

Desenvolupament i estudi de noves reaccions d'addició i substitució mitjançant l'organocatàlisi asimètrica

Xavier Companyó Montaner



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

Desenvolupament i estudi de noves reaccions d'addició i substitució mitjançant l'organocatàlisi asimètrica

Xavier Companyó Montaner

Directors:

Dr. Albert Moyano Baldoire i Dr. Ramon Rios Torres

Facultat de Química
Departament de Química Orgànica
Programa de Doctorat en Química Orgànica
Universitat de Barcelona



Barcelona, gener de 2014

La present memòria ha estat presentada per Xavier Companyó Montaner per a optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona.

Xavier Companyó Montaner

I ha estat revisada per:

Dr. Albert Moyano Baldoire

Dr. Ramon Rios Torres

“La ciència moderna té aspectes molt complexos, però no hi ha res tan complex com les persones i les relacions interpersonals. Hi ha genis “oficials” capaços de desxifrar els enigmes de la ciència, però d’aquests n’hi ha pocs. Hi ha molts genis anònims que desxifren les relacions interpersonals i les fan més planeres. Si pots, sigues un geni en els dos àmbits. Si només ho pots ser en un, més val que ho siguis en el segon.”

Ramon Companyó Beltran, abril de 2002

El present treball ha sigut realitzat en el si del Grup de Recerca en Emergència, Amplificació i Transmissió de Quiralitat (CHEAT, 2009 SGR 881), amb el suport econòmic de la Universitat de Barcelona (Professor Associat 6+6), de la Generalitat de Catalunya-Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de la Recerca (beca predoctoral del Programa d'Ajuts per a la Contractació de Personal Investigador Novell-FI: 2010FI-B 00769) i del Ministerio de Educación (beca predoctoral del Programa Nacional de Formación de Profesorado Universitario-FPU: AP2009-0929). El treball experimental ha sigut finançat mitjançant el projecte de recerca AYA2009-13920-C02-02 del Ministerio de Ciencia e Innovación i ha comptat també amb suport de l'acció COST CM0905 (ORCA).

Agraïments

A l'Albert i al Ramon, per haver-me donat l'oportunitat de desenvolupar la meva Tesi Doctoral i haver-me transmès la seva immensa passió per la química. Al Karl Anker, per haver-me ensenyat una altra manera de fer recerca.

A tots els companys de laboratori, a tots els amics d'arreu, per totes les estones viscudes durant aquests cinc anys.

A la Mariona i a l'Andreu, per la seva incondicionalitat.

Al meu pare, per haver-me ensenyat què és la bondat; a la meva mare, per haver-me ensenyat després què fer-ne.

Al Pirineu, brúixola i equilibri de la meva vida.

Índex

Abreviatures i acrònims	15
Capítol 1. Introducció a l'organocatàlisi asimètrica	21
1.1. El naixement de l'organocatàlisi asimètrica	21
1.2. Modes d'activació en organocatàlisi asimètrica.....	25
1.2.1. Catàlisi covalent	25
1.2.1.1. Aminocatàlisi.....	25
1.2.1.1.1. Activació per enamina	26
1.2.1.1.2. Activació per ió imini.....	28
1.2.1.1.3. Reaccions en cascada: combinació de l'activació per ió imini i l'activació per enamina	30
1.2.1.2. Catàlisi per base de Lewis.....	32
1.2.2. Catàlisi no covalent.....	34
1.2.2.1. Catàlisi per activació bifuncional.....	34
Capítol 2. Objectius.....	39
Capítol 3. Estudi de la reacció aldòlica catalitzada pel sistema prolina-tiourea.....	43
3.1. Introducció	43
3.1.1. La reacció aldòlica catalitzada per prolina	43
3.1.2. En cerca d'un catalitzador més eficient que la prolina.	52
3.1.3. Ús de la reacció aldòlica en desimetritzacions asimètriques.	55
3.2. Desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada pel sistema prolina-tiourea.....	56
3.3. Estudi del sistema catalític prolina-tiourea en la reacció aldòlica directa intramolecular.	66
3.3.1. Estudi dels efectes no lineals	66
3.3.2. Estudis dels intermedis de reacció mitjançant ¹ H-RMN i ESI-MS	71
3.4. Conclusions.....	78
Capítol 4. Addicions de Michael a aldehíds α,β-insaturats per a l'obtenció de compostos fluorats	83
4.1. Introducció	83
4.1.1. Rellevància dels compostos orgànics fluorats	83
4.1.2. Estratègies per a la síntesi de compostos orgànics fluorats	86
4.1.3. Fluorosulfones i derivats com a nucleòfils.	86
4.1.4. Catalitzadors per a addicions de Michael a aldehíds α,β -insaturats.	89
4.2. Addició de fluorobis(fenilsulfonil)metà a aldehíds α,β -insaturats: β -fluorometilació d'enals	94

Capítol 8. Sumari i conclusions	217
Capítol 9. Part experimental	223
9.1. Mètodes generals.	223
9.2. Capítol 3. Estudi de la reacció aldòlica catalitzada pel sistema prolina-tiourea.....	224
9.2.1. Capítol 3.2. Desimetrització de ciclohexanones 4-substituides mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada pel sistema prolina-tiourea	224
9.2.2. Capítol 3.3. Estudi del sistema catalític prolina-tiourea en la reacció aldòlica directa intramolecular	231
9.3. Capítol 4. Addicions de Michael a aldehids α,β-insaturats per a l'obtenció de compostos fluorats.....	232
9.3.1. Capítol 4.2. Addició de fluorobis(fenilsulfonyl)metà a aldehids α,β-insaturats: β-fluorometilació d'enals	232
9.3.2. Capítol 4.3. Addició conjugada de 2-fluoromalonat de dietil a aldehids α,β-insaturats.....	244
9.4. Capítol 5. Processos organocatalítics en cascada iniciats per reaccions de Michael, per a l'obtenció de sistemes carbocíclics	247
9.4.1. Capítol 5.2. Síntesi d'oxindoles espirànics mitjançant una reacció en cascada Michael-Michael-aldòlica	247
9.4.2. Capítol 5.4. Ciclopropanació d'aldehids α,β-insaturats. Síntesi de ciclopropanes amb tres centres estereogènics, un d'ells quaternari	255
9.5. Capítol 6. Oxiaminació asimètrica d'oxindoles 3-substituïts no protegits	258
9.6. Capítol 7. Substitucions al·líiques asimètriques sobre carbonats i acetats de Morita-Baylis-Hillman	263
9.6.1. Capítol 7.2. Alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH amb bis(fenilsulfonyl)metà i fluorobis(fenilsulfonyl)metà	263
9.6.2. Capítol 7.3. Alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-fluoromalonat de dietil	275
9.6.3. Capítol 7.5. Alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-hidroximalonat de dietil <i>O</i>-protegit i 2-aminomalonat de dietil <i>N</i>-protegit. Síntesi de α-metilen-γ-lactones i α-metilen-γ-lactames	284
Índex d'estructures	301
Catalitzadors.....	301
Compostos sel·leccionats.....	304
Referències.....	313

Abreviatures i acrònims

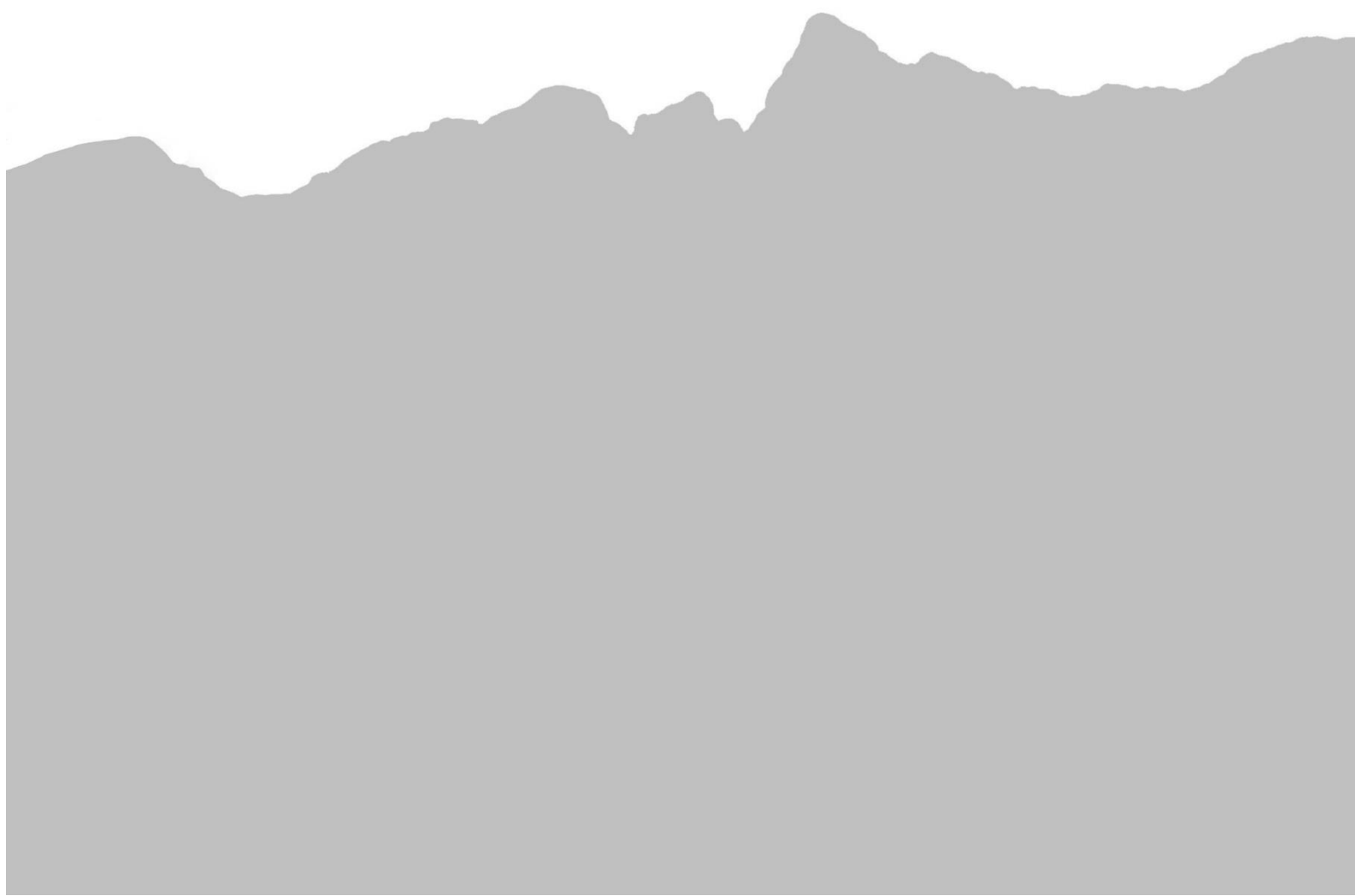
En la present memòria, s'ha seguit un criteri per a la utilització d'acrònims i abreviatures en la forma original en anglès o en la forma traduïda al català en funció de l'ús habitual. Així, per exemple, per a referir-se a l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear en català s'acostuma a utilitzar l'acrònim traduït RMN i no pas l'acrònim en anglès NMR (*nuclear magnetic resonance*). Per contra, per a referir-se a la cromatografia líquida d'alta eficàcia, s'acostuma a utilitzar l'acrònim original HPLC (*high performance liquid chromatography*). Seguidament es detalla una llista de les abreviatures i acrònims que s'han utilitzat en la present memòria. En el cas dels acrònims en anglès s'ha especificat el nom original en cursiva i la seva traducció al català. En el cas d'acrònims de compostos químics, on normalment el nom sistemàtic en anglès és molt similar al nom sistemàtic en català, només s'ha especificat el darrer.

AAA:	alquilació al·lèlica asimètrica
Ac:	acetat
ACDC:	<i>asymmetric counteranion directed catalysis</i> ; catàlisi per contraanion quiral
add.:	additiu
aq.:	aquós
AL:	àcid de Lewis
Ar:	aril
β-ICPD:	β-isocupreïdina
BDT:	1,1,3,3-tetraòxid de 1,3-benzoditiol
BINOL:	1,1'-bi-2-naftol
Bn:	benzil
Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonil
BSM:	bis(fenilsulfonil)metà
Bu:	butil
cat.:	catalitzador
CCP:	cromatografia en capa prima
CD:	cinconidina
CN:	cinconina
conc.:	concentració
conv.:	conversió
d:	doblet
DABCO:	1,4-diazabiclo[2.2.2]octà
DBU:	1,8-diazabiclo[5.4.0]undec-7-è.
DCC:	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DKR:	<i>dynamic kinetic resolution</i> ; resolució cinètica dinàmica
descomp.:	descomposició
(DHQ)₂AQN:	dièter antraquinon-1,4-diílic de la hidroquinina
(DHQ)₂PHAL:	dièter ftalazin-1,4-diílic de la hidroquinina
(DHQ)₂PYR:	dièter 2,5-difenil pirimidina-4,6-diílic de la hidroquinina
(DHQD)₂AQN:	dièter antraquinon-1,4-diílic de la hidroquinidina
(DHQD)₂PHAL:	dièter ftalazin-1,4-diílic de la hidroquinidina
(DHQD)₂PYR:	dièter 2,5-difenil pirimidina-4,6-diílic de la hidroquinidina
diast.:	diastereòmer
dis.:	dissolvent

DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DME:	1,2-dimetoxietà
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfòxid
E:	electròfil
ECD:	<i>electronic circular dichroism</i> ; dicroisme circular electrònic
ee:	excés enantiomèric
ent.:	entrada
epi:	epímer
equiv.:	equivalents
Et:	etil
EWG	<i>electron-withdrawing group</i> , grup atraient d'electrons
FBDT:	2-fluoro-1,1,3,3-tetraòxid de 1,3-benzoditiol
FBSM:	fluorobis(fenilsulfonil)metà
FMOC:	9-fluorenilmetiloxicarbonil
FSM:	fluoro(fenilsulfonil)metà
GC:	cromatografia de gasos.
GP:	grup protector
h.:	heptet
HOMO:	<i>highest occupied molecular orbital</i> ; orbital molecular ocupat de més alta energia
HPLC:	<i>high performance liquid chromatography</i> ; cromatografia líquida d'alta eficàcia.
HRMS-ESI:	<i>high resolution mass spectrometry-electrospray ionization</i> ; espectroscòpia de masses d'alta resolució-ionització per electroesprai
IPA:	alcohol isopropílic
IR:	espectroscòpia d'infraroig
LUMO:	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> ; orbital molecular desocupat de més baixa energia
LG	<i>leaving group</i> ; grup sortint.
m:	multiplet
major.:	majoritari
MBH:	Morita-Baylis-Hillman
mCPBA:	àcid <i>meta</i> -cloroperbenzoic
Me:	metil
minor.:	minoritari
MMFF:	<i>molecular mechanics force field</i> ; camp de força per a mecànica molecular
n.d.:	no determinat
nOe:	<i>nuclear Overhauser effect</i> ; efecte nuclear Overhauser
Nu:	nucleòfil
PCC:	clorocromat de piridini
P_f:	punt de fusió
Pr:	propil
q:	quadruplet
QD:	quinidina
QN:	quinina
sat.:	saturat
r.d.:	relació diastereomèrica

rdt.:	rendiment
RMN:	ressonància magnètica nuclear
sa:	senyal ample.
SOMO:	<i>singly occupied molecular orbital</i> ; orbital molecular ocupat per un electró
T:	temperatura
t:	triplet
t.:	temps
t.a.:	temperatura ambient
TADDOL:	$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5dimetanol
TBME:	<i>tert</i> -butil metil èter
TBS:	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TD-DFT:	<i>time dependent-density functional theory</i> ; teoria del funcional de la densitat depenent del temps
Tf:	trifluorometansulfonil
TFA:	àcid trifluoroacètic
THF:	tetrahidrofurà
TMS:	trimetilsilil

Capítol 1.
Introducció a l'organocatàlisi asimètrica



Capítol 1. Introducció a l'organocatàlisi asimètrica

1.1. El naixement de l'organocatàlisi asimètrica

La utilització de petites molècules orgàniques quirals com a catalitzadors per a la construcció estereoselectiva de diferents compostos es coneix com l'organocatàlisi asimètrica.¹ Malgrat que al llarg del segle XX ja s'havien desenvolupat algunes transformacions químiques enantioselectives que empraven exclusivament molècules orgàniques quirals com a promotores de la reacció², no va ser fins l'any 2000 quan es van publicar, independentment, dos treballs que van assentar les bases d'aquesta nova disciplina.

Per una banda Benjamin List, Richard A. Lerner i Carlos F. Barbas III³ van demostrar que quantitats catalítiques de l'aminoàcid proteogènic L-prolina (**I**) promouen eficientment la reacció aldòlica directa entre l'acetona (**1a**) i diferents aldehids (**2**) (Figura 1).

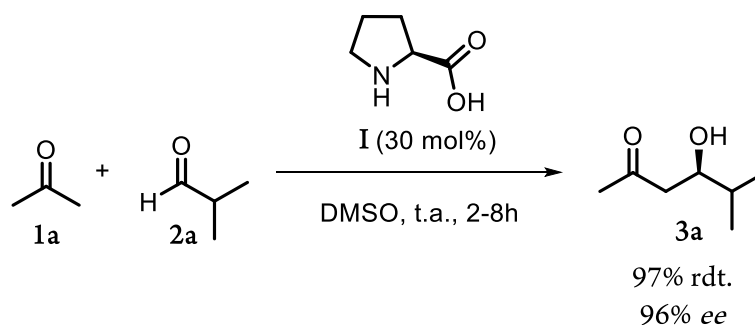


Figura 1. Reacció aldòlica directa i intermolecular entre acetona (**1a**) i l'aldehid isobutílic (**2a**) catalitzada per L-prolina (**I**).

Per altra banda David W. C. MacMillan i col.laboradors⁴ van desenvolupar la primera reacció de Diels-Alder asimètrica entre aldehyds α,β -insaturats (**5**) i diferents diens (**4**), catalitzada per la imidazolidinona quirals **II** (Figura 2).

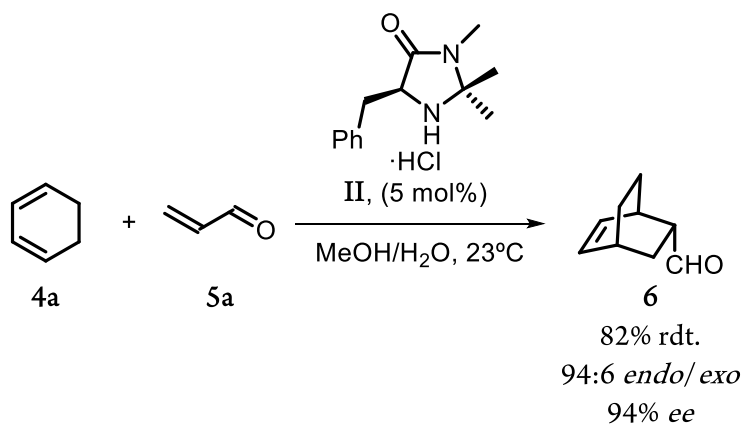


Figura 2. Reacció de Diels-Alder asimètrica entre l'aldehyd acrílic (**5a**) i l'1,3-ciclohexadiè (**4a**) catalitzada per la imidazolidinona quirals **II**.

A la Figura 3 es mostra la cronologia del desenvolupament de l'organocatàlisi asimètrica: des dels primers treballs esporàdics realitzats al llarg del segle XX, fins a la publicació dels principals descobriments durant la primera dècada del segle XXI, per al desenvolupament i consolidació de l'organocatàlisi asimètrica com a metodologia sintètica útil i complementària.

Atesos els múltiples avantatges que presenta aquesta jove disciplina, tals com evitar l'ús de metalls, emprant catalitzadors senzills, barats, fàcils d'obtenir i innocus, en condicions de reacció generalment suaus i robustes, en un període d'una mica més de 10 anys, l'organocatàlisi asimètrica ha experimentat un creixement exponencial com a eina potent i alternativa per a la síntesi orgànica. De fet, actualment, aquesta metodologia ja està considerada com "el tercer pilar" de la catàlisi enantioselectiva, juntament amb la biocatàlisi i la catàlisi metàl·lica, i ha estat utilitzada per a l'obtenció d'intermedis clau en síntesis totals de productes naturals complexos.⁵

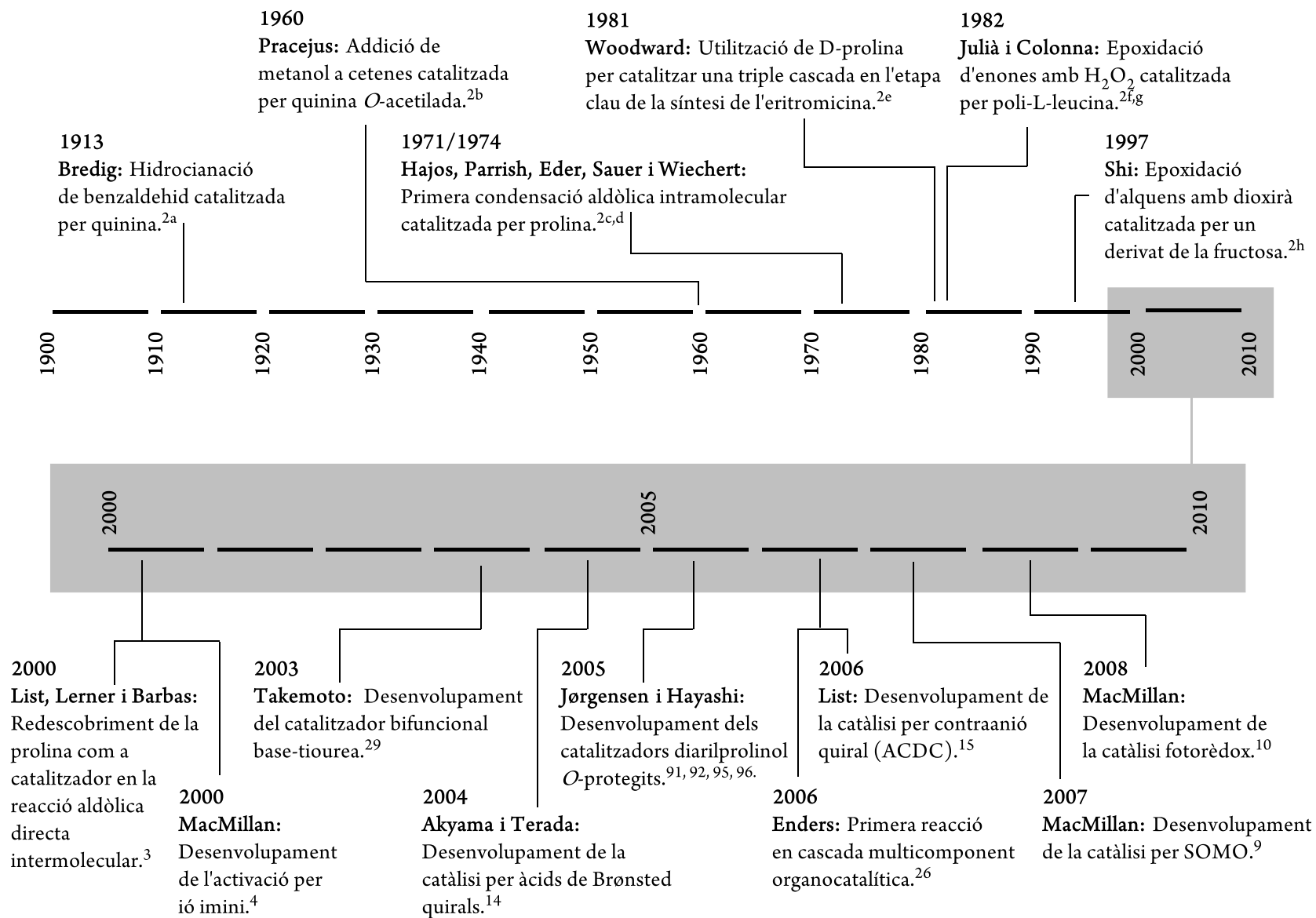


Figura 3. Cronologia del desenvolupament de l'organocatàlisi asimètrica.

Una altra característica que pot explicar l'èxit de l'organocatàlisi asimètrica és la diversitat de modes d'activació que s'han desenvolupat, en molts casos complementaris amb els modes d'activació clàssics de la química organometal·lica. Així, la irrupció de l'organocatàlisi ha permès desenvolupar noves reaccions que fins al moment no eren possibles. Per altra banda, la relativa simplicitat dels catalitzadors utilitzats i en conseqüència dels estats de transició de les reaccions que participen, ha contribuït a la generació de models mecanístics que permeten racionalitzar, i en alguns casos fins i tot preveure, el resultat estereoselectiu de cada transformació. Des d'una perspectiva mecanística, els diferents modes d'activació es poden classificar mitjançant dos criteris: segons el caràcter covalent^{6,7,8,9,10,11,12} o no covalent^{13,14,15,16,17,18} de la interacció entre el catalitzador i el substrat, i segons la naturalesa química del catalitzador (àcid de Lewis, base de Lewis, àcid de Brønsted i base de Brønsted). A la Figura 4 es mostra una classificació dels diferents modes d'activació existents en organocatàlisi asimètrica segons el primer criteri. No obstant, cal tenir en compte que hi ha organocatalitzadors que poden actuar simultàniament mitjançant interaccions covalents i no covalents (com ara els aminoàcids o els àcids fosfòrics) o amb una naturalesa àcid-base dual (com ara els catalitzadors bifuncionals que actuen com a àcid de Lewis i base de Brønsted).

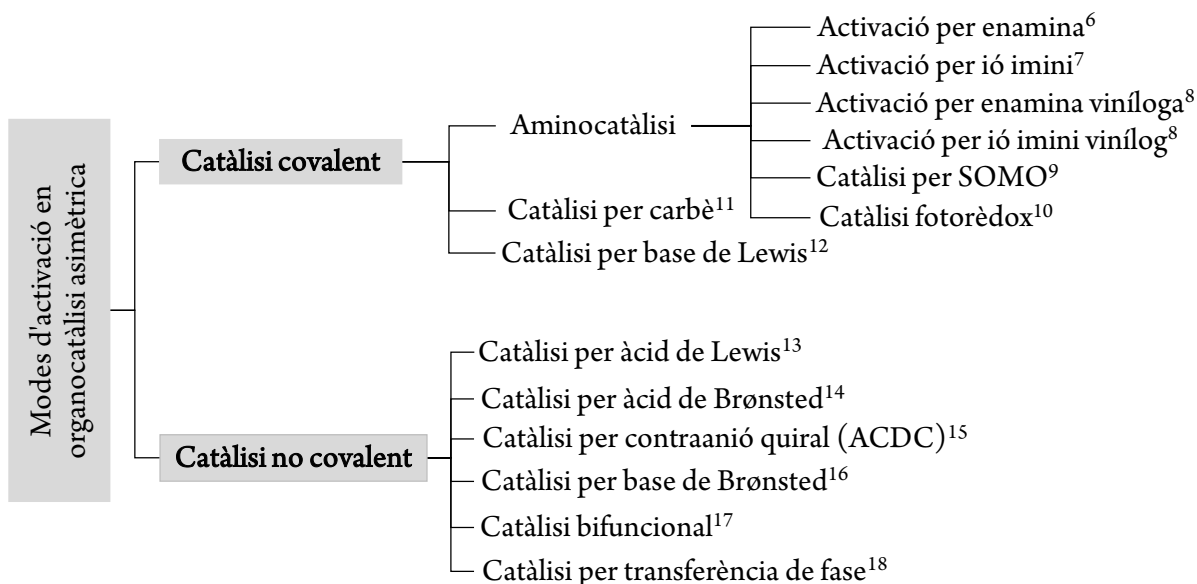


Figura 4. Classificació dels modes d'activació en organocatàlisi asimètrica segons la interacció entre el catalitzador i el substrat.

Seguidament, es descriuran breument els principals modes d'activació en organocatàlisi asimètrica emprats en el treball experimental de la present Tesi Doctoral.

1.2. Modes d'activació en organocatàlisi asimètrica

1.2.1. Catàlisi covalent

1.2.1.1. Aminocatàlisi

Un dels principals focus d'estudis en organocatàlisi asimètrica ha sigut l'activació de compostos carbonílics mitjançant amines. Des dels treballs pioners de principis de segle^{3,4} fins a l'actualitat, un gran gruix de noves transformacions i modes d'activació desenvolupats aprofiten la particular reactivitat de les amines. El principi de l'aminocatàlisi emula l'activació "clàssica" de compostos carbonílics mitjançant àcids de Lewis metàl·lics (Figura 5, dalt), on la unió reversible de l'àcid de Lewis (AL) a un sistema π aïllat (1/2) o conjugat (5/12) promou una redistribució de la densitat de càrrega al voltant de l'àtom metàl·lic carregat positivament. Així, la condensació reversible de l'amina (7) amb el compost carbonílic (Figura 5, baix) forma un ió imini (10, 14) carregat positivament, mimetitzant la situació electrònica dels orbitals π en la catàlisi metàl·lica (8, 13) on l'energia de l'orbital molecular desocupat més estable (LUMO) disminueix.

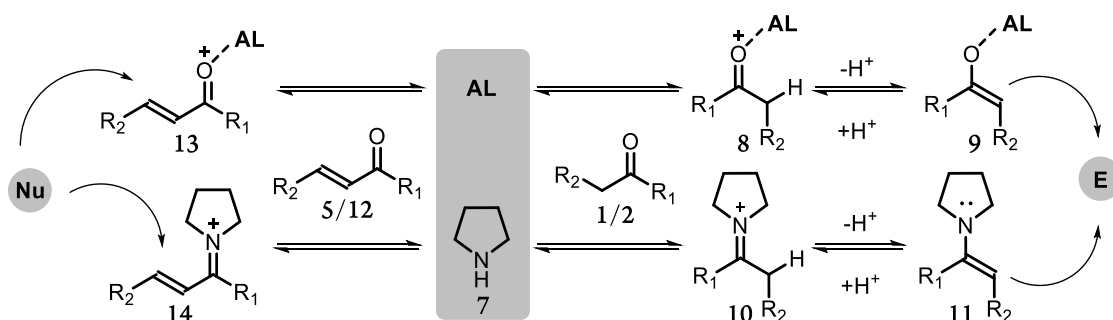


Figura 5. Comparació de l'activació de compostos carbonílics mitjançant àcids de Lewis (dalt) i mitjançant aminocatàlisi (baix). [AL]: Àcid de Lewis. [E]: Electròfil. [Nu]: Nucleòfil.

En el cas de sistemes π conjugats, com ara compostos carbonílics α,β -insaturats (5/12), la redistribució de càrrega induïda per la formació de l'ió imini (14) augmenta l'electrofilia del carboni en β , facilitant així l'addició de nucleòfils. En el cas de sistemes π aïllats, com ara aldehids (2) o cetones (1), la generació de l'ió imini (10) i la subseqüent disminució energètica del LUMO provoca un augment de l'acidesa del protó en α . La ràpida eliminació d'aquest protó genera l'enamina 11, on l'energia de l'orbital molecular ocupat de més alta energia (HOMO) s'incrementa i en conseqüència també la nucleofília del carboni en α . Aquesta enamina (11), un equivalent sintètic d'un enolat metàl·lic (9), es capaç d'atacar a diferents electròfils.

Així doncs, tant la reacció aldòlica directa desenvolupada per List, Lerner i Barbas,³ com la reacció de Diels-Alder desenvolupada pel grup de MacMillan,⁴ a més d'oferir aproximacions alternatives, asimètriques i catalítiques per a dues transformacions clàssiques de la química orgànica, van assentar les bases de dos dels principals modes d'activació en organocatàlisi asimètrica: l'activació per enamina (o augment de l'energia de l'HOMO) i l'activació per ió imini (o disminució de l'energia del LUMO).

1.2.1.1.1. Activació per enamina

La catàlisi per enamina ha esdevingut un dels modes d'activació més emprats i àmpliament estudiats,⁶ permetent la α -funcionalització enantioselectiva d'aldehids i cetones enolitzables amb una gran varietat d'electròfils. A la Figura 6 es mostra el cicle catalític general per aquest mode d'activació.

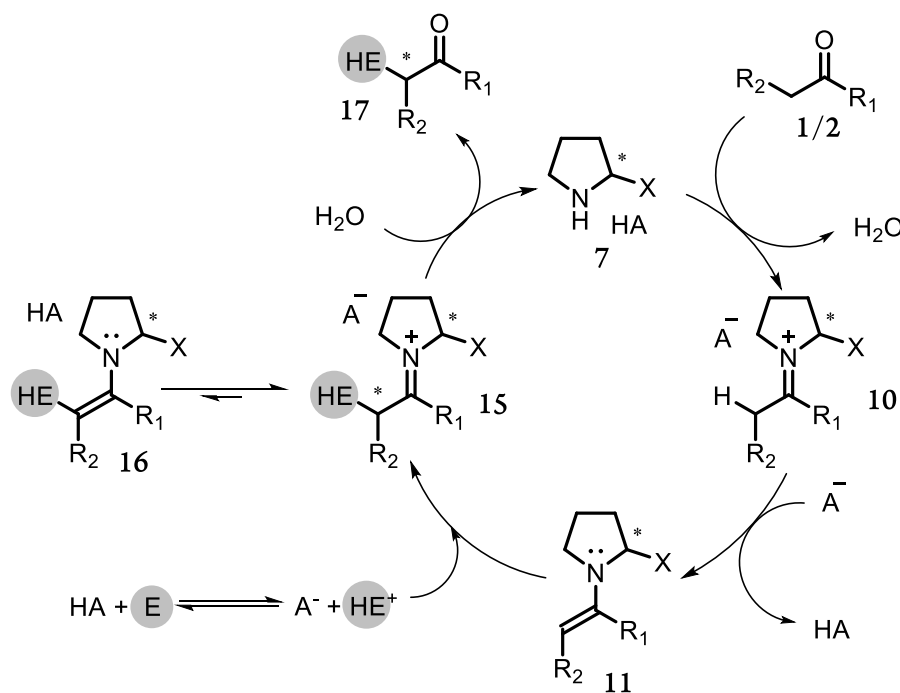


Figura 6. Mecanisme general per a la α -funcionalització de compostos carbonílics (1/2) mitjançant catàlisi per enamina.

El cicle comença amb la condensació entre el compost carbonílic 1/2 i l'aminocatalitzador 7 (s'ha escollit la pirrolidina quiral 2-subsituïda com el tipus de catalitzador més representatiu per a aquest tipus d'activació) promoguda per àcid (HA), per formar l'ion imini 10. Seguidament, la ràpida desprotonació en α per part de la base conjugada del cocatalitzador àcid (A^-) genera

l'enamina nucleofílica **11** que ataca l'electròfil, generalment protonat (HE^+). Cal tenir present que aquesta protonació pot tenir lloc abans o durant l'atac nucleofílic. La formació del nou enllaç genera el segon ió imini **15**, la hidròlisi del qual allibera el producte final **17** i regenera l'aminocatalitzador **7** i l'àcid (HA), que entraran en un nou cicle catalític. El cocatalitzador de tipus àcid de Brønsted (HA) pot ser un dissolvent pròtic (aigua, alcohols), un àcid extern afegit o bé un grup funcional present en l'aminocatalitzador **7** (per exemple el grup carboxílic d'un aminoàcid, com ara el de la prolina).

L'eficiència del cicle catalític es basa en el control sobre tres factors importants: (a) la generació ràpida i quantitativa de l'ió imini **10**; (b) la formació regiò- i estereocontrolada de la *anti*-(*E*)-enamina **11** a partir de l'ió imini **10**; (c) el control en l'estereoselectivitat de l'atac de l'enamina **11** sobre l'electròfil. A part, per al correcte desenvolupament del cicle catalític, s'han de complir dues condicions més: (d) la hidròlisi de l'ió imini **15** per furnir el producte final **17** ha de ser més ràpida que la seva α -desprotonació per generar l'enamina **16** (degut a l'augment de l'impediment estèric després de l'addició de l'electròfil, la desprotonació sobre **15** és molt més lenta que sobre **10** i aquest factor no acostuma a ser problemàtic); (e) la reacció entre el catalitzador **7**, una amina nucleofílica, i l'electròfil (E) ha de ser o bé molt més lenta que la condensació amb el carbonil ($1/2$) o bé reversible, per evitar la desactivació del catalitzador.

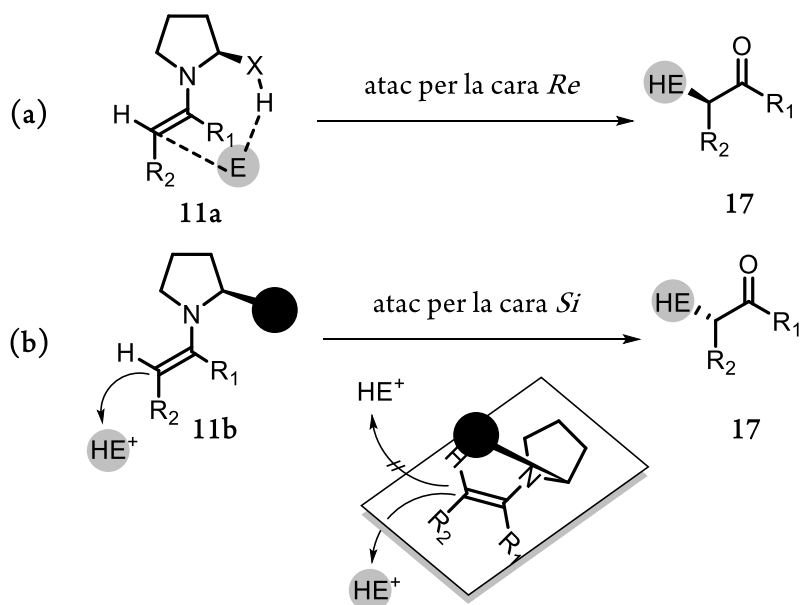


Figura 7. Models estereoquímics per a l' α -funcionalització de compostos carbonílics mitjançant catàlisi per enamina: (a) model de Houk-List; (b) model estèric.

El curs estereoquímic de l'atac de l'enamina **11** sobre l'electròfil pot ser fàcilment predit en funció de la naturalesa del catalitzador (Figura 7). Si el substituent en C2 de la pirrolidina quiral posseeix un grup director capaç de formar un enllaç d'hidrogen (com ara un àcid carboxílic, una amida o una amina protonada), l'atac de l'enamina **11a** té lloc de manera intramolecular per la mateixa cara en la que es troba el substituent quiral (cara *Re*) a través d'un estat de transició cíclic (Figura 7, a) per fornir el producte **17**. Si per contra, el substituent quiral del catalitzador no presenta protons àcids, aquest dirigeix l'atac de l'enamina **11b** per factors purament estèrics (Figura 7, b). Així, la cara *Re* de l'enamina en la que es troba el substituent voluminos és bloquejada i l'atac té lloc per la cara inferior *Si*, fornint el producte **17** amb la selectivitat oposada.

1.2.1.1.2. Activació per ió imini

La catàlisi per ió imini⁷ és un altre concepte clau en el desenvolupament de l'aminocatàlisi i juntament amb la catàlisi per enamina són segurament els dos modes d'activació més utilitzats en organocatàlisi asimètrica.

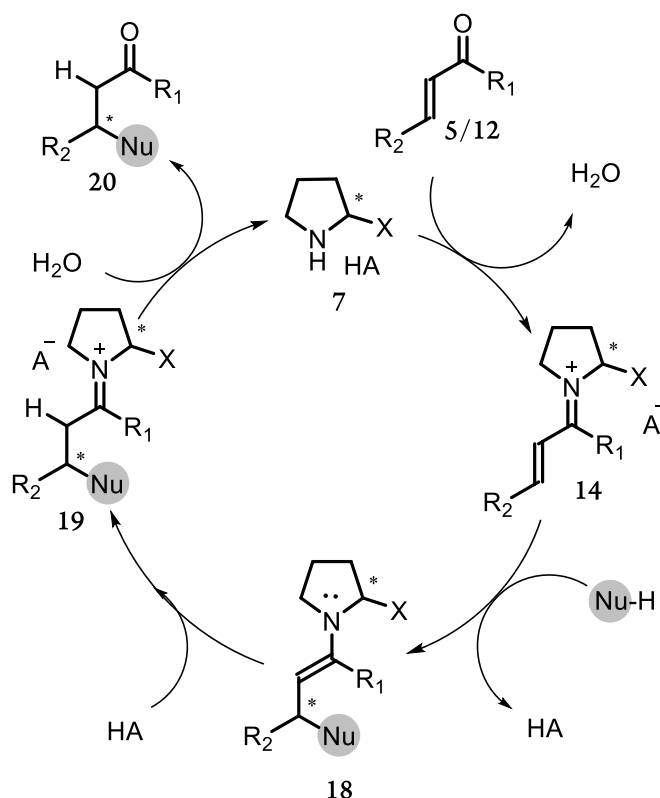


Figura 8. Mecanisme general per a la β -funcionalització de compostos carbonílics α,β -insaturats (**5/12**) mitjançant catàlisi per ió imini.

Malgrat que els primers exemples d'activació mitjançant ió imini van estar centrats en el desenvolupament de reaccions de cicloadició, tals com la reacció de Diels-Alder⁴ entre enals i diens o la ciclació 1,3-dipolar entre enals i nitrones,¹⁹ aquesta estratègia es va estendre ràpidament a addicions de Michael²⁰. Actualment l'activació per ió imini s'ha establert com una estratègia general per a la β -funcionalització de compostos carbonílics α,β -insaturats (**5/12**) mitjançant addicions conjugades asimètriques.

El cicle catalític general per a aquest mode d'activació es mostra en la Figura 8. La primera etapa és la condensació entre l'aminocatalitzador **7** i el compost carbonílic α,β -insaturat **5/12** promoguda per àcid (HA), per formar **14**. L'ió imini insaturat **14**, més electrofílic que el compost carbonílic α,β -insaturat de partida (**5/12**), rep l'atac del nucleòfil i es forma l'enamina **18**. La subseqüent protonació de **18** genera l'ió imini **19** que en ser hidrolitzat allibera el producte final **20** i regenera el catalitzador (**7**) i el cocatalitzador àcid (HA) que tornaran a entrar al cicle catalític. Malgrat que hi ha alguns exemples de catàlisi per ió imini amb amines quirals que posseeixen un grup àcid director,²¹ generalment els millors resultats s'obtenen en emprar amines quirals substituïdes amb grups voluminosos no àcids.

El curs estereoquímic de la reacció pot ser predit segons el model que es mostra en la Figura 9; el nucleòfil ataca a l'ió imini (*E*)-**14** en la conformació *s-trans* energèticament més estable,²² sobre la cara oposada en la que es troba situat el grup voluminos del catalitzador.

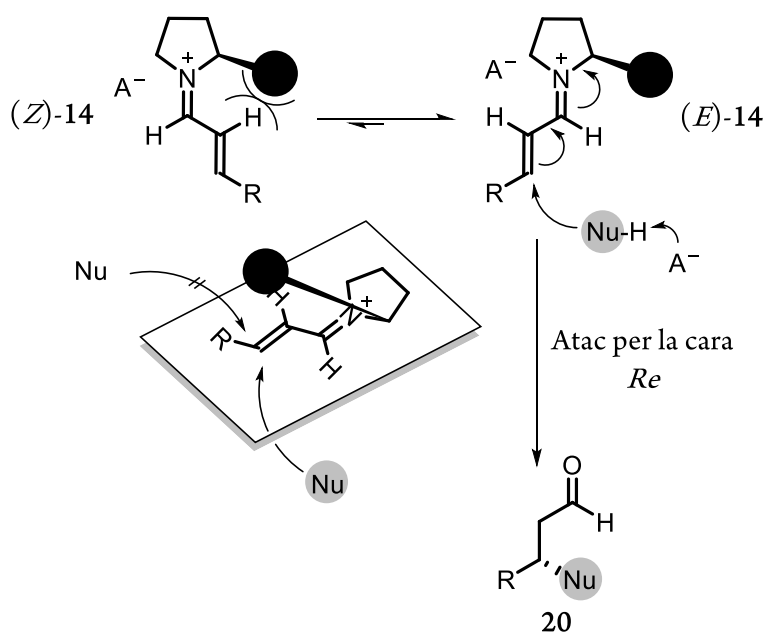


Figura 9. Model estereoquímic per a la β -funcionalització de compostos carbonílics α,β -insaturats (**5/12**) mitjançant catàlisi per ió imini.

1.2.1.1.3. Reaccions en cascada: combinació de l'activació per ió imini i l'activació per enamina

La síntesi de productes naturals que posseeixen un esquelet carbonat complex i una estructura tridimensional ben definida és actualment un dels principals reptes de la síntesi orgànica.⁵ La complexitat estructural d'aquets compostos normalment està relacionada amb l'activitat biològica que desenvolupen. Contràriament a la biosíntesi de productes naturals que té lloc a través de cicles catalítics altament controlats i efectius, la construcció de productes complexos mitjançant els mètodes tradicionals es basa en seqüències sintètiques amb diverses etapes, on normalment és necessari l'aïllament i la purificació de cada intermedi. El desenvolupament de noves metodologies que permetin la construcció de més d'un enllaç en un sol pas sintètic de manera estereocontrolada i catalítica, ha despertat, en els darrers anys, un gran interès en la comunitat química degut als beneficis que presenta: eficiència catalítica, ja que un sol catalitzador és capaç de participar en la formació de més d'un enllaç; reducció del nombre d'operacions manuals, dels reactius necessaris, dels residus generats i de l'energia utilitzada, ja que s'eviten etapes de protecció-desprotecció i purificació. Per tant, aquesta estratègia contribueix al desenvolupament de processos químics econòmicament més sostenibles i més respectuosos amb el medi ambient.

Des d'un punt de vista terminològic, hi ha una certa controvèrsia. Tietze^{23a,b} defineix les "reaccions dòmino" com aquelles reaccions que comporten la formació de dos o més enllaços nous en les mateixes condicions de reacció, sense addició de cap altre reactiu o catalitzador, i que la formació d'un enllaç determinat és fruit de la funcionalitat generada mitjançant la formació o fragmentació d'un enllaç en l'etapa anterior. Nicolaou^{23c} per la seva banda defineix les "reaccions tàndem" com aquelles reaccions que comporten la formació de dos o més enllaços sobre el mateix substrat però que una és independent de l'altre. Malgrat la diferent terminologia proposada, les diferències entre una i altra son molt subtils, en molts casos difícils de precisar i generalment en la bibliografia s'empren indistintament els temes "cascada", "dòmino" i "tàndem". En la present memòria s'utilitzarà el terme "reacció en cascada" per a definir el procés en el qual es formen dos o més enllaços nous en una sola operació manual sense comptar l'etapa final de purificació. La qualitat i importància d'una reacció en cascada es pot avaluar segons el nombre d'enllaços formats i la complexitat estructural de la molècula generada.

En aquest context l'organocatàlisi asimètrica no ha sigut una excepció i les reaccions en cascada organocatalítiques han esdevingut una eina molt potent per a la síntesi de molècules complexes

de manera més eficient i sostenible.²⁴ Recentment, Jørgensen i col·laboradors²⁵ han proposat un nou sistema de classificació i nomenclatura de les reaccions *one-pot* organocatalítiques, el qual descriu sistemàticament i quantifica l'eficiència de la transformació global. En aquest sistema les diferents metodologies són classificades segons la posició relativa on es troba l'etapa estereoselectiva dins de la seqüència sintètica, el nombre d'operacions manuals requerides i el nombre global d'enllaços nous formats. Així, segons la nomenclatura proposada per Jørgensen i col·laboradors, les reaccions en cascada estan classificades en la "Classe A-1", on "Classe A" indica que l'etapa estereoselectiva té lloc en la primera operació manual i "1" indica el nombre total d'operacions manuals.

L'acurat coneixement dels mecanismes que governen els diferents modes d'activació en aminocatàlisi i el fet que alguns catalitzadors siguin compatibles amb diferents modes d'activació ha permès la integració de diversos modes d'activació en seqüències sintètiques més elaborades. L'any 2006, Enders i col·laboradors²⁶ van demostrar l'enorme potencial d'aquesta estratègia en desenvolupar una reacció multicomponent en cascada organocatalítica que permet, en una sola etapa sintètica, la construcció de derivats del ciclohexè amb quatre centres estereogènics i un elevat nivell d'estereocontrol (Figura 10).

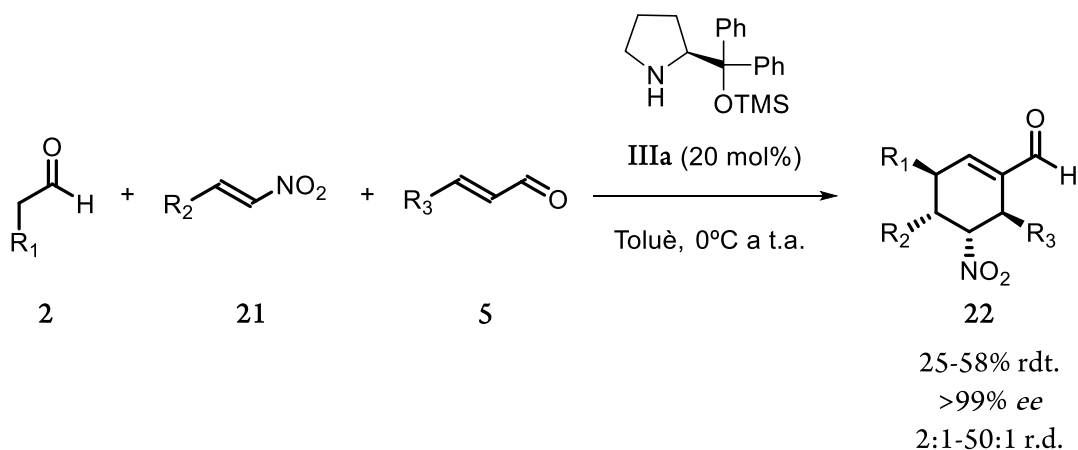


Figura 10. Reacció multicomponent en triple cascada per a la síntesi de derivats del ciclohexè (**22**).

Una estratègia molt utilitzada per al desenvolupament de reaccions en cascada és la seqüència d'activació ió imini/enamina, que permet la α,β -funcionalització asimètrica de compostos carbonílics α,β -insaturats (**5/12**). Durant la present tesis doctoral s'han desenvolupat dues metodologies basades en aquesta estratègia. El mecanisme general es mostra en la Figura 11.

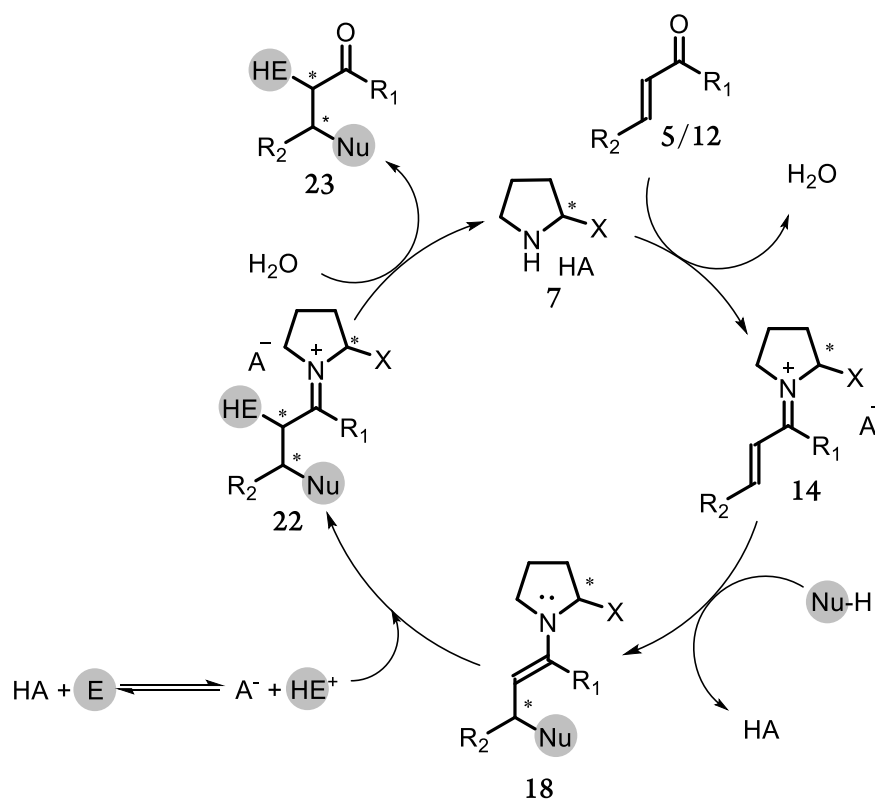


Figura 11. Mecanisme general per a la α,β -funcionalització compostos carbonílics α,β -insaturats (5/12) mitjançant activació seqüencial per ió imini/enamina.

En primer lloc el compost carbonílic insaturat 5/12 i el catalitzador 7 condensen mitjançant catàlisi àcida (HA) per formar l'ió imini insaturat 14. Aquest rep l'atac conjugat del nucleòfil i es forma l'enamina 18. Si en el medi de reacció hi ha present un electròfil adequat, l'enamina nucleofílica 18 pot ser interceptada per aquest electròfil, tot formant l'ió imini 22. Finalment, la hidròlisi de 22 allibera el producte α,β -funcionalitzat 23 i regenera el catalitzador (7) i el cocatalitzador àcid (HA).

1.2.1.2. Catàlisi per base de Lewis

La catàlisi per Base de Lewis o també coneguda com catàlisi nucleofílica ha sigut extensament utilitzada per a desenvolupar una gran varietat transformacions organocatalítiques.¹² Com a catalitzadors es poden emprar amines, *N*-òxids d'amines, òxids de fosfines, sulfurs o fosfines quirals. Tots ells tenen en comú que posseeixen un parell d'electrons no enllaçant amb el que interaccionen amb el substrat.

És difícil representar un mecanisme general per a aquest tipus de catàlisi ja que cada reacció i catalitzador determinat transcorre mitjançant un mecanisme específic. En general, però, les reaccions catalitzades per base de Lewis es poden classificar en dos grans grups:

- a) $n-\pi^*$: La interacció del parell d'electrons no enllaçant del catalitzador (n) es produeix en un orbital π^* del substrat.
- b) $n-\sigma^*$: La interacció del parell d'electrons no enllaçant del catalitzador (n) es produeix en un orbital σ^* del substrat.

En la present tesi doctoral s'ha explotat aquest tipus de catàlisi per a l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman,²⁷ emprant com a catalitzadors amines quirals. El mecanisme general per a aquesta transformació concreta es mostra a la Figura 12.

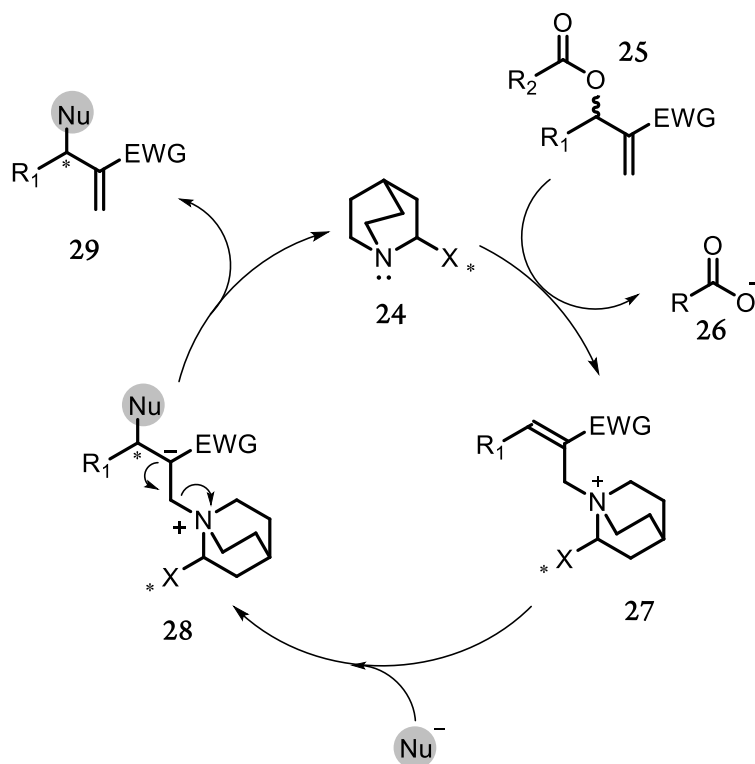


Figura 12. Mecanisme general per a la substitució al·lílica asimètrica de derivats de Morita-Baylis-Hillman.

La primera etapa és l'atac conjugat de la base de Lewis quiral **24** al derivat de l'adducte de Morita-Baylis-Hillman **25** amb la subseqüent ionització del grup sortint **26** a través d'una reacció tipus S_N2' . En partir del compost **25** en forma racèmica, aquest primer pas és formalment una resolució cinètica dinàmica en la que els dos enantiòmers de **25** forneixen el mateix intermedi activat **27**.

Acte seguit el nucleòfil ataca estereoselectivament l'intermedi **27** a través d'una altra reacció del tipus S_N2' , que allibera el producte al·lílic alquilat **29** i regenera el catalitzador **24**.

1.2.2. Catàlisi no covalent

1.2.2.1. Catàlisi per activació bifuncional

El concepte de la catàlisi asimètrica bifuncional, en la que el catalitzador és capaç d'activar simultàniament els dos reactius mitjançant interaccions àcides i bàsiques simultànies, ha sigut un altre concepte clau en el desenvolupament de noves metodologies en organocatàlisi asimètrica.

Ja en l'any 1989, en el marc de la investigació de la reacció de Diels-Alder entre antrona i *N*-metilmaleïmida catalitzada per diferents bases quirals, Riant i Kagan²⁸ van observar el requeriment estructural que el catalitzador posseís un grup hidroxil per tal d'obtenir el producte final amb un cert excés enantiomèric. Els millors resultats es van obtenir emprant quinidina i prolinol com a catalitzadors. Els autors van suggerir un hipotètic estat de transició en el que l'enolat de l'antrona estava associat a l'amina terciària protonada del catalitzador i a la vegada el grup hidroxil d'aquest estava associat amb un dels carbonils de la maleïmida mitjançant enllaç d'hidrogen, de tal manera que tant l'electròfil com el nucleòfil interaccionaven amb el catalitzador.

Aquesta idea però no es va estudiar a fons fins l'any 2003, quan Takemoto i col·laboradors²⁹ van dissenyar un nou catalitzador **IV** (Figura 13) constituït per un grup tiourea i una amina terciària separats mitjançant un esquelet quiral.

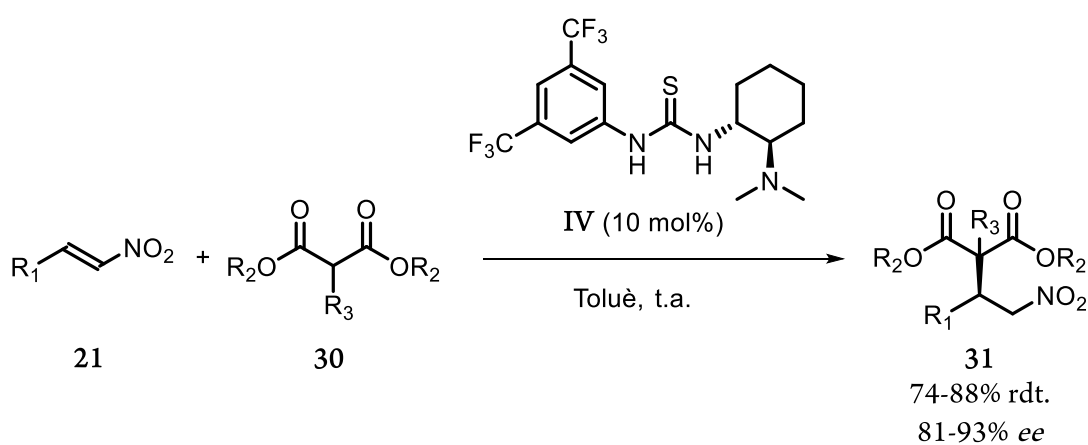


Figura 13. Addició conjugada de malonats (**30**) a β -nitroestirens (**21**) mitjançant catàlisi bifuncional.

La tiourea de Takemoto (**IV**) es va utilitzar per primer cop per catalitzar l'addició de Michael de malonats (**30**) a β -nitroestirens (**21**), obtenint els adductes de Michael **31** amb excel·lents resultats. Aquest treball va assentar les bases per aquest mode d'activació dual.

En la Figura 14 es mostra l'activació dual de l'electròfil i el nucleòfil per part d'un catalitzador bifuncional general base de Brønsted/àcid de Lewis.

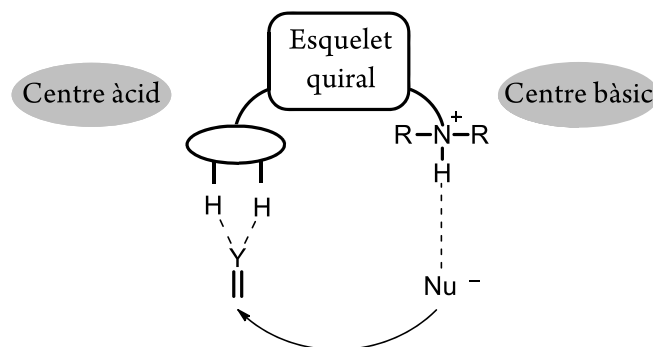


Figura 14. Estructura general d'un catalitzador bifuncional base de Brønsted/àcid de Lewis.

Capítol 2. Objectius



Capítol 2. Objectius

L'objectiu general de la present Tesi Doctoral és el desenvolupament i estudi de noves reaccions d'addició i substitució mitjançant l'organocatàlisi asimètrica. Més concretament, s'han abordat els següents objectius.

1. Desenvolupament i estudi d'un sistema catalític supramolecular basat en prolina no modificada i un cocatalitzador aquiral del tipus donador d'enllaç d'hidrogen, per a la millora de l'activitat catalítica de la prolina en la reacció aldòlica directa intermolecular.
2. Desenvolupament de noves reaccions de tipus Michael amb aldehids α,β -insaturats mitjançant activació per ió imini, per a la síntesi asimètrica de compostos fluorats.
3. Desenvolupament de nous processos en cascada, basats en una activació seqüencial ió imini/enamina, per a la construcció, en una sola operació sintètica, de sistemes carbocíclics complexos amb diversos centres estereogènics.
4. Estudi de la reacció nitrosoaldòlica asimètrica emprant oxindoles 3-subsstituïts no protegits com a nucleòfils, per a la síntesi de 3-aminooxindoles tetrasubsstituïts.
5. Desenvolupament de nous processos d'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman amb diferents nucleòfils carbonats.

Capítol 3.
Estudi de la reacció aldòlica catalitzada pel
sistema prolina-tiourea



Capítol 3. Estudi de la reacció aldòlica catalitzada pel sistema prolina-tiourea

3.1. Introducció

3.1.1 La reacció aldòlica catalitzada per prolina

Des del redescobriment de la prolina com a catalitzador en la reacció aldòlica asimètrica, directa i intermolecular³ l'any 2000, aquesta transformació clàssica està vivint una segona joventut. No obstant, el reconeixement de la prolina com a catalitzador en la reacció aldòlica ja havia sigut publicat a l'inici dels anys setanta, en el marc de la investigació industrial per a la síntesi asimètrica de la cetona de Wieland-Miescher (**33**), un intermedi clau en la síntesi total de diferents esteroides (**34**) com la cortisona, la progesterona o la noretindrona (Figura 15).

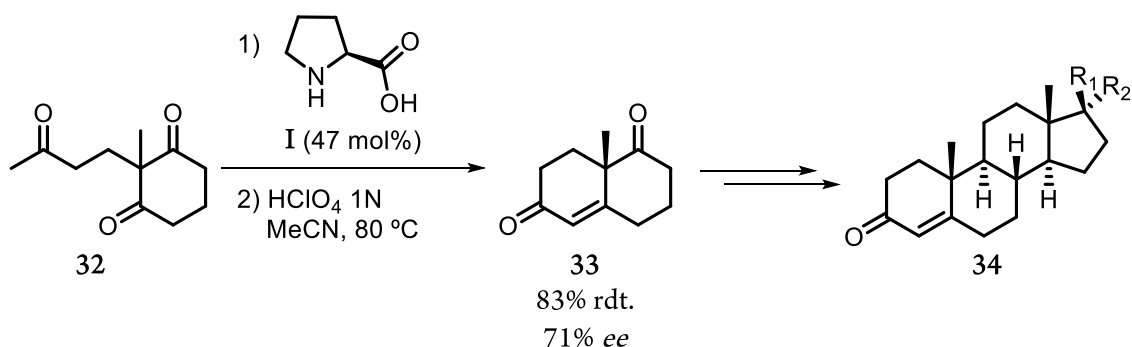


Figura 15. Reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert per a la síntesi de la cetona de Wieland-Miescher (**33**) mitjançant la reacció aldòlica intramolecular de **32** catalitzada per L-prolina (**I**).

Per una banda Hajos i Parrish^{2d} a Hoffman La Roche, i per altra Eder, Sauer i Wiechert^{2c} a Schering, van observar que la cetona de Wieland-Miescher (**33**) podia ser sintetitzada amb bons

rendiments i excessos enantiomèrics a partir de la reacció aldòlica intramolecular de la tricetona **32** catalitzada per l'aminoàcid natural L-prolina (**I**). Trenta anys després, dins d'una sèrie d'estudis bioorgànics sobre el mecanisme d'acció de les aldolases,³⁰ on la reacció aldòlica entre compostos carbonílics juga un paper central en el metabolisme dels sucres, es van posar de manifest les similituds mecanístiques entre la prolina i els enzims naturals, amb l'activació per enamina com a punt en comú. Aquestes observacions, juntament amb la reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,^{2c,d} van guiar a List, Barbas i Lerner³ cap a la possibilitat d'emprar prolina natural com a catalitzador per a la reacció aldòlica directa, asimètrica i intermolecular entre acetona i aldehids, i va suposar el naixement de l'activació per enamina i en conseqüència de l'organocatàlisi asimètrica.

Aquesta publicació va ser el tret de sortida de la cursa de l'organocatàlisi, i en qüestió de molt poc temps es van desenvolupar un gran nombre de reaccions aldòliques catalitzades per prolina³¹ (Figura 16).

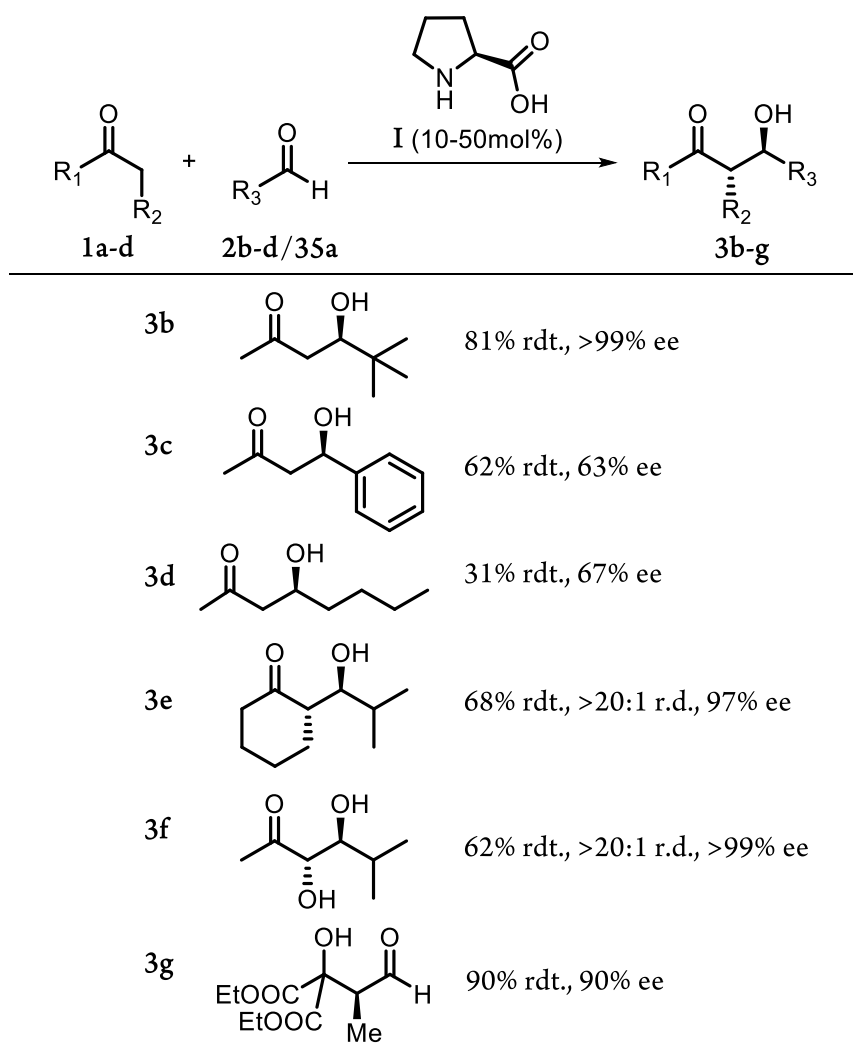


Figura 16. Reacció aldòlica entre cetones (**1a-d**) i aldehids (**2b-d/35a**) catalitzada per L-prolina (**I**).

En emprar acetona (**1a**) com a nucleòfil, els resultats de l'aldol final varien substancialment depenent de la naturalesa de l'aldehid. Com es pot observar en la Figura 16, en emprar aldehids alifàtics substituïts en α , com ara l'aldehid pivalic (**2b**), s'obtenen els productes amb rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents (**3b**: 81% rdt., >99% *ee*); en emprar aldehids aromàtics, com ara el benzaldehid (**35a**), s'obtéien els aldols amb rendiments i excessos enantiomèric més moderats (**3c**: 62% rdt., 60% *ee*); mentre que en utilitzen aldehids no substituïts en α ³² el rendiment del producte decau dramàticament degut a la crotonització (**3d**: 31% rdt., 67% *ee*). Seguidament, la reacció es va optimitzar per a diferents tipus de cetones, com ara la ciclohexanona³³ (**1b**), obtenint els aldols *anti* amb resultats excel·lents (**3e**: 68% rdt., 20:1 r.d., 97% *ee*); o la hidroxiacetona³⁴ (**1c**), fornint els 1,2-diols *anti* amb molt bona regió- i estereoselectivitats (**3f**: 62% rdt., >20:1 r.d., >99% *ee*). D'aquest últim treball cal destacar per una banda que va representar el primer exemple d'utilització d'hidroxiacetona no protegida com a donador en una reacció aldòlica, i per altre, la rellevància dels productes obtinguts: els 1,2-diols *anti*, difícilment accessibles mitjançant altres procediments catalítics.

Una limitació general en totes aquestes metodologies és la necessitat d'emprar un gran excés d'acetona (20-30 equiv. respecte a l'aldehid) per tal d'evitar l'autocondensació de l'aldehid.

Poc després es va avançar un pas més en demostrar-se que els aldehids podien funcionar controladament com a donadors. Barbas III i col·laboradors³⁵ van publicar la trimerització de l'acetaldehid per obtenir (5*S*)-hidroxi-(2*E*)-hexenal amb bona enantioselectivitat (90% *ee*) però amb rendiment molt moderat (10% rdt.). Seguidament Jørgensen i col·laboradors³⁶ van demostrar que diferents aldehids no ramificats en α podien reaccionar com a nucleòfils amb cetones activades no enolitzables (**1d**), representant el primer exemple de l'ús de cetones com a acceptors en la reacció aldòlica (**3g**, 90% de rdt., 90% *ee*).

El grup de MacMillan³⁷ va desenvolupar la primera reacció aldòlica creuada entre dos aldehids catalitzada per prolina (**I**), obtenint els dihidroxialdehids *anti* amb total regioselectivitat i excel·lent estereocontrol (fins a 24:1 r.d., fins a >99% *ee*). L'addició lenta de l'aldehid donador emprant DMF com a dissolvent fa viable la reacció, evitant l'autocondensació o crotonització del producte final. L'observació que el producte era resistent a la participació en una successiva reacció aldòlica va conduir al mateix grup a l'estudi de la reacció aldòlica creuada d'aldehids α -oxigenats protegits³⁸ (Figura 17).

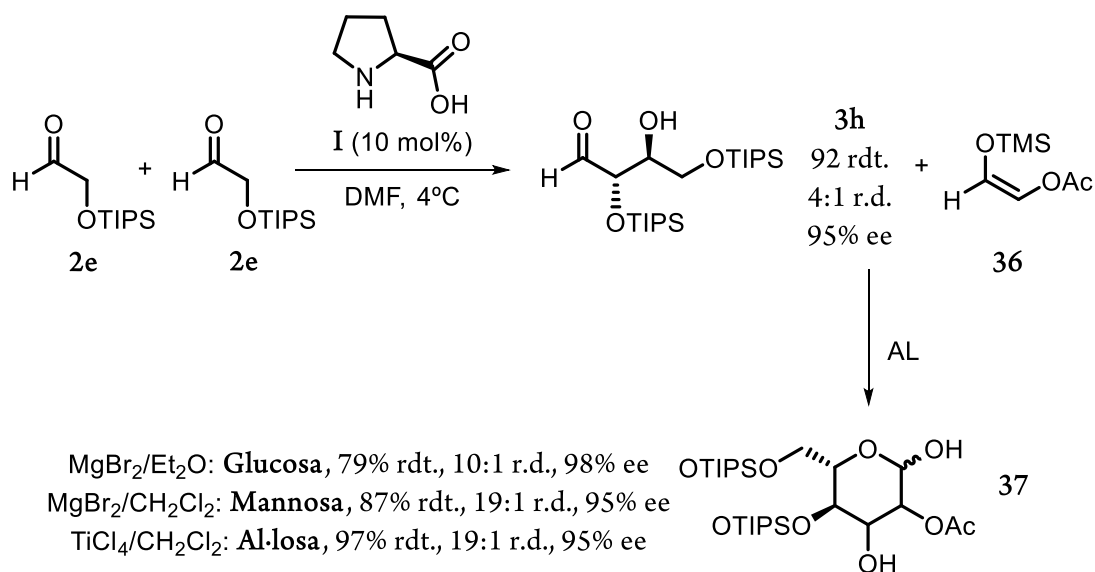


Figura 17. Síntesi total de diferents carbohidrats (**37**) mitjançant dues reaccions aldòliques consecutives.

Aquesta metodologia permet la síntesi estereoselectiva d'un seguit de poliols protegits ortogonalment i 1,2-diols *anti*monoprotegits, importants sintons per a la síntesi de carbohidrats (**3h**, 92% rdt., 4:1 r.d., 95% *ee*). Poc després MacMillan³⁹ va demostrar la seva utilitat sintètica en desenvolupar la síntesi total estereodivergent de diferents carbohidrats en només dues etapes sintètiques (Figura 17). L'acoblament de la reacció aldòlica creuada d'aldehids α -oxigenats protegits³⁸ amb una reacció aldòlica del tipus Mukayama amb l' α -oxienolsilà **36**, va permetre la síntesi *de novo* de diferents hexoses (**37**) variant només les condicions experimentals de la segona reacció. Successivament, es van desenvolupar diferents metodologies per a la síntesi de carbohidrats basades en reaccions aldòliques catalitzades per prolina.⁴⁰ Aquests treballs posen de manifest la capacitat de la prolina per participar en la construcció ràpida i estereodefinida de molècules complexes a partir de reactius aquirals senzills.

Hi ha diverses raons per les quals es pot afirmar que la prolina és un catalitzador excepcional: (a) és una molècula quiral, abundant, barata, i disponible en ambdues formes enantiomèriques; (b) és una molècula bifuncional, amb el grup amino i el grup àcid carboxílic que poden actuar com a base i àcid simultàniament, facilitant així transformacions específiques d'una manera anàloga a la catàlisi enzimàtica; (c) és un aminoàcid secundari i cíclic, amb un esquelet força rígid de pirrolidina; (d) el grup carboxílic pot actuar com a cocatalitzador de Brønsted general.

Malgrat tot, la prolina no és el catalitzador perfecte i té dos grans inconvenients: (a) presenta una baixa solubilitat en dissolvents orgànics comuns, cosa que fa necessari el seu ús amb altes càrregues catalítiques (típicament 20-30 mol%); i (b) presenta reaccions parasitàries, especialment amb aldehids aromàtics, que condueixen a la seva inactivació i per tant a una disminució del rendiment catalític.

L'origen de la selectivitat en la reacció aldòlica intermolecular catalitzada per prolina pot ser perfectament explicat mitjançant el model de Houk-List⁴¹ (Figura 18). Aquest, basat en càlculs teòrics i recolzat en evidències experimentals, ja va ser anticipat en les primeres publicacions en la matèria.^{3,33,34,36}

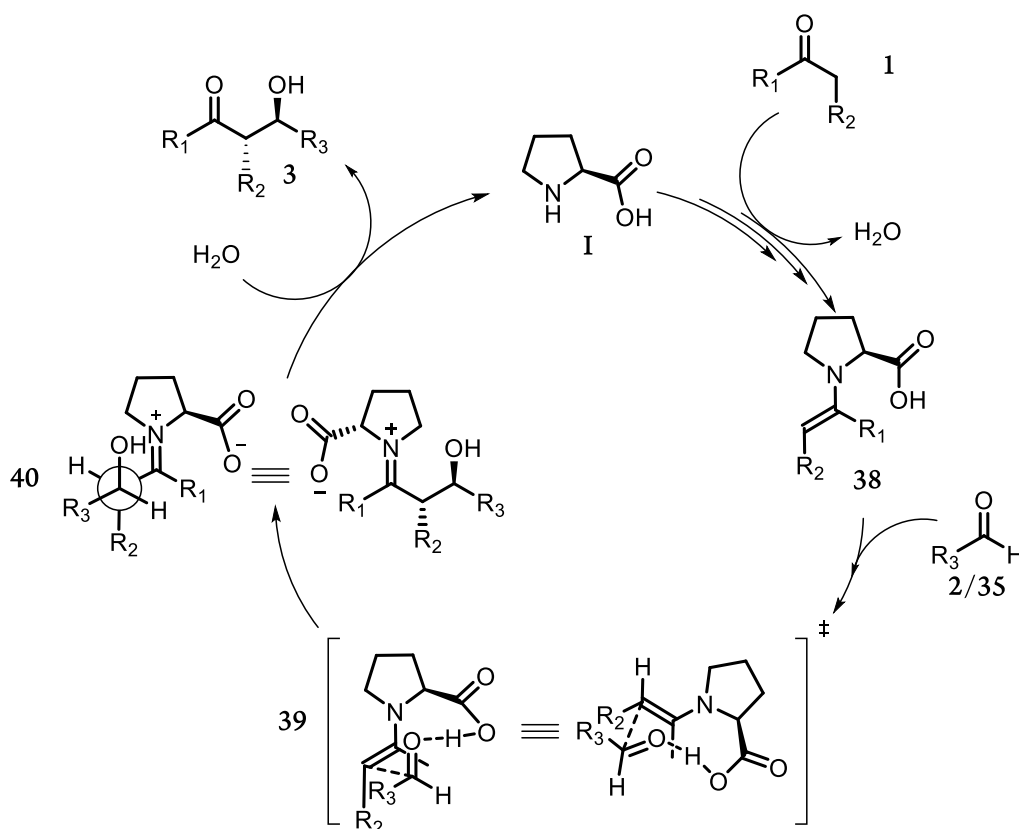


Figura 18. Model de Houk-List per la reacció aldòlica entre cetones (1) i aldehids (2/35) catalitzada per L-prolina (I). (R₁ s'ha omès de l'estat de transició 39 per claredat).

El model de Houk-List transcorre mitjançant un estat de transició de nou baules del tipus Zimmerman-Traxler (39). El grup carboxílic de la prolina dirigeix l'aproximació de l'al·dehid al centre reactiu mitjançant la formació específica d'un enllaç d'hidrogen. Aquest, d'una banda permet la preorganització dels substrats mitjançant un estat de transició altament estructurat (39), i de l'altra estabilitza l'alcòxid que es forma mitjançant una transferència sincrònica de

protó. Així, la (*E*)-enamina **38** adopta una conformació *anti* respecte al residu quiral de la prolina, mentre que l'aldehid (**2/35**) s'aproxima al centre nucleòfil per la cara *Re*, situant el substituent R_3 en posició pseudoequatorial per tal de minimitzar les interaccions amb els substituents de l'enamina (R_1 , R_2). Finalment, l'ió imini **40** és hidrolitzat tot regenerant el catalitzador i alliberant l'aldol *anti***3**.

El model de Houk-List també és capaç d'explicar satisfactòriament la selectivitat observada en la reacció de Mannich,⁴² la reacció nitrosoaldòlica,⁴³ la α -aminació d'aldehids⁴⁴ i la reacció de Michael entre cetones i nitroalquens,⁴⁵ catalitzades per prolina. Per tant, l'estat de transició de Houk-List aporta un model unificat per al curs estereoquímic en les reaccions de α -funcionalització de compostos carbonílics catalitzades per prolina, amb tres característiques generals: (a) el doble enllaç de l'enamina adopta una geometria (*E*); (b) la disposició relativa entre l'alquè i el grup carboxílic en la conformació reactiva de l'enamina és *anti*; (c) el grup carboxílic de la prolina dicta l'estereoselectivitat facial de l'atac i estableix la densitat de càrrega negativa que es forma mitjançant una transferència sincrònica de protó a l'electròfil.

L'any 2007, Seebach i Eschenmoser⁴⁶ van proposar un mecanisme alternatiu al de Houk-List (Figura 19) per a les reaccions catalitzades per prolina. Aquest es basa en l'observació experimental que mentre les enamines derivades de la prolina i el nucleòfil (Figura 18, **38**) mai havien sigut detectades,^{47,48} les corresponents oxazolidinones (Figura 19, **41**) han sigut observades espectroscòpicament (i en algun cas concret fins i tot aïllades) com a producte majoritari de la reacció entre prolina i el compost carbonílic, tant amb cetones⁴⁷ com amb aldehids.⁴⁹

Seebach i Eschenmoser proposen, en primer lloc, que la formació de l'oxazolidinona **41** entre la prolina (**I**) i el compost carbonílic (**1**) permet la solubilització de la prolina, altament insoluble en dissolvents orgànics comuns. El model prediu perfectament la regioselectivitat de l'addició en cetones asimètriques; l'oxazolidinona **41** més estable és la que situa el substituent petit (R_1) a la cara *endo* o còncava i el substituent gran (R_2) a la cara *exo* o convexa. Aquesta regla també determinarà el curs estereoquímic final de la reacció. Seguidament, l'oxazolidinona **41** col·lapsa formant l'ió imini zwitteriònic **42** amb una configuració *Z* entre el substituent R_2 i el carboxilat.

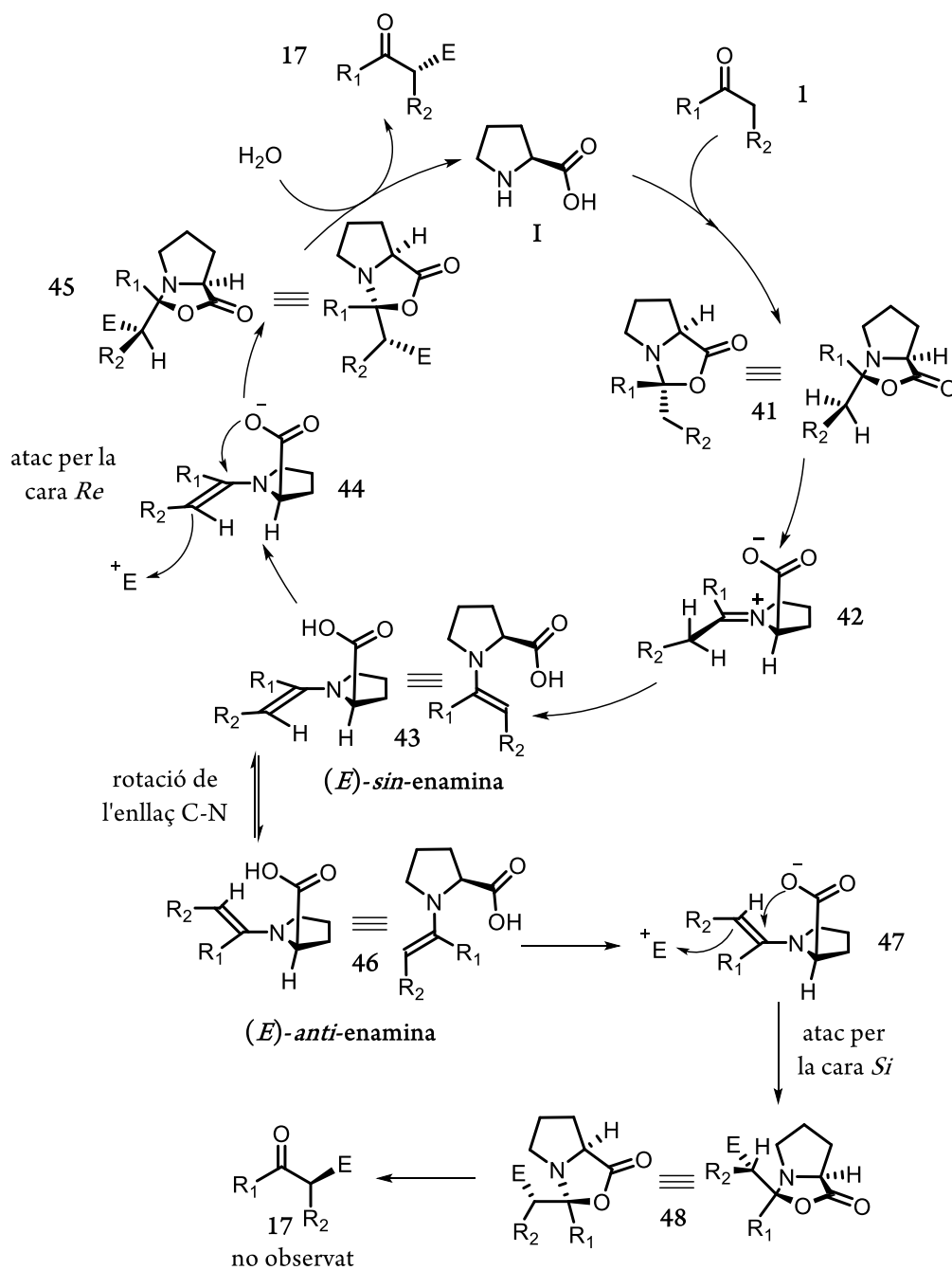


Figura 19. Mecanisme proposat per Seebach i Eschenmoser per a la α -funcionalització de compostos carbonílics (**1**) sota catalisi de prolina (**I**).

Una transferència de protó intramolecular dóna lloc a la (*E*)-enamina **43** amb una configuració *s-cis* (o *sin*) entre el grup carboxílic i el doble enllaç. En aquest punt, el curs estereoquímic de la reacció ve determinat per la major estabilitat de les oxazolidinones bicíclics que posseeixen el substituent més voluminós a la cara *exo* (**45** vs **48**). La desprotonació intermolecular de l'enamina neutra **43** forma el carboxilat **44** responsable de la formació del nou enllaç C-C. Així, l'addició *trans* de la (*E*)-*sin*-enamina sobre l'electròfil, induïda per γ -lactonització, té lloc per la

per la cara *Re*, i forma l'oxazolidinona **45** on el substituent més voluminós està situat a la cara *exo*. Finalment, la hidròlisi de **45** regenera la prolina (**I**) i allibera el producte α -alquilat (**17**) amb l'estereoquímica observada experimentalment.

Degut a que la barrera rotacional de l'enllaç C-N és baixa, pot produir-se l'equilibriació entre l'enamina **43** i l'enamina **46** (que posseeix una conformació *s-trans* (o *anti*) entre el doble enllaç i el grup carboxílic). L'atac de **47** sobre l'electròfil per la cara *Si*, amb regeneració concertada del bicicle, donaria lloc a l'oxazolidinona **48** que té el grup voluminós situat a la cara *endo* i per tant menys estable que **45**. La hidròlisi de **48** donaria el producte α -alquilat **17** amb l'estereoquímica contrària a l'observada experimentalment. Els autors també proposen un mecanisme alternatiu per a la formació de **44** a partir de **41** en una sola etapa, basat en una obertura concertada tipus E2 de l'oxazolidinona **41** promoguda per base.

Malgrat explicar perfectament la regioselectivitat i l'estereoselectivitat de les α -addicions electrofíliques de compostos carbonílics catalitzades per prolina, aquest model no explica la diastereoselectivitat observada en la reacció aldòlica o en la reacció de Mannich.

Poc després, Blackmond, Armstrong i col·laboradors^{50a} van demostrar que la formació de l'oxazolidinona **49** derivada de la prolina (**I**) i d'aldehids aromàtics (**35b**) condueix a la inactivació irreversible de l'aminoàcid (Figura 20).

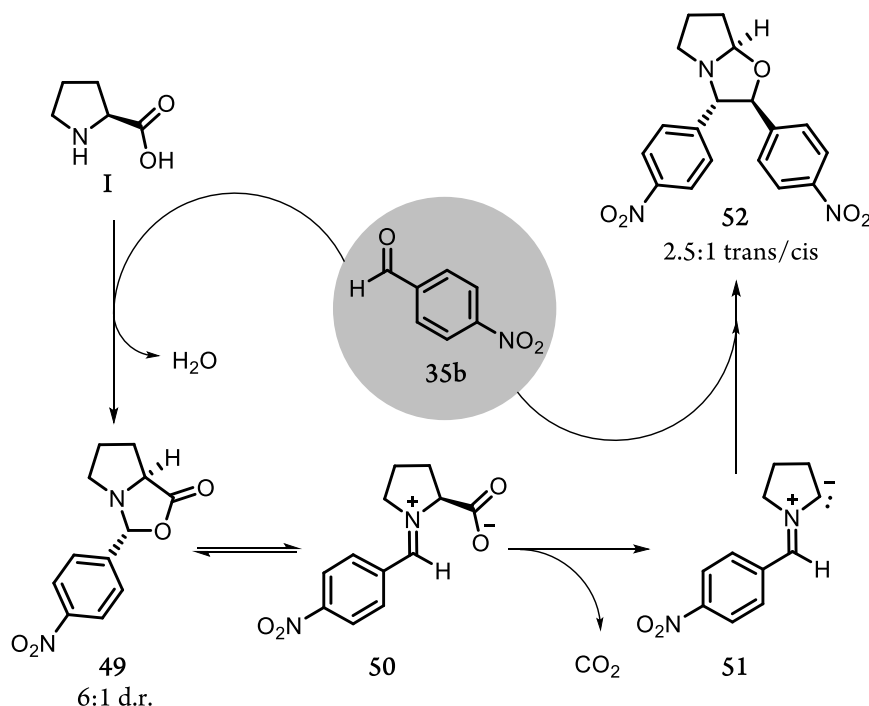
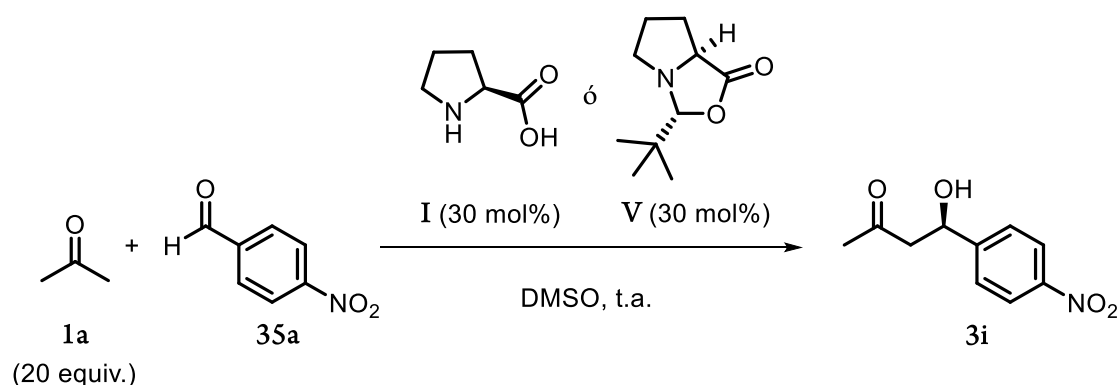


Figura 20. Inactivació irreversible de la prolina (**I**) per formació d'oxapirrolizidina **52**.

La descarboxilació de l'ió imini zwitteriònic **50**, en equilibri amb **49**, forma l'il·lur **51**. La subseqüent cicloaddició dipolar de **51** amb una altra molècula d'aldehid (**35b**) forneix l'oxapirrolizidina **52**.^{50b}

Per contra, Vilarrasa i col·laboradors⁵¹ van demostrar la utilitat sintètica de les oxazolidinones derivades de la prolina i del pivalaldehyd (**V**), com a catalitzadors de la reacció aldòlica (Taula 1). Fàcilment preparable sense necessitat de purificació i emmagatzemable en solucions *stock* en diferents dissolvents, **V** promou la reacció aldòlica més ràpidament que la prolina (**I**) (**V**: 88% rdt, 1h; **I**: 69% rdt., 30h; entrada 1, Taula 1) amb una estereoselectivitat similar. A més, en emprar **V** com a catalitzador s'observa una disminució sensible de la formació del compost **52** (**V**: 4% rdt.; **I**: 14% rdt.; entrada 1, Taula 1), producte parasitari que inactiva la prolina. Els autors proposen un ràpid bescanvi en el medi de reacció entre **V** i la cetona, per formar l'oxazolidinona derivada de la cetona, en equilibri amb la enamina reactiva. Malgrat no poder detectar cap enamina, fet atribuït a l'alta reactivitat de l'intermedi, aquest treball demostra la utilitat d'algunes oxazolidinones com a font de prolina soluble, i desmenteixen la teoria acceptada durant temps que atribuïa a les oxazolidinones un rol merament parasitari i improductiu.⁴⁷

Taula 1. Comparativa de la reacció entre acetona (**1**) i *p*-NO₂-benzaldehyd (**35a**) catalitzada per **I** i per **V** en diferents dissolvents.



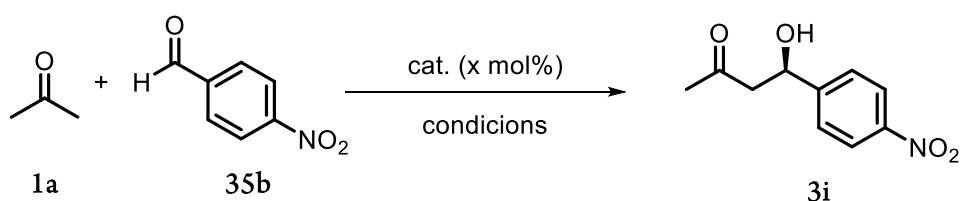
ent.	diss.	I			V		
		t (h)	rdt./ee 3i (%)	rdt. 52 (%)	t (h)	rdt./ee 3i (%)	rdt. 52 (%)
1	DMSO	30	69/73	14	1	88/73	4
2	Me ₂ CO	48	71/63	12	2	83/62	3
3	CH ₂ Cl ₂	48	32/45	12	4	55/45	3

3.1.2. En cerca d'un catalitzador més eficient que la prolina.

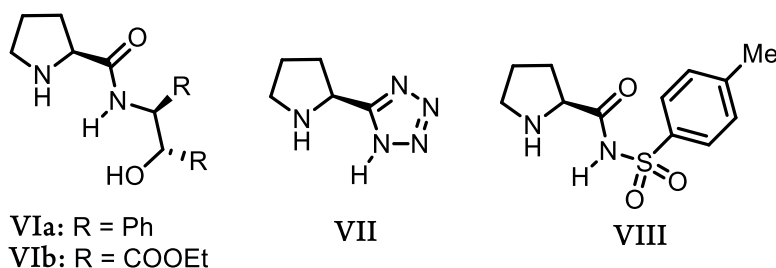
Per tal de solventar els inconvenients que presenta la prolina com a catalitzador, diferents grups de recerca han centrat els seus esforços al desenvolupament d'un catalitzador més eficient. Amb l'objectiu de millorar-ne la solubilitat en dissolvents orgànics comuns i augmentar l'acidesa del protó director, s'han dissenyat diferents catalitzadors basats en modificacions químiques de la prolina (**I**).

Els primers en fer-ho van ser Wu, Gong i col·laboradors ^{52a} l'any 2003 (**VIa**, Taula 2). Partint de l'observació que mentre la L-prolinamida no catalitza la reacció aldòlica, els derivats de la L-prolinamida amb un un hidroxil terminal si que la promouen, van sintetitzar i assajar un ampli ventall d'amides derivades de la L-prolina (**I**) i diferents α,β -aminoalcohols disubstituïts, identificant **VIa** com a la millor (**3i**, 66% rdt., 93% ee, entrada 2, Taula 2). Els autors atribueixen l'augment de la selectivitat al fet que, en ser el catalitzador molt més actiu que la prolina, es pot dur a terme la reacció a -25°C en temps raonables (24h).

Taula 2. Comparativa de la reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i *p*-NO₂-benzaldehyd (**35a**) promoguda per diferents catalitzadors (**VI-VIII**) derivats de la prolina (**I**).



ent.	cat. (mol %)	condicions de reacció	t (h)	rdt. 70 (%)	ee 70 (%)
1	I (30)	DMSO:acetona= 4:1, t.a.	24	68	76
2	VIa (20)	acetona 0.5 M, -25°C	24	66	93
3	VIb (2)	acetona 0.5 M, -25°C	24	62	99
4	VII (20)	DMSO:acetona= 4:1, t.a.	4	93	76
5	VIII (30)	DMSO:acetona= 4:1, t.a.	24	93	98



L'estudi del mecanisme de reacció^{52b} d'aquest catalitzadors, mitjançant observacions experimentals i càlculs teòrics de l'estat de transició, van confirmar la importància del protó

director àcid. Així, Gong i col·laboradors van determinar que tant el protó de l'amida com el del grup hidroxil interaccionen amb l'aldehid en l'estat de transició, i van establir una gradació entre el nivell de selectivitat del catalitzador i l'acidesa d'ambdós. Amb aquesta premissa van sintetitzar posteriorment **VIb**^{52c} (entrada 3, Taula 2), que posseeix dos grups ester. L'augment en l'acidesa dels protons directors de **VIb** permet reduir la càrrega catalítica fins a 2 mol%, obtenint resultats excel·lents per a una gran varietat de substrats (**3i**: 62% rdt., 99% ee; entrada 3, Taula 2).

L'any 2004, els grups de Yamamoto,^{53a} Ley^{53b} i Advisson^{53c,d} van desenvolupar simultàniament i independentment el catalitzador **VII** (entrada 4, Taula 2), el qual posseeix un tetrazole en comptes del grup carboxílic. Tenint en compte que en dissolvents polars apròtics, com ara el DMSO, el tetrazole predomina en la forma tautomèrica 1*H* respecte la 2*H*, sumat a que **VII** té un p*K*_a similar a **I**, fa que **VII** sigui un anàleg de la prolina (**I**) amb els avantatges de ser molt més lipofílic i d'evitar la inactivació per descarboxilació-ciclació dipolar (Figura 20). Així, la reacció aldòlica entre **1a** i **35b** catalitzada per **VII** forneix l'aldol **3i** amb un 93% de rendiment i un 76% d'excés enantiomèric en només 4 h de reacció (entrada 4, Taula 2).

Posteriorment, Berkessel i col·laboradors⁵⁴ van dissenyar el catalitzador **VIII** bastant-se en la similar acidesa de les *N*-sulfonilcarboxamides i els àcids carboxílics. La reacció aldòlica entre **1a** i **35b** catalitzada per **VIII** forneix **3i** amb resultats excel·lents (**3i**: 93% rdt., 98% ee; entrada 5, Taula 2). La millora observada en la inducció asimètrica és atribuïda al fet que l'aril bloqueja eficientment una de les dues cares enantiotòpiques de l'aldehid, i a que la major acidesa del protó director de l'amida proporciona un estat de transició més compacte.

Una altra aproximació alternativa és l'ús d'anàlegs de la prolina no basats en l'esquelet de pirrolidina. L'any 2005 Maruoka i col·laboradors⁵⁵ van dissenyar i sintetitzar l'aminoàcid **IX** derivat del binaftalè (Figura 21). La reacció aldòlica entre **1a** i **35b** catalitzada per 5 mol% de **IX** en DMF a temperatura ambient forneix l'aldol **3i** amb un 82% de rendiment i un 95% d'excés enantiomèric. Així mateix, l'any 2006, Pericàs i col·laboradors⁵⁶ van demostrar la possibilitat d'emprar 4-hidroxiprolina immobilitzada en una resina de Merrifield (**X**, Figura 21) per catalitzar la reacció aldòlica intermolecular entre cetones i aldehids en aigua. Malgrat que el producte **3i** de la reacció entre **1a** i **35b** s'obté amb resultats moderats (**3i**: 24% rdt, 59% ee), aquest sistema catalític reciclable es mostra molt eficaç per a la reacció aldòlica entre ciclohexanona i aldehids aromàtics. Per exemple, l'aldol derivat de la ciclohexanona (**1b**) i el *p*-

NO₂-benzalhid (**35b**) s'obté amb un 85% de rendiment, un diastereoselectivitat de 98:2 *anti/sin*, i un 97% d'excés enantiomèric.

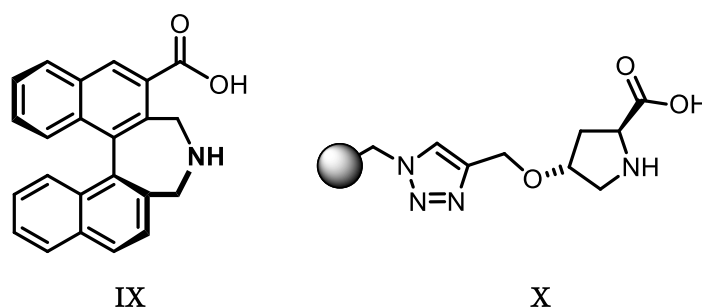


Figura 21. Catalitzadors per a la reacció aldòlica intermolecular desenvolupats per Maruoka i col·laboradors (**IX**) i Pericàs i col·laboradors (**X**).

Tots els catalitzadors **VI-X** mostrats en aquest apartat aporten solucions als problemes que presenta la prolina (**I**). En la gran majoria dels casos s'obtenen els productes amb millors resultats. No obstant, cal tenir present que la utilització d'aquets catalitzadors requereix sintetitzar-los a partir de productes de partida comercials (generalment prolina), o bé comprar-los a un preu molt superior al de la prolina. A tall d'exemple, mentre la L-prolina (**I**) es pot comprar^{57a} per 20.4 €/10 g, **VIa** es pot sintetitzar a partir de **I** en 3 etapes; **VII** es pot comprar^{57b} per 50.0 €/50 mg o bé sintetitzar-lo partint de **I** en 5 etapes; **VIII** es pot comprar^{57c} per 68.8 €/100 mg o bé sintetitzar-lo a partir de **I** en 3 etapes; **IX** es pot sintetitzar a partir de productes de partida comercials en 7 etapes i **X** es pot sintetitzar a partir de 4-hidroxiprolina en 4 etapes.

Tenint en compte la capacitat dels àcids carboxílics d'associar-se a través d'enllaços d'hidrogen,⁵⁸ una estratègia conceptualment alternativa a la modificació química de la prolina podria ser la preparació *in situ* d'un sistema catalític competent entre prolina (**I**) no modificada i un cocatalitzador donador d'enllaços d'hidrogen.

Malgrat que ja s'havien descrit algunes metodologies per a diferents reaccions sota catàlisi d'enamina basades en aproximacions conceptualment similars.⁵⁹ totes elles utilitzen catalitzadors derivats químicament de la prolina (**I**) o bé cocatalitzadors quirals.

3.1.3. Ús de la reacció aldòlica en desimetritzacions asimètriques

La desimetrització de compostos *meso* o proquirals es fonamenta en l'eliminació dels elements de simetria del substrat que "emascaren" la quiralitat, i per tant, és una eina excel·lent per a la síntesi de compostos amb múltiples centres estereogènics en una sola operació sintètica. La gran majoria de reaccions de desimetrització estudiades estan basades en la catàlisi enzimàtica,^{60a,b} sent poc comú l'ús de transformacions químiques ben definides, ja siguin mitjançant catàlisi metàl·lica^{60c,d} o organocatàlisi.^{60e-j} No és estrany, per tant, que mentre la reacció aldòlica organocatalítica entre cetones senzilles (**1a**, **1b**) i aldehids ha estat extensament estudiada,^{3,32-38} l'ús de ciclohexanones 4-substituídes com a donadors en aquesta transformació ha rebut molt poca atenció.

A la bibliografia només es troben dos precedents. L'any 2007 Gong i col·laboradors⁶¹ van publicar un complet estudi de la reacció aldòlica entre diferents ciclohexanones proquirals (**53**) i aldehids aromàtics (**35**) amb excel·lents resultats (Figura 22), obtenint els aldols **54** amb rendiments (46-95% rdt.) i excessos enantiomèrics (93->99% *ee*) molt bons, i amb total diastereoselectivitat. Cal notar, però, que per obtenir aquest elevat nivell d'estereocontrol és necessari emprar el catalitzador **VIc**, una prolinamida derivada de la 4-hidroxiprolina i d'un aminoalcohol quiral α,β -disubstituí, en CH_2Cl_2 a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. L'ús de prolina no modificada (**I**) en les condicions de reacció només forneix traces del producte desitjat.

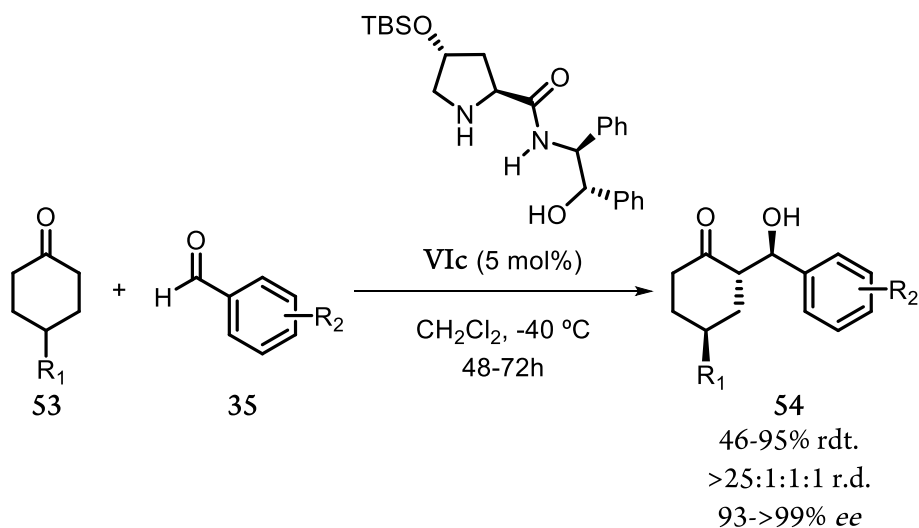


Figura 22. Desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes (**53**) mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada per la prolinamida **VIc**, que posseeix quatre centres estereogènics.

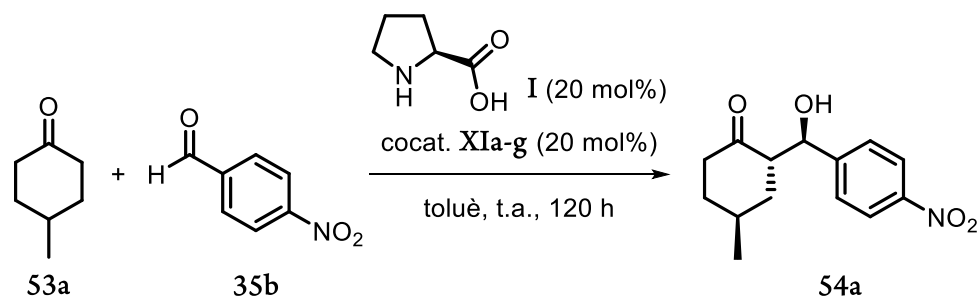
Poc després, Bolm i col·laboradors,⁶² en el marc d'un ampli estudi de la reacció aldòlica intermolecular catalitzada per prolina, sense dissolvent, i amb agitació mitjançant boles de mòlta, van publicar un parell d'exemples emprant ciclohexanones 4-substituídes (**53**).

3.2. Desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada pel sistema prolina-tiourea

En aquest context, la nostra idea general va ser el desenvolupament d'un sistema catalític supramolecular entre prolina no modificada (**I**) i un cocatalitzador aquiral en un dissolvent orgànic apolar, tal com l'hexà o el toluè, en el qual la prolina fos totalment insoluble. Així mateix, i degut a l'escassetat de metodologies existents al respecte, es va creure oportú aplicar la nova aproximació catalítica a la desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes proquirals (**53**) mitjançant reacció aldòlica directa amb aldehids aromàtics.⁶³ Durant el desenvolupament d'aquest treball, Demir i col·laboradors⁶⁴ van publicar una aproximació similar per a la reacció aldòlica entre ciclohexanona (**1b**) i aldehids aromàtics (**35**).

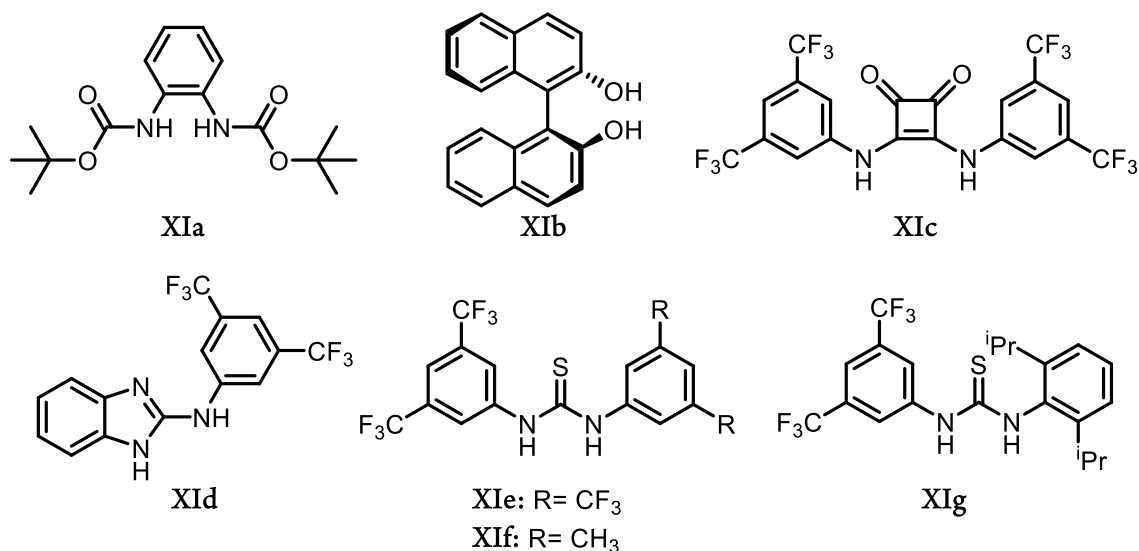
Com a possibles cocatalitzadors es van escollir: l'esquaramida **XIc**,^{65a} les tiourees **XIe-g**^{Error! Marcador no definit.}^{b-d} i d'altres compostos nitrogenats amb protons àcids (**XIa**, **XId**).^{65e} Com a reacció de referència es va escollir la reacció entre la 4-metil-ciclohexanona (**53a**) i el *p*-NO₂-benzaldehyd (**35b**) catalitzada per 20 mol% de prolina i 20 mol% de cocatalitzador en toluè (Taula 3). En estudis preliminars del sistema catalític, i degut als pitjors resultats observats, es va descartar l'ús d'hexà com a dissolvent per aquesta transformació.⁶⁶

En primer lloc es va confirmar que en absència de cocatalitzador, la prolina (**I**) en toluè no era capaç de promoure la reacció (entrada 1, Taula 3). En afegir 0.2 equiv. de la diamina **XIa** (entrada 2, Taula 3) la reacció va tenir lloc amb conversió moderada (50% conv.) després de 120 h, tot i que es va obtenir el producte **54a** amb bona diastereo- i enantioselectivitat (14:1:0:0 r.d., 87% *ee*). Seguidament es va provar l'efecte del BINOL, que és conegut que augmenta l'activitat catalítica de la prolina en la reacció aldòlica.^{59a} En aquest cas, però, es va mostrar totalment inefectiu (entrada 3, Taula 3), igual que l'esquaramida **XIc**, segurament degut a la insolubilitat en toluè (entrada 4, Taula 3).

