Estudi d'espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi i Síntesi total de la (–)-amfidinolida K

Daniel Sánchez Pérez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat de Química Orgànica

Estudi d'espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi i Síntesi total de la (–)-amfidinolida K

Presentat per:

Daniel Sánchez Pérez

Dirigit i revisat per:

Dr. Jaume Vilarrasa Llorens ***Dra. Anna Maria Costa Arnau***

Departament de Química Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona

Barcelona, Maig 2015

Primero, me gustaría agradecer a Jaume y Anna Maria todo lo que me han enseñado y ayudado durante este largo periodo. Sus consejos químicos y personales me han sido indispensables para la realización de este trabajo. También me gustaría extender este agradecimiento al grupo 07 y al resto del departamento de Química Orgánica.

Para mí ha sido un lujo disfrutar de los (más que compañeros) amigos de laboratorio durante todo este tiempo: Tor, Jokin, Lau, Eleno, Jordi… No sé cómo agradeceros todo este tiempo juntos, nuestras horas de *tupper* y *gym* (*BA! feat.* Lari), fiestas y demás. Os agradezco el acogerme y darme el apoyo que tanto he necesitado, en especial, últimamente (hasta aquí podemos contar en público, :P).

Aquí he gozado de personas como la Mire (ya me diste fuerzas en su momento y lo sigues haciendo en la lejanía), el Carles (pseudocodirector organocatalítico y mejor compañero), la Caro (mi luz, que no se apague :)), el Basti (¡grande!), la (lady) Gago, Alejandro, Anna, Kike, Lluís… Así como de nuestros másters/*mindus express*; Mar, Jesús, Cristian, Ferran, Andrés, Helena, Bea, Patri, Aída, Diego, Devi, Font… También me gustaría nombrar a esas ratillas del lab 63-64.

También, quiero agradecer a los míos del *Puro Pelícano*, por todo nuestro tiempo vivido, que no es poco. A la Nata y el Guille, a la Elena y Adam, al Javi, al Marc y la Mariona, al Ricard, al Jarda y la Raquel y a l'Axel y la Marta. Habéis sido muy importantes para mí y espero que siga así por mucho tiempo.

No puedo olvidarme de mis amigos de toda la vida. En especial, mis dos pilares (Cristi y Marta). Sé que siempre estaréis ahí. Al Manu (*right now!*), Lorena, Patri, Bea y Juan, gracias por vuestro tiempo y risas.

Por estos años tan felices (sobran las palabras): Kati, Xavi y Carlos, gracias.

Y, finalmente, quiero dedicar este trabajo a mi familia: a la Celi, al Davi y la Mónica, al Miguel y la Montse, por su cariño, apoyo y comprensión. Porque la familia siempre estará ahí. Quiero agradecer, también, al resto de mi familia, en especial al grupo *Llego tarde?* ;).

Índex general

Part teòrica

Bloc 1. Estudi d'espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi

1.1. Introducció i objectius 5

1.2. Tendència relativa a formar enamines de diferents aldehids i cetones 25

1.2.1. Selecció del catalitzador model per a la formació d'enamines 25

1.2.2. Determinació de la constant d'equilibri absoluta i relativa 29

1.2.3. Formació d'enamines d'aldehids amb **1** 36

1.2.4. Formació d'enamines de cetones cícliques amb **1** 41

1.2.5. Formació d'enamines de cetones acícliques amb **1** 45

1.2.6. Formació d'enamines d'altres compostos carbonílics amb **1** 50

1.2.7. Discussió de resultats i conclusions 52

1.3. Oxazolidinones i enamines de L-prolina 55

1.3.1. Condensació de prolina amb ciclohexanona 56

1.3.2. Condensació de prolina amb aldehids alifàtics 59

1.3.3. Condensació de prolina amb aldehids quirals substituïts en posició α 62

1.3.4. Condensació de prolina amb cetones amb grups electroatractors en posició β al carbonil 75

1.3.5. Discussió de resultats i conclusions 78

1.4. Reaccions aldòliques catalitzades per L-prolina 79

1.4.1. Optimització de les condicions de la reacció entre **12** i **29** 83

1.4.2. Reaccions aldòliques de **12** amb **24** i **30** 84

1.4.3. Seguiment de la reacció aldòlica per RMN. 85

1.4.4. Discussió de resultats i conclusions 90

1.5. Resum i conclusions 92

Bloc 2. Síntesi total de la (–)-amfidinolida K

2.1. Introducció i objectius 99

2.2. Fragment nord-est 103

2.2.1. Anàlisi retrosintètica 103
2.2.2. Fragment est 105
2.2.3. Fragment nord 107
2.2.4. Síntesi del fragment nord-est 108
2.3. Fragment sud-oest 112
2.3.1. Anàlisi retrosintètica 112
2.3.2. Síntesi del fragment sud-oest 113
2.4. Unió dels fragments. *Endgame* 116
2.4.1. Anàlisi retrosintètica 116
2.4.2. Al·lilació d'Hosomi–Sakurai 117
2.4.3. Formació de l'anell via macrolactonització 120
2.4.4. Diferenciació dels alcohols 124
2.4.5. Etapes finals 129
2.4.6. Experiments in vitro amb actina 134
2.5. Resum i conclusions 135

Part experimental

Bloc 1. Estudi de les espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi

1.1. Tendència relativa a formar enamines de diferents aldehids i cetones 140
1.1.1. Preparació dels materials de partida 140
1.1.2. Estudis de RMN 144
1.1.3. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D 145
1.1.4. Determinació de les constants d'equilibri 169
1.2. Oxazolidinones i enamines de L-prolina 172
1.2.1. Preparació de materials de partida 172
1.2.2. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D 178
1.3. Reaccions aldòliques catalitzades per L-prolina 209
1.3.1. Procediment experimental 209
1.3.1.1. Reaccions catalitzades per L-prolina d'aldehids α-substituïts amb 2,2-dimetil-1,3-dioxan-2-ona 209
1.3.1.2. Procediment general per a la formació

d'oxazolidinones i/o enamines amb L-prolina 210
1.3.1.3. Procediment general per al seguiment de la reacció catalitzada per L- prolina de **12** i **29** en DMSO-d_6 o DMSO-d_6/D_2O per RMN de ^1H 210
1.3.2. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D 211

Bloc 2. Síntesi total de la (–)-amfidinolida K

2.1. Procediment experimental 223
2.1.1. Fragment sudoest 223
2.1.2. Fragment nord-est 230
2.1.3. Unió dels fragments. *Endgame* 246

Annex

Índex de compostos 253
Càlculs teòrics de les enamines formades amb **1** 260
Etapes sintètiques de la síntesi de la (–)-amfidinolida K 261
Acrònims 264

Bibliografia 265

Part teòrica

Bloc 1.

Estudi d'espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi

1.1. Introducció i objectius

En els últims anys s'han desenvolupat de forma exponencial els mètodes per dur a terme síntesis enantioselectives mitjançant mètodes catalítics. Fins fa poc, aquests tipus de síntesi de compostos orgànics es produïa mitjançant reaccions enantioselectives catalitzades per metalls de transició o enzims i proteïnes. No obstant això, l'organocatàlisi asimètrica, que es distingeix per emprar una molècula orgànica senzilla com a catalitzador, ja està reconeguda com a estratègia sintètica adient i valuosa per a la preparació de compostos quirals.[1,2] L'organocatàlisi ha experimentat una gran expansió des del seu inici l'any 2000 de la mà de Lerner, List i Barbas.[3] En aquest treball es va presentar la L-prolina (L-Pro, Pro) com a un organocatalitzador capaç d'induir quiralitat a la reacció aldòlica asimètrica de l'acetona amb aldehids (Fig 1).

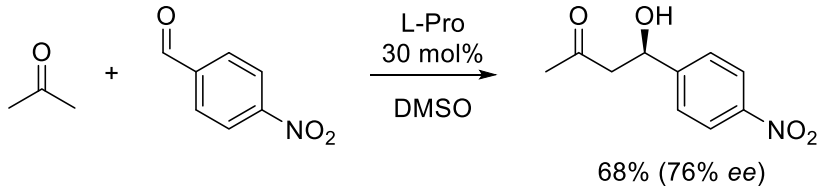


Fig 1. Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina.

L'aproximació de l'enamina d'acetona i prolina a l'aldehid per la cara *Re* transcorre segons l'estat de transició acceptat en reaccions aldòliques catalitzades per prolina (Fig 2). El grup carboxílic té un paper clau en l'aproximació de l'aldehid ja que es forma un pont d'hidrogen entre el protó àcid i el carbonil de l'aldehid.

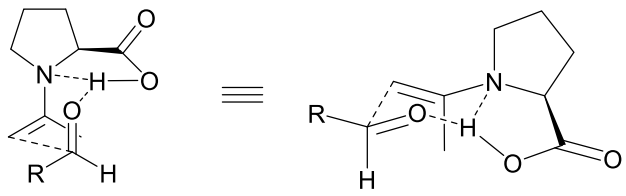


Fig 2. Estat de transició de la reacció aldòlica catalitzada per L-prolina.

La prolina continua essent un catalitzador senzill i còmode d'utilitzar que presenta una sèrie d'avantatges (*eco-friendly,* baix cost i comercialment assequible) però la seva baixa

solubilitat en dissolvents orgànics, a causa del seu caràcter zwiteriònic, no permet estendre la seva metodologia a diferents reaccions orgàniques.

També l'any 2000 MacMillan i col·laboradors van publicar un treball[4] que va suposar l'inici de les reaccions organocatalítiques emprant amines secundàries com a catalitzadors en la reacció de Diels–Alder intermolecular. Les estructures d'aquests catalitzadors estan basades en anells modificats de pirrolidina on s'ha introduït un grup voluminós. Aquests nous catalitzadors són compostos més solubles en dissolvents orgànics, amb un increment de la reactivitat. A més a més, s'estableix un nou model d'estat de transició on l'electròfil s'aproparia a l'enamina per la cara menys impedida (contrària al grup voluminós). Aquest model de control estèric s'aplica als diferents catalitzadors basats en amines secundàries. Entre aquests catalitzadors trobem els catalitzadors de MacMillan,[4] Hayashi,[5] Jørgensen[6] i Alexakis,[7] entre altres (Fig 3).[1,2,8]

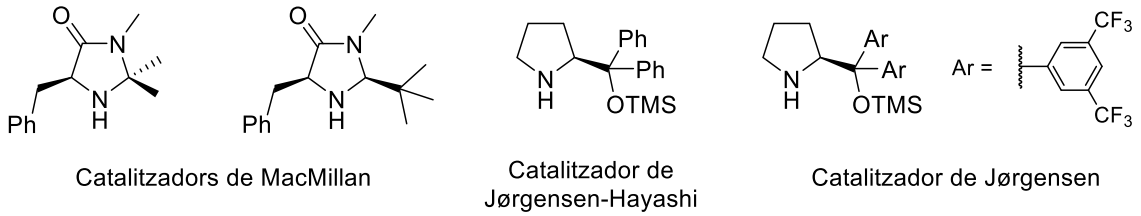


Fig 3. Amines secundàries més utilitzades com a catalitzadors en organocatàlisi.

S'han publicat un gran nombre de treballs sobre organocatàlisi. No obstant això, encara no es coneixen tots el detalls mecanístics involucrats. S'han proposat a la bibliografia els possibles cicles catalítics implicats en les reaccions catalitzades per prolina o altres amines secundàries (Fig 4 i Fig 5, actualitzades en aquesta Tesi). Comprendre i estudiar les diferents espècies que es formen i prenen part en aquestes reaccions pot contribuir a explicar els resultats obtinguts i ajudar-nos a dissenyar nous catalitzadors i procediments.

El cicle catalític acceptat per a les reaccions catalitzades per prolina (Fig 4) presenta unes espècies intermèdies que no tenen els altres catalitzadors sense el grup carboxílic. En un primer pas, trobem com el nitrogen de la prolina ataca el carbonil (d'aldehid o cetona) i forma l'hemiaminal (*N,O*-acetals) previ a la deshidratació. Seguidament, aquest intermedi pot eliminar aigua per formar, momentàniament, la sal d'imini corresponent, la qual pot ciclar tot donant lloc a l'oxazolidinona. Cal remarcar que l'oxazolidinona es pot forma per l'atac del grup carboxílic (o carboxilat) sobre el carboni electrofílic de la sal d'imini. L'oxazolidinona estaria en un equilibri amb la corresponent enamina, que és

l'espècie nucleòfila, que reacciona amb l'electròfil per donar lloc, prèvia hidròlisi, al producte de la reacció regenerant el catalitzador (Fig 4).

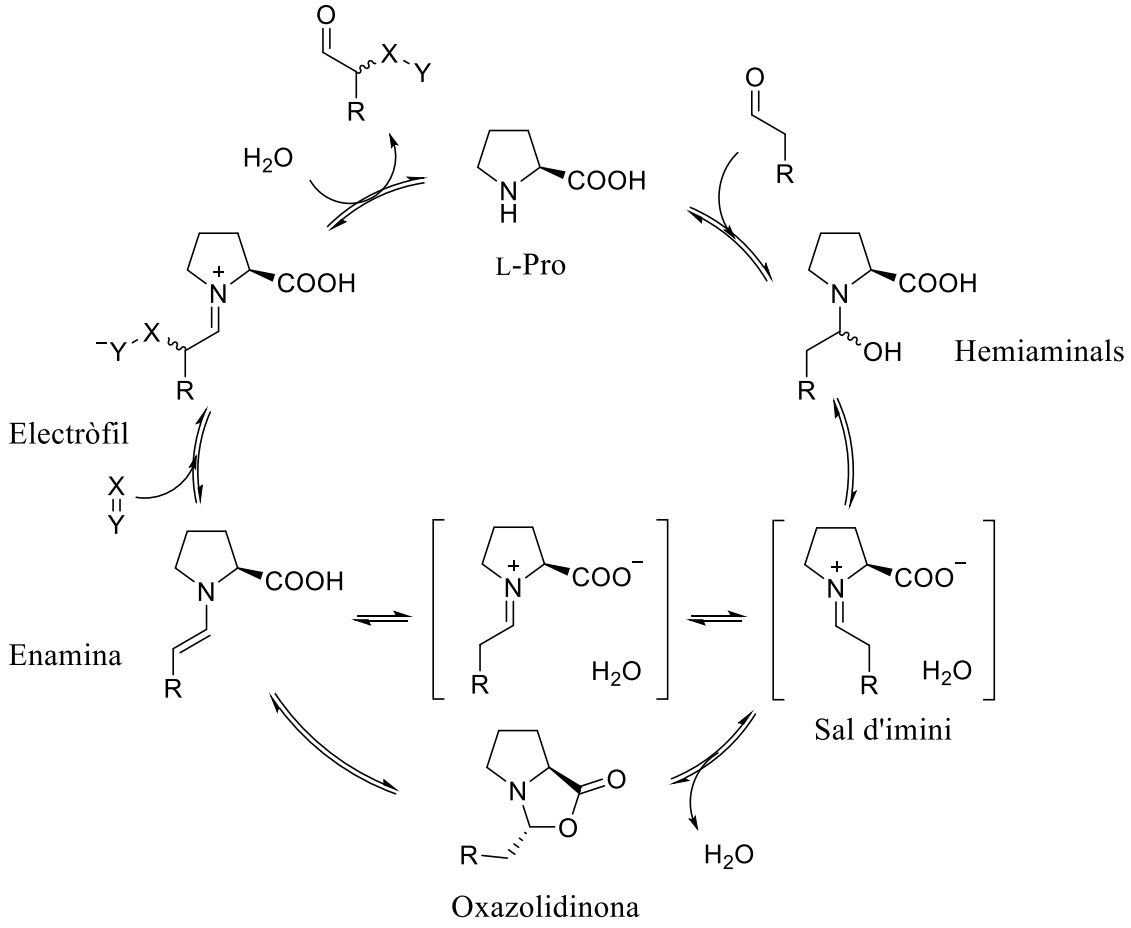


Fig 4. Cicle catalític de la reacció d'addició d'un aldehid sobre un electròfil catalitzada per prolina.

Les amines secundàries quirals que no contenen un grup carboxílic en la seva estructura, com en el cas de la prolina, no poden formar l'oxazolidinona després de la deshidratació de l'hemiaminal. En aquest cas, l'enamina és l'única espècie estable i activa abans de la reacció amb l'electròfil (Fig 5). La formació de l'enamina és clau. Estudiar com les amines secundàries formen enamines amb aldehids i cetones és, per tant, important per conèixer millor el mecanisme de les reaccions organocatalítiques.

Alguns grups de recerca s'han dedicat a l'estudi o seguiment de les espècies intermèdies que es formen en les reaccions organocatalítiques per explicar els resultats obtinguts i/o els mecanismes de reacció que hi intervenen.

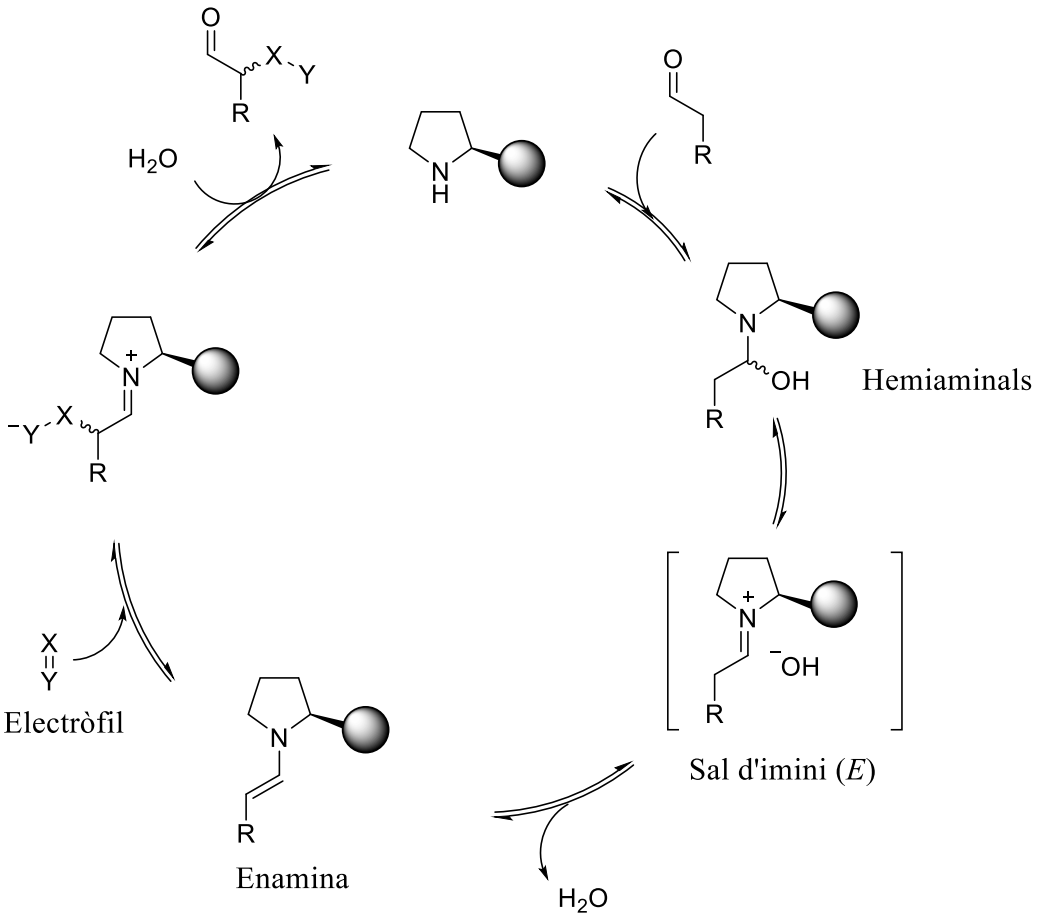


Fig 5. Cicle catalític de la reacció d'addició d'un aldehid sobre un electròfil catalitzada per una amina secundària quiral.

En aquest context, és de destacar el treball realitzat pel grup de List *et al*. en el que identifiquen les oxazolidinones que es formen per condensació amb Pro amb diferents cetones en les reaccions aldòliques catalitzades per prolina.[9] Les oxazolidinones, preparades per reacció de les corresponents cetones amb una solució de concentració coneguda de Pro en DMSO-d_6, es van caracteritzar per RMN de ^{1}H. Les oxazolidinones mostrades a la Fig 6 provenen de la condensació de la prolina amb acetona, ciclopentanona i ciclohexanona, respectivament. List i col·laboradors van dur a terme, per primer cop, un càlcul aproximat de les constants d'equilibri de les reaccions de formació de les oxazolidinones. Mitjançant els senyals corresponents en l'RMN de ^{1}H, es van calcular les concentracions relatives de cetona, prolina, oxazolidinona i aigua. Les oxazolidinones són presentades com una espècie paràsita (inactiva) del cicle catalític de la prolina. Altres espècies com l'enamina i la sal d'imini no són detectades. En aquest mateix treball, els autors fan un marcatge amb H_2O^{18} per estudiar el mecanisme de la aldòlica intramolecular d'Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert[10] fent servir prolina com

a catalitzador. El producte final de la reacció conté O^{18} degut a l'intercanvi amb aigua que es produeix en la posició del carbonil que intervé en la formació de l'enamina amb la prolina.

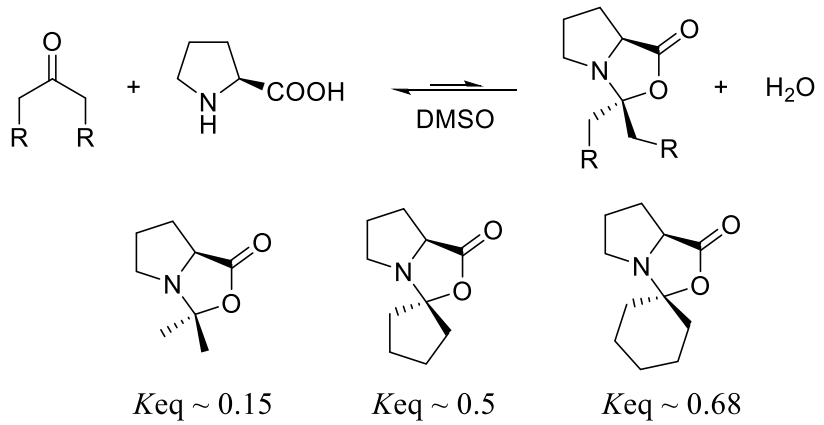


Fig 6. Equilibri reversible de la formació de les oxazolidinones. Constants d'equilibri de la formació d'oxazolidinones a partir de cetones i prolina.

La reacció de α-aminació (Fig 7) i α-aminoxilació (Fig 8) d'aldehids va ser estudiada per Blackmond *et al.* i representa uns altres exemples d'estudi de les espècies organocatalítiques que intervenen en la reacció.[11–13] En aquests treballs, els autors observen un augment de la velocitat de la reacció segons creix la conversió i la presència d'efectes no lineals positius.

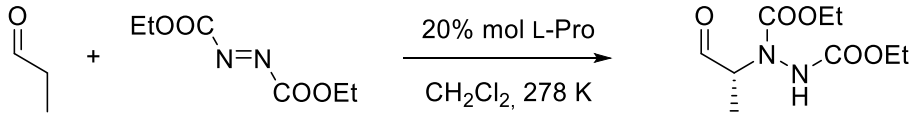


Fig 7. Addició d'aldehid sobre DEAD emprant L-prolina.

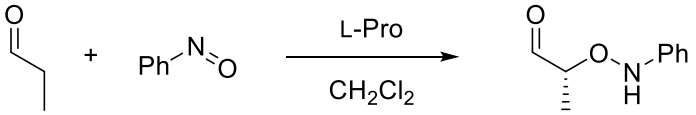


Fig 8. Addició d'aldehid sobre nitrosobenzè catalitzada per prolina.

Aquest augment de velocitat s'explica per la formació de l'oxazolidinona corresponent a la condensació de la prolina amb el producte de reacció obtingut. L'oxazolidinona entraria en un equilibri amb la seva enamina, produint un augment de prolina "activa" en la dissolució en forma d'aquestes espècies. Els autors caracteritzen per RMN de ^{1}H i ^{13}C la formació de l'oxazolidinona del producte de reacció amb prolina en un equilibri amb la seva enamina (Fig 9). La millora de la velocitat de la reacció, degut a l'aparició de les

espècies formades entre la prolina i el producte de reacció, suggereix l'existència d'algun mecanisme d'intercanvi per afavorir una concentració de prolina soluble en el medi de reacció.

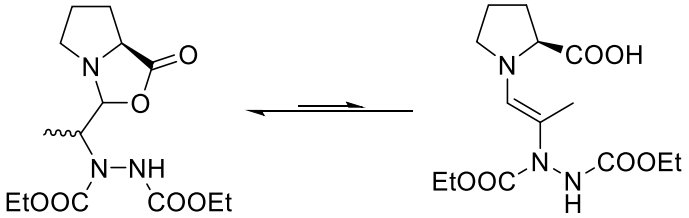


Fig 9. Equilibri oxazolidinona-enamina.

Segons Blackmond, l'efecte autocatalític que s'observa en la reacció α-aminoxilació s'explicaria per la formació de l'enamina resultant entre la prolina i el producte de reacció, la qual, al mateix temps, té un caràcter nucleòfil que fa que reaccioni amb l'excés d'aldehid. En aquest pas, l'aldehid addicionat formaria una enamina que reaccionaria amb el nitrosobenzè donant com a producte final de reacció una molècula provinent de l'α-aminoxilació de l'aldehid (Fig 10).

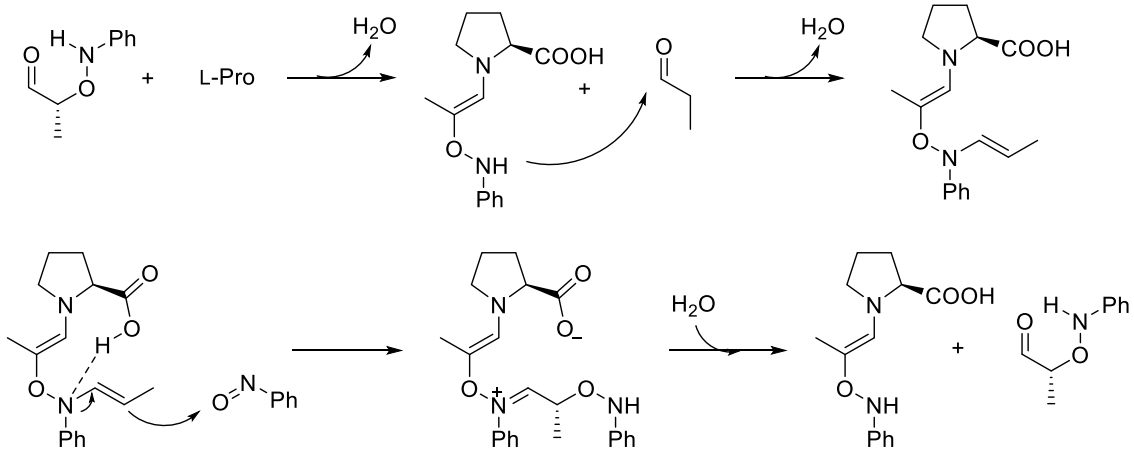


Fig 10. Mecanisme de la reacció autoinductiva proposada.

Les enamines i sals d'imini han marcat les dues grans vies o cicles organocatalítics. List, en un treball de 2006, publica un resum sobre activació via enamina i via sal d'imini dels treballs fins al moment.[8] L'autor proposa que la catàlisi via enamina gairebé sempre resulta en la formació d'ió imini i que la catàlisi via sal d'imini sempre resulta en la formació d'enamina. Els dos cicles són oposats però, a la vegada, depenen un de l'altre. No obstant això, no es fa referència a la formació d'oxazolidinona com a espècie pre-formada o resultant en la reaccions catalitzades per prolina.

En contrast amb el treball de List,[9] que veia les oxazolidinones com a espècies "parasites" que segrestaven la prolina fora del cicle catalític, Seebach i col·laboradors van publicar un article on es discuteix la importància de la formació d'oxazolidinones en les reaccions catalitzades amb prolina.[14] Els *N,O*-acetals, *N,O*-cetals i oxazolidinones són presentades com espècies organocatalítiques presents en el cicle catalític on l'oxazolidinona està en equilibri reversible amb altres espècies.

Seebach examina els productes de la reacció d'oxazolidinones amb diferentes electròfils com nitroestirè ((*E*)-1-fenil-2-nitroetè, anomenat col·loquialment *trans*-nitroestirè o nitroestirè) i tricloroacetaldehid, en proporcions equimolars. Els productes obtinguts en aquestes reaccions, després del tractament aquós, van ser el producte d'addició de Michael i l'aldol corresponent, respectivament, posant de manifest la reactivitat de les oxazolidinones. L'estudi de la reacció, mitjançant RMN i IR, mostra principalment una altra oxazolidinona com a intermedi de la reacció entre les diferents opcions que es podrien esperar (Fig 11).

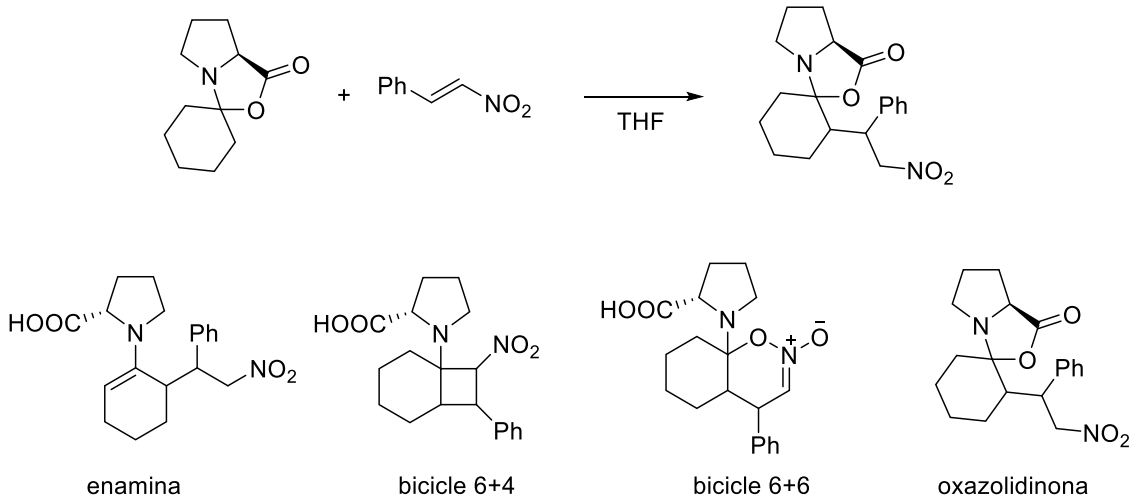


Fig 11. Possibles intermedis de reacció de Michael amb nitroestirè abans del tractament aquós.

Seebach fa referència als treballs de Blackmond *et al*. on s'estudia la reacció autoinductiva d'α-aminació d'aldehids catalitzada per prolina.[11,12] i suggereix que les oxazolidinones descrites per Blackmond augmenten la prolina en dissolució en forma d'oxazolidinona. L'oxazolidinona del producte estaria en equilibri amb l'oxazolidinona de l'aldehid de partida, de tal forma que l'equilibri es desplaçaria cap a la formació de la oxazolidinona de l'aldehid de partida ja que aquest està en excés a la reacció (Fig 12).

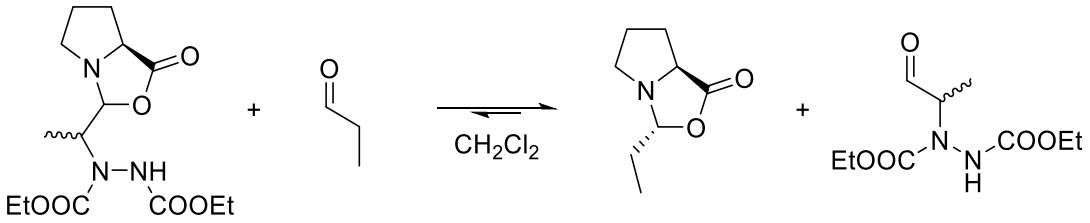


Fig 12. Equilibri entre oxazolidinones desplaçat cap a la dreta.

Seebach caracteritza diferents espècies intermèdies per RMN per primera vegada. L'oxazolidinona de la ciclohexanona amb prolina reacciona amb base forta (DBU) tot desplaçant-se l'equilibri cap a la formació d'enamina (Fig 13). Seebach, en un altre treball, també caracteritza l'enamina resultant de la condensació entre un catalitzador de Jørgensen–Hayashi i fenilacetaldehid (Fig 14).[15] També van ser caracteritzades diferents sals d'imini usant el catalitzador de MacMillan i èters de diarilprolinol amb aldehids α,β-insaturats.[16] Aquestes espècies foren sintetitzades, aïllades i caracteritzades per RMN, IR, raigs X, etc. La configuració *E* de l'enllaç C=N de la sal d'imini és majoritari vers el 8% de l'isòmer *Z* segons l'RMN de ^{1}H, la qual cosa implica una configuració majoritària i fixada en les addicions de nucleòfils sobre sals d'imini (Fig 15).

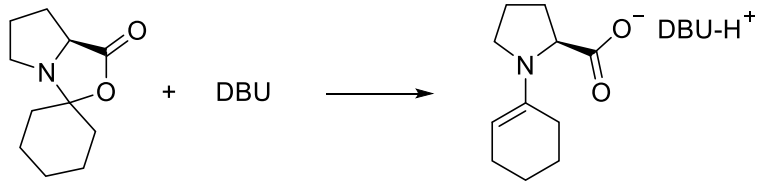


Fig 13. Desplaçament de l'oxazolidinona de ciclohexanona a l'enamina amb base forta.

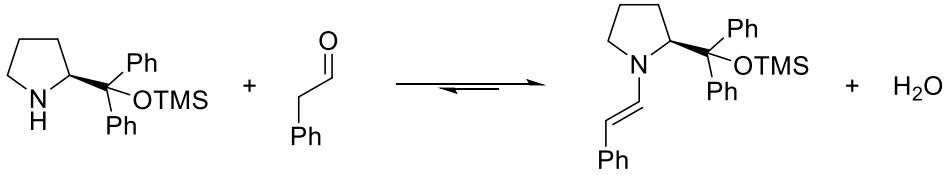


Fig 14. Condensació de fenilacetaldehid amb catalitzador de Jørgensen–Hayashi.

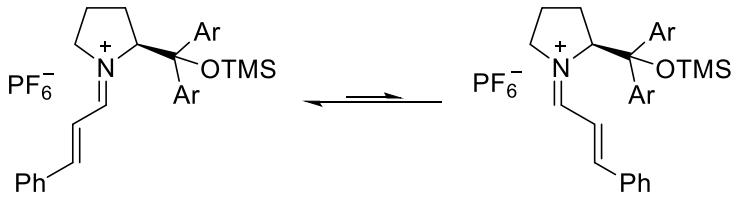


Fig 15. Formació de sals d'imini. Isòmer *trans*, (*E,E*), 92%, isòmer *cis* (*Z,E*), 8%.

Les oxazolidinones de Seebach són, per tant, espècies actives que intervenen en el cicle catalític i milloren l'activitat de la prolina. Tenint en compte les observacions de Blackmond sobre oxazolidinones en reaccions autoinductives i els estudis de Seebach sobre l'activitat de les oxazolidinones, al nostre grup (Tesi de Carles Isart) es va avaluar l'activitat catalítica d'algunes oxazolidinones de Seebach en la reacció aldòlica.[17] L'oxazolidinona formada per condensació de la L-Pro amb pivalaldehid en DMSO (SolPro, prolina soluble) va resultar ser molt més activa cinèticament que la prolina (Fig 16).

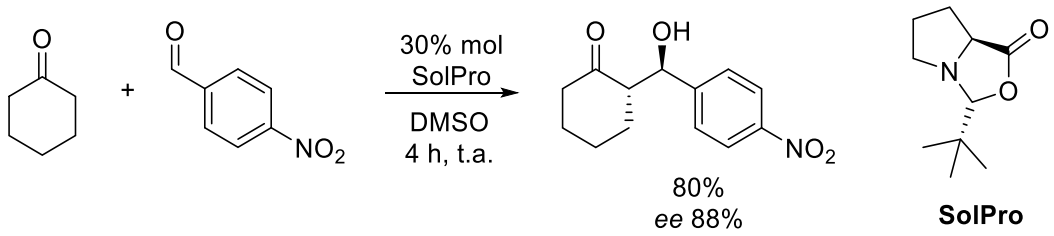


Fig 16. Reacció aldòlica catalitzada per SolPro.

L'intercanvi entre l'oxazolidinona del pivalaldehid amb prolina (SolPro) i acetona o ciclohexanona es va monitoritzar per RMN de ^{1}H. L'equilibri de formació de l'oxazolidinona de ciclohexanona o acetona està poc desplaçat cap a productes partint de la SolPro (Fig 17). Això posa de manifest que l'oxazolidinona de pivalaldehid es més estable que les oxazolidinones de les cetones i és necessari un excés de cetona per desplaçar l'equilibri.

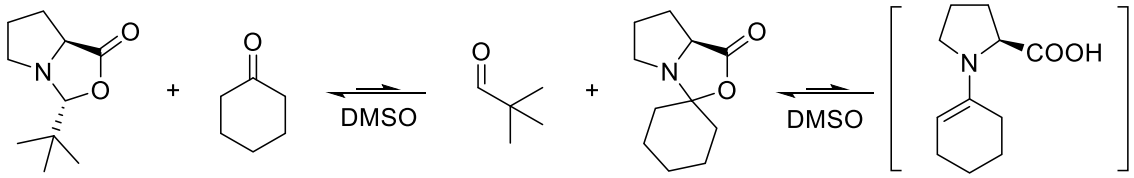


Fig 17. Equilibri de formació de l'oxazolidinona de la ciclohexanona a partir de SolPro.

La reacció autoaldòlica de propanal catalitzada per prolina ha estat estudiada pel grup de Gschwind.[18] El treball suposa un estudi ampli de les espècies intermèdies que prenen part en la reacció autoaldòlica per RMN de ^{1}H en DMSO-d_6. Gschwind caracteritza l'enamina i les dues oxazolidinones possibles corresponents a la condensació de propanal amb prolina *in situ* (Fig 18).

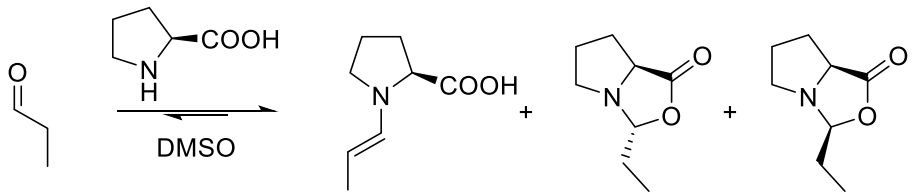


Fig 18. Espècies organocatalítiques resultants de la condensació de propanal amb prolina.

L'enamina de propanal té una configuració s-*trans* (banda contrària al grup carboxílic) segons l'espectre bidimensional NOESY. A més a més, l'espectre mostra senyals d'intercanvi de protó (EXSY) entre el protó olefínic i el protó (metí) de l'oxazolidinona (Fig 19), fet que indica que aquestes dues espècies estan en equilibri.

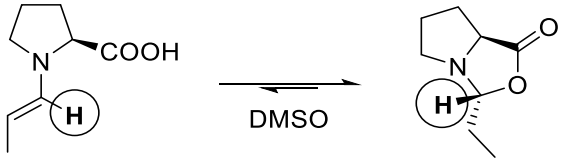


Fig 19. EXSY observat entre enamina i oxazolidinona.

En canvi, no s'observa pic de creuament EXSY entre l'aldehid i l'enamina, la qual cosa implica que l'enamina no es forma via sal d'imini, tal com es creia fins al moment. Això implica que l'oxazolidinona és l'espècie "inicial" després de la condensació de l'aldehid amb la prolina, i no la sal d'imini. Els autors proposen un nou mecanisme on les oxazolidinones intervenen com espècies intermèdies cap a la formació d'enamina sense passar per la sal d'imini (Fig 20).

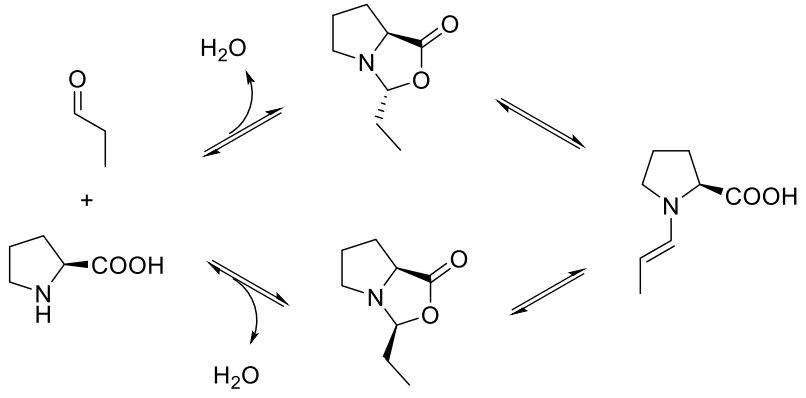


Fig 20. Equilibris de formació d'enamina via oxazolidinona.

Aquestes oxazolidinones són majoritàries (segons l'espectre d'RMN de ^{1}H) i, per tant, més estables que les enamines d'aldehids lineals amb prolina. Gschwind i col·laboradors van estudiar la proporció entre enamina i oxazolidinones amb prolina per diferents

substrats carbonílics enolitzables mitjançant RMN de ^1H en diferents dissolvents deuterats. Els aldehids lineals són més susceptibles a la formació d'enamina que els aldehids més substituïts (Fig 21).

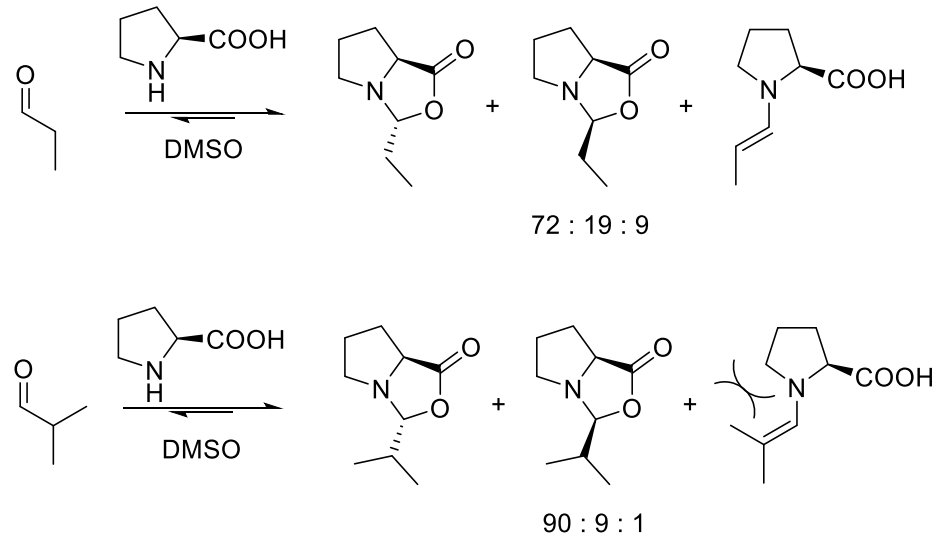


Fig 21. Proporcions d'oxazolidinona *exo*, oxazolidinona *endo* i enamina.

L'isobutiraldehid forma menys enamina per un efecte estèric desfavorable entre un dels metils i l'anell pirrolidínic afavorint les espècies de tipus oxazolidinona.

Més recentment, s'ha estudiat la cinètica de l'addició de Michael de propanal sobre *trans*-nitroestirè amb i sense àcid acètic, en toluè (Fig 22).[19]

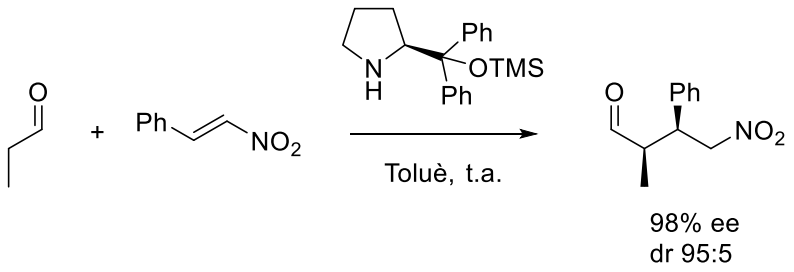


Fig 22. Reacció de Michael d'aldehids sobre *trans*-nitroestirè.

En aquesta reacció, Burés *et al*., van estudiar com es veia afectada la diastereoselectivitat de la reacció de Michael amb el temps, de tal forma que la *dr* de la reacció passava de 95:5 (*sin*:*anti*) a 60:40 en presència de catalitzador. Les proves realitzades per RMN van mostrar una espècie intermèdia en l'addició de l'aldehid a *trans*-nitroestirè: el ciclobutà de la Fig 23. Aquesta espècie "capta" el catalitzador momentàniament, abans que torni al cicle catalític.

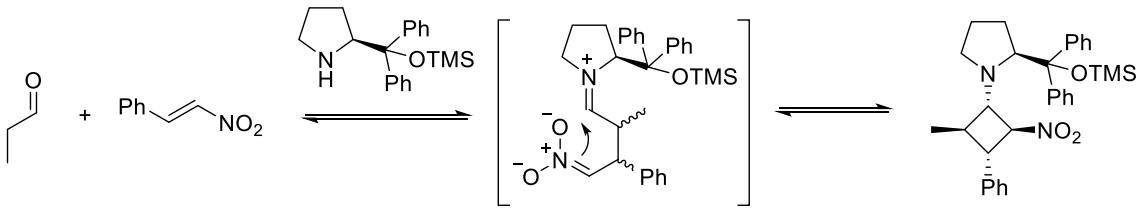


Fig 23. Formació d'un intermedi ciclobutànic en l'addició de Michael.

Els autors també van observar la formació de l'enamina del producte (abans d'hidrolitzar i alliberar el catalitzador) per RMN en una proporció de 10:1 a favor del derivat del ciclobutà. No obstant això, en afegir àcid a la mescla de reacció, la proporció de ciclobutà/enamina va canviar a 1:10 on l'enamina del producte era predominant (Fig 24).

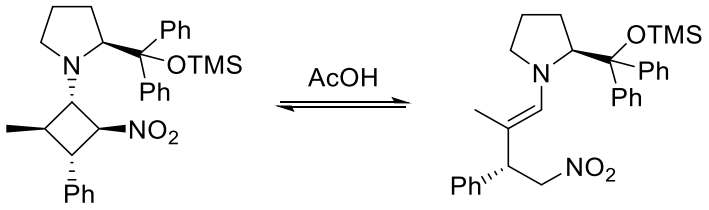


Fig 24. Equilibri ciclobutà-enamina observat per RMN.

Els autors van demostrar que l'espècie ciclobutànica no era un pou irreversible on el catalitzador restava inactiu, mitjançant una sèrie d'experiments d'intercanvi entre ciclobutans amb nitroolefines o aldehids (Fig 25).

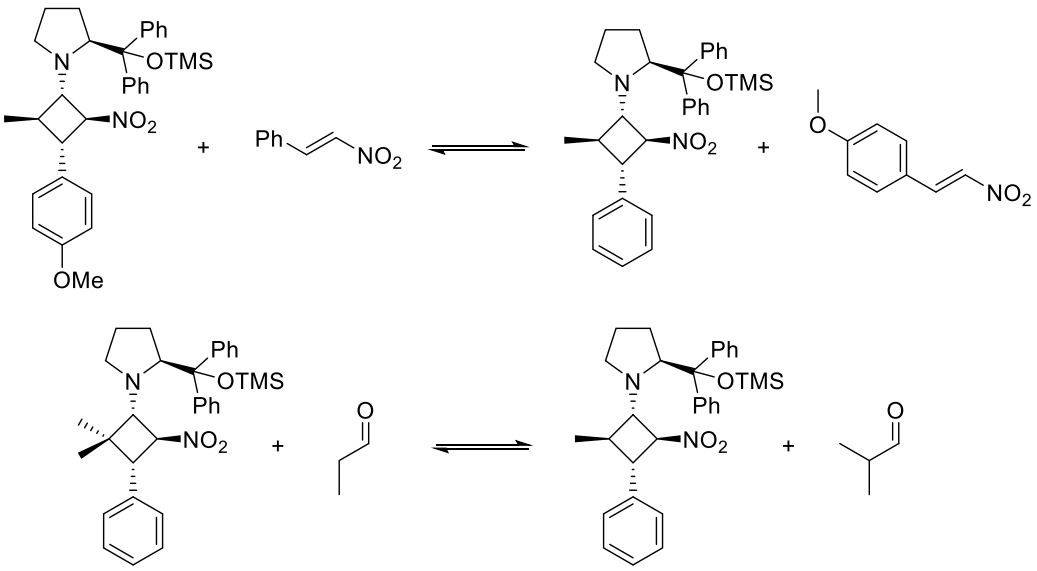


Fig 25. Intercanvis entre nitroolefines i aldehids observats per RMN.

Els autors proposen un nou mecanisme on el ciclobutà està en equilibri amb l'enamina del producte que es va hidrolitzant tot alliberant el catalitzador. Es proposa també que la

pèrdua de diastereoselectivitat de la reacció és deguda a un equilibri reversible entre el producte amb el catalitzador que dóna enamina, on la situació d'equilibri entre diastereòmers es 60:40 *sin/anti*.

Burés *et al*. van estudiar, també, la formació d'enamines d'aldehids α-substituïts i les seves relacions amb enamines *E-Z*.[20] L'aldehid (2-fenilpropanal) es va fer reaccionar amb L-prolina en presència de base forta (DBU) i la reacció es va monitoritzar per RMN de ^{1}H. Els senyals EXSY van mostrar que cada oxazolidinona formada estava en equilibri amb una determinada enamina (*Z o E*). L'enamina majoritària i més estable és l'enamina *E* (Fig 26).

A més a més, l'enantiòmer *S* i *R* del 2-fenilpropanal van mostrar una preferència cinètica per la formació de l'enamina *Z* i *E*, respectivament, amb el catalitzador de Jørgensen-Hayashi. No obstant això, els dos enantiòmers assoleixen la mateixa proporció d'enamines a l'equilibri (*E:Z*, 5:1). Aquests experiments posen de manifest que la formació reversibles d'enamines, emprant catalitzadors quirals i aldehids quirals amb α-estereocentres, és cinèticament estereoespecífica (Fig 27).

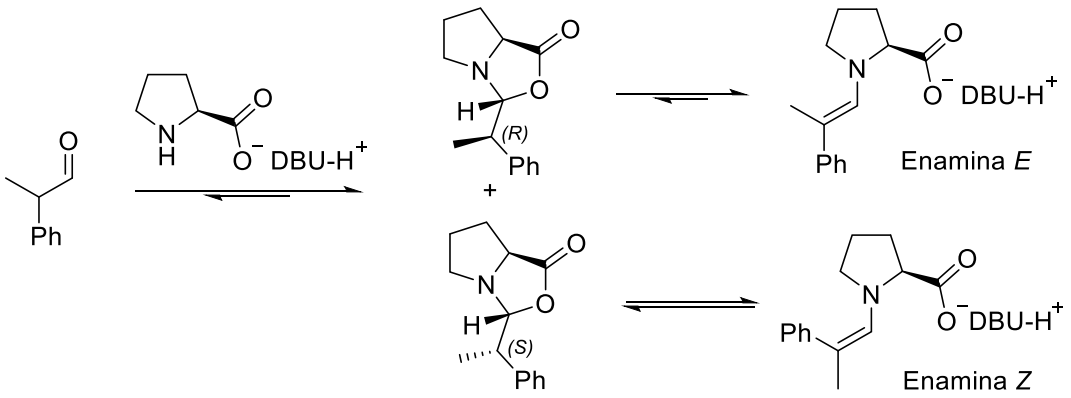


Fig 26. Equilibris entre oxazolidinona i enamina del 2-fenilpropanal.

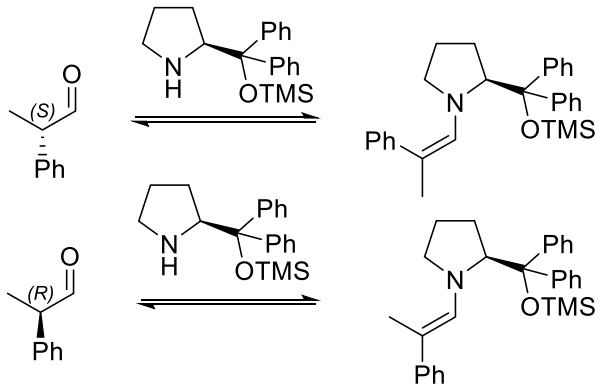


Fig 27. Formació de l'enamina cinètica de 2*S* i 2*R*-fenilpropanal.

La reacció d'α-aminació d'aldehids amb sals de prolina ha estat estudiada per Hein *et al*.[21] Aquest treball posa de manifest la importància del pH de la reacció en les reaccions catalitzades per prolina. L'enantioselectivitat de la reacció d'α-aminació d'aldehids s'inverteix segons si el grup COOH de la prolina es troba protonat o desprotonat. La condensació de propanal amb L-prolina dóna com a espècie majoritària l'oxazolidinona corresponent, en cloroform. En canvi, la prolina en presència de DBU (Pro-DBU) forma l'enamina del propanal únicament (Fig 28). Aquesta interconversió oxazolidinona-enamina està, llavors, controlada pel pH de la dissolució (segons l'addició d'àcids carboxílics o DBU).

Uns estudis per RMN de ^{1}H (EXSY) van mostrar que l'enamina estava en ràpid equilibri amb el seu aldehid, contràriament als estudis de RMN de Gschwind on s'observaven intercanvis entre oxazolidinona i enamina.[18] Això pot ser degut a la diferència de dissolvent emprat i/o a la rapidesa d'intercanvi entre espècies segons el pH de la dissolució.

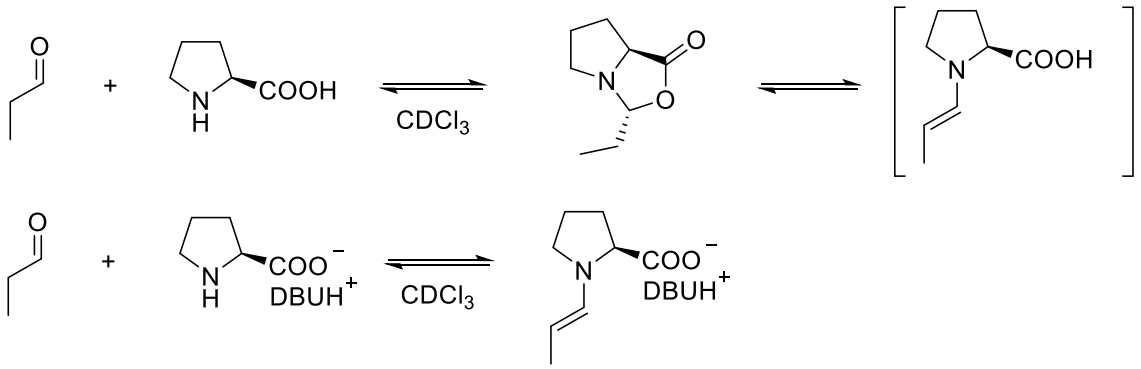


Fig 28. Espècies majoritàries observades per RMN.

Els resultats obtinguts van mostrar que la L-Pro promovia la formació de l'enantiòmer *R* majoritàriament en la reacció d'α-aminació, mentre que amb el catalitzador L-Pro-DBU (prolina tractada amb un equivalent de DBU) s'obtenia l'enantiòmer *S* majoritàriament. L'addició, novament, d'un àcid carboxílic al catalitzador L-Pro-DBU va donar l'enantiòmer *R*, tal com passava amb la L-Pro (Fig 29).

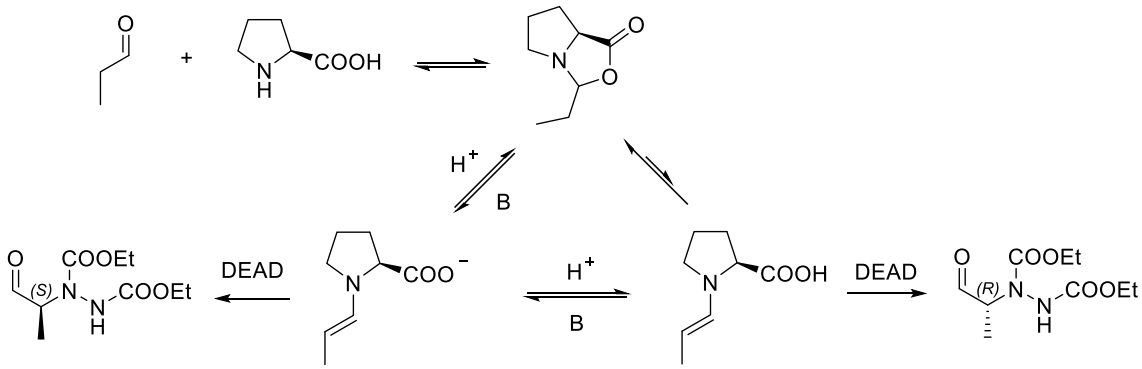


Fig 29. Diferent curs estereoquímic de l'enantiòmer majoritari en la reacció d'α-aminació en funció del pH.

La importància de l'enllaç d'hidrogen de l'àcid carboxílic de la prolina va resultar clau en aquests experiments. La L-prolina forma un enllaç d'hidrogen amb l'electròfil dirigint l'atac de l'enamina per la mateixa cara del grup carboxílic. En canvi, el catalitzador L-Pro-DBU no pot formar l'enllaç d'hidrogen i, per tant, l'atac de l'enamina es realitza per la cara oposada al grup voluminós, invertint l'enantioselectivitat del producte de reacció (Fig 30).

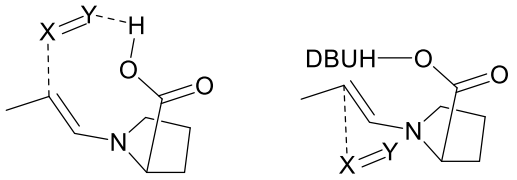


Fig 30. Estats de transició en la reacció d'α-aminació. Estat de transició dirigit per enllaç d'hidrogen (esquerra) i estat de transició dirigit per impediment estèric (dreta).

El model estereoquímic basat en l'impediment estèric en reaccions organocatalítiques s'ha debatut per explicar les reaccions d'addició conjugada d'aldehids a nitroolefines i d'α-cloració d'aldehids.[22] La reacció d'addició de Michael del propanal sobre el nitroestirè en presència del catalitzador de Jørgensen–Hayashi i àcid acètic es va monitoritzar per RMN. Les dades obtingudes han permès als autors proposar un mecanisme més detallat. En concret, els experiments d'RMN bidimensional de ^{1}H (EXSY) mostren pics d'intercanvi entre l'espècie ciclobutànica i la seva enamina corresponent, però no es van observar pics de creuament en emprar isobutiraldehid com a aldehid en la reacció de Michael. Això posa de manifest que el derivat del ciclobutà estaria en equilibri amb una forma oberta que seria l'enamina-nitronat del producte de reacció (Fig 31). Quan l'aldehid emprat és el isobutiraldehid (2-metilpropanal), el ciclobutà no pot evolucionar a l'enamina, ja que no disposa d'un segon protó en α i, per

tant, la reacció es veu aturada en aquest punt, segons els autors. No obstant això, altres autors han publicat que l'espècie en equilibri amb el ciclobutà seria el cicle de sis baules, l'N-òxid de 1,2-oxazina[23,24] (Fig 32).

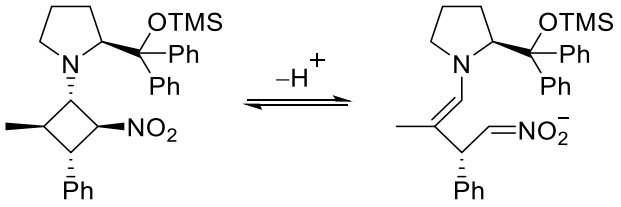


Fig 31. Equilibri reversible entre ciclobutà i enamina inicialment proposat.

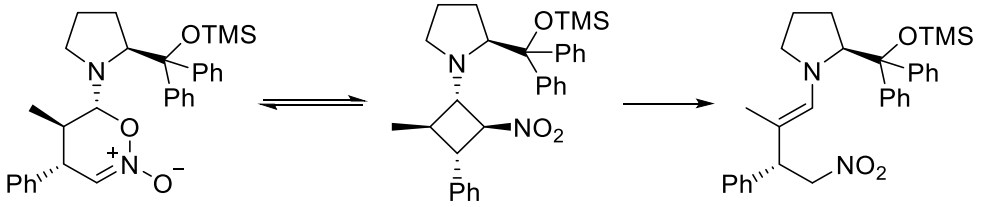


Fig 32. Equilibri oxazina-ciclobutà. Evolució cap a la formació d'enamina.

Tal com es va concloure en un treball anterior,[19] la diastereoselectivitat del producte *sin:anti* es veu afectada negativament en presència del catalitzador al llarg del temps. La diastereoselectivitat 93:7 (*sin:anti*) passa a 60:40, que és la proporció a l'equilibri. Burés *et al*. van demostrar que la formació de l'enamina del producte és reversible i van caracteritzar l'enamina del producte en equilibri amb els dos diastereòmers per RMN de ^{1}H (Fig 33):

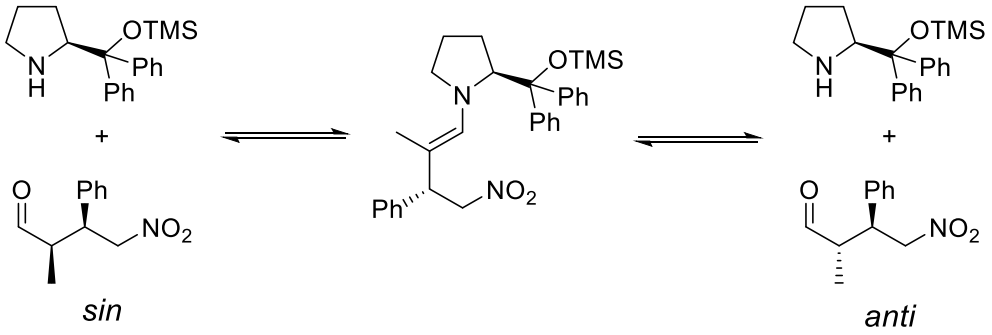


Fig 33. Formació reversible de l'enamina del producte de Michael.

El fet que l'espècie ciclobutànica estigui en equilibri amb l'enamina del producte durant la reacció i que només s'observi un únic diastereòmer de l'espècie ciclobutànica, va portar als autors a proposar un nou camí mecanístic que expliqués millor l'alta selectivitat observada per a la reacció. En aquest mecanisme (Fig 34), s'introdueix un

escenari on l'estereoselectivitat de la reacció està controlada per les dues espècies possibles derivades del ciclobutà que estan en ràpid equilibri i evolucionen cap a l'enamina que, posteriorment, s'hidrolitzarà tot donant l'enantiòmer corresponent (*S o R*, condicions de Curtin–Hammett). Cal remarcar que la hidròlisi de l'enamina que allibera el producte i regenera el catalitzador és estereoespecífica i depèn de l'estereoquímica de l'enamina *E* o *Z*. La població final d'enantiòmers està relacionada amb la diferència d'energies lliure ($\Delta\Delta G^*$) entre els dos estats de transició, per cada un dels camins de reacció dels dos possibles ciclobutans.

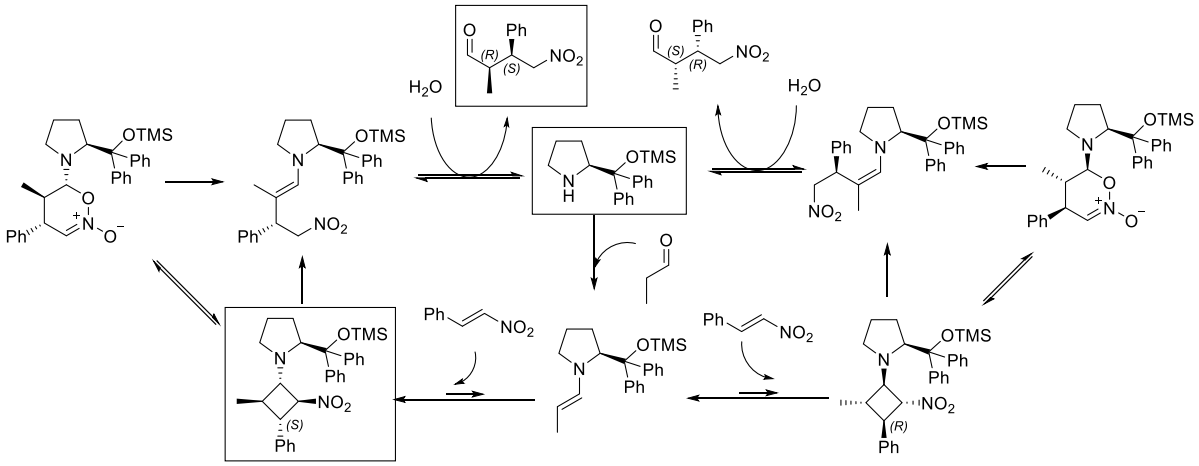


Fig 34. Mecanisme proposat en la reacció d'addició d'aldehids a *trans*-nitroestirè. Explicació mecanística de la relació enantiomèrica obtinguda en la reacció.

Un altre exemple amb espècies intermèdies ben estudiades/caracteritzades és la reacció d'α-cloració d'aldehids.[22] Burés *et al*. van monitoritzar per RMN la reacció de d'α-cloració de l'isovaleraldehid amb *N*-cloroftalimida o *N*-clorosuccinimida, catalitzada per diferents amines secundàries quirals (Fig 35).

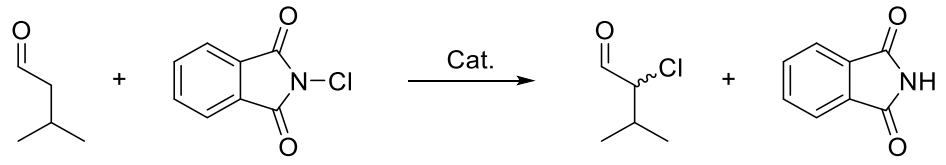


Fig 35. Reacció d'α-cloració d'aldehids.

Els estudis de RMN realitzats van indicar la formació d'un aminal intermedi que es forma per atac de l'anió de la ftalimida sobre l'espècie resultant de l'atac de l'enamina sobre el Cl electròfil (Fig 36).

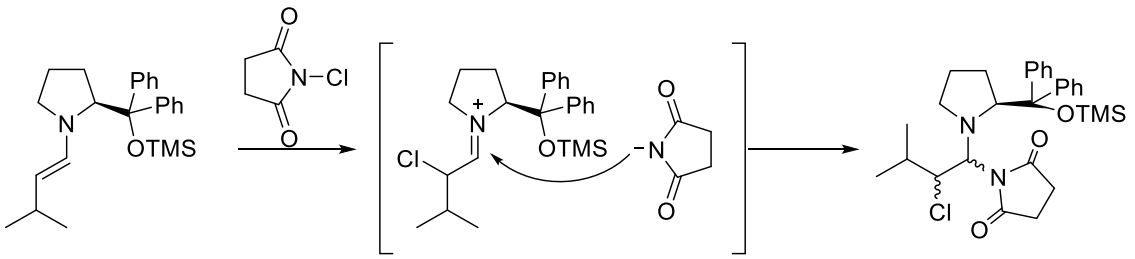


Fig 36. Formació de l'espècie aminal en la reacció d'α-cloració.

La relació diastereomèrica observada per RMN de ^{1}H d'aquest aminal està directament relacionada amb l'enantioselectivitat obtinguda en el producte de reacció. En el cas del catalitzador de Jørgensen–Hayashi, l'RMN de ^{1}H va mostrar una diastereoselectivitat de 30:70 en l'aminal intermedi, alhora que el producte de reacció va donar pràcticament la mateixa relació enantiomèrica, 29:71. Segons els autors, els diastereòmers de l'espècie aminal en *anti* poden evolucionar cap a la formació de l'enamina *E*, la qual produeix l'enantiòmer *S*, mentre que els diastereòmers en *sin* poden evolucionar formant l'enamina *Z*, la qual, finalment, produeix l'enantiòmer *R* (Fig 37).

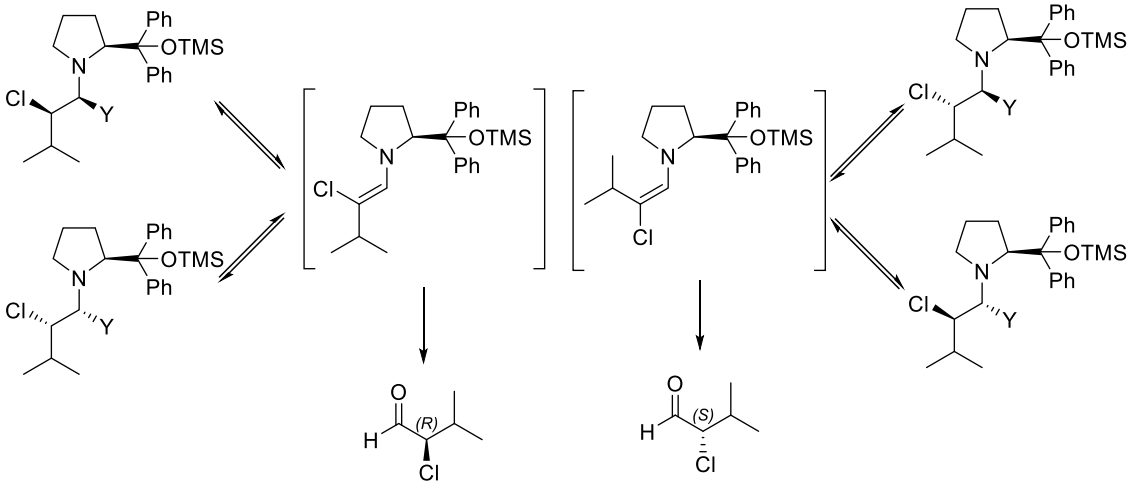


Fig 37. Raonament mecanístic de l'excés enantiomèric en la reacció d'α-cloració d'aldehids.

Aquests dos exemples presentats il·lustren un escenari on les espècies intermèdies en equilibri estan directament relacionades amb l'estereoselectivitat de la reacció; els ciclobutans i aminals presentats controlen l'enantioselectivitat de les reaccions de Michael i α-cloració d'aldehids, respectivament. Per tant, és possible generalitzar aquest escenari de control estereoquímic per a les diferents reaccions organocatalítiques que involucren l'addició d'enamines a electròfils.

Molt recentment, s'ha publicat un altre treball sobre la importància de les espècies intermèdies per poder explicar l'estereoselectivitat observada en la reacció d'α-selenació d'aldehids.[25] En aquest treball s'exposen els resultats obtinguts en la reacció d'α-selenació d'isovaleraldehid amb *N*-selenoftalimida, catalitzada per l'amina secundària quiral de Jørgensen–Hayashi, en diferents dissolvents (Fig 38).

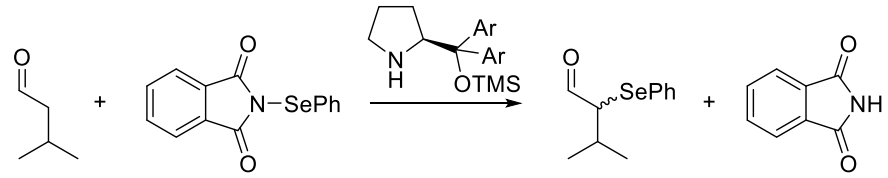


Fig 38. Reacció d'α-selenació d'aldehids.

La diferent estereoselectivitat observada en la reacció s'explica mitjançant l'anàlisi de les espècies intermèdies observades per RMN. L'addició de l'electròfil a l'enamina de l'aldehid dóna com a resultat les dues possibles enamines (*E* i *Z*) d'α-selenació. L'enamina *Z* es majoritària en la reacció en toluè-d_8 i coincideix amb l'isòmer *S* majoritari en la reacció organocatalítica en toluè. Quan la reacció es duu a terme en CD_2Cl_2, les dues enamines *E* i *Z* s'observen en proporció semblant per RMN de ^1H; en canvi, l'enantiòmer *R* és majoritari quan la reacció es dur a terme en diclorometà (Fig 39).

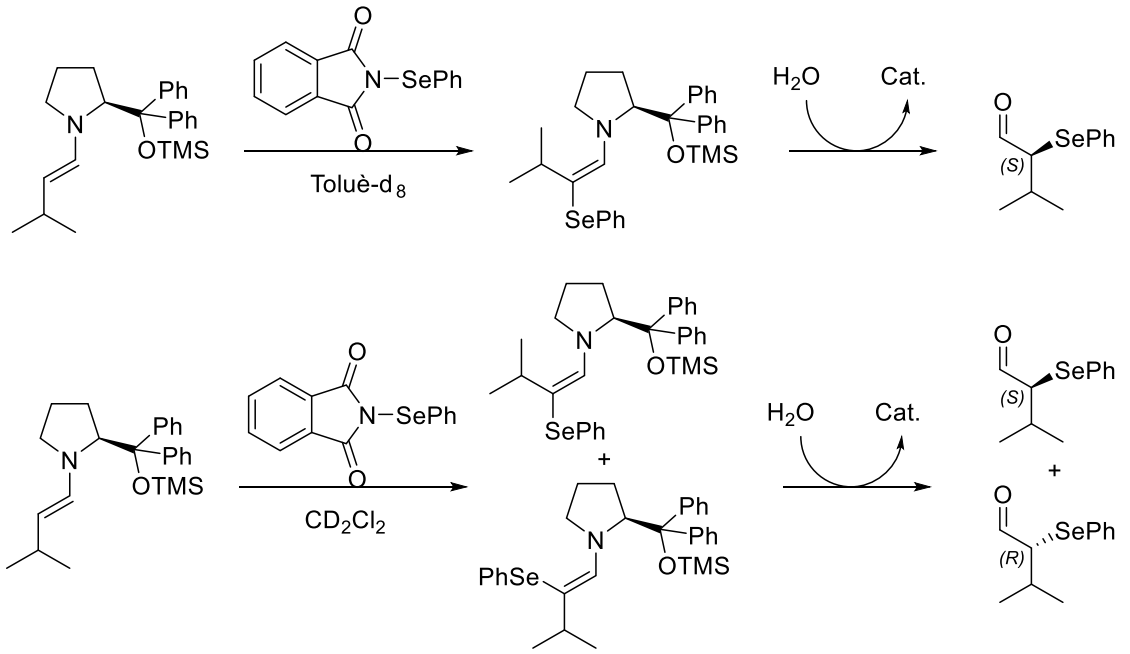


Fig 39. Enamines *E* i *Z* observades per RMN en toluè-d_8 i CD_2Cl_2.

