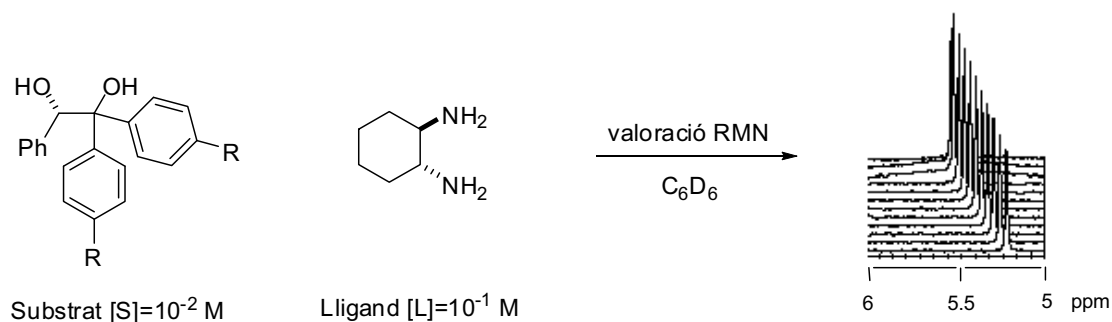
Un cop conegudes les concentracions necessàries, es passa a realitzar la valoració per RMN. El típic experiment de valoració per RMN es troba representat en l'esquema 5.7. Primer es preparen 2 mL de la solució de substrat de concentració coneguda ( $[S]$ ) amb dissolvent deuterat i es transvasen 0.5 mL d'aquesta solució a un tub de RMN. A la solució restant (1.5 mL) se li afegeix una quantitat coneguda de lligand per tenir una concentració  $[L]$ . Tot seguit, s'adquireix un espectre de RMN de la solució de substrat i posteriorment es van afegint alíqüotes de la solució mescla de substrat i lligand, adquirint un espectre de RMN per a cada alíqüota afegida. D'aquesta manera, com la solució de lligand conté sempre una concentració  $[S]$  igual que la de la tub de RMN, aconseguim que la concentració  $[S]$  sigui constant per a totes les alíqüotes i només varia el valor de  $[L]$  en el tub. El número d'alíqüotes que es recomana afegir per a poder tenir un bon ajust són entre 10 i 15.



**Esquema 5.7: Procés per a la valoració de complexos per RMN**

Com a estudis preliminars, vam decidir començar per la valoració dels complexos entre els diols **12**, **14**, **16** i **17** amb el (1*R*,2*R*)-*trans*-diaminociclohexà en analogia amb l'estructura descrita a l'esquema 5.6. D'aquesta manera, els diferents substituents d'aquests diols ens permetran veure, en principi, si hi ha una influència dels efectes electrònics del substrat que afavoreixen o desfavoreixen la complexació amb la diamina. Per a poder saber amb quines concentracions inicials de substrat i de lligand havíem de treballar, primer es va de buscar a la literatura un valor estimat de  $K_a$ . Els valors de  $K_a$  descrits a la literatura per aquest tipus de complexos<sup>39</sup> resulten ser d'entre uns 20 a 100  $M^{-1}$  depenent del dissolvent emprat. En el nostre cas, vam decidir fer les mesures amb benzè deuterat i suposant una  $K_a$  de 100  $M^{-1}$ . A l'hora de preparar les solucions de substrat i lligand en tots els casos es van emprar concentracions de  $[S]=10^{-2}$  M i  $[L]=10^{-1}$  M.

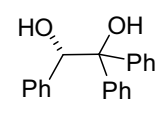
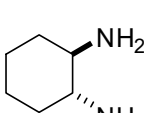
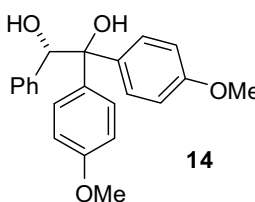
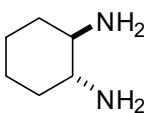
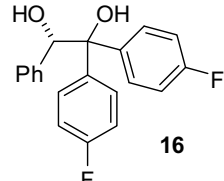
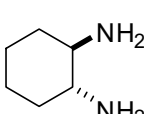
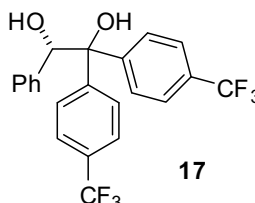
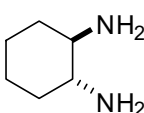
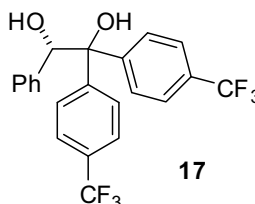
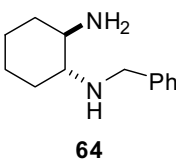
Tot seguit, es va seguir el procediment descrit anteriorment per a realitzar les valoracions per RMN (Esquema 5.7). Un cop enregistrats tots els espectres de RMN de totes les al·líqüotes, es va procedir a calcular la  $K_a$  de tots els complexos. Per això, primer es va emprar un full de càlcul d'Excel per representar gràficament  $\Delta\delta$  del protó *CHOH* del diol (substrat) en front de la concentració del lligand tipus diamina (Esquema 5.8).



**Esquema 5.8: Gràfic de la variació de desplaçament químic del substrat en funció de la concentració de lligand**

Per a realitzar el càlcul de la constant d'associació ( $K_a$ ), es va emprar un full de càlculs subministrat pel professor Christopher Hunter (Universitat de Sheffield) i en Rafel Prohens (Unitat de Química Fina) que realitza automàticament l'ajust per mínims quadrats de les dades introduïdes i representades a l'esquema 5.8. L'ajust es va fer per a una complexació 1:1 i, d'aquesta manera, es van obtenir les següents constants (Taula 5.1).



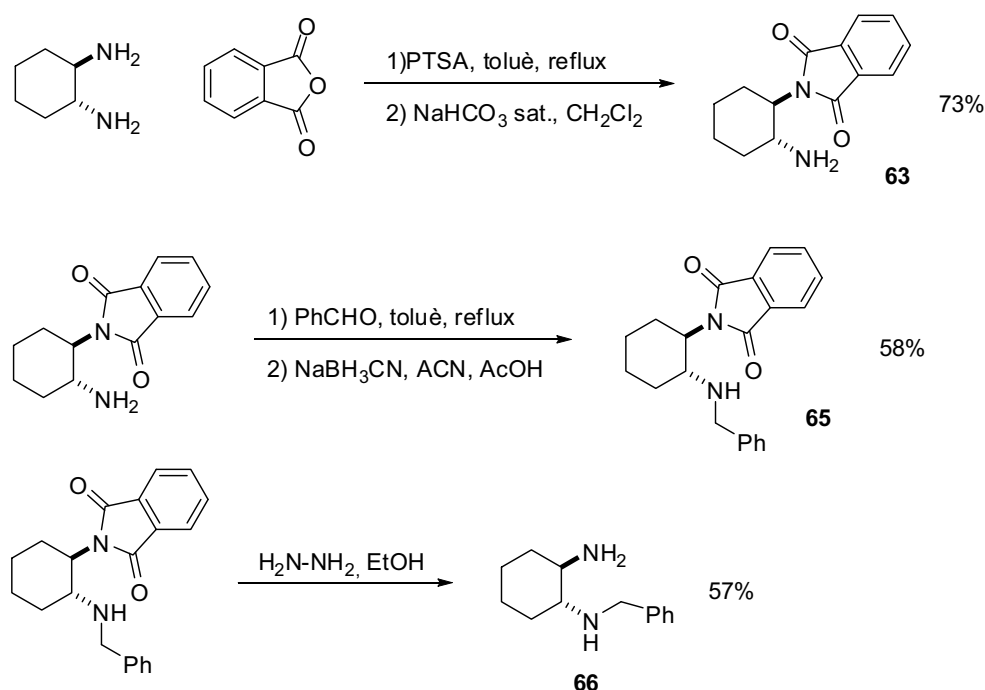
Entrada	Substrat	Lligand	Complex	T (°C)	K <sub>a</sub> (M <sup>-1</sup> )
1	 <b>12</b>		<b>59</b>	25	37.7
2	 <b>14</b>		<b>60</b>	25	33.3
3	 <b>16</b>		<b>61</b>	25	60.8
4	 <b>17</b>		<b>62</b>	25	82.4
5	 <b>17</b>	 <b>64</b>	<b>67</b>	25	77.6

Taula 5.1

Amb aquests resultats es pot veure que els complexos **59-62** es formen en benzè amb unes constants d'associació entre 33 i 82 M<sup>-1</sup> i es troben dins l'interval esperat<sup>39</sup>. Aquests valors ens indiquen que el complex format és més estable com més electroattractor és el substituent del substrat (diol). Això és degut que l'acidesa dels protons OH es veu incrementada com més augmenta el caràcter electroattractor del substituent arílic i per tant, l'enllaç d'hidrogen que s'estableix és més fort (Taula 5.1 entrada 4).

Veient que les constants d'associació dels complexos depenen de les característiques electròniques del substrat, també vam voler veure si grups electrodonadors en el lligand (diamina) tenen un efecte notable en la formació del complex. En teoria, si es tenen grups electrodonadors a l'amina, aquests aportarien més densitat electrònica al lligand per poder establir un

enllaç d'hidrogen més robust. Es va decidir sintetitzar el (1*R*,2*R*)-*trans*-diaminaciclohexà monobenzilat ja que segurament el dibenzilat presentaria un impediment estèric major i podria no permetre la complexació. La síntesi es va aconseguir seguint la ruta descrita per Gawroński i col·laboradors<sup>46</sup>, els quals aconseguixen introduir d'un sol grup benzil introduint abans un grup molt voluminós i fàcil d'eliminar com és l'anhidrid ftàlic. Aquest, com que només pot reaccionar amb una de les amines degut al seu volum, deixa lliure l'altra amina per poder-la protegir amb un grup benzil (Esquema 5.9).



Esquema 5.9: Síntesi de **66**

Un cop obtinguda la diamina **66**, es va procedir a la valoració de la formació del complex **67** resultant de la interacció del diol **17** i la diamina **66**. Es va decidir fer només la valoració amb el diol **17** ja que aquest era el que donava una millor interacció per tenir grups més electroattractors. Es pot comprovar a l'entrada 5 de la taula 5.1 que en aquest cas el valor de la  $K_a$  és molt semblant a la del complex **62** encara que amb un valor una mica inferior. Aquest lleuger descens inesperat podria estar causat per l'augment d'impediment estèric presenta pel grup benzil al voltant del parell d'electrons que han d'establir l'enllaç d'hidrogen.

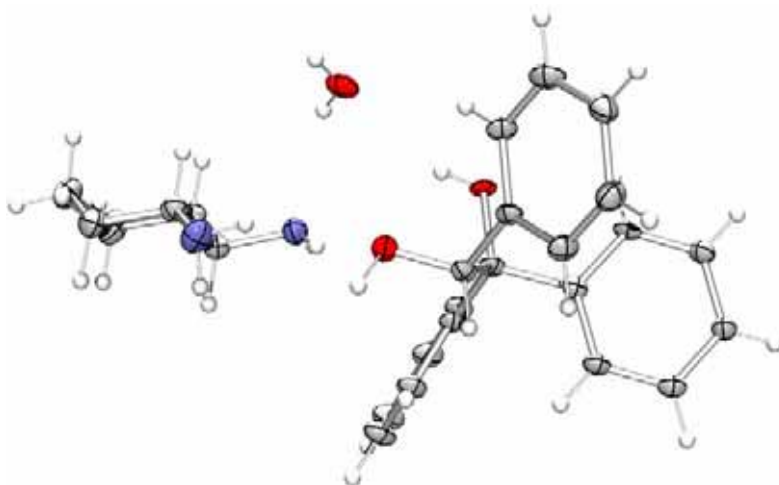
Un altre mètode per al càlcul de  $K_a$  que es va pensar a emprar per a poder comparar els valor obtinguts per RMN, és la valoració per ITC (*Isothermal Titration Calorimetry*). L'ITC és una tècnica quantitativa que pot mesurar directament la constant d'associació ( $K_a$ ), els canvis d'entalpia ( $\Delta H$ ), i la estequiometria de l'associació d'una interacció entre dues o més molècules en solució. D'aquestes mesures inicials també és pot extreure l'increment d'energia lliure de Gibbs ( $\Delta G$ ) i els canvis d'entropia ( $\Delta S$ ) si s'empra la següent relació

$$\Delta G = -RT \ln K_a = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{Eq. 5.5})$$

Aquest mètode consisteix a l'addició d'una quantitat perfectament coneguda d'una dissolució del lligand situat en una xeringa sobre una dissolució del substrat situat en una cel·la de treball. L'instrument mesurarà llavors la quantitat de calor que es desprèn o s'absorbeix per formar el complex a la temperatura de treball. Tots aquests estudis es van realitzar com a part del Màster Experimental d'en Francesc Martí. Els experiments els van realitzar amb diversos diols i diferents substàncies quirals i aquirals, entre elles el (1*R*,2*R*)-*trans*-diaminaciclohexà. Totes les mesures es van realitzar a 25° C i emprant toluè, diclorometà o THF com a dissolvent. Malauradament, totes les valoracions van resultar tenir un despreniment de calor extremadament baix (1-3 Kcal/mol) i es trobaven en el límit de detecció de l'aparell. Per tant, no es van poder comparar els valors obtinguts entre la valoració per RMN i per ITC ja que no es van poder ajustar les corbes de valoració per calorimetria.

També es van realitzar altres tècniques per a l'estudi de la formació de complexos diol-diamina. Primer de tot es va intentar veure el pic del complex en un espectre de masses per ESI. L'únic pic que sembla observar-se, a part del pic del diol, de la diamina i del dimer de la diamina; és un pic de 541.4 corresponent a la massa del complex 1:1 i confirmaria la formació d'aquest complex. Per últim, també es va intentar preparar monocristalls per obtenir un raig X d'algun dels complexos i veure com és la seva interacció en estat sòlid. Es va aconseguir el raig X corresponent al complex **59** (Esquema 5.10) però el cristall conté una molècula d'aigua dins de la cel·la cristal·lina. Aquesta molècula d'aigua distorsiona les interaccions per enllaç d'hidrogen entre la diamina i el diol ja que un del diols està interaccionant amb aquesta molècula

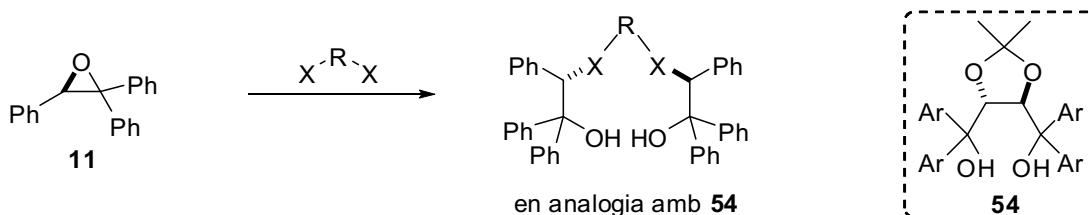
d'aigua i llavors un dels nitrògens queda desaparellat. Tot i així, podríem atrevir-nos a dir que a partir de la imatge obtinguda per raig X (esquema 5.10) que, si no hi hagués la presència de la molècula d'aigua, el diol i la diamina segurament presentarien una interacció per enllaç d'hidrogen amb una estequiometria 1:1 tal com la que es mostrava a l'esquema 5.6.



Esquema 5.10: Estructura de raig X del complex **59** monohidratat

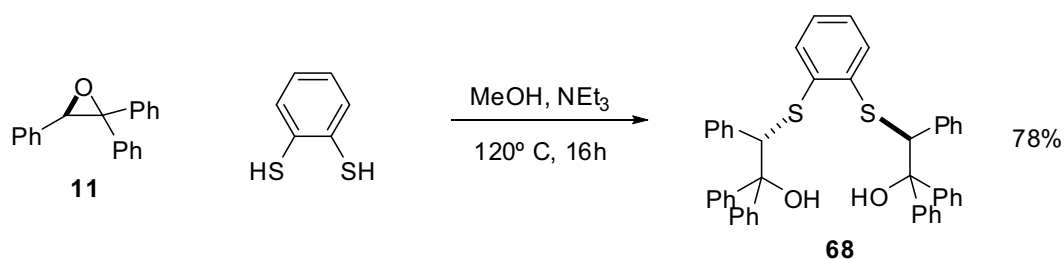
### 5.2.2 Síntesi de dímers i derivats fosfòrics derivats d'epòxids o 1,2-diols

Dins del Màster Experimental d'en Francesc Martí també es va proposar la síntesi de diversos dímers, provinents de l'obertura regioselectiva de l'epòxid **11**, com a nous catalitzadors anàlegs al TADDOL (**54**) (Esquema 5.11)

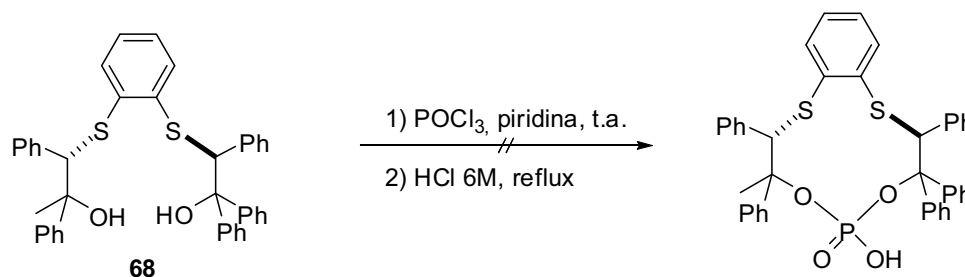


Esquema 5.11: Proposta per a l'obtenció de dímers

De totes les proves realitzades amb diferents nucleòfils de sofre, nitrogen i oxigen; l'únic dímer que es va poder sintetitzar va ser el resultat de l'obertura de l'epòxid **11** amb el benzen-1,2-ditiol. Aquest producte (**68**) es va obtenir amb bons rendiments (Esquema 5.12)

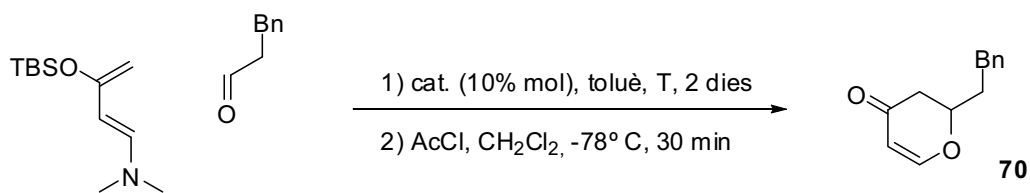
Esquema 5.12: Síntesi de **68**

Paral·lelament, aprofitant la síntesi del dímer **68**, es va pensar a fer el derivat fosfòric de **68** com a anàleg dels derivats fosfòrics del BINOL (**XXVIII**) descrits anteriorment. Malauradament, no es va aconseguir la síntesi d'aquesta molècula seguint la síntesi descrita a la literatura<sup>47</sup> segurament degut a la dificultat de formar un cicle d'onze baules (Esquema 5.13).

Esquema 5.13: Intent de l'obtenció de l'àcid fosfòric derivat de **68**.

### 5.2.3 Proves de catàlisi per a la reacció d'hetero-Diels-Alder

Un cop analitzats els complexos **59-62**, **67** i sintetitzat el dímer **68**, vam prosseguir a fer l'assaig d'aquestes molècules com a catalitzadors en reaccions organocatalítiques amb intermedis per enllaç d'hidrogen. De les nombroses reaccions descrites fins ara a la literatura, vam creure convenient començar amb la reacció d'hetero-Diels-Alder ja que en aquell moment era la reacció més descrita i la que presentava més bons rendiments i excessos enantiomèrics.



Entrada	Catalitzador	T (°C)	Rend. (%)	ee (%)
1	 <b>62</b>	-40	21	1
2	<b>62</b>	-80	n.r.	-
3	 <b>67</b>	-40	22	2
4	<b>67</b>	-80	n.r.	-
5	 <b>69</b>	-40	21	2
6	<b>69</b>	-80	n.r.	-
7	 <b>68</b>	-40	76	0
8	 <b>17</b>	-40	23	3

**Taula 5.2**

Es va començar els assajos amb els catalitzadors **62**, **67** i **69**. El motiu de només emprar els complexos **62** i **67** és degut que aquests complexos eren els que presentaven una major  $K_a$  (Taula 5.1) per la presència del grup trifluorometil en el diol. També es va emprar el complex **69** com a catalitzador degut que aquest és un complex descrit per Hanessian<sup>38</sup> molt semblant als nostres. Aquest autor ha descrit l'estructura de raig X d'aquest complex

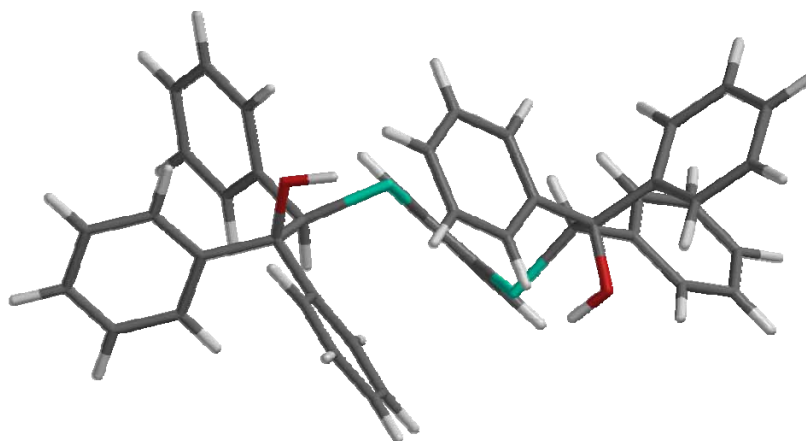
(Esquema 5.6) i es pot veure que presenta un dels OH amb el protó lliure capaç d'establir enllaços d'hidrogen. També es va assajar la reacció de Diels-Alder amb el catalitzador **68** sintetitzat per Francesc Martí, com a anàleg dels catalitzadors tipus TADDOL descrits a la literatura, a partir dels epòxids emprats en el nostre grup de recerca.

Les primeres proves que es van realitzar amb els catalitzadors van ser a  $-40^{\circ}$  C. En tots els casos el producte **70** va resultar ser racèmic i es va obtenir amb baixos rendiments, excepte en el cas del catalitzador **68**. Per intentar millorar els valors de l'excés enantiomèric de **70** amb els catalitzadors **62** i **67**, es va pensar a disminuir la temperatura de reacció fins a  $-80^{\circ}$  C. En aquestes condicions, no es va obtenir producte final degut que els complexos **62** i **67** resultaren ser totalment insolubles a aquella temperatura en toluè.

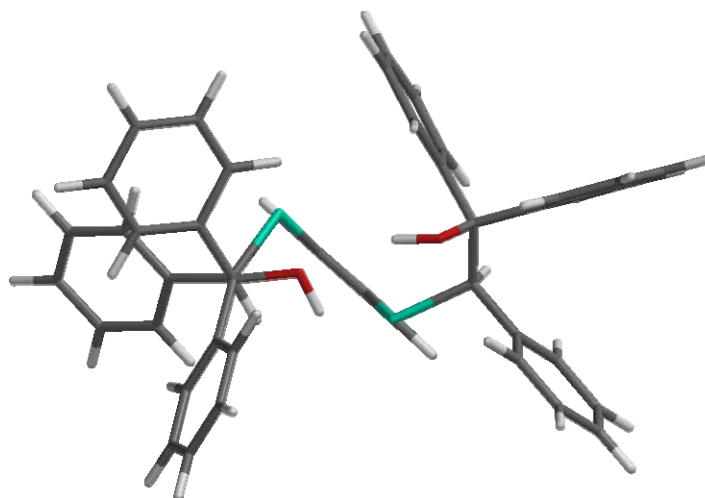
El motiu dels baixos rendiments i excessos enantiomèrics de **70** obtinguts amb els complexos **62**, **67** i **69** (Taula 5.2 entrades 1-6) creiem que es pot deure a una possible competència entre la formació del complex diol-diamina i un procés de complexació entre el diol i l'aldehid a reaccionar. D'aquesta manera, a l'hora de realitzar-se la catàlisi, no seria el complex diol-diamina el que catalitzés el procés si no solament el diol. Així, un cop format el complex diol-aldehid, l'aldehid estaria d'aquesta manera activat per donar lloc a la formació de l'adducte de la reacció de Diels-Alder. Aquesta proposta sembla quedar refermada quan es va realitzar una prova emprant el diol com a únic catalitzador (Taula 5.2 entrada 8). En aquest cas s'obté uns valors molt semblants, tant de rendiment com excés enantiomèric, als obtinguts amb els nostres complexos diol-diamina .