Taula 3. Avaluació de l'efecte dels cocatalitzadors **XIa-g** en la reacció entre 4-metil-ciclohexanona (**53a**) i *p*-NO₂-benzaldehyd (**35b**).


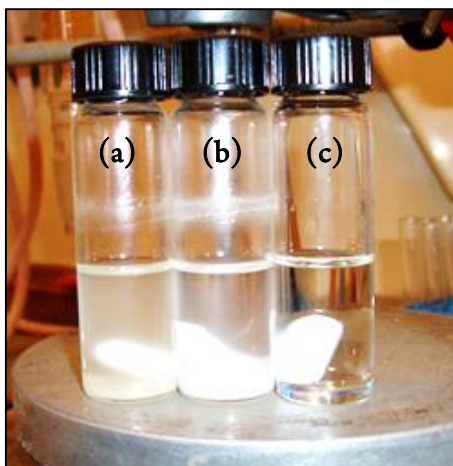
ent.	cocat. XI	conv. (%) ^[a] -120 h	r.d. 54a ^[a]	ee 54a (%) ^[b]
1	-	traces	n.d.	n.d.
2	XIa	50	14:1:0:0	87
3	XIb	traces	n.d.	n.d.
4	XIc	traces	n.d.	n.d.
5	XId	70	4:1:0:0	94
6	XIe	75	7:1:0:0	99
7	XIf	90	10:1:0:0	99
8	XIg	53	5:1:0:0	99

Condicions experimentals: En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 560 mg de **53a** (5.0 mmol, 10.0 equiv.), 11.5 mg de L-prolina (**I**) (0.1 mmol, 0.2 equiv.), 0.1 mmol de cocatalitzador **XIa-g** (0.2 equiv.), 2 mL de toluè i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 30 min. Seguidament s'hi afegeixen 76 mg de **35b** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) en una porció i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 120 h. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.



Per contra, en emprar el benzimidazole **XId** es va obtenir una conversió del 70% i un augment sensible de l'excés enantiomèric del producte **54a** fins a 94%, tot i que la diastereoselectivitat del procés va ser més moderada (4:1:0:0 r.d.; entrada 5, Taula 3). Els millors resultats es van obtenir en utilitzar diferents *N,N*-diaril tiourees (**XIe-g**), obtenint l'aldol **54a** amb bona conversió,

diastereoselectivitat de moderada a bona i una enantioselectivitat del 99% en tots tres casos (entrades 6-8, Taula 3). Aquests resultats semblen indicar que el cocatalitzador, a banda de participar en la solubilització de la prolina (**I**), interactua en l'estat de transició modificant la selectivitat del procés.

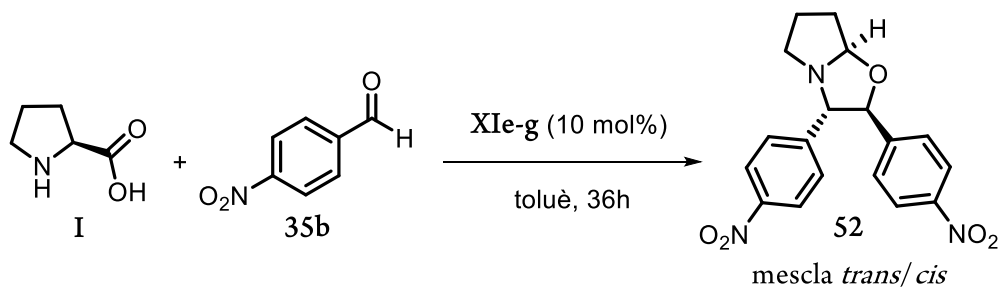


Imatge 1. Solubilització del sistema catalític. **(a)** **XIe** + acetona (**1a**) en toluè. **(b)** prolina (**I**) + acetona (**1a**) en toluè. **(c)** **XIe** + prolina (**I**) + acetona (**1a**) en toluè.

A la Imatge 1 es pot apreciar visualment l'efecte del cocatalitzador en la solubilització del sistema catalític. Mentre que en afegir **XIe** i acetona en toluè, o prolina i acetona en toluè, cap de les dues combinacions és soluble (a i b, Imatge 1), en disposar el tres components del sistema catalític en toluè (prolina, acetona i **XIe**) s'obté una dissolució totalment homogènia (c, Imatge 1). Cal notar que en absència d'acetona (**1a**), la mescla de **XIe** i prolina (**I**) en toluè es manté insoluble.

Tot i que amb les tres tiourees **XIe-g** s'obtenen excel·lents enantioselectivitats, hi ha una acusada diferència en la conversió i en la diastereoselectivitat del procés. Per tal d'explicar les diferents velocitats de reacció observades, es va centrar l'atenció en el procés d'inactivació de la prolina com a possible causa. És conegut que en presència d'aldehids deficients en electrons, com ara **35b**, la prolina és transformada irreversiblement en l'oxapirrolizidina **52** mitjançant descarboxilació i cicloadició dipolar^{46,50a} de l'ió imini zwitteriònic **50** (Figura 20).

Taula 4. Avaluació de la influència de les tiourees **XIe-g** com a catalitzadors en la inactivació de la prolina (**I**) mitjançant la formació del compost **52**.

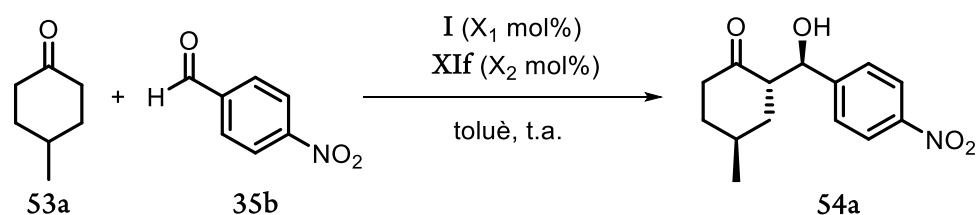


entrada	catalitzador XIe-g	rendiment. 52 (%) ^[a]
1	XIe	40
2	XIf	33
3	XIg	30

Condicions experimentals: En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 23 mg de **I** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), 60 mg de **35b** (0.4 mmol, 2.0 equiv.) en 1 mL de toluè. A la mescla resultat s'hi afegeixen 0.02 mmol de les tiourees **XIe-g** (0.1 equiv.) i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 36 h. ^[a] Rendiment del compost aïllat.

Per comprovar-ho es van fer reaccionar 1.0 equiv de **I** i 2.0 equiv de **35b** en toluè i quantitats catalítiques de tiourea **XIe-g** durant 36 h a temperatura ambient. En els tres casos es va aïllar **52** com una mescla de diastereòmers, majoritàriament *trans*, juntament amb producte de partida no reaccionat. Cal notar que en el cas de la tiourea **XIe** es va obtenir **52** amb un 40% de rendiment (entrada 1, Taula 4), mentre que en emprar **XIf** i **XIg** la reacció resulta més lenta, aïllant el producte **52** amb un 33% i un 30% de rendiment respectivament (entrades 2 i 3, Taula 4). Aquest fet pot explicar la major conversió obtinguda en la desimetrització en utilitzar **XIf** com a cocatalitzador respecte a **XIe**. En el cas de la tiourea **XIg**, en ser menys activa, probablement per factors estèrics, promou més lentament tant la reacció aldòlica com la inactivació de la prolina.

Finalment es va estudiar la influència de la càrrega del sistema catalític i de la relació molar entre **I** i **XIf** (Taula 5). En reduir la càrrega catalítica dels dos components a 10 mol% la velocitat de la reacció es veu sensiblement disminuïda fornint el producte **54a** amb un 23% de conversió i una relació diastereomèrica de 7:1:0:0 (entrada 2, Taula 5). En reduir la càrrega catalítica a 5 mol% i 1 mol% només es van detectar traces de l'aldol **54a** (entrades 3 i 4, Taula 5).

Taula 5. Avaluació de la reacció entre **53a** i **35b** en funció de la càrrega catalítica i de la relació molar entre els dos components del sistema catalític.

ent.	X ₁	X ₂	conv. (%) ^[a] -24 h	conv. (%) ^[a] -120 h	r.d. ^[a]	ee 54a (%) ^[b]
1	20	20	43	90	10:1:0:0	99
2	10	10	12	23	7:1:0:0	n.d.
3	5	5	5	8	n.d.	n.d.
4	1	1	traces	traces	n.d.	n.d.
5	20	10	12	61	10:1:0:0	98
6	10	20	34	65	5:1:0:0	99
7	40	10	7	9	n.d.	n.d.
8	10	40	5	13	n.d.	n.d.

Condicions experimentals: En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 560 mg de **53a** (5.0 mmol, 10.0 equiv.), X₁ equiv. de L-prolina (**I**), X₂ equiv. de cocatalitzador **XIIf**, 2 mL de toluè i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 30 min. Seguidament s'hi afegeix 76 mg de **35b** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) en una porció, i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.

En assajar la reacció emprant proporcions no equimoleculares de prolina (**I**) i tiourea **XIIf** tampoc es van aconseguir millorar els resultats obtinguts prèviament. Així, en emprar 0.2 equiv. de **I** i 0.1 equiv. de **XIIf** es va aïllar l'aldol **54a** amb un resultat similar a l'obtingut amb un 20 mol% dels dos components, però amb una conversió sensiblement menor (entrada 5, Taula 5). En utilitzar la proporció contrària, 0.1 equiv. de **I** i 0.2 equiv. de **XIIf**, la diastereoselectivitat de la transformació va decaure fins a 5:1:0:0 (entrada 6, Taula 5). Per tant, les condicions òptimes per a la desimetrització de ciclohexanones 4-substituides (**53**) mitjançant reacció aldòlica en toluè són: 20 mol% de prolina (**I**) i 20 mol% de tiourea **XIIf** a temperatura ambient.

Un cop optimitzat el sistema catalític, es va procedir a avaluar la generalitat de la reacció (Figura 23). Primer de tot es va estudiar la influència del substituent situat en el C₄ de la ciclohexanona. Es van desimetritzar diferents substrats amb substituents alifàtics, com etil (**54b**, 65% rdt., 11:2:0:0 r.d., 94% ee), propil (**54c**, 80% rdt., 4:1:0:0 r.d., 96% ee) o *tert*-butil (**54d**, 69% rdt., 7:2:0:0 r.d., 97% ee), obtenint en tots els casos rendiments i diastereoselectivitats bones, i enantioselectivitats excel·lents. Cal tenir present la dificultat de distingir l'estereogenicitat del carboni a desimetritzar, allunyat dos enllaços del centre reactiu. La reacció també funciona bé

amb substituents aromàtics en la ciclohexanona, fornint l'aldol **54e** amb un 83% de rendiment, una diastereoselectivitat de 11:2:0:0 r.d. i un 94% d'excés enantiomèric.

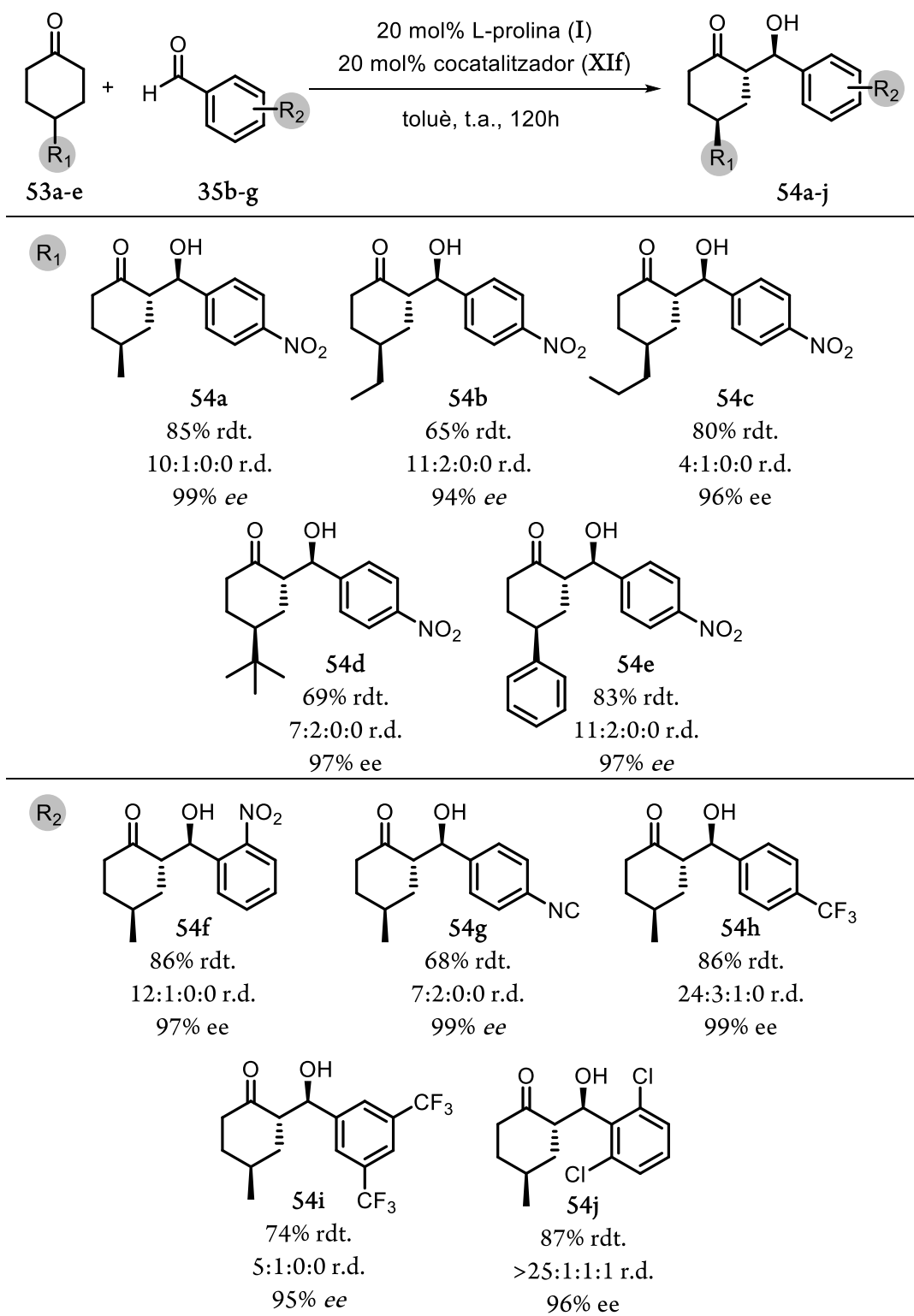


Figura 23. Desimetrització de ciclohexanones 4-subsituïdes (**53a-e**) amb aldeïds aromàtics (**35b-g**) mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada per prolina (**I**) i la tiourea **XI f**.

Seguidament es va estudiar la influència de la substitució en l'anell aromàtic de l'aldehid. Així, en emprar aldehids amb substituents atraients d'electrons en la posició *para* de l'anell aromàtic (**35d**, **35e**) es van obtenir els aldols amb excel·lents excessos enantiomèrics tot i que amb diastereoselectivitats moderades (*p*-CN, **54g**: 68% rdt., 7:2:0:0 r.d., 99% *ee*; *p*-CF₃, **54h**: 86% rdt., 24:3:1:0 r.d., 99% *ee*). En emprar un benzaldehyd substituït en *orto* (**35b**) la diastereoselectivitat de la desimetrització augmenta sensiblement, mantenint-se la bona enantioselectivitat (*o*-NO₂, **54f**: 86% rdt., 12:1:0:0 r.d., 97% *ee*) fins al punt que en emprar l'aldehyd que presenta dos Cl en *orto* en l'anell aromàtic (**35g**), es va aïllar l'aldol corresponent com un únic diasteròmer (2,6-diCl, **54j**: 87% rdt., >25:1 r.d., 96% *ee*). En emprar el derivat del benzaldehyd disubstituit en *meta* per grups CF₃ (**35f**) es va aïllar l'aldol **54i** amb un 74% de rendiment, una diastereoselectivitat de 5:1:0:0 r.d. i un 95% d'excés enantiomèric.

Per tal d'investigar la relació estequiomètrica del sistema catalític, en col·laboració amb el Dr. Luis Crovetto de la Universitat de Granada, es va realitzar un estudi espectrofotomètric de la interacció entre la tiourea **XIf** i la prolina (**I**).

En primer lloc es van enregistrar els espectre d'UV d'una solució de la tiourea **XIf** en CHCl₃, amb concentracions de prolina (**I**) creixents (Figura 24).

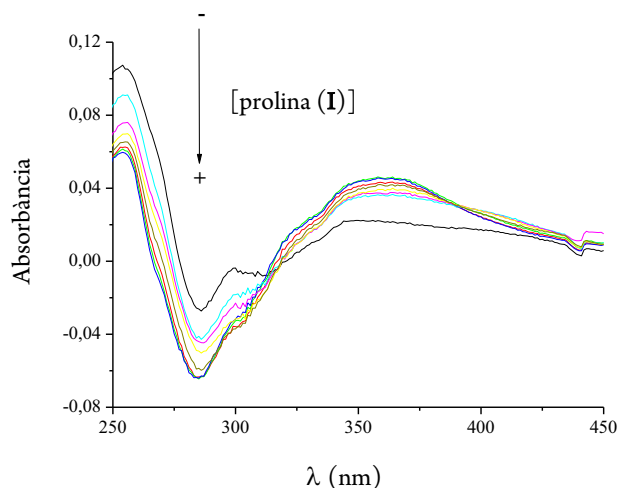


Figura 24. Espectres d'UV del sistema prolina (**I**)-tiourea **XIf**.

Com es pot observar, en augmentar la concentració de prolina, l'absorbància de la tiourea varia, indicant una interacció entre ambdós compostos. A 360 nm apareix un punt isobèstic, longitud d'ona on les dues espècies presenten la mateixa absortivitat molar (ϵ) i que per tant tots els

espectres es creuen. Tot i revelar una interacció, la intensitat observada per UV no va ser suficient per quantificar-la.

Seguidament es van enregistrar els espectres de fluorescència d'una solució de **XIf** en CHCl_3 , amb concentracions de prolina (**I**) creixents (Figura 25).

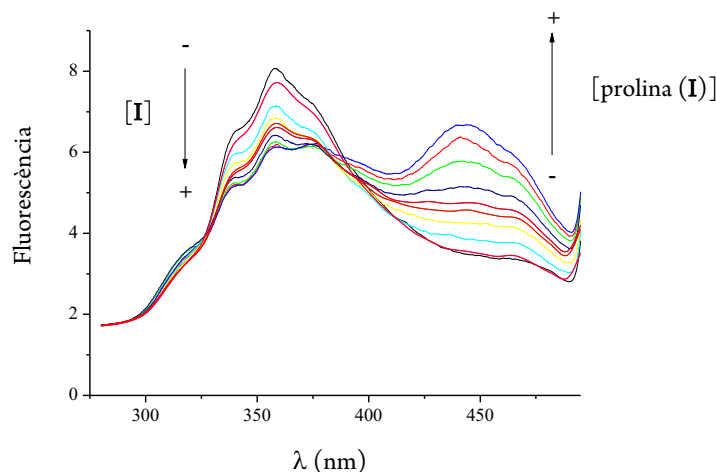


Figura 25. Espectres de fluorescència del sistema prolina (**I**)-tiourea **XIf**.

Com s'observa en la Figura 25, l'augment de la concentració de prolina en la solució de tiourea (**XIf**) disminueix la fluorescència a 360 nm i la incrementa a 445 nm. En aquest cas l'efecte és més pronunciat cosa que va permetre estudiar quantitativament la interacció. Com es pot apreciar en la Figura 25, l'efecte és més intens en els màxims d'emissió.

A la Figura 26 es mostra la representació de Job a $\lambda = 360$ nm i 445 nm, els dos màxims a l'espectre de fluorescència. En representar la fluorescència emesa en funció de la relació de concentracions entre la prolina (**I**) i la tiourea **XIf**, aquesta disminueix linealment ($\lambda = 360$ nm) o augmenta linealment ($\lambda = 450$ nm) mentre **I** està en defecte respecte **XIf**. Quan s'arriba a la relació equimolecular dels dos compostos la fluorescència mostra un màxim ($\lambda = 450$ nm) o un mínim ($\lambda = 360$ nm), indicant la formació d'un complex 1:1. La posterior addició de més prolina (**I**) no afecta al sistema, mantenint-se constant la fluorescència. Això indica que en les condicions de l'experiment, cada molècula de la tiourea **XIf** només interacciona amb una de prolina (**I**).

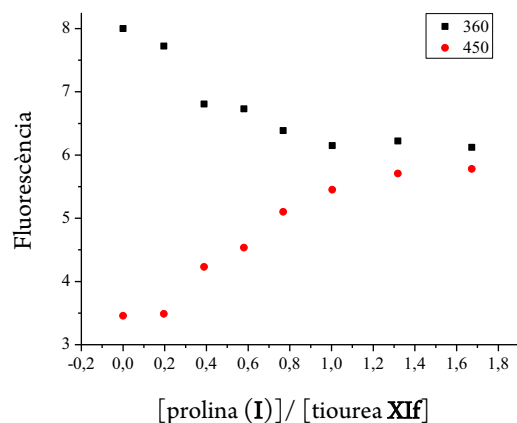


Figura 26. Representació de Job a $\lambda = 360$ nm i 445 nm.

Tenint en compte que el mecanisme àmpliament acceptat per a la reacció aldòlica catalitzada per prolina segueix un estat de transició del tipus Zimmerman-Traxler (model de Houk-List⁴¹) i que l'estudi espectrofotomètric de la interacció entre **XI f** i **I** en CHCl_3 revela la formació d'un complex d'estequiometria 1:1, el resultat estereoquímic de la present transformació és pot explicar segons el mecanisme que es mostra en la Figura 27.

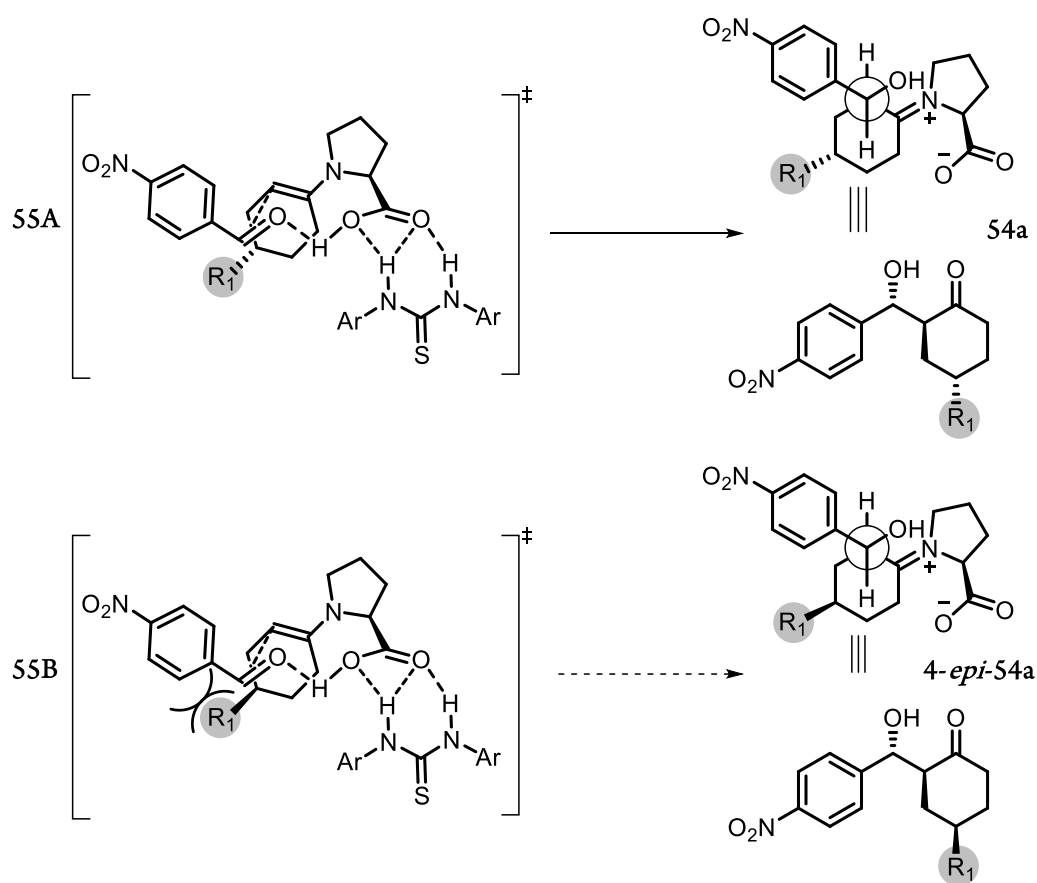


Figura 27. Estat de transició proposat.

Primerament, es proposa una interacció mitjançant enllaç d'hidrogen entre els protons NH àcids de **XI**f i el carboxilat de **I** que, d'una banda incrementa l'acidesa del protó director de **I** i de l'altra estabilitza l'estat de transició en forma de cadira. En conseqüència, es poden dibuixar dos possibles estats de transició amb la cetona proquiral: **55A** i **55B** (Figura 27). En l'estat de transició **55B** el substituent R_1 està situat a la cara *Re* de l'enamina, que és la cara per on s'aproxima l'aldehid. Per contra, en l'estat de transició **55A**, R_1 es troba en la cara *Si* de l'enamina, lluny de l'aldehid. La interacció entre R_1 i el grup aril de l'aldehid en **55B** provoca que aquest sigui més inestable que **55A**. Aquest fet està d'acord amb l'estereoselectivitat observada per aquesta transformació. Basant-se en estudis de RMN, s'ha assignat temptativament el diastereòmer minoritari de la reacció com a l'aldol *syn*.

Per mostrar el potencial sintètic de la present metodologia, es van dur a terme algunes transformacions sobre l'aldol **54a** (Figura 28).

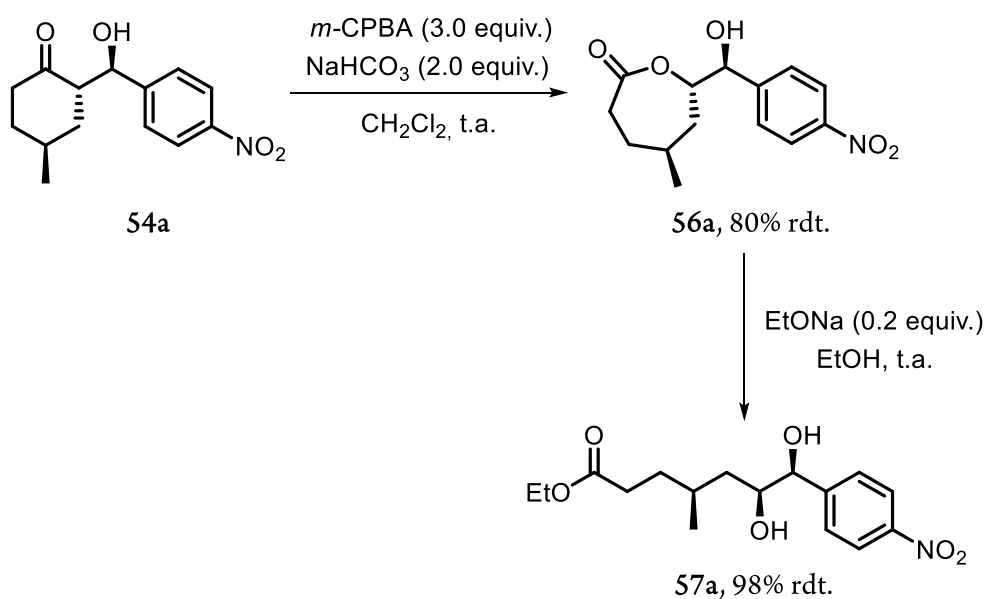


Figura 28. Transformacions sintètiques de l'aldol **54a**.

El tractament de **54a** amb *m*-CPBA permet obtenir la lactona **56a** amb un 80% de rendiment a través d'una oxidació de Bayer-Villiger. El subseqüent tractament de **56a** amb 0.2 equiv. d'EtONa condueix a la obertura de la lactona per furnir el dihidroxiester **57a** amb un 98% de rendiment, mantenint l'excés enantiomètric del producte de partida.

La configuració absoluta dels productes **54a-j** es va determinar mitjançant la comparació del poder rotatori mesurat amb les dades publicades a la bibliografia.^{61,62}

3.3. Estudi del sistema catalític prolina-tiourea en la reacció aldòlica directa intramolecular.

L'any 2009, McQuade i col·laboradors⁶⁷ van publicar un estudi sobre l'efecte d'utilitzar un cocatalitzador aquiral bifuncional urea-amina terciària en la reacció de α -aminooxilació d'aldehids catalitzada per prolina. A diferència d'altres reaccions catalitzades per prolina, la reacció de α -aminooxilació d'aldehids amb nitrosobenzé, publicada simultàniament l'any 2003 pels grups de MacMillan^{43a} i Zhong,^{43b} forneix els aldehids α -oxigenats amb excel·lents nivells d'estereocontrol (97-99% d'*ee*) en utilitzar dissolvents com el DMSO o el CHCl₃. McQuade i col·laboradors van estudiar la possibilitat de reduir la càrrega catalítica i d'utilitzar dissolvents menys contaminants, trobant que en emprar un 5 mol% de prolina i un 5 mol% de cocatalitzador en AcOEt, la reacció es veu substancialment accelerada mantenint els excel·lents resultats. Mitjançant experiments de RMN, els autors van observar que la presència del cocatalitzador no augmentava la quantitat de prolina solubilitzada en AcOEt, conclouent que l'augment de la velocitat de la reacció podia ser deguda a la interacció entre el cocatalitzador i l'oxazolidinona de Seebach,⁴⁶ que en última instància incrementaria la velocitat de formació de l'enamina reactiva.

Així, aquest treball va posar en dubte l'explicació temptativa que atribuïa la formació d'un complex soluble prolina-tiourea com a factor clau de la reactivitat observada en la reacció aldòlica catalitzada per prolina i tiourea en dissolvents apolars.^{63,64} Malgrat que els estudis efectofotomètrics realitzats van revelar la formació d'un complex entre la prolina i la tiourea d'estequiometria 1:1, aquests van ser realitzats en CHCl₃, un dissolvent més polar que el toluè, i en unes condicions de dilució ($2.5 \cdot 10^{-5}$ M) molt elevades comparades amb les condicions reals de reacció. Per tot això es va creure necessària la realització d'un estudi més profund sobre la reacció aldòlica directa promoguda pel sistema catalític prolina-tiourea en toluè.⁶⁸

3.3.1. Estudi dels efectes no lineals

L'any 2006, un seguit de publicacions sobre la solubilitat de diferents aminoàcids naturals, especialment la de la prolina, el comportament en el procés de cristal·lització i la implicació

d'aquests fenòmens en la catàlisi heterogènia mitjançant prolina,⁶⁹ van revolucionar l'organocatàlisi.

Blackmond i col·laboradors^{69a} van observar que mentre la reacció aldòlica entre acetona i 2-clorobenzaldehyd catalitzada per prolina enantiopura en DMSO fornien el producte amb un 70% d'*ee*, en utilitzar prolina amb una puresa enantiomèrica compresa entre el 20 i el 80% d'*ee*, l'excés enantiomèric del producte es mantenia constant i al voltant de 35% d'*ee*. Blackmond va racionalitzar aquestes observacions emprant el concepte de composició eutèctica: per a un determinat dissolvent i a una temperatura determinada, quan una solució saturada d'un compost està en equilibri amb dues fases sòlides, la composició del compost en solució es manté constant independentment de l'excés enantiomèric del compost sòlid emprat. En el cas de la prolina, la composició eutèctica en DMSO rau al voltant del 50% d'*ee*. Aquest fenomen és el responsable dels efectes no lineals característics observats en la catàlisi heterogènia mitjançant prolina; positius per baixos excessos enantiomèrics i negatius per alts excessos enantiomèrics, connectats per un altiplà per a excessos enantiomèrics intermedis de la prolina sòlida.

La presència o absència d'efectes no lineal està directament relacionat amb la presència o absència de prolina sòlida en el medi de reacció. Per tant, per tal d'esbrinar el rol de la tiourea en el procés de solubilització de la prolina, es va procedir a l'estudi dels efectes no lineals en la reacció aldòlica catalitzada pel sistema prolina-tiourea.

En primer lloc es va estudiar la reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i diferents aldehids aromàtics catalitzada per prolina en toluè (Figura 29). En aquestes condicions el catalitzador és només parcialment soluble. Com a aldehids de referència es van escollir el *p*-NO₂-benzaldehyd **35b** (representatiu d'un aldehyd molt reactiu) i el *p*-Br-benzaldehyd **35h** (representatiu d'un aldehyd poc reactiu). En el cas de **35b** es va emprar un 10 mol% de prolina (**I**). En el cas de **35h**, com que la reacció és molt més lenta, es va augmentar la càrrega catalítica fins a un 30 mol%. En ambdós casos es va utilitzar una concentració d'aldehyd de 0.25M. Per tal d'assegurar el complet establiment dels equilibris de solubilitat entre les diferents fases i evitar la formació de conglomerats cinètics,^{69c} primerament es va agitar la mescla de prolina (**I**) amb la solució d'acetona/toluè durant 2 h a temperatura ambient. Seguidament, es va afegir l'aldehyd (**35b** o **35h**) en una porció, i la mescla resultat es va agitar a temperatura ambient, analitzant la conversió mitjançant ¹H-RMN i la puresa òptica dels aldols resultants mitjançant HPLC quiral.

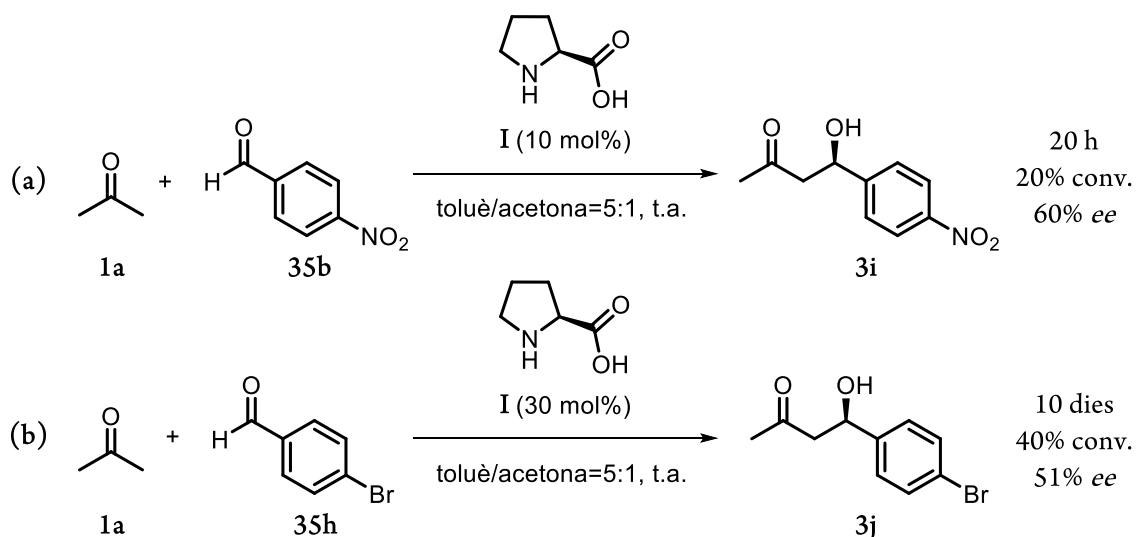


Figura 29. Reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i els aldehids **35b** i **35h**, catalitzada per prolina (**I**) en toluè.

Com es mostra en la Figura 29, el producte **3i** es va obtenir amb un 20% de conversió i un 60% d'*ee* després de 20 h de reacció (Figura 29, a). Per altra banda, el producte **3j** es va obtenir amb un 40% de conversió i un 51% d'*ee* després de 10 dies de reacció (Figura 29, b).

Seguidament es van assajar les mateixes reaccions promogudes pel sistema catalític prolina-tiourea mitjançant el mateix procediment. En aquest cas però, tant la reacció amb **35b** com la reacció amb **35h** es van realitzar amb una 10 mol% de prolina (**I**) i de cocatalitzador (Figura 30). Com a cocatalitzador es va utilitzar la *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-*N*-(2,6-diisopropilfenil)tiourea (**XIg**) que havia donat bons resultats en la reacció de desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes.⁶³

En la Figura 30 es pot observar com la presència de la tiourea **XIg** clarament augmenta la velocitat de les reaccions. Per a l'aldehid **35h**, en emprar 10 mol% del sistema catalític, la reacció forneix l'aldol **3j** amb un 23% de conversió en només 20h (Figura 30, b), mentre que en absència de **XIg** requereix 10 dies per arribar al 40% de conversió amb un 30 mol% de catalitzador (Figura 29, b). En el cas de l'aldehid **35b** s'observa un efecte similar encara que menys pronunciat. Així, mentre que en emprar 10 mol% de prolina (**I**) s'obté el producte **3i** amb un 20% de conversió després de 20 h de reacció (Figura 29, a), en emprar 10 mol% del sistema catalític sota estudi (**I** i **XIg**) s'obté l'aldol **3i** amb un 35% de conversió en el mateix temps de reacció (Figura 30, a). Respecte a l'enantioselectivitat de la transformació també es poden observar millores en utilitzar

la tiourea **XIg** com a additiu, incrementant l'excés enantiomèric dels productes obtinguts de 60% a 71% per **3i** i de 51% a 63% per a **3j** (compareu Figura 29 i Figura 30).

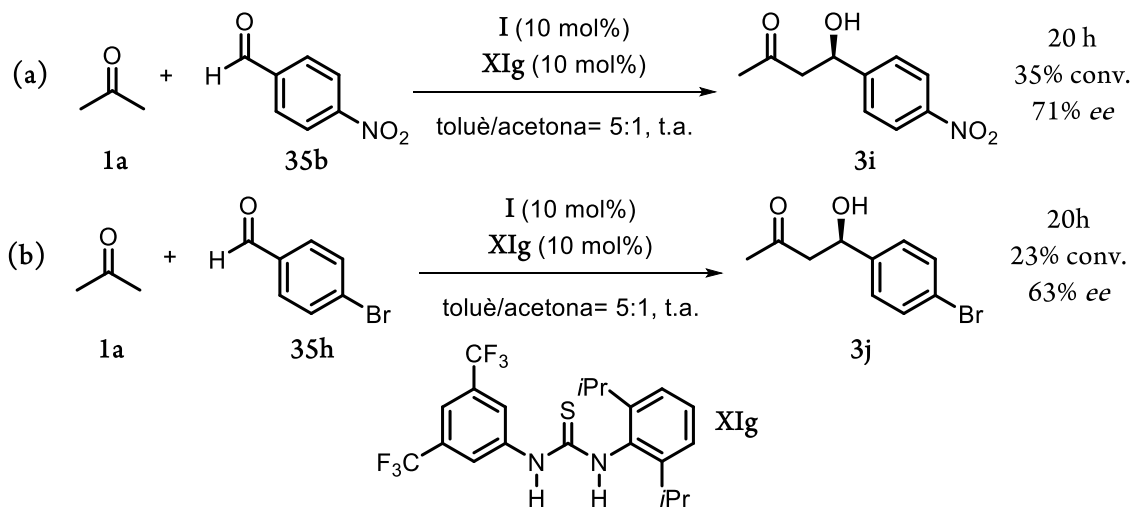


Figura 30. Reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i els aldehids **35b** i **35h** catalitzada per prolina (**I**) i la tiourea **XIg** en toluè.

Seguidament es va procedir a estudiar els efectes no lineals emprant com a catalitzador mostres de prolina sòlida de diferents excessos enantiomèrics, preparades a partir de la mescla de D- i L-prolina prèviament assecades a 50°C.

A la Figura 31 es mostren els resultats obtinguts per al *p*-NO₂-benzaldehyd (**35b**)..

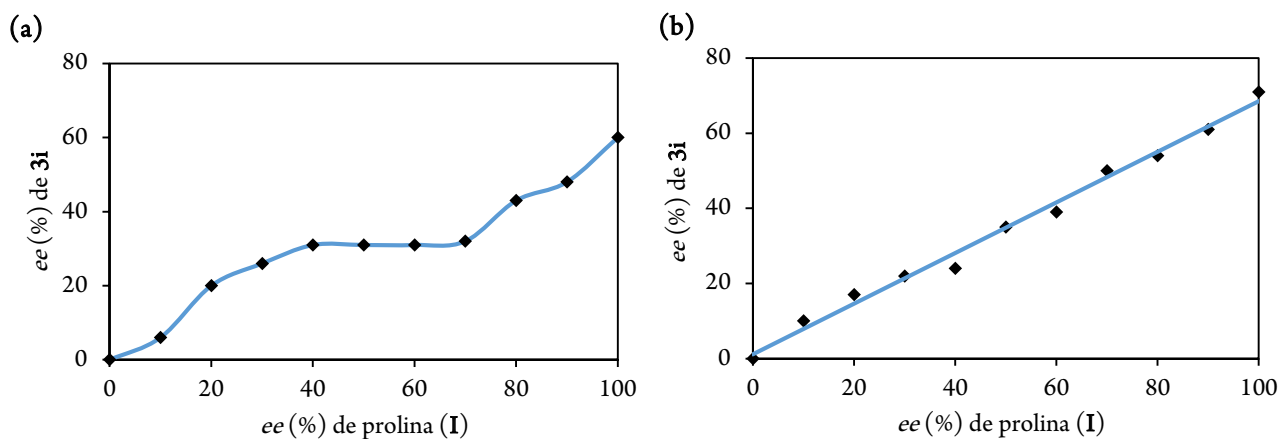


Figura 31. Estudi dels efectes no lineals en la reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i *p*-NO₂-benzaldehyd (**35b**) catalitzada per: (a) 10 mol% de prolina (**I**). (b) 10 mol% de prolina (**I**) i 10 mol% de **XIg**.

En emprar com a catalitzador únicament prolina (**I**) (Figura 31, a) s'observa el gràfic característic d'efectes no lineals, en el qual la puresa òptica de l'aldol **3i** es manté constant a 30% d'*ee* en utilitzar mostres de prolina d'excessos enantiomèrics compresos entre el 40% i el 70% d'*ee*. Entre aquests valors la composició de la prolina en solució es veu governada per la formació de la mescla eutèctica i per tant la seva puresa òptica és manté constant. Tal i com prevèiem, en catalitzar la reacció mitjançant una mescla equimolecular de prolina-tiourea **XIg** en toluè/acetona (Figura 31, b) s'observa una dependència lineal entre la puresa òptica de la prolina (**I**) emprada i l'excés enantiomèric de l'aldol **3i** obtingut. Aquesta observació indica que s'ha produït la dissolució total de la prolina en el medi de reacció.

Sorprenentment, en estudiar els efectes no lineals de la reacció aldòlica amb el *p*-Br-benzaldehyd (**35h**) es van obtenir uns resultats completament diferents (Figura 32).

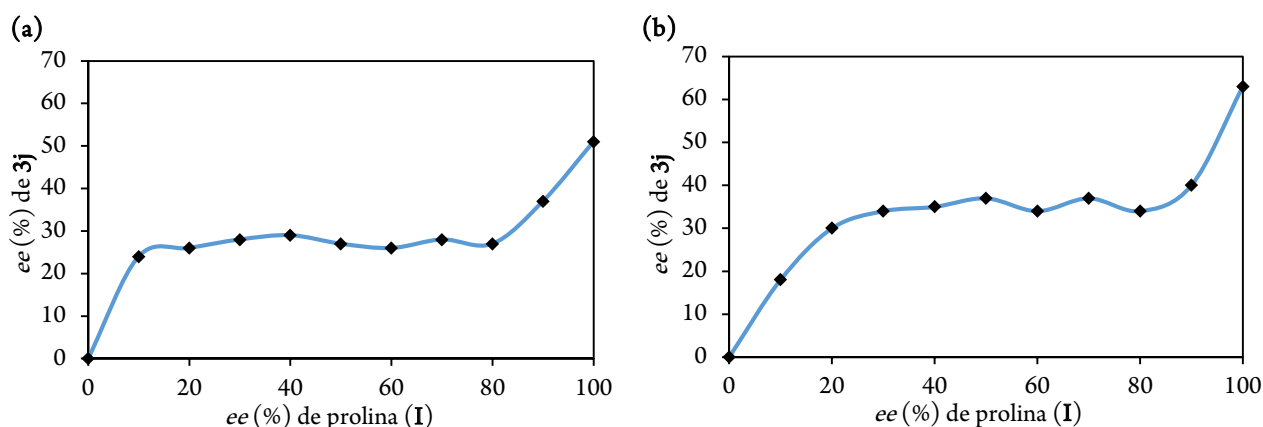


Figura 32. Estudi dels efectes no lineals en la reacció aldòlica entre acetona (**1a**) i *p*-Br-benzaldehyd (**35h**) catalitzada per: (a) 10 mol% de prolina (**I**). (b) 10 mol% de prolina (**I**) i 10 mol% de **XIg**.

En aquest cas, la utilització de la tiourea **XIg** en combinació amb la prolina (**I**) només va canviar marginalment la forma de la gràfica d'efectes no lineals (Figura 32, b), indicant que per aquest cas concret, el cocatalitzador no és capaç de solubilitzar la totalitat de la prolina, i que per tant la composició enantiomèrica del catalitzador en solució encara està governada per la termodinàmica.

Així mateix, aquestes observacions també condueix a la conclusió que, per a aquesta reacció en concret, els efectes no lineals observats depenen de l'estructura i les propietats dels substrats. Aquest és un fenomen estranyament observat en catàlisi asimètrica homogènia⁷⁰ i sense precedents en organocatàlisi heterogènia o catàlisi parcialment soluble (com les reaccions promogudes per prolina)

3.3.2. Estudis dels intermedis de reacció mitjançant ¹H-RMN i ESI-MS

A partir d'aquestes observacions es va creure oportú reexaminar la solubilitat del sistema prolina-tiourea mitjançant RMN de protó, en les mateixes condicions exactes que en la reacció aldòlica. En aquest cas es va utilitzar la tiourea de Schreiner **XIe**, que presenta una activitat molt similar a les altres tiourees estudiades (**XIf**, **XIg**) en la reacció de desimetrització.⁶³ Per una banda, el fet de ser simètrica evita la possible formació de complexos diastereomèrics, i per l'altre, en posseir grups trifluorometil en comptes de metil o isopropil, evita la presència de senyals alifàtiques addicionals que podrien emascarar els senyals a estudiar.

En primer lloc, es va enregistrar l'espectre de ¹H-RMN d'una mescla 1:1 de prolina(**I**)/tiourea **XIe** en toluè-d₈ prèviament agitada durant 2 h, i no es va observar cap senyal corresponent a la prolina (**I**). Aquesta observació indica que en les condicions de reacció, el catalitzador és totalment insoluble. Demir i col·laboradors⁶⁴ havien observat la solubilització parcial d'aquest sistema catalític en CDCl₃. Cal tenir present, però, que el CDCl₃ és molt més polar que l'hexà, que és el dissolvent que els autors van utilitzar en la seva metodologia.⁶⁴

Per contra, en enregistrar l'espectre de ¹H-RMN d'una mescla 1:1 de prolina(**I**)/tiourea **XIe** en toluè-d₈/acetona-d₆=5:1 prèviament agitada durant 2 h, es va observar l'aparició de dues noves espècies derivades de la prolina (Figura 33, a). El compost majoritari es va assignar com l'ió imini zwitteriònic **59** i el minoritari com l'oxazolidinona **58**, mitjançant la comparació amb les dades espectroscòpiques publicades per Seebach⁴⁶ per a les espècies anàlogues derivades de la ciclohexanona (per a l'assignació dels compostos vegeu la Figura 36). S'assumeix que les dues espècies estan complexades amb la tiourea, ja que en l'espectre s'aprecia un desplaçament dels senyals NH de la tiourea a camps més baixos, indicatiu d'interacció per enllaç d'hidrogen. El percentatge de prolina solubilitzada es va calcular a través de la integració dels senyals de l'espectre mitjançant la relació **XIe**/(**58**+**59**), sent en aquest cas del 65%.

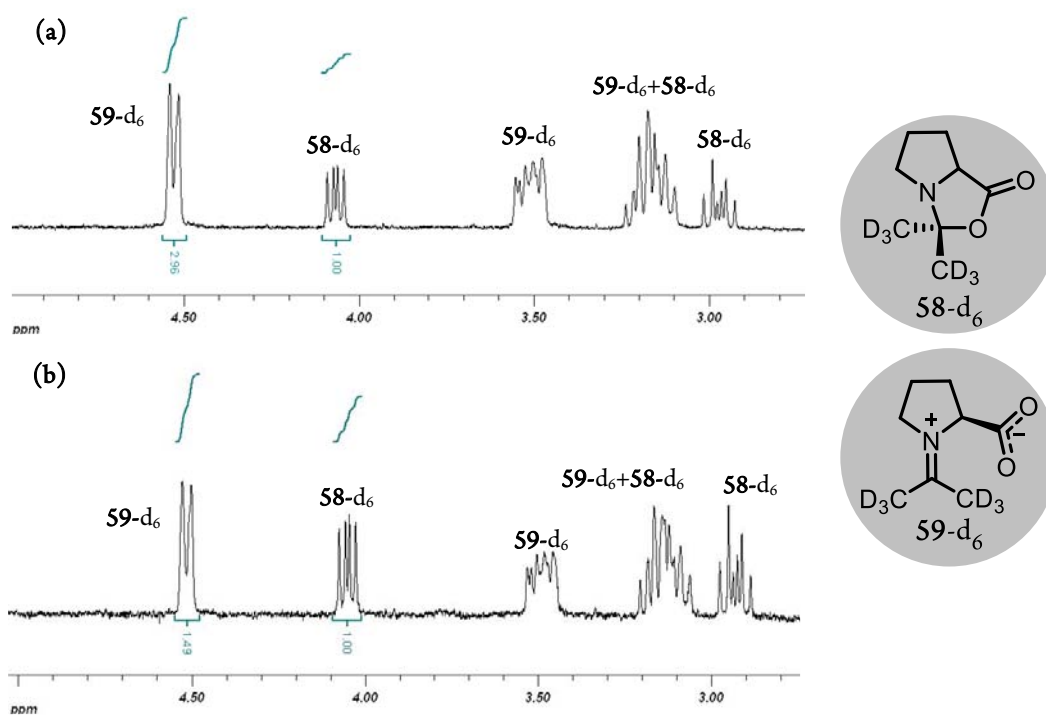


Figura 33. (a) Espectre de ¹H-RMN d'una solució de L-prolina (0.025M) i tiourea **XIe** (0.025M) en toluè-d₈/acetona-d₆=5:1, després d'agitació durant 2 h a temperatura ambient. (b) Espectre de ¹H-RMN d'una solució de L-prolina (0.025M) i tiourea **XIe** (0.012M) en toluè-d₈/acetona-d₆=5:1, després d'agitació durant 2 h a temperatura ambient.

L'anàlisi d'una mescla 1:1 de prolina/tiourea **XIe** en toluè/acetona=5:1 mitjançant espectroscòpia de masses (ESI-MS)⁷¹ va aportar evidències addicionals per a la assignació estructural dels nous compostos.

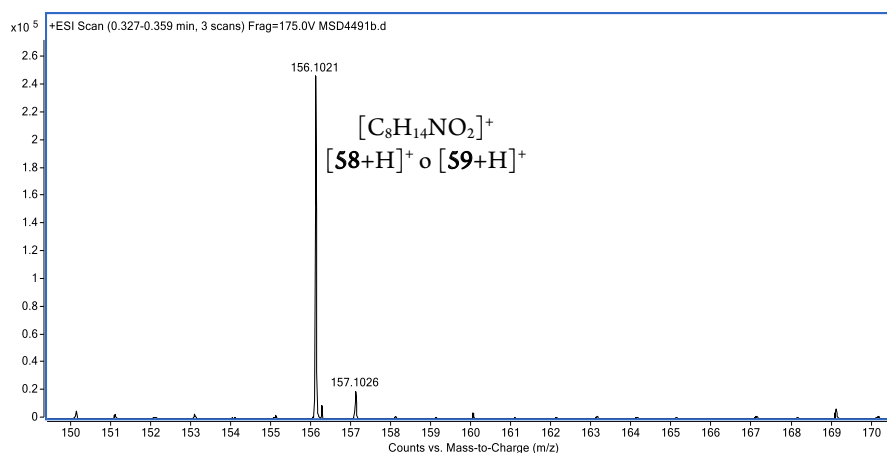


Figura 34. Espectre d'ESI-MS en el mode positiu d'una mescla 1:1 prolina(**I**)/tiourea **XIe** en toluè/acetona=5:1, després d'agitació durant 2 h a temperatura ambient.

Així, en el mode positiu (Figura 34) es pot observar un senyal a m/z 156 corresponent a $[58+H]^+$ o $[59+H]^+$, mentre que en el mode negatiu s'observen senyals a m/z 499 i m/z 999 que poden ser assignats a $[XIe-H]^-$ i a $[2XIe-H]^-$. En cap cas es van observar pics assignables a la prolina (I) lliure o al complex prolina (I)-tiourea XIe.

En realitzar el mateix experiment amb una mescla 2:1 de prolina (I)/tiourea XIe (Figura 33, b), es va observar que malgrat el percentatge total de prolina solubilitzada només disminueix lleugerament de 65% a 57%, la relació entre les espècies 58/59 passa de 3:1 a 1.5:1 (compareu Figura 33 a i b). Sembla clar, per tant, que la quantitat de l'ió imini zwitteriònic 59 augmenta amb la quantitat de tiourea XIe present en el medi de reacció. Aquesta observació està completament d'acord amb els estudis realitzats per Seebach,⁴⁶ els quals determinen que l'addició d'àcids de valors de pKa decreixents incrementa la quantitat de l'ió imini zwitteriònic format a partir de l'oxazolidinona derivada de la ciclohexanona. Per tal d'assignar els senyals de la Figura 33 i descartar que algun dels senyals provingués de la prolina (I) lliure, es van realitzar alguns experiments addicionals utilitzant acetona no deuterada (Figura 35)

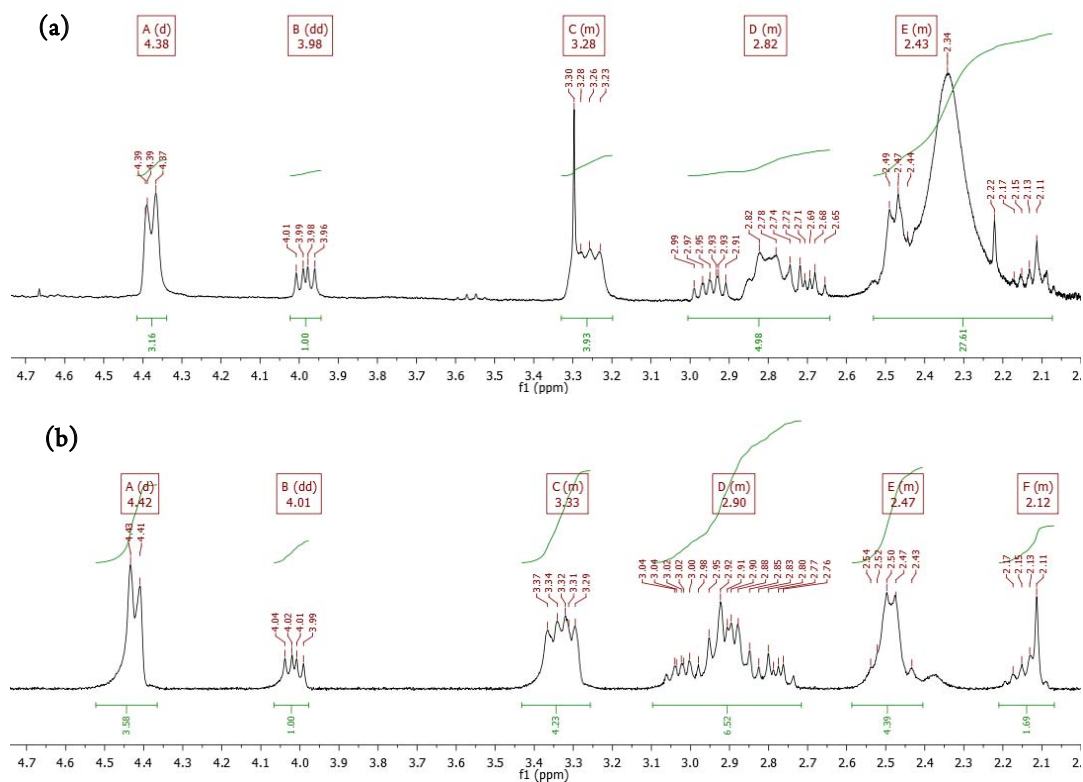


Figura 35. Espectre de ¹H-RMN d'una solució de L-prolina (I) (0.025M) i tiourea XIe (0.025M) en (a) benzè-d₆/acetona-d₆=5:1 i (b) benzè-d₆/acetona-d₆=5:1, després d'agitació durant 2 h a temperatura ambient.

En enregistrar l'espectre de ^1H -RMN d'una mescla 1:1 de prolina (**I**)/tiourea **XIe** en benzè- d_6 /acetona=5:1, (Figura 35, a) es va observar, bàsicament, el mateix joc de senyals que en emprar acetona- d_6 (Figura 35, b), amb la diferència que les espècies derivades de la prolina van experimentar un desplaçament químic significatiu (encara que petit) degut a l'efecte isotòpic. No obstant, els senyals corresponents als protons aromàtics de la tiourea **XIe** no el van experimentar, mostrant el mateix desplaçament químic en ambdós experiments. Aquestes observacions confirmen que, sota els nivells de detecció d'RMN, totes les espècies solubles derivades de la prolina han incorporat acetona (**1a**) no deuterada.

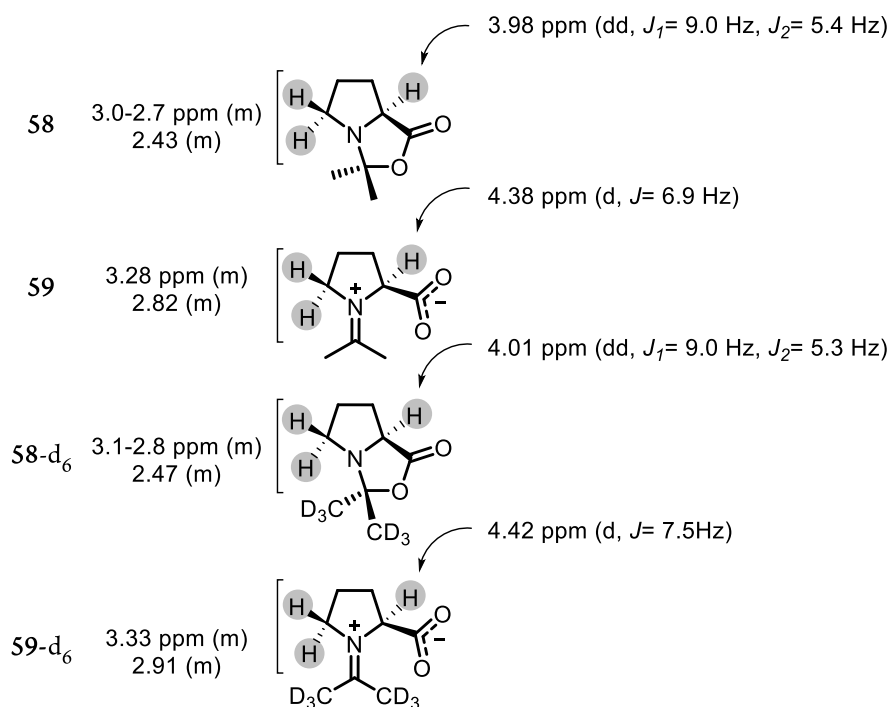


Figura 36. Assignació dels senyals característics de ^1H -RMN en C_2 i C_5 per als compostos **58**, **59**, **58- d_6** i **59- d_6** .

Seguidament, a dues mescles 1:1 de prolina (**I**)/tiourea **XIe** en toluè- d_8 /acetona- d_6 =5:1 prèviament agitada durant 2 hores, s'hi van afegir 1.0 equivalent dels aldehids **35b** i **35h** (respecte a la prolina) respectivament, i al cap de pocs minuts es van enregistrar els espectres de ^1H -RMN corresponents. En el cas de **35b** (Figura 37,a) es pot observar l'aparició de nous senyals minoritaris, que es van assignar com la parella diastereomèrica *cis/trans* del compost parasitari **52**. Cal destacar que un cop afegit l'aldehid **35b** la quantitat de prolina solubilitzada augmenta fins a un 87%. Tenint en compte que **52** també és una espècie derivada de la prolina, es pot afirmar que pràcticament tota la prolina inicial s'ha dissolt. Aquesta identificació va ser corroborada mitjançant l'anàlisi per ESI-MS (Figura 38)

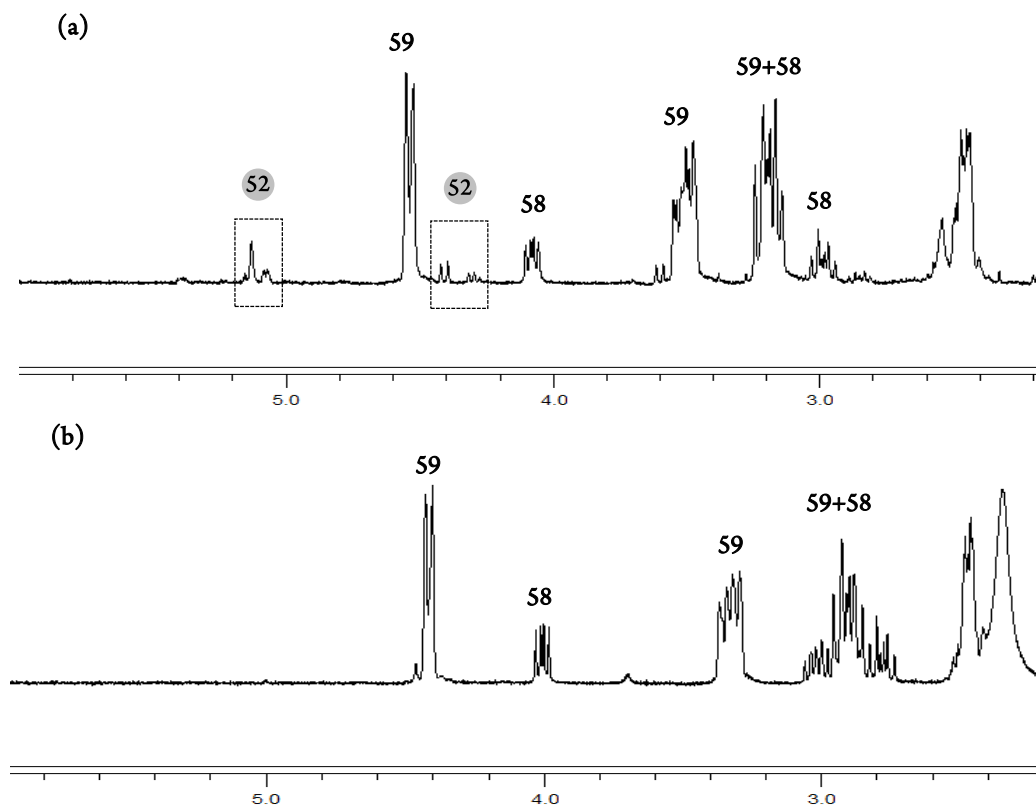


Figura 37. Espectre de ¹H-RMN obtingut després d'afegir 1.0 equiv. (respecte a la prolina) de (a) aldehyd 35b i (b) aldehyd 35h a una mescla de L-prolina (0.025M) i tiourea XIe (0.025M) en toluè-d₈/acetona-d₆ =5:1, prèviament agitada durant 2 h a temperatura ambient.

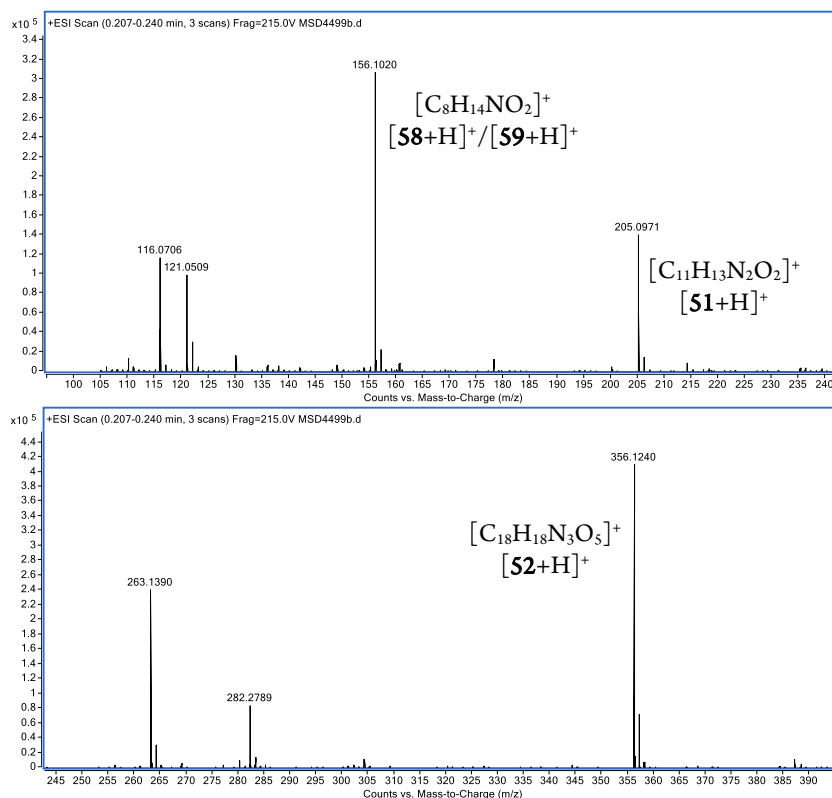


Figura 38. Espectre d'ESI-MS en el mode positiu obtingut després d'afegir 1.0 equiv. de l'aldehyd 35b a solució de L-prolina (0.025M) i tiourea XIe (0.025M) en toluè /acetona =5:1, prèviament agitada durant 2 h a temperatura ambient.

A la Figura 38 es mostra l'espectre d'ESI-MS en mode positiu del cru de reacció per a l'aldehid **35b** en dissolvents no deuterats, on s'observa un augment en l'intensitat del pic de m/z 156, corresponent als compostos $[58+H]^+ / [59+H]^+$ i l'aparició d'un nou pic intens a m/z 356 que es pot assignar a l'espècie parasitària $[52+H]^+$. Malgrat no s'aprecia cap senyal que es pugui assignar a l'oxazolidinona derivada de la prolina i l'aldehid **35b** ni a l'ió imini **62**, s'aprecia l'aparició d'un pic d'intensitat moderada amb m/z 205 que es pot assignar a l'ilur protonat $[51+H]^+$. Contràriament, en el cas de **35h** (Figura 37, b) no s'aprecia l'aparició de cap més senyal, mantenint-se constant el percentatge global de prolina solubilitzada al 60%.

A la Taula 6 es mostra la concentració relativa de les espècies intermèdies de reacció; l'oxazolidinona **58** i l'ió imini zwitteriònic **59**, així com el percentatge total de prolina solubilitzada a través d'aquestes espècies. Els valors van ser determinats mitjançant la integració dels senyals de ^1H -RMN de les espècies corresponents, emprant la tiourea **XIe** com a estàndard intern.

Taula 6. Concentració de les espècies intermèdies de reacció **58** i **59**, i percentatge total de prolina solubilitzada (I sol.) en cada experiment.

ent.	cond.	$[I]_0$ (M)	$[XIe]$ (M)	[ald.] (M)	$[58]$ (M)	$[59]$ (M)	I sol. (%)
1	Figura 33a	0.025	0.025	-	0.004	0.012	65
2	Figura 33b	0.025	0.025	-	0.005	0.009	57
3	Figura 37a	0.025	0.025	35b , 0.025	0.004	0.017	87
4	Figura 37b	0.025	0.025	35h , 0.025	0.004	0.011	60

Determinat mitjançant ^1H -RMN, emprant **XIe** com a estàndard intern.

Per tant, els resultats dels experiments d'RMN i ESI-MS són consistents amb els resultats obtinguts en l'estudi dels efectes no lineals. El conjunt de dades obtingudes permet proposar una possible explicació per al rol de la tiourea en la reacció aldòlica intermolecular catalitzada pel sistema prolina-tiourea, quan s'utilitzen hidrocarburs com a dissolvent (Figura 39).

L'addició d'un equivalent de tiourea (**XIe**) a una suspensió de prolina (**I**) en toluè, en presència d'un excés d'acetona (**1a**), condueix a la solubilització parcial de la prolina com una mescla aproximada 1:3 entre l'oxazolidinona **58** i la forma oberta zwitteriònica **59**. Aquestes espècies seran les precursoras directes de l'enamina reactiva que atacarà a l'aldehid, presumiblement mitjançant l'estat de transició **60** del tipus Houk-List.⁴¹ Qualsevol factor que permeti desplaçar l'equilibri entre **I** sòlid i les espècies solubles **58** i **59**, incrementarà la concentració global

d' enamina reactiva. Per exemple, en afegir l'aldehid en el medi de reacció, especialment en el cas de substrats molt deficients en electron com ara **35b**, es promou la formació irreversible de l'oxapirrolizidina **52** a través d'una seqüència multietapa. En primer lloc hi ha el bescanvi entre les espècies solubles de la prolina derivades de l'acetona (**58** i **59**) amb l'aldehid (**35**), per proporcionar les espècies solubles anàlogues derivades de l'aldehid: l'oxazolidinona de Seebach^{46,51} (no mostrada a la Figura 39) i l'ió imini **62**. Seguidament, la descarboxilació de **62** catalitzada per la tiourea⁶³ forma l'ilur **51**, que a través d'una cicloaddició 1,3 dipolar amb una altra molècula d'aldehid (**35**) genera el compost **52**. Malgrat que aquest procés redueix irreversiblement la quantitat global de prolina, augmenta la concentració de l'espècie zwitteriònica **59**, i per tant augmenta la concentració relativa de prolina en solució (Taula 6).

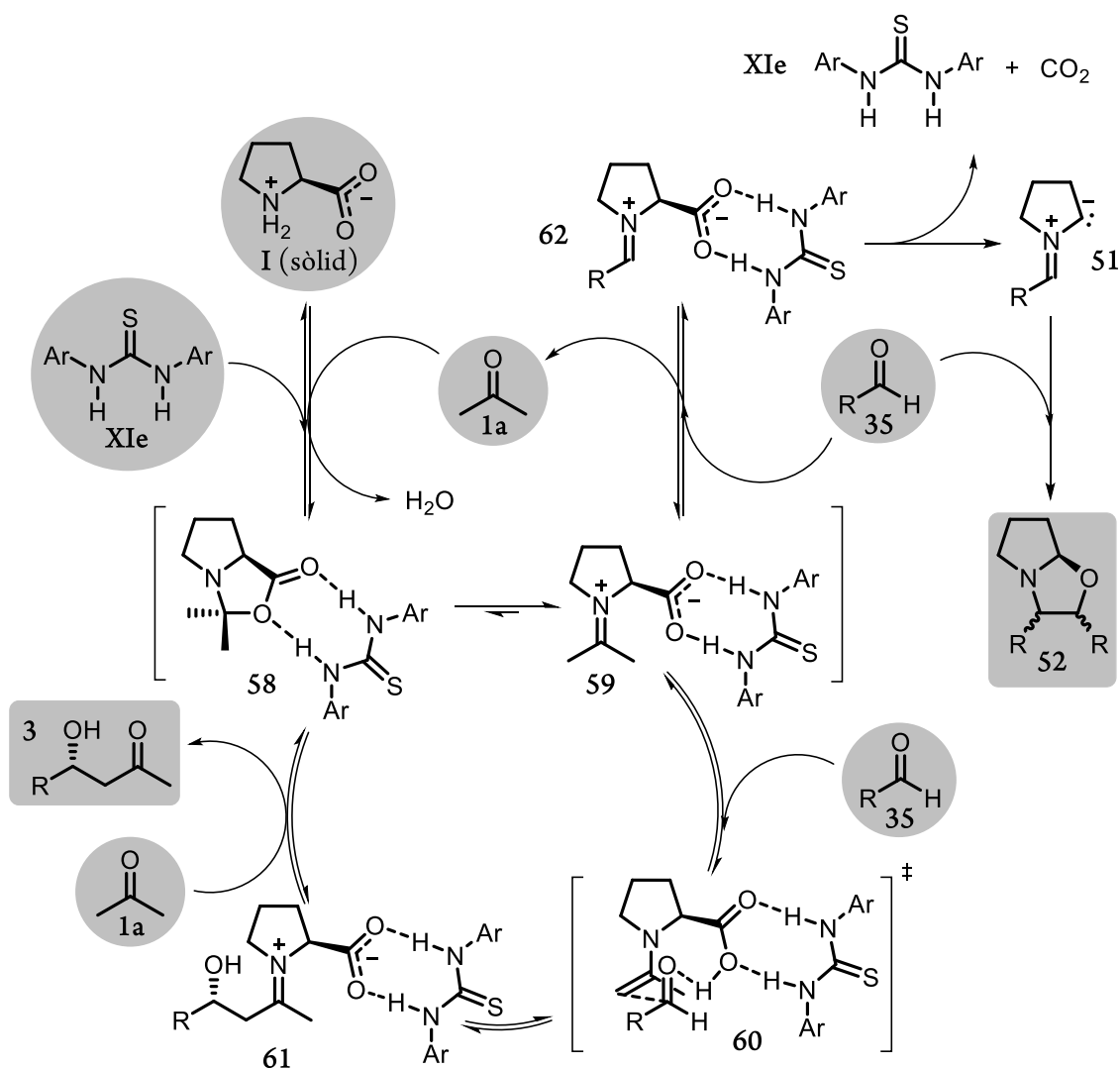


Figura 39. Mecanisme proposat per a la formació i consumició de les espècies solubles derivades de la prolina (I) en la reacció aldòlica intermolecular catalitzada pel sistema prolina-tiourea en solució d'hidrocarburs.

En resum, el paper de la tiourea com a cocatalitzador en la reacció aldòlica heterogènia catalitzada per prolina (**I**) en dissolvents apolars no és la solubilització directa de la prolina (**I**), sinó ajudar en la formació de les espècies **58** i **59**, en equilibri amb l'espècie veritablement reactiva (**60**). De fet, sembla clar que la interacció entre els protons àcids de la tiourea i el carboxilat a través d'enllaç d'hidrogen només és operativa en presència de cetona en el medi de reacció, si més no en emprar hidrocarburs com a dissolvents. Per altra banda, la naturalesa de l'aldehid també es revela clau per al desplaçament dels equilibris cap a la formació del l'aldol **3**. Així, amb aldehids molt deficients en electrons, com ara el *p*-NO₂-benzaldehyd (**35b**), s'aconsegueix pràcticament la solubilització total de la prolina, consistent amb l'absència d'efectes no lineals observats en emprar **35b** amb el sistema catalític estudiat (Figura 31, b). Per tant, aquesta reacció presenta efectes no lineals en funció del substrat utilitzat, un cas sense precedents en organocatàlisi asimètrica.

3.4. Conclusions

S'ha desenvolupat una metodologia per a la desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes (**53a-e**) mitjançant reacció aldòlica directa amb aldehids aromàtics (**35a-g**), promoguda per un nou sistema catalític basat en prolina (**I**) no modificada i la tiourea aquiral **XIf**, en solució de toluè.

1. La reacció forneix els aldols **54a-j** amb bons rendiments (65-87% rdt.), diastereoselectivitats de moderades a bones (7:2:0:0->25:1 r.d.) i excessos enantiomèrics excel·lents (94-99% *ee*).
2. En absència del cocatalitzador **XIf** la reacció no funciona, demostrant la eficiència del nou sistema catalític desenvolupat per a promoure reaccions aldòliques en dissolvents apolars.

S'ha estudiat el sistema catalític prolina (**I**)/tiourea en la reacció aldòlica directa entre acetona (**1a**) i aldehids aromàtics (**35b** i **35h**) en solució de toluè, basat en l'estudi dels efectes no lineals i en l'estudi dels intermedis de reacció mitjançant RMN i ESI-MS, per tal d'esclarir el veritable rol de la tiourea.

3. Contràriament al que en un primer moment es va pensar, el paper de la tiourea no és la solubilització directa de la prolina (**I**), sinó promoure la formació de dues espècies solubles catalítiques (**58** i **59**) derivades de la prolina, que estan en equilibri amb l'enamina reactiva responsable de l'atac nucleofílic sobre l'aldehid.

4. La interacció entre el grup carboxilat de la prolina (**I**) i els protons NH de la tiourea a través d'enllaç d'hidrogen, només és operativa en presència de cetona en el medi de reacció.
5. La naturalesa de l'aldehid **35** emprat és clau per al desplaçament dels equilibris cap a la solubilització de la prolina (**I**) i cap a la formació del producte aldòlic (**3**).
6. En emprar aldehids molt deficients en electrons, com ara **35b**, s'aconsegueix la solubilització total de la prolina en el medi de reacció, cosa que no passa en emprar aldehids menys reactius com ara **35h**. Aquest fet comporta una dependència de la naturalesa del substrat en la presència o absència d'efectes no lineals per a la reacció aldòlica organocatalítica i heterogènia catalitzada pel sistema prolina(**I**)/tiourea en toluè.

Capítol 4.
Addicions de Michael a aldehids α,β -insaturats
per a l'obtenció de compostos fluorats



Capítol 4. Addicions de Michael a aldehids α,β -insaturats per a l'obtenció de compostos fluorats

4.1. Introducció

4.1.1. Rellevància dels compostos orgànics fluorats

Degut al fet que la gran majoria del fluor natural present a la Terra es troba en diferents formes minerals insolubles, i per tant inaccessibles per als bioorganismes, l'existència de productes naturals fluorats és virtualment nul·la. No obstant, des de 1957, s'han desenvolupat diversos fàrmacs sintètics que contenen aquest element, fins al punt que actualment un 20% dels fàrmacs comercialitzats contenen almenys un àtom de fluor,⁷² i el percentatge augmenta fins al 30% en el camp de l'agroquímica.

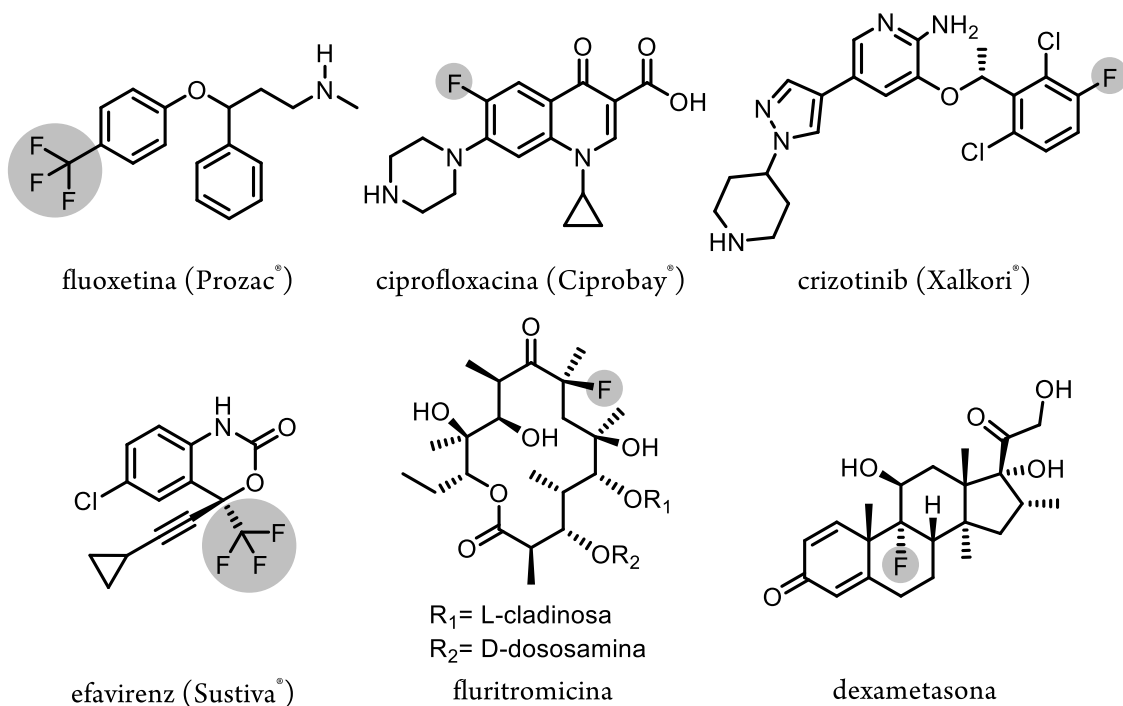


Figura 40. Fàrmacs fluorats rellevants.

En la Figura 40 es mostren alguns exemples de fàrmacs rellevants que presenten almenys un enllaç C-F, trobant-se alguns d'ells entre els medicaments més venuts a escala mundial, com ara l'antidepressiu fluoxetina (Prozac®), l'anticoolesterolèmic atorvastatina (Lipitor®, no mostrat en la Figura 40) o l'antibacterià ciprofloxacina (Ciprobay®).

De manera general es pot afirmar que la fluoració d'un fàrmac determinat afecta gairebé totes les propietats físiques, d'absorció, de distribució, de metabolisme i d'excreció d'aquest. Per aquest motiu la síntesi i ús de molècules fluorades ha centrat un gran interès dintre la química mèdica i la ciència de materials. Per exemple, recentment, Pfizer ha desenvolupat el crizotinib (Xalkori®), un agent anticancerígen que actua com a inhibidor de l'ALK (quinasa del limfoma anaplàstic) i que es mostra efectiu per al tractament de diversos tumors sòlids avançats provocats per una determinada translocació genètica.

L'efavirenz (Sustiva®) és un inhibidor no nucleosídic de la transcriptasa inversa emprat en el tractament contra el VIH. Estudis sobre la relació estructura-activitat revelen que la presència del grup trifluorometil augmenta la potència del fàrmac degut a la disminució del pK_a del grup carbat, responsable d'interaccionar amb la proteïna a través d'enllaç d'hidrogen.

Un altre exemple és la fluritromicina, anàleg fluorat de l'eritromicina. L'eritromicina és un antibiòtic macròlid amb un espectre d'acció ampli i similar a la penicil·lina, dispensat a pacients al·lèrgics a aquesta última. No obstant, l'eritromicina no és adequada per al tractament d'infeccions gàstriques bacterianes ja que descompon en les condicions àcides estomacals. En la fluoritromicina, la presència de l'àtom de fluor augmenta sensiblement l'estabilitat biològica i la biodisponibilitat del fàrmac, fent-lo efectiu per al tractament d'infeccions estomacals.

La dexametasona, un corticoide sintètic amb activitat antiinflamatòria i immunosupressora, presenta una activitat 30 cops superior a la de la cortisona, l'anàleg natural no fluorat. Entre els múltiples usos indicats, la dexametasona és administrada als alpinistes per combatre l'edema pulmonar i cerebral degut al mal d'altura.

A part de tots aquets fàrmacs, els compostos fluorats també s'empren amb altres finalitats mèdiques, com ara en tècniques de radiodiagnòstic. La 2-deoxi-2- ^{18}F -D-glucosa és un radiofàrmac emprat en tomografia per emissió de positrons (PET), tècnica radiològica no invasiva de diagnòstic i detecció de diferents processos in vivo, amb aplicacions en oncologia, neurologia i cardiologia.

Per tant, les diferències entre l'activitat biològica d'un fàrmac determinat i les del seu anàleg fluorat poden ser atribuïdes a la singularitat de l'enllaç C-F.⁷³ D'una banda, el fluor és l'element més electronegatiu de la taula periòdica i quan s'enllaça amb el carboni forma l'enllaç covalent més fort en química orgànica. Degut a la seva gran polarització, l'enllaç C-F guanya estabilitat mitjançant atracció electrostàtica entre el $C^{\delta+}$ i el $F^{\delta-}$ polaritzats. De l'altra banda, l'àtom de fluor presenta el radi atòmic més petit del segon període (1.47Å). Conseqüentment, la substitució selectiva d'un enllaç C-H per un de C-F introdueix una variació estèrica petita. No obstant, aquesta substitució produeix una gran variació en l'estructura electrònica del compost, alterant per exemple el pK_a de grups funcionals adjacents. Pel que fa a les distàncies d'enllaç, la distància C-F (1.35 Å) és més similar a la distància C-O (1.43 Å) que a la C-H (1.09 Å). Per tant, la substitució selectiva d'un enllaç C-OH per un enllaç C-F manté gairebé sense canvis tant la mida com la polaritat de l'enllaç, però aquest perd l'habilitat de formar enllaços d'hidrogen. Així, aquesta substitució permet avaluar, per exemple, si una interacció determinada és deguda a enllaç d'hidrogen o bé a interaccions purament electrostàtiques.

Degut a l'alta polarització de l'enllaç, el dipol C-F pot interaccionar electrostàticament (tant atractiva com repulsivament) amb altres dipols pròxims. Per contra, aquesta polarització manté els parells d'electrons del fluor molt pròxims al nucli altament electronegatiu i adjacent a $C^{\delta+}$, fent-los poc polaritzables. Conseqüentment l'enllaç C-F no és un bon acceptor d'enllaços d'hidrogen ni un bon π -donador. Per últim, aquesta alta polarització de l'enllaç confereix al orbital σ^*_{C-F} una baixa energia. Per tant, fenòmens estereoelectrònics d'hiperconjugació tals com l'efecte anomèric o l'efecte *gauche* poden influenciar i determinar la conformació més favorable d'un compost organofluorat, i en conseqüència les seves interaccions amb el medi.

En conclusió, les característiques singulars de l'enllaç C-F confereixen a les molècules fluorades unes propietats altament útils per al desenvolupament de nous fàrmacs i compostos amb activitat biològica rellevant, així com per a la investigació de diferents processos metabòlics. Degut a la presència gairebé nul·la d'aquesta classe de compostos halogenats en el *chiral pool*, el desenvolupament de noves metodologies sintètiques que permetin la construcció eficient i estereocontrolada de compostos fluorats és de gran importància per a la química, la medicina i per a la ciència en general.

4.1.2. Estratègies per a la síntesi de compostos orgànics fluorats

Durant els darrers 30 anys, diferents grups han centrat la seva recerca en el desenvolupament de noves transformacions químiques asimètriques per a l'obtenció de compostos fluorats,⁷⁴ ja sigui mitjançant fluoracions electrofíliques o bé mitjançant fluoracions nucleofíliques. No obstant, degut a la petita mida de l'anió fluorur (F^-) i a la seva baixa polaritzabilitat, aquest acostuma a actuar més com a base que com a nucleòfil.⁷⁵ De fet, els ions fluorur han sigut utilitzats com a bases suaus en síntesi orgànica^{75b} i només en condicions de reacció extremes actuen com a nucleòfils.^{75a}

Per tant, no és d'estranyar que l'estratègia més àmpliament utilitzada per a la construcció de compostos orgànics fluorats hagi sigut la fluoració electrofílica, permetent la introducció regiò- i estereocontrolada de l'halogen en qüestió en una gran varietat de compostos en condicions relativament suaus. Clau per a l'èxit d'aquestes metodologies ha sigut el desenvolupament de fonts electrofíliques de fluor eficients i estables,⁷⁶ tals com el Selectfluor® (**66**, vegeu Figura 42) o la *N*-fluorobenzensulfonamida (NFSI, **73** vegeu Figura 46). Així, en els darrers anys, s'han publicat diverses metodologies catalítiques per a l' α -fluoració de compostos carbonílics mitjançant catàlisi metàl·lica⁷⁷ i organocatàlisi.⁷⁸

Recentment s'ha començat a explorar una estratègia alternativa per a la síntesi asimètrica de compostos fluorats: la utilització de nucleòfils fluorats.⁷⁹ La substitució en una molècula determinada d'un hidrogen per un àtom de fluor augmenta l'acidesa dels protons adjacents, facilitant la formació de l'anió i per tant augmentant el caràcter nucleofílic de la molècula fluorada respecte la no fluorada.

Amb aquesta idea s'ha emprat, per exemple, la fluoroacetona mitjançant catàlisi d'enamina en la reacció aldòlica directa intermolecular⁸⁰ o la reacció de Mannich directa⁸¹ per a obtenir α -fluoro- β -hidroxicetones i α -fluoro- β -aminocetones de manera diastereo- i enantioselectiva. No obstant, els nucleòfils més utilitzats en aquesta aproximació són les sulfones i bissulfones fluorades i els compostos 1,3-dicarbonílics fluorats.

4.1.3. Fluorosulfones i derivats com a nucleòfils.

El fluoro(fenilsulfonil)metà, abreviat com FSM (**63a**), els seus derivats (**63b-63d**) i en concret el fluorobis(fenilsulfonil)metà, abreviat com FBSM (**64a**) (Figura 41), han estat en els darrers anys àmpliament estudiats⁸² i utilitzats com a nucleòfils en un ampli ventall de reaccions.⁸³ La presència de grups atractants d'electrons tals com una cetona (**63c**), un nitro (**63d**) o una altra

sulfona (**64a**) units al carboni fluorat, disminueix el pK_a del protó en α , permetent l'activació d'aquesta classe de compostos en condicions bàsiques suaus. A més, la possibilitat d'eliminar el grup sulfona mitjançant diferents mètodes de dessulfonilació reductiva, converteixen aquesta classe de compostos en equivalents sintètics de l'anió fluorometil.

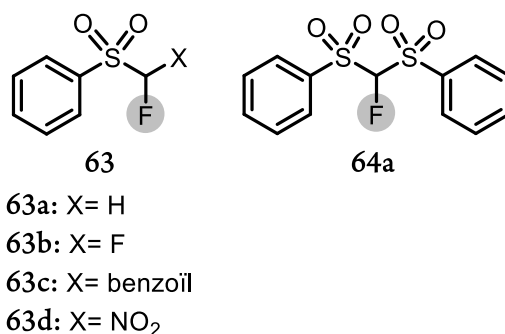


Figura 41. Principals derivats de la fluorosulfona emprats com a nucleòfils.

L'any 2006, inspirant-se en els treballs pioners de Pakrash, Olah i Hu,⁸⁴ el grup de Toru i Shibata va sintetitzar i utilitzar per primer cop el FBSM **64a** com a agent monofluorometilant en la reacció de substitució al·lílica asimètrica d'acetats, catalitzada per Pd.⁸⁵

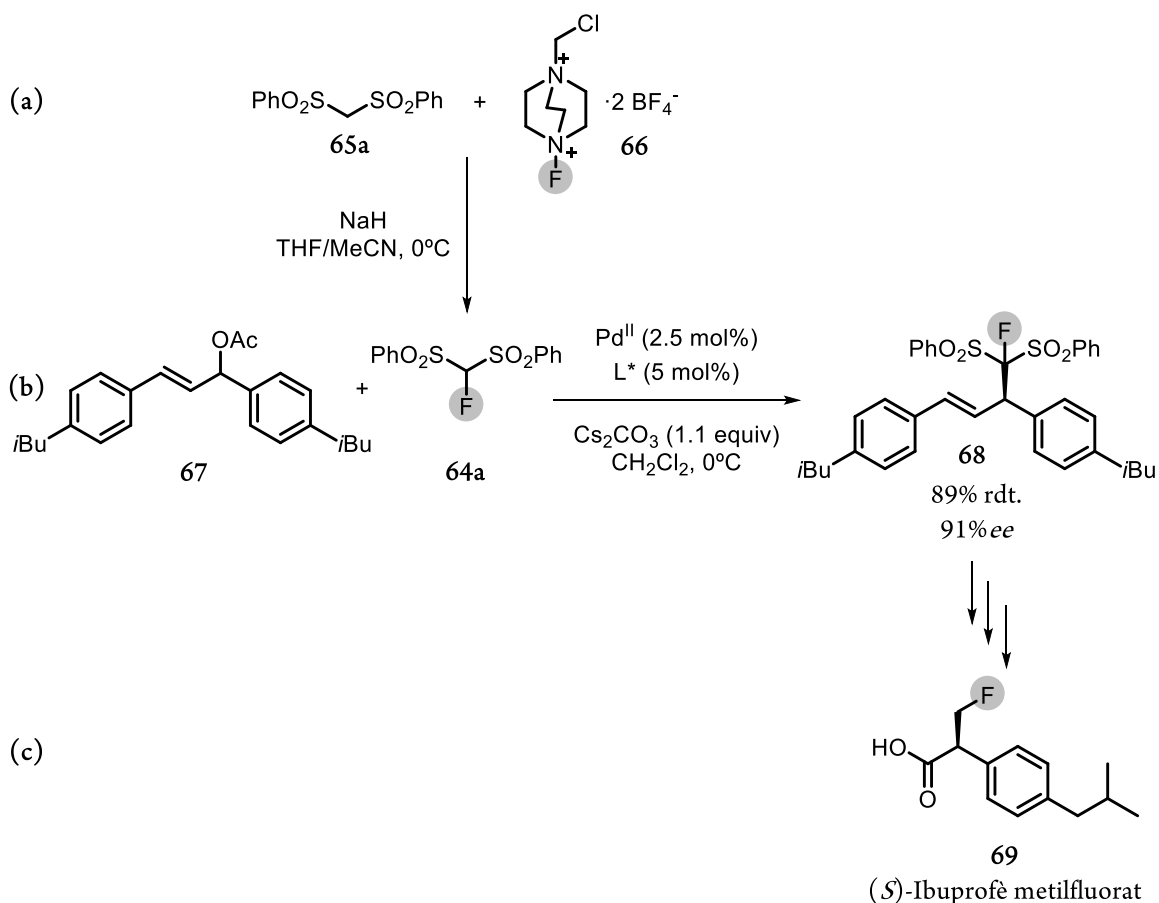


Figura 42. (a) Preparació del FBSM (**64a**). (b) Substitució al·lílica asimètrica d'acetats **67** amb FBSM (**64a**) catalitzada per Pd^{II}. (c) Síntesi de l'(*S*)-Ibuprofè metilfluorat (**69**).

En primer lloc, Shibata, Toru i col·laboradors⁸⁵ van demostrar que la generació de l'enolat metàl·lic del compost bis(fenilsulfonil)metà **65a** (BSM, disponible comercialment) amb NaH seguit del tractament amb una font de fluor electrofílic, com ara el Selectfluor® **66**, permet l'obtenció del FBSM (**64a**) amb un 60% de rendiment (Figura 42, a). Acte seguit van emprar aquest agent fluorometilant com a nucleòfil en la substitució al·lífica asimètrica de diversos acetats de calcones (**67**) catalitzada per Pd^{II}, obtenint els productes (**68**) amb excel·lents resultats (Figura 42, b). Per últim, per tal de demostrar la utilitat de la metodologia desenvolupada, van sintetitzar els dos enantiòmers de l'Ibuprofè fluorat en el metil (**69**) i una furanosa monofluorada, a partir dels adductes al·lílics alquilats (**68**). En ambdós casos l'etapa clau de les síntesis és la dessulfonilació reductiva mitjançant el tractament amb Mg/MeOH (Figura 42, c).

Un any després, el mateix grup⁸⁶ va desenvolupar la monofluorometilació asimètrica d'*N*-Boc imines amb **64a**, en condicions de transferència de fase. Prakash, Olah i col·laboradors⁸⁷ van emprar **64a** en la monofluorometilació d'alcohols primaris i secundaris mitjançant una reacció de Mitsunobu. Seguidament, per una banda Prakash i Olah^{88a} i per l'altre Hu^{88b} van publicar independentment dos extensos treballs sobre la reactivitat dels diferents derivats del FSM (**63a-63d**, **64a**, i altres) amb una gran varietat d'electròfils en condicions racèmiques; mentre que Prakash i Olah van emprar fosfines com a catalitzadors, Hu va utilitzar diferents bases de metalls alcalins, per promoure l'addició nucleofílica a cetones-, esters-, nitrils- i sulfones α,β -insaturats, així com a alquins i arins activats. Cal tenir present que, en assajar la reacció sobre aldehids α,β -insaturats, en ambdós estudis es van aïllar com a únic producte els alcohol al·lílics corresponents a l'addició 1,2.

L'any 2008, Shibata i col·laboradors⁸⁹ van descriure la primera addició conjugada asimètrica i organocatalítica de **64a** a cetones α,β -insaturades (**12**) catalitzada per un derivat de la quinidina (**XII**) en condicions de transferència de fase (Figura 43). Els adductes de Michael fluorometilats **70** es van obtenir amb rendiments de bons a excel·lents (32-91%) i amb excessos enantiomèrics molt bons (84-97% *ee*). Malgrat que la reacció és prou ràpida amb només 0.05 equiv de catalitzador (1-2 dies), requereix l'ús de 3.0 equiv. d'una base inorgànica com és el Cs₂CO₃. Els autors van demostrar la utilitat sintètica de la metodologia desenvolupada en sintetitzar una sèrie de productes fluorats a partir dels adductes de reacció **70**, com ara cetones 4-monofluorades o alcohols quaternaris 4-monofluorats.

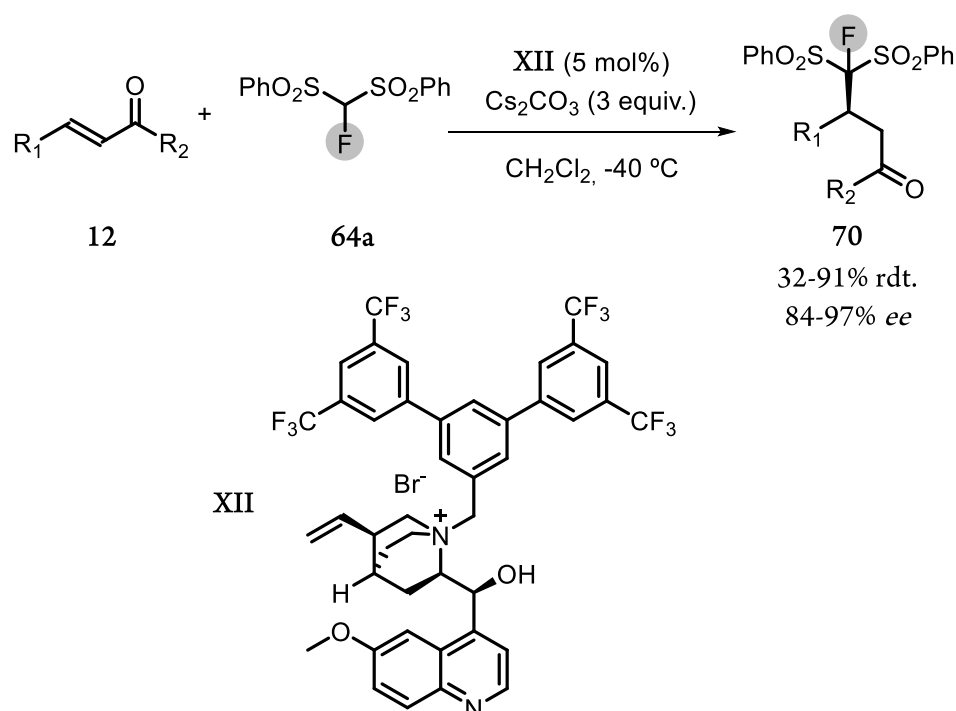


Figura 43. Addició de Michael asimètrica de FBSM (**64a**) a cetones α,β -insaturades (**12**) catalitzada per un alcaloide derivat de la quinidina (**XII**) en condicions de transferència de fase.

Inspirats en tots aquests precedents prèviament explicats, sobretot en la impossibilitat de dirigir l'addició conjugada respecte l'addició 1,2 en emprar enals per a aquesta classe de nucleòfils fluorats,⁸⁸ es va creure interessant l'estudi de l'addició de Michael de FBSM (**64a**) a aldehyds α,β -insaturats (**5**). L'èxit en la direcció de l'addició 1,4 envers l'addició 1,2, seguit de dessulfonilació reductiva dels adductes de Michael obtinguts, conduiria a l'obtenció dels compostos d'addició conjugada formal de l'anió fluorometil a aldehyds α,β -insaturats.

4.1.4. Catalitzadors per a addicions de Michael a aldehyds α,β -insaturats.

L'any 2000, MacMillan i col·laboradors⁴ van introduir el concepte d'activació per ió imini⁷ mitjançant la reacció de Diels-Alder asimètrica i organocatalítica entre aldehyds α,β -insaturats (**5**) i diferents diens (**4**) (Figura 2). Si bé els primers exemples d'aquest mode d'activació, desenvolupats en el mateix grup, van estar centrats en reaccions de cicloadició, aquest estratègia catalítica es va estendre ràpidament a diferents classes de reaccions, convertint-se en un mètode robust i general per a addicions de Michael enantioselectives d'un gran nombre de nucleòfils a compostos carbonílics α,β -insaturats.²⁰ A més a més, mitjançant la publicació d'aquests treballs, MacMillan va presentar a la societat química una nova classe de catalitzadors: les imidazolidinones quirals o també conegudes com catalitzadors de MacMillan (Figura 44).

Aquesta classe de catalitzadors es mostren molt eficaços per a la catàlisi d'un gran nombre de reaccions d'aldehids α,β -insaturats, mitjançant activació per ió imini.

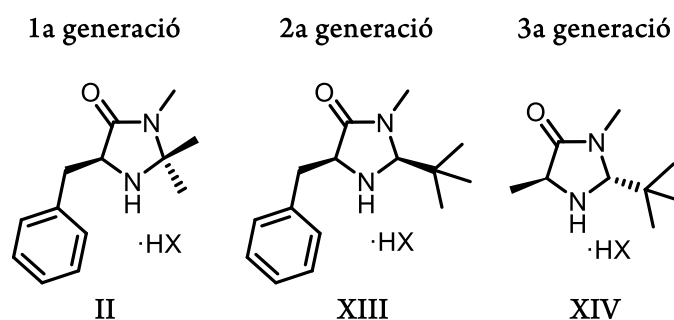


Figura 44. Imidazolidinones quirals de MacMillan.

El catalitzador **II** (Figura 44), conegut com el catalitzador de MacMillan de primera generació, es pot sintetitzar a partir de la fenilalanina mitjançant dues etapes sintètiques senzilles, utilitzant la quiralitat natural d'aquest aminoàcid per a bastir el seu esquelet asimètric i en conseqüència per induir enantioselectivitat en les reaccions que catalitza. A part de la reacció de Diels-Alder⁴ ja mencionada i de la cicloadició 1,3-dipolar entre nitrones i enals,¹⁹ **II** també va ser utilitzat amb èxit per a promoure l'addició conjugada del tipus Friedel-Crafts de pirroles a enals.^{20a} En intentar estendre aquesta reacció de Friedel-Crafts organocatalítica a compostos π -nucleofílics menys activats, tals com indoles o furans, **II** es mostrà inefectiu. Això va conduir a MacMillan i col·laboradors a desenvolupar les imidazolidinones quirals de segona generació **XIII** (Figura 44). Partint de l'observació que tant la formació de l'ió imini (**14**, Figura 8) com la formació del nou enllaç C-C (**18**, Figura 8) tenen influència en la velocitat global del procés, els autors van comprovar que la reducció de l'impediment estèric mitjançant la supressió del metil en *trans* augmentava la velocitat de formació de l'ió imini reactiu. Així mateix, la substitució del metil en *cis* per un grup més voluminós, com ara el *tert*-butil, proporcionava un major control sobre la geometria de l'ió imini i en l'enantiodiscriminació facial.^{20b-d} La imidazolidinona de segona generació **XIII** també va ser utilitzada per al desenvolupament de la catàlisi per SOMO.⁹ Finalment, a l'any 2008, en el marc del desenvolupament de la catàlisi fotorèdox,¹⁰ MacMillan i col·laboradors van desenvolupar l'imidazolidinona de tercera generació **XIV** (Figura 44). Una característica a tenir en compte a l'hora d'emprar els catalitzadors de MacMillan és que la naturalesa del contraanió de la sal catalíticament activa (Figura 44, HX) és determinant, tant en termes de reactivitat com en termes d'estereocontrol, en cada procés.

L'altre gran família de compostos àmpliament utilitzats per a catalitzar reaccions d'aldehids α,β -insaturats (**5**) mitjançant activació per ió imini són els α,α -diarilprolinols *O*-protegits.⁹⁰ No obstant, les primeres transformacions que es van desenvolupar amb aquesta classe de catalitzadors van ser reaccions de α -funcionalització d'aldehids amb diferents electròfils, mitjançant activació per enamina.⁹¹

A finals de l'any 2004, Jørgensen i col·laboradors van centrar el seus esforços en el desenvolupament d'un mètode catalític que permetés la formació asimètrica d'un enllaç C-S en posició α d'aldehids. Fins al moment, no s'havia desenvolupat cap mètode catalític que permetés aquesta important transformació. Els autors van constatar que mitjançant la protecció del grup hidroxil d'un derivat del α,α -difenílprolinol, s'obtenia el catalitzador **IIIb** (Figura 45) que promovia eficientment la α -sulfenilació enantioselectiva de diferents aldehids (Figura 46, a).⁹²

El α,α -difenílprolinol (**XVI**) és un aminoalcohol que va ser sintetitzat per primer cop a la dècada de 1930,^{93a} Enders i col·laboradors^{93b} el van emprar com a auxiliar quiral a finals de la dècada de 1980, i Corey i col·laboradors com a catalitzador per a la reducció de CBS^{93c} i com a lligand per a diferents reaccions asimètriques catalitzades per àcids de Lewis.^{93d}

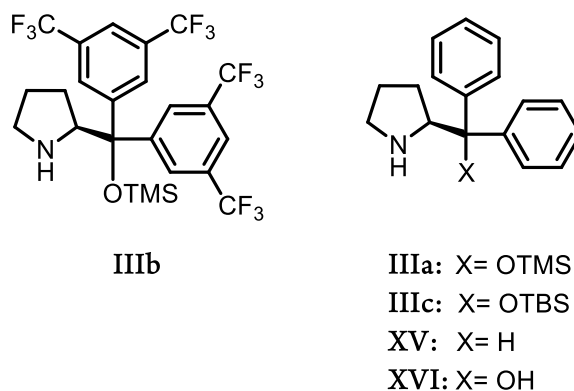


Figura 45. Catalitzadors del tipus α,α -diarilprolinols *O*-protegits (**IIIa-c**) desenvolupats independentment per Jørgensen i Hayashi.

Malgrat que ja havia estat sobradament demostrada l'eficàcia de la prolina (**I**) com a organocatalitzador en nombroses transformacions sota activació per enamina,^{6,31,42-45} totes elles requereixen l'ús d'un electròfil acceptor d'enllaç d'hidrogen.⁴¹ En aquest context, Jørgensen i col·laboradors van visualitzar una aproximació alternativa i complementària; el desenvolupament d'un catalitzador que, mitjançant interaccions purament estèriques, controlés la geometria de l'enamina formada i alhora bloquejés una de les dues cares d'aquesta per impartir

estereoselectivitat en la formació del nou enllaç, independentment de la naturalesa de l'electròfil. Sota aquesta idea van provar els catalitzadors **XV** i **XVI** sense massa èxit.⁹² Mentre que el catalitzador **XV** és molt actiu però poc estereoselectiu,⁹⁴ el catalitzador **XVI** mostra la reactivitat oposada; malgrat ser molt estereoselectiu, les reaccions catalitzades per **XVI** acostumen a caracteritzar-se per un baix *turnover*. Aquest últim fet s'ha atribuït a la inactivació de **XVI** mitjançant la formació de diferents hemiaminals estables, a partir dels ions imini intermedis.⁹¹ Per prevenir la formació dels hemiaminals i augmentar l'eficàcia del catalitzador, Jørgensen i col·laboradors van visualitzar la possibilitat de protegir l'alcohol, sintetitzant així el catalitzador **IIIb**.

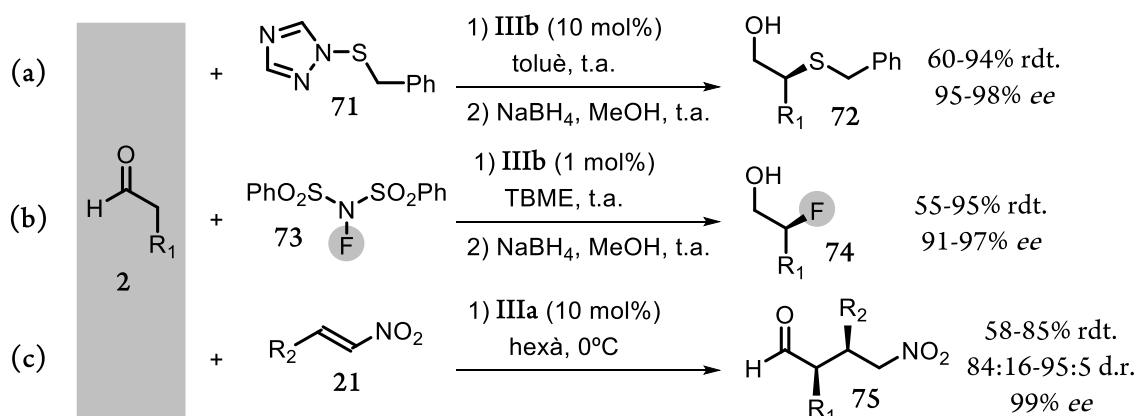


Figura 46. Primeres reaccions de α -funcionalització d'aldehids (**2**) catalitzades per α,α -diarilprolinols *O*-protegits (**IIIa,b**) desenvolupades simultàniament i independentment per Jørgensen (**a, b**) i Hayashi (**c**) a principis de l'any 2005.

Amb aquest nou catalitzador es va poder desenvolupar la α -sulfenilació catalítica i asimètrica d'aldehids⁹² (Figura 46, a), una transformació sense precedents fins a la data. Poc després, el mateix grup va desenvolupar l' α -fluoració asimètrica d'aldehids (Figura 46, b) emprant *N*-fluorobenzensulfonimida (NFSI, **73**) com a font de fluor electrofíl i catalitzada pel mateix compost **IIIb**.⁹⁵ Cal destacar que la reacció només requereix 1 mol% de **IIIb** per fornir els productes fluorats **74** en 2-6 h. Gairebé al mateix temps, Hayashi i col·laboradors⁹⁶ van publicar l'ús de **IIIa** per a catalitzar la reacció de Michael entre aldehids (**2**) i β -nitroestirens (**21**) mitjançant activació per enamina (Figura 46, c), aïllant els adductes *syn*-**75** amb excel·lents resultats.

No va ser fins un any després, a la primavera del 2006, que Jørgensen i col·laboradors⁹⁷ van utilitzar aquesta classe de catalitzadors per a l'activació d'aldehids α,β -insaturats (**5**) mitjançant

ió imini. Actualment aquesta és la principal aplicació dels catalitzadors tipus α,α -diarilprolinols *O*-protegits. L'addició conjugada de malonats (**30**) a enals aromàtics (**5**) catalitzada per 10 mol% de **IIIb** en EtOH (Figura 47), forneix els adductes de Michael **76** amb rendiments de bons a excel·lents (34-93% rdt.) i enantioselectivitats excel·lents (86-92% *ee*).