Les observacions fetes pels autors posen de manifest que l'enamina intermèdia *Z* evoluciona i dóna els productes més ràpidament que l'enamina *E*, afavorint la formació

de l'isòmer *R* enfront de l'*S*. La hidròlisi o protonació de l'enamina *Z* o *E* és estereoespecífica i la relació enantiomèrica del producte de reacció depèn de l'enamina intermèdia que es formi en el dissolvent emprat (Fig 40). Segons aquest treball, els dissolvents més polars afavoreixen la formació de la sal d'imini, momentàniament, després de l'addició de l'electròfil, cosa que porta a les dues possibles enamines i, en conseqüència, redueix la puresa enantiomèrica del producte de reacció.

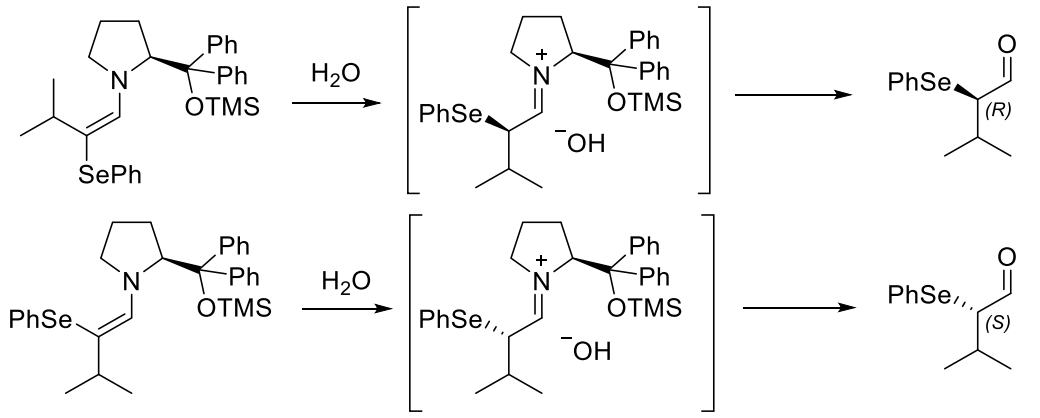


Fig 40. Hidròlisi estereoespecífica de l'enamina.

Tenint en compte els antecedents bibliogràfics, els **objectius** del bloc 1 de la present Tesi van ser:

1. Desenvolupament d'una metòdica per establir una escala de la tendència relativa dels compostos carbonílics a formar enamines.

2. Conèixer quines són les espècies organocatalítiques intermèdies que es formen per condensació de la prolina amb aldehids i cetones.

3. Estudiar la reacció aldòlica catalitzada per prolina de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona amb aldehids substituïts en posició α.

1.2. Tendència relativa a formar enamines de diferents aldehids i cetones

1.2.1. Selecció del catalitzador model per a la formació d'enamines

Com hem vist a la introducció, el coneixement de les espècies que intervenen en les reaccions organocatalítiques és crucial a l'hora de poder predir i/o explicar els resultats obtinguts. Concretament, en les reaccions que van via enamina és molt important estudiar a fons la formació i caracterització d'aquests intermedis.

Les reaccions de Michael d'addició d'aldehids o cetones a nitroolefines han estat ampliament estudiades. L'addició de cetones cícliques a *trans*-nitroestirè catalitzada per una amina secundària quiral derivada del L-prolinol ha estat treballada per Peng *et al*.[26] Aquest prolinol protegit en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil (**1**) es va avaluar en addicions de Michael de diferents cetones i aldehids sobre *trans*-nitroestirè (). El catalitzador **1** va resultar ser molt eficient amb cetones cícliques però no va donar bones relacions diastereomèriques i enantiomèriques amb aldehids.

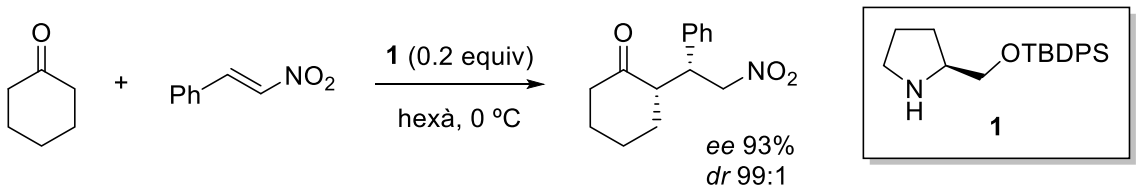


Fig 41. Reacció de Michael catalitzada per 1 (catalitzador de Peng).

El difenilprolinol protegit en forma d'èter de silici de trimetilsilil (**2**), conegut com catalitzador de Jørgensen–Hayashi, també es va utilitzar en la reacció de Michael d'aldehids sobre nitroolefines.[5] El catalitzador **2** es va assajar en aquesta reacció de Michael donant bones relacions enantiomèriques i diastereomèriques amb aldehids, però no és actiu amb cetones (Fig 42).

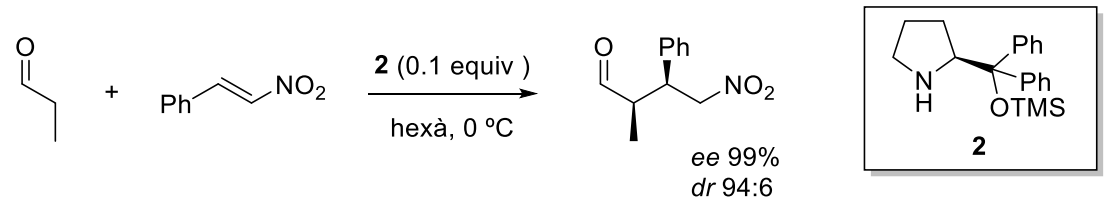


Fig 42. Reacció de Michael en presència de **2**, el catalitzador de Jørgensen–Hayashi.

Vam decidir intentar explicar aquests resultats contraposats estudiant, per RMN, la formació de les corresponents enamines intermèdies.

Inicialment vam utilitzar el catalitzador de Peng, **1**, en la identificació de l'enamina de la ciclohexanona i es va adquirir un espectre de l'enamina amb èxit emprant ciclohexanona com a dissolvent. Ara bé, quan el catalitzador de Peng es va tractar amb ciclohexanona, en diferents dissolvents deuterats, van ser capaços d'identificar, per RMN de ^{1}H, els senyals corresponents a l'enamina. De tots els dissolvents provats, el DMSO-d_6 va resultar més útil per la preparació de l'enamina, ja que l'equilibri de la reacció estava més desplaçat cap a la formació d'enamina. En les mateixes condicions, el catalitzador **2** no va formar l'enamina amb la ciclohexanona, ni augmentant els equivalents de ciclohexanona (Fig 43). Aquest fet explicaria per què el catalitzador **2** no funciona en les reaccions de nitro-Michael amb cetones, com publicà Hayashi *et al.*[5] L'estructura del catalitzador **2** no permet la condensació amb cetones degut al fet que les cetones són, en principi, menys electròfiles que els aldehids i que l'enamina corresponent té el grup (difeniltrimetilsililoxi)metil (grup voluminós) massa proper a l'anell de ciclohexè, causant repulsions estèriques.

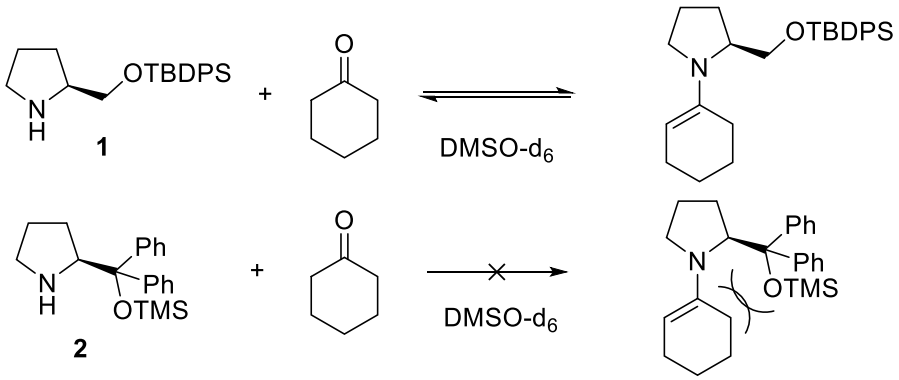


Fig 43. Formació de l'enamina de la ciclohexanona en DMSO-d_6.

En aquest punt, van decidir que seria útil comparar la facilitat que presenten els catalitzadors **1** i **2** per a la formació d'enamines de diferents substrats carbonílics (aldehids

i cetones). Vam mesclar, en un tub d'RMN, quantitats equivalents dels corresponents compostos carbonílics amb el catalitzador, i vam analitzar si es formava l'enamina. Vam poder comprovar que tant el catalitzador **1** com el catalitzador **2** són capaços de condensar i formar enamines amb aldehids que tinguin protons enolitzables en la posició α al carbonil. Aquestes enamines es van poder caracteritzar per RMN de ^{1}H. Per exemple, la caracterització de l'enamina de l'isobutiraldehid (**3a** i **3b**) i els catalitzadors **1** i **2** es va dur a terme en DMSO-d_6 (Fig 44).

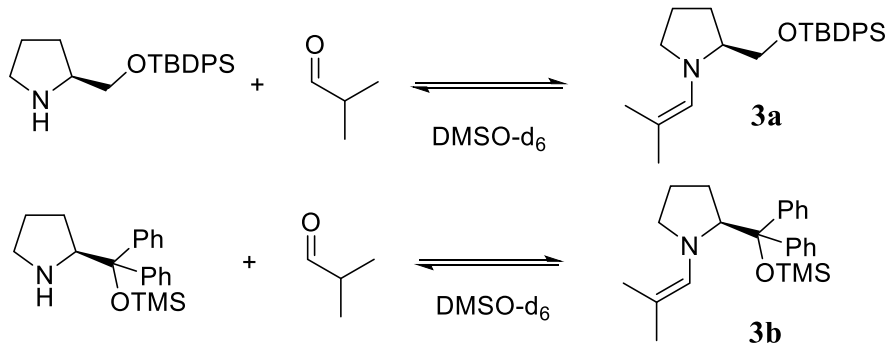


Fig 44. Formació de les enamines provinents de l'isobutiraldehid.

Vam observar que el catalitzador **1** té més tendència a formar enamina que el catalitzador **2** degut al fet que el grup voluminós està més lluny de l'anell pirrolidínic i presenta menys repulsions amb el grup 2-metil-1-propenil. Per corroborar aquesta hipòtesi, es va preformar l'enamina **3b** amb un equivalent del catalitzador **2** i un equivalent d'isobutiraldehid en DMSO-d_6. Posteriorment, es va afegir un equivalent del catalitzador **1** i l'experiment es va monitoritzar per RMN a temps curts fins arribar a l'equilibri (Fig 45).

Fig 45. Formació de l'enamina més estable.

El desplaçament del protó olefínic de les enamines **3a** i **3b** és 5.76 i 5.53 ppm, respectivament, en DMSO-d_6 i ens permet veure com l'enamina **3b** desapareix per formar la **3a** (Fig 46). Més recentment, la comparació entre les amines secundàries quirals més emprades en organocatàlisi a l'hora de formar enamines amb aldehids o cetones ha estat estudiada en el nostre grup per Héctor Carneros en la seva tesi doctoral.[27]

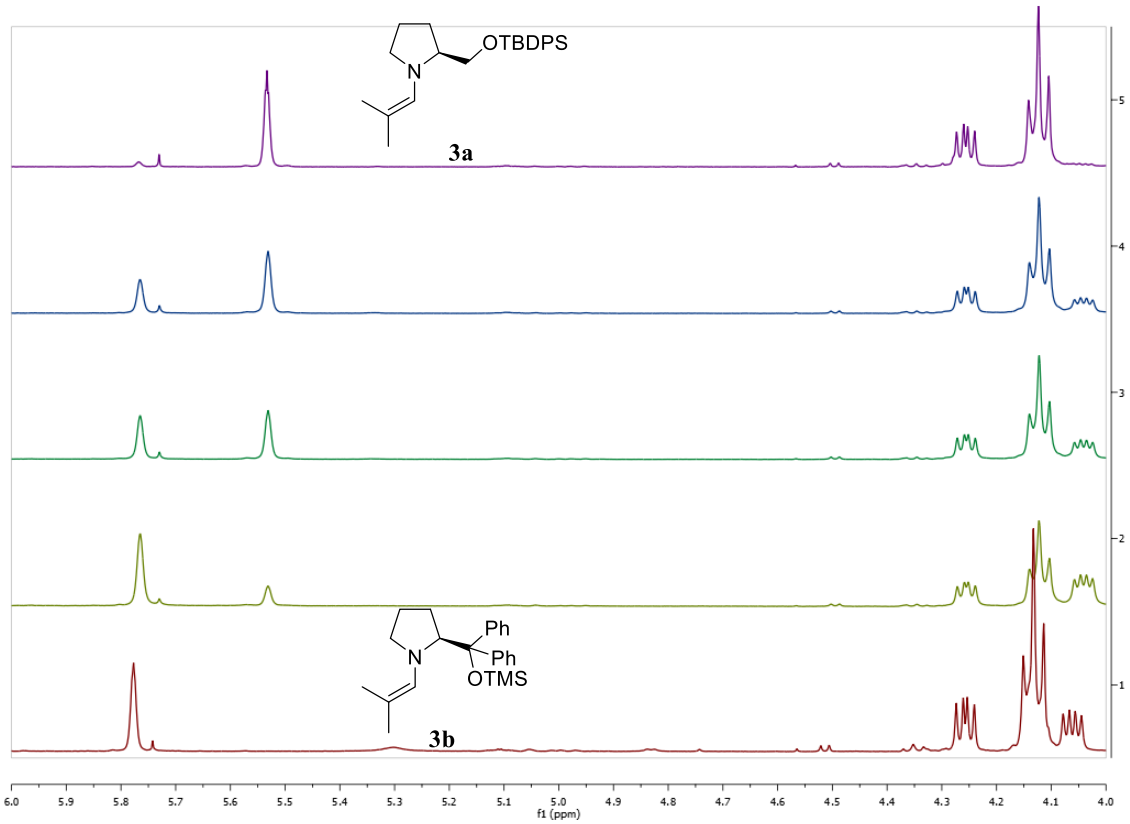


Fig 46. Espectres apilats, de baix a dalt. Desplaçament de l'equilibri cap a la formació de **3a** en afegir **1**.

Com ja hem dit, el catalitzador **1** té més tendència a formar enamines amb aldehids enolitzables que el catalitzador **2** i permet formar enamines amb cetones mentre que el catalitzador **2** no pot. A més a més, l'alcohol protegit en forma d'èter de *tert*-butildifenilsilil de **1** no es trenca tan fàcilment com l'alcohol en forma d'èter de trimetilsilil de **2** en dissolvents polars com el DMSO-d_6. Aquests fets fan de **1** un prolinol quiral protegit model per a l'estudi de la formació d'enamines en els cicles organocatalítics via enamina.

1.2.2. Determinació de la constant d'equilibri absoluta ($K_{eq,abs}$) i relativa ($K_{eq,rel}$) de les enamines de la ciclohexanona i ciclopentanona amb 1

La caracterització per RMN de ^{1}H i de ^{13}C i per HSQC de les espècies observades per RMN va ser l'eina principal per esbrinar quina espècie es forma en la reacció de **1** amb diferents carbonils. Segons el cicle catalític, l'atac d'una amina secundària sobre un carbonil formaria, inicialment, l'hemiaminal corresponent que, posteriorment, podria deshidratar-se per formar l'enamina. Els experiments realitzats en DMSO-d_6 i monitoritzats per RMN van mostrar la formació de l'enamina com a producte majoritari de la condensació entre **1** i l'aldehid o cetona (Fig 47). La condensació entre **1** i ciclohexanona en DMSO-d_6 va formar l'enamina **4a**. L'RMN de ^{1}H i ^{13}C van mostrar uns desplaçaments a 3.99 i 92.0 ppm, respectivament, corresponents al CH olefínic de l'enamina **4a** (assignació per HSQC, Fig 48).

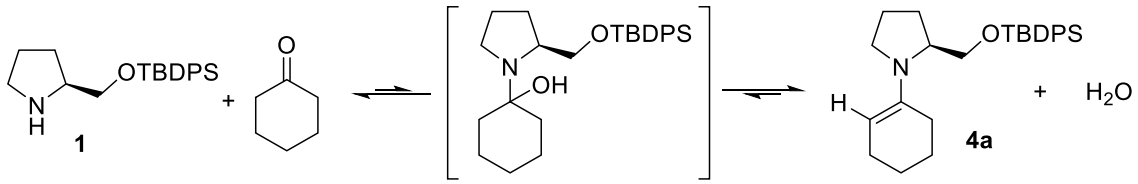


Fig 47. Formació de **4a** per condensació de **1** + ciclohexanona. Hemiaminal no detectat.

L'experiment de la Fig 48 té un excés de ciclohexanona (5 equivalents) per a la formació de l'enamina **4a** amb el catalitzador **1** (1 equiv) en DMSO-d_6. Aquest experiment ens dóna una idea aproximada de la constant d'equilibri, on trobem que **1** no ha reaccionat totalment amb la ciclohexanona en excés. Quan aquesta reacció es va dur a terme en $CDCl_3$ la formació de l'enamina no era evident (no s'observava per RMN). La reacció la ciclohexanona amb **1** no està desplaçada cap a la formació de l'enamina en dissolvents més apolars que el DMSO-d_6, com ara el $CDCl_3$, tal com s'observa en l'espectre de la Fig 49:

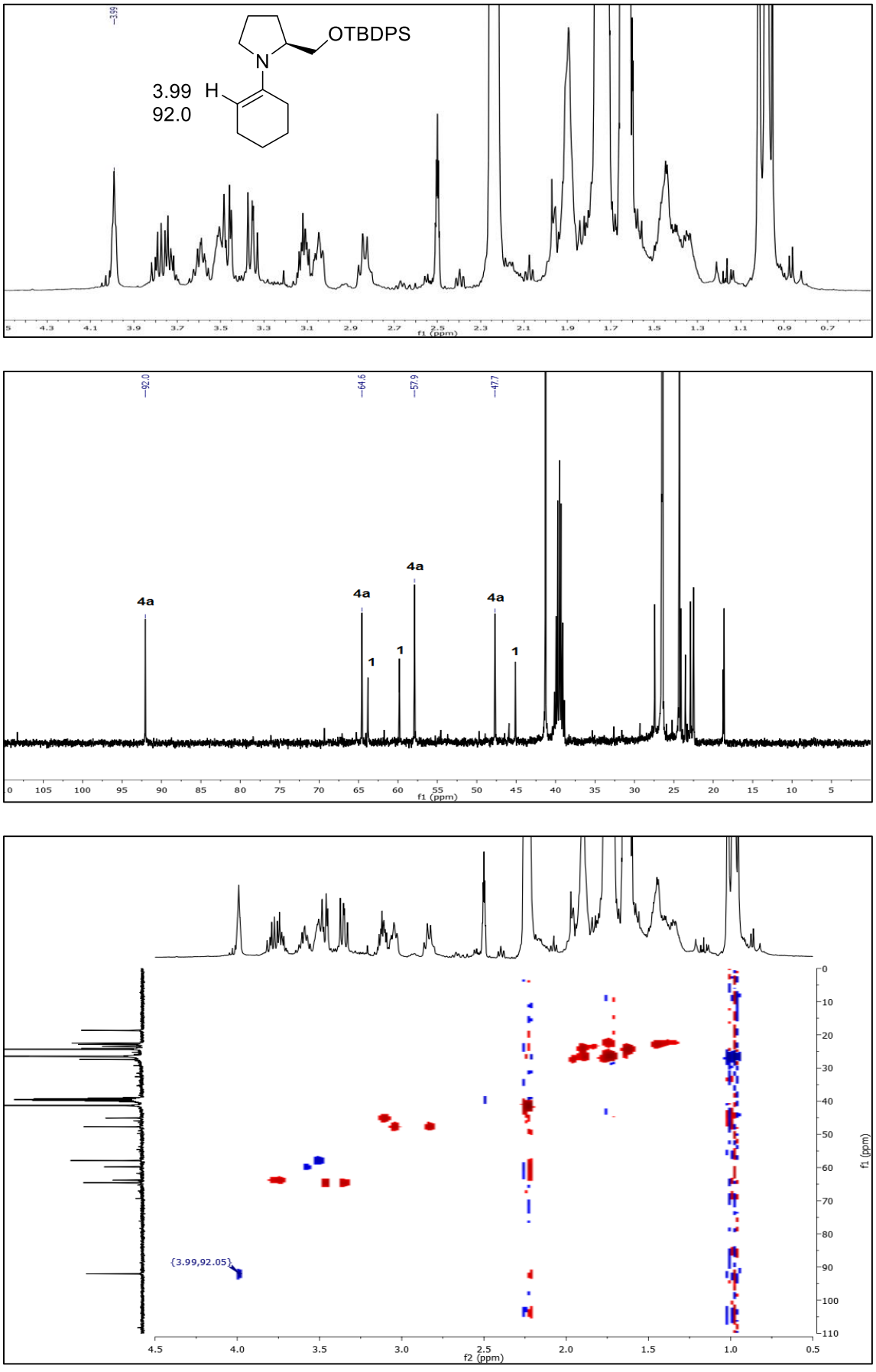


Fig 48. Espectres de ^{1}H, ^{13}C i HSQC de l'enamina **4a**.

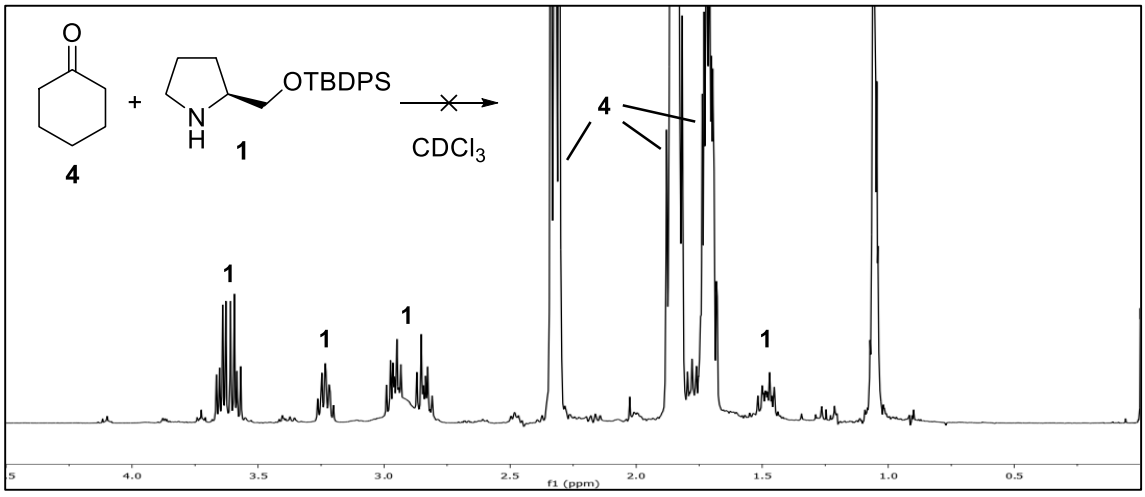


Fig 49. Espectre d'RMN de ^{1}H de **4** i **1** en $CDCl_3$.

La determinació de les constants d'equilibri per les reaccions de formació d'oxazolidinona de prolina amb cetones es va dur a terme per List *et al*., com ja s'ha comentat anteriorment.[9] Els autors proposen mesurar la concentració de les 4 espècies involucrades en l'equilibri per integració de les senyals per RMN de ^{1}H (cetona, oxazolidinona, prolina i aigua). Ara bé, la integració de la senyal d'aigua per RMN no és sempre fiable (senyals amples, intercanvis amb protons d'alcohol o d'amines). En el cas de la formació de l'enamina **4a** (Fig 48), el valor de la constant d'equilibri absoluta seria:

$$K_{eq,abs} = \frac{[enamina] \cdot [H_2O]}{[catalitzador] \cdot [cetona]} = \frac{[\mathbf{4a}] \cdot [H_2O]}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclohexanona]}$$

Si suposem que els reactius, dissolvent i material no contenen aigua i les condicions són totalment anhidres, la formació d'aigua en la reacció és igual a la formació d'enamina. Per tant, la constant d'equilibri absoluta seria:

$$K_{eq,abs} = \frac{[\mathbf{4a}] \cdot [H_2O]}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclohexanona]} = \frac{[\mathbf{4a}]^2}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclohexanona]}$$

Per evitar errors en la mesura de la constant d'equilibri per la presència inicial d'aigua en l'experiment, es van dur a terme experiments de competició de parelles de cetones i/o aldehids amb el catalitzador **1** a fi de trobar les constants d'equilibri relatives. D'aquesta forma, la formació de l'enamina de la ciclohexanona (**4a**) i la de la ciclopentanona (**5a**) amb **1** es va dur a terme en el mateix tub d'RMN. En aquest experiment, la ciclohexanona i ciclopentanona competeixen per la formació de llurs enamines amb **1**, de tal forma que la cetona amb una constant d'equilibri més gran formarà més enamina (Fig 50). La relació entre constants d'equilibri de formació de **4a** i **5a**, $K_{eq,\mathbf{4a}}/K_{eq,\mathbf{5a}}$ no necessita de la

integració del catalitzador lliure en dissolució (**1**) ni de l'aigua present en la mostra, ja que aquests factors són iguals per a les dues constants d'equilibri. Per tant, el càlcul de la relació entre les constants d'equilibri relatives entre ciclohexanona i ciclopentanona depèn de les quatre espècies: ciclohexanona, ciclopentanona, enamina de la ciclohexanona (**4a**) i enamina de la ciclopentanona (**5a**), presents a l'equilibri:

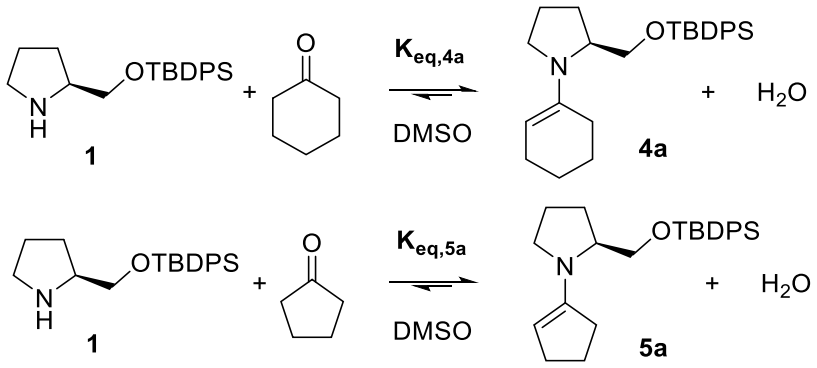


Fig 50. Equilibris de formació de les enamines **4a** i **5a**.

$$K_{eq,4a} = \frac{[\mathbf{4a}] \cdot [H_2O]}{[ciclohexanona] \cdot [\mathbf{1}]}$$

$$K_{eq,5a} = \frac{[\mathbf{5a}] \cdot [H_2O]}{[ciclopentanona] \cdot [\mathbf{1}]}$$

$$\frac{K_{eq,4a}}{K_{eq,5a}} = \frac{\dfrac{[\mathbf{4a}] \cdot [\cancel{H_2O}]}{[ciclohexanona] \cdot [\cancel{\mathbf{1}}]}}{\dfrac{[\mathbf{5a}] \cdot [\cancel{H_2O}]}{[ciclopentanona] \cdot [\cancel{\mathbf{1}}]}} = \frac{[\mathbf{4a}] \cdot [ciclopentanona]}{[\mathbf{5a}] \cdot [ciclohexanona]}$$

Cal esmentar que la formació d'enamines de cetones és més lenta que la de les enamines d'aldehids i s'ha d'esperar uns 30 minuts, aproximadament, per tal que la reacció arribi a l'equilibri. És conegut que l'addició d'un àcid carboxílic (àcid benzoic o àcid acètic) a la solució augmenta la velocitat de formació d'enamina sense alterar l'equilibri. Tenint en compte aquesta equació, es van afegir quantitats conegudes de ciclohexanona i ciclopentanona en un tub de RMN amb un equivalent de **1** en DMSO-d_6 i es van enregistrar l'espectre fins arribar a la situació d'equilibri. Es va integrar el metilè en α al carbonil de la ciclohexanona a 2.24 ppm, el metilè en α al carbonil de la ciclopentanona a 2.05 ppm i els senayls de les enamines **4a** i **5a** a 3.99 i 3.82 ppm, respectivament (Fig 51). Es va ajustar la integració de la ciclohexanona i la ciclopentanona ja que corresponen a quatre protons, de tal forma que el càlcul de la relació de les constants d'equilibri entre les enamines **5a** i **4a** és:

$$\frac{K_{eq,5a}}{K_{eq,4a}} = \frac{[\mathbf{5a}] \cdot [ciclohexanona]}{[\mathbf{4a}] \cdot [ciclopentanona]} = \frac{2.46 \cdot \frac{51.9}{4}}{1.00 \cdot \frac{44.6}{4}} = 2.86$$

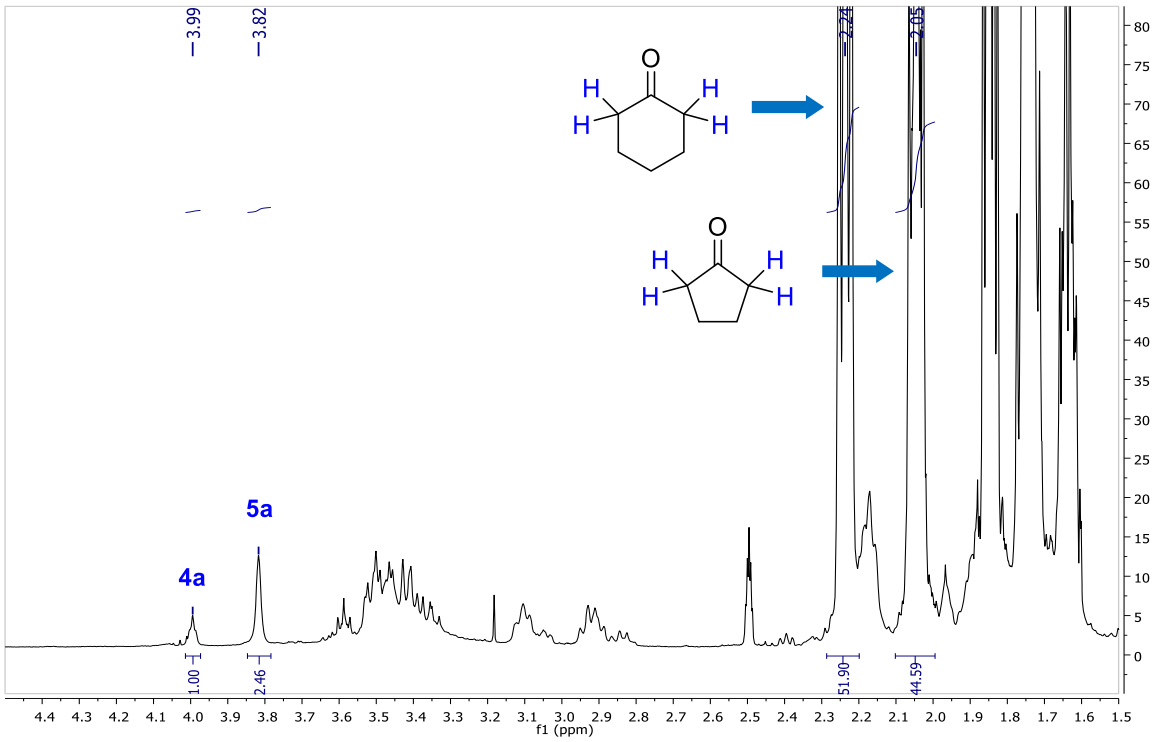


Fig 51. Competició entre ciclohexanona i ciclopentanona per la formació de **4a** i **5a** amb **1**.

Aquest càlcul de relacions de constants d'equilibri indica que la ciclopentanona té una major afinitat que la ciclohexanona per a la formació d'enamina amb el catalitzador **1**. Aquestes comparacions són possibles quan les constants d'equilibri tenen un valor similar, ja que, d'altra forma, alguns dels senyals a integrar per RMN serien massa petits. Per exemple, donada una relació entre constants d'equilibri de 100, i suposant que la concentració de carbonils a l'equilibri és la mateixa, la relació entre enamines seria 1:100 i, per tant, estaria fora de la sensibilitat de l'RMN.

La determinació de la constant d'equilibri absoluta per a la formació d'una enamina mitjançant l'equació

$$K_{eq,abs} = \frac{[\mathbf{5a}] \cdot [H_2O]}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclopentanona]} = \frac{[\mathbf{5a}]^2}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclopentanona]}$$

és factible quan la constant d'equilibri té un valor proper a 1. Els valors de les constants d'equilibri per a la formació de les enamines de la ciclohexanona i ciclopentanona són d'aquest ordre. La formació de l'enamina **5a** amb un equivalent del catalitzador **1** i un

excés de ciclopentanona en DMSO-d_6 es va monitoritzar per RMN de ^{1}H i es va dur a terme el càlcul de la constant d'equilibri absoluta (Fig 52).

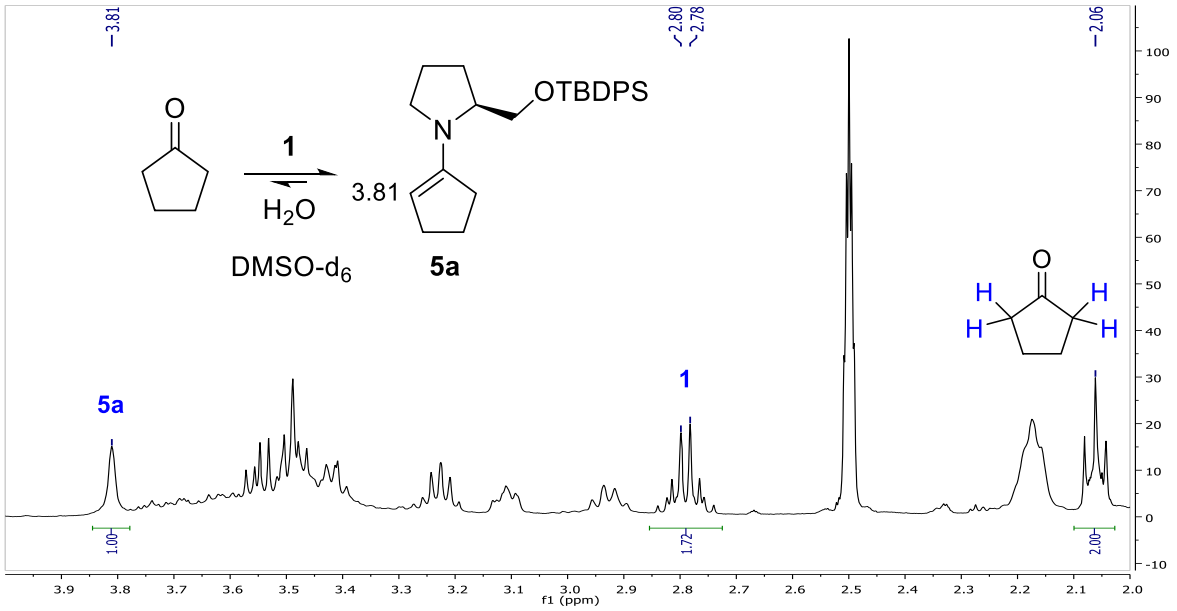
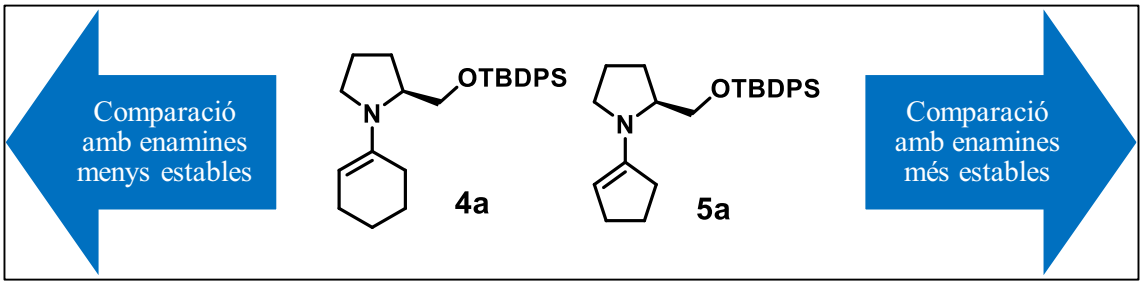


Fig 52. Formació de l'enamina **5a**.

$$K_{eq,abs} = \frac{[\mathbf{5a}]^2}{[\mathbf{1}] \cdot [ciclopentanona]} = \frac{1.00^2}{\frac{1.72}{2} \cdot \frac{2.00}{4}} = 2.33 \approx 2.3$$

En les condicions més anhidres, la constant d'equilibri de l'enamina de la ciclopentanona (**5a**) és 2.3. De la mateixa forma es va determinar la constant d'equilibri de la enamina de la ciclohexanona (**4a**) i el valor obtingut va ser 0.78 (0.8, aproximadament). Si dividim el valor de la $K_{eq,abs,\mathbf{5a}}$ entre el valor de la $K_{eq,abs,\mathbf{4a}}$ obtenim un valor de 2.9, que coincideix amb el valor 2.86 obtingut en el càlcul de relació de constants d'equilibri mitjançant competició entre ciclohexanona i ciclopentanona pel catalitzador **1** (Fig 51). Per tant, es pot considerar que la determinació de la constant d'equilibri absoluta és fiable i concorda amb els resultats obtinguts quan es calcula la relació de constants d'equilibri (sempre que les condicions siguin anhidres). Això no obstant, l'obtenció de la constant d'equilibri absoluta no és viable si l'equilibri està molt desplaçat cap a la formació d'enamina. Això és degut al fet que en un equilibri molt desplaçat cap a la dreta (formació quantitativa de l'enamina) no hi queden reactius de partida (carbonil o catalitzador) i és impossible la seva integració per RMN. De la mateixa forma, un equilibri poc desplaçat cap a la formació d'enamina tampoc permet la determinació de la seva constant d'equilibri absoluta. En aquests casos extrems, el càlcul

de la constant d'equilibri per a la formació d'enamina es va realitzar mitjançant l'experiment de competició entre parelles de carbonils semblants. D'aquesta forma, es van poder conèixer els nous valors de constant d'equilibri de diferents cetones i aldehids a partir de les constants d'equilibri absolutes, ja conegudes, de la ciclohexanona i ciclopentanona:



1.2.3. Formació d'enamines d'aldehids amb 1

A continuació vam decidir determinar les constants d'equilibri per a la formació de les enamines d'aldehids enolitzables amb el catalitzador **1**. Les enamines d'aldehids són, en general, més estables que les enamines de cetones i tenen un valor de constant d'equilibri de formació d'enamina més gran. Per això, s'ha calculat les constants d'equilibri relatives a formar enamina d'aquests aldehids, tot comparant-les amb les constants d'equilibri absolutes calculades per la ciclohexanona i ciclopentanona. A més a més, la formació d'enamines és més ràpida i s'arriba a l'equilibri més ràpidament que amb cetones. Els aldehids fenilacetaldehid (2-feniletanal), isovaleraldehid (3-metilbutanal), ciclohexancarboxaldehid, isobutiraldehid (2-metilpropanal), dihidrocinnamaldehid (3-fenilpropanal) i butanal. Tots són exemples d'aldehids enolitzables susceptibles de formar enamina amb **1** (Fig 53).

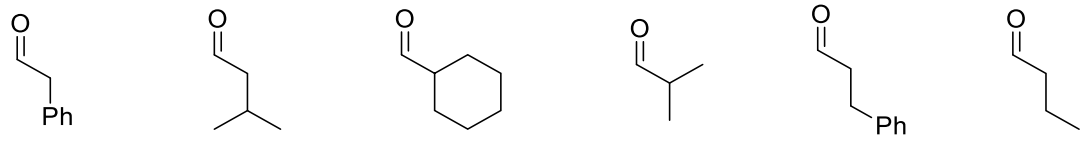


Fig 53. Exemples d'aldehids enolitzables.

Els aldehids lineals com el butanal tendeixen a donar reacció autoaldòlica en les condicions de preparació de les enamines amb **1**. Per aquesta raó, no es van determinar les constants d'equilibri de formació d'enamina per a aldehids lineals.

La configuració del doble enllaç de les enamines és *E* tal com indiquen els valors de constants d'acoblament entre el protons olefínics (J = 13.7 Hz, en el cas de l'enamina del butanal, **6a**, Fig 54). L'enamina **6a** té un doble enllaç on la multiplicitat del protó 1' és un doblet ja que s'acobla amb l'altre protó olefínic, mentre que el protó 2' apareix com a doblet de triplets degut a l'acoblament amb el protó olefínic i el metilè veí. Aquests senyals tan típics permeten caracteritzar i monitoritzar les enamines per RMN de ^{1}H amb prou facilitat.

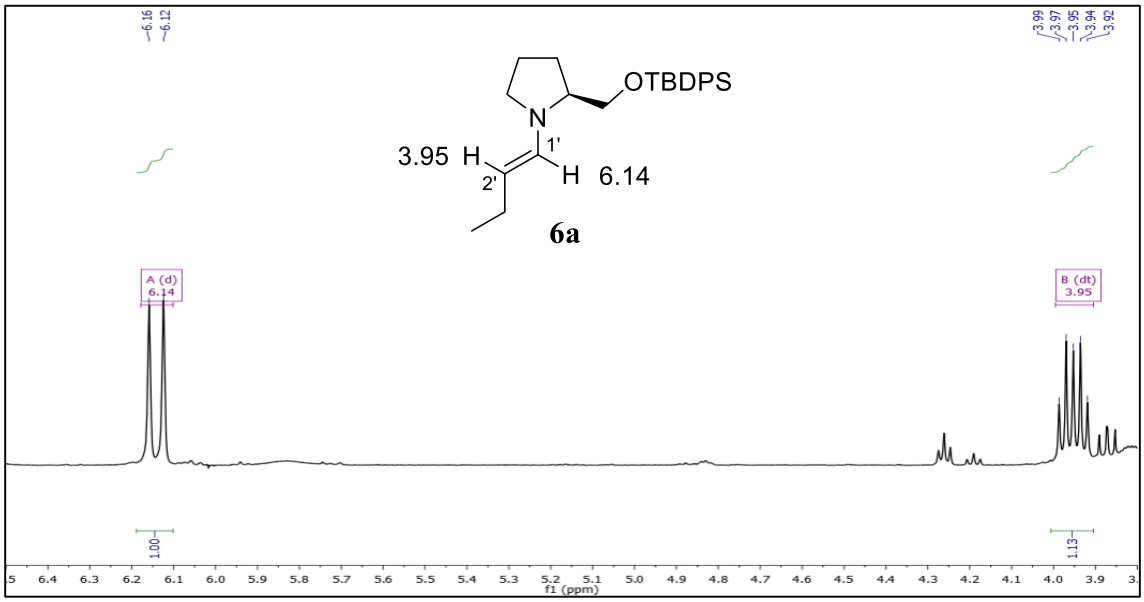


Fig 54. Espectre d'RMN de ^{1}H de l'enamina **6a**.

Com és conegut, l'enamina és nucleòfila en la posició 2'. El doble enllaç està força polaritzat degut a la deslocalització entre el parell d'electrons no enllaçant del nitrogen i el doble enllaç (Fig 55). Per aquesta raó, la diferència entre desplaçaments dels protons olefínics de l'enamina és de 2 ppm, essent el desplaçament del protó 1' de 6.00 ppm i el desplaçament del protó 2' de 4.00 ppm en DMSO-d_6, aproximadament, depenent dels substituents.

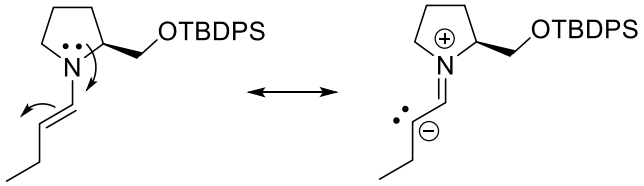


Fig 55. Formes ressonants d'una enamina.

Les enamines dels aldehids de la Fig 53 també s'han caracteritzat per RMN. L'estudi de la configuració del doble enllaç respecte a l'anell pirrolidínic es va dur a terme mitjançant un experiment de NOESY de l'enamina **7a**. L'espectre bidimensional va indicar que el doble enllaç de l'enamina es disposa en *trans* (s-*trans*) respecte al grup voluminós del catalitzador (Fig 56). L'espectre va permetre observar l'efecte NOE entre el protó olefínic 2' amb el metilè de l'anell pirrolidínic, mentre que el protó olefínic 1' va mostrar un efecte NOE entre el metí pirrolidínic i el metilè exocíclic del catalitzador.

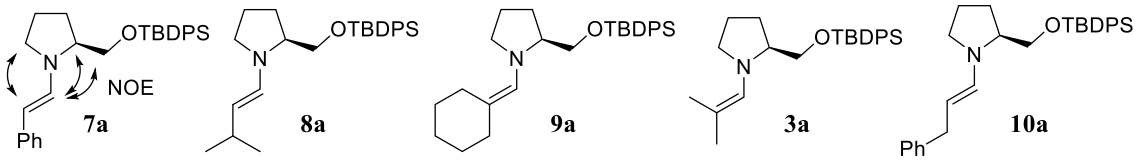


Fig 56. Enamines d'aldehids enolitzables amb **1**.

Els experiments d' RMN de ^{1}H, anàlegs als descrits anteriorment amb la ciclohexanona i ciclopentanona, van indicar que les enamines d'aquests aldehids es formen quantitativament o gairebé quantitativament, demostrant que les seves constants d'equilibri eren molt grans. Les constants d'equilibri de formació de les enamines **7a** i **8a** són dos o tres ordres de magnitud més grans que les de **4a** i **5a**. De fet, es va seguir l'intercanvi entre les enamines **4a** i **8a** per RMN de ^{1}H per obtenir la constant relativa de formació de **8a** respecte **4a**. En aquest experiment, es va preformar l'enamina **4a** en DMSO-d_6 i es van afegir 1.2 equivalents d'isovaleraldehid fins a desplaçar l'equilibri cap a la formació de **8a** de forma quantitativa. Aquest resultat indica que no és possible el càlcul de la constant d'equilibri relativa entre **4a** i **8a** degut a la falta de l'enamina **4a** a l'equilibri no integrable per RMN de ^{1}H (Fig 57). Això vol dir que necessitem una altra enamina que faci de "pont" entre **4a** i **8a** per poder calcular la K_{eq} de **8a**.

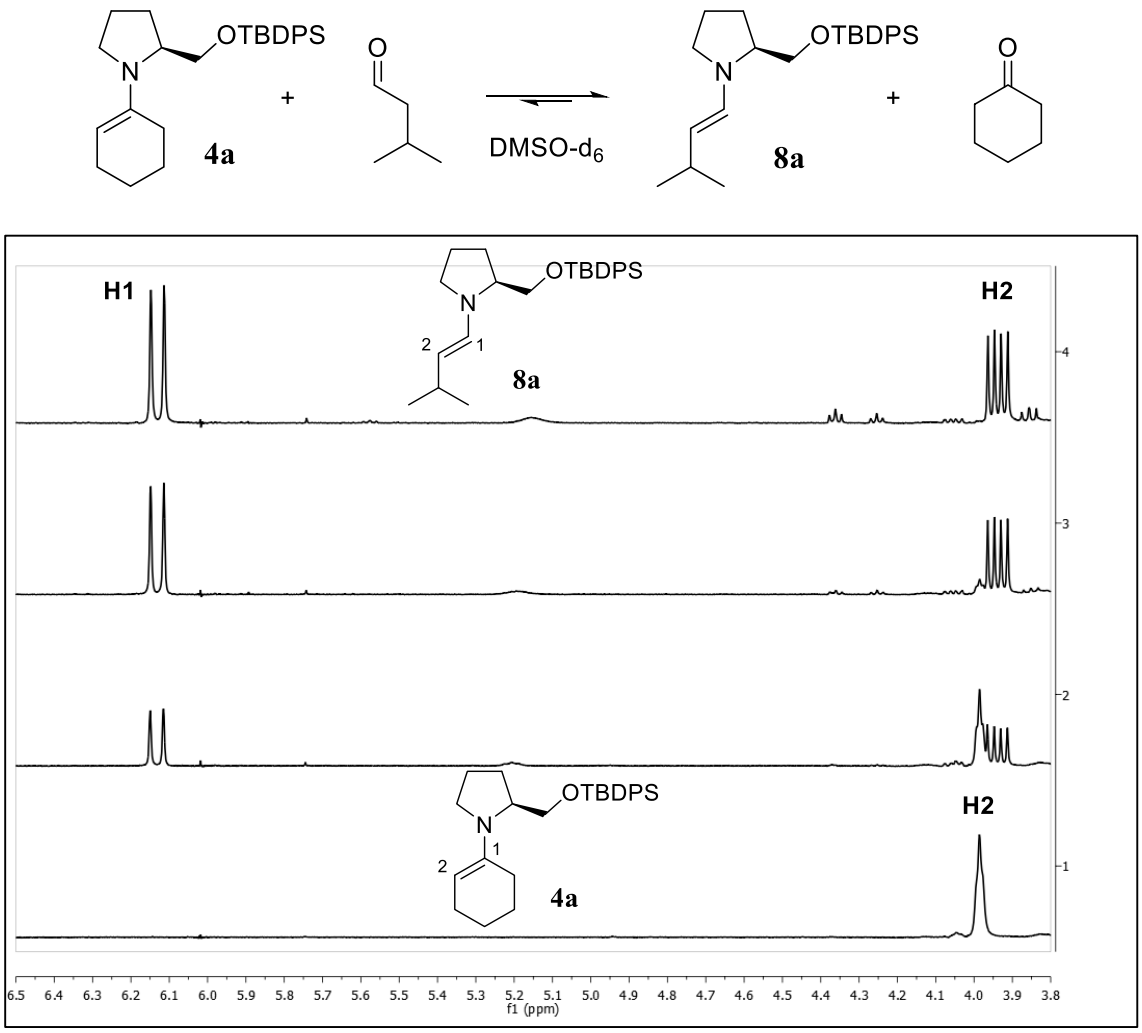
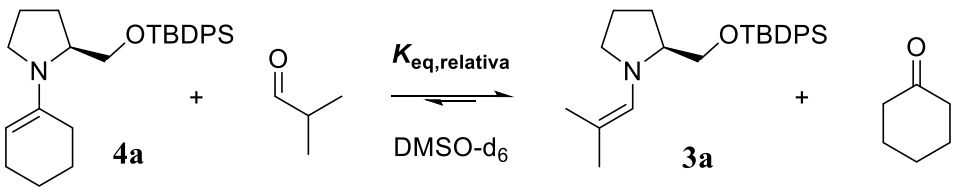


Fig 57. De baix a dalt, espectre de RMN de ^{1}H de formació de **4a**, inicialment. Addició de 1.2 equivalents d'isovaleraldehid en porcions de 0.4 equivalents fins a la formació de **8a**.

Les K_{eq} de les enamines **9a** i **3a** només són un ordre de magnitud més gran que les enamines **4a** i **5a** i això permet el seu càlcul per comparació/competició entre enamines. Per exemple, la $K_{eq,rel}$ entre **3a** i **4a** té un valor de 88. Si coneixem que el valor de la $K_{eq,\mathbf{4a}}$ és 0.8, podem calcular que la $K_{eq,\mathbf{3a}}$ és 70 (Fig 58). D'aquesta forma, podem conèixer el valor de la constant d'equilibri de **3a** ja que coneixem el valor de la $K_{eq,\mathbf{4a}}$ i $K_{eq,relativa}$.



$$\boldsymbol{K_{eq,rel} = \frac{K_{eq,3a}}{K_{eq,4a}} = 88}$$

Fig 58. Competició entre **4a** i **3a**. Càlcul de la K_{eq} relativa de **3a**.

Mitjançant les constants d'equilibri de formació de **9a** i **3a** podem accedir a comparar la constant d'equilibri de **3a** (per exemple) amb les enamines **7a** o **8a** (Fig 59).

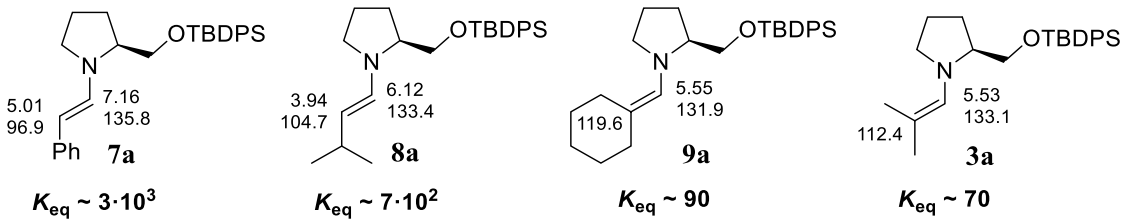


Fig 59. Constants d'equilibri absolutes de les enamines provinents d'aldehids. Desplaçaments més característics de les enamines (RMN de ^{1}H i ^{13}C).

L'enamina **7a**, provinent del fenilacetaldehid, és la més estable de totes les enamines estudiades fins ara en aquest treball. La conjugació del doble enllaç de l'enamina amb el fenil estabilitza molt la formació d'enamina. Comparant els valors de K_{eq} de **8a** i **3a** ens adonem que la introducció d'un metil en α al carbonil d'un aldehid fa que la K_{eq} de l'enamina caigui un ordre de magnitud. Per tant, els aldehids ramificats formen menys enamina que els aldehids lineals.

1.2.4. Formació d'enamines de cetones cícliques amb 1

Un cop determinats els valors de K_{eq} per a la formació d'enamines d'aldehids senzills amb **1**, vam passar a estudiar les cetones cícliques més ampliament. Les cetones que s'han estudiat en aquest apartat es mostren a la Fig 60:

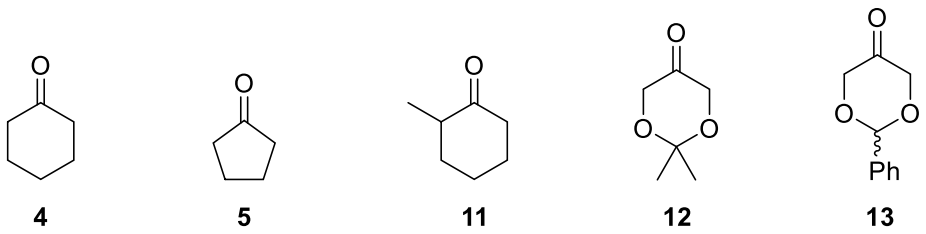
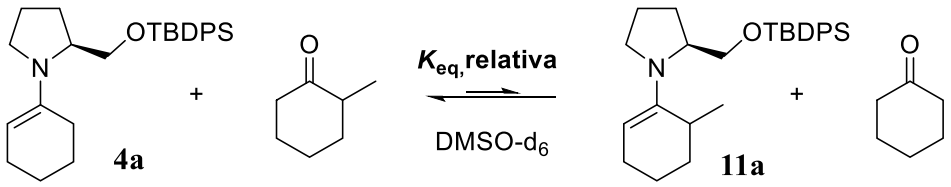
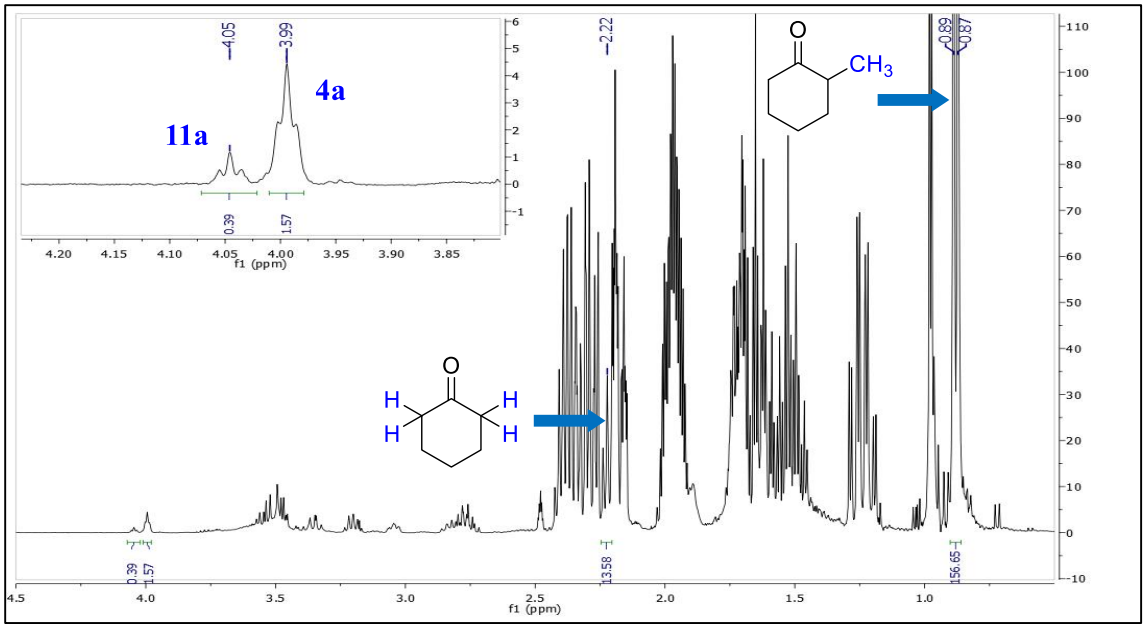


Fig 60. Cetones cícliques estudiades.

Les constants d'equilibri de formació d'enamina d'aquestes cetones han estat comparades amb les enamines **4a** i **5a** mitjançant experiments de competició entre enamines amb el catalitzador **1**. Hem estudiat també la capacitat de formar enamina amb **1** de la ciclohexanona (**4a**) i la 2-metilciclohexanona (**11a**) per RMN de ^{1}H (Fig 61).





$$K_{eq,rel} = \frac{K_{eq,\mathbf{11a}}}{K_{eq,\mathbf{4a}}} = \frac{[\mathbf{11a}] \cdot [ciclohexanona]}{[\mathbf{4a}] \cdot [metilciclohexanona]} = \frac{0.39 \cdot \frac{13.6}{4}}{1.57 \cdot \frac{156.7}{3}} = 0.016 \sim 0.02$$

Fig 61. Competició entre **4a** i **11a**. Mesura de la K_{eq} relativa de **11a**.

Mitjançant la determinació de les constants d'equilibri relatives es va a arribar a conèixer els diferents valors de constants d'equilibri per les enamines de cetones cícliques que es mostren (Fig 62). Els experiments bidimensionals de NOESY van indicar que el CH olefínic de l'enamina mostra pics d'encreuament tant amb els protons del metilè de l'anell pirrolidínic com amb el protó del metí. Això indicaria un equilibri conformacional entre les dues conformacions s-*trans* i s-*cis* de l'enamina (Fig 63).

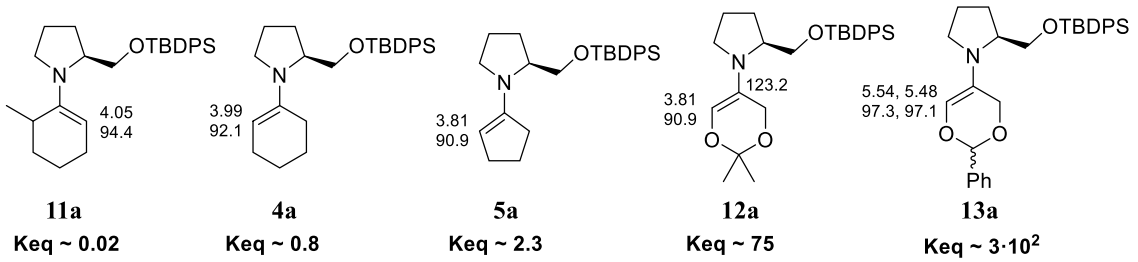


Fig 62. Constants d'equilibri absolutes per a la formació d'enamines de cetones cícliques. Desplaçaments més característics de les enamines per RMN de ^{1}H i ^{13}C.

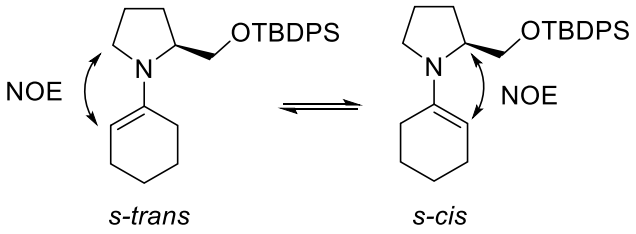
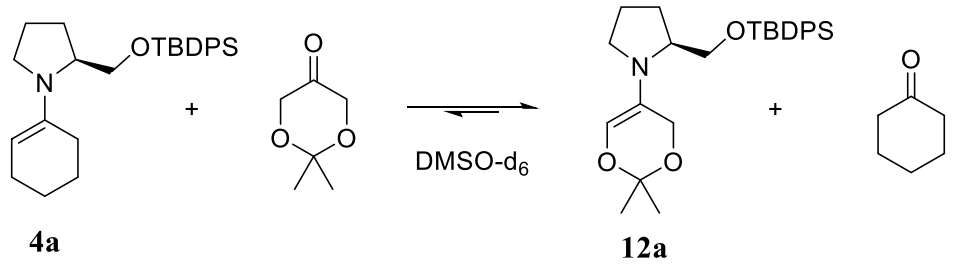


Fig 63. Equilibri conformacional ràpid entre les dues possibles enamines.

La introducció d'un metil en α al carbonil de la ciclohexanona fa disminuir la tendència a la formació d'enamina 40 vegades, si comparem les enamines **4a** i **11a**. Aquesta disminució dóna una idea de la poca quantitat d'enamina present en els productes d'addició de cetones i aldehids sobre electròfils. L'addició d'un substituent en α al carbonil fa que el producte d'addició no pugui formar enamina (o en formi menys quantitat) amb el catalitzador i surti del cicle catalític. Aquest fet suposaria la força impulsora que fa que l'espècie catalitzador-producte en forma d'enamina s'hidrolitzi alliberant el producte final i el catalitzador (que torna a formar enamina amb el carbonil de partida).

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona és una cetona cíclica que reacciona amb **1** i forma la seva enamina (**12a**) amb un valor de constant d'equilibri proper a 75. Estructuralment, aquesta cetona és semblant a una ciclohexanona que difereix en dos oxígens en la posició β de l'anell de sis baules. No obstant això, **12a** es forma amb molta més proporció que **4a**, que té un valor de 0.8 de constant d'equilibri. L'enamina **12a** és més estable, fins i tot, que algunes enamines d'aldehids ramificats com ara l'enamina de l'isobutiraldehid (**10a**). L'addició d'aquesta dioxanona a un equivalent de l'enamina **4a** es va seguir per RMN de ^{13}C (Fig 64). El desplaçament de l'equilibri de **4a** cap a la formació de la enamina **12a** va ser quantitatiu:



4a **12a**

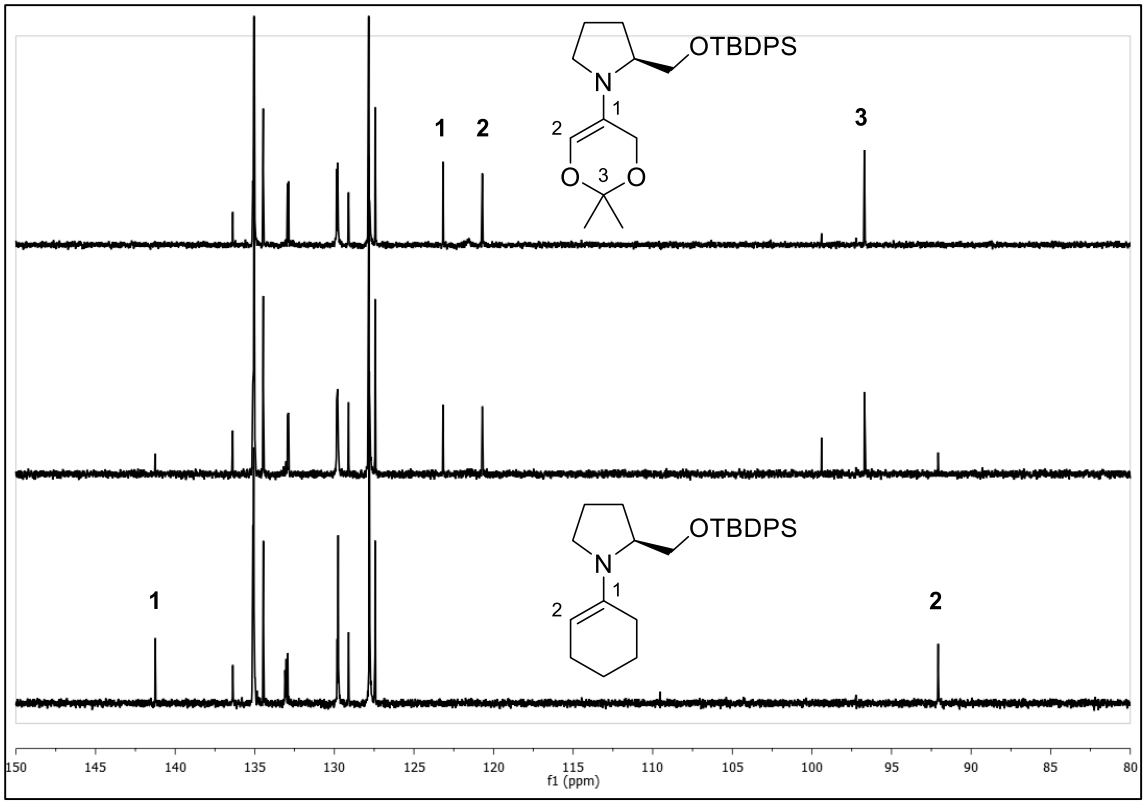


Fig 64. De baix a dalt, espectres de RMN de ^{13}C de formació de **4a**, inicialment. Addició de 2,2-dimetil-1,3-dioxanon-5-ona fins a la formació de **12a**.

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona ha estat utilitzada per Enders *et al.* en organocatàlisi com a equivalent cíclic de la 1,3-dihidroxiacetona,[28] en reaccions de nitro-Michael[29] i en reaccions aldòliques catalitzades per prolina.[30] Aquestes publicacions posen de manifest la capacitat de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona de formar enamina tal com mostren els experiments de RMN. Sorprèn aquesta gran tendència a formar enamina respecte a aldehids ramificats a la posició α al carbonil. Per tant, la regla que diu que els aldehids formen més enamina que les cetones es vulnera amb les enamines **12a** i **13a**. L'explicació d'aquesta gran tendència a formar enamina recau sobre els oxígens que estan afavorint la formació de l'hemiaminal intermedi i potser també, en part, la del doble enllaç de l'enamina, ja sigui per efecte inductiu o per conjugació amb el parell d'electrons lliures de l'oxigen. La enamina **13a** presenta major estabilitat (constant d'equilibri més gran) que l'enamina **12a** degut a la diferència entre els dos *gem*-dimetil envers un únic substituent com és el fenil. Les conformacions tipus cadira que puguin adoptar aquestes enamines de sis baules es veurà afectada si una posició conté dos substituents (dos metils) en el mateix carboni. La disposició en l'espai d'un grup fenil no té tant impediment estèric com els dos metils situats en el mateix carboni.

1.2.5. Formació d'enamines de cetones acícliques amb 1

Vist els resultats obtinguts en l'apartat anterior amb cetones cícliques que presenten àtoms d'O en β al carbonil, ens vam preguntar si les cetones acícliques es comportarien de forma similar i vam decidir estudiar l'efecte dels substituents amb àtoms d'oxigen o nitrogen en posició β al carbonil. Vam escollir les cetones 1-(*tert*-butildifenilsililoxi)acetona (**14**) i la 1-(*N*-ftalimido)acetona (**15**) com a dos exemples de cetones no cícliques (Fig 65).

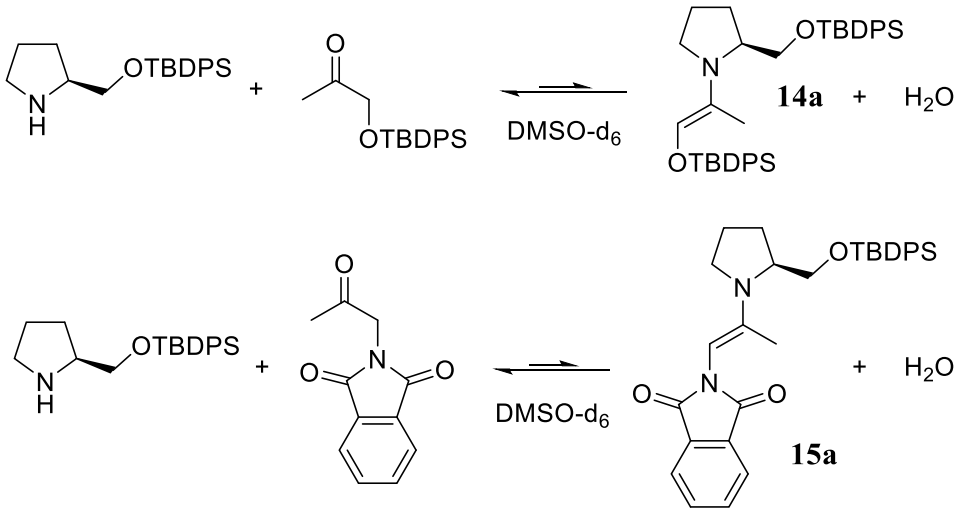


Fig 65. Formació de les enamines **14a** i **15a**.

Els resultats obtinguts de l'anàlisi dels espectres d'RMN evidencien que el doble enllaç de l'enamina es forma, únicament, per la banda on es troba l'heteroàtom (*N* o *O*) i no s'observa enamina "externa" (per la banda del metil). Tal com indiquen els experiments amb la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, les enamines més estables són les que presenten el doble enllaç conjugat amb els heteroàtoms. Creiem que la conformació s-*trans* de l'enamina és majoritària ja que el substituent està més lluny del grup voluminós del catalitzador. A més a més, el sistema π de l'enamina es torça per fugir de les interaccions amb l'anell pirrolidínic. La benzil metil cetona (1-fenil-2-propanona) també va formar l'enamina (**16a**) per la banda interna, que implica que hi ha conjugació entre el grup enamino i el grup fenil (Fig 66).

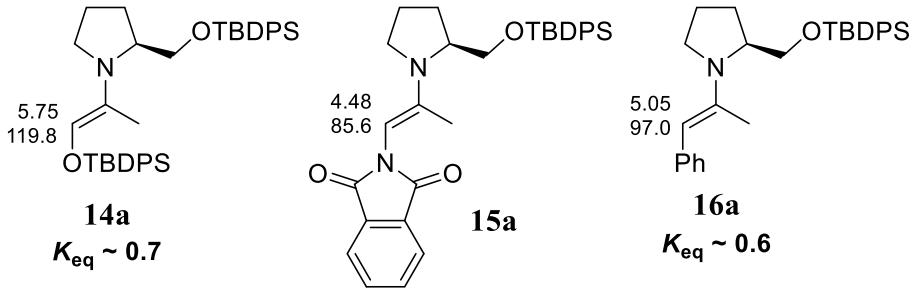


Fig 66. Constants d'equilibri absolutes per a la formació d'enamines de cetones no cícliques. Desplaçaments de RMN més característics de les enamines.

Les enamines de cetones no cícliques alifàtiques sense hetereoàtoms o grups aromàtics en posició β, no són gens estables. Les cetones 2-butanona, 2-pentanona, fenil metil cetona (acetofenona) no formen prou enamina amb el catalitzador **1** per detectar-les amb facilitat per RMN de ^{1}H o ^{13}C. Per aquesta raó, es va utilitzar la pirrolidina com a anàleg del catalitzador **1** ja que l'espectre de RMN de ^{1}H no presenta tanta complexitat i els resultats obtinguts es van extrapolar al catalitzador **1**. A més a més, la pirrolidina no conté un substituent voluminós en l'anell que produeixi interaccions estèriques, la qual cosa afavoreix la formació d'enamina. La 2-pentanona (**17**) i 2-butanona (**18**) poden formar enamines *exo* i *endo* ja que tenen dues posicions enolitzables. Les enamines *exo* són lleugerament més estables que les *endo*, ja que les enamines *endo* tenen més interaccions estèriques. Entre les enamines *endo*, trobem que l'enamina *E* predomina respecte la *Z*, degut a les interaccions desfavorables amb l'anell de pirrolidina que presenta la *Z*. La Fig 67 mostra l'espectre d'RMN de ^{1}H que s'obté quan es barreja 10-20 equivalents de **18** amb un equilvalent de pirrolidina. Observem que, un cop assolit l'equilibri, la proporció d'enamina és *exo*-**18a** : *E*-**18a** : *Z*-**18a**, 1:0.86:0.61.