En el cas del dímer **68**, aquest catalitza la reacció per donar bons rendiment però no proporciona un entorn quiral prou bo per a induir quiralitat. Per entendre el motiu d'això, es va voler estudiar per càlculs computacionals la possible estructura que adopta el dímer. Per això, es va realitzar una cerca conformacional de tipus Monte Carlo del dímer **68** a nivell de mecànica molecular (MMFF) amb el programa Spartan '06. Aquests càlculs ens indiquen que la molècula no està establint un pont d'hidrògen intramolecular en el seu estat de mínima energia (Esquema 5.14a). L'únic confòrmer que presenta una interacció intramolecular entre els dos hidroxils és la que es mostra a l'esquema

5.14b. Aquest confòrmer té una energia relativa 9.15 Kcal/mol superior a la del confòrmer de l'esquema 5.14a i una distància d'enllaç O-H...H de 2.2 Å. Si el confòrmer de l'esquema 5.14b hagués estat el catalitzador real, llavors segurament la reacció seria més estereoselectiva ja que el protó àcid es troba proper a un entorn més embolcallat per anells arílics.



**Esquema 5.14a:** Càlcul computacional de l'estructura de mínima energia per **68**



**Esquema 5.14b:** Càlcul computacional de l'estructura de **68** formant un enllaç d'hidrogen intramolecular

### 5.3 Conclusions

En aquest capítol s'han començat a estudiar les reaccions catalítiques mitjançant enllaços d'hidrogen. Per això, per a poder emprar els diols



sintetitzats prèviament, primer s'ha realitzat un estudi sobre les constants d'associació entre els diols i diferents diamines per  $^1\text{H-RMN}$ . Els valors de les constants d'associació d'aquests complexos s'ha vist que estan entre els 20 i 80  $\text{M}^{-1}$  i són depenents de les característiques electròniques del diol i la diamina.

Un cop s'han valorat els complexos, s'han emprat com a catalitzadors per a la reacció d'hetero-Diels-Alder els complexos que presentaven interaccions més fortes. Malauradament tots els complexos van catalitzar la reacció fornint el producte desitjat de forma racèmica i amb baixos rendiments. També s'ha intentat emprar altres catalitzadors dimèrics tipus TADDOL derivats de l'obertura d'epòxids. El dímer sintetitzat resultà ser més eficient que els complexos diol-diamina ja que dóna millors rendiments però, novament el producte va resultar ser racèmic. El motiu d'això, segons estudis computacionals, és que el dímer emprat no estableix l'enllaç d'hidrogen intramolecular necessari per a induir la quiralitat.

## Referències

- (1) "Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors". Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1543.
- (2) "Activation of Carbonyl Compounds by Double Hydrogen Bonding: An Emerging Tool in Asymmetric Catalysis". Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062-2064.
- (3) "Noncovalent Synthesis Using Hydrogen Bonding". Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382-2426.
- (4) "1,8-biphenylenediol is a double-hydrogen-bonding catalyst for reaction of an epoxide with a nucleophile". Hine, J.; Linden, S. M.; Kanagasabapathy, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1082-1083.
- (5) "1,8-Biphenylenediol forms two strong hydrogen bonds to the same oxygen atom". Hine, J.; Ahn, K.; Gallucci, J. C.; Linden, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7980-7981.
- (6) "The double hydrogen bonding ability of 4,5-dinitro-1,8-biphenylenediol". Hine, J.; Ahn, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2083-2086.
- (7) "Diels-alder reactions: Rate acceleration promoted by a biphenylenediol". Kelly, T. R.; Meghani, P.; Ekkundi, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3381-3384.
- (8) "1,3-Bis(m-nitrophenyl)urea: an exceptionally good complexing agent for proton acceptors". Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896-5897.
- (9) "Altering the Stereochemistry of Allylation Reactions of Cyclic  $\alpha$ -Sulfinyl Radicals with Diarylureas". Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259-3261.
- (10) "Acceleration of a Dipolar Claisen Rearrangement by Hydrogen Bonding to a Soluble Diaryl Urea". Curran, D. P.; Lung, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647-6650.
- (11) "Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels-Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water". Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407-414.
- (12) "Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries". Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.
- (13) "A chiral primary amine thiourea catalyst for the highly enantioselective direct conjugate addition of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted aldehydes to nitroalkenes". Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6366-6370.
- (14) "Thiourea-catalyzed enantioselective hydrophosphonylation of imines: practical access to enantiomerically enriched  $\alpha$ -amino phosphonic acids". Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102-4103.
- (15) "Highly enantioselective direct conjugate addition of ketones to nitroalkenes promoted by a chiral primary amine-thiourea catalyst". Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170-7171.

- (16) "Thiourea-catalyzed enantioselective cyanosilylation of ketones". Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964-8965.
- (17) "A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction". Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281.
- (18) "Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction". Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- (19) "Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -Amino Acids". Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
- (20) "Axially Chiral Amidinium Ions as Inducers of Enantioselectivity in Diels-Alder Reactions". Schuster, T.; Bauch, M.; Durner, G.; Gobel, M. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179-181.
- (21) "Planar Chiral PHANOLs as Organocatalysts for the Diels-Alder Reaction via Double Hydrogen-Bonding to a Carbonyl Group". Braddock, D. C.; MacGilp, I.; Perry, B. *Synlett* **2003**, 1121-1124.
- (22) "Hydrogen bonding: single enantiomers from a chiral-alcohol catalyst". Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.
- (23) "Hydrogen-Bond-Promoted Hetero-Diels-Alder Reactions of Unactivated Ketones". Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662-9663.
- (24) "Enantioselective Diels-Alder reactions catalyzed by hydrogen bonding". Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5846-5850.
- (25) "Enantioselective Catalysis of the Hetero-Diels-Alder Reaction between Brassard's Diene and Aldehydes by Hydrogen-Bonding Activation: A One-Step Synthesis of (S)-(+)-Dihydrokawain". Du, H.; Zhao, D.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5964-5970.
- (26) "Brønsted Acid Catalysis of Achiral Enamine for Regio- and Enantioselective Nitroso Aldol Synthesis". Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080-1081.
- (27) "Highly Diastereo- and Enantioselective Mukaiyama Aldol Reactions Catalyzed by Hydrogen Bonding". McGilvra, J. D.; Unni, A. K.; Modi, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130-6133.
- (28) "Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Brønsted Acids". McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
- (29) "The Development of the Asymmetric Morita – Baylis - Hillman Reaction Catalyzed by Chiral Brønsted Acids". McDougal, N.; Trevellini, W.; Rodgen, S.; Kliman, L.; Schaus, S. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 1231-1240.
- (30) "Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Addition Reactions of Methyleneaminopyrrolidine to Imines". Dixon, D.; Tillman, A. L. *Synlett* **2005**, 2635-2638.
- (31) "Design of Brnsted Acid-Assisted Chiral Brønsted Acid Catalyst Bearing a Bis(triflyl)methyl Group for a Mannich-Type Reaction". Hasegawa, A.; Naganawa, Y.; Fushimi, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175-3178.

- (32) "Axially chiral biaryl diols catalyze highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions through hydrogen bonding". Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337.
- (33) "Experimental and theoretical studies on the hydrogen-bond-promoted enantioselective hetero-Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with benzaldehyde". Zhang, X.; Du, H.; Wang, Z.; Wu, Y. D.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2862-2869.
- (34) "In silico correlation of enantioselectivity for the TADDOL catalyzed asymmetric hetero-Diels-Alder reaction". Harriman, D. J.; Lambropoulos, A.; Deslongchamps, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 689-692.
- (35) "Hydrogen Bonding Catalysis Operates by Charge Stabilization in Highly Polar Diels-Alder Reactions". Gordillo, R.; Dudding, T.; Anderson, C. D.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 501-503.
- (36) "Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis". Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 999-1010.
- (37) "Molecular Recognition and Self-Assembly by Weak Hydrogen Bonding: Unprecedented Supramolecular Helicate Structures from Diamine/Diol Motifs". Hanessian, S.; Gomtsyan, A.; Simard, M.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4495-4496.
- (38) "Molecular Recognition and Self-Assembly by Non-amidic Hydrogen Bonding. An Exceptional Assembler of Neutral and Charged Supramolecular Structures.". Hanessian, S.; Simard, M.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7630-7645.
- (39) "Experimental and Theoretical Approach to Hydrogen-Bonded Diastereomeric Interactions in a Model Complex.". Huenenberger, P. H.; Granwehr, J. K.; Aebischer, J.; Ghoneim, N.; Haselbach, E.; van Gunsteren, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7533-7544.
- (40) "Hydrogen bonded supramolecular structures: a further insight into the diamine-diol recognition and self-assembly.". Roelens, S.; Dapporto, P.; Paoli, P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 723-731.
- (41) "Supramolecular chirons based on enantiodifferentiating self-assembly between amines and alcohols (supraminols)". Hanessian, S.; Saladino, R.; Margarita, R.; Simard, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2169-2183.
- (42) Connors, K. A. A "Binding Constants"; John-Wiley & Sons: New York, **1987**.
- (43) Wilcox, C. S. A "Design, synthesis, and evaluation of an efficacious functional group dyad. Methods and limitations in the use of NMR for measuring host-guest interaction"s. *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; VCH Verlag: Weinheim, **1991**; pp 123.
- (44) "A Practical Guide for the Determination of Binding Constants". Hirose, K. *J. Incl. Phen. and Macrocyclic Chem.* **2001**, *39*, 193-209.
- (45) "Self-Association Constant of Chloroform from NMR Chemical Shifts". Jumper, C. F.; Emerson, M. T.; Howard, B. B. *J. Chem. Phys.* **1961**, *35*, 1911-1912.
- (46) "Facile monoprotection of trans-1,2-diaminocyclohexane". Kaik, M.; Gawronski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1559-1563.

- (47) "Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates". Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583-2585.



## **6 Conclusions**





## 6. Conclusions

- 1) S'ha sintetitzat una nombrosa família d'epòxids a partir de la reacció d'epoxidació de Jacobsen i per ciclodeshidratació de triariletan-1,2-diols mitjançant la reacció de Mitsunobu. Gràcies a l'estudi d'aquesta última reacció, s'ha comprovat la dependència inesperada de l'estereoselectivitat del procés segons les característiques electròniques de la fosfina i el diol emprats. En general, el procés d'inversió de configuració està afavorit quan s'empran fosfines riques en electrons, mentre que la trifenilfosfina forneix l'epòxid desitjat amb retenció de configuració. En el cas dels diols, quan en els seus substituents arílics es troben presents grups electroattractors, aquests afavoreixen el procés d'inversió i viceversa. Des d'un punt de vista sintètic, aquest comportament estereoquímic permet l'obtenció dels dos enantiòmers de l'òxid del trifeniletilè a partir d'un sòl diol enantiomèricament pur.
- 2) S'ha desenvolupat una nova ruta sintètica per a l'obtenció de 2-amino-2-aril-1,1-difeniletanols enantiomèricament purs. La seva síntesi consisteix a l'obertura regio- i estereoespecífica amb al·lilamina d'epòxids trisubstituïts, seguit de la desprotecció de l'amina per isomerització del grup al·lil seguit de la hidròlisi de la imina en medi aquós. D'aquesta manera, s'ha pogut demostrar l'eficàcia d'emprar al·lilamina com a equivalent sintètic de l'amoniac quan l'obertura d'epòxids amb azida no és possible i, a més a més, la posterior desprotecció es realitza en aigua, és senzilla i s'obtenen bons rendiments.
- 3) S'ha sintetitzat una família d'oxazolidines derivades de  $\beta$ -aminoalcohols per emprar-los com a catalitzadors per a la reacció organocatalítica de Michael. S'ha comprovat que cap de les oxazolidines derivades dels nostres  $\beta$ -aminoalcohols catalitza aquesta reacció, segurament per la gran dificultat que tenen per formar el ió imini necessari per a la catàlisi. Altres oxazolidines assajades, derivades d'aminoalcohols comercials menys

impeditos, resultaren ser unes candidates vàlides com a organocatalitzadors per a reaccions de Michael entre cetones insaturades i malonats. Aquestes catalitzen la reacció amb bons excessos enantiomèrics però, el desavantatge que presenten és que els rendiments obtinguts no són del tot reproduïbles segurament degut a la relativa inestabilitat del catalitzador en el medi de reacció.

- 4) S'ha estudiat la reacció d' $\alpha$ -aminació catalitzada per anàlegs de la prolina. Aquest estudi s'ha realitzat fent un seguiment dels perfils de la reacció amb diferents catalitzadors mitjançant una tècnica de seguiment de la reacció per FT-IR *in situ*. D'aquesta manera, amb els perfils de reacció s'ha pogut estudiar les implicacions de la variació de l'estructura del catalitzador en el mecanisme d'aquesta reacció. En tots els casos les reaccions són autoinductives però els temps i els perfils de reacció són diferents (d'ordre zero o superior respecte el reactiu limitant, segons el catalitzador).
  
- 5) Per últim, s'han assajat reaccions organocatalítiques amb catalitzadors capaços d'establir interaccions per enllaç d'hidrogen. Per això primerament s'ha realitzat un estudi de la capacitat dels 1,2-diols per establir enllaços d'hidrogen, valoracions de la seva constant d'associació amb diamines per RMN i calorimetria, i síntesi de derivats d'aquests diols com a mimetitzadors del TADDOL. Un cop realitzat això, es va procedir a provar els complexos diol-diamina i un derivat dels diols com a catalitzadors per a la reacció d'hetero-Diels-Alder organocatalítica. En tots els casos s'ha obtingut el producte desitjat amb rendiments entre bons i moderats però de forma gairebé racèmica.





## **7 Part Experimental**



<b>7</b>	<b>PART EXPERIMENTAL</b>	<b>- 157 -</b>
<b>7.1</b>	<b>Consideracions generals</b>	<b>- 157 -</b>
7.1.1	Instrumentació.	- 157 -
7.1.2	Materials i tècniques.	- 160 -
<b>7.2</b>	<b>Síntesi d'olefines</b>	<b>- 162 -</b>
7.2.1	1-(2,2-difenilvinil)-4-metoxibenzè (1) <sup>1</sup>	- 162 -
7.2.2	4-(2,2-difenilvinil)-bifenil (2) <sup>2</sup>	- 163 -
7.2.3	1-(2,2-difenilvinil)-4-fluorobenzè (3) <sup>3</sup>	- 163 -
7.2.4	1-(2,2-difenilvinil)-2-metilbenzè (4) <sup>4</sup>	- 164 -
7.2.5	(2-3,5-dimetilfenil)etè-1,1-diil)dibenzè (5)	- 164 -
<b>7.3</b>	<b>Síntesi de diols a partir de l'àcid mandèlic</b>	<b>- 165 -</b>
7.3.1	(S)-1,1,2-trifeniletà-1,2-diol (12) <sup>5</sup>	- 166 -
7.3.2	(S)-2-fenil-1,1-di(p-tolil)età-1,2-diol (13)	- 166 -
7.3.3	(S)-1,1-bis(4-metoxifenil)-2-feniletà-1,2-diol (14)	- 167 -
7.3.4	(S)-1,1-bis(4-tert-butilfenil)-2-feniletà-1,2-diol (15)	- 168 -
7.3.5	(S)-1,1-bis(4-fluorofenil)-2-feniletà-1,2-diol (16)	- 169 -
7.3.6	(S)-1,1-bis(4-(trifluorometil)fenil)-2-feniletà-1,2-diol (17)	- 169 -
<b>7.4</b>	<b>Síntesi d'epòxids</b>	<b>- 170 -</b>
7.4.1	Procediment general per a l'epoxidació asimètrica de Jacobsen d'olefines trisubstituídes	- 170 -
7.4.1.1	(S)-3-(metoxifenil)-2,2-difeniloxirà (6)	- 171 -
7.4.1.2	(S)-3-(4-fluorofenil)-2,2-difeniloxirà (8)	- 171 -
7.4.1.3	(S)-3-bifenil-2,2-difeniloxirà (7)	- 172 -

7.4.1.4	(S)-3-(3,5-dimetilfenil)-2,2-difeniloxirà ( <b>10</b> )	- 173 -
7.4.2	Procediment general per a la ciclodeshidratació de diols (A): Reacció de Mitsunobu	- 174 -
7.4.2.1	2,3,3-trifeniloxirà ( <b>11</b> ) <sup>11</sup>	- 174 -
7.4.2.2	3-fenil-2,2-dip-toliloxirà ( <b>18</b> )	- 174 -
7.4.2.3	2,2-bis(4- <i>tert</i> -butilfenil)-3-feniloxirà ( <b>19</b> )	- 175 -
7.4.2.4	2,2-bis(4-fluorofenil)-3-feniloxirà ( <b>20</b> )	- 176 -
7.4.2.5	2,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)-3-feniloxirà ( <b>21</b> )	- 176 -
7.4.2.6	(S)-2,2,2-tris(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,4,5-trifenil -1,3-dioxafosfolà ( <b>22</b> )	- 177 -
7.4.3	Procediment per a la ciclodeshidratació de diols (B): Obtenció de (R)- <b>11</b> per reacció del diol <b>12</b> amb MsCl i posterior ciclació.	- 178 -
<b>7.5</b>	<b>Síntesi de <math>\beta</math>-aminoalcohols</b>	<b>- 178 -</b>
7.5.1	Procediment general per a l'obertura d'epòxids amb amines	- 178 -
7.5.1.1	(R)-2-(al·lilamino)-1,1,2-trifeniletanol ( <b>25</b> )	- 179 -
7.5.1.2	(R)-2-(al·lilamino)-2-(4-metoxifenil)-1,1-difeniletanol ( <b>27</b> )	- 179 -
7.5.1.3	(R)-2-(al·lilamino)-2-(4-fluorofenil)-1,1-difeniletanol ( <b>29</b> )	- 180 -
7.5.1.4	(R)-2-(al·lilamino)-2-bifenil-1,1-difeniletanol ( <b>28</b> )	- 181 -
7.5.1.5	(R)-2-(al·lilamino)-2-(3,5-dimetilfenil)-1,1-difeniletanol ( <b>30</b> )	- 182 -
7.5.2	Procediment general per a la desprotecció de l'amina	- 182 -
7.5.2.1	(R)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol ( <b>31</b> ) <sup>12</sup>	- 183 -
7.5.2.2	(R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)-1,1-difeniletanol ( <b>32</b> )	- 183 -
7.5.2.3	(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-1,1-difeniletanol ( <b>34</b> )	- 184 -
7.5.2.4	(R)-2-amino-2-bifenil-1,1-difeniletanol ( <b>33</b> )	- 184 -
7.5.2.5	(R)-2-amino-2-(3,5-dimetilfenil)-1,1-difeniletanol ( <b>35</b> )	- 185 -
<b>7.6</b>	<b>Síntesi d'oxazolidines</b>	<b>- 186 -</b>



7.6.1	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2- <i>tert</i> -butil-4,5,5-trifeniloxazolidina ( <b>42</b> )	- 186 -
7.6.2	(4 <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -butil-4-benziloxazolidina ( <b>44</b> )	- 186 -
7.6.3	(4 <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -butil-4-feniloxazolidina ( <b>45</b> )	- 187 -
7.6.4	(4 <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -butil-4-metiloxazolidina ( <b>46</b> )	- 188 -
7.6.5	(3 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> )-2- <i>tert</i> -butil-2,3,3 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -indè[1,2- <i>d</i> ]oxazole( <b>47</b> )	- 189 -
<b>7.7</b>	<b>Síntesi de catalitzadors tipus prolina</b>	<b>- 189 -</b>
7.7.1	Àcid (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2-azabíciclo[3.3.0]octanoic ( <b>51</b> ) <sup>6</sup>	- 189 -
7.7.2	Àcid (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2-azabíciclo[3.3.0]octanoic ( <b>52</b> ) <sup>6</sup>	- 190 -
<b>7.8</b>	<b>Reacció de Michael organocatalítica</b>	<b>- 191 -</b>
7.8.1	2-(3-oxo-1-fenil-butil)malonat de dietil ( <b>48</b> ) <sup>7</sup>	- 191 -
7.8.2	2-(3-oxo-1-fenil-butil)malonat de benzil ( <b>49</b> ) <sup>7</sup>	- 192 -
<b>7.9</b>	<b>Reacció de <math>\alpha</math>-aminació</b>	<b>- 192 -</b>
7.9.1	1-[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]-1,2-hidrazinodicarboxilat de dibenzil ( <b>53</b> ) <sup>8</sup>	- 192 -
<b>7.10</b>	<b>Reacció de Diels-Alder</b>	<b>- 193 -</b>
7.10.1	2,3-dihidro-2-feniletíl-4 <i>H</i> -piran-4-ona ( <b>70</b> ) <sup>9</sup>	- 193 -
<b>7.11</b>	<b>Formació de complexos diol-diamina</b>	<b>- 194 -</b>
7.11.1	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -ftaloíl-1,2-diaminociclohexà ( <b>63</b> ) <sup>10</sup>	- 194 -
7.11.2	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -benzilidè- <i>N'</i> -ftaloíl-1,2-diaminociclohexà ( <b>64</b> ) <sup>10</sup>	- 194 -
7.11.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -ftaloíl-1,2-ciclohexandiamina ( <b>65</b> ) <sup>10</sup>	- 195 -
7.11.4	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -benzil-1,2-ciclohexandiamina ( <b>66</b> ) <sup>10</sup>	- 195 -
7.11.5	Valoració per RMN de la constant d'associació de complexos substrat-ligand	- 196 -



## 7 Part Experimental

### 7.1 Consideracions generals

#### 7.1.1 Instrumentació.

##### Polarimetria

Les mesures de poder rotatori ( $[\alpha]_D$  (c g/100 mL, dissolvent) han estat determinades amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 a 25° C. S'ha utilitzat una cel·la de 1 dm de longitud y 1 mL de capacitat. La concentració s'expressa en g/100 mL. S'ha emprat la línia a 589 nm d'una làmpada de sodi.

##### Punts de fusió (Pf)

S'ha determinat en un aparell de punt de fusió Büchi B-540.

##### Espectroscòpia d'infraroig (IR)

Els espectres s'han obtingut en un espectrofotòmetre de transformada de Fourier Thermo Nicolet Nexus FT-IR. Les mostres es van preparar mitjançant la tècnica de *film* disposant la mostra en forma de pel·lícula sobre una pastilla de NaCl, o bé preparant una dissolució sòlida del producte en KBr.

El seguiment de les reaccions per FT-IR es va dur a terme amb un equip REACT IR™ (Mettler Toledo) a la Unitat de Química Fina dels Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona. Les mesures es realitzen a través d'una sonda d'IR de reflexió total atenuada (ATR) de silici submergida en el medi de reacció.

##### Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN)

S'han emprat dos aparells de diferent resolució:

RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz,  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz y de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz: Varian Mercury 400.

RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz, de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, y de  $^{31}\text{P}$  a 121 MHz: Varian Unity 300.

Els productes s'han estudiat per RMN de  $^1\text{H}$  en dissolució de:

$\text{CDCl}_3$  referència tetrametilsilà (TMS) a  $\delta = 0$  ppm

$\text{C}_6\text{D}_6$  referència senyal residual de benzè a  $\delta = 7.16$  ppm

$\text{CD}_3\text{OD}$  referència senyal residual de metanol a  $\delta = 3.31$  ppm

$\text{D}_2\text{O}$  referència senyal residual d'aigua a  $\delta = 4.79$  ppm

En els espectres de  $^{13}\text{C}$  s'ha pres com a referència el dissolvent ( $\text{CDCl}_3$   $\delta$  77.16 ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6$   $\delta$  128.06 ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  49.00) i els de  $^{31}\text{P}$  s'han enregistrat prenent com a referència externa l'àcid fosfòric.

Totes aquests valors de les referències s'han agafat de Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512-7515.

Les constants d'acoplament ( $J$ ) protó-protó a través de  $n$  enllaços s'expressen en Hz. S'han emprat les següent abreviatures: (s) singlet, (d) doblet, (dd) doblet de doblets, (t) triplet, (tt) triplet de triplets, (q) quadruplet, (dt) doblet de triplets, (m) multiplet.

La multiplicitat dels espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'ha determinat mitjançant experiments DEPT (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer*) i es denota: C (carboni quaternari), CH,  $\text{CH}_2$ , i  $\text{CH}_3$ .

#### Espectrometria de masses de baixa i alta resolució (EM, HRMS)

Els espectres de masses de baixa resolució s'han enregistrat al Servei de masses del Departament de química orgànica de la Universitat de Barcelona en un espectròmetre Hewlett-Packard 5988 A o bé a la Unitat d'espectrometria de masses de la Universitat de Santiago de Compostela. Els espectres s'han registrat emprant les tècniques de ionització química (CI) amb  $\text{CH}_4$  o  $\text{NH}_3$  com a gas portador, impacte electrònic (EI) i electroesprai (ESI).