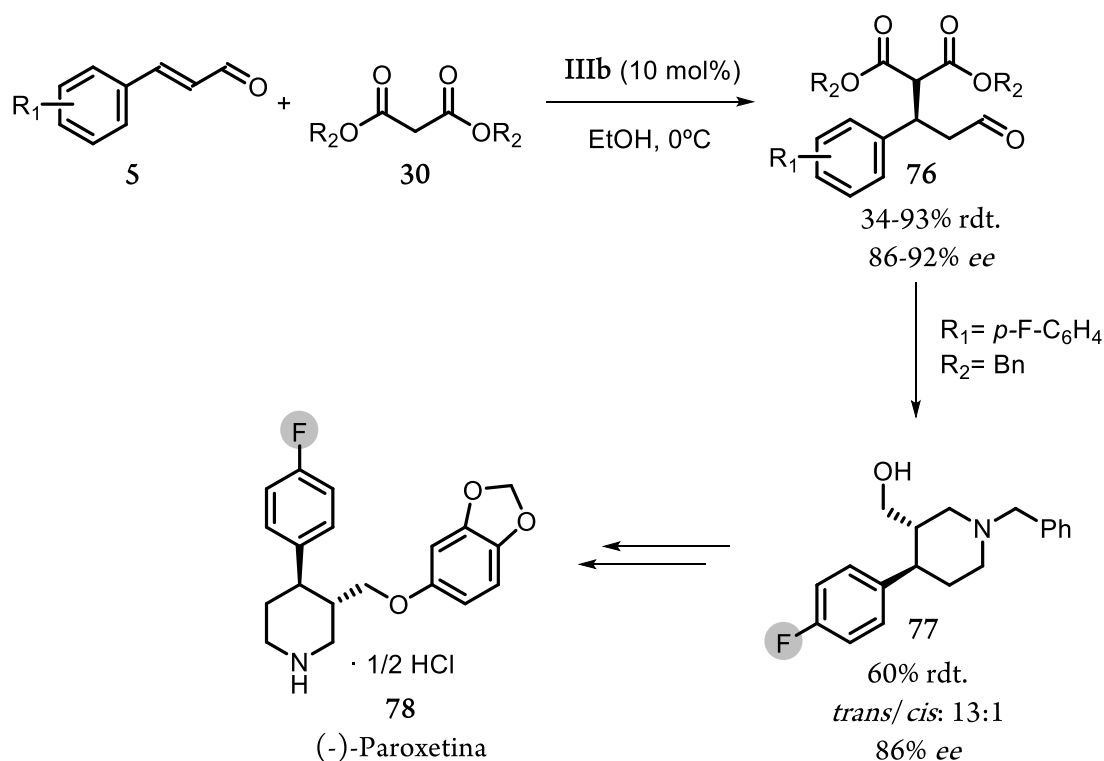


Figura 47. Addició conjugada de malonats (**30**) a aldehids α,β -insaturats (**5**) catalitzada per **IIIb**. Síntesi formal de la (-)-Paroxetina (**78**).

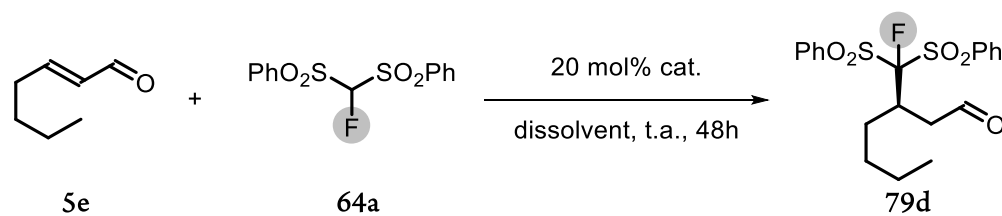
Per tal de demostrar la utilitat sintètica de la metodologia desenvolupada, els autors van obtenir el compost **77** com una mescla d'isomers separable *trans/cis* = 13:1, a partir de l'adducte de Michael **76** respectiu ($R_1 = p\text{-F}$, $R_2 = \text{Bn}$), mitjançant dues etapes sintètiques. El compost **77** és un intermedi clau en la síntesi total de la (-)-paroxetina (**78**), un fàrmac antidepressiu àmpliament receptat que actua com a inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina (ISRS). És interessant notar que, d'una banda, la paroxetina (**78**) representa un altra exemple de fàrmac fluorat, i que de l'altra, tots els protocols descrits fins a la data per a la síntesi total de **78** requerien entre 12 i 14 etapes sintètiques.

4.2. Addició de fluorobis(fenilsulfonil)metà a aldehyds α,β -insaturats: β -fluorometilació d'enals

Inspirats en els precedents descrits fins a la data sobre metodologies per a la síntesi asimètrica de compostos fluorats emprant fluoronucleòfils,^{85-87,89} i intrigats en el fet que en cap d'elles s'havia pogut dirigir la regioselectivitat de l'addició del FBSM (**64a**) cap a l'addició conjugada en utilitzar aldehyds α,β -insaturats (**5**),⁸⁸ es va creure interessant abordar aquesta qüestió.⁹⁸

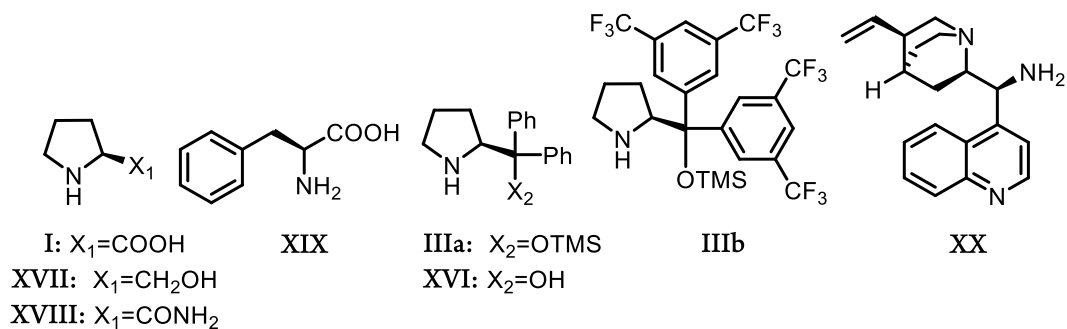
Com a reacció de referència per a optimitzar les condicions de reacció es va escollir l'addició de FBSM (**64**) a 2-heptenal (**5e**) (Taula 7).

Taula 7. Optimització de les condicions de reacció.



entrada	catalitzador	dissolvent	conv. (%) ^[a]	ee 79d (%) ^[b]
1	IIIa	toluè	57	92
2	IIIa	CH ₂ Cl ₂	80	80
3	IIIa	MeOH	traces	n.d.
4	IIIa	CF ₃ CH ₂ OH	traces	n.d.
5 ^[c]	IIIa	toluè	100	6
6 ^[c]	IIIa	CH ₂ Cl ₂	100	5
7	I	toluè	10	2
8	XVI	toluè	traces	n.d.
9	XVII	toluè	83	68
10	XVIII	toluè	40	20
11	XIX	toluè	5	30
12	XX	toluè	traces	n.d.
13	IIIb	toluè	5	94
14 ^[d]	IIIa	toluè	52	94

Condicions experimentals: A un vial ordinari equipat amb agitació magnètica que conté una solució de 1.5 equiv. de l'aldehyd **5e** i 0.2 equiv. de catalitzador en 1 mL de dissolvent, s'hi afegeix 1.0 equiv. de FBSM **64a** i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 48h. ^[a] Determinada mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[c] S'afegeix 1.0 equiv. de Cs₂CO₃ a la mescla de reacció. ^[d] La mescla de reacció s'agita a 4 °C.



En primer lloc es va avaluar l'efecte de diferents dissolvents emprant com a catalitzador **IIIa**. En utilitzar toluè com a dissolvent (entrada 1, Taula 7) es va obtenir l'adducte de Michael esperat **79d** amb una conversió acceptable (57% conv.) i un excés enantiomèric molt bo (92% *ee*). En CH_2Cl_2 (entrada 2, Taula 7) la reacció és més ràpida però el producte **79d** s'aïlla amb menor excés enantiomèric (80% conv., 80% *ee*). En utilitzar dissolvents polars pròtics, com ara el MeOH o el trifluoroetanol, la reactivitat es veu totalment suprimida, detectant-se només traces del producte final després de 48h de reacció (entrades 3-4, Taula 7). Tenint en compte els precedents,⁸⁹ es va provar l'efecte d'una base inorgànica com a additiu (entrades 5-6, Taula 7). En presència d'1.0 equiv. de Cs_2CO_3 , tant el toluè com en diclorometà, la reacció es veu sensiblement accelerada aconseguint la consumpció total del nucleòfil en 48 h. No obstant, l'enantioselectivitat del procés disminueix dràsticament (5-6% *ee*). Havent determinat que el toluè és el dissolvent més eficaç en aquesta transformació, es va passar a estudiar l'efecte de diferents amines primàries i secundàries quirals com a catalitzadors. Mentre que en utilitzar L-prolinol (**XVII**) es va obtenir el producte **79d** amb un 83% de conversió i un 68% d'*ee* (entrada 9, Taula 7) o amb L-prolinamida (**XVIII**) amb un 40% de conversió i un 20% d'*ee* (entrada 10, Taula 7), en assajar la reacció catalitzada per prolina (**I**) o α,α -difenílprolinol (**XVI**) només es van obtenir traces del producte desitjat (entrades 7-8, Taula 7). Per altra banda, en utilitzar amines primàries quirals com l'aminoàcid L-fenilalanina (**XIX**) o l'amina derivada de la cinconidina **XX**, la reactivitat es va veure totalment suprimida (entrades 11-12, Taula 7). En emprar **IIIb** es va aïllar el producte **79d** amb un 94% d'excés enantiomèric però amb només un 5% de conversió (entrada 13, Taula 7), probablement degut a la menor nucleofília d'aquesta amina secundària. Per últim, en reduir la temperatura de reacció fins a 4 °C (entrada 14, Taula 7), l'excés enantiomèric de **79d** va augmentar fins a un 94% d'*ee*, disminuint lleugerament la velocitat de reacció (52% de conv.). Per tant, es va escollir l'ús de 20 mol% de **IIIa** en toluè a 4°C com a les condicions de reacció òptimes per aquesta transformació.

Seguidament es va passar a estudiar la generalització de la reacció amb diferents aldehids α,β -insaturats (Figura 48).

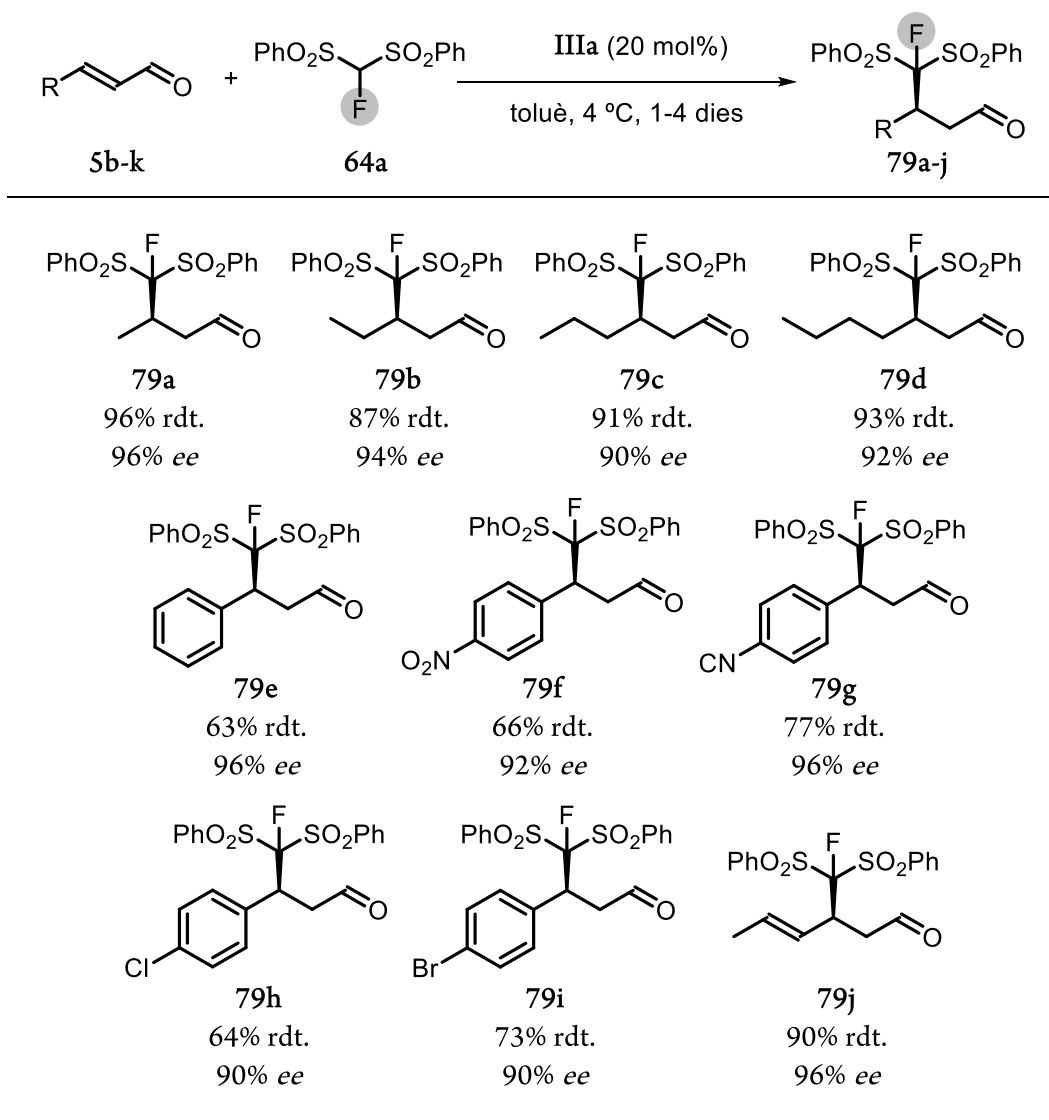


Figura 48. Addició conjugada de FBSM (**64a**) a aldehids α,β -insaturats (**5b-k**) catalitzada per **IIIa**.

En utilitzar aldehids α,β -insaturats alifàtics (**5b-e**), els adductes de Michael fluorats corresponents (**79a-d**, Figura 48) es van aïllar amb rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents (87-96% rdt., 90-96% ee). En utilitzar aldehids α,β -insaturats aromàtics (**5f-j**) la reacció és més lenta, fornint els productes finals **79e-i** amb rendiments més baixos. Així, en assajar la reacció amb enals que posseeixen substituents atraients d'electrons en l'anell aromàtic, com ara el *p*-NO₂-cinamaldehyd (**5g**) o el *p*-CN-cinamaldehyd (**5h**), es van obtenir els productes de reacció corresponents **79f** i **79g**, amb 66% i 77% de rendiment i amb un 92% i 96% d'ee respectivament. En utilitzar enals substituïts amb grups donadors d'electrons, com són el *p*-Cl-

cinamaldehyd (**5i**) i el *p*-Br-cinamaldehyd (**27j**), l'excés enantiomèric dels productes **79h** i **79i** va disminuir lleugerament fins al 90% d'*ee*, mantenint-se uns rendiments similars. Cal destacar que en estudiar la reacció amb el (2*E*, 4*E*)-hexan-2,4-dienal (**5k**), que presenta tres carbonis electròfils, es va observar una regioselectivitat total vers l'addició 1,4, obtenint-se el producte final fluoroalquilat **79j** amb un rendiment i un excés enantiomèric excel·lents (90% rdt., 96% *ee*).

Per tal de demostrar la utilitat sintètica de la metodologia desenvolupada, es va procedir a sintetitzar els alcohols γ -fluoroalquilats quirals **81a,b,e** a partir dels adductes de reacció **79a,b,e** (Figura 49).

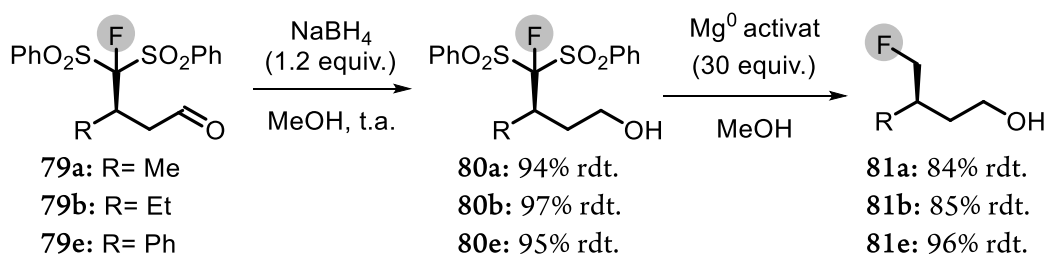


Figura 49. Síntesi dels alcohols γ -fluorometilats **81a,b,e** a partir dels adductes de Michael **79a,b,e**.

Tal i com es mostra a la Figura 49, el tractament dels aldehids **79a,b,e** amb NaBH_4 en MeOH va permetre obtenir els alcohols **80a,b,e** pràcticament de manera quantitativa (94-97% de rdt.). Acte seguit es va procedir a l'eliminació reductiva dels grups sulfonils mitjançant tractament amb un gran excés de Mg activat en MeOH . Els alcohols γ -fluorometilats es van aïllar amb un 84% de rendiment per al derivat del crotonaldehyd (**81a**), un 85% de rendiment per al derivat del pentenal (**81b**) i un 96% de rendiment per al derivat del cinamaldehyd (**81e**).

A la Figura 50 es mostra un possible mecanisme per a la dessulfonilació reductiva promoguda per Mg/MeOH .⁹⁹ La combinació Mg/MeOH és un reactiu de transferència d'un sol electró. Així el tractament del compost **80** amb Mg/MeOH genera l'anió radical **82**, que es fragmenta alliberant l'anió sulfinat **84** i generant el radical orgànic més estable **83**. Aquest és reduït un segon cop generant l'anió **85** que es protona ràpidament per furnir el producte monosulfonilat **86**. En el cas de compostos amb dues sulfones, com és el cas que ens ocupa, un altre procés idèntic de dessulfonilació reductiva condueix al producte completament desulfonilat **81**. Degut a que la reacció de dessulfonilació té lloc mitjançant un mecanisme radicalari, aquesta no és compatible

amb la presència de carbonils i cal protegir-los (o en el cas que ens ocupa, reduir-lo a l'alcohol) per tal d'evitar possibles reaccions secundàries.¹⁰⁰

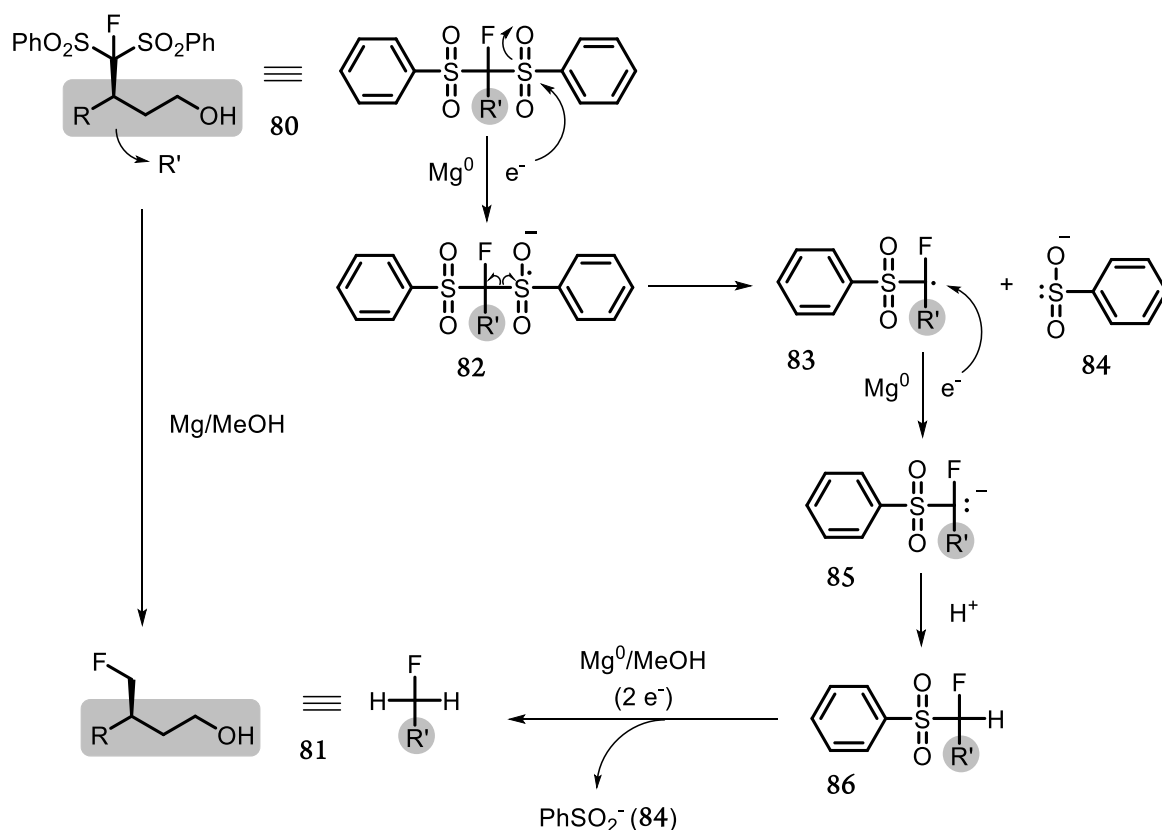


Figura 50. Mecanisme per a la dessulfonilació reductiva mitjançant el tractament amb Mg/MeOH.

Seguidament, l'alcohol γ -fluorometilat derivat del cinamaldehyd (**81e**) es va reoxidar en presència d'una suspensió de clorocromat de piridini (PCC) en CH₂Cl₂, per obtenir l'aldehyd γ -fluorometilat **87e**, amb un 89% de rendiment (Figura 51). Aquest, es va tractar amb azodicarboxilat de dietil (DEAD, **88**) i prolina (**I**) com a catalitzador⁴⁴ seguit de reducció *in situ* del cru obtingut amb NaBH₄, per a obtenir els 2-amino-4-fluoroalcohols **89e**. És interessant notar que tant el compost *sin* com el *anti* són accessibles simplement canviant l'enantiòmer del catalitzador emprat. Així, en catalitzar la reacció amb (*S*)-**I** es va aïllar el compost **89e** com una mescla *sin/anti* = 1:10 amb un 66% de rendiment, mentre que en emprar (*R*)-**I** es va obtenir el compost **89e** com una mescla *sin/anti* = 6:1 amb un 61% de rendiment. Aquests compostos poden ser fàcilment derivatitzats per a obtenir els aminoàcids γ -fluorats corresponents.

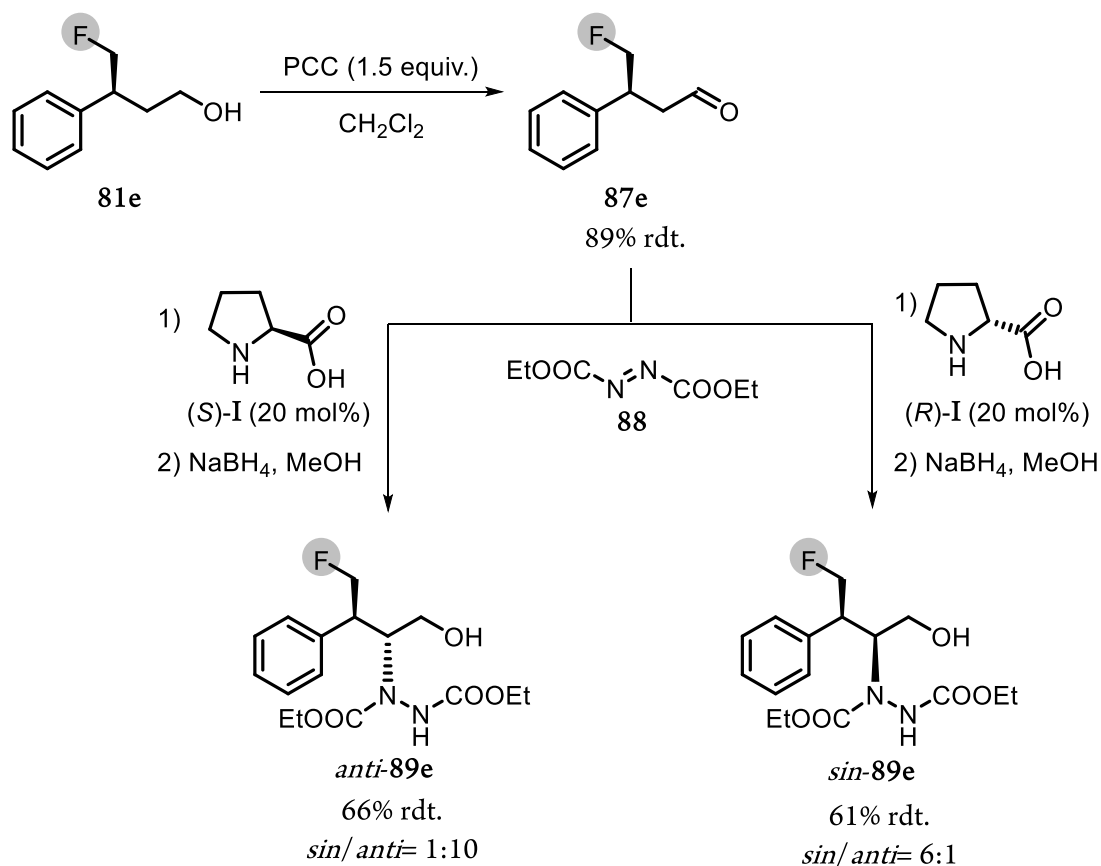


Figura 51. Síntesi dels 2-amino-4-fluoroalcohols **89** *sin* i *anti* mitjançant α -aminació de **87e** amb DEAD (**88**).

L'adducte de Michael derivat de l'heptenal **79d** es va derivatitzar a altres compostos interessants, ampliant la utilitat sintètica de la present metodologia (Figura 52). L'oxidació de l'aldehid **79d** en condicions suaus mitjançant el protocol de Pinnick permet obtenir l'àcid carboxílic corresponent **90d** de manera quantitativa. Seguidament, l'àcid carboxílic **90d** es va sotmetre a les condicions d'esterificació de Steglich. La reacció entre **90d** i (-)-mentol en presència de DCC i quantitats catalítiques de DMAP va permetre sintetitzar l'ester **91d** amb un 75% de rendiment. Finalment, l'aminació reductiva entre l'aldehid **79d** i l'amina quiral (*S*)-1-feniletanamina, en presència de NaBH(AcO)₃, va conduir a l'amina fluorada **92d**, aïllada amb un 85% de rendiment com a un únic compost, senyal que no es produeix racemització del centre quiral generat en l'addició de Michael.

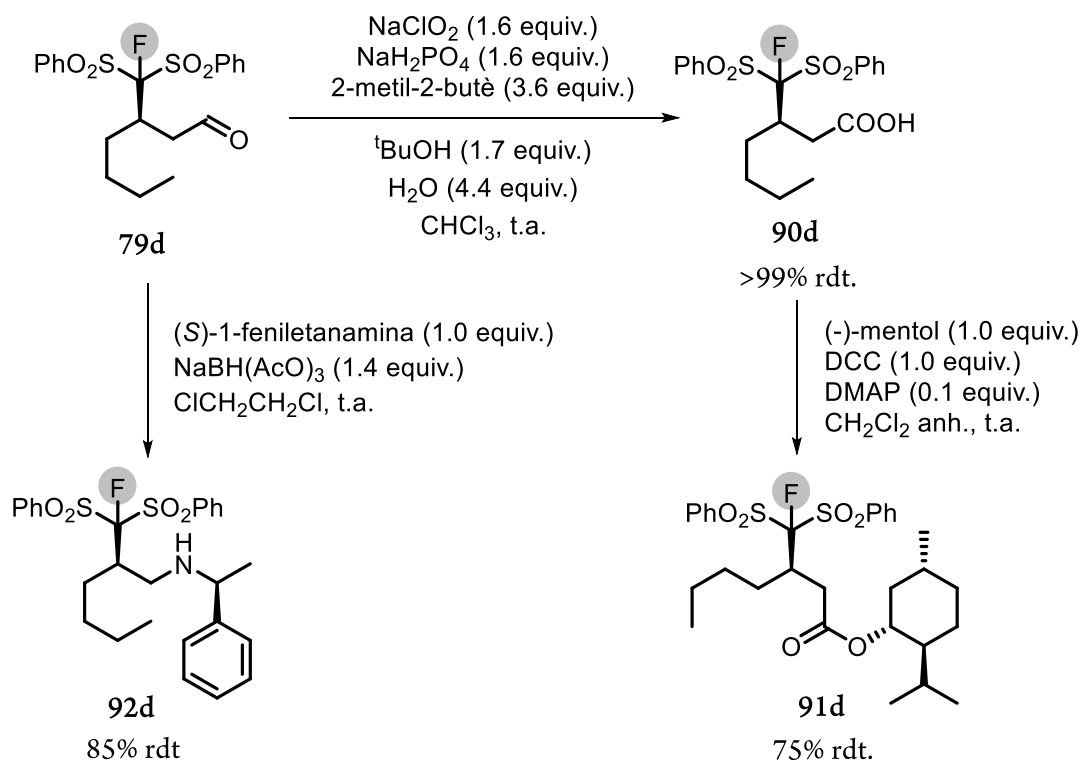


Figura 52. Derivatitzacions de l'adducte fluorat **79d**.

La configuració absoluta dels adductes sintetitzats **79a-j** va ser determinada mitjançant correlació química (Figura 53).

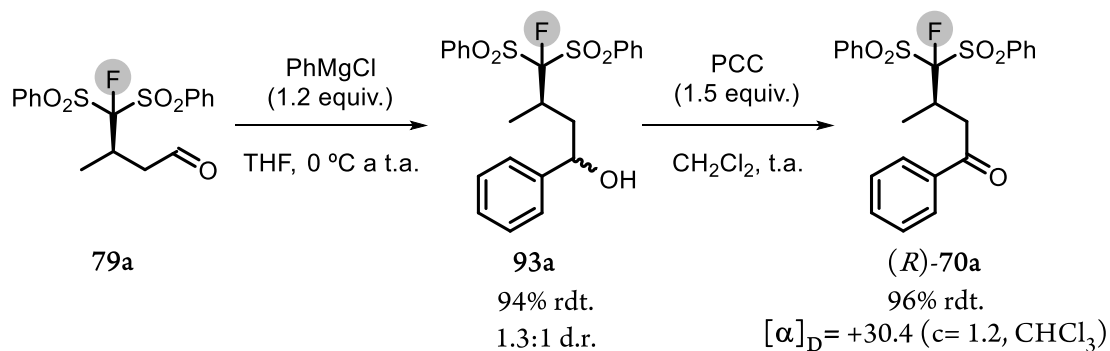


Figura 53. Determinació de la configuració absoluta mitjançant correlació química.

El tractament de l'aldehid **79a** amb clorur de fenilmagnesi (PhMgCl) en THF va proporcionar l'alcohol **93a** com a una mescla de diastereòmers 1.3:1 amb un 94% de rendiment. La subseqüent oxidació d'aquest alcohol amb clorocromat de piridini (PCC) va permetre aïllar la cetona fluorada **70a**, que ja havia estat sintetitzada anteriorment per Shibata i col·laboradors⁸⁹ a través de l'addició directa de FBSM (**64a**) a enones (**12**) mitjançant catàlisi per transferència de fase (Figura 43).

Així, la comparació del poder rotatori del compost **70a** sintetitzat a partir de **79a** ($[\alpha]_D = +30.4$ ($c=1.2$, CHCl_3)) amb les dades descrites a la bibliografia⁸⁹ per a la cetona coneguda (*R*)-**79a** ($[\alpha]_D = +24.1$ ($c=1.0$, CHCl_3)) va revelar una configuració absoluta (*R*) per als adductes **79a-j** obtinguts.

El resultat estereoquímic observat en la nova transformació desenvolupada, pot ser racionalitzat mitjançant el mecanisme proposat en la Figura 54, i és consistent amb els mecanismes proposats per a d'altres transformacions de Michael similars.

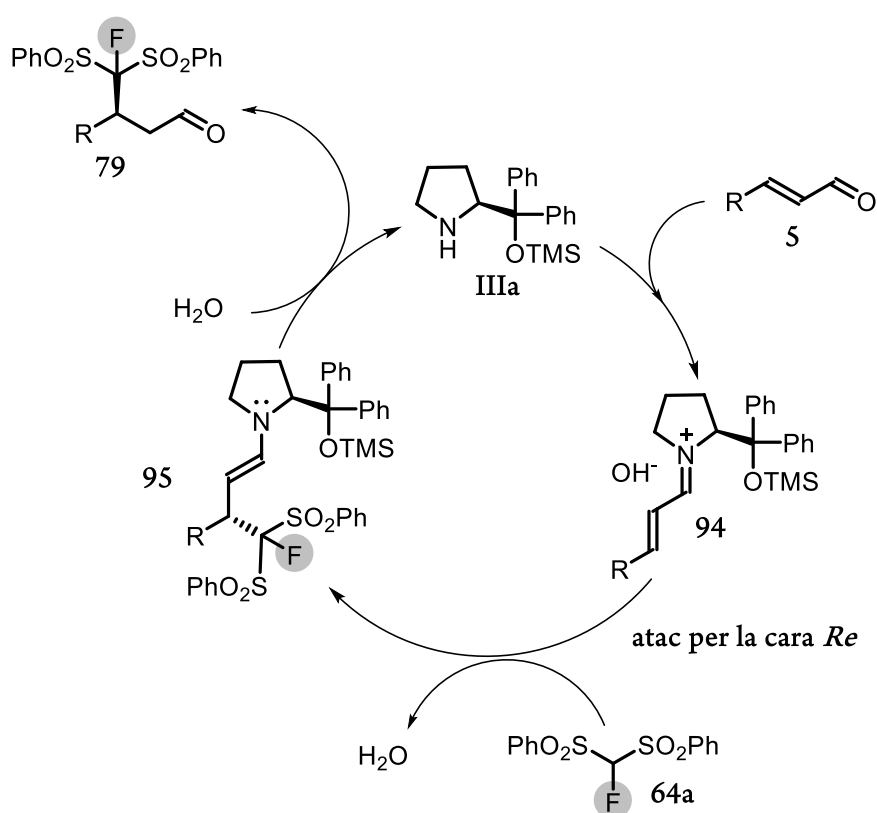


Figura 54. Mecanisme proposat per a l'addició conjugada de FBSM (**64a**) a aldehyds α,β -insaturats (**5**) catalitzada per **IIIa**.

La condensació entre l'enal (**5**) i l'amina quiral **IIIa** genera l'ió imini conjugat electrofílic **94**. El grup voluminós del catalitzador bloqueja eficientment la cara *Si* de **94** i per tant, l'atac del nucleòfil **64a** es produeix per la cara *Re*, fornint l'enamina **95**. La protonació en α de **95** seguit d'hidròlisi de l'ió imini corresponent, allibera l'aldehid fluorat **79** i regenera el catalitzador **IIIa** que tornarà a entrar al cicle catalític.

enantioselectivitats excel·lents, i amb diastereoselectivitats de moderades a bones. Cal destacar que mentre Lu i Wang (a i b, Figura 55) van utilitzar catalitzadors derivats d'alcaloides de la *Cinchona*, Kim i col·laboradors (c, Figura 55) van emprar un catalitzador derivat del BINOL amb elements de quiralitat axial i central.

Poc després, els mateixos grups de Wang^{103a} i Kim^{103b} van ampliar aquests treballs emprant 2-fluoromalonats (**98**) com a nucleòfil en la mateixa reacció. També durant el 2009, Wang, Tan i col·laboradors¹⁰⁴ van estudiar l'ús de α -fluoro- β -cetoesters (**96**) en la reacció de Michael amb *N*-alquil maleïmides catalitzada per una guanidina quiral.

Tenint en compte el potencial sintètic i la versatilitat dels adductes de Michael fluorats **102** (Figura 56) per a la construcció asimètrica de sintons fluorats, rellevants per a la síntesi de fàrmacs o productes naturals que continguin un àtom de fluor, com ara γ -fluoro aminoàcids (**99**), fluorolactones (**100**) o fluorolactames (**101**), es va creure interessant l'estudi de l'addició de Michael de 2-fluoromalonat (**98**) a aldehids α,β -insaturats (**5**).¹⁰⁵

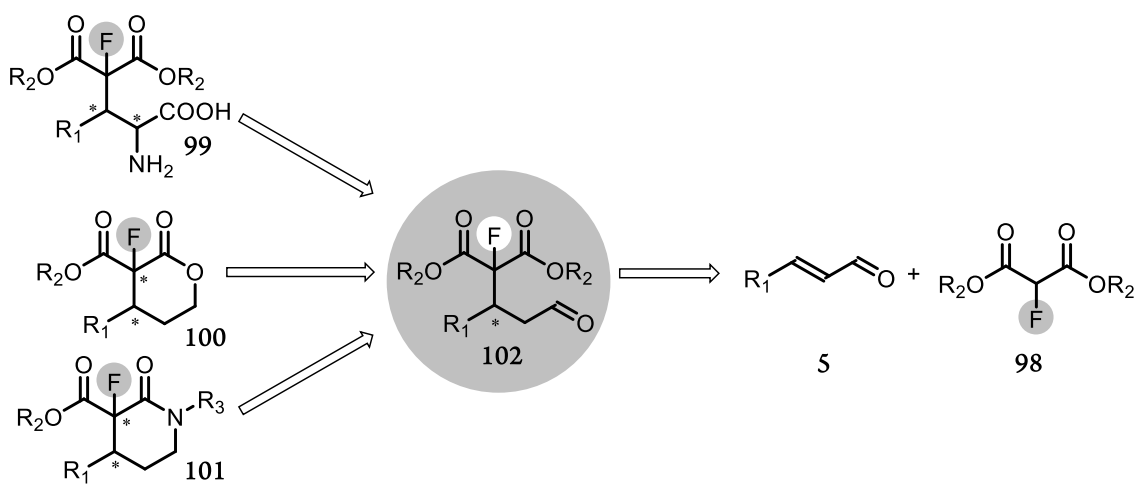
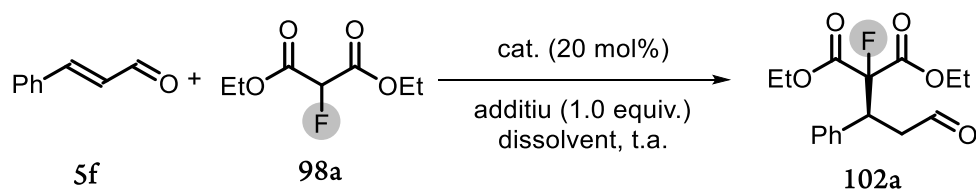


Figura 56. Potencial sintètic de l'addició de Michael de 2-fluoromalonats (**98**) a aldehids α,β -insaturats (**5**).

Com a reacció de referència per a optimitzar les condicions de reacció es va escollir la reacció entre el cinamaldehyd (**5f**) i el 2-fluoromalonat de dietil (**98a**), disponible comercialment, promoguda per diferents amines quirals (Taula 8). Primerament es va provar la reacció de 2.0 equiv. de **5f** amb 1.0 equiv. de **98a** catalitzada per 0.2 equiv. de **IIIa** en CHCl_3 , detectant-se la formació de **102a** amb una conversió molt petita (entrada 1, Taula 8). L'addició de 1.0 equiv. de

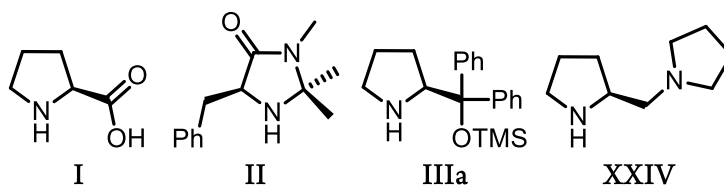
AcONa al medi de reacció va resultar clau, obtenint-se l'adducte de Michael **102a** amb conversió total i un 92% *ee*, després de 3 dies de reacció. La naturalesa de l'additiu és determinant pel resultat de la reacció; en assajar altres bases com Et₃N o NaHCO₃, es va obtenir el producte **102a** amb pitjors resultats, tant en termes de rendiment com d'enantioselectivitat (entrades 3-4, Taula 8). Acte seguit es van avaluar diferents amines quirals com a catalitzadors. En assajar la reacció amb **I**, **II** i **XXIV** en presència d'1.0 equiv. de AcONa en CHCl₃ en cap cas es van millorar els resultats prèviament obtinguts (entrades 2 i 5-7, Taula 8). Finalment, amb la millor combinació catalitzador/additiu (**IIIa** i AcONa), es van provar diferents dissolvents (entrades 8-11, Taula 8), observant que en CH₂Cl₂ (entrada 8, Taula 8) la reacció es veu accelerada, obtenint-se el producte final amb conversió total i un 96% d'*ee* en només 1 dia de reacció.

Taula 8. Optimització de les condicions de reacció entre **5f** i **98a**.



entrada	cat.	add.	diss.	t (d)	conv. (%) ^[a]	<i>ee</i> 102a (%) ^[b]
1	IIIa	-	CHCl ₃	7	15	n.d.
2	IIIa	AcONa	CHCl ₃	3	100	92
3	IIIa	Et ₃ N	CHCl ₃	7	82	83
4	IIIa	NaHCO ₃	CHCl ₃	7	91	78
5	I	AcONa	CHCl ₃	7	64	15
6	II	AcONa	CHCl ₃	7	traces	n.d.
7	XXIV	AcONa	CHCl ₃	7	53	32
8	IIIa	AcONa	CH ₂ Cl ₂	1	100	96
9	IIIa	AcONa	DMF	7	26	90
10	IIIa	AcONa	MeCN	7	71	90
11	IIIa	AcONa	MeOH	7	58	88
12	IIIa	AcONa	toluè	2	31	n.d.

Condicions experimentals: En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'afegeixen seqüencialment 66 mg de **5f** (2.0 equiv., 0.5 mmol), 0.05 mmol del catalitzador (0.2 equiv.), 45 mg de **98a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.), 0.25 mmol de l'additiu (1.0 equiv.) i 1 mL de dissolvent. La solució resultant es deixa agitant a temperatura ambient durant 1-7 dies. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.



Amb les condicions de reacció òptimes es va procedir a avaluar la generalitat de la reacció (Figura 57). En assajar la reacció amb derivats del cinamaldehyd amb substituents atraients d'electrons en *para*, com ara el *p*-NO₂- o el *p*-CN-cinamaldehyd (**5g**, **5h**), es van aïllar els adductes de Michael corresponents **102b** i **102c** amb rendiments similars (68-69% rdt.) i enantioselectivitats lleugerament inferiors (93-94% *ee*), comparat amb el producte **102a** (66% rdt., 96% *ee*). La reacció funciona bé amb enals aromàtics que posseeixen halògens a l'anell aromàtic, tant en posició *para* com en *orto*, obtenint-se els productes finals **125d-f** amb rendiments lleugerament superiors (73-78% rdt.) i uns excessos enantiomèrics molt bons (94-96% *ee*). Finalment és destacable que en emprar el 3- β -naftil-2-propenal (**5m**), malgrat que es va aïllar el producte **102g** amb un alt excés enantiomèric (94% *ee*), el rendiment va disminuir dràsticament fins al 39%.

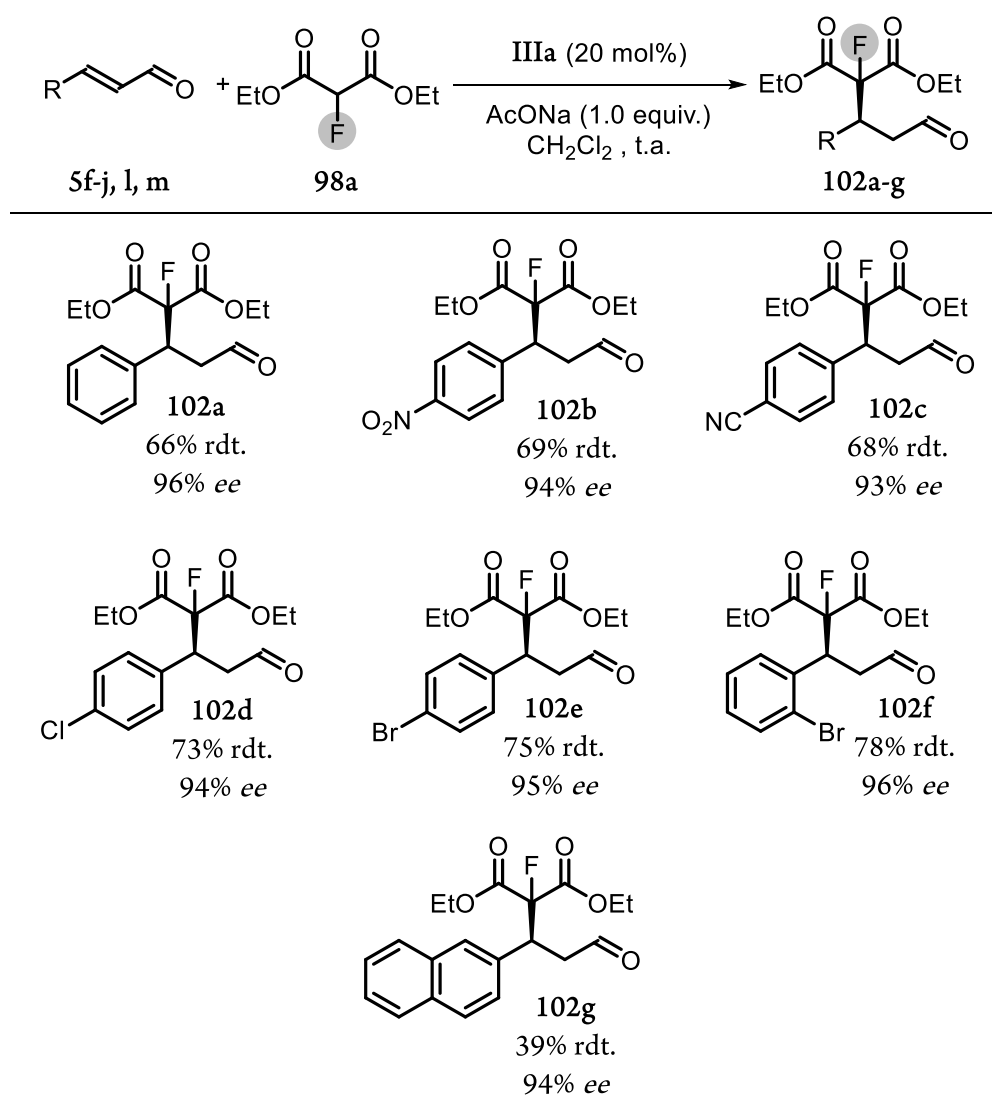


Figura 57. Addició conjugada de 2-fluoromalonat de dietil (**98a**) a aldehids α,β -insaturats (**5**) catalitzada per **IIIa**.

La configuració absoluta dels adductes de Michael **102a-g** es va determinar mitjançant correlació química (Figura 58).

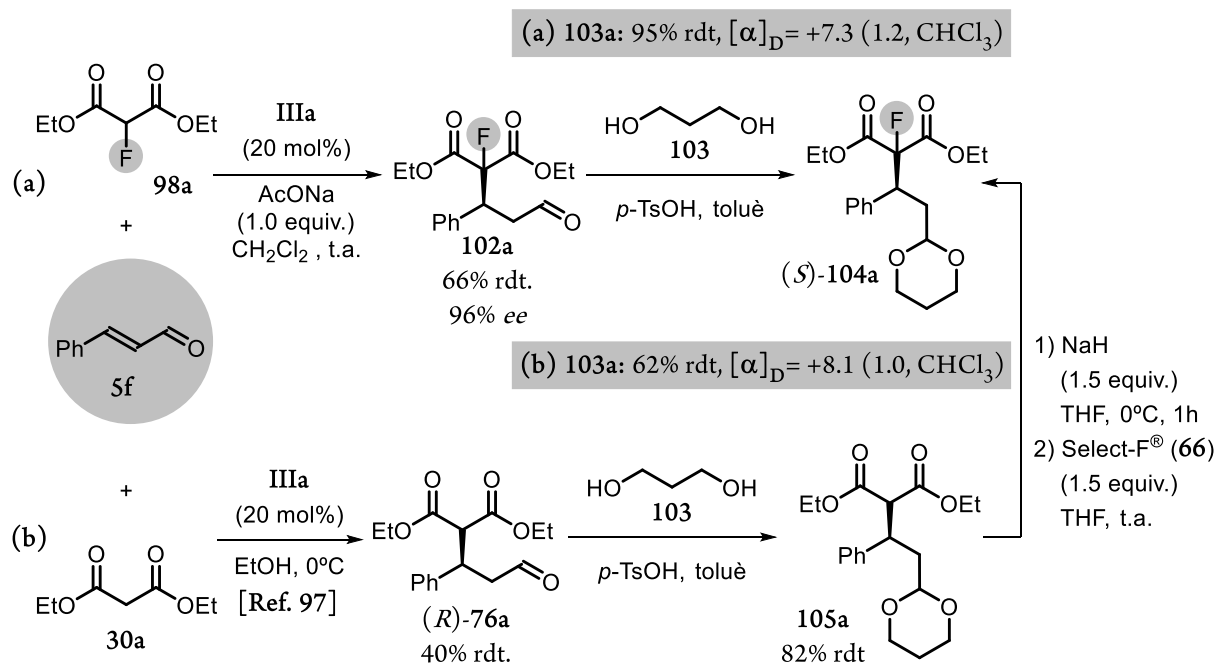


Figura 58. Determinació de la configuració absoluta dels adductes de Michael **102a-g**.

Seguint el procediment descrit per Jørgensen i col.laboradors⁹⁷ es va preparar el compost **76a** (Figura 58, b) amb configuració absoluta (*R*). La protecció de l'aldehid **76a** com a acetal cíclic de sis baules mitjançant reacció amb 1,3-propandiòl (**103**) i quantitats catalítiques de *p*-TsOH va furnir **105a** amb un 82% de rendiment. Seguidament, el tractament seqüencial de **105a** amb NaH i Select-F® (**66**) va permetre aïllar el compost **104a** amb un 62% de rendiment i un poder rotatori de $[\alpha]_{\text{D}} = +8.1$ (1.0, CHCl_3). Aquest és coincident amb el poder rotatori que presenta l'acetal fluorat **104a** sintetitzat a partir de l'adducte de Michael **102a** ($[\alpha]_{\text{D}} = +7.3$ (1.2, CHCl_3)). Conseqüentment, la configuració absoluta dels adductes de Michael **102a-g** sintetitzats mitjançant la present metodologia és (*S*).

El curs estereoquímic de la present reacció és consistent amb el curs estereoquímica d'altres addicions de Michael promogudes per catalitzadors del tipus **IIIa** mitjançant activació per iò imini, i pot ser racionalitzat amb el mecanisme de reacció mostrat en la Figura 54.

4.4. Conclusions

S'ha desenvolupat una metodologia per a l'addició de Michael de fluorobis(fenilsulfonyl)metà (**64a**) a aldehids α,β -insaturats (**5b-k**) mitjançant activació per ió imini, promoguda per el catalitzador **IIIa** en solució de toluè a 4°C.

1. En tots els exemples assajats s'han obtingut els adductes d'addició conjugada **79a-j** amb excessos enantiomèrics excel·lents (90-96% *ee*). En emprar els enals alifàtics **5b-e**, s'han aïllat els corresponents adductes fluorats **79a-d** amb millors rendiments (87-96% rdt.) que en el cas d'emprar els enals aromàtics **5g-j**, que s'han obtingut els productes **79e-i** corresponents amb rendiments sensiblement menors (63-77% rdt.).
2. En assajar la reacció amb el dienal **5k**, que presenta tres carbonis electrofílics, s'ha obtingut exclusivament el producte **79j** d'addició conjugada 1,4 amb resultats excel·lents (90% rdt., 96% *ee*).
3. En cap dels exemples estudiats s'ha detectat la formació de l'alcohol al·lílic fruit de l'addició 1,2 sobre el carbonil.
4. A partir dels adductes **79a,b,e** s'han sintetitzat els alcohols γ -fluorats **81a,b,e** en dues etapes sintètiques, consistents en reducció de l'aldehid i subseqüent dessulfonilació reductiva amb Mg/MeOH. Els compostos **81** poder ser vistos com els productes d'addició conjugada asimètrica formal de l'anió fluorometil sobre aldehids α,β -insaturats.
5. Sobre l'aldehid γ -fluorat **81e**, s'ha assajat la reacció de α -aminació amb azodicarboxilat de dietil (**88**) catalitzada per prolina (**I**), fornint els 2-amino-4-fluoroalcohols **89**. Aquest compostos poden ser fàcilment derivatitzables a els aminoàcid γ -fluorats corresponents. S'ha demostrat que simplement canviant l'enantiòmer del catalitzador utilitzat per a promoure la reacció de α -aminació, es pot obtenir tant el diastereòmer *sin* com el *anti* del compost **89** amb similar diastereocontrol. Així, en emprar (*S*)-**I** s'obté *anti*-**89** amb un 66% de rendiment i una relació diastereomèric de 10:1, mentre que en emprar (*R*)-**I** s'obté *sin*-**89** amb un 61% de rendiment i amb una relació diastereomèrica de 6:1.
6. Amb l'adducte d'addició **79d** s'han assajat diferents transformacions, com ara l'oxidació de l'aldehid per obtenir quantitativament l'àcid carboxílic **90d**, la subseqüent esterificació de **90d** amb (-)-mentol per a obtenir l'ester **91d** amb un 75% de rendiment, i l'aminació reductiva de **79d** amb (*S*)-feniletanamina per obtenir **92d** amb un 85% de rendiment. Cal destacar que tant el compost **91d** com **92d** s'han aïllat de forma diastereopura, demostrant

que en les condicions de reacció assajades no es produeix epimerització del centre quiral generat en l'addició de Michael.

S'ha desenvolupat una metodologia per a l'addició de Michael de 2-fluoromalonat de dietil (**98a**) a diferents aldehids α,β -insaturats (**5f-j,l,m**), catalitzada per **IIIa** en CH_2Cl_2 a temperatura ambient, juntament amb un equivalent de AcONa.

7. El adductes fluorats d'addició conjugada **102a-g** s'obtenen, en tots els exemples assajats, amb excessos enantiomèrics excel·lents (93-96% *ee*), amb rendiments bons (73-78% rdt.) per als compostos **102h-k** que posseeixen un halogen en l'anell aromàtic, i amb rendiments més moderats (66-69% rdt.) per als compostos **102b** i **c** que posseeixen grups atractors d'electrons en *para* en l'anell aromàtic. En el cas del producte **102l** que presenta un grup β -naftil, el rendiment decau dràsticament fins al 39%.

Capítol 5.
Processos organocatalítics en cascada iniciats
per reaccions de Michael, per a l'obtenció de
sistemes carbocíclics



Capítol 5. Processos organocatalítics en cascada iniciats per reaccions de Michael, per a l'obtenció de sistemes carbocíclics

5.1. Introducció

5.1.1. Processos organocatalítics en casada

Històricament, la síntesi de molècules complexes s'ha abordat mitjançant metodologies amb múltiples etapes, que sovint requereixen l'aïllament i purificació dels intermedis, i on la química de grups protectors hi juga un paper fonamental incrementant exponencialment el nombre de reaccions necessàries per obtenir el compost desitjat. Contràriament, la biosíntesi de productes naturals complexos es produeix a través de cicles catalítics en cascada altament regulats i eficaços. El descobriment de noves metodologies sintètiques basades en reaccions en cascada²⁴ que permetin la construcció de múltiples enllaços de manera estereocontrolada i catalítica és fonamental per a la síntesi orgànica, ja que contribueix al desenvolupament de processos més sostenibles i respectuosos amb el medi ambient.

La primera reacció en cascada organocatalítica asimètrica va ser desenvolupada l'any 2000 per Bui i Barbas III (Figura 59).¹⁰⁶ A través d'una seqüència d'activació ió imini/enamina, els autors van desenvolupar l'anulació de Robinson entre la metil vinil cetona (**12a**) i la 2-metil-1,3-ciclohexadienona (**106**) catalitzada per L-prolina (**I**), per obtenir la cetona de Wieland-Miescher (**33**) amb un 49% de rendiment i un 76% d'excés enantiomèric.

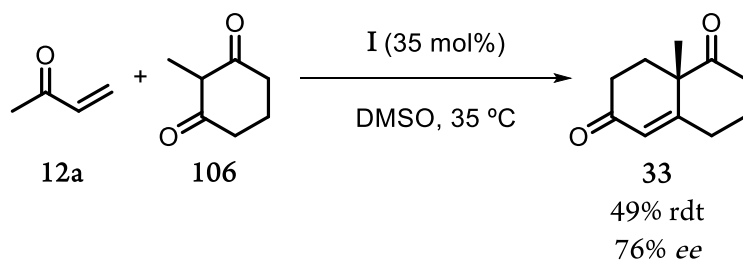


Figura 59. Anulació de Robinson per a sintetitzar la cetona de Wieland-Miescher (**33**).

Malgrat que durant el 2004 es van publicar algunes metodologies organocatalítiques en cascada emprant cetones α,β -insaturades (**12**),¹⁰⁷ no va ser fins el 2005 que es van publicar els primers treballs centrats en, segurament, l'estratègia mes utilitzada fins l'actualitat per al descobriment de noves reaccions en cascada organocatalítiques: l'addició conjugada d'un nucleòfil a un aldehid α,β -insaturat activat com a ió imini, seguida de α -funcionalització de l'aldehid mitjançant la intercepció de l'enamina temporalment formada amb un electròfil (Figura 11, pàg. 32). Com a resultat d'aquesta seqüència en cascada, on el catalitzador controla ambdues reaccions, s'obté l'aldehid (o de manera general, el compost carbonílic) α,β -funcionalitzat (**23**).

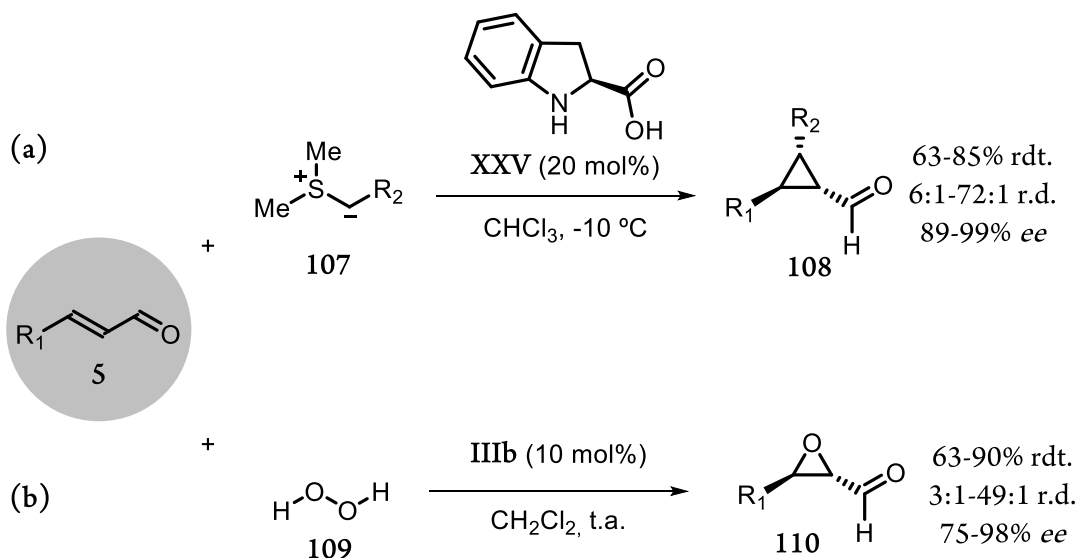


Figura 60. Primeres reaccions en cascada organocatalítiques sobre enals (**5**), emprant una activació seqüencial ió imini/enmina (a) Ciclopropanació publicada per MacMillan. (b) Epoxidació publicada per Jørgensen.

Per una banda, Kunz i MacMillan¹⁰⁸ van desenvolupar la ciclopropanació d'enals (Figura 60, a) utilitzant com a agent ciclopropanant il·lurs de sofre estabilitzats (**107**), catalitzada per un

derivat de la prolina (**XXV**), obtenint els productes carbocíclics de tres baules **108** amb excel·lents resultats. Molt poc temps després, Jørgensen i col·laboradors¹⁰⁹ van desenvolupar l'epoxidació d'enals catalitzada per **IIIa**, emprant peròxid d'hidrogen (**109**) com a oxidant, i obtenint els α,β -epoxialdehids **110** amb excel·lents resultats. L'any 2007 Córdova i col·laboradors¹¹⁰ va estudiar la variant nitrogenada d'aquesta transformació, conduint a la síntesi estereoselectiva d'aziridines derivades d'enals.

Els mateixos grups de MacMillan^{111a} i Jørgensen^{111b}, també durant el 2005 i gairebé de manera simultània, van avançar un pas més en l'estudi de les reaccions en cascada organocatalítiques asimètriques; mitjançant l'activació seqüencial ió imini/enamina van desenvolupar reaccions multicomponent en cascada per a la α,β -funcionalització intermolecular d'aldehids α,β -insaturats. Mentre que MacMillan^{111a} va emprar la combinació addició conjugada de π -nucleòfils/ α -cloració electrofílica, Jørgensen^{111b} va utilitzar una seqüència de reaccions sulfa-Michael amb tiols/ α -aminació amb azodicarboxilats, per a la creació estereocontrolada i catalítica dels nous enllaços. D'aquets treballs se'n van extreure dues conclusions importants. D'una banda, la inducció asimètrica en la formació del segon enllaç està directament controlada per l'arquitectura del catalitzador i no pas per el centre estereogènic format en el primer pas. De l'altra, cal notar que gairebé en tots els exemples s'obté el diastereòmer majoritari com un únic enantiòmer (>99% *ee*). Aquest fet posa de manifest els beneficis "matemàtics" de combinar múltiples processos asimètrics i catalítics en una mateixa seqüència: malgrat que cada procés discret tingui lloc amb una selectivitat moderada, la formació del diastereòmer majoritari en el procés global té lloc amb un elevadíssim enantiocontrol.

Un any després, Enders i col·laboradors²⁶ van desenvolupar la primera reacció multicomponent en cascada triple (Figura 10, pàg. 31). Aquest nou protocol permet la construcció dels carbocíclics **22** amb un alt nivell d'enantiocontrol en la creació dels quatre centres estereogènics nous (99->99% *ee*) mitjançant una activació seqüencial enamina/ió imini/enamina, catalitzada per **IIIa**. Poc després, el grup de Jørgensen^{111c} també va desenvolupar un altre protocol multicomponent i en triple cascada basat en l'activació alternativa ió imini/ió imini/enamina, per a l'obtenció de carbocíclics derivats del ciclohexencarbaldehid, amb excel·lents resultats.

5.1.2. Oxindoles espirànics: una estructura complexa i privilegiada.

La unitat de 3,3'-oxindole espirànic és una arquitectura privilegiada, present en un gran nombre de productes naturals amb activitat biològica rellevant i amb unes propietats estructurals interessants.¹¹² En la Figura 61 es mostren alguns productes naturals representatius que posseeixen aquesta arquitectura, amb el C₃ de l'heterocicle espirànic.

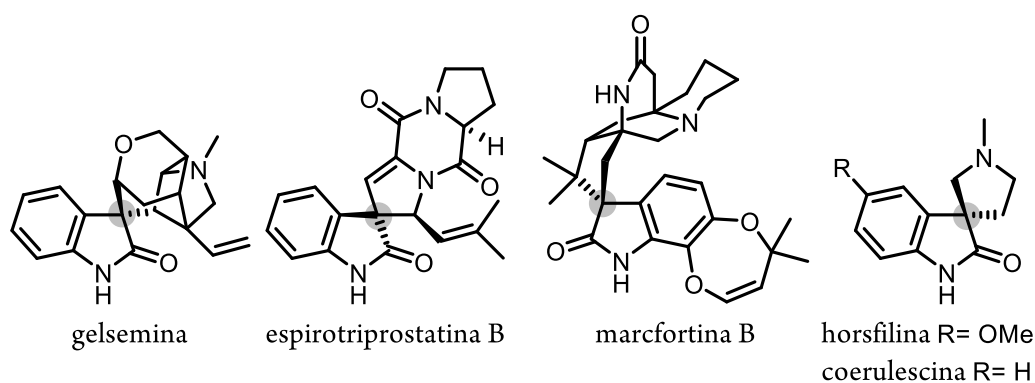


Figura 61. Productes naturals representatius que posseeixen una estructura d'oxindole espirànic.

Deixant de banda la rellevància mèdica d'aquests compostos, degut al formidable problema sintètic que representa la síntesi d'aquesta classe d'estructures, i en particular la construcció del carboni espirànic, en els darrers anys s'han dedicat molts treballs al desenvolupament de metodologies per a la construcció estereoselectiva d'aquesta classe de carbonis quaternaris,¹¹³ així com per a la síntesi total d'alguns dels productes naturals anteriorment mencionats (Figura 61). I l'organocatàlisi no ha se n'ha mantingut al marge. Així, des del 2009, s'han desenvolupat diversos protocols per a la síntesi organocatalítica asimètrica d'oxindoles espirànics, principalment basats en processos en cascada.

5.1.3. Metodologies organocatalítiques en cascada per a la síntesi d'oxindoles espirànics

L'any 2009 Melchiorre i col·laboradors¹¹⁴ van desenvolupar dues metodologies organocatalítiques en cascada per a la síntesi d'oxindoles espirànics (Figura 62), ambdues basades en la reactivitat de les metilenindolines (**111**) per a construir l'arquitectura d'oxindole espirànic. Per una banda, la seqüència en cascada Michael-Michael (Figura 62, a) entre **111** i diferents cetones α,β -insaturades (**12**) catalitzada per l'amina primària quiral derivada de

l'hydroquinina **XXVI**. Aquesta metodologia permet la síntesi de diferents oxindoles espirànics **112** que posseïxen una estructura de ciclohexanona. Per altra banda, la reacció multicomponent en cascada entre **111**, aldehyds α -enolitzables (**2**) i aldehyds α,β -insaturats (**5**) permet la síntesi dels oxindoles espirànics **113** amb un anell de ciclohexencarbaldehid, a través d'una seqüència d'activació enamina/ió imini/enamina (Figura 62, b).

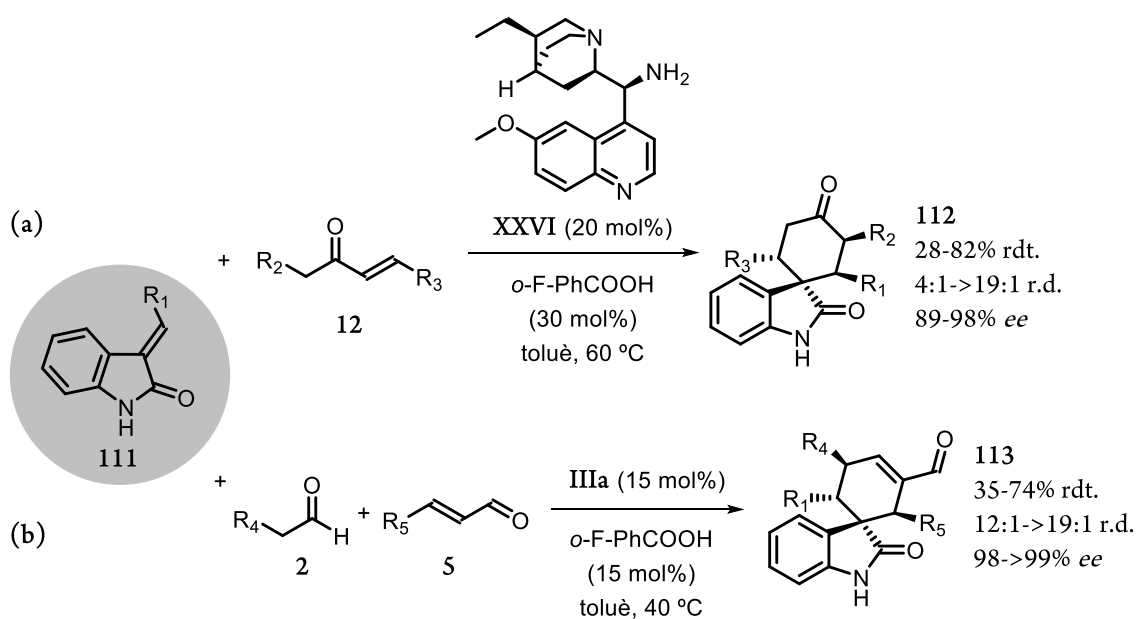


Figura 62. Primera metodologia organocatalítica desenvolupada per Melchiorre i col·laboradors per a la construcció d'oxindoles espirànics (**112**, **113**) a través de processos en cascada.

Poc després, Chen i col·laboradors^{115a} van expandir la metodologia descrita per Melchiorre¹¹⁴ emprant maleïmides, β -nitroestirens (**21**) i *N*-Boc imines en comptes dels aldehyds α,β -insaturats. Simultàniament, Gong i col·laboradors^{115b} van publicar un extens estudi de la síntesi de 3-pirrolidinoxindoles espirànics mitjançant una cicloaddició 1,3-dipolar; utilitzant també metilenindolines (**111**) i mitjançant la generació en el medi de reacció dels il·lurs d'azometí a partir d'aldehyds i 2-aminomalonats, els autors van sintetitzar un extensíssima col·lecció d'oxindoles espirànics a través de catàlisi per àcids quirals de Brønsted, obtenint els productes finals amb excel·lents resultats en termes de rendiment, relació diastereomèrica i excés enantiomèric. Poc després, el mateix grup^{115c} va desenvolupar una altra reacció tàndem per a la construcció d'oxindoles espirànics mitjançant una doble addició de Michael; la reacció entre

metilenindolines (**111**) i el reactiu de Nazarov, sota catàlisi bifuncional base de Brønsted/àcid de Lewis, permet la síntesi d'una sèrie de oxindoles espirànics derivats del ciclohexenol.

Cal notar que totes les metodologies descrites fins al moment tenen en comú la utilització de metilenindolines (**111**) com a reactiu per a instal·lar l'heterocicle en qüestió dintre l'esquelet espirànic, fent ús de la singular reactivitat seqüencial electrofíllica/nucleofíllica que presenten aquesta classe de compostos insaturats.

5.2. Síntesi d'oxindoles espirànics mitjançant una reacció en cascada Michael-Michael-aldòlica

En vista dels precedents publicats fins a la data, i tenint en compte que en el grup ja s'havia estudiat l'addició de Michael d'oxindoles 3-substituïts a enals,^{116b} es va visualitzar la possibilitat de desenvolupar un procediment alternatiu que conduís a la síntesi d'oxindoles espirànics a través d'un procés en cascada, utilitzant directament l'heterocicle oxindole (**114**) com a reactiu doblement nucleòfil.¹¹⁷

En estudiar l'addició conjugada d'oxindoles 3-substituïts a enals catalitzada per **IIIa**¹¹⁶ es va observar que la reacció forneix els adductes de Michael amb bons rendiments i excessos enantiomèrics, però la diastereoselectivitat del procés és molt baixa (1:1-2:1 r.d.). A més a més, malgrat que els diastereòmers són fàcilment separables mitjançant cromatografia en columna, es va constatar que els productes diastereopurs epimeritzen en solució, probablement a través d'un procés en equilibri de reaccions retro-Michael/Michael no catalitzada.

Així, es va conjecturar que l'addició conjugada de l'oxindole **114** (no substituït en C₃) amb un aldehid α,β -insaturat (**5**) hauria de procedir amb bon control sobre el centre estereogènic de l'aldehid, controlat pel catalitzador, però amb baix o nul control en el centre estereogènic generat en l'heterocicle, per formar el compost **115** (Figura 63). Seguidament **115** podria reaccionar amb una altra molècula d'enal per furnir el compost doblement alquilat **116**, on el C₃ quaternari de l'oxindole posseeix dos substituents idèntics i per tant no és estereogènic. Aquest compost **116** podria ser desimetritzat mitjançant reacció aldòlica intramolecular entre els aldehids saturats formats, per furnir els aldols espirànics **117** i *epi*-**117**, epímers en C₃. Finalment, la crotonització dels aldols sota catàlisi àcida, formaria els productes deshidratats **118** i *epi*-**118** a

través d'una etapa irreversible, desplaçant els diferents equilibris del procés cap a la formació dels productes.

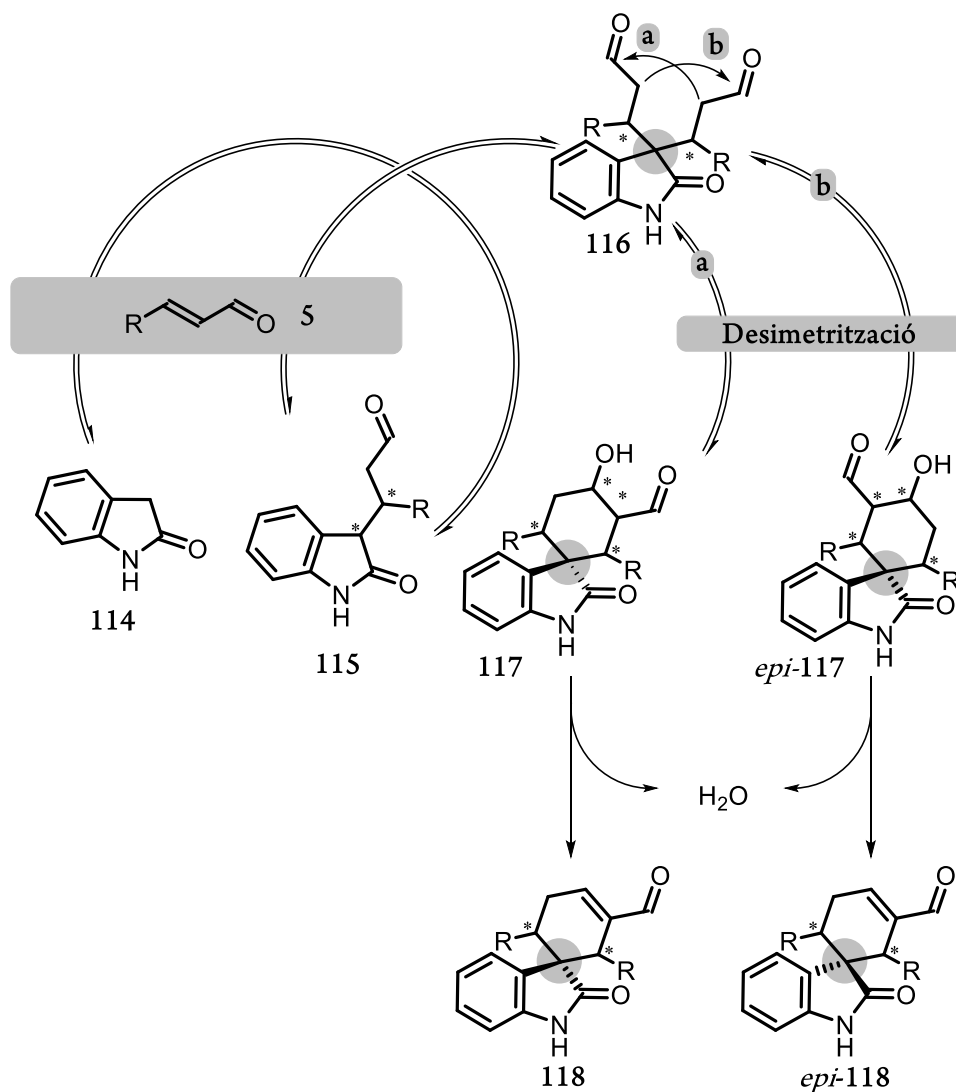
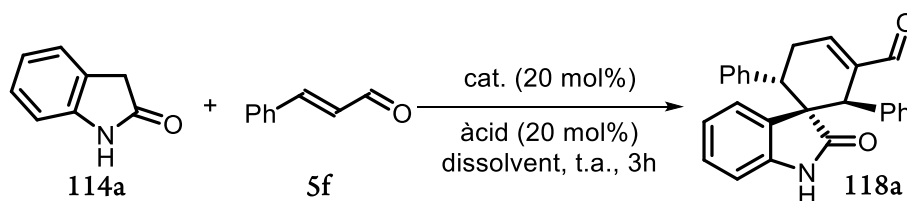


Figura 63. Estratègia general per a la síntesi d'oxindoles espirànics mitjançant un procés en cascada Michael-Michael-aldòlica.

Per a validar la idea i optimitzar el procés es va triar la reacció entre l'oxindol **114a** i 3.0 equiv. de cinamaldehid **5f** (Taula 9). En utilitzar 0.2 equiv del catalitzador **IIIa** juntament amb 0.2 equiv d'àcid benzoic (entrada 2, Taula 9) en toluè, després de 3 h de reacció ja s'havia consumit tot el nucleòfil, aïllant-se el producte final **118a** de manera diastereo i enantiopura (>25:1 r.d., >99% ee). Cal destacar que en les mateixes condicions de reacció en absència de l'àcid orgànic (entrada 12, Taula 9), la reacció no funciona. Aquest fet està d'acord amb els treballs previs sobre addicions conjugades d'oxindoles 3-substituïts a aldehids α,β -insaturats,¹¹⁶ i suporta la teoria que tant les dues addicions de Michael com la reacció aldòlica intramolecular estan en equilibri

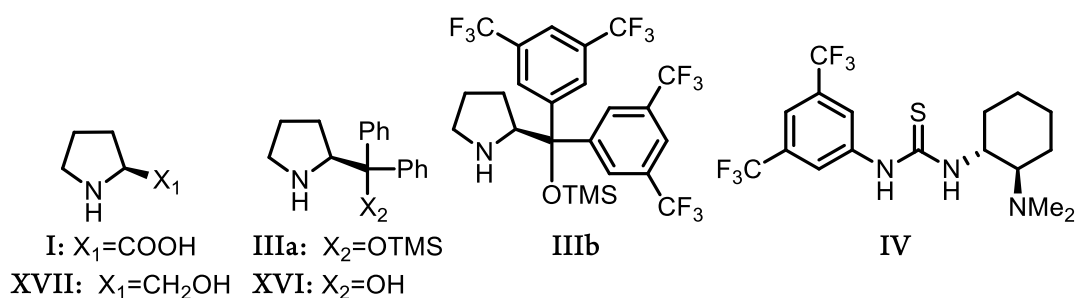
(Figura 63). La presència d'àcid promou l'etapa final de deshidratació irreversible, desplaçant tots els equilibris cap a la formació de **118a**.

Taula 9. Optimització de les condicions de reacció per a la síntesi de l'oxindole espirànic **118a**.



ent.	cat.	diss.	àcid	conv.(%) ^[a]	r.d. ^[a]	ee 118a (%) ^[b]
1	I	toluè	PhCOOH	-	-	-
2	IIIa	toluè	PhCOOH	100	>25:1	>99
3	IIIb	toluè	PhCOOH	traces	n.d.	n.d.
4	XVI	toluè	PhCOOH	-	-	-
5	XVII	toluè	PhCOOH	traces	n.d.	n.d.
6	IV	toluè	PhCOOH	-	-	-
7	IIIa	MeCN	PhCOOH	100	10:1	>99
8	IIIa	CHCl ₃	PhCOOH	50	18:1	>99
9	IIIa	MeOH	PhCOOH	traces	n.d.	n.d.
10	IIIa	AcOEt	PhCOOH	54	22:1	>99
11	IIIa	DMSO	PhCOOH	traces	n.d.	n.d.
12	IIIa	toluè	-	traces	n.d.	n.d.
13	IIIa	toluè	<i>o</i> -F-PhCOOH	100	>25:1	>99
14	IIIa	toluè	<i>m</i> -F-PhCOOH	100	>25:1	>99
15	IIIa	toluè	<i>p</i> -F-PhCOOH	100	>25:1	>99

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 34 mg de **114a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.), 100 mg **5f** (0.75 mmol, 3.0 equiv.), 0.05 mmol de catalitzador (0.2 equiv.) i 0.05 mmol d'àcid (0.2 equiv.) en 1 mL de dissolvent i la solució resultant es deixa agitant a temperatura ambient durant 3 h.^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN.^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.



En assajar la reacció amb altres catalitzadors com **I**, **IIIb**, **XVI**, **XVII** o el catalitzador binfuncional **IV** (entrades 1,3-6, Taula 9), en cap cas es van millorar els resultats obtinguts en emprar **IIIa**. Conseqüentment es va triar aquest catalitzador per continuar optimitzant les condicions de reacció. En assajar la reacció en diferents dissolvents, es va constatar que malgrat que en CHCl₃, AcOEt i MeCN (entrades 7,8,10, Taula 9) la reacció forneix el producte **118a** com un sol

enantiòmer (>99% *ee*), en els tres casos la conversió i/o la diastereoselectivitat és menor comparat a quan s'empra toluè com a dissolvent. El MeOH i el DMSO no són bons dissolvents per a aquesta transformació (entrades 9, 11, Taula 9). Finalment, tenint en compte el rol imprescindible que desenvolupa el cocatalitzador àcid en aquesta reacció en cascada, es va avaluar l'impacte d'utilitzar diferents derivats de l'àcid benzoic. Com es pot veure en la Taula 9 (entrades 2, 13-15) en tots els casos s'obté **118a** amb conversió total i com un sol estereoisòmer (>25:1 r.d., >99% *ee*) després de 3 h de reacció. Conseqüentment, per qüestions econòmiques es va escollir l'àcid benzoic com a cocatalitzador àcid.

Un cop amb les condicions de reacció optimitzades, es va procedir a avaluar la generalitat de la transformació (Figura 64).

Primerament, es va estudiar el resultat de la reacció en emprar diferents aldehids α,β -insaturats (**5b, f-h, j, n**, Figura 64, R₂). La reacció no es veu afectada en emprar enals aromàtics amb diferent naturalesa electrònica (per exemple del *p*-NO₂-cinamaldehyd **5g** al *o*-Br-cinamaldehyd **5l**), fornint els compostos espirànics **118a-d** amb rendiments de moderats a bons (53-82% rdt.) i excel·lents estereoselectivitats (>25:1 r.d., >99% *ee*). La reacció també funciona amb aldehids alifàtics, com el crotonaldehyd **5b**. Malgrat que el producte **118e** s'obté amb un rendiment del 65% i un 99% d'*ee*, la diastereoselectivitat de la transformació decau, obtenint-se una mescla de diastereoisòmers 7:1 separable mitjançant cromatografia en columna.

Seguidament, es va estudiar la influència de la diferent substitució en l'oxindole (Figura 64, R₁). En emprar oxindoles amb diferents substituents en l'anell aromàtic **114b, d-f** s'aïllen els oxindoles espirànics **118g, j-l** corresponents com un sol estereoisòmer (>25:1 r.d., >99% *ee*), amb rendiments que van de moderats a molt bons (62-90% rdt.). Només en emprar l'oxindole **114b** amb l'enal **5g** disminueix lleugerament l'excés enantiomèric del producte corresponent, mantenint un bon diastereocontrol i un rendiment excel·lent (**118h**: 90% rdt., >25:1 r.d., 97% *ee*). No obstant, en assajar la reacció amb l'oxindole *N*-metilat **114c**, la diastereoselectivitat i l'enantioselectivitat del procés en cascada disminueixen sensiblement, aïllant-se el compost **118i** amb un 62% de rendiment, un 83% d'excés enantiomèric i com una mescla de diastereoisòmers 15:1.

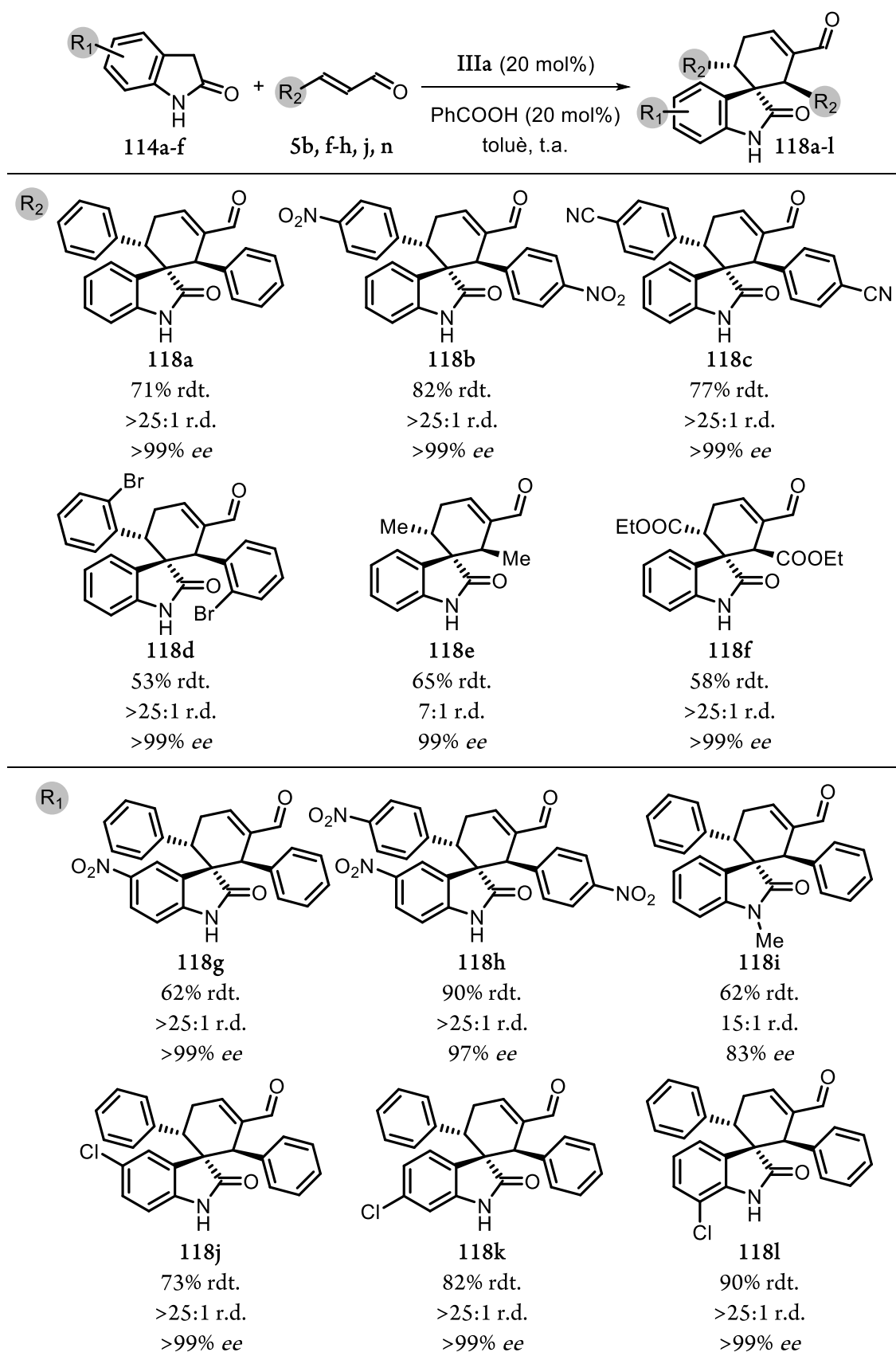


Figura 64. Síntesi d'oxindoles espirànics **118a-l** mitjançant una reacció en cascada Michael-Michael-aldòlica.

La configuració relativa dels arils en l'anell de ciclohexè dels compostos espirànics sintetitzats **118a-1** es va determinar mitjançant experiments d'RMN-2D. A la Figura 65 es mostra l'ampliació de l'espectre de NOESY del compost **118a** en la zona alifàtica, on es pot observar que H₅ presenta nOe (efecte nuclear Overhauser) amb H₃, però no amb H₁. L'absència de nOe entre H₅ i H₁ suggereix que la disposició relativa dels dos fenils és *trans*.

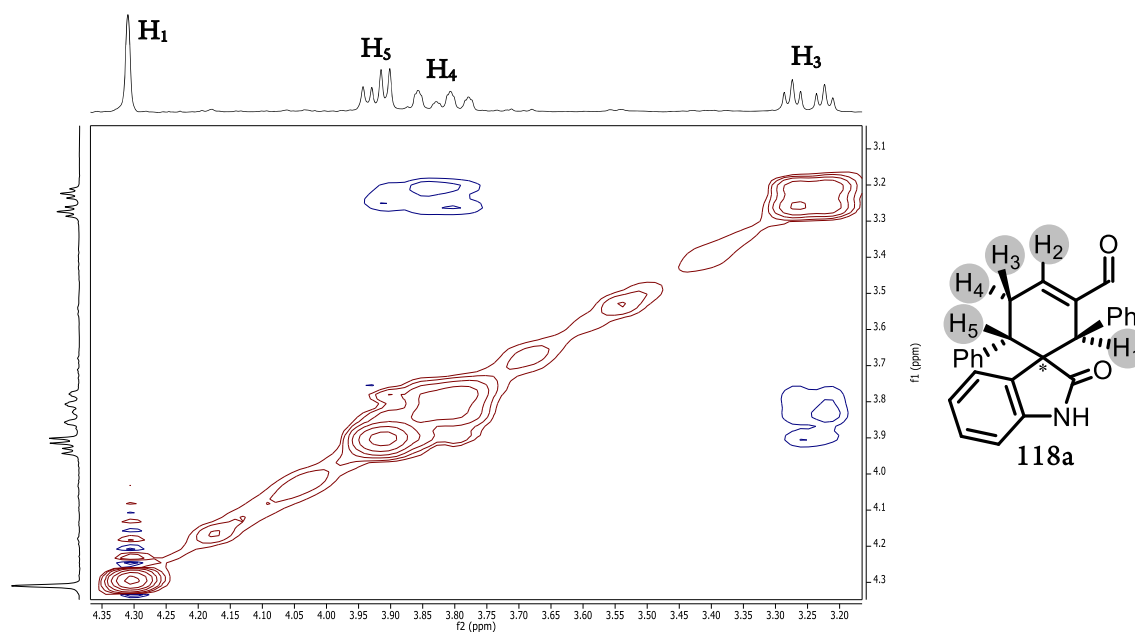


Figura 65. Ampliació de l'espectre de NOESY del compost **118a**.

Ja que tots els esforços per a la obtenció d'un monocristall dels compostos sintetitzats van ser infructuosos, la configuració absoluta de productes espirànics **118a-1** es va determinar mitjançant mètodes quiròptics.¹¹⁸ En col·laboració amb el Professor Andrea Mazzanti, de la Universitat de Bolònia, es va calcular l'espectre teòric de dicroisme circular electrònic (ECD) del compost **118a** mitjançant mètodes basats en la teoria del funcional de la densitat depenent del temps (TD-DFT), ja que aquesta tècnica s'ha aplicat amb èxit en nombroses ocasions per a la predicció de l'espectre d'ECD i per a l'assignació de la configuració absoluta de molècules orgàniques.¹¹⁹ Partint de la configuració relativa dels dos grups fenil obtinguda mitjançant estudis d'RMN-2D (Figura 65) es va realitzar una cerca conformacional per a cada un dels dos possibles epímers a C₃ del compost **118a** mitjançant mètodes de mecànica molecular (mètode de Monte Carlo amb un camp de força MMFF94). Seguidament, totes les conformacions obtingudes dintre d'un rang de 5 kcal/mol a partir de la de mínima energia van ser optimitzades emprant càlculs de DFT al nivell B3LYP/6-31G(d); les freqüències vibracionals harmòniques de cada conformer van ser calculades al mateix nivell per confirmar la seva estabilitat, i es va

avaluar l'energia lliure de cada conformer mitjançant la correcció de l'energia del punt zero (ZPE). Així, després de la minimització mitjançant DFT es van obtenir dos únics conformers de **118a** de mínima energia, mostrats en la Figura 66

Taula 10. Energia interna (E), energia lliure (G) i percentatge de població (pob.) dels conformers **A** i **B** de mínima energia del compost **118a**.

compost	configuració	E (kcal/mol)	G (kcal/mol)	pob. (%)
118a	A	0.00	0.00	66
	B	0.56	0.40	34

E i G han sigut calculats amb TD-DFT al nivell B3LYP/6-31G(d). El percentatge de població s'ha calculant assumint una estadística de Boltzmann a T=25 °C

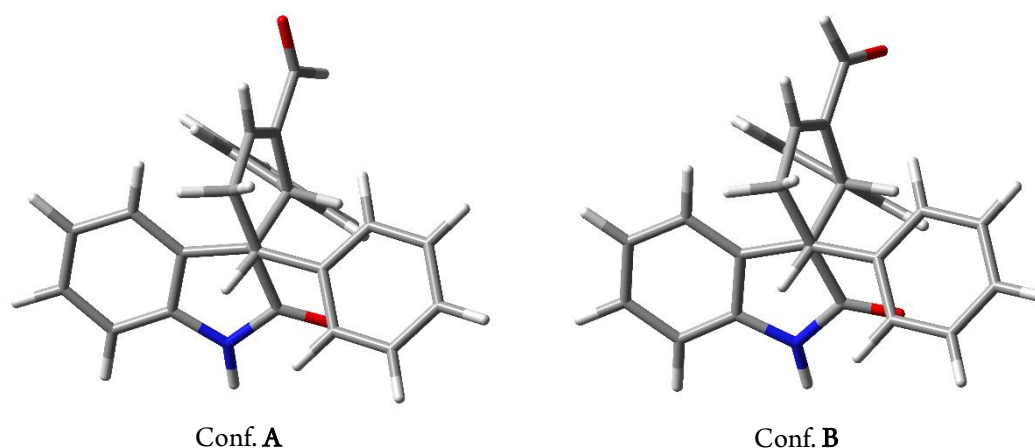


Figura 66. Vista en 3D dels dos conformers més estables del compost **118a**.

Com es pot apreciar en la Figura 66 la única diferència entre ambdós conformers es la disposició relativa del grup CHO. Això significa que la molècula és bastant rígida, característica que augmenta la fiabilitat del mètode ja que la correcta avaluació de l'energia relativa de cada conformer és el punt crític d'aquesta aproximació. Com es pot observar en la Taula 10, la diferència en energia lliure entre el conformer més estable **A** i el conformer **B** és de 0.40 kcal/mol.

Seguidament, assumint una configuració absoluta (1*S*, 2*S*, 3*R*) del compost **118a**, es va calcular l'espectre teòric de dicroisme circular electrònic (ECD) d'ambdós conformers, emprant TD-DFT-BH&HLYP/6-311+G(d)//B3LYP/6-31G(d) (Figura 67). Les energies d'excitació electrònica i la forces rotacionals de cada transició van ser calculades per als dos conformers, i l'espectre d'ECD va ser obtingut aplicant una amplada de línia en gaussiana de 0.3 eV. Per tal de

cobrir un rang de longituds d'ona de 170 a 400 nm, per a cada conformer es van calcular 70 transicions. Malgrat que la forma dels dos espectres és diferent (Figura 67), en ambdós casos apareix un efecte Cotton positiu (màxim) per sota de 250 nm, indicant que l'espectre d'ECD calculat final no estarà massa influenciat per les poblacions relatives dels conformers.

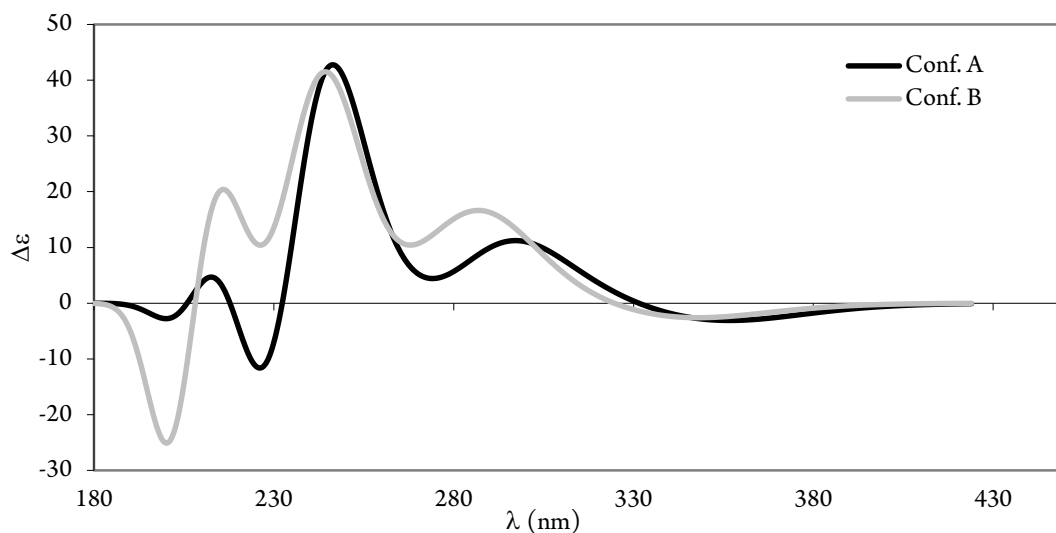


Figura 67. Espectres d'ECD calculat per als conformers **A** (negre) i **B** (gris) de mínima energia del compost **118a**.

L'espectre final simulat (Figura 68, negre) va ser obtingut sumant les contribucions de cada conformació tenint en compte una relació de poblacions 66:34 (Taula 10) obtinguda en base a les energies lliures calculades (G) per cada conformer, i assumint una estadística de Boltzmann a 25 °C.

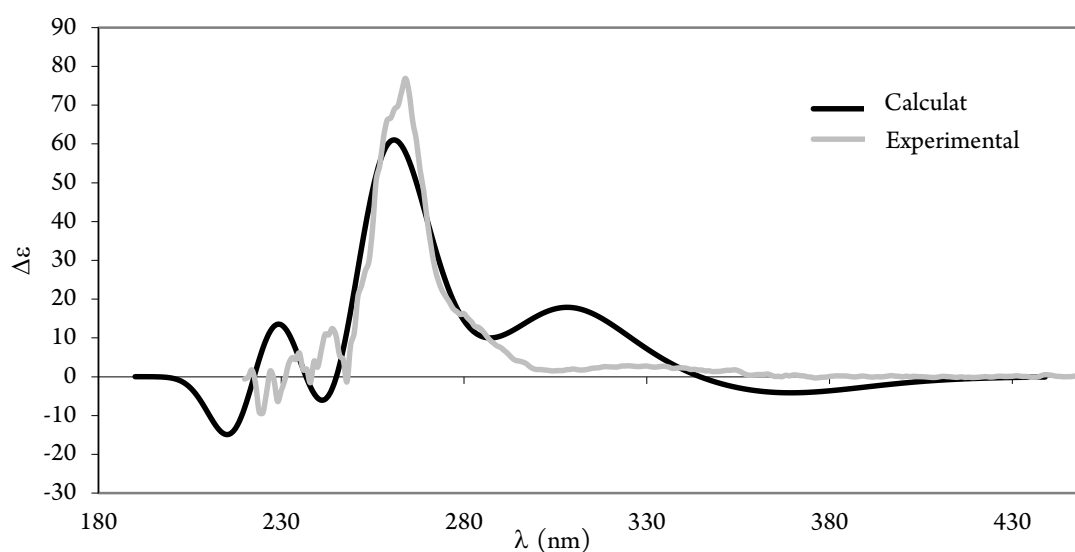


Figura 68. Espectre d'ECD calculat assumint una configuració absoluta (1*S*, 2*S*, 3*R*) de **118a** (negre). Espectre d'ECD experimental del compost **118a** sintetitzat emprant el catalitzador (*R*)-**IIIa** (gris).

Com es pot observar en la Figura 68, l'espectre simulat (negre) coincideix amb l'espectre obtingut experimentalment (gris) d'una mostra pura del compost **118a** sintetitzat emprant (*R*)-**IIIa**. Per tant, la configuració absoluta dels compostos **118a-1** sintetitzats amb el catalitzador (*S*)-**IIIa** tenen una configuració absoluta (*1R, 2R, 3S*).

Seguidament, per tal d'ampliar la utilitat sintètica de la metodologia desenvolupada, es va assajar la reacció en cascada desenvolupada emprant altres heterocicles (**119-122**) com a nucleòfils (Figura 69).

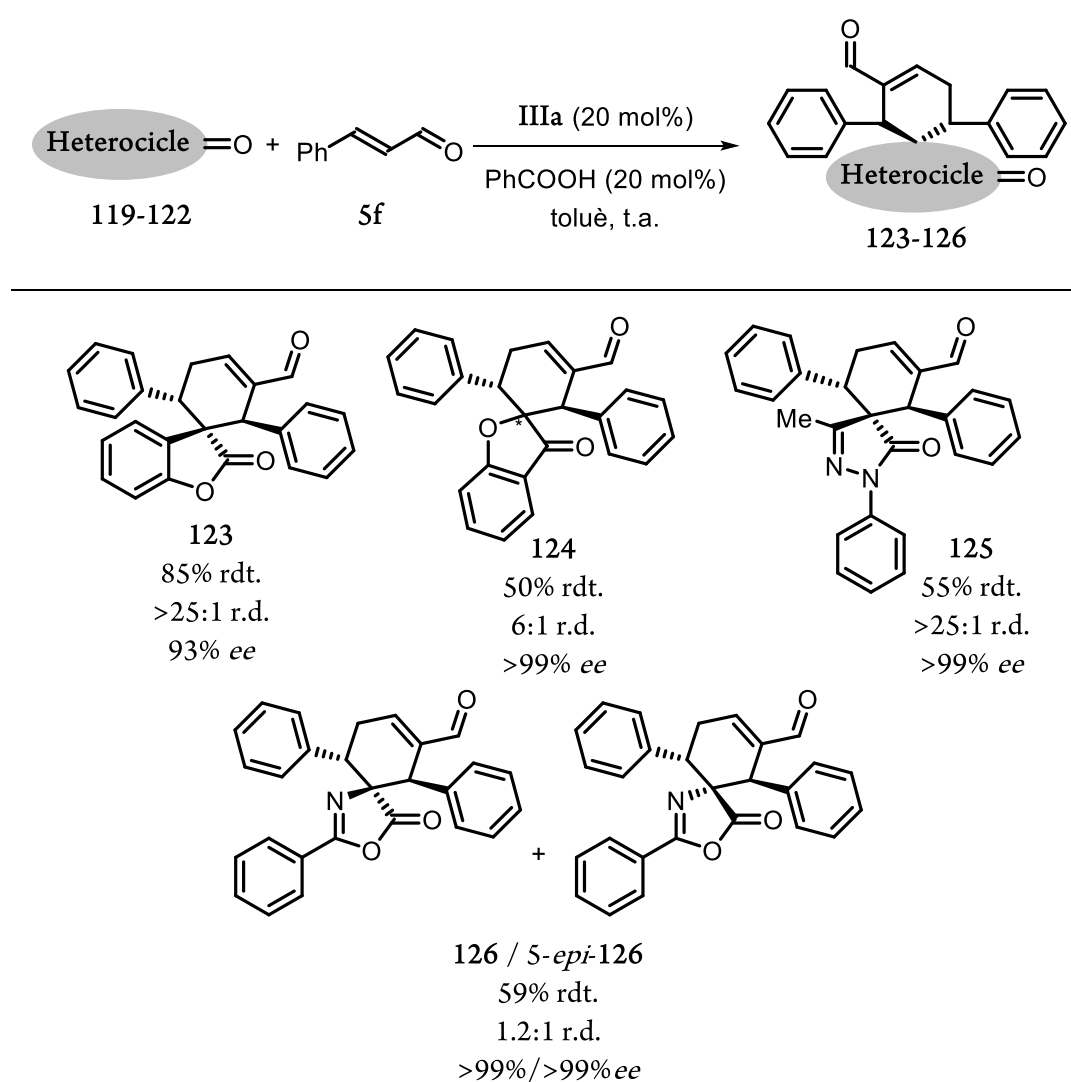


Figura 69. Síntesi de diferents compostos espirànics **123-126** mitjançant una reacció en cascada Michael-Michael-aldolica.

En emprar com a nucleòfil la benzofuran-2(3*H*)-ona (**119**) s'obté el compost espirànic **123** com a únic diastereòmer amb un 85% de rendiment i un 93% de *ee*. En emprar benzofuran-3(2*H*)-ona (**120**), el compost espirànic corresponent **124** s'obté com una mescla diastereomèrica separable 6:1 amb un 50% de rendiment. No obstant, l'excés enantiomèric de l'isòmer majoritari es excel·lent (>99% *ee*). En assajar la reacció amb la 5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (**121**), el corresponent compost espirànic **125** s'aïlla com un únic isòmer (>25:1 r.d., >99% *ee*) amb un 55% de rendiment. Per últim també es va emprar com a nucleòfil l'azlactona d'Erlenmeyer: la 2-fenil-oxazolona (**122**). En aquest cas, el producte de la reacció és una mescla gairebé equimolecular de dos diastereòmers (**126**) obtinguda amb un 59% de rendiment global. No obstant, els diastereòmers van ser separats mitjançant cromatografia en columna i analitzats mitjançant HPLC quiral, mostrant un excés enantiomèric >99% per als dos compostos.

L'anàlisi mitjançant experiments de NOESY dels dos diastereòmers de **126** va revelar una configuració relativa *trans* entre els dos fenils de l'anell de ciclohexè. Conseqüentment, els dos compostos aïllats com a producte de la reacció són epímers en el carboni espirànic (**126** i 5-*epi*-**126**).

D'una mostra pura del compost espirànic **125** es va obtenir un monocristall. L'anàlisi per difracció de rajos X d'aquest monocristall va permetre determinar que la configuració relativa dels dos fenils en l'anell de ciclohexè també es *trans* (Figura 70).

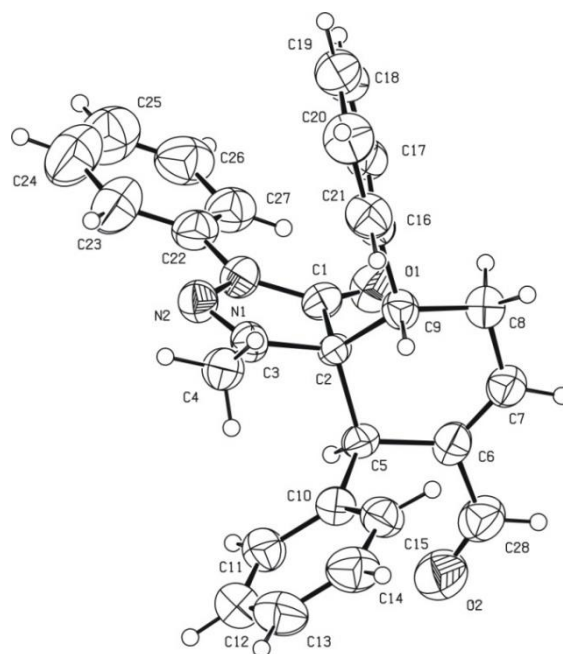


Figura 70. Difracció de rajos X del compost **125**.

Desafortunadament, el compost **125** no poseeix àtoms pesats, necessaris per assignar la configuració absoluta mitjançant el mètode de Bijvoet¹²⁰ (també conegut com mètode de dispersió anòmala). Alternativament, la configuració absoluta de **125** es va determinar mitjançant mètodes quiròptics de manera anàloga a la determinació de la configuració absoluta dels compostos **118a-l**. Així, en emprar el catalitzador (*S*)-**IIIa**, s'obté el compost com (*1R, 2R, 3S*)-**125**.

Per últim, la configuració absoluta del compost espirànic **123** es va assignar, per analogia amb **125** i **118a**, com (*1R, 2R, 3S*) quan és sintetitzat emprant (*S*)-**IIIa**. Un any després, Melchiorre i col·laboradors,¹²¹ dins d'un ampli estudi per a la construcció de benzofuranones espiràniques a partir de processos organocatalítics en cascada, van ampliar la generalitat de la present metodologia sintetitzant diferents derivats de **123** mitjançant la mateixa aproximació Michael-Michael-aldol entre **119** i diversos enals (**5**). L'assignació inequívoca de la configuració absoluta d'una d'aquestes espirobenzofuranones mitjançant dispersió anòmala de rajos X confirma la correcta assignació de **123**.

A la Figura 71 es mostra un possible mecanisme de reacció. La condensació entre l'aldehid α,β -insaturat (**5**) i el catalitzador **IIIa** forneix l'ió imini **94**, que rep l'atac conjugat de l'enolat de l'oxindole (**114**) per fornir l'enamina **127**. Aquesta és hidrolitzada alliberant l'oxindole monoalquilat **115** i regenerant el catalitzador. Seguidament, l'enolat de **115** ataca conjugadament per segon cop una altre ió imini **94** i forneix l'oxindole dialquilat amb un centre quaternari a C₃. Cal tenir present que tant en **128** com en *epi*-**128**, la configuració absoluta dels carbonis substituïts pels grups R provinents de l'enal ((*R,R*) ó (*S,S*)) vindrà determinada només pel catalitzador (**IIIa**). Tenint en compte els precedents¹¹⁶ publicats en la bibliografia sobre addicions de Michael d'oxindoles 3-susbtituïts a enals promogudes per catalitzadors del tipus **IIIa**, es pot esperar que mentre que els dos centres controlats pel catalitzador s'hagin format amb un alt estereocontrol, el centre quaternari es formi sense diastereocontrol, obtenint una mescla dels compostos **128** i *epi*-**128**. Arribats en aquest punt es podrien discutir dos possibles mecanismes per a explicar l'alt diastereocontrol observat en la formació dels productes espirànics en gairebé tots els exemples (Figura 64).

Per una banda, la hidròlisi de les enamines **128** i *epi*-**128** convergeix en la formació del compost **116** on el C₃ quaternari de l'oxindole és proestereogènic, i es regenera el catalitzador. La reacció

aldòlica intramolecular de **116** en condicions àcides, seguida de crotonització, conduiria a la formació del producte de reacció **118**

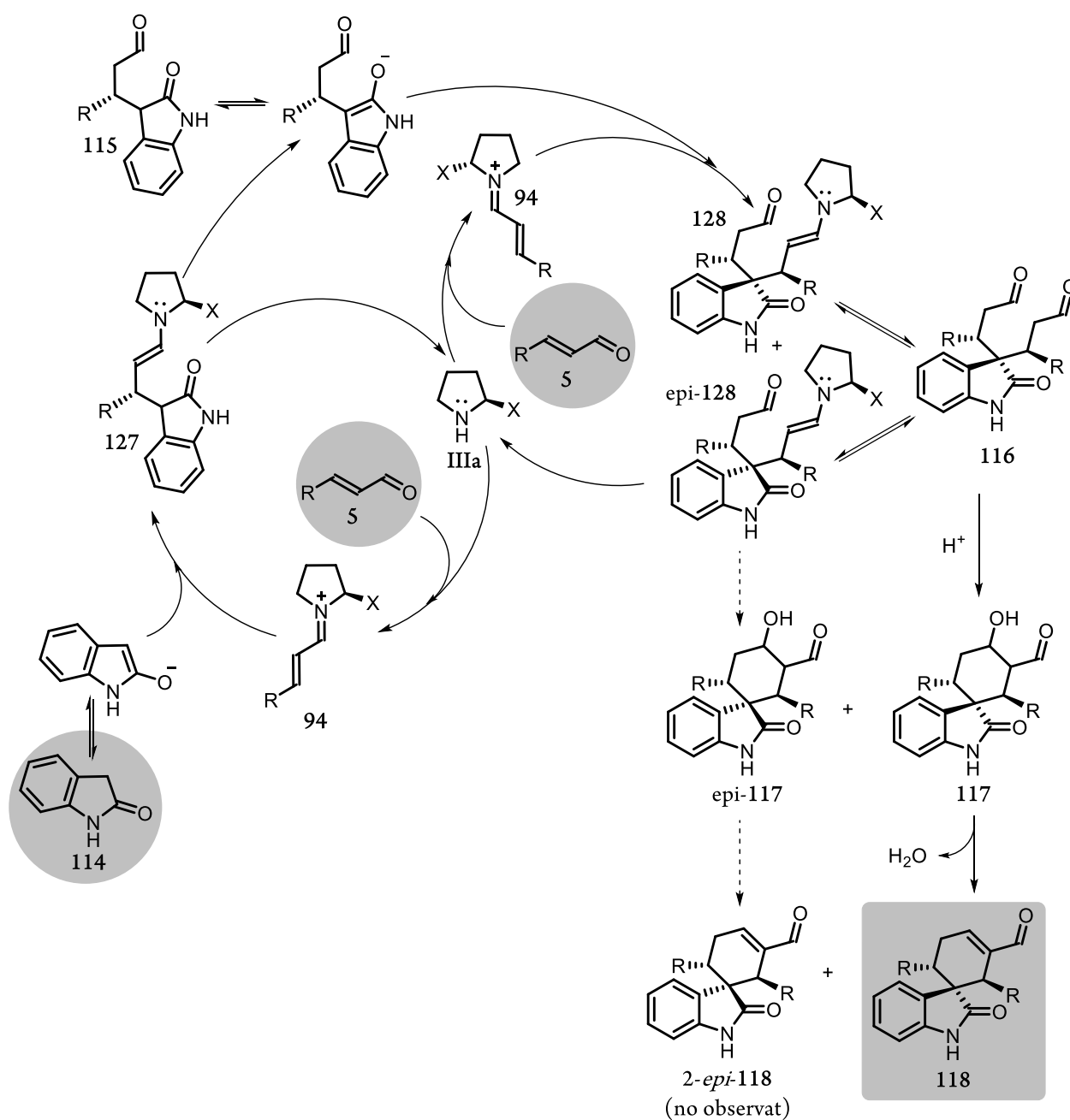


Figura 71. Possible mecanisme de reacció per a la síntesi d'oxindoles espirànics **118a-l** a través d'un procés en cascada Michael-Michael-aldol.