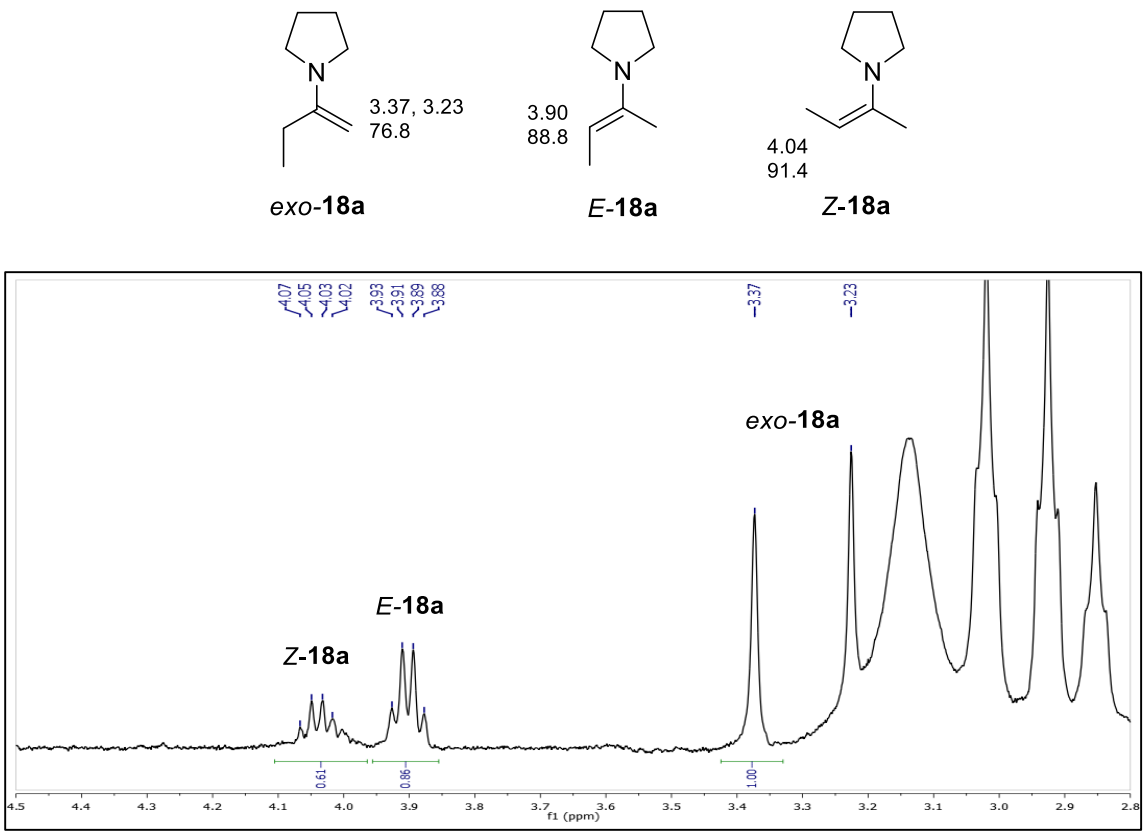


Fig 67. Desplaçaments de ^{1}H de les enamines de **18a**.

Com ja s'ha dit, els equivalents emprats de cetones acícliques en l'experiment de RMN (10-20 equiv) van ser molt més alts per poder desplaçar l'equilibri cap a la formació d'enamines. La 2-pentanona, 2-butanona i acetofenona són les cetones que menys enamina van formar en comparació amb la resta de compostos carbonílics estudiats. La Fig 68 indica els valors de les constants d'equilibri trobats per a les enamines de cetones alifàtiques no cícliques:

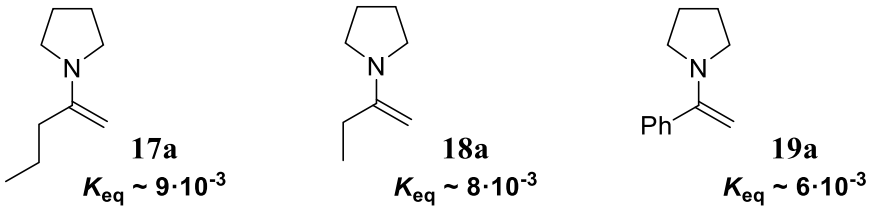


Fig 68. Constants d'equilibri absolutes per a les cetones **17-19** (amb pirrolidina).

La 2-butanona i la benzil metil cetona difereixen en la posició β de la seva estructura; la 2-butanona conté un metil i la benzil metil cetona conté un fenil en la posició β al carbonil de la cetona. Això fa que l'enamina **16a** tingui una K_{eq} de 0.6 mentre que la constant d'equilibri de **18a** té un valor de 8·10^{-3} (tot i que la K_{eq} de **18a** es va calcular amb

pirrolidina). La diferència entre constants d'equilibri és de dos ordres de magnitud. La introducció d'un grup fenil o aromàtic en lloc d'un grup alifàtic, com és el metil, fa augmentar la constant d'equilibri 100 vegades. Dit d'altra manera, la conjugació d'una enamina amb un anell aromàtic fa l'enamina 100 cops més estable.

La reacció de formació de l'enamina **19a** té una constant d'equilibri molt petita degut a les interaccions estèriques del grup fenil amb l'anell de pirrolidina.

Si comparem les enamines **5a** i **17a** corresponents a les enamines de les cetones ciclopentanona i 2-pentanona podem veure com influeix sobre el valor de la constant d'equilibri de formació d'enamina l'estructura cíclica o oberta de la cetona. Els valors de les K_{eq} de **5a** i **17a** són 2.3 i $9 \cdot 10^{-3}$ respectivament (Fig 69).

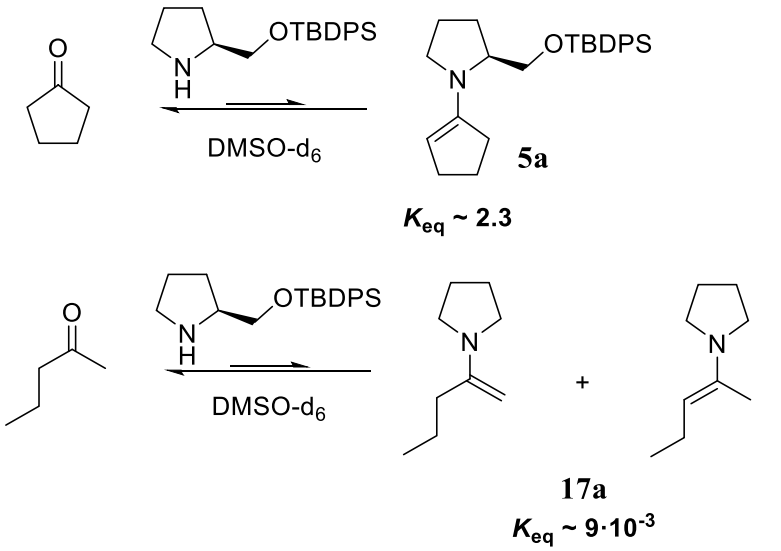


Fig 69. Constants d'equilibri de formació de les enamines **5a** i **17a**.

La relació entre constants d'equilibri és més gran 250. La formació de l'enamina **5a**, des de la ciclopentanona, no suposa cap restricció de lliure moviment; per tant, des d'un punt de vista entròpic, la formació de l'enllaç doble no suposa un "cost" energètic. D'altra banda, la formació de l'enamina **17a** suposa una fixació de la lliure rotació de l'enllaç C-C de la 2-pentanona i es tradueix en un cost energètic des d'un punt de vista entròpic.

La introducció de dos substituents en α al carbonil de la cetona impedeix la formació de l'enamina, que ja no és detectable per RMN de ^{1}H. En efecte, si introduïm un fenil més en la posició α de la benzil metil cetona (1,1-difenil-2-propanona) no s'aconsegueix la formació de la seva enamina. Altres cetones doblement substituïdes en α tampoc van donar gens d'enamina (per RMN de ^{1}H, Fig 70).

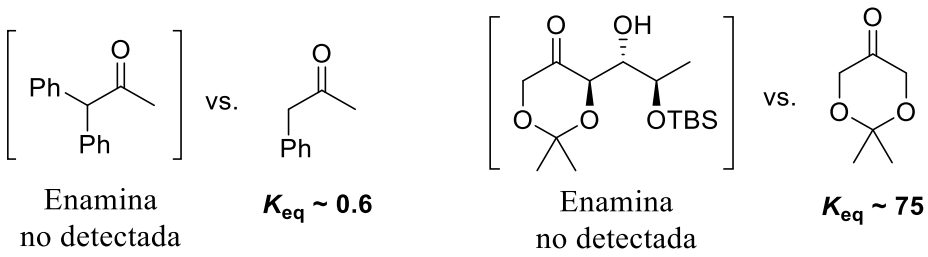


Fig 70. Cetones α,α-substituïdes no formen enamina.

L'acetona és un cas particular ja que, tot i que no es va detectar la formació de a seva enamina per RMN de ^{1}H en DMSO-d$_6$, sí que es va observar la formació d'una enamina d'un producte desconegut. Sembla que l'enamina de l'acetona promou la reacció autoaldòlica en les condicions de formació de la seva enamina (20 equivalents d'acetona en excès). L'anàlisi, per RMN de ^{1}H, de l'aldol de l'acetona (el dímer de l'acetona comercialment assequible) amb pirrolidina va mostrar la formació de l'enamina i va coincidir amb els senyals observats en l'experiment amb acetona (Fig 71). Sorprenen els desplaçaments químics tan baixos dels protons enamínics en DMSO-d$_6$ (3.33 i 3.17 ppm) que posen de manifest la densitat electrònica que rep la posició 2' de l'enamina degut, en part, a la deslocalització del parell d'electrons del nitrogen de l'enamina i en part a la manca de substituents en l'extrem de l'enamina. L'enamina **20a** és més estable que la pròpia enamina de l'acetona, la qual presenta una gran reactivitat: reacciona amb ella mateixa i dóna l'aldol corresponent. La formació d'un pont d'hidrogen entre l'alcohol de l'aldol i el nitrogen de la pirrolidina podria explicar aquesta estabilitat relativament gran que s'observa.

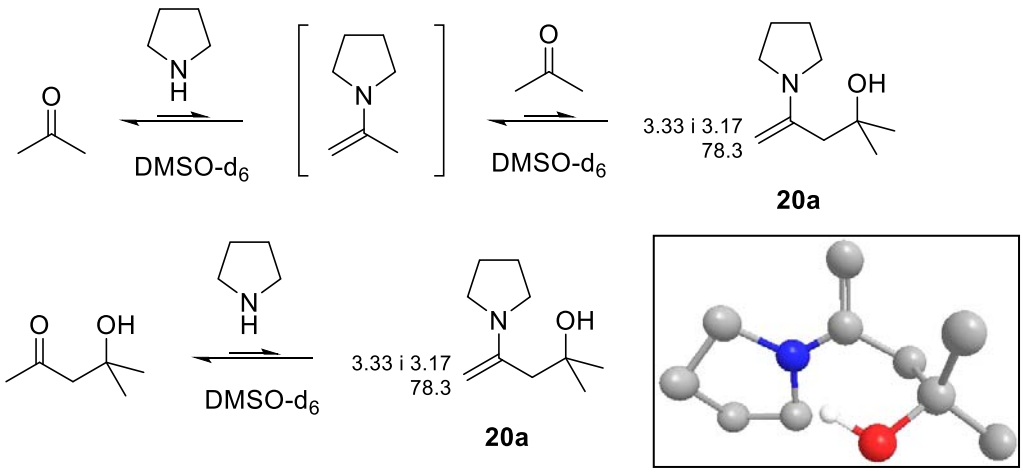


Fig 71. Formació de l'enamina del dímer de l'acetona amb pirrolidina.

1.2.6. Formació d'enamines d'altres compostos carbonílics amb 1

Una altre cas particular és el de les cetones cícliques més grans que la ciclohexanona. La formació de l'enamina de la ciclohexadecanona amb el catalitzador **1** es va dur a terme en DMSO-d_6. L'espectre de RMN de ^{1}H va mostrar un petit senyal de protó olefínic a 3.84 ppm que corresponia amb un senyal a 97.2 ppm segons l'experiment bidimensional ^{1}H-^{13}C HSQC (Fig 72). La ciclohexadecanona forma tan poca enamina com les cetones no cícliques. La lliure rotació de la ciclohexadecanona no està restringida per l'anell com en el cas de la ciclohexanona i ciclopentanona i això fa que el factor entròpic estigui en contra de la formació de l'enamina.

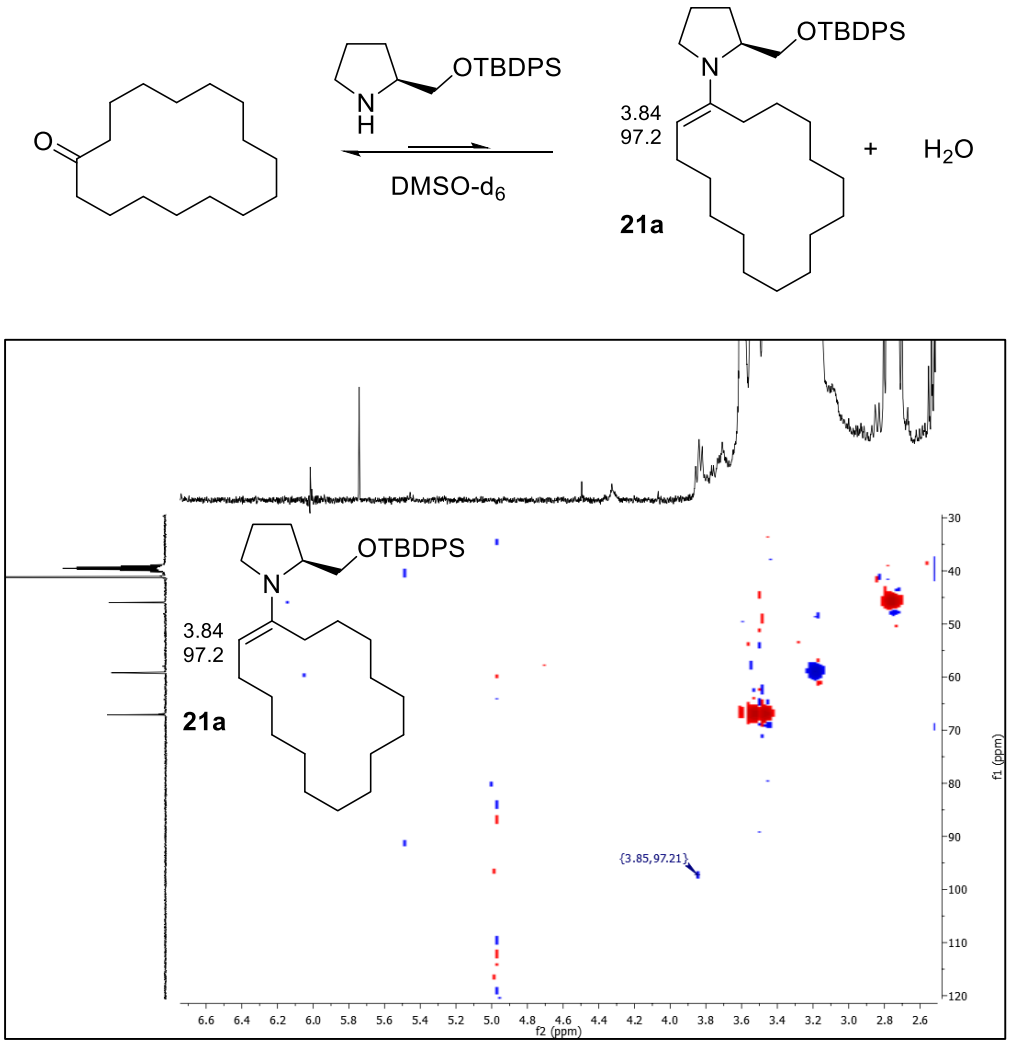


Fig 72. Formació de l'enamina **21a**, espectre de correlació de ^{1}H-^{13}C (HSQC).

També hem estudiat les enamines d'**1** amb les cetones 2-indanona (**22a**) i β-tetralona (**23a**), i els aldehids (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal (**24a**) i l'aldehid de Garner (**25a**), que es reprodueixen a continuació (Fig 73).

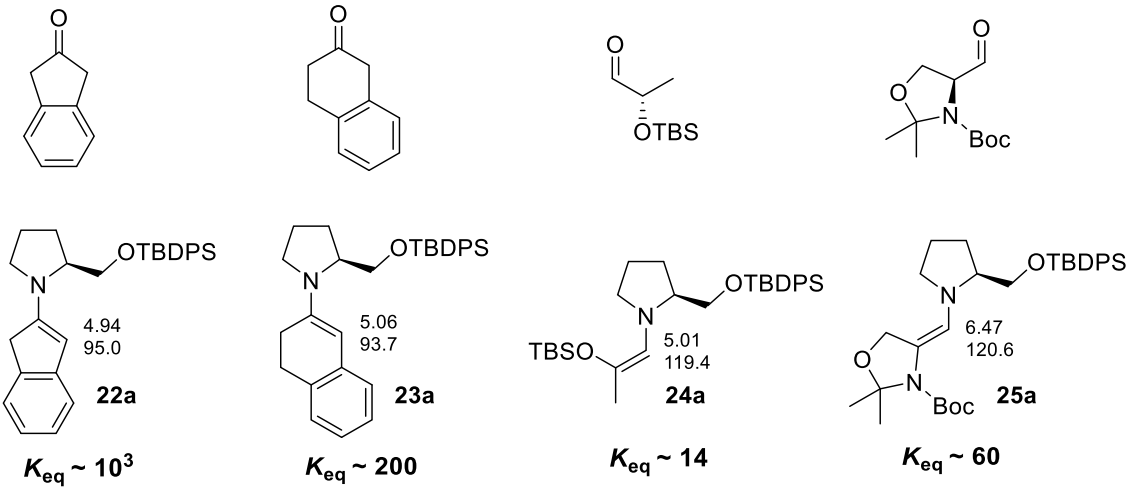


Fig 73. Formació d'enamines amb **1** i desplaçaments químics de ^{1}H i ^{13}C característics.

Pel que fa a la configuració del doble enllaç de l'enamina **24a**, interpretem que és *Z* degut al fet que l'oxigen proper a l'anell pirrolidínic no té interaccions tan desfavorables com el metil. Els parells d'electrons de l'oxigen i els protons del metilè de l'anell de pirrolidina experimenten una atracció dipolar favorable que estabilitza aquesta configuració. D'altra banda, un experiment de NOESY amb l'enamina **25a** mostra una enamina *E* majoritària on el nitrogen protegit en forma de carbamat de *tert*-butil es disposa lluny de l'anell de pirrolidina.

1.2.7. Discussió de resultats i conclusions

Així doncs, la determinació de la constant d'equilibri de formació d'enamines s'ha realitzat partint de diverses cetones i aldehids. Entre les cetones, trobem diferències entre cetones cícliques i no cícliques. També podem classificar les cetones entre cetones amb heteroàtoms en posició β al carbonil, grups aromàtics en posició β, cetones alifàtiques o cetones ramificades en α. Els aldehids estan classificats en aldehids amb grups aromàtics en β, aldehids alifàtics substituïts en α, aldehids alifàtics substituïts en posició β i aldehids substituïts en posició α amb grups units a heteroàtoms. La recopilació de les constants d'equilibri és una escala de la tendència relativa a formar enamines de diferents aldehids i cetones[31] (Fig 74).

Les dues enamines més estables són aquelles que tenen el doble enllaç de l'enamina en conjugació amb un grup aromàtic (**7a** i **22a**). La comparació entre el fenilacetaldehid i la 1-fenilacetona posa de manifest la diferència a l'hora de formar enamines entre aldehids i cetones; la presència del metil fa disminuir enormement la constant d'equilibri, de $3 \cdot 10^3$ (**7a**) a un valor de només 0.6 (**16a**). Com és d'esperar, els aldehids lineals (**8a**) donen molta més enamina que els aldehids α-substituïts (**9a** i **10a**), i aquests tenen una major afinitat a formar enamines que no pas les cetones, en general. Les excepcions a aquesta regla són les enamines de les dioxanones (**12a** i **13a**), que tenen unes constants d'equilibri inusualment altes. Com ja s'ha esmentat anteriorment, les dioxanones tendeixen a donar enamina 100 o 400 vegades més gran que la ciclohexanona (**4a**). Les enamines **12a** i **13a** són més estables que algunes enamines provinents d'aldehids ramificats en α, com l'isobutiraldehid (**10a**) o l'aldehid α-OTBS-propanal (**23a**). La gran afinitat a formar enamina de les dioxanones, com ja he comentat una mica en pàgines precedents, resideix en els oxígens en posició β de l'anell de la dioxanona que no contenen altres cetones cícliques. De fet, si introduïm un grup OTBDPS (**14a**) en la posició β d'una cetona no cíclica en lloc d'un metil, com és el cas de la 2-butanona, fa augmentar la constant d'equilibri tres ordres de magnitud respecte a l'enamina **18a**. Les cetones acícliques tenen les constants d'equilibri més baixes de tota l'escala i se situen a la cua de la llista. Volem insistir que comparant ciclohexanona (**4a**, K_{eq} = 0.8) i la 2-metilciclohexanona (**11a**, K_{eq} = 0.02) es confirma, altre cop, com disminueix la capacitat de formació d'enamina en introduir un grup en α al carbonil de la cetona.

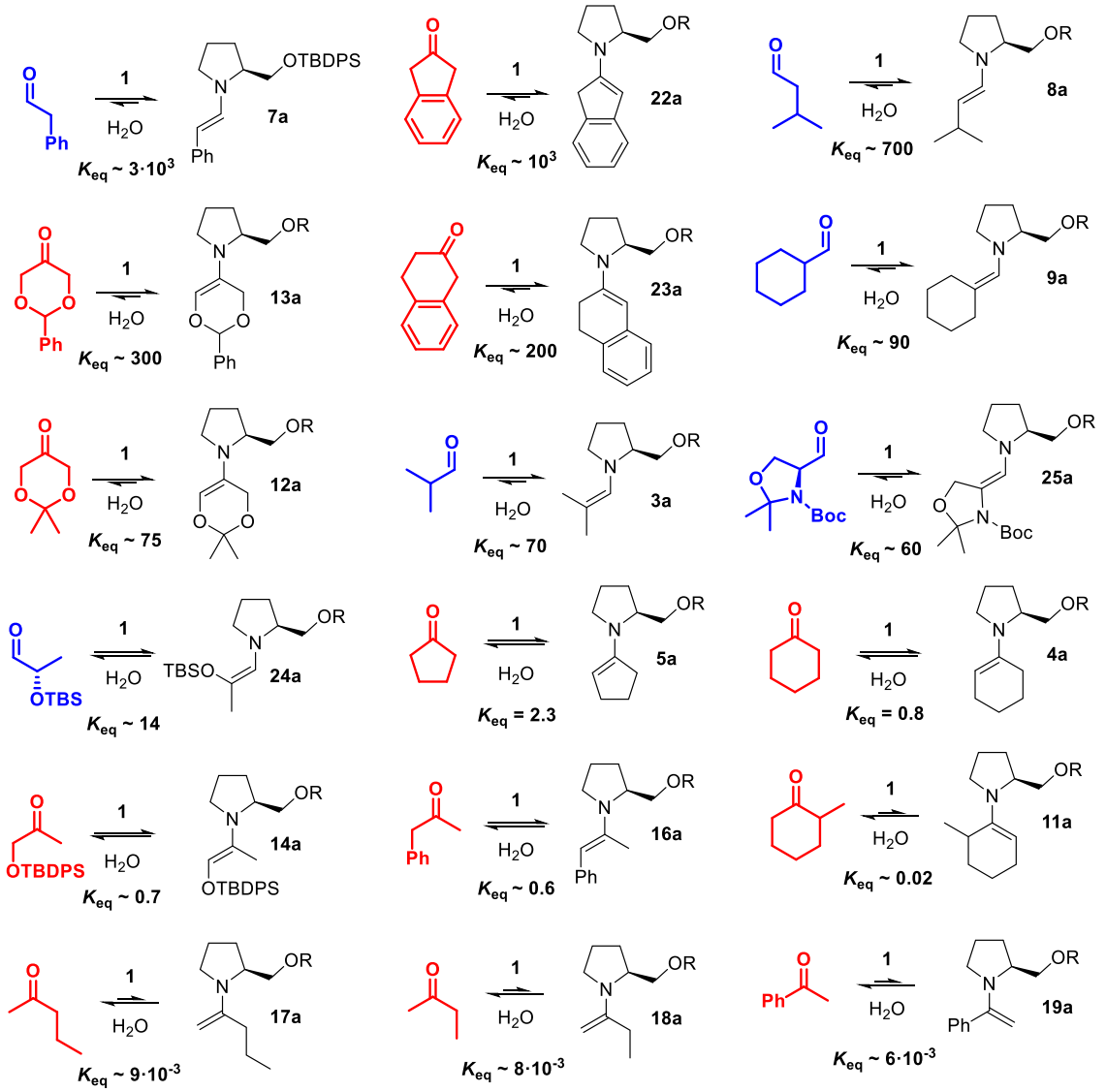
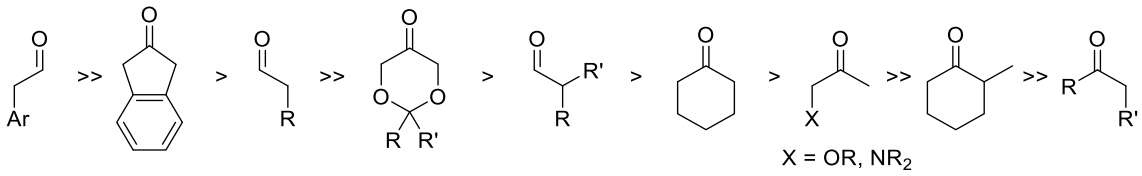


Fig 74. Escala de constants d'equilibri de la reacció d'aldehids i cetones amb el catalitzador **1**.

En resum, hem estudiat i caracteritzat les enamines de diferents aldehids i cetones enolitzables mitjançant experiments de RMN (^{1}H, ^{13}C, HSQC, HMBC, NOESY). S'ha establert una escala d'estabilitat de formació d'enamines per a diferents compostos carbonílics amb el catalitzador **1**. S'ha exposat com disminueix la constant d'equilibri d'una enamina en afegir un grup addicional en α, que té una gran relació amb la hidròlisi de l'espècie catalitzador-producte i amb la devolució del catalitzador al cicle catalític, tal com succeeix en les reaccions organocatalítiques via enamina on s'addiciona un electròfil. La tendència dels grups carbonílics a formar enamina amb **1**, de més a menys afinitat, seria:



Cal esmentar que els carbonils α,β-insaturats han estat avaluats com a possibles candidats a formar espècies intermèdies d'interès organocatalític per condensació amb el catalitzador **1**. Malauradament, aquests carbonils α,β-insaturats no han reaccionat amb el catalitzador **1** donat que no hem detectat cap nova espècie en les condicions normals de formació d'enamines en DMSO-d_6. De fet, les espècies dienamina (**26**), hemiaminal (**27**) o sal d'imini (**28**) no han pogut ser observades per RMN amb el catalitzador **1** (Fig 75).

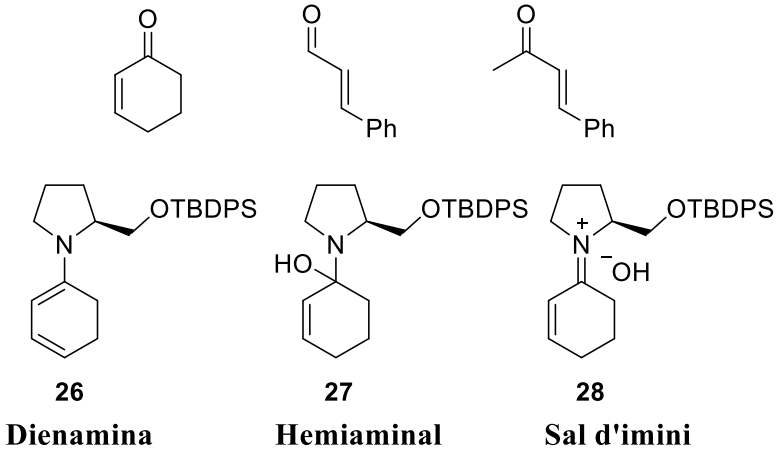


Fig 75. Aldehids i cetones que no reaccionen amb el catalitzador **1**. Espècies organocatalítiques no observades per RMN.

1.3. Oxazolidinones i enamines de L-prolina

Tal com s'ha mostrat en el capítol anterior, la tendència a formar enamina, l'espècie resultant de la condensació d'una amina secundària amb un aldehid o cetona enolitzables, depèn de la naturalesa de l'aldehid o cetona. En la catàlisi per prolina (L-Pro, Pro), s'obren opcions en les que el grup carboxil de la prolina té un paper clau. Les oxazolidinones s'originen per condensació d'una prolina amb un aldehid o cetona on trobem un bicicle format per l'anell de pirrolidina unit amb un cicle de cinc membres que formaria l'oxazolidinona. Aquesta oxazolidinona prové de l'atac d'un oxigen de l'àcid carboxílic o carboxilat sobre el carboni electròfil del carbonil condensat (Fig 76). Tot i que és conegut que la prolina pot formar enamines o oxazolidinones amb un compost carbonílic, encara no es pot preveure quina és l'espècie majoritària (oxazolidinona o enamina) que forma una prolina amb un compost carbonílic determinat. Per aquesta raó, l'objectiu d'aquest apartat és conèixer quines són les relacions oxazolidinona/enamina que es donen en les reaccions de prolina amb diferents substrats carbonílics.

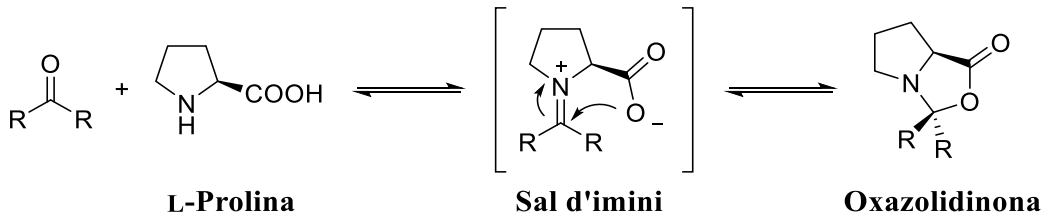


Fig 76. Formació de l'oxazolidinona via sal d'imini.

Començarem per veure la reacció de condensació de prolina amb ciclohexanona, com a model d'estudi. Després, s'exposen els resultats obtinguts amb aldehids alifàtics, aldehids quirals substituïts en posició α i, finalment, diferents cetones en la reacció amb prolina.

1.3.1. Condensació de L-prolina amb ciclohexanona

Les cetones alquíliques, com ara la ciclohexanona, ciclopentanona o acetona, tendeixen a la formació d'oxazolidinones amb la prolina tal com va reportar el grup de List.[9] Per comparació, hem examinat la formació de l'enamina de la ciclohexanona amb el prolinat de metil (Pro-OMe, **4c**), també en DMSO-d_6, com a model de l'enamina anàloga de la ciclohexanona amb prolina. Aquesta enamina **4c** permet predir quin seria el desplaçament químic de l'enamina de la ciclohexanona amb prolina. L'oxazolidinona i l'enamina de la ciclohexanona amb prolina són **4d** i **4e**, respectivament (Fig 77).

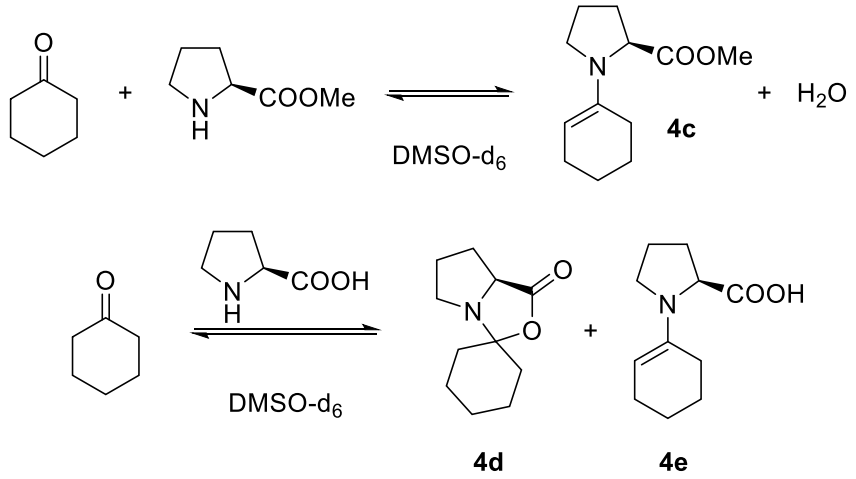


Fig 77. Formació de les espècies **4c**, **4d** i **4e** per condensació de la ciclohexanona amb prolinat de metil o prolina.

L'espectre de RMN de ^{1}H d'una barreja de ciclohexanona i prolinat de metil (5 equiv de ciclohexanona) en DMSO-d_6 va mostrar la formació de l'enamina **4c**. El protó olefínic de **4c** té un desplaçament a 4.06 ppm que correspon a un carboni a 92.3 ppm (Fig 78).

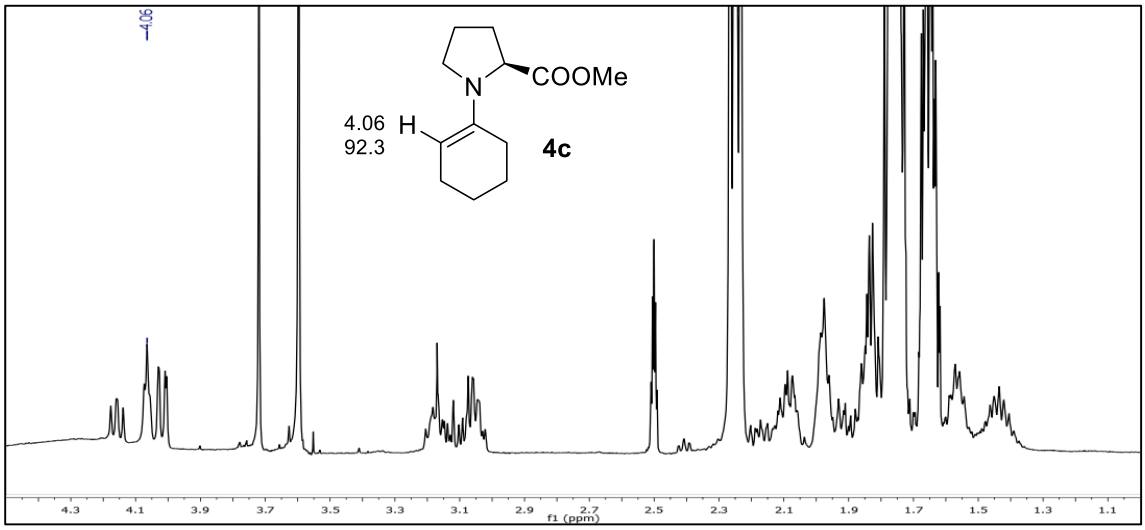


Fig 78. Espectre de RMN de ^{1}H de **4c** en DMSO-d_6.

Un cop coneguda l'enamina **4c**, es va realitzar l'espectre de RMN de ^{1}H de la ciclohexanona en presència de prolina per monitoritzar les possibles espècies (enamina o oxazolidinona) que es podien formar. Com era d'esperar, les primeres proves van indicar que l'oxazolidinona **4d** era el producte majoritari (únic). No obstant això, l'adquisició de l'espectre de ^{1}H amb 1024 acumulacions va mostrar una espècie molt minoritària addicional, amb un desplaçament de 4.07 ppm típic d'enamina que integrava 0.03 respecte el valor de 1.00 de l'oxazolidinona **4d**. Aquest senyal correspondria a la formació de l'enamina **4e** de la ciclohexanona amb la prolina (Fig 79).

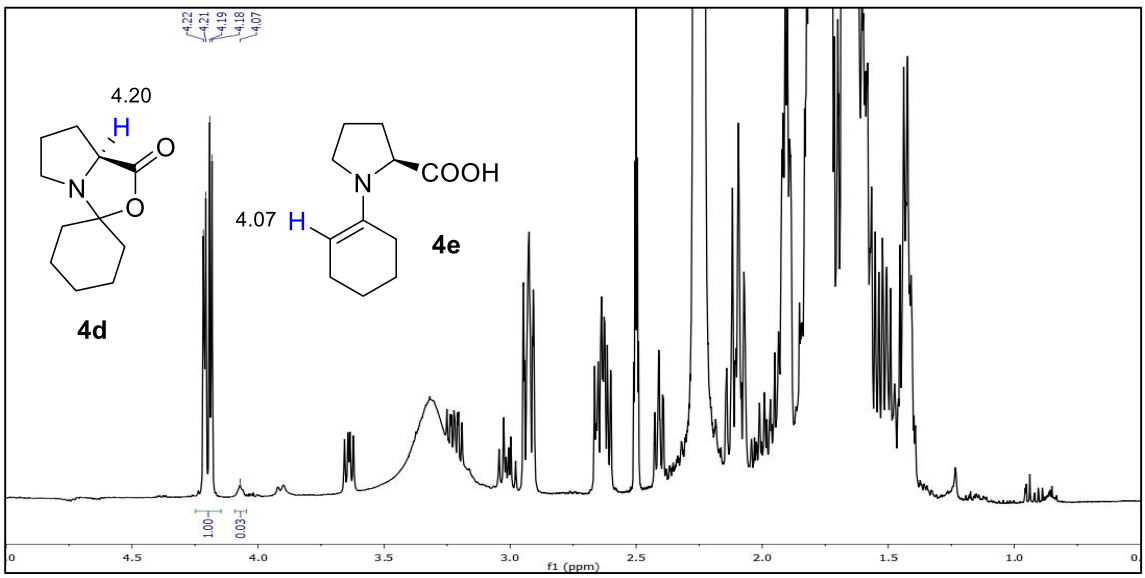


Fig 79. Espectre de RMN de ^{1}H de la ciclohexanona amb prolina en DMSO-d_6. Formació de les especies **4d** i **4e**.

L'addició de DBU a una mostra de l'oxazolidinona **4d** en DMSO-d_6 afavoreix la formació de l'enamina, com ja és conegut.[14] L'espectre de la reacció de l'oxazolidinona **4d** amb DBU permet observar la formació de l'enamina **4e** en forma de carboxilat de $DBUH^+$. El protó olefínic surt a 3.94 ppm com a resultat de la formació de carboxilat i desapareix el senyal de 4.20 ppm típic de l'oxazolidinona **4d** (Fig 80).

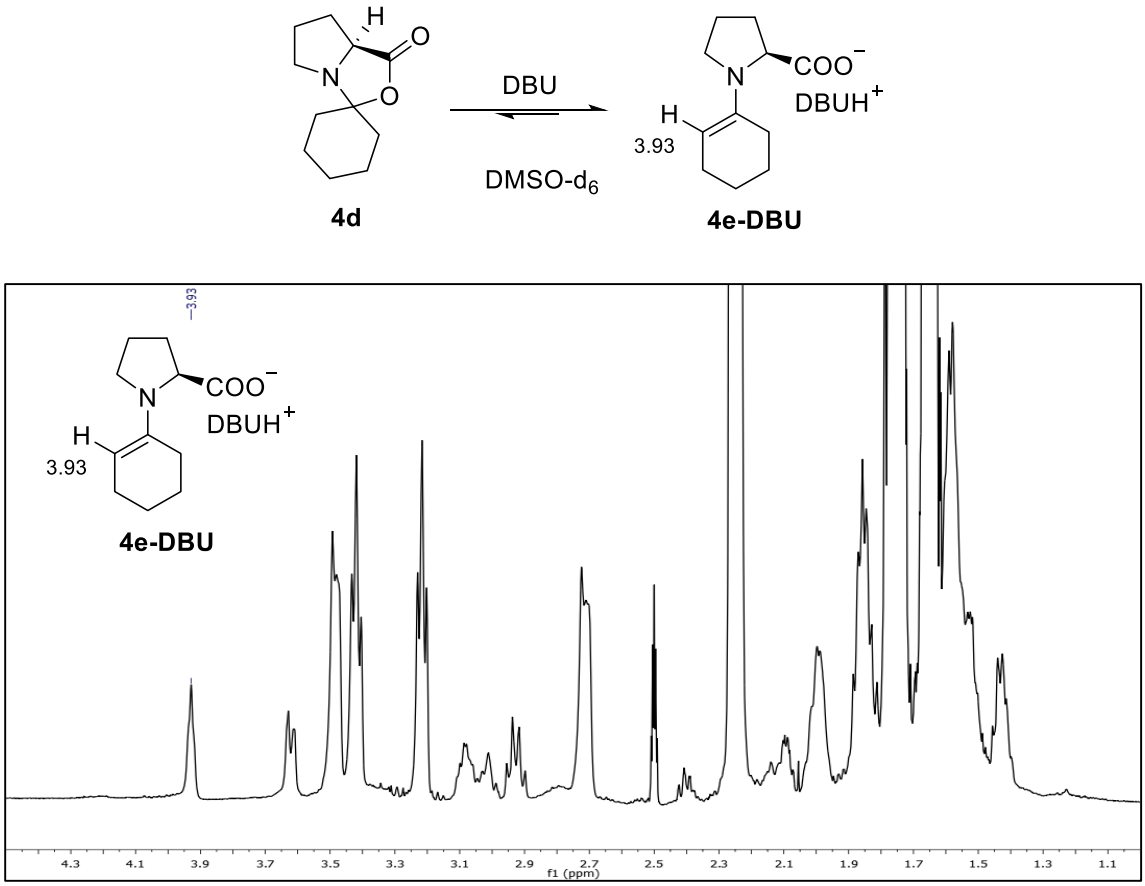


Fig 80. Preparació de la enamina **4e** a partir de l'oxazolidinona **4d** amb DBU.

Aquests experiments posen de manifest que existeix l'enamina de la ciclohexanona amb prolina, però l'oxazolidinona **4d** continua essent molt majoritària llevat que s'afegeixi una base a la solució.

1.3.2. Condensació de L-prolina amb aldehids alifàtics

Un cop estudiada la ciclohexanona, vam passar a estudiar els aldehids alifàtics. Els aldehids poden formar dues oxazolidinones diferents (*endo* i *exo*), la formació de les quals depèn de la cadena alifàtica de l'aldehid corresponent. L'oxazolidinona *exo* és la més estable de les dues oxazolidinones pel fet que el grup voluminós de l'aldehid queda fora de la part còncava que forma el bicicle de l'oxazolidinona, disminuint les interaccions estèriques. L'oxazolinona *exo* és més majoritària quant més gran sigui aquest grup voluminós (Fig 81).

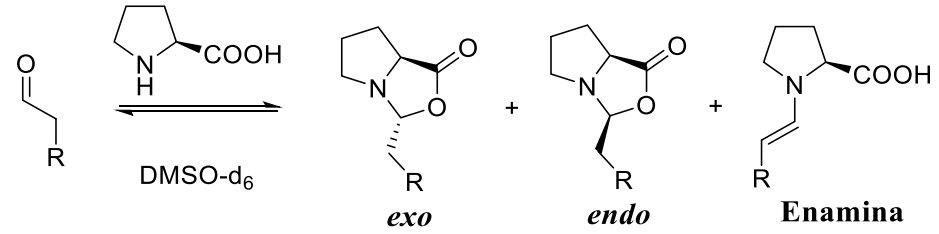
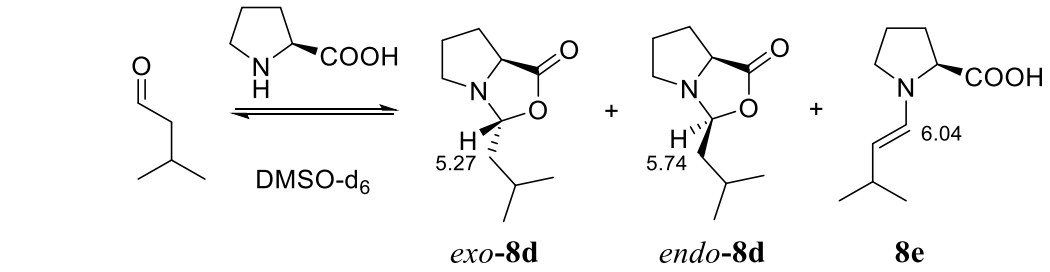


Fig 81. Possibles espècies: oxazolidinones *exo* i *endo* i enamina.

Pel que fa als aldehids alifàtics, trobem que amb prolina també formen majoritàriament l'oxazolidinona, però l'enamina augmenta respecte al cas de la ciclohexanona.[18] Per exemple, la reacció de l'isovaleraldehid amb prolina en DMSO-d_6 es va controlar per RMN de ^{1}H i es van quantificar les espècies formades (Fig 82). L'oxazolidinona *exo* (*exo*-**8d**) és el producte majoritari, seguit de l'oxazolidinona *endo* (*endo*-**8d**) i l'enamina (**8e**).



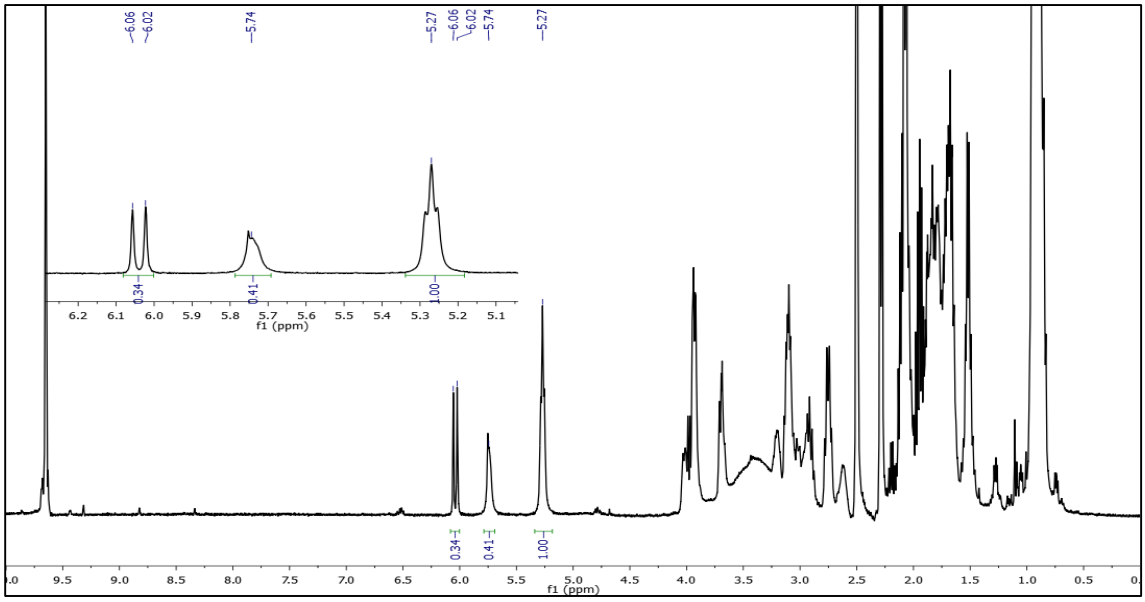


Fig 82. Reacció de l'isovaleraldehid amb prolina en DMSO-d_6. Espectre de RMN de ^{1}H.

L'enamina de l'isovaleraldehid amb prolina (**8e**) i la suma de les dues oxazolidinones (**8d**) tenen una relació de 1:4 (enamina-oxazolidinona), aproximadament, en DMSO-d_6.[18] Ara bé, quan hi ha un substituent en la posició α al carbonil de l'aldehid, la proporció d'enamina es veu reduïda. L'isobutiraldehid, per exemple, pot reaccionar amb la prolina i formar una mescla d'oxazolidinones (*exo*-**3d** i *endo*-**3d**) i enamina (**3e**) en DMSO-d_6. L'espectre de ^{1}H va mostrar una relació de 90:9:1, de *exo*-**3d**, *endo*-**3d** i **3e**, respectivament (Fig 83).

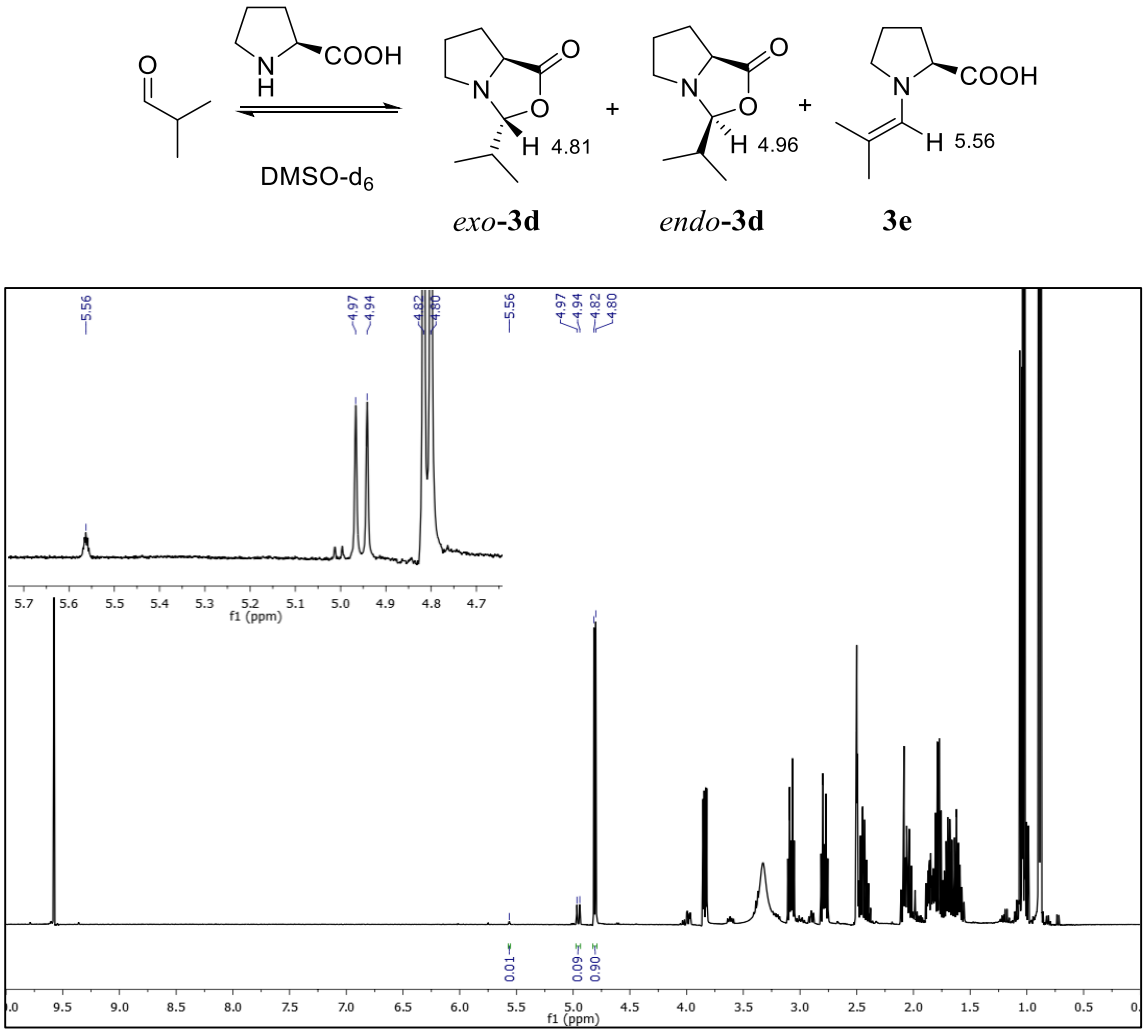


Fig 83. Reacció de l'isobutiraldehid amb prolina en DMSO-d_6. Espectre de RMN de ^{1}H.

L'isobutiraldehid no forma tanta enamina amb la prolina com l'isovaleraldehid ja que l'isobutiraldehid presenta una ramificació en α al carbonil que augmenta la repulsió estèrica amb l'anell pirrolidínic afavorint les espècies de tipus oxazolidinona. A més a més, la diferència de poblacions entre oxazolidinones *exo* i *endo* també es veu afectada amb la introducció d'una ramificació afavorint l'oxazolidinona *exo* per raons estèriques. De la mateixa forma que l'isobutiraldehid, el ciclohexilcarboxaldehid (**9**) té una gran tendència a formar oxazolidinona amb la prolina. En aquest cas, l'espècie enamina (**9e**) és molt minoritària i difícil de detectar per RMN de ^{1}H (< 1%) i les oxazolidinones *exo* i *endo* romanen majoritàries (relació *exo*-**9d**/*endo*-**9d**, 90:10).

1.3.3. Condensació de L-prolina amb aldehids quirals substituïts en posició α

Hem observat que els aldehids α-substituïts (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal i (*S*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-propanal, derivats de l'àcid làctic, presenten una gran tendència a formar oxazolidinona amb la prolina, en DMSO-d_6 (Fig 84). Les oxazolidinones *exo* (**24d** i **29d**) són els diastereòmers majoritaris. A més, l'estereocentre en la posició α al carbonil no epimeritza en aquestes condicions, la qual cosa indica que les enamines **24e** i **29e** no són gens presents en l'equilibri tal com indica el RMN de ^{1}H (Fig 85).

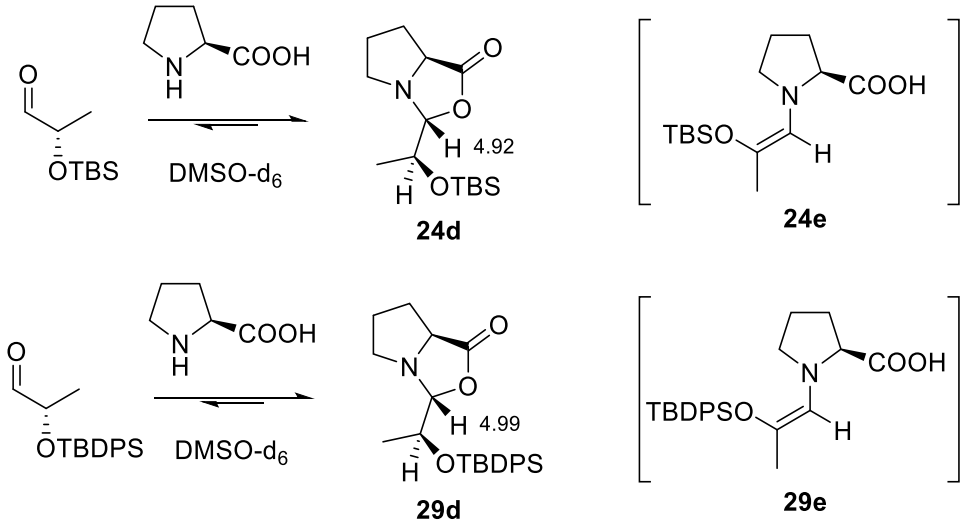


Fig 84. Reacció de formació de les oxazolidinones **24d** i **29d**.

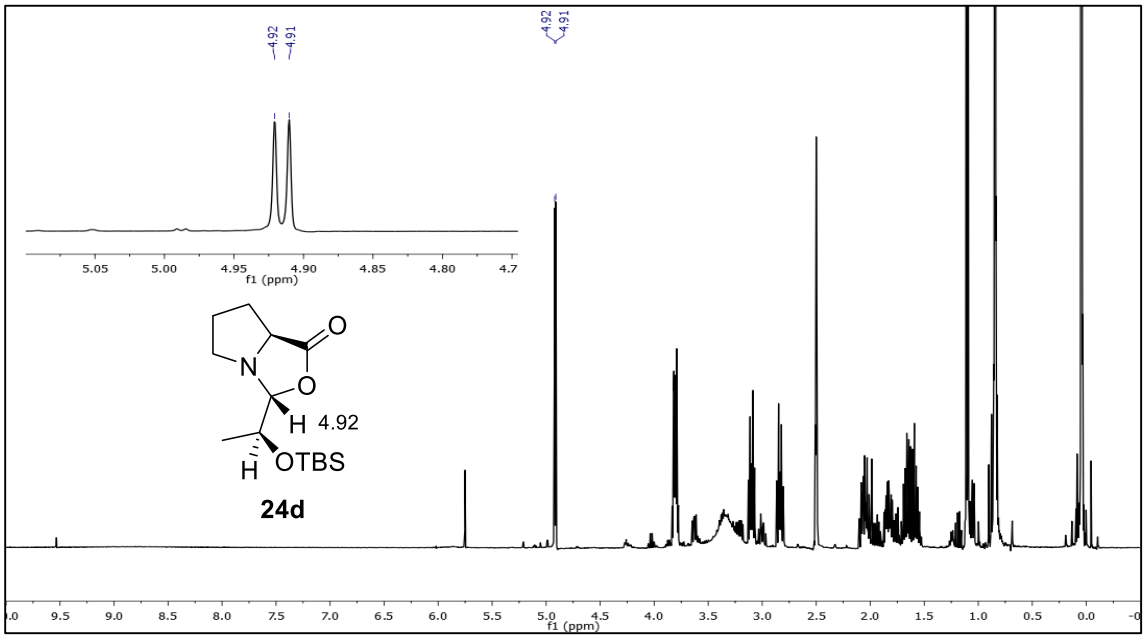


Fig 85. Espectre de RMN de ^{1}H de la formació de l'oxazolidinona **24d**.

Les oxazolidinones **24d** i **29d** són estables amb el temps, cosa que evita l'epimerització del centre en posició α al carbonil de l'aldehid.

Hem avaluat altres aldehids per tal de veure si formaven oxazolidinona o enamina en tractar-los amb prolina. Les oxazolidinones **30d** i **31d** es van formar a partir dels aldehids (*S*)-2-(4-metoxibenziloxi)propanal i (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxaldehid (derivat del D-gliceraldehid protegit en forma de cetal), respectivament (Fig 86).

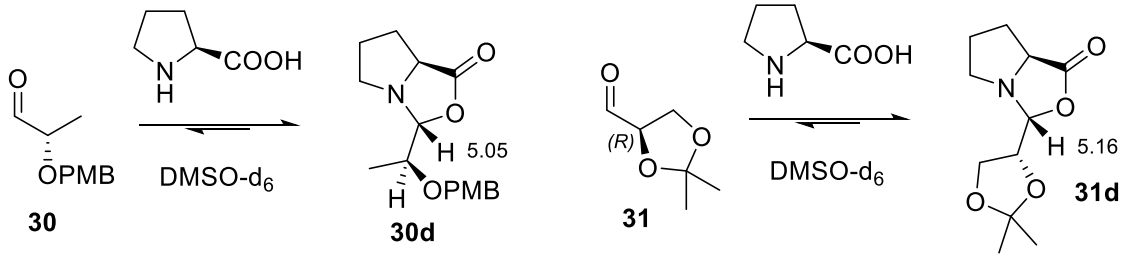


Fig 86. Formació de les oxazolidinones **30d** i **31d**.

Al contrari que **24d** i **29d**, les oxazolidinones **30d** i **31d** mostren una petita quantitat d'epímer (*epi*-**30d** i *epi*-**31d**) després d'un dia en les condicions de formació. La caracterització de l'*epi*-**30d** es va realitzar fent reaccionar l'aldehid **30** amb D-prolina, ja que l'*epi*-**30d** és l'enantiòmer de l'oxazolidinona formada entre **30** i la D-prolina, *ent-epi*-**30d**, i, per tant, han de tenir el mateix valor de desplaçament químic (Fig 87).

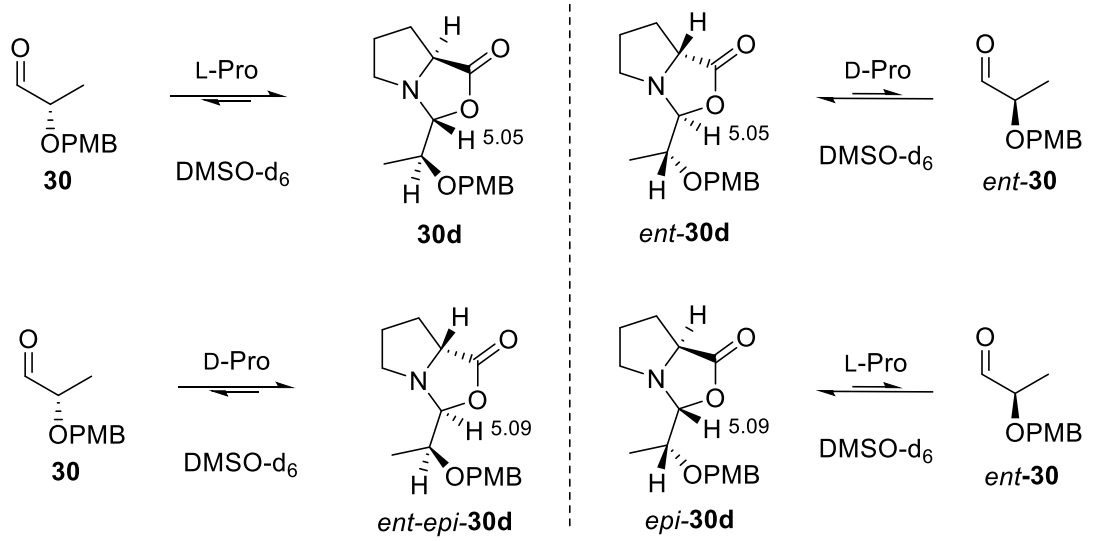


Fig 87. Possibles diastereòmers de **30d**. Senyals de RMN de ^{1}H característics.

Un cop coneguts els desplaçaments dels dos diastereòmers, **30d** i *epi*-**30d**, va ser possible el seguiment de l'epimerització de **30d** per RMN de ^{1}H amb el temps. Per exemple, després de 52 h vam mesurar la relació diastereomèrica entre **30d** i *epi*-**30d** (1.7:1, respectivament). D'altra banda, el seguiment de l'epimerització de **30** amb D-prolina es va monitoritzar per RMN de ^{1}H i es va trobar que la relació de *ent-epi*-**30d** i *ent*-**30d** era de 2.5:1, respectivament, a les 52 h després d'iniciar l'experiment (Fig 88). L'epimerització de **30d** és lleugerament més ràpida que la del seu epímer *epi*-**30d**. No obstant això, els dos diastereòmers arriben a la mateixa posició d'equilibri (relació de 1.2:1).

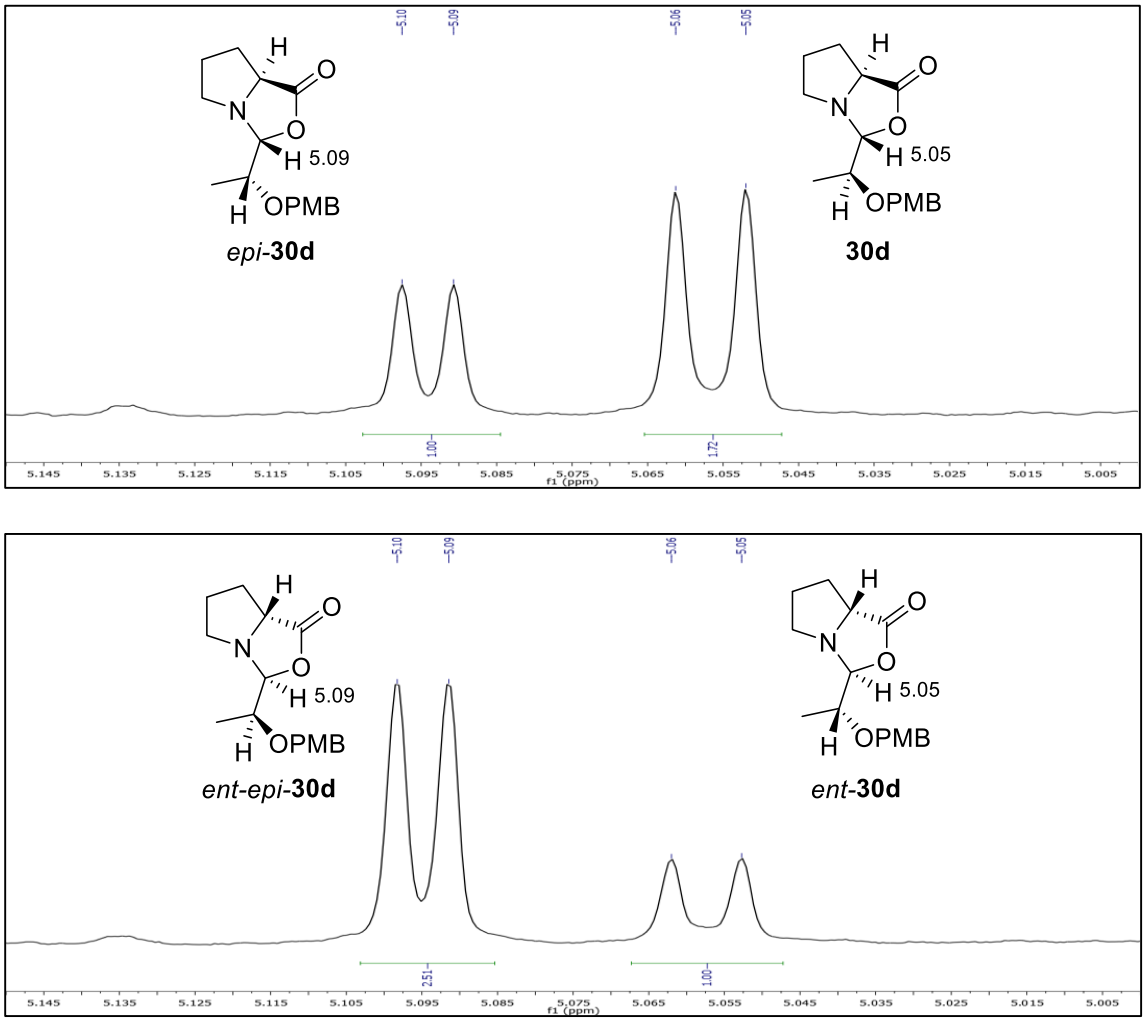
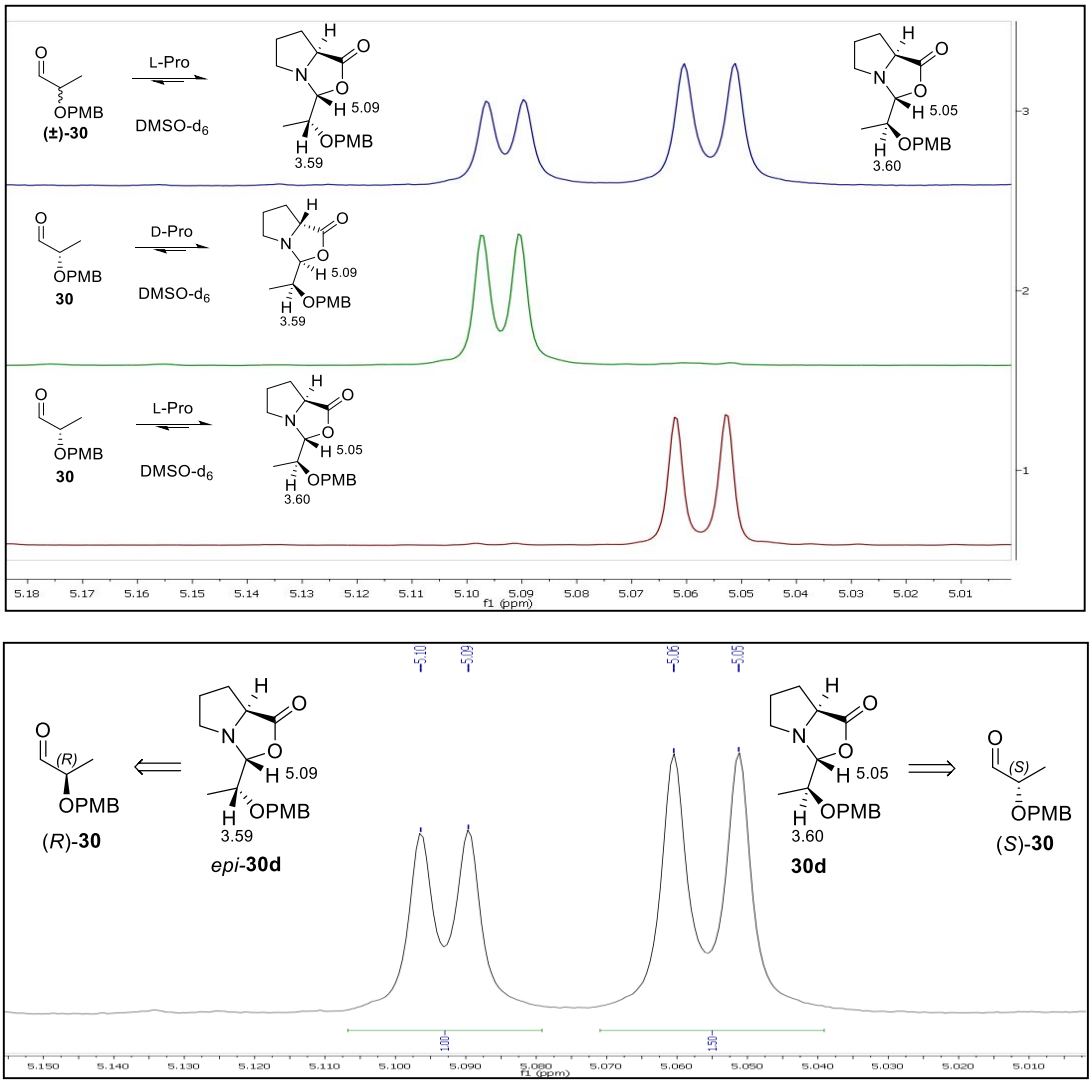


Fig 88. Espectres de RMN de ^{1}H a les 52 h de reacció. A dalt, seguiment de l'epimerització de **30d**. A baix, seguiment de l'epimerització de *ent-epi*-**30d**.

La caracterització dels dos diastereòmers possibles de **30d** ens permet calcular quina és la relació enantiomèrica de l'aldehid de partida, indirectament, mitjançant la relació diastereomèrica observada per RMN de ^{1}H. Donada una mescla escalèmica de l'aldehid **30**, es va monitoritzar per RMN de ^{1}H la relació entre oxazolidinones conegudes de l'aldehid amb L-prolina. La relació de diastereòmers observats equival a la relació enantiomèrica de l'aldehid de partida (Fig 89). Aquest procediment permet conèixer l'*ee* o l'*er* per RMN de ^{1}H indirectament, a través de la formació de la mescla de diastereòmers d'oxazolidinones amb L-Pro. La determinació de la relació enantiomèrica (*er*) és extrapolable a tots aquells aldehids α-substituïts que formen oxazolidinones amb L-Pro i no epimeritzen ràpidament.



$$ee = \frac{(\mathbf{30d}) - (epi\text{-}\mathbf{30d})}{(\mathbf{30d}) + (epi\text{-}\mathbf{30d})} = \frac{1.50 - 1.00}{2.50} \cdot 100 = 20\%$$

Fig 89. Formació de les oxazolidinones d'una mescla escalèmica desconeguda de l'aldehid **30** emprant L-Pro. Càlcul de *ee* indirecte per integració per RMN de ^{1}H de les dues oxazolidinones.

La reacció de l'aldehid (*S*)-2-*tert*-butildimetilsililoxi-2-fenilacetaldehid, **32**, amb L-Pro en DMSO-d$_6$ també es va seguir per RMN de ^{1}H. Al contrari que els aldehids **24**, **29**, **30** i **31**, l'aldehid **32** va formar petites quantitats d'enamina [(*Z*)-**32e** (2%) i (*E*)-**32e** (1%)] a l'inici de la reacció, encara que l'oxazolidinona **32d** era majoritària (Fig 90). L'enamina (*Z*)-**32e** esdevé majoritària amb el temps i apareixen petites quantitats de *epi*-**32d**. L'equilibri entre les espècies enamina i oxazolidinona fa que es formi la nova oxazolidinona *epi*-**32d** (Fig 91). Suposem que la formació de l'oxazolidinona fa canviar el pH de la dissolució i la basicitat del nitrogen terciari de l'oxazolidinona pot afavorir que aparegui l'espècie oberta (enamina).