Els espectres de masses d'alta resolució s'han enregistrat a la Unitat d'espectrometria de masses de la Universitat de Santiago de Compostela

emprant les tècniques de ionització química (CI-CH<sub>4</sub>), impacte electrònic (EI) o electroesprai (ESI).

#### Anàlisis elementals (AE)

Han estat determinats als "Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidad de A Coruña" o a la Unitat d'Anàlisi Elemental de la Universitat de Santiago de Compostela.

#### Cromatografia

##### - *Cromatografia en columna.*

S'ha emprat la tècnica de cromatografia *flash* (amb aire a pressió) utilitzant dos tipus de fase estacionària:

Gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) de 35-70 µm.

Gel de SiO<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> (2.5%): per cada 100 mL de gel de sílice s'afegeixen 2.5 mL de trietilamina i s'agita fins a homogeneïtzar la mescla.

També, en determinats casos, s'ha utilitzat un sistema *flash* amb una columna amb gel de sílice precompactada.

##### - *Cromatografia en capa fina (CCF).*

S'han utilitzat cromatoplaques d'alumini amb SiO<sub>2</sub> Merck 60 F<sub>254</sub> per cromatografia en capa fina. Per visualitzar els productes s'ha utilitzat una làmpada d'ultraviolat ( $\lambda=254$  nm) i les següents dissolucions reveladores:

Ninhidrina: 0.2 % de ninhidrina en acetona.

Anisaldehyd: 9.2 mL de 4-metoxibenzaldehyd, 3.8 mL d'àcid acètic glacial, 338 mL d'EtOH i 12.5 mL d'àcid sulfúric concentrat (98%).

Àcid Fosfomolíbdic: 23 g d'àcid fosfomolíbdic en 400 mL d'etanol (95%).

Permanganat de potassi: 3 g de permanganat de potassi, 20 g de carbonat potàssic, 300 mL d'aigua i 5 mL d'hidròxid de sodi aquós al 5%.

- Cromatografia de gasos (GC).

S'han realitzat en un aparell Agilent 6890N.

- Cromatografia de líquids d'alta eficàcia (HPLC).

S'han realitzat en un aparell Agilent 1100.

### 7.1.2 Materials i tècniques.

#### Dissolvents

Els dissolvents emprats han estat destil·lats per assecar-los segons les tècniques convencionals quan es requerien condicions anhidres:

L'èter dietílic i el THF s'ha destil·lat sobre Na/benzofenona i sota atmosfera de N<sub>2</sub> just abans de ser emprats.

El toluè s'ha destil·lat sobre Na fos i sota atmosfera de N<sub>2</sub> just abans de ser emprat.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'ha destil·lat sobre hidrur de calci i sota atmosfera de N<sub>2</sub> just abans de ser emprat.

Els dissolvents no anhidres emprats (hexà, AcOEt, EtOH absolut, MeOH, acetonitril, CHCl<sub>3</sub>, 2-propanol, *tert*-butanol, benzè, DMSO) són de qualitat de síntesi.

#### Reactius comercials

Excepte en determinades ocasions, els reactius comercials no es van purificar. Tots els aldehids es van destil·lar prèviament a pressió reduïda en un destil·lador tipus Kugelrohr (destil·lador de "boles").

#### Banys per refredar

0°C: gel i aigua.

-15° C: gel/NaCl.

-20 a -78° C: acetona/neu carbònica.

Per períodes llargs de temps s'ha emprat un refrigerador d'immersió Thermo Haake EK90 emprant 2-propanol com a líquid refrigerant (anomenat cryocool)

### Condicions anhidres

En els casos on les reaccions han de ser sota condicions anhidres s'han emprat matrassos flamejats amb aire calent en una línia buit o be assecats a 60°C durant una nit a l'estufa, sèptums adaptables a la boca dels matrassos i globus de nitrogen o argó per mantenir l'atmosfera inerta dins el matràs. Per a determinades síntesis es van emprar schlenks i es va treballar directament a la línia de buit/argó.

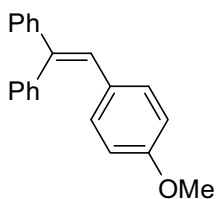
Per realitzar les addicions dels reactius s'han utilitzat xeringues de plàstic o bé microxeringues Hamilton de 10, 50, 100, 250 i 1000 µL, així com agulles i cànules d'acer.

## 7.2 Síntesi d'olefines

### - Procediment general per 1-4

A un matràs de 3 boques flamejat sota corrent d'argó i amb agitació magnètica, es posen una clau connectada a la línia de buit, un embut de pressió compensada i un sèptum. S'afegeix difenilmetà i THF i es refreda amb un bany de gel. A continuació s'afegeixen gota a gota una solució de *n*-BuLi en hexà 2.5M i en acabar, es deixa escalfar fins a temperatura ambient. S'observa un despreniment de butà. Tot seguit es refreda la mescla a -78 ó 0 °C i apareix un sòlid de color taronja el qual, en afegir lentament l'aldehid diluït en THF, es va dissolent. Es deixa reaccionant i finalment s'escalfa fins a temperatura ambient. La reacció s'atura amb una solució de NH<sub>4</sub>Cl i es realitza una extracció amb mesclures CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solució de NaCl o bé s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el sòlid resultant es filtra i es neteja amb aigua i hexà. Les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> i s'obté el diol desitjat. Seguidament, aquest diol es transvasa a un matràs i s'afegeixen àcid *p*-toluensulfònic (PTSA), MgSO<sub>4</sub> i toluè i es porta a reflux. En acabar, es refreda la solució, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i com a eluent mesclures hexà/AcOEt o bé per recristal·lització.

#### 7.2.1 1-(2,2-difenilvinil)-4-metoxibenzè (1)<sup>1</sup>



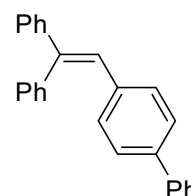
S'afegeixen 5 mL (29.9 mmol, 1 eq) de difenilmetà i es dissolen 15 mL de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 12 mL (29.9 mmol, 1 eq) de *n*-BuLi i en acabar es deixa escalfar a temperatura ambient durant 2 hores. Es refreda a -78 °C i s'afegeixen 3.6 mL (29.9 mmols, 1 eq) de *p*-anisaldehid diluït en 15 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionant 3 hores i es realitza el tractament i posterior purificació per extracció. El diol desitjat s'obté quantitativament (5.18g). Llavors es transvasa el diol a un matràs i s'afegeixen 0,324 g (0.98 mmols, 0.1 eq) d'àcid *p*-toluensulfònic, MgSO<sub>4</sub> i 115 mL de toluè anhidre. Es deixa a reflux 3.5 hores i llavors s'elimina el dissolvent i el sòlid es recristal·litza amb hexà. S'obté un sòlid groc pàlid amb un 75 % de rendiment (3.66 g).



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (s, 3H), 6.67 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.20-7.38 (m, 10 H) ppm.

### 7.2.2 4-(2,2-difenilvinil)-bifenil (2)<sup>2</sup>

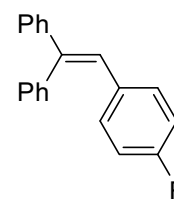
S'afegeixen 5 mL (29.9 mmol, 1 eq) de difenilmetà i es dissolen 15 mL de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 12 mL (29.9 mmol, 1 eq) de *n*-BuLi i en acabar es deixa escalfar a temperatura ambient durant 2 hores. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 5.45 g (29.9 mmols, 1 eq) de 4-bifenilcarboxaldehid diluït en 15 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionant 40 minuts i es realitza el tractament i posterior purificació per evaporació de dissolvent i filtració. El diol desitjat s'obté amb un 90 % de rendiment (9.44 g). Llavors es transvasa el diol a un matràs i s'afegeixen 0,512 g (2.69 mmols, 0.1 eq) d'àcid *p*-toluensolfònic, MgSO<sub>4</sub> i 100 mL de toluè anhidre. Es deixa a reflux 8 hores i llavors s'elimina el dissolvent i el sòlid es recristalitza amb hexà. S'obté un sòlid blanc amb un 79 % de rendiment (7.07 g).



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.25-7.42 (m, 15H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

### 7.2.3 1-(2,2-difenilvinil)-4-fluorobenzè (3)<sup>3</sup>

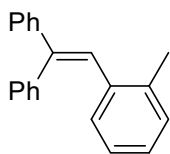
S'afegeixen 5 mL (29.9 mmol, 1 eq) de difenilmetà i es dissolen 15 mL de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 12 mL (29.9 mmol, 1 eq) de *n*-BuLi i en acabar es deixa escalfar a temperatura ambient durant 2 hores. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 3.2 mL (29.9 mmols, 1 eq) de 4-fluorobenzaldehid diluït en 15 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionant 40 minuts i es realitza el tractament i posterior purificació per evaporació de dissolvent i filtració. El diol desitjat s'obté amb un 85 % de rendiment (7.42 g). Llavors es transvasa el diol a un matràs i s'afegeixen 0.483 g (2.54 mmols, 0.1 eq) d'àcid *p*-toluensolfònic, MgSO<sub>4</sub> i 60 mL de toluè anhidre. Es deixa a reflux 8 hores i llavors s'elimina el



dissolvent i el sòlid es per cromatografia en columna eluint amb mesclades hexà/AcOEt. S'obté un sòlid groc amb un 80 % de rendiment (5.57 g).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78-7.36 (m, 15H) ppm.

#### 7.2.4 1-(2,2-difenilvinil)-2-metilbenzè (4)<sup>4</sup>



S'afegeixen 1.9 mL (11.25 mmol, 1 eq) de difenilmetà i es dissolen 6 mL de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 4.5 mL (11.25 mmol, 1 eq) de *n*-BuLi i en acabar es deixa escalfar a temperatura ambient durant 1 hores. Es refreda a 0 °C i s'afegeixen 1.3 mL (11.25 mmols, 1 eq) de *o*-tolualdehid diluït en 6 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionant 1.5 hores i es realitza el tractament i posterior purificació per extracció. El diol desitjat s'obté amb un rendiment quantitatiu (3.07 g). Llavors es transvasa el diol a un matràs i s'afegeixen 0.214 g (1.12 mmols, 0.1 eq) d'àcid *p*-toluensulfònic,  $\text{MgSO}_4$  i 25 mL de toluè anhidre. Es deixa a reflux unes 15 hores i llavors s'elimina el dissolvent i el sòlid es per cromatografia en columna eluint amb mesclades hexà/AcOEt. S'obté un oli incolor amb un 66 % de rendiment (2.00 g).

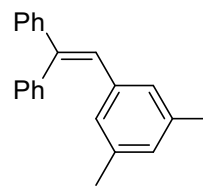
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32 (s, 3H), 6.80-7.38 (m, 14H) ppm.

#### 7.2.5 (2-3,5-dimetilfenil)etè-1,1-diil)dibenzè (5)

*Pre-formació de la sal de fosfoni:* Es dissolen 4.00 g (16.2 mmols, 1 eq) de bromodifenilmetà i 4.24 g (16.2 mmols, 1 eq) en 50 mL de toluè anhidre sota atmosfera inert. Es posar a reaccionar a reflux durant 3 dies i llavors s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru es barreja amb 30 mL d'una mescla d'AcOEt/ $\text{CHCl}_3$  (4:1) i, després de posar a reflux, es filtra la suspensió formada. S'obtenen 6.09 g d'un sòlid blanc (rendiment del 74 %).

*Formació de l'olefina:* Es prepara una suspensió de 6.09 g (11.95 mmols, 1.5 eq) de la sal de fosfoni preparada prèviament en 20 mL de THF anhidre i sota

atmosfera inert. En un altre baló es dissolen 1.52 g (13.55 mmols, 1.7 eq) de *tert*-butòxid potàssic en 20 mL de THF anhidre. Llavors es transvasa aquesta la solució d'alcòxid amb una cànula cap a la solució de la sal de fosfoni i es forma una solució de color vermell intens. Es deixa en agitació durant 1 dia i, passat aquest temps, s'afegeixen 1.1 mL (7.97 mmols, 1 eq) de 3,5-dimetilbenzaldehyd dissolt en 15 mL de toluè anhidre i es posa a reflux. Després de 2 dies la reacció s'atura i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se així un oli de color vermell. S'intenta purificar el cru de reacció per cromatografia en columna en SiO<sub>2</sub> i mesclès hexà/AcOEt però no s'aconsegueix separar l'olefina desitjada del difenilmetà format com a subproducte. Pels espectres de <sup>1</sup>H RMN sabem que els dos productes es troben en una relació 1.22:1 (olefina:difenilmetà) i, per tant, podem saber que de l'oli obtingut (1.09 g) tenim 0.600 g d'olefina (un 26 % de rendiment). S'emprarà aquesta mescla per a la posterior reacció d'epoxidació.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03 (s, 6H), 6.52 (2H, s ample), 6.65 (1H, s ample), 6.81 (1H, s), 7.06-7.25 (9H, m) ppm

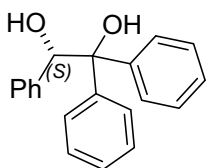
### 7.3 Síntesi de diols a partir de l'àcid mandèlic

#### - Procediment general

En un matràs de dos boques flamejat s'afegeix magnesi i THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. Per una altra banda, es dissolen el bromur de l'aril desitjat i l'ester etílic de l'àcid mandèlic en THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen 3 gotes d'aquesta solució i la mescla resultant s'escalfa a reflux fins que la solució pren un color taronja i la reacció comença a ser exotèrmica. En aquest moment s'elimina la calefacció i es va afegint gota a gota la resta de la solució controlant la velocitat de l'addició per tal que vagi refluint lentament. Un cop l'addició finalitza, es torna a escalfar la reacció a reflux i es deixa així tota la nit (11 hores aproximadament). Al dia següent es deixa refredar la reacció a temperatura ambient i aquesta s'aboca a una mescla aigua-gel i s'acidifica amb una solució de HCl concentrat fins arribar a pH àcid. Es realitzen una sèrie de rentats amb AcOEt i la fase orgànica es renta amb una

dissolució saturada de NaCl. Finalment s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i com a eluent mesclades hexà/AcOEt o bé per recristal·lització.

### 7.3.1 (S)-1,1,2-trifeniletà-1,2-diol (12)<sup>5</sup>



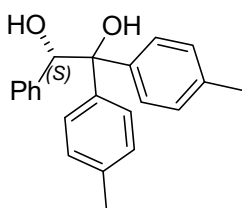
Es posen a reaccionar 10.0 g (55.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 25 mL (237.4 mmols, 4.3 eq) de 4-bromobenzè i 5.8 g (238.7 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 140 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment.

S'obté un sòlid color groc que es pot purificar per recristal·lització en metanol calent obtenint-se així 10.6 g (66 % de rendiment) d'un sòlid de color blanc del 99 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.03-7.21 (m, 10H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ=254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 14.3 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 16.9 min.

### 7.3.2 (S)-2-fenil-1,1-di(*p*-tolil)età-1,2-diol (13)



Es posen a reaccionar 1.00 g (5.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 4.10 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de 4-bromotoluè i 0.585 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 14 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment. S'obtenen 1.67 g (95 % de rendiment) d'un

sòlid color groc. Es pot purificar el producte per recristal·lització en hexà calent obtenint-se així 1.03 g (58 % de rendiment) d'un sòlid de color blanc del 99 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 3.03 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 78.1 (CH), 80.7 (C), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 136.3 (C), 137.0 (C), 139.1 (C), 140.8 (C), 142.4 (C) ppm.

**IR** (NaCl): ν<sub>màx</sub> 3531, 3028, 2920, 1511, 1454 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 318.0 [ M<sup>+</sup>, 92%], 301.0 [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sup>-</sup>, 100%]

**[α]<sub>D</sub>** -203.2 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

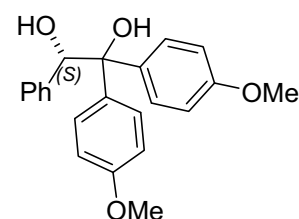
**Pf** 151-153° C

**AE** Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: C 82.99, H 6.96. Trobat C 82.61 H 6.96

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/i-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ=254 nm, t<sub>R</sub> (R) = 14.3 min, t<sub>R</sub> (S) = 16.9 min.

### 7.3.3 (S)-1,1-bis(4-metoxifenil)-2-feniletà-1,2-diol (14)

Es posen a reaccionar 1.00 g (5.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 3 mL (24.0 mmols, 4.3 eq) de 4-bromoanisole i 0.585 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 14 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment. S'obtenen 2.02 g (99 % de rendiment) d'un sòlid color groc. Es pot purificar el producte per recristal·lització en una barreja de hexà i AcOEt en calent obtenint-se així 1.25 g (65 % de rendiment) d'un sòlid de color blanc del 99 % d'ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50 (s, 1H), 3.04 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 78.3 (CH), 80.4 (C), 113.0 (CH), 113.8 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 136.1 (C), 137.4 (C), 139.1 (C), 158.3 (C), 158.8 (C) ppm.

**IR** (NaCl): ν<sub>màx</sub> 3461, 2835, 1607, 1509, 1248 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 350.1 [ M<sup>+</sup>, 60%], 333.0 [C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>, 100%]

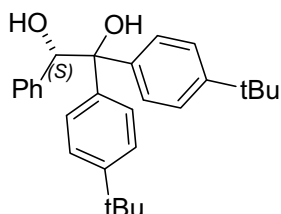
**[α]<sub>D</sub>** -203.6 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 140-142° C

**AE** Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C 75.41, H 6.33 Trobat C 75.36 H 6.27

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ=254 nm, t<sub>R</sub> (R) = 29.3 min, t<sub>R</sub> (S) = 44.4 min.

### 7.3.4 (S)-1,1-bis(4-*tert*-butilfenil)-2-feniletà-1,2-diol (15)



Es posen a reaccionar 1.00 g (5.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 4.2 mL (24.0 mmols, 4.3 eq) de 1-bromo-4-*tert*-butilbenzè i 0.585 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 14 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment. S'obtenen 2.22 g (99 % de rendiment) d'un sòlid color groc. Es pot purificar el producte per recristal·lització en hexà calent obtenint-se així 1.20 g (54 % de rendiment) d'un sòlid de color blanc del 99 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.46 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.99-7.20 (m, 9H), 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.4 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (C), 34.6 (C), 78.4 (CH), 80.7 (C), 124.6 (CH), 125.5 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 138.9 (C), 140.5 (C), 141.9 (C), 149.7 (C), 150.2 (C) ppm.

**IR** (NaCl): ν<sub>màx</sub> 3512, 3425, 2961, 1187 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 402.2 [M<sup>+</sup>, 66%], 295.1 [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sup>+</sup>, 100%]

**[α]<sub>D</sub>** -169.2 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>)

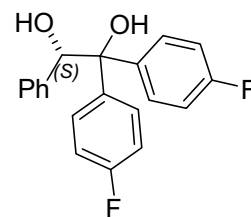
**Pf** 183-186° C

**HRMS** (ESI-TOF) Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>2</sub>: 425.2457, trobat 425.2451

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, λ=254 nm, t<sub>R</sub> (R) = 67.6 min, t<sub>R</sub> (S) = 77.1 min.

**7.3.5 (S)-1,1-bis(4-fluorofenil)-2-feniletà-1,2-diol (16)**

Es posen a reaccionar 1.00 g (5.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 2.6 mL (24.0 mmols, 4.3 eq) de 1-bromo-4-fluorobenzè i 0.585 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 14 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment. S'obté un sòlid color groc. Després de purificar el producte per cromatografia en columna s'obtenen 1.29 g (71 % de rendiment) d'un sòlid de color blanc del 93 % d'ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.97-7.23 (m, 9H), 7.60 (m, 2H) ppm.

**<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.5 (m, 1F), -116.2 (m, 1F) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 78.2 (CH), 80.2 (C), 114.6 (d, *J*<sub>F</sub> = 21 Hz, CH), 115.3 (d, *J*<sub>F</sub> = 21 Hz, CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (d, *J*<sub>F</sub> = 8 Hz, CH), 129.1 (d, *J*<sub>F</sub> = 8 Hz, CH), 138.8 (C), 139.3 (d, *J*<sub>F</sub> = 3 Hz, C), 140.9 (d, *J*<sub>F</sub> = 4 Hz, C), 161.7 (d, *J*<sub>F</sub> = 244 Hz, C), 162.2 (d, *J*<sub>F</sub> = 245 Hz, C) ppm.

**IR** (NaCl):  $\nu_{\text{màx}}$  3405, 1601, 1506, 1158, 733 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 326.1 [M<sup>+</sup>, 63%], 219.0 [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>O<sup>+</sup>, 100%]

**[α]<sub>D</sub>** -198.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

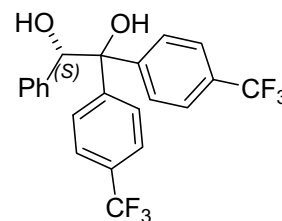
**Pf** 125-129° C

**AE** Calculat per C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 73.61, H 4.94 Trobat C 73.43 H 5.11

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, λ=254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 28.5 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 32.9 min.

**7.3.6 (S)-1,1-bis(4-(trifluorometil)fenil)-2-feniletà-1,2-diol (17)**

Es posen a reaccionar 1.00 g (5.5 mmols, 1 eq) de mandelat d'etil, 3.4 mL (24.0 mmols, 4.3 eq) de 4-bromotrifluorotoluè i 0.585 g (24.0 mmols, 4.3 eq) de magnesi amb 14 mL de THF anhidre seguint el procediment general descrit anteriorment. S'obté un sòlid escumós color groc. Després de purificar el producte per cromatografia en columna s'obtenen 1.84 g (78 % de rendiment) d'un sòlid de color groc del 99 % d'ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.13-7.27 (m, 5H), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.01 (s, 6F) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 77.8 (CH), 80.5 (C), 124.1 (q, *J<sub>F</sub>* = 271 Hz, C), 124.2 (q, *J<sub>F</sub>* = 271 Hz, C), 124.9 (q, *J<sub>F</sub>* = 4 Hz, CH), 125.5 (q, *J<sub>F</sub>* = 4 Hz, CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (q, *J<sub>F</sub>* = 32 Hz, C), 129.9 (q, *J<sub>F</sub>* = 32 Hz, C); 138.3 (C), 146.7 (C), 148.8 (C) ppm.

**IR** (NaCl):  $\nu_{\text{màx}}$  3439, 1617, 1413, 1326 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 443.9 [ M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%], 425.9 [ M<sup>+</sup>, 11%]

**[α]<sub>D</sub>** -173.0 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 104-106° C

**AE** Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C 61.98, H 3.78 Trobat C 61.69 H 3.79

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ=254 nm, *t<sub>R</sub>* (S) = 18.6 min, *t<sub>R</sub>* (R) = 32.1 min.

## 7.4 Síntesi d'epòxids

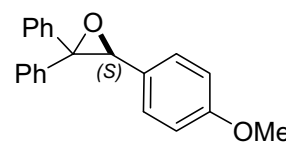
### 7.4.1 Procediment general per a l'epoxidació asimètrica de Jacobsen d'olefines trisubstituídes

En un matràs de tres boques es dissol l'olefina desitjada, el catalitzador de Jacobsen de configuració (*R,R*) i el *N*-òxid de la 4-fenil piridina (PPNO) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es refreda la solució a 0° C i es procedeix a afegir gota a gota una solució aquosa de NaClO (prèviament valorada i ajustada a pH=11.3). Quan s'observa que la reacció ja no evoluciona per CCF, es filtra sobre Celite i es renta la fase orgànica amb una solució saturada de NaCl. Tot seguit, la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> 2.5 % v/v eluint amb mesclures hexà/AcOEt o bé per recristal·lització.



7.4.1.1 (S)-3-(metoxifenil)-2,2-difeniloxirà (6)

L'epòxid es prepara seguint el procediment general a partir d'una solució amb 5.66 g (19.77 mmols, 1 eq) de 1-(2-(4-metoxifenil)-1-fenilvinil)benzè (**1**), 0.61 g (0.97 mmols, 0.05 eq) del catalitzador de Jacobsen de configuració (*R,R*), 0.72 g (4.21 mmols, 0.2 eq) de PPNO en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i 70 mL (0.57M, 39.90 mmol, 2 eq) d'una solució aquosa de NaClO. Es deixa reaccionar 3.5 hores i, després del tractament, el producte desitjat s'obté com un oli groc en un 96 % de rendiment (5.75 g, 19.01 mmols). Es pot cristal·litzar el producte amb Et<sub>2</sub>O obtenint-se així un sòlid blanc amb una puresa òptica del 99 % d'ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.19-7.37 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.1 (CH<sub>3</sub>), 68.0 (CH), 68.5 (C), 113.2 (CH), 126.2 (CH), 127.5(1) (CH), 127.5(3) (C), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 135.9 (C), 141.1 (C), 159.2 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3028, 2860, 1516, 1447, 696 cm<sup>-1</sup>

**EM** (ESI-TOF) *m/z*: 303 [(*M*<sup>++1</sup>), 100%]

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +69.7 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

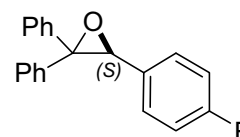
**Pf** 96° C

**AE** Calculat per C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C 83.42 H 6.00, Trobat C 83.26 H 6.03

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODR, MeOH 100 %, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, *t<sub>R</sub>* (S) = 12.6 min, *t<sub>R</sub>* (R) = 15.6 min.