En el transcurs dels càlculs de l'espectre d'ECD del compost **118a** per a la determinació de la seva configuració absoluta, es va veure que aquest compost només té dos conformers de mínima energia, que difereixen entre ells en la disposició relativa del grup formil però que presenten la mateixa conformació de mitja cadira de l'anell de ciclohexè (Conf. **A** i **B**, Figura 66).

Prescindint de la disposició del grup formil per simplificar, en invertir aquesta mitja cadira s'obté un altre conformer que anomenarem **C**. Els resultats dels càlculs, però, mostren que aquesta conformació és, com a mínim, 5 kcal/mol més inestable que el conf. **A**. Per tal d'estudiar aquesta diferència d'estabilitats es van construir els models moleculars corresponents a els conf. **A/B** i **C** (Figura 72). La inspecció visual d'aquests va permetre observar que mentre el conformer **C** presenta una interacció desestabilitzant entre els protons en *orto* del fenil en axial i l'anell aromàtic de l'oxindole, el conformer **A/B** situa l'anell aromàtic de l'heterocicle en *anti* al fenil en axial. Per altra banda, mentre que el conformer **C** té emplaçat el grup carbonil directament sobre l'anell de ciclohexè, el conformer **A/B** el té enfocat en direcció contrària.

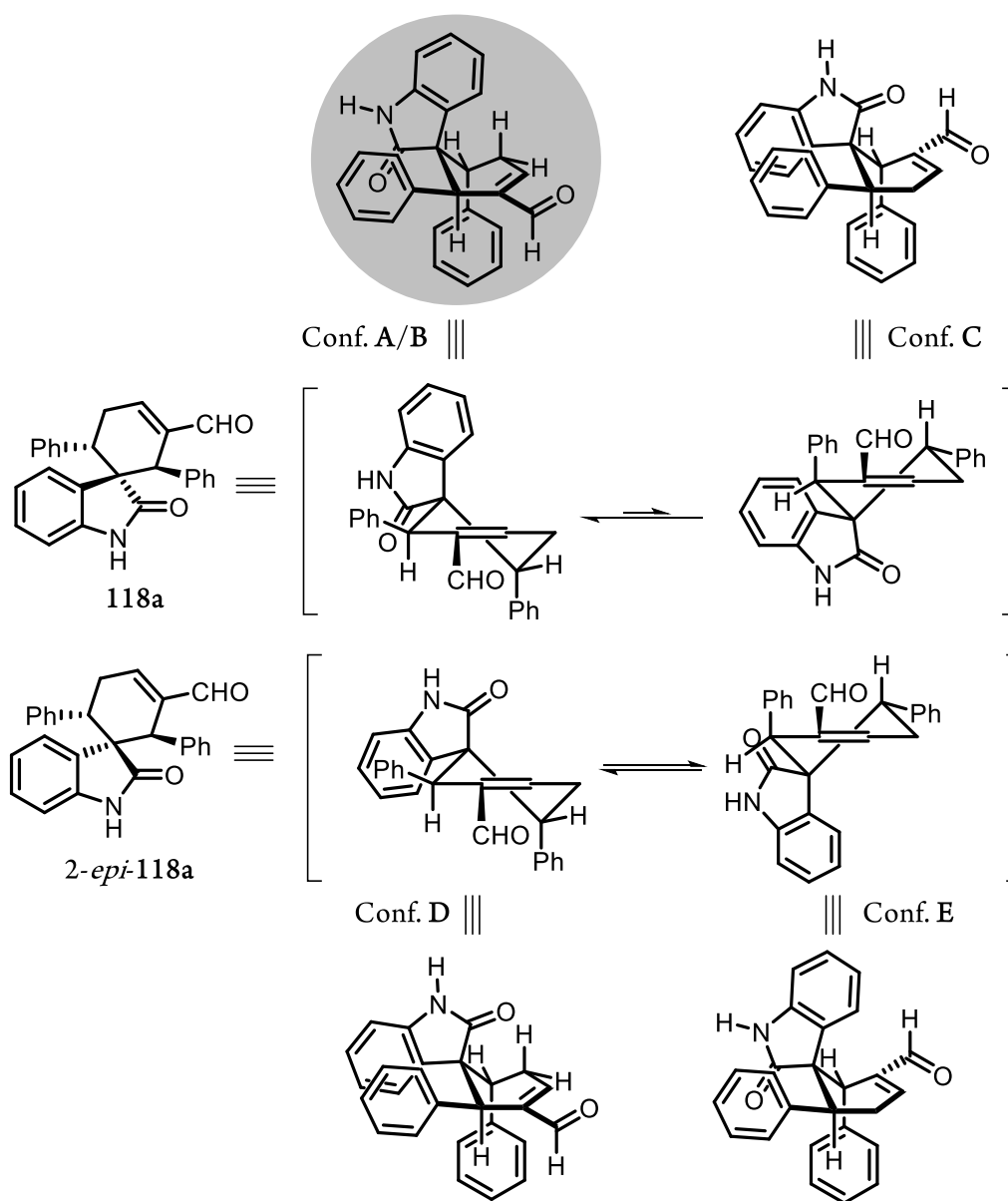


Figura 72. Conformers possibles en forma de mitja cadira dels compostos **118a** i **2-epi-118a**, sense tenir en compte la orientació relativa del grup formil.

Tot seguit, es va procedir a construir i a examinar els models moleculars corresponents als dos confòrmers en forma de mitja cadira del compost 2-*epi*-**118a**, que anomenarem **D** i **E** (Figura 72). En aquest cas, en ambdues estructures es poden observar interaccions desestabilitzants. Mentre que el confòrmer **D** posseeix interaccions anàlogues a les del confòrmer **C**, en el confòrmer **E** es pot observar una interacció estèrica entre el carbonil de l'oxindole i un protó en *orto* del fenil en axial. Com que en aquest cas, aquest fenil en axial es troba al costat del ciclohexè on hi ha el doble enllaç, aquest introdueix una distorsió en la mitja cadira que situen el fenil i l'heterocicle més pròxims en l'espai que en el cas del conf. **A/B**, augmentant així l'energia del confòrmer **E**. Els càlculs mencionats anteriorment també revelen que tant **E** com **D** són, com a mínim, 5 kcal/mol més inestables que **A**. Per tant, el confòrmer **A/B**, que és el més estable, correspon amb el diastereòmer de **118** observat com a únic producte en la gran majoria d'exemples (Figura 71).

Aquestes hipòtesis suporten la teoria que les diferents etapes de reacció estan en equilibri i que només té lloc la deshidratació irreversible que condueix a la formació del compost **118** (Figura 71). El fet que en absència d'una quantitat catalítica d'àcid la reacció no funciona, recuperant-se només els productes de partida després de 14 h de reacció, també està en acord amb aquesta teoria. A més a més, aquesta hipòtesi mecanística també pot explicar el fet que en emprar crotonaldehyd (**5b**) com a electròfil, el producte **118e** s'aïlla com una mescla diastereomèrica en proporció 7:1. Degut al menor volum del grup metil comparat amb el del grup fenil, la diferència energètica dels dos possibles diastereomers de **118e** hauria de ser més similar, obtenint-se una mescla d'ambdós.

Una altra possible hipòtesi mecanística seria que l'enamina generada després de la segona addició de Michael (**128/epi-128**, Figura 71) ataqués intramolecularment l'aldehyd per formar, després d'alliberar **IIIa**, l'aldol **117/epi-117**. La deshidratació irreversible d'aquest promoguda per àcid conduiria al producte espirànic insaturat **118/epi-118**. En aquest cas, la ciclació de **128** formaria **117**, mentre que la de *epi*-**128** forniria *epi*-**117**. L'alta diastereoselectivitat observada es podria explicar suposant que la formació de **117** és més ràpida que la de *epi*-**117**. Tenint en compte que **128** i *epi*-**128** estan en equilibri amb **116** i per tant en equilibri entre ells, aquest procés tindria les característiques d'una resolució cinètica dinàmica.

5.3. Ciclopropanacions organocatalítiques asimètriques

5.3.1. Ciclopropà, el carbocicle més petit

L'anell de ciclopropà, el carbocicle més petit, és present en un gran nombre de productes naturals com ara terpens, feromones, metabòlits d'àcids grassos i aminoàcids no usuals.¹²² Tant els compostos naturals com els sintètics que presenten l'arquitectura de ciclopropà posseeixen un ampli espectre d'activitats biològiques, com ara activitat insecticida, antifúngica, herbicida, antimicrobiana, antibiòtica, antitumoral i antiviral, entre d'altres. Tenint en compte que l'anell de ciclopropà està present en més de 4000 productes naturals i 100 agents terapèutics, el desenvolupament de metodologies sintètiques per a la construcció d'aquesta classe de compostos ha centrat, en els darrers anys, molts esforços dintre de la comunitat química.¹²³

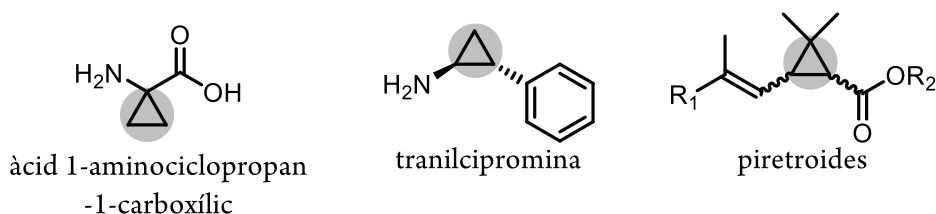


Figura 73. Compostos naturals i sintètics rellevants que posseeixen un anell de ciclopropà.

En la Figura 73 es mostren alguns exemples de compostos amb una activitat biològica rellevant que posseeixen un anell de ciclopropà. L'àcid 1-aminociclopropan-1-carboxílic, abreviat com a ACC, és un aminoàcid present en les plantes responsable de la biosíntesi de l'etilè, compost que actua com a hormona en diferents etapes del creixement de la planta. La tranilcipromina és un fàrmac receptat com a antidepressiu i ansiolític. Els piretroides són uns compostos sintètics molt similars a les piretrines, productes naturals derivats de l'àcid crisantèmic. La gran majoria d'insecticides comercials d'ús domèstic estan formats per piretroides.

Les propietats singulars del ciclopropà, com ara la tensió i la rigidesa de l'anell són característiques estructurals que permeten la preparació de molècules amb una conformació fixe i amb una orientació ben definida dels grups funcionals que pegen de l'anell. Els derivats del ciclopropà també són àmpliament utilitzats com a precursors per a la preparació d'altres esquelets carbonats mitjançant reaccions d'obertura d'anell. Per tant, no és d'estranyar que s'hagin dedicat molts esforços en el desenvolupament de protocols per a la síntesi asimètrica d'aquest cicle de tres baules.^{123c}

En el seu article, Córdova i col.laboradors van assajar un exemple de la reacció utilitzant un 2-bromo-cetoester en comptes de 2-bromomalonat, en les condicions optimitzades per al segon. Això va permetre l'obtenció d'un formilciclopropà amb un centre estereogènic quaternari, com una mescla de diastereoisòmers 3:1 amb un 84% de rendiment i un 94% d'*ee* per al isòmer majoritari.

5.4. Ciclopropanació d'aldehids α,β -insaturats. Síntesi de ciclopropans amb tres centres estereogènics, un d'ells quaternari

Inspirats en aquest sol exemple publicat per Córdova i col.laboradors^{130a} i tenint en compte el desafiament sintètic que representa la construcció catalítica i estereocontrolada de carbonis estereogènics quaternaris, es va creure interessant estudiar a fons la reacció entre aldehids α,β -insaturats (**5**) i 2-bromo-cetoesters (**131**) per a l'obtenció de ciclopropans (**132**) amb tres centres estereogènics, un d'ells quaternari.¹³²

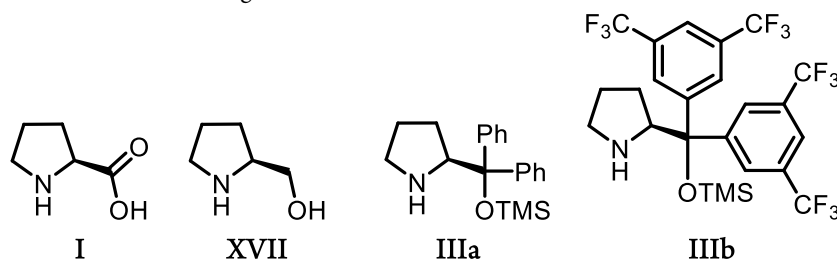
Com a reacció de referència per tal d'optimitzar el procés es va escollir la reacció entre el cinamaldehyd (**5f**) i el 2-bromo-3-oxobutanoat d'etil (**131a**), catalitzada per diferents amines quirals. Com que durant la reacció és produeix un equivalent d'àcid bromhídric, en el medi de reacció s'hi ha d'afegir una base auxiliar per tal de neutralitzar aquest àcid format i evitar així la descomposició del producte final o la inactivació del catalitzador.

Taula 11. Optimització de les condicions de reacció per a la síntesi del ciclopropà **132a**.

ent.	cat.	dis.	base	conv. (%) ^[a]	r.d. 132a ^[a]	ee 132a (%) ^[b]
1	I	CHCl ₃	Et ₃ N	93	2.7:1	31
2	XVII	CHCl ₃	Et ₃ N	93	2.4:1	8
3	IIIa	CHCl ₃	Et ₃ N	82	3:1	94
4	IIIb	CHCl ₃	Et ₃ N	85	3.7:1	96
5 ^[c]	IIIa	toluè	Et ₃ N	88	5.5:1	93
6 ^[c]	IIIa	DMF	Et ₃ N	traces	n.d.	n.d.
7 ^[c]	IIIa	MeOH	Et ₃ N	traces	n.d.	n.d.
8 ^[c]	IIIa	AcOEt	Et ₃ N	43	5:1	93
9 ^[c]	IIIb	toluè	Et ₃ N	traces	n.d.	n.d.
10 ^[c]	IIIa	CHCl ₃	DBU	descomp.	2.7:1	31

11 ^[c]	IIIa	CHCl ₃	2,6-lutidina	81	2.9:1	92
12 ^[c]	IIIa	CHCl ₃	NaHCO ₃	57	2.6:1	90
13 ^[c] ^[d]	IIIa	CHCl ₃	Et ₃ N	90	3.6:1	95
14 ^[c] ^[d]	IIIa	toluè	Et ₃ N	85	9.5:1	94
15 ^[c] ^[d]	IIIb	CHCl ₃	Et ₃ N	traces	n.d.	n.d.
16 ^[c] ^[d]	IIIb	toluè	Et ₃ N	traces	n.d.	n.d.

Condicions experimentals: En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica es dissolen 33 mg de **5f** (0.25 mmol, 1.0 equiv.), 63 mg de **131a** (0.3 mmol, 1.2 equiv.), 0.05 mmol de catalitzador (0.2 equiv.), 0.3 mmol de base (1.2 equiv.) en 1 mL de dissolvent i la mescla resultant es deixa agitant durant 3h a la temperatura convinguda. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[c] La mescla de reacció s'agita durant 14h. ^[d] La mescla de reacció s'agita a 4 °C.



En primer lloc es va assajar l'efecte de diferents amines secundàries quirals com a catalitzadors, en CHCl₃ com a dissolvent i amb 1.2 equiv. de Et₃N com a base auxiliar a temperatura ambient. Com es pot observar en la Taula 11, els quatre catalitzadors provats promouen la ciclopropanació amb velocitats similars, fornint el producte final **132a** en bones conversions (82-93 % conv.). Pel que fa a l'enantioselectivitat de la transformació hi ha diferències; mentre que **I** i **XVII** forneixen el producte **132a** amb un excés enantiomèric pobre (entrades 1-2, Taula 11), **IIIa** i **IIIb** ho fan amb un alt enantiocontrol, obtenint-se **132a** amb un 94% d'*ee* per a **IIIa** (entrada 3, Taula 11) i amb un 96% d'*ee* per **IIIb** (entrada 3, Taula 11). En els quatre casos, però, el producte final s'obté com una mescla de diastereòmers amb una proporció aproximada de 3:1. Tenint en compte que tant Córdova¹³⁰ com Wang¹³¹ descriuen que el procés amb el 2-bromomalonat (**129**) transcórrer amb una diastereoselectivitat total per a la formació del *trans*-**130**, s'assumeix que els dos diastereoisòmers observats difereixen només en la configuració del centre estereogènic quaternari.

Seguidament, es va avaluar la influència del dissolvent en el resultat de la reacció amb els catalitzadors **IIIa** i **IIIb**. En assajar la reacció en solució de toluè promoguda per **IIIa**, aquesta es va tornar molt més lenta. Afortunadament, en augmentar el temps de reacció fins a 14 h es va millorar lleugerament la diastereoselectivitat de **132a** fins a 5.5:1, mantenint un alt enantiocontrol (entrada 5, Taula 11). En emprar altres dissolvents com ara DMF, MeOH o AcOEt, la reacció encara és molt més lenta obtenint unes conversions molt baixes fins i tot

després de 14 h de reacció (entrades 6-8, Taula 11), igual que en provar la reacció amb el catalitzador **IIIb** en solució de toluè (entrada 9, Taula 11).

A continuació es va assajar la naturalesa de la base en el resultat del procés en cascada. En emprar 1.2 equiv de DBU es va observar una mescla complexa de reacció, probablement degut a la descomposició del producte final (entrada 10, Taula 11). Després es va assajar la reacció amb 2,6-lutidina i NaHCO₃ (entrades 11-12, Taula 11), però en cap cas es van millorar els resultats obtinguts en emprar Et₃N en relació a la diastereoselectivitat (entrada 3, Taula 11). Finalment, per tal d'intentar augmentar la diastereoselectivitat del procés es va reduir la temperatura de la reacció a 4 °C. Aquesta estratègia fou molt efectiva i en assajar la reacció amb **IIIa**, 1.2 equiv de Et₃N, en toluè i a 4 °C, després de 14 h de reacció es va obtenir un 85% de conversió, obtenint **132a** amb un 93% d'*ee* i una relació diastereomèrica de 9.5:1 (entrada 14, Taula 11).

Un cop es van trobar les condicions de reacció òptimes, es va procedir a estudiar la generalització de la reacció per a diferents aldehids α,β -insaturats (**5c,e,f,g,h,j**) i diferents 2-bromo-cetoesters (**131a-d**). Els resultats es mostren en la Figura 75. En assajar la reacció amb diferents enals aromàtics, en tots els casos es van aïllar els formilciclopropans **132** corresponents amb resultats excel·lents en termes de rendiment, diastereoselectivitat i enantioselectivitat. Com a tendència general es pot observar una lleugera disminució de la diastereoselectivitat del procés en emprar el 2-bromo-cetomalonat amb l'ester metílic (**131b**) respecte al de l'ester etílic (**131a**) (compareu **132a** i **132b**; **132c** i **132d**). En tots els casos, però, s'aïllen els productes **132a-d** amb uns excessos enantiomèrics excel·lents (94-99% *ee*). Pel que fa al component electrofílic, el resultat de la reacció no es veu afectat per la diferent substitució en l'anell aromàtic de l'enal (**5**), fent els ciclopropans amb rendiments (88-92% rdt.), diastereoselectivitats (7.5:1-14:1 r.d.) i enantioselectivitats (96-99% *ee*) bones en emprar derivats del cinamaldehyd amb grups atraients d'electrons, com ara el *p*-NO₂ (**5g**) o el *p*-CN (**5h**), o halògens, com el *p*-Br (**5j**). La reacció també funciona amb enals alifàtics (**5c,e**) la qual cosa demostra la seva àmplia aplicabilitat. No obstant, malgrat que els ciclopropans **132g** i **132h** es van aïllar amb rendiments excel·lents (91-95% rdt.) i enantioselectivitats lleugerament inferiors (85-90% *ee*) a les obtingudes en emprar enals aromàtics, la puresa diastereomèrica d'aquests disminueix dràsticament fins a 2.4:1 i 3:1 de r.d., respectivament. Per últim, es va creure interessant avaluar la influència del tamany del substituent situat tant en l'ester com en la cetona. Amb aquest objectiu es van sintetitzar els 2-bromo-cetoesters **131c** i **131d** que posseeixen un grup *tert*-butil en l'ester i en la cetona,

respectivament. En assajar la reacció amb el 2-bromoacetoacetat de *tert*-butil (**131c**) la reacció va resultar extremadament lenta en les condicions optimitzades. Per tal d'augmentar la velocitat de formació de **132i**, la reacció es va dur a terme a temperatura ambient en CHCl₃ com a dissolvent, aïllant el producte **132i** amb un 68% de rendiment, 2.5:1 de r.d. i un 63% d'*ee*, després de 72 h de reacció. Per contra, en emprar 2-bromo-4-*tert*-butil-3-oxobutanoat d'etil (**131d**) es va aïllar el corresponent ciclopropà **132j** després de 72 h de reacció amb bon rendiment (76% rdt.), excel·lent enantioselectivitat (96% *ee*) i com un sol diastereòmer (>25:1 r.d.).

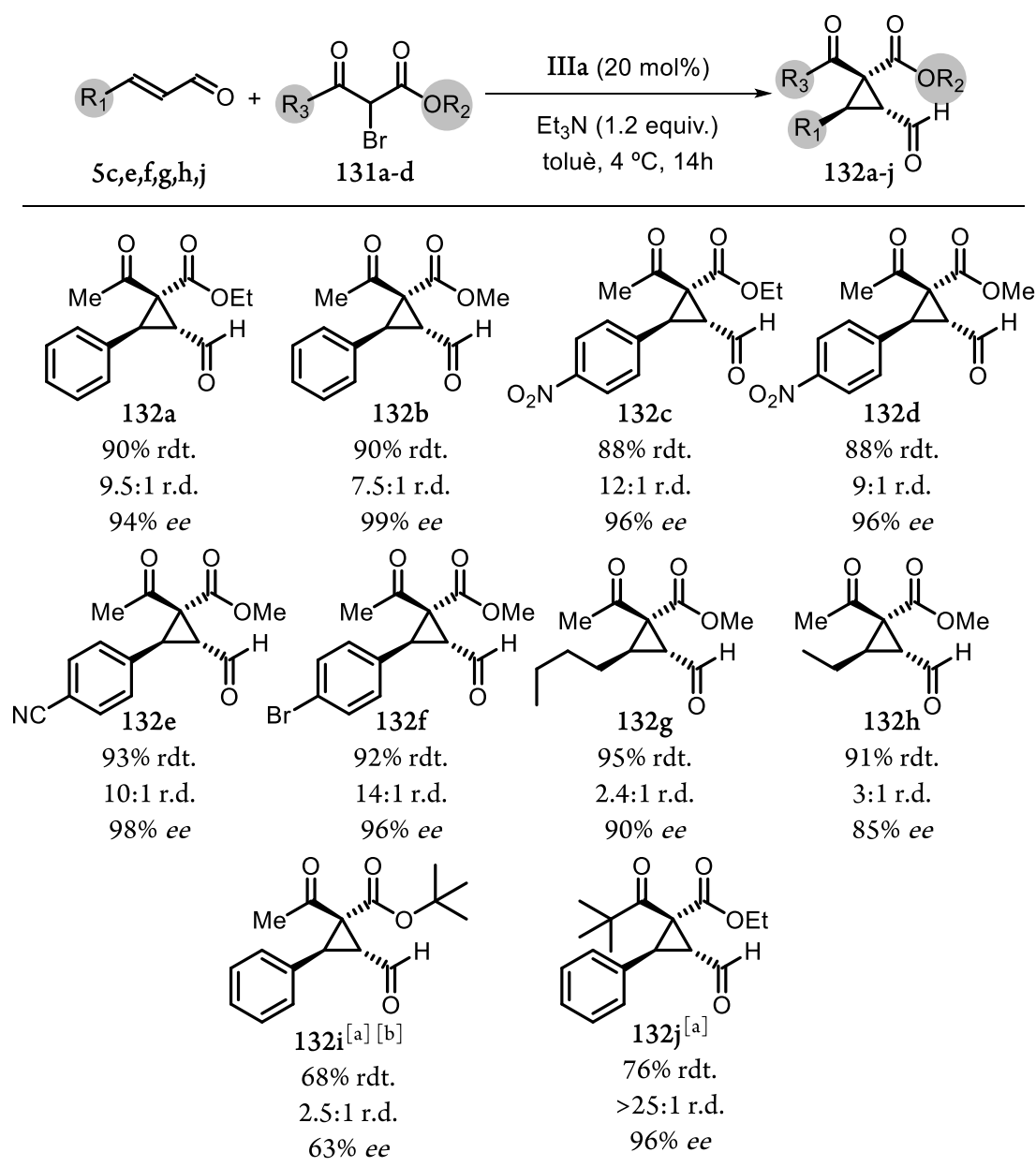


Figura 75. Síntesi dels ciclopropans **132a-j** amb un centre estereogènic quaternari, mitjançant una reacció en cascada Michael/ α -alquilació. ^[a] La mescla de reacció s'agita durant 72 h. ^[b] La reacció es duu a terme en CHCl₃ a temperatura ambient.

L'anàlisi exhaustiva dels espectres d'RMN protó dels diastereòmers minoritaris obtinguts, va permetre determinar una configuració relativa *trans* entre els grups formil i aril, confirmant que els dos productes diastereomèrics observats només difereixen en la configuració del centre estereogènic quaternari. Aquesta observació està d'acord amb la diastereoselectivitat gairebé total observada en els treballs precedents.^{130,131}

Per tal de determinar la configuració relativa del centre estereogènic quaternari generat, es van realitzar experiments de NOESY dels productes majoritaris **132a-c,e,i,j** (Figura 76).

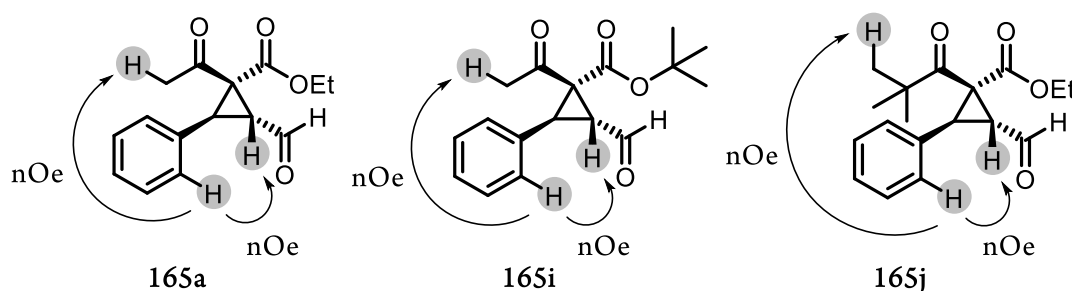


Figura 76. Determinació de la configuració relativa.

Tal i com es pot observar en la Figura 76, el nOe observat entre els protons en *ortho* del fenil amb el protó en α a l'aldehid i els protons de la cetona és consistent amb una relació *trans* entre el grup aril i el grup formil, i una relació *cis* entre la cetona del centre quaternari i l'aril, per a tots els productes. Aquest fet permet preveure el resultat estereoquímic de la present reacció independentment de l'enal (**5**) i el 2-bromo-cetoester (**131**) emprats.

En la Figura 77 es mostra el mecanisme proposat per aquesta transformació. Tenint en compte que tant Córdova¹³⁰ com Wang¹³¹ van assignar la configuració absoluta dels ciclopropanos **130** formats entre enals (**5**) i 2-bromomalonats (**129**), que aquesta és consistent amb altres processos en cascada que transcorren mitjançant una seqüència d'activació ió imini/enamina promogudes per catalitzadors del tipus **IIIa**, i que s'ha assignat la configuració relativa dels tres centres estereogènics formats mitjançant experiment de NOESY, es pot determinar la configuració absoluta dels ciclopropanos **165a-j** tenint en compte el mecanisme de la reacció (Figura 77).

La condensació entre **5** i **IIIa** genera l'ió imini quiral **94**, el qual té la cara *Si* bloquejada pel grup voluminós del catalitzador. L'addició conjugada de l'enolat de **131** per la cara *Re* de **94** forneix

l'enamina **133**. Seguidament, l'enamina nucleofílica **133** ataca intramolecularment el carboni bromat, per formar l'anell de tres baules a través d'un procés de tipus 3-*exo-tet*,¹³³ i genera l'ió imini **134**. La hidròlisi d'aquest regenera el catalitzador (**IIIa**) i allibera el ciclopropà **132** amb una configuració absoluta (1*S*, 2*R*, 3*S*)-**132** (sent 1 el carboni quaternari, 2 el del formil i 3 el de l'aril).

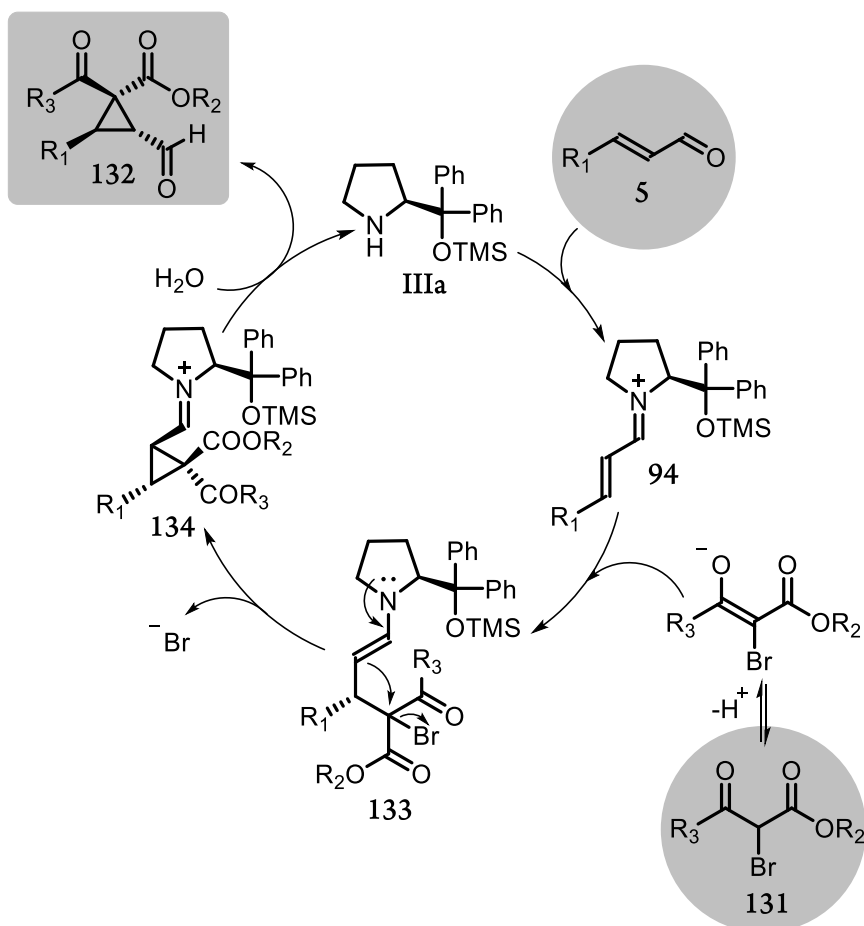


Figura 77. Mecanisme per a la reacció d'aldehids α,β -insaturats (**5**) i 2-bromo-cetoesters (**131**) per a la síntesi de ciclopropanes amb tres carbonis estereogènics (**132**) a través d'un procés en cascada Michael/ α -alquilació.

5.5. Conclusions

S'ha desenvolupat una nova metodologia per a la síntesi estereoselectiva d'oxindoles espirànics amb tres centres estereogènics mitjançant un procés en cascada Michael-Michael-aldòlica, emprant l'heterocicle no funcionalitzat (**114**) com a reactiu doblement nucleofílic.

1. En emprar aldehids α,β -insaturats aromàtics (**5f-h,j,n**) s'han obtingut els oxindoles espirànics **118a-d,g,j-l** corresponents amb rendiments de moderats a bons (53-90% rdt.) i

com a un sol estereoisòmer (>25:1 r.d., >99% d'*ee*), fent aquesta nova metodologia extremadament útil per a la síntesi d'aquesta classe de compostos complexos. No obstant, en emprar el crotonaldehyd (**5b**) o l'oxindole N-metilat (**114c**), l'estereoselectivitat de la transformació disminueix, obtenint **118e** com una mescla diastereomèrica en proporció 7:1 amb un 65% de rendiment i un 99% d'*ee* per al diastereòmer majoritari, i **118i** com una mescla diastereomèrica 15:1, amb un 62% de rendiment i un 83% d'*ee* per al diastereòmer majoritari.

2. La present metodologia s'ha estès a d'altres heterocicles, com ara la bonzofuran-2(3*H*)-ona (**119**), la bonzofuran-3(2*H*)-ona (**120**), la pirazolona **121** i l'oxazolona **122**, permetent la construcció dels compostos espirànics **123-126** amb rendiments de moderats a bons (50-85% rdt.), excessos enantiomèrics molt bons (93->99% d'*ee*) i una diastereoselectivitat molt influenciada per la naturalesa del nucleòfil. Així, mentre que els compostos espirànics **123** i **125**, derivats de la bonzofuranona **119** i de la pirazolona **121** s'han obtingut com un sol diastereoisòmer (>25:1 r.d.), en el cas del producte **124** derivat de la bonzofuranona **120**, la diastereoselectivitat disminueix a 6:1 r.d., fins al punt que pel compost **126** derivat de l'oxazolona s'obté **122** com una mescla gairebé equimolecular de diastereoisòmers (1.2:1 r.d.).

S'ha desenvolupat una metodologia que permet la síntesi de formilciclopropans **132** amb tres centres estereogènics, mitjançant una reacció en cascada addició de Michael/ α -alquilació entre 2-bromo-cetoesters (**131**) i aldehids α,β -insaturats (**5**).

3. En emprar aldehyd α,β -insaturats aromàtics (**5f,g,h,j**) s'obtenen els ciclopropans corresponents **132b,d,e,f** amb rendiments (88-92% rdt.) i excessos enantiomèrics (96-99% *ee*) excel·lents i diastereoselectivitats bones (7.5:1-14:1 r.d.). La reacció també funciona amb aldehids α,β -insaturats alifàtics (**5c,e**). Malgrat que els productes finals **132g,h** s'obtenen amb bons rendiments (91-95% rdt.), l'estereoselectivitat del procés disminueix, més moderadament pel que fa a la enantioselectivitat (85-90% *ee*) i més acusadament pel que fa al diastereocontrol (2.4:1-3:1 r.d.).
4. S'ha estudiat la influència de la diferent substitució en el 2-bromo-cetoester (**131**). Així, en emprar el reactiu amb l'ester etílic (**131a**) respecte al de l'ester metílic (**131b**), la diastereoselectivitat de la transformació augmenta moderadament. No obstant, en situar un grup molt voluminós en aquesta posició, com ara un *tert*-butil (**131c**), la reacció es torna

molt més lenta i el diastereocotrol disminueix dràsticament, obtenint el formilciclopropà **132i** com una mescla de diastereoisòmers 2.5:1. D'altra banda, en situar el *tert*-butil en la cetona (**131d**), s'obté el producte corresponent **132j** com un sol diastereoisòmer (>25:1 r.d.). Mitjançant experiments de NOESY s'ha determinat la configuració relativa de tots els formilciclopropans **132**. Cal destacar que malgrat la diastereoselectivitat de la reacció en cascada es vegi força influenciada pel tamany dels substituents de **131**, en tots els casos s'obté com a producte majoritari el producte en el qual els grups aril i cetona estan en *cis* i en una cara del ciclopropà, i els grups formil i ester en *cis* i en l'altre cara del ciclopropà.

Capítol 6.
Oxiaminació asimètrica d'oxindoles
3-substituïts no protegits



Capítol 6. Oxiaminació asimètrica d'oxindoles 3-substituïts no protegits

6.1. Introducció

6.1.1. Ocurrència de l'estructura de 3-amino 2-oxindole

L'esquelet del tipus 3-amino-2-oxindole és present en diferents candidats a fàrmacs.¹³⁴ En la Figura 78 es mostren alguns exemples. Per exemple, l'AG-041R és un antagonista del receptor gastrina/CCK-B, el SSR-149415 és un antagonista del receptor vasopressina V1b i el NITDD609 és un antimalàric. Per altra banda, els alcaloides marins chartellines A-C i l'alcaloide terrestre psicotrimina posseeixen una estructura del tipus 3-aminoindolina,¹³⁵ accessible a partir de 3-amino-2-oxindoles.

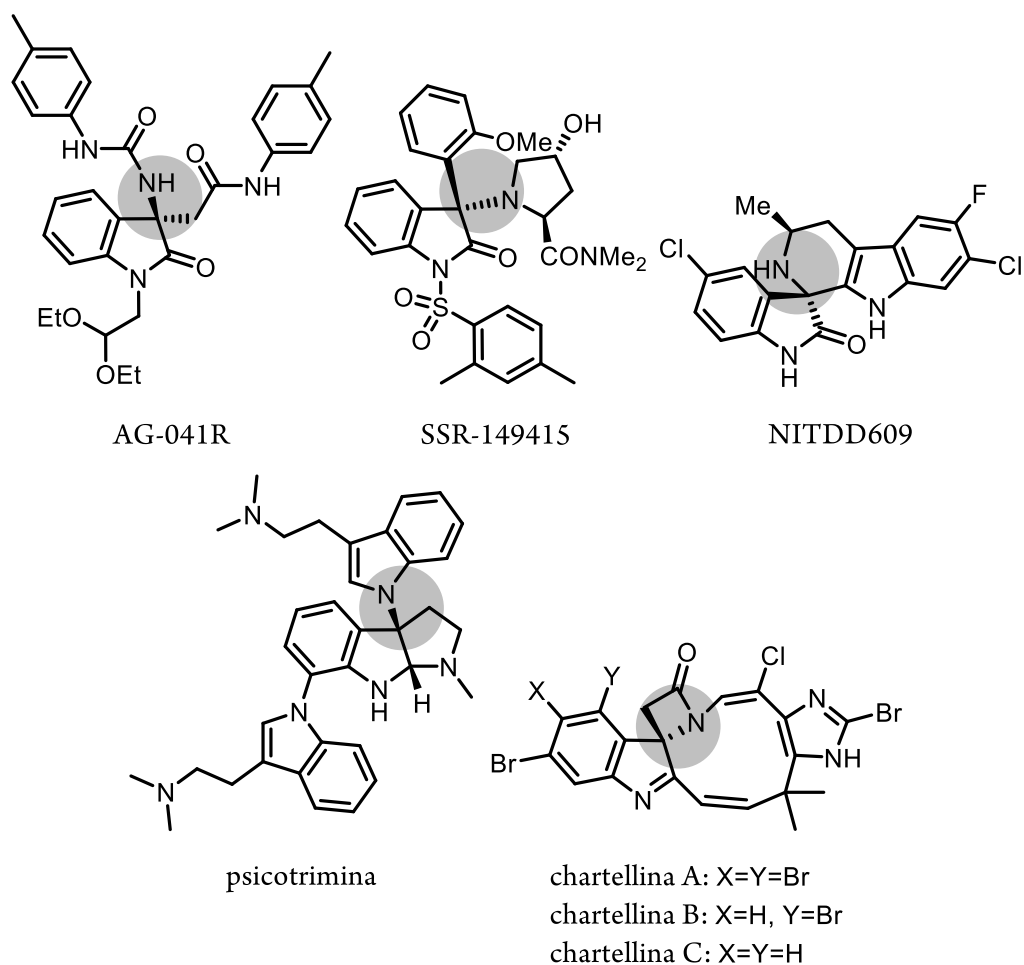


Figura 78. Productes naturals i compostos bioactius representatius amb una estructura del tipus 3-amino-2-oxindole o 3-aminoindolina

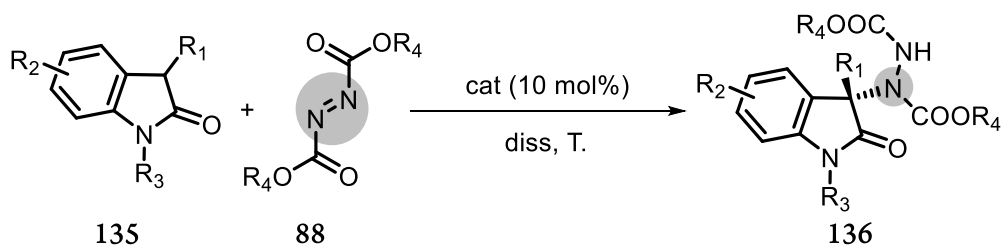
Malgrat que s'han desenvolupat diverses metodologies per a la construcció racèmica de 3-amino-2-oxindoles tetrasubstituïts,¹³⁶ de versions asimètriques i catalítiques d'aquestes transformacions n'hi ha ben poques.¹³⁷

6.1.2. Metodologies catalítiques i asimètriques per a l'obtenció de 3-amino-2-oxindoles

L'any 2008, Kündig i col·laboradors¹³⁸ van desenvolupar la α -arilació intramolecular asimètrica d'enolats d'amides α -nitrogenades, catalitzada per pal·ladi i un lligand quiral del tipus carbè *N*-heterocíclic, per a sintetitzar 3-aminooxindoles tetrasubstituïts.

Un any després, els grups de Chen,¹³⁹ Zhou¹⁴⁰ i Barbas III¹⁴¹ van publicar gairebé simultàniament la α -aminació asimètrica i organocatalítica d'oxindoles 3-substituïts **135** (Figura 79). Els tres

protocols, molt similars entre ells, empren com a font de nitrogen electrofílic azodicarboxilats de dialquil (**88**), i com a catalitzadors compostos dimèrics de quinidina **XXVII** i **XXVIII**.



Chen:

(DHQD)₂PHAL (**XXVII**), 1,1,2-TCA, t.a., R₃= H, R₄= *i*Pr 71-99% rdt.; 63-97% *ee*

Zhou:

(QD)₂PYR (**XXVIII**), CH₂Cl₂, -10 °C, R₃= H, R₄= *i*Pr 90-97% rdt.; 86-94% *ee*

Barbas III:

(DHQD)₂PHAL (**XXVII**), Et₂O, t.a., R₃= Bn, R₄= Et 87-97% rdt.; 76-98% *ee*

Figura 79. Aminació d'oxindoles 3-substituïts (**135**) amb azodicarboxilats (**88**) desenvolupada simultàniament per Chen, Zhou i Barbas III.

Poc després, Matsunga, Shibasaki i col.laboradors¹⁴² van publicar la versió organometàlica d'aquesta transformació, promoguda per complexos de níquel homo i binuclears. Seguidament, Zhou i col.laboradors¹⁴³ van desenvolupar una reacció de Strecker asimètrica entre cetimines derivades de la isatina i diferents anilines amb TMSCN, catalitzada per una fosfinamida derivada de la quinina. La reacció forneix els 3-amino-3-ciano oxindoles amb rendiments (27-70 % rdt.) i excessos enantiomèrics de baixos a moderats (39-74% *ee*).

Una possible estratègia alternativa per a l'aminació asimètrica d'oxindoles podria ser mitjançant la reacció nitrosoaldòlica amb *N*-selectivitat, emprant nitrosocompostos com a font electrofílica de nitrogen.

6.1.3. La reacció nitrosoaldòlica.

La utilització de nitrosocompostos (**137**) com a electròfils per a la reacció amb enolats o compostos equivalents (**9/11**), coneguda com la reacció nitrosoaldòlica, és una transformació química molt interessant (Figura 80). Degut a que els nitrosocompostos (**137**) presenten dos centres electrofílics (l'àtom de nitrogen i l'àtom d'oxigen), la seva utilització pot donar lloc al

producte *O*-alquilat (**138**), conegut com el producte d'aminooxilació, o al producte *N*-alquilat (**139**), conegut com el producte d'oxiaminació.¹⁴⁴

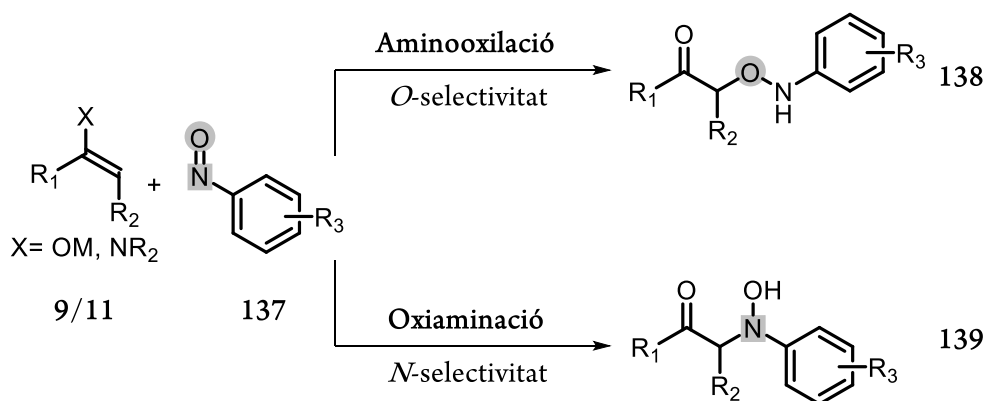


Figura 80. Possibles productes de la reacció nitrosoaldòlica.

Yamamoto i col.laboradors¹⁴⁵ van ser els primers en estudiar aquesta reacció i els paràmetres que governen la seva regioselectivitat. Així, van demostrar que si bé la reacció dels enolats de liti o d'estany (**9**) amb diferents nitrosocompostos en absència de catalitzador forneix els productes *N*-alquilats amb total regioselectivitat,^{145a} en afegir una àcid de Lewis a la reacció amb enolats d'estany o en dur a terme la reacció en condicions de tipus Mukaiyama, la regioselectivitat del procés canvia completament obtenint-se com a únics productes els compostos *O*-alquilats.^{145b,c} Les variants organocatalítiques de la reacció nitrosoaldòlica no es van fer esperar massa temps (Figura 81). A l'any 2003, els grups de MacMillan,^{43a} Zhong^{43b} i Hayashi^{43b} van desenvolupar simultàniament l'aminooxidació d'aldehids (Figura 81, a). La reacció entre aldehids α -enolitzables (**2**) i nitrosobenzè (**137a**), catalitzada per prolina (**I**) dona lloc als productes de *O*-alquilació (**138**) amb total regioselectivitat. L'any 2005, Yamamoto i col.laboradors¹⁴⁶ van estudiar la reactivitat de les enamines (**11**) preformades de la ciclohexanona amb nitrosobenzè (**137a**), conclouent que en emprar àcids carboxílics com a catalitzadors, com ara l'àcid glicòlic, s'obtenen els productes de *O*-alquilació amb total regioselectivitat, mentre que en catalitzar la reacció amb alcohols quirals, com ara el TADDOL, s'obtenen únicament els regioisòmers *N*-alquilats. Una mica més tard, a l'any 2006, tres grups van publicar diferents metodologies per a l'oxiaminació d'aldehids α -enolitzables (**2**) (Figura 81, b). Maruoka i col.laboradors^{147a} van emprar com a catalitzador l'amina secundària **XXIX** derivada del BINOL. Cal notar que la presència de grups hidroxil en la posició 3,3' del catalitzador resulta clau per obtenir els productes oxiaminats (**139**) amb bons resultats. Seguidament, Gong i col.laboradors^{147b} van desenvolupar l'oxiaminació d'aldehids α -substituïts (**2**) catalitzada per la prolinamida **Vla**,

obtenint els productes **139** amb resultats moderats. Finalment Palomo i col·laboradors^{147c} van estudiar la mateixa transformació promoguda per **IIIa**, obtenint els productes oxiaminats **139** amb resultats excel·lents.

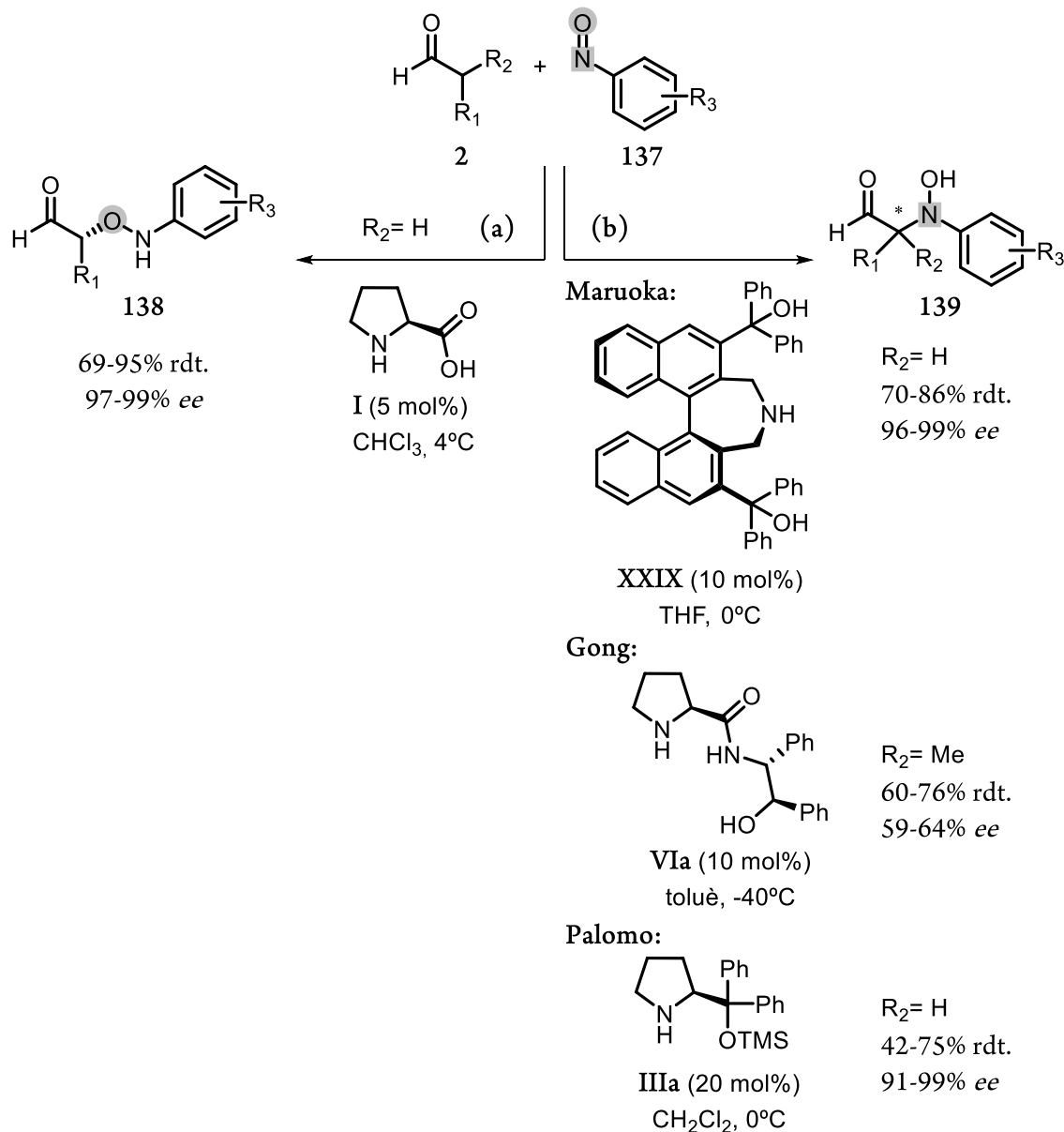


Figura 81. Reacció nitrosoaldòlica organocatalítica. (a) Aminooxidació d'aldehids α -enolitzables. (b) Oxiaminació d'aldehids α -enolitzables.

La regioselectivitat observada en les diferents variants organocatalítiques de la reacció nitrosoaldòlica^{43,146,147} (Figura 81) està en acord amb els primers estudis de Yamamoto i col·laboradors¹⁴⁵ sobre la reacció nitrosoaldòlica amb enolats metàl·lics (**9**). Degut a la major

basicitat del nitrogen respecte l'oxigen en els nitroso compostos, en presència d'un catalitzador amb grups àcid de Brønsted, tal com la prolina (I), es protona el nitrogen tot augmentant l'electrofilia de l'àtom d'oxigen i promovent així l'obtenció dels adductes *O*-alquilats (138). Per contra, en presència de catalitzadors amb grups no àcids i amb capacitat moderada de formar enllaços d'hidrogen, tals com alcohols o acilamides, aquests es coordinen preferentment a l'àtom d'oxigen del nitrosobenzè, permetent l'atac del nucleòfil sobre l'àtom de nitrogen.

Tenint en compte tots aquests precedents es va creure interessant l'estudi de la reacció nitrosoaldòlica amb oxindoles 3-substituïts (135) per a la construcció asimètrica de 3-aminoxindoles tetrasubstituïts.¹⁴⁸ Durant el desenvolupament experimental d'aquest projecte van ser publicats diferents treballs¹⁴⁹ sobre l'addició electrofílica de nitrosobenzè a oxindoles 3-substituïts (Figura 82).

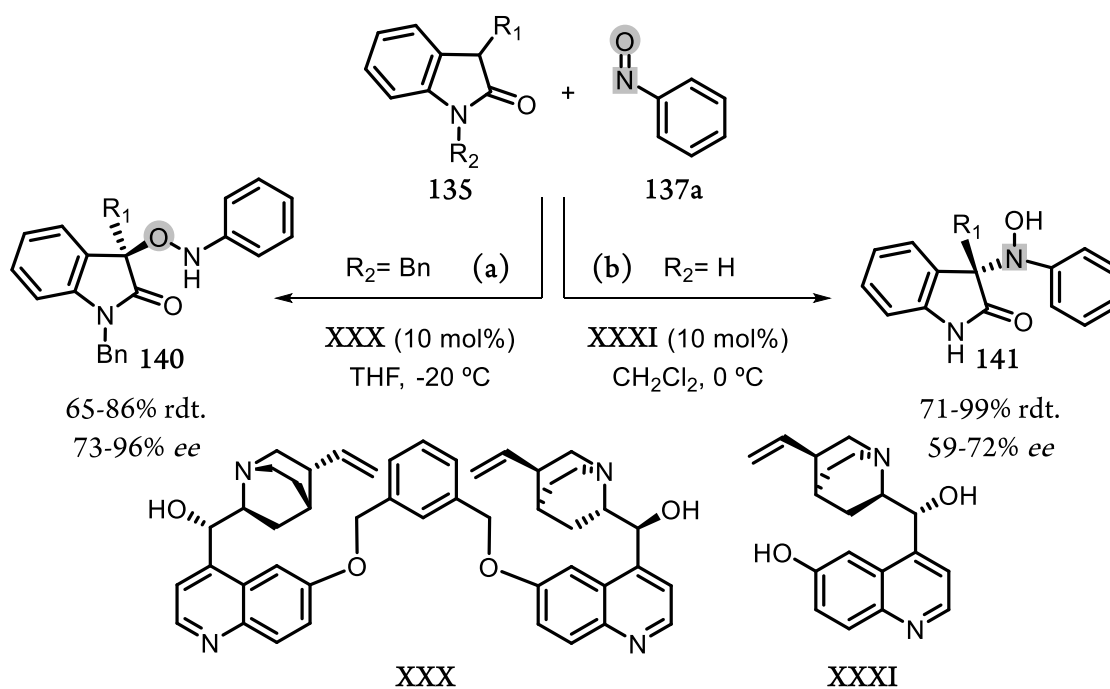


Figura 82. Addició electrofílica de nitrosobenzè (137a) a oxindoles 3-substituïts 135. (a) Aminooxilació desenvolupada per Barbas III i col·laboradors. (b) Oximinació desenvolupada per Liu, Chen i col·laboradors.

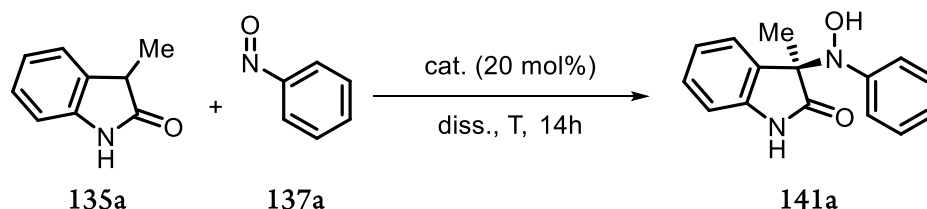
Barbas III i col·laboradors^{149a} van desenvolupar la primera aminooxilació d'oxindoles *N*-protegits (135, $\text{R}_2 = \text{Bn}$) amb nitrosobenzè (137a) (Figura 82, a). Després d'assajar la reacció amb diverses bases quirals comercials derivades d'alcaloides de la *Cinchona* sense massa èxit, van decidir sintetitzar nous dímers de la quinidina, enllaçats per C_6 o C_9 , identificant el compost

XXX com el catalitzador més eficaç per aquesta transformació. Així, els autors van sintetitzar un seguit de *N*-benzil-3-hidroxi-3-alkil oxindoles (**140**) amb molt bons resultats (65-86% rdt., 73-96% *ee*), justificant la regioselectivitat obtinguda a través d'un possible estat de transició en el qual un dels hidroxils lliures del catalitzador està coordinat amb el nitrogen de **137a** permetent l'atac de l'enolat de **135** sobre l'àtom d'oxigen. Poc després, el grup de Liu i Chen^{149b} van demostrar que la utilització d'altres alcalodes de la *Cinchona*, com per exemple la desmetilquinina **XXXI** (Figura 82, b), promou l'oxiaminació d'oxindoles 3-substituïts no protegits (**135**, R₂= H) amb total regioselectivitat però amb resultats més moderats (71-99% rdt., 59-72% *ee*). A més a més, per tal d'aclarir la inversió de regioselectivitat obtinguda en comparació amb la metodologia publicada per Barbas III i col·laboradors,^{149a} els autors van assajar la reacció nitrosoaldòlica del *N*-benzil-3-metiloxindole (**135**, R₁=Me, R₂=Bn) promoguda per **XXXI** en les condicions de reacció optimitzades per ells (CH₂Cl₂, 0°C) i en les optimitzades per a l'aminooxilació (THF, -20 °C), obtenint en ambdós casos el producte de *N*-alquilació **141** amb bons rendiments (80 i 91% rdt respectivament) i constatant la gran dependència de la naturalesa del catalitzador en la regioselectivitat d'aquesta transformació.

6.2. Oxiaminació asimètrica d'oxindoles 3-substituïts no protegits

Com a reacció de referència es va escollir la reacció entre el 3-metiloxindole (**135a**) i el nitrosobenzè (**137a**). La reacció en presència de 0.2 equiv. de Et₃N en solució de Et₂O forneix el producte oxiaminat racèmic **141a** amb total regioselectivitat després de 2 h de reacció (entrada 1, Taula 12). Seguidament, es va assajar la reacció amb diferents amines quirals com a possibles catalitzadors per al desenvolupament de la reacció asimètrica (entrades 2-10, Taula 12).

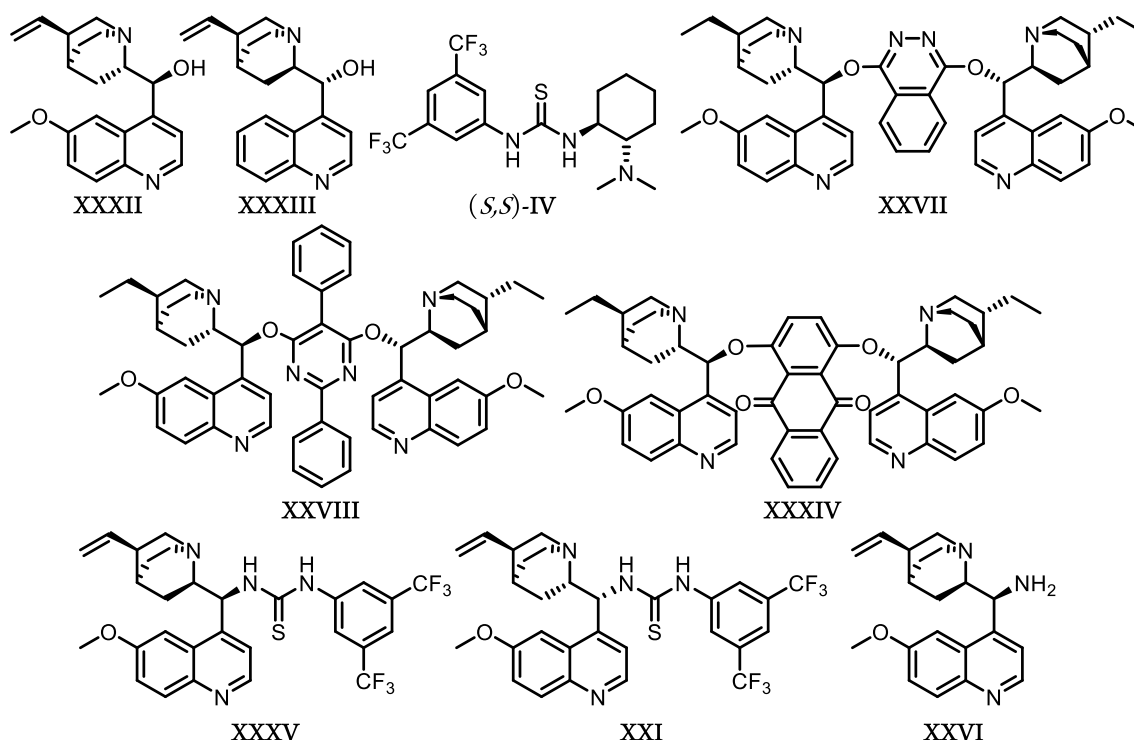
Taula 12. Optimització de les condicions de reacció entre **135a** i **137a**.



ent.	cat.	dis.	T (°C)	conv. (%) ^[a]	<i>ee</i> 141a (%) ^[b]
1	Et ₃ N	Et ₂ O	t.a.	100 ^[c]	-
2	XXXII (quinidina)	Et ₂ O	t.a.	100	40 (<i>R</i>)
3	XXXIII (cinconidina)	Et ₂ O	t.a.	100	-20 (<i>S</i>)
4	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	Et ₂ O	t.a.	100	32 (<i>R</i>)
5	XXVIII ((DHQD) ₂ PYR)	Et ₂ O	t.a.	100	22 (<i>R</i>)

6	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	Et ₂ O	t.a.	100	32 (<i>R</i>)
7	XXXV	Et ₂ O	t.a.	100	-72 (<i>S</i>)
8	XXI	Et ₂ O	t.a.	100	56 (<i>R</i>)
9	XXVI	Et ₂ O	t.a.	100	0
10	(<i>S,S</i>)-IV	Et ₂ O	t.a.	100 ^[c]	-70 (<i>S</i>)
11	(<i>S,S</i>)-IV	MeOH	t.a.	62 ^[d]	0
12	(<i>S,S</i>)-IV	ClCH ₂ CH ₂ Cl	t.a.	100 ^[c]	-62 (<i>S</i>)
13	(<i>S,S</i>)-IV	CH ₂ Cl ₂	t.a.	100 ^[c]	-64 (<i>S</i>)
14	(<i>S,S</i>)-IV	THF	t.a.	100 ^[c]	0
15	(<i>S,S</i>)-IV	Me ₂ O	t.a.	100 ^[c]	-60 (<i>S</i>)
16	(<i>S,S</i>)-IV	TBME	t.a.	100 ^[c]	-72 (<i>S</i>)
17	(<i>S,S</i>)-IV	<i>n</i> Bu ₂ O	t.a.	100 ^[c]	-70 (<i>S</i>)
18	(<i>S,S</i>)-IV	<i>n</i> Pent ₂ O	t.a.	100 ^[c]	-50 (<i>S</i>)
19	XXXV	Et ₂ O	-20	100	-50 (<i>S</i>)
20	XXXV	TBME	t.a.	100	-75 (<i>S</i>)
21	XXXV	TBME	50	100	-73 (<i>S</i>)
22	(<i>S,S</i>)-IV	Et ₂ O	4	100	-67 (<i>S</i>)
23	(<i>S,S</i>)-IV	Et ₂ O	-20	100	-60 (<i>S</i>)

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 15 mg de **135a** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) i 0.02 mmol del catalitzador (0.2 equiv.) en 1 mL de dissolvent i la solució resultant es deixa agitant durant 10 min. Acte seguit, la mescla resultant es porta a la temperatura convinguda, s'hi afegeixen 12.8 mg de nitrosobenzé (**137a**) (0.12 mmol, 1.2 equiv.) i es deixa agitant durant 14h. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[c] Després de 2 h de reacció s'arriba a conversió completa. ^[d] La mescla de reacció s'agita durant 24h.

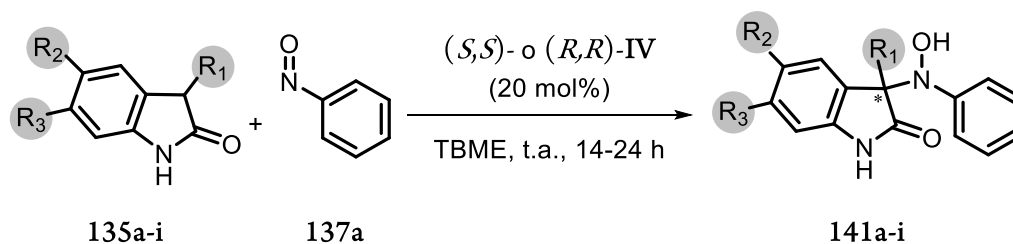


Com es pot observar a la Taula 12 en tots els casos, i independentment de la naturalesa del catalitzador, es va obtenir exclusivament el producte oxiaminat **141a**. Com és lògic, amb els catalitzadors de la sèrie de la quinidina (entrades 2, 4-6, 8, Taula 12) es va obtenir

majoritàriament un enantiòmer del producte **141a**, mentre que amb els catalitzadors de la sèrie oposada (de la quinina o la cinconidina) es va obtenir preferentment l'enantiòmer contrari de **141a** (entrades 3, 7, Taula 12). Cal destacar que amb el catalitzador 9-amino-9*epi*quinina **XXVI** es va aïllar el producte **141a** en forma racèmica, mentre que els millors resultats en termes d'enantioselectivitat es van obtenir en emprar catalitzadors bifuncionals del tipus amina terciària/tiourea. Així, la tiourea derivada de la 9-amino-9*epi*quinina (**XXXV**) forneix el producte **141a** amb un 72% d'*ee* i amb conversió total després de 14 h de reacció, mentre que la tiourea de Takemoto (*S,S*)-**IV** forneix **141a** amb un 70% d'*ee* i amb conversió total en només 2 h de reacció (entrades 7 i 10, Taula 12). Degut a que el catalitzador **IV** està disponible comercialment en ambdues formes enantiomèriques, mentre que el **XXXV** s'ha de sintetitzar a partir de quinina en dues etapes sintètiques, es va decidir continuar l'optimització amb (*S,S*)-**IV** (entrades 11-18, Taula 12). En emprar MeOH com a dissolvent la velocitat de reacció va disminuir sensiblement, obtenint-se **141a** amb només un 62% de conversió després de 14h de reacció i en forma racèmica (entrades 11, Taula 12). En emprar dissolvents halogenats, com ara ClCH₂CH₂Cl o CH₂Cl₂ (entrades 12 i 13, Taula 12) la reacció es veu accelerada tot i que l'enantioselectivitat del procés disminueix. Aquests resultats semblen indicar que l'activació per enllaç d'hidrogen entre el catalitzador i el substrat té un paper fonamental en la reacció. En vista que els millors resultats s'obtenen en Et₂O, es van provar altres èters com a dissolvent (entrades 14-18, Taula 12). En tots els casos, s'obté conversió total en 2h a temperatura ambient, però els excessos enantiomèrics de **141a** varien força en funció del dissolvent. Sorprenentment, el tetrahidrofurà (THF, entrada 14, Taula 12) forneix **141a** en forma racèmica i només amb *tert*-butil metil èter (TBME, entrada 16, Taula 12) s'aconsegueix millorar lleugerament els resultats prèviament obtinguts. Un cop identificats el Et₂O i el TBME com els millors dissolvents, es va passar a avaluar l'efecte de la temperatura (entrades 19-23, Taula 12). Tant amb el catalitzador (*S,S*)-**IV** com amb **XXXV** en Et₂O, en disminuir la temperatura l'enantioselectivitat del procés disminueix sensiblement (entrades 19, 22 i 23, Taula 12), mentre que en dur a terme la reacció a 50 °C (entrades 21, Taula 12) tampoc es milloren els resultats prèviament obtinguts. Únicament en emprar **XXXV** en TBME a temperatura ambient (entrada 20, Taula 12) s'obté una petita millora, aïllant-se **141a** amb un 75% d'*ee* i conversió total en 14 h. Malgrat que **XXXV** en TBME i a temperatura ambient forneix **141a** amb resultats lleugerament millors que **IV** en les mateixes condicions (compareu entrades 16 i 20, Taula 12), tenint en compte que **IV** està disponible comercialment en ambdues formes enantiomèriques, que **XXXV** s'ha de sintetitzar

mitjançant dues etapes sintètiques, i que el seu quasi enantiòmer **XXI** (la tiourea derivada de la 9-amino-9-epiquinidina) forneix el producte **141a** amb un excés enantiomèric sensiblement inferior (entrada 8, Taula 12), es va decidir avaluar la generalitat de la reacció emprant el catalitzador de Takemoto (**IV**) en TBME a temperatura ambient.

Taula 13. Oxiaminació de diferents oxindoles 3-substituïts (**135a-i**) amb nitrosobenzè (**137a**) per a la síntesi dels compostos **141a-i**.



ent.	R ₁	R ₂	R ₃	cat.	141	aïllament	rdt. (%) ^[a]	ee (%) ^[b]
1	Me	H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141a	A	82	72 (<i>S</i>)
2	Me	H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141a	B	58	>99 (<i>S</i>)
3	Me	H	H	(<i>R,R</i>)-IV	141a	B	60	>99 (<i>R</i>)
4	Me	Br	H	(<i>S,S</i>)-IV	141b	A	92	70 (<i>S</i>)
5	Me	Br	H	(<i>R,R</i>)-IV	141b	B	42	>99 (<i>R</i>)
6	Me	H	Cl	(<i>S,S</i>)-IV	141c	A	96	62 (<i>S</i>)
7	Et	H	H	(<i>R,R</i>)-IV	141d	A	93	70 (<i>R</i>)
8		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141e	A	93	37 (<i>S</i>)
9		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141e	B	68	78 (<i>S</i>)
10		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141f	A	75	43 (<i>S</i>)
11		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141g	A	68	54 (<i>S</i>)
12		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141h	A	54	23 (<i>S</i>)
13		H	H	(<i>S,S</i>)-IV	141h	B	78	38 (<i>S</i>)
14		H	H	(<i>R,R</i>)-IV	141i	A	87	64 (<i>R</i>)
15		H	H	(<i>R,R</i>)-IV	141i	B	72	76 (<i>R</i>)

En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.1 mmol de l'oxindole 3-substituït corresponent **135a-i** (1.0 equiv.) i 0.02 mmol del catalitzador (*S,S*)- o (*R,R*)-IV (0.2 equiv.) en 1 mL de TBME i la solució resultant s'agita durant 10 min. Acte seguit, s'hi afegeixen 12.8 mg de nitrosobenzè **137a** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) i la mescla de reacció s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total de l'oxindole de partida (controlat per ¹H-RMN, 14-24 h). **Mètode d'aïllament A:** s'addiciona gota a gota a la mescla de reacció CH₂Cl₂ fins a obtenir una solució transparent (1-2 mL). Seguidament el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclures de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per a obtenir els compostos oxiaminats **141a-i**. **Mètode d'aïllament B:** En la mescla de reacció s'aprecia l'aparició d'un precipitat que és el producte final. Aquesta es filtra al buit través d'un embut de Büchner. El precipitat filtrat es renta dos cops amb hexà fred i s'asseca a la línia de buit, per obtenir els productes oxiaminats **141a,b,e,h,i**. ^[a] Rendiment del producte aïllat. ^[b] Determinat mitjançant HPLC quiral.

En la Taula 13 es mostren els resultats obtinguts en l'oxiaminació dels oxindoles 3-substituïts **135a-i**. Els adductes de la reacció *N*-nitosoaldòlica **141a-i** s'obtenen després de purificació cromatogràfica (mètode d'aïllament A) amb bons rendiments (54-96% rdt.) i enantioselectivitats moderades (23-72% *ee*). Els millors resultats en termes d'enantioselectivitat s'obtenen quan R₁ són grups petits com metil (**141a-c**, entrades 1, 4 i 6, Taula 13) o etil (**141d**, entrada 7, Taula 13). Per contra, en augmentar l'impediment estèric en R₁, l'enantioselectivitat del procés disminueix dramàticament. Per exemple, **141e** que té un grup isobuti, es va aïllar amb un 93% de rendiment i 37% d'*ee* (entrada 8, Taula 13), o **141h** que té un grup *p*-Br-benzil es va aïllar amb un 54% de rendiment i un 23% d'*ee* (entrada 12, Taula 13). En general, el catalitzador de Takemoto (**IV**) forneix els adductes oxiaminats (**141a-i**) amb enantioselectivitats similars a les obtingudes per Liu, Chen i col·laboradors^{149b} en emprar desmetilquinina (**XXXI**) com a catalitzador.

És interessant notar que en algunes reaccions es va observar la precipitació gradual del producte oxiaminat. En aquets casos, un cop la reacció és completa, es pot aïllar el producte final precipitat mitjançant filtració, obtenint els 3-aminooxindoles **141** completament purs (mètode d'aïllament B) i amb un excés enantiomèric molt més alt que el corresponent producte obtingut després de purificació cromatogràfica estàndard. Per exemple, mentre que el producte **141a** s'aïlla amb un 72% d'*ee* mitjançant el tractament estàndard (entrada 1, Taula 13), **141a** s'obté, després de filtració del precipitat, amb un excés enantiomèric >99% tant de l'enantiòmer (*S*) (en emprar el catalitzador (*S,S*)-**IV**, entrada 2, Taula 13) com de l'enantiòmer (*R*) (en emprar el catalitzador (*R,R*)-**IV**, entrada 3, Taula 13). En el cas del 3-isobutil oxindole (**135e**), en aïllar el producte oxiaminat **141e** per filtració s'obté amb un 78% d'*ee*, millorant sensiblement el resultat obtingut mitjançant purificació en columna cromatogràfica (entrades 8 i 9, Taula 13).

Per tal d'explicar l'augment de la puresa enantiomèrica mitjançant la precipitació en el medi de reacció del producte oxiaminat, es van obtenir monocristalls tant del compost **141a** racèmic com de l'enantiopur, i es van analitzar mitjançant difracció de rajos X. Degut a que **141a** posseeix un grup carboxamida (de l'oxindole) i un grup *N*-hidroxilamina (del nitrosobenzè addicionat) aquest pot formar agregats supramoleculars mitjançant enllaços d'hidrogen entre aquests dos grups. En la Figura 83 es mostra la difracció de rajos X del compost **141a** racèmic, en la qual es pot apreciar l'agregació supramolecular mitjançant aquesta xarxa d'enllaços d'hidrogen. El compost racèmic **141a** cristal·litza en el grup espacial aquiral $P\bar{1}$. Com es pot apreciar en la

Figura 83b, en l'estat sòlid, una molècula de l'enantiòmer (*R*) s'associa selectivament amb una molècula de l'enantiòmer (*S*) mitjançant dos parells d'enllaços d'hidrogen diferents: un parell involucra els dos grups carboxamida de dues molècules enantiomèriques de **141a**, mentre que l'altre parell d'enllaços d'hidrogen es produeix entre dos grup *N*-hidroxilamina. Com a resultat, els dímers centrosimètrics s'associen entre si per formar estructures del tipus cadena infinita on s'alternen una molècula d'un enantiòmer amb una molècula de l'altre enantiòmer de **141a**.

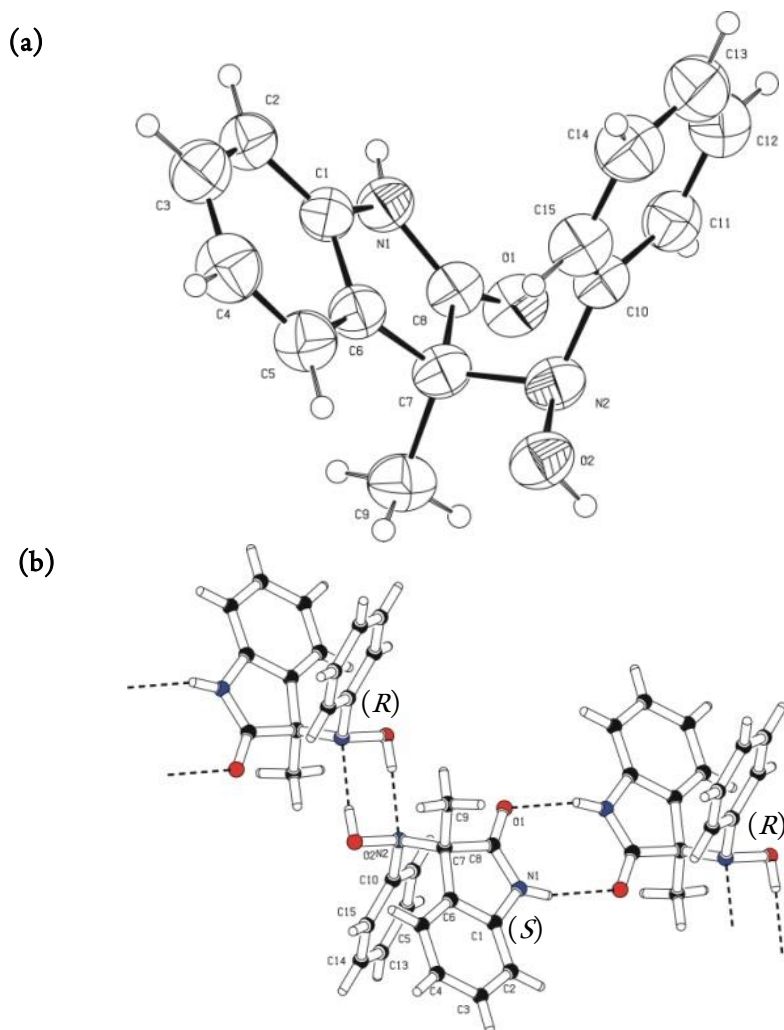


Figura 83. Difracció de rajos X del compost **141a** racèmic.

Per contra, el cristall del compost **141a** enantiomèricament pur, que cristal·litza en el grup espacial de simetria $P2_12_12_1$, mostra una agregació supramolecular mitjançant una xarxa d'enllaços d'hidrogen totalment diferent. En la Figura 84b es pot observar que, en aquest cas, només hi ha un tipus d'interacció per enllaç d'hidrogen, entre el grup carboxamida i el grup *N*-hidroxilamina de dues molècules homòquerals adjacents. Com a resultat, es forma una cadena

entre monòmers homoquirals més estructurada i estable que en la xarxa cristal·lina del compost racèmic. Aquest fet podria explicar l'augment de la puresa òptica de **141a** observat en filtrar el precipitat. Coherent amb aquesta explicació és el fet que l'excés enantiomèric de **141a** precipitat depèn de la concentració a la qual es duu a terme la reacció. Mentre que a 0.1 M (condicions estàndards) o a 0.2 M, el precipitat filtrat presenta un excés enantiomèric >99%, en augmentar la concentració de la reacció fins a 0.5 M, l'excés enantiomèric del producte filtrat decau fins al 30% d'*ee*. En aquest últim cas i degut a la major concentració de la reacció, els cristalls racèmics, més solubles que els cristalls enantiopurs comencen a precipitar en el medi de reacció, disminuint així l'excés enantiomèric del producte **141** filtrat.

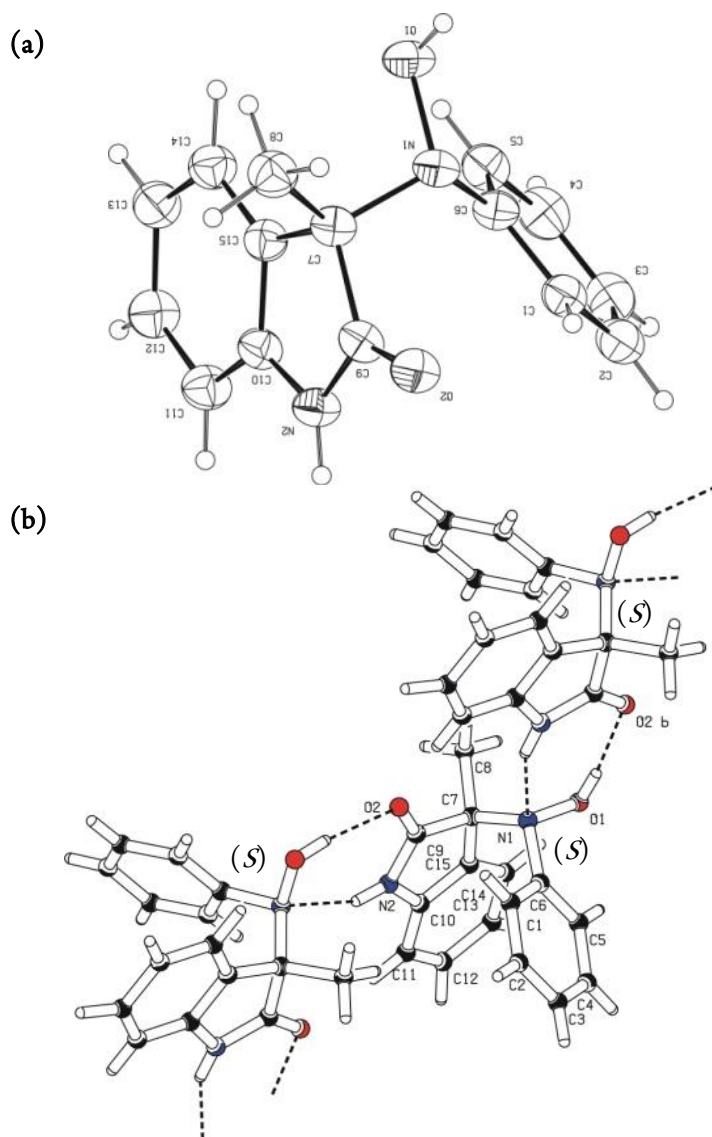


Figura 84. Difracció de rajos X del compost **141a** enantiomèricament pur.

Per tal de demostrar la utilitat sintètica de la present metodologia per a l'obtenció de 3-aminoxindoles tetrasubstituïts, es va assajar el trencament reductiu de l'enllaç N-O del grup *N*-hidroxilamina. Tenint en compte l'alta solubilitat dels derivats de l'oxindole en medi hidroalcohòlic, i al fet que després del trencament reductiu de l'enllaç N-O es genera un grup amina, es va pensar en aplicar unes condicions de reacció que evitessin la presència d'aigua i que conduïssin a la subseqüent protecció *in situ* de l'amina generada per tal de facilitar l'aïllament del producte reduït.¹⁵⁰ Sorprenentment, en tractar (*S*)-**141a** amb 2.0 equiv. d'indi en pols en presència de Ac₂O i AcOH a reflux durant 12h, no es va obtenir l'acetamida esperada sinó que la reacció va furnir directament l'amina secundària **142a** amb un 66% de rendiment (Figura 85).

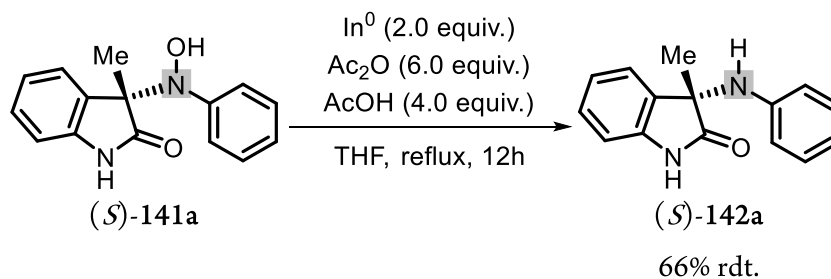


Figura 85. Trencament reductiu de l'enllaç N-O de la *N*-hidroxilamina **141a** per a la obtenció del (*S*)-fenilamino-3-metil oxindole (**142a**).

Arribats en aquest punt es va creure oportú estudiar amb més profunditat la regioselectivitat de la reacció nitrosoaldòlica amb oxindoles. Durant l'optimització de la present metodologia es va constatar que la reacció entre oxindoles 3-substituïts no protegits (**135**) amb nitrosobenzè forneix únicament el producte *N*-alquilat (**141**) amb tots els catalitzadors assajats (Taula 12). Aquest fet entra en contradicció amb la hipòtesi prèviament acceptada per aquesta reacció,^{149a,b} en la que la regioselectivitat de l'addició es veu controlada per la naturalesa del catalitzador. Per tal d' aclarir aquests fets contradictoris, es va assajar la reacció entre l'oxindole *N*-benzilal **135j** i nitrosobenzè (**137a**) en presència de 0.1 equiv. de (*S,S*)-**IV** en THF a temperatura ambient (Figura 86).

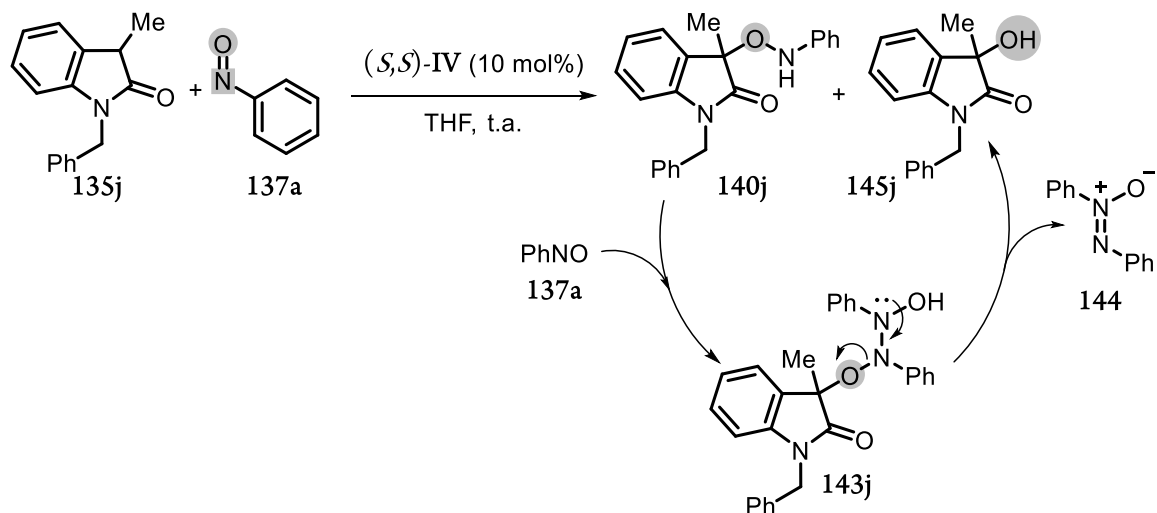


Figura 86. Reacció entre **141j** i **137a** catalitzada per (*S,S*)-**IV**.

En aquestes condicions experimentals la reacció nitrosoaldòlica amb **135j** és extremadament lenta. Al cap de cinc dies de reacció, sense consumpció total del producte de partida i mitjançant purificació cromatogràfica minuciosa, es van poder aïllar dos productes. Aquests, obtinguts en baix rendiment, es van identificar com el producte d'aminooxilació **140j**, confirmat per comparació amb les dades espectroscòpiques publicades per Barbas III i col·laboradors,^{149a} i el compost conegut¹⁵¹ *N*-benzil-3-hidroxi-3-metil-oxindole (**145j**). Com es mostra a la Figura 86, el compost **145j** pot provenir^{60e} de l'addició d'una altre molècula de nitrosobenzè (**137a**) sobre el producte aminooxilant **140j** per fornir **143j**, seguit de pèrdua d'azobenzè (**144**) fornint el producte hidroxilat **135j**. Aquesta observació permet concloure que la regioselectivitat de la reacció nitrosoaldòlica amb oxindoles 3-substituïts, a part de dependre de la naturalesa del catalitzador, també depèn de l'estructura de l'oxindole de partida.

En la Figura 87 es mostra d'una forma molt esquemàtica l'estat de transició proposat per aquesta transformació. L'amina terciària del catalitzador **IV** desprotona el C₃ de l'oxindole, generant l'enolat nucleòfil corresponent, mentre que el grup tiourea es coordina amb l'àtom d'oxigen del nitrosobenzè, augmentant l'electrofilia del nitrogen i permetent així la *N*-alquilació regioselectiva.

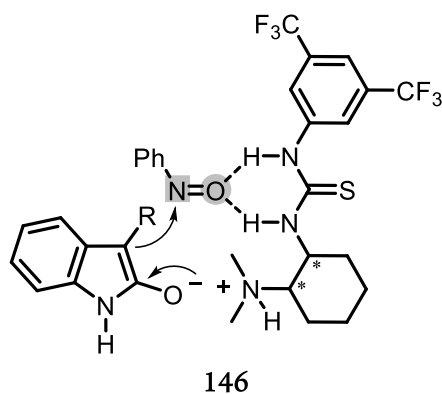


Figura 87. Estat de transició proposat per a la reacció entre oxindoles 3-substituïts no protegits (**135a-i**) i nitrosobenzè (**137a**) catalitzada per **IV**.

Degut a l'absència d'àtoms pesats en el compost **141a** que hauria permès, amb el monocristall obtingut de la mostra enantiomèricament pura, utilitzar el mètode de la dispersió anòmala,¹²⁰ per tal de determinar la configuració absoluta dels oxindoles 3-substituïts oxiaminats **141a-i** es va recórrer a mètodes quiròptics¹¹⁸ (procedint de manera anàloga a l'explicat en la determinació de la configuració absoluta dels compostos espirànics **118**, pàg. 122). En Guillem Valero i el Dr. Oriol Pineda es van encarregar de la cerca i el càlcul dels conformers de mínima energia, així com de la simulació dels espectres d'ECD d'aquets mitjançant TD-DFT.

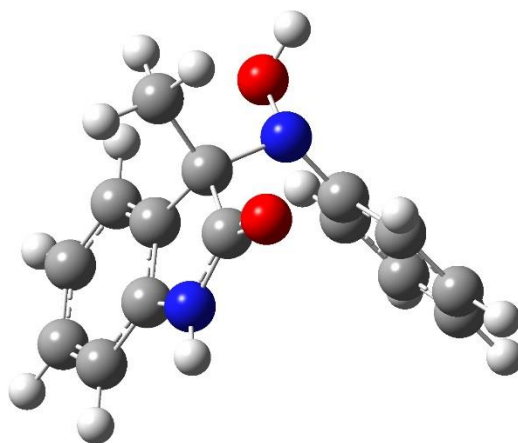


Figura 88. Conformer més estable del compost **141a**, calculat amb TD-DFT utilitzant el nivell MP2/6-31+G(d)-CH₃OH.

En el cas estudiat i degut a la rigidesa conformacional del compost **141a**, la utilització d'aquesta aproximació per a la determinació de la configuració absoluta es apropiada en termes de fiabilitat del mètode i de cost computacional. Utilitzant el nivell MP2/6-31+G(d)-CH₃OH amb simulació de solvatació (SCRF-PCM) en MeOH i assumint una estadística de Boltzmann, es va trobar que de les tres conformacions possibles, la mostrada en la Figura 88 és la predominant, amb una població del 97% a 25 °C.

Seguidament, es va calcular i simular l'espectre d'ECD per al conformer majoritari (Figura 88), utilitzant el nivell de càlcul B3LYP/6-311++G (d,p). En la Figura 89 es mostra l'espectre calculat (en negre) i l'espectre experimental (en gris), obtingut d'una mostra enantiopura del compost **141a** de concentració 1·10⁻⁴M en MeOH a 25 °C.

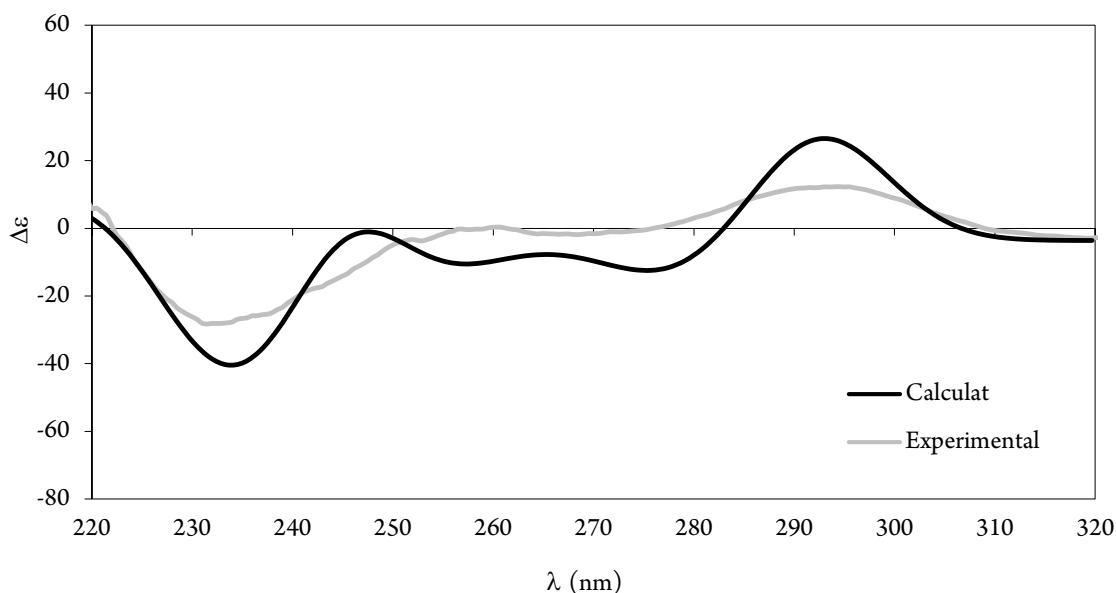


Figura 89. Espectre d'ECD del compost **141a** calculat (negre) i espectre d'ECD experimental del compost **141a** (en gris)

Com es pot apreciar en la Figura 88 tant l'espectre calculat com l'espectre experimental tenen una forma molt similar. Ambdós presenten un efecte Cotton negatiu cap a 230 nm i un de positiu cap a 290 nm. Això permet concloure que el catalitzador (*S,S*)-**IV** forneix el producte oxiaminat amb una configuració absoluta (*S*)-**141**. Aquesta assignació configuracional està en acord amb l'assignació realitzada per Chen, Liu i col·laboradors^{149b} per al mateix compost.

6.3. Conclusions

S'ha desenvolupat una metodologia per a la síntesi asimètrica de 3-aminoxindoles tetrasubstituïts (**141a-i**) mitjançant reacció nitrosoaldòlica entre oxindoles 3-substituïts no protegits (**135a-j**) i nitrosobenzè (**137a**), promoguda per el catalitzador bifuncional **IV**.

1. La reacció forneix els productes *N*-alquilats **141a-i** amb total regioselectivitat, amb bons rendiments (54-96% rdt.) i excessos enantiomèrics moderats (23-72% *ee*).
2. En alguns casos, el producte de reacció oxiaminat precipita en el medi de reacció. Això permet, mitjançant simple filtració al buit, l'obtenció dels compostos **141a,b,e,h,i** sense necessitat de més purificació, i amb un increment destacable de l'excés enantiomèric. Cal destacar que, en alguns exemples, en emprar els 3-metiloxindoles **135a** i **135b** s'obtenen els productes oxiaminats corresponent **141a** i **141b** amb enantioselectivitat total (>99% *ee*).
3. S'ha estudiat el trencament reductiu de l'enllaç N-O en el compost **141a**. Així, en tractar **141a** amb In⁰ en presència de Ac₂O i AcOH en THF a reflux, s'obté directament l'amina secundària **142a**, mostrant que aquesta metodologia desenvolupada permet la síntesi de 3-aminoxindoles tetrasubstituïts, una arquitectura present en diferents productes naturals i candidats a fàrmacs.

Capítol 7.
Alquilacions al·líliques asimètriques de
carbonats de Morita-Baylis-Hillman



Capítol 7: Alquilacions al·líliques asimètriques de carbonats de Morita-Baylis-Hillman

7.1. Introducció: alquilacions al·líliques catalítiques asimètriques

A l'any 1977, Trost i Stregé¹⁵² van desenvolupar la primera reacció d'alquilació al·lílica asimètrica (AAA) catalítica (Figura 90, a). La reacció entre el compost racèmic **147** i el nucleòfil estabilitzat **148** en presència de Pd⁰ i d'un lligand quirals, seguida de dessulfonilació directa de l'adducte alquilat amb amalgama de sodi en MeOH, permet l'obtenció del compost **149**. Malgrat que el procés transcórrer amb rendiment moderat (77% rdt.) i amb baixa enantioselectivitat (24% *ee*) aquest primer exemple va assentar les bases per a aquesta important transformació sintètica, que en l'actualitat és una de les estratègies més emprades en la química organometàl·lica per a la construcció catalítica i asimètrica d'enllaços C-C o C-heteoàtom.

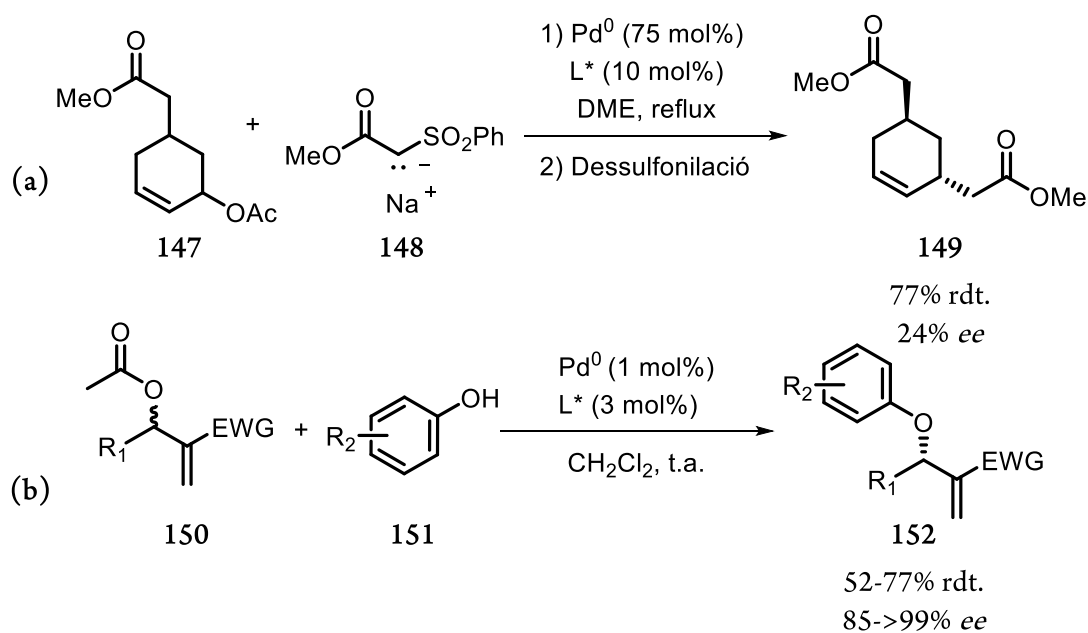


Figura 90. (a) Primera reacció d'alquilació al·lèlica catalítica asimètrica desenvolupada per Trost i Strege. (b) Desracemització d'acetats de Morita-Baylis-Hillman (**150**) amb fenols (**151**), desenvolupada per Trost i col·laboradors.

Des d'aquesta primera reacció de desplaçament nucleofílic en substrats al·lèlics, s'han desenvolupat un gran nombre de metodologies catalítiques amb excel·lents nivells d'enantiocontrol. Un exemple bonic és la resolució cinètica dinàmica (DKR) d'acetats de Morita-Baylis-Hillman (MBH) racèmics **150** amb diferents fenols **151** (Figura 90, b) desenvolupada també per Trost i col·laboradors.¹⁵³ Aquesta reacció, catalitzada per 0.01 equiv. de Pd⁰ juntament amb 0.03 equiv. d'un lligand quiral, permet l'obtenció dels compostos **152**, tipus adductes de Baylis-Hillman, amb alts excessos enantiomèrics (85->99% ee) i difícilment accessibles mitjançant la reacció directa i catalítica de MBH.¹⁵⁴

La gran majoria d'aquestes reaccions d'AAA desenvolupades des dels anys 70 fins a l'actualitat empen catalitzadors basats en pal·ladi, però també s'han utilitzat amb èxit altres metalls com ara níquel, platí, rodi, ferro, ruteni o coure.¹⁵⁵

La irrupció de l'organocatàlisi asimètrica a l'any 2000 com a estratègia sintètica alternativa i complementària a la catàlisi organometal·lica, va conduir a la revisió de moltes transformacions organometal·liques ja conegudes i al desenvolupament de versions anàlogues en condicions lliures de metalls. I l'AAA no en va ser una excepció, desenvolupant-se diverses metodologies basades en la catàlisi nucleofílica emprant catalitzadors del tipus base de Lewis quirals.²⁷

A banda dels primers estudis¹⁵⁶ racèmics i estequiomètrics sobre la reactivitat dels halurs i dels carbamats derivats dels adductes de Morita-Baylis-Hillman desenvolupats durant l'any 2001, la primera versió organocatalítica i asimètrica d'aquesta transformació va ser publicada per Kim i col·laboradors¹⁵⁷ a la tardor de 2002 (Figura 91). El tractament dels acetats de MBH racèmics **150** amb 3.0 equiv de NaHCO₃ i quantitats catalítiques del dímer de la quinidina **XXVII**, condueix a la hidròlisi formal i selectiva del grup acetat, fent d'una banda els alcohols de MBH **153** hidrolitzats i de l'altra els productes de partida no reaccionats **150**, ambdós enantioenriquits.

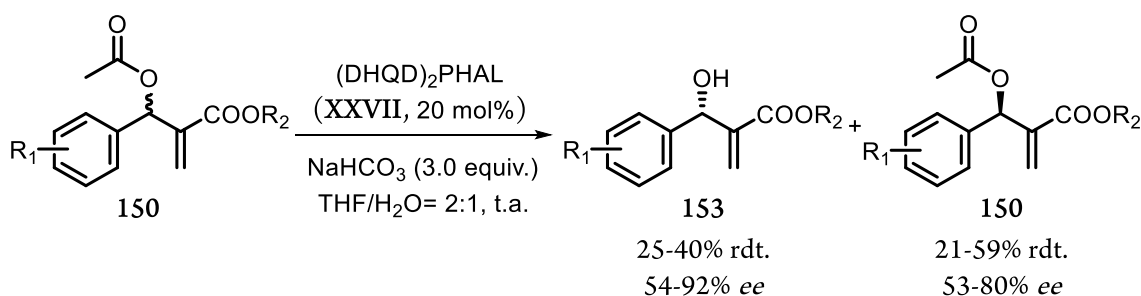


Figura 91. Resolució cinètica d'acetats de MBH (**150**) amb bicarbonat de sodi per a l'obtenció d'alcohols de MBH (**153**) enantioenriquits.

L'any 2004, Lu i col·laboradors¹⁵⁸ van publicar un estudi que representà un gran avenç en les reaccions d'AAA d'adductes de MBH (Figura 92). Per una banda, van emprar per primer cop carbonats de MBH (**154**) en comptes dels corresponents acetats (**150**), mostrant-se molt més reactius. L'ús de carbonats en comptes d'acetats reporta diversos avantatges: (a) en ser millor grup sortint, el substrat és més reactiu i s'eviten els problemes derivats de la resolució cinètica entre el substrat electrofílic i el catalitzador¹⁵⁷ (és a dir, rendiment màxim del 50% del producte d'hidròlisi; el procés transcórrer segons un mecanisme de resolució cinètica dinàmica o DKR, com veurem amb detall més endavant); (b) un cop ionitzat, el grup sortint és un anió d'àcid carbàmic, normalment *tert*-butoxicarbamat, que descompon en diòxid de carboni i l'alcoxid corresponent. Ja que aquest alcoxid és una base de Brønsted més forta que l'acetat podrà activar a un ventall major de pronucleòfils (Nu-H), accelerant així la següent etapa del procés; (c) mentre que en emprar acetats de MBH (**150**) s'allibera en el medi de reacció un equivalent d'àcid acètic, en emprar carbonats de MBH (**154**), es genera com a subproducte final l'alcohol alifàtic corresponent, normalment alcohol *tert*-butílic, totalment inert.

Un altre fet destacat és que els autors van emprar per primer cop el derivat de la quinidina **XXXVI** (β -isocupreïdina, abreujada com β -ICPD)¹⁵⁹ com a catalitzador en aquest tipus de reaccions (Figura 92). No obstant, malgrat que **XXXVI** es mostrà molt més efectiu en comparació amb les altres bases de Lewis provades, tant en termes de reactivitat com en termes d'inducció asimètrica, els productes alquilats **152**, **157-159** van ser obtinguts amb bons rendiments (84-96% rdt.) però amb excessos enantiomèrics moderats (51-72% *ee*).

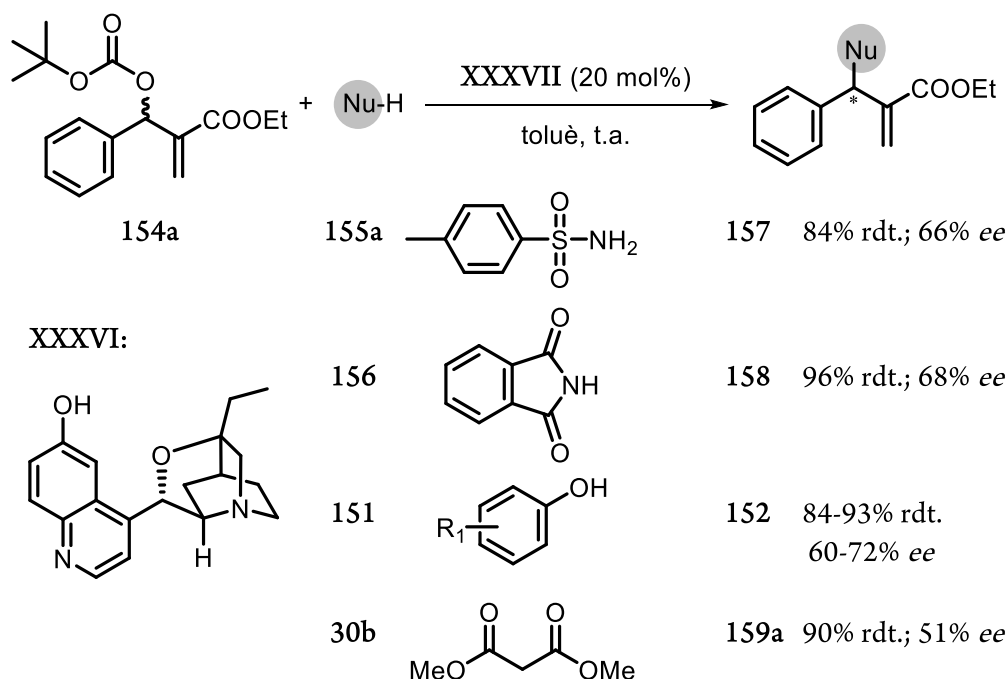


Figura 92. Alquilació al·lílica organocatalítica asimètrica del carbonats de MBH **154a** amb diferents nucleòfils (**30b**, **151**, **155a** i **156**) desenvolupada per Lu i col·laboradors.

Per últim, cal destacar que Lu i col·laboradors van demostrar la viabilitat d'emprar diferents nucleòfils, tant heteroatòmics (com la tosilamina **155a**, la ftalimida **156** i diferents fenols **151**) com carbonats (com el malonat de dietil **30b**). Per tant, amb la síntesi del compost **159a** es va demostrar la possibilitat d'utilitzar nucleòfils carbonats en la reacció d'alquilació al·lílica asimètrica organocatalítica, i en conseqüència es va establir aquesta estratègia com una eina per a la construcció enantioselectiva d'enllaços C-C en un ambient lliure de metalls.

Dos anys després, el grup de Hiemstra¹⁶⁰ va publicar un estudi sobre l'AAA de carbonats de MBH (**154**) amb cianoesters α -substituïts, catalitzada també per β -ICPD **XXXVI**. Aquest procediment permet l'obtenció de compostos al·lílics amb dos centres estereogènics adjacents, un d'ells quaternari.

A partir d'aquests treballs pioners, en el grup de Ying-Chun Chen van centrar la seva recerca en explorar les possibilitats i limitacions d'aquesta transformació per a la construcció asimètrica d'enllaços C-C. Així, durant el 2010, van desenvolupar diverses metodologies d'AAA organocatalítica de carbonats de MBH (**154**) emprant com nucleòfils carbonats derivats de α,α -dicianoolefines,^{161a} oxindoles 3-substituïts^{161b} i γ -butenolides.^{161c} No obstant, totes les metodologies publicades fins a la data d'inici de la nostra recerca en aquest camp per a la construcció asimètrica d'enllaços C-C en posició al·lílica, feien ús de reactius nucleòfils que introduïen nous grups funcionals als productes finals, en molts casos difícils d'eliminar, tals com esters, nitrils o amides. Com a resultat, a la bibliografia no es podia trobar cap metodologia per a la síntesi dels producte d'alquilació amb cadenes alifàtiques no funcionalitzades.

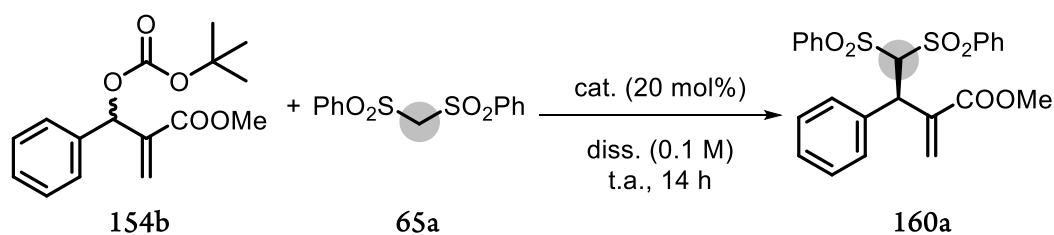
7.2. Alquilació al·lílica organocatalítica asimètrica de carbonats de MBH amb bis(fenilsulfonil)metà i fluorobis(fenilsulfonil)metà

Tenint en compte tots aquests precedents¹⁵⁷⁻¹⁶¹ i al fet que en el nostre grup de recerca s'havien estudiat àmpliament diverses reaccions d'alquilació¹⁶² i fluoroalquilació⁹⁸ amb els compostos derivats de les bissulfones⁸³ bis(fenilsulfonil)metà (**65a**) i fluorobis(fenilsulfonil)metà (**64a**), es va creure interessant l'estudi de les reaccions d'AAA organocatalítica d'adductes de MBH amb aquests dos compostos.¹⁶³ Tenint en compte la tècnica facilitat per a dur a terme l'eliminació dels grups sulfonils mitjançant mètodes reductius, el tractament dels productes d'alquilació amb Mg en MeOH podria conduir al producte formals de metilació i fluorometilació asimètrica en posició al·lílica partint dels adductes de MBH racèmics.