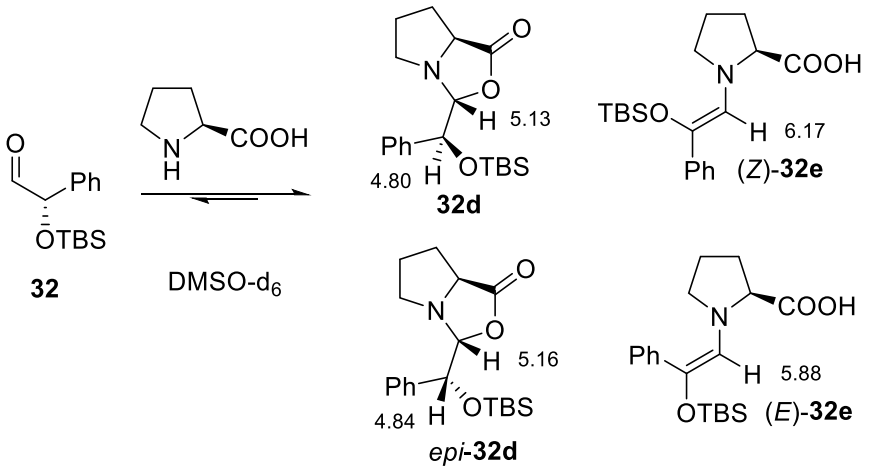
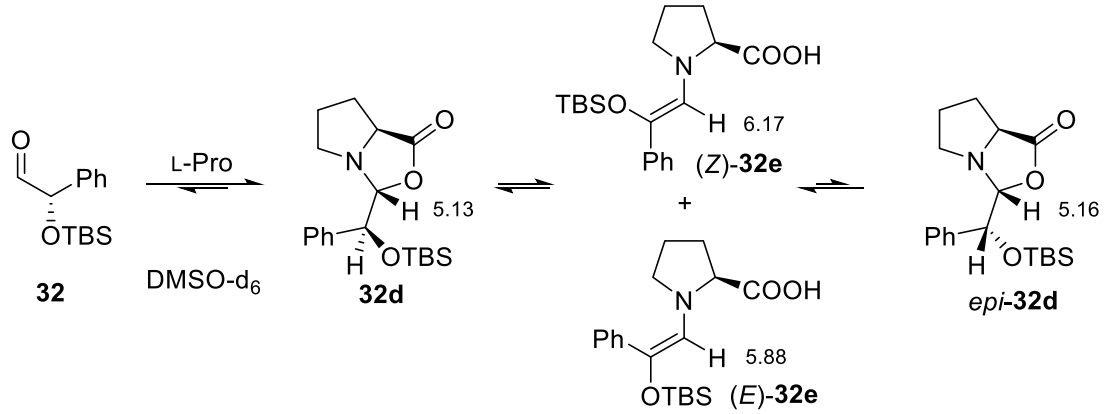


Fig 90. Possibles espècies de **32** amb L-Pro.



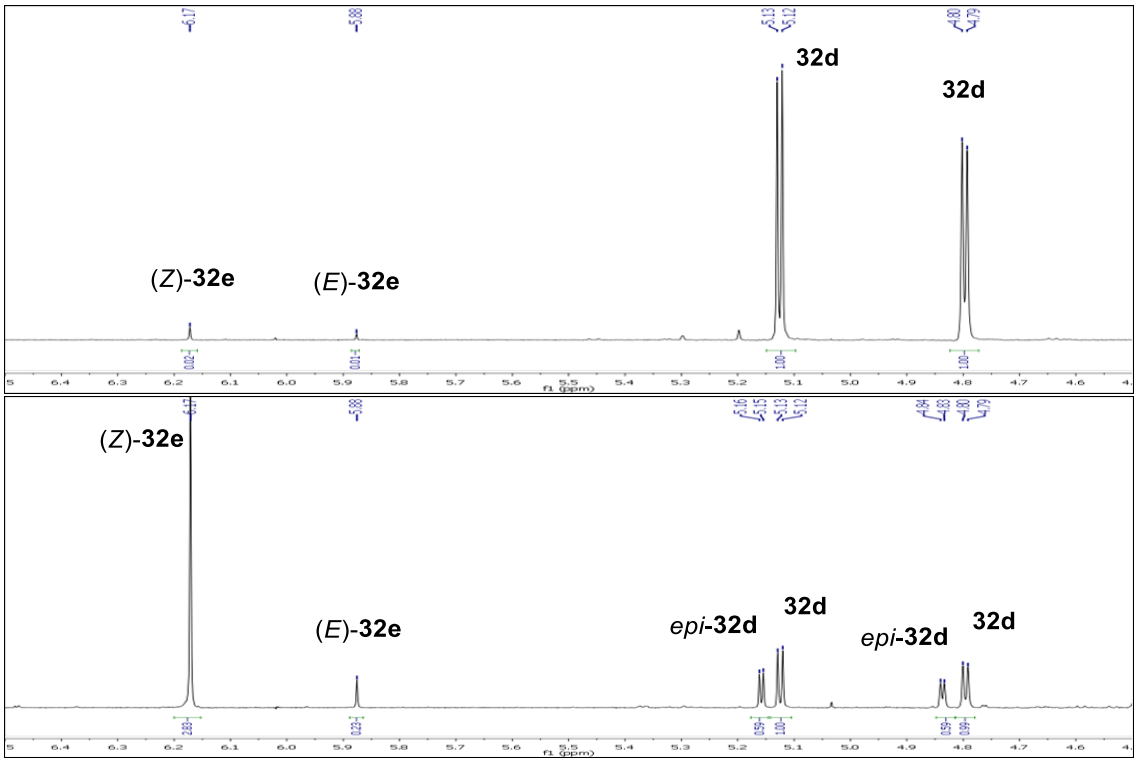


Fig 91. Formació de l'oxazolidinona **32d** inicialment, i aparició de les enamines *Z* i *E*-**32e** amb el temps. Espectre de ^{1}H, a dalt, després de 30 min. A baix, després de 43 h.

El desplaçament químic del protó olefínic de l'enamina (*Z*)-**32e** és 6.17 ppm, probablement degut al fet que el grup fenil se situa en *cis* respecte al protó i causa un efecte de desapantallament.

A diferència dels altres aldehids (α-sililoxi o α-alcoxi) substituïts, l'aldehid **32** és el primer aldehid α-sililoxi substituït que no forma únicament l'oxazolidinona i, per tant, epimeritza ràpidament amb el temps. La introducció del grup fenil en la posició α al carbonil de l'aldehid fa augmentar la tendència del carbonil a formar enamina i epimeritzar. Tenint en compte això, es va estudiar la reacció de l'aldehid (*R*)-2-fenilpropanal, **33**, que no conté un grup sililoxi o alcoxi en la posició α al carbonil amb L-prolina. La formació de dues oxazolidinones (**33d** i *epi*-**33d**) i dues enamines (*Z* i *E*) s'evidencià per RMN de ^{1}H (Fig 92).

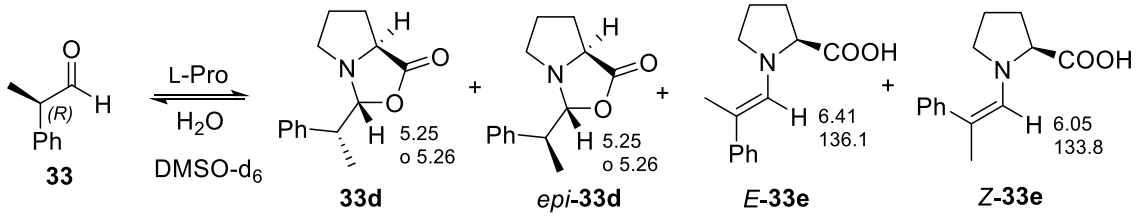


Fig 92. Formació de les espècies de **33** amb L-Pro.

La formació de les dues oxazolidinones, **33d** i *epi*-**33d**, en una relació de 1:1 va tenir lloc en 30 min, la qual cosa indica que l'epimerització de l'aldehid **33** va ser, pràcticament, instantània. Les enamines *E* i *Z*-**33e** també es van formar des de l'inici de la reacció i la relació entre enamina-oxazolidinona va resultar ser 1:1, si sumem les integracions de les dues oxazolidinones i les dues enamines. La tendència tan alta a formar enamina de l'aldehid **33** és deguda al grup fenil en posició α al carbonil. L'absència d'un substituent alcoxi o sililoxi afavoreix també la formació d'enamina, si el comparem amb l'aldehid **32**, que conté un grup *tert*-butildimetilsililoxi en la posició α al carbonil de l'aldehid en lloc del metil de **33**.

El fenilacetaldehid, **7**, és un cas extrem. En la reacció de **7** amb L-prolina es va observar únicament la formació de l'enamina, **7e** (l'oxazolidinona **7d** no es va detectar). L'absència de ramificació en α al carbonil de l'aldehid afavoreix la conjugació amb el fenil (no hi ha inhibició estèrica de la ressonància) i en conseqüència la formació de l'enamina **7e** (Fig 93).

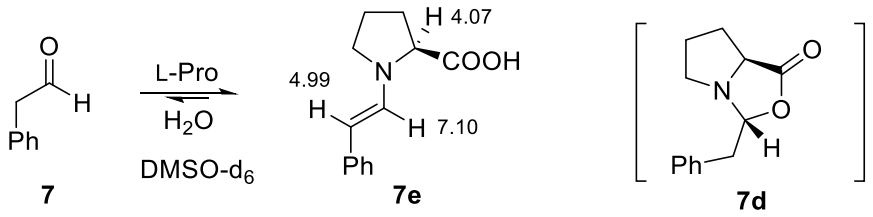


Fig 93. Formació i senyals característics de RMN de ^{1}H de **7e**.

La tendència a formar enamina i/o oxazolidinona es resumeix en el següent esquema (Fig 94). Els aldehids substituïts en posició α es poden comparar entre ells segons els substituents. L'aldehid **14** que conté un metil i un grup *tert*-butildimetilsililoxi en la seva estructura prefereix convertir-se en oxazolidinona. Si canviem el grup metil per un fenil, la formació d'oxazolidinona cau i es comença a observar enamina (aldehid **32**). Si comparem **14** i **33**, es pot observar com la introducció d'un grup fenil enlloc d'un *tert*-butildimetilsililoxi afavoreix la formació d'enamina respecte a l'oxazolidinona (relació 1:1, oxazolidinona-enamina). Un aldehid α-substituït ha d'estar constituït per un grup alquil i un grup alcoxi o sililoxi si es vol preparar l'oxazolidinona de l'aldehid amb prolina sense formació d'enamina.

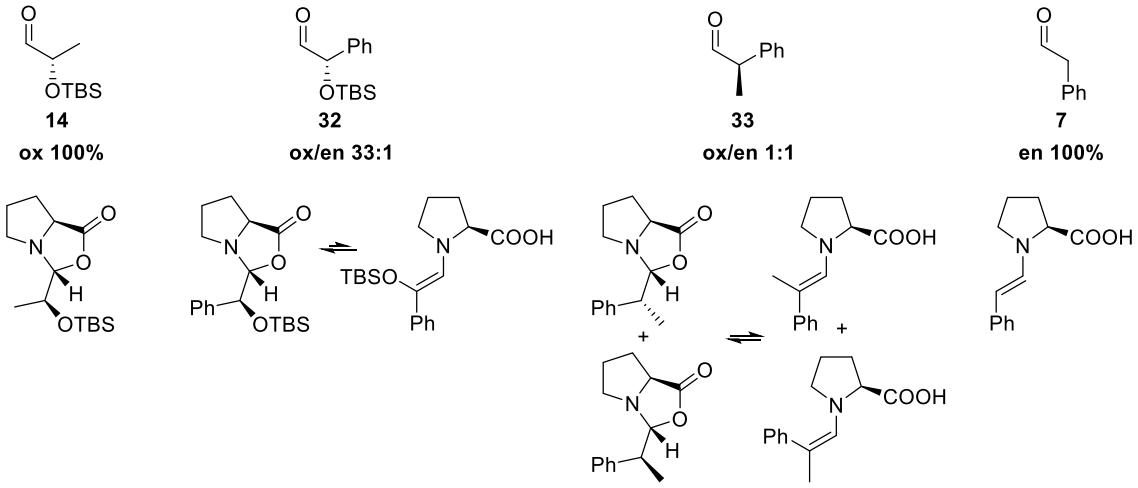


Fig 94. Relació oxazolidinona/enamina a partir d'aldehids i prolina.

L'estudi de diferents aldehids ramificats es va ampliar a derivats amb àtoms de sofre en la posició α al carbonil. La preparació estereoselectiva del (*R*)-2-(benzilsulfanil)butanal (**34**) es va realitzar emprant un mètode organocatalític desenvolupat per Jørgensen i col·laboradors, a partir del butanal.[6] La preparació del producte racèmic 2-(benzilsulfanil)-2-fenilacetaldehid (2-benziltio-2-feniletanal, **35**) es va dur a terme a partir del fenilacetaldehid emprant pirrolidina com a catalitzador (Fig

95). La reacció de formació d'oxazolidinones o enamines amb prolina es va avaluar per als aldehids **34** i **35** i es van comparar amb els altres aldehids.

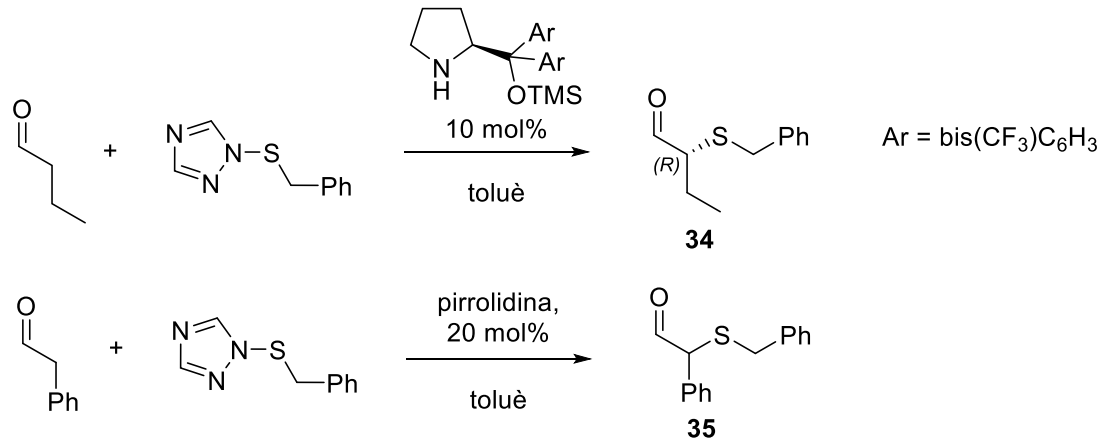


Fig 95. Preparació d'aldehids substituïts en α amb sofre.

Quan l'aldehid **34** va reaccionar amb la prolina, les espècies enamina i oxazolidinona van aparèixer en una proporció similar (relació oxazolidinona/enamina, 1.3:1). Les enamines *E* i *Z*-**34e** es van formar en gran proporció, tot afavorint l'epimerització del centre en α de l'aldehid i la formació de les dues possibles oxazolidinones. L'oxazolidinona **34d** i el seu epímer s'observaven en proporcions similars, cosa que implica una epimerització de l'estereocentre de **34** (Fig 96).

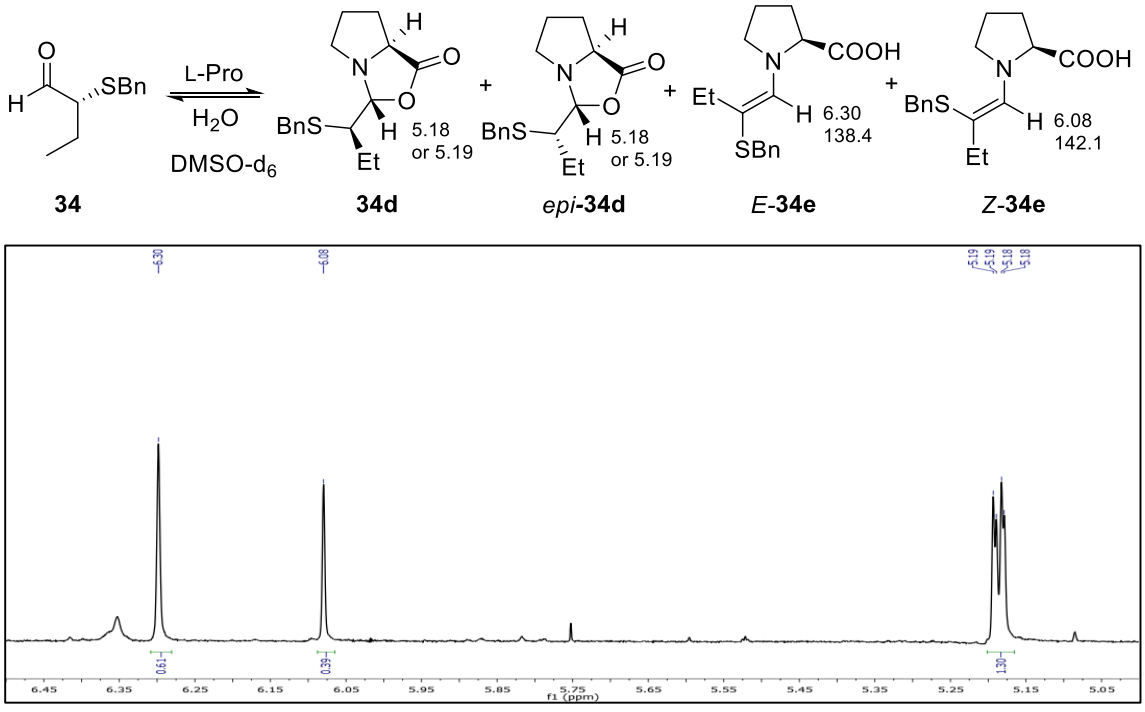
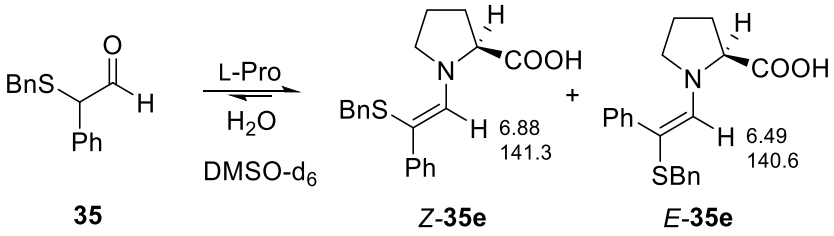


Fig 96. Reacció de **34** amb prolina. Espectre parcial de ^{1}H, proporcions i senyals característics.

En comparació amb l'aldehid **34**, l'aldehid **35** té una gran tendència a formar enamina: no es va detectar gens d'oxazolidinona **35d** per RMN de ^{1}H en DMSO-d$_6$. L'enamina *Z* es va obtenir en major quantitat que l'enamina *E* degut al fet que el grup fenil es disposa en *trans* respecte a l'anell pirrolidínic per atenuar les interaccions estèriques (i es pot col·locar pla afavorint la conjugació). L'assignació dels desplaçaments químics de les dues enamines es va basar en l'efecte desblindant del grup fenil en *cis* sobre el protó olefínic (enamina *Z*-**35e** a 6.88 ppm i enamina *E*-**35e** a 6.49 ppm). La relació entre enamines *Z*/*E* es va determinar per integració dels senyals de ^{1}H olefínic; relació *Z*/*E*-**35e**, 3.2:1 (Fig 97). Un altre cop, la introducció d'un anell aromàtic en la posició α al carbonil afavoreix la formació d'enamina envers l'oxazolidinona, en reaccions de condensació d'aldehids amb prolina.



35 *Z*-**35e** *E*-**35e**

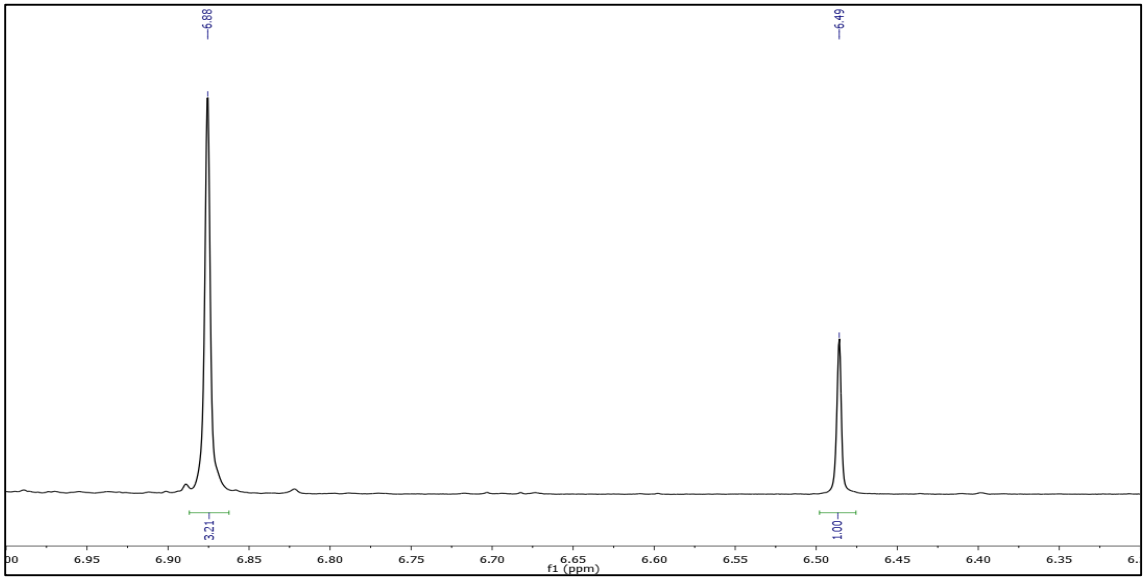
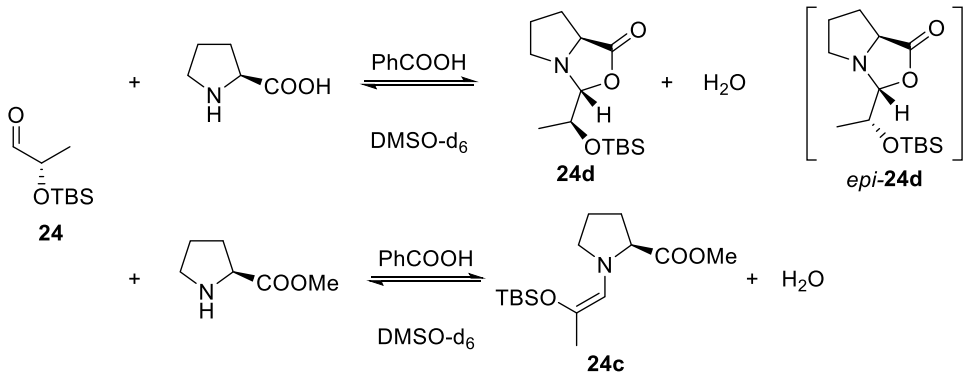


Fig 97. Formació i relació per espectroscòpia de RMN de ^{1}H de les enamines *Z* i *E*-**35e**.

Com ja s'ha dit, els aldehids substituïts en α amb grups sililoxi i alcoxi no formen quantitats detectables d'enamina en la reacció amb prolina en DMSO-d$_6$. L'absència d'enamina evita l'epimerització de l'estereocentre en α d'aquests aldehids substituïts. De fet, la racemització de l'aldehid (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal (**24**) es va dur a terme amb prolinat de metil via la formació d'enamina en presència d'àcid benzoic; la

reacció es va seguir per RMN de ^{1}H, fent servir les oxazolidinones **24d** i *epi*-**24d**; que es van utilitzar per revelar l'aparició de l'*ent*-**24**. En la pràctica, es va deixar reaccionar **24** amb una mescla equimolar de prolinat de metil, L-prolina i àcid benzoic i es va enregistrar l'espectre de ^{1}H (Fig 98). Els espectres indicaven que es formaven de seguida l'enamina **24c** i l'oxazolidinona **24d**, i després es va observar l'aparició de *epi*-**24d** com a resultat de la racemització parcial de l'aldehid **24**. Un experiment amb **24d** en presència d'àcid benzoic va mostrar la formació d'*epi*-**24d** amb el temps, sense addició de prolinat de metil. No obstant això, la formació de *epi*-**24d** també es va detectar per RMN en absència d'àcid benzoic mitjançant la formació de **24c** amb prolinat de metil. Aquests fets posen de manifest que tant l'addició d'àcid com la formació d'enamina **24c** afavoreixen l'epimerització de **24d**, essent el pH "neutre" de la prolina l'idoni per evitar la racemització de l'aldehid **24**.



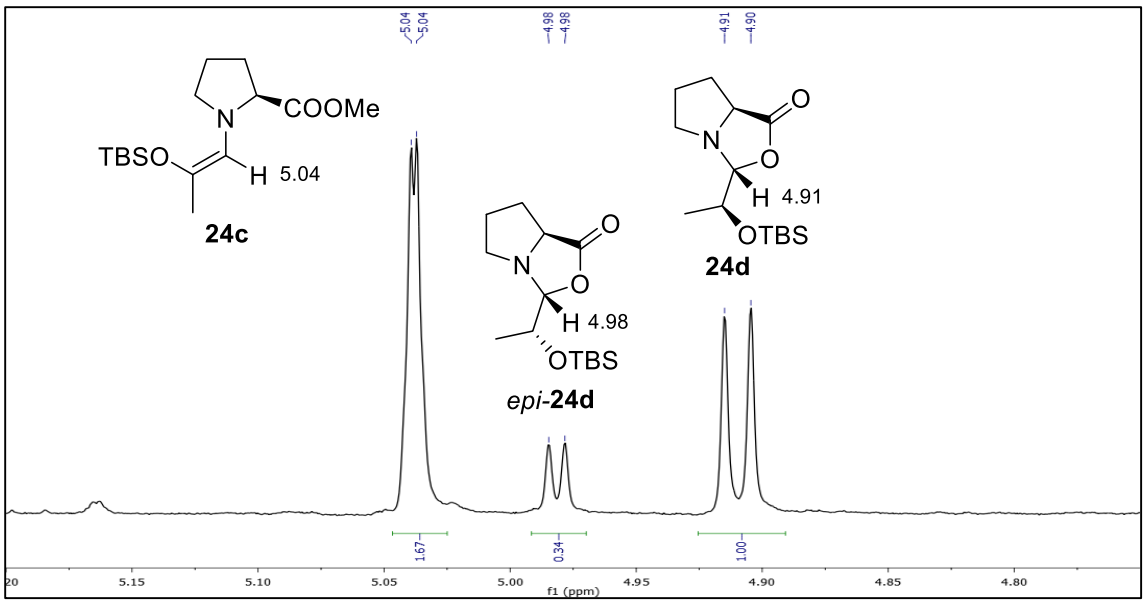


Fig 98. Experiment de racemització de l'aldehid **24**. Formació de les oxazolidinones **24d** i *epi*-**24d**. Espectre de RMN de ^{1}H parcial de les espècies **24c**, **24d** i *epi*-**24d**.

Les oxazolidinones **24d**, **29d**, **30d** i **31d** tenen uns valors de constants d'equilibri de formació prou altes per fer que l'equilibri totalment desplaçat cap a la formació d'oxazolidinona en DMSO-d_6. Aquests aldehids ramificats, derivats de l'àcid làctic i del gliceraldehid, tenen una tendència a formar oxazolidinona del mateix ordre numèric. Per tal d'establir la seva tendència relativa a formar oxaolidinona, es van mesclar quantitats equimolars de **24**, **29**, **30** i **31** en presència de dos equivalents de L-prolina, en DMSO-d_6, i es van enregistrar les proporcions d'oxazolidinones i aldehids en el mateix experiment de RMN de ^{1}H (Fig 99). Es van comparar les relacions entre concentracions d'oxazolidinona i aldehid per RMN ([oxazolidinona]/[aldehid]).

L'ordre de les relacions relatives entres els aldehids avaluats va ser:

$$\frac{\mathbf{31}\boldsymbol{d}}{\mathbf{31}} > \frac{\mathbf{24}\boldsymbol{d}}{\mathbf{24}} > \frac{\mathbf{29}\boldsymbol{d}}{\mathbf{29}} > \frac{\mathbf{30}\boldsymbol{d}}{\mathbf{30}}$$

en proporció 3.4:2.0:1.3:1, respectivament.

Els resultats obtinguts demostren que l'aldehid **31**, derivat del gliceraldehid, té més tendència a donar oxazolidinona que els aldehids **24** i **29,** derivats de l'àcid làctic protegits en forma d'èter de silici, i que l'aldehid **30** és el que presenta menys tendència a formar oxazolidinona amb prolina.

L'absència d'enamina en el cas dels aldehids **24**, **29**, **30** i **31** (α-sililoxi i α-alcoxi derivats) fa d'aquests aldehids uns acceptors apropiats en reaccions aldòliques catalitzades per prolina, on l'oxazolidinona formada actuaria com a un grup protector evitant la racemització dels aldehids lliures. La racemització gradual observada dels aldehids **30** i **31** no suposaria un desavantatge greu en aquesta reacció aldòlica catalitzada per prolina ja que la racemització és prou lenta, i, per tant, no afecta gaire a la diastereoselectivitat de la reacció.

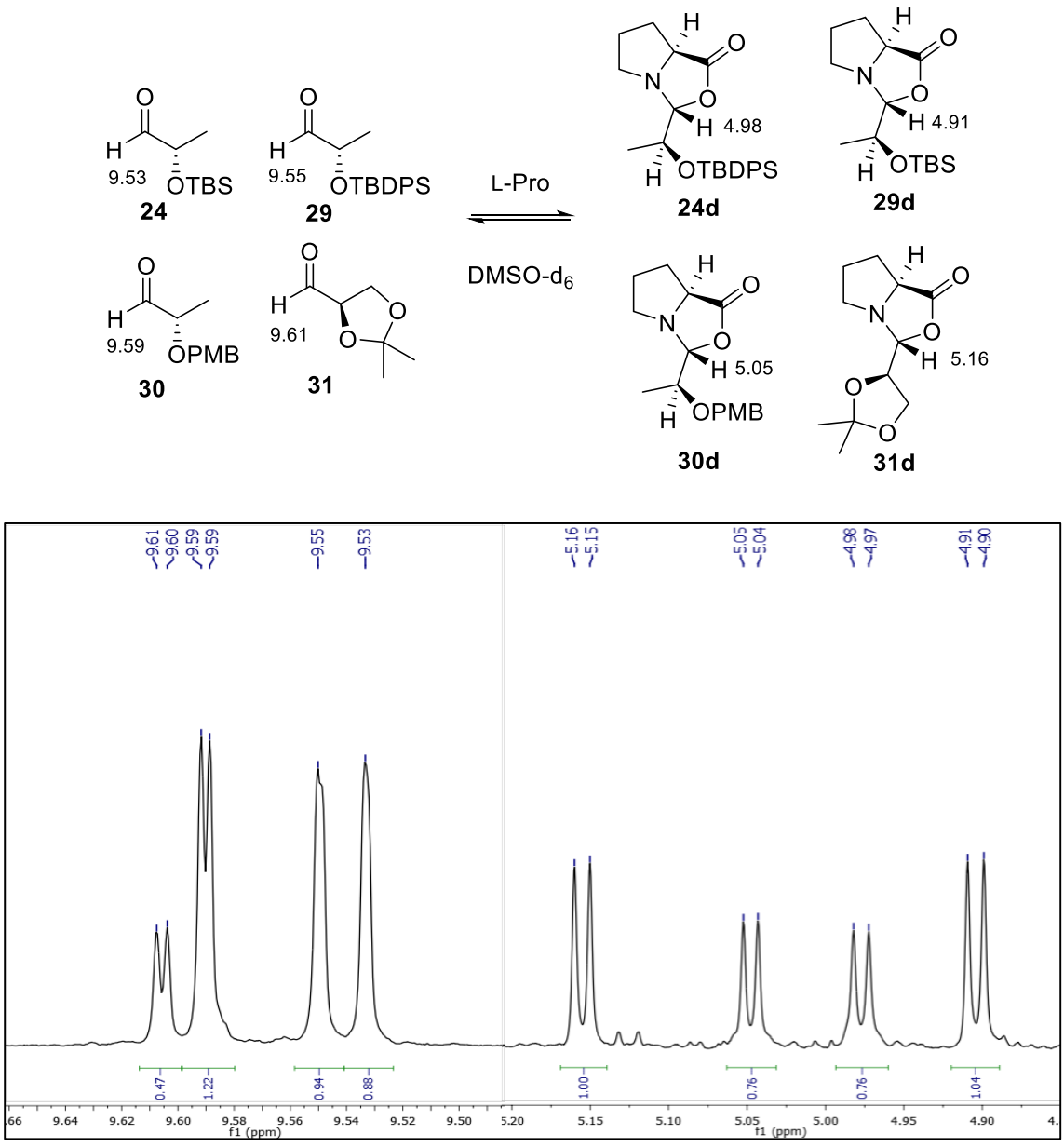


Fig 99. Reacció de formació de les oxazolidinones **24d**, **29d**, **30d** i **31d**. Espectre de RMN de ^{1}H parcial. Desplaçaments químics i integració dels senyals d'aldehids i oxazolidinones.

1.3.4. Condensació de prolina amb cetones amb grups electroatractors en posició β al carbonil

Així doncs, hem establert per primera vegada la tendència relativa que presenten diferents aldehids a formar enamines o oxazolidinones amb prolina. Hem demostrat que les cetones prefereixen formar oxazolidinones més que no pas enamines. Entre les cetones que poden formar enamines, trobem que la 2-indanona (**22**) i la 1,3-ciclohexandiona (**36**) només forneixen llurs enamines (Fig 100).

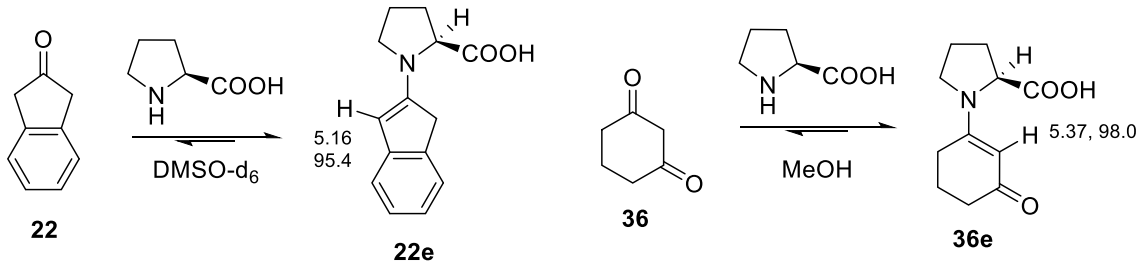
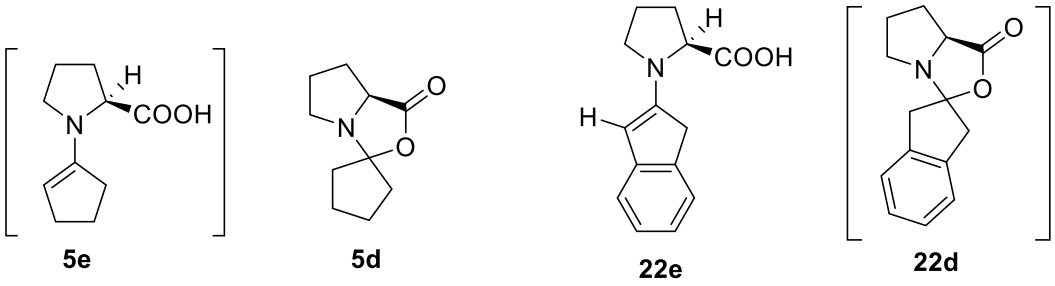


Fig 100. Formació de les enamines **22e** i **36e**.

Ja havíem estudiat la formació d'enamines de la 2-indanona a partir d'**1**, però no a partir de Pro. L'enamina **22e** va mostrar una constant d'equilibri molt favorable (obtenció quantitativa) i no es va observar cap senyal d'oxazolidinona **22d** per RMN de ^{1}H (Fig 101). El grup aromàtic en posició β afavoreix la formació d'enamina en **22e**, mentre que la ciclopentanona (**5**), que no conté el grup fenil, dóna majoritàriament l'oxazolidinona **5d**.[9]



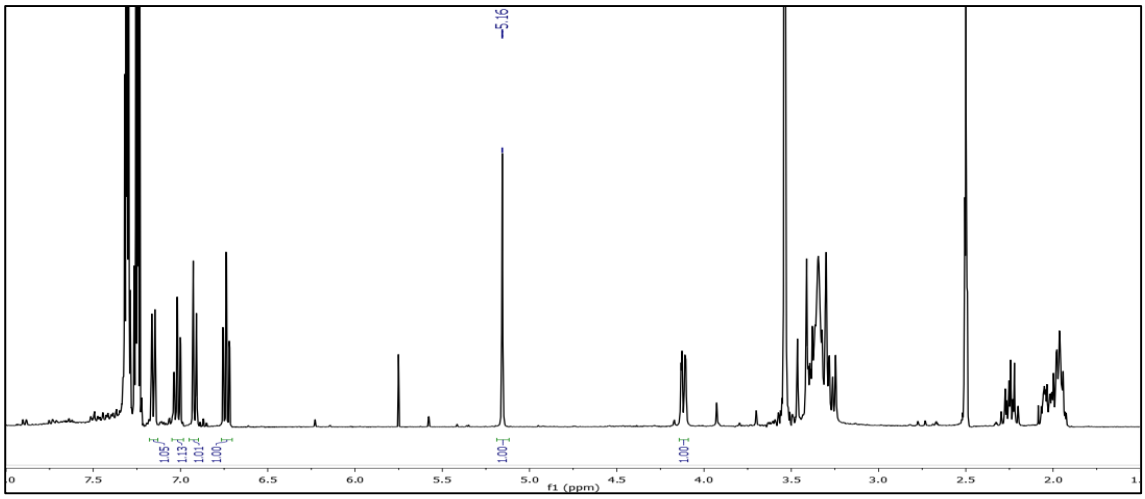


Fig 101. Estructura de les espècies **5d** i **22e**. Espectre de RMN de ^{1}H de l'enamina **22e**.

La introducció d'un grup aromàtic o atraient d'electrons en posició β al carbonil augmenta la conjugació i l'estabilitza l'enamina. Un altre exemple d'estabilització de l'enamina es va observar en la 1,3-ciclohexandiona, que dóna l'enamina **36e** amb prolina. En aquest cas, el sistema 1,3-dicarbonílic permet l'estabilització de l'enamina **36e** per conjugació amb el carbonil en posició β (Fig 102).

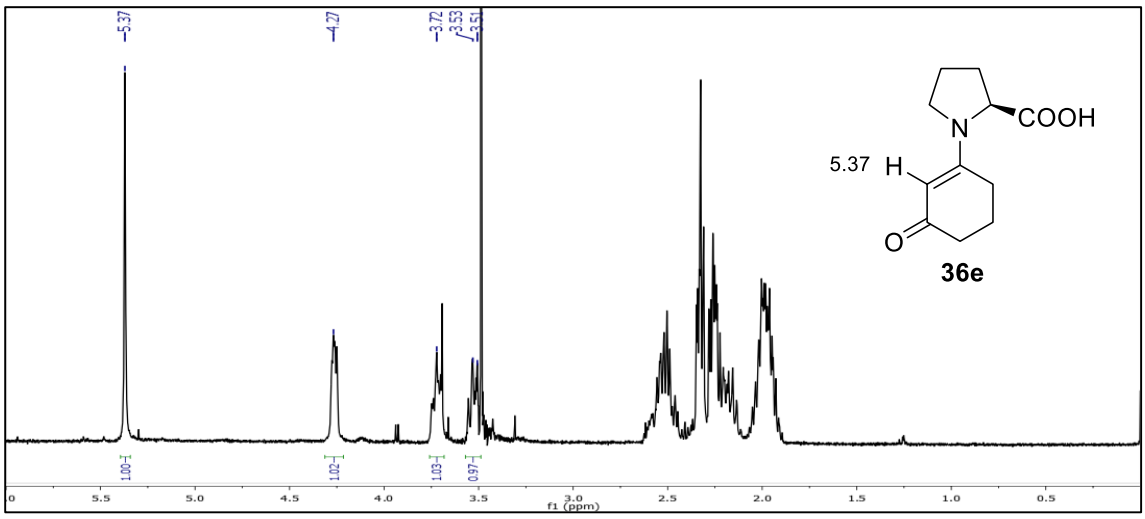
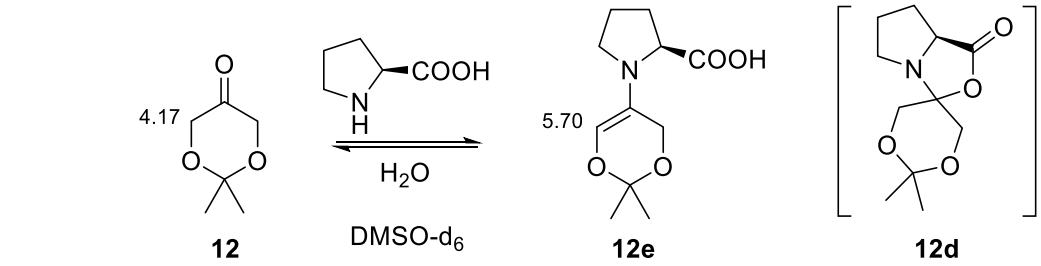


Fig 102. Espectre de RMN de ^{1}H de l'enamina **36e**.

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**12**) és una cetona cíclica que també vam examinar. L'estructura de sis baules és similar a la de la ciclohexanona, però els oxígens en la posició β al carbonil de **12** afavoreixen la formació d'enamina tal com s'ha demostrat en mesurar les constants d'equilibri amb el catalitzador **1**. Recordem que, tal i com es va discutir en el bloc 1.2, la constant d'equilibri de formació de **12a**, emprant el catalitzador **1**, té un valor de 75 aproximadament en DMSO-d_6. Aquesta preferència de la dioxanona **12** a donar enamina es confirma en la reacció de **12** amb prolina en DMSO-d_6 on es va observar majoritàriament la formació de **12e** (Fig 103), a diferència de la ciclohexanona, la ciclopentanona o l'acetona. L'efecte dels oxígens afavoreix la formació del hemiaminal i l'enamina envers l'oxazolidinona (segons hem pogut confirmar per càlculs B3LYP, M06-2X i MP2). De fet, la dioxanona **12** ha estat utilitzada en reaccions aldòliques catalitzades per prolina sobre aldehids quirals substituïts en posició α, on l'enamina **12e** té un paper clau com a nucleòfil.[32,33]



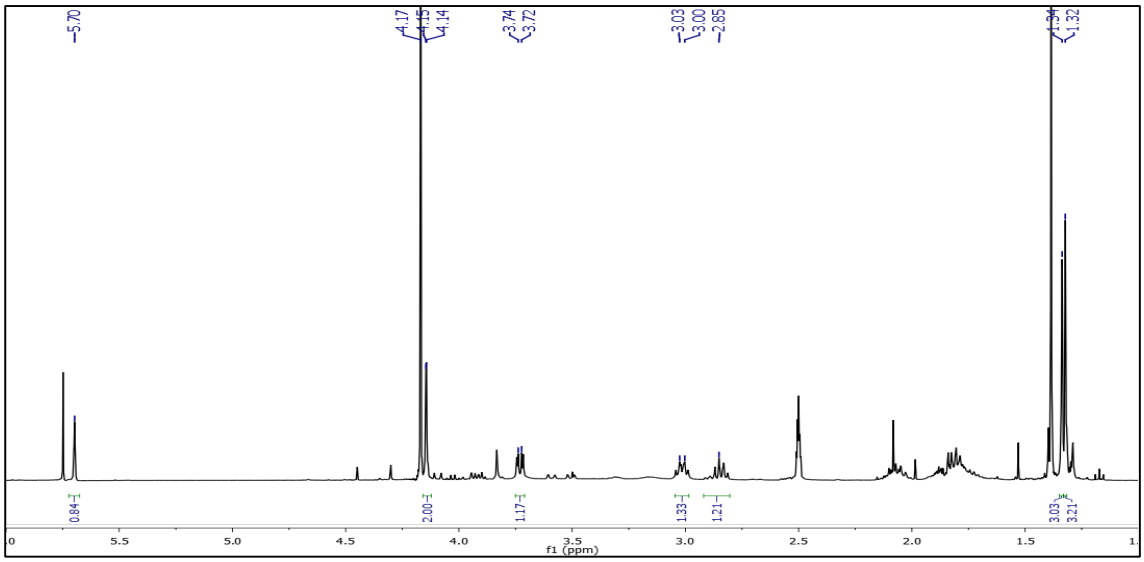


Fig 103. Espectre de RMN de ^{1}H de l'enamina **12e**.

1.3.5. Discussió de resultats i conclusions

En resum, hem posat de manifest la tendència a formar oxazolidinona i/o enamina de diferents aldehids i cetones amb prolina en DMSO-d_6, mitjançant espectroscòpia de RMN (Fig 104).[34] S'ha demostrat que els α-sililoxi i α-alcoxi aldehids quirals i derivats tenen una gran tendència a formar oxazolidinona (només *exo*) amb prolina, reduint la capacitat de formació d'enamina i evitant la racemització del centre en α. S'ha demostrat, també, que la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, tan emprada en reaccions aldòliques catalitzades per prolina, té una gran tendència a formar enamina, a diferència d'altres cetones cícliques. La comparativa entre quins grups afavoreixen la formació d'oxazolidinona o enamina ha estat establerta, doncs, per primer cop en aquesta Tesi.

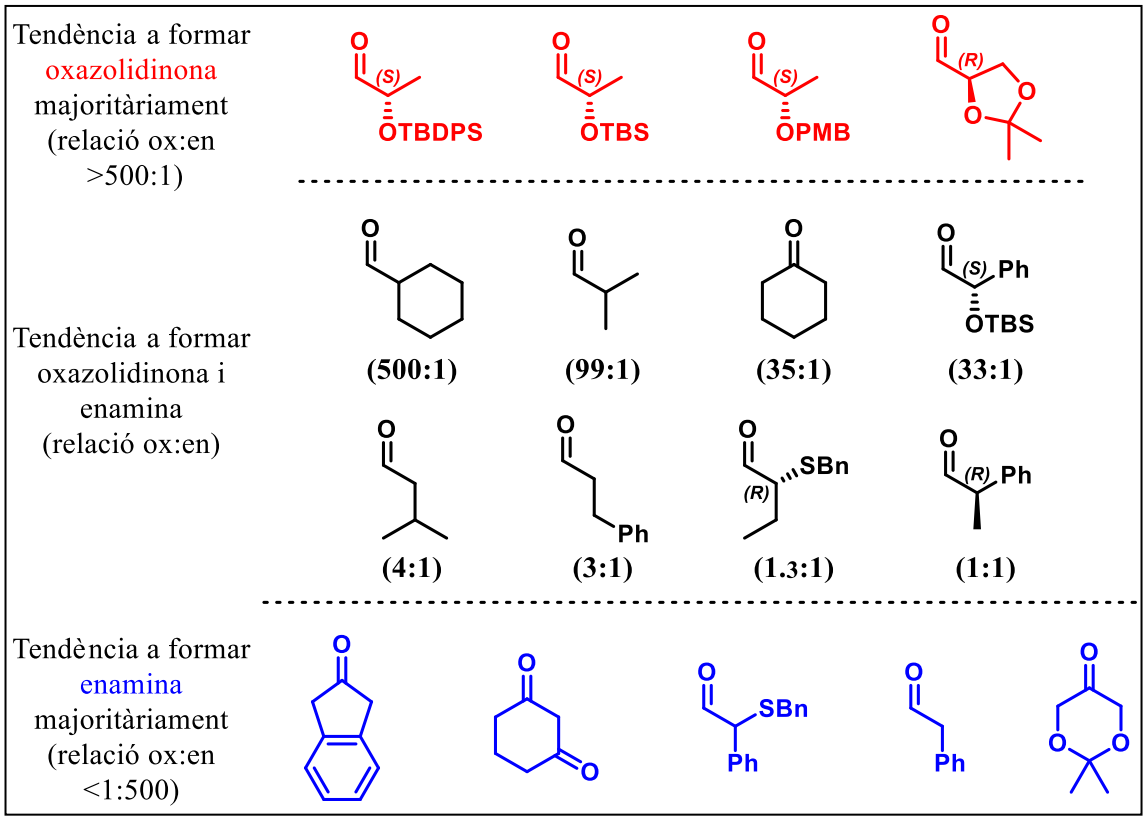


Fig 104. Relació oxazolidinona/enamina dels diferents aldehids i cetones en la reacció de condensació amb prolina en DMSO-d_6.

1.4. Reaccions aldòliques de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona amb aldehids α-substituïts catalitzades per prolina

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**12**) és una cetona cíclica àmpliament utilitzada en organocatàlisi com a nucleòfil (via la seva enamina) en reaccions catalitzades per prolina. Aquesta cetona ha estat emprada en reaccions d'addicions de Michael sobre nitroolefines,[29] en reaccions de Mannich[35] i en reaccions d'alquilació en posició α utilitzant hidrazones quirals.[28] No obstant això, la dioxanona **12** té un paper més important com a material de partida en la preparació de poliols i sucres mitjançant la reacció aldòlica catalitzada per prolina.[30,33,36] La cetona **12** actuaria com a un anàleg de la 1,3-dihidroxiacetona en la reacció aldòlica introduint 4 o més grups alcohols (tenint en compte la reducció del grup carbonil) en el producte de reacció aldòlica depenent de l'aldehid de partida emprat (Fig 105).

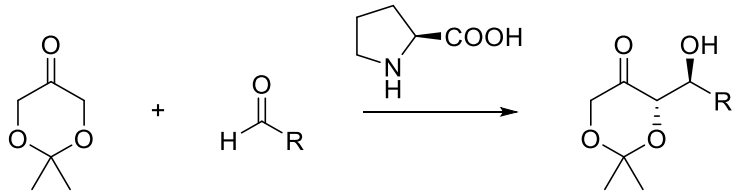


Fig 105. Reacció aldòlica catalitzada per prolina emprant la dioxanona **12**.

En el context de l'estudi de formació d'oxazolidinones i/o enamines d'aldehids amb estereocentres en α amb prolina,[34] trobem que la dioxanona **12** s'ha emprat en reaccions aldòliques amb diferents α-sililoxi i α-alcoxi aldehids derivats. L'aldehid quiral **31**, derivat del gliceraldehid, que, com hem vist en el bloc 1.3, forma una gran quantitat d'oxazolidinona **31d** amb prolina, s'ha utilitzat com acceptor en la reacció aldòlica amb la dioxanona **12** en diferents treballs (Fig 106).[35,37–39]

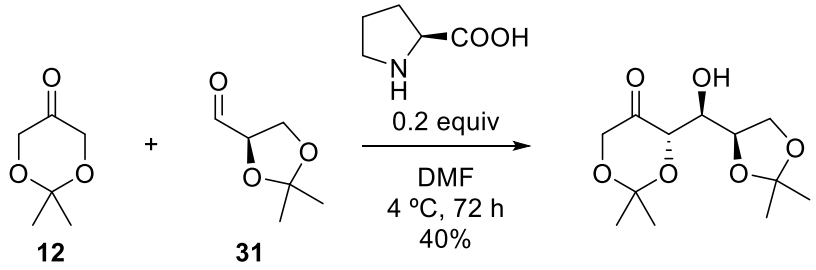


Fig 106. Reacció aldòlica de **12** amb **31** catalitzada per prolina.[37]

La bibliografia indica que aquestes reaccions transcorren amb rendiments de moderats a bons (40-76%) depenent de l'enantiòmer de la prolina utilitzat però a temps massa llargs (entre 3 i 6 dies de reacció). No obstant això, l'estereoselectivitat de la reacció és molt bona i només s'observa un únic producte de reacció.

L'aldehid de Garner, **25**, també s'ha utilitzat com a acceptor en el grup de Enders.[38] De la mateixa forma, els resultats *matched* i *mismatched* de la reacció aldòlica amb prolina depenen de l'enantiòmer del catalitzador emprat i els rendiments varien de 31% a 80% segons si s'usa D o L-prolina, respectivament (Fig 107). La reacció es perllonga 6 dies amb **12** i **25** en quantitats equimolars.

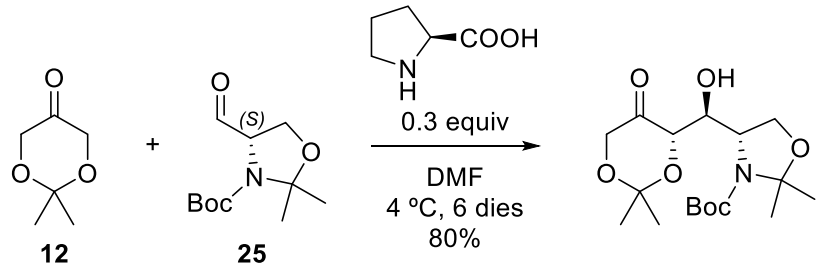


Fig 107. Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina.

Un altre exemple de reacció aldòlica entre **12** i un aldehid quiral substituït (amb un grup TBSO en posició α) fou dut a terme per Hanessian i col·laboradors. L'aldehid emprat a la reacció té la mateixa estructura que l'aldehid quiral **24**, que mostrava una gran tendència a formar oxazolidinona (**24d**) amb prolina sense racemització, on el grup metil s'ha substituït per una cadena alifàtica (Fig 108). El rendiment de la reacció va ser moderat (60%), tot i que es van utilitzar 5 equivalents de la cetona i la reacció es va perllongar 3 dies. Ara bé, el producte de reacció només era un únic estereoisòmer.

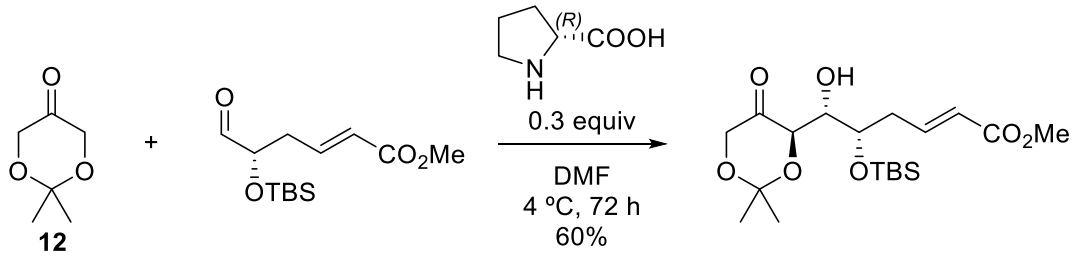


Fig 108. Reacció aldòlica catalitzada per D-prolina.

Tal com s'ha explicat anteriorment, hem fet servir l'aldehid **32** en l'estudi de la formació d'oxazolidinones i/o enamines, havent observat una relació d'oxazolidinona-enamina de 33:1, amb prolina. La reacció aldòlica catalitzada per prolina entre **12** i

l'enantiòmer de **32** (*ent*-**32**) fou estudiada pel grup d'Enders.[32] La diastereoselectivitat observada és 95:5 emprant 5 equivalents de **12** (Fig 109). L'aparició del diastereòmer minoritari, separable per cromatografia, s'explicaria per la racemització de l'aldehid en presència de prolina durant la reacció.

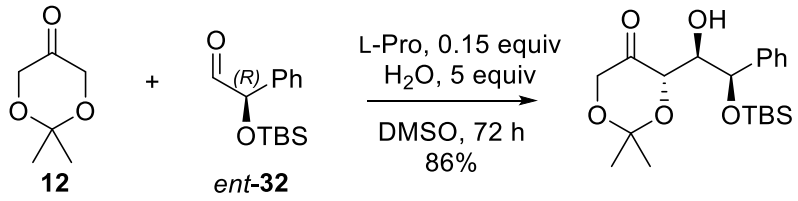


Fig 109. Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina on s'observa una *dr* 95:5.

Altres exemples de reaccions aldòliques catalitzades per prolina emprant la dioxanona **12** i aldehids quirals amb substituents α-sililoxi i α-alcoxi s'han dut a terme pels grups de Barbas,[39,40] Fernández-Mayoralas,[41–43] Majewski,[44] Jørgensen,[45] Jarosz[46,47] i Gamenara,[48] i col·laboradors. Els aldehids utilitzats en aquests treballs es mostren en la següent figura:

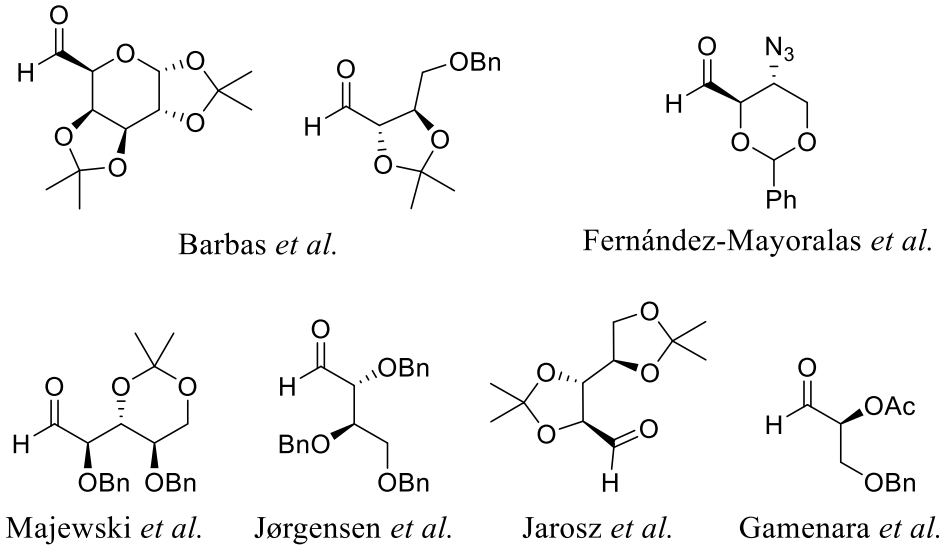
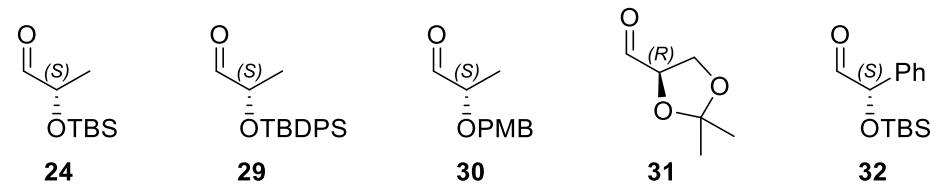


Fig 110. Aldehids quirals amb substituents alcoxi en posició α utilitzats en reaccions aldòliques amb la dioxanona **12** en catàlisi per prolina.

Tenint en compte els nostres treballs sobre la formació d'oxazolidinones i/o enamines d'aldehids i cetones en la reacció de condensació amb prolina en DMSO-d_6,[34] els aldehids quirals α-substituïts **24**, **29**, **30** i **31** són ideals per dur a terme la reacció aldòlica catalitzada per prolina amb la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, **12** (Fig 111), perquè no tendeixen a formar enamines.



24 **29** **30** **31** **32**

----------(relació ox:en >500:1)---------- **(33:1)**

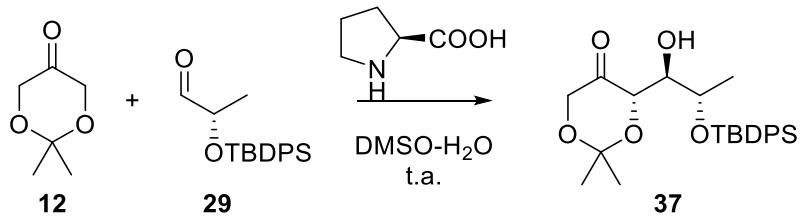
Fig 111. Aldehids quirals amb substituents alcoxi i sililoxi en posició α. Relació de formació oxazolidinona/enamina amb prolina en DMSO.

L'aldehid **32** té una lleugera tendència a formar enamina que fa racemitzar el centre en α de l'aldehid en la reacció aldòlica amb la dioxanona **12** en presència de prolina, tal com van reportar Enders i col·laboradors.[32] Les condicions de reacció en DMSO en presència d'aigua (5 equivalents) van donar excel·lents rendiments en 3 dies de reacció, en contrast amb altres rendiments obtinguts per a reaccions aldòliques amb DMF com a dissolvent. De la mateixa forma, la mescla DMSO-H_2O ha estat descrita per a la reacció aldòlica de l'aldehid **31** amb la dioxanona **12** en presència de D/L-prolina,[35] on s'obtingué un únic estereoisòmer amb rendiments notables (68-74%).

Els aldehids **24**, **29** i **30** no han estat estudiats fins al moment en la reacció aldòlica catalitzada per prolina. Aquests aldehids quirals no racemitzen en presència de prolina, la qual cosa els fa adequats com a acceptors. En la present Tesi s'han estudiat la reacció aldòlica d'aquests aldehids amb **12**. Cal destacar, però, que la reacció de l'aldehid **29** amb la dioxanona **12** ha estat aplicada a la Tesi Doctoral de Enric Llàcer, en la preparació de l'aminosucre L-micosamina present en l'estructura de les Fluvirucines B_{2-5}.[49] En la present Tesi, s'ha volgut estudiar més àmpliament les condicions d'aquesta reacció a fi d'obtenir l'aldol **37**.

1.4.1. Optimització de les condicions de la reacció entre 12 i 29.

Inicialment, vam treballa amb 3 equivalents de cetona, seguint les condicions de la Tesi de E. Llàcer, però sense aigua. La quantitat de L-prolina necessària va ser 0.3 equivalents ja que amb menys quantitat de catalitzador disminuïa dràsticament el rendiment de la reacció. L'addició d'aigua va resultar crucial per accelerar la reacció, essent de 5 a 25 equivalents d'aigua els necessaris per aconseguir uns rendiments superiors a 84% durant 15 h de reacció. A més a més, només es va observar un únic diastereòmer de **37** per RMN. Altres catalitzadors, com ara el catalitzador de Jørgensen-Hayashi, no van mostrar activitat catalítica en la reacció aldòlica assajada (Fig 112).



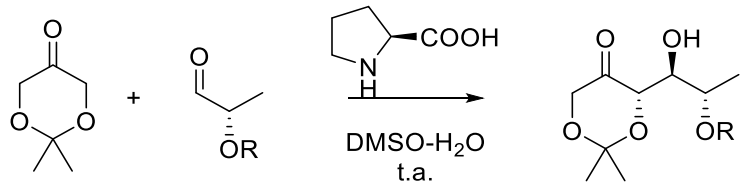
12 **29** **37**

Entrada	*Equiv 12*	*Equiv Pro*	*Equiv. H_2O*	*Temps*	*Rendiment*
1	1.2	0.3	0	15 h	23%
2	1.5	0.3	0	15 h	42% [a)]
3	2	0.3	0	36 h	43%
4	3	0.3	0	15 h	44%
5	3	0.1	1	15 h	10%
6	3	0.3	1	15 h	72%
7	3	0.3	2	15 h	81%
8	3	0.3	5	15 h	84%
9	3	0.3	10	15 h	> 90% [b)]
10	3	0.3	15	15 h	> 90% [b)]
11	3	0.3	25	15 h	**86%**
12	3	0.3	55	15 h	37%

Fig 112. Reacció aldòlica entre **12** i **29** catalitzada per L-prolina, en 1 ml de DMSO (0.2 M) a temperatura ambient. [a)] La reacció es va dur a terme a una concentració 0.5 M. [b)] El rendiment s'ha determinat per RMN de ^{1}H.

1.4.2. Reaccions aldòliques de 12 amb 24 i 30.

Els aldehids **24** i **30** també es van assajar en la reacció aldòlica catalitzada per prolina amb la dioxanona **12** (Fig 113). Les condicions de reacció utilitzades en el cas de l'aldehid **29** es van fer servir com a model: 3 equivalents de **12**, 0.3 equivalents de L-prolina, 25 equivalents d'aigua i 15 h de reacció. Els equivalents d'aigua es van ajustar a un valor de 14 equivalents per tal de millorar els rendiments obtinguts. Es va observar per RMN de ^{1}H un únic diastereòmer de l'aldol **38**. No obstant això, el rendiment de la reacció aldòlica amb l'aldehid **24** no va superar el 67%, tot recuperant aldehid de partida sense reaccionar. De la mateixa forma, el rendiment de la reacció amb l'aldehid **30** és del 51%, lluny del 86% obtingut en el cas de l'aldehid **24**. Vam haver d'allargar els temps de reacció a 40 h per tal d'aconseguir conversions del 100% (resultats no indicats a la taula, per tal de simplificar). De nou es va observar per RMN de ^{1}H un únic diastereòmer de l'aldol **39**.



12 **24, 30** **38, 39**

Aldehid	*Equiv 12*	*Equiv Pro*	*Equiv H_2O*	*Temps*	*Rendiment*
24	3	0.3	25	15 h	60%
24	3	0.3	14	15 h	51% [a)]
24	3	0.3	14	15 h	**67%**
24	1	0.3	0	15 h	16%
24	1	1	25	15 h	40%
30	3	0.3	25	15 h	51%

Fig 113. Reacció aldòlica entre **12** i **24** o **30** catalitzada per L-prolina, en 1 mL de DMSO (0.2 M) a temperatura ambient. [a)] La reacció es va dur a terme a una concentració 0.4 M.

L'obtenció dels aldols **37**, **38** i **39** demostra que els aldehids quirals **24**, **29** i **30** són uns bons acceptors en la reacció aldòlica. L'absència d'epimerització del centre en α del aldehids amb prolina explica l'alta diastereoselectivitat observada (> 97:3) per RMN de ^{1}H.

1.4.3. Seguiment de la reacció aldòlica per RMN.

Per profunditzar en la reacció aldòlica assajada, es va seguir per RMN de ^{1}H durant 48 h la reacció aldòlica entre l'aldehid **29** i la dioxanona **12** catalitzada per L-prolina. Les condicions foren: 3 equivalents de cetona, 1 equivalent d'aldehid i 0.3 equivalents de prolina (entrada 10, Fig 112). Es van assajar dos experiments; un amb 25 equivalents de D_2O i, l'altre, sense aigua.

En condicions anhidres, es va observar inicialment la formació de l'oxazolidinona **29d**, amb un desplaçament de 4.98 ppm (doblet), característic del metí N,O-CH de l'oxazolidinona. El senyal de l'aldehid **29**, en excés respecte a la prolina afegida, té un desplaçament químic de 9.55 ppm (doblet); el senyal de la dioxanona **12**, en excés respecte a l'aldehid, té un valor de 4.17 ppm (singulet, Fig 114). L'enamina de la dioxanona, **12e**, no es va observar per RMN de ^{1}H en les condicions assajades pel fet que la prolina és tota en forma d'oxazolidinona **29d**.

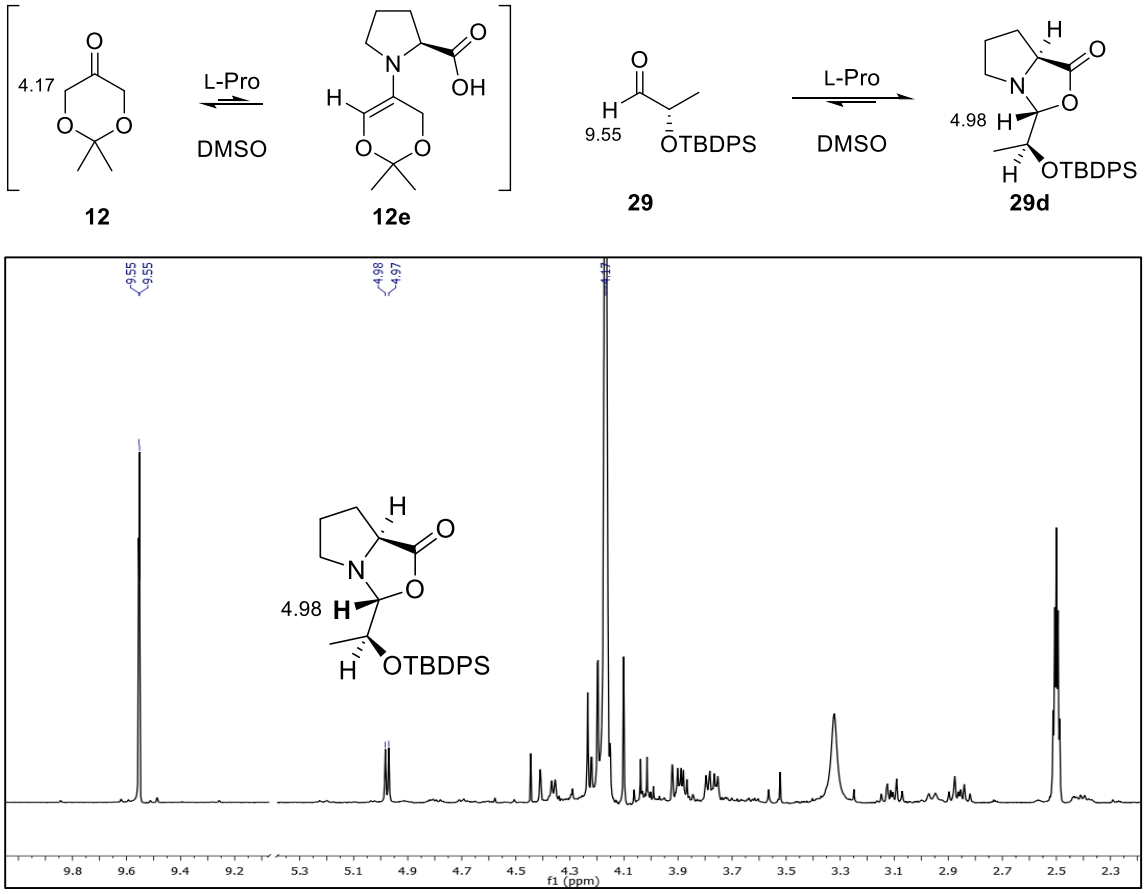


Fig 114. Espectre parcial de RMN de ^{1}H a l'inici de la reacció aldòlica catalitzada per prolina entre **12** i **29**, en DMSO-d_6. Formació majoritària de l'oxazolidinona **29d**.

La reacció en condicions anhidres es va seguir per RMN de ^{1}H durant 48 h (Fig 115). Es va observar la desaparició gradual de l'oxazolidinona **29d** i l'aparició d'una espècie amb un desplaçament químic de 5.24 ppm (Fig 116). Però, l'aldehid de partida romanent no va reaccionar totalment, la qual cosa indica un rendiment baix de la reacció (entrada 4, Fig 112). L'adducte entre el producte de reacció i el catalitzador necessita aigua per poder hidrolitzar-se i regenerar el catalitzador lliure. Tot i això, l'espècie observada a 5.24 ppm va correspondre a l'alcohol de l'aldol **37** lliure.

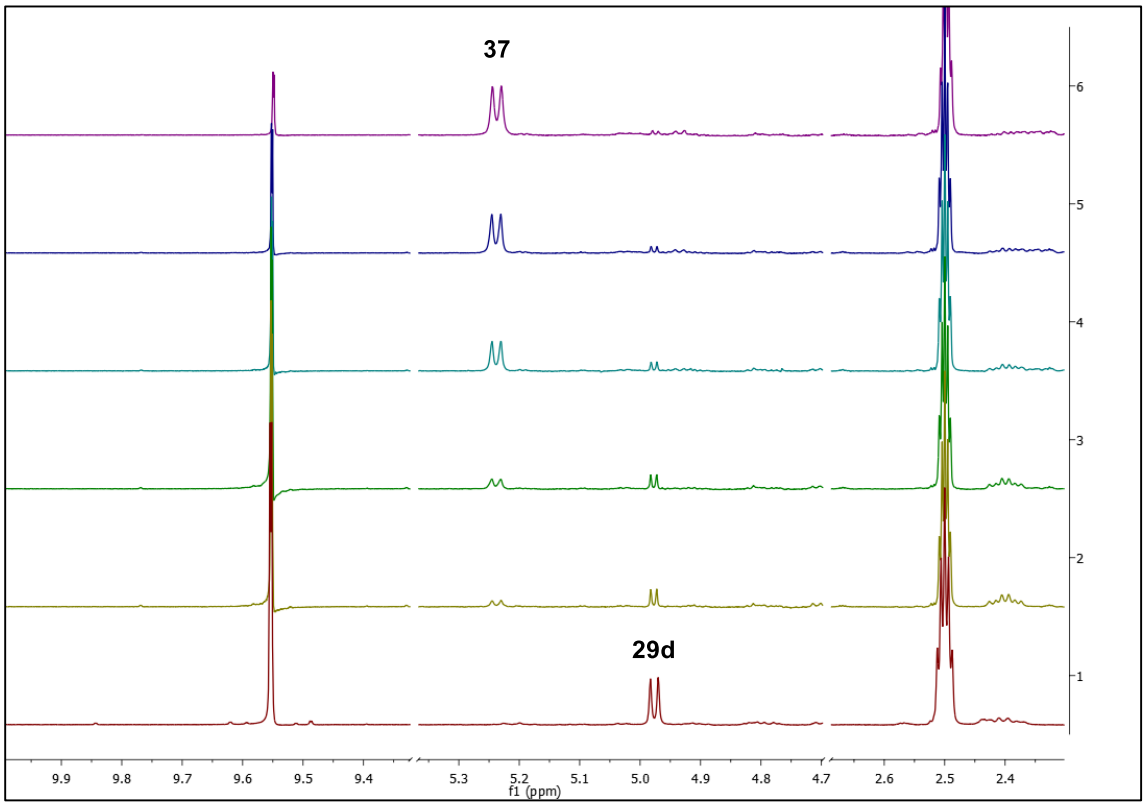


Fig 115. Espectres apilats, de baix a dalt, de la reacció aldòlica anterior en absència d'aigua durant 48 h. **1**. 10 min. **2**. 4 h. **3**. 8 h. **4**. 24 h. **5**. 43 h. **6**. 48 h.