7.4.1.2 (S)-3-(4-fluorofenil)-2,2-difeniloxirà (8)

L'epòxid es prepara seguint el procediment general a partir d'una solució amb 4.44 g (16.20 mmols, 1 eq) de 1-(2-(4-fluorofenil)-1-fenilvinil)benzè (**3**), 0.50 g (0.79 mmols, 0.05 eq) del catalitzador de Jacobsen de configuració (*R,R*), 0.59 g (3.48 mmols, 0.2 eq) de PPNO en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i 57 mL (0.57M, 32.49 mmol, 2 eq) d'una solució aquosa de NaClO. Es deixa reaccionar 6 hores i, després del tractament, el producte desitjat s'obté com un sòlid groc en un 92 % de



rendiment (4.31 g, 14.84 mmols). El producte es va recristal·litzar amb hexà obtenint-se així un sòlid blanc amb una puresa òptica del 99 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (s, 1H), 6.83 (t, *J*=8 Hz, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67.8 (CH), 68.9 (C), 115.1 (CH, *J<sub>F</sub>* = 21 Hz), 126.6 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH, *J<sub>F</sub>* = 8 Hz), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 131.6 (C, *J<sub>F</sub>* = 3 Hz), 135.9 (C), 141.0 (C), 162.6 (C, *J<sub>F</sub>* = 245 Hz) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3085, 1509, 1447, 762, 702 cm<sup>-1</sup>

**HRMS** (ESI-TOF) Calculat per C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FO: 291.1185, Trobat 291.1198

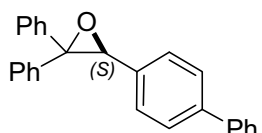
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +66.8 (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 125° C

**AE** Calculat per C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FO: C 82.74 H 5.21, Trobat C 82.71 H 5.22

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODR, MeOH/solució NaClO<sub>4</sub> 0.5M 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 17.1 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 18.5 min.

#### 7.4.1.3 (S)-3-bifenil-2,2-difeniloxirà (**7**)



L'epòxid es prepara seguint el procediment general a partir d'una solució amb 1.00 g (3.01 mmols, 1 eq) de 2-bifenil-4-il-1,1-difeniletè (**2**), 93 mg (0.15 mmols, 0.05 eq) del catalitzador de Jacobsen de configuració (R,R), 109 mg (0.64 mmols, 0.2 eq) de PPNO en 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i 10.6 mL (0.57M, 6.04 mmol, 2 eq) d'una solució aquosa de NaClO. Es deixa reaccionar 2.5 hores i, després del tractament, el producte desitjat s'obté com un sòlid groc pàl·lid en un 86 % de rendiment (0.91 g, 2.61 mmols). Es va recristal·litzar el producte amb hexà obtenint-se així un sòlid blanc amb una puresa òptica del 99 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.20-7.40 (m, 14H), 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 68.0 (CH), 68.7 (C), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH),

128.7 (CH), 129.2 (CH), 134.5 (C), 135.7 (C), 140.3 (C), 140.5 (C), 140.9 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3424, 3027, 1488, 1448, 700  $\text{cm}^{-1}$

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 348 [(M<sup>+</sup>+1), 100%]

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +62.33 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

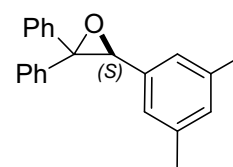
**Pf** 146° C

**AE** Calculat per C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O: C 89.62 H 5.79, Trobat C 89.46 H 5.73

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODR. MeOH 100 %, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, t<sub>R</sub> (R) = 16.9 min, t<sub>R</sub> (S) = 24.7 min.

#### 7.4.1.4 (S)-3-(3,5-dimetilfenil)-2,2-difeniloxirà (**10**)

L'epòxid es prepara seguint el procediment general a partir d'una solució amb 600 mg (2.11 mmols, 1 eq) de 1-(2-(3,5-dimetilfenil)-1-fenilvinil)benzè (**5**), 66 mg (0.10 mmols, 0.05 eq) del catalitzador de Jacobsen de configuració (R,R), 77



mg (0.45 mmols, 0.2 eq) de PPNO en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i 8.5 mL (0.57M, 4.58 mmol, 2 eq) d'una solució aquosa de NaClO. Es deixa reaccionar 16 hores i, després del tractament i purificació per cromatografia en columna, el producte desitjat s'obté com un oli incolor en un 44 % de rendiment (277 mg, 0.92 mmols) i amb una puresa òptica del 70 % d'ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.14 (s, 6H), 4.24 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 10H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.2 (CH<sub>3</sub>), 68.2 (CH), 68.7 (C), 124.8 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 135.4 (C), 136.1 (C), 137.3 (C), 141.3 (C) ppm.

**IR** (film)  $\nu_{\text{màx}}$  3028, 2917, 1605, 1493, 1447  $\text{cm}^{-1}$

**EM** (EI) m/z: 300 [(M<sup>+</sup>), 9.12%]

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** +28.05 (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>)

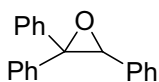
**HRMS** (EI) Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O: 300.1514, Trobat 300.1505

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD, Hexà/i-PrOH 95:5, 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, t<sub>R</sub> (S) = 8.4 min, t<sub>R</sub> (R) = 10.6 min.

### 7.4.2 Procediment general per a la ciclodeshidratació de diols (A): Reacció de Mitsunobu

En un matràs s'afegeixen el diol, la fosfina i finalment el DIAD dissolts en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Es pot seguir el progrés de la reacció per la desaparició del color del DIAD o bé per CCF. Un cop la reacció finalitza s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> 2.5 % v/v i hexà com a eluent.

#### 7.4.2.1 2,3,3-trifeniloxirà (11)<sup>11</sup>

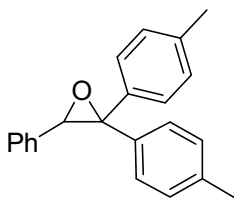


Es sintetitza l'epòxid seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.172 mmols, 1 eq) del diol **12**, 0.181 mmols (1.05 eq) de fosfina i 36 µL (0.181 mmols, 1.05eq) de DIAD en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Un cop acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté un sòlid blanc o oli incolor segons la puresa enantiomèrica. Els rendiments i ee, segons la fosfina emprada, es troben en la taula 2.3 del capítol 2.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.33 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.20 (s, 5H), 7.27-7.39 (m, 5H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODR. MeOH 100%, 0.5 mL/min, λ=254 nm, t<sub>R</sub> (S) = 10.7 min, t<sub>R</sub> (R) = 17.3 min

#### 7.4.2.2 3-fenil-2,2-dip-toliloxirà (18)



Es sintetitza l'epòxid seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.157 mmols, 1 eq) del diol **13**, 0.165 mmols (1.05 eq) de fosfina i 32 µL (0.165 mmols, 1.05eq) de DIAD en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Un cop acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté un sòlid blanc o oli incolor segons la puresa enantiomèrica. Els rendiments i ee, segons la fosfina emprada, es troben en la taula 2.3 del capítol 2.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 6.96 (m, 11H), 7.21-7.27 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 68.2 (CH), 68.7 (C), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH); 127.8 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 133.0 (C), 135.8 (C), 137.2 (C), 137.6 (C), 138.5 (C) ppm.

**IR** (NaCl):  $\nu_{\text{màx}}$  3480, 3028, 2920, 1511, 811 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 301.0 [ M+H<sup>+</sup>, 100%], 318.0 [ M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 93%]

**[α]<sub>D</sub>** +47.7 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>) Enantiòmer S del 90 % ee

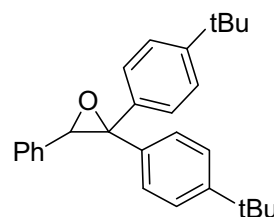
**Pf** 86-89° C

**HRMS** (ESI-TOF): Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub>: 341.1517, Trobat 341.1512

**HPLC**: Daicel CHIRALCEL-ODR. MeOH 100 %, 0.5 mL/min, λ=254 nm, t<sub>R</sub> (R) = 12.4 min, t<sub>R</sub> (S) = 15.4 min.

#### 7.4.2.3 2,2-bis(4-tert-butilfenil)-3-feniloxirà (19)

Es sintetitza l'epòxid seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.124 mmols, 1 eq) del diol **15**, 0.130 mmols (1.05 eq) de fosfina i 26 μL (0.130 mmols, 1.05eq) de DIAD en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Un cop acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté un sòlid blanc o oli incolor segons la puresa enantiomèrica. Els rendiments i ee, segons la fosfina emprada, es troben en la taula 2.3 del capítol 2.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 4.29 (s, 1H), 6.95-7.40 (m, 13H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.4 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 34.6 (C), 34.7 (C), 68.3 (CH), 68.6 (C), 124.8 (CH), 125.4 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 132.9 (C), 135.8 (C), 138.5 (C), 150.6 (C), 150.8 (C) ppm.

**IR** (NaCl):  $\nu_{\text{màx}}$  2962, 1263, 1019, 824 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 385.5 [ M+H<sup>+</sup>, 100%], 402.4 [ M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 66%]

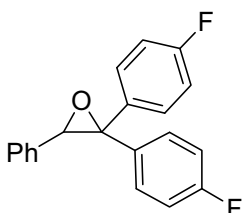
**[α]<sub>D</sub>** +54.8 (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>) Enantiòmer S del 78 % ee

**Pf** 102-105° C

**HRMS** (ESI-TOF): Calculat per  $C_{28}H_{33}O$ : 385.2531, Trobat 385.2526

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-AD. Heptà/i-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda=254$  nm,  $t_R$  (S) = 7.3 min,  $t_R$  (R) = 9.2 min.

#### 7.4.2.4 2,2-bis(4-fluorofenil)-3-feniloxirà (20)



Es sintetitza l'epòxid seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.153 mmols, 1 eq) del diol **16**, 0.160 mmols (1.05 eq) de fosfina i 31  $\mu$ L (0.160 mmols, 1.05eq) de DIAD en 0.5 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidre. Un cop acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté un sòlid blanc. Els rendiments i ee, segons la fosfina emprada, es troben en la taula 2.3 del capítol 2.

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.28 (s, 1H), 6.89 (ddd,  $J_F = 9$  Hz,  $J = 3$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H), 6.91 (ddd,  $J_F = 9$  Hz,  $J = 3$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 2H) ppm.

**$^{19}F$  RMN** (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -114.03 (m, 1F), -114.66 (m, 1F) ppm.

**$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  67.7 (C), 68.2 (CH), 115.1 (d,  $J_F = 22$  Hz, CH), 115.5 (d,  $J_F = 21$  Hz, CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (d,  $J_F = 8$  Hz, CH), 130.9 (d,  $J_F = 8$  Hz, CH), 131.7 (d,  $J_F = 3$  Hz, C), 135.1 (C), 136.7 (d,  $J_F = 3$  Hz, C), 162.2 (d,  $J_F = 245$  Hz, C), 162.6 (d,  $J_F = 246$  Hz, C) ppm

**IR** (NaCl):  $\nu_{max}$  3065, 1604, 1510, 1224, 834  $cm^{-1}$

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 325.9 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100%], 308.8 [M<sup>+</sup>, 81%]

**$[\alpha]_D$**  -61.7 (c 0.75,  $CHCl_3$ ) Enantiòmer R del 99 % ee

**Pf** 82-85° C

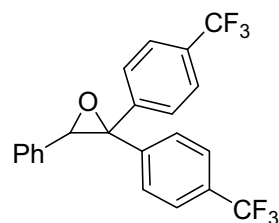
**HRMS** (ESI-TOF): Calculat per  $C_{20}H_{15}F_2O$ : 309.1091, Trobat 309.1085

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-AD. Heptà/i-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda=254$  nm,  $t_R$  (S) = 7.3 min,  $t_R$  (R) = 9.2 min.

#### 7.4.2.5 2,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)-3-feniloxirà (21)

Es sintetitza l'epòxid seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.117 mmols, 1 eq) del diol **17**, 0.123 mmols (1.05 eq) de fosfina i 24  $\mu$ L (0.123 mmols, 1.05 eq) de DIAD en 0.5 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidre. Un cop

acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté un sòlid blanc. Els rendiments i ee, segons la fosfina emprada, es troben en la taula 2.3 del capítol 2.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.34 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 11 Hz, *J* = 8 Hz, 4H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.06 (s, 1F), -63.09 (s, 1F) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67.8 (C), 68.3 (CH), 125.2 (q, *J<sub>F</sub>* = 4 Hz, CH), 125.7 (q, *J<sub>F</sub>* = 4 Hz, CH), 126.7 (CH), 126.7 (q, *J<sub>F</sub>* = 272 Hz, C), 126.8 (q, *J<sub>F</sub>* = 271, C), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.5 (q, *J<sub>F</sub>* = 32 Hz, C), 130.6 (q, *J<sub>F</sub>* = 32 Hz, C), 134.3 (C), 139.2 (C), 144.0 (C) ppm.

**IR** (NaCl):  $\nu_{\text{màx}}$  2924, 1619, 1324, 1127, 833 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 426.9 [ *M*+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100% ]

**[α]<sub>D</sub>** -65.3 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>) Enantiòmer R del 99 % ee

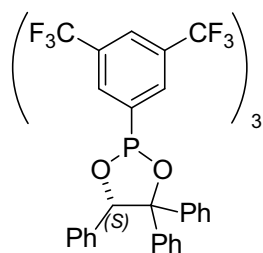
**Pf** 90-93° C

**AE** Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>O: C 64.71 H 3.46, Trobat C 64.33 H 3.37

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODR. MeOH/Tampó NaClO<sub>4</sub>-HClO<sub>4</sub> pH=2 95:5, 0.5 mL/min, λ=254 nm, *t<sub>R</sub>* (S) = 9.8 min, *t<sub>R</sub>* (R) = 13.1 min.

#### 7.4.2.6 (S)-2,2,2-tris(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4,4,5-trifenil-1,3-dioxafosfolà (22)

Es sintetitza seguint el procediment general descrit anteriorment emprant 50 mg (0.172 mmols, 1 eq) del diol **12**, 121 mg (0.181 mmols, 1.05 eq) de tris[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina i 36 μL (0.181 mmols, 1.05eq) de DIAD en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Un cop acabada la reacció es purifica per cromatografia en columna i s'obté 118 mg d'un sòlid blanc (rendiment del 72 %).



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7.04-7.43 (m, 11H), 7.86-7.96 (m, 9H) ppm.

**<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.6 (s, 18F) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 79.6 (CH), 86.5 (C), 122.9 (q, *J* = 271 Hz, C), 123.8 (m, CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.7 (qd, *J<sub>F</sub>* = 33 Hz, *J<sub>P</sub>* = 13 Hz, C), 132.4 (d, *J* = 10 Hz, CH), 136.9 (d, *J* = 9 Hz, C), 140.9 (d, *J* = 2 Hz, C), 142.2 (d, *J* = 7 Hz, C), 146.0 (d, *J<sub>P</sub>* = 121 Hz, C) ppm.

**<sup>31</sup>P RMN** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -44.5 ppm.

**IR** (film): ν<sub>màx</sub> 3065, 2965, 1356, 1278, 1134 cm<sup>-1</sup>

### 7.4.3 Procediment per a la ciclodeshidratació de diols (B): Obtenció de (R)-11 per reacció del diol 12 amb MsCl i posterior ciclació.

Es dissolen 60.0 g (206.6 mmols, 1 eq) del diol **12** i 7.33 g (22.7 mmols, 0.11 eq) de l'agent de transferència TBAB en 240 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Llavors s'afegeixen 198 mL (1.239 mols, 6 eq) d'una solució de NaOH al 20 % i es deixa agitant a 15° C durant 20 minuts. Tot seguit s'afegeix una dissolució de 52 mL de MsCl (68.9 mmols, 1 eq) en 120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es deixa reaccionant 10 minuts i s'afegeix un altre equivalent de MsCl (52 mL en 120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i es torna a esperar 10 minuts per afegir uns altres 198 mL de la dissolució de NaOH al 20 % seguit de l'últim equivalent de la dissolució de MsCl (52 mL en 120 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es deixa agitant 15 minuts més i es procedeix a separar les fases. Es renta la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el conjunt de fases orgàniques es renta amb NaOH 1M, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obté l'epòxid (R)-**11** en un 97 % de rendiment (54.45 g) en forma de sòlid blanc amb un 89 % d'ee. El sòlid es pot recristal·litzar amb hexà obtenint-se així el producte amb un 99 % d'ee.

## 7.5 Síntesi de β-aminoalcohols

### 7.5.1 Procediment general per a l'obertura d'epòxids amb amines

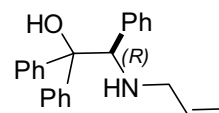
En un tub a pressió s'afegeixen l'epòxid, l'amina i el LiClO<sub>4</sub>. La suspensió s'escalfa a 120° C fins que l'epòxid s'hagi consumit (determinat per CCF). La solució resultant solidifica un cop es refreda a temperatura ambient. El cru es dissol amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i la fase orgànica es renta successivament amb una solució saturada de NaCl. Tot seguit, la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i el



dissolvent s'elimina a pressió reduïda. L'aminoalcohol desitjat s'obté en rendiment quantitatiu i, si fos necessari, es pot purificar per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i mesclades d'eluent amb hexà/AcOEt.

#### 7.5.1.1 (R)-2-(al·lilamino)-1,1,2-trifeniletanol (25)

Preparat segons el procediment general descrit anteriorment partint de 0.5 g (1.84 mmols, 1 eq) de l'epòxid (S)-**11**, 391 mg (3.67 mmols, 2 eq) de LiClO<sub>4</sub> i 0.1.4 mL (18.4



mmols, 10 eq) d'al·lilamina en un tub a pressió de 15 mL. La reacció es deixa en agitació a 120° C tota la nit (aproximadament 14 hores). El producte es va obtenir com a sòlid blanc en un 97 % de rendiment (590 mg, 1.8 mmols).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (s ample, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 4.30 (s ample, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 10H), 7.28 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.4 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH), 79.9 (C), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 136.2 (CH), 137.5 (C), 143.5 (C), 145.8 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$ . 3400, 3100, 2850, 1489 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z* 329 [(M)<sup>+</sup>, 100%]

**[α]<sub>D</sub>** +168.9 (c 0.945, CHCl<sub>3</sub>)

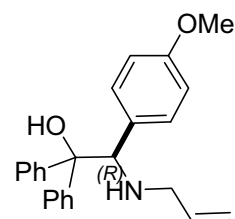
**Pf** 110-112 °C

**HRMS** (Cl-CH<sub>4</sub>): Calculat per C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO (M + H<sup>+</sup>) 330.1858, Trobat 330.1863

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODH. Hexà/*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 8.7 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 10.1 min.

#### 7.5.1.2 (R)-2-(al·lilamino)-2-(4-metoxifenil)-1,1-difeniletanol (27)

Preparat segons el procediment general descrit anteriorment partint de 250 mg (0.83 mmols, 1 eq) de l'epòxid **6**, 176 mg (1.65 mmols, 2 eq) de LiClO<sub>4</sub> i 0.62 mL (8.27 mmols, 10 eq) d'al·lilamina en un tub a pressió de 15 mL. La



reacció es deixa en agitació a 120° C tota la nit (aproximadament 14 hores). El producte es va obtenir com a sòlid blanc en un 99 % de rendiment (290 mg, 0.81 mmols).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (s ample, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.30 (s ample, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17 Hz, *J* = 1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.97-7.40 (m, 10H), 7.69 (d, *J* = 7 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.3 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 67.5 (CH), 79.9 (C), 112.8 (CH), 116.3 (C), 126.1 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 136.2 (CH), 144.0 (C), 145.9 (C), 158.6 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3443, 2927, 1611, 1513 cm<sup>-1</sup>

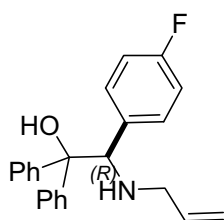
**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 360.1 [(*M*+1)<sup>+</sup>, 8.7 %], 175.8 [(C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO)<sup>+</sup>, 100 %]

**[α]<sub>D</sub>** +159.9 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 129° C

**AE** Calculat per C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: C 80.19 H 7.01 N 3.90, Trobat C 80.40 H 6.93 N 3.74

#### 7.5.1.3 (*R*)-2-(al·lilamino)-2-(4-fluorofenil)-1,1-difeniletanol (29)



Preparat segons el procediment general descrit anteriorment partint de 250 mg (0.86 mmols, 1 eq) de l'epòxid **8**, 183 mg (1.72 mmols, 2 eq) de LiClO<sub>4</sub> i 0.65 mL (8.61 mmols, 10 eq) d'al·lilamina en un tub a pressió de 15 mL. La reacció es deixa en agitació a 120° C tota la nit (aproximadament 14

hores). El producte es va obtenir com a sòlid groc en un 95 % de rendiment (285 mg, 0.80 mmols).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (s ample, 2H), 2.94 (dd, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.80-7.40 (m, 12H), 7.69 (dd, *J* = 9 Hz, *J* = 1 Hz, 2H), ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.3 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (CH), 79.9 (C), 114.2 (CH,  $J_F = 21$  Hz), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 131.0 (CH,  $J_F = 8$  Hz), 133.1 (C,  $J_F = 3$  Hz), 135.9 (CH), 143.7 (C), 145.7 (C), 162.0 (C,  $J_F = 244$  Hz), ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3432, 3058, 2920, 1602, 1508 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z 348.3 [(M<sup>+</sup>+1), 65%], 163.9 [(C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NF<sup>+</sup>), 100%]

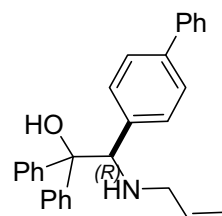
**[α]<sub>D</sub>** +194.4 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 133° C

**AE** Calculat per C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FNO: C 79.51 H 6.38 N 4.03, Trobat C 79.24 H 6.29 N 3.91

#### 7.5.1.4 (R)-2-(al·lilamino)-2-bifenil-1,1-difeniletanol (28)

Preparat segons el procediment general descrit anteriorment partint de 150 mg (0.45 mmols, 1 eq) de l'epòxid **7**, 96 mg (0.90 mmols, 2 eq) de LiClO<sub>4</sub> i 0.34 mL (4.51 mmols, 10 eq) d'al·lilamina en un tub a pressió de 15 mL. La reacció es deixa en agitació a 120° C durant 3.5 dies. El producte es va obtenir com a sòlid blanc en un 75 % de rendiment (137 mg, 0.30 mmols) després de purificar per cromatografia en columna.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (s ample, 1H), 3.01 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H), 4.32 (s ample, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.02 (d,  $J = 18$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.13 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 8H), 7.54 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 7$  Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 49.8 (CH<sub>2</sub>), 68.3 (CH), 79.9 (C), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH); 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 130.2 (CH), 136.5 (CH), 137.0 (C), 140.2 (C), 141.1 (C), 144.2 (C), 146.2 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3394, 3029, 1597, 1411 cm<sup>-1</sup>

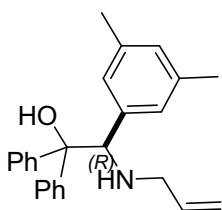
**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z : 406.2 [(M<sup>+</sup>+1)<sup>+</sup>, 93.9 %], 222.1 [(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N)<sup>+</sup>, 100 %]

**[α]<sub>D</sub>** +196.2 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 142° C

**AE** Calculat per  $C_{29}H_{27}NO$ : C 85.89 H 6.71 N 3.45, Trobat C 86.20 H 6.37 N 3.35

#### 7.5.1.5 (R)-2-(al·lilamino)-2-(3,5-dimetilfenil)-1,1-difeniletanol (30)



Preparat segons el procediment general descrit anteriorment partint de 162 mg (0.54 mmols, 1 eq) de l'epòxid **10**, 114 mg (1.08 mmols, 2 eq) de  $LiClO_4$  i 0.4 mL (5.39 mmols, 10 eq) d'al·lilamina en un tub a pressió de 15 mL. La reacció es deixa en agitació a  $120^\circ C$  durant 40 hores. El producte es va obtenir com a sòlid blanc en un 90 % de rendiment (172 mg, 0.48 mmols) després de purificar per cromatografia en columna.