Com a substrat de referència per a la optimització de les condicions de la substitució al·lílica amb **65a** es va escollir el carbonat de MBH **154b**. Tal i com es pot observar en la Taula 14, en primer lloc es va assajar la transformació amb diferents bases de Lewis quirals per tal de trobar el millor catalitzador. La β -isocupreïdina (**XXXVI**) en toluè com a dissolvent va mostrar-se com un catalitzador molt actiu en aquesta transformació, aconseguint conversió total en 14 h de reacció. No obstant, el procés no és gaire enantioselectiu, aïllant-se el producte **160a** amb només un 26% d'*ee* (entrada 1, Taula 14). En assajar la reacció amb els monòmers alcaloides quinina (**XXXVII**) o cinconina (**XXXVIII**) la reacció es va tornar més lenta i encara menys selectiva (entrades 2 i 3, Taula 14). Per altra banda, en provar els lligands de Sharpless dimèrics derivats de la quinina i la quinidina, malgrat disminuir la velocitat de reacció en comparació amb la catàlisi amb β -ICPD,

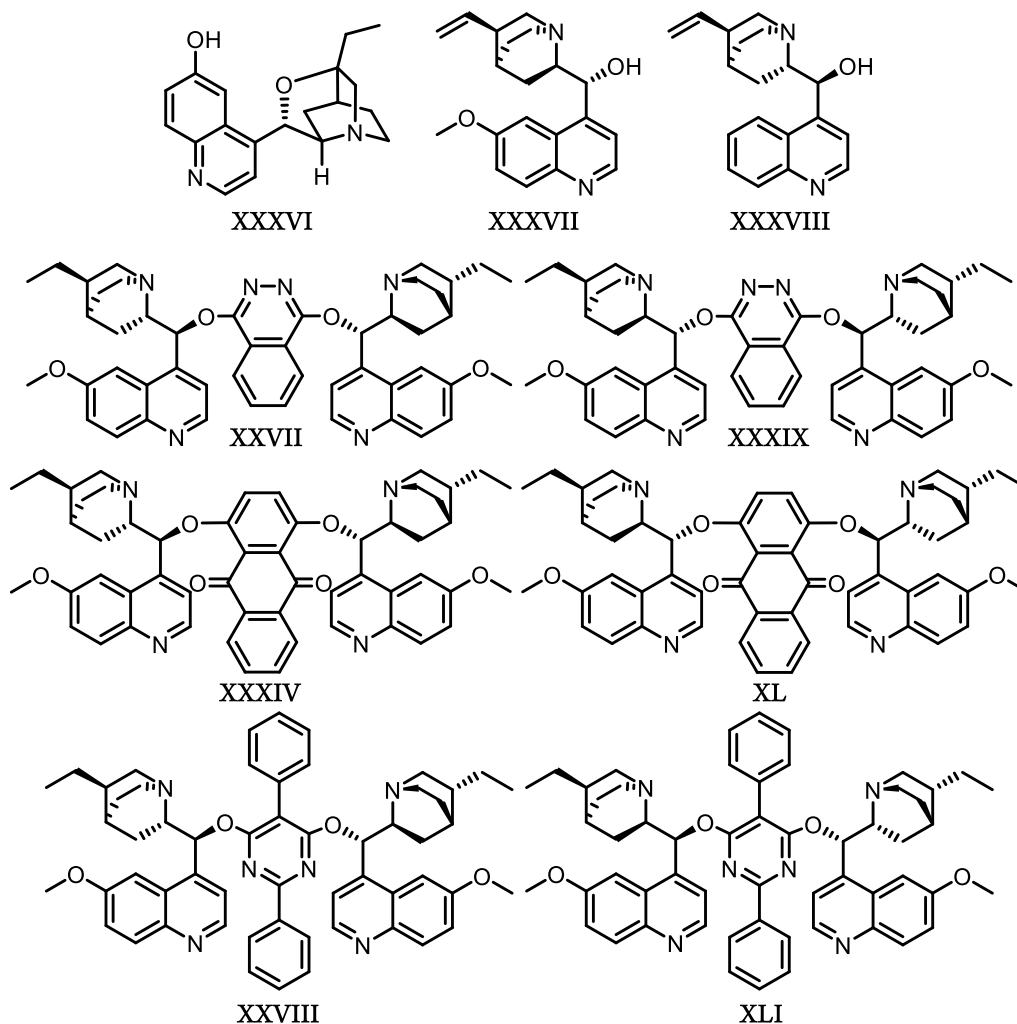
es va millorar sensiblement l'enantioselectivitat del procés (entrades 4-9, Taula 14). Els millors resultats es van obtenir amb (DHQD)₂AQN (**XXXIV**) i (DHQD)₂PYR (**XXVII**) que foren el producte **160a** amb un 95% i un 94% d'*ee* respectivament (entrades 6 i 8, Taula 14). Seguidament es va passar a avaluar l'efecte del dissolvent emprant el catalitzador **XXXIV**. Mentre que en emprar MeOH i el TBME es va aïllar **160a** amb excessos enantiomèrics excel·lents però amb baixes conversions (entrades 11 i 12, Taula 14), el CH₂Cl₂ no va millorar els resultats prèviament obtinguts (entrada 10, Taula 14). Cal notar que en emprar AcOEt, malgrat que l'excés enantiomèric i la conversió foren molt bones (entrada 13, Taula 14), en aïllar el producte **160a** mitjançant cromatografia en columna es va obtenir una mescla complexa de productes degut a descomposició. Finalment, en assajar la reacció amb 0.2 equiv. de **XXXIV**, en toluè com a dissolvent i a una concentració de 0.5 M (entrada 16, Taula 14) es va aconseguir augmentar la velocitat de reacció (57% conversió després de 14 h a temperatura ambient) mantenint el bon enantiocontrol (94% *ee*). En prellongar el temps de reacció fins a les 48 h es va arribar a la conversió total.

Taula 14. Optimització de les condicions de reacció entre **195b** i **202**.



ent.	cat.	diss.	conv (%) ^[a]	<i>ee</i> 160a (%) ^[b]
1	XXXVI (β-ICPD)	toluè	100	-26
2	XXXVII (quinina)	toluè	70	-13
3	XXXVIII (cinconina)	toluè	traces	n.d.
4	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	20	-64
5	XXXIX ((DHQ) ₂ PHAL)	toluè	15	65
6	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	toluè	36	-95
7	XL ((DHQ) ₂ AQN)	toluè	33	48
8	XXVIII ((DHQD) ₂ PYR)	toluè	63	-94
9	XLI ((DHQ) ₂ PYR)	toluè	5	81
10	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	CH ₂ Cl ₂	56	-86
11	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	MeOH	10	-97
12	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	TBME	13	-98
13	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	AcOEt	79	-90
14	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	DMF	16	-70
15 ^[c]	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	toluè	37	-94
16 ^[d]	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	toluè	57	-94

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 35 mg de **154b** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), 30 mg de **65a** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 0.002 mmol de catalitzador (0.2 equiv.), 1 mL de dissolvent i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 14 h. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[c] La reacció es va dur a terme a una concentració de 0.25 M. ^[c] La reacció es va dur a terme a una concentració 0.5 M.



Un cop es van trobar les condicions de reacció òptimes, es va passar a avaluar la generalitat de la transformació (Figura 93). En primer lloc es va assajar la reacció amb els adductes de MBH **154b-j** derivats de l'acrilat de metil i diferent substitució en l'anell aromàtic (R_1 , Figura 93), observant que la reacció no es veu massa afectada per aquest fet. Així, la reacció funciona bé quan l'anell aromàtic està substituït per halògens en diferents posicions, com ara *o*-Br (**154c**), *p*-F (**154d**) i *p*-Cl (**154h**), fornint els productes **160b**, **160c** i **160g** amb 83%, 94% i 94% de rendiment i amb 91%, 94% i 92% d'excés enantiomèric, respectivament. En emprar el substrat **154e** substituït amb un grup donador d'electrons com és el *p*-MeO, es va obtenir **160d** amb un 89% de rendiment i un 99% d'excés enantiomèric.

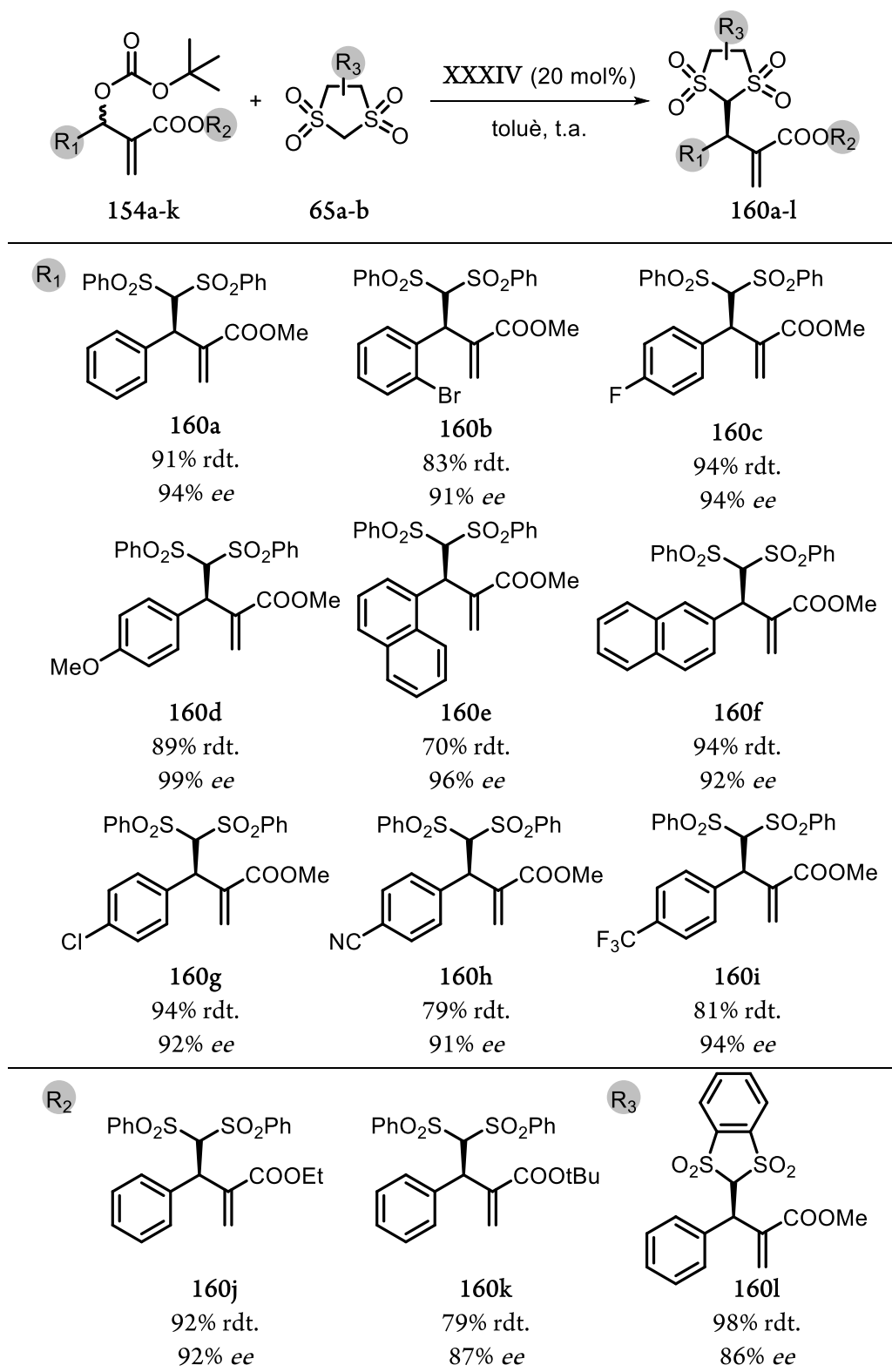


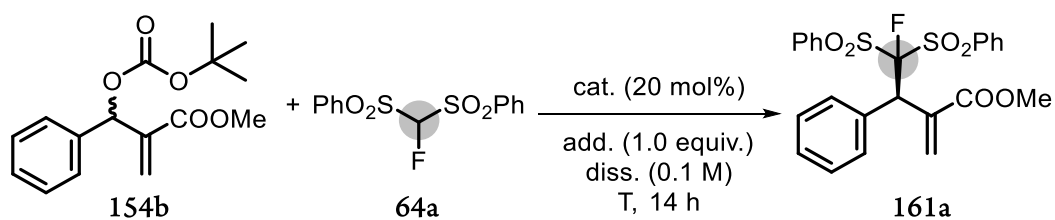
Figura 93. Alquiliació al·lílica asimètrica dels carbonats de MBH **154a-k** amb les sulfones **65a-b**, per a la obtenció dels compostos **160a-l**.

En situar grups fortament atraients d'electrons en l'anell aromàtic del carbonat de MBH, com ara el *p*-CN (**154i**) o el *p*-CF₃ (**154j**), els productes finals corresponents **160h** i **160i** es van aïllar amb rendiments menors (79% i 81% de rdt., respectivament), mantenint un bon excés enantiomèric (91% i 94% d'*ee*, respectivament). Substituents estèricament més voluminosos, com ara l'1-naftil (**154f**) o el 2-naftil (**154g**) també són ben tolerats, fent els productes corresponents **160e** i **160f** amb resultats similars. Seguidament es va estudiar l'efecte del residu alquílic en l'ester del carbonat de MBH (R₂, Figura 93), observant que en augmentar el volum estèric d'aquest, l'enantioselectivitat del producte disminueix lleugerament. Compareu: 94% d'*ee* en **160a** (Me), 92% d'*ee* en **160j** (Et) i 87% d'*ee* en **160k** (^tBu).

Per últim es va creure interessant assajar la reacció amb alguna altra bissulfona. En assajar la reacció amb el 1,1,3,3-tetraòxid de 1,3-benzoditiol **65b** (BDT), bissulfona cíclica emprada per primer cop en organocatàlisi asimètrica per Palomo i col·laboradors,¹⁶⁴ es va aïllar el producte corresponent **160l** amb un 98% de rendiment i un 86% d'*ee*.

Simultàniament, es va optimitzar la reacció entre el fluorobis(fenilsulfonil)metà **64a** i els carbonats de MBH **154**, per tal de desenvolupar la metodologia anàloga que conduís a la fluoroalquilació al·líica asimètrica dels adductes racèmics de MBH. En la Taula 15 es mostren els resultats obtinguts.

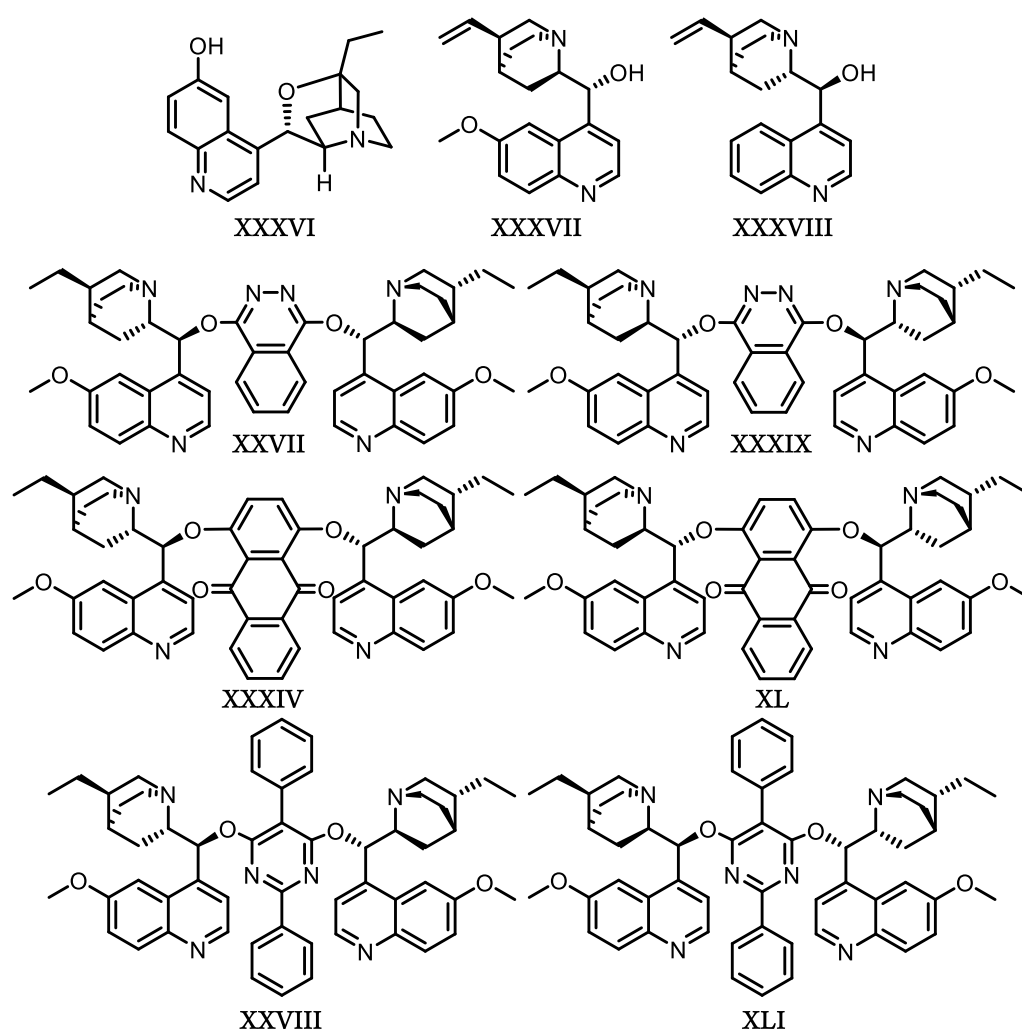
Taula 15. Optimització de la condició de reacció entre **195b** i **64a**.



ent.	cat.	add.	T (°C)	conv (%) ^[a]	<i>ee</i> 161a (%) ^[b]
1	XXXVI (β-ICPD)	-	t.a.	92	-21
2	XXXVII (quinina)	-	t.a.	traces	n.d.
3	XXXVIII (cinconina)	-	t.a.	traces	n.d.
4	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	-	t.a.	18	-75
5	XXXIX ((DHQD) ₂ PHAL)	-	t.a.	10	50
6	XXXIV((DHQD) ₂ AQN)	-	t.a.	7	-60
7	XL ((DHQ) ₂ AQN)	-	t.a.	15	26
8	XXVIII ((DHQD) ₂ PYR)	-	t.a.	12	-77
9	XLI ((DHQ) ₂ PYR)	-	t.a.	7	-20
10	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	Et ₃ N	t.a.	33	-33
11	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	Na ₂ CO ₃	t.a.	35	-73

12	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	K ₂ CO ₃	t.a.	7	n.d.
13	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	NaHCO ₃	t.a.	16	n.d.
14	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	Cs ₂ CO ₃	t.a.	traces	n.d.
15	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	AcONa	t.a.	8	n.d.
16 ^[c]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	-	t.a.	50	-75
17 ^[c]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	-	4	traces	n.d.
18 ^[c]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	-	0	traces	n.d.
19 ^[c]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	-	-20	traces	n.d.

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 35 mg de **195b** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), 32 mg de **64a** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 0.002 mmol de catalitzador (0.2 equiv.), 0.1 mmol d'additiu (1.0 equiv.) 1 mL de toluè i la mescla resultant s'agita a la temperatura indicada durant 14 h. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiràl. ^[c] La reacció es va dur a terme a una concentració 0.5 M.



De forma anàloga a l'optimització de la reacció entre **65a** i **154b** (Taula 14), en primer lloc es van assajar diferents bases de Lewis com a catalitzadors (entrades 1-9, Taula 15). Com es pot observar en la Taula 15, en emprar la fluoro bissulfona **64a** com a nucleòfil amb els mateixos catalitzadors, la reacció es més lenta i s'obté el producte fluoroalquilat **161a** amb excessos

enantiomèrics més baixos que en el cas en emprar **65a**. Els millors resultats es van obtenir emprant (DHQD)₂PHAL (**XXVII**) i (DHQD)₂PYR (**XXVIII**), obtenint **161a** amb 75% i 77% d'ee respectivament i conversions inferiors al 20% en ambdós casos, després de 14 h de reacció (entrades 4 i 8, Taula 15). Per tal d'incrementar la velocitat de reacció, es va provar l'efecte de diferents bases com a additius (entrades 10-15, Taula 15). Malgrat que en algun cas es va accelerar lleugerament la reacció, en cap cas es van aconseguir resultats satisfactoris en termes de conversió i enantioselectivitat. Seguidament es va provar l'efecte combinat d'augmentar la concentració de la reacció fins a 0.5 M per tal d'intentar millorar la conversió, i de variar la temperatura per tal d'intentar millorar l'enantioselectivitat del procés (entrades 16-19, Taula 15). Com es pot observar en la Taula 15, la disminució de la temperatura condueix a la supressió total de la reactivitat. Els millors resultats van ser obtinguts emprant un 20 mol% (DHQD)₂PHAL (**XXVII**) com a catalitzador, amb toluè a temperatura ambient, i a una concentració de 0.5 M, arribant a un 50% de conversió i un 75% d'ee després de 14 h de reacció (entrada 16, Taula 15).

Arribats en aquest punt del projecte, Shibata i col·laboradors¹⁶⁵ van publicar la mateixa metodologia per a la fluorometilació i metilació al·líica de carbonats de MBH (**154**). Els autors van trobar que el resultat de la reacció entre **64a** i **65a** amb **154** es veien notablement millorats en utilitzar un sistema catalític basat en l'acció cooperativa d'una base de Lewis i d'un àcid de Lewis. Així, en emprar 10 mol% de (DHQD)₂AQN (**XXXIV**) i 10 mol% de FeCl₂ o Ti (*i*PrO)₄ s'aconsegueix augmentar l'excés enantiomèric dels productes al·líics alquilats **161** al voltant d'un 10%, permetent arribar a valors superiors al 90% d'ee.

De totes maneres, amb els millors resultats obtinguts (entrada 16, Taula 15) es va assajar la reacció entre **154b** i **64a**, obtenint el compost fluorat **161a** amb un 80% de rendiment i un 80% d'ee (Figura 94, Mètode A).

A l'any 2010, Shibata i col·laboradors¹⁶⁶ van estudiar l'ús del 2-fluoro-1,1,3,3-tetraòxid de 1,3-benzoditiòle **64b** (FBDT), l'anàleg fluorat del BDT (**65b**),¹⁶⁴ com a reactiu nucleofílic per a la monofluorometilació d'aldehids. Per tal d'estudiar la influència del nucleòfil en la fluoroalquilació al·líica asimètrica es va assajar la reacció entre **64b** i **154b**, aïllant-se el producte **161b** amb un 84% de rendiment i un 70% d'ee (Figura 94, Mètode A).

Atès que els resultats obtinguts en la fluoroalquilació al·líica asimètrica directa amb **64a** i **64b** no van ser del tot satisfactoris, i tenint en compte que l'alquilació al·líica asimètrica de **154** amb la

bissulfona no fluorada **65a** forneix els productes **160** amb bons rendiments i excessos enantiomèrics, es va pensar que una aproximació alternativa per a la obtenció dels productes **161** podria ser mitjançant fluoració electrofílica dels productes **160** (Figura 94, Mètode B). Així, el tractament seqüencial dels productes al·lílics no fluorats **160a** i **160l** amb NaH i Select-F® (**66**) va permetre obtenir, després de purificació cromatogràfica, el producte **161a** amb un 89% de rendiment i un 94% d'*ee* i el producte **161b** amb un 94% de rendiment i un 86% d'*ee*

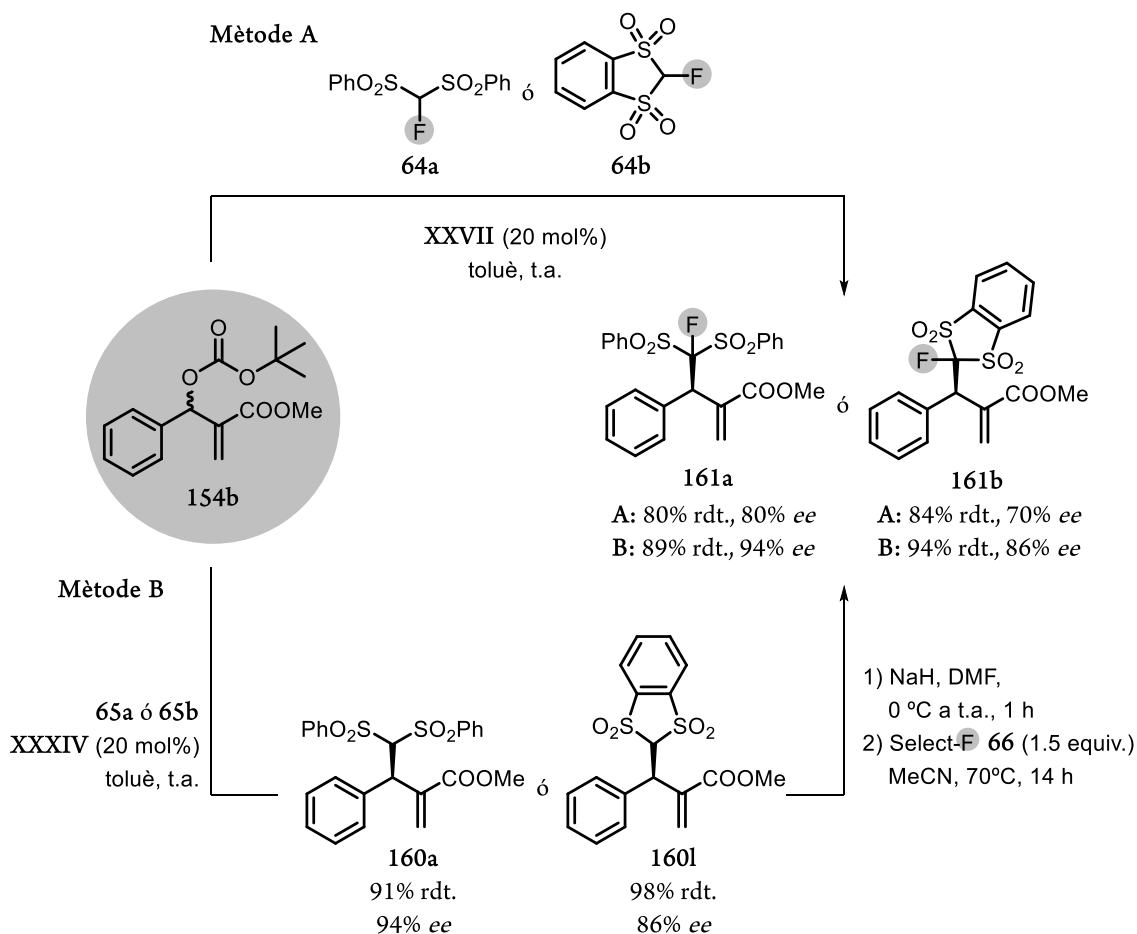


Figura 94. Obtenció dels compostos fluorats **161a-b**. **Mètode A:** fluoroalquilació al·lílica asimètrica directa. **Mètode B:** Alquilació al·lílica asimètrica i fluoració electrofílica.

Per tal d'estendre la utilitat sintètica de la metodologia desenvolupada, es van estudiar algunes transformacions sobre els productes alquilats **160**. Primerament, es va intentar dur a terme la dessulfonilació reductiva, tant dels productes **160** com dels productes **161**, en diferents condicions de reacció. En cap cas es va aconseguir aïllar els compostos dessulfonilats corresponents, observant en tots els intents la descomposició del producte de partida. Seguidament, es va assajar la reducció del doble enllaç mitjançant hidrogenació catalítica (Figura

95). El tractament dels compostos **160a,c,f,g,i** amb hidrogen a pressió atmosfèrica, en presència d'una quantitat catalítica de Pd/C en solució d'AcOEt, forneix els productes reduïts **162a,c,f,g,i**. Com es pot observar en la Figura 95, en tots els casos es van aïllar els productes hidrogenats amb bons rendiments (63-96% rdt.) i diastereoselectivitats moderades (1.5:1-5:1 r.d.), fornint com a diastereoisòmer majoritari el compost *syn*.

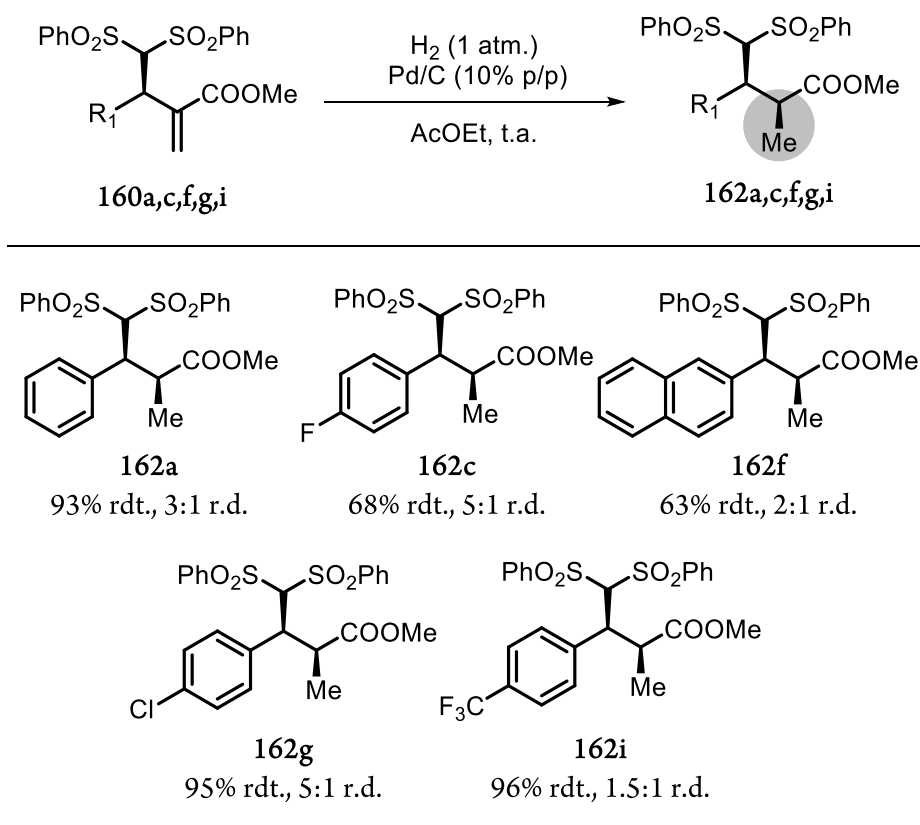


Figura 95. Hidrogenació catalítica dels adductes **160a,c,f,g,i** per a l'obtenció de **162a,c,f,g,i**.

Amb l'objectiu de sintetitzar un compost al·lílic del tipus **160** cíclic es va assajar la reacció de substitució al·lílica asimètrica entre **65a** i el carbonat de MBH **154l**, que posseeix un grup α -al·liloxi en l'anell aromàtic (Figura 96). Sota les condicions estàndards optimitzades anteriorment, la reacció forneix el producte alquilat **160m** amb un 85% de rendiment i un 87% d'excés enantiomèric. Acte seguit, es va tractar **160m** amb 0.05 mol% del catalitzador de ruteni de Grubbs¹⁶⁷ de 2a generació, amb l'objectiu de promoure la metàtesi¹⁶⁸ intramolecular entre el substituent vinílic i l'al·lílic, i obtenir el compost cíclic corresponent. En aturar la reacció i aïllar el producte obtingut es va observar que el compost majoritari era **163m**, fruit de metàtesi intermolecular entre dos grups al·liloxi del compost **160m**, en comptes del producte desitjat

derivat de metàtesi intramolecular. No obstant, **163m** es va obtenir amb un 42% de rendiment (Figura 96).

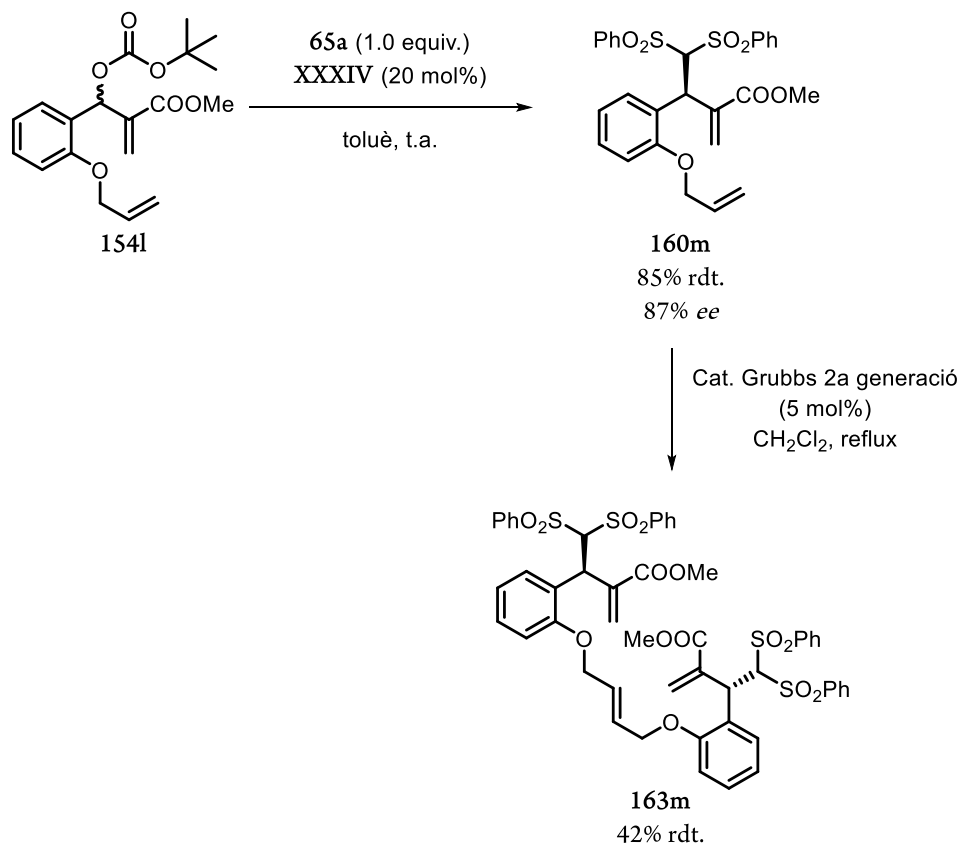


Figura 96. Derivatització de l'adducte **160m**.

La configuració absoluta del compost **160a** (Figura 93) es va determinar com a (*R*) mitjançant dispersió anòmala¹²⁰ de rajos X (Figura 97). La configuració absoluta (*R*) dels productes **160b-m** es van assignar per analogia amb **160a**.

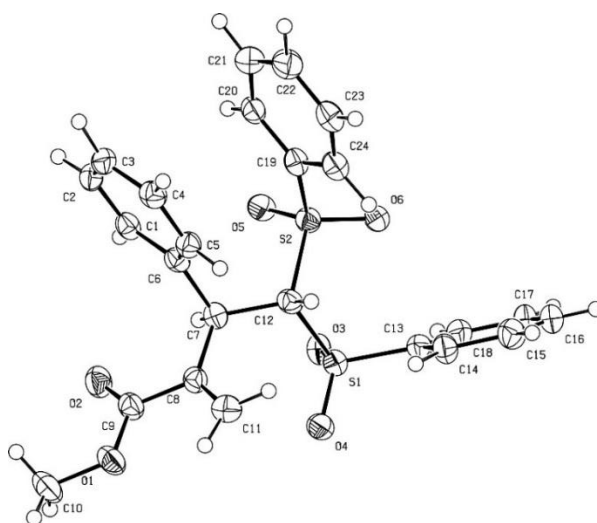


Figura 97. Difracció de rajos X del compost (*R*)-**160a**

Per tal d'estudiar en més profunditat el mecanisme de la transformació desenvolupada es van dur a terme un seguit d'experiments addicionals (Figura 98 i Figura 99).

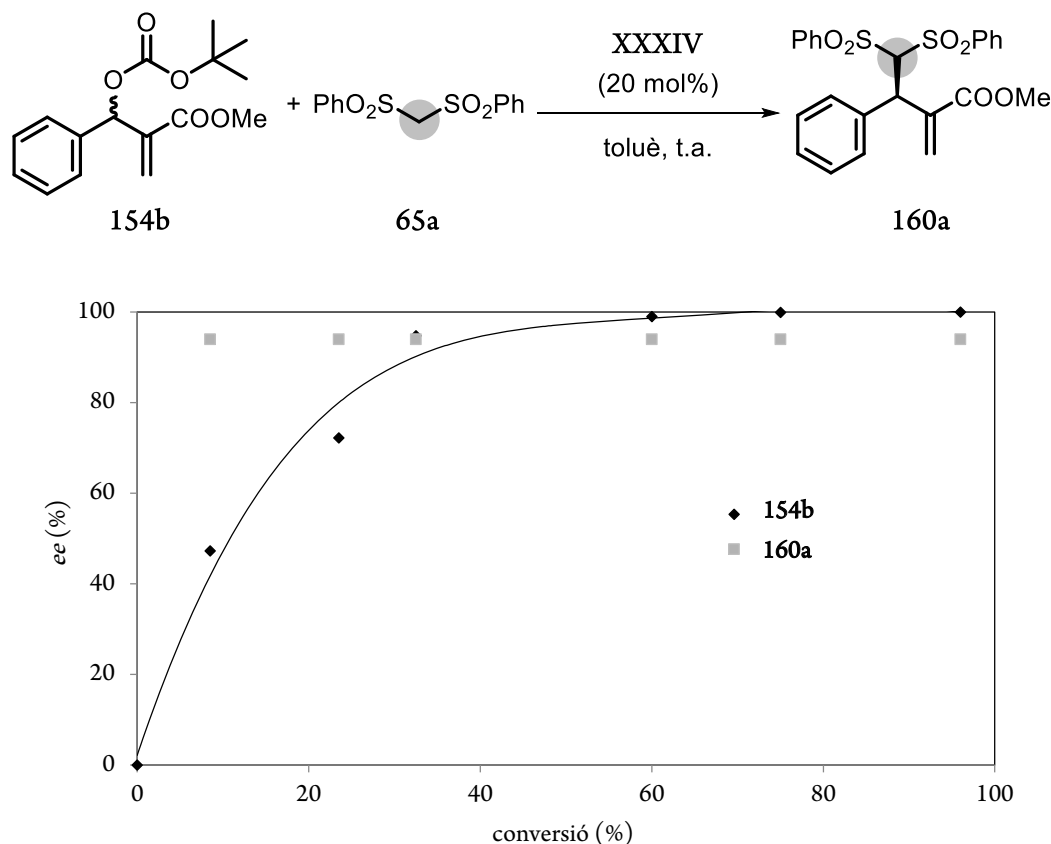


Figura 98. Estudi de l'excés enantiomèric de **154b** i **160a** en funció de la conversió de la reacció.

En primer lloc es va assajar la reacció entre **154b** i **65a** en presència de 0.2 equiv de (DHQD)₂AQN (**XXXIV**) en toluè a temperatura ambient, tot mesurant l'excés enantiomèric del producte final **160a** i del producte de partida **154b** a diferents conversions de reacció (Figura 98). Com es pot observar en la Figura 98, mentre que l'excés enantiomèric del producte final **160a** és independent de la conversió de la reacció, l'excés enantiomèric del producte de partida **154b** parteix de zero (ja que és racèmic) i augmenta fins al 50-60% de conversió, punt en que **195b** està present com a un únic enantiòmer (>99% ee).

Aquestes observacions permeten pensar que, per una banda, hi ha una resolució cinètica del carbonat de MBH (**154**) de partida amb el catalitzador, i que aquesta condueix a un intermedi de reacció diastereopur comú, precursor del producte final **160a**.

Per confirmar aquestes observacions es va repetir la mateixa reacció, però en aquest cas emprant només 0.5 equiv. de **65a** (Figura 99). Després de la consumpció total del nucleòfil (**65b**) es va

recuperar el producte de partida no reaccionat (*S*)-**154b** amb un 24% de rendiment i un 99% d'*ee*.

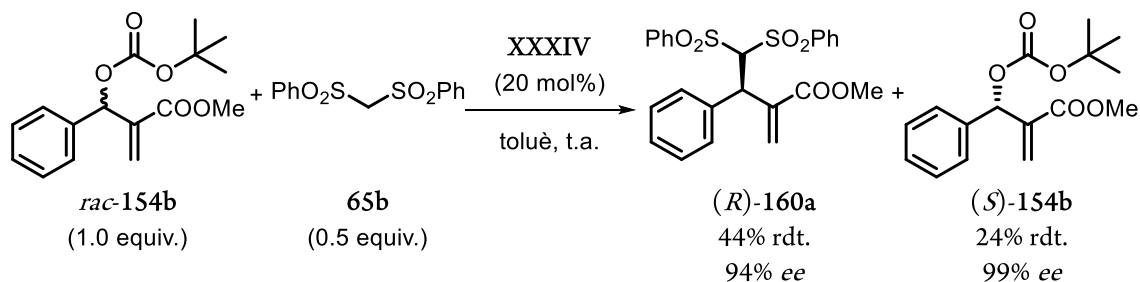


Figura 99. Resolució cinètica del compost *rac*-**154b**.

Aquests experiments (Figura 98 i Figura 99), juntament amb els precedents en aquest tipus de reaccions,^{156,157,158,160,161} permeten proposar el següent mecanisme de reacció mostrat en la Figura 100.

En primer lloc, el catalitzador (**XXXIV**) s'addiciona conjugadament sobre el doble enllaç de **154** promovent la ionització del grup sortint (**26a**) i generant l'intermedi activat **27**. Aquest procés, que globalment pot ser vist com una reacció del tipus S_N2' , és el responsable de la resolució cinètica observada (Figura 99). Així, el catalitzador **XXXIV** reacciona més ràpid amb l'enantiomer (*R*)-**154** que amb el (*S*)-**154** ($k_1 \gg k_2$), per generar **27**. El grup sortint ionitzat, el *tert*-butoxicarbat **26a**, descompon en el medi de reacció per furnir diòxid de carboni i l'anió *tert*-butòxid (**164**). Aquest últim serà el responsable d'activar el pronucleòfil. La desprotonació de **65** (o de **64**) forneix alcohol *tert*-butílic, un subproducte inert, i l'anió de **65** que seguidament ataca conjugadament a la cara *Re* de l'intermedi activat **27**, per furnir **165**. Per últim **165** col·lapsa alliberant el catalitzador (**24**, **XXXVI**) i el producte alquilat final **160** (o **161**). Aquest segon procés també pot ser vist com una reacció del tipus S_N2' . Conseqüentment, el procés global per a l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH (**154**) transcorre mitjançant un mecanisme $S_N2'-S_N2'$.

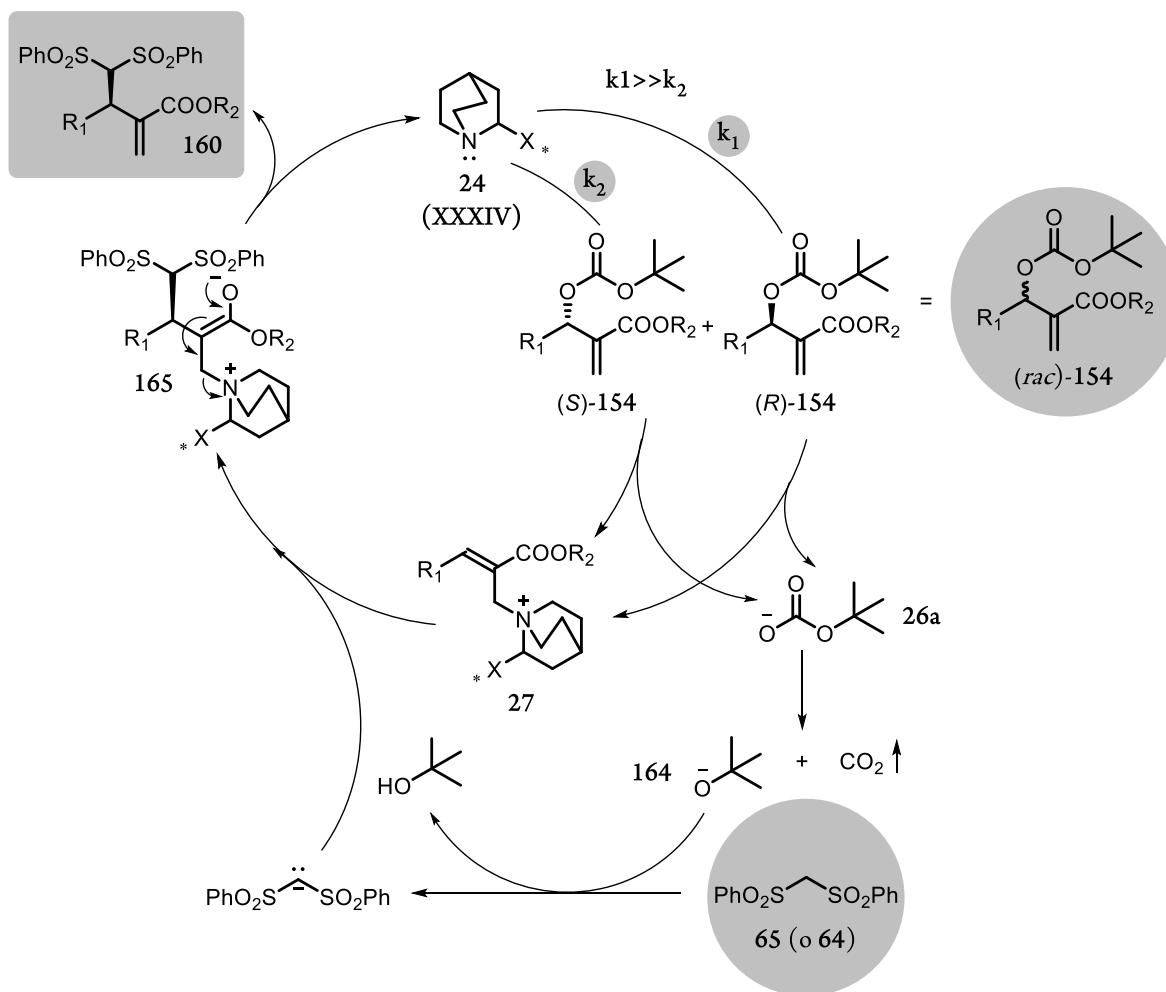


Figura 100. Mecanisme proposat per a l'AAA de *(rac)*-154 amb 64/65, per a l'obtenció dels compostos al·líics alquilats 160/161.

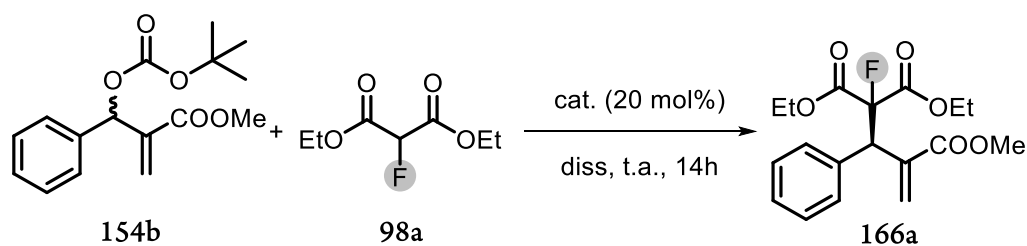
Durant la finalització d'aquest projecte, Huang, Jiang, Tan i col·laboradors¹⁶⁹ van publicar una metodologia molt similar.

7.3. Alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-fluoromalonat de dietil

Tenint en ment la gran rellevància dels compostos organofluorats en diferents àmbits de la ciència (pàg. 83-87), l'ocurrència natural virtualment nul·la d'aquesta classe de compostos, i degut a l'experiència en el nostre grup de recerca en l'estudi de noves reaccions per a la síntesi catalítica i asimètrica de molècules organofluorades,^{98,105,163} es va creure interessant l'estudi de l'alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH (**154**) amb 2-fluoromalonats (**98**).¹⁷⁰

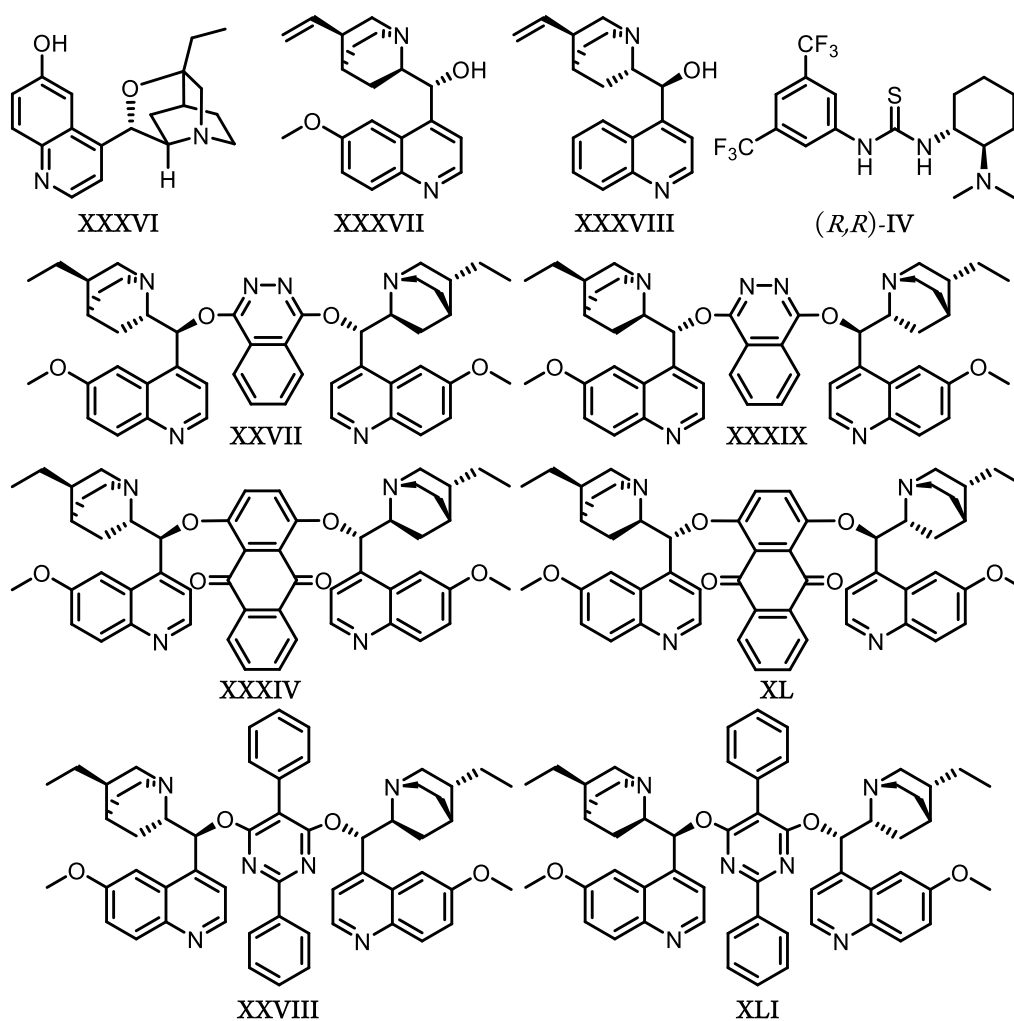
Com a reacció de referència es va escollir la reacció entre el carbonat de MBH (**154b**) amb el 2-fluoromalonat de dietil (**98a**), i es van assajar diferents bases de Lewis com a possibles catalitzadors (Taula 16).

Taula 16. Optimització de les condicions de reacció entre el carbonats de MBH **154b** i el 2-fluoromalonat de dietil (**98a**).



ent.	cat.	diss.	conv (%) ^[a]	ee 166a (%) ^[b]
1	XXXVI (β-ICPD)	toluè	80	75
2	XXXVII (quinina)	toluè	60	77
3	XXXVIII (cinconina)	toluè	traces	80
4	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	16	-81
5	XXXIX ((DHQ) ₂ PHAL)	toluè	traces	50
6	XXXIV((DHQD) ₂ AQN)	toluè	31	23
7	XL ((DHQ) ₂ AQN)	toluè	23	-9
8	XXVIII ((DHQD) ₂ PYR)	toluè	16	49
9	(<i>R,R</i>)-IV	toluè	traces	n.d.
10	XXXVI (β-ICPD)	CF ₃ -C ₆ H ₅	92	77
11	XXXVI (β-ICPD)	xilè	85	81
12	XXXVI (β-ICPD)	CH ₂ Cl ₂	>99	71
13	XXXVI (β-ICPD)	TBME	60	75
14	XXXVI (β-ICPD)	AcOEt	90	73
15 ^[c]	XXXVI (β-ICPD)	toluè	95	70
16 ^[d]	XXXVI (β-ICPD)	toluè	40	80
17 ^[e]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	15	-74
18	XXXVI (β-ICPD)	toluè	75	60
19	XXXVI (β-ICPD)	toluè	90	90
20	XXXVI (β-ICPD)	toluè	82	3
21	XXXVI (β-ICPD)	xilè	61	87
22	XXXVI (β-ICPD)	toluè	80	50

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.3 mmol del carbonat de MBH **154b** (1.2 equiv.), 45 mg de 2-fluoromalonat **98a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) i 0.05 mmol de catalitzador (0.2 equiv.) en 0.5 mL de dissolvent, i la solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 14h. ^[a] Determinat mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[c] La reacció es va dur a terme a 50 °C. ^[d] La reacció es va dur a terme a 0 °C. ^[e] S'afegeix 1.0 equiv. de FeCl₂ a la solució de reacció.



Com es pot observar en la Taula 16, la β -isocupreïdina (**XXXVI**) va resultar ser el catalitzador més actiu en toluè, fornint el producte **166a** amb un 80% de conversió i un 75% d'ee després de 14 h de reacció (entrada 1, Taula 16). L'alcaloide quinina (**XXXVII**) promou la reacció amb enantioselectivitat similar (77% d'ee) però amb conversions inferiors (60% conv., entrada 2, Taula 16). Per altra banda, mentre que la cinconina (**XXXVIII**) i (DHQD)₂PHAL (**XXVII**) (entrades 3-4, Taula 16) van demostrar ser catalitzadors una mica més selectius (80 i 81% ee, respectivament) però molt menys reactius (<15% de conversió en ambdós casos), la resta de bases de Lewis assajades van proporcionar pitjors resultats en termes de conversió i enantioselectivitat (entrades 5-9, Taula 16). Seguidament es va avaluar el paper del dissolvent en el resultat de la present transformació. En utilitzar xilè com a solvent (entrada 11, Taula 16) s'obté el producte final **166a** amb un 81% d'ee mantenint una bona conversió (85% conv.). En solució de CF₃-C₆H₅, CH₂Cl₂ i AcOEt (entrades 10, 12 i 14, Taula 16) la reacció es veu accelerada, arribant a conversions superiors al 90% en 14h de reacció. No obstant en els tres

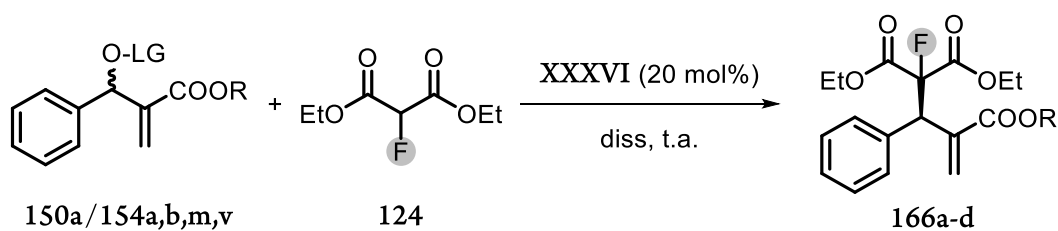
casos l'excés enantiomèric del producte **166a** és inferior al obtingut en emprar xilè (entrada 11, Taula 16). En augmentar la temperatura de la reacció a 50 °C (entrada 15, Taula 16) la conversió de la transformació també es veu augmentada, però l'enantioselectivitat disminueix. En dur a terme la reacció a 0 °C (entrada 16, Taula 16) aquesta es torna molt lenta (40% conv.) i l'enantioselectivitat tampoc millora massa. Per últim, es va assajar el possible efecte cooperatiu d'un additiu del tipus àcid de Lewis,¹⁶⁵ que s'ha demostrat que millora l'enantioselectivitat de processos similars. No obstant, en assajar la reacció amb 1.0 equiv. de FeCl₂ com a additiu no es van millorar els resultats obtinguts (entrada 17, Taula 16).

Sobre la base dels resultats obtinguts, es va concloure que les millors condicions de reacció són emprar 20 mol% de β-isocupreïdina (**XXXVI**) com a catalitzador, en xilè a temperatura ambient (entrada 11, Taula 16).

Amb les condicions de reacció optimitzades per al substrat **154b**, es va estudiar l'efecte de la naturalesa de l'adducte de MBH, tant en el substituent de l'ester com en el grup sortint (LG).

Com es pot observar en la Taula 17 l'excés enantiomèric de la present transformació està fortament influenciat per l'estructura de l'adducte de MBH de partida.

Així, mentre que en emprar el derivat de l'acrilat de metil (**154b**) en toluè s'obté el producte **166a** amb un 85% de rendiment i un 75% d'*ee* (entrada 1, Taula 17), i en assajar la mateixa reacció en xilè s'aconsegueix millorar lleugerament els resultats fins a 85% de rendiment i 81% d'*ee* (entrada 7, Taula 17), en emprar el derivat de l'acrilat d'etil (**154a**) en les primeres condicions, el corresponent producte **166b** s'aïlla amb un rendiment similar però amb un excés enantiomèric sensiblement inferior (75% rdt. i 60% *ee*, entrada 2, Taula 17). Els millors resultats s'obtenen en emprar el derivat de l'acrilat de *tert*-butil (**154m**) en solució de toluè, aïllant-se **166c** amb un 90% de rendiment i un 90% d'*ee* (entrada 3, Taula 17). Per altre banda, en emprar **154k** en xilè, s'obté **166c** amb un 61% de rendiment i un 87% d'*ee* (entrada 6, Taula 17). Cal destacar que en assajar la reacció amb el carbonat de MBH derivat del benzalhid i l'acrilat de fenil (**154v**) s'obté el producte corresponent **166d** en forma gairebé racèmica (entrada 4, Taula 17), mostrant que la reacció es veu profundament influenciada per la natura del substituent del grup ester (R).

Taula 17. Avaluació del resultat de la reacció en funció de la naturalesa de l'adducte de MBH.


ent.	LG	R	150/154	diss.	166	rdt. (%) ^[a]	ee (%) ^[b]
1	Boc	Me	154b	toluè	166a	80	75
2	Boc	Et	154a	toluè	166b	75	60
3	Boc	^t Bu	154k	toluè	166c	90	90
4	Boc	Ph	154n	toluè	166d	82	3
5	Ac	Me	150a	toluè	166a	80	50
6	Boc	^t Bu	154k	xilè	166c	61	87
7	Boc	Me	154b	xilè	166a	85	81

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.3 mmol de l'adducte de MBH corresponent **150** o **154** (1.2 equiv.), 45 mg de 2-fluoromalonat de dietil **98a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) i 0.05 mmol de **XXXVI** (0.2 equiv.) en 0.5 mL de toluè o xilè, i la solució resultant s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total del producte de partida. ^[a] Rendiment del producte aïllat. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.

Per últim, es va provar la reacció amb l'acetat de MBH derivat de l'àcid benzoic i l'acrilat de metil (**154a**) per tal d'estudiar si la transformació també es veu influenciada per la natura del grup sortint (LG). Efectivament, en emprar **150a** com a substrat sota les condicions optimitzades en toluè, es va aïllar el producte **166a** amb un 80% de rendiment, comparable al cas d'emprar el carbonat anàleg (**154b**), però amb un excés enantiomèric molt inferior (50% d'ee, entrada 5, Taula 17).

Per tant, les condicions òptimes de reacció són emprar com a catalitzador 20 mol% de β -ICPD (**XXXVI**) en toluè per a carbonats de MBH derivats de l'acrilat de *tert*-butil, i en xilè per a carbonats de MBH derivats de l'acrilat de metil, a temperatura ambient.

Amb aquestes condicions es va procedir a avaluar la influència de la diferent substitució en l'anell aromàtic del substrat **154**. Com es pot observar en la Figura 101, mentre que en tots els exemples assajats el productes finals **166** s'obtenen amb bons rendiments, els excessos enantiomèrics són extremadament dependents de la naturalesa del carbonat de MBH de partida, tant en la substitució de l'anell aromàtic (R_1) com en la de l'ester (R_2).

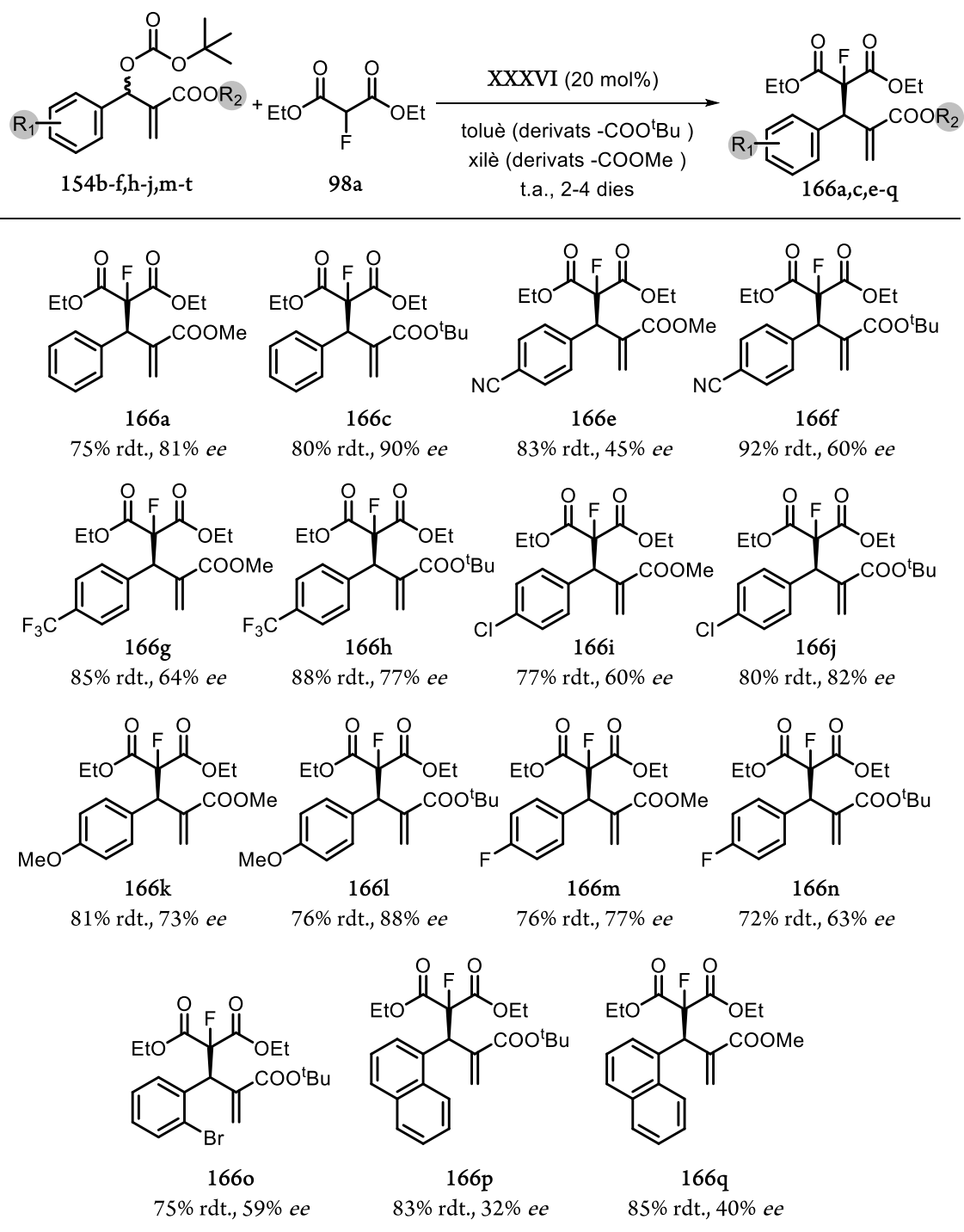


Figura 101. Reacció d'alquilació al·lílica asimètrica dels carbonats de MBH **154** amb 2-fluoromalonat de dietil (**98a**) catalitzada per β -ICPN (**XXXVI**).

Així, en emprar substrats amb grups atraients d'electrons en l'anell aromàtic com ara *p*-CN (**154i,n**) o *p*-CF₃ (**154j,o**), l'excés enantiomèric dels corresponents productes **166e-h** disminueix sensiblement fins a 45-77% d'*ee*, comparat amb **166a** i **166c**. En emprar carbonats de MBH substituïts amb grups halògens (**154d,h,p,r,s**) la davallada en l'enantioselectivitat de la

reacció no és tan acusada. Així, per exemple, els productes **166m** i **166n** (*p*-F) s'aïllen amb un 63% i un 77% d'*ee* respectivament, o els productes **166i** i **166j** (*p*-Cl) amb 60% i 82% d'*ee* respectivament. Per altra banda, en emprar substrats amb substituents donadors d'electrons en l'anell aromàtic, com ara el *p*-MeO (**154l,q**), s'obtenen els corresponents productes alquilats **166k** i **166l** amb excessos enantiomèrics (73% d'*ee* i 88% d'*ee*, respectivament) més similars al cas del fenil no substituït (**166a** i **166c**). Per últim, en assajar la reacció amb substituents molt voluminosos en l'anell aromàtic del carbonat de MBH, com ara l'*o*-Br (**154c**) o l'1-naftil (**154f**), els excessos enantiomèrics dels productes corresponents **166o**, **166p** i **166q** decauen dramàticament (32-59% d'*ee*).

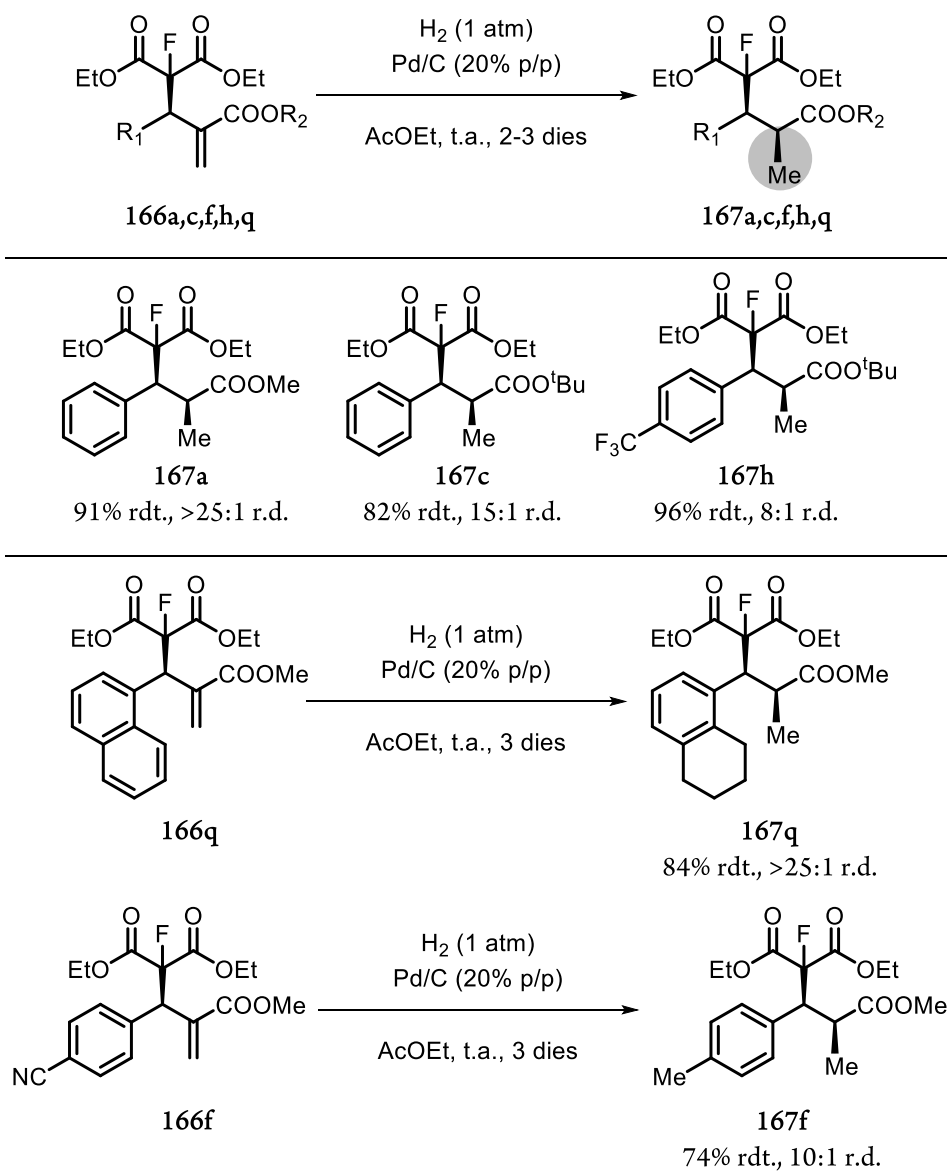


Figura 102. Hidrogenació catalítica dels compostos **166a,c,f,h,q**.

Per tal d'ampliar la utilitat sintètica de la present metodologia es va estudiar la reducció del doble enllaç dels compostos **166** sintetitzats mitjançant hidrogenació catalítica en presència de Pd/C (Figura 102). En assajar les reaccions amb els compostos **166a**, **166c** i **166h**, s'obtenen els productes corresponents **167a**, **167c** i **167h** amb excel·lents rendiments (82-96% rdt.) i diastereoselectivitats de bones a excel·lents (8:1->25:1 r.d.), obtenint-se com a diastereòmer majoritari en tots els casos l'adducte *syn*. Cal destacar que en dur a terme la reducció, en les mateixes condicions de reacció, amb els compostos **166q** i **166f**, en ambdós es va produir, a part de la reducció del doble enllaç, la reducció d'altres parts de la molècula. Així, la reducció del compost **166q** forneix el compost **167q** amb bon rendiment (84% rdt.) i com un sol diastereòmer (>25:1 r.d.), el qual presenta hidrogenació parcial de l'anell aromàtic. Per altra banda, en el cas de **166f** es va obtenir el compost **167f**, en el que s'ha produït també la reducció del grup nitril al grup metil, amb un 74% de rendiment i una relació diastereomèrica de 10:1.

La determinació de la configuració absoluta del productes **166** es va dur a terme mitjançant correlació química (Figura 103).

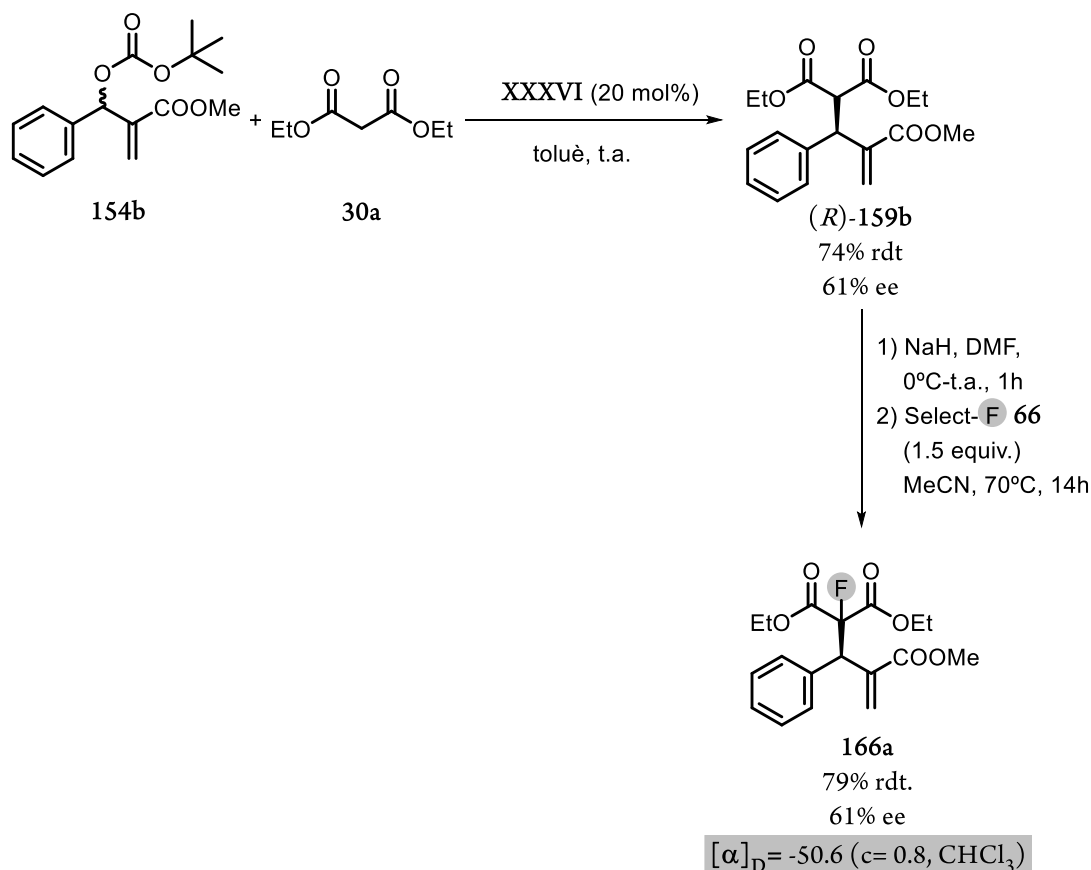


Figura 103. Determinació de la configuració absoluta dels productes **166**.

Seguint els procediments desenvolupats primer per Lu i col·laboradors¹⁵⁸ i posteriorment per Hiemstra i col·laboradors,¹⁶⁰ es va sintetitzar el producte **159b** mitjançant l'alquilació al·líica asimètrica de **154b** amb malonat de dietil (**30a**) emprant β -ICPD (**XXXVI**) com a catalitzador, que és conegut que posseeix una configuració absoluta (*R*).¹⁶⁰ La fluoració electrofílica de **159b** mitjançant el tractament seqüencial d'aquest amb NaH i Select-F® (**66**), forneix **166a** amb un 79% de rendiment i un 61% d'*ee*. Aquest compost exhibeix un poder rotatori de $[\alpha]_D = -50.6$ ($c=0.8$, CHCl₃), que coincideix amb el poder rotatori del mateix compost **166a** obtingut mitjançant alquilació al·líica asimètrica directa de **154b** amb **98a** (81% *ee*, $[\alpha]_D = -65.6$ ($c=0.8$, CHCl₃), Figura 101). Per tant, això permet assignar una configuració absoluta (*R*) als compostos fluorats **166a-p** obtinguts mitjançant la present metodologia.

7.4. α -Metilen- γ -lactones i α -metilen- γ -lactames

7.4.1. Ocurrència natural i activitat biològica d'aquestes estructures

Històricament, diversos productes naturals amb un esquelet del tipus α -metilen- γ -lactona o α -metilen- γ -lactama aïllats de plantes, han estat emprats en medicina tradicional per al tractament de malalties inflamatòries. Recentment, s'ha descobert que molts d'aquests compostos també posseeixen propietats anticancerígenes interessants. Aquest fet ha augmentat l'interès de la comunitat científica per aquest tipus de molècules, tant pel que fa al desenvolupament de noves metodologies sintètiques per a la seva obtenció, com en l'estudi dels seus mecanismes d'acció.¹⁷¹

Un gran nombre de productes naturals aïllats que presenten activitats biològiques rellevants estan caracteritzats per un esquelet del tipus α -metilen- γ -lactona. En la Figura 104 es mostren alguns exemples.

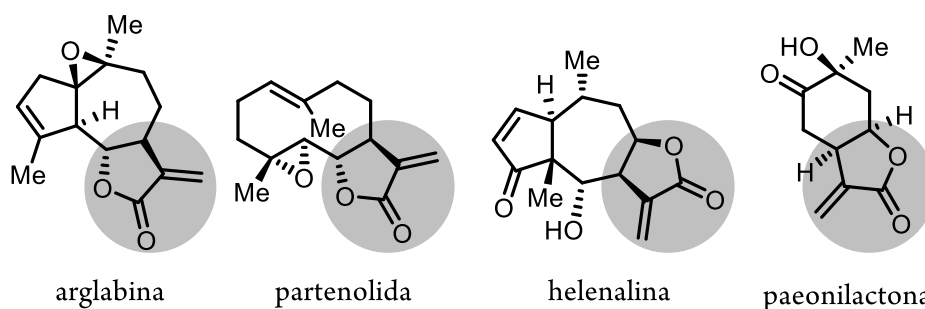


Figura 104. Productes naturals basats en l'estructura α -metilen- γ -lactona, que posseeixen activitat anticancerígena.

Aquests compostos, abundants en plantes de la família *Asteraceae* o *Compositae*, presenten un ampli espectre d'activitats biològiques diferents tals com activitat antiinflamatòria, al·lèrgica, antibacteriana, antifúngica i anticancerígena. Malgrat que els primers compostos amb aquesta classe d'estructura foren aïllats fa més de cent anys, no ha sigut fins al segle XXI que s'ha començat a estudiar la seva utilització per al desenvolupament de nous fàrmacs.

L'activitat biològica d'aquests compostos és deguda, principalment, al doble enllaç exocíclic conjugat amb el carbonil. Aquest grup, altament electrofílic, actua com a acceptor de Michael reaccionant amb diferents nucleòfils com per exemple els grups mercapto de residus de cisteïna d'enzims i proteïnes funcionals. L'alquilació d'aquests tiols provoca alteracions en els principals processos cel·lulars. Per exemple, entre els mecanismes d'acció anticancerígena d'aquesta classe de compostos s'inclouen inhibició de la proliferació, inducció de l'apoptosi, sensibilització de cèl·lules tumorals a agents antineoplàstics o inhibició de la metastasi. No obstant, l'alta reactivitat d'aquets acceptors de Michael pot conduir a alquilacions no selectives en cel·lules normals o a possibles reaccions al·lèrgiques, disminuint el valor terapèutic i limitant la seva aplicabilitat.

Malgrat que tots els compostos d'aquesta família presenten el sistema carbonílic α,β -insaturat responsable de la seva citotoxicitat, l'activitat biològica es pot controlar i modular mitjançant diferents elements estructurals, com ara el nombre de centres reactius presents en la molècula, el grau de lipofília, la flexibilitat conformacional o l'habilitat per formar interaccions intermoleculares no covalents. Per tant, el desenvolupament de noves metodologies sintètiques que permetin l'obtenció d'anàlegs i derivats d'aquesta classe de compostos és de gran importància en la carrera per al desenvolupament de nous fàrmacs anticancerigens.

En contraposició, les α -metilen- γ -lactames són molt menys abundants en la natura. En la Figura 105 es mostren alguns productes naturals que posseeixen aquesta estructura.

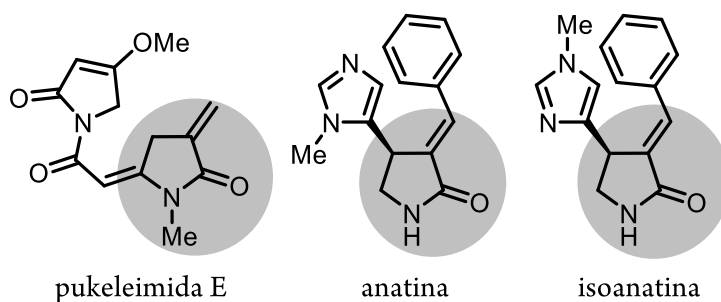


Figura 105. Productes naturals amb un esquelet d' α -metilen- γ -lactama.

En són exemples la pukeleimida E (**214**), aïllat del bacteri *Lyngbya majuscula*, o els dos alcaloides derivats de l'imidazole anatina (**215**) i isoanatina (**216**), aïllats de les fulles de *Cynometra*.

Les α -metilen- γ -lactames, malgrat presentar un rang d'activitats biològiques similars a la del seu anàleg oxigenat, posseeixen una citotoxicitat menor,¹⁷² cosa que augmenta el seu valor terapèutic. No obstant, degut a la poca abundància natural d'aquesta estructura nitrogenada, el desenvolupament de nous processos per a la síntesi d'aquesta classe de compostos és altament interessant.

7.4.2. Metodologies sintètiques per a la obtenció de α -metilen- γ -lactones i α -metilen- γ -lactames

És sorprenent que, malgrat tot aquest àmpli ventall de propietats biològiques singulars anteriorment mencionades que confereixen a aquesta classe de compostos un gran potencial per al desenvolupament de nous fàrmacs, a la bibliografia hi ha ben pocs procediments per a la seva síntesi, especialment de forma catalítica i asimètrica, i la gran majoria de metodologies descrites o bé són racèmiques o bé estan basades en l'ús d'auxiliars quirals.¹⁷³

Pel que fa a les α -metilen- γ -lactones, la primera i única metodologia catalítica i asimètrica va ser desenvolupada per Krische i col·laboradors¹⁷⁴ l'any 2012. L'acoblament entre esters acrílics i alcohols primaris promogut per un catalitzador d'iridi ciclometal·lat, permet la síntesi de α -metilen- γ -lactones 5-substituïdes amb bons rendiments (57-90% rdt.) i excessos enantimèrics (82-95% d'*ee*).

Pel que fa a l'organocatàlisi asimètrica aquesta classe de compostos no han tingut millor sort. L'any 2008, Jørgensen i col·laboradors¹⁷⁵ van desenvolupar un elegant protocol per a la síntesi de α -metilen- δ -lactones (**170**) i α -metilen- δ -lactames (**171**), basat en una estratègia multietapa on l'enantioselectivitat del procés esta controlada mitjançant activació per enamina (Figura 106). L'addició de tipus Michael de l'enamina generada per condensació entre l'aldehid (**2**) i el catalitzador **IIIa** sobre l'acceptor de Michael **168** forneix el producte **169** amb elevat estereocontrol en la formació del centre esterogènic en α al carbonil i amb control més moderat en la formació del centre esterogènic del carboni en γ (1.7:1-6.8-1 r.d.). A partir de l'adducte **169** els autors van desenvolupar dues seqüències sintètiques per a l'obtenció dels compostos **170** i **171**. Així, la reducció de l'aldehid de **169** a l'alcohol, seguida de lactonització en mèdi àcid i

reacció del tipus Horner-Wadsworth-Emmons amb formaldehid permet l'obtenció de les α -metilen- δ -lactones **170** amb bons rendiments (40-66% rdt.) i enantioselectivitats excel·lents (95-98% *ee*). D'altra banda, l'aminació reductiva de **169** amb anilina, seguida de lactamització i olefinació del tipus Horner-Wadsworth-Emmons, condueix a la síntesi de les α -metilen- δ -lactames **171** amb resultats igualment bons.

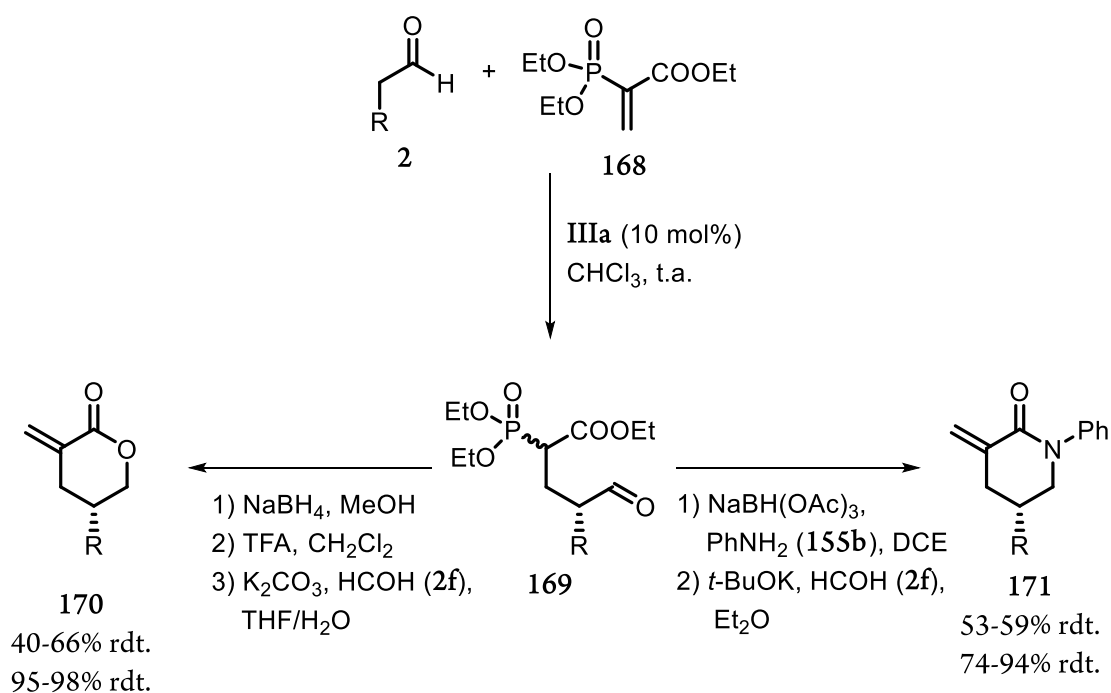


Figura 106. Metodologia multietapa per a la síntesi asimètrica d' α -metilen- δ -lactones (**170**) i α -metilen- δ -lactames (**171**).

No va ser fins a l'any 2012, quan els estudis pel desenvolupament de la metodologia que tot seguit es mostrarà ja estaven en una fase força avançada, que Liao i col·laboradors¹⁷⁶ van publicar dos protocols per a la síntesi de α -metilen- γ -lactames en forma racèmica, ambdós basats en alquilacions al·líiques sobre carbonats de MBH (Figura 107).

Per una banda, la reacció multicomponent del tipus Strecker/alquilació al·líica^{176a} (Figura 107,a) entre un aldehyd (**2**), una amina primària (**155**), TMSCN (**172**) i el carbonat de MBH (**154w**) catalitzada per DABCO (**XLII**) forneix els productes al·líics **173** amb bons rendiments (67-96% rdt.). El subseqüent tractament de **173** amb 20 mol% de DBU (**XLIII**) en MeCN promou la lactamització, obtenint les α -metilen- γ -lactames **174** racèmiques amb un 52-89% de rendiment. Poc després, els mateixos autors van desenvolupar la variant *one-pot* d'aquesta

transformació,^{176b} també en forma racèmica (Figura 107,b). Per fer-ho, però, va ser necessari emprar el nucleòfil **175** preformat. Així, la reacció entre **154w** i **175** catalitzada per 20 mol% de DABCO (**XLII**), seguida de l'addició en el medi de reacció de 20 mol% de DBU (**XLIII**), permet obtenir els compostos **174** amb rendiments de moderats a bons (41-89%).

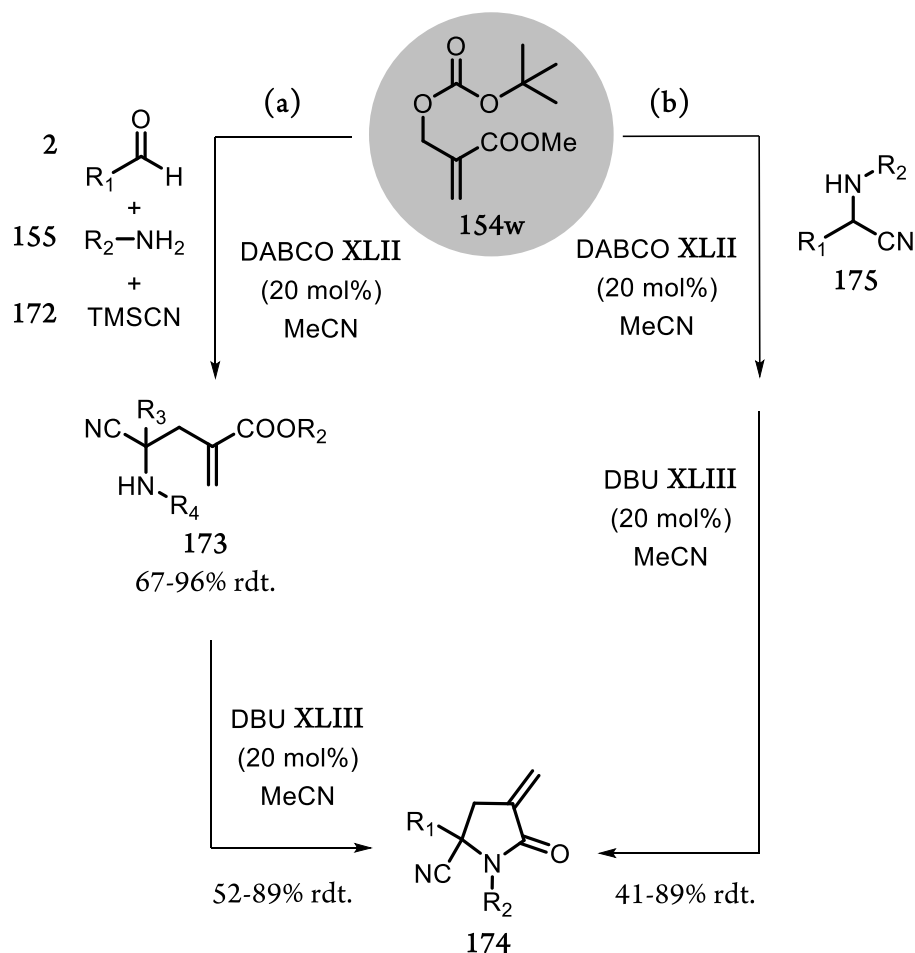


Figura 107. Síntesi de α -metilen- γ -lactames (**174**) a partir del carbonat de MBH (**154w**), desenvolupada per Liao i col·laboradors.

En resum, malgrat la forta presència d'aquesta classe d'estructures en molts productes naturals, especialment les α -metilen- γ -lactones, i el potencial que presenten per al desenvolupament de nous fàrmacs, especialment de caràcter anticancerígen, a la bibliografia no existeix un mètode general, catalític i asimètric per a la construcció d'aquesta classe de compostos. En conseqüència, es va creure molt interessant abordar aquest repte.

7.5. Alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-hidroximalonat de dietil *O*-protegit i 2-aminomalonat de dietil *N*-protegit. Síntesi de α -metilen- γ -lactones i α -metilen- γ -lactames

En la Figura 108 es mostra la nostra estratègia general per a la síntesi de α -metilen- γ -lactones i α -metilen- γ -lactames.

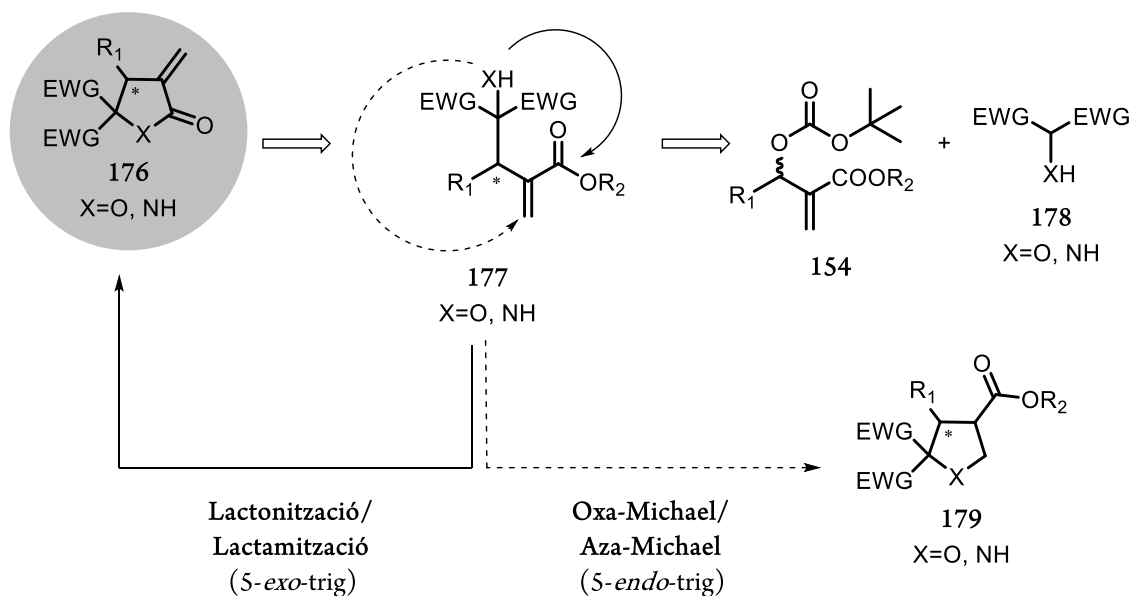


Figura 108. Estratègia general per a la síntesi asimètrica de α -metilen- γ -lactones (176, X=O) i de α -metilen- γ -lactames (176, X=NH) a partir de carbonats racèmics de MBH (154).

Tenint en compte els treballs previs desenvolupats en el nostre grup de recerca sobre alquilacions al·líliques asimètriques,^{163,170} es va pensar que la reacció entre carbonats de MBH (154) i compostos 2-hidroxi- o 2-amino-1,3-dicarbonílics (178) podria conduir al producte de C-alquilació 177. Seguidament, la lactonització o lactamització intramolecular d'aquest conduiria a la formació del producte desitjat 176, amb un centre esterogènic en el C β . A més a més, la possibilitat d'una eventual addició de Michael intramolecular en 177 entre l'àtom d'oxigen o de nitrogen i el doble enllaç conjugat, per formar el producte 179 a través d'una ciclació del tipus 5-*endo*-trig, es va descartar *a priori*. Tenint en compte les regles de Baldwin, la lactonització/lactamització a través d'una ciclació del tipus 5-*exo*-trig està molt més afavorida que la reacció de Michael intramolecular tipus 5-*endo*-trig.^{133,177}

En primer lloc es van centrar els esforços en la síntesi de les α -metilen- γ -lactones.¹⁷⁸ Per tal de validar l'estratègia general proposada, es van realitzar un seguit d'experiments preliminars mostrats en la Figura 109.

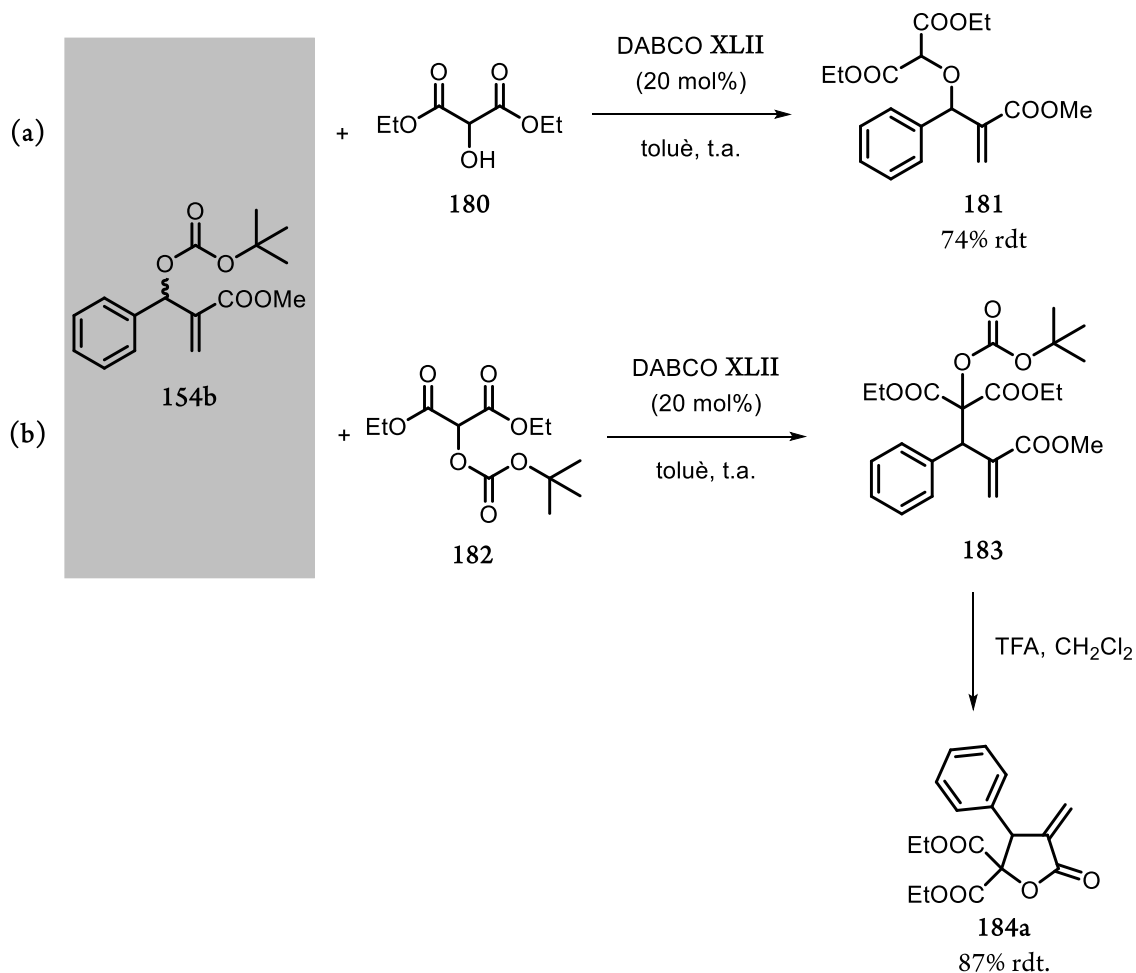


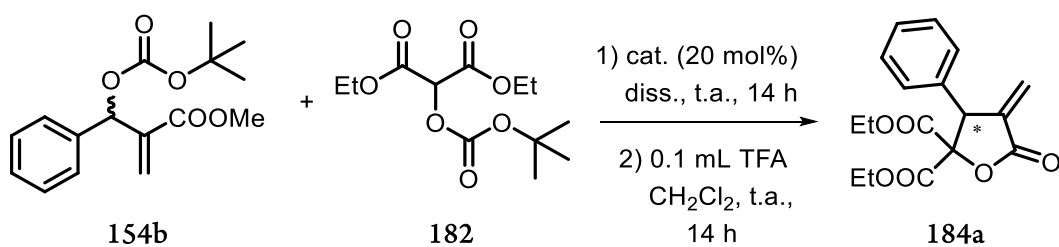
Figura 109. Validació de l'estratègia general per a la síntesi de les α -metilen- γ -lactones **184**.

Com a compost 2-hidroxi-1,3 dicarboxílic (**178**) es va escollir el 2-hidroximalonat de dietil (**180**), fàcilment accessible mitjançant reducció del 2-oxomalonat de dietil, disponible comercialment. En primer lloc es va assajar la reacció entre **154b** i **180** en presència de 20 mol% de DABCO (**XLII**) en toluè a temperatura ambient. Després de 3 h ja s'havia consumit tot el producte de partida. No obstant, en aïllar el producte format mitjançant cromatografia en columna, es va observar que s'havia obtingut el producte de *O*-alquilació **181** amb un 74% de rendiment (Figura 109, a). Per tal d'evitar l'atac de l'oxigen i promoure la formació del producte de *C*-alquilació, es va procedir a protegir l'oxigen de **180** amb un grup Boc, obtenint així **182**. La

utilització del Boc com a grup protector presenta dos avantatges; d'una banda aquest pot ser fàcilment eliminat *in situ* en condicions àcides, i de l'altra, el mèdi àcid afavorirà la subseqüent lactonització. En assajar la reacció entre **154b** i **182**, en presència de 20 mol% de DABCO (**XLII**) en toluè a temperatura ambient (Figura 109, b), la reacció es va mostrar més lenta que en el cas d'emprar **180**. No obstant, al cap de 14h es va observar una conversió total del producte de partida. Seguidament, es va diluir el cru de reacció amb 1mL de CH₂Cl₂, s'hi va afegir 0.1 mL de TFA i es va deixar agitant durant 14 h més. En aïllar el producte majoritari mitjançant cromatografia en columna es va determinar que en aquest cas el compost obtingut sí que era la α -metilen- γ -lactona **184a** racèmica amb un 87% de rendiment.

Un cop trobades les condicions de reacció òptimes per aconseguir la regioselectivitat desitjada, es va procedir a avaluar diferents bases de Lewis així com altres condicions de reacció per a desenvolupar la transformació de forma asimètrica.

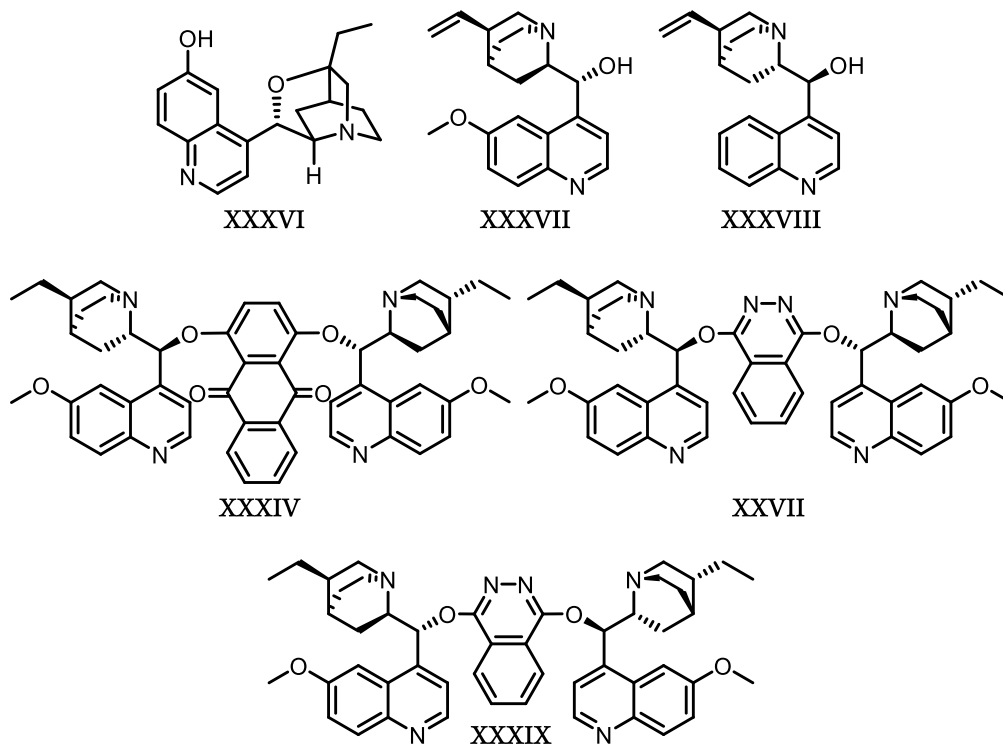
Taula 18. Optimització de les condicions de reacció per a la síntesi de la α -metilen- γ -lactona **184a**.



ent.	cat.	diss.	conv (%) ^[a]	ee 184a (%) ^[b]
1	XXXVI (β -ICPD)	toluè	>99	-84
2	XXXVII (quinina)	toluè	26	n.d.
3	XXXVIII (cinconina)	toluè	traces	n.d.
4	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	79	87
5	XXXIV((DHQD) ₂ AQN)	toluè	38	50
6	XXXVI (β -ICPD)	CF ₃ -C ₆ H ₅	>99	-81
7	XXXVI (β -ICPD)	CHCl ₃	>99	-80
8	XXXVI (β -ICPD)	MeCN	>99	-30
9	XXXVI (β -ICPD)	TBME	traces	n.d.
10	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	CF ₃ -C ₆ H ₅	48	82
11	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	CHCl ₃	82	82
12	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	MeCN	85	76
13	XXXIX ((DHQ) ₂ PHAL)	toluè	37	-54

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 58 mg de **154b** (0.2 mmol, 2.0 equiv.), 28 mg de 2-(*tert*-butoxicarboniloxi)malonat de dietil **182** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) i 0.02 mmol de catalitzador (0.2 equiv.) en 1 mL de dissolvent i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient durant 14 h. Seguidament, la mescla de reacció es dilueix amb 1 mL de CH₂Cl₂, s'hi afegeix 0.1 mL de TFA i la solució

resultant s'agita durant tota la nit a temperatura ambient. ^[a] Conversió de l'alquilació al·líica asimètrica, determinada mitjançant ¹H-RMN. ^[b] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral.



Com es mostra en la Taula 18, en primer lloc es van assaigar diferents bases de Lewis quirals com a catalitzadors, en toluè a temperatura ambient (entrades 1-5, Taula 18). Com es pot observar, en emprar β -ICPD (**XXXVI**) es va obtenir conversió total en 14 h, aïllant el producte final **184a** amb un 84% d'*ee*. Amb els altres catalitzadors provats, la reacció és molt més lenta, fornint **184a** amb conversions i excessos enantiomèrics inferiors en gairebé tots els casos. No obstant, és interessant notar que en emprar el catalitzador dimèric **XXXVII**, després de 14 h de reacció, es va aïllar l'altre enantiòmer del producte **184a** (respecte a l'obtingut en emprar **XXXVI**) amb un 87% d'*ee*, tot i que amb una conversió de 79% (entrada 4 i entrada 1, Taula 18). Aquest fet és interessant per a dos motius; per una banda l'enantiòmer de la β -ICPD (**XXXVI**) no està disponible comercialment, cosa que limitaria l'obtenció de l'altre enantiòmer de **184a** amb resultats similars, i per l'altra banda, com que els alcaloides derivats de la *Cinchona* quinina i quinidina són *quasi*-enantiòmers entre si, no és trivial poder sintetitzar ambdós enantiòmers del producte amb el mateix grau de reactivitat i/o d'estereocontrol per unes condicions de reacció determinades. De fet si es comparen les entrades 4 i 13 de la Taula 18 es pot apreciar aquest fet; mentres que en emprar el catalitzador (DHQD)₂PHAL (**XXVII**) s'obté una conversió del 79% i **184a** amb un 87% d'*ee* (entrada 4, Taula 18), en emprar el dímer derivat de la dihidroquinina

(DHQ)₂PHAL (**XXXIX**) s'obté una conversió del 37% i un excés enantiomèric de **184a** del 54% (entrada 13, Taula 18). Seguidament, es va assajar altres dissolvents com ara trifluorotoluè, CHCl₃, MeCN i TBM, tant per **XXXVI** (entrades 6-9, Taula 18) com per **XXVII** (entrades 10-12, Taula 18). En cap cas però es van millorar els resultats obtinguts, romanent el toluè com el millor dissolvent per aquesta transformació.

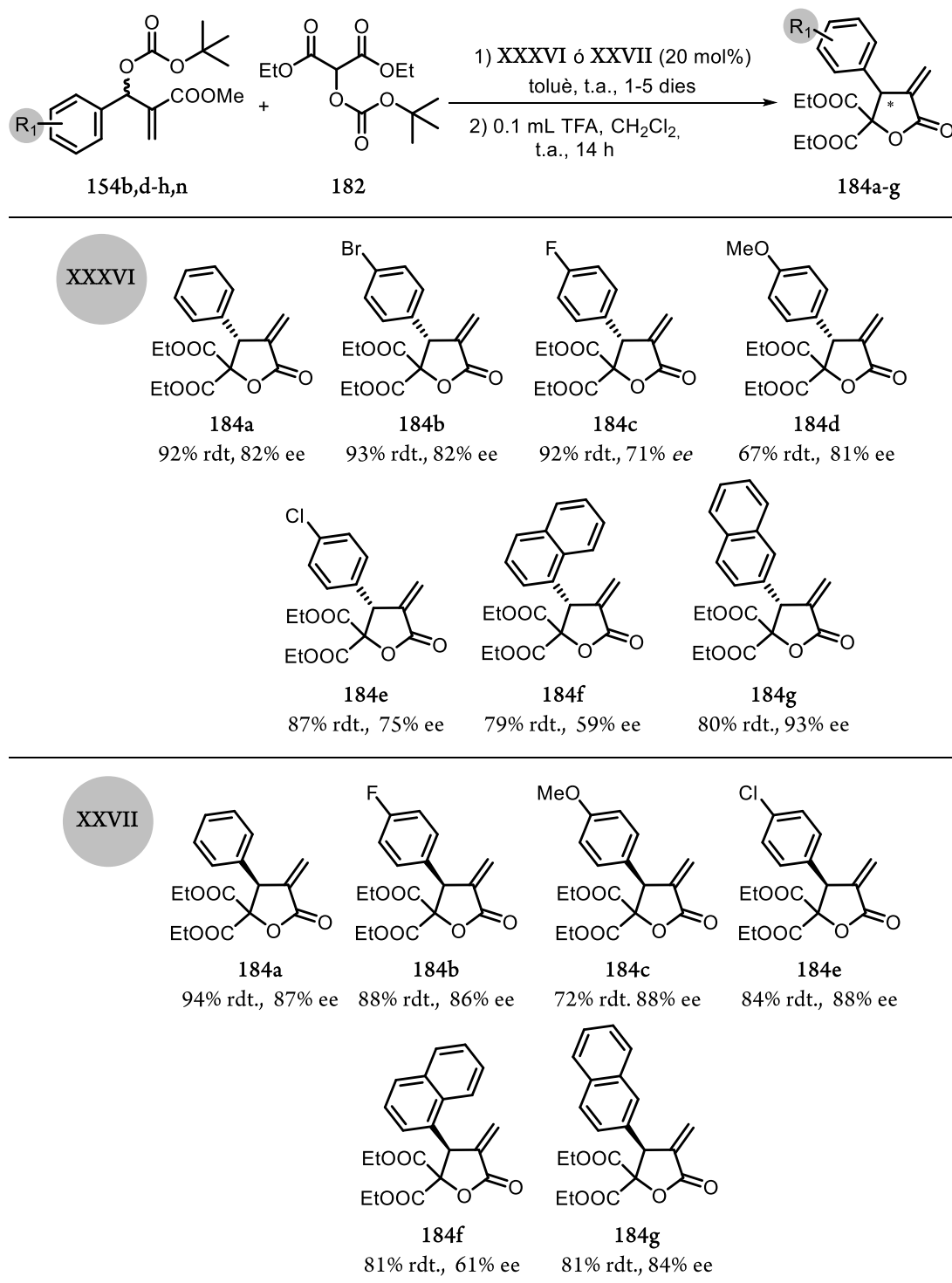


Figura 110. Síntesi de les α -metilen- γ -lactones **184a-g**.

Un cop optimitzades les condicions de reacció es va passar a avaluar la generalitat de la transformació. Com es pot observar en la Figura 110, en emprar β -ICPD (**XXXVI**) com a catalitzador s'obtenen els productes **184a-g** amb bons rendiments (67-92% rdt) i excessos enantiomèrics de moderats a bons (59-93% d'*ee*). Com ja s'ha explicat anteriorment, l'ús del (DHQD)₂PHAL (**XXVII**) com a catalitzador permet la síntesi dels enantiòmers oposats de **184a-g**, amb rendiments (72-94% rdt.) i excessos enantiomèrics (61-88% d'*ee*) similars, tot i que la reacció es més lenta. Cal destacar que en ambdós casos, el pitjor resultat s'obté en emprar el carbonat de MBH amb un grup 1-naftil (**154f**), obtenint **184f** amb un 59% d'*ee* i un 61% d'*ee*, respectivament per **XXXVI** i **XXVII**.

Per tal d'ampliar la utilitat sintètica de la present metodologia es van assajar algunes transformacions sobre el compost **184a** (Figura 111).

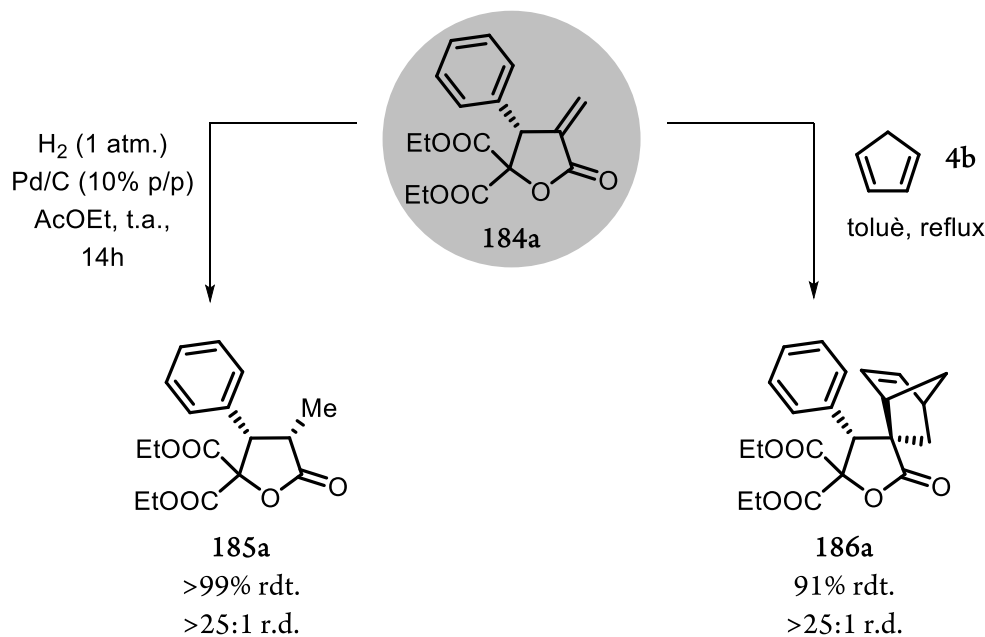


Figura 111. Derivatització del compost **184a**.