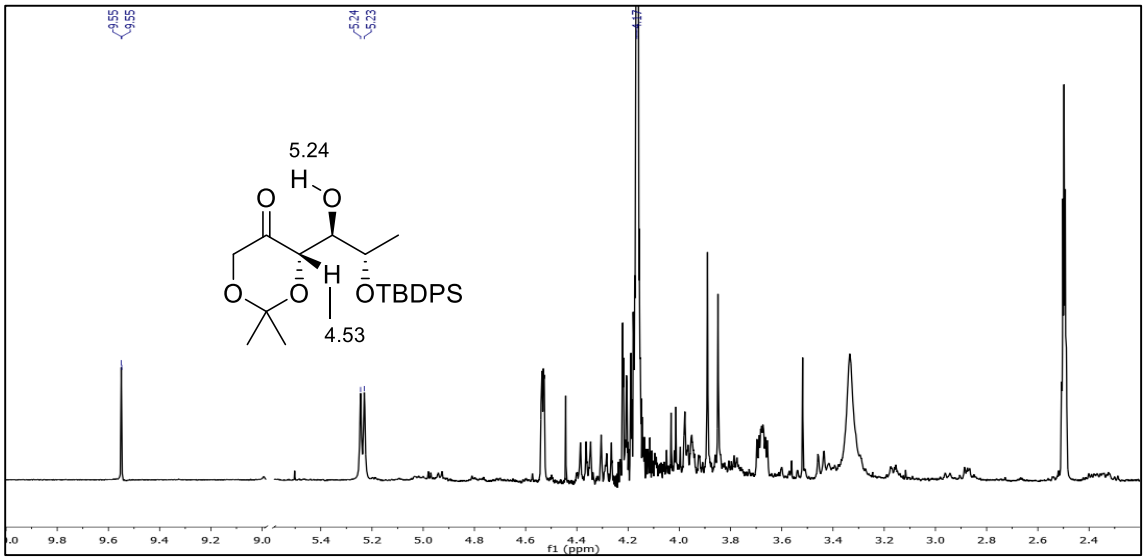
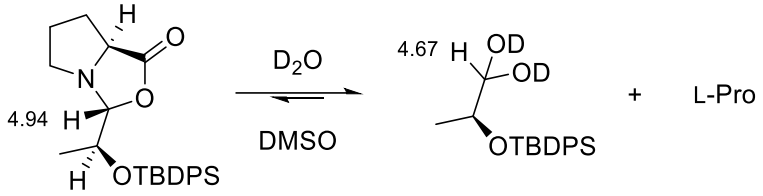


Fig 116. Espectre de RMN de ^{1}H final de la reacció aldòlica entre **12** i **29** catalitzada per prolina, en absència d'aigua, en DMSO-d_6.

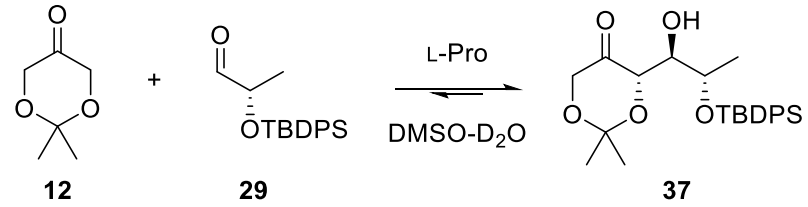
D'altra banda, el seguiment de la reacció aldòlica en DMSO-D_2O, inicialment, va mostrar la formació de l'oxazolidinona **29d** de forma minoritària. En canvi, es va observar un pic majoritari a 4.67 ppm corresponent a l'hidrat de **29**, conseqüència de l'excés d'aigua en el medi (Fig 117).



29d

Fig 117. Equilibri desplaçat cap a la formació de l'hidrat en afegir D_2O.

L'evolució de la reacció va confirmar la formació del producte, l'aldol **37** (senyal característic a 4.51 ppm, en DMSO-D_2O), alhora que disminuïen les espècies oxazolidinona **29d** (4.94 ppm, en DMSO-D_2O), hidrat de **29** (4.67 ppm, en DMSO-D_2O) i aldehid **29** (9.51 ppm, en DMSO-D_2O). La desaparició total de l'aldehid posa de manifest la conversió total de la reacció. A continuació es mostren els espectres de la reacció aldòlica estudiada, al llarg del temps:



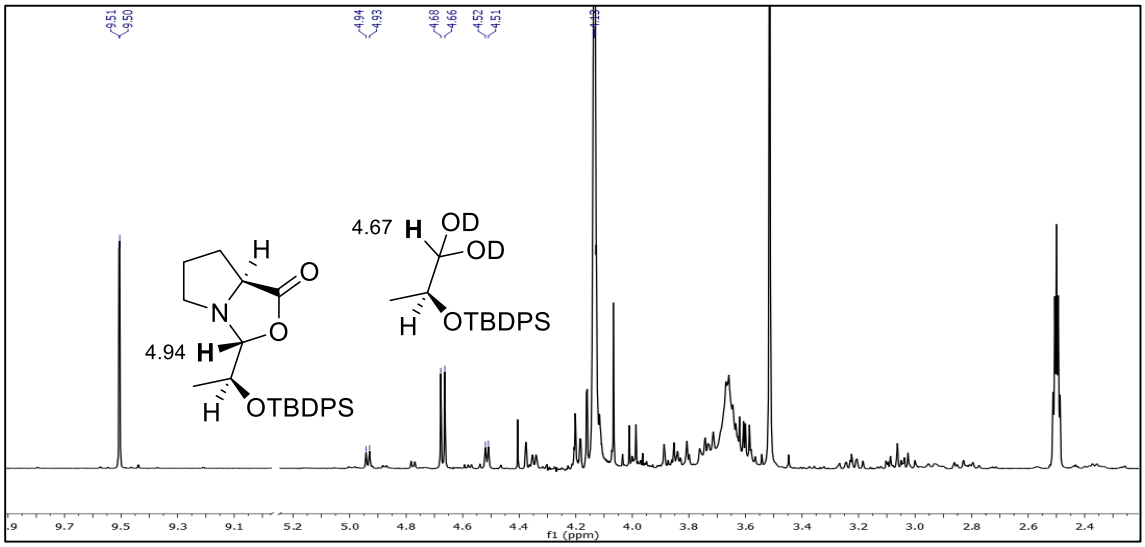


Fig 118. Espectre parcial de RMN de ^{1}H inicial de la reacció aldòlica catalitzada per prolina entre **12** i **29**, en DMSO-d_6/D_2O.

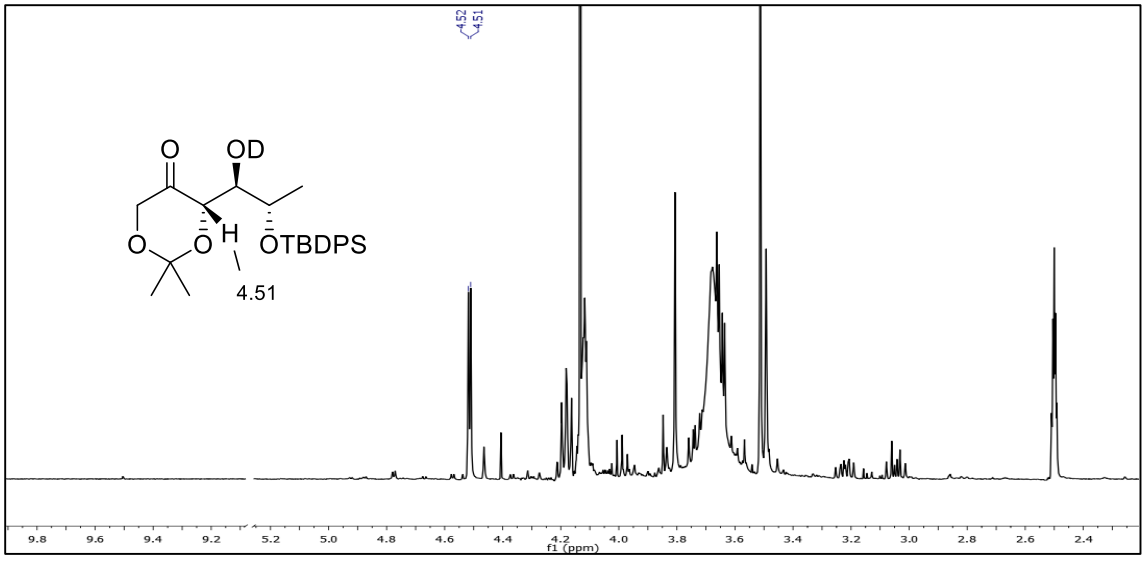


Fig 119. Espectre de RMN de ^{1}H final de la reacció aldòlica catalitzada per prolina entre **12** i **29**, en DMSO-d_6/D_2O. Formació de l'aldol **37** (4.51 ppm, en DMSO-D_2O).

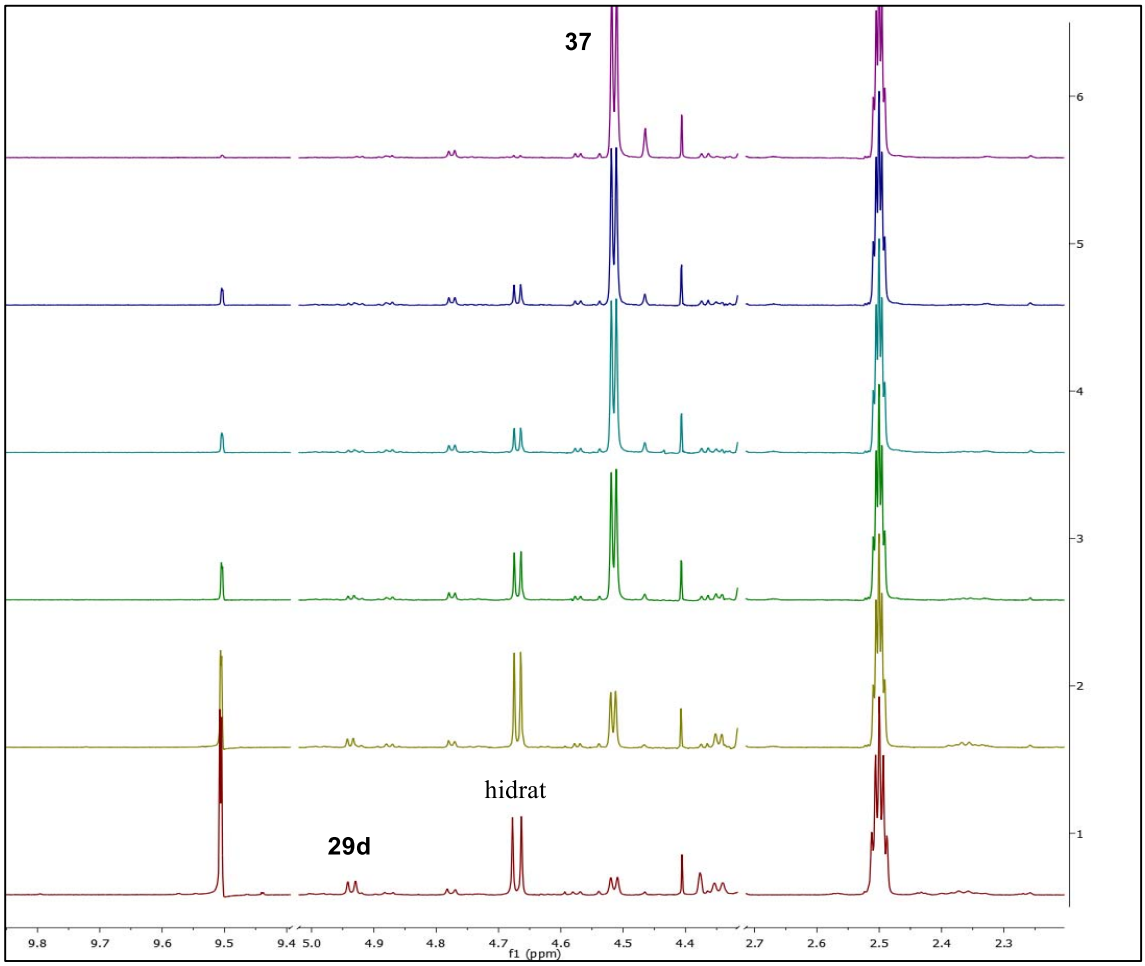


Fig 120. Espectres parcials de RMN de ^{1}H apilats, de baix a dalt, de la monitorització de la reacció aldòlica en presència d'aigua deuterada (25 equivalents) durant 48 h. **1**. 10 min. **2**. 1 h. **3**. 4 h. **4**. 7 h. **5**. 8 h. **6**. 23 h.

1.4.4. Discussió dels resultats i conclusions.

La presència d'aigua en la reacció aldòlica catalitzada per prolina és necessària per diferents motius. D'una banda, l'aigua intervé en l'equilibri oxazolidinona-aldehid/hidrat afavorint la hidròlisi de l'oxazolidinona a prolina i aldehid lliure en el cicle catalític (Fig 121). D'altra banda, l'aigua hidrolitza l'adducte aldol-prolina (oxazolidinona final) tot alliberant el producte desitjat i regenerant el catalitzador. Un excés indiscriminat d'aigua en el medi és contraindicat perquè totes les espècies actives s'hidrolitzen massa, especialment l'enamina.

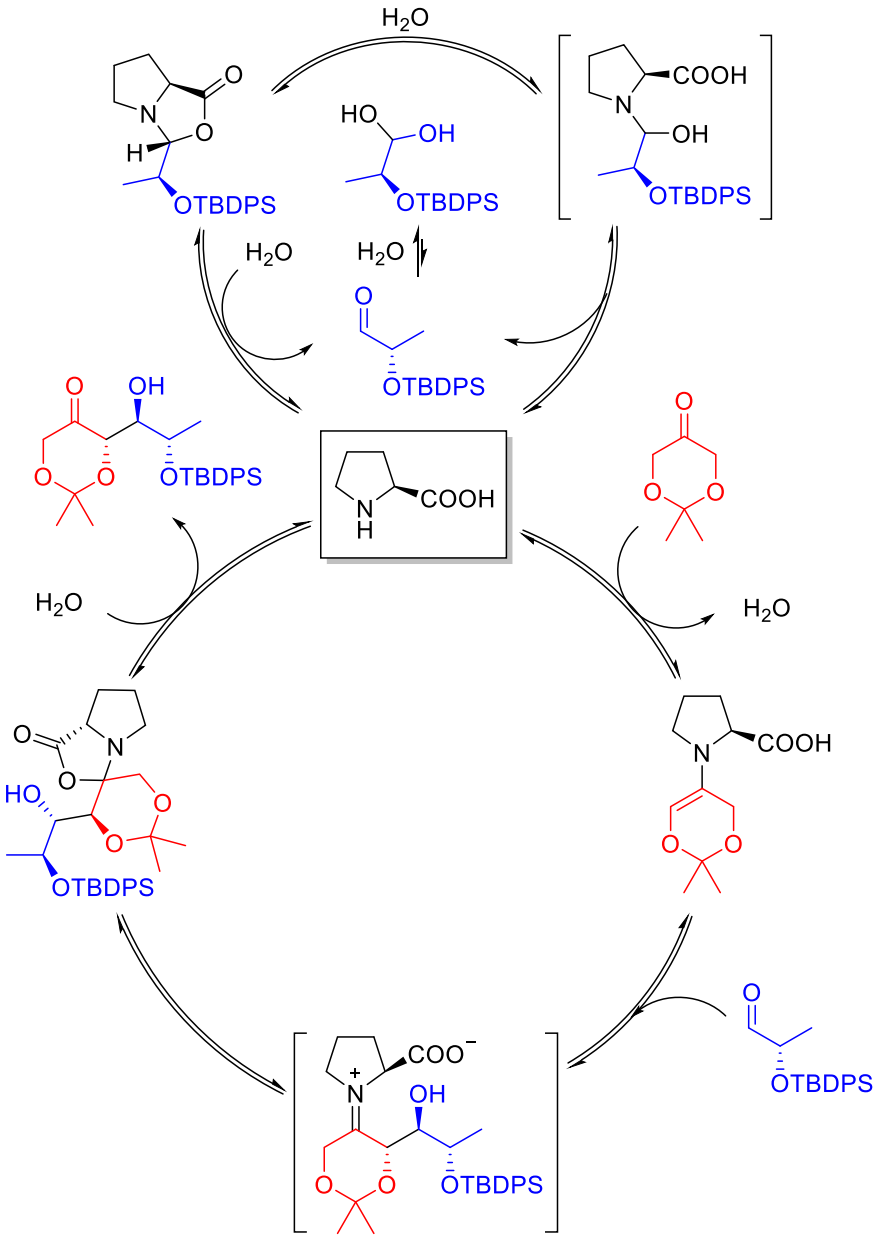


Fig 121. Cicle catalític de la reacció aldòlica catalitzada per prolina.

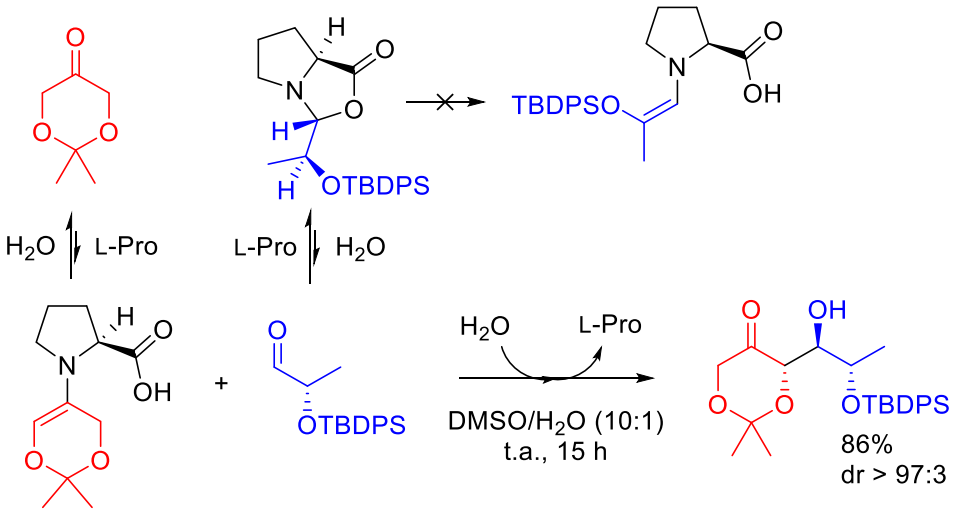


Fig 122. Esquema de la reacció aldòlica segons les espècies intermèdies que intervenen.

En resum, hem estudiat la reacció aldòlica catalitzada per L-prolina entre la dioxanona **12** i els aldehids substituïts en la posició α **24**, **29** i **30**, en DMSO-d_6. Els equivalents d'aigua afegits han estat optimitzats en el cas de l'aldehid **29**, essent entre 5 i 25 equivalents d'aigua els necessaris per obtenir conversions totals. S'han caracteritzat els intermedis de reacció per a aquesta reacció aldòlica mitjançant el seguiment de la reacció per RMN de ^{1}H en DMSO-d_6. La reacció aldòlica no té conversions totals en absència d'aigua tal com s'ha observat per RMN de ^{1}H. Això és així perquè l'oxazolidinona de l'adducte de reacció, **37d**, no s'hidrolitza tan fàcilment per falta d'aigua en el medi i, d'altra banda, la prolina roman "raptada" en forma d'oxazolidinona de l'aldehid. A més a més, l'obtenció de l'aldol com a únic diastereòmer de la reacció posa de manifest que el mètode és potent per a la preparació de poliols. Això és degut, en part, a la formació de l'oxazolidinona de l'aldehid sense passar per la seva enamina, propensa a equilibrar-se (*Z*/*E*) tot racemitzant el centre en α de l'aldehid, tal com s'ha demostrat en la present Tesi.

1.5. Resum i conclusions

1. Tendència relativa a formar enamines de diferents aldehids i cetones

S'ha treballat en l'estudi per RMN de ^{1}H de diverses espècies que estan implicades en reaccions organocatalítiques. L'equilibri entre compostos carbonílics i les seves enamines ha estat estudiat per RMN de ^{1}H en DMSO-d_6. La utilització del (*S*)-prolinol protegit en forma de TBDPS (**1**) ens ha permès comparar diferents substrats. S'ha establert una escala sobre la tendència de aldehids i cetones a formar enamines per mitjà de reaccions d'intercanvi per parelles (Fig 123 i Fig 124).

Les constants d'equilibri van ser determinades per la integració dels senyals corresponents per RMN de ^{1}H. Les enamines més estables són aquelles que estan conjugades amb un anell aromàtic. Les enamines de les cetones tipus 1,3-dioxan-5-ona són sorprenentment estables. Les cetones alifàtiques mostren una baixa tendència a formar enamines (Fig 125).[31]

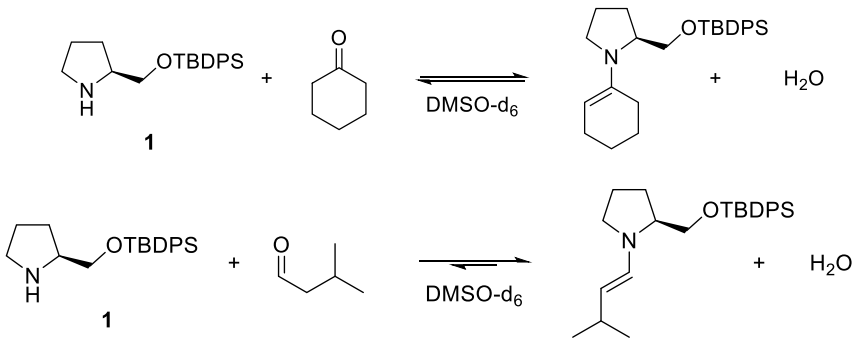


Fig 123. Formació d'enamines en DMSO-d_6.

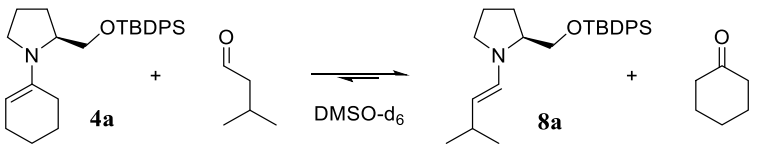


Fig 124. Intercanvi d'enamines per parelles.

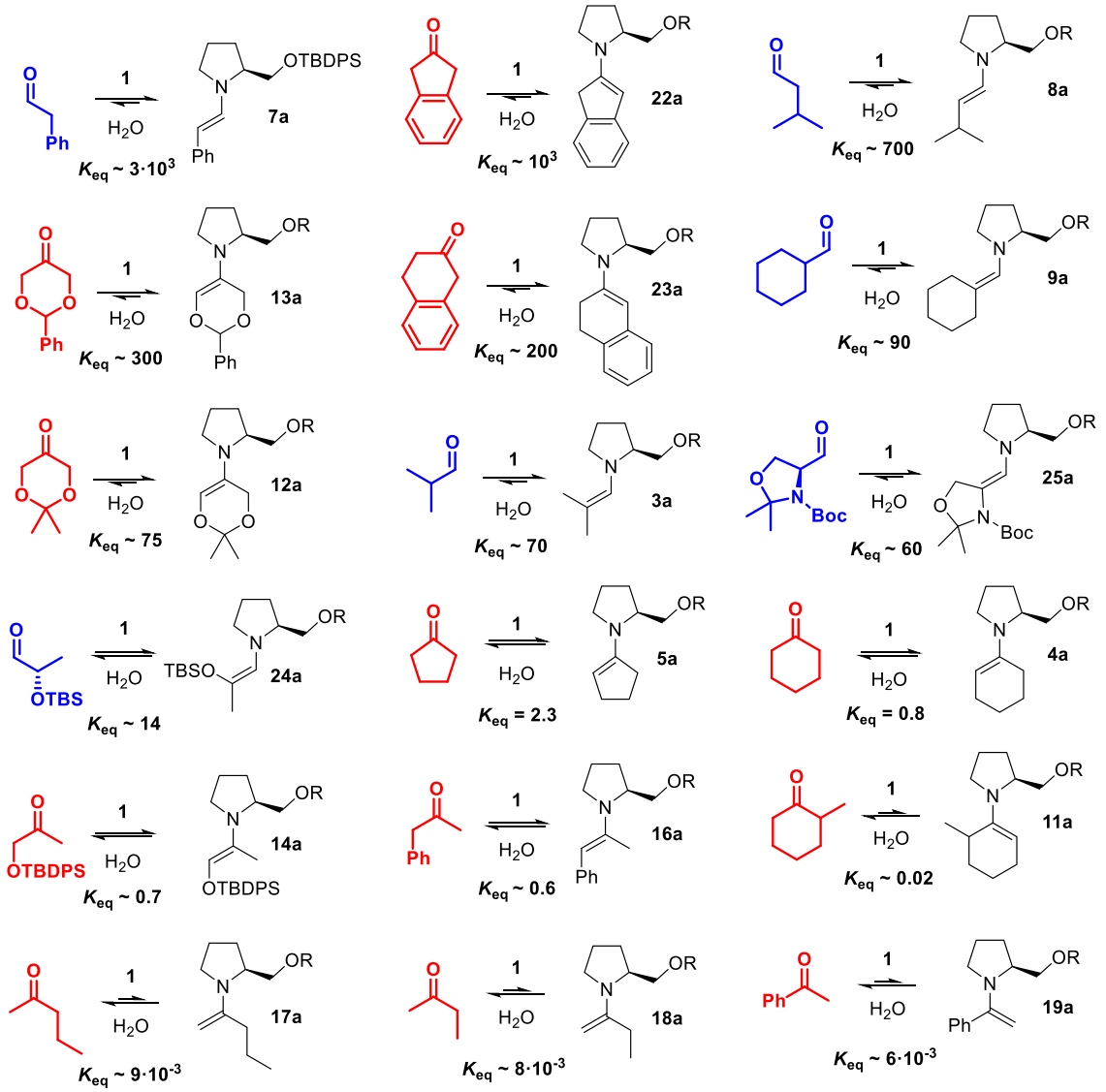


Fig 125. Escala relativa de la tendència a formar enamines, R = TBDPS.

2. Oxazolidinones i enamines de L-*prolina*

Hem estudiat la capacitat de la prolina ((*S*)-Pro, L-Pro, Pro) per formar enamines i/o oxazolidinones en DMSO-d_6. Els aldehids α-*O*-substituïts amb Pro només donen oxazolidinones, mentre que els aldehids lineals donen enamines i oxazolidinones i les enamines predominen quan el grup enamino està conjugat (amb un anell aromàtic, per exemple, Fig 126).

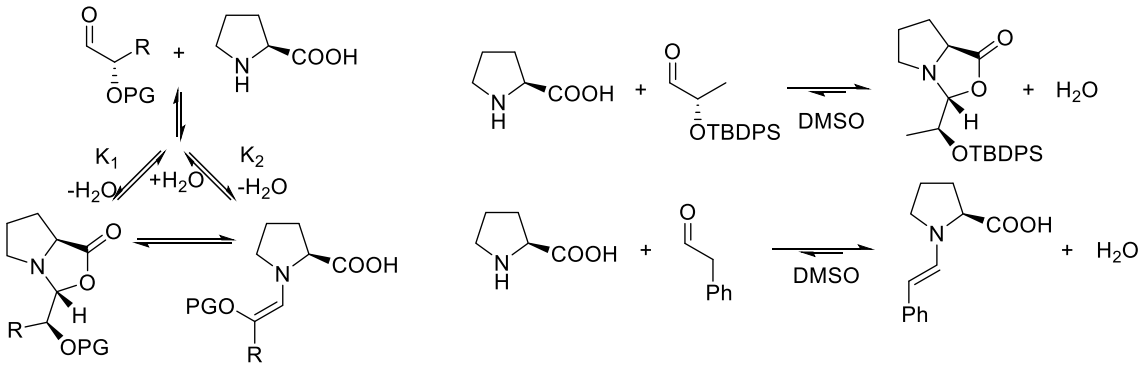


Fig 126. Formació d'oxazolidinones i/o enamines amb Pro.

S'ha demostrat que els aldehids quirals α-sililoxi i α-alcoxi derivats tenen una gran tendència a formar oxazolidinona (*exo*) amb prolina, reduint la capacitat de formació d'enamina i evitant la racemització del centre en α. S'ha demostrat, també, que la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona, tan emprada en reaccions aldòliques catalitzades per prolina, té una gran tendència a formar enamina, a diferència d'altres cetones cícliques. Gràcies a aquest treball, ha quedat definitivament extablert quins grups afavoreixen la formació d'oxazolidinona i quins la d'enamina.[34]

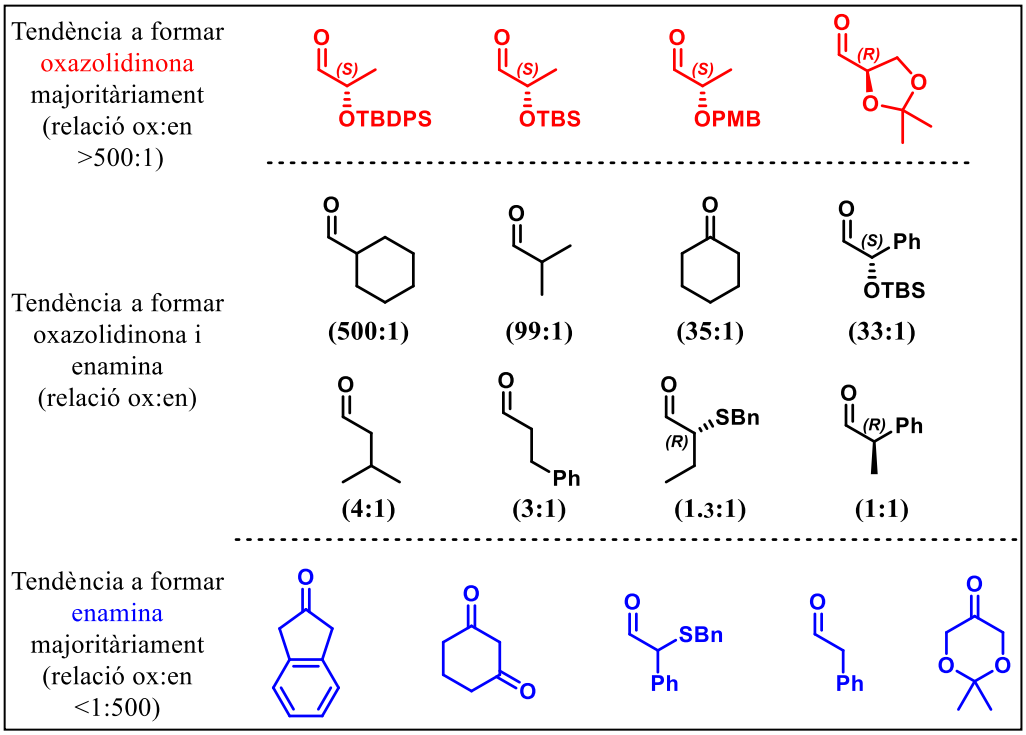
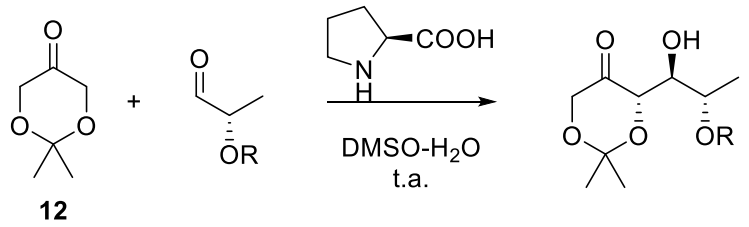


Fig 127. Relació oxazolidinona/enamina dels diferents aldehids i cetones en la reacció de condensació amb prolina en DMSO-d_6.

3. Reaccions aldòliques de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona i aldehids α-substituïts catalitzades per prolina

Degut al fet que la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (dioxanona **12**) és una cetona cíclica àmpliament utilitzada en organocatàlisi com a nucleòfil (via la seva enamina) en reaccions catalitzades per prolina i tenint en compte el nostre treball sobre formació d'oxazolidinones i/o enamines amb prolina, s'ha estudiat la reacció aldòlica catalitzada per prolina de **12** amb diferents aldehids α-substituïts (Fig 128).



R	*Equiv 12*	*Equiv Pro*	*Equiv H_2O*	*Temps*	*Rendiment*
TBDPS	3	0.3	25	15 h	**86%**
PMB	3	0.3	25	15 h	**51%**
TBS	3	0.3	14	15 h	**67%**

Fig 128. Rendiments de la reacció aldòlica catalitzada per prolina entre **12** i aldehids α-substituïts.

La reacció aldòlica no té conversions totals en absència d'aigua tal com s'observa en la reacció monitoritzada per RMN de ^{1}H, essent entre 5 i 25 equivalents d'aigua els necessaris per obtenir conversions totals. Això pot ser així perquè l'oxazolidinona de l'adducte de reacció no s'hidrolitza tan fàcilment si hi ha poca aigua en el medi i, sobretot, perquè la prolina roman "raptada" en forma d'oxazolidinona de l'aldehid. A més a més, l'obtenció de l'aldol com a únic diastereòmer de la reacció posa de manifest que el mètode és potent per a la preparació de poliols. Això és degut, en part, a la formació de l'oxazolidinona de l'aldehid sense passar per la seva enamina, propensa a equilibrar-se (*Z/E*) tot racemitzant el centre en α de l'aldehid. La formació d'oxazolidinona evita la racemització de l'aldehid quiral (Fig 129).

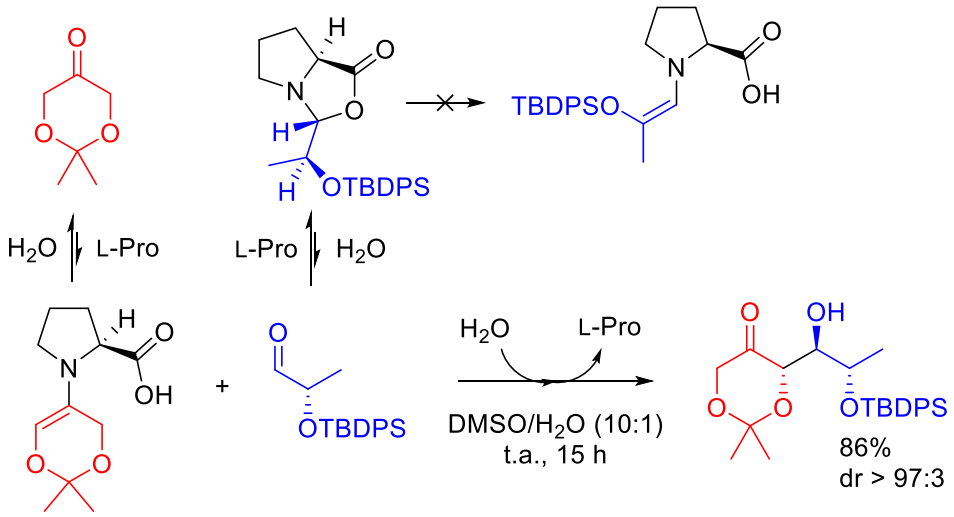


Fig 129. Esquema de la reacció aldòlica segons les espècies intermèdies que intervenen.

En resum, amb el desig d'entendre diverses reaccions organocatalítiques en què estan implicades la prolina o alguns dels seus derivats, hem estudiat diferents dels possibles pre-equilibris per RMN. Ara queda clar perquè hi ha reaccions de compostos carbonílics que no van, perquè unes altres són autocatalítiques (d'acord amb treballs previs del grup) i perquè n'hi ha d'altres que requereixen 5-25 equiv d'H_2O per avançar. Tot això ens apropa a l'objectiu final de la nostra línia recerca: la possibilitat d'aplicar l'organocatàlisi, en un futur no molt llunyà, a la síntesi total de molècules complexes partint de fragments polifuncionals avançats.

Bloc 2.
Síntesi total de la (–)-amfidinolida K

2.1. Introducció i objectius

L'amfidinolida K és una macròlida citotòxica aïllada pel grup de Kobayashi *et al,*[50] d'un dinoflagel·lat marí (*Amphidinium sp*.), que coexisteix en simbiosi amb un platihelmint (*Amphiscolops sp*.) en el mar d'Okinawa. Els 0.3 mg d'amfidinolida K natural es van aïllar d'un cultiu d'*Amphidinium sp*. (920 g, en pes humit) amb un rendiment total de 0.00003%. L'amfidinolida K va mostrar una activitat citotòxica amb un valor de IC_{50} de 1.65 i 2.9 μg/mL contra el limfoma de rata L1210 i cèl·lules KB (carcinoma humà), respectivament, en assaigs (o assajos) *in vitro*. La mostra aïllada per Kobayashi i col·laboradors va permetre la caracterització de la macròlida per RMN de ^{1}H i ^{13}C, però la configuració absoluta no es va resoldre totalment (Fig 130) per manca de mostra.

Fig 130. Configuració parcial de l'estructura de l'amfidinolida K proposada per Kobayashi (esquerra), dinoflagel·lat *Amphidinium sp*. (centre) i platihelmint *Amphiscolops sp*. (dreta).

Les amfidinolides pertanyen a una família de macròlids molt extensa amb semblances estructurals comunes en totes elles. Les més habituals són les ramificacions de metils veïnals, diens conjugats termodinàmicament inestables (exteriors o exocíclics), metilens exocíclics, anells de tetrahidrofurà[51] i/o epòxids, dins de l'esquelet policarbonat de les macrolactones (de 12 a 29 membres d'anell). En el nostre grup, s'ha treballat en la síntesi de les amfidinolides $B_{1\text{-}2}$, E,[52] X i Y, aconseguint la síntesi total de l'amfidinolida X[53,54] i la síntesi formal de l'amfidinolida Y (Fig 131).[53,55] Prèviament al present treball, Gemma Mas i Thanos Andreou també havien estudiat la síntesi de l'amfidinolida K durant la seva Tesi Doctoral.[56] L'amfidinolida K té una gran complexitat estructural, tot i que presenta un anell relativament "petit" dins de la família de les amfidinolides (macrolactona de 19 membres, Fig 132).

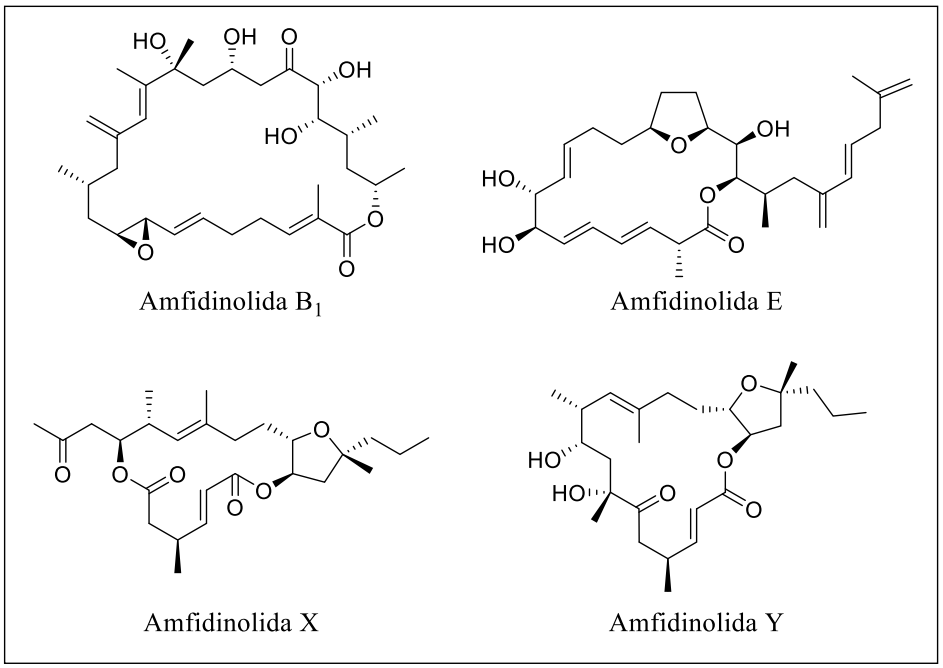


Fig 131. Estructures de les amfidinolides estudiades en el nostre grup.

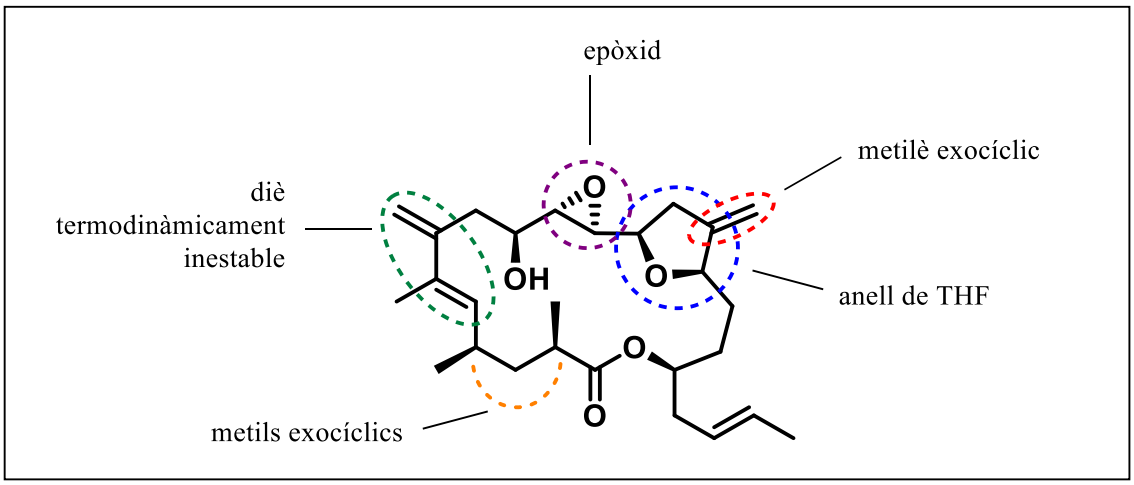


Fig 132. Grups funcionals que formen l'estructura de la (–)-amfidinolida K.

Com ja s'ha dit, Kobayashi i col·laboradors només van assignar la configuració relativa d'alguns estereocentres de l'amfidinolida K natural. Williams i Meyer sintetitzar diferents estereoisòmers de l'amfidinolida K,[57] entre ells l'enantiòmer de l'amfidinolida K natural, la (+)-amfidinolida K. La retrosíntesi de Williams i Meyer es va basar, principalment, en la unió dels dos fragments principals mitjançant una reacció de Stille entre un organoestannà i un iodoalquè convingut. El tancament de la macrolactona es va produir mitjançant una reacció de Mitsunobu (Fig 133).

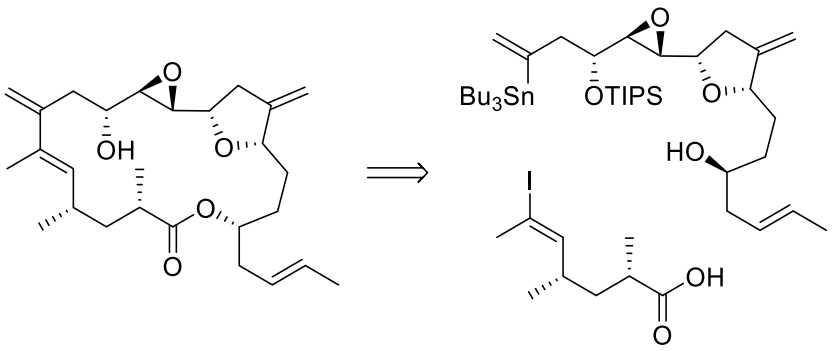


Fig 133. Retrosíntesi de la (+)-amfidinolida K realitzada per Williams i Meyer.

No va ser fins al 2009 quan es va publicar la síntesi total de la (–)-amfidinolida K pel grup de Lee *et al*.[58] En aquest cas, una reacció de Julia–Kocienski va permetre unir els dos fragments principals, seguida d'una reacció de macrolactonització de Yamaguchi, segons la seva retrosíntesi (Fig 134).

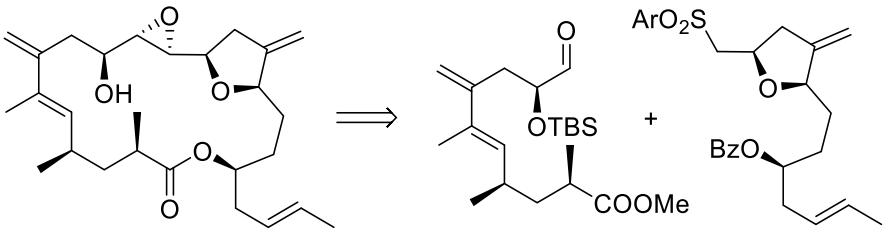


Fig 134. Retrosíntesi de la (–)-amfidinolida K realitzada per Lee *et al*.

La nostra retrosíntesi, que és anterior,[56,59] implica la desconnexió de la (–)-amfidinolida K (**40**, C_8–C_9 i C_1–O) en dos fragments: el sud-oest (o sud-occidental, **41**) i el nord-est (o nord-oriental, **42**), tal com s'indica a la Fig 135. La unió dels dos fragments es duria a terme via una reacció d'al·lilació d'Hosomi–Sakurai emprant un aciloxiborà quiral (CAB) per induir estereoselectivitat a la reacció. Una reacció de macrolactonització de Yamaguchi o de Shiina tancaria la molècula, tot donant lloc a l'anell de 19 membres. El fragment sud-oest provindria d'una reacció de Negishi entre un bromoalquè comercial (**43**) i un iodoalquè (**44**), mentre que el fragment nord-est pot provenir de la reacció aldòlica entre el producte acilat d'Evans **45** i l'aldehid **46**.

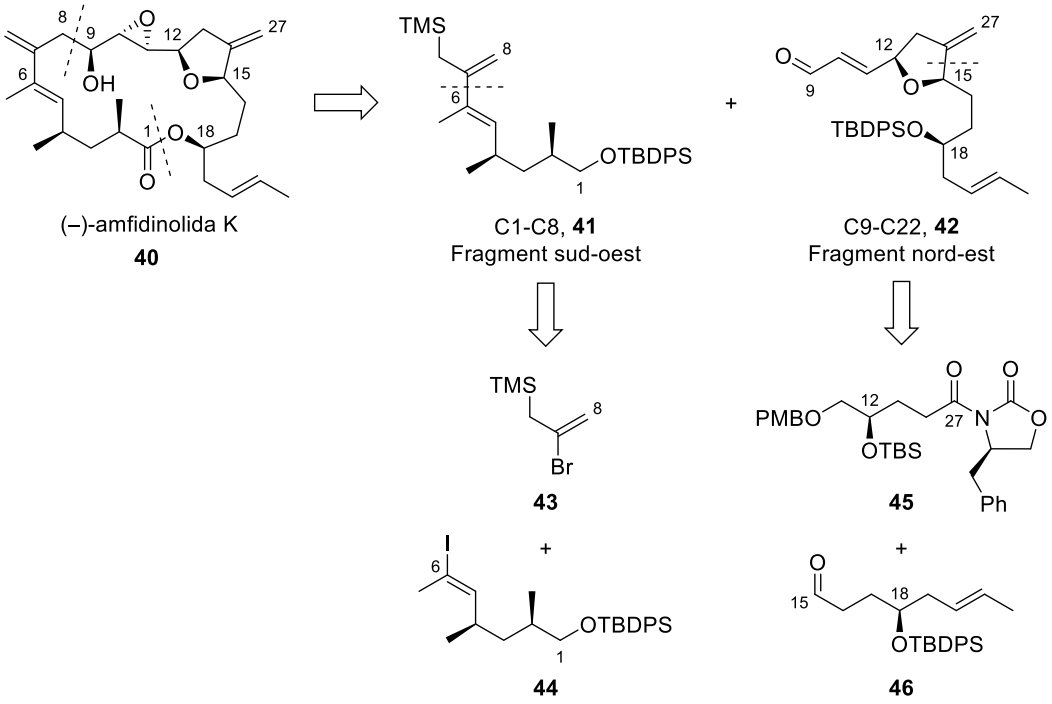


Fig 135. Retrosíntesi de la (–)-amfidinolida K realitzada en el nostre grup.

Durant la seva Tesi Doctoral, Thanos Andreou va sintetitzar el producte de reacció d'al·lilació d'Hosomi–Sakurai amb èxit. No obstant això, la diferenciació dels tres alcohols que presentava la molècula en aquest punt de la síntesi no va ser possible, i l'oxidació selectiva de l'alcohol primari envers els secundaris no va tenir lloc (Fig 136).

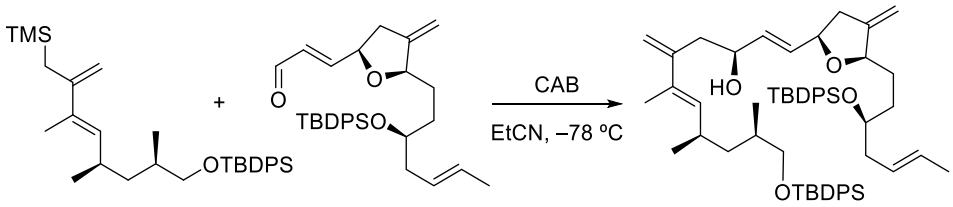


Fig 136. Etapa de síntesi més avançada de la Tesi Doctoral de Thanos Andreou.

Durant la present Tesi Doctoral ens hem proposat els següents **objectius**:

- Reproduir la preparació dels materials de partida a gran escala per tal d'arribar als fragments principals segons la nostra retrosíntesi.

- Reproduir la unió del fragments indicats. Trobar les condicions adequades per diferenciar l'alcohol primari dels secundaris.

- Aconseguir la síntesi total de la (–)-amfidinolida K per tal de realitzar les proves biològiques oportunes.

A continuació detallarem la preparació del Fragment nord-est (2.2), del fragment sud-oest (2.3), la seva unió i els passos finals de la síntesi de la (–)-amfidinolida K.

2.2. Fragment nord-est (C9–C22)

2.2.1 Anàlisi retrosintètica

L'anàlisi retrosintètica del fragment nord-est (**42**) es mostra a la Fig 137. La instal·lació de l'aldehid conjugat (C9–C11 de **42**) es podia realitzar per mitjà d'una reacció d'olefinació de Wittig. L'obtenció del metilè exocíclic (C27) es duria a terme per una deshidratació de l'alcohol corresponent en condicions suaus. La formació estereoselectiva de l'anell de THF demanava col·locar els dos grups hidroxil (en C12 i C15) en la posició relativa adient. La reacció aldòlica d'Evans entre els fragments nord i est (septentrional i oriental) seria l'etapa clau que permetria de formar el sistema C11–C22 del fragment nord-est (Fig 137).

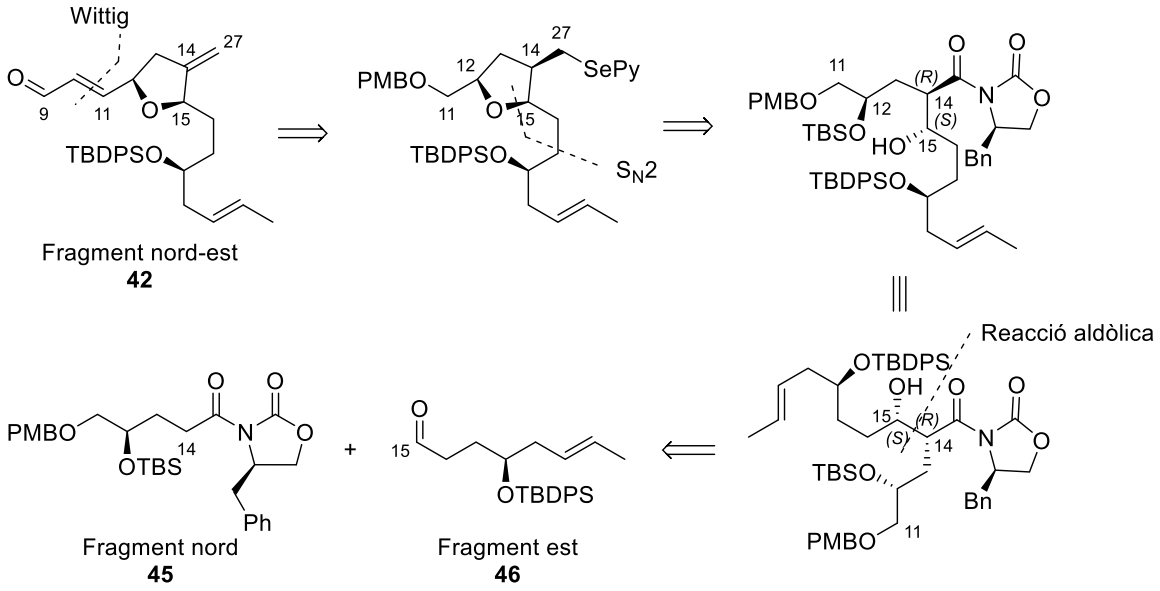


Fig 137. Retrosíntesi del fragment nord-est.

L'estereoquímica a C12 (fragment nord) i C18 (fragment est) prové, respectivament, dels compostos (*R*) i (*S*)-**47**, comercials. Aquesta font de quiralitat natural és una estratègia còmode i fiable per a la instauració dels estereocentres en el fragment nord-est, juntament amb la metòdica emprada en la reacció aldòlica d'Evans (Fig 138).

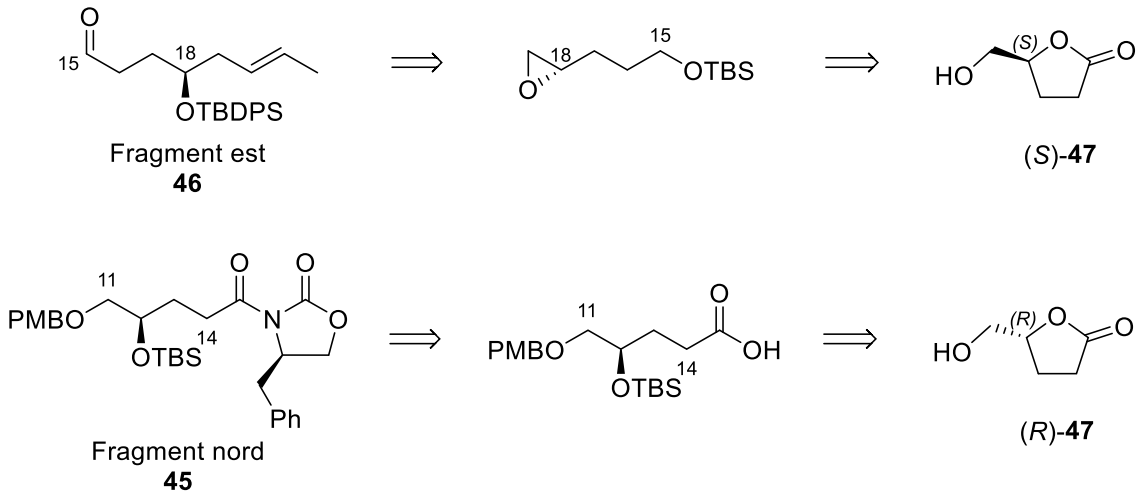


Fig 138. Retrosíntesi dels fragments nord i est.

2.2.2. Fragment est

A partir de la (*S*)-γ-hidroximetil-γ-butirolactona, (*S*)-**47**, un derivat de l'àcid L-glutàmic, comercialment assequible, es va activar l'alcohol en forma de tosil, tot obtenint el producte **48**. L'ester **48** es va fer reaccionar amb un excés de DIBALH per tal d'arribar el diol **49** desitjat. Es va protegir l'alcohol primari en forma d'èter de *tert*-butildimetilsilil. El producte resultant, **50**, es va tractar amb hidrur de sodi per tal de produir una substitució nucleòfila intramolecular, que va donar l'epòxid **51** amb rendiments excel·lents (Fig 139).[56]

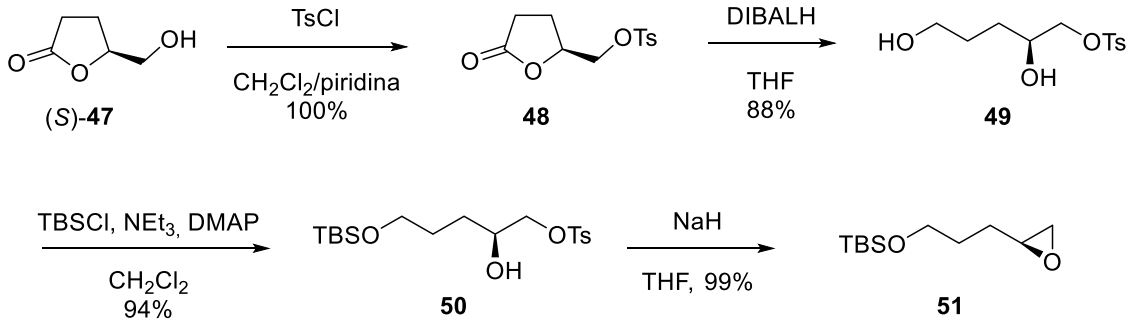


Fig 139. Preparació de l'epòxid **51**.

Tenint en compte que el compost (*S*)-**47** es pot preparar a partir de l'àcid L-glutàmic en dues etapes, calen 6 passos per a la preparació de l'epòxid **51**. Per aquesta raó, es va abordar la preparació de l'epòxid **51** enantiopur a partir del 4-penten-1-ol en tres etapes sintètiques (Fig 140). La protecció de l'alcohol en forma d'èter de *tert*-butildimetilsilil (**52**) i la formació de l'epòxid racèmic ((±)-**51**) amb *m*CPBA es va dur a terme de forma quantitativa. Una resolució cinètica hidrolítica (HKR) de l'epòxid racèmic emprant l'(*S,S*)-Co(III)-OTs-(salen)$_2$ va permetre d'obtenir l'epòxid **51** enantiopur.[60,61] Aquest mètode permet una preparació d'epòxids terminals enantiopurs més ràpida i elegant que l'anterior. No obstant això, el rendiment global és inferior a 50% pel fet que la resolució cinètica hidrolítica no pot passar del 50% per definició i la meitat del material de partida es "perd" en forma de diol hidrolitzat.

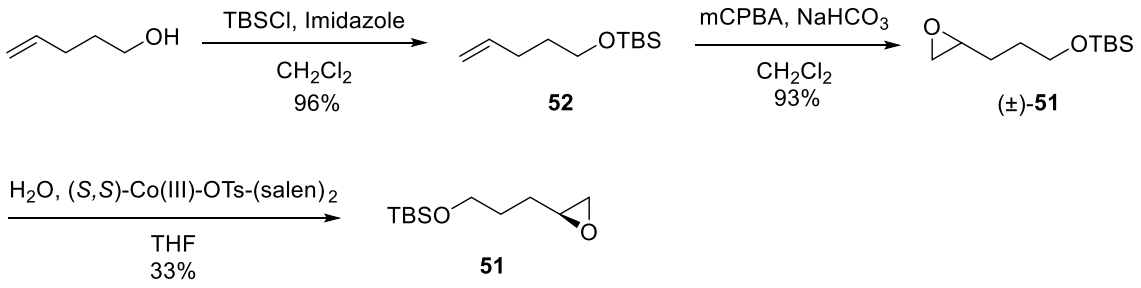


Fig 140. Resolució cinètica hidrolítica de Jacobsen per la preparació de l'epòxid **51**.

La introducció del doble enllaç *trans* es va dur a terme mitjançant un atac nucleòfil sobre l'epòxid emprant un organocuprat generat a partir de l'(*E*)-1-bromo-1-propè comercial. Es va fer servir liti (metall) per a la preparació del organoliti, el qual es va transmetal·lar amb CuCN tot donant lloc a l'organocuprat desitjat. L'atac de l'organocuprat sobre **51** va formar l'alcohol secundari, **53**, amb bons rendiments (Fig 141).

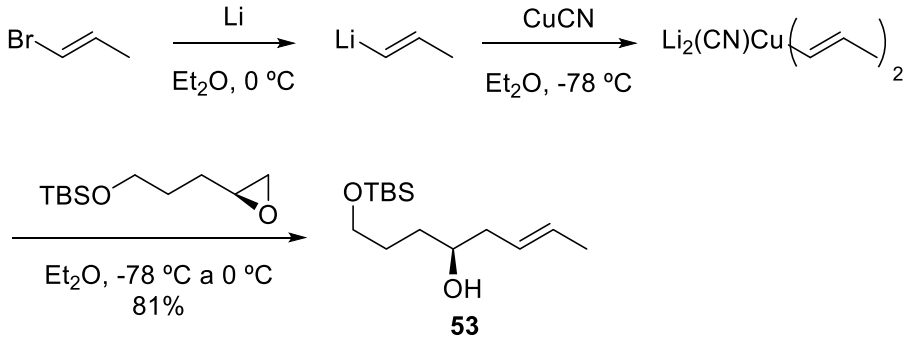


Fig 141. Obertura de l'epòxid amb un organocuprat.

L'obtenció final del fragment est passa per la protecció de l'alcohol secundari **53** amb TBDPSCl per obtenir el diol protegit **54**. La desprotecció de l'alcohol primari emprant un àcid sulfònic ens va portar a l'alcohol primari desprotegit **55**. Finalment, una reacció d'oxidació de Swern va donar lloc a l'aldehid **46**, que correspon al fragment est de la nostra retrosíntesi (Fig 142).

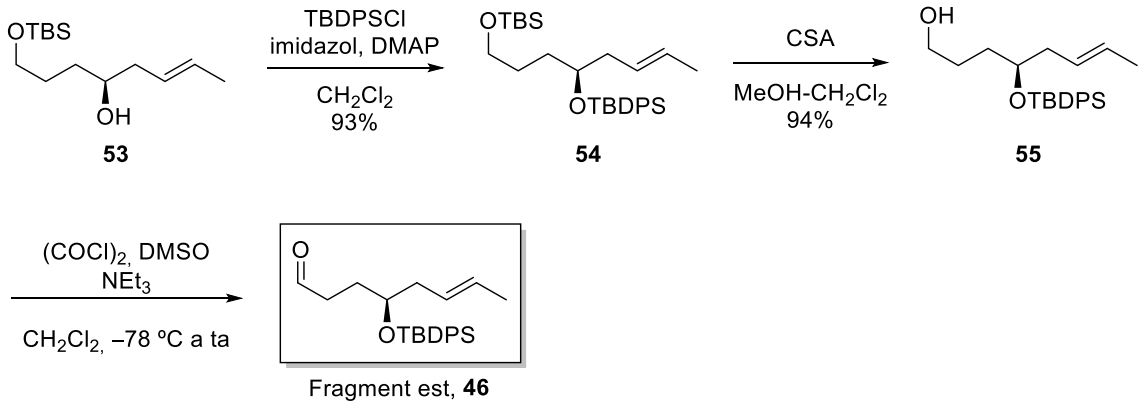


Fig 142. Darreres etapes de la preparació del fragment est.

2.2.3. Fragment nord

La síntesi del fragment nord parteix de la (*R*)-γ-hidroximetil-γ-butirolactona, (*R*)-**47**, l'alcohol de la qual en forma d'eter de PMB es va protegir per obtenir el producte **56**. Posteriorment, es va dur a terme la saponificació de la lactona (**57**) i es va protegir l'alcohol generat amb TBSCl, obtenint l'àcid carboxílic **58**. Es va formar el corresponent anhídrid mixt emprant clorur de pivaloïl en presència de trietilamina i aquest es va fer reaccionar amb l'oxazolidinona d'Evans no natural per tal de fornir el fragment nord, **45** (Fig 143).

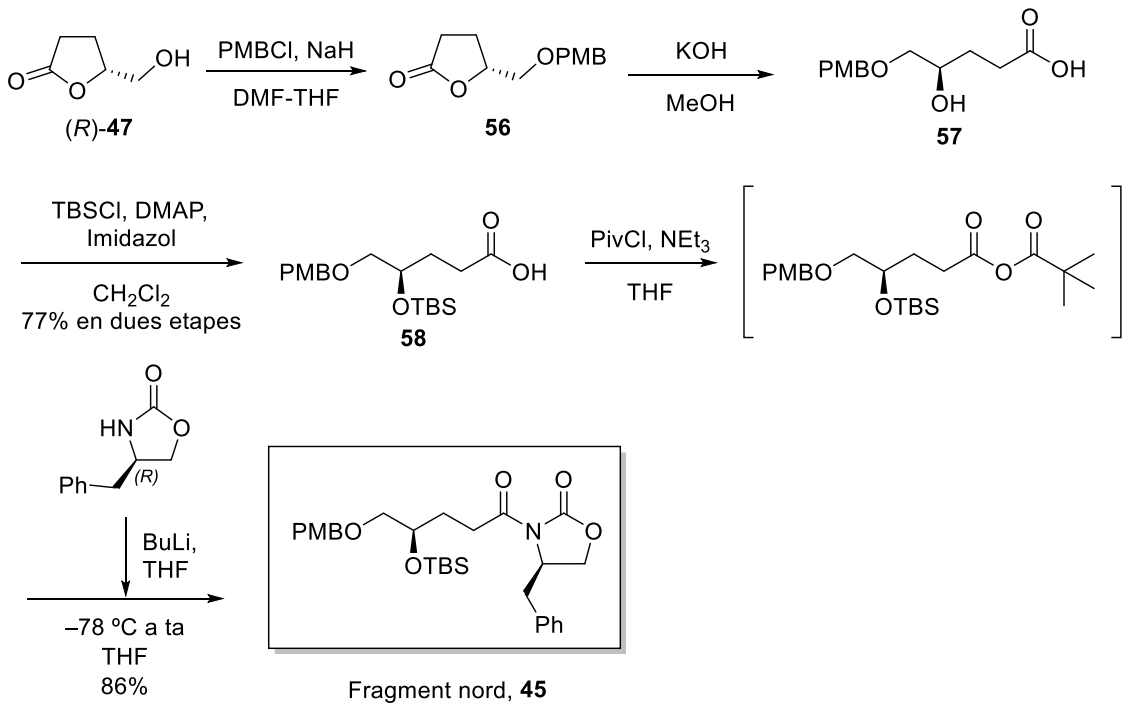


Fig 143. Darreres etapes per a la preparació del fragment nord.

2.2.4. Síntesi del fragment nord-est

Les *N*-acil-oxazolidinones han estat àmpliament utilitzades com a auxiliars quirals en la reacció aldòlica estereoselectiva. En concret, la formació i l'ús dels enolats de titani de les *N*-acil-oxazolidinones ha estat àmpliament estudiat pel grup d'Evans *et al*.[62] L'ús de tetraclorur de titani com a àcid de Lewis en presència d'amines terciàries com a base (DIPEA, trietilamina) promou la formació de l'enolat *Z* únicament, fixant la seva conformació (Fig 144). La reacció aldòlica entre l'enolat *Z* i l'aldehid condueix al producte de reacció de configuració relativa *sin*.

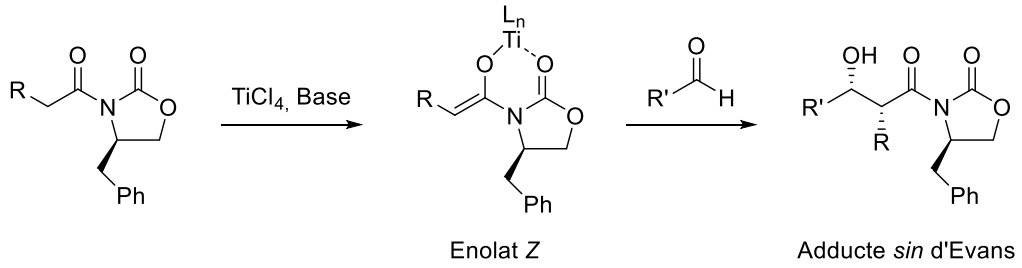


Fig 144. Obtenció de l'aldol *sin* d'Evans emprant l'enolats de titani.

L'aproximació de l'enolat *Z* a l'aldehid sol passar per un estat de transició del tipus Zimmerman–Traxler, o tipus cadira, amb dos possibles estats de transició, amb el metall quelatat o no quelatat. Emprant $TiCl_4$ i diisopropiletilamina, l'aldol *sin* Evans, derivat d'un estat de transició no quelatat, és majoritari però la diastereoselectivitat és menor que quan s'usen en la reacció enolat de dibutilbor. Això pot explicar-se per la intervenció d'un estat de transició quelatat, en la que el Ti ha perdut un lligand clorur i on el carbonil de l'oxazolidinona està coordinat al metall (Fig 145). Per tal d'afavorir l'estat de transició no quelatat, alguns autors han usat (–)-esparteïna com a base, en la formació de l'enolat de titani.[63] Els dos nitròsgens de la (–)-esparteïna poden actuar com a un lligand bidentat, impedint la quelació amb el carbonil de l'auxiliar quiral (Fig 146). Aquesta metòdica permet l'obtenció de l'aldol *sin* d'Evans emprant 1.0 equiv de $TiCl_4$ i 2.5 equiv de (–)-esparteïna amb diastereoselectivitat excel·lents. Més endavant, el mateix grup de Crimmins i col·laboradors van demostrar que la utilització de 1.0 equiv de (–)-esparteïna seguit de 1.0 equiv de DIPEA és suficient per obtenir els mateixos resultats.[64]

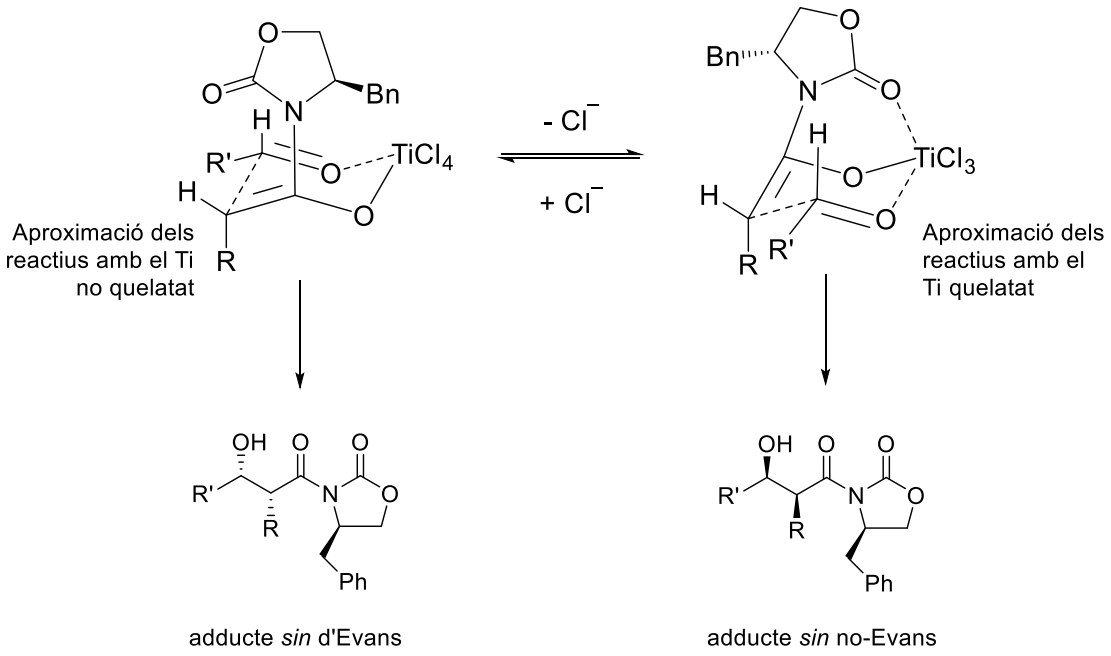


Fig 145. Aproximació a l'estat de transició amb el titani no quelatat (esquerra) i amb el titani quelatat (dreta).

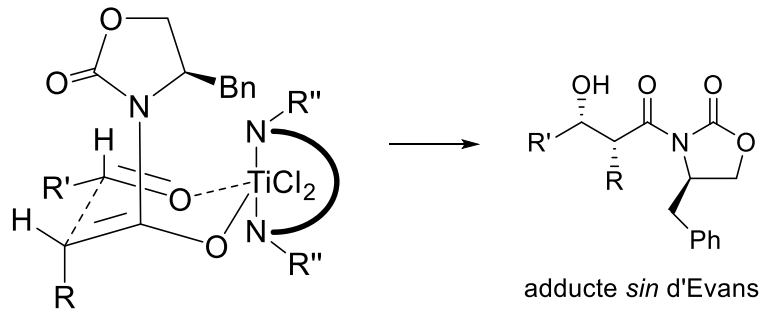


Fig 146. Aproximació a l'estat de transició amb el titani no quelatat emprant (–)-esparteïna.

En aquest context, la reacció aldòlica entre els fragments nord i est es va realitzar emprant $TiCl_4$ com a àcid de Lewis i 1.1 equiv de (–)-esparteïna i 1.1 equiv de DIPEA (Fig 147). Vam afegir (–)-esparteïna abans que el $TiCl_4$, per evitar la ruptura del grup OPMB del producte acilat d'Evans. No obstant això, la reacció va transcórrer amb rendiments moderats degut, en part, a la reacció retroaldòlica observada, ja que es recuperava part del fragment nord en la columna cromatogràfica.

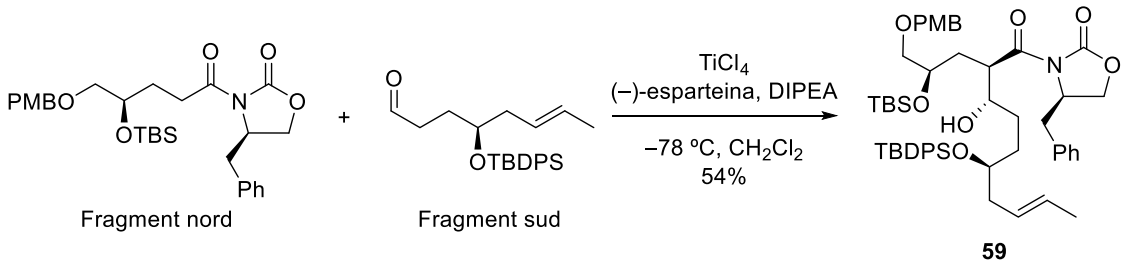


Fig 147. Obtenció de l'aldol **59** mitjançant la reacció aldòlica de titani.

L'obtenció de l'aldol **59** (C11–C22) suposa la instauració de dos nous centres estereogènics de l'esquelet carbonat que formen part del fragment nord-est. A continuació es descriuen les transformacions per obtenir el fragment nord-est final.

Inicialment, l'aldol **59** es va tractar amb borohidrur de liti ($LiBH_4$) per reduir l'aldol al diol **60**, eliminant l'auxiliar quiral d'Evans. El tractament amb diselenur de di-2-piridil, PySeSePy, $(PySe)_2$, i trimetilfosfina, en condicions diluïdes, va permetre de substituir l'alcohol primari pel grup seleninilpiridil sense modificar l'alcohol secundari (Fig 148). Aquesta metòdica, desenvolupada en el nostre grup, facilita la deshidratació d'alcohols en condicions suaus emprant un derivat de SePy.[65] En aquest cas, la deshidratació de l'alcohol primari a través del derivat de SePy va donar el metilè exocíclic, tal com es mostra més endavant.