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.14 (s, 6H), 2.99 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H), 4.31 (s ample, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.98-7.13 (m, 5H), 7.27 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8$  Hz), 7.68 (d,  $J = 8$  Hz, 2H) ppm.

**$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.3 ( $CH_3$ ), 49.8 ( $CH_2$ ), 68.4 (CH), 80.0 (C), 116.4 ( $CH_2$ ), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 136.5 (C), 136.8 (CH), 137.5 (C), 144.2 (C), 145.9 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{max}$  3471, 2917, 1602, 1448, 669  $cm^{-1}$

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) m/z: 358.5 [(M+1)<sup>+</sup>, 80.5 %], 340.5 [(C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N)<sup>+</sup>, 61.0 %]

**$[\alpha]_D$**  +119.3 (c 1.00,  $CHCl_3$ )

**Pf** 81-82° C

**HRMS** (Cl-CH<sub>4</sub>): Calculat per  $C_{25}H_{27}NO$  ( $M^+ + 1$ ) 358.2171, Trobat 358.2166

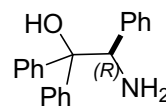
#### 7.5.2 Procediment general per a la desprotecció de l'amina

En un baló de 2 boques s'afegeix l'al·lilamina, àcid metansulfònic i Pd/C al 10 % en aigua. La mescla s'escalfa a reflux durant tota la nit bombollejant un lleu flux de  $N_2$  per desplaçar el propionaldehid format. Un cop finalitzada la reacció la solució es basifica amb una solució de NaOH 1M fins a pH = 10, moment en que apareix un sòlid blanc. Tot seguit la suspensió es filtra a través de Celite i es renta amb  $CH_2Cl_2$ . La fase orgànica es renta llavors amb una

solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> i assecat a pressió reduïda. El cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i mescles hexà/AcOEt.

#### 7.5.2.1 (R)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (31)<sup>12</sup>

Preparat segons el procediment descrit anteriorment emprant 114 mg (0.35 mmols, 1 eq) de l'aminoalcohol **25**, 45 µL (0.69 mmols, 2 eq) d'àcid metansulfònic i 47 mg de Pd/C al 10 % en 5 mL d'aigua. S'obté un sòlid blanc en un 91 % de rendiment (91 mg, 0.31 mmols) d'una puresa enantiomèrica del 99 % ee.

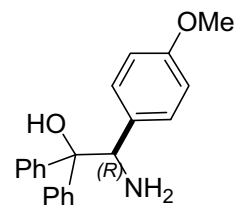


**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (s ample, 2H), 5.00 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 11H), 7.40 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODH. Hexà/*i*-PrOH 80:20, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 19.7 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 21.1 min.

#### 7.5.2.2 (R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)-1,1-difeniletanol (32)

Preparat segons el procediment descrit anteriorment emprant 200 mg (0.57 mmols, 1 eq) de l'aminoalcohol **27**, 75 µL (1.15 mmols, 2 eq) d'àcid metansulfònic i 79 mg de Pd/C al 10 % en 7 mL d'aigua. S'obté un sòlid blanc en un 61 % de rendiment (110 mg, 0.34 mmols) d'una puresa enantiomèrica del 99 % ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (s ample, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.00-7.40 (m, 10H), 7.74 (d, *J* = 9 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.1 (CH<sub>3</sub>), 61.1 (CH), 79.5 (C), 112.8 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 132.2 (C), 144.0 (C), 146.6 (C), 158.6 (C) ppm.

**IR** (KBr) ν<sub>màx</sub> 3375, 2904, 2830, 1610, 1514 cm<sup>-1</sup>

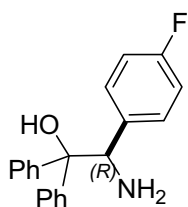
**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 320.1 [(M<sup>+</sup>+1), 11%], 135.8 [(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sup>+</sup>), 100%]

**[α]<sub>D</sub>** +240.8 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 166° C

**AE** Calculat per C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C 78.97 H 6.63 N 4.39, Trobat C 78.98 H 6.43 N 4.25

### 7.5.2.3 (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-1,1-difeniletanol (34)



Preparat segons el procediment descrit anteriorment emprant 100 mg (0.29 mmols, 1 eq) de l'aminoalcohol **29**, 37 µL (0.57 mmols, 2 eq) d'àcid metansulfònic i 39 mg de Pd/C al 10 % en 4 mL d'aigua. S'obté un sòlid blanc en un 74 % de rendiment (65 mg, 0.21 mmols) d'una puresa enantiomèrica del 99 % ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (s ample, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.98-7.13 (m, 6H), 7.28 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7 Hz, 2H), ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.0 (CH), 79.5 (C), 114.2 (CH, *J<sub>F</sub>* = 21 Hz), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (CH, *J<sub>F</sub>* = 8 Hz), 135.7 (C), 143.7 (C), 146.2 (C), 161.9 (C, *J<sub>F</sub>* = 244 Hz) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3370, 3058, 2361, 1652, 1509 cm<sup>-1</sup>

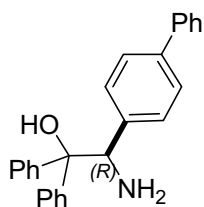
**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 308.1 [(M<sup>+</sup>+1, 5.6%), 123.8 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FN<sup>+</sup>, 100%)]

**[α]<sub>D</sub>** +190.3 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 69-71° C

**HRMS** (Cl-CH<sub>4</sub>) Calculat per C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO (M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>) 308.1451, Trobat 308.1443

### 7.5.2.4 (R)-2-amino-2-bifenil-1,1-difeniletanol (33)



Preparat segons el procediment descrit anteriorment emprant 75 mg (0.18 mmols, 1 eq) de l'aminoalcohol **28**, 24 µL (0.37 mmols, 2 eq) d'àcid metansulfònic i 25 mg de Pd/C al 10 % en 5 mL d'aigua. S'obté un sòlid blanc en un 64 % de rendiment (39 mg, 0.11 mmols) d'una puresa enantiomèrica

del 99 % ee.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (s ample, 2H), 4.66 (s ample, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.95-7.44 (m, 15H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.5 (CH), 79.5 (C), 126.0 (2 CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 139.2 (C), 139.9 (C), 140.7 (C), 143.8 (C), 146.4 (C) ppm.

**IR** (KBr) ν<sub>màx</sub> 3379, 3031, 1489, 1448, 746 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-NH<sub>3</sub>) *m/z*: 366.2 [(M<sup>+</sup>+1), 57%, 182.0 (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>), 100%]

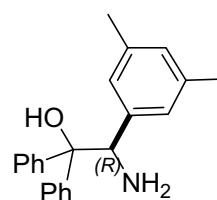
**[α]<sub>D</sub>** +241.6 (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>);

**Pf** 168° C

**AE** Calculat per C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO: C 85.89 H 6.71 N 3.45, Trobat C 86.20 H 6.37 N 3.35

#### 7.5.2.5 (R)-2-amino-2-(3,5-dimetilfenil)-1,1-difeniletanol (35)

Preparat segons el procediment descrit anteriorment emprant 71 mg (0.20 mmols, 1 eq) de l'aminoalcohol **30**, 26 μL (0.40 mmols, 2 eq) d'àcid metansulfònic i 30 mg de Pd/C al 10 % en 3 mL d'aigua. S'obté un sòlid blanc en un 66 % de rendiment (38 mg, 0.12 mmols) d'una puresa enantiomèrica del 99 % ee.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.14 (s, 6H), 4.92 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.98-7.13 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3 (CH<sub>3</sub>), 61.8 (CH), 79.7 (C), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 136.9 (C), 140.0 (C), 144.1 (C), 146.6 (C) ppm.

**IR** (KBr) ν<sub>màx</sub> 3389, 3024, 2916, 1602, 1448 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-CH<sub>4</sub>) *m/z*: 318.4 [(M<sup>+</sup>+1), 100%]

**[α]<sub>D</sub>** +141.4 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**Pf** 132-135° C

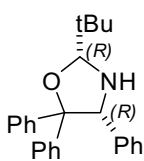
**HRMS** (Cl-CH<sub>4</sub>): Calculat per C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO (M<sup>+</sup>+1) 318.1858, Trobat 318.1857.

## 7.6 Síntesi d'oxazolidines

### - Procediment general per a la síntesi d'oxazolidines

Es dissolen l'aminoalcohol i l'aldehid desitjats en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. S'afegeix  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i es deixa reaccionar tota la nit (aproximadament 14 hores). Al dia següent es filtra la mescla sobre una placa filtrant i s'eliminen els volàtils a pressió reduïda.

#### 7.6.1 (2R,4R)-2-tert-butil-4,5,5-trifeniloxazolidina (42)



Seguint el procediment general descrit anteriorment es dissolen 50 mg (0.17 mmols, 1 eq) de (R)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**31**) i 21  $\mu\text{L}$  (0.17 mmols, 1 eq) de pivalaldehid en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i una punta d'espàtula de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . S'obté un oli incolor amb rendiment quantitatiu (62 mg, 0.17 mmols). La relació entre els diastereoisòmers és aproximadament de 17 : 1 (*cis* : *trans*) per  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambient i es poden separar per cromatografia en columna.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (s, 9H), 4.27 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.90-7.43 (m, 12H), 7.67 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H) ppm.

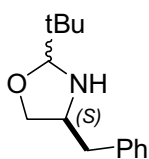
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.9 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (C), 74.3 (CH), 88.3 (C), 96.2 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 139.6 (C), 143.6 (C), 147.9 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  3059, 3030, 2956, 1491, 1448, 698  $\text{cm}^{-1}$

**EM** (ESI-TOF)  $m/z$ : 358.21 [(M<sup>+</sup>+1), 39%]

**HRMS** (ESI-TOF): Calculat per  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}^+$  (M<sup>+</sup>) 358.2165, Trobat 358.21169

#### 7.6.2 (4S)-2-tert-butil-4-benziloxazolidina (44)



Seguint el procediment general descrit anteriorment es dissolen 50 mg (0.331 mmols, 1 eq) de (2S)-2-amino-3-fenil-1-propanol i 36  $\mu\text{L}$  (0.331 mmols, 1 eq) de pivalaldehid en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i una punta d'espàtula de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . S'obté un oli



incolores amb rendiment quantitatiu (72 mg, 0.330 mmols). La relació entre els diastereoisòmers és aproximadament de 1.7 : 1 (*cis* : *trans*) per <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambient.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (majoritari) 0.93 (s, 9H), 2.73 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H) ppm.

δ (minoritari) 0.93 (s, 9H), 2.64 (dd, *J* = 14 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (majoritari) 25.3 (CH<sub>3</sub>), 33.6 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 99.3 (CH), 126.7 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 138.1 (C) ppm.

δ (minoritari) 25.3 (CH<sub>3</sub>), 34.2 (C), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 98.2 (CH), 126.4 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 139.1 (C) ppm.

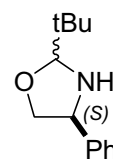
**IR** (KBr) ν<sub>màx</sub> 3308, 2954, 2867, 1496, 1031 cm<sup>-1</sup>

**EM** (Cl-CH<sub>4</sub>) *m/z*: 220.0 [(M<sup>+</sup>+1), 100%]

**HRMS** (Cl-CH<sub>4</sub>): Calculat per C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO (M<sup>+</sup>) 219.1578, Trobat 219.1574

### 7.6.3 (4*S*)-2-*tert*-butil-4-feniloxazolidina (45)

Seguint el procediment general descrit anteriorment es dissolen 50 mg (0.364 mmols, 1 eq) de (2*S*)-2-amino-2-feniletanol i 40 μL (0.364 mmols, 1 eq) de pivalaldehid en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i una punta d'espàtula de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. S'obtenen 75 mg d'un oli incolor (99 % rendiment, 0.364 mmols). La relació entre els diastereoisòmers és aproximadament de 1.5 : 1 (*cis* : *trans*) per <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambient.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (majoritari) 1.03 (s, 9H), 1.92 (s ample, 1H), 3.59 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.36 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H) ppm.

$\delta$  (minoritari) 1.00 (s, 9H), 1.92 (s ample, 1H), 3.66 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.45 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (majoritari) 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.9 (C), 62.5 (CH), 72.2 ( $\text{CH}_2$ ), 99.8 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 140.2 (C) ppm.

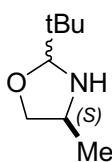
$\delta$  (minoritari) 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.4 (C), 61.0 (CH), 73.2 ( $\text{CH}_2$ ), 99.3 (CH), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 142.3 (C) ppm.

IR (KBr)  $\nu_{\text{m\ddot{a}x}}$  2956, 2868, 1480, 1041, 700  $\text{cm}^{-1}$

EM ( $\text{Cl-CH}_4$ )  $m/z$ : 206.0 [( $\text{M}^++1$ ), 3.5 %], 120.7 [( $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}^+$ ), 36 %]

HRMS ( $\text{Cl-CH}_4$ ): Calculat per  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 206.1545, Trobat 206.1546

#### 7.6.4 (4S)-2-tert-butil-4-metiloxazolidina (46)



Seguint el procediment general descrit anteriorment es dissolen 100 mg (1.33 mmols, 1 eq) de (2S)-2-amino-1-propanol i 146  $\mu\text{L}$  (1.33 mmols, 1 eq) de pivalaldehyd en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i una punta d'espàtula de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . S'obtenen 169 mg d'un oli incolor (89 % rendiment, 1.18 mmols). S'ha d'anar amb compte a l'hora d'eliminar el dissolvent a pressió reduïda perquè el producte té punt d'ebullició baix. La relació entre els diastereoisòmers és aproximadament de 2 : 1 (*cis* : *trans*) per  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambient.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (majoritari) 0.97 (s, 9H), 1.25 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 3.01 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 7$  Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.89 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.20 (s, 1H) ppm.

$\delta$  (minoritari) 0.94 (s, 9H), 1.16 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 3.25 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.89 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.24 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (majoritari) 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 (C), 54.6 (CH), 72.3 ( $\text{CH}_2$ ), 99.7 (CH) ppm.

$\delta$  (minoritari) 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 34.3 (C), 53.2 (CH), 72.7 ( $\text{CH}_2$ ), 98.2 (CH) ppm.

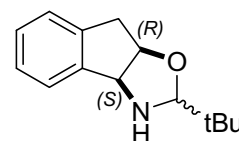
IR (KBr)  $\nu_{\text{m\ddot{a}x}}$  3301, 2961, 2868, 1664, 1480  $\text{cm}^{-1}$

EM (ESI-TOF)  $m/z$ : 114.1 [( $\text{M}^++1$ ), 100%]

HRMS (ESI-TOF): Calculat per  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 144.1310, Trobat 144.1377

### 7.6.5 (3a*S*,8a*R*)-2-*tert*-butil-2,3,3a,8a-tetrahidro-2H-indè[1,2-*d*]oxazole (47)

Seguint el procediment general descrit anteriorment es dissolen 50 mg (0.335 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol i 38  $\mu$ L (0.335 mmols, 1 eq) de pivalaldehid en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i una punta d'espàtula de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



S'obtenen 73 mg d'un oli incolor (99 % rendiment, 0.335 mmols). La relació entre els diastereoisòmers és aproximadament de 1.9 : 1 (*cis* : *trans*) per <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambient.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (majoritari) 0.93 (s, 9H), 3.14 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 4.66 (td, *J* = 6 Hz, *J* = 2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 1H) ppm.

$\delta$  (minoritari) 0.92 (s, 9H), 3.01-3.28 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (majoritari) 25.6 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH), 79.6 (CH), 98.1 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 141.9 (C), 142.7 (C) ppm.

$\delta$  (minoritari) 25.5 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH), 80.4 (CH), 100.4 (CH), 125.5 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (CH), 141.7 (C), 141.8 (C) ppm.

**IR** (KBr)  $\nu_{\text{màx}}$  2954, 1480, 1112, 917, 753 cm<sup>-1</sup>

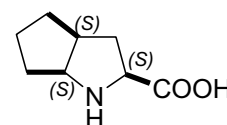
**EM** (EI) *m/z*: 160 [(C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO), 100%]

**HRMS** (EI): Calculat per C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO (M<sup>+</sup>) 217.1467, Trobat 217.1463

## 7.7 Síntesi de catalitzadors tipus prolina

### 7.7.1 Àcid (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabicyclo[3.3.0]octanoic (51)<sup>6</sup>

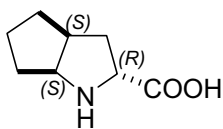
Es dissolen 2.30 g (8.16 mmols, 1 eq) de l'hidroclorur del (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabicyclo[3.3.0]octanoat de benzil (**50**) i 940 mg (23.5 mmols, 1 eq) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 120 mL d'aigua. La mescla es transvasa a un embut de decantació i es renta la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'asseca la fase orgànica i s'elimina el dissolvent a pressió



reduïda. S'obté un oli color grogenc. El cru obtingut es dissol en 120 mL d'AcOEt i s'afegeixen 100 mg (7 % en pes) de PdCl<sub>2</sub>. El matràs es purga amb H<sub>2</sub> i es deixa sota atmosfera de H<sub>2</sub> a pressió atmosfèrica. S'observa l'aparició d'un sòlid blanc. Es deixa la reacció tota la nit (aproximadament 14 hores). Llavors es filtra la reacció sobre Celite i es neteja amb aigua. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen així 1.26 g (8.15 mmols, 99 % de rendiment) d'un sòlid blanc. Per <sup>1</sup>H RMN es pot veure que el producte té un excés diastereomèric major del 95 %.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.44-1.56 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 4H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.55 (dt, *J* = 14 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10 Hz, *J* = 8 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz, 1H) ppm.

### 7.7.2 Àcid (1*S*,3*R*,5*S*)-2-azabicyclo[3.3.0]octanoic (52)<sup>6</sup>



Per epimeritzar l'aminoàcid **49** es dissolen 1.49 g (9.60 mmols, 1 eq) de l'aminoàcid i 280 μL (2 mmols, 0.21 eq) d'heptanal en 20 mL d'àcid acètic. La mescla s'escalfa a 100° C durant 1.5 hores i es deixa refredar. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 1.49 g d'un oli marró amb una relació diastereomèrica de 7 : 3 a favor del isòmer *trans* (calculat per <sup>1</sup>H RMN)

Amb el cru de reacció es procedeix a fer una resolució cinètica amb cloroformat de benzil i NaOH afegit en alíquotes. Per fer això, es dissol el cru de reacció i 387 mg (9.67 mmols, 1.01 eq) de NaOH en 9 mL d'aigua. Es forma una mescla pastosa i es refreda a 0° C. Llavors es va afegint molt lentament 0.82 mL (5.74 mmols, 0.60 eq) de cloroformat de benzil i, a l'hora, també una dissolució de 566 mg (14.15 mmols, 1.47 eq) de NaOH en 9 mL d'aigua. Es deixa reaccionant 2 hores i s'acidifica a pH=1 amb HCl concentrat. Tot seguit es renta la fase aquosa amb AcOEt i s'elimina l'aigua a pressió reduïda obtenint-se així un sòlid groc. Aquest sòlid es dissol en la mínima quantitat d'aigua possible i es passa a través d'una columna amb 20 mL resina de bescanvi iònic DOWEX 50W8-100. Aquesta es renta amb aigua desionitzada per eliminar les sals i fins que el pH de l'aigua sigui aproximadament 7 (fet que indica que no hi ha més bescanvi entre la resina i el producte) i llavors s'elueix el producte amb

una solució d'amoniac 1M (200 mL). Un cop s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, s'obtenen 559 mg (38 % de rendiment, 54 % d'eficiència de la resolució) d'un sòlid groc pàlid. Per  $^1\text{H}$  RMN es pot veure que el producte té un excés diastereomèric major del 95 %.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45-1.55 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.23 (dt,  $J = 14$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 4.08 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.20 (td,  $J = 8$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H) ppm.

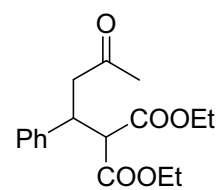
## 7.8 Reacció de Michael organocatalítica

Procediment general adaptat de Halland, N.; Pompiliu, S. A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 661-665.

En un vial proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 0.5 mmols (1 eq) de la cetona o aldehyd desitjat, 3.5 mmols (7 eq) del malonat desitjat i el catalitzador. Es deixa agitant a temperatura ambient fins que la reacció acaba (seguit per CCF) o bé després d'una setmana. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna amb  $\text{SiO}_2$  i eluint amb mesclures hexà/AcOEt.

### 7.8.1 2-(3-oxo-1-fenil-butil)malonat de dietil (48)<sup>7</sup>

Seguint el procediment general descrit anteriorment s'afegeixen 73 mg (0.5 mmols, 1 eq) de 4-fenil-3-butè-ona, 0.5 mL (3.5 mmols, 7 eq) de malonat de dietil i el catalitzador.

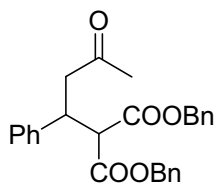


S'obté un sòlid de color blanc o un oli incolor depenent de la puresa enantiomèrica del producte. Els rendiment i ee obtinguts segons el catalitzador es troben a la taula 3.3 del capítol 3.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 2.84-2.87 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 3.62 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.11 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 7.11-7.20 (m, 5H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-AS. Hexà/*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min,  $\lambda=254$  nm,  $t_R$  (R) = 22.8 min,  $t_R$  (S) = 27.6 min.

### 7.8.2 2-(3-oxo-1-fenil-butil)malonat de benzil (49)<sup>7</sup>



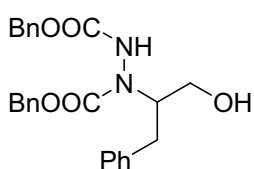
Seguint el procediment general descrit anteriorment s'afegeixen 36.5 mg (0.25 mmols, 1 eq) de 4-fenil-3-butè-ona, 0.4 mL (1.75 mmols, 7 eq) de malonat de dibenzil el catalitzador. S'obté un sòlid de color blanc o un oli incolor depenent de la puresa enantiomèrica del producte. Els rendiment i ee obtinguts segons el catalitzador es troben a la taula 3.4 del capítol 3.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 5.06 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 6.97-7.30 (m, 15H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-AS. Hexà/i-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, λ=254 nm, *t<sub>R</sub>* (R) = 22.8 min, *t<sub>R</sub>* (S) = 27.6 min.

## 7.9 Reacció de α-aminació

### 7.9.1 1-[1-(hidroximetil)-2-feniletil]-1,2-hidrazinodicarboxilat de dibenzil (53)<sup>8</sup>



En un matràs de 10 mL es dissolen 0.03 mmols (0.1 eq) de catalitzador i 59 μL (0.45 mmols, 1.5 eq) de 3-fenilpropanal en 3 mL de ACN. Es refreda a 0° C i s'afegeixen 99 mg (0.3 mmols, 1 eq) d'azodicarboxilat de dibenzil. La dissolució queda de color groga (color del diazocompost) i es segueix el progrés de la reacció per la desaparició del color fins a que queda una solució incolora. Llavors es para la reacció afegint 3 mL d'isopropanol i 12 mg (0.45 mmols, 1.5 eq) de NaBH<sub>4</sub>. Es deixa en agitació durant 5 minuts i s'afegeixen 10 mL d'una solució mig saturada de NH<sub>4</sub>Cl, s'extreu amb AcOEt i la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i eluint amb mesclres hexà/AcOEt. S'obté un sòlid blanc o oli incolor depenent de la puresa enantiomèrica del producte. Els rendiments i ee obtinguts segons el catalitzador es troben a la taula 4.1 del capítol 4.

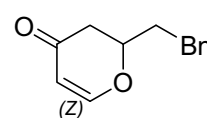
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.90-4.30 (m, 1H), 4.50-5.00 (m, 1H), 5.00-5.40 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 7.00-7.60 (m, 15H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-OD. Heptà/EtOH 95:5, 1 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>R</sub> (S) = 12.6 min, t<sub>R</sub> (R) = 13.7 min.

## 7.10 Reacció de Diels-Alder

### 7.10.1 2,3-dihidro-2-feniletil-4H-piran-4-ona (70)<sup>9</sup>

En un baló flamejat s'afegeixen 131 μL (1 mmol, 2 eq) de 3-fenilpropanal, 0.1 mmols (0.1 eq) del diol desitjat i es dissolen en 0.5 mL de toluè anhidre. Es purga sota atmosfera de N<sub>2</sub> i es refreda a -40° C. Llavors s'afegeixen 144 μL (0.5 mmols, 1 eq) de (E)-1-dimetilamino-3-*tert*-butildimetilsiloxi-1,3-butadiè a gota a gota (durant 5-10 segons). La reacció es segueix per CCF. Un cop finalitzat, es refreda amb un bany a -78° C, es dilueix amb 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i llavors s'afegeixen 71 μL (1 mmol, 2 eq) de clorur d'acetil. Es deixa reaccionar durant 30 minuts i finalment el cru es purifica per cromatografia en columna amb una columna precompactada i eluint amb hexà/AcOEt al 20 %. S'obté així un oli grogenc. Els rendiments i ee es troben en la taula 5.2 del capítol 5 depenent del catalitzador que s'ha emprat.