El tractament de **184a** amb hidrogen a pressió atmosfèrica en presència de quantitats catalítiques de Pd/C permet reduir el doble enllaç exocíclic, fent el producte **185a** amb rendiment quantitatiu, i com un sol diastereòmer en configuració *cis*. També es va avaluar la capacitat del metilè exocíclic en participar en reaccions de cicloaddició. La reacció de Diels-Alder entre **184a** i ciclopentadiè (**4b**) en toluè a reflux, forneix el compost **186a** com a un únic diastereòmer amb un 91% de rendiment. Les reaccions de Diels-Alder entre α -metilen- γ -butirolactones β -substituïdes i diens cíclics han estat estudiades¹⁷⁹ en el marc de la síntesi de productes naturals, i

és conegut que forneixen els adductes *exo*. En el cas que ens ocupa, s'ha assumit que l'aproximació de ciclopentadiè sobre el doble enllaç té lloc per la cara oposada en la que es troba el fenil, molt menys impedida, per formar l'adducte **186a** *exo* amb total diastereocontrol.

L'activitat biològica de les lactones **184** va ser estudiada per la Dra. Anna Janecka de la Universitat de Łódź. Aquets compostos mostren una activitat citotòxica per a cèl·lules leucèmiques humanes HL-60 amb valors d'IC₅₀ compresos entre 0.94 i 2.7 μM (el valor de referència per al carboplatí és de 2.9 μM).

El mecanisme de l'alquilació al·fílica asimètrica entre **154** i **182**, transcorre mitjançant un mecanisme tipus S_N2'-S_N2', de manera anàloga al mostrat en la Figura 100.

Seguidament, es va passar a desenvolupar el procés per a la obtenció de l'anèleg nitrogenat α-metilen-γ-lactames **191**.¹⁸⁰

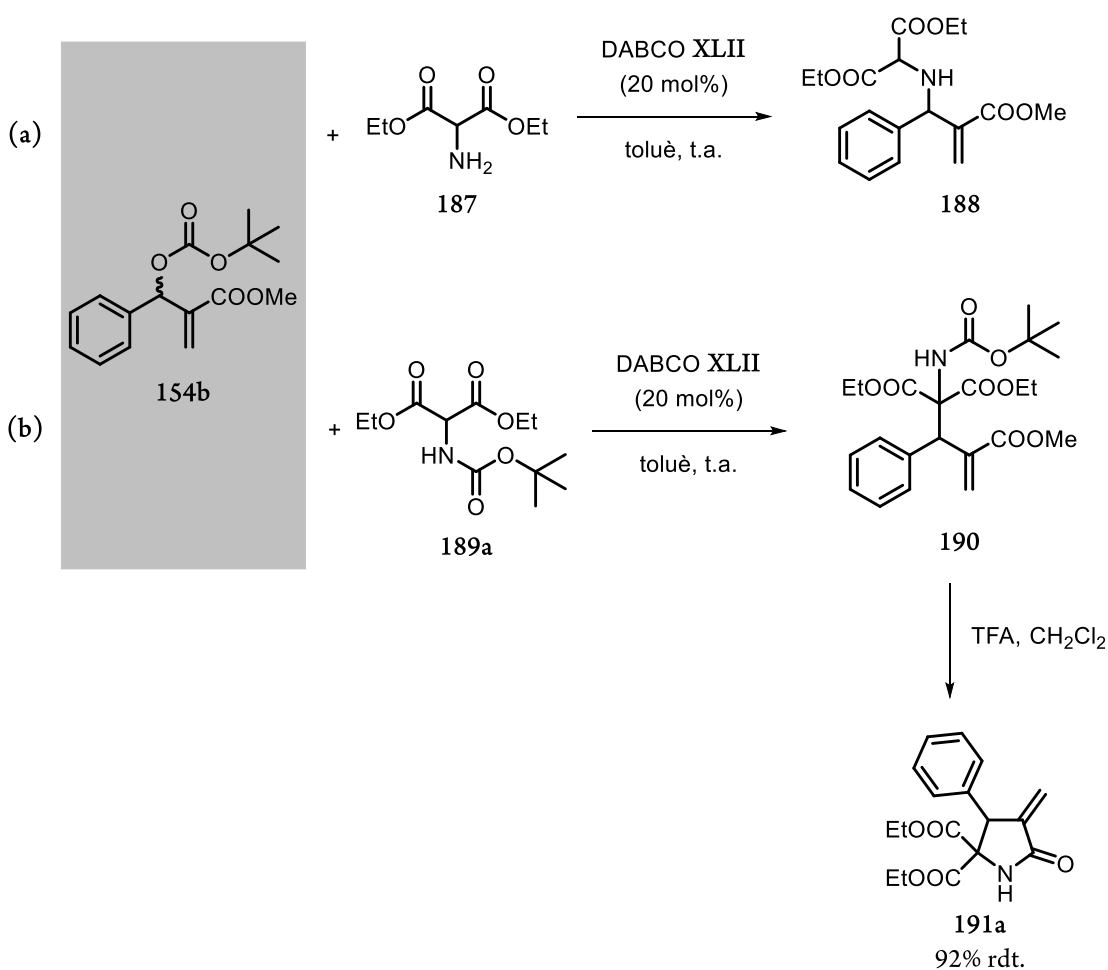
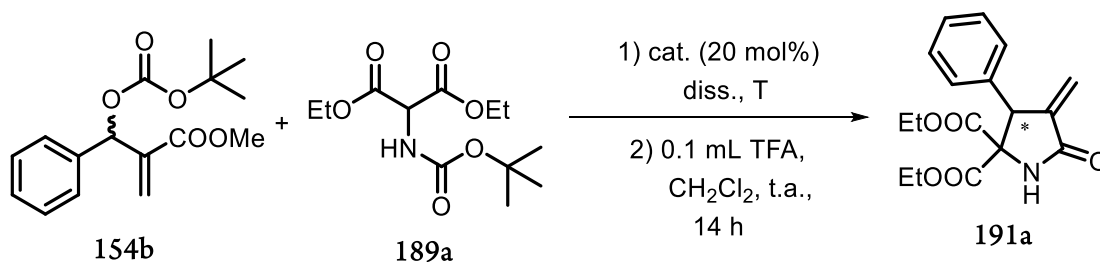


Figura 112. Avaluació de la naturalesa del nucleòfil en la regioselectivitat de l'alquilació al·fílica asimètrica, per a la obtenció de la α-metilen-γ-lactama **191a**.

Com a nucleòfil per a aquesta transformació es va escollir el 2-aminomalonat de dietil (**187**), disponible comercialment en forma d'hidroclorur. De manera similar al cas de la síntesi dels compostos oxigenats **184**, en primer lloc es va avaluar la naturalesa del nucleòfil en la regioselectivitat de l'alquilació al·líica (Figura 112). En assajar la reacció entre **154b** i **187** emprant 20 mol% de DABCO (**XLII**) com a catalitzador, només es va obtenir el producte d'*N*-alquilació **188**. Per contra, en emprar el 2-amino malonat de dietil protegit amb un grup Boc (**189a**), en les mateixes condicions de reacció, es va aconseguir redreçar la regioselectivitat de l'addició, obtenint exclusivament el producte de C-alquilació **190**. El tractament *in situ* del cru de reacció amb TFA en CH₂Cl₂ durant 14h, va permetre aïllar el producte desitjat en forma racèmica **191a** amb un 92% de rendiment.

Seguidament es van optimitzar les condicions de reacció per a la transformació asimètrica (Taula 19).

Taula 19. Optimització de les condicions de reacció entre **154b** i **189a**, per a la síntesi de **191a**.



ent.	cat.	diss.	T (°C)	conv. 14 h (%) ^[a]	conv. 8d (%) ^[b]	ee 191a (%) ^[c]
1	XXXVI (β-ICPD)	toluè	t.a.	>99	-	75
2	XXXVII (quinina)	toluè	50	traces	traces	n.d.
3	XXXVIII (cinconina)	toluè	50	traces	traces	n.d.
4	XXXIV((DHQD) ₂ AQN)	toluè	50	traces	>99	-20
5	XL((DHQ) ₂ AQN)	toluè	50	traces	85	16
6	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	50	traces	71	-65
7	XXXIX ((DHQ) ₂ PHAL)	toluè	50	traces	63	38
8	XLI ((DHQ) ₂ PYR)	toluè	50	traces	90	48
9	XXXVI (β-ICPD)	toluè	50	>99	-	48
10 ^[d]	XXXVI (β-ICPD)	toluè	t.a.	>99	-	70
11 ^[d]	XXXIV((DHQD) ₂ AQN)	toluè	t.a.	traces	>99	-18
12 ^[d]	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	t.a.	traces	80	-61
13	XXXVI (β-ICPD)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	>99	-	47
14	XXXVI (β-ICPD)	CF ₃ C ₆ H ₅	t.a.	>99	-	54
15	XXXVI (β-ICPD)	xilè	t.a.	96	-	65
16	XXXVI (β-ICPN)	toluè	4	traces	78	74
17	XXXVI (β-ICPD)	toluè	-5	traces	traces	n.d.
18 ^[e]	XXXVI (β-ICPD)	toluè	t.a.	traces	traces	n.d.

19^[f]XXXVI (β -ICPD)

toluè

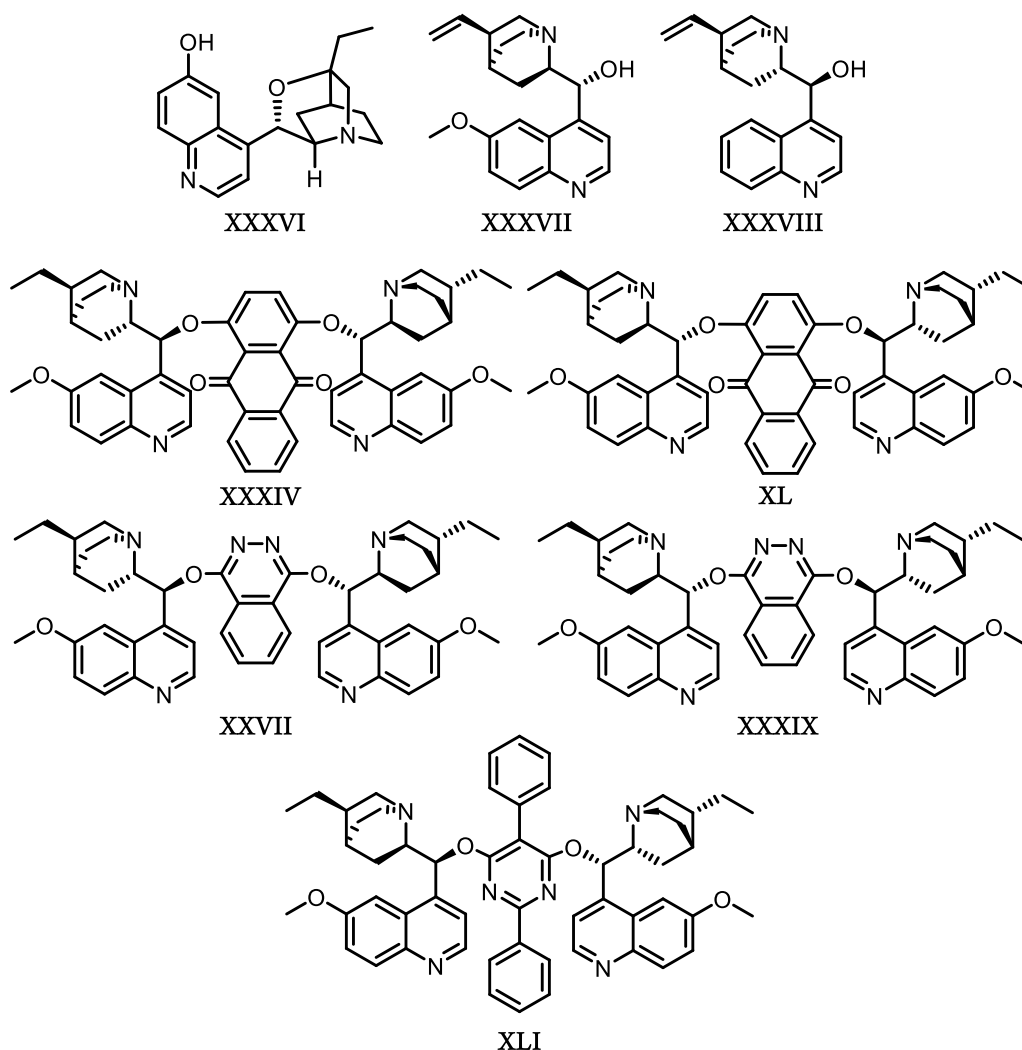
t.a.

92

-

60

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 58 mg de **154b** (0.2 mmol, 2.0 equiv.), 28 mg de **189a** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 0.02 mmol de catalitzador (0.2 equiv.), 1 mL de dissolvent i la mescla de reacció resultant s'agita a la temperatura assenyalada. Seguidament es realitza la desprotecció/lactamització: vegeu la part experimental per a més detalls. ^[a] Conversió de l'alquilació al·lílica asimètrica, determinada mitjançant ¹H-RMN després de 14 h de reacció ^[b] Conversió de l'alquilació al·lílica asimètrica, determinada mitjançant ¹H-RMN després de 8 dies de reacció. ^[c] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quirals. ^[d] Concentració de la reacció [**237**] = 0.5 M. ^[e] S'afegeixen 0.2 equiv. de FeCl₂ en el medi de reacció com a additiu. ^[f] S'afegeixen 0.2 equiv. de Ti(OⁱPr)₄ en el medi de reacció com a additiu.

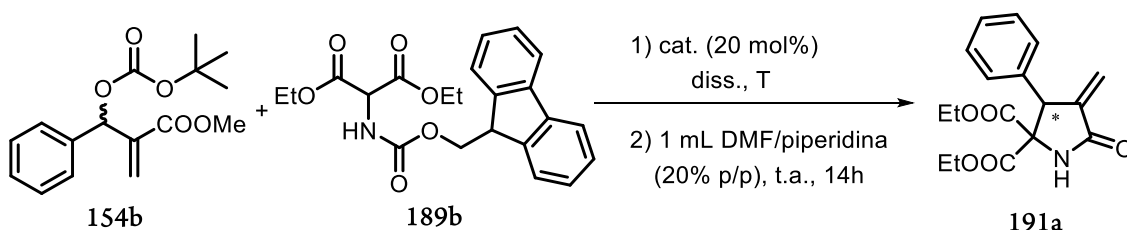


En primer lloc es van assajar diferents bases de Lewis quirals, en toluè a temperatura ambient. Els millors resultats es van obtenir en emprar β -ICPD (**XXXVI**), aconseguint arribar a conversió total en 14 h, i fornint el producte **191a** amb 75% d'excés enantiomèric (entrada 1, Taula 19). En provar altres catalitzadors, com alcaloides de la *Cinchona* i lligans dimèrics de Sharples, la reacció resultà extremadament més lenta, fins i tot a 50 °C, aconseguint només en alguns casos conversions acceptables al cap de 8 dies de reacció (entrades 2-8, Taula 19), i fornint **191a** amb

excessos enantiomèrics inferiors. El fet que en augmentar la temperatura disminueix l'enantioselectivitat del procés es va comprovar en assajar la reacció amb β -ICPD (**XXXVI**) a 50°C (entrada 9, Taula 19). En aquest cas, el producte **191a** es va aïllar amb un 48% d'*ee*. Per tal d'intentar accelerar la reacció es va provar d'augmentar la concentració de la reacció fins a 0.5 M (entrades 10-12, Taula 19). Malgrat que la velocitat de la reacció augmenta lleugerament, l'enantioselectivitat de l'alquilació al·lílica disminueix. Seguidament, es van provar altres dissolvents, com ara CH₂Cl₂, trifluorotoluè i xilè, emprant β -ICPD (**XXXVI**) com a catalitzador (entrades 13-15, Taula 19). En tots els casos es va obtenir el producte **191a** amb pitjors excessos enantiomèrics. La disminució de la temperatura de reacció tampoc va millorar el resultat del procés (entrades 16-17, Taula 19), i la utilització d'additius, com ara FeCl₂ o Ti(OⁱPr)₄, que és conegut¹⁶⁵ que milloren el rendiment catalític en processos similars, tampoc van funcionar en aquest cas (entrades 18-19, Taula 19).

Arribats en aquest punt i en vista de la dificultat per aconseguir unes condicions òptimes, es va pensar en canviar el grup protector del nitrogen. Per fer-ho es va escollir el grup Fmoc, ja que és un grup protector que es pot eliminar fàcilment *in situ* en condicions bàsiques suaus, com ara en solució de DMF/piperidina (20% en pes), i que les condicions bàsiques també podrien ajudar a la lactamització posterior. Per tant, es va sintetitzar el *N*-Fmoc 2-aminomalonat de dietil (**189b**) i es va procedir a l'optimització de la reacció (Taula 20).

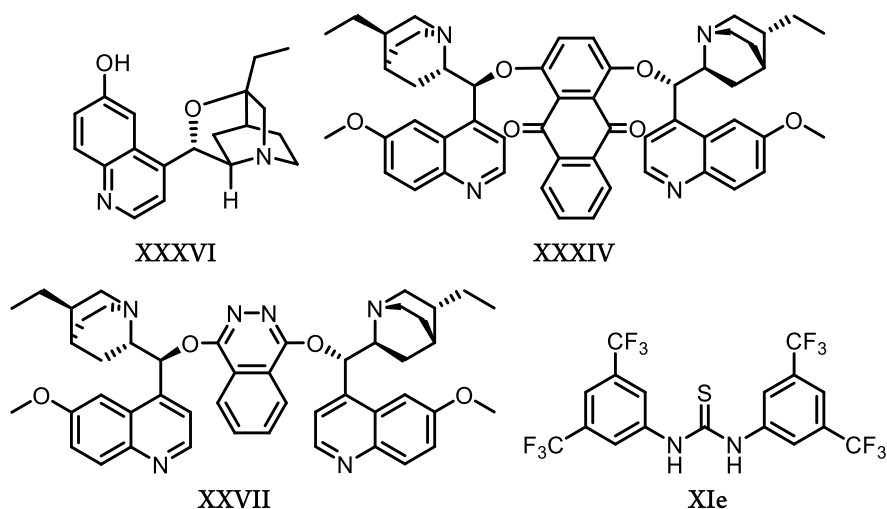
Taula 20. Optimització de les condicions de reacció entre **154b** i **189b**, per a la síntesi de **191a**.



ent.	cat.	disc.	T (°C)	conv. 24 h (%) ^[a]	conv. 4d (%) ^[b]	ee 191a (%) ^[c]
1	XXXVI (β -ICPD)	toluè	t.a.	>99	-	86
2	XXXIV ((DHQD) ₂ AQN)	toluè	t.a.	25	75	-50
3	XXVII ((DHQD) ₂ PHAL)	toluè	t.a.	17	62	-88
4	XXXVI (β -ICPD)	CF ₃ C ₆ H ₅	t.a.	>99	-	70
5	XXXVI (β -ICPD)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	>99	-	72
6	XXXVI (β -ICPD)	MeCN	t.a.	>99	-	71
7	XXXVI (β -ICPD)	TBME	t.a.	>99	-	71
8 ^[d]	XXXVI (β -ICPD)	toluè	t.a.	traces	traces	n.d.

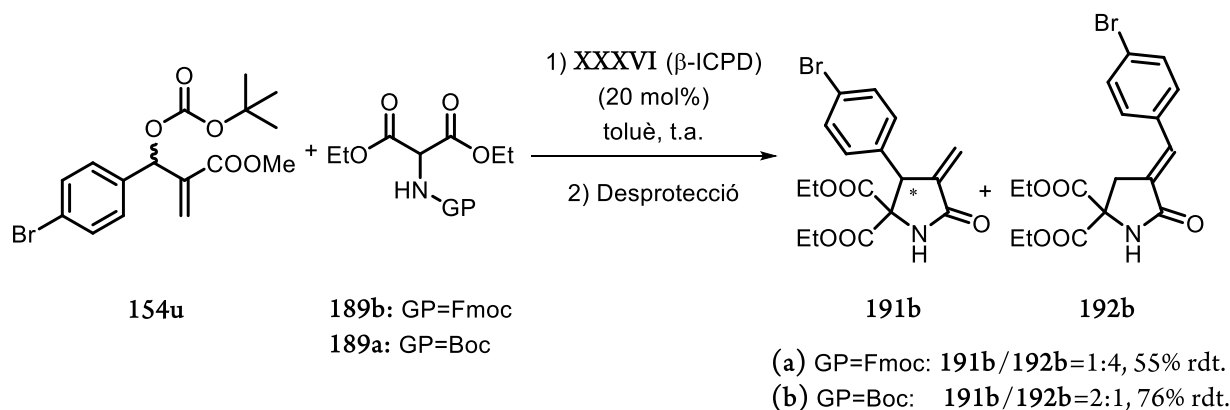
9 ^[e]	XXXVI (β -ICPD)	toluè	t.a.	>99	-	50
10	XXXVI (β -ICPD)	toluè	4	>99	-	81

Condicions experimentals: En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 58 mg de **154b** (0.2 mmol, 2.0 equiv.), 40 mg de **189b** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 0.02 mmol de catalitzador (0.2 equiv.), 1 mL de dissolvent i la mescla de reacció resultant s'agita a la temperatura indicada. Seguidament es realitza la desprotecció/lactamització: vegeu la part experimental per a més detalls. ^[a] Conversió de l'alquilació al·lílica asimètrica, determinada mitjançant ¹H-RMN després de 24 h de reacció ^[b] Conversió de l'alquilació al·lílica asimètrica, determinada mitjançant ¹H-RMN després de 4 dies de reacció. ^[c] Determinat mitjançant anàlisi per HPLC quiral. ^[d] S'afegeixen 0.2 equiv. de FeCl₂ en el medi de reacció com a additiu. ^[e] S'afegeixen 0.1 equiv. de la tiourea de Schreiner (**XIe**) com a additiu.

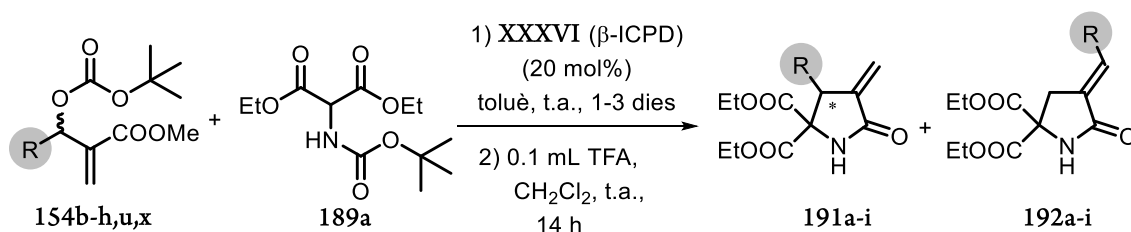


Com es pot observar en la Taula 20, en general la reacció amb **189b** és més ràpida que en emprar **189a** (Taula 19). Les millors condicions de reacció en termes de conversió/enantioselectivitat són emprant un 20 mol% de β -ICPD (**XXXVI**) en toluè a temperatura ambient, arribant a conversió total després de 24 h de reacció i fornint el producte **191a** amb un 86% d'*ee* (entrada 1, Taula 20). En assajar la reacció amb altres dissolvents (entrades 4-7, Taula 20) o utilitzant additius (entrades 8-9, Taula 20) en cap cas es van millorar els resultats obtinguts.

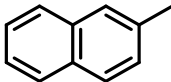
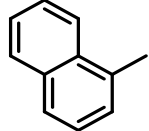
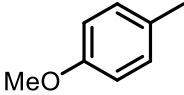
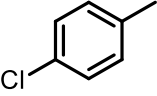
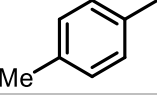
Amb les millors condicions de reacció obtingudes es va procedir a avaluar la generalitat de la transformació. Desafortunadament, en assajar la reacció entre el carbonat de MBH **154u** i **189b** en les condicions òptimes (Figura 113, a) es va obtenir una mescla inseparable de dos productes, amb una proporció 1:4 i un 55% de rendiment global, sent el producte minoritari el compost desitjat **191b** i el majoritari el compost **192b**.


Figura 113. Regioselectivitat de la reacció de **154u** amb **189a** i **189b**.

No obstant, en assajar la mateixa reacció amb el *N*-Boc 2-aminomalonat de dietil (**189a**), la formació del subproducte aquiral **192b** va disminuir sensiblement, obtenint la mateixa mescla **191b/192b** en proporció 2:1 en favor del producte desitjat, i amb un 76% de rendiment global (Figura 113, b). Per aquest motiu, malgrat fornir el producte **191a** amb menor excés enantiomèric, es va decidir avaluar la generalitat i les limitacions del procés, emprant **189a** com a component nucleofílic.

Taula 21. Generalitat de la reacció entre **154** i **189a**.


ent.	R	191/1920	239:240	rdt. (%)	ee 191 (%)
1		191a	1:0	79	73
2		191b/192b	2:1	76	83
3		192c	0:1	93	-
4		191d	1:0	90	53

5		191e/192e	3:1	83	74
6		192f	0:1	83	-
7		191g	1:0	87	61
8		191h/192h	7:1	95	58
9		191i	1:0	90	78

En tots els exemples assajats, després d'entre 1 i 3 dies de reacció a temperatura ambient, s'obté la conversió total del producte de partida **189a**. Com es pot observar en la Taula 21, la quantitat del producte **191** format depèn de la natura del carbonat de MBH de partida **154**. Així, en els casos en que l'anell aromàtic posseeix un àtom de brom en *orto* (**154c**, entrada 3, Taula 21), o és un grup 1-naftil (**154f**, entrada 6, Taula 21), la reacció forneix exclusivament els productes **192c** i **192f** respectivament, amb elevats rendiments. Cal destacar que durant la síntesi dels productes racèmics emprant DABCO (**XLII**) com a catalitzador, s'obtenen exclusivament els productes **191a-i**. Per tant, la diferent substitució en l'anell aromàtic del substrat **154** té influència en la regioselectivitat de la reacció asimètrica promoguda per β -ICPD (**XXXVI**). Per altra banda, en emprar el *p*-F (**154d**), el *p*-MeO (**154e**) i el *p*-Me (**154x**) derivats del carbonat de MBH, s'obtenen exclusivament les α -metilen- γ -lactames **191d,g,i** corresponents (entrades 4, 7 i 9, Taula 21). L'enantioselectivitat de la transformació també es veu fortament influenciada per la substitució en l'anell aromàtic de **154**, obtenint els productes **191** amb excessos enantiomèrics de moderats a bons (53-83% d'*ee*).

La formació de la lactama aquiral **192** pot ser racionalitzada suposant que la reacció entre **154** i **189** pot tenir lloc mitjançant dos camins de reacció competitiu. En la Figura 114 es mostra un possible mecanisme.

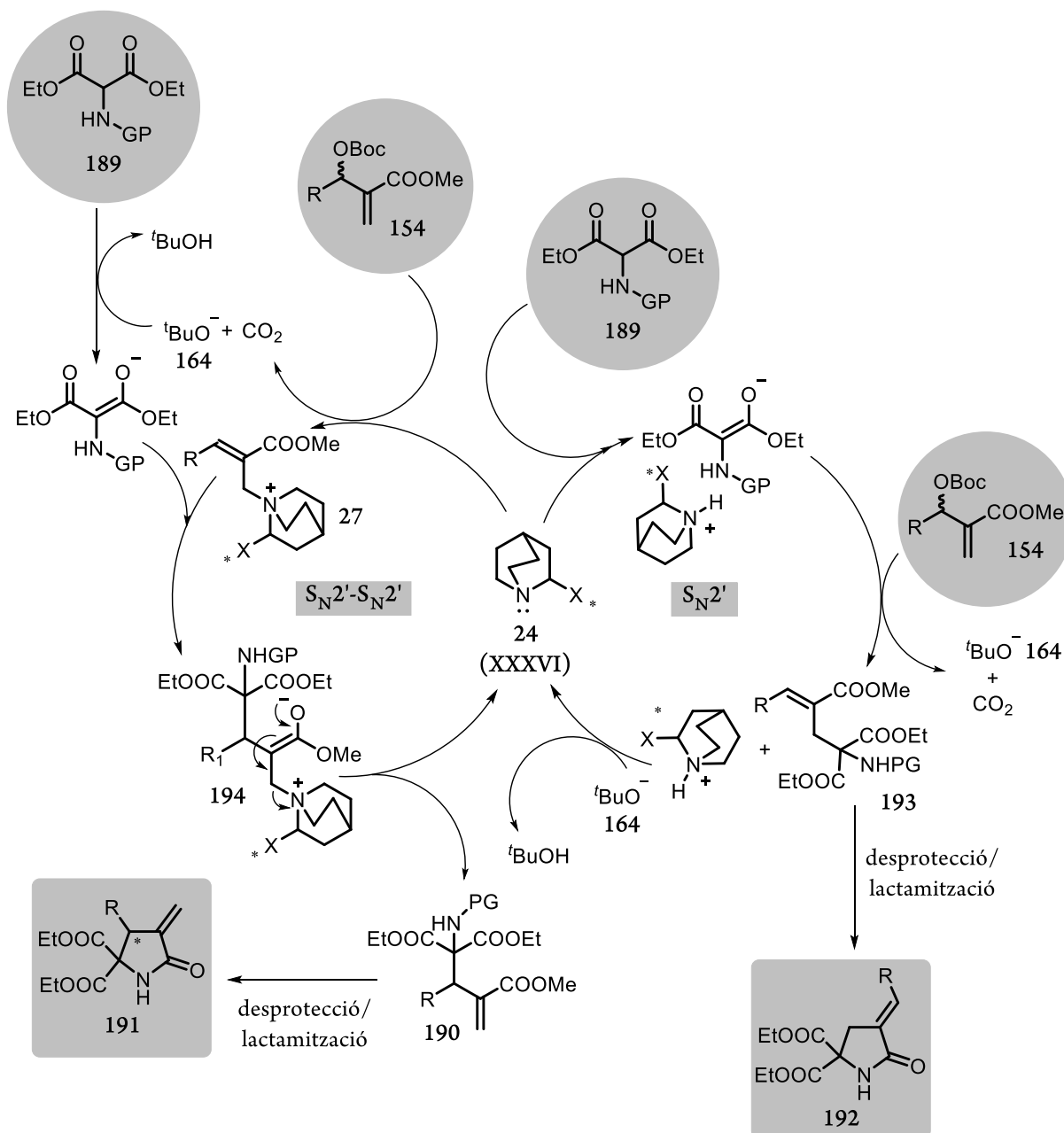


Figura 114. Possible mecanisme per a la formació competitiva de **191** i **192** a partir de la reacció entre **154** i **189**.

D'una banda, el mecanisme comunament acceptat a través d'una seqüència de reacció tipus S_N2'-S_N2', donaria lloc a la formació de la α-metilen-γ-lactama β-substituída **191** (Figura 114, esquerra). Alternativament, la reacció podria tenir lloc a través d'una seqüència de reacció tipus S_N2', on l'anió de **189** ataca directament al compost **154** a través d'una addició conjugada per formar **193**. La desprotecció de **193** seguida de lactamització forneix **192**. Així, l'augment de l'impediment estèric en l'anell aromàtic de **154** podria disminuir la velocitat del mecanisme

típius S_N2' - S_N2' , conduint la reacció cap a la formació de **192**. La mateixa tendència pel que fa al tamany del grup protector del nitrogen, podria explicar els resultats experimentals observats; l'augment en el tamany del grup protector, com és el del Fmoc (**189b**) respecte al del Boc (**189a**), afavoriria el camí de reacció que transcorre a través del mecanisme S_N2' , formant **192**. Per últim, tenint en compte la diferent regioselectivitat observada en emprar β -ICPD (**XXXVI**) i DABCO (**XLI**) com a catalitzadors, la naturalesa de la base de Lewis també sembla ser un factor clau en la regioselectivitat de la reacció entre **154** i **189**. Així, la utilització de bases de Lewis més impedides disminuiria la formació de l'intermedi **27** en favor del camí de reacció S_N2' , augmentant així la proporció de **192** format.

Per tal de confirmar aquesta última hipòtesis així com els dos possibles camins de reacció competitiu proposats, un catalitzat per base de Lewis (mecanisme tipus S_N2' - S_N2' , Figura 114, esquerra), i l'altre catalitzat per base de Brønsted (mecanisme tipus S_N2' , Figura 114, dreta), es van dur a terme uns experiments addicionals (Figura 115).

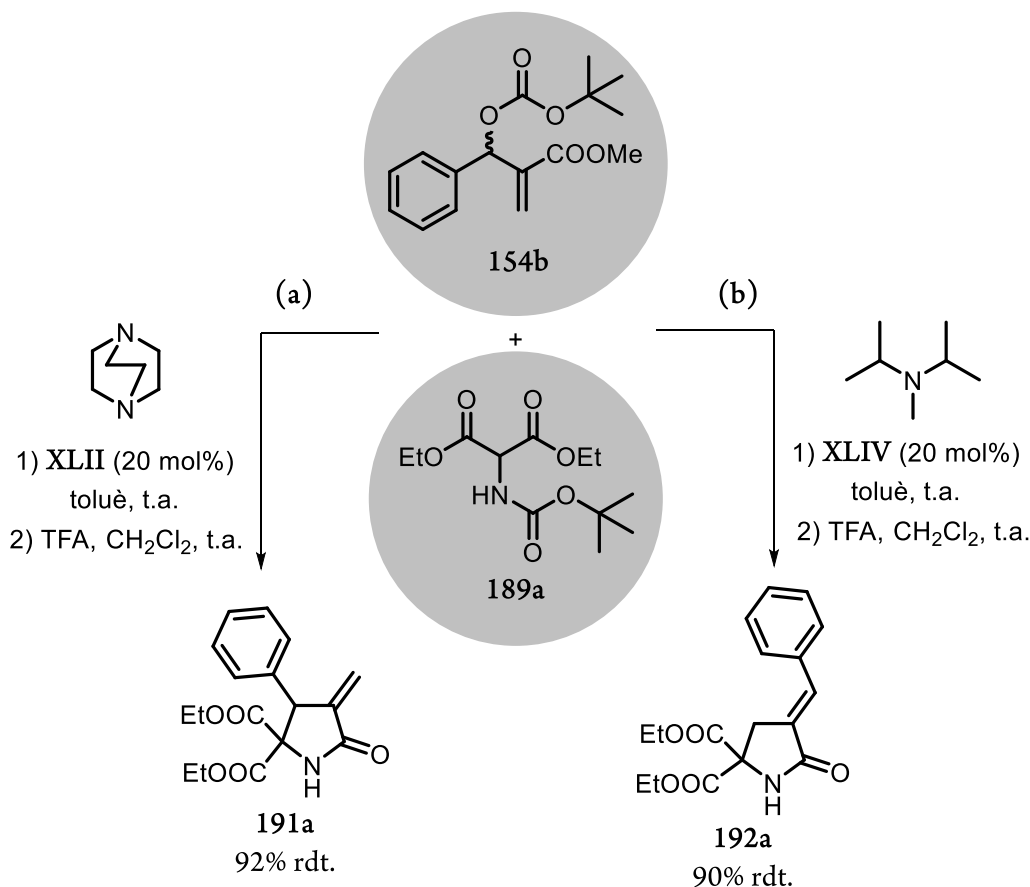


Figura 115. Influència de la naturalesa del catalitzador en la formació competitiva de **191a** i **192a**.

En assajar la reacció entre **154b** i **189a** en presència de 20 mol% d'una amina terciària estèricament impedida, com ara DIPEA (**XLIV**), que és una base de Brønsted bona i una base de Lewis pobre, es va obtenir **192a** com a producte de la reacció (Figura 115, b). Per contra, en emprar 20 mol% de DABCO (**XLII**), que és una base de Lewis molt bona, s'obté **191a** (Figura 115, a).

Seguidament, per tal d'ampliar la utilitat sintètica de la present metodologia, es van realitzar un seguit de transformacions sobre el producte final **191a** (Figura 116).

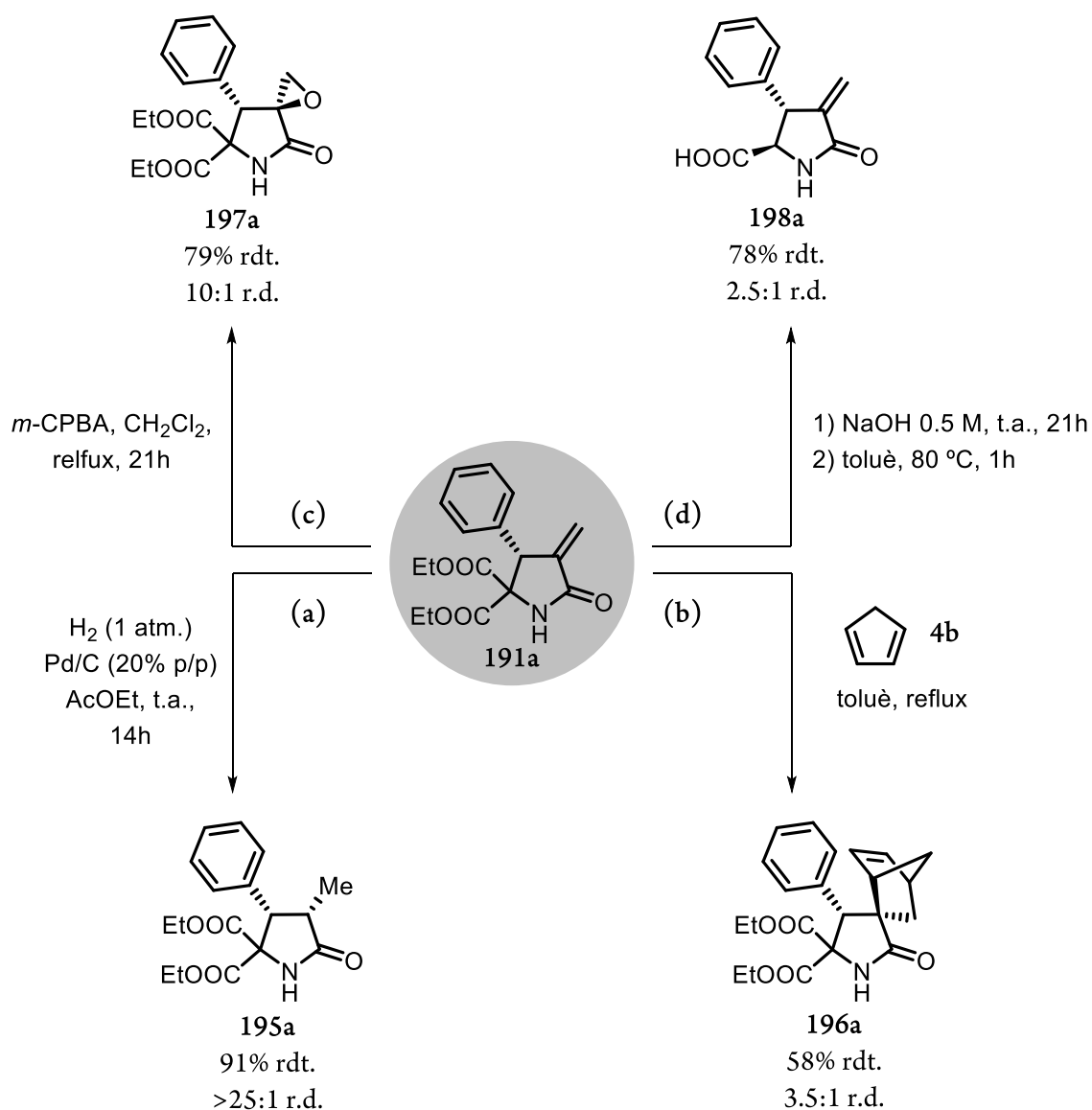


Figura 116. Derivatització del compost **191a**.

El tractament de **191a** amb hidrogen a pressió atmosfèrica en presència d'una quantitat catalítica de Pd/C, permet la hidrogenació del doble enllaç, fornint el producte **195a** com a únic diastereòmer amb un 91% de rendiment (Figura 116, a). La reacció de Diels-Alder entre **191a** i ciclopentadiè (**4b**), en toluè a reflux, forneix l'adducte **196a** com una mescla 3.5:1 amb rendiment moderat (Figura 116, b). Tenint en compte estudis previs¹⁷⁹ sobre l'estereoselectivitat en la reacció de Diels-Alder per a substrats molt similars, es va assignar el producte majoritari com a l'adducte *exo*. Seguidament, es va estudiar l'epoxidació del doble enllaç del compost **191a** per a obtenir el compost espirànic **197a** (Figura 116, c). El tractament de **191a** amb *m*-CPBA en CH₂Cl₂ a reflux, permet aïllar l'epòxid **197a** amb una bona relació diastereomèrica (10:1 r.d.) i amb bon rendiment (79% rdt.). Per últim, la saponificació dels esters de **191a** amb NaOH, seguit del tractament del cru obtingut amb toluè a reflux, condueix a descarboxilació, fornint l'àcid carboxílic **198a** amb un 78% de rendiment com una mescla diastereomèrica 2.5:1 (Figura 116, d).¹⁸¹

Degut a que tots els intents d'obtenir un monocristall adequat per a la determinació de la configuració absoluta mitjançant el mètode de la dispersió anòmala¹²⁰ van ser infructuosos, tant per les α -metilen- γ -lactones **184** com per les α -metilen- γ -lactames **191**, la configuració absoluta dels adductes **184a-g** i **191a-i** es va determinar mitjançant mètodes quiròptics.¹¹⁸

En col·laboració amb el professor Andrea Mazzanti de la Universitat de Bolònia, es va procedir de manera anàloga a la determinació de la configuració absoluta dels compostos **118a-l** (pàg. 121-123) i la dels compostos **141a-i** (pàg. 158-159), prèviament exposades.

En primer lloc, per a realitzar l'estudi computacional i les mesures quiròptiques per a les α -metilen- γ -lactones, es va escollir el compost **184b**. Malgrat que la rigidesa de l'anell de butirolactona ajuda en la reducció de possibles conformers a considerar, la llibertat conformacional dels grups carboxietil representa una dificultat en el càlcul de les conformacions més estables. Degut a que els grups etil no són grups cromòfors, la seva contribució en l'espectre d'ECD pot ser considerada marginal. Per aquest motiu es va optar per substituir-los per dos grups metil i així reduir l'espai conformacional a estudiar. A partir d'aquí tota la discussió estarà referida al compost **184b_{Me}** (Figura 117).

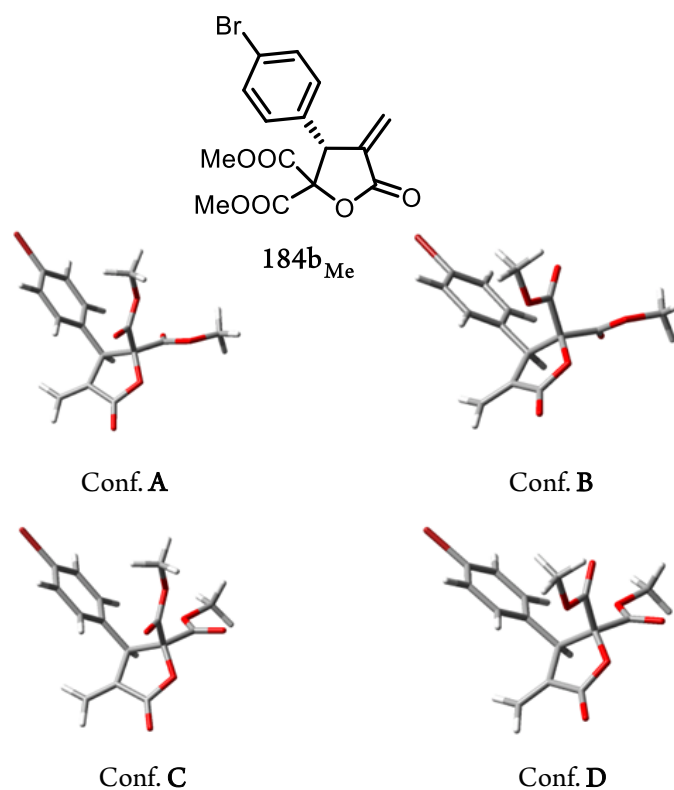


Figura 117. Conformacions possibles per al compost **184b_{Me}**

Mitjançant mètodes de mecànica molecular (mètode de Monte Carlo amb un camp de força MMFF94) es va realitzar una cerca conformacional completa. Després d'eliminar duplicats i estructures especulars, els conòrmes de baixa energia romanents es van optimitzar emprant TD-DFT al nivell BLYP/6-311+G(d,p). Per tal de confirmar la seva estabilitat i evaluar l'energia lliure de cada conòrmer, es van calcular, al mateix nivell, les energies vibracionals harmòniques i no es van observar freqüències imaginàries. Després de la minimització amb DFT es van trobar quatre conòrmers diferents dintre d'un rang de 3.5 kcal/mol, a partir de la conformació de mínima energia (Figura 117, **A-D**).

Com es pot observar en la Figura 117, les quatre conformacions de mínima energia posseeixen la mateixa conformació de l'anell de lactona, i només difereixen en la disposició relativa dels dos grups carboximetil. Tenint en compte les energies calculades (Taula 22), es pot afirmar que només les conformacions **A** i **B** estaran poblades de manera significativa a 25 °C.

Taula 22. Energia interna (E), energia lliure (G) i percentatge de població (pob.) dels conformers **A**, **B**, **C** i **D** de mínima energia del compost **184b_{Me}**.

compost	conf.	E (kcal/mol)	G (kcal/mol)	pob. (%)
184b_{Me}	A	0.00	0.00	58
	B	0.61	0.22	40
	C	2.88	2.18	1.5
	D	3.50	2.98	0.5

E i G han sigut calculades mitjançant DFT al nivell BLYP/6-311+G(d,p). El percentatge de població s'ha calculat assumint una estadística de Boltzmann a T= 25 °C.

Seguidament, assumint una configuració absoluta (*R*) del compost **184b_{Me}**, es van calcular les energies d'excitació i les forces rotacionals per a cada conformer emprant TD-DFT. Per tal d'estudiar si diferents nivells de càlcul teòrics proporcionaven diferents formes de l'espectre d'ECD simulat, es van emprar quatre funcionals (BH&HLYP, M06-2X, LC- ω B97XD i CAM-B3LYP) i dos bases de càlcul diferents (6-311++G(2d,p) i def2-TZVP) per simular els espectres d'ECD de cada conformació, comprovant que tots els espectres són molt similars independentment del funcional i de la base de càlcul utilitzada. Aquest fet suggereix que les diferents poblacions de cada conformer o qualsevol possible variació conformacional deguda a la presència dels grups carboxietil (**184b**) en comptes dels carboximetil (**184b_{Me}**) no influenciaran de forma significativa l'espectre promig d'ECD calculat.

L'espectre promig per a cada combinació de funcional i base de càlcul es va obtenir emprant una rel·lació **A/B/C/D**=58:40:1.5:0.5, corresponent al percentatge de població obtingut assumint una estadística de Boltzmann a 25°C (Taula 22) a partir de les energies lliures relatives. Malgrat que la millor simulació s'obté amb la combinació M06-2X/def2-TZVP (Figura 118, guions negres), tots els espectres promig calculats per a les altres combinacions de funcional i base de càlcul reproduïen consistentment bé l'espectre experimental mesurat per al compost **184b** (Figura 118, línia gris contínua). Aquest fet confirma que l'assumpció inicial de substituir els grups carboxietil de **184b** pels grups carboximetil de **184b_{Me}** per tal de reduir el cost computacional del procés és viable. Per tant, les α -metilen- γ -lactones sintetitzades emprant β -ICPD (**XXXVI**) com a catalitzador tenen una configuració absoluta (*R*) (Figura 110).

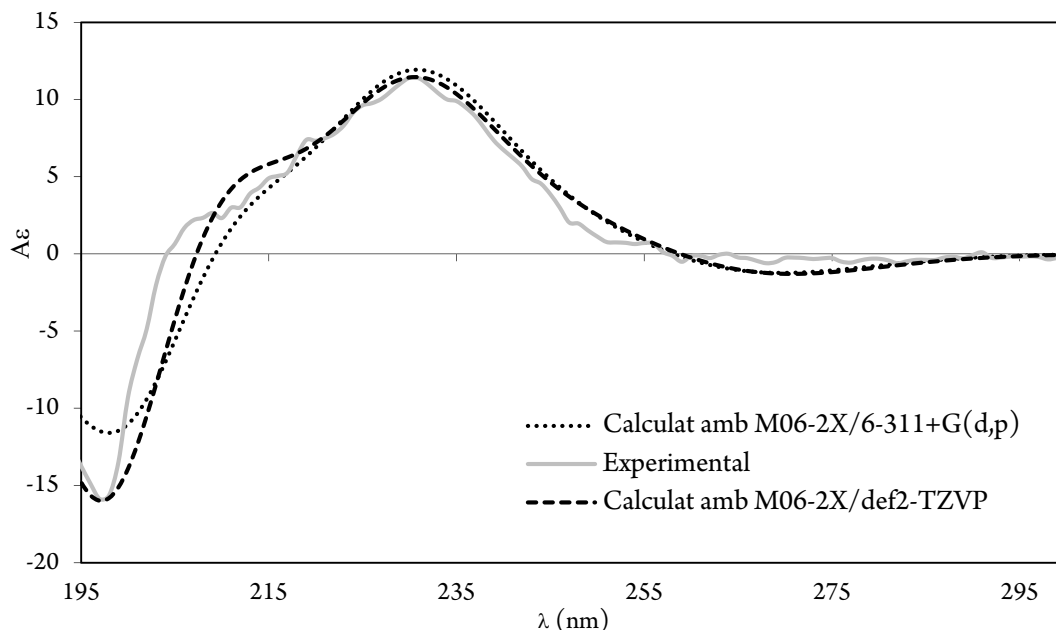


Figura 118. Espectre d'ECD simulat per a (*R*)-**184b**_{Me} amb M06-2X/6-311+G(d,p) (punts negres) i amb M06-2X/def2-TZVP (guions negres). Espectre d'ECD experimental del compost **184b** (gris), sintetitzat amb **XXXVI**, i mesurat a $1.0 \cdot 10^{-4}$ M en MeCN a 25°C.

Per a determinar la configuració absoluta de les α -metilen- γ -lactames **191** es va procedir de manera molt similar, aplicant la mateixa simplificació estructural en els grups ester, així com emprant les mateixes combinacions de funcionals i bases de càlcul per a la simulació dels espectres de ECD teòrics. Així doncs, es va determinar que en emprar β -ICPD (**XXXVI**) com a catalitzador s'obtenen els compostos **191** amb configuració absoluta *R*.

7.6. Conclusions.

S'ha desenvolupat una metodologia per a l'alquilació al·líica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman (**154**) amb diferents nucleòfils carbonats basats en una estructura de bissulfona (**64a,b** i **65a,b**).

1. En emprar el BSM **65a** i el BDT **65b** com a nucleòfils mitjançant la catàlisi amb el lligand de Sharples (DHQD)₂AQN **XXXIV**, s'obtenen els corresponents productes al·líics alquilats **160a-m** amb rendiments (70-98% rdt.) i excessos enantiomèrics (86-94% *ee*) de bons a excel·lents.
2. En assajar la dessulfonilació reductiva dels productes **160** mitjançant diferents mètodes, en cap cas es pot aïllar el producte dessulfonilat, observant en tots les proves la descomposició del producte de partida. No obstant, s'ha assajat amb èxit la hidrogenació catalítica del doble

enllaç dels compostos **160a,c,f,g,i**, obtenint els productes reduïts corresponents **162a,c,f,g,i** amb rendiments de moderats a bons (63-96% rdt.) i diastereoselectivitats moderades (1.5:1-5:1 r.d.), obtenint en tots els casos el producte *syn* com al diastereoisòmer majoritari.

3. En emprar el FBSM **64a** i el FBDT **64b** com a nucleòfils, no s'han pogut trobar unes condicions de reacció prou satisfactòries pel que fa a l'enantioselectivitat del procés. Tot i així, els millors resultats s'obtenen en utilitzar (DHQD)₂PHAL **XXVII** com a catalitzador, fent els corresponents productes al·lílics fluoroalquilats **161a** i **161b** amb bons rendiments (80% i 84% de rendiment, respectivament) i excessos enantiomèrics moderats (80% i 70% d'*ee*, respectivament). No obstant, la fluoració electrofílica dels productes anàlegs no fluorats **160a** i **160l**, mitjançant el tractament seqüencial d'aquests amb NaH i Select-F[®] (**66**), permet l'obtenció de **161a** i **161b** amb millors excessos enantiomèrics (94% i 86% d'*ee*, respectivament).
4. S'han realitzat diferents experiments per tal d'estudiar el mecanisme d'aquesta transformació. La mesura dels excessos enantiomèrics del carbonat de MBH de partida **154b** i del producte al·lílic alquilat **160a** a diferents conversions ha permès determinar que la primera etapa del procés es tracta d'una resolució cinètica entre **154b** racèmic i el catalitzador. Aquesta observació permet dur a terme la desracemització de **154b**; així, en emprar 0.5 quiv del nucleòfil **65a**, s'aïlla el substrat no reaccionat (*S*)-**154b** amb un 24% de rendiment i 99% d'excés enantiomèric.

S'ha desenvolupat una metodologia per a l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman (**154**) amb 2-fluoromalonat de dietil (**98a**) catalitzada per β-ICPD **XXXVI**, per a la síntesi enantioselectiva de compostos al·lílics fluorats (**166**).

5. La reacció forneix els productes al·lílics alquilats **166** amb rendiments de moderats a bons (72-90% rdt.) i excessos enantiomèrics molt variables: de molt dolents (32-40% *ee*) en emprar grups molt voluminosos en l'anell aromàtic del carbonat de MBH, fins a molt bons (82-90% *ee*) en emprar grups donadors d'electrons en l'anell aromàtic del carbonat de MBH. Així mateix, s'ha observat que l'enantioselectivitat del procés, a part d'estar fortament influenciada per la naturalesa electrònica i/o estèrica de l'anell aromàtic del substrat, també depèn del substituent en el grup ester

6. S'ha assajat la hidrogenació catalítica del doble enllaç de diferents productes al·líics alquilats **166**, fornint els productes reduïts **167** amb rendiments bons (74-96% rdt.) i diastereoselectivitats de bones a excel·lents (8:1->25:1 r.d.).

S'han desenvolupat dues metodologies per a la síntesi asimètrica de α -metilen- γ -lactones (**184**) i α -metilen- γ -lactames (**191**), basades en l'alquilació al·líica asimètrica de carbonats de MBH (**154**) amb 2-hidroxi- i 2-aminomalonats protegits, i la subseqüent desprotecció i lactonització/lactamització en el medi de reacció.

7. L'alquilació al·líica de diferents carbonats de MBH (**154**) amb *O*-Boc 2-hidroximalonat de dietil (**182**), seguit de tractament del cru de reacció amb TFA, forneix les α -metilen- γ -lactones **184a-g** amb bons rendiments (67-93% rdt.) i excessos enantiomèrics de moderats a excel·lents (59-93% d'*ee*). Cal destacar que simplement en emprant β -ICPD **XXXVI** o (DHQD)₂PHAL **XXVII** com a catalitzador, es poden obtenir els dos enantiòmers de **184** amb resultats similars.
8. S'ha assajat la hidrogenació catalítica del doble enllaç exocíclic de **184a**, obtenint el producte reduït *cis*-**185a** de forma quantitativa i com un sol diastereoisòmer (>25:1). També s'ha assajat la reacció de Diels-Alder entre **184a** i ciclopentadiè (**4b**), obtenint l'adducte *exo*-**186a** amb un 91% de rendiment i total diastereoselectivitat (>25:1).
9. La reacció entre diferents carbonats de MBH (**154**) i 2-aminomalonat de dietil *N*-protegit (ja sigui protegit com a Boc (**189a**) o com a Fmoc (**189b**)), seguit de desprotecció del cru de reacció i lactamització, forneix les α -metilen- γ -lactames **191** i les α -metilen- γ -lactames aquirals **192** com una mescla de productes. Malgrat que en emprar DABCO **XLII** com a catalitzador la regioselectivitat del procés es total en favor a la formació dels productes desitjats **191**, en emprar diferents bases de Lewis quiral per promoure la transformació asimètrica s'obtenen resultats molt variables, tant en termes de regioselectivitat com d'enantioselectivitat, sent el millor catalitzador la β -ICPD **XXXVI**. Així s'ha determinat que el resultat d'aquesta transformació està fortament influenciat per la naturalesa de la base, la substitució en l'anell aromàtic de **154**, i el protector del grup amino de **189**. Per tal d'explicar la regioselectivitat observada, s'ha proposat dos possibles camins de reacció competitiu; el que forneix **191** transcórrer a través d'un mecanisme $S_N2'-S_N2'$, mentre que el que forneix **192** transcórrer a través d'un mecanisme S_N2' .

10. S'han assajat diferents reaccions sobre el doble enllaç exocíclic de **191a**, com ara la hidrogenació catalítica per fornir *cis*-**195a** amb un 91% de rendiment i com un únic diastereoisòmer; la reacció de Diels-Alder amb ciclopentadiè (**4b**) per fornir l'adducte **196a** amb un 58% de rendiment i una relació 3.5:1 *exo/endo*; i l'epoxidació amb *m*-CPBA per fornir l'epòxid espirànic **197a** amb un 79% de rendiment i 10:1 de r.d. Així mateix, s'ha assajat la saponificació i descarboxilació de **191a** per fornir l'àcid carboxílic **198a** que posseeix dos centres estereogènics, amb un 78% de rendiment i com una mescla 2.5:1 *trans/cis*.

Capítol 8. Sumari i conclusion



Capítol 8. Sumari i conclusions

1. S'ha desenvolupat una metodologia per a la desimetrització de ciclohexanones 4-substituïdes mitjançant reacció aldòlica directa amb aldehids aromàtics, promoguda per un nou sistema catalític basat en prolina no modificada i la tiourea aquiral **XIf**, en solució de toluè. La reacció forneix els aldols amb bons rendiments (65-87% rdt.), diastereoselectivitats de moderades a bones (7:2:0:0->25:1 r.d.) i excessos enantiomèrics excel·lents (94-99% *ee*). Els estudis mecanístics mostren que en les condicions de reacció el paper de la tiourea no és el de la solubilització directa de la prolina, sinó el de promoure la formació de dues espècies solubles catalítiques (l'oxazilidinona bicíclica **58** i l'isomer zwitteriònic **59**) derivades de la reacció entre la prolina i la cetona.
2. S'ha desenvolupat una metodologia per a l'addició de Michael de fluorobis(fenilsulfonil)metà (**64**) a aldehids α,β -insaturats mitjançant activació per ió imini, catalitzada pel derivat trimetilsilílic del difenilprolinol (**IIIa**), en solució de toluè a 4°C. En tots els exemples assajats s'han obtingut els adductes d'addició conjugada **79** amb excessos enantiomèrics excel·lents (90-96% *ee*). A partir dels adductes **79a,b,e** s'han sintetitzat els alcohols γ -fluorats **81a,b,e** en dues etapes sintètiques, consistents en reducció de l'aldehid i subseqüent dessulfonilació reductiva amb Mg/MeOH. Els compostos **81** poder ser vistos com els productes d'addició conjugada asimètrica formal de l'anió fluorometil sobre aldehids α,β -insaturats.

3. D'una manera similar, l'addició de Michael del 2-fluoromalonat de dietil a diferents aldehids α,β -insaturats catalitzada per **IIIa** en CH_2Cl_2 a temperatura ambient, i en presència un equivalent molar d'AcONa, forneix els adductes fluorats **102** amb excessos enantiomèrics excel·lents (93-96% *ee*) i amb rendiments de moderats a bons (66-78% rdt.).
4. S'ha assolit la síntesi estereoselectiva d'oxindoles espirànics amb tres centres estereogènics consecutius mitjançant un procés en cascada Michael-Michael-aldòlica, emprant oxindoles no substituïts a la posició 3 com a reactius doblement nucleofílics, aldehids α,β -insaturats i **IIIa** com a catalitzador. En emprar aldehids α,β -insaturats aromàtics, s'han obtingut els oxindoles espirànics **118** corresponents amb rendiments de moderats a bons (53-90% rdt.) i com a un sol estereoisòmer (>25:1 r.d., >99% d'*ee*). Aquesta metodologia s'ha estès a d'altres heterocicles, com ara la benzofuran-2(3*H*)-ona (**119**), la benzofuran-3(2*H*)-ona (**120**), la pirazolona **121** o l'oxazolona **122**, obtenint els compostos espirànics **123-126** corresponents amb rendiments de moderats a bons (50-85% rdt.), excessos enantiomèrics molt bons (93->99% d'*ee*) i una diastereoselectivitat molt influenciada per la naturalesa del nucleòfil.
5. S'ha demostrat que la reacció en cascada addició de Michael/ α -alquilació entre 2-bromo-cetoesters i aldehids α,β -insaturats, també catalitzada per l'amina **IIIa**, dóna lloc als formilciclopropanes **132** amb tres centres estereogènics, un d'ells quaternari, amb rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents i bones diastereoselectivitats, especialment en emprar enals aromàtics.
6. S'ha desenvolupat una metodologia per a la síntesi asimètrica de 3-aminoxindoles tetrasubstituïts mitjançant reacció nitrosoaldòlica entre oxindoles 3-substituïts no protegits i nitrosobenzè, promoguda per un catalitzador bifuncional amina terciària/tiourea (catalitzador de Takemoto, **IV**). La reacció forneix els productes *N*-alquilats **141** amb total regioselectivitat, amb bons rendiments (54-96% rdt.) i amb excessos enantiomèrics moderats (23-72% *ee*). En alguns casos, el producte de reacció oxiaminat precipita en el medi de reacció. Això permet, mitjançant simple filtració al buit, l'obtenció dels 3-aminoxindoles sense necessitat de més purificació, i amb un increment destacable de l'excés enantiomèric (fins a *ee* > 99%).

7. S'han estudiat diverses metodologies per a l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman amb diferents nucleòfils carbonats basats en una estructura de bissulfona. En emprar el bis(fenilsulfonyl)metà **65a** i la bissulfona cíclica **65b** com a nucleòfils, mitjançant la catàlisi del lligand de Sharpless (DHQD)₂AQN **XXXIV**, s'obtenen els corresponents productes al·lílics alquilats **160** amb rendiments (70-98% rdt.) i excessos enantiomèrics (86-94% *ee*) de bons a excel·lents. La dessulfonilació reductiva d'aquests compostos no funciona, conduint només a la descomposició del producte de partida. En emprar les fluorobissulfones **64a** i **64b** com a nucleòfils, no s'han pogut trobar unes condicions de reacció prou satisfactòries pel que fa a l'enantioselectivitat del procés. Tot i així, els millors resultats s'obtenen en utilitzar (DHQD)₂PHAL **XXVII** com a catalitzador, fent els corresponents productes al·lílics fluoroalquilats **161** amb bons rendiments i amb excessos enantiomèrics moderats. No obstant, la fluoració electrofílica dels productes **160** mitjançant el seu tractament seqüencial amb NaH i Select-F® (**66**), permet l'obtenció dels productes fluorats **161** amb millors excessos enantiomèrics. S'ha desenvolupat també una metodologia per a l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de Morita-Baylis-Hillman amb 2-fluoromalonat de dietil catalitzada per β-ICPD **XXXVI**, per a la síntesi enantioselectiva de compostos al·lílics fluorats **166** amb rendiments de moderats a bons i amb enantioselectivitats variables.
8. S'han desenvolupat dues metodologies per a la síntesi asimètrica de α-metilen-γ-lactones i α-metilen-γ-lactames, basades en l'alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-hidroxi- i 2-aminomalonats protegits, desprotecció *in situ* i subseqüent lactonització/lactamització. L'alquilació al·lílica de diferents carbonats de MBH amb *O*-Boc 2-hidroximalonat de dietil seguida de tractament del cru de reacció amb TFA, forneix les α-metilen-γ-lactones **184** amb bons rendiments (67-93% rdt.) i excessos enantiomèrics de moderats a excel·lents (59-93% d'*ee*). Cal destacar que simplement emprant β-isocupreidina **XXXVI** o (DHQD)₂PHAL **XXVII** com a catalitzadors, es poden obtenir els dos enantiòmers d'una α-metilen-γ-lactona amb resultats similars. La reacció entre diferents carbonats de MBH i 2-aminomalonat de dietil *N*-protegit (ja sigui en forma de *N*-Boc o de *N*-Fmoc), seguida de desprotecció *in situ* i lactamització, forneix les α-metilen-γ-lactames desitjades **191** i les α-metilen-γ-lactames aquirals **192** com una mescla de productes. Malgrat que en emprar DABCO **XLII** com a catalitzador la regioselectivitat del

procés es total en favor a la formació dels productes desitjats **191**, en emprar diferents bases de Lewis quirals per promoure la transformació asimètrica s'obtenen resultats molt variables, tant en termes de regioselectivitat com d'enantioselectivitat, sent el millor catalitzador la β -isocupreidina **XXXVI**.

Capítol 9. Part experimental



Capítol 9. Part experimental

9.1. Mètodes generals.

Les reaccions, a menys que s'indiqui el contrari, s'han dut a terme sense atmosfera inert. Els dissolvents anhidres (CH_2Cl_2 , Et_2O i THF) han sigut destil·lats mitjançant els procediments estàndards.¹⁸² Els altres dissolvents (toluè, EtOH, AcOEt, hexà, etc.) s'han emprat directament provinents de les cases comercials Panreac, Scharlab i Aldrich.

Els experiments han sigut monitoritzats mitjançant cromatografia en capa prima (CCP) analítica en plaques de SiO_2 /alumini amb indicador de fluorescència (Merck 60 F₂₅₄). En les purificacions mitjançant cromatografia en columna s'ha emprat sílice gel com a fase estacionària, emprant mesclures de *n*-hexà/AcOEt de diferents gradients com a eluent.

Els espectres d'RMN han sigut adquirits a temperatura ambient en els aparells Varian-Mercury 400, Varian-Unity 300 i Bruker 250. Els espectres de ¹H-RMN han sigut referenciats utilitzant TMS com a estàndard intern (δ (ppm)=0.0). Els espectres de ¹³C-RMN han sigut referenciats amb els pics residuals del dissolvent (CHCl_3 : δ (ppm)=77.3 ppm, DMSO-*d*₆: δ (ppm)=39.5).

¹⁸³ Els espectres de ¹⁹F-RMN han sigut referenciats directament per l'espectròmetre, sense emprar cap referència externa.

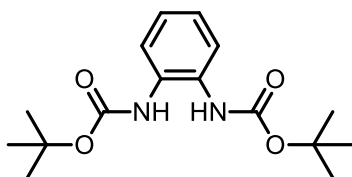
Els punts de fusió han sigut mesurats en un aparell Gallenkamp. Els espectres de masses d'alta resolució (HRMS) han sigut enregistrats emprant ionització per electroesprai (ESI). Els espectres d'infraroig (IR) han sigut enregistrats en els espectrofotòmetres de transformada de

Fourier Nicolet 510 FT-IR i Jasco FT/IR-4200. L'anàlisi per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) han sigut enregistrats en els aparells Shimadzu LC-20AD detector UV/Vis SPD-10A i Shimadzu LC-20AD detector Diode Array SPD-M20A, amb les columnes de fase estacionària quirals Dialcel Chiralcel® AD, OD, OJ i Dialcel Chiralpak® IA, IB, IC. El poder rotatori s'ha mesurat a temperatura ambient en un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC a la línia D de sodi (concentració en g/100 mL).

9.2. Capítol 3. Estudi de la reacció aldòlica catalitzada pel sistema prolina-tiourea

9.2.1. Capítol 3.2. Desimetrització de ciclohexanones 4-substituídes mitjançant reacció aldòlica directa catalitzada pel sistema prolina-tiourea

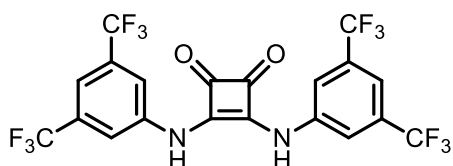
Procediment experimental per a la síntesi dels cocatalitzador XIa, XIc i XIId



1,2-Fenilendicarbamat de di-*tert*-butil (XIa).¹⁸⁴

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 540 mg d'*o*-fenilendiamina (5.0 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL d'EtOH s'afegeixen 2.39 g de (Boc)₂O (11.0 mmol, 2.2 equiv.) i la mescla resultant es deixa reaccionar a temperatura ambient fins a total consumpció del producte de partida (2 h). El dissolvent s'elimina a pressió reduïda i el cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt=1:1 com a eluent, per obtenir el producte desitjat com a un sòlid blanc amb un 95% de rendiment (1.46 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)=7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.89 (sa s, 2H), 1.49 (s, 18H).

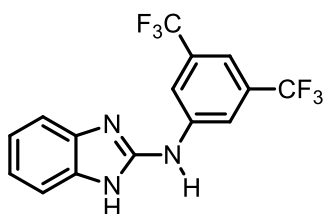


3,4-Bis((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (XIc).^{65a}

A un matràs de fons rodó que conté una solució de 853 mg de 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona (5.0 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL de CH₂Cl₂ s'afegeixen 2.53 g de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (11.0 mmol, 2.2 equiv.) i la solució resultant es deixa reaccionar a reflux durant tota la nit, precipitant el producte desitjat. Un cop refredat,

el cru de reacció es filtra per aïllar el producte com a un sòlid blanc amb un 53 % de rendiment (1.43 g).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta(\text{ppm})= 10.6$ (2H, s), 7.88 (4H, s), 7.70 (2H, s).



N-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (XId).

En un matràs de fons rodó proveït d'un refrigerant de Dimroth es dissolen 182 mg d'*o*-fenilendiamina (1.5 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL d'AcOEt, s'hi afegeixen a poc a poc 343 mg de 1-isotiocianat de 3,5-bis(trifluorometil)fenil (1.5 mmol, 1.0 equiv.) i la mescla resultant es porta a reflux durant 45 min. Un cop s'ha consumit tot el producte de partida (controlat per CCP) es refreda la mescla de reacció, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i es purifica mitjançant cromatografia en columna emprant gel de sílice i una mescla de *n*-hexà/AcOEt=9:1 com a eluent, per obtenir l'1-(2-aminofenil)-3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)tiourea (XId') com a sòlid blanc amb un 89% de rendiment (506 mg).

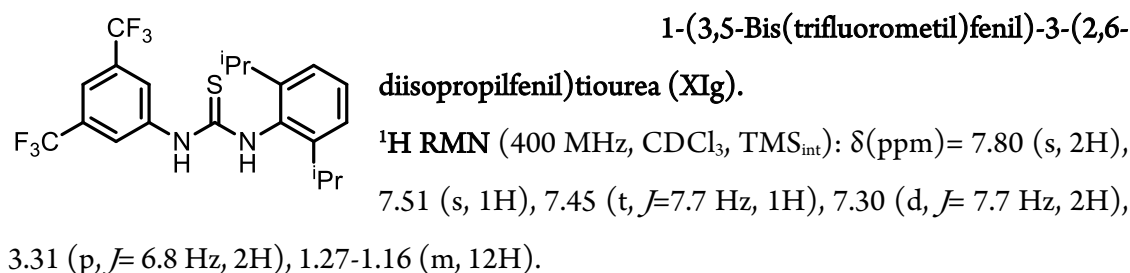
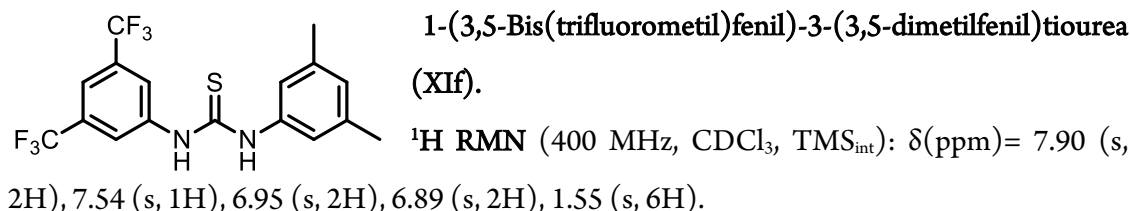
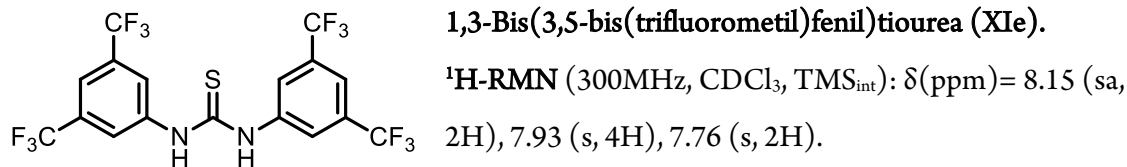
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 8.01$ (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 2H).

En un matràs de fons rodó es dissolen 506 mg del compost XId' (1.3 mmol, 1.0 equiv.) en 12 mL d'una mescla d'*n*-hexà/EtOH=2:1 i s'hi afegeixen, en una porció, 3.9 g d'HgO (18.2 mmol, 14.0 equiv.). La mescla resultant es manté a reflux durant 1 h. Un cop freda, la mescla de reacció es filtra per aïllar el precipitat format i les aigües mares es purifiquen mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant toluè com a eluent. S'obté el compost XId amb un 60% de rendiment (207 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.84$ (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H).

Procediment general per a al síntesi de les tiourees XIe-g^{65b-d}

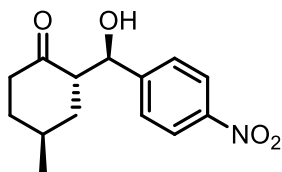
En un matràs de fons rodó proveït d'un refrigerant de Dimroth es dissolen 5.0 mmol de l'amina desitjada (1.0 quiv.) i 5.0 mmol d'isotiocianat de 3,5-bis-(trifluorometil)fenil (1.0 equiv.) en 30 mL de toluè, i la mescla resultant s'agita a reflux durant tota la nit per fornir un precipitat blanc. El precipitat es filtra i s'asseca a la línia de buit per obtenir la tiourea desitjada.



Procediment general per a la desimetrització de les ciclohexanones 4-substituídes mitjançant reacció aldòlica directa

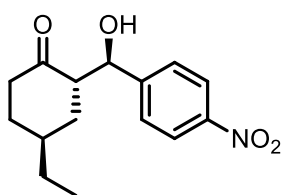
En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 5.0 mmol de la cetona **53a-f** (10.0 equiv.), 11.5 mg d'L-prolina **I** (0.1 mmol, 0.2 equiv.), 39.2 mg de cocatalitzador **XI f** (0.1 mmol, 0.2 equiv.), 2 mL de toluè i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 30 min. Seguidament s'hi afegeixen, en una porció, 0.5 mmol de l'aldehid **35a-g** (1.0 equiv.) i la mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient. Un cop la reacció ha acabat (controlat per ¹H-RMN) el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent, per obtenir l'aldol **54a-j** desitjat.⁶¹

Els productes **54a-j** racèmics s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant DL-prolina (**I**) com a catalitzador.



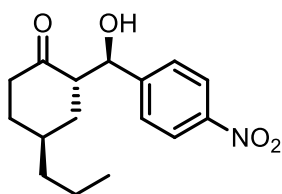
(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)-4-metilciclohexanona (54a).

Sòlid groc, 85% rdt., 10:1:0:0 r.d., 99% *ee*. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)=8.23-8.18 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 4.92 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 3.89-3.82 (sa, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.33-1.37 (m, 1H), 1.05 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 19.5 min (minor.) i 21.9 min (major.).



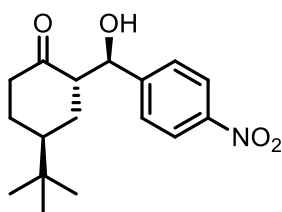
(2*S*,4*S*)-4-Etil-2-((*R*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (54b).

Sòlid blanquinós, 65% rdt., 11:2:0:0 r.d., 94% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.33-8.12 (m, 2H), 7.51 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 4.92 (dd, *J*₁= 8.4Hz, *J*₂= 2.2Hz, 1H), 3.90 (sa, 1H), 2.68 (ddd, *J*₁= 11.6Hz, *J*₂= 8.6Hz, *J*₃= 6.1 Hz, 1H), 2.56-2.32 (m, 2H), 1.89 (ddd, *J*₁= 7.4Hz, *J*₂= 6.5Hz, *J*₃= 4.0 Hz, 2H), 1.73 (tt, *J*₁= 7.7Hz, *J*₂= 4.4Hz, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 0.81 (t, *J*₁= 7.4 Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 22.6min (minor.) i 25.6 min (major.).



(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)-4-propilciclohexanona (54c).

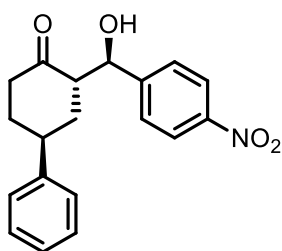
Sòlid groc, 80% rdt., 4:1:0:0 r.d., 96% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.22-8.19 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 4.91 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 3.93 (sa, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.38-1.16 (m, 5H), 0.86 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IC, , *n*-hexà/IPA=80:20, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 20.5min (minor.) i 24.2 min (major.).



(2*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butil)-2-((*R*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (54d).

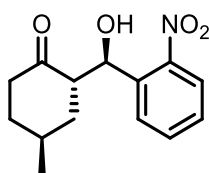
Sòlid blanquinós, 69% rdt., 7:2:1:0 r.d., 97% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.24-8.21 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 2H), 4.96 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 3.63 (sa, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H),

1.62-1.40 (m, 4H), 0.78 (s, 9H). **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, λ =254 nm, 1mL/min): t_R = 19.8 min (minor.) i 21.9 min (major.).



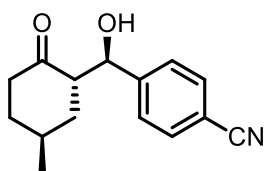
(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)-4-fenilciclohexanona (54e).

Sòlid groc, 83% rdt., 11:2:0:0 r.d., 97% *ee*. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.24-8.21 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.05 (dd, J_1 = 3Hz, J_2 = 8.8Hz, 1H), 3.70 (d, J = 3.0Hz, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H). **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=80:20, λ =254 nm, 1mL/min): t_R = 15.5 min (minor.) i 19.1 min (major.). $[\alpha]_D$ = +15.2 (C= 1.2, CHCl₃).



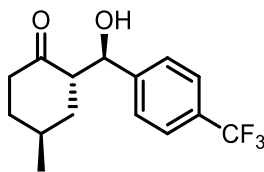
(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(2-nitrofenil)metil)-4-metilciclohexanona (54f).

Sòlid groc, 86% rdt., 12:1:0:0 r.d., 97% *ee*. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.84-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 5.42 (d, J = 7.2Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.9Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, λ =254 nm, 1mL/min): t_R = 14.5 min (minor.) i 19.7 min (major.).



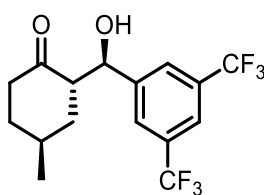
4-((*R*)-Hidroxi((1*S*,5*S*)-5-metil-2-oxociclohexil)metil)benzoniitril (54g).

Sòlid groc, 68% rdt., 7:2:0:0 r.d., 99% *ee*. **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.66-7.63 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 4.85 (dd, J_1 = 8.7Hz, J_2 = 3.3Hz, 1H), 3.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.9Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=95:5, λ =220 nm, 1mL/min): t_R = 49.2 min (major.) i 53.3 min (minor.).



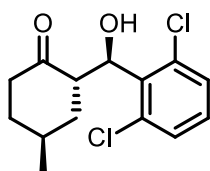
(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-metilciclohexanona (54h).

Sòlid blanc, 86% rdt., 24:3:1:0 r.d., 99% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)=7.61 (d, *J*=8.1Hz, 2H), 7.44 (d, *J*= 8.1Hz, 2H), 4.88 (dd, *J*₁= 8.7Hz, *J*₂=2.7Hz, 1H), 3.78 (d, *J*= 3.1Hz, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.05 (d, *J*= 6.9Hz, 3H). **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=80:20, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 7.2 min (minor.) i 8.2 min (major.).



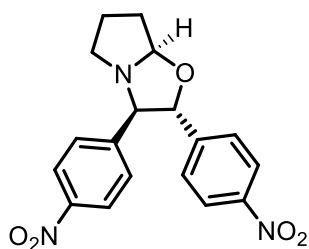
(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)-4-metilciclohexanona (54i).

Sòlid blanc, 74% rdt., 5:1:0:0 r.d., 95% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.82-7.78 (m, 3H), 4.93 (d, *J*= 8.5Hz, 1H), 4.00 (sa, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.07 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H). **HPLC** (Chiralcel® OD, *n*-heptà/IPA=95:5, λ=254 nm, 1mL/min): t_R=7.9 min (minor.) i 9.5min (major.).



(2*S*,4*S*)-2-((*R*)-(2,6-Diclorofenil)(hidroxi)metil)-4-metilciclohexanona (54j).

Sòlid blanc, 87% rdt., >25:1:1:1 r.d., 96% *ee*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.33-7.25 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.47 (d, *J*= 12.0Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.06 (d, *J*= 6.9Hz, 3H). **HPLC** (Chiralcel® OJ, *n*-heptà/IPA=95:5, λ=220 nm, 1mL/min): t_R=8.9 min (minor.) i 10.1min (major.). [α]_D=-66.3 (C= 1.3, CHCl₃).

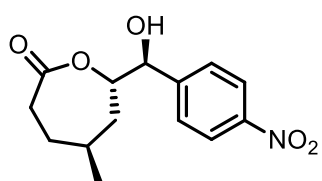


(2*R*,3*R*,7*aS*)-2,3-Bis(4-nitrofenil)hexahidropirrole[2,1-b]oxazol (52).

En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 23 mg de L-prolina I (0.2 mmol, 1.0 equiv.), 60 mg de *p*-NO₂-benzaldehyd **35b** (0.4 mmol, 2.0 equiv.) en 1 mL de toluè. A la

mescla resultat s'hi afegeixen 0.02 mmol de les tiourees **XIe-g** (0.1 equiv.) i es deixa agitant a temperatura ambient durant 36 h. Seguidament, la reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent, per aïllar el producte **52**^{50,51} com una mescla racèmica *trans/cis*, sent el *trans* majoritari.

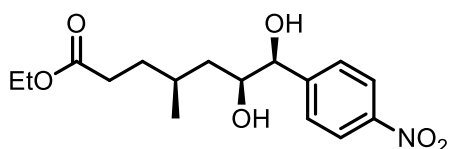
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.13-8.08 (m, 4 H), 7.36-7.30 (m, 4 H), 5.27 (m, 1 H), 4.63 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 3.78 (d, J= 7.94 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 1 H), 2.81-2.77 (m, 1 H), 2.17-2.04 (m, 3 H), 1.85-1.78 (m, 2 H).



(*5S,7S*)-7-((*S*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)-5-metioxepan-2-ona (**56a**).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 92 mg del compost **54a** (0.35 mmol, 1.0 equiv.) en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Seguidament s'hi afegeixen 59 mg de NaHCO₃ (0.7 mmol, 2.0 equiv.), 183 mg de *m*-CPBA (1.05 mmol, 3.0 equiv.) i la solució resultant s'agitant a temperatura ambient fins a consumpció total de **54a** (controlat per CCP). El cru de reacció es tracta amb 10 mL d'una solució aquosa saturada de Na₂S₂O₃, s'extreu tres cops amb 5 mL d'AcOEt, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El producte cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir la lactona **56a** com un sòlid blanc amb un 80% de rendiment.

Sòlid blanc. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)=8.24-8.21 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 4.78 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H), 0.9 (d, J= 6.9 Hz, 3H).



(*4S,6S,7S*)-6,7-Dihidroxi-4-metil-7-(4-nitrofenil)heptanoat d'etil (**57a**).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté 3 mL d'EtOH absolut s'afegeixen 14 mg de Na (0.57 mmol, 2.0 equiv.) i es deixa agitar fins a la dissolució completa del sodi. Acte seguit s'hi addiciona una solució de 80 mg **56a** (0.28 mmol, 1.0 equiv.) en 3 mL d'EtOH absolut i s'agita a temperatura ambient durant 1h. Un cop tot el producte de partida s'ha consumit (controlat per CCP) es dilueix la mescla de reacció

amb 5 mL d'aigua, s'extreu tres cops amb 5 mL d'AcOEt, el combinat de les fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt=2:1 com a eluent, per obtenir el compost **57a** com un oli incolor amb un 95% de rendiment.

Oli incolor. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.19-8.22 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 4.55 (d, *J*= 6.0Hz, 1H), 4.07-4.15 (q, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.24 (t, *J*= 7.2Hz, 3H), 1.07-1.16 (m, 2H), 0.99 (d, *J*= 6.6Hz, 3H).

9.2.2. Capítol 3.3. Estudi del sistema catalític prolina-tiourea en la reacció aldòlica directa intramolecular

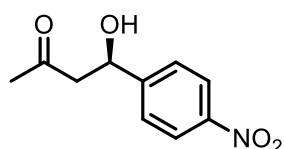
Procediment experimental per l'estudi dels efectes no lineals en la reacció aldòlica entre l'acetona (1a) i els aldehids aromàtics 35b i 35h, catalitzada pel sistema prolina-tiourea.

a. En absència de tiourea.

En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueix una mostra de prolina (I) anhidre de diferent puresa enantiomèrica (6 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv. per a **35b** ó 17 mg, 0.15 mmol, 0.3 equiv. per a **35h**), 2 mL d'una solució toluè/acetona= 5:1 i s'agita a temperatura ambient durant 2 h. Acte seguit s'hi afegeixen 0.5 mmol de l'aldehid **35b** ó **35h** (1.0 equiv.) en una porció. Després de 20h (per a **35b**) o 10 dies (per a **35h**) la conversió de la mescla de reacció es mesura mitjançant ¹H-RMN i la puresa enantiomèrica de l'aldol corresponent **3i** ó **3j** es mesura mitjançant HPLC quiral.

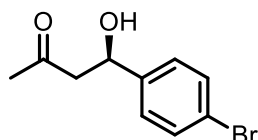
b. En presència de la tiourea XIg.

En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 6 mg de prolina (I) anhidre de diferent puresa enantiomèrica (0.05 mmol, 0.1 equiv.), 22 mg de la tiourea **XIg** (0.05 mmol, 0.1 equiv.), 2 mL d'una solució toluè/acetona= 5:1 i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient durant 2 h. Acte seguit s'hi afegeixen 0.5 mmol de l'aldehid **35b** ó **35h** (1.0 equiv.) en una porció. Després de 20 h, la conversió de la mescla de reacció es mesura mitjançant ¹H-RMN i la puresa enantiomèrica de l'aldol corresponent **3i** ó **3j** es mesura mitjançant HPLC quiral.



(R)-4-Hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (3i).^{3,33}

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.20 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*= 7.0 Hz), 5.25 (m, 1H), 3.56 (d, *J*= 3.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). HPLC (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, λ=245nm, 1mL/min): t_R=9.1 min (minor.) i 9.5 min (major.).



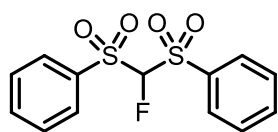
(R)-4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-2-butanona (3j).^{3,33}

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.39 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 5.01 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 4.07 (sa, 1H), 2.78 (dd, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 9,0 Hz, 2H), 2.66 (dd, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 3.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). HPLC (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=99:1, λ=262nm, 1mL/min): t_R=57.4 min (minor.) i 60.8 min (major.).

9.3. Capítol 4. Addicions de Michael a aldehids α,β-insaturats per a l'obtenció de compostos fluorats

9.3.1. Capítol 4.2. Addició de fluorobis(fenilsulfonyl)metà a aldehids α,β-insaturats: β-fluorometilació d'enals

Preparació dels productes de partida



Fluorobis(fenilsulfonyl)metà (64a)⁸⁵

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté 25 mL de THF anhidre s'afegeixen 270 mg de NaH (dispersió 60% en oli mineral, 6.75 mmol, 1.0 equiv.). Acte seguit, a 0°C i sota atmosfera de nitrogen, s'hi afegeixen 2.0 g de bis(fenilsulfonyl)metà **65a** (6.75 mmol, 1.0 equiv.). La mescla de reacció resultant s'agita durant 30 min a temperatura ambient. Seguidament s'hi afegeix una solució de 2.87 g de Select-F® **66** (8.1 mmol, 1.2 equiv.) en 5 mL de MeCN i la solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 3 h. Passat aquest temps s'hi afegeixen 25 mL d'una solució aquosa saturada de NH₄Cl. Es separen les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb 15 mL de CH₂Cl₂, el combinat de fases orgàniques es renta amb una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca

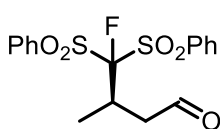
amb MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte **64a** com un sòlid blanc amb un 60% de rendiment (1.27 g).

Sòlid blanc. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.95-8.05 (d, *J*= 7.6 Hz, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 4H), 5.70 (d, *J*= 45.8 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 135.4, 134.9, 129.8, 129.2, 105.3 (d, *J*= 263.4Hz). ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃, CFCl₃): δ (ppm)= -167.2 (d, *J*= 45.8 Hz).

Procediment general per a l'obtenció dels productes 79a-j

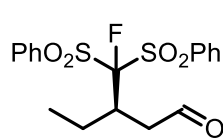
En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 79 mg de fluorobis(fenilsulfonil)metà **64a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) i 16 mg del catalitzador (*S*)-**IIIa** i 2 mL de toluè. Acte seguit, s'hi afegeixen 0.375 mmol de l'aldehid α,β-insaturat **5b-k** (1.5 equiv.) i la mescla resultant s'agita a 4°C durant 1-4 dies fins a consumpció total del nucleòfil (controlat per ¹H-RMN). El cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice i mescles de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent.

Els productes **79a-j** racèmics s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant el catalitzador **IIIa** en forma racèmica.

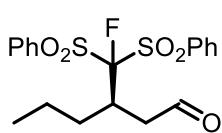


(*R*)-4-Fluoro-3-metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (**79a**).

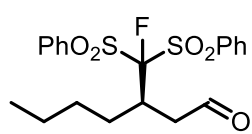
Oli incolor, 96% rdt., 96% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.88 (m, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 6H), 3.73 (dd, *J*₁= 19.1 Hz, *J*₂= 2.1 Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.19 (dd, *J*₁= 19.1 Hz, *J*₂= 9.6 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J*₁= 6.9 Hz, *J*₂= 1.7 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 198.5, 135.3, 135.2, 131.0, 129.0, 128.9, 116.0 (d, *J*= 256.0 Hz), 45.3 (d, *J*= 5.7 Hz), 31.4 (d, *J*= 18.7 Hz), 14.9 (d, *J*= 8.4 Hz). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -134.7 **HRMS** (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₁₇H₂₁FNO₅S₂]⁺: 402.0840; trobat: 402.0837. **HPLC**: (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=85:15, λ=254nm, 1mL/min):tr: 42.5 min (major.) i 45.0 min (minor.). [α]_D= -65 (c= 0.5, CHCl₃).

**(R)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)pentanal (79b).**

Oli incolor, 87% rdt., 94% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.98 (m, 1H), 8.20-7.70 (m, 10H), 3.92 (dd, *J*₁= 19.5 Hz, *J*₂= 3.9 Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.19 (dd, *J*₁= 19.5 Hz, *J*₂= 6.6 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.05 (t, *J*= 7.7 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 198.7, 135.2, 131.1, 131.0, 129.5, 129.4, 115.8 (d, *J*= 266.0 Hz), 43.8 (d, *J*= 5.7 Hz), 37.4 (d, *J*= 17.2 Hz), 23.0 (d, *J*= 6.5 Hz), 12.9. ¹⁹F-RMM (376 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= -133.7 **HRMS** (ESI): Calculat per [M+Na]⁺ [C₁₈H₁₉FN₂O₅S₂]⁺: 421.055; trobat: 421.055. **HPLC**: (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=90:10, λ=254nm, 1mL/min): t_R: 27.5 min (major.) i 34.6 min (minor.). [α]_D= -61 (c= 0.6, CHCl₃).

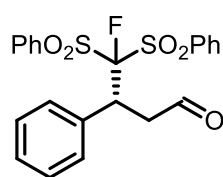
**(R)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)hexanal (79c).**

Oli incolor, 91% rdt., 90% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.72 (m, 1H), 7.80-7.50 (m, 10H), 3.69 (dd, *J*₁=19.3 Hz, *J*₂=3.8 Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.83 (dd, *J*₁= 19.5 Hz, *J*₂= 6.1 Hz, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.81 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 198.6, 135.2, 131.2, 131.1, 129.5, 128.9, 128.8, 116.3 (d, *J*= 266.0 Hz), 44.3 (d, *J*= 5.3 Hz), 35.5 (d, *J*= 16.9 Hz), 31.9 (d, *J*= 5.7 Hz), 21.5, 13.6. ¹⁹F-NMR (376 MHz., CDCl₃): δ(ppm)= -133.5 **HRMS** (ESI): Calculat per [2M+Na]⁺ [C₃₈H₄₂F₂NaO₁₀S₄]⁺: 847.1521; trobat: 847.1519. **HPLC**: (Chiralpak® IA *n*-hexà/IPA=80:20, λ=254nm, 1mL/min): t_R= 24.9 min (major.) i 33.2 min (minor.). [α]_D -47 (c= 0.4, CHCl₃).

**(R)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)heptanal (79d).**

Oli incolor, 93% rdt., 92% *ee*. ¹H-RMN(400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.72 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 4H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 4H), 3.69 (dd, *J*₁= 19.4 Hz, *J*₂=3.8 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.86 (ddd, *J*₁= 19.4 Hz, *J*₂=6.4 Hz, *J*₃= 0.9 Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 4H), 0.81 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 198.6, 135.1, 131.1, 131.0, 131.0, 128.8, 128.8, 116.2 (d, *J*= 266.0 Hz), 44.3 (d, *J*= 6.0 Hz), 35.7 (d, *J*=17.0 Hz), 30.4, 29.6 (d, *J*= 6.0 Hz), 22.2, 13.8. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -133.4. **HRMS** (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₂₀H₂₄O₅FS₂]⁺: 427.1043; trobat: 427.1045. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-

hexà/IPA=95:5, $\lambda=254$ nm, 1.0 mL/min): $t_R=20.3$ min (minor.) i 22.8min (major.). $[\alpha]_D=-51$ (c= 0.3, CHCl₃).

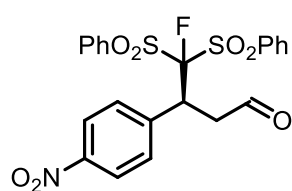


(R)-4-Fluoro-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (79e).

Compost obtingut utilitzant (R)-IIIa com a catalitzador.

Oli incolor, 93% rdt., 96% ee. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.72-9.69 (m, 1H), 8.01-7.06 (m, 15H), 4.64-4.57 (m, 1H),

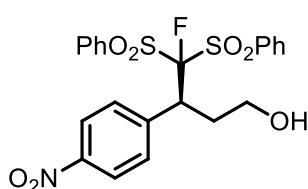
4.00-3.95 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ (ppm)= 197.5, 136.1, 135.6, 135.3, 135.2, 134.8, 134.0, 132.9, 131.1, 130.8, 130.5, 130.1, 129.4, 129.1, 128.4, 128.1, 128.0, 114.9 (d, $J=269.0$ Hz), 42.8 (d, $J=9.0$ Hz), 41.4 (d, $J=17.0$ Hz). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -128.8. HRMS (ESI): Calculat per $[M+Na]^+$ [C₂₂H₁₉FN₂O₅S₂]⁺: 469.055; trobat: 469.0548. HPLC: (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=95:5, $\lambda=200$ nm, 1mL/min): t_R : 37.5 min (major.) i 48.2 min (minor.). $[\alpha]_D=+150.2$ (c= 1.0, CHCl₃).



(S)-4-Fluoro-3-(4-nitrofenil)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (79f).

Goma groga. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.74 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.86-7.73 (m, 5H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.68 (dt, $J_1=2.9$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ (ppm)= 196.7, 147.5, 140.7, 140.7, 140.6, 135.7, 135.6, 135.3, 133.5, 131.5, 131.2, 131.2, 131.2, 129.5, 129.4, 128.6, 123.0, 114.1 (d, $J=266.0$ Hz), 42.8, 41.3 (d, $J=20.0$ Hz). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= -129.8. HRMS (ESI): Calculat per $[M+Na]^+$ [C₂₂H₁₈FNNaO₇S₂]⁺: 514.0401; trobat: 514.0396. $[\alpha]_D=-107.3$ (c= 1.0, CHCl₃).

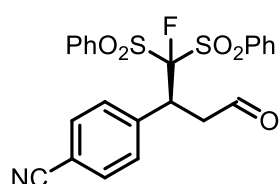


(S)-4-Fluoro-3-(4-nitrofenil)-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (80f).

Goma groga, 66% rdt., 92% ee. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.12-8.02 (m, 2H), 7.95-7.74 (m, 5H), 7.65-

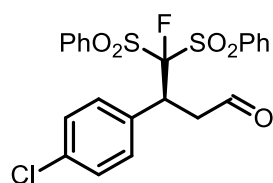
7.63 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ (ppm)= 147.6, 149.9, 136.3, 135.5, 135.1, 134.1, 133.6, 132.0, 131.2, 131.0, 130.2, 129.2, 128.6, 126.9, 124.0, 123.6, 123.1, 114.7 (d, $J=266.2$ Hz), 59.2, 44.8 (d, $J=$

17.1 Hz), 31.0 (d, $J = 1.6$ Hz). **^{19}F -RMN** (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -127.4$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+ [\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_7\text{S}_2]^+$: 516.0557; trobat: 516.0557. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=80:20, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 19.5$ min (major.) i 30.1 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -90.5$ ($c = 0.86$, CHCl_3).



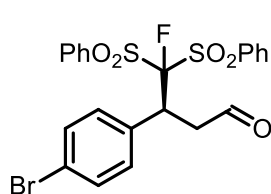
(S)-4-(1-Fluoro-4-oxo-1,1-bis(fenilsulfonil)butan-2-yl)benzonitril (79g).

Goma groga, 77% rdt., 96% ee. **^1H -RMN** (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.73$ (m, 1H), 7.87-7.62 (m, 8H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.63 (dt, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H). **^{13}C -RMN** (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 196.8, 138.7, 138.7, 135.7, 135.2, 133.5, 131.7, 131.3, 131.1, 131.1, 130.9, 130.9, 129.3, 128.6, 114.2$ (d, $J = 270.0$ Hz), 42.7 (d, $J = 2.0$ Hz), 41.4 (d, $J = 19.0$ Hz). **^{19}F -RMN** (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -131.2$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[2\text{M}+\text{Na}]^+ [\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{S}_4]^+$: 965.1113; trobat: 965.1109. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 36.0$ min (major.) i 53.9 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -187.6$ ($c = 1.4$, CHCl_3).



(S)-3-(4-Clorofenil)-4-fluoro-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (79h).

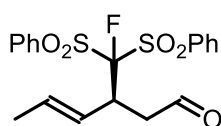
Goma groga, 64% rdt., 90% ee. **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.71$ (m, 1H), 8.01-6.98 (m, 14H), 4.57 (dt, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H). **^{13}C -RMN** (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 197.2, 135.9, 135.6, 135.5, 135.2, 135.0, 134.1, 133.9, 131.8, 131.6, 131.6, 131.1, 131.1, 130.9, 130.9, 130.1, 129.4, 129.2, 128.5, 128.2, 114.6$ (d, $J = 266.0$ Hz), 42.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 41.0 (d, $J = 19.0$ Hz). **^{19}F -RMN** (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -129.3$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+ [\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClFNaO}_5\text{S}_2]^+$: 503.0160; trobat: 503.0161. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=80:20, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 32.5$ min (minor.) i 35.6 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}} = -119.1$ ($c = 1.25$, CHCl_3).



(S)-3-(4-Bromofenil)-4-fluoro-4,4-bis(fenilsulfonil)butanal (79i).

Oli incolor, 73% rdt., 90% ee. **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.73$ (m, 1H), 7.85-7.56 (m, 8H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.62 (dt, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 197.1, 135.9, 135.6, 135.5, 135.2, 135.0, 133.9, 132.2, 132.1, 131.2, 131.1, 131.1, 130.9, 130.9, 130.1, 129.4, 129.2, 128.5, 122.4, 114.6$ (d, $J= 267.0$ Hz), 42.9 (d, $J= 3.0$ Hz), 41.0 (d, $J= 19.0$ Hz). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= -129.6$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+ [\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrFO}_5\text{S}_2]^+$: 524.9836; trobat: 524.9831. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=80:20, $\lambda= 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}= 17.0$ min (minor.) i 20.7 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}= -116.2$ ($c= 1.1$, CHCl_3).

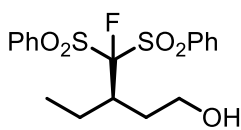


(*S,E*)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)hex-4-enal (79j).

Oli incolor, 90% rdt., 96% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.70$ (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 5.50-5.45 (m, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 1.56 (d, $J= 6.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 198.1, 135.3, 135.1, 133.0, 131.2, 131.1, 131.0, 129.3, 129.0, 128.7, 124.4, 114.7$ (d, $J= 265.3$ Hz), 53.4, 43.6 (d, $J= 3.5$ Hz), 40.0 (d, $J= 19.9$ Hz), 30.9, 17.8. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= -131.4$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FO}_5\text{S}_2]^+$: 411.0731; trobat: 411.0728. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=80:20, $\lambda= 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}= 37.5$ min (major.) i 45.4 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}= -37.2$ ($c= 0.5$, CHCl_3).

Procediment per a la reducció dels adductes de Michael 79b,e,f

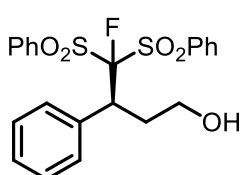
En un vial ordinari equipat amb agitació magnètics es dissolen 0.26 mmol del compost **79b,e,f** (1.0 equiv.) en 2 mL de MeOH i es refreda a 0°C. Seguidament s'hi afegeixen a poc a poc 12 mg de NaBH_4 (0.31 mmol, 1.2 equiv.) i la solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció s'aboca en una solució d'AcOEt acidificada amb unes gotes d'HCl (conc.), es separen les fases, la fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre i el dissolvent s'elimina a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 1:1 com a eluent, per obtenir els alcohols fluorats **80b,e,f**.



(*R*)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)pentan-1-ol (80b).

Oli incolor, 97% rdt. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 7.95-7.85$ (m, 4H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 3.72-3.52 (m,

2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.89 (t, $J=7.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=135.8, 135.4, 135.0, 131.1, 131.0, 128.8, 117.8$ (d, $J=267.6$ Hz), 61.3, 41.1 (d, $J=16.1$ Hz), 32.7 (d, $J=4.6$ Hz), 23.1 (d, $J=6.5$ Hz), 14.1. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-132.6$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FO}_5\text{S}_2]^+$: 383.0782; trobat: 383.0781. $[\alpha]_{\text{D}}=-53.0$ ($c=0.2$, CHCl_3).

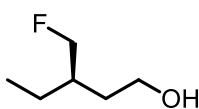


(S)-4-Fluoro-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonyl)butan-1-ol (80e).

Oli incolor, 95% rdt. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.92-7.40$ (m, 10H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.60-1.50 (sa, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=135.2, 134.7, 131.3, 131.0, 130.9, 129.0, 128.4, 128.1, 128.0, 119.2$ (d, $J=265.0$ Hz), 59.7, 45.2 (d, $J=17.7$ Hz), 31.2 ($J=1.6$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz., CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-127.1$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FO}_5\text{S}_2]^+$: 449.0887; trobat: 449.0879. $[\alpha]_{\text{D}}=-70.0$ ($c=0.2$, CHCl_3).

Procediment per a l'obtenció dels compostos 81b,e mitjançant dessulfonilació reductiva⁸⁵

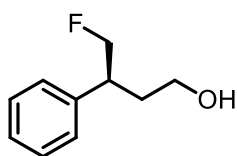
A un matràs d'Schlenk s'introdueixen 730 mg de Mg en pols (30.0 equiv) que s'activa per escalfament amb un pistola de calor sota cicles buit/argó. Un cop fred, el matràs es tapa amb un sèptum, es posa dins un bany de gel a 0°C i s'hi afegeix una solució de l'alcohol **80b,e** a dessulfonilar (1.0 equiv.) en 3 mL de MeOH. La suspensió resultant s'agita durant tota la nit. Acte seguit, s'atura la reacció afegint-hi 10 mL d'una solució aquosa saturada de NH_4Cl , s'extreu tres cops amb CH_2Cl_2 , el combinat de les fases orgàniques es renta amb una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO_4 anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclades de n -hexà/AcOEt = 2:1 com a eluent, per a obtenir els producte desulfonitzats **81b,e**.



(R)-3-(Fluorometil)pentan-1-ol (81b).

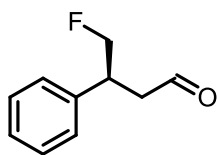
Oli incolor, 85% rdt. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=4.40$ (ddd, $J_1=47.5$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, $J_3=2.3$ Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 3H), 2.20-0.70 (m, 8H) $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=86.5$ (d, $J=168$ Hz), 61.1, 37.7 (d, $J=17.6$ Hz), 34.0 (d, $J=10.7$ Hz), 33.1, 29.3 (d, $J=20.7$ Hz). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=$

-224.7 (dt, $J_1 = 47.4$ Hz, $J_2 = 24.1$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+Na]^+ [C_6H_{13}FNaO]^+$: 145.1544; trobat: 145.1541. $[\alpha]_D = -45.0$ ($c = 0.38$, $CHCl_3$).



(S)-4-Fluoro-3-fenilbutan-1-ol (81e).

Oli incolor, 96% rdt. **¹H-RMN** (400 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.28-7.22 (m, 5H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 1H), 2.18-1.86 (m, 2H), 1.60-1.45 (sa, 1H). **¹³C-RMN** (100 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= 138.5, 126.8, 126.1, 125.2, 85.2 (d, $J = 175.2$ Hz), 58.7, 41.2 (d, $J = 18.8$ Hz), 32.6 (d, $J = 4.6$ Hz). **¹⁹F-NMR** (376 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= -218.3 (td, $J_1 = 47.5$ Hz, $J_2 = 19.8$ Hz). **HRMS**: Calculat per $[M+Na]^+ [C_{10}H_{13}FNaO]^+$: 191.0842; trobat: 191.0799. $[\alpha]_D = +10.0$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$).



(S)-4-Fluoro-3-fenilbutanal (87e).

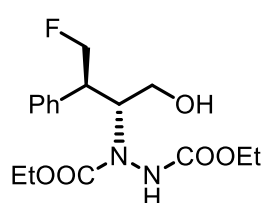
A una matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 297 mg de PCC (1.37 mmol, 1.5 equiv.) en 5 mL de CH_2Cl_2 s'afegeix una solució de 155 mg l'alcohol **81e** (0.92 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL de CH_2Cl_2 . La mescla resultant es deixa agitant a temperatura ambient durant 3 h. Un cop tot el producte de partida s'ha oxidat (controlat per CCP), la mescla de reacció es dilueix amb Et_2O , es filtra al buit a través de Celite® i s'elimina el solvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclures de *n*-hexà/ $AcOEt = 3:1$ com a eluent, per obtenir l'aldehid **87e** amb un 89% de rendiment.

Oli incolor, 89% rdt. **¹H-RMN** (400 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.75 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.68-4.41 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.00 (ddd, $J_1 = 17.5$ Hz; $J_2 = 6.6$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H) **¹³C-RMN** (100 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= 200.3, 139.1, 128.9, 127.8, 127.5, 86.2 (d, $J = 174.0$ Hz), 45.6 (d, $J = 4.0$ Hz), 40.4 (d, $J = 19.1$ Hz) **¹⁹F-RMN** (376 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= -223.9 (td, $J_1 = 47.4$ Hz, $J_2 = 19.2$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+K]^+ [C_{10}H_{11}FKO]^+$: 205.0425; trobat: 205.0338. $[\alpha]_D = +106.4$ ($c = 0.33$, $CHCl_3$)

Procediment general per a la α -aminació de 87e amb azodicarboxilat de dietil (88)⁴⁴

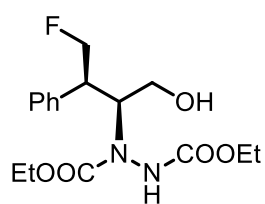
A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 61 mg de l'aldehid **87e** (0.37 mmol, 1.1 equiv.), 57 mg de azodicarboxilat de dietil (**88**, DEAD) (0.32 mmol, 1.0 equiv.),

19 mg de D- o L-prolina I (0.16 mmol, 0.5 equiv.), 2 mL de CH₂Cl₂ i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient fins a desaparició del color groguenc de la solució (propi del DEAD). Acte seguit, la reacció es dilueix amb 2 mL de MeOH, s'hi afegeixen lentament 50 mg de NaBH₄ (1.3 mmol, 4.0 equiv.) i la solució resultant es deixa agitant durant 30 minuts. La mescla de reacció s'aboca en una solució de 2 mL d'HCl 1.0 M en 20 mL d'AcOEt i es deixa agitant durant 10 min més. Finalment, la solució s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna emprant gel de sílice com a fase estacionària i una mescla de *n*-hexà/AcOEt=9:1 com a eluent, per obtenir l'aminoalcohol **89e**.



1-((2*R*,3*R*)-4-Fluoro-1-hidroxi-3-fenilbutan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilat de dietil (*anti*-89e).

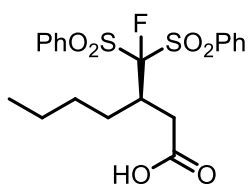
Sintetitzat emprant L-prolina I com a catalitzador. Oli incolor, 66% rdt., 10:1 r.d. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.38-7.14 (m, 5H), 6.51 (sa, 1H), 5.86 (sa, 1H), 4.90-3.90 (m, 4H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.12-2.95 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.91-0.82 (m, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 159.5, 156.4, 129.2, 129.0, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 84.5 (d, *J*= 175.2 Hz), 63.0, 62.9, 61.0, 60.3, 46.7, 46.5, 45.6, 45.5, 29.7, 14.5, 14.3. ¹⁹F-NMR (376 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= -220.4 (dt, *J*₁= 47.3 Hz, *J*₂=26.5 Hz). HRMS (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₁₆H₂₄FN₂O₅]⁺: 343.1664; trobat: 343.1665. [α]_D= -14.2 (c= 1.7, CHCl₃).



1-((2*S*,3*R*)-4-Fluoro-1-hidroxi-3-fenilbutan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilat de dietil (*sin*-89e).

Sintetitzat emprant D-prolina I com a catalitzador. Oli incolor, 61% rdt., 6:1 r.d. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.38-7.15 (m, 5H), 6.47 (sa, 1H), 5.86-5.65 (m, 1H), 4.90-3.80 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 6H). ¹³C-NMR (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 166.6, 159.5, 129.3, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 84.5 (d, *J*= 175.0 Hz), 63.2, 63.0, 62.9, 61.1, 60.5, 60.3, 46.6 (d, *J*= 18.4 Hz), 14.4, 14.4, 14.3, 14.2, 14.1. ¹⁹F-RMN (376 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= -218.8 (dt, *J*₁= 47.6 Hz, *J*₂= 19.3 Hz).

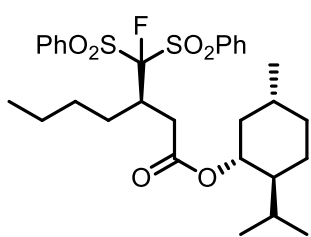
HRMS (ESI): Calculat per $[M+Na]^+ [C_{16}H_{23}FN_2NaO_5]^+$: 365.1483; trobat: 365.1487. $[\alpha]_D^{25} = -2.0$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$).



Àcid (*R*)-3-(fluorobis(fenilsulfonil)metil)heptanoic (90d).

En un vial ordinari que conté una solució de 88 mg de l'aldehid **79d** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) en 1 mL de $CHCl_3$, s'hi afegeixen seqüencialment 0.08 mL de 2-metil-2-butè (0.72 mmol, 3.6 equiv.), 0.34 mL de t -BuOH (0.32 mmol, 1.7 equiv.), 0.17 mL d' H_2O (0.88 mmol, 4.4 equiv.), 40 mg d' NaH_2PO_4 (0.32 mmol, 1.6 equiv.), 30 mg d' $NaClO_2$ (0.32 mmol, 1.6 equiv.), i la solució resultant es deixa agitant tota la nit a temperatura ambient. El cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna emprant gel de sílice com a fase estacionària i una mescla de *n*-hexà/ $AcOEt = 1:1$ com a eluent, per obtenir l'àcid **90d** quantitativament.