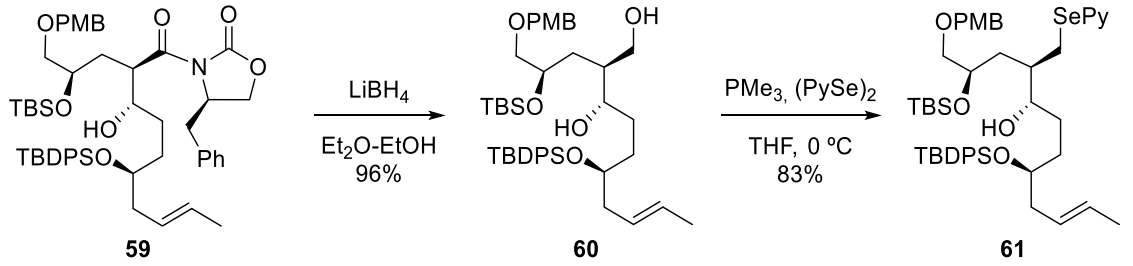


Fig 148. Síntesi parcial del fragment nord-est. Preparació del derivat de seleni **61**.

Seguidament, l'alcohol secundari del producte **61** es va activar en forma de mesiloxi (MsO) emprant clorur de metansulfonil en piridina. El producte **62** es va tractar amb TBAF i es va desprotegir l'èter de *tert*-butildimetilsilil. L'atac de l'alcòxid resultant de la desprotecció sobre el grup mesiloxi va donar lloc a la formació de l'anell de tetrahidrofurà, **63**, mitjançant una substitució nucleòfila. L'obtenció del metilè exocíclic, **64**, es va dur a terme emprant periodinà de Dess–Martin i posterior tractament en medi bàsic aquós. El grup protector PMB es va eliminar en presència de DDQ i aigua, tot obtenint l'alcohol **65**. Finalment, es va prolongar la cadena mitjançant una reacció de

Swern i una reacció de Wittig en diclorometà. Així vam arribar al fragment nord-est (**42**, C9–C22) amb excel·lents rendiments.

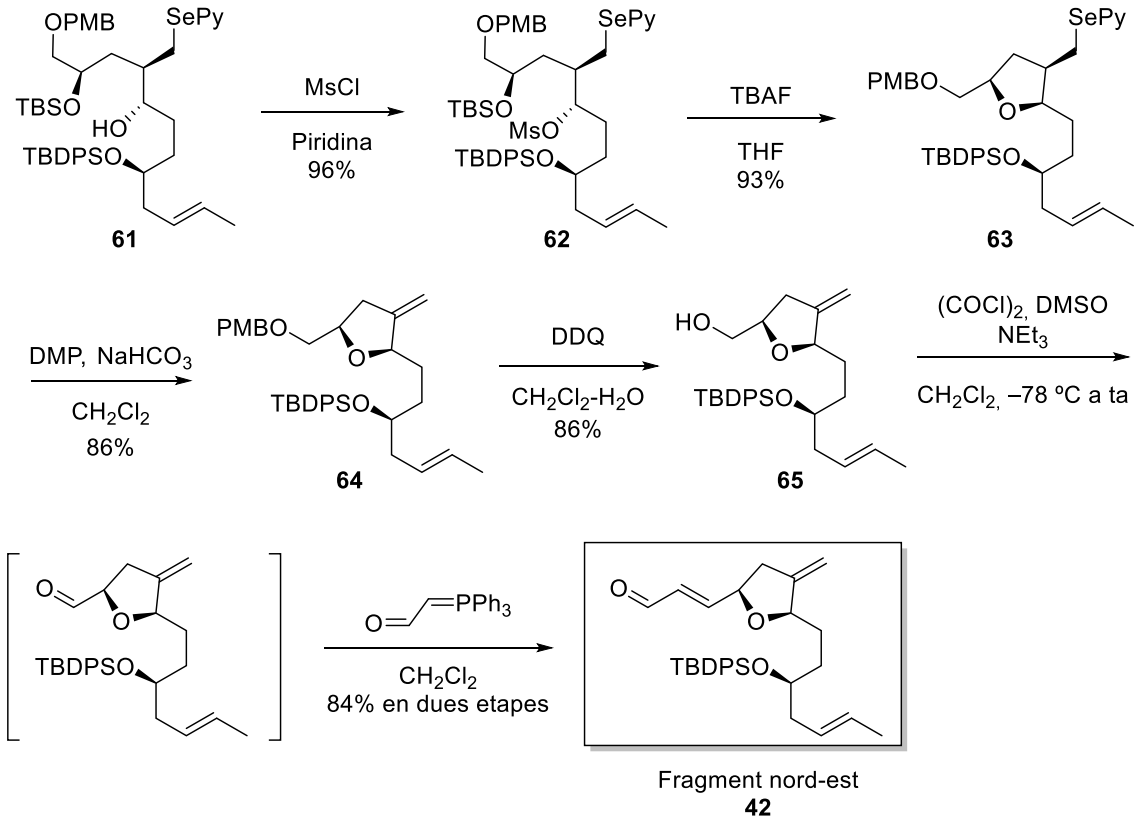


Fig 149. Darreres etapes de la síntesi del fragment nord-est, **42**, C9–C22.

2.3. Fragment sud-oest (C1–C8)

2.3.1. Anàlisi retrosíntetica

El fragment sud-oest consta d'un sistema diènic i dos centres estereogènics que, estructuralment, suposen un important repte sintètic. Thanos Andreou, en la seva Tesi Doctoral, va optimitzar i sintetitzar aquest fragment amb èxit. La reacció de Negishi va resultar adient per a la formació del diè a partir dels compostos **43** i **44** (Fig 150).

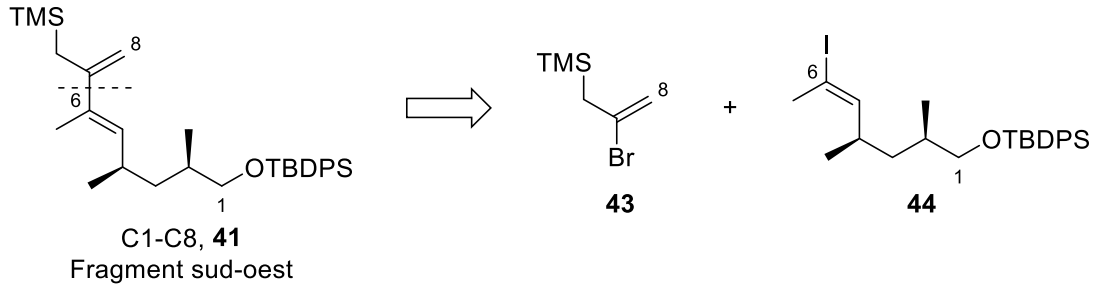


Fig 150. Principal desconnexió del fragment sud-oest, **41**, C1-C8.

La preparació del compost **44** necessita, per una part, la incorporació de dos metils en la posició C2 i C4 en una conformació relativa 1,3-*anti* i, d'altra banda, la protecció de l'alcohol en el carboni C1. El iodoalquè **44** provindria de l'aldehid **66**, segons la nostra retrosíntesi, on la reacció d'hidrozirconació emprant el reactiu de Schwartz és l'etapa principal. Finalment, l'aldehid **66** s'obtindria a partir d'una reacció d'alquilació estereoselectiva emprant l'ester de Roche comercial (Fig 151).

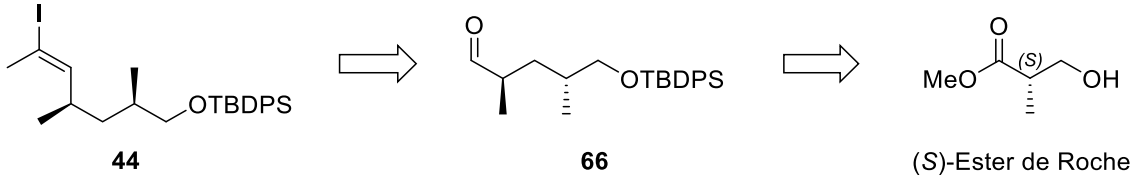


Fig 151. Retrosíntesi del compost **44** a partir de l'ester de Roche.

2.3.2. Síntesi del fragment sud-oest

En un treball anterior en el nostre grup, una preparació similar a l'aldehid **66** es va dur a terme a partir de l'ester de Roche, ((*S*)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil), i la (+)-pseudoefedrina com a auxiliar quiral.[59] Un cop més, la utilització de reactius quirals comercials contribueix positivament a la versatilitat de la síntesi i és una forma fàcil de preparació de diferents diastereòmers partint dels enantiòmers dels materials de partida.

En aquest cas, l'ester de Roche indicat es va protegir amb clorur de *tert*-butildifenilsilil en presència d'imidazol, a fi d'obtenir **67**. Seguidament, el grup ester de **67** es va reduir a alcohol emprant un excés de DIBALH. La formació del iodur d'alquil, **69**, es va dur a terme substituint el grup alcohol per iode mitjançant trifenilfosfina i imidazol (Fig 152).

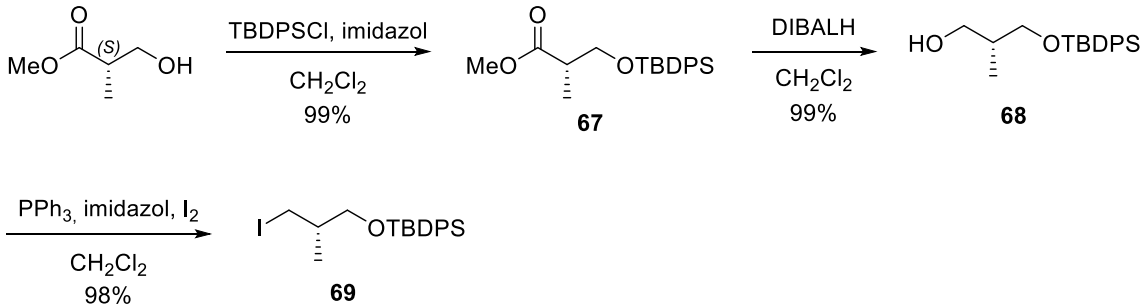


Fig 152. Preparació del iodur d'alquil **69**.

D'altra banda, l'auxiliar quiral, (+)-pseudoefedrina, es va fer reaccionar amb anhídrid propiònic en presència d'imidazol per tal d'obtenir el producte d'acilació **70**. El compost **70** es va tractar amb LDA i LiCl i, seguidament, es va afegir el iodo derivat **69**, amb què es va obtenir el producte d'alquilació, **71**, de forma estereoselectiva. L'auxiliar quiral es va eliminar en condicions reductores emprant BuLi i un complex d'amoníac i borà, tot produint l'alcohol primari **72** amb excel·lents rendiments. Finalment, l'alcohol **72** es va oxidar a aldehid mitjançant una reacció de Swern (Fig 153).

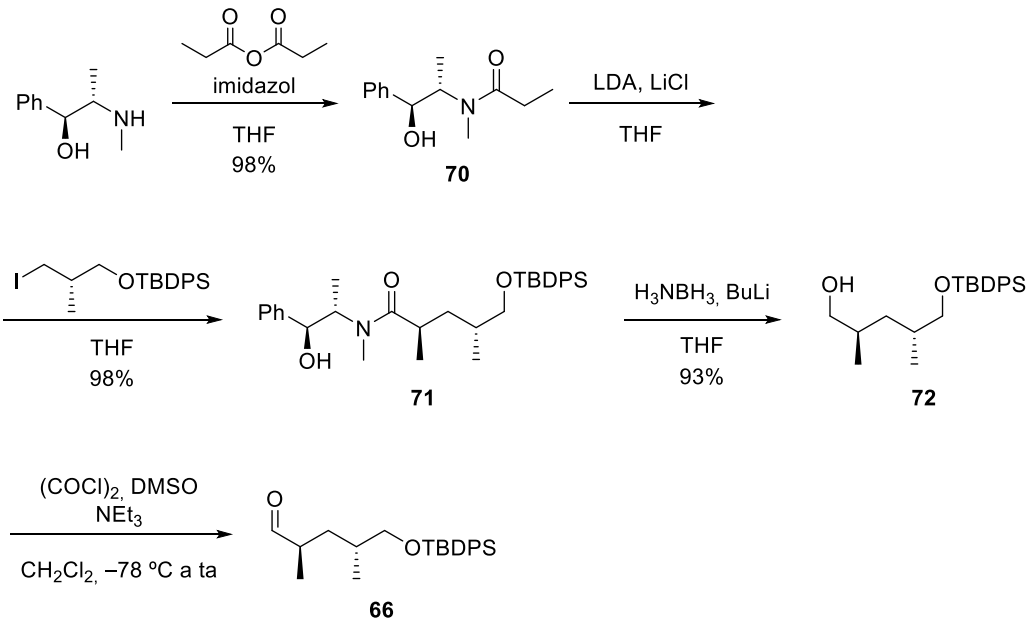


Fig 153. Preparació de l'aldehid **66**.

D'acord amb la nostra aproximació via acoblament creuat de Negishi, l'aldehid **66** es va sotmetre al procediment de Corey–Fuchs per formar el corresponent dibromoalquè, **73.**[66] El rendiment de les dues etapes, a partir de l'alcohol **72**, fou gairebé quantitatiu. Un tractament amb BuLi i posterior *quench* amb iodometà va donar l'alquí **74**. Aquest alquí es va fer reaccionar amb el reactiu de Schwartz, que fou preparat *in situ* a partir de DIBALH i $ZrCl_2Cp_2$. Posteriorment, la reacció d'hidrozirconació es va aturar amb iode. Així vam arribar al iodoalquè desitjat, **44**, de configuració *E,* tal com s'indica a continuació (Fig 154).

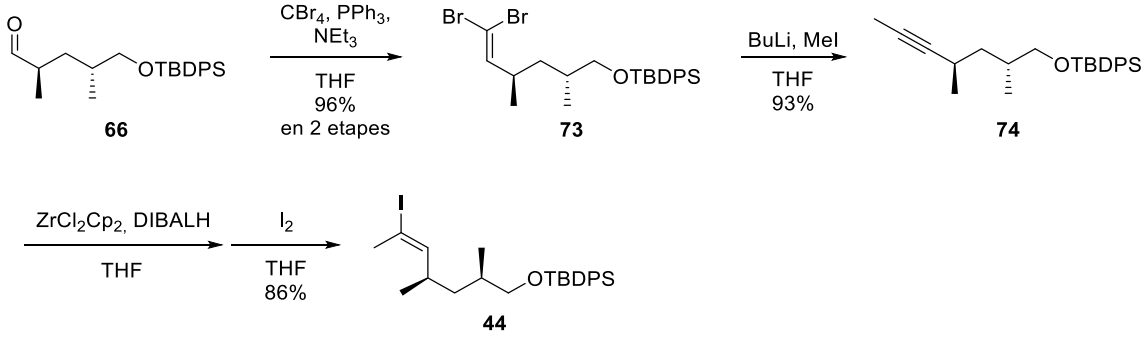


Fig 154. Preparació del iodoalquè **44**.

El (2-bromoal·lil)trimetilsilà és un compost comercialment assequible que vam usar en la reacció de Negishi juntament amb el compost **44**. Inicialment, el bromoalquè comercial es va tractar amb ^{t}BuLi a –78 ºC per tal de formar l'organoliti corresponent. Es va realitzar la transmetal·lació a Zn emprant $ZnCl_2$ (o $ZnBr_2$) en condicions anhidres. La

reacció d'acoblament entre l'organozinc i el iodoalquè **44** es va dur a terme amb $Pd(PPh_3)_4$ a temperatura ambient, amb rendiments excel·lents. Així vam aconseguir el fragment sud-oest (**41**, Fig 155).

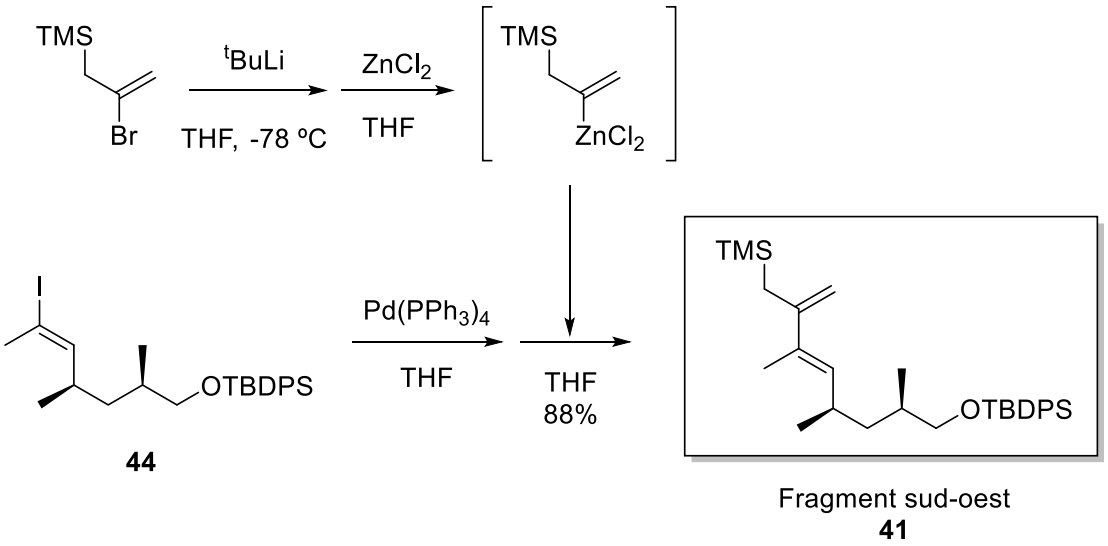


Fig 155. Darreres etapes de la síntesi del fragment sud-oest, 41, C1–C8.

2.4. Unió dels fragments (C8–C9). *Endgame*

2.4.1. Anàlisi retrosíntètica

L'ordre de les reaccions que permeten la unió dels fragment nord-est i sud-oest va ser proposat tal com s'indica a la Fig 156. Inicialment, es realitzaria la formació de l'enllaç C8–C9 mitjançant una reacció d'al·lilació asimètrica entre l'al·lilsilà del fragment sud-oest i l'aldehid del fragment nord-est. Seguidament, després d'una sèrie de transformacions, s'efectuaria la unió C1–O–C18 per mitjà d'una macrolactonització entre l'àcid carboxílic i l'alcohol lliures.

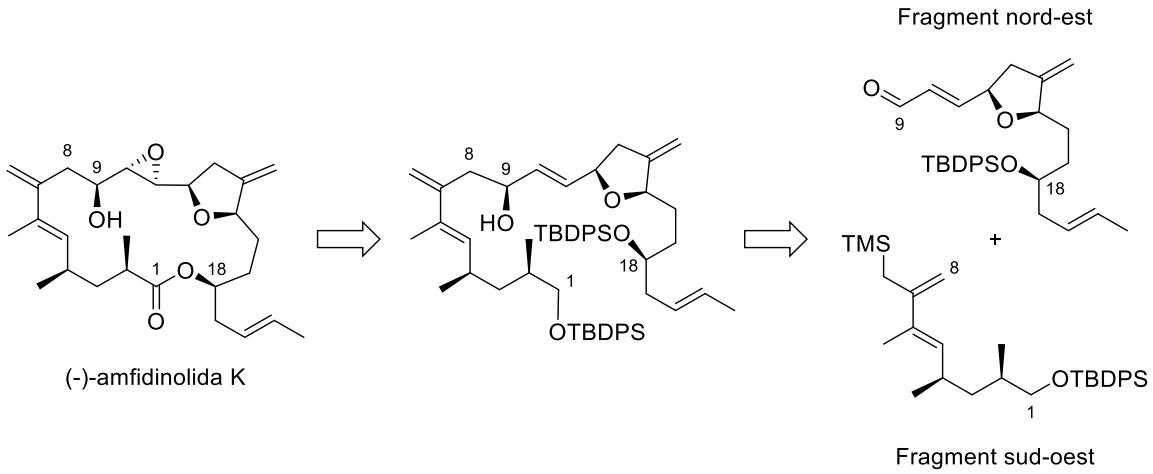


Fig 156. Formació dels enllaços clau C8–C9 i C1–O–C18 segons la nostra retrosíntesi.

2.4.2. Al·lilació d'Hosomi–Sakurai

La reacció regioselectiva d'al·lilació de compostos carbonílics serveix per obtenir alcohols γ,δ-conjugats. Va rebre el nom dels seus descobridors: al·lilació d'Hosomi–Sakurai (Fig 157).[67]

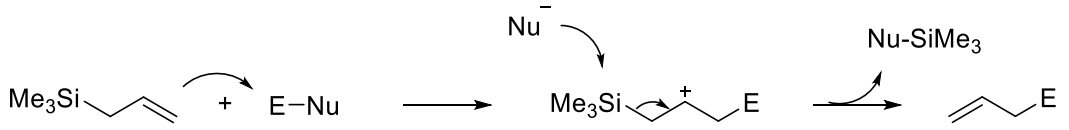


Fig 157. Exemple de la reacció d'Hosomi–Sakurai.

Una versió catalítica i asimètrica d'aquesta reacció d'al·lilació va ser desenvolupada pel grup de Yamamoto.[68] El catalitzador, que actua com a àcid de Lewis, és un aciloxiborà quiral (CAB), un complex de bor format a partir d'un àcid boròmic aromàtic i un derivat de l'àcid tartàric, que augmenta la reactivitat i controla l'estereoselectivitat de les reaccions d'al·lilsilans sobre aldehids. (Fig 158).

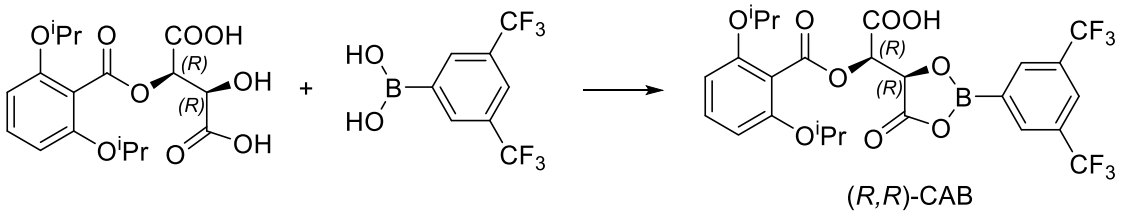


Fig 158. Formació de l'aciloxiborà quiral.

Yamamoto *et al.* van provar diferents aciloxiborans. El que provenia de l'àcid 3,5-bis(trifluorometil)fenilboròmic va demostrar ser el més actiu (Fig 159).

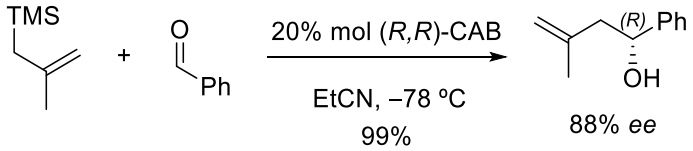


Fig 159. Exemple de reacció d'al·lilació emprant CAB com a catalitzador.

Un exemple de la utilització de l'aciloxiborà quiral es troba en la síntesi total de la laulimalida i anàlegs realitzada per Wender *et al.*[69–71] La reacció d'al·lilació es va dur a terme entre dos fragments àmpliament funcionalitzats, on el boronat modificat de Yamamoto es féu servir com a font externa per al control de l'estereoselectivitat (Fig 160). Els rendiments i estereoselectivitats obtinguts per Wender demostren la robustesa

de la reacció emprant un aldehid α,β-conjugat tan complex com a substrat. Ara bé, es van haver d'usar quantitats estequiomètriques de CAB per aconseguir aquests resultats.

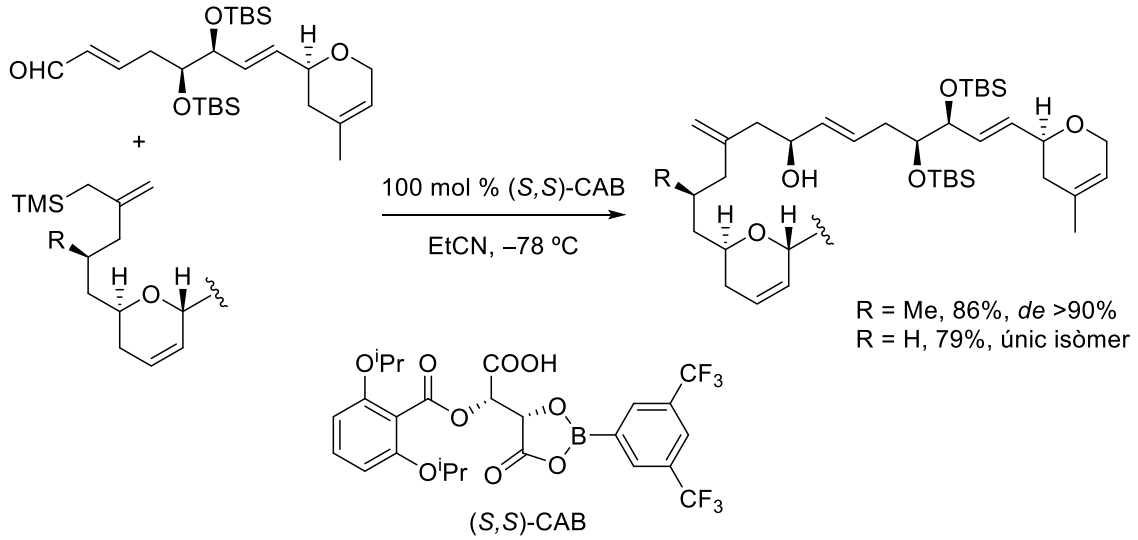


Fig 160. Exemple de la reacció d'al·lilació emprant (*S,S*)-CAB en la unió de fragments de la síntesi de la laulimalida de Wender *et al.*

La preparació de l'aciloxiborà, (*S,S*)-CAB, es va dur a terme segons que s'indica a la bibliografia.[68] L'àcid 2,5-dihidroxibenzoic, comercialment assequible, es va tractar amb bromur d'isopropil en condicions bàsiques. L'ester **75** es va saponificar amb KOH, tot obtenint **76**. L'àcid **76** i el D-(–)-tartrat de dibenzil es van mesclar en presència de l'anhídrid de l'àcid trifluoroacètic (TFAA) per tal d'aconseguir l'ester (**77**). L'eliminació dels grups benzílics es va dur a terme amb H_2/Pd(C), alliberant-se així els dos grups carboxílics del lligand **78** (Fig 161). La reacció entre el compost **78** i l'àcid 3,5-bis(trifluorometil)fenilborònic forní l'aciloxiborà desitjat.

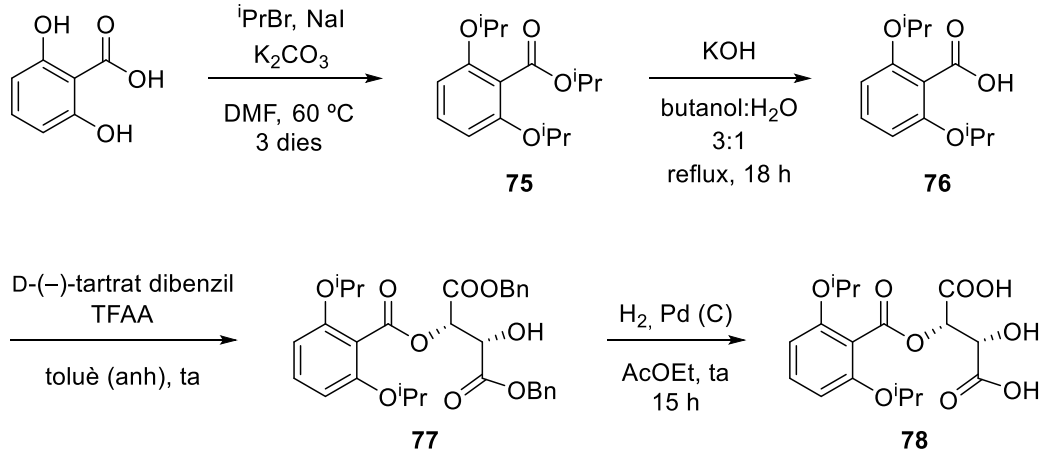


Fig 161. Preparació del lligand **78**.

Tal com es va planificar a la nostra retrosíntesi, la unió dels fragments nord-est i sud-oest es dugué a terme mitjançant una reacció d'al·lilació emprant l'aciloxiborà (el lligand del qual va ser el derivat de l'àcid (*S,S*)-tartàric, **78**) en quantitat equimolars. La reacció va transcórrer en 30 min a –78 ºC. S'obtingué l'alcohol **79** en una relació diastereomèrica de 7:1, no separable per cromatografia, amb molt bon rendiment (Fig 162).

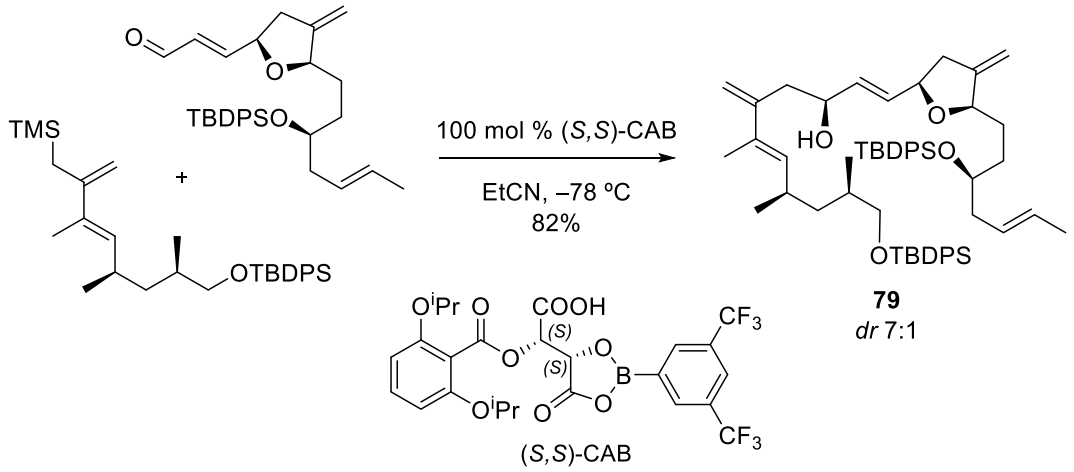


Fig 162. Unió dels fragments nord-est i sud-oest mitjançant la reacció d'al·lilació d'Hosomi–Sakurai amb l'aciloxiborà (*S,S*)-CAB.

2.4.3. Formació de l'anell via macrolactonització.

Els factors que controlen les reaccions de macrolactonització han estat estudiats amb detall per Illuminati i Mandolini fent servir l'àcid Br-$(CH_2)_{n-2}$-COOH com a model (Fig 163).[72]

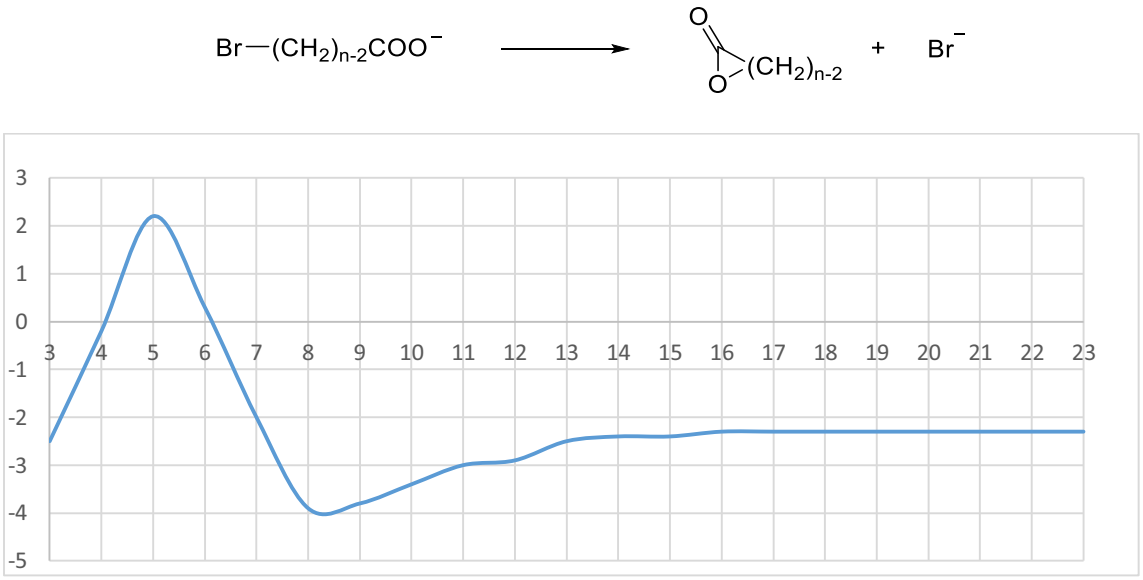


Fig 163. Reactivitat de la reacció segons la mida de l'anell de la lactona.

Segons aquest treball clàssic, les velocitats de formació de les lactones amb anells de 5 o 6 membres són més grans, mentre que la formació d'anells de 8 a 11 membres estan menys afavorits. En canvi, les macrolactones de 14 o més membres són més fàcils de formar que les de 8-11, encara que no tant com les de 5 o 6 membres (Fig 163).

Hi ha moltes maneres d'activar un *seco*-àcid per tal d'afavorir el tancament d'anell d'una macrolactona.[73] La formació d'un anhídrid mixt, a partir de l'àcid carboxílic inicial, ha estat àmpliament utilitzada. El clorur del 2,4,6-triclorobenzoïl (TCBC, **80**) va ser utilitzat per Yamaguchi i col·laboradors per a la formació de l'anhídrid mixt.[74] L'anhídrid mixt es prepara abans en presència de trietilamina (que dóna $Et_3NH^+Cl^-$) i després es força la reacció de tancament catalitzada per DMAP (Fig 164).

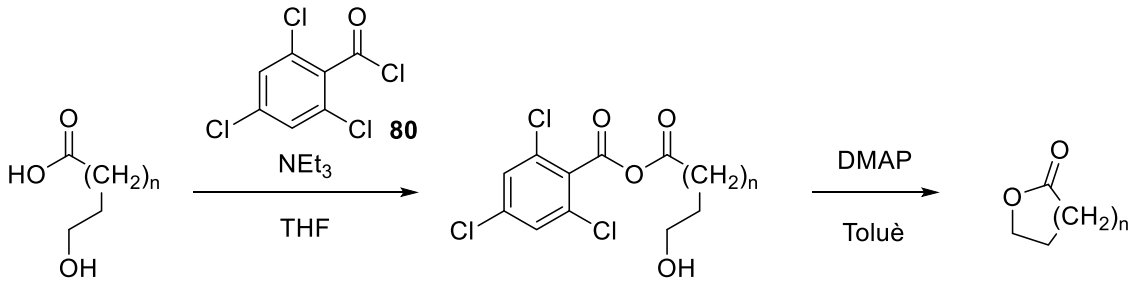


Fig 164. Macrolactonització de Yamaguchi.

Diferents anhídrids mixtos, formats a partir del clorur de pivaloïl, anhídrid trifluoroacètic, anhídrid acètic i Boc_2O, han estat descrits per diferents grups.[73] L'ús de l'anhídrid del 2-metil-6-nitrobenzoic (MNBA, **81**) ha estat estudiat per Shiina i col·laboradors, recentment.[75–77] Aquesta metòdica ha estat aplicada amb èxit en diferents síntesis totals. La reacció es pot dur a terme a temperatura ambient en diclorometà i no necessita de la preparació prèvia de l'anhídrid mixt (Fig 165).

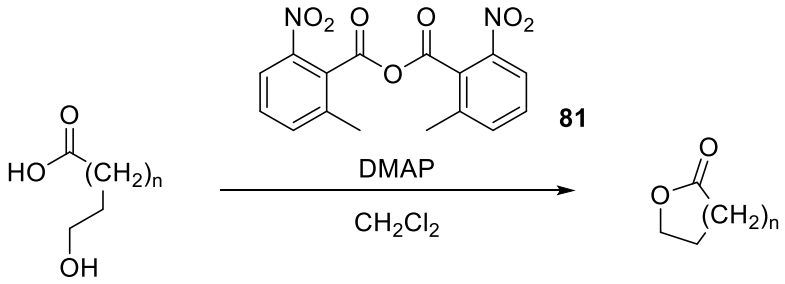


Fig 165. Macrolactonització emprant MNBA, Shiina *et al*.

La síntesi de l'amfidinolida X, realitzada en el nostre grup,[54] ens va permetre comparar els procediments de Yamaguchi i Shiina, amb els que es van obtenir uns rendiments del 20-26% i 42% respectivament. El treball sobre la síntesi de les amfidinolides F i C, dut a terme pel grup de Carter, és un altre exemple de la utilització d'aquestes dues metòdiques en la formació de macrolactones (Fig 166 i Fig 167).[78] El resultat obtingut amb **81** (Shiina) va ser lleugerament més satisfactori que amb **80** (Yamaguchi).

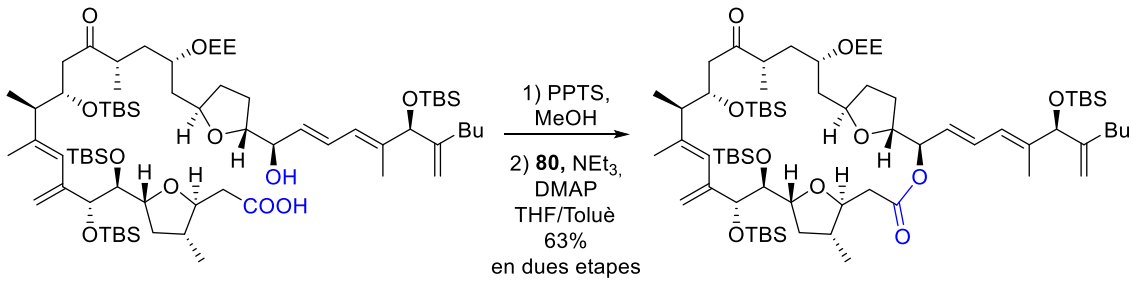


Fig 166. Macrolactonització de Yamaguchi. Síntesi de l'amfidinolida C de Carter *et al.*

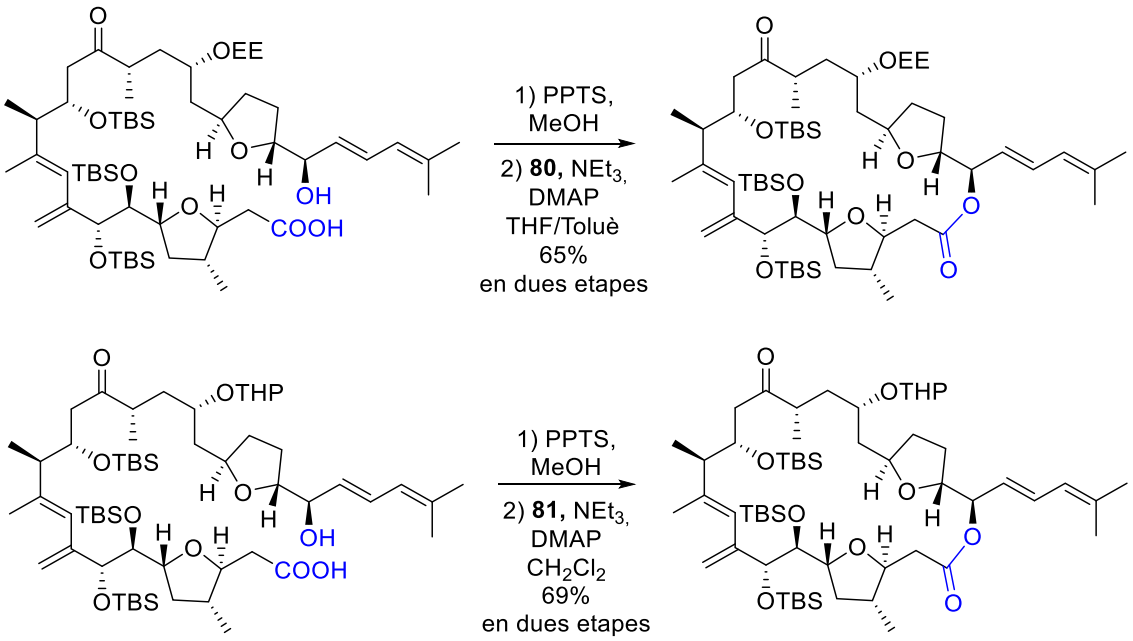


Fig 167. Comparació entre la metòdica de Yamaguchi i Shiina en la síntesi de l'amfidinolida F de Carter *et al.*

Sovint, les reaccions de macrolactonització depenen molt del fet que hi hagi un cert percentatge del confòrmer apropiat per a la ciclació en l'equilibri conformacional. És a dir, l'àcid carboxílic i l'hidroxil del *seco*-àcid s'han de "trobar". La manca o utilització de diferents de grups protectors en una determinada reacció poden controlar, en part, aquestes conformacions favorables per a la macrolactonització. En la síntesi de la Spirastrellolida A, Paterson i col·laboradors van assajar la reacció de macrolactonització emprant les condicions de Yamaguchi.[79] Els rendiments obtinguts depenien de la protecció amb TES (èter de trietilsilil) dels alcohols presents a l'anell (Fig 168).

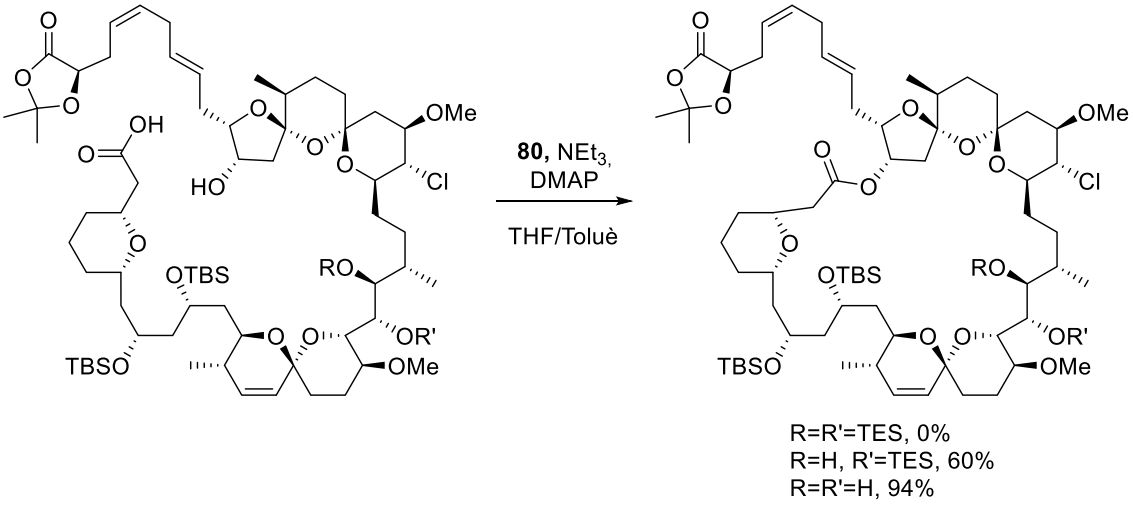


Fig 168. Rendiments de la macrolactonització segons els grups protectors utilitzats.

Tenint en compte aquests fets, la retrosíntesi de la (–)-amfidinolida K es va basar en una ciclació via macrolactonització de Yamaguchi, o bé de Shiina. El *seco*-àcid contindria dos grups hidroxils lliures que podrien donar lloc a dues macrolactones diferents (Fig 169). No obstant això, la nostra hipòtesi de treball suposa que la macrolactona **84**, de 19 membres, és més plausible que l'altra possible macrolactona, **83**, que estaria formada per un anell de 10 membres, menys viable, tal com s'indica a la gràfica de la Fig 163.

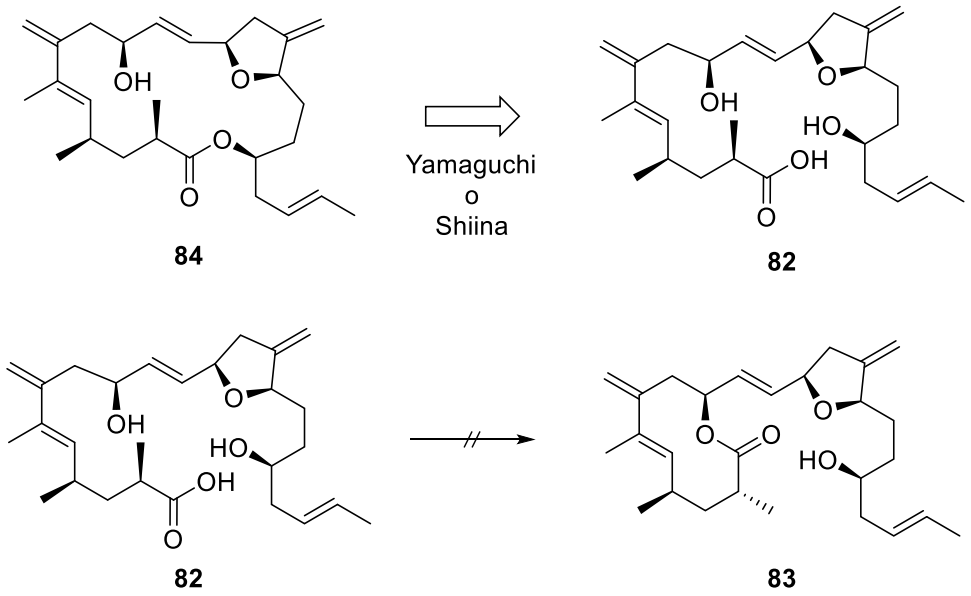


Fig 169. Retrosíntesi via macrolactonització de Yamaguchi o Shiina. La macrolactona **83** està menys afavorida perquè té un anell de 10 baules.

2.4.4. Diferenciació dels alcohols. Model de triol protegit en forma de TBDPS.

Si ens fixem en la macrolactonització del *seco*-acid **82**, que és una de les etapes crucials de nostra retrosíntesi, és necessària una desprotecció i diferenciació adequada de l'alcohol primari envers els secundaris (Fig 170).

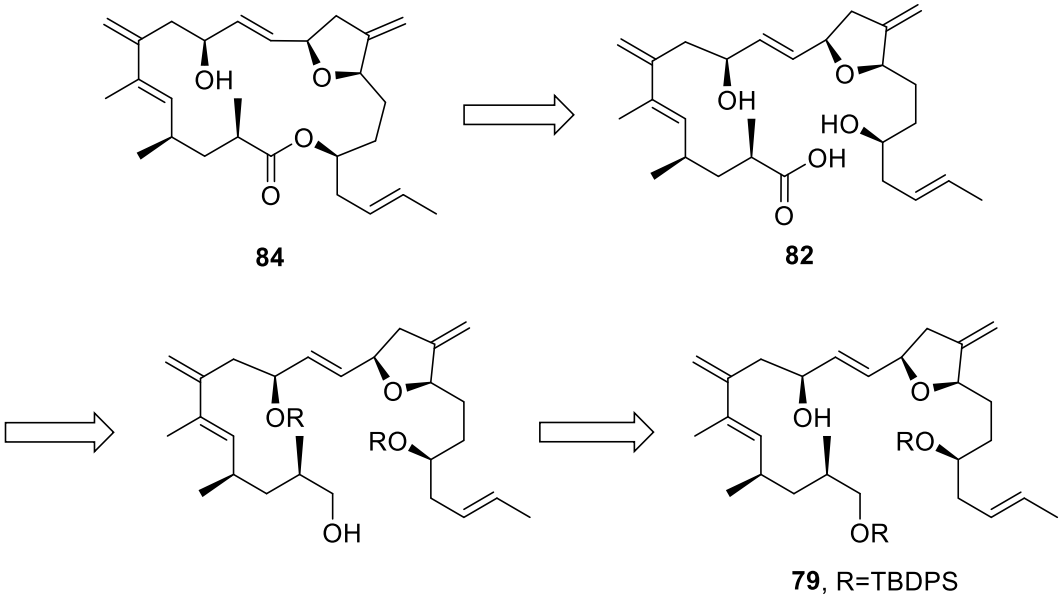


Fig 170. Retrosíntesi via macrolactonització a partir del producte d'al·lilació, **79**.

En aquest context, l'oxidació selectiva d'alcohols és, potser, uns dels problemes més comuns en síntesi orgànica. A la bibliografia, l'oxidació d'alcohols primaris protegits en forma d'èter de trietilsilil (TES) s'ha dut a terme mitjançant una reacció de Swern, on l'acidesa del medi alliberaria i oxidaria l'alcohol, *in situ*, en una sola etapa. Per exemple, Fürstner i col·laboradors van aconseguir oxidar un alcohol primari, protegit en forma de OTES, a aldehid. Les condicions de reacció no van afectar l'OTES secundari, també present a la molècula (Fig 171).[80]

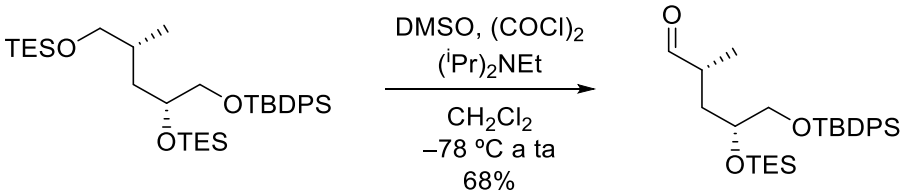


Fig 171. Desprotecció-oxidació de l'alcohol primari via Swern.

En aquest punt, es va voler utilitzar la metòdica de desprotecció i oxidació emprant la reacció de Swern per diferenciar l'alcohol primari dels alcohols secundaris presents al

compost **79** (provinent de la reacció d'al·lilació). Així, el compost **79** es va tractar amb excés de fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) i es va obtenir el triol **85** totalment desprotegit. Seguidament, el compost **85** es va fer reaccionar amb un excés de clorur de trietilsilil (TESCl), tot obtenint el triol **86** de forma quantitativa. Finalment, es va assajar la reacció de Swern amb el compost **86** per tal d'obtenir l'aldehid **87**, intentant no modificar els alcohols secundaris protegits en forma de OTES (Fig 172). No obstant això, la cromatografia per capa prima va mostrar una gran quantitat de productes com a conseqüència de la degradació del material de partida i no es va poder aïllar el producte desitjat.

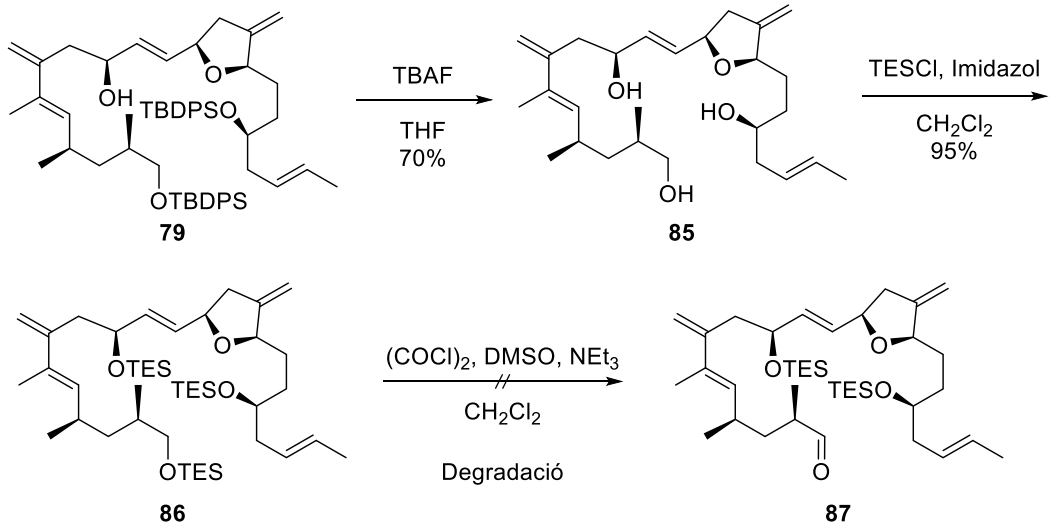


Fig 172. Intent de la preparació de l'aldehid **87** via reacció de Swern.

Degut a la impossibilitat de l'obtenció de l'aldehid **87** via Swern, es va considerar una segona via per a l'obtenció de l'alcohol primari lliure. Així, l'alcohol secundari **79** es va protegir amb TBDPSCl i es va obtenir el triol triplement protegit amb TBDPS, **88** (Fig 173).

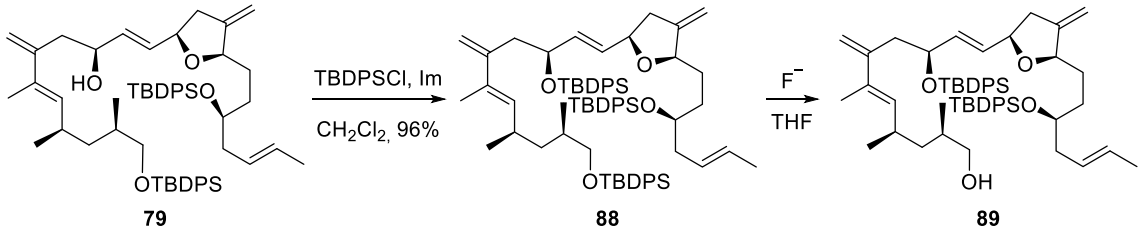


Fig 173. Diferenciació de l'alcohol primari per desprotecció selectiva.

Seguidament, es van assajar les reaccions de desprotecció emprant diferents fonts de fluorur, sia fluorur de tetrabutilamoni (TBAF),[81] complex d'àcid fluorhídric i trietilamina ($Et_3N \cdot 3HF$),[82] o àcid fluorhídric en piridina (HF·pir).[83] Es van fer servir tres models

d'alcohols protegits: un primari (**90**), un secundari al·lílic (**91**) i un altre secundari alifàtic (**92**, Fig 174):

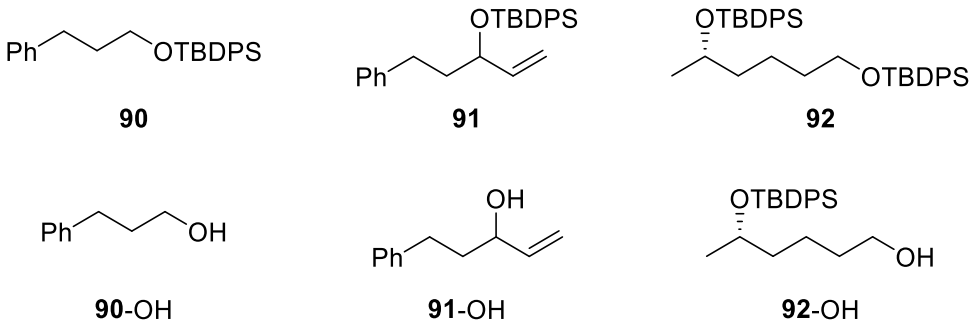
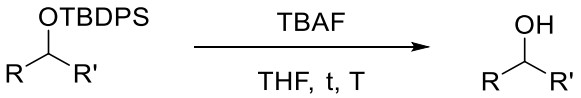
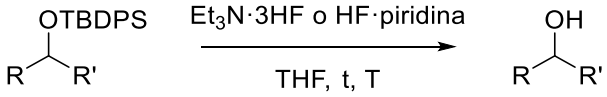


Fig 174. Alcohols model protegits amb TBDPS.



Entrada	*Alcohol*	*Equiv TBAF*	*t*	*T*	*[ ]*	*Conversió*
1	**90**	2.0	5 dies	–20 ºC	0.01 M	90%
2	**91**	2.0	5 dies	–20 ºC	0.01 M	7%
3	**92**	2.0	6 dies	–20 ºC	0.01 M	86%[a]
4	**88**	2.0	5 dies	–20 ºC	0.01 M	16%
5	**88**	5.0	2 dies	4 ºC	0.01 M	15%
6	**88**	1.0	15 h	4 ºC	0.03 M	**64%**[b]

Fig 175. Desprotecció dels alcohols emprant TBAF. [a)] No s'observa desprotecció de l'alcohol secundari. [b)] Rendiment del producte aïllat, 98% brsm (*based on recovered starting material*).



Entrada	*Alcohol*	*Equiv F^-*	*t*	*T*	*[ ]*	*Conversió*
1	**90**	1.5 $Et_3N·3HF$	5 dies	–20 ºC	0.01 M	0%
2	**91**	1.5 $Et_3N·3HF$	5 dies	–20 ºC	0.01 M	0%
3	**90**	6.0 HF·pir	3 dies	–20 ºC	0.15 M	100%
4	**91**	6.0 HF·pir	3 dies	–20 ºC	0.15 M	11%
5	**88**	6.0 HF·pir	4 dies	4 ºC	0.15 M	32%

Fig 176. Desprotecció dels alcohols emprant $Et_3N·3HF$ o HF·piridina.

La dissolució de TBAF (1 M en THF) es va utilitzar, inicialment, en la desprotecció dels alcohols model tal com s'indica (Fig 175). El TBAF va resultar efectiu en la desprotecció selectiva dels alcohols assajats ja que l'alcohol primari **90** va donar una conversió del 90%, mentre que l'alcohol secundari al·lílic **91** no es va desprotegir, pràcticament, en les condicions de reacció. A més a més, l'alcohol secundari present en **92** no es va veure afectat (entrada 3). No obstant això, la temperatura de –20 ºC allargava massa el temps de reacció (entrades 1-4) i només es va obtenir un 16% de conversió en el cas del compost **88** (entrada 4). Degut a això, es va augmentar lleugerament la temperatura de reacció a 4 ºC, tot obtenint un rendiment del 64% de **89** i recuperant material de partida (98%, *brsm*). Les condicions assajades amb $Et_3N·3HF$ i HF·pir no van resultar satisfactòries (Fig 176). Els alcohols protegits, **90** i **91**, no es van veure afectats amb el tractament de $Et_3N·3HF$ (entrades 1 i 2). El HF en piridina, en canvi, sí que va donar el producte **89** desitjat, però la reacció es va perllongar durant 4 dies i només es va observar un 32% de conversió (entrada 5).

La tàctica de protecció de **79** en forma de triol protegit triplement en forma de TBDPS, **88**, permet la desprotecció selectiva de l'alcohol primari amb TBAF, aprofitant-se de la diferent reactivitat que presenta l'alcohol primari envers els secundaris. A més a més, la triple protecció dels alcohols amb el mateix grup protector permet "reciclar" tant el material de partida (**88**) com el producte de doble desprotecció, **93**, mitjançant una protecció quantitativa de **93** per formar el compost triprotegit, **88**, inicial (Fig 177).

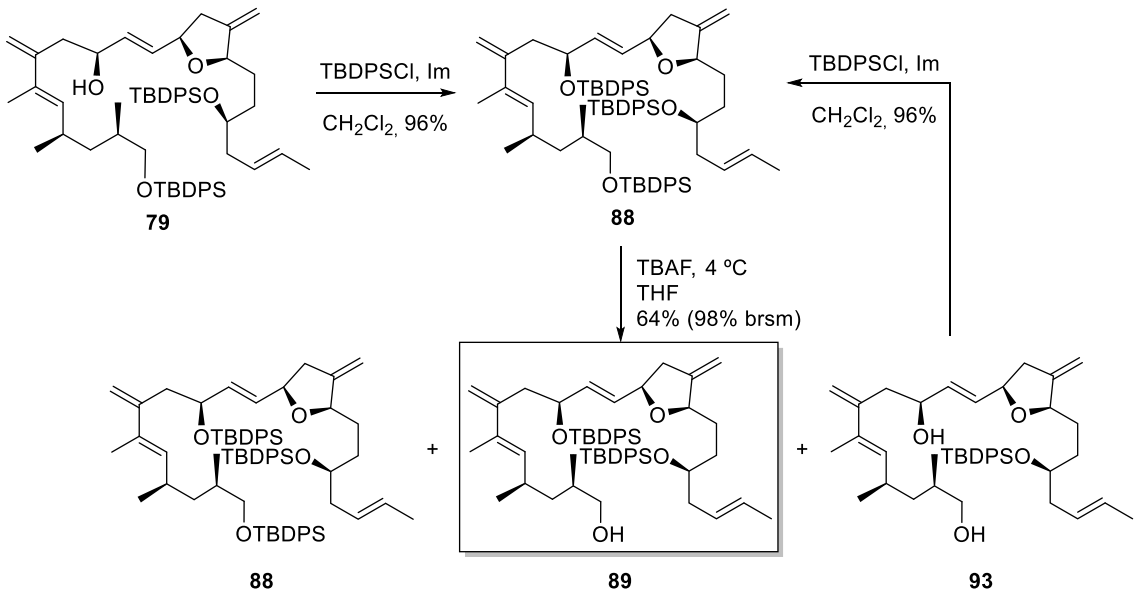


Fig 177. Síntesi de **89** mitjançant la desprotecció amb TBAF. Recuperació de **93**.

Un cop diferenciat l'alcohol primari dels secundaris, **89** es va oxidar a aldehid mitjançant periodinà de Dess–Martin.[84] L'aldehid resultant, **94**, es va oxidar amb clorit de sodi sense purificació prèvia, tot obtenint l'àcid carboxílic **95**.[78] La desprotecció dels alcohols secundaris es va dur a terme amb TBAF a 50 ºC per tal d'obtenir el *seco*-àcid **82** (Fig 178).

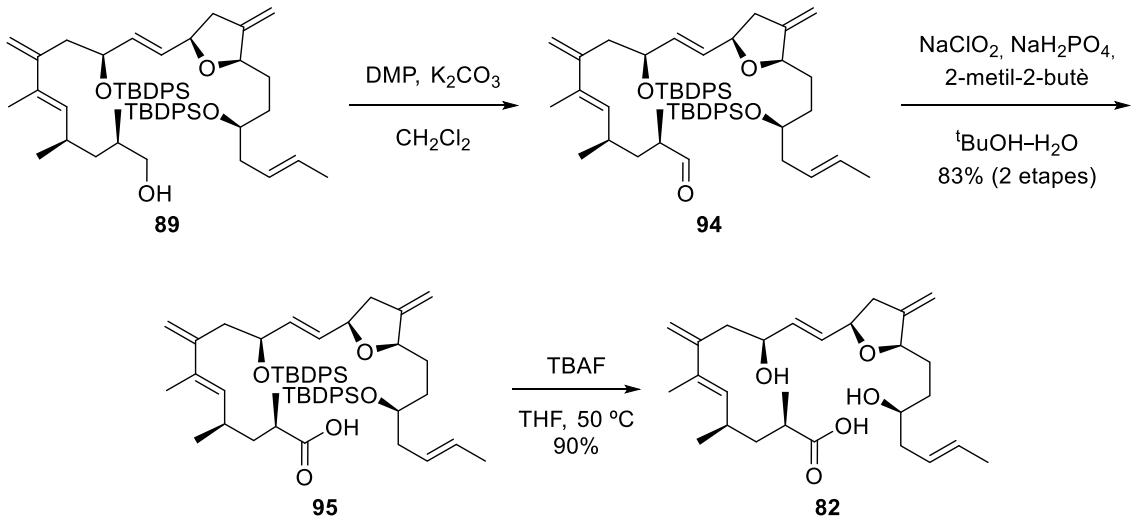


Fig 178. Síntesi del *seco*-àcid **82**.

2.4.5. Etapes finals

Un cop aconseguit el *seco*-àcid **82**, es va dur a terme la ciclació mitjançant una macrolactonització. Inicialment, vam aplicar les condicions de Yamaguchi al nostre substrat (Fig 179). Aquesta metòdica, com ja s'ha dit, necessita de la preparació prèvia de l'anhídrid mixt abans de la ciclació en presència de DMAP (4-dimetilaminopiridina).

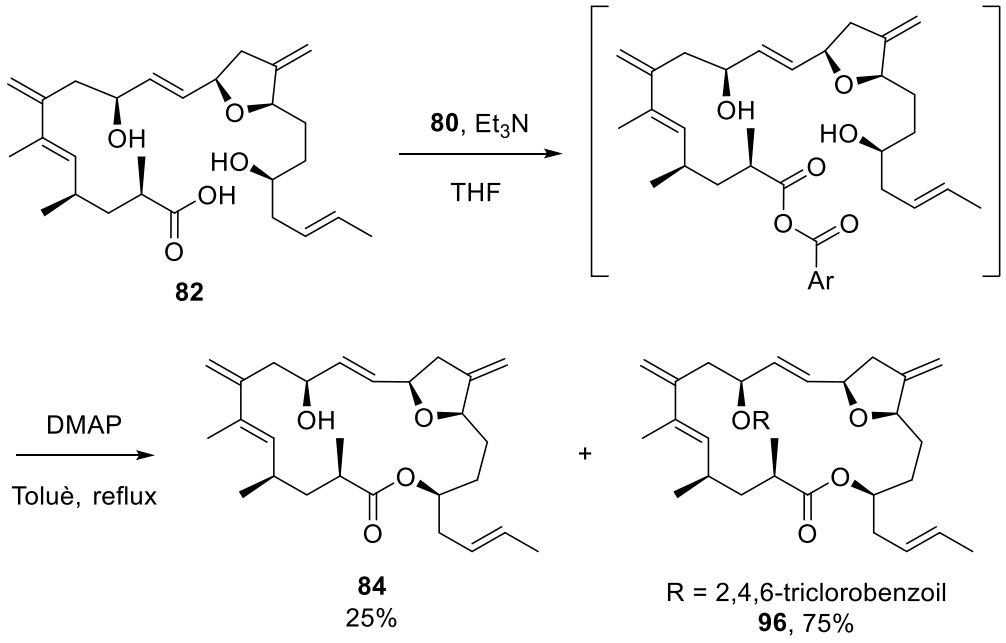


Fig 179. Preparació de la macrolactona **84** emprant clorur de 2,4,6-triclorobenzoïl (condicions de Yamaguchi).

La reacció de ciclació va tenir lloc i es va formar l'anell de 19 membres sense obtenir l'altra macrolactona de 10 membres. No obstant això, la macrolactona **84** només es va obtenir amb un rendiment del 25% donat que es va obtenir, majoritàriament, el producte d'acilació en la posició de l'alcohol lliure (**96**). Això és degut a l'excés de clorur de 2,4,6-triclorobenzoïl necessari en la preparació de l'anhídrid mixt, que reacciona amb l'alcohol lliure en les condicions de ciclació. A més a més, les proves realitzades de saponificació de l'alcohol acilat de **96** no van tenir èxit.

D'altra banda, es va dur a terme la reacció de ciclació utilitzant l'anhídrid de l'àcid 2-metil-6-nitrobenzoic (**81**, MNBA) com a reactiu per a la formació de l'anhídrid mixt (condicions de Shiina, Fig 165). El rendiment de la reacció va pujar a un 71%, respecte al 25% de la reacció en condicions de Yamaguchi. Sorprenentment, els productes **84** i

epi-**84** es van poder separar per cromatografia, tot obtenint la macrolactona **84** desitjada i el seu epímer, *epi*-**84**.

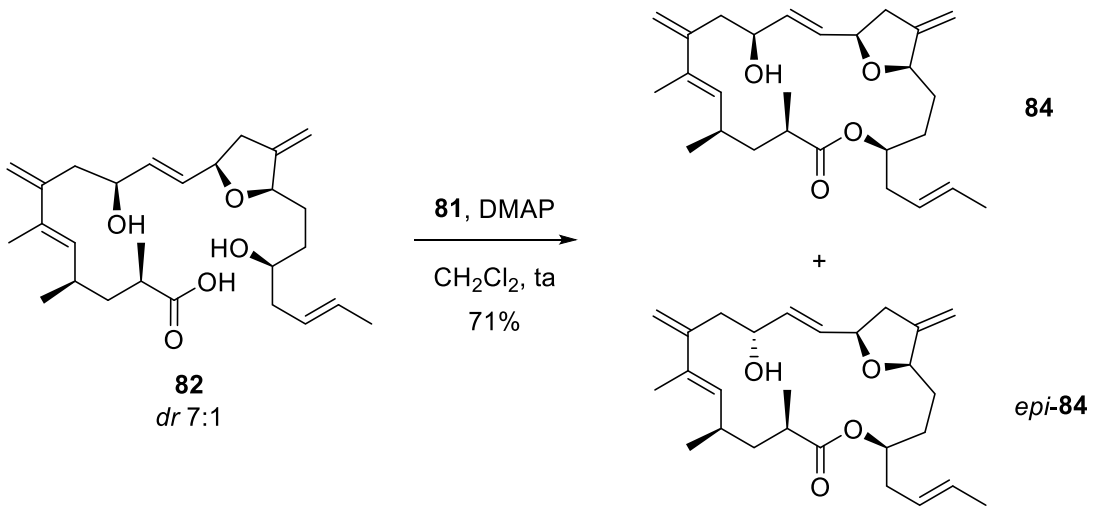


Fig 180. Macrolactonització en condicions de Shiina.

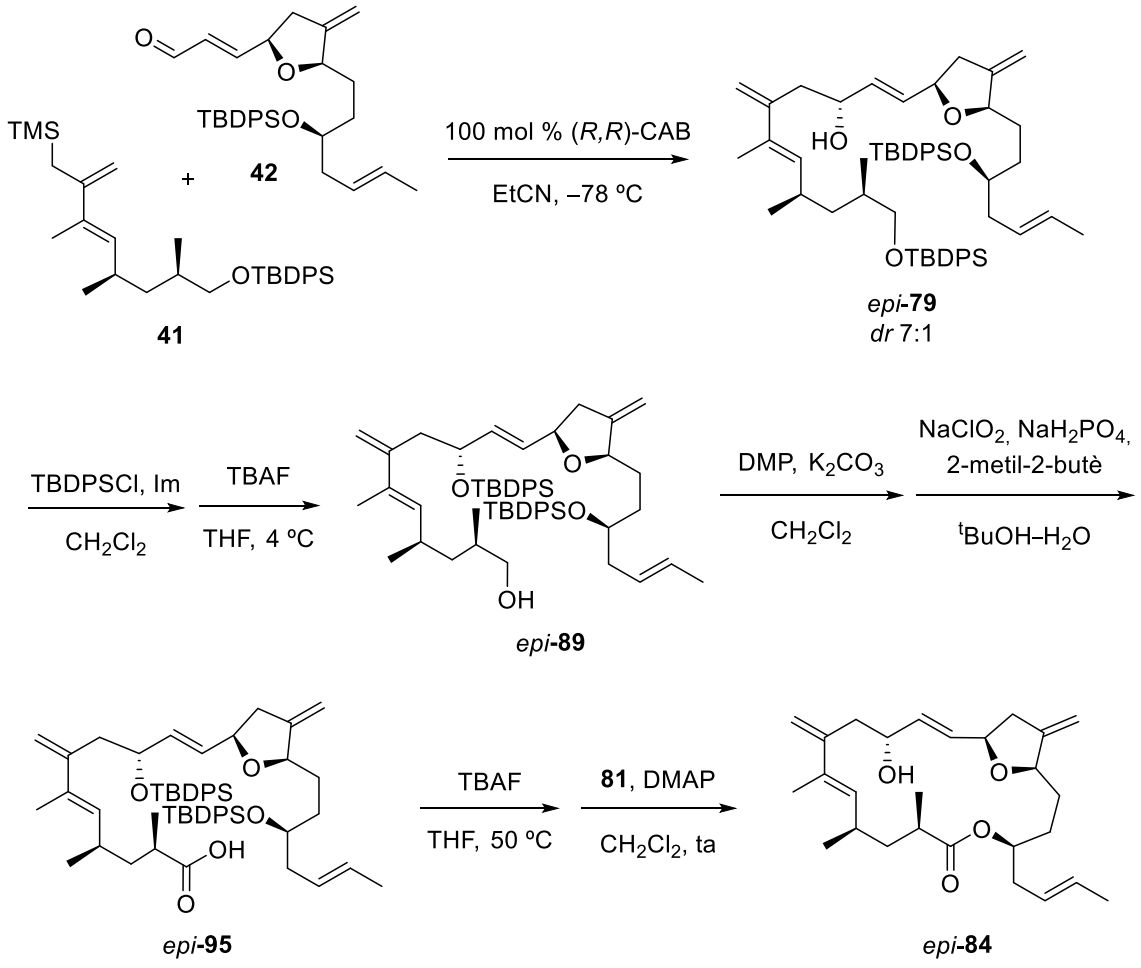


Fig 181. Preparació de l'anàleg *epi*-**84** emprant l'(*R,R*)-CAB.

Per tal d'assegurar l'estructura de l'*epi*-**84**, es va realitzar la reacció d'al·lilació, a partir dels fragments nord-est i sud-oest, utilitzant el (*R,R*)-CAB en lloc del (*S,S*)-CAB. Així, es va tornar a reproduir la síntesi fins a l'obtenció de la macrolactona **84** (impurificada amb *epi*-**84**) tot obtenint ara el compost *epi*-**84** com a majoritari (impurificat amb **84**, vegeu Fig 181). La cromatografia per capa prima dels productes de macrolactonització va mostrar que la taca assignada a *epi*-**84** era majoritària envers la de **84** (l'Rf de **84** és més gran que el d'*epi*-**84**, en hexans/acetat d'etil, 2:1). D'aquesta forma vam descartar la possible formació de la macrolactona de 10 membres en la reacció de macrolactonització.

En aquest punt cal remarcar que la macrolactona **84** és un intermedi de la síntesi total realitzada pel grup de Lee[58] i, per tant, s'havia aconseguit la síntesi formal de la (–)-amfidinolida K. Tal com indica Lee en el seu treball, l'epoxidació del doble enllaç es va dur a terme mitjançant una reacció d'epoxidació de Sharpless.