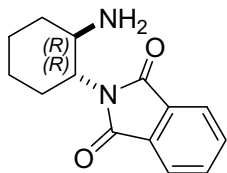


**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-1.99 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.43 (ddd, J = 17 Hz, J = 3 Hz, J = 1 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 16 Hz, J = 14 Hz, 1H), 2.68-2.89 (m, 2H), 4.40 (ddd, J = 13 Hz, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 6 Hz, J = 1 Hz, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.39 (d, J = 6 Hz, 1H) ppm.

**HPLC** Daicel CHIRALCEL-ODH. Heptà/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>R</sub> (S) = 20.0 min, t<sub>R</sub> (R) = 39.2 min.

## 7.11 Formació de complexos diol-diamina

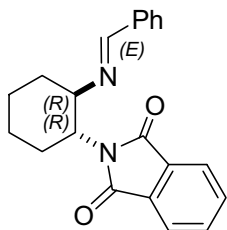
### 7.11.1 (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloïl-1,2-diaminociclohexà (**63**)<sup>10</sup>



En un matràs es dissolen 960 mg (5 mmols, 1 eq) d'àcid *p*-toluensulfònic en 25 mL de toluè i s'equipa amb un sistema Dean-Stark. Es posa a reflux durant 1 hora i es deixa refredar. Llavors s'afegeixen 570 mg (5 mmols, 1 eq) de *trans*-1,2-ciclohexildiamina seguit de 740 mg (5 mmols, 1 eq) d'anhídrid ftàlic. Immediatament es forma una pasta blanca i aquesta es posa a reflux fins que es forma una solució que, després de 3 hores, precipita en forma de sòlid blanc. Es refreda i el sòlid format es filtra i es neteja amb hexà. S'obtenen 1.94 g d'un sòlid blanc que tot seguit es dissol en 45 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'afegeixen 23 mL d'una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es deixa agitant la mescla tota la nit. Al dia següent es separen les dues fases, es renta la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el conjunt de fases orgàniques s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtenen 890 mg (3.64 mmols, 73 % de rendiment els dos passos) d'un sòlid blanc.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.50 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 3.42 (dt, *J* = 11 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 3.81 (dt, *J* = 11 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H) ppm.

### 7.11.2 (1*R*,2*R*)-*N*-benzilidè-*N*'-ftaloïl-1,2-diaminociclohexà (**64**)<sup>10</sup>



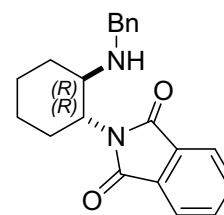
Es prepara una solució amb 890 mg (3.64 mmols, 1 eq) de **63** i 308 μL (4.37 mmols, 1.2 eq) de benzaldehyd en 20 mL de toluè i es deixa a reflux amb un sistema Dean-Stark durant 6 hores. Es refreda i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se així 1.21 g (3.64 mmols, 99 % rendiment) d'un sòlid blanc.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 5H), 2.20-2.35 (m, 1H), 4.07 (dt, *J* = 10 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 4.45 (dt, *J* = 10 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.20 (s, 1H) ppm.



**7.11.3 (1R,2R)-N-benzil-N'-ftaloïl-1,2-ciclohexandiamina (65)<sup>10</sup>**

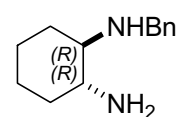
Es prepara una solució amb 325 mg (0.98 mmols, 1 eq) de la imina **64** en 7 mL d'ACN i es refreda a 0° C i es deixa agitant durant 15 minuts. S'afegeix lentament una solució de 126 mg (2 mmols, 2.05 eq) de NaBH<sub>3</sub>CN en 4 mL d'ACN i unes 15 gotes d'AcOH. La solució queda tèrbola. S'escalfa fins a temperatura ambient i s'agita durant 3 hores. Llavors s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pressió reduïda. El cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i eluint amb mescles hexà/AcOEt. Finalment s'obté el producte desitjat amb un 58 % de rendiment (190 mg, 0.57 mmol) com a sòlid blanc.



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.20 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 3.25 (dt, *J* = 11 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.96 (dt, *J* = 11 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H) ppm.

**7.11.4 (1R,2R)-N-benzil-1,2-ciclohexandiamina (66)<sup>10</sup>**

Es posa a reflux una solució de 480 mg (1.27 mmol, 1 eq) de **65**, 0.24 mL de hidrazina hidrat i 4 mL d'etanol durant 2 hores. S'observa l'aparició progressiva d'un precipitat. Es refreda a 0° C, s'afegeix Et<sub>2</sub>O i es filtra el sòlid. La fase orgànica s'elimina a pressió reduïda i el cru s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i una solució de HCl 1M. La fase aquosa es neutralitza llavors amb una solució de NaHCO<sub>3</sub> saturada, s'elimina l'aigua a pressió reduïda i, el sòlid obtingut (mescla del producte amb sals), es neteja amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. D'aquesta manera dissolem el producte en el dissolvent orgànic i el separem de les sals per filtració. S'obté un oli incolor amb un 57 % de rendiment (149 mg, 0.73 mmols).



**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.40 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H) ppm.

### 7.11.5 Valoració per RMN de la constant d'associació de complexos substrat-ligand

Es prepara una solució 0.01 M del substrat (diol) en 2 mL de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. S'agafen 0.5 mL amb una microxeringa Hamilton d'aquesta solució i es transvasen a un tub de RMN. Amb els 1.5 mL restants de la solució de substrat es prepara una solució 0.1 M de lligand (diamina) per així poder fer les futures mesures a una concentració constant de substrat i augmentant gradualment la de lligand en afegir aquesta dins del tub de RMN. Aquesta mescla es guarda en un vial segellat per tenir unes condicions el més anhidres possibles.

S'enregistra un espectre de <sup>1</sup>H RMN del substrat i, tot seguit, s'enregistra un nou espectre de <sup>1</sup>H RMN cada cop que es van afegint una alíquota de la dissolució de lligand. És important mesclar bé la mostra per homogeneïtzar-la cada cop que es fa un nou espectre de <sup>1</sup>H. En la taula següent es troben els volums de les alíquotes de lligand que es van afegir:

V Lligand (μL)	V total (μL)	[Substrat] (M)	[Lligand] (M)
0	500	0,01	0,000
25	525	0,01	0,005
25	550	0,01	0,009
50	600	0,01	0,017
50	650	0,01	0,023
50	700	0,01	0,029
75	775	0,01	0,035
75	850	0,01	0,041
75	925	0,01	0,046
100	1025	0,01	0,051
100	1125	0,01	0,056
100	1225	0,01	0,059
100	1325	0,01	0,062
150	1475	0,01	0,066
200	1675	0,01	0,070

Un cop enregistrat tots els espectres es procedeix a introduir en el programa d'Excel els desplaçaments químics dels pics que es veuen afectats per la formació del complex. Es va seguir la variació del pic del CH en posició 2 dels 1,1-diaril-2-feniletan-1,2-diols però, en algun cas, s'ha pogut seguir també altres desplaçaments (per exemple algun H aromàtic). Un cop finalitzat es troba la constant d'associació ( $K_a$ ) del complex.

## Referències

- (1) "Sulfone .alpha.-elimination rearrangement and a related diazoethane decomposition". Zimmerman, H. E.; Munch, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 187-196.
- (2) "Synthesis, Morphology, and Optical Properties of Tetrahedral Oligo(phenylenevinylene) Materials". Wang, S.; Oldham, W. J.; Hudack, R. A.; Bazan, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5695-5709.
- (3) "Synthetic Antigonadotropins. I. Triarylethylenes". Fox, H. H.; Gibas, J. T.; Lee, H. L.; Boris, A. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 606-608.
- (4) "Vinyl cations from solvolysis. Part 36. Vinylation of aromatic substrates with solvolytically generated trisubstituted vinyl cations". Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5003-5009.
- (5) "An efficient preparation of (S)-1,1,2-triphenylethanol-2-acetate". Millar, A.; Mulder, L. W.; Mennen, K. E.; Palmer, C. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 173-180.
- (6) "Enantioselective synthesis of 1S,3S,5S- and 1R,3S,5R-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid starting from L-serine.". Urbach, H.; Henning, R. *Heterocycles* **1989**, *28*, 957-965.
- (7) "Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Acyclic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Enones". Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661-665.
- (8) "Direct catalytic asymmetric alpha-amination of aldehydes". List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657.
- (9) "Axially chiral biaryl diols catalyze highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions through hydrogen bonding". Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337.
- (10) "Facile monoprotection of trans-1,2-diaminocyclohexane". Kaik, M.; Gawronski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1559-1563.
- (11) "Design and Synthesis of Chiral Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins". Yang, D.; Wong, M. -.; Yip, Y. -.; Wang, X. -.; Tang, M. -.; Zheng, J. -.; Cheung, K. -. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943-5952.
- (12) "Highly Enantioenriched Propargylic Alcohols by Oxazaborolidine-Mediated Reduction of Acetylenic Ketones". Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9021-9025.





## **8 Índice estructuras**

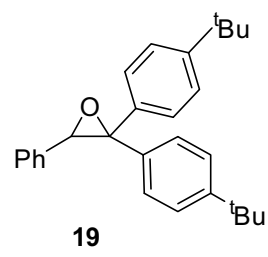
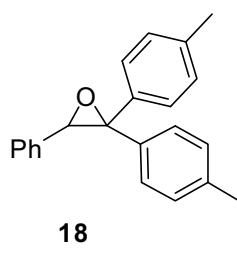
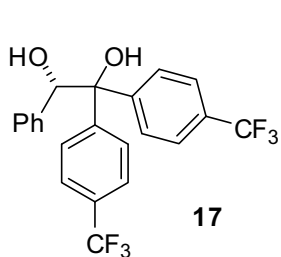
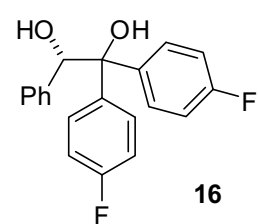
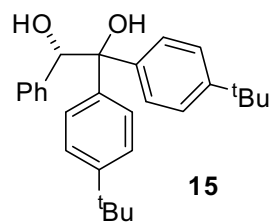
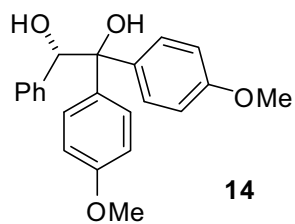
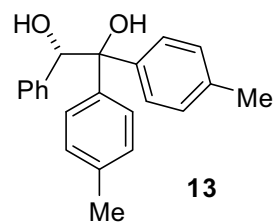
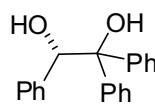
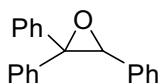
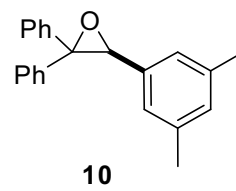
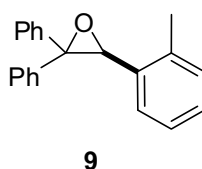
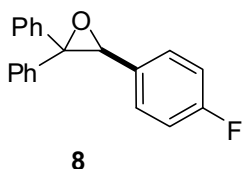
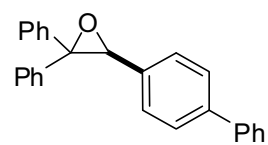
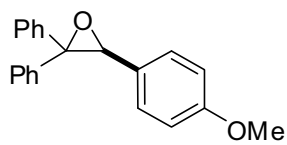
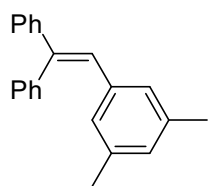
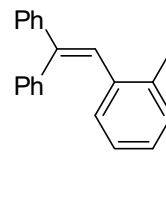
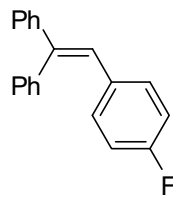
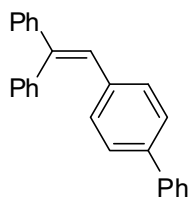
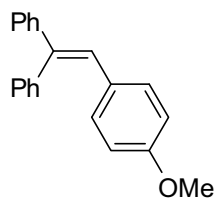


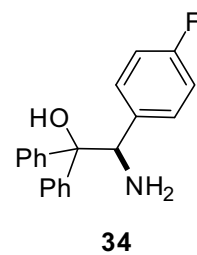
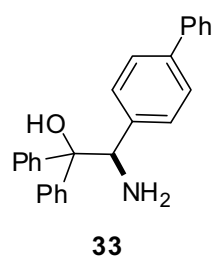
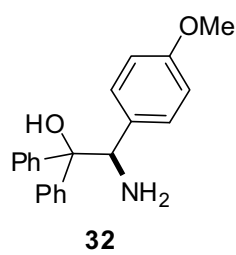
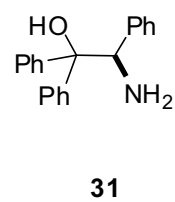
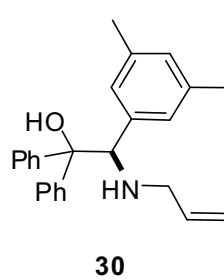
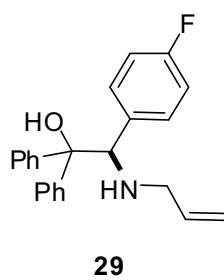
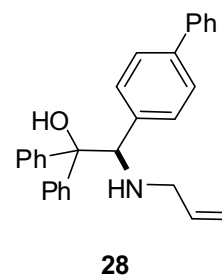
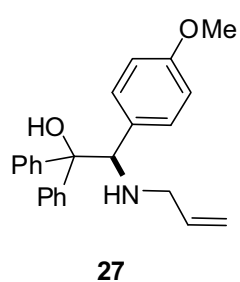
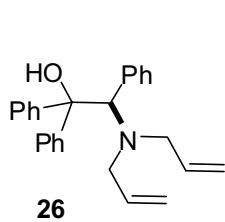
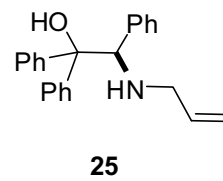
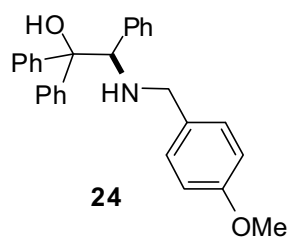
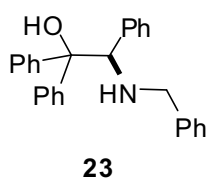
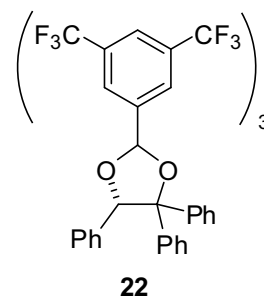
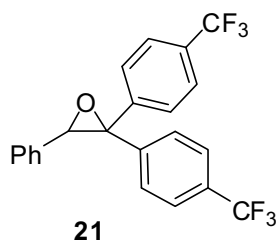
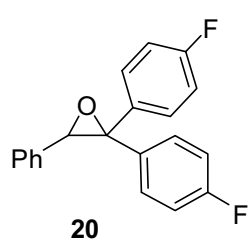


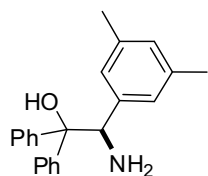
<b>8</b>	<b>ÍNDIX D'ESTRUCTURES</b>	<b>- 205 -</b>
8.1	Estructures descrites	- 205 -
8.2	Estructures generals	- 209 -



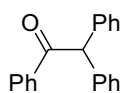
## 8.1 Structures décrites



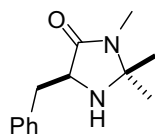




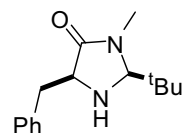
35



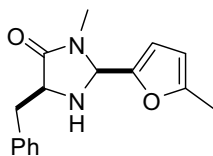
36



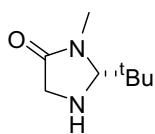
37



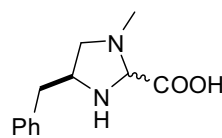
38



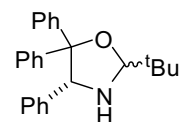
39



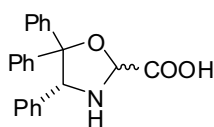
40



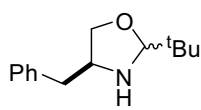
41



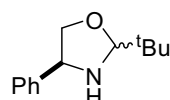
42



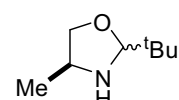
43



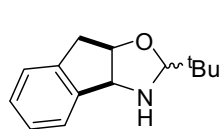
44



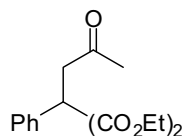
45



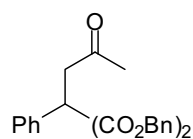
46



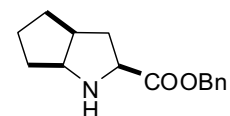
47



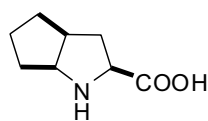
48



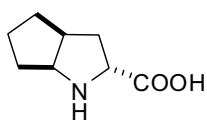
49



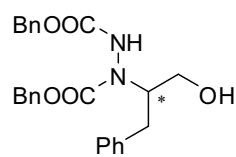
50



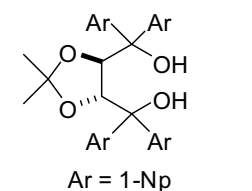
51



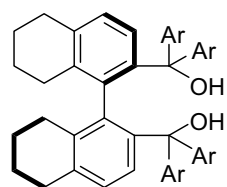
52



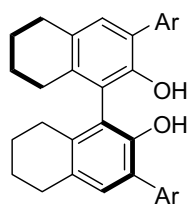
53



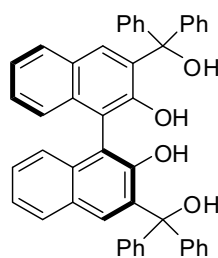
54

Ar = 4-F-3,5Et<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

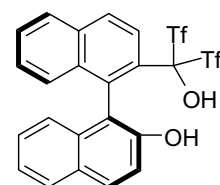
55

Ar = 3,5-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

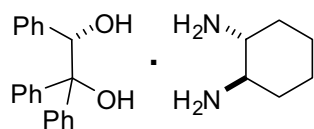
56



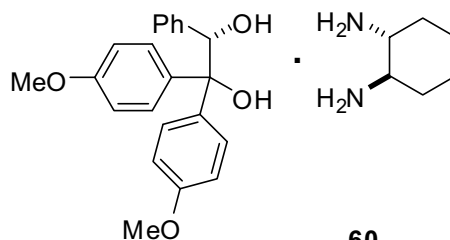
57



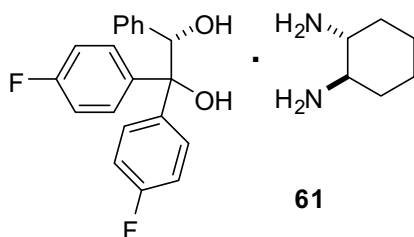
58



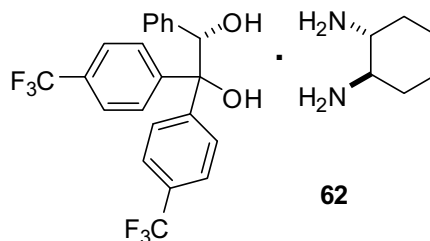
59



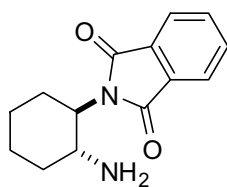
60



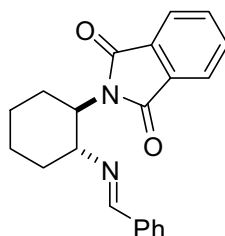
61



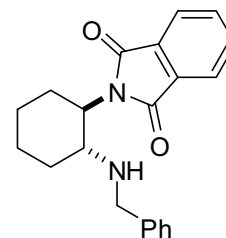
62



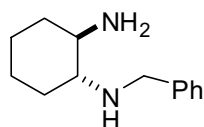
63



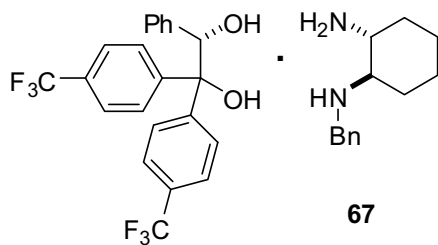
64



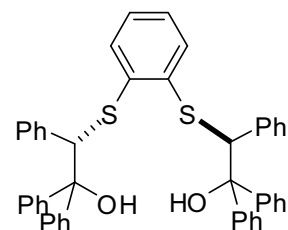
65



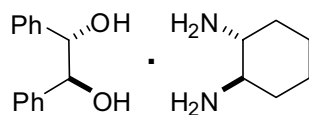
66



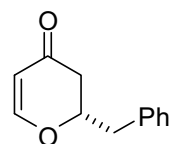
67



68

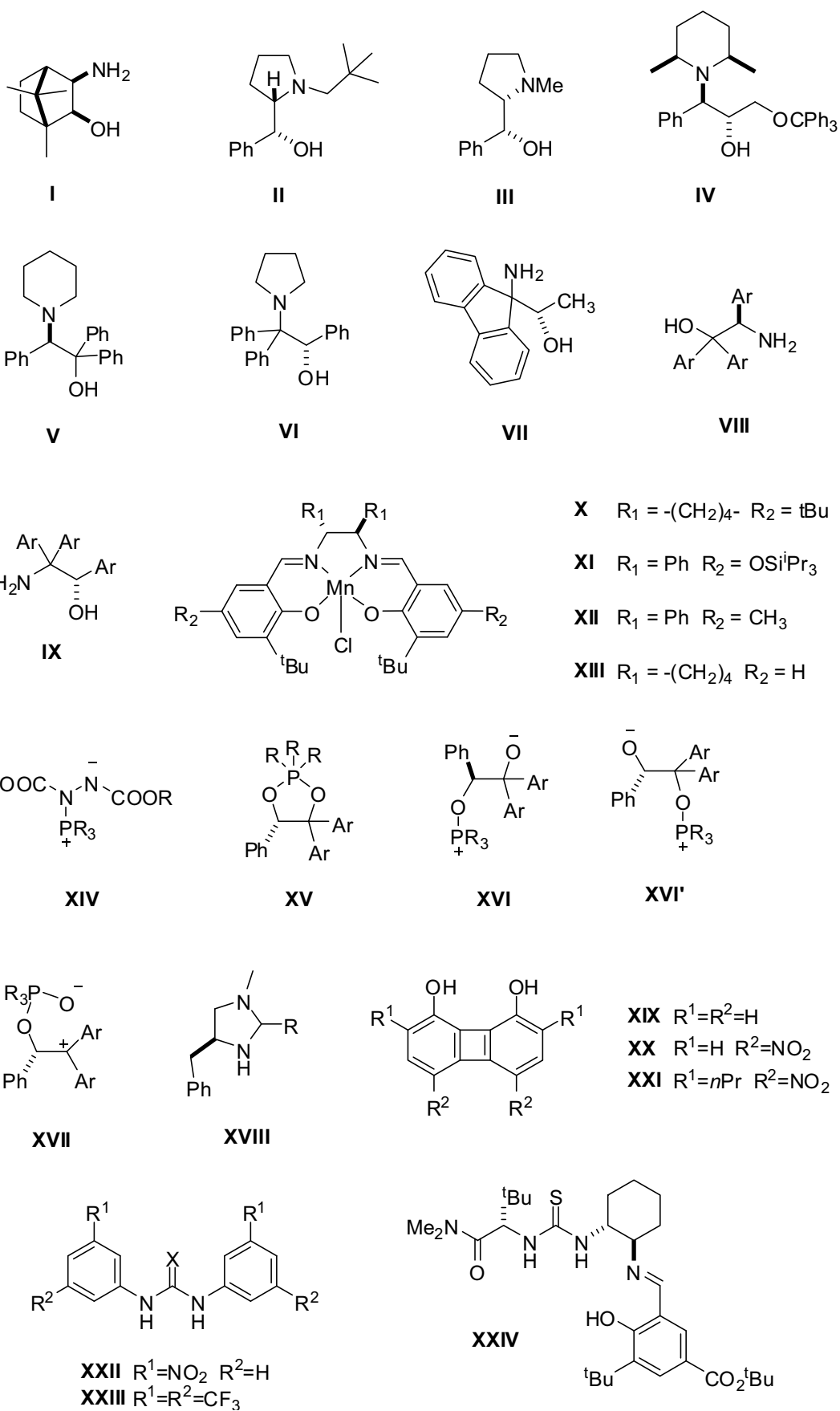


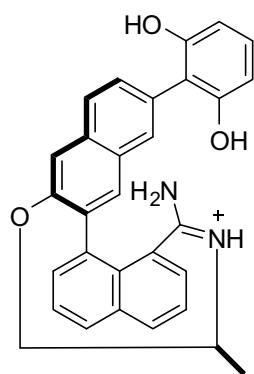
69



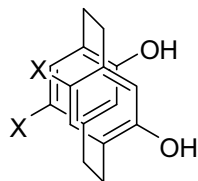
70

## 8.2 Estructures generals

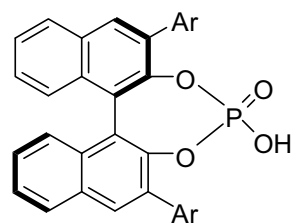




XXV



XXVI



XXVII







## **9 Annex**



<b>9</b>	<b>ANNEX</b>	<b>- 217 -</b>
9.1	Raig X oxazolidina 38 acetilada	- 217 -
9.2	Raig X complex 59 hidratat	- 234 -
9.3	Lista d'articles publicats	- 241 -