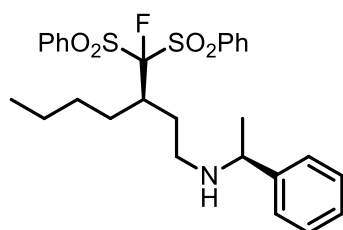
Oli incolor, >99% rdt. **1H -RMN** (400 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.93-7.83 (m, 4H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 3.41 (dd, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, $J_3 = 2.2$ Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 5H). **^{13}C -RMN** (100 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm) = 177.5, 135.4, 135.2, 135.1, 124.9, 131.2, 131.1, 131.1, 131.0, 128.8, 128.5, 115.9 (d, $J = 265.7$ Hz), 39.3 (d, $J = 16.1$ Hz), 34.0 (d, $J = 9.2$ Hz), 30.4, 29.0 (d, $J = 3.8$ Hz), 22.2, 13.8. **^{19}F -RMN** (376 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm) = -134.0. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+K]^+ [C_{20}H_{23}FKO_6S_2]^+$: 481.0557; trobat: 481.0553.



(*R*)-3-(Fluorobis(fenilsulfonil)metil)heptanoat de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil (91d).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó es dissolen 22 mg de l'àcid carboxílic **90d** (0.05 mmol, 1.0 equiv.) en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidre i s'hi afegeixen 8 mg de (-)-mentol (0.05 mmol, 1.0 equiv.). La solució resultant es refreda a $0^\circ C$ i s'hi addiciona una solució de 10 mg de DCC (0.05 mmol, 1.0 equiv.) i 1 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.1 equiv.) en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidre. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total dels productes de partida. El cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna emprant gel de sílice com a fase estacionària i una mescla de *n*-hexà/ $AcOEt = 9:1$ com a eluent, per obtenir l'ester **91d** amb un 75% de rendiment.

Oli groguenc. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.98-7.87 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 4H), 4.60 (dt, *J*₁= 10.8 Hz, *J*₂= 4.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 4.7 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J*₁= 17.1 Hz, *J*₂= 6.6 Hz, *J*₃= 2.0 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 5H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 2H), 0.98-0.77 (m, 13H), 0.70 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 171.7, 135.0, 131.2, 131.0, 128.8, 128.7, 116.4 (d, *J*= 163.0 Hz), 74.6, 46.9, 40.6, 39.8, 39.7, 34.7, 34.1, 31.3, 30.9, 30.5, 29.6, 29.2, 26.0, 23.2, 22.3, 21.9, 20.7, 16.1, 13.9. ¹⁹F-RMN (376 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= -134.0. HRMS (ESI): Calculat per [M+Na]⁺ [C₃₀H₄₁FNaO₆S₂]⁺: 603.2221, trobat: 603.2226. [α]_D= -25.2 (c= 0.5, CHCl₃).

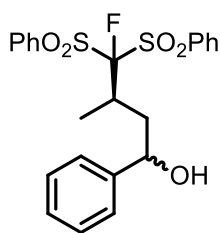


(*R*)-3-(fluorobis(fenilsulfonil)metil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)heptan-1-amina (92d).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó es dissolen 22 mg d'(*S*)-1-feniletanamina (0.18 mmol, 1.0 equiv.) i 78 mg de l'aldhid **79d** (0.18 mmol, 1.0 equiv.) en 1 mL de 1,2-dicloroetà. Seguidament, s'hi afegeixen 54 mg de NaBH(AcO)₃ (0.25 mmol, 1.4 equiv.) i la solució resultant s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total de l'aldhid. S'hi afegeixen 5 mL d'una solució de NaOH 1.0 M i la solució resultant s'extreu tres cops amb 10 mL de Et₂O. El combinat de fases etèries es renta amb 10 mL d'una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescleres de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent (de 9:1 a 6:4), per obtenir l'amina **92d** amb un 85% de rendiment.

Oli incolor. ¹H-RMN (400 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.96-7.80 (m, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.41-7.25 (m, 5H), 6.20-5.90 (sa, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 142.8, 135.8, 135.5, 135.1, 134.9, 131.4, 131.2, 131.1, 130.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.5, 126.8, 117.5 (d, *J*= 266.1 Hz), 57.7, 45.6, 40.9 (d, *J*= 15.3 Hz), 31.5, 29.7, 29.5 (d, *J*= 5.8 Hz), 29.2 (d, *J*= 5.0 Hz), 22.9, 22.2, 13.8. ¹⁹F-RMN (376 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= -132.8. HRMS

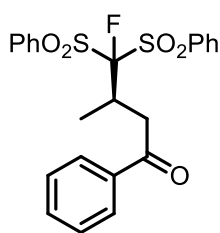
(ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{28}H_{35}FNO_4S_2]^+$: 532.1986; trobat: 532.1986. $[\alpha]_D = -14.0$ ($c = 1.7$, $CHCl_3$).



(3*R*)-4-Fluoro-3-metil-1-fenil-4,4-bis(fenilsulfonyl)butan-1-ol (93a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó, es dissolen 192 mg d'aldehid **79a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) en 2 ml de THF anhidre. La solució resultant es refreda a 0°C, s'hi afegeixen gota a gota 0.3 mL d'una solució de PhMgCl 2.0 M en THF (0.6 mmol, 1.2 equiv.) i es deixa agitant a temperatura ambient fins a total consumpció de l'aldehid (controlat per 1H -RMN). Un cop la reacció ha finalitzat s'arrefreda a 0°C i s'hi afegeixen 15 mL d'una solució aquosa saturada de NH_4Cl . La mescla de reacció s'extreu tres cops amb Et_2O , el combinat de fases etèries s'asseca amb $MgSO_4$ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant mescles de *n*-hexà/ $AcOEt = 1:1$ com a eluent. El producte final **93a** s'obté com una mescla inseparable de diastereòmers 1.3:1 amb un 94% de rendiment.

Oli incolor, 94% rdt., 1.3:1 r.d. 1H -RMN (400 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.90-7.20 (m, 30H), 4.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.48 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, 3H), 1.40 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm) = 144.1, 143.0, 134.9, 134.8, 131.1, 131.0, 130.9, 130.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 126.2, 125.7, 118.3, 115.3, 73.3, 71.3, 39.3, 35.2, 35.1, 35.0, 34.8, 14.8, 14.7, 13.7, 13.6. ^{19}F -RMN (376 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm) = -132.6, -133.3.



(*R*)-4-Fluoro-3-metil-1-fenil-4,4-bis(fenilsulfonyl)butan-1-ona (70a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 217 mg de la mescla de diastereòmers **93a** (0.47 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL de CH_2Cl_2 , s'hi afegeixen, en una porció, 152 mg de PCC (0.7 mmol, 1.5 equiv.) i la solució resultant s'agita a temperatura ambient. Un cop tot el producte de partida s'ha oxidat (controlat per CCP), la mescla de reacció es dilueix amb Et_2O i es filtra al buit a través de Celite® i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/ $AcOEt = 3:1$ com a eluent, per obtenir la cetona **70a** amb un 96% de rendiment.

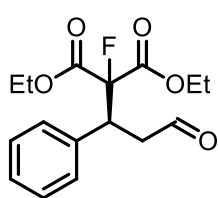
Oli incolor, 96% rdt. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 8.05\text{-}7.95$ (m, 3H), 7.87 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.80-7.45 (m, 10H), 4.00 (d, $J= 18.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J_1= 18.1$ Hz, $J_2= 9.3$ Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 1.40 (dd, $J_1= 6.7$ Hz, $J_2= 1.8\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 196.7, 136.5, 135.9, 135.2, 135.2, 133.4, 131.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.2, 116.4$ (d, $J= 266.0$ Hz), 39.6 (d, $J= 6.1$ Hz), 33.3 (d, $J= 18.1$ Hz), 14.9 (d, $J= 7.5$ Hz). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= -134.2$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FO}_5\text{S}_2]^+$: 460.0814, trobat: 460.0818. $[\alpha]_{\text{D}}= +30.4$ ($c= 1.2$, CHCl_3).

9.3.2. Capítol 4.3. Addició conjugada de 2-fluoromalonat de dietil a aldehids α,β -insaturats

Procediment general per a la síntesi dels compostos fluorats 102a-g

En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica es dissolen 0.5 mmol de l'aldehid α,β -insaturat corresponent **5f-j,l,m** (2.0 equiv.), 16 mg del catalitzador **IIIa** (0.05 mmol, 0.2 equiv.), 45 mg de 2-fluoromalonat de dietil **98a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.), 20 mg de AcONa (0.25 mmol, 1.0 equiv) en 1 mL de CH_2Cl_2 . La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 1-4 dies. Un cop s'ha consumit tot el producte de partida (controlat per $^1\text{H-RMN}$), el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescleres de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per obtenir els adductes de Michael fluorats **102a-g**.

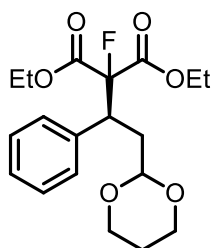
Els productes **102a-g** racèmics s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant **IIIa** en forma racèmica.



(*S*)-2-Fluoro-2-(3-oxo-1-fenilpropil)malonat de dietil (**102a**).

Oli incolor, 66% rdt., 96% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.56$ (q, $J= 1.5$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 4.40-4.24 (m, 1H), 4.33 (q, $J= 7.2$ Hz, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.05 (ddd, $J_1= 17.2$ Hz, $J_2= 9.9$ Hz, $J_3= 1.5$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J_1= 17.2$ Hz, $J_2= 5.2$ Hz, $J_3= 1.5$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J= 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 198.8, 165.5, 165.1, 164.8, 164.5, 136.4, 129.3, 129.3, 128.6, 128.1, 98.1, 95.4, 63.2, 62.5, 44.4, 43.7, 43.5, 36.9, 36.8, 13.9, 13.7$. $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-174.2$ (d, $J= 5.2$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNaO}_5]^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.1109; trobat: 333.1133. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA=

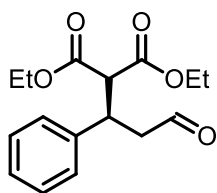
80:20, $\lambda = 220\text{nm}$, 1.0 mL/min): $t_R = 5.9\text{ min}$ (minor.) i 7.1 min (major.). $[\alpha]_D = +14.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



(S)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-1-phenylethyl)-2-fluoromalonat de dietil (104a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 155 mg de l'adducte de Michael **102a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) en 25 mL de toluè. Acte seguit s'hi addicionen 190 mg de 1,3-propandiòl **103** (2.5 mmol, 5.0 equiv.), 10 mg de *p*-TsOH·H₂O (0.05 mmol, 0.1 equiv.), es disposa un adaptador de Dean-Stark i un refrigerant de Dimroth, i la solució resultant s'agita a reflux durant tota la nit. Un cop tot l'aldehid s'ha consumit (controlat per CCP) es refreda el sistema a temperatura ambient i la solució resultant es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt = 3:1 com a eluent, per obtenir el compost acetalitzat **104a** amb un 95% de rendiment.

Oli groguenc, 95% rdt. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.35\text{--}7.17$ (m, 5H), 4.22 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.08 (dd, $J_1 = 7.8\text{ Hz}$, $J_2 = 3.2\text{ Hz}$, 2H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.88 (qd, $J_1 = 7.1\text{ Hz}$, $J_2 = 0.7\text{ Hz}$, 2H), 3.71–3.61 (m, 2H), 3.53 (qd, $J_1 = 11.9\text{ Hz}$, $J_2 = 2.5\text{ Hz}$, 2H), 2.14–1.83 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 165.44$ (d, $J = 25.6\text{ Hz}$), 164.96 (d, $J = 26.4\text{ Hz}$), 136.8, 129.4, 129.4, 128.2, 127.6, 99.8, 97.46 (d, $J = 207.6\text{ Hz}$), 66.69 (d, $J = 16.2\text{ Hz}$), 62.60 (d, $J = 64.8\text{ Hz}$), 45.57, 45.38, 35.47, 29.68, 25.60, 14.01, 13.65. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta(\text{ppm}) = -176.07$ (d, $J = 32.6\text{ Hz}$). HRMS (ESI): Calculat per $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FNaO}_6]^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.1527; trobat: 391.1524. $[\alpha]_D = +7.3$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

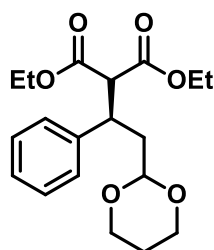


(R)-3-(3-Oxo-1-phenylpropyl)malonat de dietil (76a).⁹⁷

En un matràs de fons rodó equipat amb agitació es dissolen 541 mg de cinamaldehid **5f** (3.42 mmol, 2.0 equiv.) en 7 mL d'EtOH. Seguidament i a 0°C s'hi afegeixen 110 mg de **IIIa** (0.34 mmol, 0.2 equiv.), 275 mg de malonat de dietil **30a** (1.71 mmol, 1.0 equiv.) i la solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 4 dies. Un cop tot el nucleòfil s'ha consumit (controlat per ¹H-RMN), el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant

una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte **76a** com un oli incolor amb un 40% de rendiment.

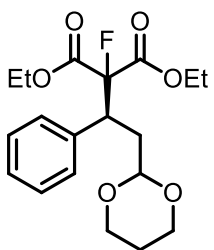
Oli incolor, 40% rdt. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.58 (t, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.30–7.19 (m, 5H), 4.20 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dt, *J*₁= 9.7 Hz, *J*₂= 5.3 Hz, 1H), 3.93 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*= 10.1 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 1.25 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, 3*J*= 7.1 Hz, 3H). HRMS (ESI): Calculat per [C₁₆H₂₀O₅]⁺ [M+Na]⁺: 315.1208; trobat: 315.1210.



(R)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-1-feniletíl)malonat de dietil (105a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 226 mg de l'adducte de Michael **76a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.) en 30 mL de toluè. Acte seguit, s'hi addicionen 295 mg de 1,3-propandiòl **103** (2.5 mmol, 5.0 equiv.), 30 mg de *p*-TsOH·H₂O (0.05 mmol, 0.1 equiv.), es disposa un adaptador de Dean-Stark i un refrigerant de Dimroth, i la solució resultant s'agita a reflux durant tota la nit. Un cop tot l'aldehid s'ha consumit (controlat per CCP) es refreda el sistema a temperatura ambient i la solució resultant es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el compost acetalitzat **105a** amb un 82% de rendiment.

Oli incolor, 82% rdt. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.33–7.17 (m, 5H), 4.22 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.15–4.02 (m, 2H), 3.98 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H), 3.88 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.72–3.61 (m, 2H), 3.61–3.43 (m, 2H), 2.13–1.82 (m, 4H), 1.26 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). HRMS (ESI): Calculat per [C₁₉H₂₇O₆]⁺ [M+H]⁺: 351.1802; trobat: 351.1799.



(S)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-1-feniletíl)-2-fluoromalonat de dietil (104a).

A un matràs de fons rodó que conté una suspensió de 36 mg de NaH (dispersió 60% en oli mineral, 0.94 mmol, 1.5 equiv.) en 5 mL de THF anhidre, s'afegeixen, a 0°C i sota atmosfera de nitrogen, 220 mg del compost acetalitzat **105a** (0.63 mmol, 1.0 equiv.). La mescla resultant s'agita durant 1 h a temperatura ambient i seguidament s'hi afegeix una solució de 333 mg de Select-F® **66** (0.94 mmol, 1.5 equiv.) en 5 mL de THF anhidre. La solució resultant es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit. Seguidament, s'hi afegeixen 10 mL d'una solució aquosa saturada de NH₄Cl, es separen les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb 5 mL de CH₂Cl₂, el combinat de fases orgàniques es renta amb una solució aquosa saturada de

NaCl, s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt=3:1 com a eluent, per obtenir el producte **104a** com un oli groguenc amb un 62% de rendiment.

Oli groguenc, 62% rdt. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.35–7.17 (m, 5H), 4.22 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 3.2 Hz, 2H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.88 (qd, *J*₁= 7.1 Hz, *J*₂= 0.7 Hz, 2H), 3.71–3.61 (m, 2H), 3.53 (qd, *J*₁= 11.9 Hz, *J*₂= 2.5 Hz, 2H), 2.14–1.83 (m, 3H), 1.28 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). [α]_D= +8.1 (c= 1.0, CHCl₃).

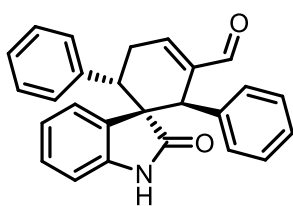
9.4. Capítol 5. Processos organocatalítics en cascada iniciats per reaccions de Michael, per a l'obtenció de sistemes carbocíclics

9.4.1. Capítol 5.2. Síntesi d'oxindoles espirànics mitjançant una reacció en cascada Michael-Michael-aldòlica

Procediment general per a la síntesi dels compostos espirànics **118a-l**, **123-126**

En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.25 mmol de l'oxindole **114a-f** o l'heterocicle **119-122** desitjat (1.0 equiv.), 0.75 mmol de l'aldehid α,β-insaturat **5b,f,h,j,n** (3.0 equiv.), 16 mg del catalitzador (*S*)- ó (*R*)-**IIIa** (0.05 mmol, 0.2 equiv.) i 6 mg d'àcid benzoic (0.05 mmol, 0.2 equiv.) en 1 mL de toluè, i la solució resultant s'agita a temperatura ambient. Un cop s'ha consumit tot el nucleòfil (controlant per ¹H-RMN) el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclades de *n*-hexà/AcOEt com a eluent.

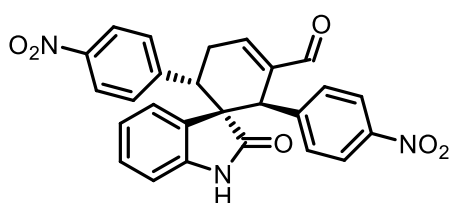
Els productes racèmics **118a,b,d-h,l** s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant el catalitzador **IIIa** en forma racèmica. En el cas dels compostos **118c,i-k**, **123-126**, per tal d'evitar la formació d'una mescla complexa de diastereoisòmers, s'han sintetitzat independentment els dos enantiòmers de cada un d'ells (emprant els dos enantiòmers de **IIIa**).



(*1R,2R,3S*)-2'-oxo-1,3-difenilspiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (**118a**).

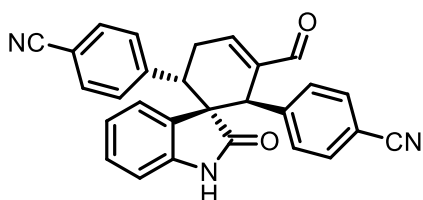
Oli incolor, 71% rdt., >25:1 r.d., >99% *ee*. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.54 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.26 (s,

4H), 6.98 (s, 5H), 6.88 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.45 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.74 (sa, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.61 (dd, $J_1=11.4$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.94 (dt, $J_1=19.2$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=192.5, 179.4, 151.1, 139.7, 139.6, 139.4, 138.8, 128.5, 127.9, 127.6, 127.5, 126.8, 120.7, 108.6, 53.9, 45.3, 41.9, 31.5$. **HRMS** (ESI) Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$: 380.1645; trobat: 380.1641. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 529, 561, 594, 667, 700, 739, 755, 775, 1080, 1112, 1156, 1181, 1232, 1264, 1354, 1408, 1452, 1472, 1484, 1493, 1599, 1619, 1650, 1688, 3028, 3059, 3265. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA=90:10, $\lambda=254$ nm, 1mL/min): $t_{\text{R}}=16.1$ min (minor.) i 21.9 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-78.9$ ($c=0.95$, CHCl_3).



(1*R*,2*R*,3*S*)-1,3-Bis(4-nitrofenil)-2'-oxoespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118b).

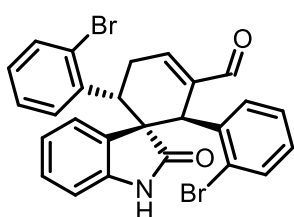
Oli incolor, 82% rdt., >25:1 r.d., >99% ee. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.55$ (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 5H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.02 (dt, $J_1=19.5$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=193.0, 179.3, 151.9, 147.6, 147.1, 140.6, 131.2, 130.8, 130.5, 130.4, 129.9, 129.6, 127.2, 124.5, 124.4, 124.3, 124.3, 124.2, 124.1, 123.8, 122.5, 110.7, 66.4, 46.1, 43.1, 31.9$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 560, 598, 655, 698, 733, 853, 901, 973, 1014, 1108, 1156, 1179, 1264, 1341, 1407, 1471, 1514, 1596, 1618, 1682, 2851, 2922, 3058. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6]^+$: 468.1201; trobat: 468.1206. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexa/IPA=75:25, $\lambda=254$ nm, 1mL/min): $t_{\text{R}}=25.4$ min (major.) i 30.8 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}=-87.0$ ($c=0.5$, CHCl_3).



4,4'-((1*R*,2*R*,6*S*)-3-Formil-2'-oxoespiro[ciclohex[3]en-1,3'-indolin]-2,6-diil)dibenzonitril (118c).

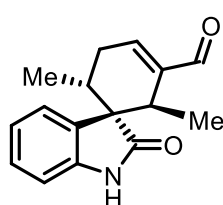
Oli incolor, 77% rdt., >25:1 r.d., >99% ee. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.54$ (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 10H), 6.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.04-

2.92 (m, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 192.3, 178.8, 151.3, 144.8, 144.3, 139.9, 139.0, 132.1, 132.0, 129.5, 128.9, 127.7, 126.2, 121.5, 118.6, 11.8, 11.3, 109.8, 53.5, 45.4, 42.3, 31.1. **HRMS** (ESI): Calculat per [M-H]⁻ [C₂₈H₁₈N₃O₂]: 428.1405; trobat: 428.1403. **HPLC**: Chiralpak® IB, *n*-hexane/IPA= 80:20, λ= 254 nm, 1.0 mL/min) t_R: 26 min (major.) i 28 min (minor.). [α]_D= -43.7 (c= 0.6, CHCl₃).



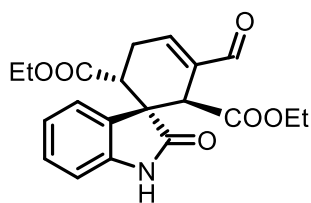
(1*R*,2*R*,3*R*)-1,3-Bis(2-bromofenil)-2'-oxoespiro[ciclohex[5']en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118d).

Oli incolor, 53% rdt., >25:1 r.d., 99% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.54 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 10H), 6.57 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 6.44 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 5.68 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.44 (dd, *J*₁= 11.7 Hz, *J*₂= 5.6 Hz, 1H), 3.45-3.25 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 192.3, 180.0, 151.3, 140.4, 140.2, 139.9, 138.1, 132.9, 132.8, 129.9, 129.5, 129.1, 128.6, 128.2, 128.0, 127.5, 127.1, 125.5, 125.4, 121.5, 108.9, 53.3, 43.9, 39.9, 31.5. **HRMS** (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₂₆H₂₀Br₂NO₂]⁺: 535.9855; trobat: 535.9848. **HPLC**: (Chiralpak® IB, *n*-hexane/IPA= 80:20, λ= 254 nm, 1.0 mL/min) t_R: 17 min (minor.) i 37 min (major.). [α]_D= -68.9 (c= 0.7, CHCl₃).



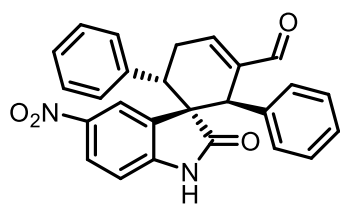
(1*R*,2*R*,6*R*)-2,6-Dimetil-2'-oxoespiro[ciclohex[3]en-1,3'-indolin]-3-carbaldehid (118e).

Oli incolor, 65% rdt., 7:1 r.d., 99% ee. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.43 (s, 1H), 7.76 (sa, 1H), 7.22 (td, *J*₁= 7.7 Hz, *J*₂= 1.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.02 (td, *J*₁= 7.5 Hz, *J*₂= 1.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J*= 3.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 2.82 (q, *J*= 7.1 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.18 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.73 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 193.4, 179.9, 150.8, 142.8, 140.7, 130.0, 127.9, 125.7, 121.6, 109.5, 53.5, 32.4, 32.2, 29.0, 17.6, 16.4. **IR** (ν_{max}, cm⁻¹): 639, 708, 757, 806, 976, 1023, 1072, 1102, 1165, 1190, 1234, 1261, 1379, 1471, 1485, 1618, 1687, 2926, 3255. **HRMS** (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₁₇H₂₀NO₂]⁺: 270.1489; trobat: 270.1492. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexane/IPA=90:10, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 10.64 min (minor.) i 11.67 min (major.). [α]_D= +60.7 (c= 0.15, CHCl₃).



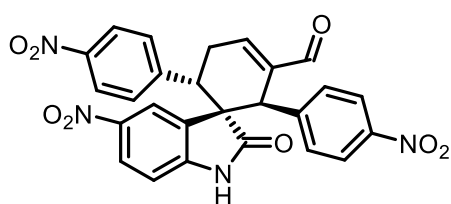
(1*R*,2*R*,6*R*)-3-Formil-2'-oxoespiro[ciclohex[3]en-1,3'-indolin]-2,6-dicarboxilat de dietil (118f).

Oli incolor, 58% rdt., >25:1 r.d., >99% ee. ¹H-RMN (300 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.51 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (d, *J*₁= 7.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.26 (qt, *J*₁= 11.1 Hz, *J*₂= 2.2 Hz, 1H), 2.91 (dt, *J*₁= 19.9 Hz, *J*₂= 5.6 Hz, 1H), 1.04 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 192.1, 177.7, 171.8, 170.7, 151.1, 140.8, 136.1, 129.1, 123.7, 121.9, 109.7, 61.2, 60.8, 44.7, 43.3, 30.9, 27.0, 13.7, 13.6. IR (ν_{max}, cm⁻¹): 565, 585, 659, 754, 858, 1022, 1097, 1159, 1179, 1235, 1262, 1315, 1344, 1368, 1473, 1619, 1686, 1719, 2853, 2923, 3295. HRMS (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₂₀H₂₂NO₆]⁺: 372.1443; trobat: 372.1442. HPLC (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ=254 nm, 1mL/min): t_R= 22.1 min (minor.) i 34.9 min (major.). [α]_D= -63.3 (c= 0.4, CHCl₃).



(1*R*,2*R*,3*S*)-5'-Nitro-2'-oxo-1,3-difenilespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118g).

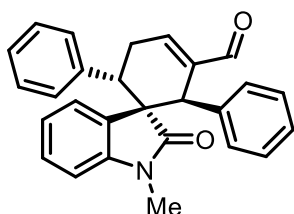
Oli incolor, 62% rdt., >25:1 r.d., >99% ee. ¹H-RMN (300 MHz. CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (dd, *J*₁= 8.6 Hz, *J*₂= 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.42 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 5H), 6.81 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 6.4 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.19 (dt, *J*₁=20.0 Hz, *J*₂=5.5 Hz, 1H), ¹³C-RMN (75 MHz. CDCl₃): δ(ppm)= 192.3, 179.8, 150.8, 145.5, 141.8, 138.9, 138.4, 137.6, 133.4, 132.8, 130.1, 130.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 124.7, 122.6, 108.6, 54.3, 45.1, 41.8, 31.1. IR (ν_{max}, cm⁻¹): 701, 736, 758, 1080, 1108, 1158, 1176, 1224, 1335, 1453, 1481, 1521, 1600, 1624, 1652, 1684, 1716, 2851, 2921. HRMS (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₂₆H₂₁N₂O₄]⁺: 423.1350; trobat: 423.1350. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 254 nm, 1.0 mL/min): t_R= 36.6 min (major.) i 53.1 min (minor.). [α]_D= -21.6 (c= 0.25, CHCl₃).



(1'*R*,2'*R*,3'*S*)-5-Nitro-1,3-bis(4-nitrofenil)-2'-oxoespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118h).

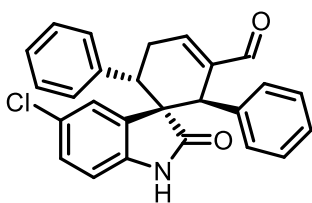
Oli incolor, 90% rdt., >25:1 r.d., 97% ee. ¹H-RMN (300 MHz. (CD₃)₂CO, TMS_{int}): δ(ppm)= 9.62 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 4H),

7.68-7.61 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.19 (td, $J_1=20.2$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta(\text{ppm})=193.9, 153.5, 149.3, 149.0, 148.8, 148.4, 143.4, 140.3, 136.1, 131.7, 131.0, 129.6, 127.0, 125.3, 125.0, 124.9, 124.5, 124.4, 123.7, 111.2, 55.2, 46.3, 43.2, 32.2$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 553, 607, 644, 696, 735, 755, 846, 914, 1013, 1079, 1107, 1177, 1221, 1260, 1337, 1402, 1450, 1481, 1514, 1597, 1625, 1681, 1720, 2924. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_8]^+$: 514.1125; trobat: 514.1123. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 70:30, $\lambda=254$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=33.9$ min (minor.) i 51.1 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-121.5$ ($c=0.2$, CHCl_3).



(1*R*,2*R*,3*S*)-1'-Metil-2'-oxo-1,3-difenilespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118i).

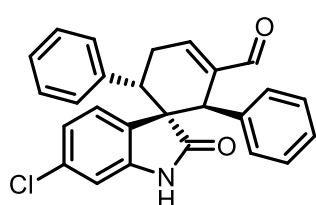
Oli incolor, 62% rdt., 15:1, 83% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.54$ (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.51-6.42 (m, 2H), 5.42 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (td, $J_1=19.1$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=192.5, 177.4, 151.0, 142.8, 139.8, 139.3, 139.1, 133.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.7, 126.3, 120.7, 107.1, 53.6, 44.9, 42.2, 31.3, 25.8$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 528, 574, 604, 624, 675, 699, 735, 753, 806, 915, 931, 976, 1000, 1091, 1130, 1156, 1301, 1350, 1375, 1409, 1452, 1609, 1652, 1682, 2920, 3028, 3056. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2]^+$: 394.1802; trobat: 394.1806. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda=254$ nm, 1mL/min): $t_{\text{R}}=10.4$ min (minor.) i 24.1 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-63.8$ ($c=1.2$, CHCl_3).



(1*R*,2*R*,3*S*)-5'-Cloro-2'-oxo-1,3-difenilespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118j).

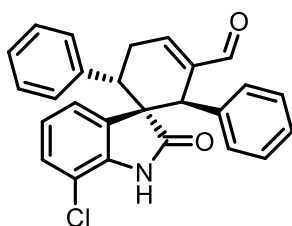
Oli incolor, 73% rdt., >25:1 r.d., >99% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz. CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=9.54$ (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48-7.49 (m, 5H), 7.05-6.93 (m, 6H), 6.87 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.59-3.41 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz. CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=192.4, 179.5, 150.9, 139.3, 139.1, 138.3, 133.4, 130.9, 128.3, 128.1, 127.9, 127.4, 127.1, 126.1, 109.7, 54.5, 45.1, 41.7, 31.3$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 528, 555, 574, 622, 646,

700, 734, 760, 775, 916, 929, 1001, 1030, 1079, 1121, 1156, 1177, 1216, 1233, 1264, 1336, 1372, 1408, 1452, 1620, 1650, 1685, 2851, 2922, 3028, 3255. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{26}H_{21}ClNO_2]^+$: 414.1255; trobat: 414.1259. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254 nm, 1mL/min): t_R = 15.1 min (minor.) i 26.9 min (major.). $[\alpha]_D^{25}$ = -87.8 (c = 0.45, $CHCl_3$).



(1*R*,2*R*,3*S*)-6'-Cloro-2'-oxo-1,3-difenilespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118k).

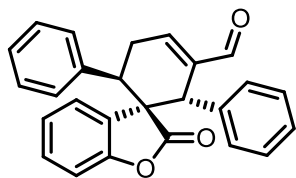
Oli incolor, 82% rdt., >25:1 r.d., >99% *ee*. **¹H-RMN** (300 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.04-6.89 (m, 7H), 6.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.94 (dt, J_1 = 19.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= 193.7, 181.2, 152.3, 142.2, 140.7, 140.5, 139.7, 134.5, 130.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.4, 121.9, 110.8, 55.21, 46.5, 43.1, 32.7. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 535, 554, 586, 603, 629, 668, 698, 717, 737, 759, 854, 916, 1072, 1124, 1158, 1178, 1213, 1247, 1263, 1337, 1373, 1397, 1451, 1485, 1615, 1647, 1673, 1715, 2851, 2921, 3351. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{26}H_{21}ClNO_2]^+$: 414.1255; trobat: 414.1260. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254 nm, 1ml/min): t_R = 16.9 min (minor.) i 26.1 min (major.). $[\alpha]_D^{25}$ = -106.3 (c = 0.52, $CHCl_3$).



(1*R*,2*R*,3*S*)-7'-Cloro-2'-oxo-1,3-difenilespiro[ciclohex[5]en-2,3'-indolin]-6-carbaldehid (118l).

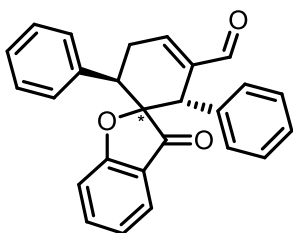
Oli incolor, 90% rdt., >25:1 r.d., >99% *ee*. **¹H-RMN** (300 MHz. $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.53 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.50-7.42 (m 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 7H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 2.95 (dt, J_1 = 19.3 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz. $CDCl_3$): δ (ppm)= 192.3, 178.7, 150.8, 139.3, 139.1, 138.4, 133.4, 130.4, 130.1, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 125.0, 121.5, 113.9, 55.3, 41.9, 45.2, 31.3. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 570, 595, 628, 661, 698, 733, 758, 782, 877, 915, 1024, 1080, 1138, 1157, 1172, 1221, 1264, 1318, 1339, 1372, 1409, 1474, 1584, 1617, 1651, 1683, 1702, 2341, 2359, 3029. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{26}H_{21}ClNO_2]^+$: 414.1255; trobat: 414.1258. **HPLC**

(Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ =254 nm, 1mL/min): t_R = 11.1 min (major.) i 21.2 min (minor.). $[\alpha]_D = -79.3$ ($c = 1.3$, CHCl_3).



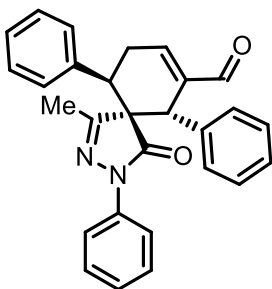
(1*S*,2*S*,3*R*)-2'-Oxo-1,3-difenilspiro[benzofuran-3',2-ciclohex[5]en]-6-carbaldehid (123).

Oli incolor, 85% rdt., >25:1 r.d., 93% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 9.55 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 12H), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.63 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J_1 = 20.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 193.2, 178.1, 153.5, 151.7, 140.4, 139.8, 138.7, 129.7, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.5, 127.8, 123.6, 111.0, 54.5, 47.0, 43.5, 32.4. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_3]^+$: 381.1485, trobat: 381.1487. **HPLC**: (Chiralcel® IB, *n*-hexà/IPA=90:10, λ =254nm, 1mL/min): t_R = 9.7 min (major.) i 18.7 min (minor.). $[\alpha]_D = +56.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3 , (*R*)-IIIa).



3'-Oxo-1,3-difenil-3H-spiro[benzofuran-2',2-ciclohex[5]en]-6-carbaldehid (124).

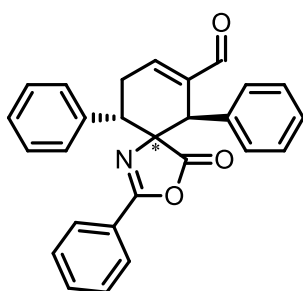
Oli incolor, 50% rdt., 6:1 r.d., >99% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 9.56 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 12H), 6.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 203.0, 192.9, 171.9, 152.0, 140.2, 138.9, 138.4, 137.8, 131.0, 130.0, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 125.2, 122.7, 114.2, 113.8, 44.7, 43.0, 32.0. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 647, 713, 754, 816, 1009, 1072, 1461, 1475, 1486, 1608, 1683, 1705, 2340, 2359, 2921. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_3]^+$: 381.1485, trobat: 381.1493. **HPLC** (Chiralcel® IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254 nm, 1mL/min): t_R = 10.1 min (major.) i 21.1 min (minor.). $[\alpha]_D = +56.9$ ($c = 0.75$, CHCl_3 , (*R*)-IIIa).



(5*S*,6*S*,10*R*)-1-metil-4-oxo-3,6,10-trifenil-2,3-diazaespiro[4.5]deca-1,7-dien-7-carbaldehid (125)

Sòlid blanc, 55% rdt., >25:1 r.d., >99% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 9.51 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 8H), 7.23-7.09 (m, 6H), 4.20 (s, 1H), 3.57 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 =$

5.6 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 191.1, 150.3, 139.3, 138.5, 131.7, 131.6, 129.3, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.6, 125.3, 45.3, 39.6, 31.5, 15.6. IR (ν_{max} , cm^{-1}): 703, 758, 1123, 1159, 1288, 1365, 1391, 1454, 1498, 1595, 1651, 1687. HRMS (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 421.1911, trobat: 421.1912. HPLC (Chiralpak[®] IB, *n*-hexà/IPA=95:5, λ =254 nm, 1.0 mL/min): t_{R} = 13.3min (major.) i 27.0 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = +69.8$ (c= 0.7, CHCl_3 , (*R*)-IIIa).



4-Oxo-2,6,10-trifenil-3-oxa-1-azaspiro[4.5]deca-1,7-dien-7-carbaldehid (126/5-epi-126).

Oli incolor, 59% rdt (126 + 5-epi-126), 1.2:1 r.d. Diast. major.: >99% ee. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 9.55 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.61-7.30 (m, 9H), 7.22-7.09 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 191.9, 175.0, 161.1, 149.3, 139.8, 137.3, 135.6, 132.8, 130.7, 130.2, 130.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 74.6, 47.9, 41.4, 31.4. IR (ν_{max} , cm^{-1}): 700, 732, 761, 781, 864, 882, 914, 944, 968, 1095, 1154, 1179, 1291, 1321, 1451, 1493, 1601, 1650, 1686, 1816, 2924. HRMS (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_3]^+$: 408.1594, trobat: 408.1594. HPLC (Chiralpak[®] IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_{R} = 9.5 min (major.) i 17.1 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -43.6$ (c= 1.0, CHCl_3).

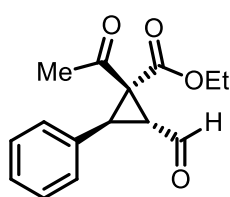
Diast. minor.: >99% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 9.58 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.51-7.29 (m, 7H), 7.17-7.05 (m, 5H), 4.20 (s, 1H), 3.65 (dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 191.7, 178.0, 171.8, 159.1, 150.6, 138.9, 137.4, 136.8, 133.8, 132.5, 130.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 73.0, 45.8, 41.9, 30.2. IR (ν_{max} , cm^{-1}): 663, 700, 762, 777, 883, 934, 987, 1113, 1154, 1174, 1287, 1319, 1414, 1451, 1494, 1582, 1602, 1653, 1804, 2923. HRMS (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+ [\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_3]^+$: 408.1594, trobat: 408.1595. HPLC (Chiralpak[®] IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_{R} = 9.8 min (major.) i 20.0 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -117.1$ (c= 0.9, CHCl_3).

9.4.2. Capítol 5.4. Ciclopropanació d'aldehids α,β -insaturats. Síntesi de ciclopropanes amb tres centres estereogènics, un d'ells quaternari

Procediment general per a la síntesi dels ciclopropanes 132a-j

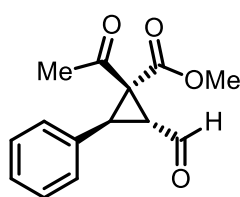
En un vial ordinari equipat amb agitació magnètica es dissolen 0.25 mmol de l'aldehid α,β -insaturat **5b,d-g,i** corresponent (1.0 equiv.), 0.3 mmol del 2-bromo-3-cetoester **131a-d** corresponent (1.2 equiv.), 16 mg de catalitzador (*S*)-**IIIa** (0.05 mmol, 0.2 equiv.), 30 mg de Et₃N (0.3 mmol, 1.2 equiv.) en 1 mL de toluè, i la solució resultant s'agita durant tota la nit a 4°C. El cru de reacció obtingut es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclades de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per obtenir els productes **132a-j**.

Els productes **132a-j** racèmics s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant el catalitzador **IIIa** en forma racèmica.



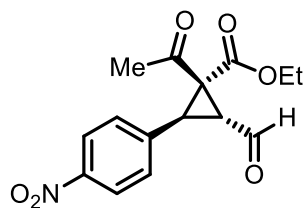
(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Acetil-2-formil-3-fenilciclopropancarboxilat d'etil (**132a**).

Oli incolor, 90% rdt., 9.5:1 r.d., 94% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.50 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.35–7.15 (m, 5 H), 4.38–4.26 (m, 2 H), 3.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.49 (dd, J_1 =7.6 Hz, J_2 =4.8 Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): δ (ppm)= 196.4, 196.0, 167.1, 131.3, 128.6, 128.2, 128.2, 62.6, 51.6, 37.2, 36.8, 29.2, 14.0. HRMS (ESI): calculat per [M+Na]⁺ [C₁₅H₁₆NaO₄]⁺: 283.0941; trobat: 283.0950. HPLC (Chiralcel® OD-H, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 240 nm, 1.0 mL/min): t_R = 10.8 min (major.) i 17.3 min (minor.). [α]_D = -66.8 (c = 1.0, CHCl₃).

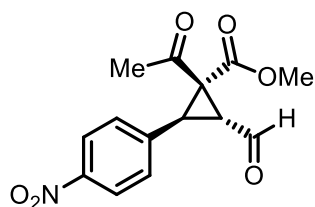


(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Acetil-2-formil-3-fenilciclopropancarboxilate de metil (**132b**).

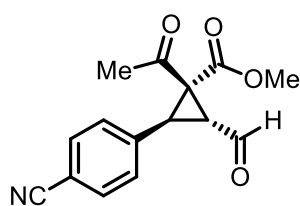
Oli incolor, 90% rdt., 7.5:1 r.d., 99% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 9.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35–7.20 (m, 5 H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 196.4, 196.0, 168.9, 131.6, 128.9, 128.5, 128.4, 64.0, 53.5, 51.7, 37.5, 37.2, 29.4. HRMS (ESI): calculat per [M+Na]⁺ [C₁₄H₁₄NaO₄]⁺: 283.0891; trobat: 283.0791. HPLC (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_R = 26.2 min (major.) i 28.0 min (minor.). [α]_D = -56.2 (c = 1.0, CHCl₃).

**(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Acetil-2-formil-3-(4-****nitrofenil)ciclopropancarboxilat d'etil (132c).**

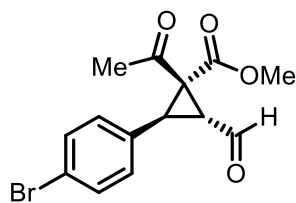
Oli incolor, 88% rdt., 12:1 r.d., 96% *ee*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ TMS_{int}): δ(ppm)= 9.58 (d, *J*= 3.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 4.40–4.30 (m, 2H), 3.92 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J*₁= 7.6 Hz, *J*₂= 3.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 199.1, 195.4, 166.7, 147.8, 139.4, 129.7, 124.0, 63.2, 52.2, 37.6, 36.5, 29.5, 14.2. **HRMS** (ESI): calculat per [M+Na]⁺[C₁₅H₁₅NNaO₆]⁺: 328.0792; trobat: 328.0788. **HPLC** (Chiralcel® OD-H, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 240 nm, 1.0 mL/min): t_R= 10.8 min (major.) i 17.2 min (minor.). [α]_D= -75.4 (c = 1.0, CHCl₃).

**(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Acetil-2-formil-3-(4-****nitrofenil)ciclopropancarboxilat de metil (132d).**

Oli incolor, 88% rdt., 9:1 r.d., 96% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ TMS_{int}): δ(ppm)= 9.60 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*₁= 7.6 Hz, *J*₂= 3.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 207.3, 195.4, 166.5, 148.8, 139.2, 129.7, 124.0, 53.8, 52.0, 37.6, 36.7, 29.5. **HRMS** (ESI): calculat per [M + H]⁺[C₁₄H₁₄NO₆]⁺: 292.0816; trobat: 292.0806. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ= 254 nm, 1.0 mL/min): t_R= 62.9 min (major.) i 70.8 min (minor.). [α]_D= -59.2 (c = 1.0, CHCl₃).

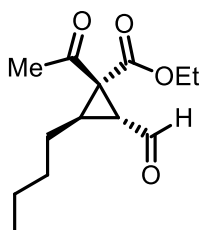
**(1*S*,2*S*,3*R*)-1-Acetil-2-(4-cyanofenil)-3-****formilciclopropancarboxilat de metil (132e).**

Oli incolor, 93% rdt., 10:1 r.d., 98% *ee*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ TMS_{int}): δ (ppm)= 9.57 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J*₁= 8.0, *J*₂= 3.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 208.4, 195.5, 167.3, 137.2, 132.5.8, 129.5, 118.4, 112.3, 53.8, 51.9, 37.4, 36.9, 29.5. **HRMS** (ESI): Calculat per [M+H]⁺[C₁₅H₁₃NO₄]⁺: 272.0917; trobat: 272.0906. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 80:20, λ= 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 12.3 min (major.) i 17.6 min (minor.). [α]_D= -62.2 (c = 1.0, CHCl₃).



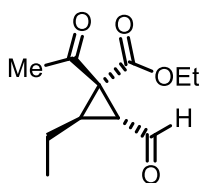
(1*S*,2*S*,3*R*)-1-Acetil-2-(4-bromofenil)-3-formilciclopropancarboxilata de metil (132f).

Oli incolor, 92% rdt., 14:1 r.d., 96% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.73$ (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 195.5, 195.4, 167.6, 139.2, 129.6, 129.5, 122.5, 53.8, 52.0, 37.6, 36.7, 29.3$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrO}_3]^+$: 306.9964; trobat: 306.9963. **HPLC** (Chiralpak[®] IC, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 11.0$ min (major.) i 11.5 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -51.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



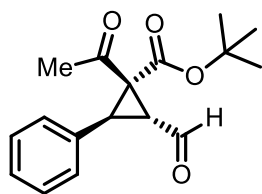
(1*S*,2*R*,3*R*)-1-Acetil-2-butil-3-formilciclopropancarboxilat d'etil (132g).

Oli incolor, 95% rdt., 2.4:1 r.d., 90% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.28$ (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.34–4.20 (m, 2H), 2.82–2.76 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 10H), 0.92–0.84 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 198.8, 196.9, 167.7, 62.3, 52.3, 49.5, 40.0, 34.2, 31.1, 25.4, 22.1, 14.0, 13.9$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_4]^+$: 263.1254; trobat: 263.1255. **GC** (Supelco α -DEX 120[®], $L = 30$ m, $\phi = 0.25$ mm, $T_{\text{inicial}} = 50^\circ\text{C}$, de 50°C a 200°C a $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 1 min a 200°C , de 200°C a 240°C a $2^\circ\text{C}/\text{min}$, 10 min a 240°C , velocitat lineal= 25.4 cm/s.): $t_{\text{R}} = 26.7$ min (major.) i 29.2 min (minor.).



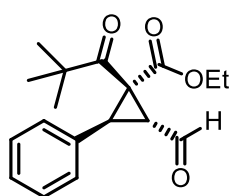
(1*S*,2*R*,3*R*)-1-Acetil-2-etil-3-formilciclopropancarboxilat d'etil (132h).

Oli incolor, 91% rdt., 3:1 r.d., 85% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.41$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 2H), 2.91 (dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.60–1.40 (m, 5H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 198.7, 197.6, 168.4, 63.0, 50.3, 40.6, 36.5, 30.2, 20.0, 14.7, 14.0$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NaO}_4]^+$: 235.0941; trobat: 235.0943. **GC** (Supelco α -DEX 120[®], $L = 30$ m, $\phi = 0.25$ mm, $T_{\text{inicial}} = 50^\circ\text{C}$, de 50 a 200°C a $10^\circ\text{C}/\text{min}$, 1 min a 200°C , de 200°C a 240°C a $2^\circ\text{C}/\text{min}$, 10 min a 240°C , velocitat lineal= 25.4 cm/s.): $t_{\text{R}} = 22.1$ min (minor.) i 22.3 min (major.).



(1*S*,2*R*,3*S*)-1-Acetil-2-formil-3-fenilciclopropanecarboxilat de *tert*-butil (132i).

Oli incolor, 68% rdt., 2.5:1 r.d., 63% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.70$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 5H), 4.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.75 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 202.4, 196.6, 166.1, 131.9, 128.8, 128.5, 128.2, 84.2, 53.0, 49.9, 37.4, 36.6, 28.1$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_4]^+$: 311.1254; trobat: 311.1253. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 31.5$ min (major.) i 38.5 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}} = -5.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



(1*S*,2*R*,3*S*)-2-Formil-3-fenil-1-pivaloilciclopropanecarboxilat d'etil (132j).

Oli incolor, 76% rdt., >25:1 r.d., 96% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 9.41$ (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40–7.25 (m, 5H), 4.40–4.30 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 204.6, 196.6, 167.0, 128.8, 128.4, 128.4, 62.8, 52.2, 36.9, 35.6, 29.5, 14.2$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_4]^+$: 325.1410; trobat: 325.1415. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 6.5$ min (major.) i 7.8 min (minor). $[\alpha]_{\text{D}} = -51.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

9.5. Capítol 6. Oxiaminació asimètrica d'oxindoles 3-substituïts no protegits

Procediment general per a l'obtenció dels compostos 141a-i

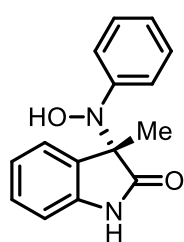
En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.1 mmol de l'oxindole 3-susbtituït **135a-i** corresponent (1.0 equiv.) i 0.02 mmol del catalitzador (*S,S*)- ó (*R,R*)-**IV** (0.2 equiv.) en 1 mL de TBME, i la solució resultant s'agita durant 10 min. Acte seguit, s'hi afegeix 12.8 mg de nitrosobenzé **137a** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) i la mescla de reacció s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total de l'oxindole de partida (controlat per $^1\text{H-RMN}$).

- a. **Tractament estàndard:** Un cop la reacció ha acabat, es dilueix la mescla de reacció amb CH_2Cl_2 fins a obtenir una solució transparent (1-2 mL). Seguidament el cru de reacció es

purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per a obtenir el compostos oxiaminats **141a-i**.

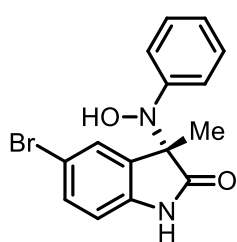
- b. Tractament per filtració:** En la mescla de reacció s'aprecia l'aparició d'un precipitat que és el producte final **141**. Aquesta es filtra al buit través d'un embut de Büchner. El precipitat filtrat es renta dos cops amb hexà fred i s'asseca a la línia de buit, per obtenir els productes oxiaminats **141a,b,e,h,i**.

Els productes racèmics **141a-i** s'han obtingut seguint el mateix procediment general amb el tractament estàndard, emprant Et₃N com a catalitzador



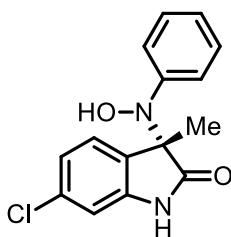
(S)-3-(Hidroxi(fenil)amino)-3-metilindolin-2-ona (141a).

Sòlid blanc. **Tractament a:** (*S,S*)-**IV**: 82% rdt., -72% *ee*. **Tractament b:** (*S,S*)-**IV**, 58% rdt., >99% *ee*; (*R,R*)-**IV**: 60% rdt., >99% *ee*. $P_f = 138-140^\circ\text{C}$ **¹H-RMN** (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm}) = 10.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.19-7.04(\text{m}, 6\text{H}), 6.98(\text{t}, J = 7.2\text{ Hz}, 1\text{H}), 6.87(\text{t}, J = 7.2\text{ Hz}, 1\text{H}), 6.69(\text{d}, J = 7.6\text{ Hz}, 1\text{H}), 1.48(\text{s}, 3\text{H})$. **¹³C-RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm}) = 177.8, 149.2, 140.7, 129.7, 127.8, 126.9, 124.6, 124.1, 122.4, 120.7, 109.1, 70.3, 22.4$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[2\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4]^+$: 509.2183; trobat: 509.2186. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda = 254\text{nm}$, 1mL/min): $t_R = 16.4\text{min}$ (major. (*R,R*)-**IV**) i 19.3min (major. (*S,S*)-**IV**). $[\alpha]_D = +52.4$ ($c = 0.5$, THF).

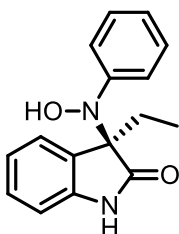


(S)-5-Bromo-3-(hidroxi(fenil)amino)-3-metilindolin-2-ona (141b).

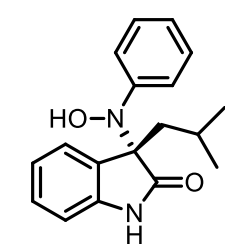
Sòlid groguenc. **Tractament a:** (*S,S*)-**IV**: 92% rdt., 70% *ee*. **Tractament b:** (*R,R*)-**IV**: 42% rdt., >99% *ee*. **¹H-RMN** (300MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm}) = 10.43(\text{s}, 1\text{H}), 9.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.32(\text{dd}, J_1 = 8.3\text{ Hz}, J_2 = 2.0\text{ Hz}, 1\text{H}), 7.25-7.15(\text{m}, 3\text{H}), 7.13-7.08(\text{m}, 2\text{H}), 7.03(\text{t}, J = 7.3\text{ Hz}, 1\text{H}), 6.67(\text{d}, J = 7.3\text{ Hz}, 1\text{H}), 1.46(\text{s}, 3\text{H})$. **¹³C-RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta(\text{ppm}) = 176.6, 149.4, 140.7, 132.9, 130.9, 127.5, 127.4, 127.4, 124.3, 122.3, 112.6, 111.2, 70.3, 22.7$. **HRMS** (ESI): calculat per $[2\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4]^+$: 665.0394; trobat: 665.0392. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda = 254\text{nm}$, 1mL/min): $t_R = 16.1\text{min}$ (major. (*R,R*)-**IV**) i 24.3min (major. (*S,S*)-**IV**). $[\alpha]_D = +14.2$ ($c = 0.25$, DMSO).

**(S)-6-Chloro-3-(hidroxi(fenil)amino)-3-metilindolin-2-ona (141c).**

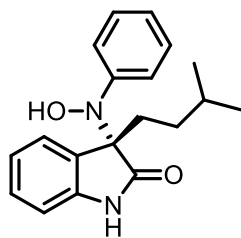
Oli incolor, **Tractament a:** (*S,S*)-**IV**: 96% rdt., 62% ee. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93 (dd, $J_1= 8.1$ Hz, $J_2= 1.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J= 1.9$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 177.0, 149.5, 142.9, 132.5, 129.2, 127.5, 126.1, 124.3, 122.3, 120.6, 109.2, 69.9, 22.7. **HRMS** (ESI): Calculat per $[2\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4]^+$: 577.1404; trobat: 577.1399. **HPLC** (Chiralpack[®] IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda= 254\text{nm}$, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}= 8.0$ min (minor.) i 14.5 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}= +13.8$ (c= 0.5, DMSO).

**(R)-6-Chloro-3-etil-3-(hidroxi(fenil)amino)indolin-2-ona (141d).**

Oli incolor. **Tractament a:** (*R,R*)-**IV**: 93% rdt., 70% ee. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.15-7.03 (m, 6H), 6.97 (t, $J= 7.1$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J= 7.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 0.53 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 176.2, 150.1, 142.3, 128.3, 128.2, 127.3, 124.9, 124.2, 122.6, 120.9, 108.9, 75.1, 28.7, 7.8. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 269.1285; trobat: 269.1283. **HPLC** (Chiralpack[®] IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda= 254\text{nm}$, 1mL/min): $t_{\text{R}}= 7.8$ min (major.) i 9.5 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}= -22.3$ (c= 0.75, DMSO).

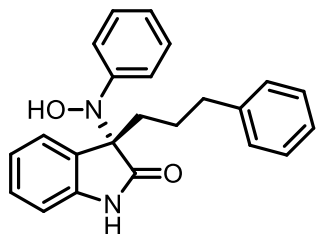
**(S)-3-(Hidroxi(fenil)amino)-3-isobutilindolin-2-ona (141e).**

Sòlid groguenc. **Tractament a:** (*S,S*)-**IV**: 93% rdt., 38% ee. **Tractament b:** (*S,S*)-**IV**, 68% rdt., 78% ee. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 10.2 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.18-7.06 (m, 4H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.91 (t, $J= 7.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J= 7.4$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J= 6.2$ Hz, 2H), 1.19 (h, $J= 6.4\text{Hz}$, 1H), 0.75 (d, $J= 6.4$ Hz, 3H), 0.48 (d, $J= 6.4$, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 178.8, 152.0, 144.5, 130.7, 129.4, 128.0, 126.7, 125.6, 122.9, 116.7, 111.2, 76.5, 46.1, 26.3, 26.2, 25.9. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2]^+$: 319.1413; trobat: 319.1413. **HPLC** (Chiralpack[®] IB, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda= 254\text{nm}$, 1mL/min): $t_{\text{R}}= 7.3$ min (minor.) i 9.0 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}= +27.0$ (c= 0.1, DMSO).



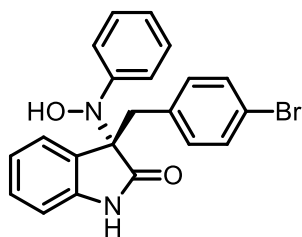
(S)-3-(Hidroxi(fenil)amino)-3-isopentilindolin-2-ona (141f).

Sòlid groguenc. **Tractament a:** (*S,S*)-IV: 93% rdt., 43% ee. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 10.19(s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.17-7.01 (m, 6H), 6.97 (t, *J*= 7.1 Hz, 1H), 6.89 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.38 (h, *J*= 6.2 Hz, 1H), 0.97-0.82 (m, 1H), 0.76 (d, *J*= 6.2 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*= 6.2 Hz, 3H), 0.64-0.48 (m, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 177.1, 150.8, 142.8, 129.3, 129.1, 128.1, 125.7, 125.0, 123.5, 121.7, 109.7, 75.3, 34.5, 32.7, 28.4, 23.1, 23.0 **HRMS** (ESI): Calculat per [M+Na]⁺ [C₁₉H₂₂N₂NaO₂]⁺: 333.1573; trobat: 333.1579. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 254nm, 1mL/min): t_R= 13.7 min (minor.) i 19.9 min (major.). [α]_D= +16.3 (c= 0.25, DMSO).



(S)-3-(Hidroxi(fenil)amino)-3-(3-fenilpropil)indolin-2-ona (141g).

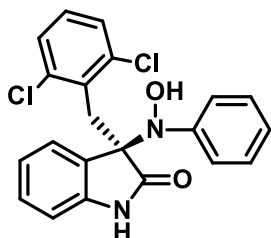
Oli incolor. **Tractament a:** (*S,S*)-IV: 68% rdt., 54% ee. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 10.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 9H), 6.96 (t, *J*= 7.1 Hz, 1H), 6.89 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 178.5, 152.2, 144.3, 143.9, 130.8, 130.7, 130.4, 130.3, 129.6, 127.9, 127.3, 126.5, 124.9, 123.2, 111.3, 76.7, 37.7, 37.4, 27.6. **HRMS** (ESI): Calculat per [2M+H]⁺ [C₄₆H₄₅N₄O₄]⁺: 717.3435; trobat: 717.3430. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 254nm, 1mL/min): t_R= 17.9 min (minor.) i 28.1 min (major.). [α]_D= +8.6 (c= 0.25, DMSO).



(S)-3-(4-Bromobenzil)-3-(hidroxi(fenil)amino)indolin-2-ona (141h).

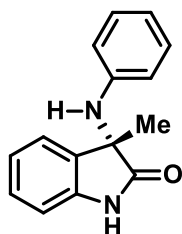
Sòlid groguenc. **Tractament a:** (*S,S*)-IV: 54% rdt., 23% ee. **Tractament b:** (*S,S*)-IV, 78% rdt., 38% ee. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 9.97 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.42 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 4H), 7.04 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.92 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.37 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 3.46 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H), 3.37 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm)= 175.2, 149.8,

141.7, 134.3, 132.4, 132.3, 130.3, 130.2, 128.6, 127.4, 127.2, 125.9, 124.4, 122.8, 120.8, 119.6, 108.8, 75.8, 40.9. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{21}H_{18}BrN_2O_2]^+$: 409.0546; trobat: 409.0548. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254nm, 1mL/min): t_R = 21.1 min (minor.) i 22.7 min (major.). $[\alpha]_D^{25}$ = +37.1 (c= 0.4, DMSO).



(R)-3-(2,6-Diclorobenzil)-3-(hidroxi(fenil)amino)indolin-2-ona (141i).

Solid groguenc. **Tractament a:** (*R,R*)-IV: 87% rdt., 64% *ee*. **Tractament b:** (*R,R*)-IV, 72% rdt., 76% *ee*. **¹H-RMN** (400MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 10.05 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.33 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.27-6.91 (m, 6H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.69 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 176.1, 149.4, 142.0, 135.8, 134.1, 128.8, 128.2, 128.1, 127.1, 126.8, 124.9, 124.1, 120.1, 114.3, 108.6, 74.8, 36.5. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+H]^+$ $[C_{21}H_{17}Cl_2N_2O_2]^+$: 399.0662; trobat: 399.0664. **HPLC** (Chiralpack® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 254nm, 1mL/min): t_R = 17.0 min (minor.) i 27.4 min (major.). $[\alpha]_D^{25}$ = -60.7 (c= 0.25, DMSO).



(S)-3-Metil-3-(fenilamino)indolin-2-ona (142a).

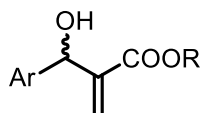
En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 69 mg del compost enantimericament pur (*S*)-141a (0.27 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL de THF anhidre. Acte seguit, s'hi afegeixen seqüencialment 0.15 mL de Ac₂O (1.62 mmol, 6.0 equiv.), 0.06 mL de AcOH (1.08 mmol, 4.0 equiv.) i 62 mg d'In en pols (0.52 mmol, 2.0 equiv.). La mescla resultant es porta a reflux fins a consumpció completa del producte de partida (controlat per CCP, 12 h aproximadament). Seguidament, la mescla de reacció es refreda a 0°C amb un bany de gel, i s'hi afegeixen 2 mL d'H₂O i 2 mL d'una solució aquosa saturada de K₂CO₃. Es separa les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb 10 mL d'AcOEt, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 1:1 com a eluent, per obtenir el producte **142a** pur com un sòlid escumós amb un 66% de rendiment.^{149b}

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.6 (s, 1H), 7.21 (td, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.84–6.97 (m, 4H), 6.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.46 (s, 3H). **HRMS** (ESI) Calculat per $[\text{M} + \text{H}]^+$ $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$: 239.1179; trobat: 239.1176. $[\alpha]_{\text{D}} = -20$ ($c = 0.5$, DMSO).

9.6. Capítol 7. Alquilacions al·líliques asimètriques de carbonats de Morita-Baylis-Hillman

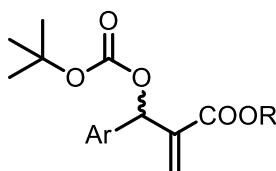
9.6.1. Capítol 7.2. Alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH amb bis(fenilsulfonil)metà i fluorobis(fenilsulfonil)metà

Síntesi dels productes de partida



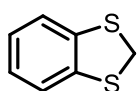
Procediment general per a la preparació dels alcohols de MBH (153).¹⁶⁰

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 150 mL de MeOH (3.75 mmol, 0.75 equiv.), 5.0 mmol de l'aldehid aromàtic corresponent **35** (1.0 equiv.) i 6.0 mmol de l'acrilat corresponent (1.2 equiv.). Acte seguit s'hi afegixen 305 mg de DABCO **XLII** (2.5 mmol, 0.5 equiv.) en una porció, i la solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 48-96 h fins a consumpció total de l'aldehid **35** (controlat per CCP). Un cop la reacció ha finalitzat se n'eliminen el dissolvent i l'excés d'acrilat a pressió reduïda, i el cru de reacció obtingut es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (càrrega seca) emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent, per obtenir els alcohols de MBH **153**.



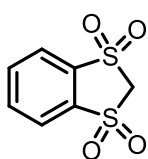
Procediment general per a la preparació dels carbonats de MBH (154).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 5.0 mmol de l'alcohol de MBH **153** (1.0 equiv.) en 8 mL de CH_2Cl_2 , s'afegixen 1.15 g de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.25 mmol, 1.05 equiv.) i 57 mg de DMAP (0.5 mmol, 0.1 equiv.). La solució resultant s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total de **153** (controlat per CCP, 1-4 h aproximadament). Un cop la reacció ha finalitzat es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent, per obtenir els carbonats de MBH **154**.

**Benzo[d][1,3]ditiol (197).**¹⁸⁵

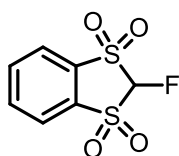
A un matràs de fons rodó que conté una suspensió de 2.5 g de *o*-benzoditiazole (17.58 mmol, 1.0 equiv.), 8.59 g de Cs₂CO₃ (26.36 mmol, 1.5 equiv.) en 42 mL de DMF anhidre, s'afegeixen 1.85 mL de dibromometà (26.36 mmol, 1.5 equiv.) gota a gota i la solució resultant s'agita vigorosament a 110°C sota atmosfera d'argó durant 2h. La mescla de reacció es refreda a temperatura ambient i s'aboca a sobre de 50 mL d'H₂O. Es separen les fases, la fase aquosa s'extreu dos cops amb 20 mL d'Et₂O, el combinat de fases orgàniques es renta amb H₂O, s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent per a obtenir el producte desitjat amb un 81% de rendiment (2.19 g).

Oli incolor, 81% rdt. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.18-7.25 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 4.49 (s, 2H).

**1,1,3,3-Tetraoxid de benzo[d][1,3]ditiol (65b).**¹⁸⁶

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 2.19 g de benzo[d][1,3]ditiol **197** (15.5 mmol, 1.0 equiv.) en 130 mL de CH₂Cl₂. Seguidament, s'hi afegeixen lentament 14.9 g de *m*-CPBA al 77% (66.5 mmol, 4.29 equiv.) durant 30 min i la mescla resultant s'agita durant 33 h. Un cop passat aquest temps, el cru de reacció s'aboca lentament sobre una solució de 25 g de NaHSO₃ en 300 mL d'H₂O i es deixa agitant a temperatura ambient durant 1 h més. Seguidament, es dilueix amb 150 mL de CH₂Cl₂, es separen les fases, la fase orgànica es renta amb una solució aquosa al 10% de Na₂CO₃, amb H₂O i amb una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca sobre MgSO₄ anhidre i finalment se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda per obtenir el producte **65b** com a un sòlid blanc sense necessitat de més purificació.

Sòlid blanc. ¹H-RMN (300MHz, (CD₃)₂CO): δ(ppm)=8.15-8.20 (m, 2H), 8.11-8.15 (m, 2H), 5.32 (s, 2H).

**1,1,3,3-Tetraoxid de 2-fluorobenzo[d][1,3]ditiol (64b).**¹⁶⁶

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 500 mg de 1,1,3,3-Tetraoxid de benzo[d][1,3]ditiol **65b** (2.29 mmol, 1.0 equiv.) en 5

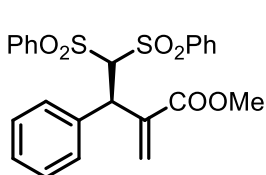
mL de THF i 5 mL de MeCN. Seguidament, la solució resultant es refreda a 0°C amb un bany de gel i s'hi afegeixen seqüencialment 856 mg de Select-F® **66** (2.41 mmol, 1.05 equiv.), 74 mg de Bu₄NBr (0.23 mmol, 0.1 equiv.), 2.5 mL d'una solució aquosa de NaOH 1.0 M i s'agita a 50°C durant 17h. Passat aquest temps, la solució resultant es refreda a temperatura ambient, s'hi afegeixen 10 mL d'una solució aquosa de HCl 1.0 M, es separen les fases, s'extreu la fase aquosa tres cops amb 10 mL de CH₂Cl₂, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte desitjat com a un sòlid blanc amb un 65% de rendiment (351 mg).

Sòlid blanc, 65% rdt. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.09–8.03 (m, 2H), 8.03–7.97 (m, 2H), 5.92 (d, *J*= 51.5 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -176.5 (d, *J*=52.0 Hz).

Procediment general per a la síntesi dels compostos **160a-l** mitjançant alquilació al·fílica asimètrica de carbonats de MBH (**154**) amb les bis(sulfones) **65a** i **65b**

En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 0.3 mmol del carbonat de MBH **154a-k** corresponent (1.2 equiv.), 0.25 mmol de la bis(sulfona) **65a** o **65b** (1.0 equiv.), 0.05 mmol de (DHQD)₂AQN **XXXIV** (0.2 equiv.), 0.5 mL de toluè, i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient (controlat per ¹H-RMN). Un cop s'ha consumit tot el producte de partida (4 dies aprox.), el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant mescles de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per obtenir els productes desitjats **160a-l**.

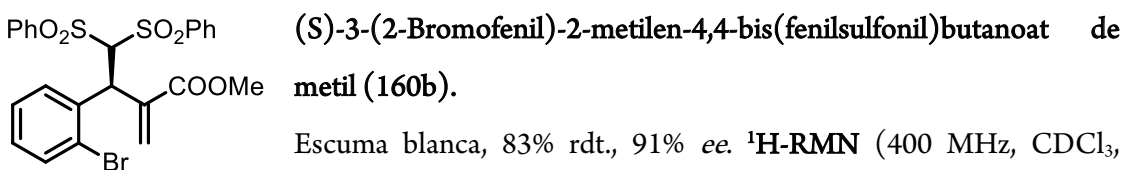
Els productes racèmics **160a-l** s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant DABCO **XLII** com a catalitzador.



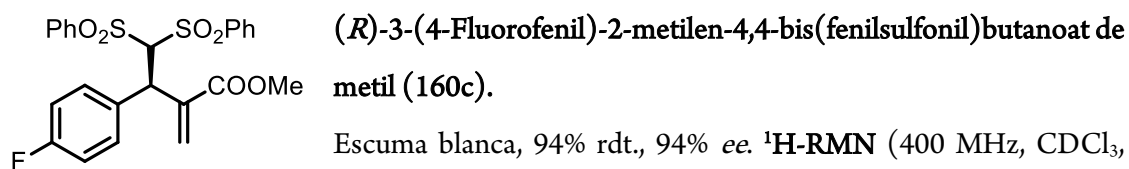
(*R*)-2-Metilen-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonyl)butanoat de metil (**160a**).

Escuma blanca, 91% rdt., 94% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.94 (m, 2H), 7.65 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=

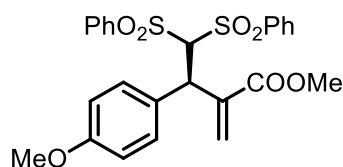
7.5 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H) 7.13-7.07 (m, 7H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.27 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=168.5, 141.9, 141.0, 138.4, 135.5, 134.8, 131.1, 130.6, 129.9, 129.4, 129.0, 85.7, 53.6, 50.0$. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{S}_2]^+$: 471.0931; trobat: 471.0928. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda=203$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=28.4$ min (minor.) i 43.7 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-10.5$ ($c=0.6$, CHCl_3).



Escuma blanca, 83% rdt., 91% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.70-7.30$ (m, 12H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=168.0, 141.9, 141.7, 137.3, 136.2, 135.5, 135.4, 134.6, 133.5, 132.4, 131.0, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 130.3, 130.2, 129.8, 128.8, 126.6, 85.6, 53.7, 47.8$. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6\text{S}_2]^+$: 566.0301; trobat: 566.0290. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda=215$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=25.5$ min (minor.) i 27.9 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-18.2$ ($c=3.0$, CHCl_3).

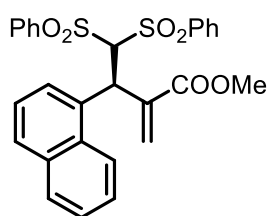


Escuma blanca, 94% rdt., 94% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.96-7.90$ (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 6H), 6.71 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.82 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=168.4, 164.8, 162.3, 141.9, 141.7, 140.9, 135.5, 134.9, 134.1, 134.0, 133.0, 132.9, 130.5, 130.3, 129.4, 129.1, 116.8, 116.5, 85.5, 53.7, 49.1$. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta(\text{ppm})=-113.7$. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FO}_6\text{S}_2]^+$: 489.0836; trobat: 489.0826. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda=205$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=28.3$ min (minor.) i 39.8 min (major.). $[\alpha]_{\text{D}}=-5.15$ ($c=0.2$, CHCl_3).



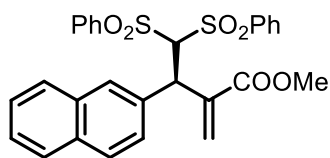
(R)-3-(4-metoxifenil)-2-metilen-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (160d).

Escuma blanca, 89% rdt., 96% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.98-7.92 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.12 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.53 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 6.25 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.77 (d, *J*= 9.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.5, 160.4, 142.1, 141.9, 141.4, 135.4, 134.7, 132.3, 130.5, 130.2, 130.1, 129.2, 128.9, 115.2, 85.7, 56.6, 53.6, 49.2. HRMS (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₂₅H₂₈NO₇S₂]⁺: 518.1302; trobat: 518.1287. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 205 nm, 1.0 mL/min): t_R= 35.5 min (minor.) i 45.1min (major.). [α]_D= -5.3 (c= 7.1, CHCl₃).



(R)-2-metilen-3-(naftalen-1-il)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (160e)

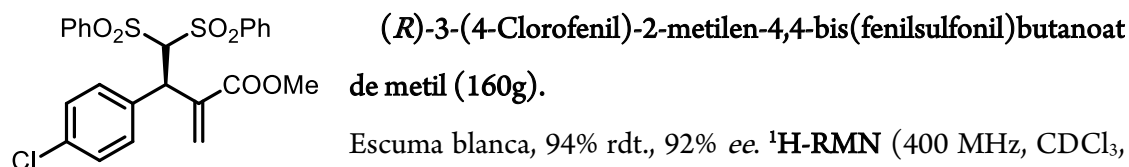
Escuma blanca, 70% rdt., 99% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.93-7.88 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73-7.57 (m, 4H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.34-7.22 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.17 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.89 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.5, 141.8, 141.7, 128.9, 125.5, 135.3, 135.3, 133.0, 132.1, 131.2, 130.9, 130.6, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 128.4, 127.1, 126.6, 123.9, 87.0, 53.8, 43.5. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₈H₂₈NO₆S₂]⁺: 538.1353; trobat: 538.1336. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 204 nm, 1.0 mL/min): t_R= 26.1 min (minor.) i 37.2 min (major.). [α]_D= +11.59 (c= 3.1, CHCl₃).



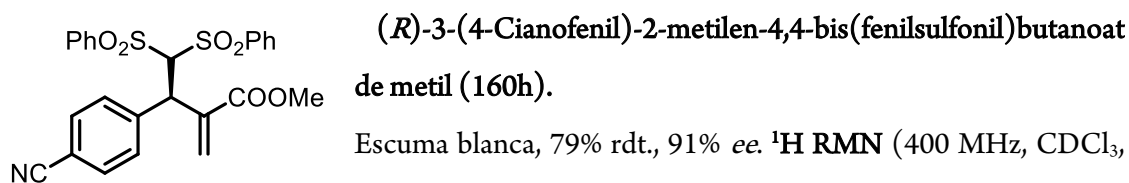
(R)-2-Metilen-3-(naftalen-2-il)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (160f).

Escuma blanca, 94% rdt., 92% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.05-7.96 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.56-7.47 (m, 4H), 7.45-7.27 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.41 (d, *J*= 6.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.98 (d, *J*= 9.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 168.5, 142.0, 141.9, 141.1, 135.7, 135.5, 134.7, 134.4, 134.0, 130.6, 130.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6, 127.8, 127.4, 85.6, 53.7, 50.1. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₈H₂₈NO₆S₂]⁺: 538.1353; trobat: 538.1340. HPLC (Chiralpak® IA,

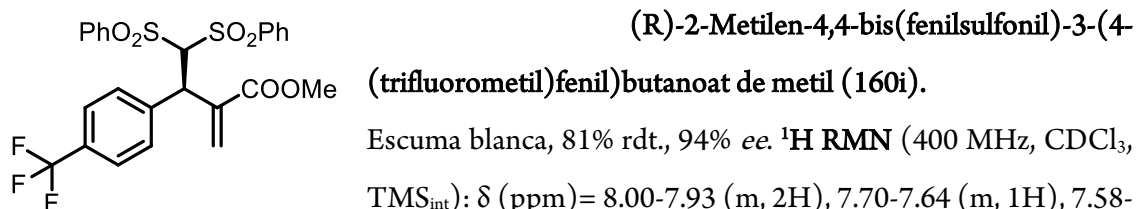
n-hexà/IPA= 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 38.4 min (minor.) i 55.6 min (major.).
 $[\alpha]_D = -7.7$ (c = 0.9, CHCl₃).



Escuma blanca, 94% rdt., 92% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.96-7.94 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 6H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.3, 141.8, 141.7, 140.7, 136.9, 135.6, 135.1, 134.9, 132.5, 130.5, 130.3, 129.9, 129.5, 129.1, 85.3, 53.7, 49.3. HRMS (ESI): Calculat per $[M+NH_4]^+$ [C₂₄H₂₅ClNO₆S₂]⁺: 522.0806; trobat: 522.0808. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 200 nm, 1.0 mL/min): t_R = 31.2 min (minor.) i 42.3 min (major.). $[\alpha]_D = -3.0$ (c = 1.0, CHCl₃).

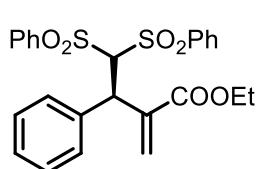


Escuma blanca, 79% rdt., 91% *ee*. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.94-7.90 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.45-7.25 (m, 8H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.1, 143.7, 141.5, 141.4, 139.9, 135.8, 135.3, 133.4, 132.0, 130.5, 130.4, 130.3, 129.3, 119.8, 112.9, 84.9, 53.8, 49.7. HRMS (ESI): Calculat per $[M+NH_4]^+$ [C₂₅H₂₅N₂O₆S₂]⁺: 513.1149; trobat: 513.1153. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ = 205 nm, 1.0 mL/min): t_R = 71.5 min (minor.) i 89.4 min (major.). $[\alpha]_D = +3.62$ (c = 2.5, CHCl₃).



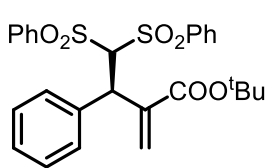
Escuma blanca, 81% rdt., 94% *ee*. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.00-7.93 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H) 7.28-7.17 (m, 6H), 6.32-6.28 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.4, 142.6, 141.9, 140.6, 135.8, 135.1, 131.6, 131.5, 130.6, 130.5, 130.4, 130.0, 129.1, 126.8,

126.8, 85.1, 53.9, 50.0. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz): δ(ppm)= -61.9. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₅H₂₅F₃NO₆S₂]⁺: 556.1070; trobat: 556.1070. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 24.8 min (minor.) i 41.9 min (major.). [α]_D= -15.3 (c= 1.2, CHCl₃).



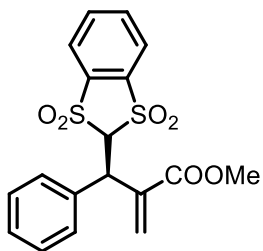
(R)-2-Metilen-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat d'etil (160j).

Escuma blanca, 92% rdt., 92% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.96-7.92 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 5H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.30 (d, *J*= 9.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.83 (d, *J*= 9.7 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 1.28 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 168.0, 142.0, 141.2, 138.4, 135.4, 134.7, 131.1, 130.5, 130.2, 129.8, 129.3, 129.1, 129.0, 95.7, 62.6, 50.0, 15.6. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₅H₂₈NNaO₆S₂]⁺: 502.1353; trobat: 502.1354. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 218 nm, 1.0 mL/min): t_R= 21.0 min (minor.) i 29.8min (major.). [α]_D= -20.26 (c= 3.9, CHCl₃).



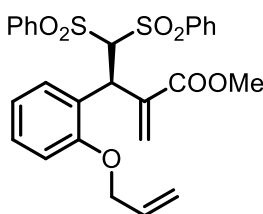
(R)-2-Metilen-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de *tert*-butil (160k).

Escuma blanca, 79% rdt., 87% ee. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.29 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.83 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 167.2, 142.5, 142.1, 140.0, 138.7, 135.4, 134.8, 131.3, 130.6, 130.3, 130.2, 129.9, 129.4, 129.0, 128.6, 86.0, 83.1, 50.0, 29.5. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₇H₃₂NO₆S₂]⁺: 530.1666; trobat: 530.1658. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 205 nm, 1.0 mL/min): t_R= 14.6 min (minor.) i 19.5 min (major.). [α]_D= -19.17 (c= 1.2, CHCl₃).



(R)-2-(Fenil(1,1,3,3-tetraoxidobenzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)acrlat de metil (160l).

Escuma blanca, 98% rdt., 86% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.99-7.96 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 3H), 7.59-7.58 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.85 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 167.1, 139.3, 138.8, 138.0, 136.5, 136.4, 135.9, 131.5, 130.9, 130.1, 129.9, 123.9, 123.8, 75.9, 53.7, 46.2. HRMS (ESI): Calculat per [M-OMe]⁺ [C₁₇H₁₃O₅S₂]⁺: 361.0199; trobat: 361.0199. HPLC (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 70:30, λ= 240 nm, 1.0 mL/min): t_R= 21.4 min (minor.) i 32.8 min (major.). [α]_D= -16.3 (c= 0.7, CHCl₃).



(R)-3-(2-(aliloxi)fenil)-2-metilen-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (160m).

Escuma blanca, 85% rdt., 87% *ee*. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.74-7.72 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 4H), 7.09 (td, *J*₁= 7.3 Hz, *J*₂= 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 5.96-5.87 (m, 1H), 5.48 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.26 (m, 2H), 5.26-5.25 (m, 1H), 4.80 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*₁= 12.3 Hz, *J*₂= 5.2 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 168.2, 156.7, 142.6, 141.8, 137.1, 136.3, 135.2, 134.8, 134.2, 132.4, 131.8, 130.8, 130.5, 130.3, 130.2, 130.0, 129.4, 125.5, 122.2, 119.7, 112.5, 85.8, 75.9, 70.1, 53.5, 41.6. HRMS (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₇H₃₀NO₇S₂]⁺: 544.1458; trobat: 544.1460. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 27.4 min (major.) i 29.9 min (minor.). [α]_D= -8.8 (c= 0.9, CHCl₃).

Procediment experimental per a la síntesi dels compostos fluorats 161a,b

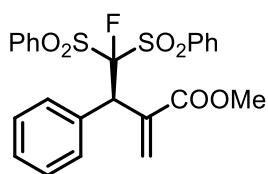
a. Mètode A: Alquilació al·lílica asimètrica directa de 154b amb 64a,b

En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen seqüencialment 88 mg del carbonat de MBH **154b** (0.3 mmol, 1.2 equiv.), 0.25 mmol de **64a** o **64b** (1,0 equiv.), 0.05 mmol de (DHQD)₂PHAL **XXVII** (0.2 equiv.), 0.5 mL de toluè i la mescla resultant es deixa agitant a temperatura ambient (controlat per ¹H-RMN). Un cop tot el producte de partida

s'ha consumit (4 dies aproximadament) el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclades de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per obtenir els producte fluorat **161a,b**.

b. Mètode B: Fluoració electrofíllica dels productes 160a,b

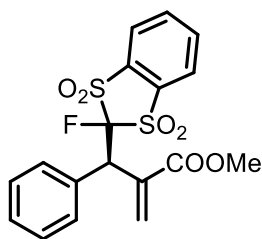
En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica sota atmosfera de nitrogen i a 0°C, es prepara una suspensió de 8 mg de NaH al 60% en oli mineral (0.3 mmol, 1.2 equiv.) en 1 mL de DMF. Seguidament, s'hi afegeix una solució de 0.25 mmol del compost **160a** o **160b** en 1 mL de MeCN, i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 1h. Passat aquest temps, s'hi afegeix una solució de 132 mg de Select-F® **66** (0.375 mmol, 1.5 equiv.) en 2 mL de MeCN i la solució resultant s'agita durant tota la nit a 70°C. Posteriorment, la reacció es refreda a temperatura ambient, s'hi afegeixen 10 mL d'una solució aquosa saturada de NH₄Cl, es separen les dues fases, s'extreu la fase aquosa tres cops amb CH₂Cl₂, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mesclades de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per a obtenir els productes fluorats **161a,b**.



(R)-4-Fluoro-2-metilen-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (161a).¹⁶⁵

Oli incolor. **Mètode A:** 80% rdt., 80% *ee*. **Mètode B:** 89% rdt., 94% *ee*.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.80–7.69 (m, 2H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.58–7.40 (m, 5H), 7.30 (dd, *J*₁= 8.6 Hz, *J*₂= 7.2 Hz, 2H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, *J*₁= 8.2 Hz, *J*₂=6.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.45 (d, *J*= 35.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). ¹⁹F-NMR (282, CDCl₃ MHz): δ(ppm)= -134.11 (d, *J*= 35.6 Hz). **HRMS** (ESI): Calculat per [C₂₃H₁₈FO₅S₂]⁺ [M+H]⁺: 457.0574; trobat: 457.0570. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ= 254 nm, 0.8 mL/min): t_R= 43.0 min (minor.) i 46.3 min (major.). [α]_D= -43.0 (c= 0.8, CHCl₃).

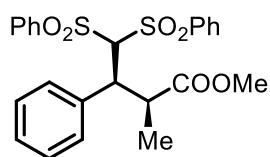


(R)-2-((2-Fluoro-1,1,3,3-tetraoxidobenzo[d][1,3]ditiol-2-yl)(fenil)metil)acrilat de metil (161b).

Escuma blanca. **Mètode A:** 84% rdt., 70% *ee*. **Mètode B:** 94% rdt., 86% *ee*. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 8.07-8.01 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (d, *J*= 37.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 166.8, 137.6, 137.1, 137.0, 136.9, 136.3, 133.0, 132.4, 132.3, 131.1, 131.1, 130.6, 130.2, 125.2, 124.9, 110.7, 107.9, 54.2, 43.7, 43.6. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= -154.0 (d, *J*= 37.6 Hz). **HRMS** (ESI): Calculat per [M+H]⁺ [C₁₈H₁₆FO₆S₂]⁺: 411.0367; trobat: 411.0368. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 205 nm, 1.0 mL/min): t_R= 29.6 min (minor.) i 37.4 min (major.). [α]_D= -30.0 (c= 1.2, CHCl₃).

Procediment general per a l'obtenció dels compostos 162a,c,f,g,i mitjançant hidrogenació catalítica.

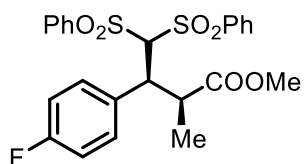
En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 0.1 g de Pd/C (20% en pes) per gram de compost a hidrogenar i es purga amb nitrogen. Acte seguit, s'hi afegeix una solució de 0.1 mmol del compost **160a,c,f,g,i** corresponent (1.0 equiv.) en 2 mL de AcOEt i es purga el sistema amb H₂. La solució resultant s'agita a temperatura ambient sota 1 atmosfera de H₂ (globus) fins que tot el producte de partida s'ha reduït (controlat per CCP). Es purga el sistema amb nitrogen, la mescla de reacció es filtra al buit a través de Celite®, es renta el filtrat tres cops amb 5 mL de AcOEt i el combinat de fases orgàniques s'evapora a pressió reduïda per a obtenir el producte hidrogenat **162a,c,f,g,i** com una mescla inseparable de diastereoisòmers.



(2*S*,3*S*) i (2*R*, 3*S*)-2-Metil-3-fenil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (162a).

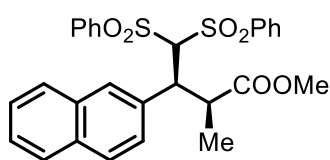
Escuma blanca, 93% rdt., 3:1 r.d. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.80-7.25 (m, 13H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.70 (diast. minor.)/5.24 (diast. major.) (d, *J*= 2.9 Hz/*J*= 3.3 Hz, 1H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.75 (diast. minor.)/3.40 (diast. minor.) (s, 3H), 1.31 (diast. major.)/1.00 (diast. minor.) (d, *J*=6.8 Hz/*J*= 7.1 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 178.2, 176.6, 142.4, 141.4, 141.3, 140.4, 139.9, 138.5,

136.2, 135.9, 135.7, 135.5, 135.4, 132.5, 131.4, 130.8, 130.7, 130.5, 130.4, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 86.9, 84.9, 75.9, 53.6, 53.1, 49.0, 44.2, 44.0, 19.4, 18.4. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+NH_4]^+$ $[C_{24}H_{28}NO_6S_2]^+$: 490.1353; trobat: 490.1358.



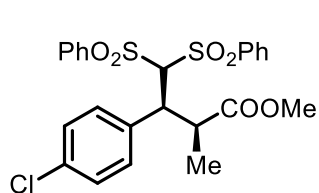
(2*S*,3*S*) i **(2*R*,3*S*)-3-(4-Fluorofenil)-2-metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (162c).**

Escuma blanca, 68% rdt., 5:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.80\text{-}7.83$ (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.25 (diast. major.)/5.22 (diast. minor.) (d, $J = 3.1$ Hz/ $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.46 (diast. major.)/3.42 (diast. minor.) (s, 3H), 1.03 (diast. minor.)/0.87 (diast. major.) (d, $J = 7.0$ Hz/ $J = 8.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 175.3, 175.1, 140.1, 134.5, 134.2, 134.1, 131.8, 130.1, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.3, 128.2, 85.0, 52.0, 47.8, 47.0, 42.8, 42.8, 42.7, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 17.1, 17.0, 14.3$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+NH_4]^+$ $[C_{24}H_{27}FNO_6S_2]^+$: 508.1258; trobat: 508.1255.



(2*S*,3*S*) i **(2*R*,3*S*)-2-Metil-3-(naftalen-2-il)-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (162f).**

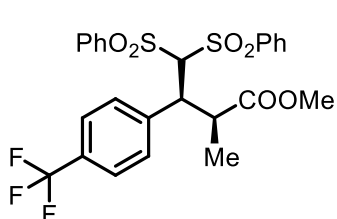
Escuma blanca, 63% rdt., 2.1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.80\text{-}7.25$ (m, 15H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.70 (diast. minor.)/5.19 (diast. major.) (d, $J = 2.7$ Hz/ $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.78 (diast. minor.)/3.44 (diast. major.) (s, 3H), 1.31 (diast. major.)/1.02 (diast. minor.) (d, $J = 6.8$ Hz/ $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 176.5, 164.9, 162.4, 141.5, 141.1, 135.8, 135.6, 135.5, 133.7, 133.5, 130.9, 130.6, 130.3, 130.2, 130.1, 129.9, 116.4, 116.2, 86.3, 84.5, 53.3, 48.3, 48.2, 44.4, 44.4, 19.4, 18.4$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[M+NH_4]^+$ $[C_{28}H_{30}NO_6S_2]^+$: 540.150; trobat: 540.1506.



(2*S*,3*S*) i **(2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenil)-2-metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil (162g).**

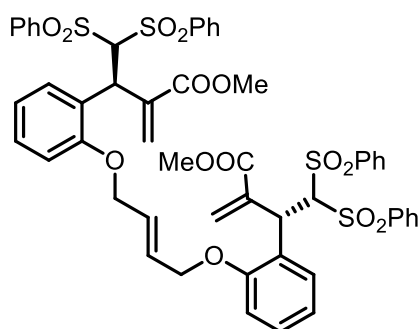
Escuma blanca, 95% rdt., 5:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.81\text{-}7.83$ (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 4H), 7.49-

7.47 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.25 (diast. major.)/5.22 (diast. minor) (d, $J = 3.1$ Hz/ $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.46 (diast. major.)/3.42 (diast. minor.) (s, 3H), 1.03 (diast. minor.)/0.87 (diast. major.) (d, $J = 7.0$ Hz/ $J = 8.3$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 175.3, 175.1, 140.1, 134.5, 134.2, 134.1, 131.8, 130.1, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.3, 128.2, 85.0, 52.0, 47.8, 47.0, 42.8, 42.8, 42.7, 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 17.1, 17.0, 14.3$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClNO}_6\text{S}_2]^+$: 524.0963; trobat: 524.0967.



(*2S,3S*) i (*2R,3S*)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoat de metil (**162i**).

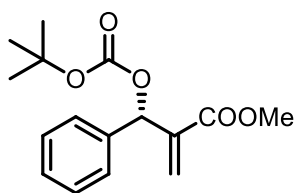
Escuma blanca, 96% rdt., 1.5:1 r.d. **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.81-7.76$ (m, 2H), 7.68-7.46 (m, 8H), 7.44-7.30 (m, 4H), 5.76 (diast. minor.)/5.25 (diast. major.) (d, $J = 2.9$ Hz/ $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.78 (diast. major.)/3.45 (diast. minor) (s, 3H), 1.28 (diast. minor.)/1.02 (diast. major.) (d, $J = 6.9$ Hz/ $J = 7.0$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 176.7, 175.1, 140.8, 140.1, 139.0, 138.8, 134.6, 134.4, 134.3, 131.8, 131.0, 129.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 125.3, 125.3, 125.2, 125.2, 125.1, 125.0, 84.8, 83.2, 77.5, 77.2, 76.9, 52.5, 52.1, 47.5, 47.4, 42.8, 42.8, 29.9, 18.1, 17.1$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NF}_3\text{O}_6\text{S}_2]^+$: 558.1226; trobat: 558.1230.



(*3R,3'R*)-3,3'-(((*E*)-But-2-en-1,4-diilbis(oxi))bis(2,1-fenilen))bis(2-metilene-4,4-bis(fenilsulfonil)butanoat de metil) (**163m**).¹⁶⁸

En un matrac de fons rodó proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg del compost **160m** (0.19 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL de CH_2Cl_2 destilat i la solució resultant s'agita a reflux durant 10 min. Acte seguit s'hi afegeix 6 mg de catalitzador de Grubbs 2a generació (0.009 mmol, 0.05 mmol) i la mescla de reacció s'agita a reflux durant tota la nit. Un cop la reacció ha acabat es refreda el sistema a temperatura ambient i el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/ $\text{AcOEt} = 3:1$ com a eluent, per a obtenir el producte dimèric **163m** amb un 42% de rendiment.

Oli incolor, 42% rdt. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.58\text{-}7.52$ (m, 10H), 7.41-7.33 (m, 12H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.57-5.53 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.69 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 166.9, 155.4, 141.2, 140.4, 136.5, 133.9, 133.8, 131.0, 129.7, 129.1, 129.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.4, 128.4, 128.1, 124.8, 121.0, 111.9, 84.6, 68.1, 52.2, 40.1, 31.0$. **HRMS (ESI)**: calcd. for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{NNaO}_{14}\text{S}_4]^+$: 1047.1825; trobat: 1047.1819. $[\alpha]_{\text{D}} = -14.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



(*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyloxi)fenilmetil)acrilat de metil (**154b**).

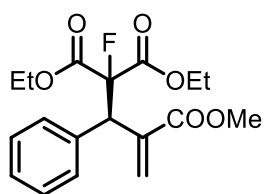
Sòlid blanc. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.42\text{-}7.31$ (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 CDCl_3 , 400 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 165.4, 152.4, 139.7, 137.6, 128.5, 128.5, 127.7, 125.9, 82.7, 75.8, 52.0, 27.8$. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 293.1389; trobat: 293.1399. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA = 97:3, $\lambda = 215$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 4.9$ min (minor.) i 5.9 min (major.).

9.6.2. Capítol 7.3. Alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-fluoromalonat de dietil

Procediment general per a la síntesi dels compostos 166a,c,e-q mitjançant alquilació al·lílica asimètrica de carbonats de MBH (154) amb 2-fluoromalonat de dietil (98a)

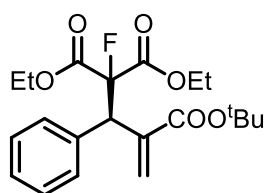
En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.3 mmol del carbonat de MBH corresponent **154b-f,h-j,m-t** (1.2 equiv.), 45 mg de 2-fluoromalonat de dietil **98a** (0.25 mmol, 1.0 equiv.) i 15 mg de β -isocupreïdina **XXXVI** (0.05 mmol, 0.2 equiv.) en 0.5 mL de toluè (pels compostos **154** derivats de l'acrilat de *tert*-butil) o en 0.5 mL de xilè (pels compostos **154** derivats de l'acrilat de metil). La solució resultant s'agita a temperatura ambient fins a total consumpció del nucleòfil (controlat per $^1\text{H-RMN}$). Un cop tot el producte de partida s'ha consumit, el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat mesclades de *n*-hexà/AcOEt com a eluent, per obtenir els compostos fluorats **166a,c-q**.

Els productes racèmics **166a,c,e-q** s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant DABCO **XLII** com a catalitzador.



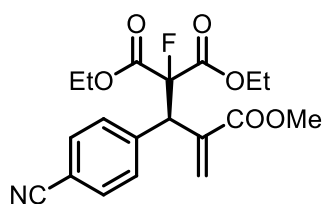
(R)-1-Fluoro-2-fenilbut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166a).

Oli incolor, 73% rdt., 81% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.31\text{-}7.28$ (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.37-6.35 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 32.0$ Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.24-1.22 (m, 3H), 1.03-1.02 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 166.3$, 165.2, 164.9, 164.8, 164.6, 138.2, 134.9, 129.8, 128.3, 127.84, 127.1, 126.9, 97.1 (d, $J = 252.0$ Hz), 62.8 (d, $J = 21.0$ Hz), 52.2, 49.0, 48.8, 13.8, 13.7. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FNO}_6]^+$: 370.1666; trobat: 370.1665. **HPLC** (Chiralpak[®] IA, *n*-hexà/IPA = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 0.8 mL/min): $t_{\text{R}} = 9.7$ min (major.) i 10.9 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -65.6$ ($c = 0.8$, CHCl_3).



(R)-1-Fluoro-2-fenilbut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (166c).

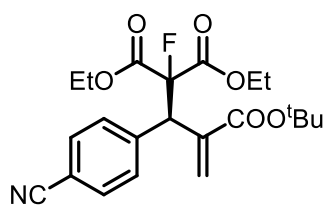
Oli incolor, 80% rdt., 90% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.32\text{-}7.25$ (m, 4H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 35.0$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 164.9$, 163.8, 139.5, 135.3, 129.8, 129.8, 128.2, 127.6, 125.9, 125.8, 85.3 (d, $J = 203.0$ Hz), 81.2, 62.6, 49.0, 27.8, 13.8, 13.7. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{FNO}_6]^+$: 412.2135; trobat: 412.2128. **HPLC** (Chiralpak[®] IA, *n*-hexà/IPA = 97:3, $\lambda = 254$ nm, 0.8 mL/min): $t_{\text{R}} = 6.9$ min (major.) i 7.4 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}} = -65.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



(R)-2-(4-Cianofenil)-1-fluorobut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166e).

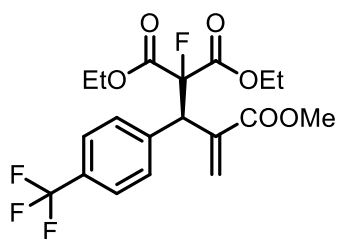
Oli incolor, 84% rdt., 45% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.59\text{-}7.57$ (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 32.0$ Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.10 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 165.8$, 164.6, 164.4, 164.2, 140.5, 137.3, 132.1, 130.7, 127.8, 118.4, 111.9, 96.6 (d, $J = 21.0$ Hz), 63.2, 63.1, 52.4, 48.7 (d, $J = 15.0$ Hz), 13.9, 13.8. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_6]^+$:

395.1613; trobat: 395.2624. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 16.1 min (major.) i 30.9 min (minor.). $[\alpha]_D = -44.8$ (c = 1.0, CHCl₃).



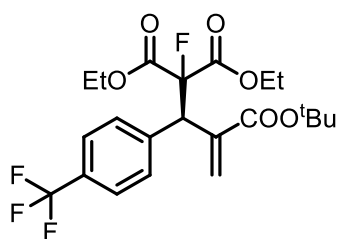
(R)-2-(4-Cianofenil)-1-fluorobut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (166f).

Oli incolor, 92% rdt., 60% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.59-7.57 (m, 2H), 7.48-7.48 (m, 2H), 6.39-6.37 (m, 1H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.14 (d, J = 32.0 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (m, 3H), 1.10 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 164.5, 141.0, 138.6, 138.6, 131.9, 130.7, 130.7, 126.9, 126.8, 118.5, 111.7, 96.3 (d, J = 210.0 Hz), 81.7, 63.1, 63.0, 48.8 (d, J = 17.0 Hz), 27.8, 13.9, 13.8. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_6]^+$ 437.2082; trobat: 437.2092. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 254 nm, 0.8 mL/min): t_R = 14.6 min (major.) i 15.9 min (minor.). $[\alpha]_D = -58.4$ (c = 1.0, CHCl₃).



(R)-1-Fluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166g).

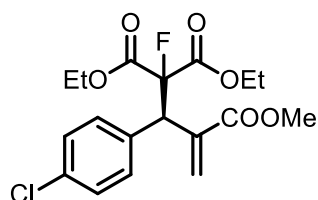
Oli incolor, 85% rdt., 64% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.55-7.49 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.21 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 166.0, 164.8, 164.6, 164.3, 139.1, 137.6, 130.3, 130.2, 127.6, 127.5, 125.3, 125.2, 96.3 (d, J = 209.0 Hz), 63.1, 63.0, 52.3, 48.6 (d, J = 17.0 Hz), 13.8, 13.7. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{NO}_6]^+$: 438.1534; trobat: 438.1526. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 220nm, 0.8 mL/min): t_R =12.6 min (major.) i 17.8 min (minor.). $[\alpha]_D = -76.2$ (c = 0.8, CHCl₃).



(R)-1-Fluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (166h).

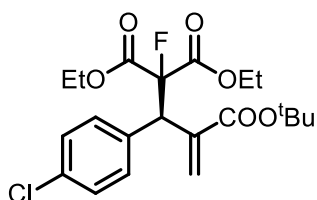
Oli incolor, 88% rdt., 77% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.53-7.48 (m, 4H), 6.39-6.34 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.15 (d, J = 36.2 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.08-1.06 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz,

CDCl₃): δ (ppm)= 164.9, 164.7, 164.6, 164.4, 139.5, 138.9, 130.2, 130.2, 126.6, 126.6, 125.1, 125.1, 96.6 (d, J =209.4 Hz), 81.6, 63.0, 62.9, 48.65 (d, J = 17.2 Hz), 27.9, 13.9, 13.7. **HRMS** (ESI): Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₂H₃₀F₄NO₆]⁺: 480.2004; trobat: 480.2004. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 220nm, 0.8 mL/min): t_R = 7.3 min (major.) i 7.5 min (minor). [α]_D= -65.6 (c= 0.8, CHCl₃).



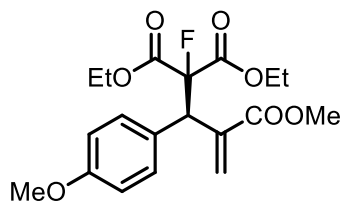
(R)-2-(4-Clorofenil)-1-fluorobut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166i).

Oli incolor, 77% rdt., 60% *ee*. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.27-7.25 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.12 (d, J = 36.0 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.13-1.09 (m, 3H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 166.1, 164.9, 164.7, 164.4, 137.9, 133.9, 133.4, 131.2, 131.2, 128.5, 127.1, 127.0, 96.5 (d, J = 208.0 Hz), 63.0, 62.9, 52.3, 48.2 (d, J = 17.0 Hz), 13.9, 13.8. **HRMS** (ESI) Calculat per [M+NH₄]⁺ [C₁₈H₂₄ClFNO₆]⁺: 404.1271; trobat: 404.1269. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 220nm, 0.8 mL/min): t_R = 14.3 min (major.) i 17.6 min (minor.). [α]_D= -46.1 (c= 0.8, CHCl₃).



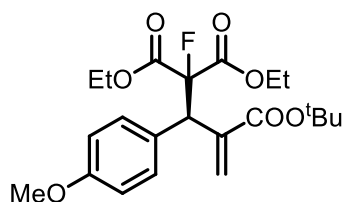
(R)-2-(4-Clorofenil)-1-fluorobut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-tert-butil i 1,1-dietil (166j).

Oli incolor, 80% rdt., 82% *ee*. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.27-7.25 (m, 4H), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 5.07 (d, J = 32.4 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.13-1.09 (m, 3H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165.0, 164.8, 164.7, 164.7, 164.5, 139.4, 139.3, 133.9, 133.7, 131.3, 131.2, 128.3, 126.2, 126.1, 96.5 (d, J = 209.0 Hz), 81.5, 62.9, 62.8, 48.4 (d, J = 18.1 Hz), 27.8, 13.9, 13.7. **HRMS** (ESI): calculat per [M+NH₄]⁺ [C₂₁H₃₀ClFNO₆]⁺: 446.1746; trobat: 446.1744. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 220 nm, 0.8 mL/min): t_R = 8.3min (major.) i 9.1 min (minor.). [α]_D= -90.3 (c= 1.0, CHCl₃).



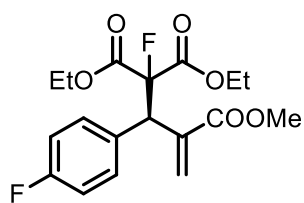
(R)-1-Fluoro-2-(4-metoxifenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166k).

Oli incolor, 81% rdt., 73% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 7.26\text{-}7.25$ (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.08 (d, $J= 48.0$ Hz, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.11 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 165.3$, 164.3, 164.0, 163.9, 158.2, 137.4, 137.4, 130.0, 125.7, 125.4, 125.4, 112.7, 96.5 (d, $J= 208.3$ Hz), 61.8, 61.7, 54.1, 51.2, 47.2 (d, $J= 17.0$ Hz) 12.9, 12.8. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ [\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FNO}_6]^+$: 400.1766; trobat: 400.1768. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 95:5, $\lambda= 254$ nm, 0.8 mL/min): $t_{\text{R}}= 13.9$ min (major.) i 18.1 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}= -51.3$ ($c= 0.8$, CHCl_3).



(R)-1-Fluoro-2-(4-metoxifenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (166l).

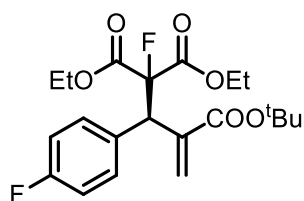
Oli incolor, 76% rdt., 88% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 7.26\text{-}7.23$ (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.31-6.27 (m, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.03 (d, $J= 32.0$ Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (m, 3H), 1.10 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 165.1$, 165.0, 159.0, 139.8, 131.0, 127.8, 127.2, 125.5, 125.4, 113.5, 97.2 (d, $J= 208.0$ Hz), 81.2, 62.7, 62.6, 55.2, 48.3 (d, $J= 18.0$ Hz), 27.8, 13.9, 13.8. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ [\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{FNO}_7]^+$: 442.2236; trobat: 442.2239. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3; $\lambda= 220$ nm, 0.8 mL/min): $t_{\text{R}}= 10.5$ min (major.) i 12.6 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}= -67.7$ ($c= 0.8$, CHCl_3).



(R)-1-Fluoro-2-(4-fluorofenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166m).

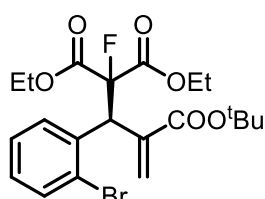
Oli incolor, 72% rdt., 63% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 7.34\text{-}7.31$ (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.12 (d, $J= 36.0$ Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.27-1.26 (m, 3H), 1.11-1.09 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 166.1$, 165.0, 164.8, 163.6, 161.1, 160.2, 138.1, 131.6, 131.5, 130.6, 130.6, 126.9, 126.8, 115.3, 115.1, 96.8 (d, $J= 205.0$ Hz), 63.0, 62.8, 52.29, 48.2 (d, $J= 17.2$ Hz), 13.8, 13.8. **HRMS** (ESI): calculat

per $[M+NH_4]^+$ $[C_{18}H_{24}F_2NO_6]^+$: 388.1566; trobat: 388.1565. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_R = 14.7 min (minor.) i 30.1 min (major.). $[\alpha]_D = -18.9$ ($c=0.8$, $CHCl_3$).



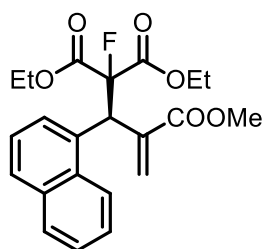
(R)-1-Fluoro-2-(4-fluorofenil)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-tert-butil i 1,1-dietil (166n).

Oli incolor, 76% rdt., 77% *ee*. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.32-7.30 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.34-6.25 (m, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.33-5.02 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.338-1.33 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 165.1, 164.9, 164.8, 164.8, 164.6, 164.0, 163.8, 163.5, 161.1, 139.5, 131.6, 131.6, 131.5, 131.5, 131.0, 131.0, 125.8, 125.8, 115.1, 114.9, 96.5 (d, $J=210.5$ Hz), 86.2, 84.3, 81.4, 62.8, 62.7, 48.3 (d, $J=17.0$ Hz), 27.8, 13.9, 13.7. **HRMS** (ESI): calculat per $[M+NH_4]^+$ $[C_{21}H_{30}F_2NO_6]^+$: 430.2036; trobat: 430.2039. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97/3, λ = 220 nm, 0.8 mL/min): t_R =7.8 min (major.) i 8.4 min (minor.). $[\alpha]_D = -64.5$ ($c=0.8$, $CHCl_3$).



(S)-2-(2-Bromofenil)-1-fluorobut-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 3-tert-butil i 1,1-dietil (166o).

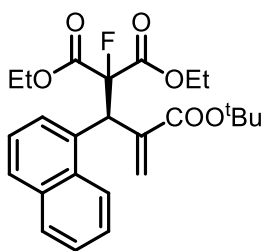
Oli incolor, 75% rdt., 59% *ee*. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.56-7.52 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.132-7.10 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.55 (d, $J=36.0$ Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.06-1.02 (m, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.9, 164.7, 138.3, 137.1, 133.1, 130.1, 130.0, 128.9, 128.8, 127.4, 125.1, 96.4 (d, $J=205$ Hz), 81.4, 62.8, 62.6, 47.2 (d, $J=19$ Hz), 27.9, 13.8, 13.4. **HRMS** (ESI) calculat per $[M+NH_4]^+$ $[C_{21}H_{30}BrFNO_6]^+$ 490.1235, trobat: 490.1227. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 97:3, λ = 220nm, 0.8 mL/min): t_R = 7.1 min (major.) i 8.4 min (minor.). $[\alpha]_D = +2.3$ ($c=0.2$, $CHCl_3$).



(R)-1-Fluoro-2-(naftalen-1-il)but-3-en-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (166p).

Oli incolor, 83% rdt., 32% *ee*. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.31-8.29 (m, 1H), 7.80-7.42 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.06 (d, $J=48.7$ Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H),

3.67 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 3H), 0.71-0.66 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=166.6, 165.4, 165.1, 164.9, 164.6, 138.0, 133.9, 131.4, 128.6, 128.4, 126.2, 125.56, 125.1, 123.8, 96.5$ (d, $J=209.2$ Hz), 63.0, 62.5, 52.2, 43.1 (d, $J=17.0$ Hz), 13.9, 13.2. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FNO}_6]^+$: 420.1817; trobat: 420.1818. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=98:2, $\lambda=254$ nm, 0.7 mL/min): $t_{\text{R}}=17.6$ min (major.) i 18.6 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}=-25.3$ ($c=0.8$, CHCl_3).

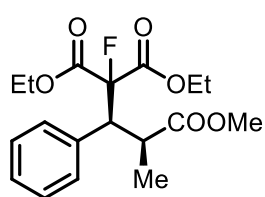


(R)-1-Fluoro-2-(naftalen-1-il)but-3-en-1,1,3-tricarboxilate de 3-tert-butil i 1,1-dietil (166q).

Oli incolor, 85% rdt., 40% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=8.26-8.23$ (m, 1H), 7.82-7.42 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.97 (d, $J=28.1$ Hz, 1H) 4.34-4.32 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 12H), 0.71-0.67 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 164.9, 139.3, 133.8, 133.0, 131.4, 128.6, 128.1, 128.0, 126.0, 125.5, 125.2, 124.0, 96.5$ (d, $J=208.1$ Hz), 86.2, 84.3, 81.4, 62.9, 62.3, 44.5 (d, $J=18.0$ Hz), 27.8, 13.9, 13.1. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FNO}_6]^+$: 462.2286; trobat: 462.2288. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA=95:5, $\lambda=254$ nm, 0.8 mL/min): $t_{\text{R}}=6.5$ min (major.) i 7.4 min (minor.). $[\alpha]_{\text{D}}=-15.9$ ($c=0.8$, CHCl_3).

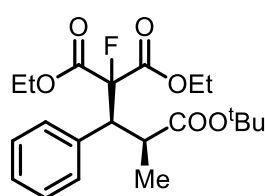
Procediment general per a l'obtenció dels compostos 167a,c,f,h,q mitjançant hidrogenació catalítica

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 0.1 g de Pd/C (20% en pes) per gram de compost a hidrogenar i es purga amb nitrogen. Acte seguit, s'hi afegeix una solució de 0.1 mmol del compost **166a,c,f,h,q** corresponent (1.0 equiv.) en 2 mL de AcOEt i es purga el sistema amb H_2 . La solució resultant s'agita a temperatura ambient sota 1 atmosfera d' H_2 (globus) fins a que tot el producte de partida s'ha reduït (controlat per CCP). Es purga el sistema amb nitrogen, la mescla de reacció es filtra al buit a través de Celite®, es renta el filtrat tres cops amb 5 mL de AcOEt i el combinat de fases orgàniques s'evapora a pressió reduïda per a obtenir el producte hidrogenat **167a,c,f,h,q** sense necessitat de més purificacions.



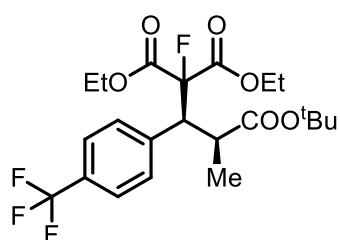
(2*S*,3*S*)-1-Fluoro-2-fenilbutan-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (167a).

Oli incolor, 91% rdt., 26:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.32\text{-}7.20$ (m, 5H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.10 (dd, $J_1=31.5$ Hz, $J_2=10.5$ Hz, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=174.5$, 166.0 (d, $J=24.9$ Hz), 164.7 (d, $J=24.9$ Hz), 136.6, 129.6, 129.5, 128.2, 128.1, 127.8, 96.3 (d, $J=210\text{-}2$ Hz), 63.1, 62.5, 51.7 (d, $J=20.1$ Hz), 51.540, 42.7 (d, $J=6.0$ Hz), 15.9, 13.8, 13.4. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-171.8$ (d, $J=31.8$ Hz, diast. major.), -175.4 (d, $J=31.2$ Hz, diast. minor.). **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FO}_6]^+$:355.1551, trobat; 355.1560. $[\alpha]_{\text{D}}=-12.3$ ($c=0.6$, CHCl_3).



(2*S*,3*S*)-1-Fluoro-2-fenilbutan-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (167c).

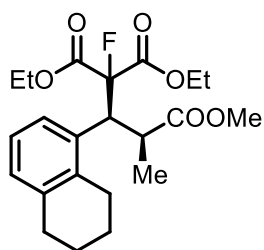
Oli incolor, 82% rdt., 15:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.32\text{-}7.28$ (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.00 (dd, $J_1=30.5$ Hz, $J_2=10.9$ Hz, 1H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=173.3$, 166.1 (d, $J=28.0$ Hz), 164.8 (d, $J=28.0$ Hz), 136.7, 130.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 96.3 (d, $J=208.0$ Hz), 80.3, 63.0, 62.5, 52.0 (d, $J=19.2$ Hz), 43.4 (d, $J=5.7$ Hz), 27.5, 16.1, 13.9, 13.5. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-170.8$ (d, $J=30.5$ Hz, diast. major.), -175.3 (d, $J=31.8$ Hz, diast. minor.). **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{FNO}_6]^+$:414.2286; trobat: 414.2290. $[\alpha]_{\text{D}}=-12.6$ ($c=0.4$, CHCl_3).



(2*S*,3*S*)-1-Fluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-1,1,3-tricarboxilate de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (167h).

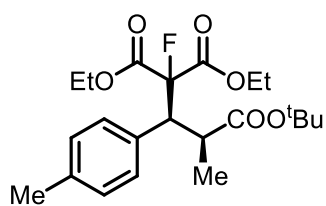
Oli incolor, 96% rdt., 8:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.54\text{-}7.51$ (m, 2H), 7.47-7.47 (m, 2H), 4.41-4.26 (m, 2H), 4.08 (dd, $J_1=30.1$ Hz, $J_2=10.5$ Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=173.0$, 165.7 (d, $J=26.0$ Hz), 164.6

(d, $J = 26.0$ Hz), 141.1, 130.5, 130.3, 129.9, 124.8, 124.8, 95.9 (d, $J = 202.8$ Hz), 80.7, 63.2, 62.7, 51.7 (d, $J = 19.2$ Hz), 43.3 (d, $J = 5.0$ Hz), 27.5, 16.1, 13.9, 13.4. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -175.2$ (d, $J = 30.0$ Hz, diast. major.), -170.6 (d, $J = 30.5$ Hz, diast. minor.), -62.8 (diast. major.), -62.7 (diast. minor.). **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{NO}_6]^+$: 482.2160; trobat: 482.2168. $[\alpha]_{\text{D}} = -13.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).



(2*S*,3*S*)-1-Fluoro-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)butan-1,1,3-tricarboxilat de 1,1-dietil i 3-metil (167q).

Oli incolor, 84% rdt., >25:1 r.d. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.20$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J_1 = 29.5$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 3.91 - 3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 187.1$, 174.6 , 166.4 (d, $J = 24.9$ Hz), 164.8 (d, $J = 26.5$ Hz), 137.1 , 135.8 , 135.6 , 128.9 , 125.8 , 96.6 (d, $J = 209.3$ Hz), 63.1 , 62.4 , 51.5 , 44.4 (d, $J = 18.7$ Hz), 43.3 (d, $J = 7.3$ Hz), 30.5 , 25.7 , 23.5 , 22.7 , 15.9 , 13.8 , 13.3 . ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -171.2$ (d, $J = 27.2$ Hz, diast. major.), -175.1 (d, $J = 30.5$ Hz, diast. minor.). **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FNaO}_6]^+$: 431.1840; trobat: 431.1846. $[\alpha]_{\text{D}} = -4.5$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

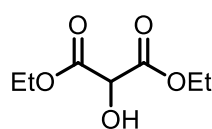


(2*S*,3*S*)-1-Fluoro-2-(*p*-tolil)butan-1,1,3-tricarboxilat de 3-*tert*-butil i 1,1-dietil (167f).

Oli incolor, 74% rdt., 10:1 r.d. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.17$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.01 - 3.75 (m, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 187.2$, 173.4 , 166.2 (d, $J = 24.9$ Hz), 164.9 (d, $J = 26.4$ Hz), 137.3 , 133.6 , 129.9 , 128.7 , 128.5 , 96.5 (d, $J = 212.0$ Hz), 80.3 , 62.9 , 62.4 , 51.6 (d, $J = 19.2$ Hz), 43.4 (d, $J = 5.7$ Hz), 27.5 , 21.0 , 16.1 , 13.9 , 13.5 . ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -170.6$ (d, $J = 31.8$ Hz, diast. minor.), -175.6 (d, $J = 31.2$ Hz, diast. major.). **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{FNO}_6]^+$: 428.2443; trobat: 428.2433. $[\alpha]_{\text{D}} = -10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

9.6.3. Capítol 7.5. Alquilació al·fílica asimètrica de carbonats de MBH amb 2-hidroximalonat de dietil *O*-protegit i 2-aminomalonat de dietil *N*-protegit. Síntesi de α -metilen- γ -lactones i α -metilen- γ -lactames

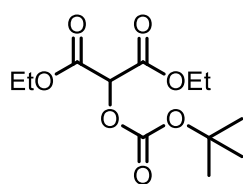
Síntesi dels productes de partida



2-Hidroximalonat de dietil (180).¹⁸⁷

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó es dissolen 5.0 g de 2-oxomalonat de dietil (28.7 mmol, 1.0 equiv.) en 30 mL de THF anhidre. Seguidament, s'hi addicionen gota a gota 29 mL de PMe_3 1.0 M en THF (1.0 equiv.) i la solució resultant es deixa reaccionar durant 2 h a temperatura ambient. El cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 1:1 com a eluent, per obtenir l'alcohol **180** com a un oli incolor amb un 32% de rendiment (1.62g).

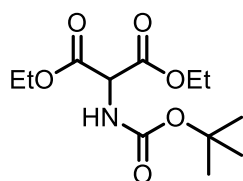
Oli incolor, 32% rdt. ¹H-RMN (400MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 4.69 (sa, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 3.42 (sa, 1H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 6H).



2-(*tert*-Butoxicarboniloxi)malonat de dietil (182).

A un matràs de fons rodó que conté una dissolució de 530 mg de 2-hidroximalonat de dietil **180** (3.01 mmol, 1.0 equiv.) en 15 mL de CH_2Cl_2 , s'hi addicionen seqüencialment 790 mg de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.61 mmol, 1.2 equiv.), 75 mg de DMAP (0.6 mmol, 0.2 equiv.) i la solució resultant s'agita a temperatura ambient fins a consumpció total del producte de partida (controlat per CCP). Un cop la reacció ha acabat, el cru de reacció es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte **182** com a un oli incolor amb un 73% de rendiment (607 mg).

Oli incolor, 73% rdt. ¹H-RMN (400MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm)= 5.36 (s, 1H), 4.36-4.23 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

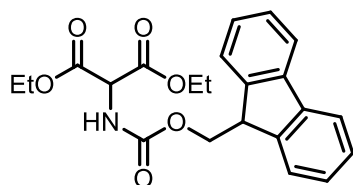


2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)malonat de dietil (189a).¹⁸⁸

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'introdueix 10 g d'hidroclorur d'aminomalonat de dietil **187** (47.3 mmol, 1.008 equiv.), 80 mL de dioxà, una dissolució de 1.89 g de NaOH (47.4 mmol,

1.01 equiv.) en 50 mL d'aigua i la mescla resultant s'agita vigorosament fins a dissolució completa de la sal. Seguidament s'hi afegeix gota a gota una solució de 10.3 g de (Boc)₂O (46.8 mmol, 1.0 equiv.) en 20 mL de dioxà i es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit. Un cop la reacció ha acabat, se n'eliminen els dissolvents a pressió reduïda, el cru obtingut es redissol amb 0.3 L de AcOEt, es renta amb una solució de HCl 1.0 M i amb una solució aquosa saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte **189a** com un sòlid blanc amb un 91% de rendiment (11.7 g).

Sòlid blanc, 91% rdt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 5.54 (sa, 1H), 4.93 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, *J*= 7.1 Hz, 6H).



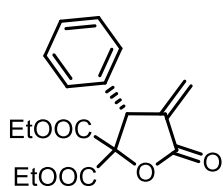
2-((9*H*-Fluoren-9-yl)metoxicarbonilamino)malonat de dietil (189b).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 4 g d'hidroclorur d'aminomalonat de dietil **187** (18.9 mmol, 1.0 equiv.) en 30 mL de THF, s'addicionen 50 mL d'una solució de NaHCO₃ al 10% (p/v) i s'agita vigorosament fins a dissolució total de la sal. Seguidament, s'hi addiciona gota a gota una solució de 5.4 g de Fmoc-Cl (20.8 mmol, 1.1 equiv.) en 60 mL de THF i la mescla resultant s'agita durant tota la nit a temperatura ambient. Un cop s'ha consumit tot el producte de partida es separen les fases i la fase aquosa s'extreu tres cops amb AcOEt. El combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 3:1 com a eluent, per obtenir el producte **189b** com un sòlid blanc amb un 83% de rendiment (6.23 g).

Sòlid blanc, 83% rdt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.76 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 5.85 (sa, 1H), 5.03 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 4.34-4.20 (m, 4H), 1.31 (t, *J*= 7.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 166.3, 155.4, 143.6, 141.2, 127.7, 127.0, 125.0, 119.9, 67.5, 62.6, 57.7, 46.9, 13.9. HRMS (ESI): Calculat per [C₂₂H₂₄NO₆]⁺ [M+H]⁺: 398.1598; trobat: 398.1600.

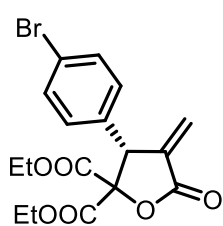
Procediment general per a la síntesi de les α -metilen- γ -lactones 184a-g.

En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.2 mmol del carbonat de MBH **154b,d-h,n** corresponent (2.0 equiv.), 28 mg de **182** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) i 0.02 mmol de catalitzador β -ICPD **XXXVI** o (DHQD)₂PHAL **XXVII** (0.2 equiv.) en 1 mL de toluè i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient durant 1-5 dies fins a total consumpció del producte de partida (controlat per ¹H-RMN). Quan tot el nucleòfil s'ha consumit, el cru de reacció es dilueix amb 1 mL de CH₂Cl₂, s'hi afegeix 0.1 mL de TFA i la solució resultant es deixa agitant durant tota la nit. Seguidament s'hi afegeix 1 mL de H₂O, es neutralitza fins a pH=7 amb Na₂CO₃, es separen les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb AcOEt, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent, per obtenir el producte **184a-g**. Els productes racèmics **184a-g** s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant DABCO **XLII** com a catalitzador.



(R)-4-Metilen-5-oxo-3-fenildihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184a).

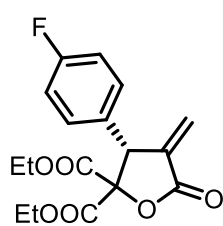
Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184a**, 92% rdt., 82% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184a**, 94% rdt., 87% *ee*. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.35-7.30 (m, 5H), 6.55 (d, *J*= 3.3 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 5.07 (t, *J*= 3.1Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 1.31 (t, *J*= 7.2Hz, 3H), 0.84 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 167.7, 165.9, 165.4, 137.5, 136.0, 135.2, 129.6, 128.6, 128.5, 125.9, 86.8, 63.1, 62.4, 50.5, 13.9, 13.4. **HRMS** (ESI): calculat per [M+H]⁺ [C₁₇H₁₉O₆]⁺: 319.1176, trobat: 319.1182. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA= 95:5, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): *t*_R= 10.3 min (*S*) i 11.6 min (*R*). [α]_D= +14 (c= 0.3, CHCl₃).



(R)-3-(4-Bromofenil)-4-metilen-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184b).

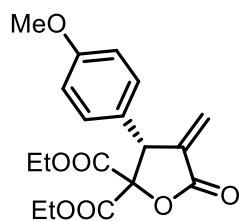
Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184b**, 93% rdt., 82% *ee*. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.47 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.56 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 5.03 (t, *J*= 3.5 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.93-

3.86 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=167.4, 165.8, 165.3, 135.6, 134.1, 131.8, 131.5, 131.3, 129.3, 126.1, 122.7, 86.5, 63.3, 62.7, 50.0, 13.9, 13.5$. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6]^+$: 414.0547; trobat: 414.0543. **HPLC** (Chiralpak[®] IC, *n*-hexà/IPA= 90:10, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=41.2$ min (*R*) i 76.4 min (*S*). $[\alpha]_{\text{D}}=+54$ ($c=0.4, \text{CHCl}_3$).



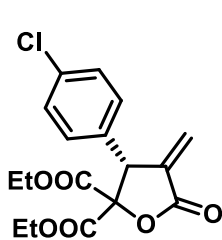
(*R*)-3-(4-Fluorofenil)-4-metilen-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184c).

Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184c**, 92% rdt., 71% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184c**, 88% rdt., 86% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.39-7.25$ (m, 2H), 7.02 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.05 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=167.4, 165.9, 165.3, 162.6$ (d, $J=248.0$ Hz), 135.9, 131.4, 131.3, 130.8, 130.8, 125.9, 115.7, 115.5, 86.6, 63.2, 62.5, 49.8, 13.8, 13.5. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=-112.9$. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FO}_6]^+$: 337.1082; trobat: 337.1081. **HPLC** (Chiralpak[®] IC, *n*-hexà/IPA= 80:20, $\lambda=210$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=21.5$ min (*R*) i 42.1 min (*S*). $[\alpha]_{\text{D}}=+63$ ($c=0.6, \text{CHCl}_3$).



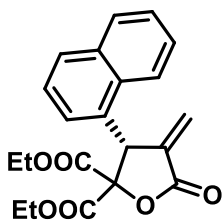
(*R*)-3-(4-Metoxifenil)-4-metilen-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184d).

Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184d**, 67% rdt., 81% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184d**, 72% rdt., 88% *ee*. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=7.23$ (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=167.8, 166.0, 165.5, 159.6, 136.2, 130.7, 126.9, 125.7, 113.9, 86.9, 63.0, 62.4, 55.3, 49.9, 13.8, 13.5$. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_7]^+$: 349.1282; trobat: 349.1288. **HPLC** (Chiralpak[®] IA, *n*-hexà/IPA= 80:20, $\lambda=210$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}}=39.2$ min (*R*) i 94.1 min (*S*). $[\alpha]_{\text{D}}=+44$ ($c=0.5, \text{CHCl}_3$).



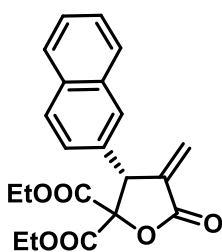
(*R*)-3-(4-Clorofenil)-4-metilen-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184e).

Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184d**, 87% rdt., 75% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184d**, 84% rdt., 88% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.34-7.25 (m, 4H), 6.56 (d, *J*= 3.3 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H), 5.04 (t, *J*= 3.0 Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 1.31 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 0.90 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 167.4, 165.8, 165.3, 135.6, 134.6, 133.6, 131.0, 128.8, 126.0, 86.5, 63.2, 62.6, 49.9, 13.8, 13.4. HRMS (ESI): calculat per [M+H]⁺ [C₁₇H₁₈ClO₆]⁺: 353.0786; trobat: 353.0783. HPLC (Chiralpak[®] IC, *n*-hexà/IPA= 80:20, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 22.1 min (*R*) i 38.6 min (*S*). [α]_D= +36 (c=0.8, CHCl₃).



(*R*)-4-Metilen-3-(naftalen-1-il)-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184f).

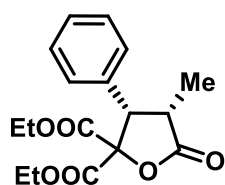
Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184f**, 79% rdt., 59% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184f**, 81% rdt., 61% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.46 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.40 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*₁= 7.4 Hz, *J*₂= 1.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 6.09 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 1.30 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 0.39 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 167.7, 166.3, 164.8, 137.7, 134.3, 133.5, 132.6, 129.0, 127.1, 127.0, 126.8, 126.1, 125.2, 123.5, 87.2, 63.4, 62.0, 44.5, 13.8, 12.8. HRMS (ESI): calculat per [M+H]⁺ [C₂₁H₂₁O₆]⁺: 369.1333; trobat: 369.1350. HPLC (Chiralpak[®] IC, *n*-hexà/IPA= 80:20, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 28.8 min (*R*) i 35.9 min (*S*). [α]_D= +52 (c= 0.4, CHCl₃).



(*R*)-4-Metilen-3-(naftalen-2-il)-5-oxodihidrofuran-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil (184g).

Oli incolor. β -ICPD: (*R*)-**184g**, 80% rdt., 93% *ee*. (DHQD)₂PHAL: (*S*)-**184g**, 81% rdt., 84% *ee*. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.84-7.78 (m, 4H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*₁= 8.8 Hz, *J*₂= 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 5.67 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 5.25 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 1.32 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 0.65 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 167.7, 166.0, 165.4, 136.1, 133.1, 133.0, 132.5, 129.1, 128.3,

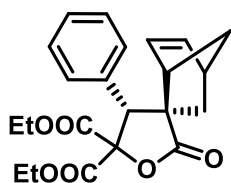
127.9, 127.6, 126.7, 126.6, 126.5, 126.1, 86.8, 63.2, 62.4, 50.7, 13.9, 13.2. **HRMS** (ESI): calculat per $[M+H]^+$ $[C_{21}H_{21}O_6]^+$: 369.1333; trobat: 369.1344. **HPLC** (Chiralpak® IB, *n*-hexà/IPA=95:5, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_R=15.5$ min (*S*) i 16.6 min (*R*). $[\alpha]_D=+48$ ($c=0.6$, $CHCl_3$).



(3*S*,4*S*)-4-Metil-5-oxo-3-fenildihidrofuran-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil (185a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 0.1 g de Pd/C (20% en pes) per gram de compost a hidrogenar i es purga amb nitrogen. Acte seguit, s'hi afegeix una solució de 64 mg del compost (*R*)-**184a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL de AcOEt i es purga el sistema amb H_2 . La solució resultant s'agita a temperatura ambient sota 1 atmosfera d' H_2 (globus) fins a que tot el producte de partida s'ha reduït (controlat per CCP). Es purga el sistema amb nitrogen, la mescla de reacció es filtra al buit a través de Celite®, es renta el filtrat tres cops amb 5 mL de AcOEt i el combinat de fases orgàniques s'evapora a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt=3:1 com a eluent, per obtenir el producte hidrogenat quantitativament i com a un únic diastereoisòmer (*cis/trans*> 25:1).

Oli incolor, >99% rdt., >25:1 r.d. **1H -RMN** (400 MHz, $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.30-7.24 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN**(100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 187.2, 176.8, 166.3, 164.4, 134.1, 128.7, 128.6, 128.2, 87.4, 63.3, 62.1, 52.4, 38.9, 13.8, 13.4, 10.6. **HRMS** (ESI): calculat per $[M+H]^+$ $[C_{17}H_{21}O_6]^+$ 321.1333; trobat: 321.1341.



2'-Oxo-4'-fenil-2'H-spiro[bicyclo[2.2.1]hept[5]en-2,3'-furan]-5',5'(4'H)-dicarboxilat de dietil (186a).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 50 mg del compost (*R*)-**184a** (0.16 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de toluè, s'afegeixen 100 mg de ciclopentadiè (**4b**) destil·lat (1.6 mmol, 10.0 equiv.) i la solució resultant s'agita a reflux durant tota la nit. Acte seguit es refreda el sistema a temperatura ambient, se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru de reacció obtingut es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant una mecla de *n*-hexà/AcOEt=3:1 com a eluent, per obtenir el producte de Diels-Alder amb un 91% de rendiment com a un únic diastereoisòmer (r.d.>25:1).¹⁷⁹

Oli incolor, 91% rdt., >25:1 r.d. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})= 7.24\text{-}7.17$ (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.37-6.28 (m, 2H), 4.46-4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.74 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 2.87-2.81 (sa, 2H), 2.06 (dd, $J_1= 12.3$ Hz, $J_2= 3.7$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J= 9.1$ Hz, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.36 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J= 7.0$ Hz, 3H), 0.72 (dd, $J_1= 12.5$ Hz, $J_2= 3.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 187.1, 179.4, 167.0, 164.6, 137.2, 141.0, 133.8, 128.4, 127.8, 87.4, 63.3, 62.2, 55.7, 55.1, 51.9, 46.3, 42.4, 36.5, 13.9, 13.3$. **HRMS** (ESI): calculat per $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ [\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_6]^+$: 402.1911; trobat: 402.1916.

Procediment general per a la síntesi de les α -metilen- γ -lactames 191.

a. A partir del 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)malonat de dietil 189a.

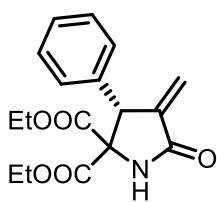
En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.2 mmol del carbonat de MBH 154 corresponent (2.0 equiv.), 28 mg de 189a (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 7 mg de β -ICPD XXXVI (0.02 mmol, 0.2 equiv.), 1 mL de toluè i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient fins a total consumpció del producte de partida (controlat per $^1\text{H-RMN}$, 1-5 dies). Un cop la reacció ha acabat el cru de reacció es dilueix amb 1 mL de CH_2Cl_2 , s'afegeixen 0.1 mL de TFA i es deixa agitant durant tota la nit. Acte seguit s'hi addiciona 1 mL de H_2O , es neutralitza fins a $\text{pH}=7$ amb Na_2CO_3 , es separen les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb AcOEt, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO_4 anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent.

Els productes racèmics 191a-i s'han obtingut seguint el mateix procediment, emprant DABCO XLII com a catalitzador.

b. A partir de 2-((9*H*-fluoren-9-il)metoxicarbonilamino)malonat de dietil 189b.

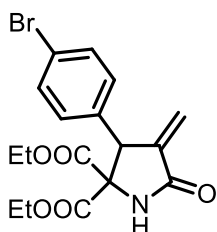
En un vial ordinari proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.2 mmol del carbonat de MBH 154 corresponent (2.0 equiv.), 40 mg de 189b (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 7 mg de β -ICPD XXXVI (0.02 mmol, 0.2 equiv.), 1 mL de toluè i la mescla de reacció resultant s'agita a temperatura ambient fins a total consumpció del producte de partida (controlat per $^1\text{H-RMN}$). Un cop la reacció ha acabat, s'afegeix 1 mL de DMF/piperidina (20% en pes) al cru

de reacció i es deixa agitant durant tota la nit. Seguidament la mescla de reacció es dilueix amb 1 mL d'aigua, s'acidifica fins a pH=6 amb una solució aquosa de HCl 1.0 M, s'extreu tres cops amb AcOEt, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant mescles de *n*-hexà/AcOEt de polaritat creixent com a eluent.



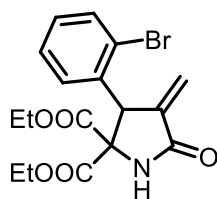
(R)-4-Metilen-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191a).

Escuma blanca, 79% rdt., 73% *ee*. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.29-7.26 (m, 5H), 6.68 (sa, 1H), 6.27 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 5.34 (d, *J*= 2.7 Hz, 1H), 5.0 (t, *J*= 2.7 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 1.28 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 0.79 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 168.2, 167.7, 167.3, 140.9, 137.7, 129.5, 128.4, 128.0, 120.5, 71.2, 62.8, 62.3, 49.9, 13.9, 13.4. IR (ν_{max}, cm⁻¹): 668, 966, 1081, 1209, 1263, 1461, 1725, 1742, 2852, 2956. HRMS (ESI): Calculat per [C₁₇H₂₀NO₅]⁺ [M+H]⁺: 318.1336; trobat: 318.1340. HPLC (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 80:20, λ= 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 7.3 min (major.) i 8.8 min (minor.). [α]_D= +40.6 (c=0.8, CHCl₃).



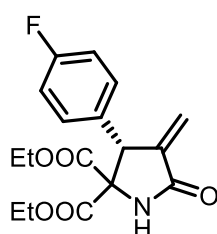
rac-3-(4-Bromofenil)-4-metilen-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191b).

Escuma gronguena. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.43 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 6.65 (sa, 1H), 6.28 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J*₁= 2.5 Hz, *J*₂= 0.9 Hz, 1H), 4.96 (t, *J*= 2.9 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.30 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H), 0.87 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 168.3, 167.5, 167.1, 140.4, 136.6, 132.2, 131.5, 131.3, 131.2, 122.2, 120.7, 70.9, 63.0, 62.5, 49.4, 13.9, 13.4. IR (ν_{max}, cm⁻¹): 672, 829, 891, 940, 1009, 1149, 1189, 1205, 1406, 1709, 1736, 2850, 2923, 2979, 3085, 3177. HRMS (ESI): calculat per [C₁₇H₁₉BrNO₅]⁺ [M+H]⁺: 396.0441; trobat: 396.0437. HPLC (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ= 220 nm, 1.0 mL/min): t_R= 39.3 min (minor.) i 65.9 min (major.). Quan la reacció es catalitza amb β-ICPD XXXVI s'obté una mescla 2:1 inseparable dels productes (R)-191b/192b amb un 76% de rendiment total i 82% *ee* per a 191b.



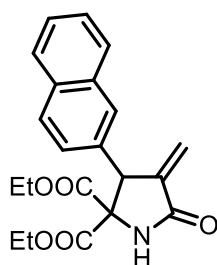
***rac*-3-(2-Bromofenil)-4-metilen-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191c).**

Escuma blanca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.56$ (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.70 (sa, 1H), 6.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.76 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.0$, 167.2 , 166.6 , 141.7 , 139.6 , 132.7 , 129.4 , 129.2 , 127.9 , 125.4 , 121.2 , 70.7 , 63.1 , 62.3 , 47.7 , 13.9 , 13.4 . **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 685 , 832 , 878 , 940 , 1013 , 1167 , 1213 , 1376 , 1422 , 1717 , 1735 , 2856 , 2974 , 3087 , 3188 . **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_5]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.0441 , trobat: 396.0442 .



(*R*)-3-(4-Fluorofenil)-4-metilen-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat (191d).

Escuma blanca, 90% rdt., 53% ee. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.30$ - 7.25 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.66 (sa, 1H), 6.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 0.97$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.4$, 167.6 , 167.2 , 162.4 (d, $J = 256.2$ Hz), 140.7 , 133.3 , 131.3 , 131.2 , 120.6 , 115.4 , 115.2 , 71.1 , 62.9 , 62.4 , 49.2 , 13.9 , 13.5 . $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = -113.8$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 546 , 738 , 818 , 845 , 1014 , 1079 , 1209 , 1195 , 1299 , 1419 , 1507 , 1713 , 1745 , 2983 , 3080 , 3183 . **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}_5]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.1214 ; trobat: 336.1245 . **HPLC** (Chiralpak[®] IA, *n*-hexà/IPA = 90:10, $\lambda = 250$ nm, 1.0 mL/min): 12.6 min i 13.7 min. $[\alpha]_{\text{D}} = +31.3$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

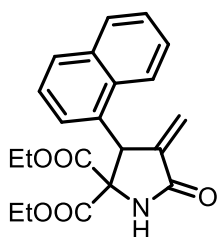


***rac*-4-Metilen-3-(naftalen-2-il)-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191e).**

Escuma blanca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.82$ - 7.74 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.66 (sa, 1H), 6.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.6$, 168.0 , 166.9 , 142.6 , 136.2 , 133.4 , 132.7 , 128.6 , 128.4 , 127.1 , 126.5 , 125.8 , 125.3 , 123.8 , 121.2 , 71.3 , 63.0 , 61.9 , 43.6 , 13.9 , 12.6 . **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 647 , 744 , 857 , 1011 , 1038 , 1077 , 1260 , 1394 , 1507 , 1600 , 1729 , 1746 , 2980 , 3056 ,

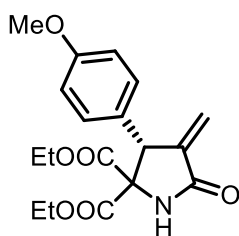
3184. **HRMS** (ESI): calculat per $[C_{21}H_{22}NO_5]^+ [M+H]^+$: 368.1492; trobat: 368.1496. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 14.4 min (major.) i 18.2 min (minor.).

Quan la reacció es catalitza amb β -ICPD **XXXVI** sobté una mescla 3:1 inseparable dels productes (R)-**191e**/**192e** amb un 83% de rendiment total i 74% *ee* per a **191e**.



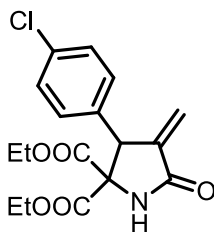
rac-4-Metilen-3-(naftalen-1-il)-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (**191f**).

Escuma blanca **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 6.64 (sa, 1H), 6.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.60 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 167.9, 167.2, 166.9, 143.0, 139.9, 132.2, 130.4, 121.2, 118.3, 112.1, 70.8, 63.2, 62.6, 49.7, 13.9, 13.5. **IR** (ν_{max} , cm⁻¹): 599, 748, 845, 1023, 1037, 1065, 1245, 1396, 1613, 1723, 1754, 2982, 3045, 3170. **HRMS** (ESI): Calculat per $[C_{21}H_{22}NO_5]^+ [M+H]^+$: 368.1492; trobat: 368.1492.



(*R*)-3-(4-Metoxifenil)-4-metilen-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (**191g**).

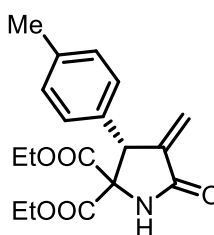
Sòlid incolor, 87% rdt., 61% *ee*. P_f = 140-143°C **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm)= 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (sa, 1H), 6.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 168.7, 167.7, 167.4, 159.3, 141.1, 130.7, 129.5, 120.3, 113.7, 71.2, 62.8, 62.3, 55.3, 49.4, 13.9, 13.5. **IR** (ν_{max} , cm⁻¹): 553, 656, 808, 834, 892, 1032, 1144, 1464, 1511, 1583, 1610, 1658, 1734, 1756, 2838, 2935, 2980, 3074, 3183. **HRMS** (ESI): calculat per $[C_{18}H_{22}NO_6]^+ [M+H]^+$: 348.1442; trobat: 348.1449. $[\alpha]_D^{25}$ = +41.0 (c= 0.2, CHCl₃) **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA= 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): 15.0 min (major.) i 16.3 min (minor.).



***rac*-3-(4-Clorofenil)-4-metilen-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191h).**

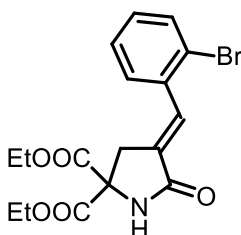
Sòlid incolor. $P_f = 154-156^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.30-7.12$ (m, 4H), 6.73 (sa, 1H), 6.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.4, 167.5, 167.2, 140.5, 136.1, 134.0, 130.9, 128.6, 120.7, 71.0, 62.9, 62.4, 49.3, 13.9, 13.4$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 645, 709, 833, 1014, 1090, 1148, 1209, 1260, 1410, 1445, 1491, 1655, 1725, 1756, 2982, 3197. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClNO}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 352.0946; trobat: 352.0943. **HPLC** (Chiralpak® IC, *n*-hexà/IPA = 80:20, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): 36.9 min (minor.) i 58.7 min (major.).

Quan la reacció es catalitza amb β -ICPD **XXXVI** sobté una mescla 7:1 inseparable dels productes (R)- **191h**/**192h** amb un 95% de rendiment total i 58% *ee* per a **191h**.



(R)-4-Metilen-5-oxo-3-(p-tolil)pirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (191i).

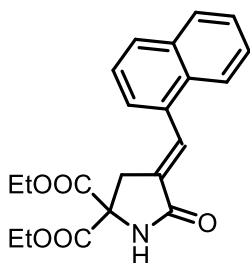
Sòlid incolor, 90% rdt., 78% *ee*. $P_f = 109-113^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.18-7.06$ (m, 4H), 6.48 (sa, 1H), 6.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.6, 167.7, 167.3, 141.0, 137.8, 137.7, 128.7, 128.2, 126.5, 71.2, 62.8, 62.3, 49.7, 21.0, 13.9, 13.3$. **IR** (ν_{max} , cm^{-1}): 717, 808, 935, 1012, 1040, 1113, 1145, 1207, 1261, 1391, 1444, 1514, 1659, 1709, 1740, 2924, 2081. **HRMS (ESI)**: Calculat per $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 332.1492; trobat: 332.1495. **HPLC** (Chiralpak® IA, *n*-hexà/IPA = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): 11.8 min (major.) i 13.5 min (minor.). $[\alpha]_D = +32.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3).



4-(2-Bromobenziliden)-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (192c).

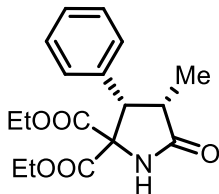
Escuma blanca, 93% rdt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm}) = 7.65$ (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.60 (sa, 1H), 4.32-4.23 (m, 4H), 3.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 169.3, 168.2,$

133.4, 132.6, 131.6, 130.2, 129.3, 127.3, 121.1, 65.6, 63.0, 33.1, 13.9. **IR** (ν_{\max} , cm^{-1}): 756, 1026, 1095, 1162, 1188, 1466, 1707, 1745, 2853, 2924, 2980, 3197. **HRMS** (ESI): Calculat per: $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 396.0441; trobat: 396.0444.



4-(Naftalen-1-ilmetilen)-5-oxopirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (192f).

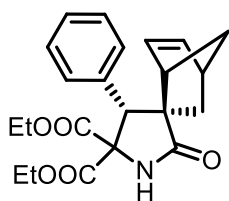
Escuma blanca, 83% rdt. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=$ 8.15-8.10 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 5H), 6.51 (sa, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.57 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=$ 187.2, 169.7, 168.4, 133.6, 131.8, 131.7, 130.0, 129.6, 128.9, 128.7, 126.7, 126.3, 126.2, 125.1, 124.0, 65.7, 62.9, 33.5, 13.9. **IR** (ν_{\max} , cm^{-1}): 631, 726, 777, 796, 1011, 1076, 1161, 1188, 1238, 1342, 1443, 1517, 1701, 1740, 2924, 2980. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 368.1492; trobat: 368.1489.



(3*S*,4*S*)-4-metil-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2,2-dicarboxilat de dietil (195a).

En un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica s'afegeixen 0.1 g de Pd/C (20% en pes) per gram de compost a hidrogenar i es purga amb nitrogen. Acte seguit, s'hi afegeix una solució de 63 mg del compost (*R*)-**191a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL de AcOEt i es purga el sistema amb H_2 . La solució resultant s'agita a temperatura ambient sota 1 atmosfera d' H_2 (globus) fins a que tot el producte de partida s'ha reduït (controlat per CCP). Es purga el sistema amb nitrogen, la mescla de reacció es filtra al buit a través de Celite®, es renta el filtrat tres cops amb 5 mL de AcOEt i el combinat de fases orgàniques s'evapora a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt=3:1 com a eluent, per obtenir el producte hidrogenat amb un 91% de rendiment i com a un únic diastereoisòmer (*cis/trans* > 25:1).

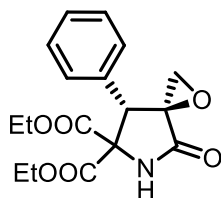
Oli incolor, 91% rdt., >25:1 r.d. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta(\text{ppm})=$ 7.40-7.25 (m, 5H), 6.17 (sa, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})=$ 177.8, 168.7, 168.2, 136.4, 129.2, 128.7, 128.1, 71.4, 62.2, 61.9, 53.3, 14.5, 14.1, 13.7. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1492; trobat: 320.1495.



2'-Oxo-4'-fenilspiro[biciclo[2.2.1]hept[5]en-2,3'-pirrolidina]-5',5'-dicarboxilat de dietil (196a).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 50 mg del compost (*R*)-**191a** (0.16 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de toluè, s'afegeixen 100 mg de ciclopentadiè destil·lat (1.6 mmol, 10.0 equiv.) i la solució resultant s'agita a reflux durant tota la nit. Acte seguit es refreda el sistema a temperatura ambient, se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru de reacció obtingut es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant una mecla de *n*-hexà/AcOEt=3:1 com a eluent, per obtenir el producte de Diels-Alder com a una mescla de diastereoisòmers 3.5:1¹⁷⁹ amb un 58% de rendiment.

Oli incolor, 58% rdt., 3.5:1 r.d. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.23-7.15 (m, 3H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.50 (sa, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.34 (t, *J*= 7.8 Hz, 3H), 0.77 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 171.2, 167.2, 166.9, 140.7, 134.7, 130.9, 128.6, 127.5, 71.4, 62.8, 62.1, 56.1, 55.6, 52.3, 46.3, 42.4, 35.0, 14.0, 13.3. HRMS (ESI): calculate per [C₂₂H₂₈NO₅]⁺ [M+H]⁺: 386.1962; trobat: 386.1966.

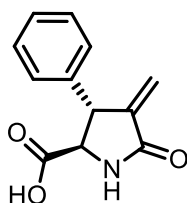


(3*S*,7*S*)-4-Oxo-7-fenil-1-oxa-5-azaspiro[2.4]heptan-6,6-dicarboxilat de dietil (197a).

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètica que conté una solució de 31.7 mg del compost (*R*)-**191a** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) en 3 mL de CH₂Cl₂ s'afegeixen 35 mg de *m*-CPBA (0.2 mmol, 2.0 equiv.) i la solució resultant s'agita a reflux durant 21 h. Acte seguit el sistema es refreda a temperatura ambient i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut s'agita amb 2 mL d'acetona i 2 mL d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃ a temperatura ambient durant 30 min, es dilueix amb 5 mL d'aigua, es separen les fases, la fase aquosa s'extreu tres cops amb Et₂O, el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO₄ anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de *n*-hexà/AcOEt= 1:1 com a eluent, per obtenir el producte epoxidat **197a** com a mescla de diastereoisòmers 10:1 amb un 79% de rendiment.

Oli incolor, 79% rdt., 10:1 r.d. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ(ppm)= 7.31-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H),

3.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})=171.2, 167.2, 166.9, 135.5, 129.2, 128.6, 128.4, 128.3, 126.3, 63.2, 62.6, 61.6, 50.6, 48.3, 29.6, 13.9, 13.3$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_6]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.1285; trobat: 334.1288.

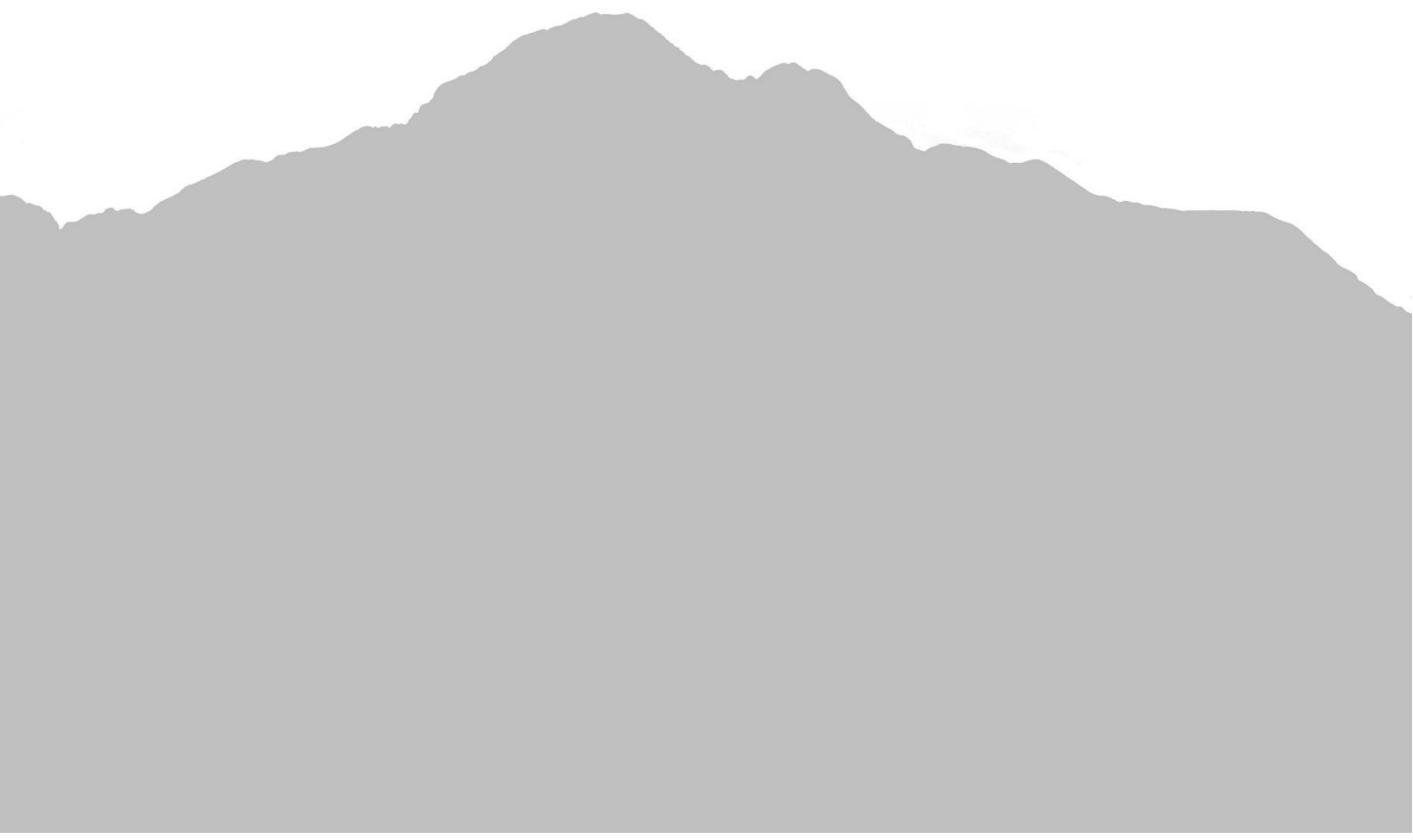


Àcid (2*R*,3*R*)-4-metilen-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2-carboxílic (198a).¹⁸¹

A un matràs de fons rodó proveït d'agitació magnètics es dissolen 50 mg del compost (*R*)-**191a** (0.16 mmol, 1.0 equiv.) en 2 mL d'una solució aquosa de NaOH 0.5 M i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 21 h. Passat aquest temps la mescla de reacció s'extreu amb 5 mL d'AcOEt, la fracció aquosa s'acidifica fins a pH=2 amb una solució de HCl 1.0 M, s'extreu tres cops amb CH_2Cl_2 , el combinat de fases orgàniques s'asseca amb MgSO_4 anhidre i se n'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut s'agita amb toluè a 80°C durant 1h i finalment es purifica directament mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice emprant una mescla de AcOEt/MeOH=15:1 com a eluent, per obtenir el producte final com una mescla de diastereoisòmers 2.5:1 amb un 78% de rendiment.

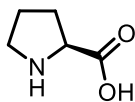
Oli incolor. 78% rdt., 2.5:1 r.d. Diastereoisòmer majoritari: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})=8.51$ (sa, 1H), 7.38-7.13 (m, 5H), 5.86 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.9$, 1H), 4.39 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})=171.9, 169.3, 143.7, 138.3, 129.0, 128.2, 127.2, 115.8, 58.7, 47.0$. Diastereoisòmer minoritari $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})=8.65$ (sa, 1H), 7.38-7.13 (m, 5H), 5.82 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 4.13 (dt, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J_1=4.2$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})=172.9, 168.2, 144.2, 142.1, 128.8, 127.4, 127.0, 116.7, 60.3, 47.9$. **HRMS** (ESI): Calculat per $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.0812; trobat: 218.0814.

Índex d'estructures

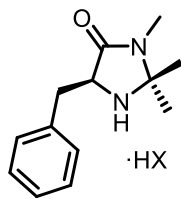


Índex d'estructures

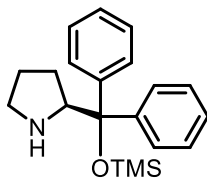
Catalitzadors



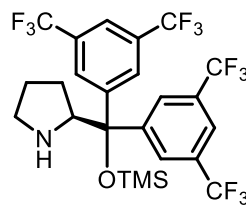
I (prolina)



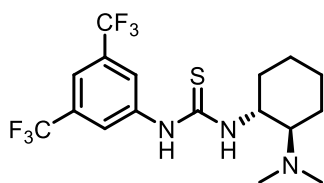
II



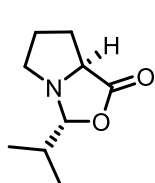
IIIa



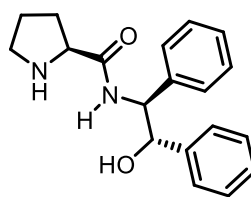
IIIb



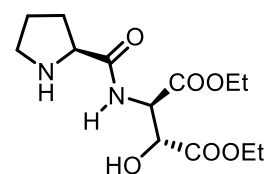
IV (TUC)



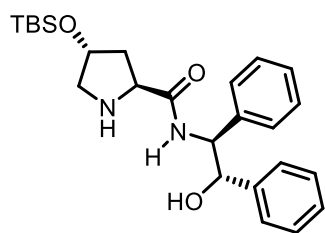
V (SolPro)



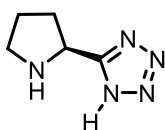
VIa



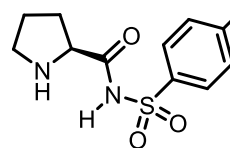
VIb



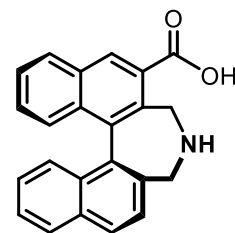
VIc



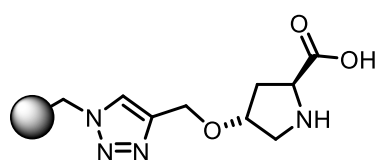
VII (PTet)



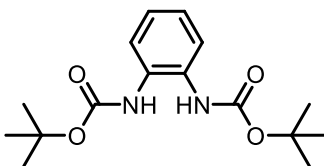
VIII



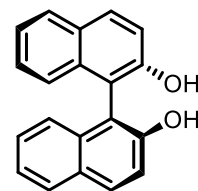
IX



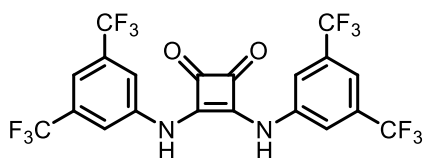
X



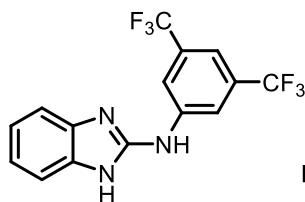
XIa



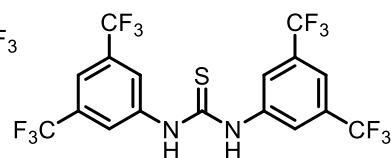
XIb (BINOL)



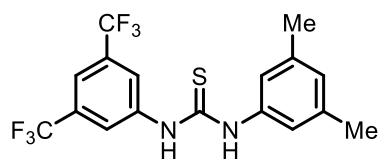
XIc



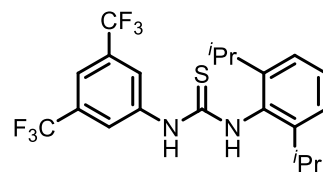
XIId



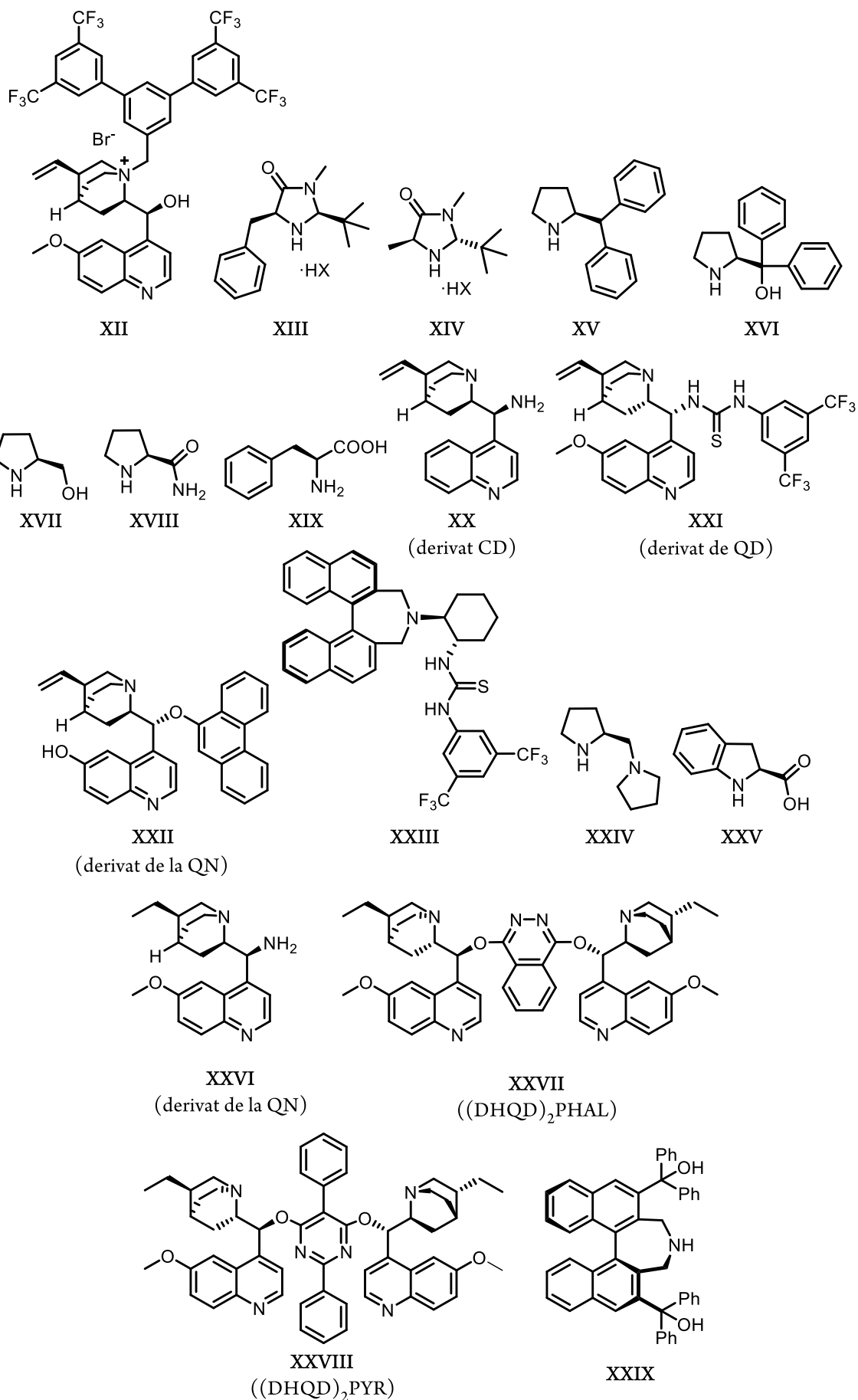
XIe

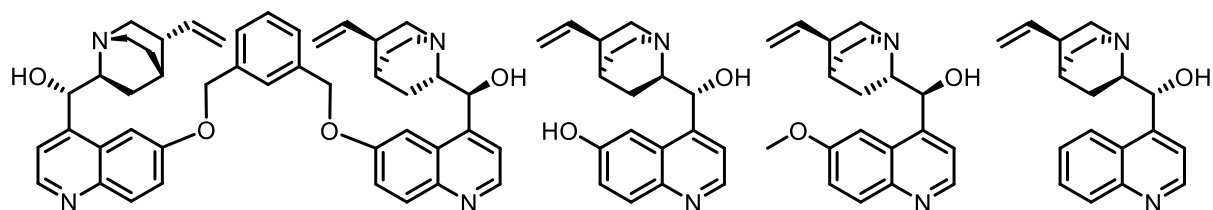


XIIf



XIIf



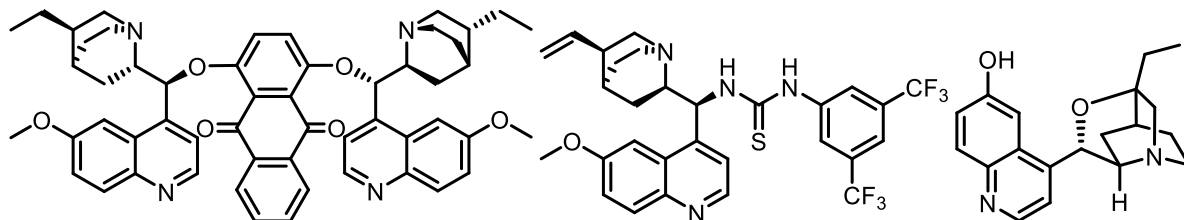


XXX
(derivat de QD)

XXXI
(derivat de la QN)

XXXII
(quinidina, QD)

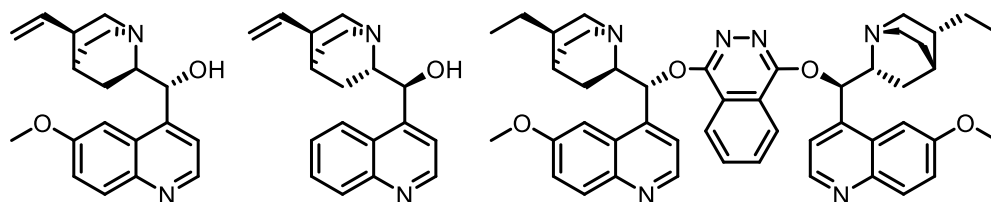
XXXIII
(cinconidina, CD)



XXXIV
((DHQD)₂AQN)

XXXV
(derivat de QN)

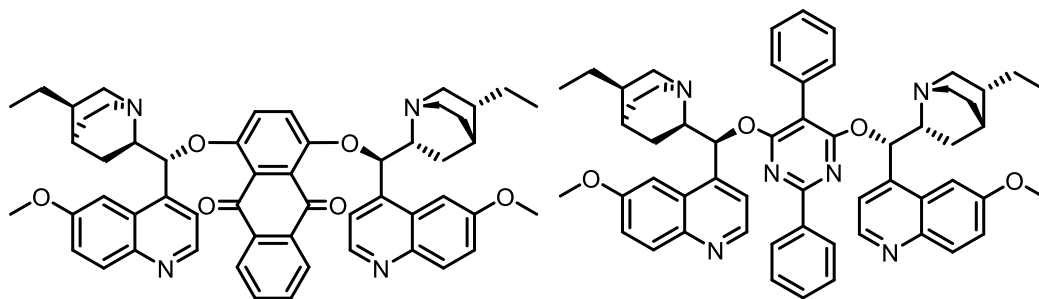
XXXVI
(β-ICPD)



XXXVII
(quinina, QN)

XXXVIII
(cinconina, CN)

XXXIX
((DHQ)₂PHAL)

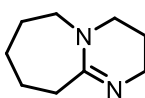


XL
((DHQ)₂AQN)

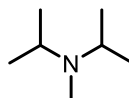
XLI
((DHQ)₂PYR)



XLII

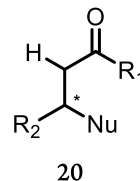
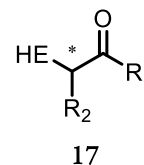
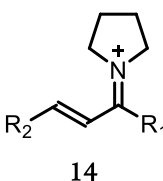
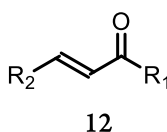
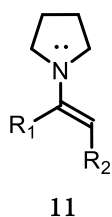
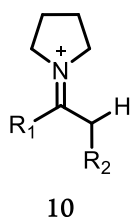
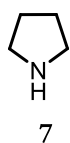
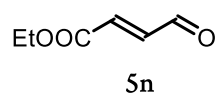
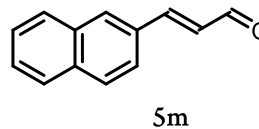
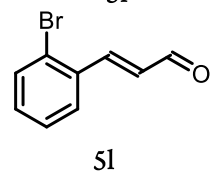
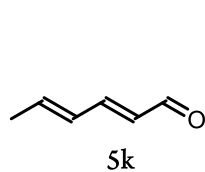
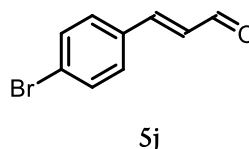
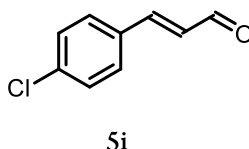
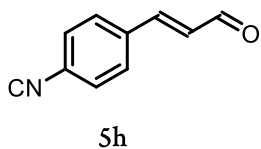
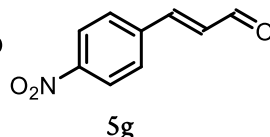
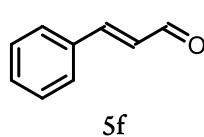
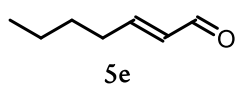
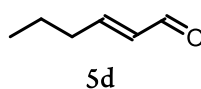
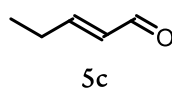
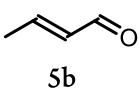
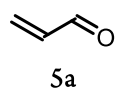
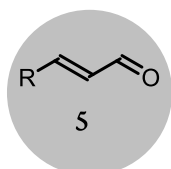
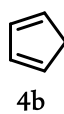
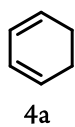
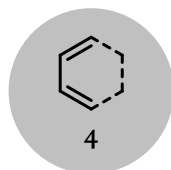
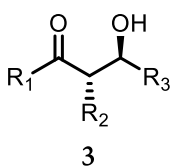
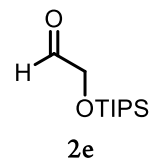
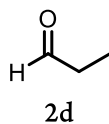
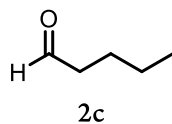
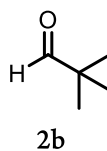
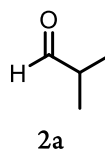
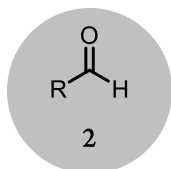
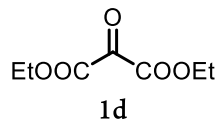
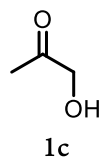
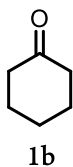
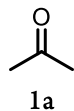
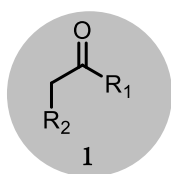


XLIII

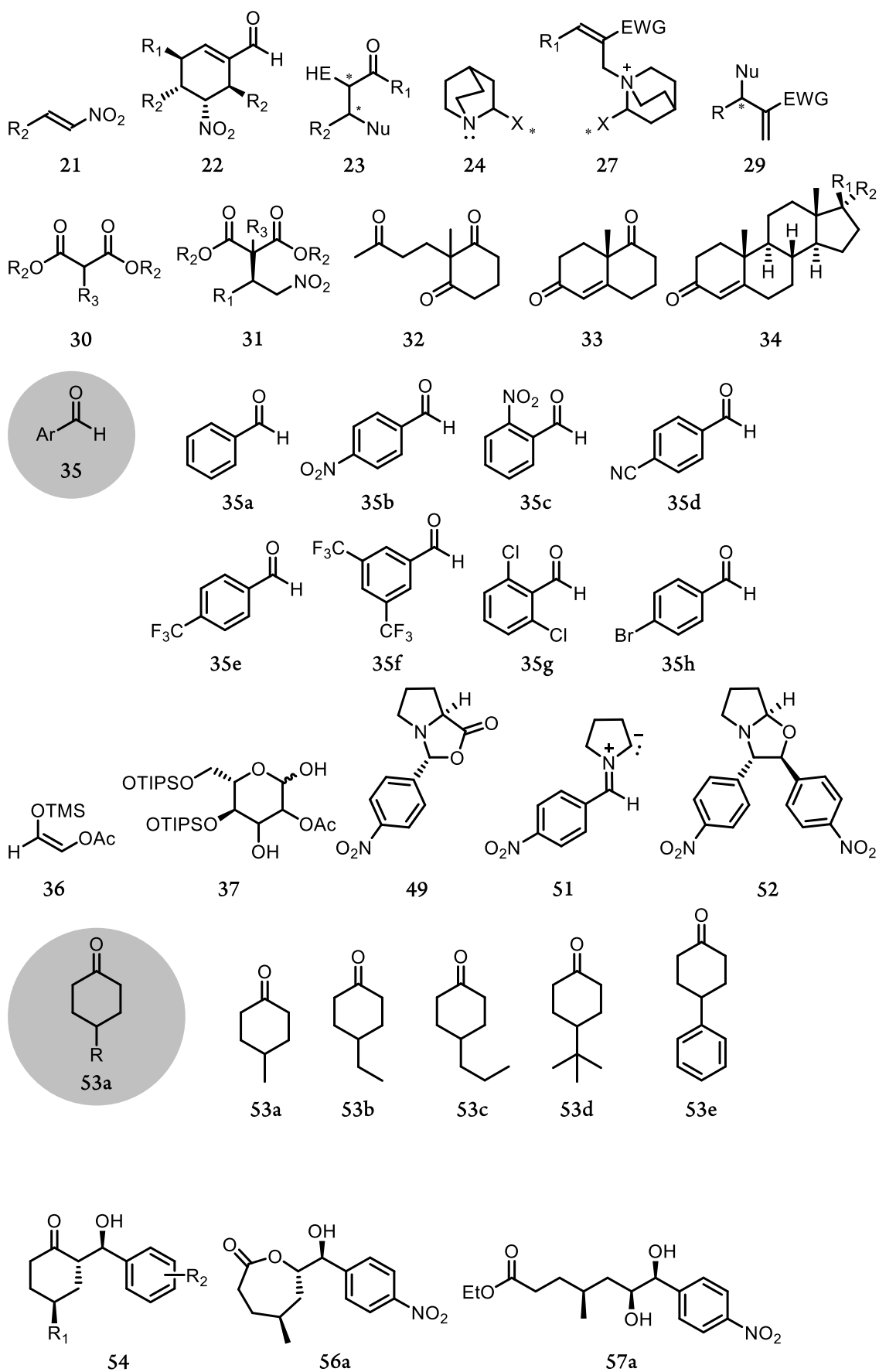


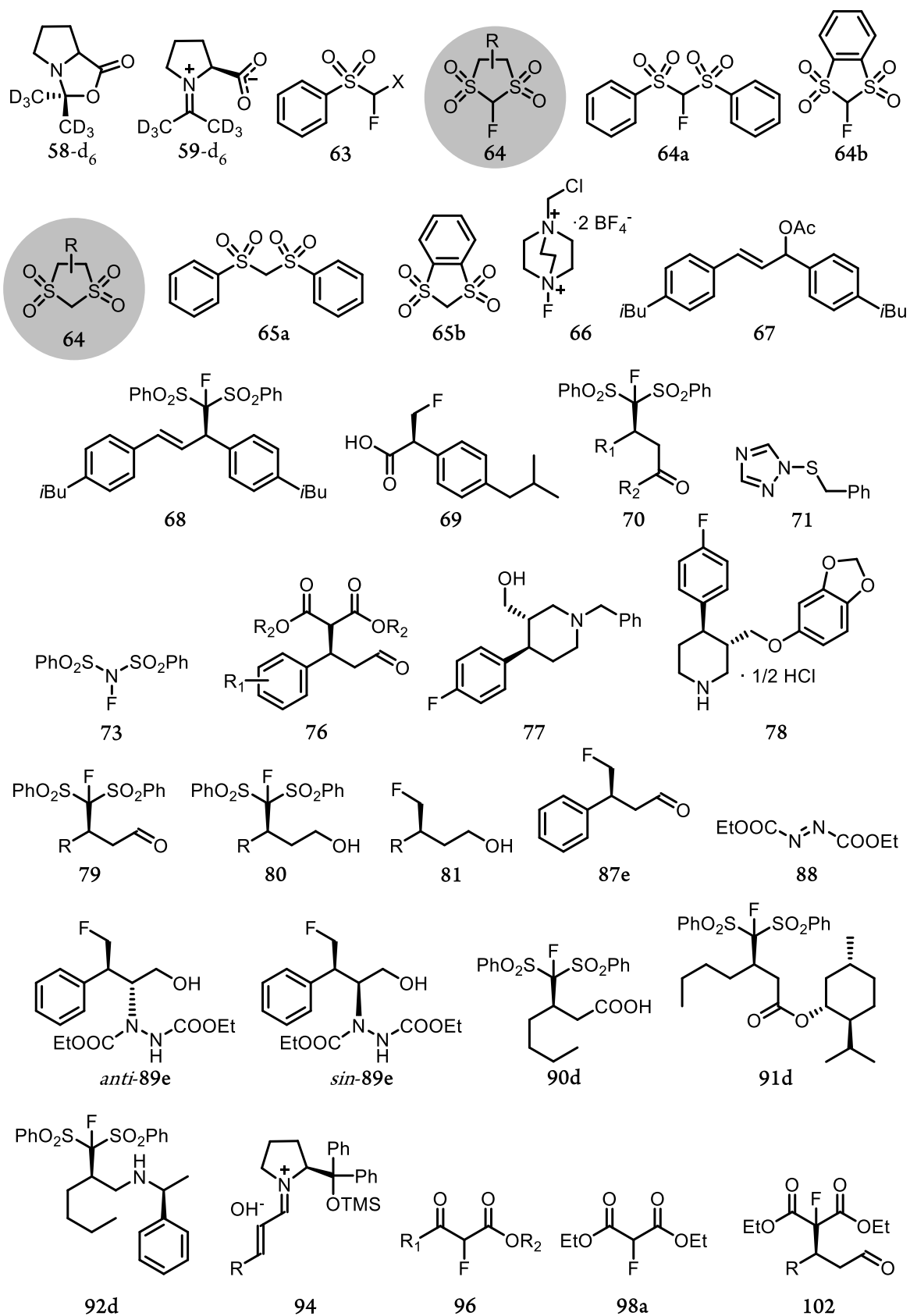
XLIV

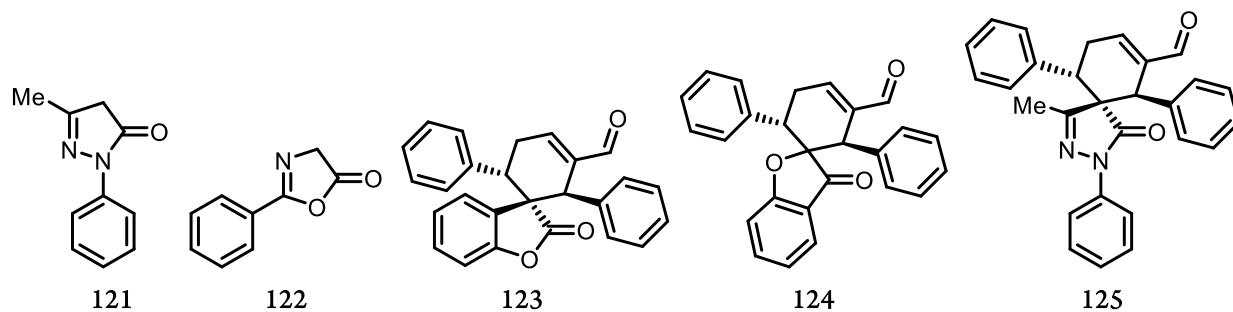
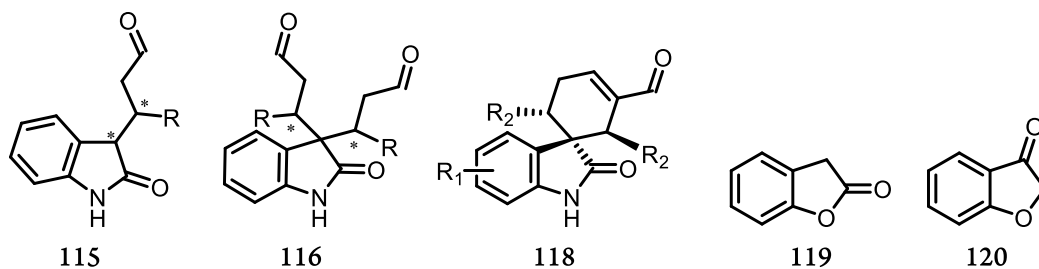
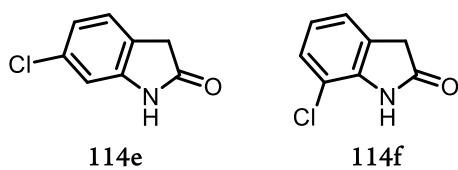
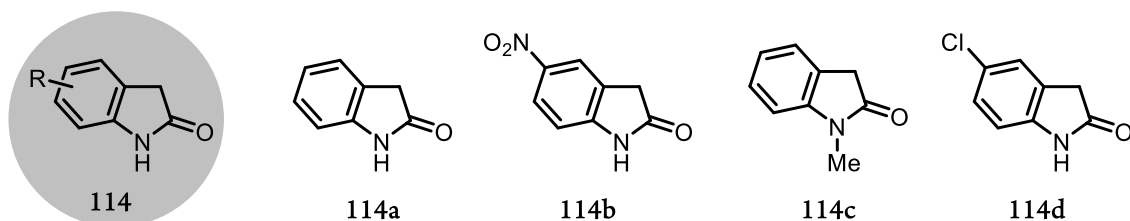
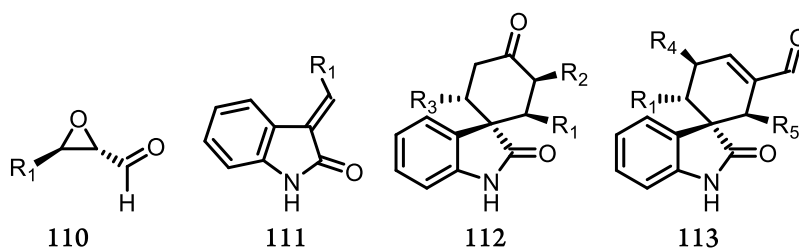
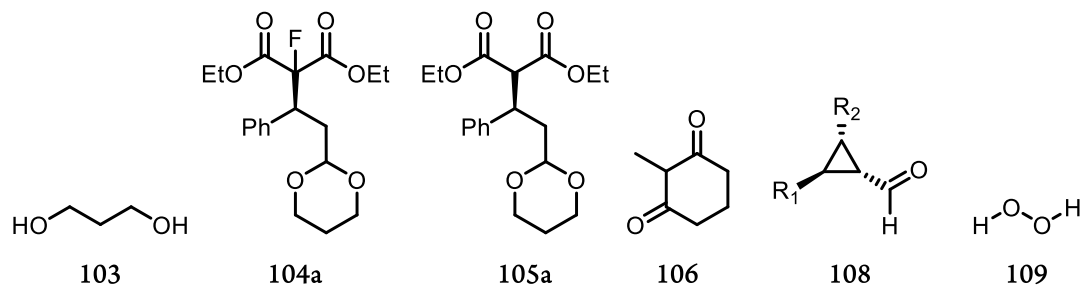
Compostos sel·leccionats

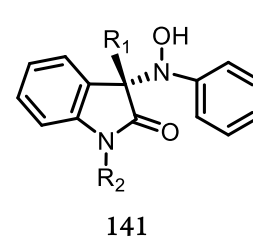
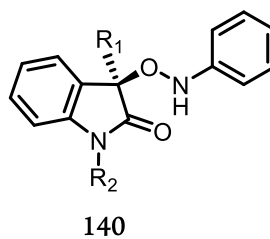
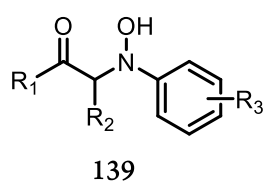
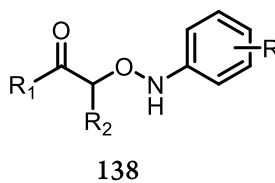
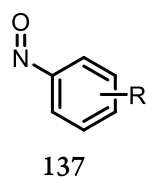
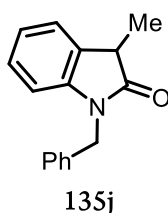
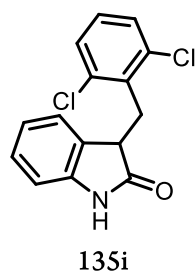
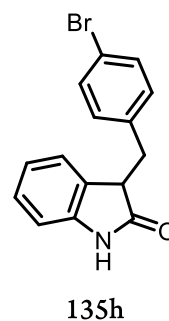
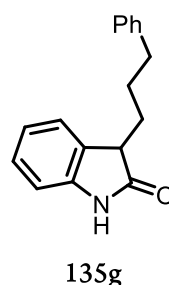
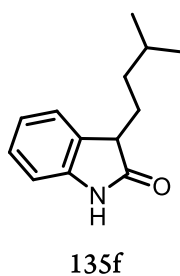
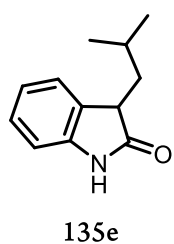
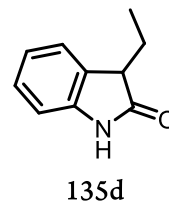
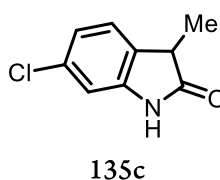
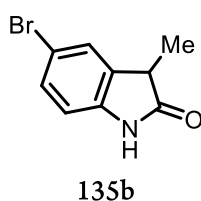
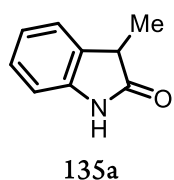
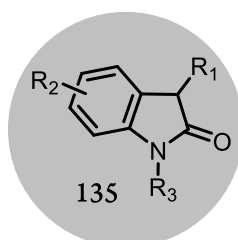
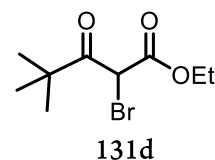
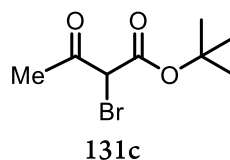
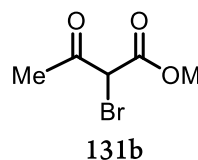
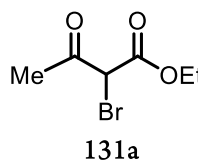
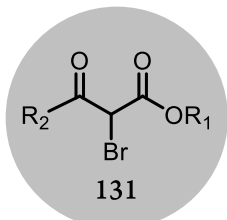
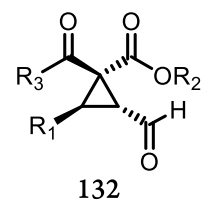
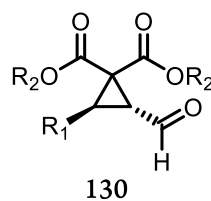
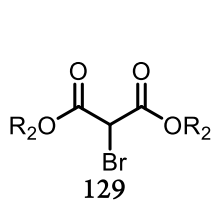
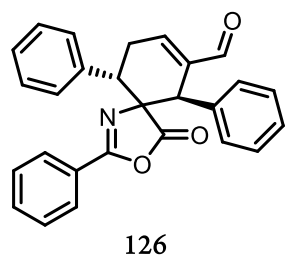


Índex d'estructures

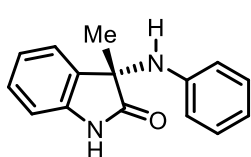




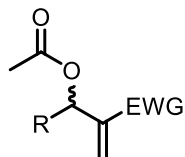




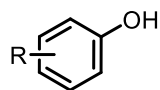
Índex d'estructures



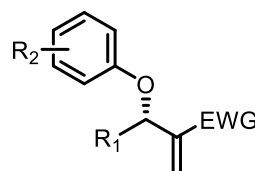
142a



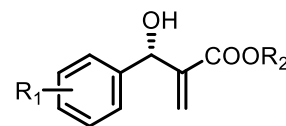
150



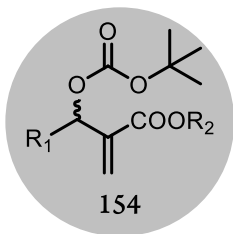
151



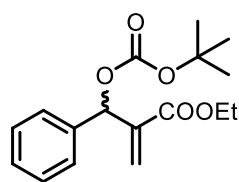
152



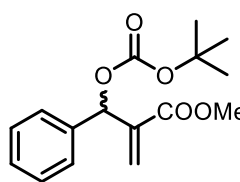
153



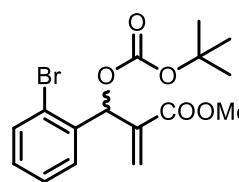
154



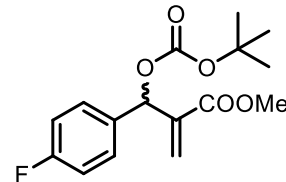
154a



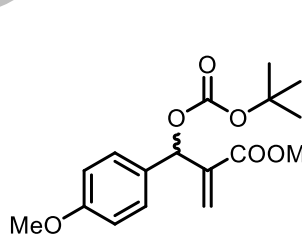
154b



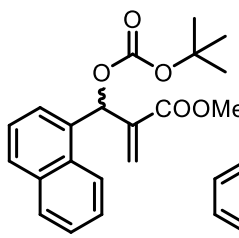
154c



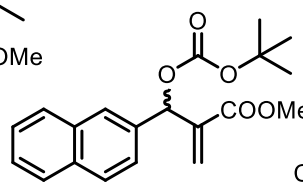
154d



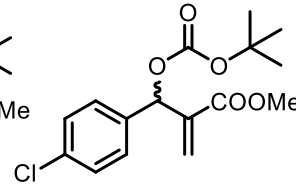
154e



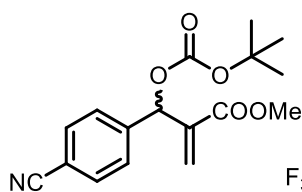
154f



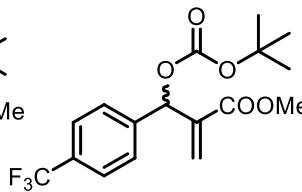
154g



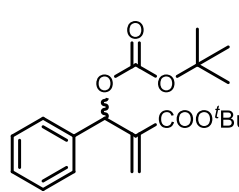
154h



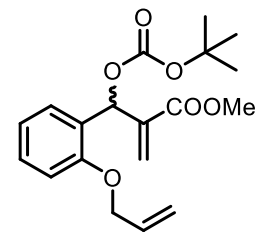
154i



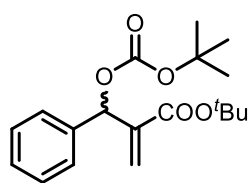
154j



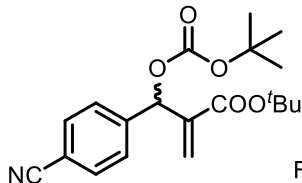
154k



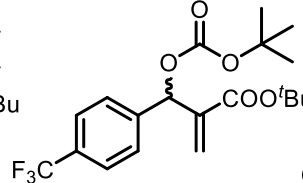
154l



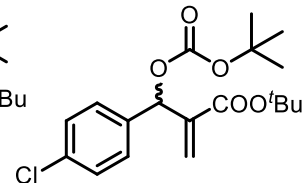
154m



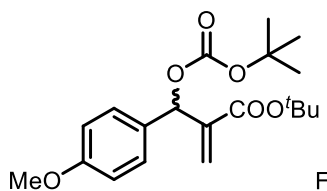
154n



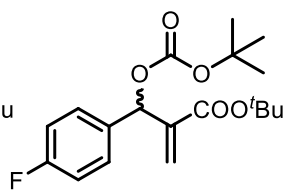
154o



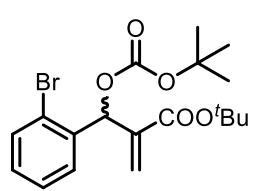
154p



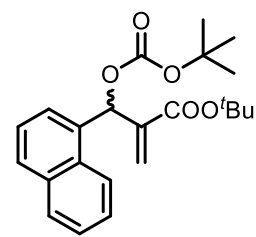
154q



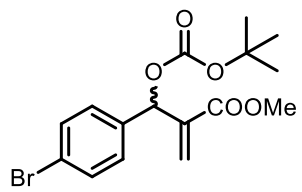
154r



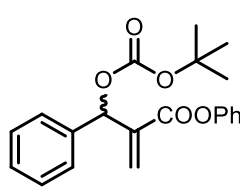
154s



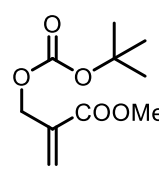
154t



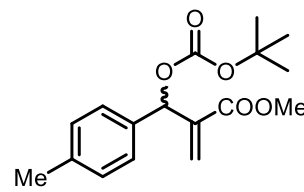
154u



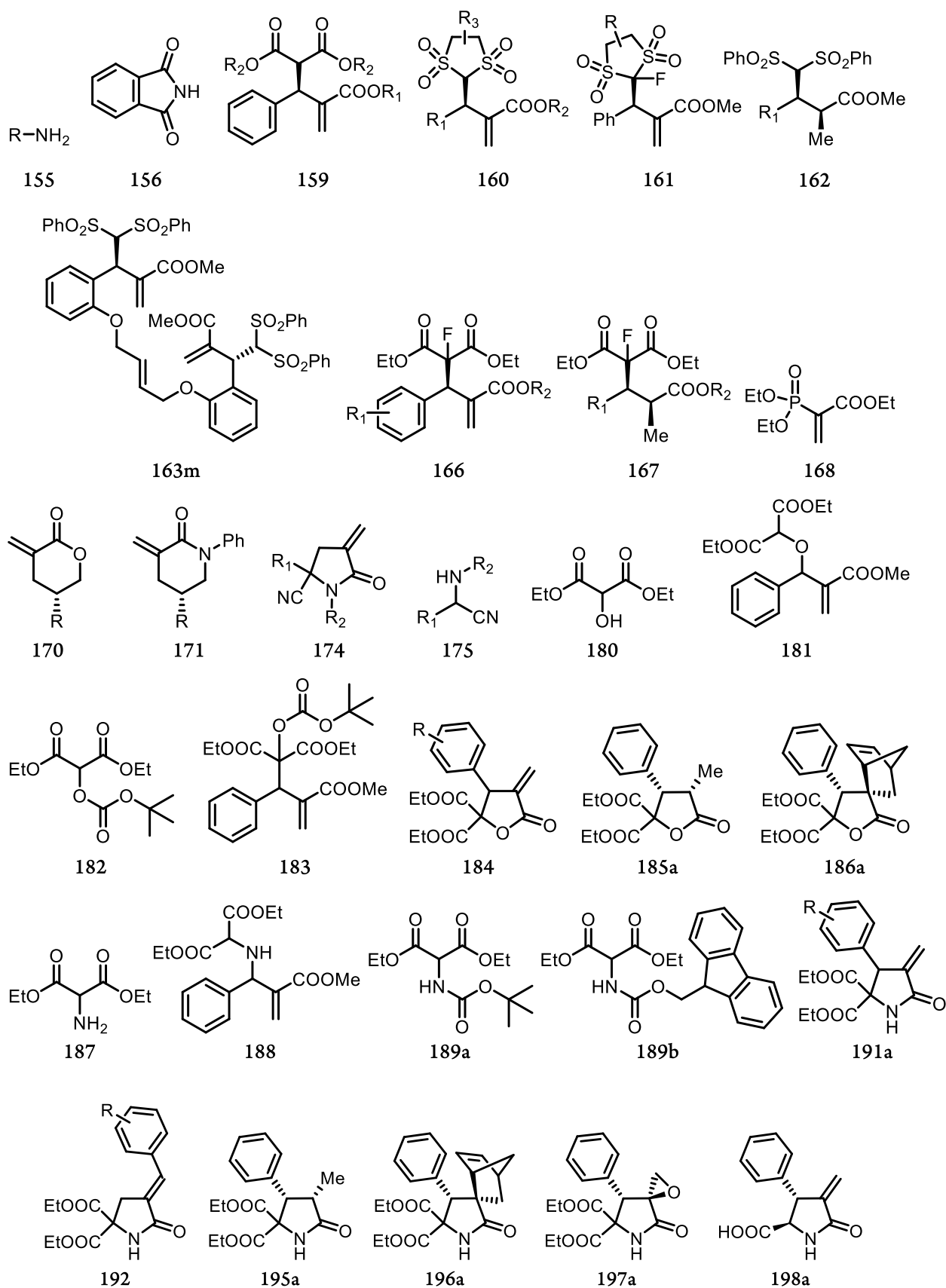
154v



154w



154x



Referències



Referències

-
- ¹ (a) *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to Applications in asymmetric synthesis*, Berkessel, A.; Gröger, H., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (b) *Enantioselective organocatalysis: reactions and experimental procedures*, Dalko, P. I., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2007**. (c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (d) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (e) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (f) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42. (g) MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304. (h) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (i) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. (j) *Stereoselective organocatalysis. Bond formation methodologies and activation modes*. Rios Torres, R., Ed. Wiley: New Jersey, **2013**. (k) *Comprehensive enantioselective organocatalysis: catalysts, reactions and applications*, Dalko, P. I., Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- ² (a) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7. (b) Pracejus, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9. (c) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (d) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (e) Woodward, R. B.; Logush, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210. (f) Julià, S.; Massana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929. (g) Julià, S.; Guixer, J.; Massana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annunziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 1317. (h) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224. (i) Per a un assaig sobre Emil Knoevenagel i els orígens de l'aminocatàlisi vegeu: List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
- ³ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ⁴ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ⁵ Per a articles de revisió sobre síntesi de productes biològicament actius mitjançant organocatàlisi asimètrica vegeu: (a) De Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. (b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. (c) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.
- ⁶ Per a articles de revisió sobre activació mitjançant enamina vegeu: (a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- ⁷ Per a articles de revisió sobre activació mitjançant ió imini vegeu: (a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. (b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79.
- ⁸ Per un article de revisió sobre aminocatàlisi viníloga, vegeu: Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869.
- ⁹ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
- ¹⁰ (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77. (b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- ¹¹ Per a articles de revisió sobre catàlisi asimètrica mitjançant carbens, vegeu: (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Hanseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Phillips, E. M.; Chan, A.; Scheidt, K. A. *Aldrichim. Acta* **2009**, *42*, 55.
- ¹² Per a articles de revisió sobre catàlisi nucleofílica asimètrica vegeu: (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542. (b) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601. (c) Wurts, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. (d) Denmark, S. E.; Beutner, G. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560; (e) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *44*, 574.
- ¹³ Per a articles de revisió sobre catàlisi asimètrica mitjançant molècules donadores d'enllaç d'hidrogen, vegeu: (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- ¹⁴ Per a un article de revisió sobre catàlisi mitjançant àcids de Brønsted quirals, vegeu: Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- ¹⁵ Per a un article de revisió sobre catàlisi per contraió quiral (ACDC), vegeu: Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *107*, 513.

- ¹⁶ Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.
- ¹⁷ Per a articles de revisió sobre catàlisi bifuncional, vegeu: (a) Marcelli, T.; Van Maarseveen, T. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496. (b) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
- ¹⁸ Per a articles de revisió sobre catàlisi per transferència de fase, vegeu: (a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
- ¹⁹ Jean, W. S.; Wiener, J. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ²⁰ (a) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370. (b) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173. (c) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894. (d) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- ²¹ (a) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975. (b) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331. (c) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661. (d) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Garcia-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039. (e) Tsogoeva, S. B.; Jagtap, S. B.; Ardemasova, Z. A.; Kalikhevich, V. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4014. (f) Hanessian, S.; Shao, Z.; Warrier, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4787. (g) Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidson, P. I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740.
- ²² Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983.
- ²³ Per a articles de revisió sobre la utilització de reaccions en cascada per a la síntesi de molècules complexes amb activitat biològica vegeu: (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131. (b) Tietze, L. T.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (c) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
- ²⁴ Per a articles de revisió sobre reaccions en cascada organocatalítiques, vegeu: (a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570. (b) Alba, A.-N.; Companyó, X.; Viciano, M.; Rios, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432. (c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
- ²⁵ Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492.
- ²⁶ (a) Enders, D.; Hüttl, M. R.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861. (b) Enders, D.; Hüttl, R. M.; Runsink, J.; Raabe, G.; Wendt, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467.
- ²⁷ (a) Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267. (b) Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
- ²⁸ Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403.
- ²⁹ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ³⁰ (a) Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Science* **1995**, *270*, 1797. (b) Barbas III, C. F.; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffman, T.; Gramatikova, S.; Bjørnstedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Satura, E. A.; Wilson, E. A.; Lerner, R. A. *Science* **1997**, *278*, 2085. (c) Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3738. (d) Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C.-H. *Science* **2001**, *294*, 369.
- ³¹ List, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- ³² List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *4*, 573.
- ³³ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- ³⁴ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- ³⁵ Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 301.
- ³⁶ Bøgevig, A.; Kumargurubaran, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620.
- ³⁷ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- ³⁸ Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.
- ³⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752.
- ⁴⁰ (a) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210. (b) Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343.
- ⁴¹ Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- ⁴² (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, J. H.; Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827. (c) Córdova, A.;

- Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842.
- (d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249.
- ⁴³ (a) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808. (b) Zhong, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247. (c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hibino, K.; Soji, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293. (d) Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912.
- ⁴⁴ (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656. (b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.
- ⁴⁵ (a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423. (b) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- ⁴⁶ Seebcah, D.; Becj, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.
- ⁴⁷ List, B.; Haoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5839.
- ⁴⁸ L'any 2010 es va publicar un excel·lent treball en el qual es detectà per primer cop l'enamina intermèdia entre prolina i aldehids en la reacció aldòlica, mitjançant mètodes de RMN en temps real. Vegeu: Schmind, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997.
- ⁴⁹ (a) Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770. (b) Mathew, S. P.; Iwamura, H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317.
- ⁵⁰ (a) Zotova, N.; Franzeke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100. (b) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519.
- ⁵¹ Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414.
- ⁵² (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L. T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mia, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262. (b) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L. T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mia, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5755. (c) Tang, Z.; Yang, Y. H.; Chen, X. H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.
- ⁵³ (a) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishiara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983. (b) Cobb, A. J.; Shaw, D. W.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 558. (c) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1831. (d) Hartikka, A.; Advisson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287. Per un excel·lent article de revisió de diferents aplicacions del catalitzador **VII**, vegeu: (e) Longbottom, D. A.; Franckevicius, V.; Kumaran, S.; Oelke, A. J.; Wascholowski, V.; Ley, S. V. *Aldrichim. Acta* **2008**, *41*, 3.
- ⁵⁴ Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141.
- ⁵⁵ Kano, T.; Takai, J.; Takuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055.
- ⁵⁶ (a) Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653. (b) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337.
- ⁵⁷ (a) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/81710?lang=es®ion=ES>;
(b) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/684341?lang=es®ion=ES>;
(c) <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/688916?lang=es®ion=ES>.
- ⁵⁸ (a) Muñoz, F. M.; Montero, V. A.; Fuentes de Arriba, A. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Morám, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5050. (b) Willener, Y.; Joly, K. M.; Moody, C. J.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1225.
- ⁵⁹ Per a la reacció aldòlica intramolecular entre cetones i aldehids vegeu: (a) Zhou, Y.; SHan, Z. *J. Org. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 9510. Per a la reacció de Michael entre aldehids i cetones vegeu: (b) Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598. Per a la reacció de Michael entre cetones i β -nitroestirens vegeu: (c) Clarke, M. L.; Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930. (d) Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714.
- ⁶⁰ Per exemples de reaccions de desimetrització basades en catàlisi enzimàtica vegeu: (a) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Goto, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313. (b) Reets, M. T.; Brunner, B.; Schneider, T.; Schulz, F.; Clouthier, C. M.; Kayser, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075. Per exemples de reaccions de desimetrització basades en catàlisi metàl·lica vegeu: (c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (d) Mita, T.; Fujimori, I.; Wada, R.; Wen, J.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252. Per exemples de reaccions de desimetrització basades en

- estratègies organocatalítiques vegeu: (e) Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1577. (f) Hayashi, Y.; Goto, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028. (g) Liu, Q.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552. (h) Luo, S.; Zhang, L.; Mi, X.; Qiao, Y.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350. (i) Pesschiulli, A.; Gun'ko, Y.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2454. (j) Zhou, J.; Wakchaure, V.; Kraft, P.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7656.
- ⁶¹ (a) Jiang, J.; He, L.; Luo, S.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2007**, 736. (b) Jiang, J.; He, L.; Luo, S.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2008**, 6609.
- ⁶² Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4710.
- ⁶³ Companyó, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564.
- ⁶⁴ Reis, Ö.; Eymur, S.; Reis, B.; Demir, A. S. *Chem. Commun.* **2009**, 1088.
- ⁶⁵ (a) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416. (b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. (c) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434. (d) Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919. (e) Pérez-Casas, C.; Yatsimirsky, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2275. (f) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- ⁶⁶ Valero, G. "Desenvolupament de noves metodologies asimètriques mitjançant l'organocatàlisi", Tesis de Màster, Universitat de Barcelona, Barcelona **2009**.
- ⁶⁷ Poe, S. L.; Bogdan, A. R.; Mason, B. P.; Steinbacher, J. L.; Opalka, S. M.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1574.
- ⁶⁸ El-Hamdouni, N.; Companyó, X.; Rios, R.; Moyano, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1142.
- ⁶⁹ (a) Klussmann, M.; Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Weels, D. H.; Pandya, U.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Nature* **2006**, *441*, 621. (b) Hayashi, Y.; Matsuzawa, M.; Yamaguchi, J.; Yonehara, S.; Matsumoto, Y.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593. (c) Klussmann, M.; White, A. J. P.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7985. (d) Klussmann, M.; Mathew, S. P.; Iwamura, H.; Wells, D. H.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. **2006**, *45*, 7989. (e) Klussmann, M.; Izumi, T.; White, A. J. P.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7657. (f) Kellog, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 494.
- ⁷⁰ Chen, Y. K.; Costa, A. M.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5378.
- ⁷¹ Per un exemple de caracterització d'intermedis de racció en reaccions organocatalítiques mitjançant MS-ESI vegeu: Schrader, W.; Handayani, P. P.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1463.
- ⁷² (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.
- ⁷³ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- ⁷⁴ Per a articles de revisió sobre reaccions de fluorinació, vegeu: (a) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544. (b) Prakas, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172. (c) Sibata, N.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 469. (d) Brunet, V. A.; O'Hagan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1179. (e) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558. (f) Valero, G.; Companyó, X.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018.
- ⁷⁵ (a) Wikinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505. (b) Clark, J. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429.
- ⁷⁶ (a) Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12431. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31.
- ⁷⁷ Per a exemples de reaccions de fluoració electrofílica mitjançant catàlisi metàl·lica, vegeu: (a) Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359. (b) Hamashira, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tomás, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530. (c) Shibata, N.; Kohno, J.; Takai, T.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, S.; Kanemasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204. (d) Paull, D. H.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Widger, L. R.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17260. (e) Reddy, D. S.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Suzuki, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1411. (d) Frings, M.; Bolm, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4085.

- ⁷⁸ Per a exemples de reaccions de fluoració electrofílica mitjançant organocatàlisi, vegeu: (a) Enders, D.; Hüttel, M. R. M. *Synlett* **2005**, 991. (b) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703. (c) Steiner, D. D.; Mase, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706. (d) Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826. (e) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4225. (f) Kim, D. Y.; Park, E. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 545. (g) Wang, X.; Lan, Q.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 321.
- ⁷⁹ Zhao, Y.; Pan, Y.; Sim, S.-B. D.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 479.
- ⁸⁰ (a) Zhong, G.; Fan, J.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5681. (b) Xu, X.-Y.; Wang, Y.-Z.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 237. (c) Xu, X.-Y.; Wang, Y.-Z.; Gong, L.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247.
- ⁸¹ Zhong, G.; Lu, M.; Lu, Y.; Tan, P.; Lau, Q. *Synlett* **2011**, 477.
- ⁸² Prakash, G. K. S.; Wang, F.; Shao, N.; Mathew, T.; Rasul, G.; Haiges, R.; Stewart, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5358.
- ⁸³ Per a articles de revisió sobre l'ús de sulfones com a reactius en organocatàlisi asimètrica, vegeu: (a) Alba, A.-N. R.; Companyó, X.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018. (b) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Holub, N.; Paizao, M. W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668.
- ⁸⁴ (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *68*, 4457. (b) Li, Y. Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882. (c) Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1693.
- ⁸⁵ Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973.
- ⁸⁶ Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394.
- ⁸⁷ Prakash, G. K. S.; Chacko, S.; Alconcel, S.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933.
- ⁸⁸ (a) Prakash, G. K. S.; Zhao, X.; Chacko, S.; Wang, F.; Vaghoo, H.; Olah, G. A. *Beilstein J. Org.* **2008**, *4*, 17. (b) Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699.
- ⁸⁹ Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051.
- ⁹⁰ Palomo, C.; Mielago, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876.
- ⁹¹ Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- ⁹² Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
- ⁹³ (a) Kapfthammer, J.; Matthes, A.; *Hoppe-Seyler's Z. Physicol. Chem.* **1933**, *223*, 45. (b) Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Breña-Valle, L. J.; Bhushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *100*, 1580. (c) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (d) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808.
- ⁹⁴ Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498.
- ⁹⁵ Marigo, M.; Fielebach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703.
- ⁹⁶ Hayashi, Y.; Goto, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- ⁹⁷ Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305.
- ⁹⁸ Alba, A.-N.; Companyó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035.
- ⁹⁹ Lee, G. H.; Youn, I. K.; Choi, E. B.; Lee, H. K.; Yon, G. H.; Yang, H. C.; Pak, C. S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263.
- ¹⁰⁰ Sulzer-Moss, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204.
- ¹⁰¹ (a) Prakash, G. K. S.; Wang, F.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 4090. (b) Zhang, S.; Zhang, Y.; Ji, Y.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4886. (c) Ullah, F.;

- Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziejczak, P.; Ibrahim, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 100013.
- ¹⁰² (a) Han, X.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2044. (b) Li, H.; Zhang, S.; Yu, C.; Song, X.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 2136. (c) Oh, Y.; Kim, S. K.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4674.
- ¹⁰³ (a) Li, H.; Zu, L.; Xie, H.; Wang, W. *Synthesis* **2009**, *9*, 1525. (b) Kwon, B. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 759.
- ¹⁰⁴ Jiang, Z.; Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Lee, R.; Yang, Y.; Huang, K.-W.; Wong, M. W.; Tan, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3627.
- ¹⁰⁵ Companyó, X.; Hejnová, M.; Kamlar, M.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5021.
- ¹⁰⁶ Bui, T.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- ¹⁰⁷ (a) Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233. (b) Halland, N.; Aburiel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272. (c) Yamamoto, Y.; Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5323.
- ¹⁰⁸ Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- ¹⁰⁹ (a) Marigo, M.; Frnázén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964. (b) Zhuang, W.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883.
- ¹¹⁰ Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778.
- ¹¹¹ (a) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051. (b) Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710. (c) Carlone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101.
- ¹¹² (a) Lin, H.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 36. (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748. (c) Lo, M. M.-C.; Neumann, C. S.; Nagayama, S.; Perlstein, E. O.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077.
- ¹¹³ (a) Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060. (b) Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.
- ¹¹⁴ Bencivenni, G.; Wu, L.-Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pesciaioli, F.; Song, M.-P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200.
- ¹¹⁵ (a) Jiang, K. J.; Jia, Z.-J.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2852. (b) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819. (c) Wei, Q.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2010**, *5*, 1008.
- ¹¹⁶ (a) Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pesciaioli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7846. (b) Bravo, N.; Mon, I.; Companyó, X.; Alba, A.-N.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6624.
- ¹¹⁷ Companyó, X.; Zea, A.; Alba, A.-N. R.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6953.
- ¹¹⁸ Per a articles de revisió sobre assignació de la configuració absoluta d'una molècula mitjançant la combinació del dicroisme circular (CD) experimental i el calculat mitjançant mètodes quàntics, vegeu: (a) Berova, N.; Di Bari, L.; Pescitelli, G., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914. (b) Bringmann, G.; Bruhn, T.; Maksimenka, K.; Hemberger, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717.
- ¹¹⁹ (a) Stephens, P. J.; Pan, J. J.; Devilin, F. J.; Cheesman, J. R. J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 285. (b) Gioia, C.; Fini, F.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Ricci, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9614.
- ¹²⁰ Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; Bommel, A. J. *Nature*, **1951**, *168*, 271.
- ¹²¹ Cassani, C.; Tian, X.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 233
- ¹²² Wessjohann, L. A.; Brandt, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625.
- ¹²³ (a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589. (b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.
- ¹²⁴ (a) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160. (b) Evans, D.A.; Worpel, K. A.; Hunmann, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- ¹²⁵ (a) Davies, S. G.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2007**, 4029. (b) Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450.

- ¹²⁶ Aggarwald, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.
- ¹²⁷ Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- ¹²⁸ McCooley, S.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494.
- ¹²⁹ Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024.
- ¹³⁰ (a) Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028. (b) Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867.
- ¹³¹ Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886.
- ¹³² Companyó, X.; Alba, A.-N.; Cárdenas, F.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3075.
- ¹³³ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- ¹³⁴ (a) Ochi, M.; Kawasaki, K.; Kataoka, H.; Uchio, Y.; Nishi, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *283*, 1118. (b) Bernard, K.; Bogliolo, S.; Ehrenfeld, J. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 1037. (c) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. S. K.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Perez, G.; Lakshiminarsyana, L.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagona, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175.
- ¹³⁵ (a) Chevolot, L.; Chevolot, A.-M.; Gajhede, M.; Lasen, C.; Anthoni, U.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542. (b) Anthoni, U.; Chevolot, L.; Jarsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709. (c) Takayama, H.; Mori, I.; Kitajima, M.; Aimini, N.; Lajis, N. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2945.
- ¹³⁶ Per a una llista no exhaustiva de síntesi racèmica de 3-amino-2-oxindoles, vegeu: (a) O'Connor, J. J.; Liu, Z. *Synlett* **2003**, 2135. (b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3324. (c) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2845.
- ¹³⁷ Per a articles de revisió sobre metodologies asimètriques i catalítiques per a la síntesi de 3-amino-2-oxindoles tetrasubstituïts, vegeu: (a) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381. (b) Chauhan, P.; Chimini, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 343. (c) *Studies in natural products chemistry*, Atta-ur-Rahman, F. R. S. Ed. Elsevier B. V. **2013**, *40*. Capítol 4: *Catalytic asymmetric strategies for the synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles*. Moyano, A.; Companyó, X.; 71.
- ¹³⁸ Jia, Y.-X.; Hillgren, M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040.
- ¹³⁹ Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3874.
- ¹⁴⁰ Qian, Z.-Q.; Zhou, F.; Du, T.-P.; Wang, B.-L.; Ding, M.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6753.
- ¹⁴¹ (a) Bui, T.; Borregan, M.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8935. (b) Bui, T.; Hernández-Torres, G.; Milite, C.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5696.
- ¹⁴² Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 1255.
- ¹⁴³ Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847.
- ¹⁴⁴ Merino, P.; Tejero, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995.
- ¹⁴⁵ (a) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3579. (b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2986. (c) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *4*, 6038.
- ¹⁴⁶ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080.
- ¹⁴⁷ (a) Kano, T.; Ueda, M.; Takai, J.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *128*, 6046. (b) Guo, H.-M.; Cheng, L.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 429. (c) Palomo, C.; Vera, S.; Velilla, I.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8054.

- ¹⁴⁸ Companyó, X.; Valero, G.; Pineda, O.; Calvet, T.; Font-Bardía, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 431.
- ¹⁴⁹ (a) Bui, T.; Candeias, N. R.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5574. (b) Zhang, T.; Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 2800. (c) Per una metodologia d'oxiaminació d'oxindoles 3-substituïts catalitzada per un complex quiral de Sc(OTf)₃/N,N'-dioxid, vegeu: Shen, K.; Liu, X.; Wang, G.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4684.
- ¹⁵⁰ Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1773.
- ¹⁵¹ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Suresh Reddy, C.; Krishna, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2029.
- ¹⁵² Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1650.
- ¹⁵³ Trost, B. M.; Tsui, H.-C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534.
- ¹⁵⁴ (a) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049. (b) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsar, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.
- ¹⁵⁵ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- ¹⁵⁶ (a) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 85. (b) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477. (c) Ciclosi, M.; Fava, C.; Galeazzi, R.; Orena, M.; Sepulveda-Arques, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2199.
- ¹⁵⁷ Kim, J. N.; Lee, H. J.; Gong, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9141.
- ¹⁵⁸ Du, Y.; Han, X.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967.
- ¹⁵⁹ (a) Braje, W.; Franckenpohl, J.; Langer, P.; Hoffman, H. M. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495. (b) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. (c) Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507.
- ¹⁶⁰ Van Steenis, D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 281.
- ¹⁶¹ (a) Peng, J.; Huang, X.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4260 (b) Jiang, K.; Peng, J.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 3955. (c) Vull, H.-L.; Huang, J.-R.; Lei, J.; Wang, Z.-F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720.
- ¹⁶² (a) Alba, A.-N.; Companyó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11095. (b) Alba, A. N. R.; Companyó, X.; Valero, G.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354. (c) Bravo, N.; Alba, A. N. R.; Valero, G.; Companyó, G.; Moyano, A.; Rios, R. *New. J. Chem.* **2010**, *34*, 1816.
- ¹⁶³ Companyó, X.; Valero, G.; Ceban, V.; Calvet, T.; Font-Bardía, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7986.
- ¹⁶⁴ Landa, A.; Puente, A.; Santos, J. I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11954.
- ¹⁶⁵ Furukawa, T.; Kawazoe, J.; Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.
- ¹⁶⁶ Furukawa, T.; Goto, Y.; Kawazoe, J.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Yang, Y.; Du, H.; Kakehi, A.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1642.
- ¹⁶⁷ Grubs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.
- ¹⁶⁸ Procediment experimental adaptat de: Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847.
- ¹⁶⁹ Yang, W.; Wei, X.; Pan, Y.; Lee, R.; Zhu, B.; Liu, H.; Yan, L.; Huang, K.-W.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8066.
- ¹⁷⁰ Wang, B.; Companyó, X.; Li, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4124.
- ¹⁷¹ (a) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426. (b) Janecka, A.; Wyrebska, A.; Gach, K.; Fichna, J.; Janecki, T. *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 561.
- ¹⁷² (a) Albrecht, A.; Kazuka, J.; Modranka, J.; Rozalski, M.; Janecka, A.; Studzian, K.; Janecki, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4872. (b) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747. (c) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Rózalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A.; Studzian, K.; Janecki, T. *New. J. Chem.* **2010**, *34*, 750.
- ¹⁷³ Per a la síntesi d' α -metilen- γ -lactones, vegeu: (a) Chataigner, I.; Lebreton, J.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3719. (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8989. (c) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412, (d) Ramachandran,

- P. V.; Pratihari, D.; Biswas, D.; Srivastava, A.; Reddy, M. V. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 481. Per a la síntesi d' α -metilen- γ -lactames, vegeu: (e) Beji, F.; Lebreton, J.; Villeras, J.; Amri, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9959. (f) Lee, K. Y.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2007. (g) Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3562. (h) Basavaiah, D.; Rao, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1621. (i) Shen, A.; Liu, M.; Jia, Z.-S.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5154 (j) Lee, A. S.-Y.; Chang, Y.-T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3800.
- ¹⁷⁴ Montgomery, T. P.; Hassan, A.; Park, B. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11100.
- ¹⁷⁵ Albrecht, L.; Richter, B.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8337.
- ¹⁷⁶ (a) Pan, F.; Chen, J.-M.; Zhuang, Z.; Fang, Y.-Z.; Zhang, S. X.-A.; Liao, W.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2214. (b) Pan, F.; Chen, J.-M.; Qin, T.-Y.; Zhang, S. X.-A.; Liao, W.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5324.
- ¹⁷⁷ Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736.
- ¹⁷⁸ Companyó, X.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Janecka, A.; Rios, R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1184.
- ¹⁷⁹ Bose, S.; Ghosh, M.; Ghosh, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6345.
- ¹⁸⁰ Companyó, X.; Geant, P.-Y.; Mazzanti, A.; Moyano, A. Rios, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 75.
- ¹⁸¹ Procediment experimental adaptat de: Rios, R.; Ibrahim, I.; Vesely, J.; Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8695.
- ¹⁸² *Purification of laboratory chemicals*, Perrin, D. D.; Armarego, L. F., Ed. *Pergamon Press* **1988**.
- ¹⁸³ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- ¹⁸⁴ Vilaivan, T. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 6793.
- ¹⁸⁵ Preparat seguint el procediment experimental descrit a: Cabiddu, M. G.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S.; Usai, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4383.
- ¹⁸⁶ Preparat seguint el procediment experimental descrit a: Zhang, S.; Li, J.; Zhao, S.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1766.
- ¹⁸⁷ Preparat seguint el procediment experimental descrit a: Zhang, W.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1218.
- ¹⁸⁸ Preparat seguint el procediment experimental descrit a: Schneider, H.; Sigmund, G.; Schrickler, B.; Thirring, K.; Berner, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 683.