## 9 Annex

## 9.1 Raig X oxazolidina 38 acetilada

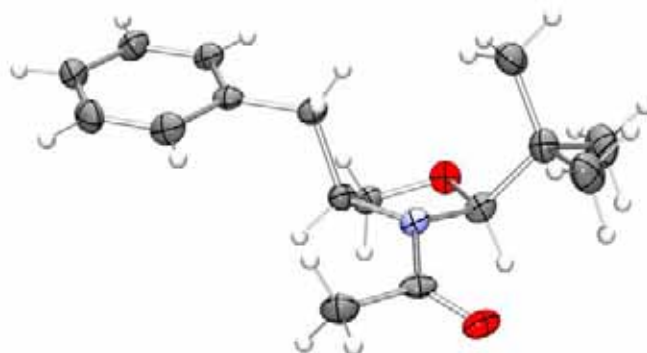


Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N O <sub>2</sub>	
Formula weight	261.35	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 6.6749(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.5772(9) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 58.003(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	4482.3(6) Å <sup>3</sup>	
Z	12	
Density (calculated)	1.162 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.076 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1704	
Crystal size	0.40 x 0.28 x 0.23 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.40 to 28.90°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 11, -76 ≤ l ≤ 77	
Reflections collected	29404	
Independent reflections	10746 [R(int) = 0.0453]	
Completeness to theta = 28.90°	93.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalent	

Annex

Max. and min. transmission	0.9828 and 0.9707
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	10746 / 0 / 790
Goodness-of-fit on $F^2$	1.041
Final R indices [ $>2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0530, wR2 = 0.1078
R indices (all data)	R1 = 0.0718, wR2 = 0.1155
Absolute structure parameter	-0.9(9)
Largest diff. peak and hole	0.236 and -0.176 e. $\text{\AA}^{-3}$



Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6129(2)	1510(1)	2356(1)	28(1)
O(2)	9824(2)	4305(1)	2390(1)	31(1)
O(3)	1232(2)	2580(1)	1010(1)	26(1)
O(4)	5078(2)	-143(1)	990(1)	33(1)
O(5)	8333(2)	7652(1)	682(1)	28(1)
O(6)	4999(2)	4717(1)	714(1)	31(1)
N(1)	6999(2)	3318(1)	2479(1)	22(1)
N(2)	2225(2)	786(1)	889(1)	23(1)
N(3)	7776(3)	5780(1)	790(1)	23(1)
C(1)	7235(3)	2504(2)	2285(1)	25(1)
C(2)	5980(3)	1524(2)	2603(1)	26(1)
C(3)	5755(3)	2795(2)	2664(1)	24(1)
C(4)	3585(3)	3223(2)	2653(1)	28(1)
C(5)	2402(3)	2926(2)	2866(1)	23(1)
C(6)	1090(3)	1994(2)	2869(1)	25(1)
C(7)	-41(3)	1737(2)	3065(1)	29(1)
C(8)	121(4)	2432(2)	3258(1)	32(1)
C(9)	1418(4)	3359(2)	3257(1)	32(1)
C(10)	2554(3)	3591(2)	3064(1)	28(1)
C(11)	8448(3)	4124(2)	2524(1)	25(1)
C(12)	8244(4)	4814(2)	2743(1)	32(1)
C(13)	6418(3)	2880(2)	2049(1)	27(1)
C(14)	4210(4)	3204(2)	2063(1)	30(1)
C(15)	6666(4)	1849(2)	1886(1)	37(1)
C(16)	7621(4)	3901(2)	1953(1)	35(1)
C(17)	2343(3)	1599(2)	1085(1)	25(1)
C(18)	1189(3)	2577(2)	764(1)	23(1)
C(19)	1043(3)	1309(2)	701(1)	22(1)
C(20)	-1100(3)	831(2)	693(1)	25(1)

## Annex

C(21)	-2240(3)	1196(2)	481(1)	23(1)
C(22)	-3702(3)	2038(2)	490(1)	25(1)
C(23)	-4796(3)	2339(2)	295(1)	30(1)
C(24)	-4411(3)	1799(2)	88(1)	32(1)
C(25)	-2921(4)	971(2)	76(1)	32(1)
C(26)	-1839(3)	675(2)	269(1)	29(1)
C(27)	3744(3)	12(2)	848(1)	26(1)
C(28)	3631(4)	-672(2)	628(1)	33(1)
C(29)	1464(3)	1199(2)	1317(1)	26(1)
C(30)	-746(3)	877(2)	1295(1)	29(1)
C(31)	1670(4)	2206(2)	1485(1)	36(1)
C(32)	2638(4)	165(2)	1411(1)	34(1)
C(33)	7319(3)	6638(2)	609(1)	25(1)
C(34)	8699(3)	7577(2)	925(1)	24(1)
C(35)	9084(3)	6301(2)	965(1)	23(1)
C(36)	11281(3)	5936(2)	936(1)	24(1)
C(37)	12501(3)	6116(2)	1152(1)	23(1)
C(38)	13705(3)	7077(2)	1182(1)	26(1)
C(39)	14825(3)	7216(2)	1382(1)	30(1)
C(40)	14764(3)	6389(2)	1555(1)	30(1)
C(41)	13558(4)	5435(2)	1526(1)	32(1)
C(42)	12423(3)	5303(2)	1327(1)	30(1)
C(43)	6427(3)	4921(2)	838(1)	25(1)
C(44)	6825(4)	4209(2)	1052(1)	31(1)
C(45)	8010(3)	6366(2)	362(1)	29(1)
C(46)	10270(4)	6249(2)	348(1)	34(1)
C(47)	7316(5)	7372(3)	211(1)	44(1)
C(48)	7032(5)	5256(2)	274(1)	40(1)

Table 3. Bond lengths and angles.

O(1)-C(1)	1.428(2)	C(7)-H(7A)	1.00(2)
O(1)-C(2)	1.432(2)	C(8)-C(9)	1.379(3)
O(2)-C(11)	1.222(2)	C(8)-H(8A)	0.96(2)
O(3)-C(17)	1.425(2)	C(9)-C(10)	1.381(3)
O(3)-C(18)	1.428(2)	C(9)-H(9A)	0.98(2)
O(4)-C(27)	1.227(2)	C(10)-H(10A)	0.95(3)
O(5)-C(33)	1.420(2)	C(11)-C(12)	1.506(3)
O(5)-C(34)	1.430(2)	C(12)-H(12A)	0.93(2)
O(6)-C(43)	1.218(2)	C(12)-H(12B)	0.98(3)
N(1)-C(11)	1.369(3)	C(12)-H(12C)	0.96(2)
N(1)-C(1)	1.477(3)	C(13)-C(14)	1.523(3)
N(1)-C(3)	1.483(3)	C(13)-C(15)	1.530(3)
N(2)-C(27)	1.373(3)	C(13)-C(16)	1.533(3)
N(2)-C(19)	1.472(2)	C(14)-H(14A)	1.01(2)
N(2)-C(17)	1.480(3)	C(14)-H(14B)	0.99(2)
N(3)-C(43)	1.371(3)	C(14)-H(14C)	1.00(2)
N(3)-C(35)	1.473(2)	C(15)-H(15A)	0.99(2)
N(3)-C(33)	1.475(3)	C(15)-H(15B)	1.03(2)
C(1)-C(13)	1.538(3)	C(15)-H(15C)	0.96(3)
C(1)-H(1A)	0.980(19)	C(16)-H(16A)	0.96(2)
C(2)-C(3)	1.521(3)	C(16)-H(16B)	0.94(2)
C(2)-H(2A)	1.01(2)	C(16)-H(16C)	0.98(2)
C(2)-H(2B)	0.99(2)	C(17)-C(29)	1.539(3)
C(3)-C(4)	1.532(3)	C(17)-H(17A)	0.99(2)
C(3)-H(3A)	0.951(19)	C(18)-C(19)	1.516(3)
C(4)-C(5)	1.503(3)	C(18)-H(18A)	1.02(2)
C(4)-H(4A)	1.00(2)	C(18)-H(18B)	0.94(2)
C(4)-H(4B)	0.97(2)	C(19)-C(20)	1.534(3)
C(5)-C(10)	1.387(3)	C(19)-H(19A)	0.994(17)
C(5)-C(6)	1.389(3)	C(20)-C(21)	1.510(3)
C(6)-C(7)	1.397(3)	C(20)-H(20A)	1.01(2)
C(6)-H(6A)	0.95(2)	C(20)-H(20B)	0.95(2)
C(7)-C(8)	1.382(3)	C(21)-C(22)	1.380(3)

## Annex

C(21)-C(26)	1.396(3)	C(36)-H(36B)	0.96(2)
C(22)-C(23)	1.390(3)	C(37)-C(38)	1.383(3)
C(22)-H(22A)	0.925(18)	C(37)-C(42)	1.388(3)
C(23)-C(24)	1.380(3)	C(38)-C(39)	1.390(3)
C(23)-H(23A)	1.02(2)	C(38)-H(38A)	0.99(2)
C(24)-C(25)	1.384(3)	C(39)-C(40)	1.384(3)
C(24)-H(24A)	1.00(2)	C(39)-H(39A)	0.94(2)
C(25)-C(26)	1.375(3)	C(40)-C(41)	1.376(3)
C(25)-H(25A)	0.96(2)	C(40)-H(40A)	1.01(2)
C(26)-H(26A)	0.95(2)	C(41)-C(42)	1.389(3)
C(27)-C(28)	1.505(3)	C(41)-H(41A)	0.95(2)
C(28)-H(28A)	1.02(3)	C(42)-H(42A)	0.96(2)
C(28)-H(28B)	1.01(2)	C(43)-C(44)	1.509(3)
C(28)-H(28C)	0.96(3)	C(44)-H(44A)	0.95(2)
C(29)-C(30)	1.527(3)	C(44)-H(44B)	1.00(2)
C(29)-C(31)	1.527(3)	C(44)-H(44C)	0.99(3)
C(29)-C(32)	1.531(3)	C(45)-C(46)	1.517(3)
C(30)-H(30A)	0.97(2)	C(45)-C(48)	1.530(3)
C(30)-H(30B)	1.04(2)	C(45)-C(47)	1.531(3)
C(30)-H(30C)	1.04(2)	C(46)-H(46A)	0.97(3)
C(31)-H(31A)	0.96(3)	C(46)-H(46B)	1.06(2)
C(31)-H(31B)	1.03(2)	C(46)-H(46C)	0.99(2)
C(31)-H(31C)	1.03(2)	C(47)-H(47A)	1.03(2)
C(32)-H(32A)	1.01(2)	C(47)-H(47B)	1.00(3)
C(32)-H(32B)	0.98(2)	C(47)-H(47C)	1.02(4)
C(32)-H(32C)	0.99(2)	C(48)-H(48A)	0.97(2)
C(33)-C(45)	1.537(3)	C(48)-H(48B)	0.97(2)
C(33)-H(33A)	1.003(19)	C(48)-H(48C)	1.03(2)
C(34)-C(35)	1.518(3)	C(1)-O(1)-C(2)	108.42(15)
C(34)-H(34A)	0.97(2)	C(17)-O(3)-C(18)	108.29(15)
C(34)-H(34B)	0.97(2)	C(33)-O(5)-C(34)	108.98(15)
C(35)-C(36)	1.536(3)	C(11)-N(1)-C(1)	120.33(17)
C(35)-H(35A)	0.973(17)	C(11)-N(1)-C(3)	122.44(17)
C(36)-C(37)	1.508(3)	C(1)-N(1)-C(3)	110.45(16)
C(36)-H(36A)	0.940(19)	C(27)-N(2)-C(19)	122.52(17)

C(27)-N(2)-C(17)	120.48(17)	C(8)-C(7)-C(6)	119.5(2)
C(19)-N(2)-C(17)	109.57(16)	C(8)-C(7)-H(7A)	120.0(14)
C(43)-N(3)-C(35)	122.85(17)	C(6)-C(7)-H(7A)	120.4(14)
C(43)-N(3)-C(33)	120.00(17)	C(9)-C(8)-C(7)	120.0(2)
C(35)-N(3)-C(33)	109.84(16)	C(9)-C(8)-H(8A)	122.4(14)
O(1)-C(1)-N(1)	103.76(15)	C(7)-C(8)-H(8A)	117.6(14)
O(1)-C(1)-C(13)	107.65(17)	C(8)-C(9)-C(10)	119.9(2)
N(1)-C(1)-C(13)	117.48(17)	C(8)-C(9)-H(9A)	123.6(13)
O(1)-C(1)-H(1A)	112.4(10)	C(10)-C(9)-H(9A)	116.5(14)
N(1)-C(1)-H(1A)	106.5(10)	C(9)-C(10)-C(5)	121.6(2)
C(13)-C(1)-H(1A)	109.1(10)	C(9)-C(10)-H(10A)	120.8(15)
O(1)-C(2)-C(3)	104.46(16)	C(5)-C(10)-H(10A)	117.2(15)
O(1)-C(2)-H(2A)	105.8(10)	O(2)-C(11)-N(1)	121.76(19)
C(3)-C(2)-H(2A)	114.5(11)	O(2)-C(11)-C(12)	120.9(2)
O(1)-C(2)-H(2B)	107.5(12)	N(1)-C(11)-C(12)	117.29(19)
C(3)-C(2)-H(2B)	113.3(13)	C(11)-C(12)-H(12A)	108.8(13)
H(2A)-C(2)-H(2B)	110.6(16)	C(11)-C(12)-H(12B)	110.6(15)
N(1)-C(3)-C(2)	99.88(16)	H(12A)-C(12)-H(12B)	110(2)
N(1)-C(3)-C(4)	111.67(16)	C(11)-C(12)-H(12C)	110.0(13)
C(2)-C(3)-C(4)	113.43(18)	H(12A)-C(12)-H(12C)	111(2)
N(1)-C(3)-H(3A)	106.3(12)	H(12B)-C(12)-H(12C)	106(2)
C(2)-C(3)-H(3A)	112.9(12)	C(14)-C(13)-C(15)	109.3(2)
C(4)-C(3)-H(3A)	111.8(12)	C(14)-C(13)-C(16)	109.60(19)
C(5)-C(4)-C(3)	112.97(17)	C(15)-C(13)-C(16)	108.84(19)
C(5)-C(4)-H(4A)	110.8(12)	C(14)-C(13)-C(1)	111.44(18)
C(3)-C(4)-H(4A)	111.5(12)	C(15)-C(13)-C(1)	106.87(18)
C(5)-C(4)-H(4B)	106.7(13)	C(16)-C(13)-C(1)	110.72(19)
C(3)-C(4)-H(4B)	109.4(14)	C(13)-C(14)-H(14A)	111.7(13)
H(4A)-C(4)-H(4B)	105.0(17)	C(13)-C(14)-H(14B)	110.3(15)
C(10)-C(5)-C(6)	117.79(19)	H(14A)-C(14)-H(14B)	106.6(18)
C(10)-C(5)-C(4)	120.9(2)	C(13)-C(14)-H(14C)	113.8(14)
C(6)-C(5)-C(4)	121.33(18)	H(14A)-C(14)-H(14C)	103.9(18)
C(5)-C(6)-C(7)	121.1(2)	H(14B)-C(14)-H(14C)	110.1(18)
C(5)-C(6)-H(6A)	117.9(14)	C(13)-C(15)-H(15A)	111.8(13)
C(7)-C(6)-H(6A)	120.9(14)	C(13)-C(15)-H(15B)	110.4(14)

Annex

H(15A)-C(15)-H(15B)	107.0(19)	C(22)-C(21)-C(20)	121.39(19)
C(13)-C(15)-H(15C)	111.8(15)	C(26)-C(21)-C(20)	120.18(19)
H(15A)-C(15)-H(15C)	102(2)	C(21)-C(22)-C(23)	121.0(2)
H(15B)-C(15)-H(15C)	113(2)	C(21)-C(22)-H(22A)	115.4(12)
C(13)-C(16)-H(16A)	109.0(14)	C(23)-C(22)-H(22A)	123.6(12)
C(13)-C(16)-H(16B)	109.6(16)	C(24)-C(23)-C(22)	119.9(2)
H(16A)-C(16)-H(16B)	112(2)	C(24)-C(23)-H(23A)	119.4(12)
C(13)-C(16)-H(16C)	110.1(14)	C(22)-C(23)-H(23A)	120.5(12)
H(16A)-C(16)-H(16C)	107(2)	C(23)-C(24)-C(25)	119.5(2)
H(16B)-C(16)-H(16C)	109(2)	C(23)-C(24)-H(24A)	118.7(13)
O(3)-C(17)-N(2)	104.15(15)	C(25)-C(24)-H(24A)	121.8(13)
O(3)-C(17)-C(29)	107.97(16)	C(26)-C(25)-C(24)	120.5(2)
N(2)-C(17)-C(29)	117.46(17)	C(26)-C(25)-H(25A)	121.3(13)
O(3)-C(17)-H(17A)	111.5(12)	C(24)-C(25)-H(25A)	118.1(13)
N(2)-C(17)-H(17A)	106.7(11)	C(25)-C(26)-C(21)	120.6(2)
C(29)-C(17)-H(17A)	109.0(11)	C(25)-C(26)-H(26A)	118.6(13)
O(3)-C(18)-C(19)	104.04(15)	C(21)-C(26)-H(26A)	120.8(13)
O(3)-C(18)-H(18A)	112.1(10)	O(4)-C(27)-N(2)	121.12(19)
C(19)-C(18)-H(18A)	111.2(10)	O(4)-C(27)-C(28)	122.0(2)
O(3)-C(18)-H(18B)	108.7(13)	N(2)-C(27)-C(28)	116.86(19)
C(19)-C(18)-H(18B)	114.1(13)	C(27)-C(28)-H(28A)	113.1(14)
H(18A)-C(18)-H(18B)	106.8(16)	C(27)-C(28)-H(28B)	112.5(13)
N(2)-C(19)-C(18)	100.80(16)	H(28A)-C(28)-H(28B)	108.6(19)
N(2)-C(19)-C(20)	111.95(16)	C(27)-C(28)-H(28C)	109.7(15)
C(18)-C(19)-C(20)	114.59(18)	H(28A)-C(28)-H(28C)	106(2)
N(2)-C(19)-H(19A)	110.1(10)	H(28B)-C(28)-H(28C)	106.1(19)
C(18)-C(19)-H(19A)	109.7(10)	C(30)-C(29)-C(31)	109.1(2)
C(20)-C(19)-H(19A)	109.4(10)	C(30)-C(29)-C(32)	109.50(19)
C(21)-C(20)-C(19)	113.17(17)	C(31)-C(29)-C(32)	108.91(19)
C(21)-C(20)-H(20A)	108.0(11)	C(30)-C(29)-C(17)	111.60(18)
C(19)-C(20)-H(20A)	108.5(12)	C(31)-C(29)-C(17)	107.13(17)
C(21)-C(20)-H(20B)	106.3(12)	C(32)-C(29)-C(17)	110.53(18)
C(19)-C(20)-H(20B)	111.7(12)	C(29)-C(30)-H(30A)	111.6(13)
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.0(17)	C(29)-C(30)-H(30B)	112.7(12)
C(22)-C(21)-C(26)	118.4(2)	H(30A)-C(30)-H(30B)	109.6(17)

C(29)-C(30)-H(30C)	110.5(12)	C(35)-C(36)-H(36A)	108.8(12)
H(30A)-C(30)-H(30C)	106.3(17)	C(37)-C(36)-H(36B)	108.4(13)
H(30B)-C(30)-H(30C)	105.8(16)	C(35)-C(36)-H(36B)	109.6(13)
C(29)-C(31)-H(31A)	111.0(14)	H(36A)-C(36)-H(36B)	109.3(16)
C(29)-C(31)-H(31B)	109.3(14)	C(38)-C(37)-C(42)	118.3(2)
H(31A)-C(31)-H(31B)	108(2)	C(38)-C(37)-C(36)	122.00(19)
C(29)-C(31)-H(31C)	111.3(13)	C(42)-C(37)-C(36)	119.67(19)
H(31A)-C(31)-H(31C)	106.0(19)	C(37)-C(38)-C(39)	120.7(2)
H(31B)-C(31)-H(31C)	111.0(19)	C(37)-C(38)-H(38A)	121.5(13)
C(29)-C(32)-H(32A)	106.3(12)	C(39)-C(38)-H(38A)	117.8(13)
C(29)-C(32)-H(32B)	116.4(14)	C(40)-C(39)-C(38)	120.5(2)
H(32A)-C(32)-H(32B)	104.4(18)	C(40)-C(39)-H(39A)	119.3(13)
C(29)-C(32)-H(32C)	113.9(14)	C(38)-C(39)-H(39A)	120.2(13)
H(32A)-C(32)-H(32C)	112.5(18)	C(41)-C(40)-C(39)	119.1(2)
H(32B)-C(32)-H(32C)	103(2)	C(41)-C(40)-H(40A)	120.7(13)
O(5)-C(33)-N(3)	104.24(15)	C(39)-C(40)-H(40A)	119.9(13)
O(5)-C(33)-C(45)	107.77(17)	C(40)-C(41)-C(42)	120.4(2)
N(3)-C(33)-C(45)	117.47(17)	C(40)-C(41)-H(41A)	120.1(14)
O(5)-C(33)-H(33A)	112.7(11)	C(42)-C(41)-H(41A)	119.4(15)
N(3)-C(33)-H(33A)	105.9(10)	C(37)-C(42)-C(41)	120.9(2)
C(45)-C(33)-H(33A)	108.8(10)	C(37)-C(42)-H(42A)	121.2(12)
O(5)-C(34)-C(35)	103.99(16)	C(41)-C(42)-H(42A)	117.8(12)
O(5)-C(34)-H(34A)	106.3(12)	O(6)-C(43)-N(3)	122.1(2)
C(35)-C(34)-H(34A)	111.3(12)	O(6)-C(43)-C(44)	121.1(2)
O(5)-C(34)-H(34B)	108.0(12)	N(3)-C(43)-C(44)	116.75(19)
C(35)-C(34)-H(34B)	113.7(12)	C(43)-C(44)-H(44A)	114.6(13)
H(34A)-C(34)-H(34B)	112.8(17)	C(43)-C(44)-H(44B)	110.7(13)
N(3)-C(35)-C(34)	100.93(16)	H(44A)-C(44)-H(44B)	109.5(19)
N(3)-C(35)-C(36)	112.14(16)	C(43)-C(44)-H(44C)	107.3(14)
C(34)-C(35)-C(36)	114.29(18)	H(44A)-C(44)-H(44C)	105(2)
N(3)-C(35)-H(35A)	112.9(11)	H(44B)-C(44)-H(44C)	109.1(19)
C(34)-C(35)-H(35A)	109.3(11)	C(46)-C(45)-C(48)	109.3(2)
C(36)-C(35)-H(35A)	107.3(11)	C(46)-C(45)-C(47)	109.7(2)
C(37)-C(36)-C(35)	112.66(17)	C(48)-C(45)-C(47)	108.5(2)
C(37)-C(36)-H(36A)	108.0(11)	C(46)-C(45)-C(33)	111.60(19)

Annex

C(48)-C(45)-C(33)	110.82(19)
C(47)-C(45)-C(33)	106.76(19)
C(45)-C(46)-H(46A)	113.9(15)
C(45)-C(46)-H(46B)	111.8(14)
H(46A)-C(46)-H(46B)	104.6(19)
C(45)-C(46)-H(46C)	112.2(15)
H(46A)-C(46)-H(46C)	107(2)
H(46B)-C(46)-H(46C)	107.0(19)
C(45)-C(47)-H(47A)	108.5(13)
C(45)-C(47)-H(47B)	109.6(16)
H(47A)-C(47)-H(47B)	110(2)
C(45)-C(47)-H(47C)	111.3(18)
H(47A)-C(47)-H(47C)	111(2)
H(47B)-C(47)-H(47C)	106(3)
C(45)-C(48)-H(48A)	104.1(15)
C(45)-C(48)-H(48B)	114.8(13)
H(48A)-C(48)-H(48B)	107(2)
C(45)-C(48)-H(48C)	106.6(14)
H(48A)-C(48)-H(48C)	115(2)
H(48B)-C(48)-H(48C)	109.8(19)



Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(1)	31(1)	21(1)	32(1)	4(1)	-4(1)	-4(1)
O(2)	21(1)	32(1)	40(1)	8(1)	-3(1)	-3(1)
O(3)	32(1)	19(1)	27(1)	2(1)	3(1)	3(1)
O(4)	21(1)	32(1)	47(1)	8(1)	3(1)	3(1)
O(5)	32(1)	18(1)	33(1)	-1(1)	0(1)	1(1)
O(6)	20(1)	29(1)	43(1)	-8(1)	2(1)	-3(1)
N(1)	20(1)	23(1)	24(1)	3(1)	-1(1)	0(1)
N(2)	18(1)	21(1)	30(1)	2(1)	2(1)	-1(1)
N(3)	19(1)	22(1)	28(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(1)	22(1)	21(1)	32(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C(2)	21(1)	24(1)	33(1)	5(1)	-5(1)	0(1)
C(3)	21(1)	24(1)	26(1)	4(1)	-2(1)	0(1)
C(4)	24(1)	27(1)	31(1)	7(1)	0(1)	4(1)
C(5)	19(1)	22(1)	29(1)	2(1)	-3(1)	5(1)
C(6)	23(1)	29(1)	23(1)	-4(1)	-2(1)	2(1)
C(7)	22(1)	32(1)	31(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(8)	26(1)	43(1)	28(1)	2(1)	4(1)	8(1)
C(9)	36(1)	34(1)	27(1)	-10(1)	-5(1)	11(1)
C(10)	26(1)	19(1)	40(1)	-2(1)	-6(1)	1(1)
C(11)	19(1)	20(1)	37(1)	9(1)	-7(1)	2(1)
C(12)	28(1)	27(1)	41(1)	0(1)	-7(1)	1(1)
C(13)	30(1)	24(1)	26(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C(14)	34(1)	30(1)	26(1)	2(1)	-5(1)	2(1)
C(15)	46(2)	31(1)	32(1)	-2(1)	1(1)	7(1)
C(16)	39(2)	34(1)	32(1)	6(1)	2(1)	-3(1)
C(17)	20(1)	18(1)	36(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(18)	22(1)	22(1)	26(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(19)	19(1)	23(1)	24(1)	2(1)	2(1)	0(1)
C(20)	22(1)	23(1)	30(1)	4(1)	1(1)	-2(1)
C(21)	19(1)	22(1)	28(1)	1(1)	4(1)	-6(1)

Annex

C(22)	25(1)	24(1)	26(1)	-5(1)	2(1)	-1(1)
C(23)	25(1)	27(1)	37(1)	3(1)	1(1)	-1(1)
C(24)	29(1)	37(1)	30(1)	2(1)	-3(1)	-8(1)
C(25)	36(1)	32(1)	29(1)	-8(1)	4(1)	-11(1)
C(26)	28(1)	22(1)	38(1)	-3(1)	7(1)	-4(1)
C(27)	19(1)	19(1)	40(1)	5(1)	7(1)	-2(1)
C(28)	32(1)	23(1)	44(1)	-1(1)	9(1)	3(1)
C(29)	27(1)	22(1)	30(1)	2(1)	-1(1)	-3(1)
C(30)	29(1)	27(1)	31(1)	3(1)	4(1)	0(1)
C(31)	47(2)	31(1)	29(1)	-1(1)	0(1)	-9(1)
C(32)	35(1)	30(1)	37(1)	8(1)	3(1)	0(1)
C(33)	24(1)	16(1)	34(1)	-1(1)	-1(1)	2(1)
C(34)	22(1)	21(1)	31(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
C(35)	20(1)	23(1)	25(1)	-3(1)	1(1)	-1(1)
C(36)	21(1)	22(1)	29(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(37)	19(1)	22(1)	29(1)	0(1)	5(1)	4(1)
C(38)	21(1)	24(1)	33(1)	5(1)	2(1)	1(1)
C(39)	24(1)	28(1)	37(1)	1(1)	-2(1)	-2(1)
C(40)	27(1)	38(1)	25(1)	1(1)	1(1)	3(1)
C(41)	35(1)	32(1)	27(1)	8(1)	2(1)	7(1)
C(42)	28(1)	22(1)	40(1)	5(1)	3(1)	1(1)
C(43)	19(1)	20(1)	37(1)	-6(1)	9(1)	2(1)
C(44)	26(1)	25(1)	41(1)	3(1)	6(1)	-3(1)
C(45)	32(1)	25(1)	29(1)	0(1)	-2(1)	2(1)
C(46)	34(1)	37(1)	30(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(47)	53(2)	39(2)	39(2)	9(1)	-4(1)	11(1)
C(48)	49(2)	38(2)	35(1)	-7(1)	1(1)	-8(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	8670(30)	2348(15)	2271(3)	7(4)
H(2A)	7260(30)	1154(16)	2661(3)	13(5)
H(2B)	4800(40)	1054(19)	2646(3)	30(6)
H(3A)	6380(30)	2992(16)	2806(3)	17(5)
H(4A)	2890(30)	2943(17)	2511(4)	26(6)
H(4B)	3570(30)	4060(20)	2641(3)	32(6)
H(6A)	1030(30)	1520(20)	2736(4)	32(6)
H(7A)	-1000(40)	1080(20)	3064(4)	43(7)
H(8A)	-680(40)	2240(20)	3390(4)	44(7)
H(9A)	1570(30)	3895(19)	3387(4)	36(6)
H(10A)	3360(40)	4270(20)	3056(4)	43(7)
H(12A)	8580(30)	4342(19)	2868(4)	29(6)
H(12B)	9130(40)	5490(20)	2740(4)	58(8)
H(12C)	6910(40)	5110(19)	2756(4)	27(6)
H(14A)	3650(30)	3421(19)	1907(4)	32(6)
H(14B)	4030(40)	3880(20)	2163(4)	36(6)
H(14C)	3330(40)	2560(20)	2115(4)	38(7)
H(15A)	8050(40)	1530(20)	1891(4)	32(6)
H(15B)	6400(40)	2090(20)	1719(4)	44(7)
H(15C)	5880(40)	1200(20)	1935(4)	49(8)
H(16A)	9020(40)	3712(19)	1957(4)	31(6)
H(16B)	7170(40)	4080(20)	1803(4)	44(7)
H(16C)	7440(40)	4580(20)	2052(4)	32(6)
H(17A)	3780(30)	1787(17)	1106(3)	23(5)
H(18A)	2440(30)	2943(15)	695(3)	11(5)
H(18B)	90(40)	3024(19)	714(3)	28(6)
H(19A)	1710(30)	1171(15)	550(3)	7(4)
H(20A)	-1030(30)	-42(18)	695(3)	21(5)
H(20B) -	1870(30)	1086(18)	822(3)	22(6)
H(22A)	-3860(30)	2393(15)	632(3)	11(5)

Annex

H(23A)	-5960(30)	2902(18)	307(3)	31(6)
H(24A)	-5270(40)	1990(20)	-49(4)	39(7)
H(25A)	-2720(30)	584(19)	-68(4)	30(6)
H(26A)	-860(30)	86(19)	256(4)	32(6)
H(28A)	2250(40)	-1020(20)	599(4)	48(7)
H(28B)	4030(30)	-200(20)	489(4)	35(6)
H(28C)	4560(40)	-1310(20)	635(4)	50(8)
H(30A)	-1520(30)	1504(19)	1230(3)	29(6)
H(30B)	-970(30)	132(19)	1197(3)	29(6)
H(30C)	-1360(30)	704(19)	1456(4)	30(6)
H(31A)	3010(40)	2510(20)	1484(4)	35(7)
H(31B)	1360(40)	1920(20)	1649(4)	50(7)
H(31C)	750(40)	2880(20)	1439(4)	38(7)
H(32A)	2040(30)	-20(18)	1566(4)	26(6)
H(32B)	2520(40)	-560(20)	1323(4)	37(6)
H(32C)	4100(40)	290(20)	1418(4)	38(7)
H(33A)	5820(30)	6729(16)	609(3)	10(5)
H(34A)	9890(30)	8032(18)	954(3)	23(5)
H(34B)	7530(30)	7870(17)	1005(3)	25(6)
H(35A)	8690(30)	6102(15)	1122(3)	11(5)
H(36A)	11320(30)	5147(17)	899(3)	13(5)
H(36B)	11880(30)	6375(18)	814(3)	24(6)
H(38A)	13790(30)	7687(19)	1064(4)	31(6)
H(39A)	15630(40)	7875(19)	1402(4)	34(7)
H(40A)	15490(30)	6528(18)	1705(3)	30(6)
H(41A)	13470(40)	4870(20)	1645(4)	41(7)
H(42A)	11640(30)	4607(18)	1312(3)	22(5)
H(44A)	8160(40)	3941(18)	1066(4)	27(6)
H(44B)	6440(40)	4650(20)	1194(4)	40(7)
H(44C)	5990(40)	3500(20)	1040(4)	52(8)
H(46A)	11000(40)	6920(20)	402(4)	47(7)
H(46B)	10810(40)	5560(20)	451(4)	46(7)
H(46C)	10730(40)	6100(20)	189(4)	48(7)
H(47A)	7750(40)	7210(20)	43(4)	42(7)

H(47B)	7930(40)	8110(20)	267(4)	63(9)
H(47C)	5800(50)	7490(30)	221(5)	83(11)
H(48A)	7480(40)	5200(20)	116(4)	45(7)
H(48B)	7470(30)	4554(19)	351(3)	23(6)
H(48C)	5520(40)	5360(20)	295(4)	35(7)

---

Table 6. Torsion angles [°]

C(2)-O(1)-C(1)-N(1)	-22.6(2)	O(1)-C(1)-C(13)-C(16)	-176.52(18)
C(2)-O(1)-C(1)-C(13)	-147.85(17)	N(1)-C(1)-C(13)-C(16)	66.9(2)
C(11)-N(1)-C(1)-O(1)	151.81(16)	C(18)-O(3)-C(17)-N(2)	-22.8(2)
C(3)-N(1)-C(1)-O(1)	0.0(2)	C(18)-O(3)-C(17)-C(29)	-148.32(17)
C(11)-N(1)-C(1)-C(13)	-89.6(2)	C(27)-N(2)-C(17)-O(3)	150.64(16)
C(3)-N(1)-C(1)-C(13)	118.63(19)	C(19)-N(2)-C(17)-O(3)	0.0(2)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	36.4(2)	C(27)-N(2)-C(17)-C(29)	-90.1(2)
C(11)-N(1)-C(3)-C(2)	-130.69(19)	C(19)-N(2)-C(17)-C(29)	119.33(19)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	20.4(2)	C(17)-O(3)-C(18)-C(19)	36.3(2)
C(11)-N(1)-C(3)-C(4)	109.1(2)	C(27)-N(2)-C(19)-C(18)	-129.30(19)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-99.8(2)	C(17)-N(2)-C(19)-C(18)	20.6(2)
O(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-33.40(19)	C(27)-N(2)-C(19)-C(20)	108.4(2)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	85.5(2)	C(17)-N(2)-C(19)-C(20)	-101.65(19)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-167.23(17)	O(3)-C(18)-C(19)-N(2)	-33.7(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	80.8(2)	O(3)-C(18)-C(19)-C(20)	86.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	81.1(2)	N(2)-C(19)-C(20)-C(21)	-170.35(17)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-100.4(2)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	75.7(2)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	0.1(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-104.7(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-178.47(19)	C(19)-C(20)-C(21)-C(26)	75.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.1(3)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	1.9(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.1(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-177.57(19)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.0(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.6(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1.2(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.7(3)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-1.2(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.6(3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	177.3(2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.7(3)
C(1)-N(1)-C(11)-O(2)	10.2(3)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-2.0(3)
C(3)-N(1)-C(11)-O(2)	158.54(18)	C(20)-C(21)-C(26)-C(25)	177.5(2)
C(1)-N(1)-C(11)-C(12)	-171.89(18)	C(19)-N(2)-C(27)-O(4)	157.55(19)
C(3)-N(1)-C(11)-C(12)	-23.5(3)	C(17)-N(2)-C(27)-O(4)	10.8(3)
O(1)-C(1)-C(13)-C(14)	61.2(2)	C(19)-N(2)-C(27)-C(28)	-25.5(3)
N(1)-C(1)-C(13)-C(14)	-55.3(3)	C(17)-N(2)-C(27)-C(28)	-172.23(18)
O(1)-C(1)-C(13)-C(15)	-58.1(2)	O(3)-C(17)-C(29)-C(30)	59.6(2)
N(1)-C(1)-C(13)-C(15)	-174.66(19)	N(2)-C(17)-C(29)-C(30)	-57.7(2)

O(3)-C(17)-C(29)-C(31)	-59.8(2)	N(3)-C(33)-C(45)-C(46)	-61.3(3)
N(2)-C(17)-C(29)-C(31)	-177.02(19)	O(5)-C(33)-C(45)-C(48)	178.05(18)
O(3)-C(17)-C(29)-C(32)	-178.28(17)	N(3)-C(33)-C(45)-C(48)	60.8(3)
N(2)-C(17)-C(29)-C(32)	64.5(2)	O(5)-C(33)-C(45)-C(47)	-63.9(2)
C(34)-O(5)-C(33)-N(3)	-21.2(2)	N(3)-C(33)-C(45)-C(47)	178.8(2)
C(34)-O(5)-C(33)-C(45)	-146.74(17)		
C(43)-N(3)-C(33)-O(5)	150.09(16)		
C(35)-N(3)-C(33)-O(5)	-0.8(2)		
C(43)-N(3)-C(33)-C(45)	-90.8(2)		
C(35)-N(3)-C(33)-C(45)	118.3(2)		
C(33)-O(5)-C(34)-C(35)	34.5(2)		
C(43)-N(3)-C(35)-C(34)	-129.49(19)		
C(33)-N(3)-C(35)-C(34)	20.5(2)		
C(43)-N(3)-C(35)-C(36)	108.4(2)		
C(33)-N(3)-C(35)-C(36)	-101.6(2)		
O(5)-C(34)-C(35)-N(3)	-32.4(2)		
O(5)-C(34)-C(35)-C(36)	88.1(2)		
N(3)-C(35)-C(36)-C(37)	-160.84(17)		
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	85.1(2)		
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-98.5(2)		
C(35)-C(36)-C(37)-C(42)	81.3(2)		
C(42)-C(37)-C(38)-C(39)	0.7(3)		
C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	-179.5(2)		
C(37)-C(38)-C(39)-C(40)	0.5(3)		
C(38)-C(39)-C(40)-C(41)	-0.9(3)		
C(39)-C(40)-C(41)-C(42)	0.2(3)		
C(38)-C(37)-C(42)-C(41)	-1.4(3)		
C(36)-C(37)-C(42)-C(41)	178.8(2)		
C(40)-C(41)-C(42)-C(37)	1.0(3)		
C(35)-N(3)-C(43)-O(6)	159.23(19)		
C(33)-N(3)-C(43)-O(6)	12.2(3)		
C(35)-N(3)-C(43)-C(44)	-22.4(3)		
C(33)-N(3)-C(43)-C(44)	-169.49(18)		
O(5)-C(33)-C(45)-C(46)	55.9(2)		

## 9.2 Raig X complex 59 hidratat

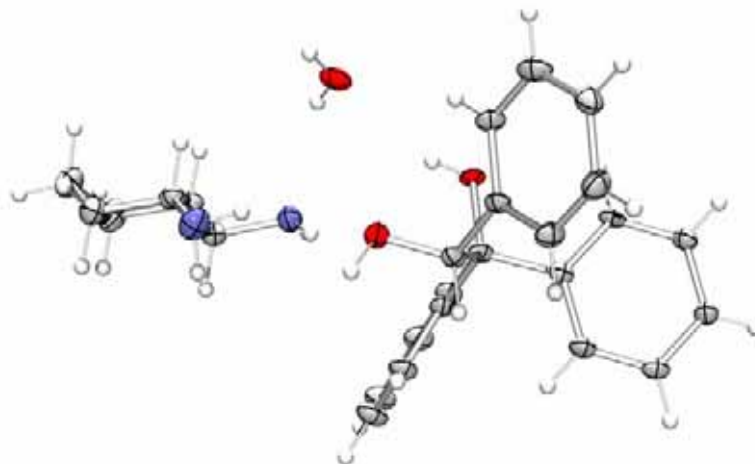


Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	422.55
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)
Unit cell dimensions	$a = 12.560(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ . $b = 5.7892(18) \text{ \AA}$ $\beta = 102.999(7)^\circ$ . $c = 16.368(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1159.7(6) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.210 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.079 mm <sup>-1</sup>
F(000)	456
Crystal size	0.20 x 0.03 x 0.01 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	3.33 to 30.00°.
Index ranges	-17<=h<=17, -8<=k<=5, -23<=l<=15
Reflections collected	12019
Independent reflections	5472 [R(int) = 0.0850]
Completeness to theta = 30.00°	98.8 %
Absorption correction	SADABS (Bruker-Nonius)



Max. and min. transmission	0.9992 and 0.9844
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	5472 / 1 / 306
Goodness-of-fit on $F^2$	1.034
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0961, wR2 = 0.2240
R indices (all data)	R1 = 0.1346, wR2 = 0.2508
Absolute structure parameter	-2(2)
Largest diff. peak and hole	0.841 and -0.539 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [°]

---

O(1)-C(1)	1.430(5)
C(1)-C(2)	1.536(5)
C(1)-C(8)	1.536(5)
C(1)-C(14)	1.557(5)
C(2)-C(7)	1.384(6)
C(2)-C(3)	1.396(6)
O(2)-C(14)	1.439(4)
C(3)-C(4)	1.395(5)
C(4)-C(5)	1.389(7)
C(5)-C(6)	1.390(7)
C(6)-C(7)	1.392(6)
C(8)-C(13)	1.385(5)
C(8)-C(9)	1.390(6)
C(9)-C(10)	1.394(5)
C(10)-C(11)	1.396(6)
C(11)-C(12)	1.380(7)
C(12)-C(13)	1.398(5)
C(14)-C(15)	1.517(5)
C(15)-C(16)	1.394(6)
C(15)-C(20)	1.394(6)
C(16)-C(17)	1.389(5)
C(17)-C(18)	1.388(7)
C(18)-C(19)	1.384(7)
C(19)-C(20)	1.379(6)
C(1B)-N(1B)	1.477(5)
C(1B)-C(2B)	1.520(6)
C(1B)-C(6B)	1.543(5)
C(2B)-C(3B)	1.522(6)
N(2B)-C(6B)	1.473(6)
C(3B)-C(4B)	1.531(6)
C(4B)-C(5B)	1.523(7)
C(5B)-C(6B)	1.526(5)

O(1)-C(1)-C(2)	109.0(3)
O(1)-C(1)-C(8)	108.3(3)
C(2)-C(1)-C(8)	107.7(3)
O(1)-C(1)-C(14)	109.1(3)
C(2)-C(1)-C(14)	113.2(3)
C(8)-C(1)-C(14)	109.4(3)
C(7)-C(2)-C(3)	118.5(4)
C(7)-C(2)-C(1)	117.5(4)
C(3)-C(2)-C(1)	124.0(4)
C(4)-C(3)-C(2)	120.3(4)
C(5)-C(4)-C(3)	120.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)	119.0(4)
C(5)-C(6)-C(7)	120.0(4)
C(2)-C(7)-C(6)	121.4(4)
C(13)-C(8)-C(9)	119.6(3)
C(13)-C(8)-C(1)	121.5(4)
C(9)-C(8)-C(1)	119.0(4)
C(8)-C(9)-C(10)	120.7(4)
C(9)-C(10)-C(11)	119.5(4)
C(12)-C(11)-C(10)	119.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.7(4)
C(8)-C(13)-C(12)	119.8(4)
O(2)-C(14)-C(15)	110.3(3)
O(2)-C(14)-C(1)	107.5(3)
C(15)-C(14)-C(1)	111.9(3)
C(16)-C(15)-C(20)	118.1(3)
C(16)-C(15)-C(14)	119.2(4)
C(20)-C(15)-C(14)	122.7(4)
C(17)-C(16)-C(15)	121.0(4)
C(18)-C(17)-C(16)	119.9(4)
C(19)-C(18)-C(17)	119.6(4)
C(20)-C(19)-C(18)	120.4(5)
C(19)-C(20)-C(15)	121.1(4)
N(1B)-C(1B)-C(2B)	109.2(4)

Annex

N(1B)-C(1B)-C(6B)	109.6(3)
C(2B)-C(1B)-C(6B)	110.2(3)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	111.5(4)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	110.5(3)
C(5B)-C(4B)-C(3B)	111.8(4)
C(4B)-C(5B)-C(6B)	111.1(4)
N(2B)-C(6B)-C(5B)	109.8(4)
N(2B)-C(6B)-C(1B)	114.4(3)
C(5B)-C(6B)-C(1B)	109.9(3)

Table 3. Torsion angles [°]

O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	42.3(4)
C(8)-C(1)-C(2)-C(7)	-75.0(5)
C(14)-C(1)-C(2)-C(7)	164.0(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-140.8(4)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	101.9(4)
C(14)-C(1)-C(2)-C(3)	-19.2(5)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-177.9(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.3(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.7(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.0(6)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	0.7(6)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	177.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	0.3(6)
O(1)-C(1)-C(8)-C(13)	8.9(5)
C(2)-C(1)-C(8)-C(13)	126.6(4)
C(14)-C(1)-C(8)-C(13)	-109.9(4)
O(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-170.3(3)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-52.6(4)
C(14)-C(1)-C(8)-C(9)	70.9(4)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.4(5)
C(1)-C(8)-C(9)-C(10)	178.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.9(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.6(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.1(6)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.9(5)
C(1)-C(8)-C(13)-C(12)	-178.3(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.2(5)
O(1)-C(1)-C(14)-O(2)	60.4(4)
C(2)-C(1)-C(14)-O(2)	-61.1(4)
C(8)-C(1)-C(14)-O(2)	178.8(3)
O(1)-C(1)-C(14)-C(15)	-60.8(4)

Annex

C(2)-C(1)-C(14)-C(15)	177.6(3)
C(8)-C(1)-C(14)-C(15)	57.5(4)
O(2)-C(14)-C(15)-C(16)	133.0(4)
C(1)-C(14)-C(15)-C(16)	-107.3(4)
O(2)-C(14)-C(15)-C(20)	-47.8(5)
C(1)-C(14)-C(15)-C(20)	71.8(4)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.2(6)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	178.0(4)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.4(6)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	1.6(6)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-1.2(6)
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-0.4(6)
C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	1.6(6)
C(14)-C(15)-C(20)-C(19)	-177.6(4)
N(1B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-178.4(3)
C(6B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-58.0(5)
C(1B)-C(2B)-C(3B)-C(4B)	56.0(6)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	-54.5(6)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	55.6(5)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-N(2B)	176.6(4)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	-56.8(5)
N(1B)-C(1B)-C(6B)-N(2B)	-58.1(5)
C(2B)-C(1B)-C(6B)-N(2B)	-178.2(4)
N(1B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	178.0(4)
C(2B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	57.9(5)

### 9.3 Llista d'articles publicats

*Phosphine-dependent stereoselectivity in the Mitsunobu cyclodehydration of 1,2-diols: Stereodivergent approach to trisubstituted epoxides.* Noemí García-Delgado, Antoni Riera, Xavier Verdaguer. *Org. Lett.* **2007**, 9, 635-638.

*Synthesis of Heavily Substituted Chiral 1,2-Amino Alcohols in Enantiomerically Pure Form.* Noemí García-Delgado, Katamreddy Subba Reddy, Lluís Solà, Antoni Riera, Miquel A. Pericàs, Xavier Verdaguer. *J. Org. Chem.*, 70, **2005**, 7426-7428.

*Enantioselective addition of dimethylzinc to aldehydes: assessment of optimal N,N-substitution for 2-dialkylamino-1,1,2-triphenylethanol ligands.* Noemí García-Delgado, Montserrat Fontes, Miquel A. Pericàs, Antoni Riera, Xavier Verdaguer. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2085-2090.