L'epoxidació asimètrica d'alcohols al·lílics rep el nom del seu descobridor, Sharpless (Fig 182).[85,86] Aquesta reacció permet epoxidar només aquells dobles enllaços que tinguin un alcohol en posició al·lílica, sense afectar altres olefines. L'espècie catalítica involucra dos àtoms de titani complexats amb dues molècules de tartrat.[87] L'enantiòmer del tartrat utilitzat controla la cara (*Si* o *Re*) de l'epoxidació del doble enllaç. L'agent oxidant emprat és el hidroperòxid de *tert*-butil.

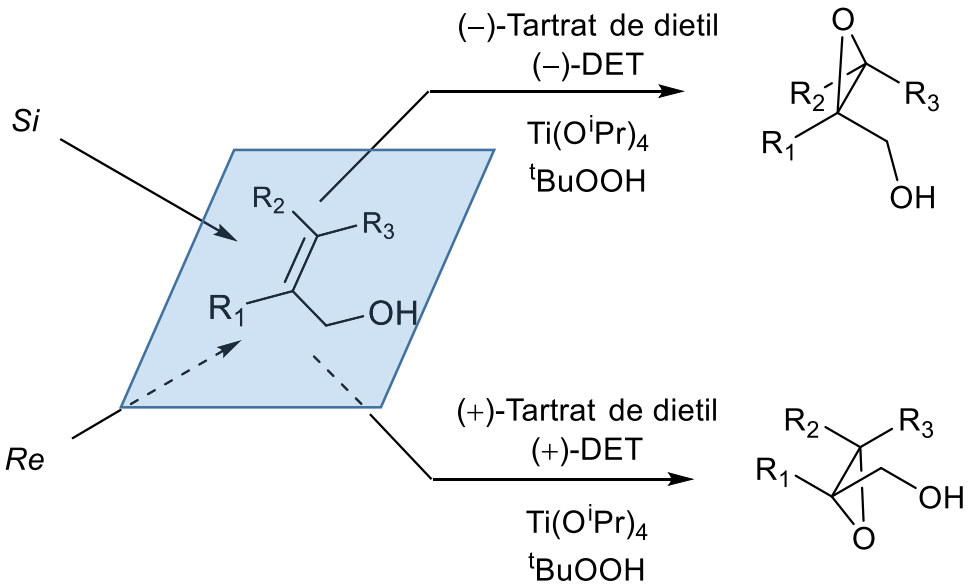
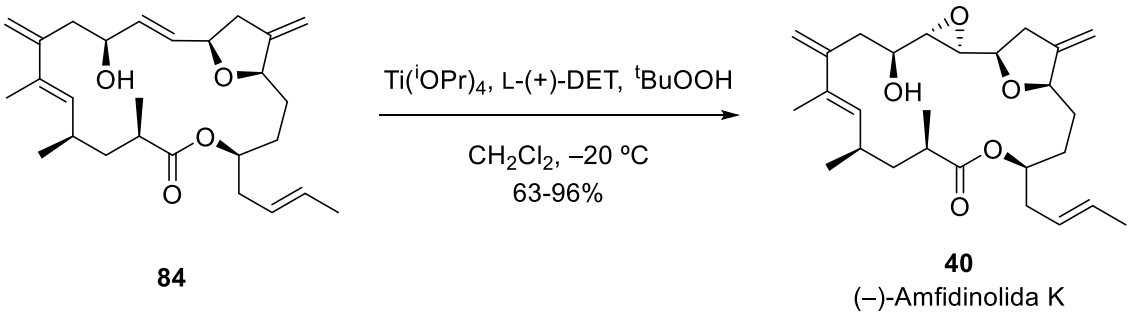


Fig 182. Formació d'epòxids mitjançant la metòdica de Sharpless.

La reacció d'epoxidació de Sharpless es va assajar sobre el nostre substrat **84** per tal d'introduir l'epòxid i, així, obtenir la nostra molècula objectiu, la (–)-amfidinolida K, **40**

(Fig 183). La reacció es va assajar diferents cops i va donar rendiments de bons a excel·lents. Tenint en compte que la mostra de **84** de la que es disposava era baixa (de 1 a 5 mg), el càlcul del rendiment obtingut podria contenir errors significatius. No obstant això, l'anàlisi per RMN demostrava la conversió total de la reacció, tal com va indicar Lee *et al.* en la seva síntesi total. L'espectre de (–)-amfidinolida K obtinguda concorda amb la descrita a la bibliografia.[50,58]



84 **40**
(–)-Amfidinolida K

Fig 183. Formació de l'epòxid mitjançant epoxidació de Sharpless.

Un cop aconseguida la síntesi total de la (–)-amfidinolida K, ens vam proposar la preparació de diferents anàlegs de l'amfidinolida natural aprofitant l'epímer de **84**, *epi*-**84**. Es va dur a terme l'epoxidació de Sharpless de **84** utilitzant tant el L-(–)-DET, com el D-(+)-DET (Fig 184). El tractament de **84** amb L-(+)-DET ((+)-tartrat de dietil, lligand natural), Ti(^{i}PrO)$_4$ (tetraisopropòxid de titani) i ^{t}BuOOH (hidroperòxid de *tert*-butil) va donar com a resultat la (–)-amfidinolida K, **40**, com ja s'ha indicat. No obstant això, la reacció amb D-(–)-DET no va donar lloc a la formació de l'epòxid **40b**, sinó que es va recuperar el material de partida. A més a més, els intents de realitzar l'epoxidació de Sharpless sobre l'*epi*-**84**, no van tenir èxit, emprant qualsevol dels dos lligands quirals, observant que el material de partida degradava en les condicions de reacció.

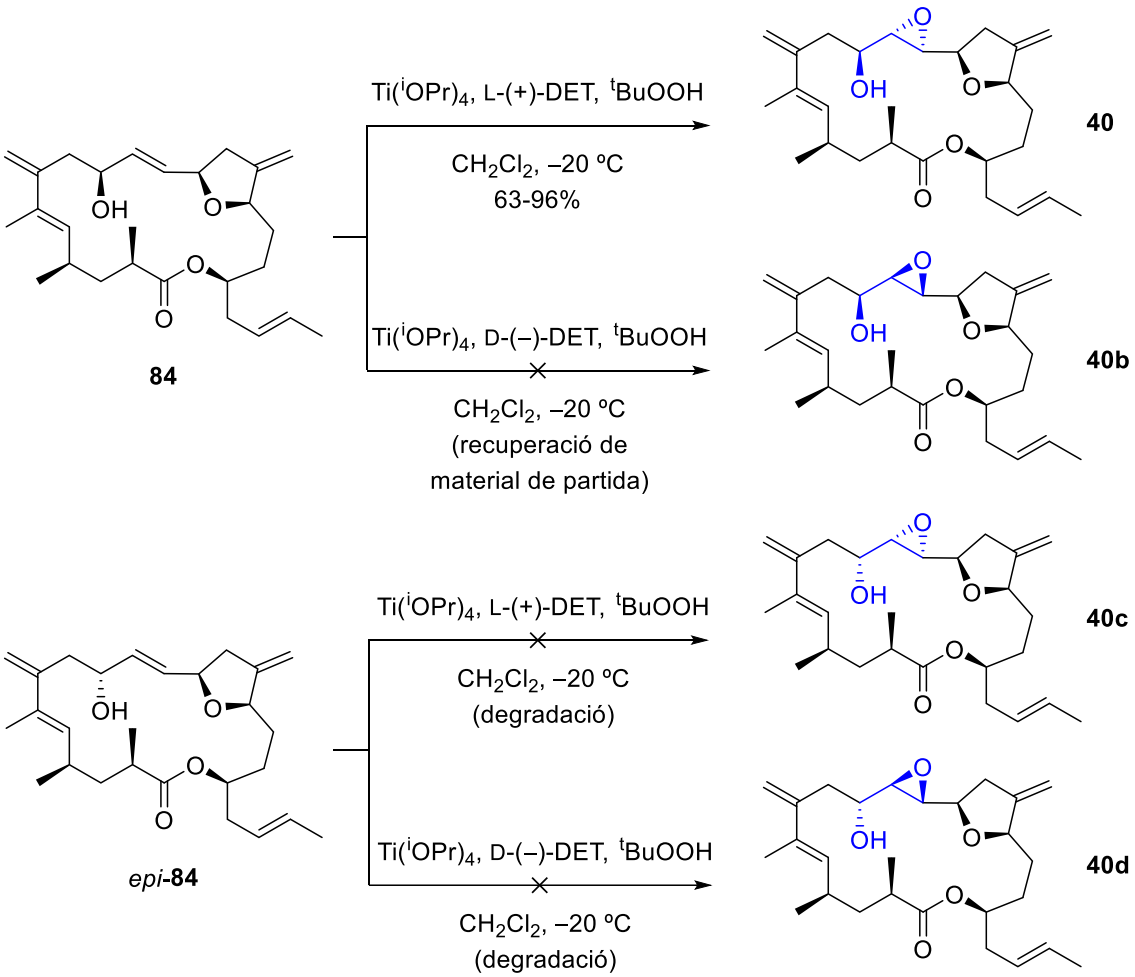


Fig 184. Proves per a la preparació d'anàlegs de l'amfidinolida K

En resum, la unió dels fragments nord-est i sud-oest (**41** i **42**) s'ha dut a terme mitjançant una reacció d'al·lilació, usant l'aciloxiborà quiral (CAB) de Yamamoto, que ha permès l'obtenció dels dos diferents diastereòmers. L'estereoquímica de l'alcohol en el carboni C9 (**79**) ve controlada per l'enantiòmer del CAB utilitzat. A més a més, el model tris(*tert*-butildifenilsililoxi, **88**) ha permès la diferenciació de l'alcohol primari envers els secundaris alhora que la recuperació del material partida mitjançant una reprotecció dels alcohols. Hem assajat diferents fonts de fluorur per desprotegir selectivament l'alcohol primari de **88**, essent el TBAF el reactiu més idoni. Les condicions de macrolactonització de Shiina han donat millors resultats que les condicions de Yamaguchi. Només es va observar la formació d'una única macrolactona, tot i que existia la possibilitat de la formació de la macrolactona de 10 membres. A més a més, la naturalesa de l'estructura de les macrolactones **84** i *epi*-**84** va permetre la separació d'aquests diastereòmers per cromatografia en columna. L'epoxidació de Sharpless final ha donat lloc a la formació de la (–)-amfidinolida K, encara que no s'han aconseguit obtenir estereoisòmers de l'amfidinolida K epoxidats per l'altra cara.

2.4.6. Experiments in vitro *amb actina*

L'activitat biològica dels compostos de la Fig 185 han estat avaluats en el *Centro de Investigaciones Biológicas* (CIB), pel grup del Dr. Fernando Díaz. Les mostres *ent*-**40**, WM1 i WM2 han estat facilitades pel professor David Williams. Cap dels sis compostos són actius com a estabilitzadors o desestabilitzadors de microtúbuls de la tubulina. L'efecte d'aquests compostos s'ha estudiat en la polimerització de l'actina, amb la fal·loïdina (estabilitzador de la F-actina) i la citocalasina B (estabilitzador del monòmer de la G-actina) com a compostos de referència. En experiments *in vitro*, **40** ha mostrat un fort efecte estabilitzant de la F-actina (aproximadament un 70% respecte la fal·loïdina) mentre que el *epi*-**40** va produir un moderat efecte estabilitzant (30% respecte la fal·loïdina). Ni **84** ni *epi*-**84**, els dos sense grup epòxid, interactuen amb la F-actina; WM1 i WM2 tampoc estabilitzen la F-actina.

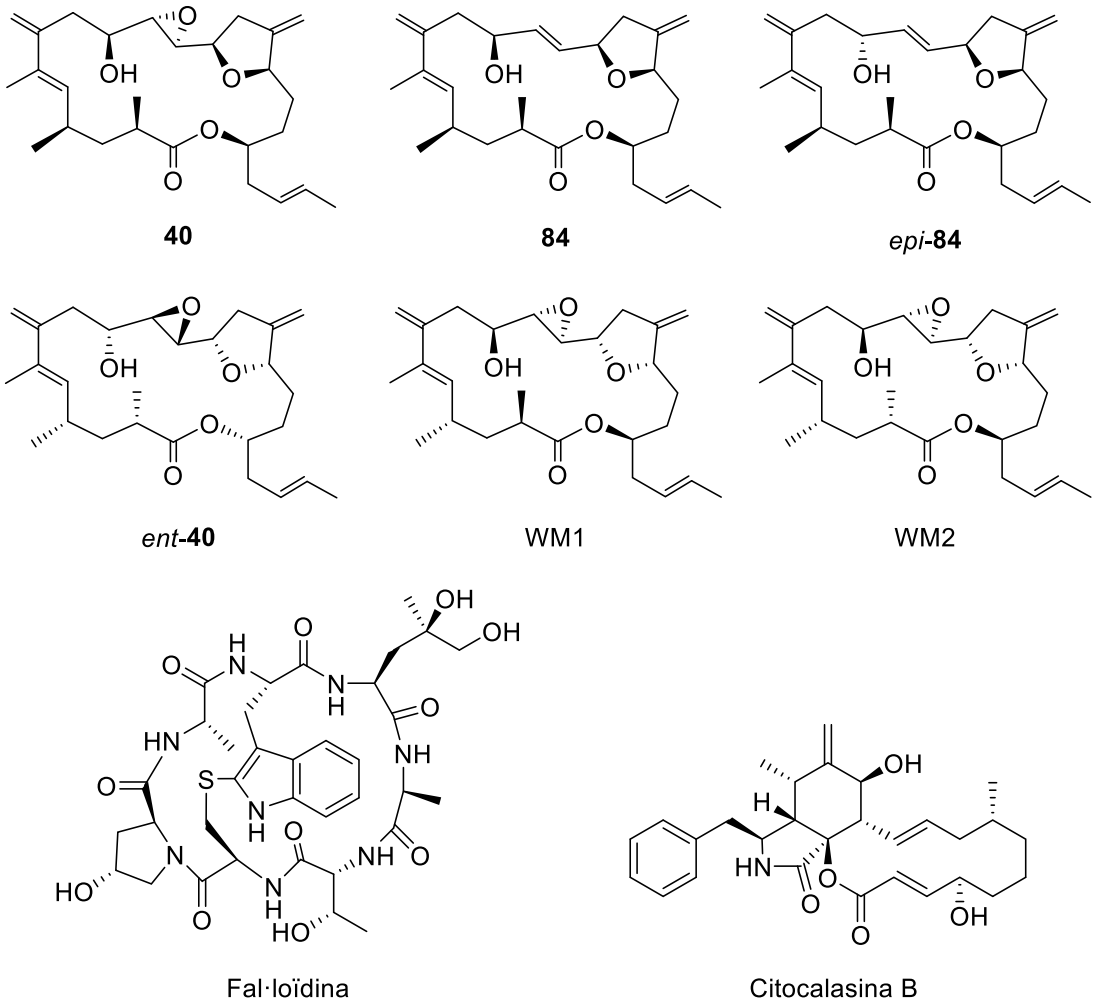


Fig 185. Compostos analitzats com a potencials agents d'unió a actina o tubulina.

2.5. Resum i conclusions

L'amfidinolida K és una macròlida citotòxica aïllada d'un dinoflagel·lat marí (*Amphidinium sp.*) pel grup de Kobayashi *et al.*[50] La mostra aïllada per Kobayashi i col·laboradors va permetre la caracterització de la macròlida (Fig 186) per RMN de ^{1}H i ^{13}C, però la configuració absoluta no es va resoldre totalment per manca de mostra.

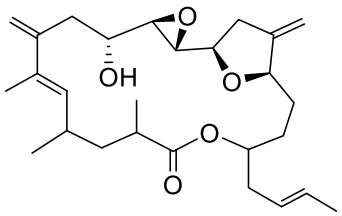


Fig 186. Configuració parcial de l'estructura de l'amfidinolida K proposada per Kobayashi.

Williams i Meyer van realitzar la síntesi de diferents estereoisòmers de l'amfidinolida K,[57] entre ells, l'enantiòmer de l'amfidinolida K natural, la (+)-amfidinolida K (Fig 187). No obstant això, no va ser fins al 2009 quan es va publicar la síntesi total de la (–)-amfidinolida K pel grup de Lee *et al.* (Fig 188).[58]

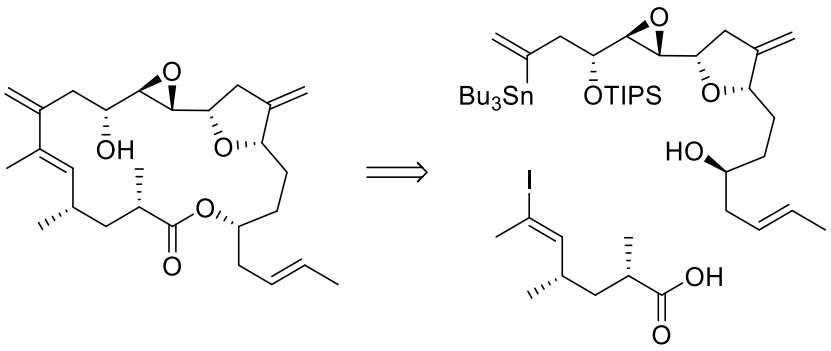


Fig 187. Retrosíntesi de la (+)-amfidinolida K realitzada per Williams i Meyer.

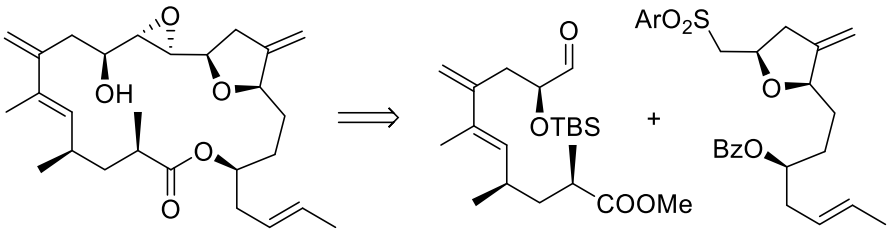


Fig 188. Retrosíntesi de la (–)-amfidinolida K realitzada per Lee *et al.*

La nostra retrosíntesi[56,59] implica la desconnexió de la (–)-amfidinolida K (**40**, C_8–C_9 i C_1–O) en dos fragments, sud-oest (o sud-occidental, **41**) i nord-est (o nord-oriental, **42**), tal com s'indica a la Fig 189. La unió dels dos fragments s'ha dut a terme via reacció d'al·lilació d'Hosomi–Sakurai emprant un aciloxiborà quiral (CAB) per induir l'estereoselectivitat a la reacció. Una reacció de macrolactonització de Yamaguchi o de Shiina tancaria la molècula tot donant lloc a l'anell de 19 membres. El fragment sud-oest, al mateix temps, prové d'una reacció de Negishi entre un bromoalquè comercial (**43**) i un iodoalquè (**44**), mentre que el fragment nord-est prové de la reacció aldòlica entre el producte acilat d'Evans **45** i l'aldehid **46**.

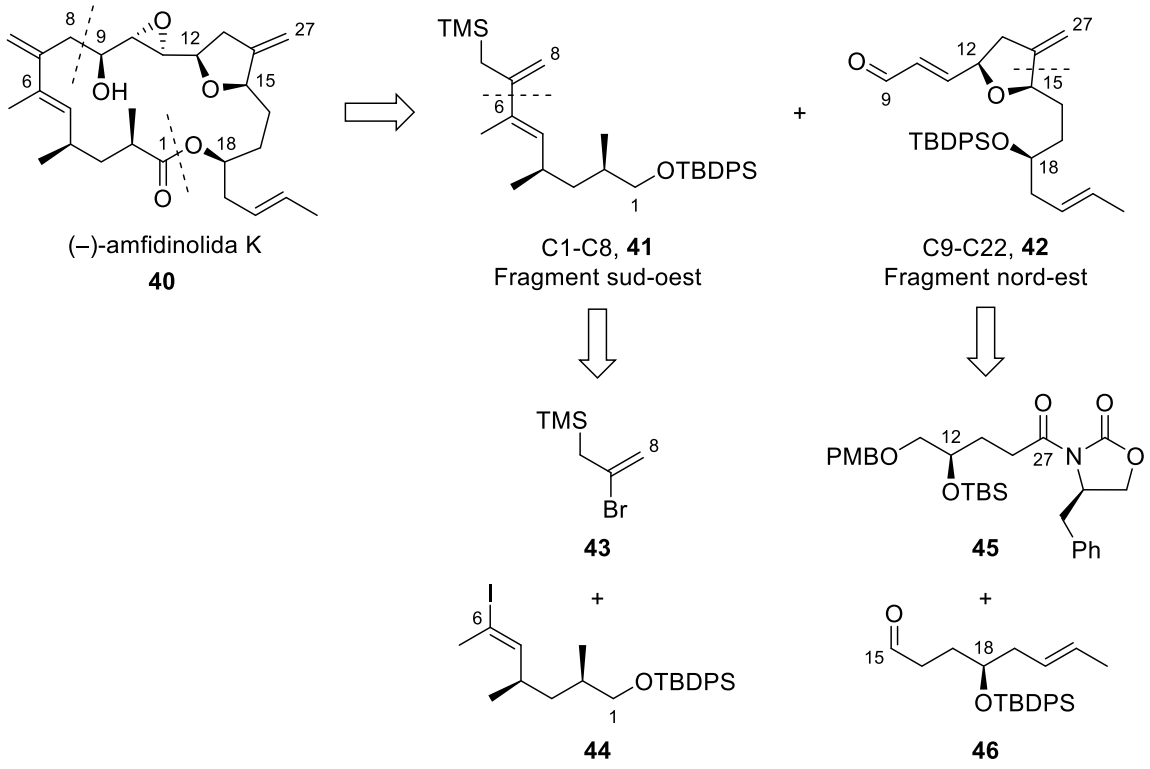


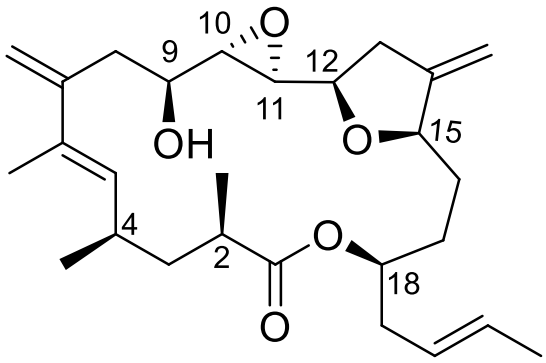
Fig 189. Retrosíntesi de la (–)-amfidinolida K realitzada en el nostre grup.

S'ha dut a terme l'optimització de desprotecció de l'alcohol primari del compost **88** amb TBAF amb èxit. Finalment, una macrolactonització en condicions de Shiina i posterior epoxidació de Sharpless ha donat lloc a la síntesi total de la (–)-amfidinolida K.

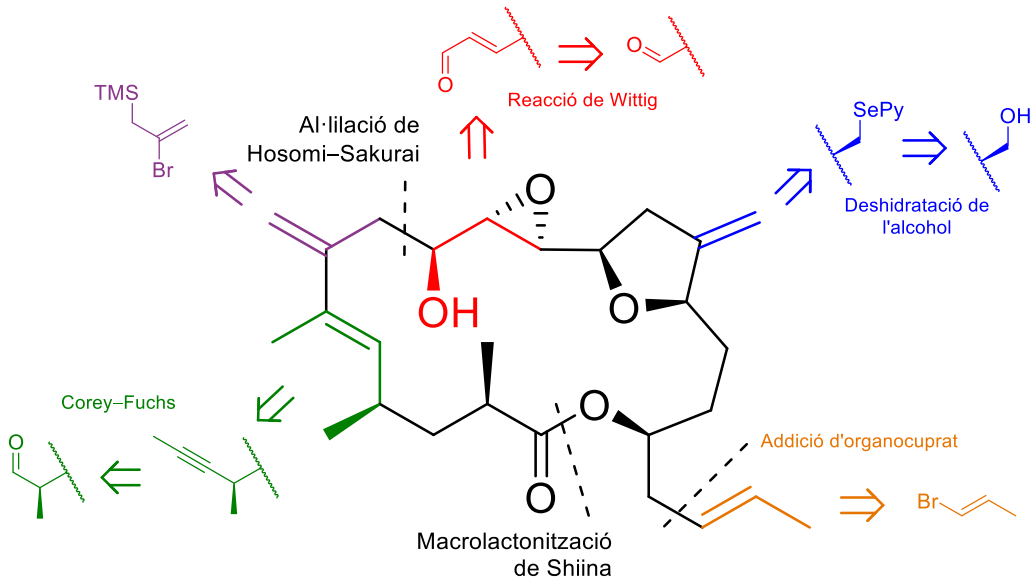
En experiments *in vitro* amb actina, la (–)-amfidinolida K ha mostrat un fort efecte estabilitzant de la F-actina (aproximadament un 70% respecte a la fal·loïdina).

En resum, s'ha aconseguit de completar una síntesi total de la (–)-amfidinolida K, començada fa molts anys, a l'hora que s'han optimitzat tota una sèrie de reaccions.

Resum de l'estereoquímica i transformacions realitzades sobre la (–)-amfidinolida K



Estereocentre	*Font*	*Reactiu o lligand*	*Reacció*
C2	*Chiral pool*	Ester de Roche	-
C4	Auxiliar quiral	(+)-Pseudoefedrina	Alquilació de Myers
C9	Lligand quiral	CAB	Alilació de Hosomi–Sakurai
C10, C11	Lligand quiral	L-(+)-DET	Epoxidació de Sharpless
C12	*Chiral pool*	Àcid D-glutàmic	-
C15	Auxiliar quiral	D-Fenilalanina	Aldòlica d'Evans ($TiCl_4$)
C18	*Chiral pool*	Àcid L-glutàmic	-



Part experimental

Bloc 1.

Estudi de les espècies intermèdies involucrades en organocatàlisi

Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i assecat prèviament segons els procediments estàndard.[1] En els processos de purificació dels productes (extraccions, cromatografia en columna, etc.) únicament s'han destil·lat.

Les cromatografies en capa prima (CCF) es van realitzar sobre plaques analítiques del gel de sílice amb un gruix de 0.25 mm (F_{254} Merck). L'eluent emprat s'especifica en cada cas. Com a reveladors es van fer servir la llum UV (254 nm) i solucions de permanganat de potassi o *p*-anisaldehid. Els valors de **Rf** són aproximats.

Les cromatografies en columna es van portar a terme a mitja pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040-0.063 mm de grandària de partícula (Merck). L'eluent s'indica en cada cas.

Els espectres d'RMN de ^{1}H es van enregistrar en espectròmetres de 400 MHz en un Mercury-400. El dissolvent emprat s'especifica en cada cas. Els paràmetres de RMN estan indicats de la següent forma: desplaçament químic (δ), multiplicitat (s = singulet, d = doblet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br s = senyal ampe), constants d'acoblament (Hz) i integració. Els espectres de RMN de ^{13}C es van enregistrar a 100.6 Hz amb desacoblament de protó. Els pics de correlació de HSQC de CH i CH_3 estan marcats en blau, i els del CH_2 en vermell.

Les rotacions específiques ($[\alpha]_D$) foren determinades a temperatura ambient amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC emprant la longitud d'ona corresponent a la ratlla D del sodi (589 nm). La concentració i dissolvents utilitzats s'indiquen en cada cas.

Els espectres d'infraroig s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre Nicolet 6700 FT-IR. Les mostres s'han analitzat per reflexió total atenuada (ATR).

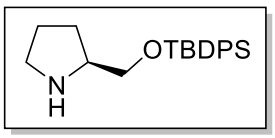
Els espectres de masses han estat realitzats en el serveis cientificotècnics de la Universitat de Barcelona.

[1] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals (2nd Ed)*, Pergamon Press: Oxford, **1980**.

1.1.1. Preparació de materials de partida

Compost 1. (*S*)-2-[(*tert*-Butildifenilsililoxi)metil]pirrolidina[2]

Es va afegir TBDPSCl (11.2 mL, 42.2 mmol) a una solució de (*S*)-Prolinol (2.00 mL, 20.1 mmol) i imidazol (3.41 g, 50.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (50 mL) a 0 ºC. La mescla de reacció es va agitar durant 4 h a temperatura ambient i, després, es va aturar amb una solució de NH_4Cl. La mescla es va extreure amb CH_2Cl_2, es va rentar amb una solució freda de NaOH (1 M) i una solució saturada de NaCl. La fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$, filtrar i concentrar a baixa pressió. El cru es va purificar per cromatografia en columna (90:10, CH_2Cl_2–MeOH) amb gel de sílice per a obtenir el prolinol **1** com a un oli groguenc (6.0 g, 88%).



RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 3.66 (dd, 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.06 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6, 133.6, 129.6, 127.7, 66.2, 59.9, 46.4, 27.4, 26.9, 25.3, 19.3. **IR** (ATR, cm^{-1}): 3069, 3047, 2929, 2855, 1588, 1471, 1426, 1389, 1360, 1187, 1105, 997, 937, 822, 738, 699, 608. $[\alpha]_D$ = –1.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$).

Compostos carbonílics

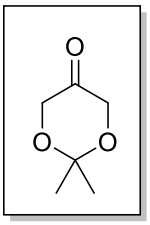
La majoria dels aldehids i cetones emprats són comercialment assequibles. Aquests compostos carbonílics van ser assecats sobre tamís molecular de 4 Å. A més, els aldehids i cetones de baix punt d'ebullició es van purificar per destil·lació abans de la seva utilització.

[2] (a) Liu, F.; Wang, S.; Wang, N.; Peng, Y. *Synlett* **2007**, 2415–2419. (b) Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.; Pen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2363–2366.

Compost 12. 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ona

La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona es va preparar segons el procediment d'Enders et al.,[3] encara que la purificació del compost es va realitzar mitjançant una cromatografia en columna (en silica gel, eluent CH_2Cl_2) i no per destil·lació.

El 2,2-dimetoxipropà (9.50 mL, 76.1 mmol) es va afegir, gota a gota, a una dissolució de Trizma (hidroclorur de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol, hidroclorur de tris(hidroximetil)aminometà, 10.0 g, 63.4 mmol) i àcid camforsulfònic (CSA, 0.75 g, 3.17 mmol) en DMF anhidre (40 mL), i la reacció es va agitar durant 15 h a temperatura ambient, sota atmosfera de nitrogen. La reacció es va aturar amb NEt_3 (1 mL) i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru es va dissoldre en d'acetat d'etil (150 mL) i trietilamina (9 mL) i el precipitat es va eliminar mitjançant una filtració. La fase orgànica es va concentrar al buit fins a obtenir un oli groguenc. Seguidament, el cru es va dissoldre en aigua (90 mL), es va afegir NaH_2PO_4 (7.55 g, 62.9 mmol) i $NaIO_4$ (20.3 g, 93.9 mmol) en aigua (150 mL) a 0 ºC, i la reacció es va agitar durant 4 h a temperatura ambient. La reacció es va extreure amb diclorometà (4 x 50 mL) i la fase orgànica es va rentar amb una solució saturada de NaCl i una solució tiosulfat de sodi. La dissolució resultant es va assecar amb sulfat de magnesi anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió controlada. El cru obtingut es va purificar en columna cromatogràfica (CH_2Cl_2). Es va obtenir així la dioxanona **12** com a un oli groguenc (7.0 g, 86% en dues etapes). La cetona **12** és un compost volàtil que cal guardar al congelador (–20 ºC).



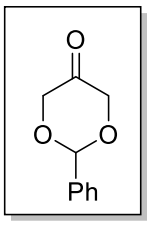
Oli incolor-groc. **Rf** (CH_2Cl_2 100%): 0.5. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (s, 4H), 1.45 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 208.1, 100.2, 66.9, 23.6.

Compost 13. 2-Fenil-1,3-dioxan-5-ona

La 2-fenil-1,3-dioxan-5-ona, **13**, es va preparar segons el mètode de Forbes et al.[4]

Es va seguir el mateix procediment que en **12**, utilitzant el dimetoxi acetal del benzaldehid en lloc del dimetoxipropà.

[3] Enders, D.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, 1775–1779.
[4] Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, 879–882.

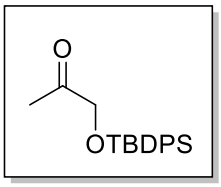


Oli incolor-groc. **Rf** (30% acetat d'etil en hexans): 0.5. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.40 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 4H).

Compost 14. 1-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-2-propanona

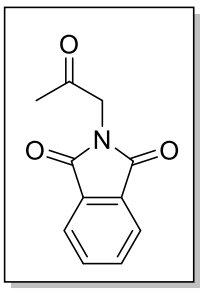
La 1-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-2-propanona es va preparar segons el procediment descrit a la literatura.[5]

Es va afegir TBDPSCl (6.90 mL, 26.3 mmol) a una solució d'hidroxiacetona (1.00 mL, 13.1 mmol) i imidazol (2.20 g, 32.3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (40 mL) i la reacció es va seguir per cromatografia en capa prima (hexans/CH_2Cl_2, 1:1) fins a la desaparició del material de partida. Després de les extraccions, assecat i eliminació del dissolvent, es va dur a terme la purificació en columna cromatogràfica (hexans/CH_2Cl_2, 1:1) per tal d'obtenir **14** com a un oli incolor (2.73 g, 66%).



Oli incolor. **Rf** (hexans/CH_2Cl_2, 1:1): 0.5. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 4.17 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

Compost 15. 1-*N*-Ftalimido-2-propanona



La 1-*N*-ftalimido-2-propanona es va preparar a partir de la cloroacetona.[6]

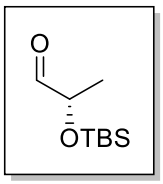
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 2.27 (s, 2H).

Compost 24. (*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanal

El (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal es va preparar a partir de l'(*S*)-lactat de metil.[7]

[5] Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707–1712.
[6] Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Naik, P. U.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 179–182.
[7] Ku, Y.-Y.; Patel, R. R.; Elisseou, E. M.; Sawick, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2733–2736.

Es va afegir (*S*)-lactat de metil (2.00 mL, 20.6 mmol) a una dissolució de TBSCl (5.00 g, 30.8 mmol) i imidazol (2.80 g, 41.1 mmol) en diclorometà anhidre (20 mL) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La dissolució es va rentar amb una solució saturada de bicarbonat de sodi i la fase orgànica es va assecar amb MgSO4 anhidre i es va filtrar. El dissolvent es va eliminar al rotavapor i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (diclorometà/hexà, 1:1), tot obtenint el lactat de metil protegit com a un oli incolor (4.18 g, 93%). L'ester metílic obtingut (4.18 g, 19.12 mmol) es va dissoldre en CH_2Cl_2 anhidre (100 mL) i s'hi va afegir, gota a gota, a –78 ºC, DIBALH (1 M en hexans, 28.7 mL, 28.7 mmol). La reacció es va controlar per cromatografia per capa prima fins a la desaparició del material de partida (aprox. ~ 1 h). La reacció es va aturar amb metanol (20 mL) i una solució saturada de sal de Rochelle (20 mL) i la mescla es va agitar a temperatura ambient per tal d'afavorir la separació de fases. La mescla resultant es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es va filtrar i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru obtingut es va purificar en columna cromatogràfica (95:5, hexà/acetat d'etil). Es va obtenir l'aldehid **24** en forma d'un oli incolor (3.10 g, 86%).



Oli incolor. **Rf** (10% acetat d'etil en hexans): 0.7. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.09 (qd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). $[\alpha]_D$ = –12.0 ($CHCl_3$, *c* 1.00).

Compost 25. Aldehid de Garner

L'aldehid de Garner, **25**, es va obtenir a partir del seu ester, comercialment assequible, mitjançant una reducció amb DIBALH.[8]

[8] Yin, J.; Liu, H.; Pidgeon, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 179–182.

1.1.2. Estudis de RMN

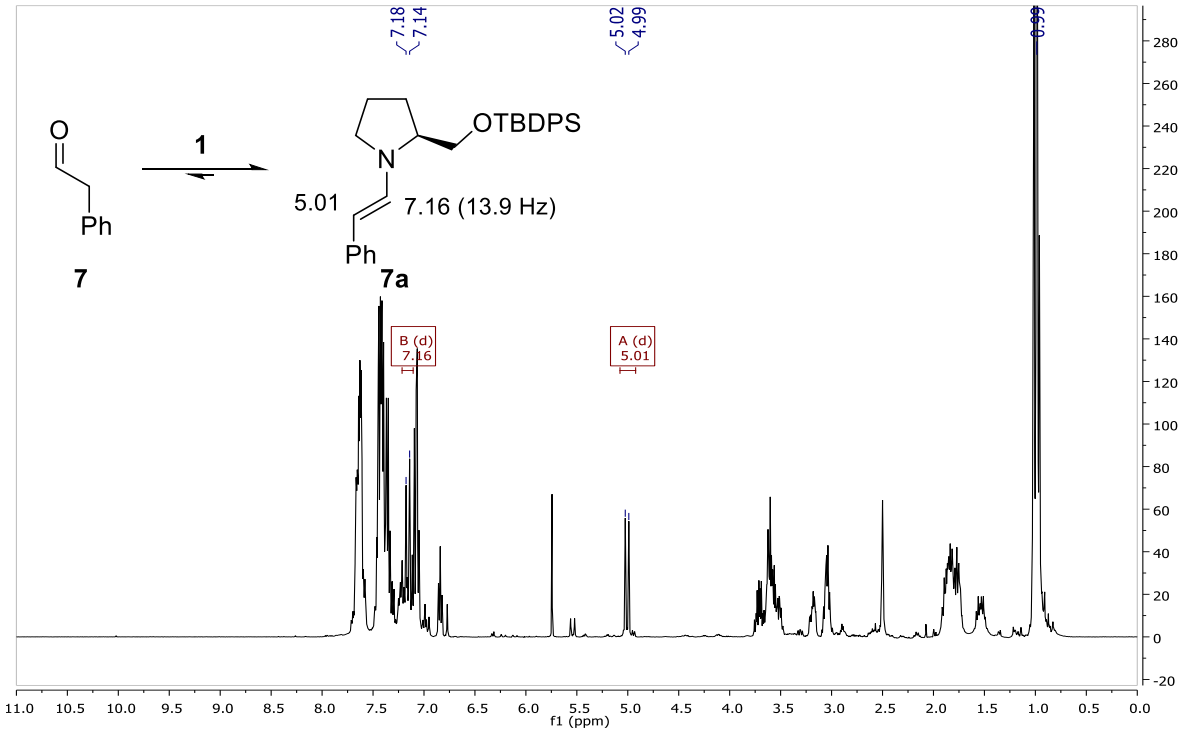
Els espectres d'RMN de ^{1}H es van enregistrar en espectròmetres de 400 MHz, amb un temps de relaxació de 5 s. Els desplaçaments químics es donen en valors de ppm en DMSO-d_6, emprant com a referència interna CD_3SOCD_2H (δ 2.50 ppm). Les traces de CH_2Cl_2 (δ 5.75 en DMSO-d_6) també han estat utilitzades com a referència interna. Els desplaçaments químics estan indicats en ppm emprant el dissolvent com a referència interna (DMSO-d_6, δ 39.52 ppm).

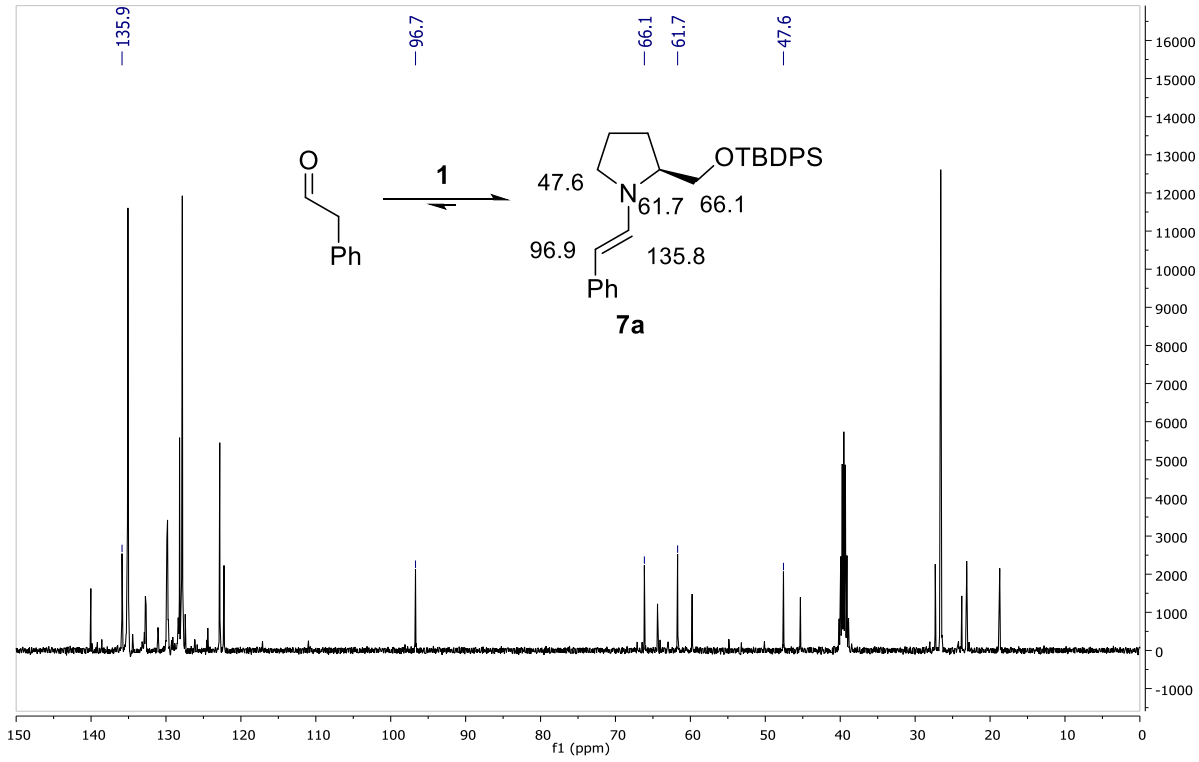
Procediment de preparació de la mostra per a espectroscòpia de RMN

Els experiments monodimensionals (^{1}H, ^{13}C) i bidimensionals (HSQC, HMBC, NOESY) es van dur a terme amb mostres preparades en DMSO-d_6 anhidre. Els compostos carbonílics (de 1.1 a 20 equiv) es van addicionar directament a les solucions d'**1** (22 mg, 0.06 mmol) en 0.7 mL de DMSO-d_6 en els tubs de RMN corresponents. Els desplaçaments més característics estan indicats en els espectres. Els pics de correlació de HSQC de CH i CH_3 estan marcats en blau, i els del CH_2 en vermell.

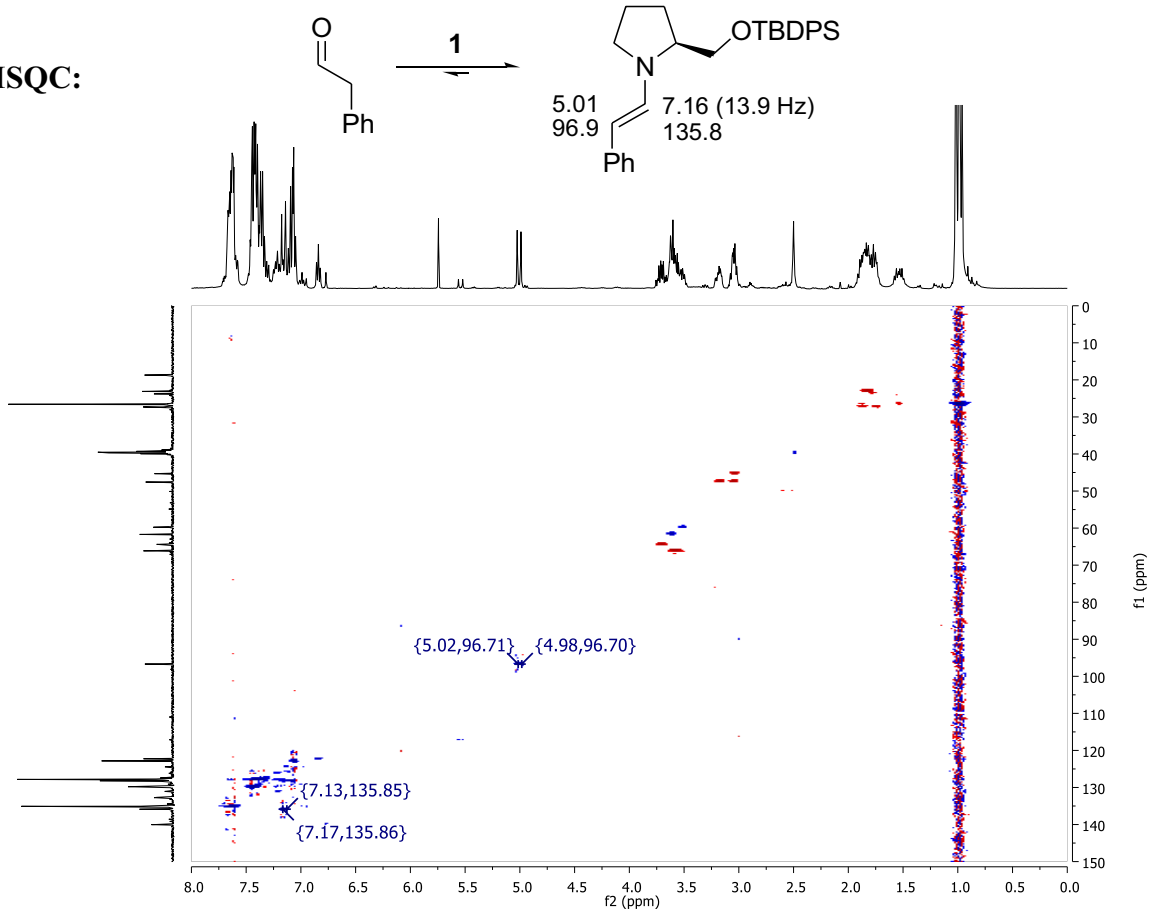
1.1.3. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D (en l'ordre de la Fig 74).

Compost 7a. Enamina del fenilacetaldehid. ^{1}H i ^{13}C:

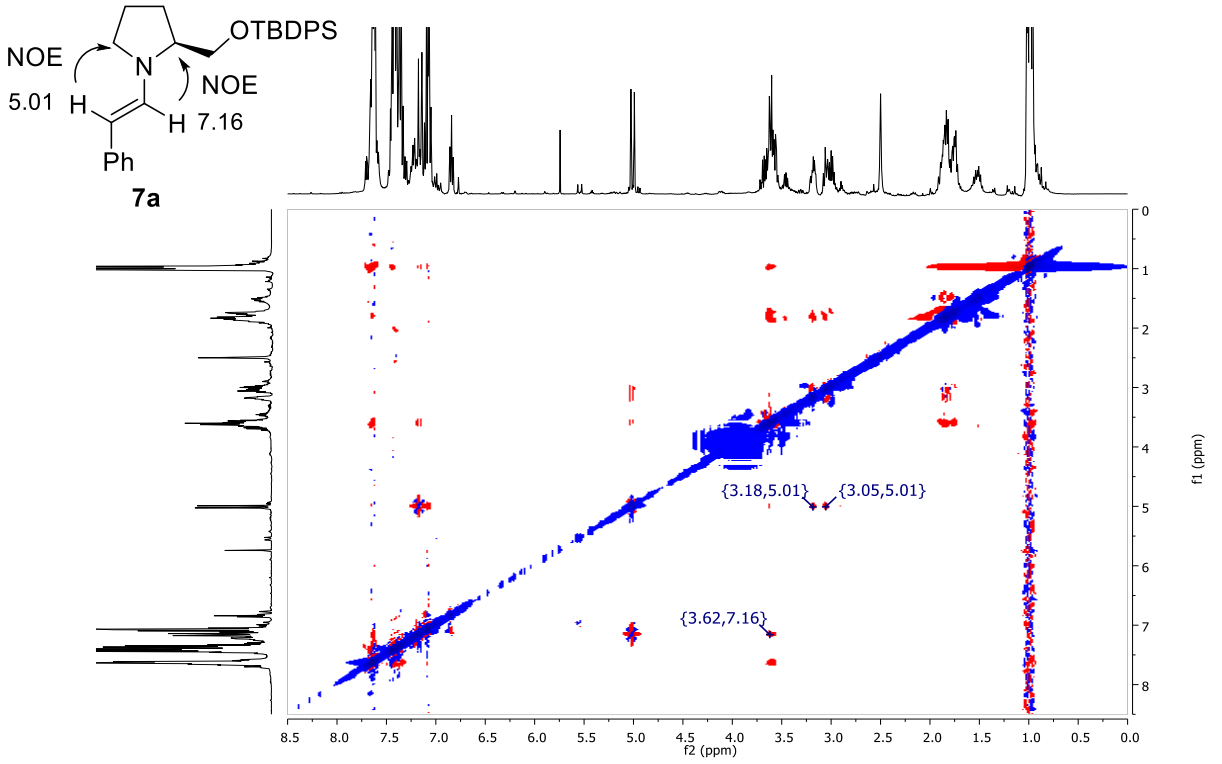




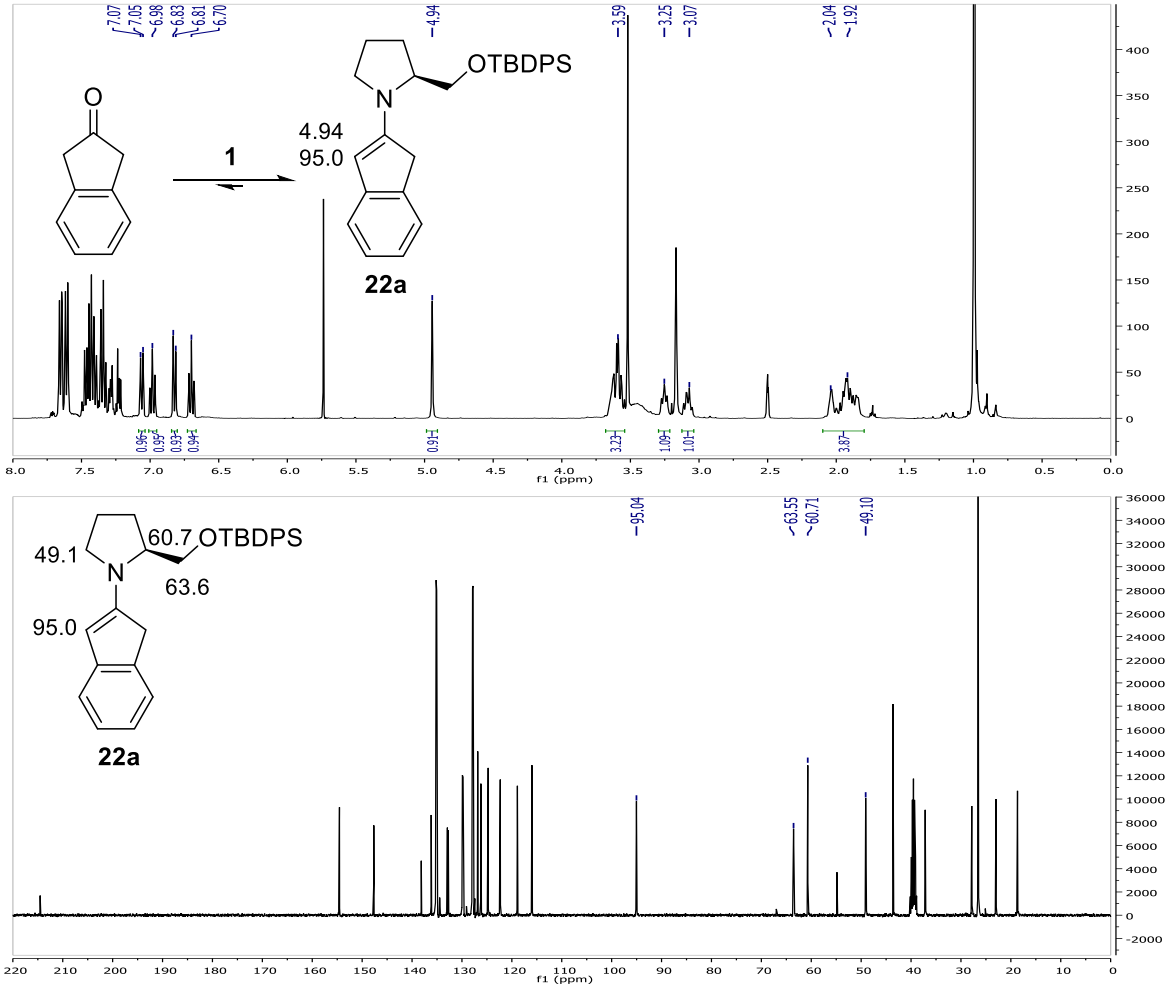
HSQC:


O
Ph
1
OTBDPS
N
5.01
96.9
7.16 (13.9 Hz)
135.8
Ph
{5.02,96.71}
{4.98,96.70}
{7.13,135.85}
{7.17,135.86}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

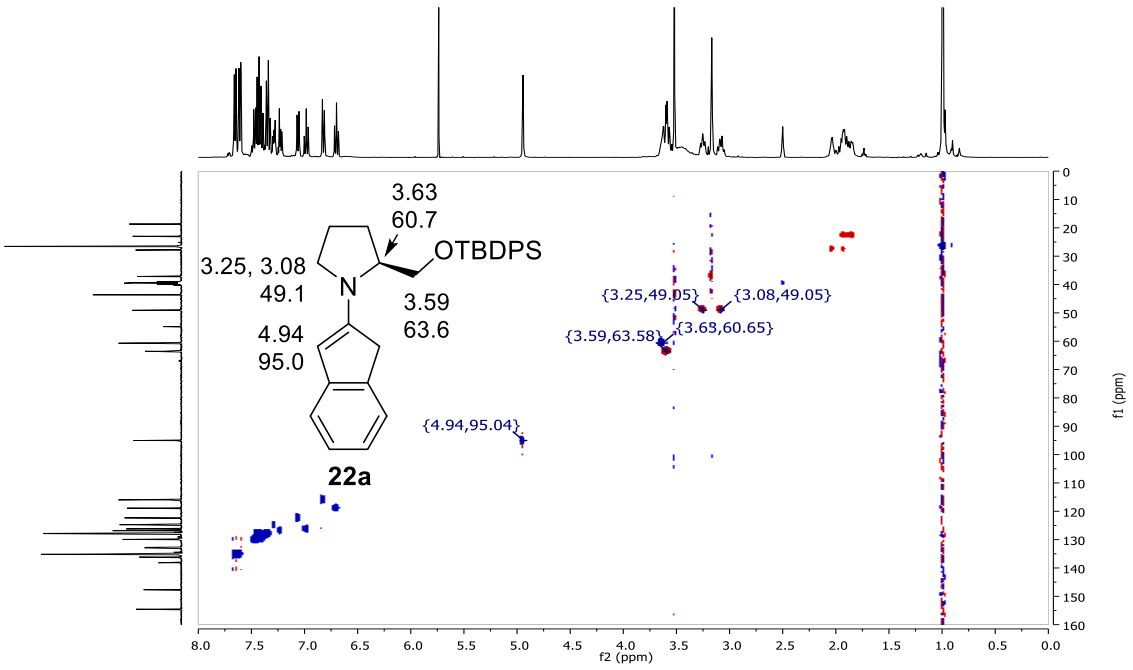
NOESY:


OTBDPS
NOE
N
NOE
5.01 H
H 7.16
Ph
7a
{3.18,5.01}
{3.05,5.01}
{3.62,7.16}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

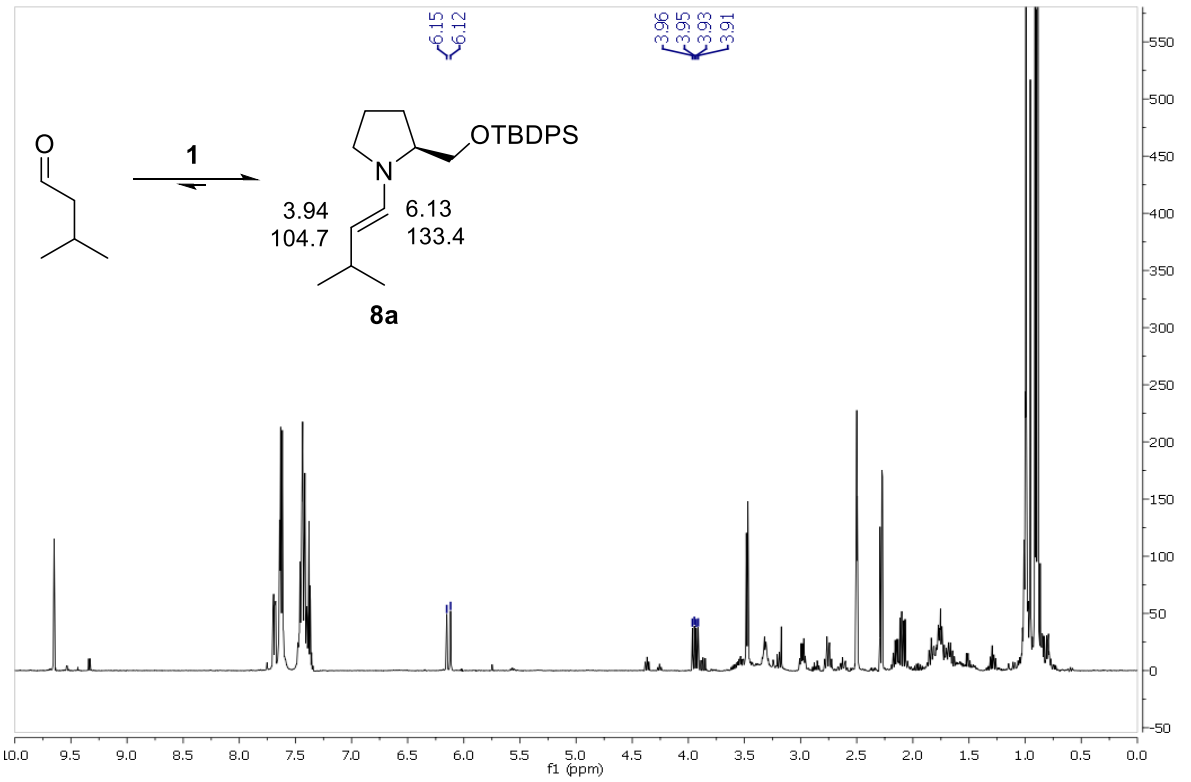
Compost 22a. Enamina de la 2-indanona. ^{1}H i ^{13}C:

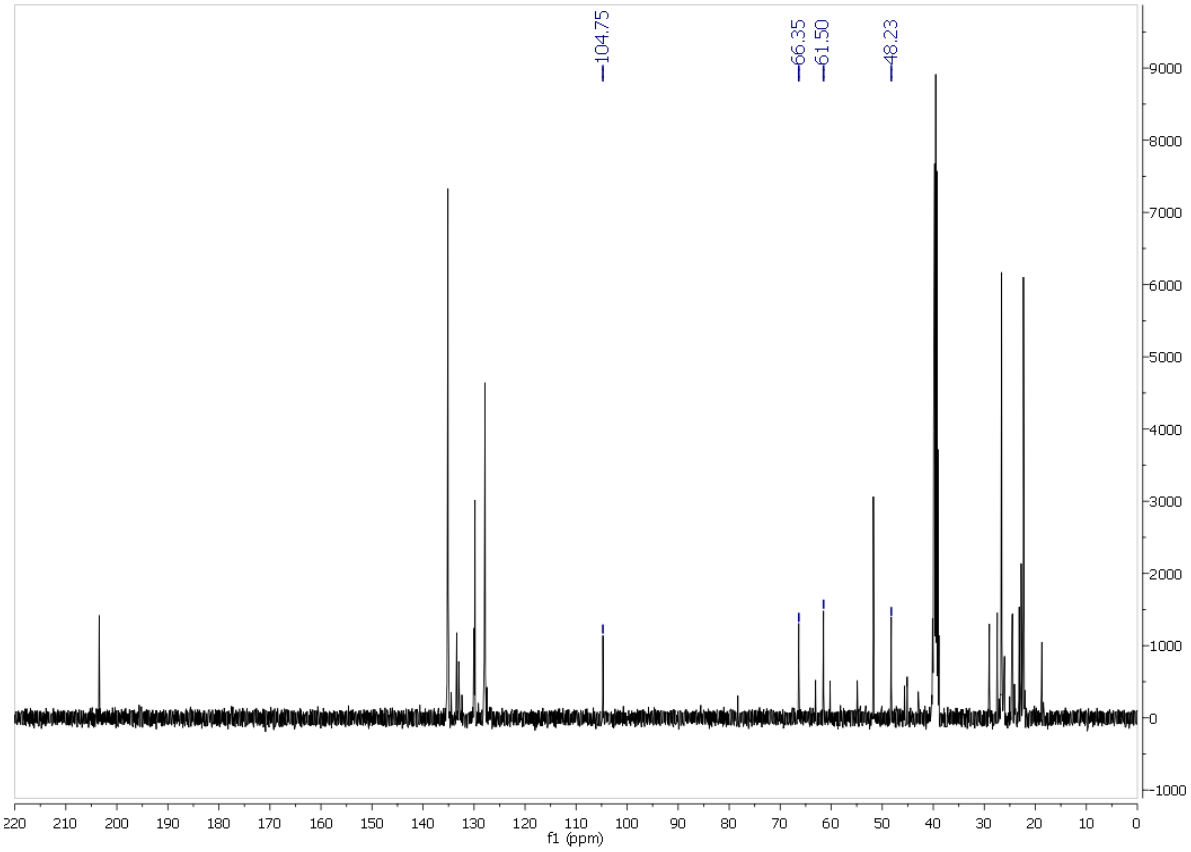


HSQC:

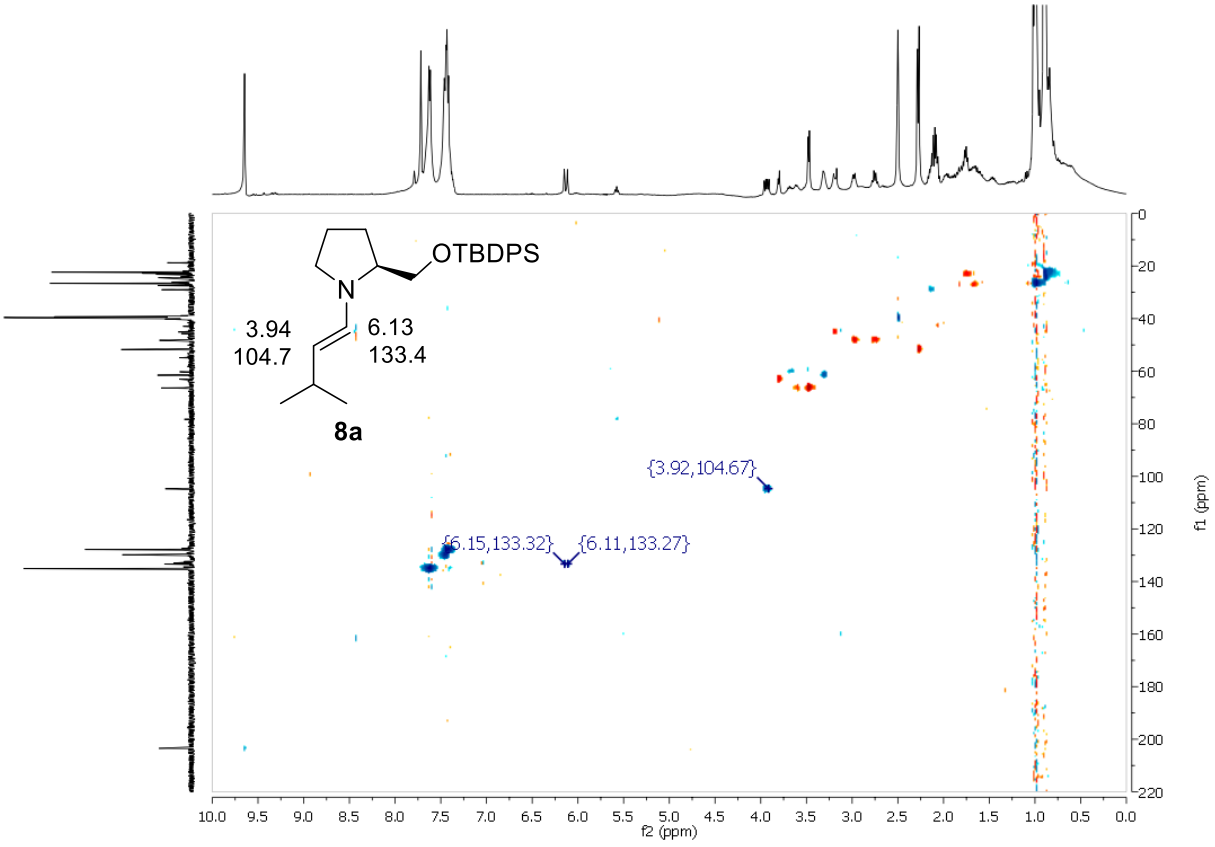


Compost 8a. Enamina de l'isovaleraldehid. ^{1}H i ^{13}C:

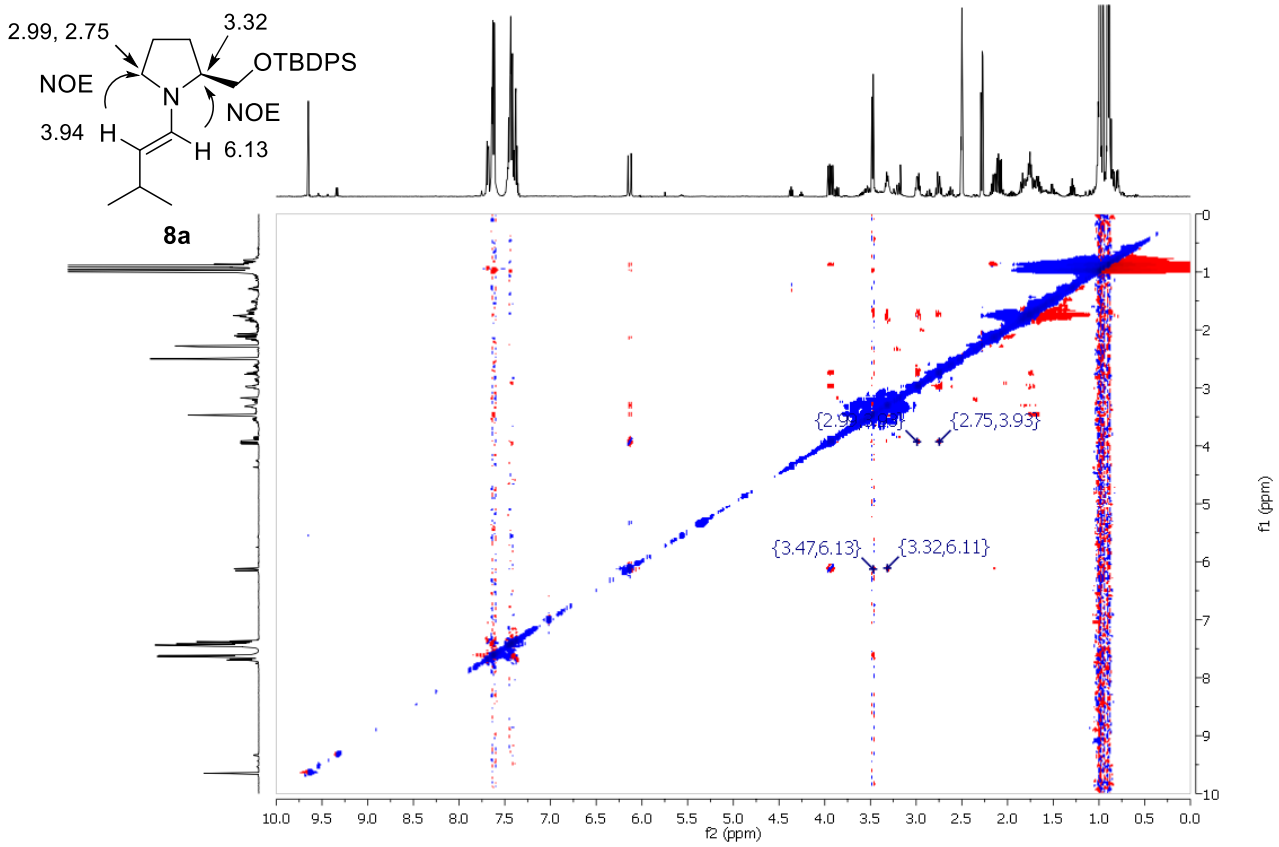




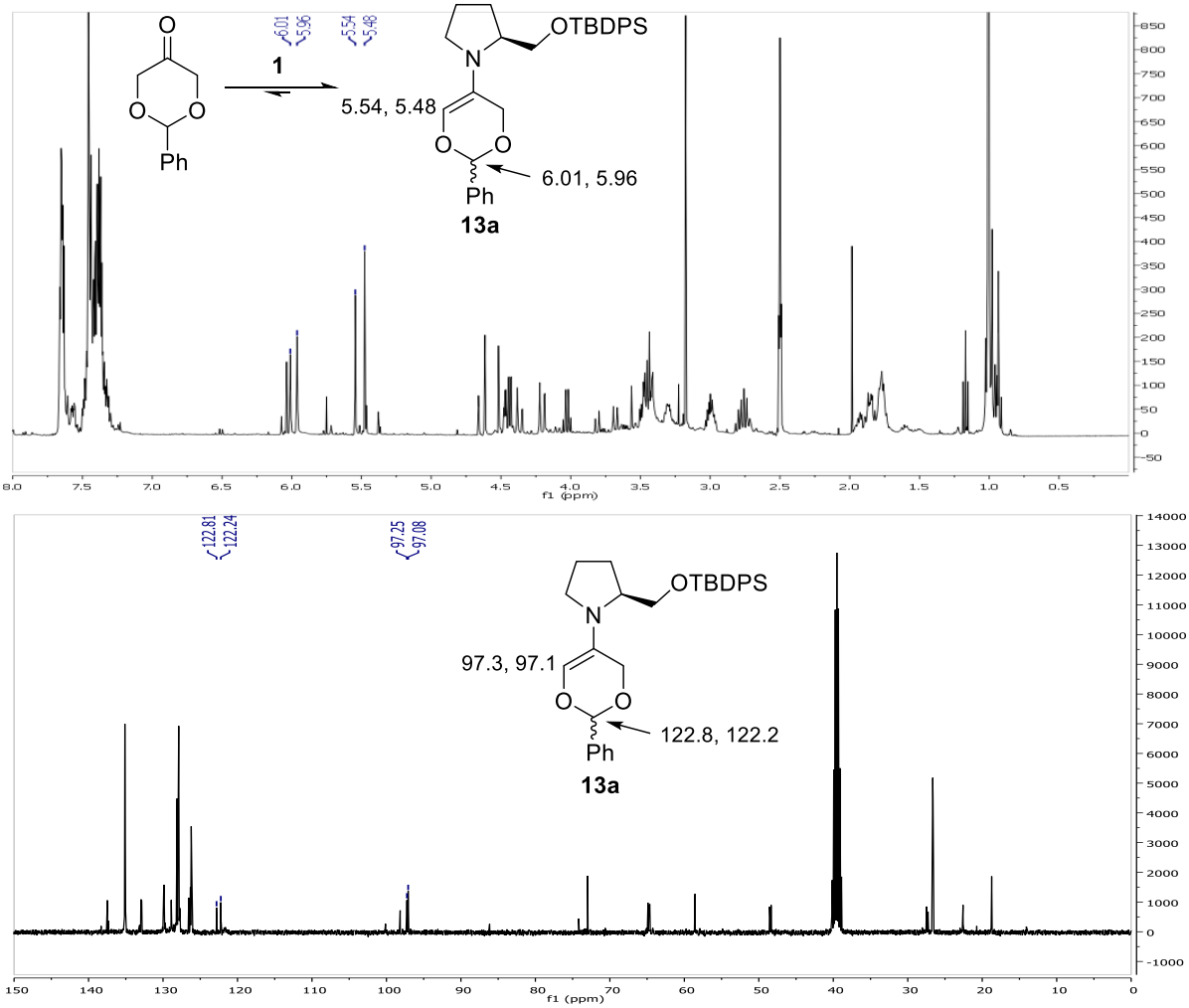
HSQC:


OTBDPS
N
3.94
104.7
6.13
133.4
8a
{3.92,104.67}
{6.15,133.32}
{6.11,133.27}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

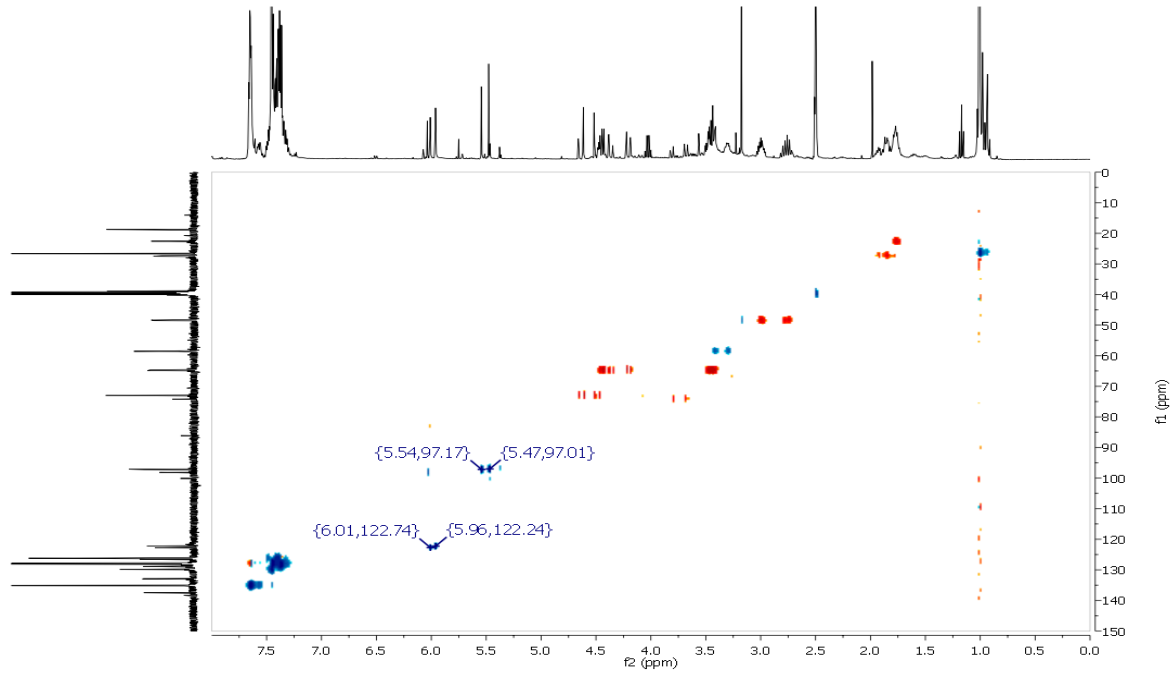
NOESY:


2.99, 2.75
3.32
OTBDPS
NOE
N
NOE
3.94
H
H
6.13
8a
{2.75,3.93}
{3.47,6.13}
{3.32,6.11}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

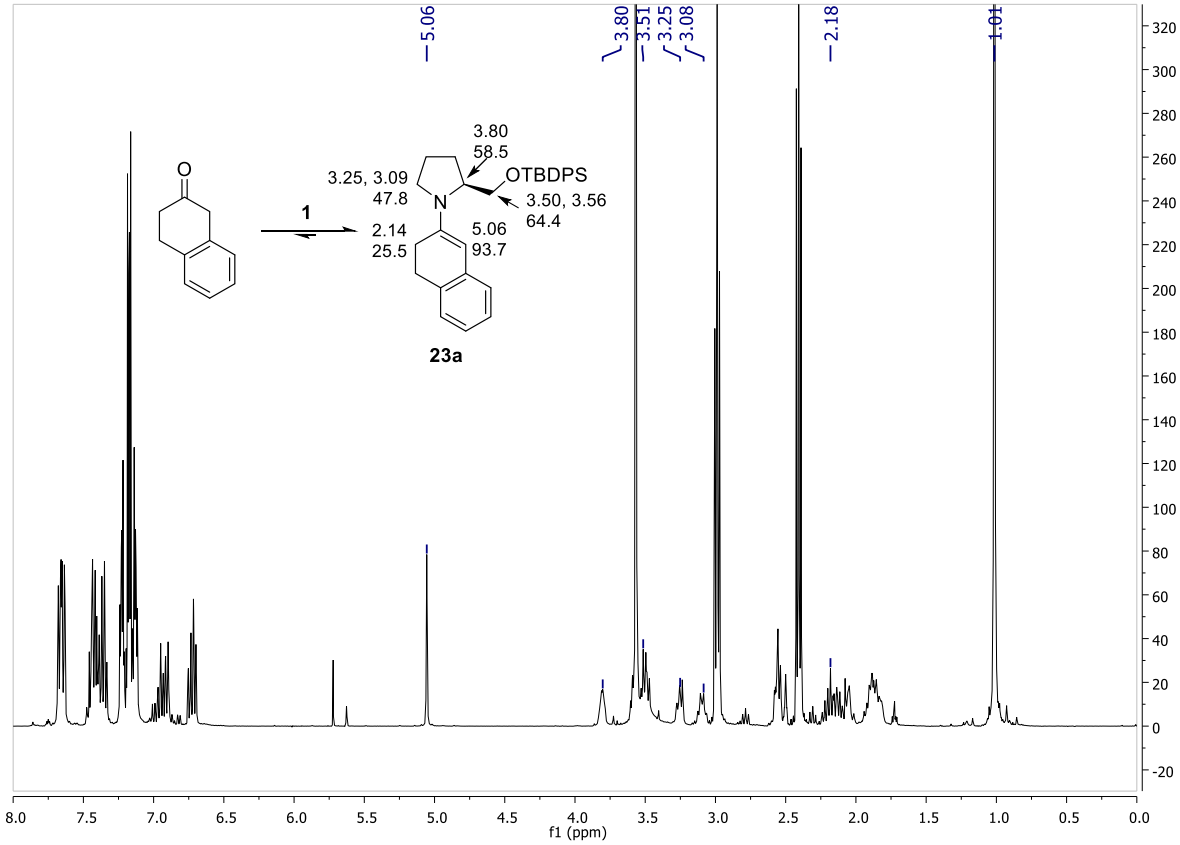
Compost 13a. Enamina de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ona. ^{1}H i ^{13}C

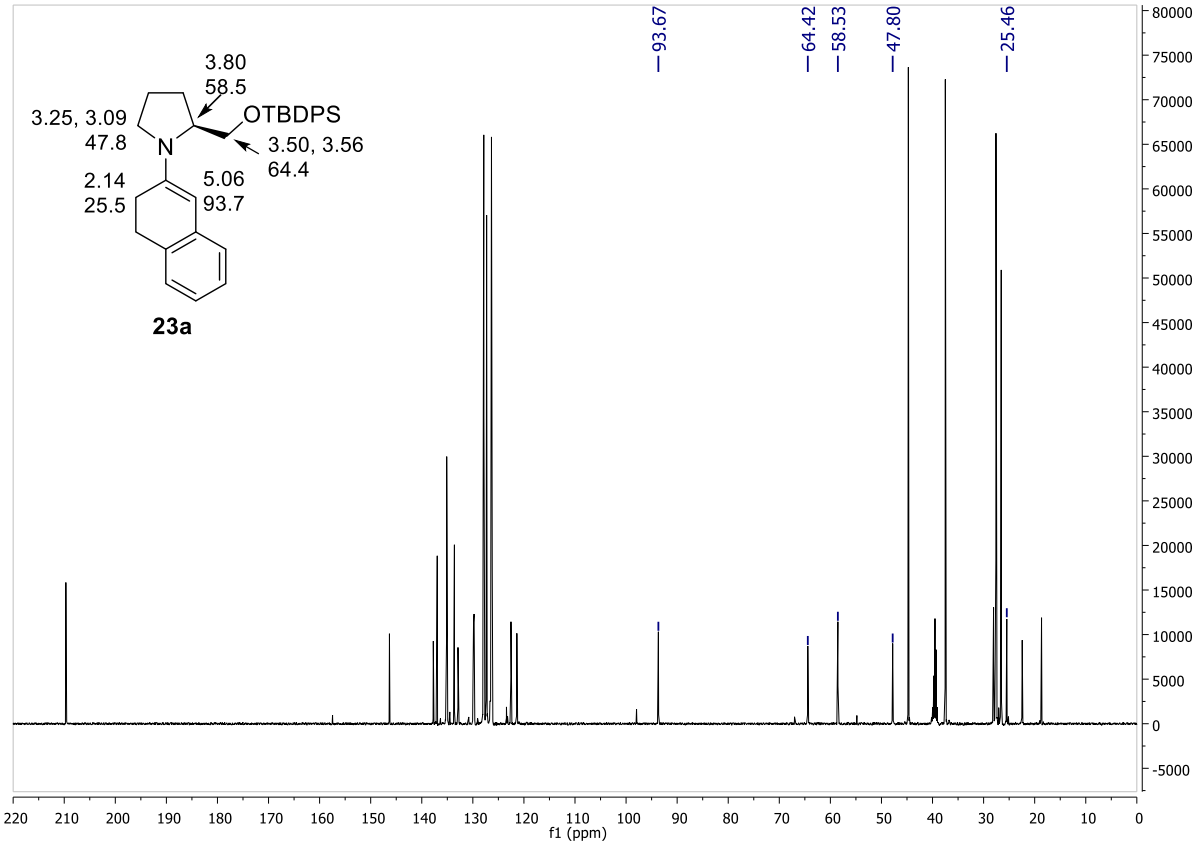


HSQC:

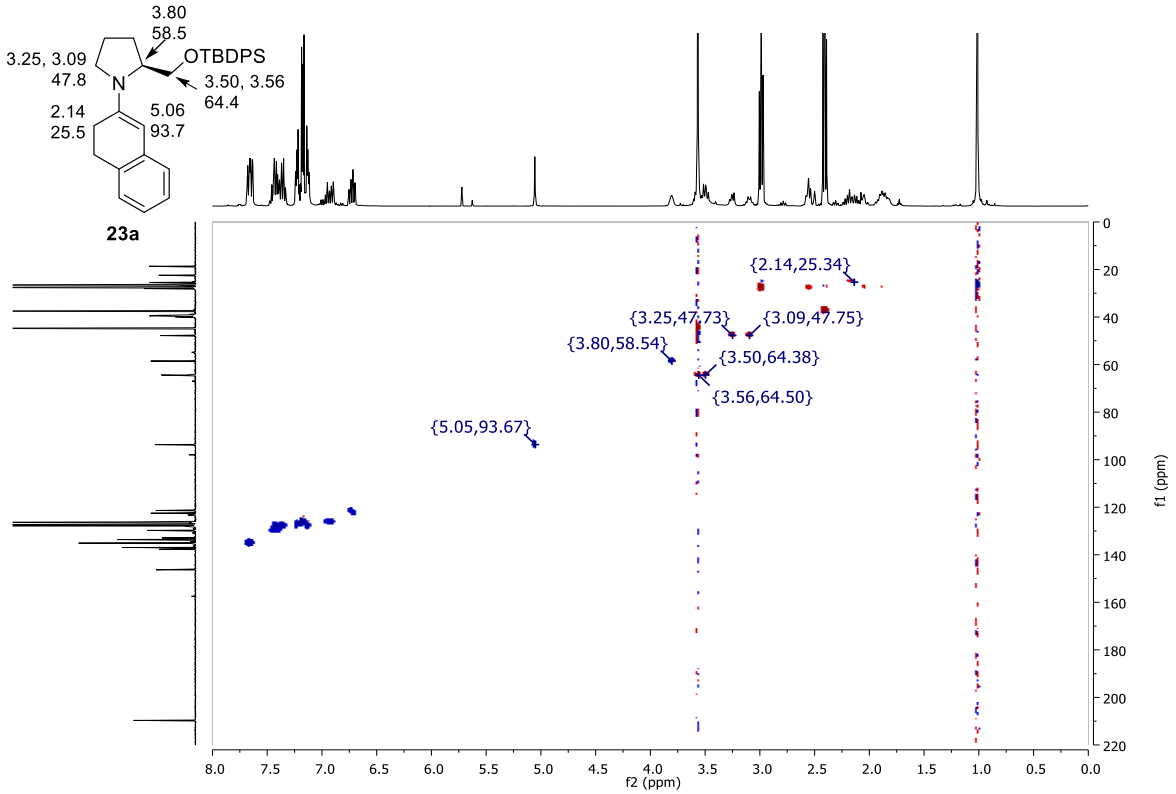


Compost 23a. Enamina de β-tetralona. ^{1}H i ^{13}C

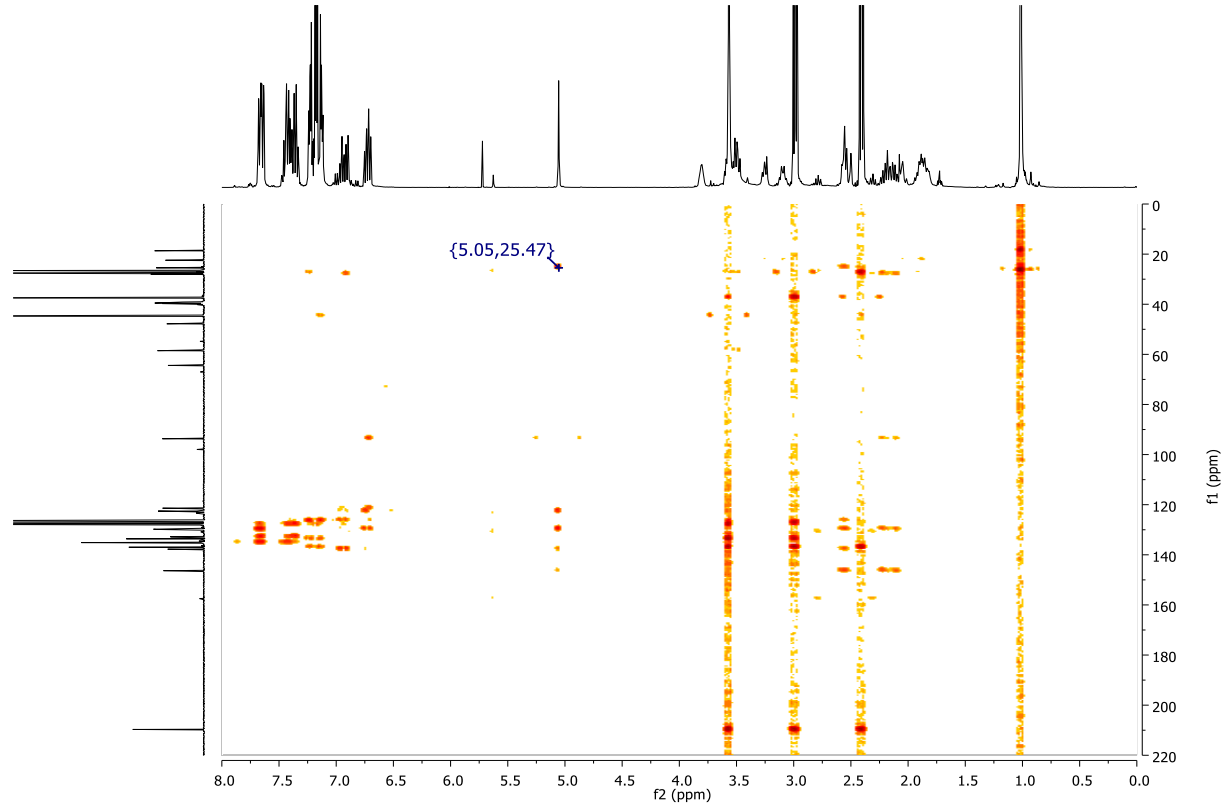




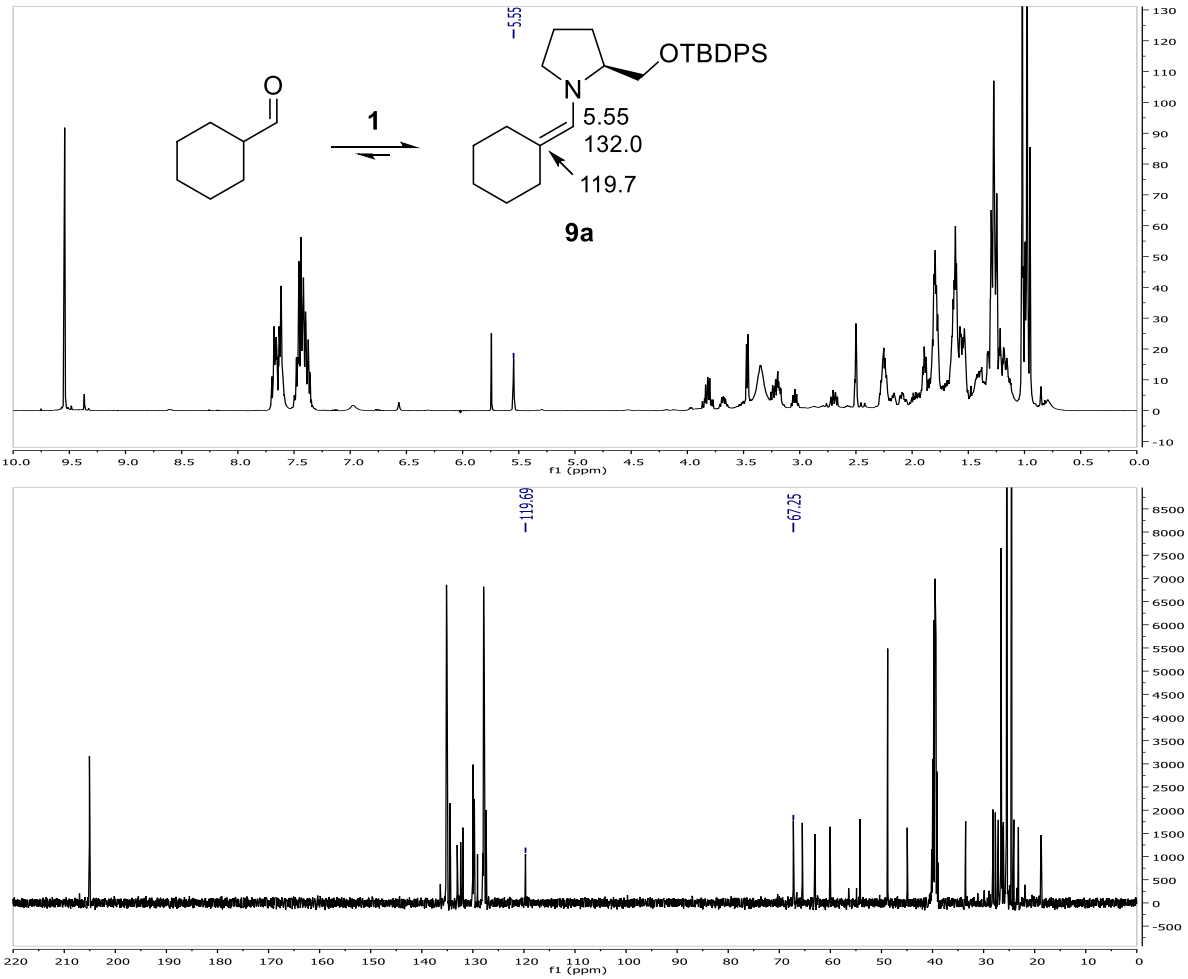
HSQC:


3.80
58.5
3.25, 3.09
47.8
OTBDPS
3.50, 3.56
64.4
2.14
25.5
5.06
93.7
N
23a
{2.14,25.34}
{3.25,47.73}
{3.09,47.75}
{3.80,58.54}
{3.50,64.38}
{3.56,64.50}
{5.05,93.67}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

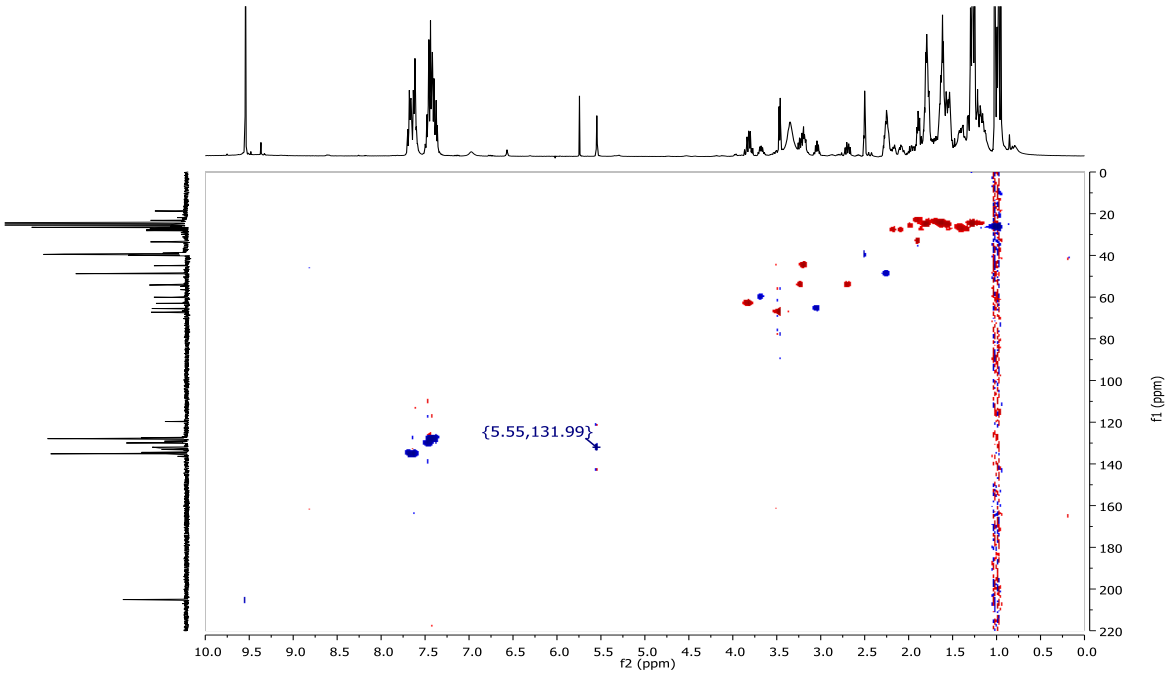
HMBC:


{5.05,25.47}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

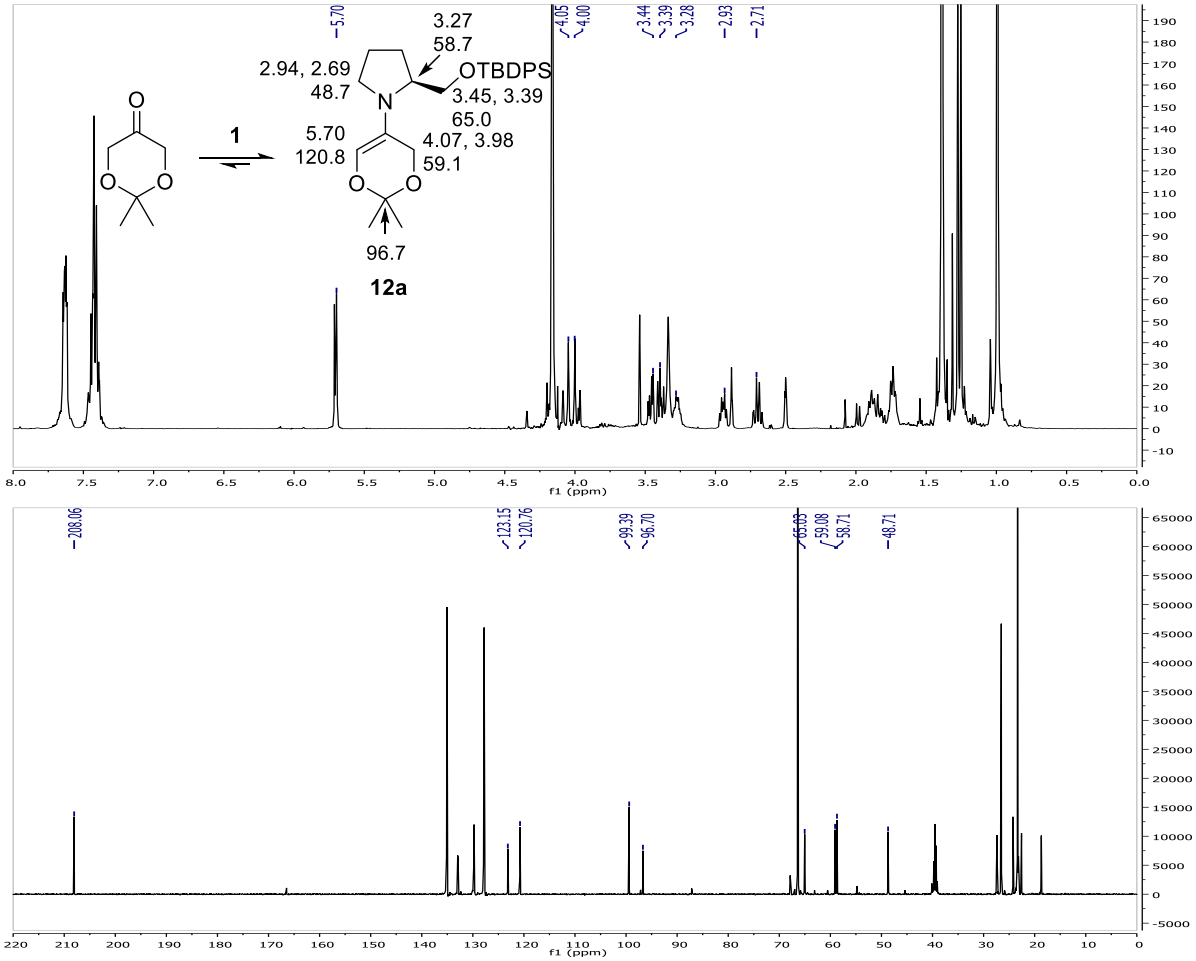
Compost 9a. Enamina de ciclohexancarboxaldehid. ^{1}H i ^{13}C



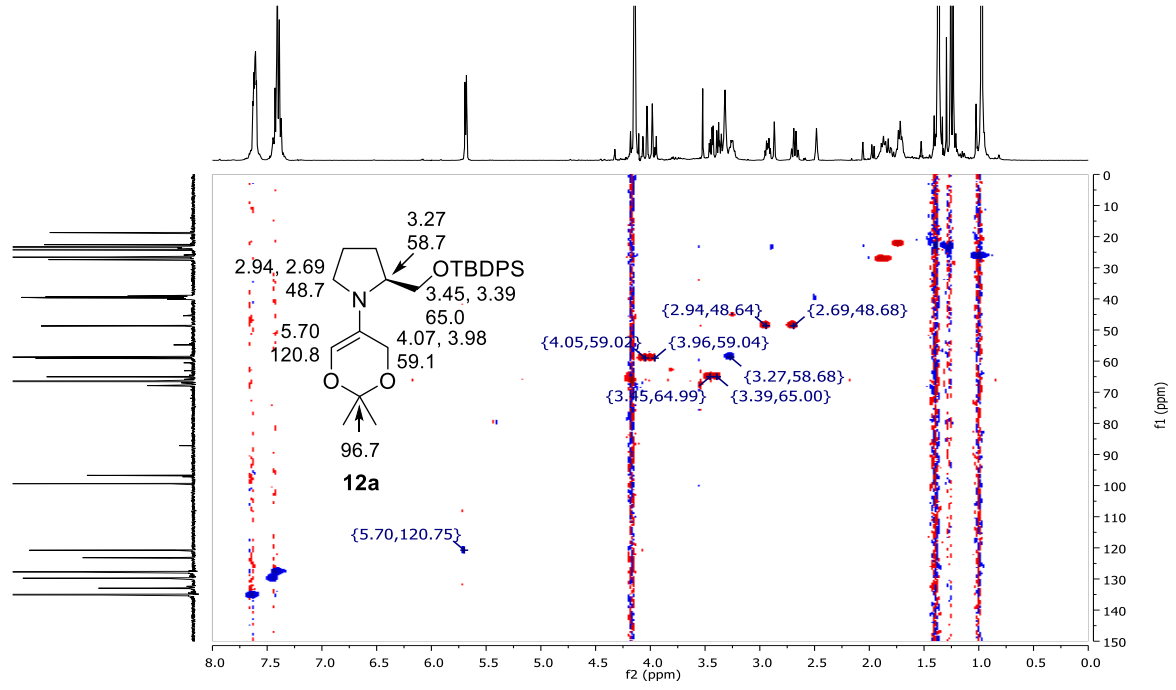
HSQC:



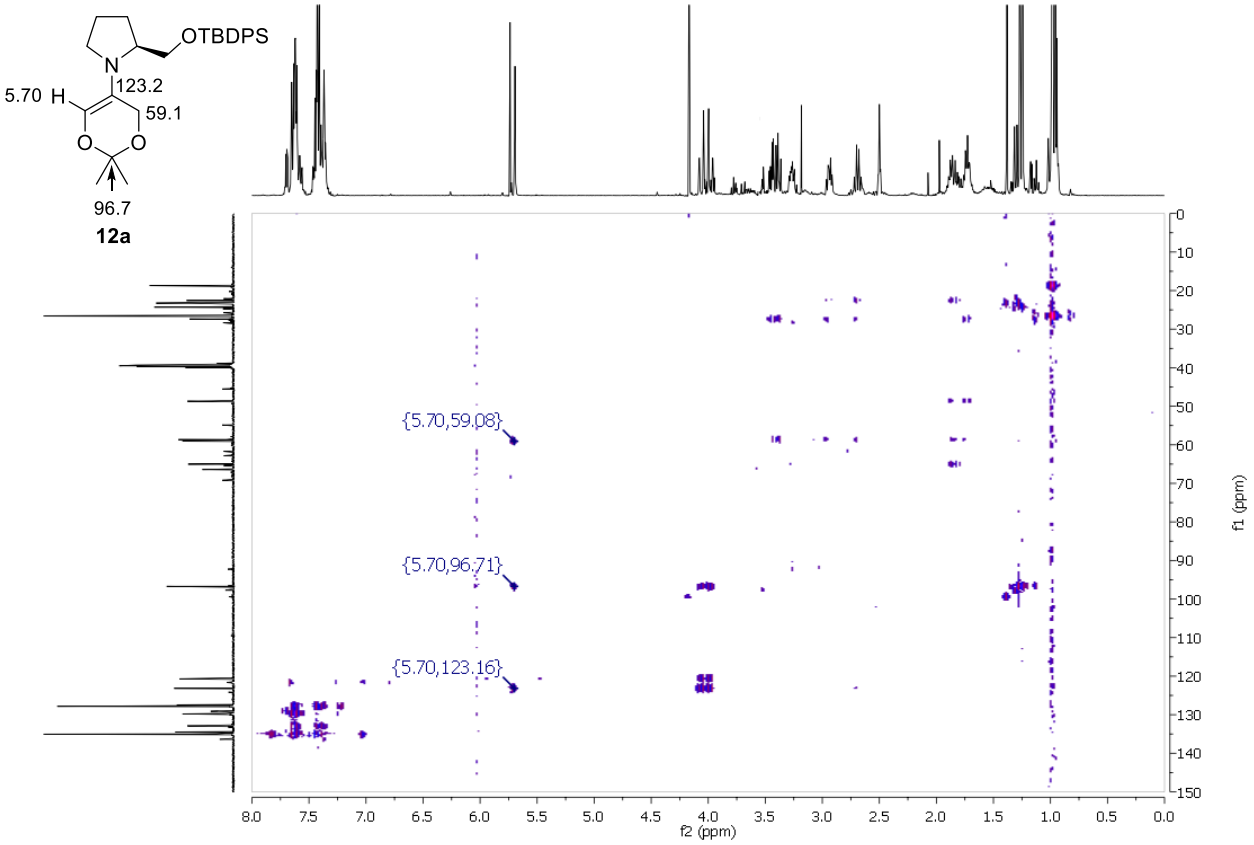
Compost 12a. Enamina de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona. ^{1}H i ^{13}C



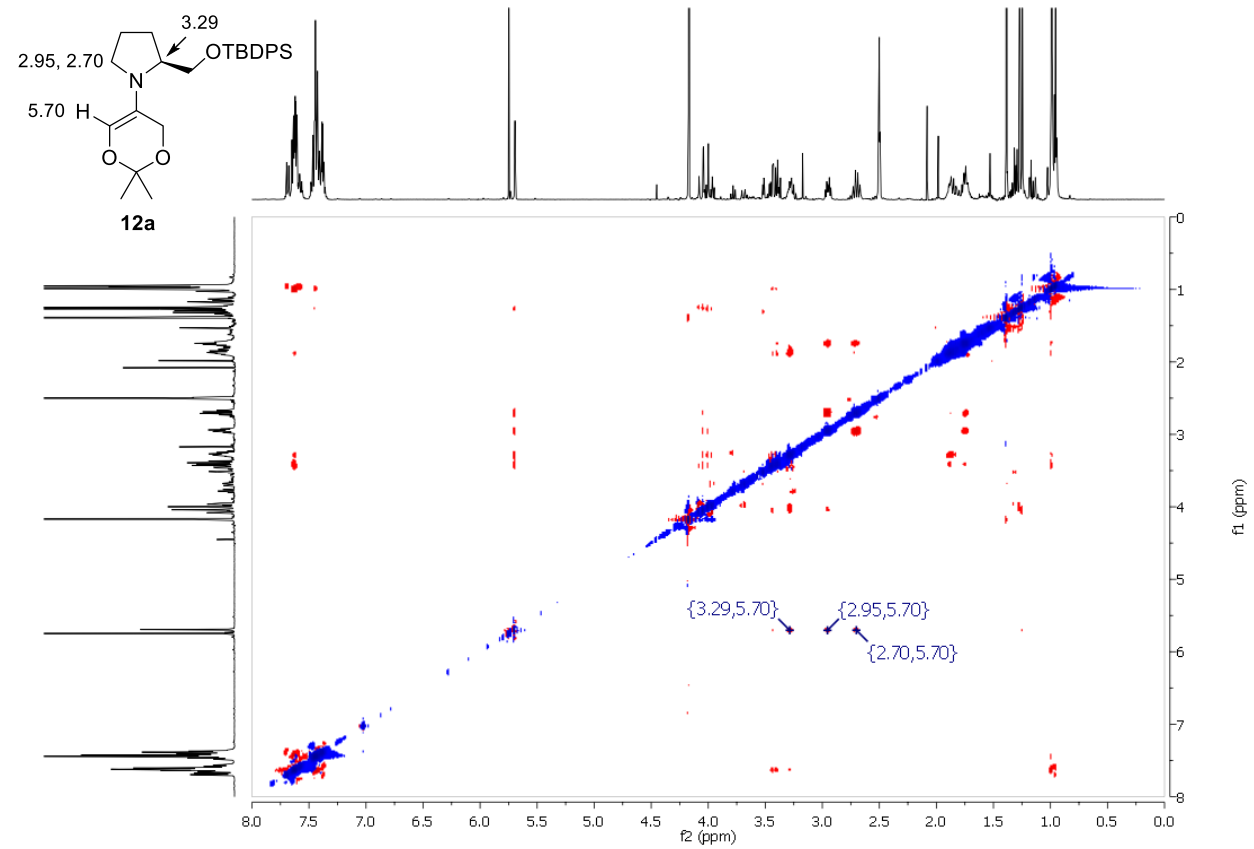
HSQC:



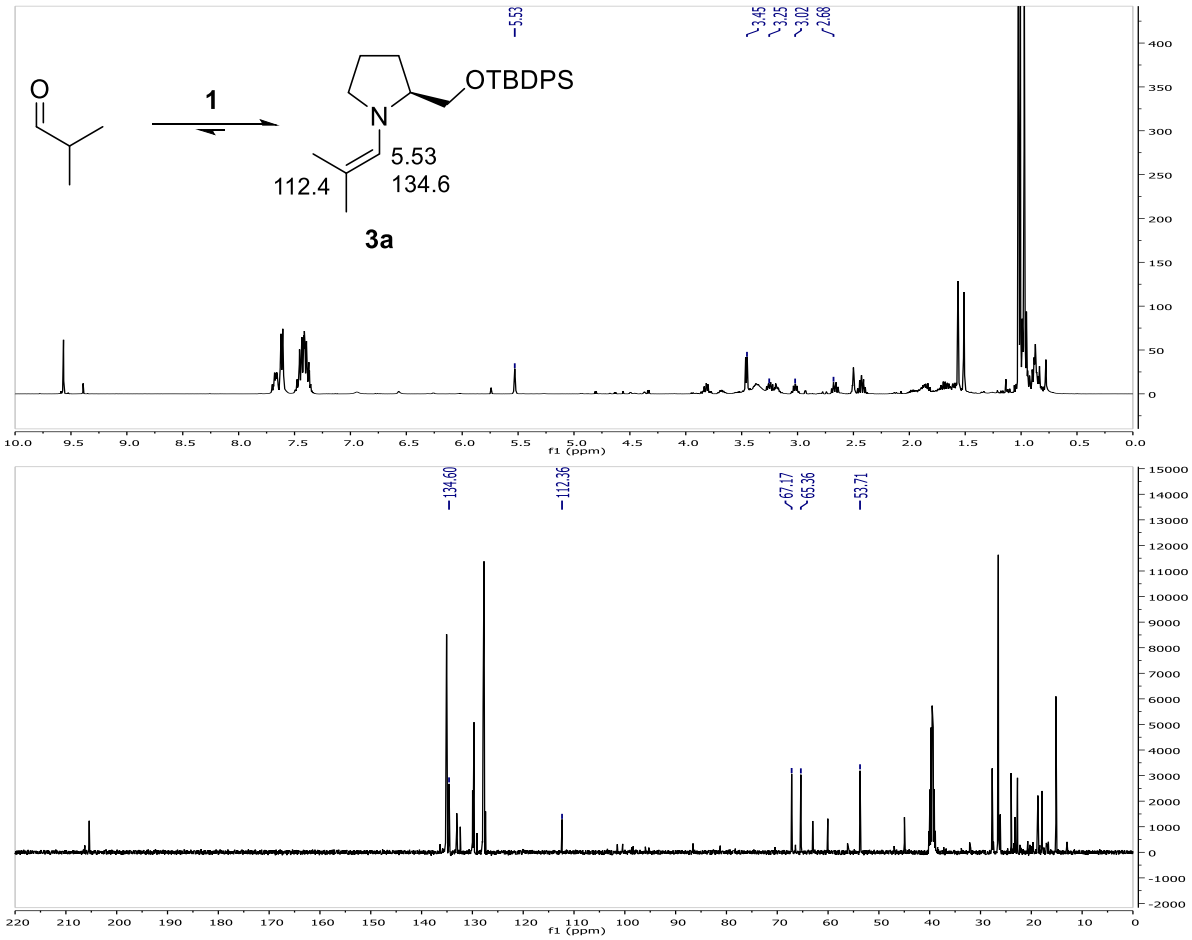
HMBC:


OTBDPS
N
123.2
5.70 H
59.1
O
O
96.7
12a
{5.70,59.08}
{5.70,96.71}
{5.70,123.16}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

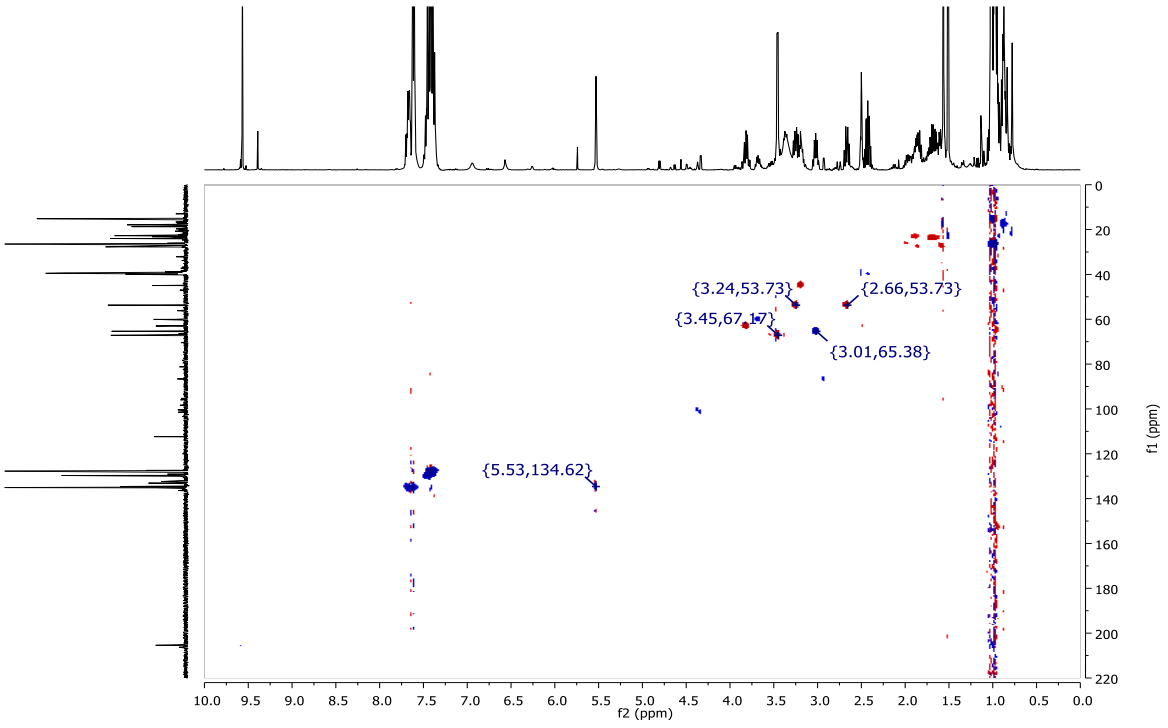
NOESY:


3.29
2.95, 2.70
OTBDPS
N
5.70 H
O
O
12a
{3.29,5.70}
{2.95,5.70}
{2.70,5.70}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

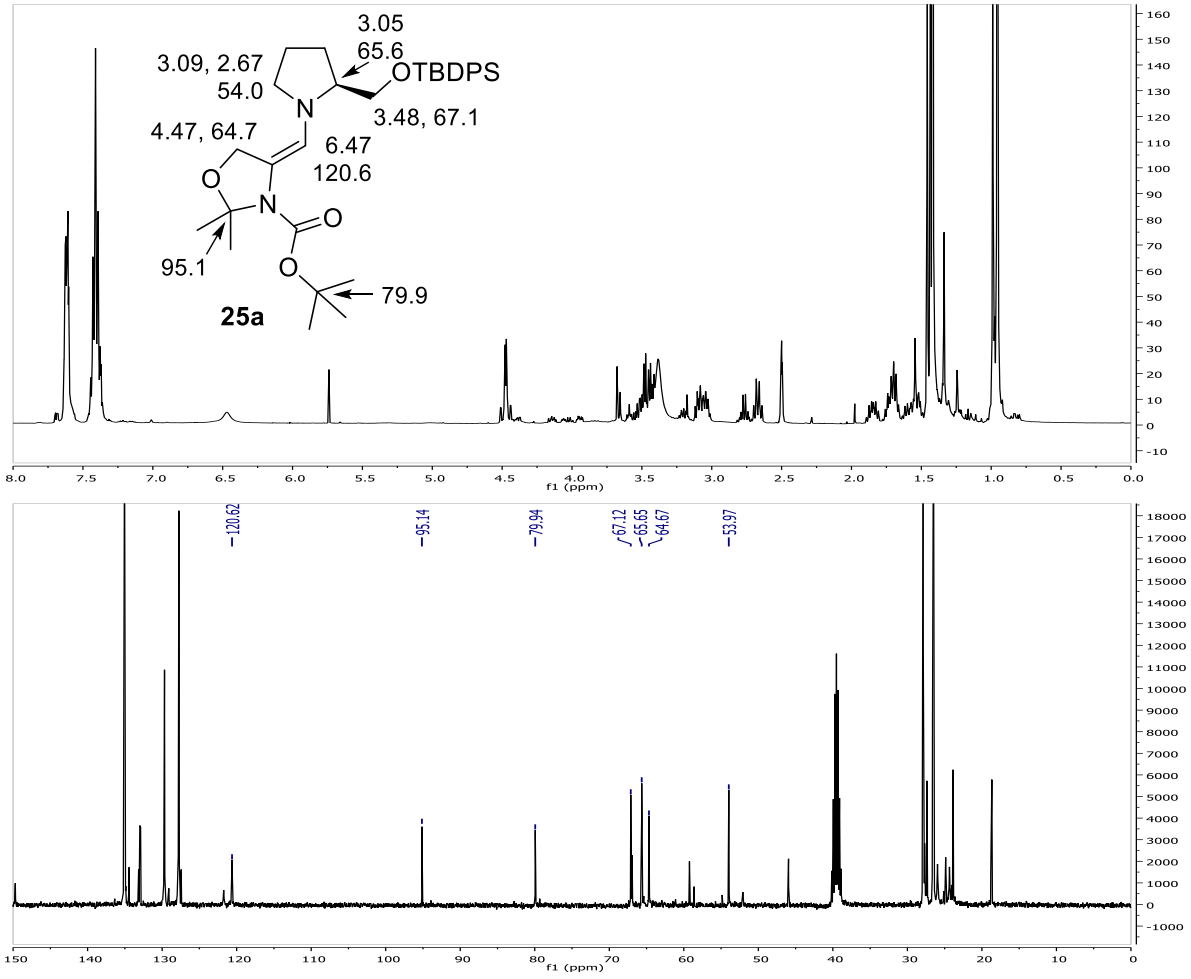
Compost 3a. Enamina de l'isobutiraldehid. ^{1}H i ^{13}C



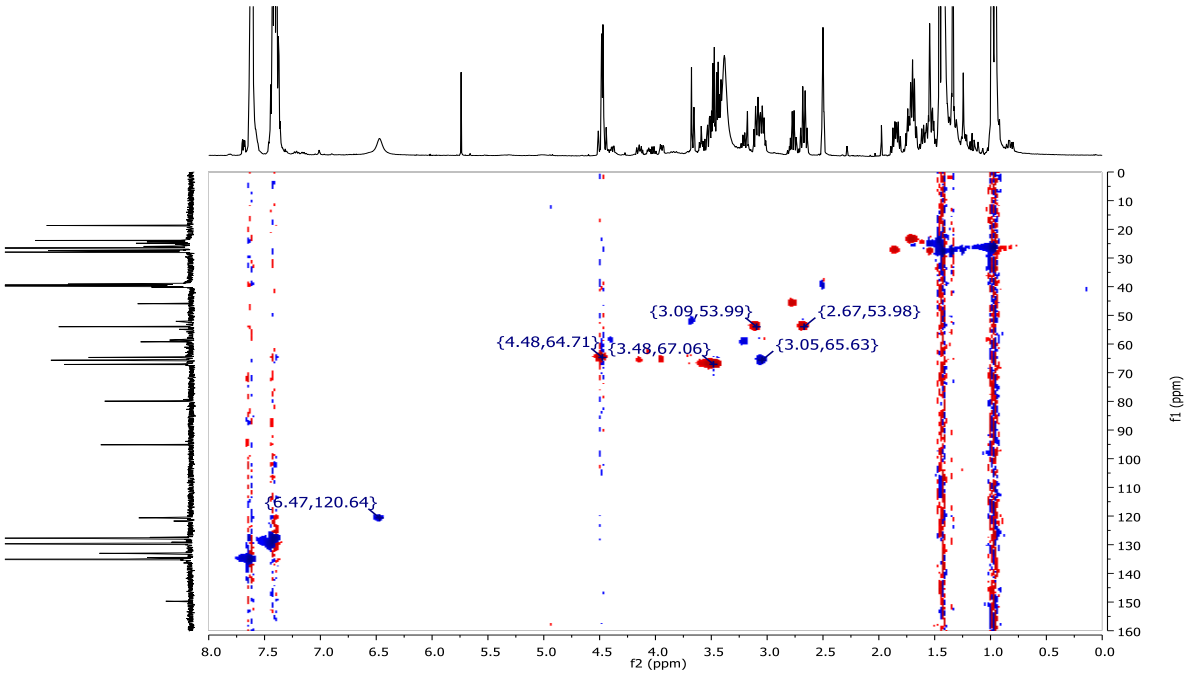
HSQC:



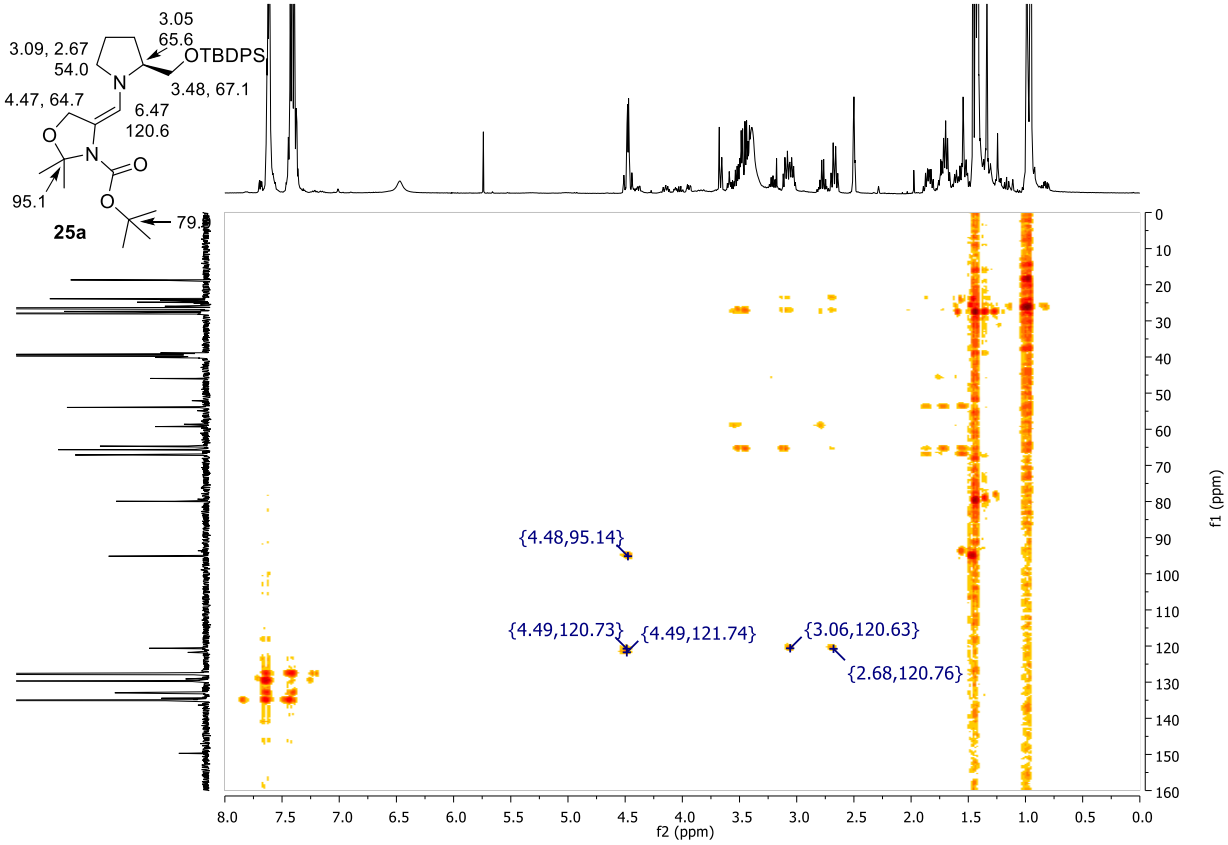
Compost 25a. Enamina de l'aldehid de Garner. ^{1}H i ^{13}C



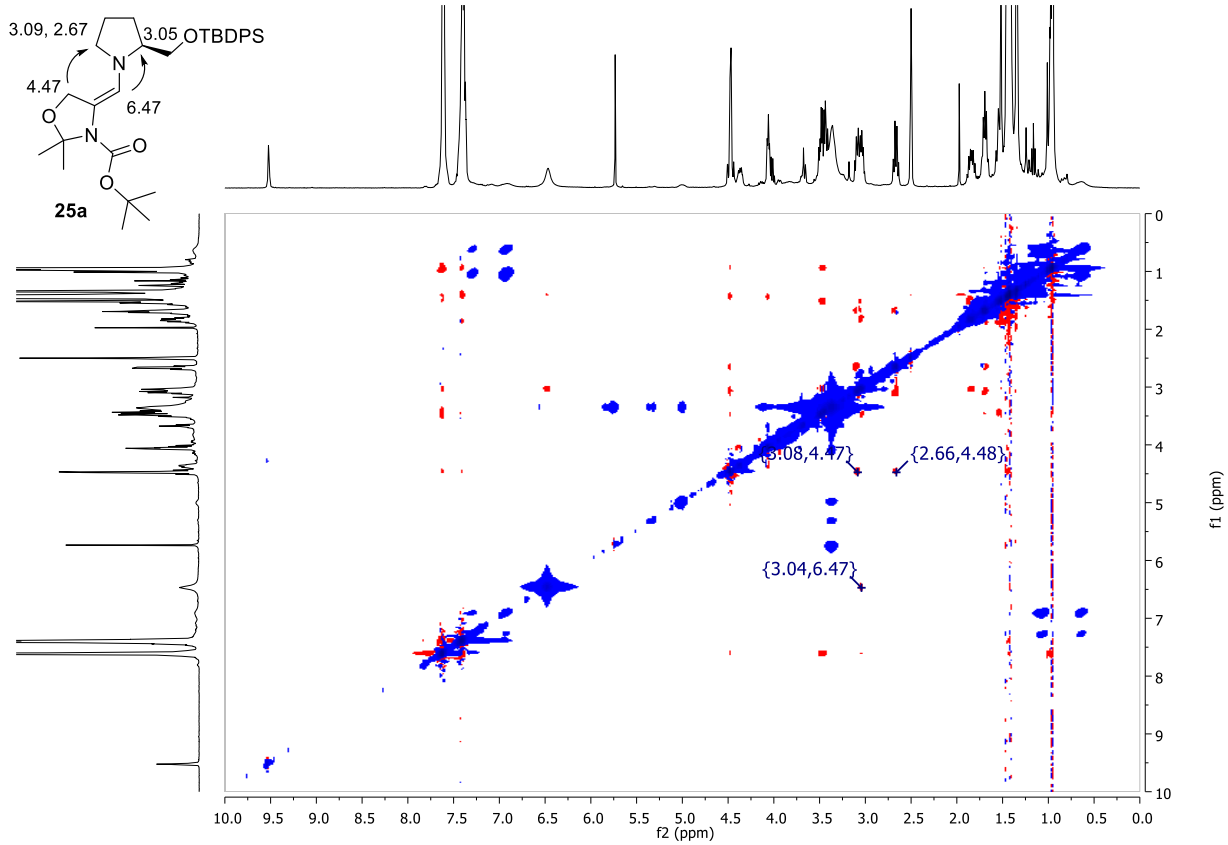
HSQC:



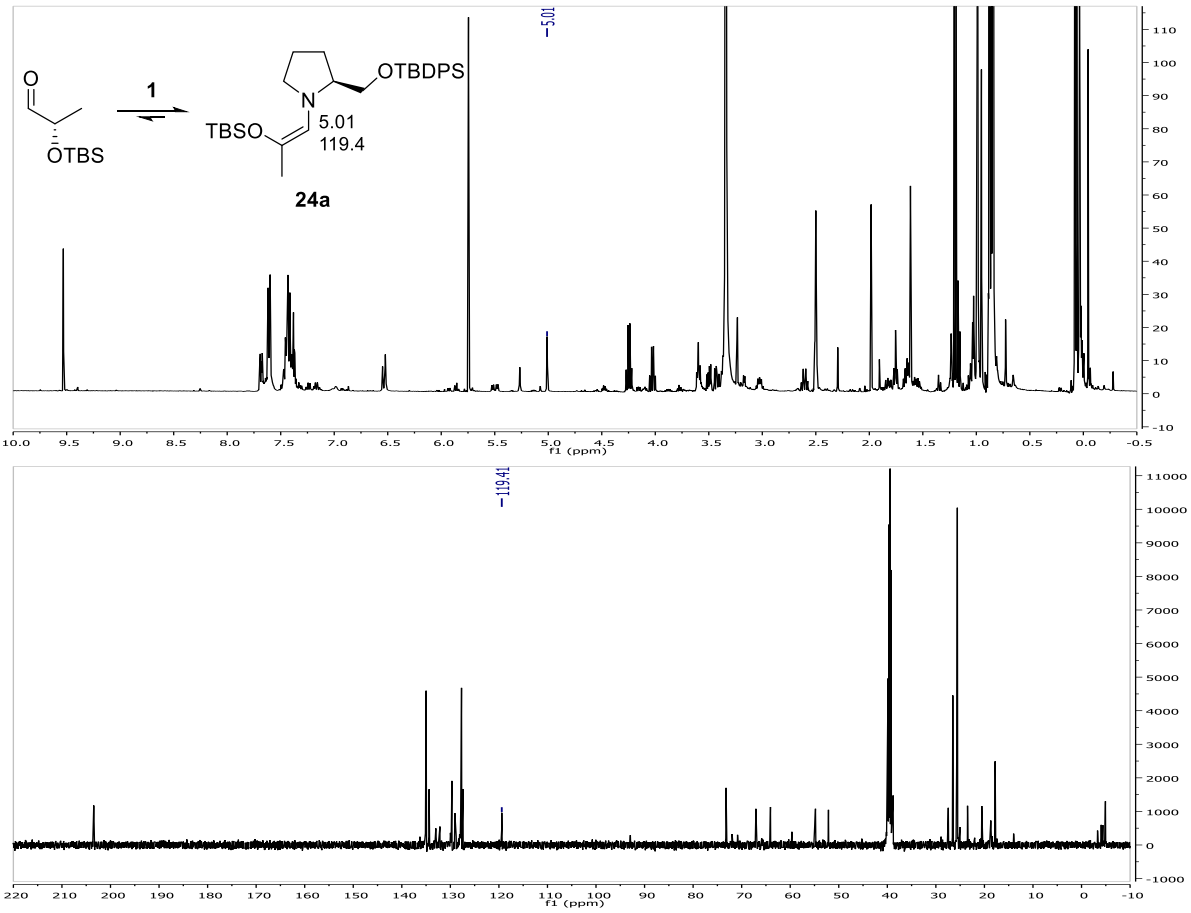
HMBC:


3.05
65.6
OTBDPS
3.09, 2.67
54.0
N
3.48, 67.1
4.47, 64.7
6.47
120.6
O
N
O
95.1
O
79.
25a
{4.48,95.14}
{4.49,120.73}
{4.49,121.74}
{3.06,120.63}
{2.68,120.76}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

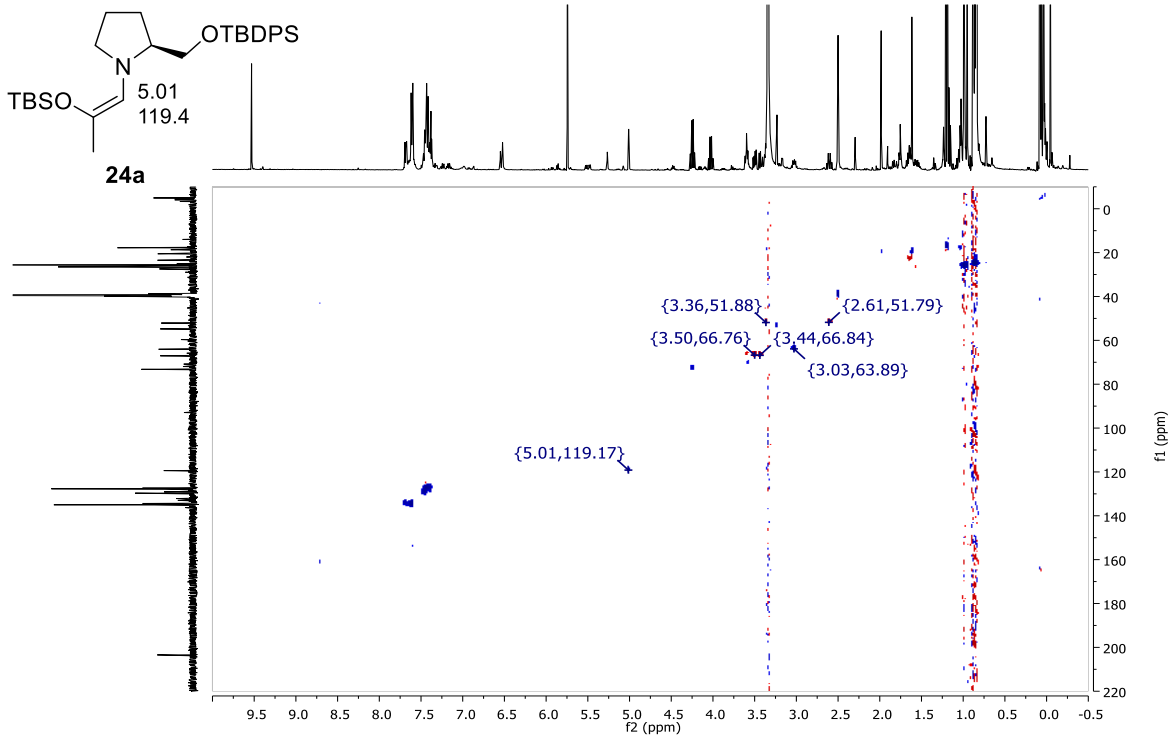
NOESY:


3.09, 2.67
3.05
OTBDPS
N
4.47
6.47
O
N
O
O
25a
{3.08,4.47}
{2.66,4.48}
{3.04,6.47}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

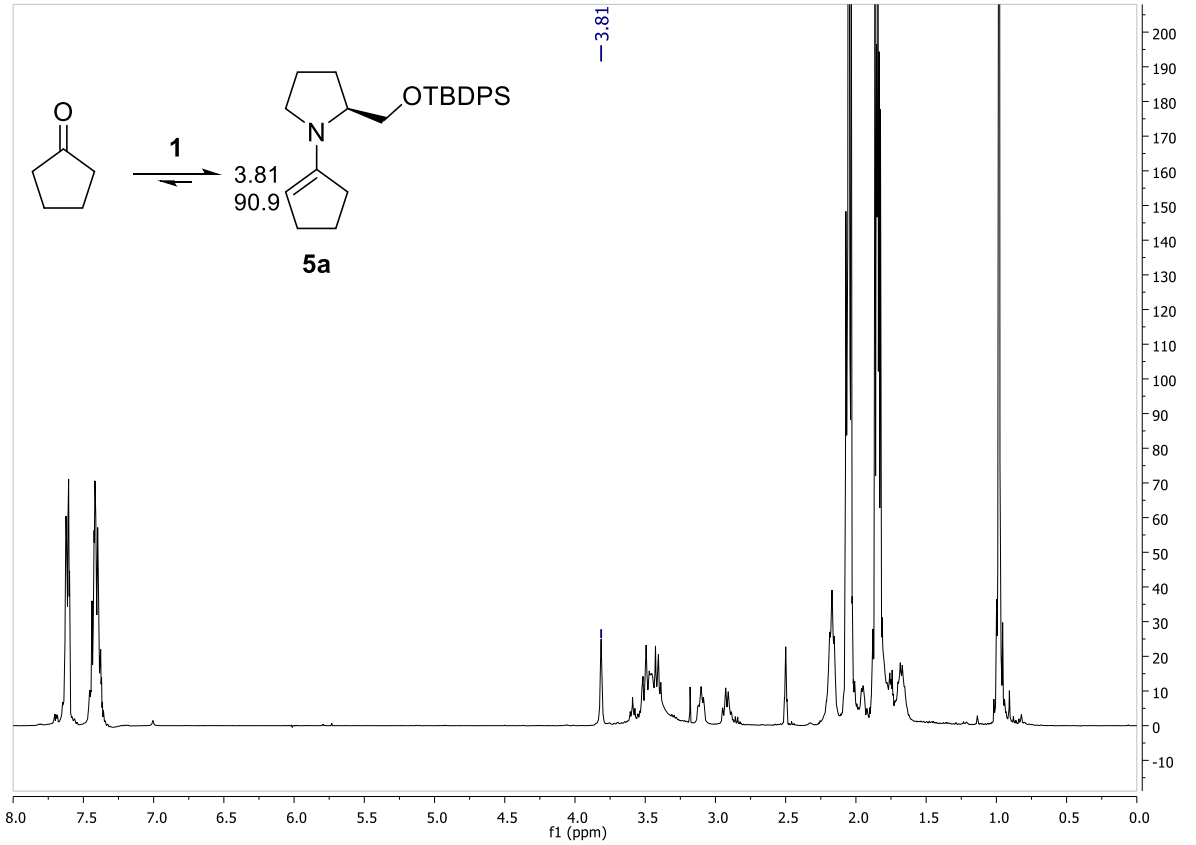
Compost 24a. Enamina de (*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal. ^{1}H i ^{13}C

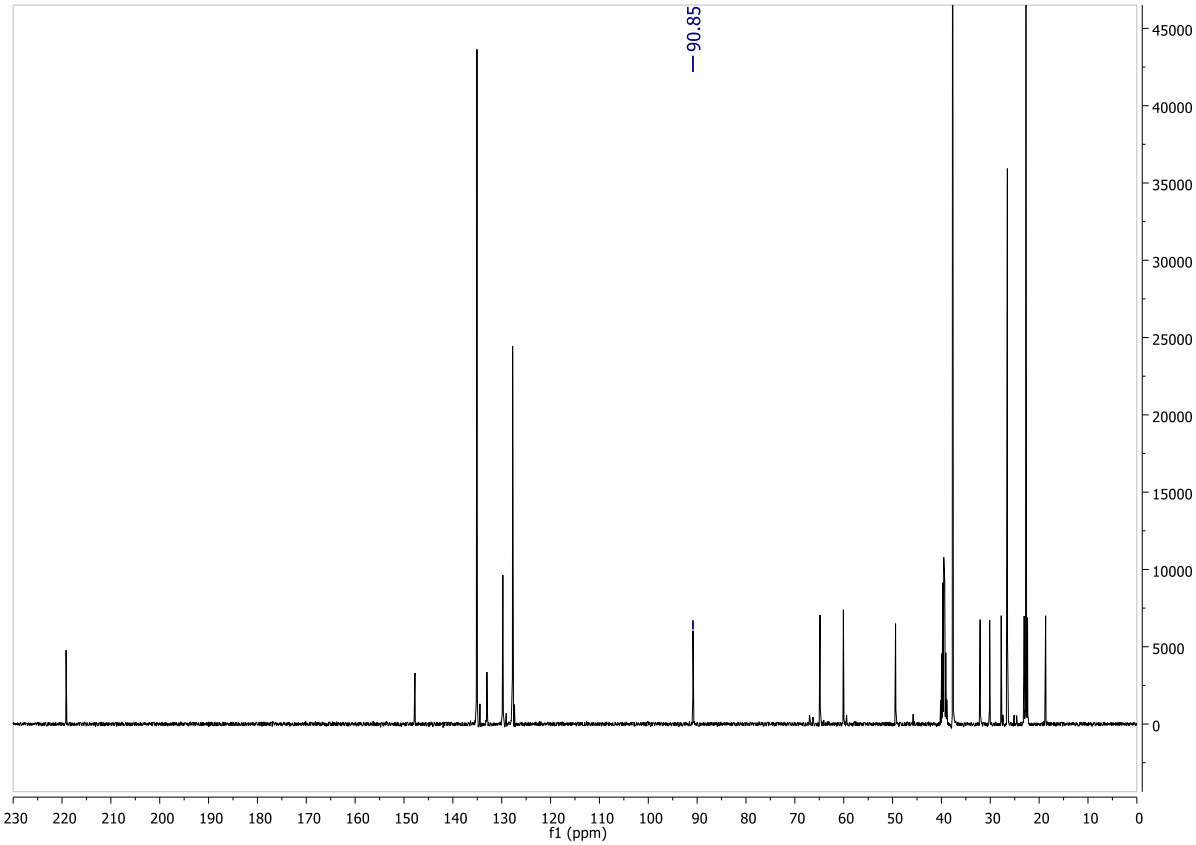


HSQC:

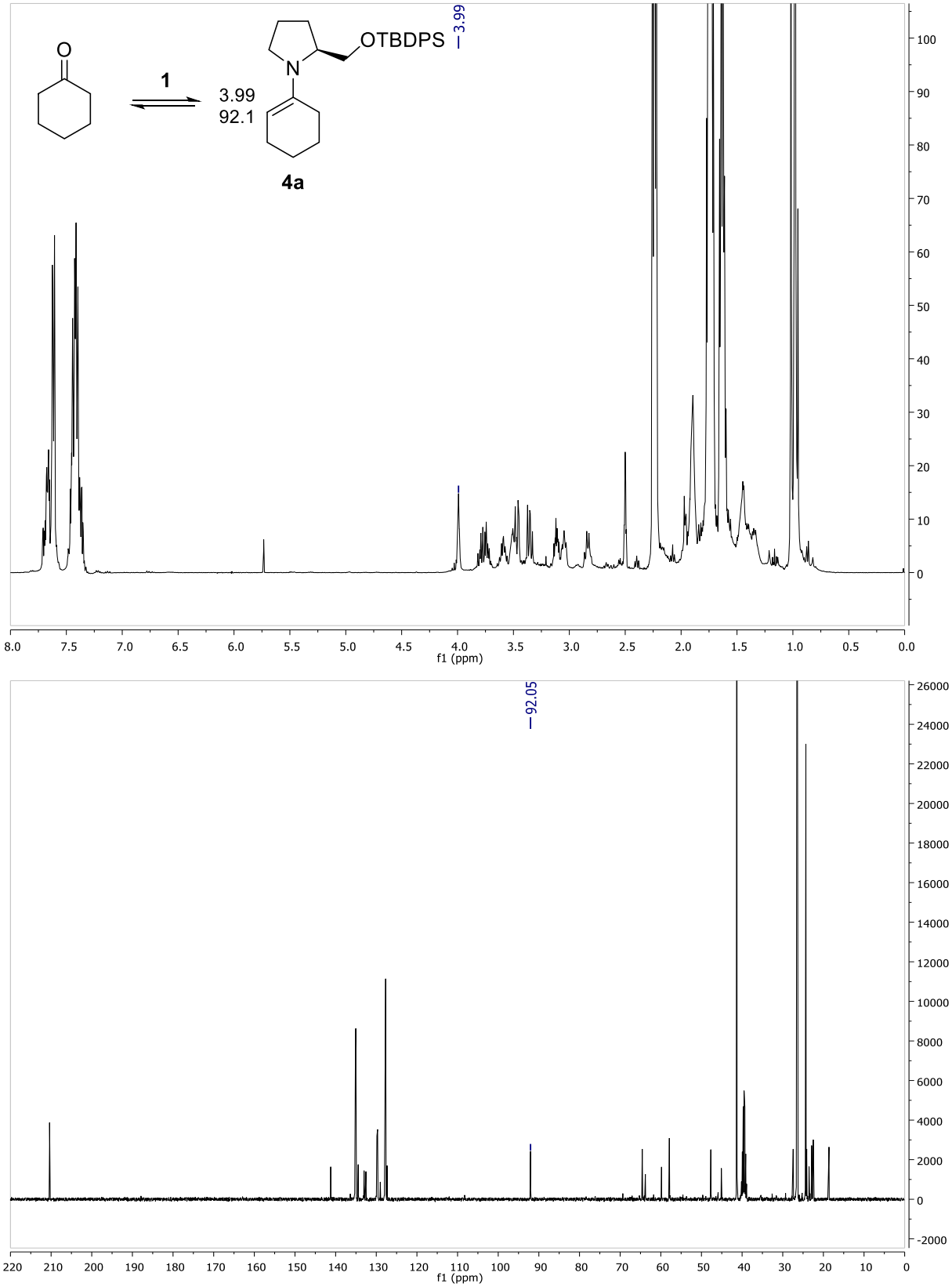


Compost 5a. Enamina de la ciclopentanona. ^{1}H i ^{13}C

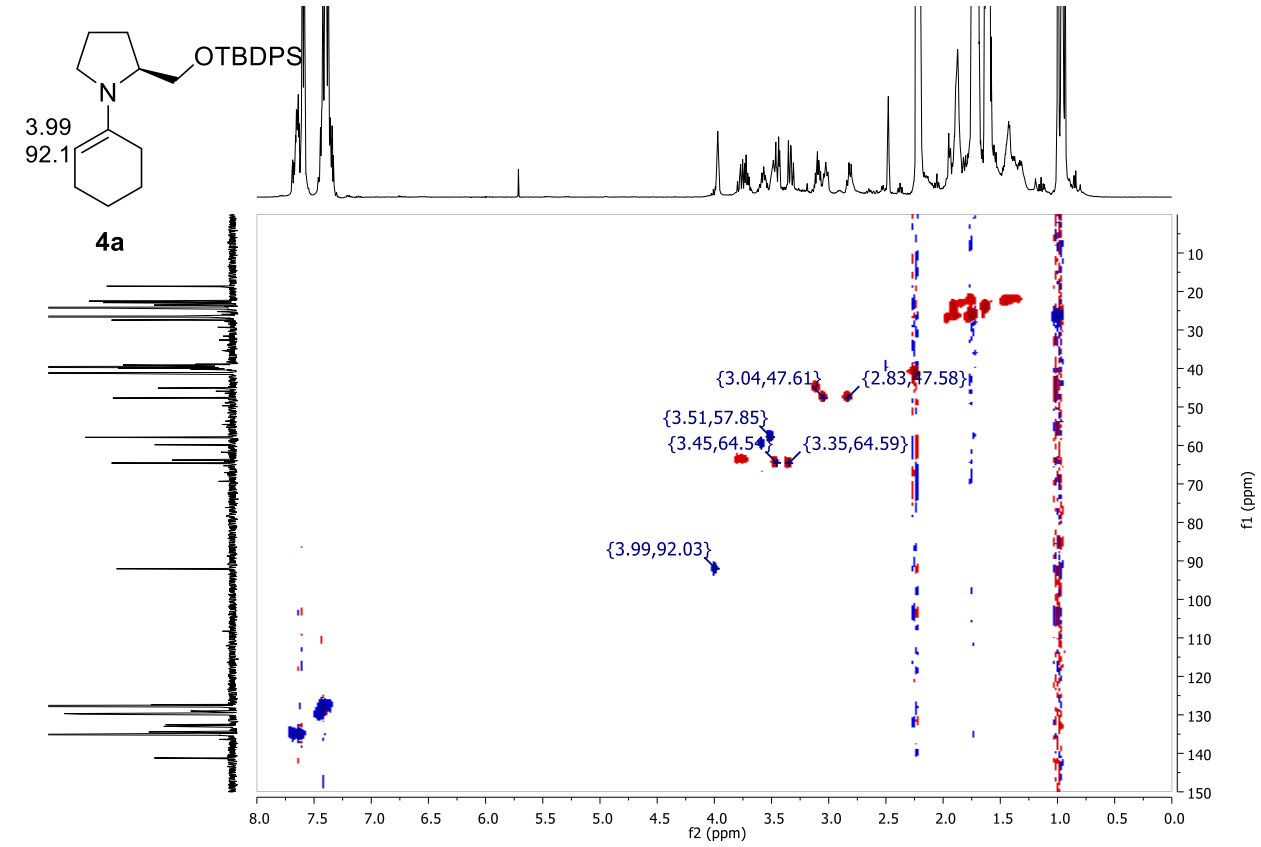




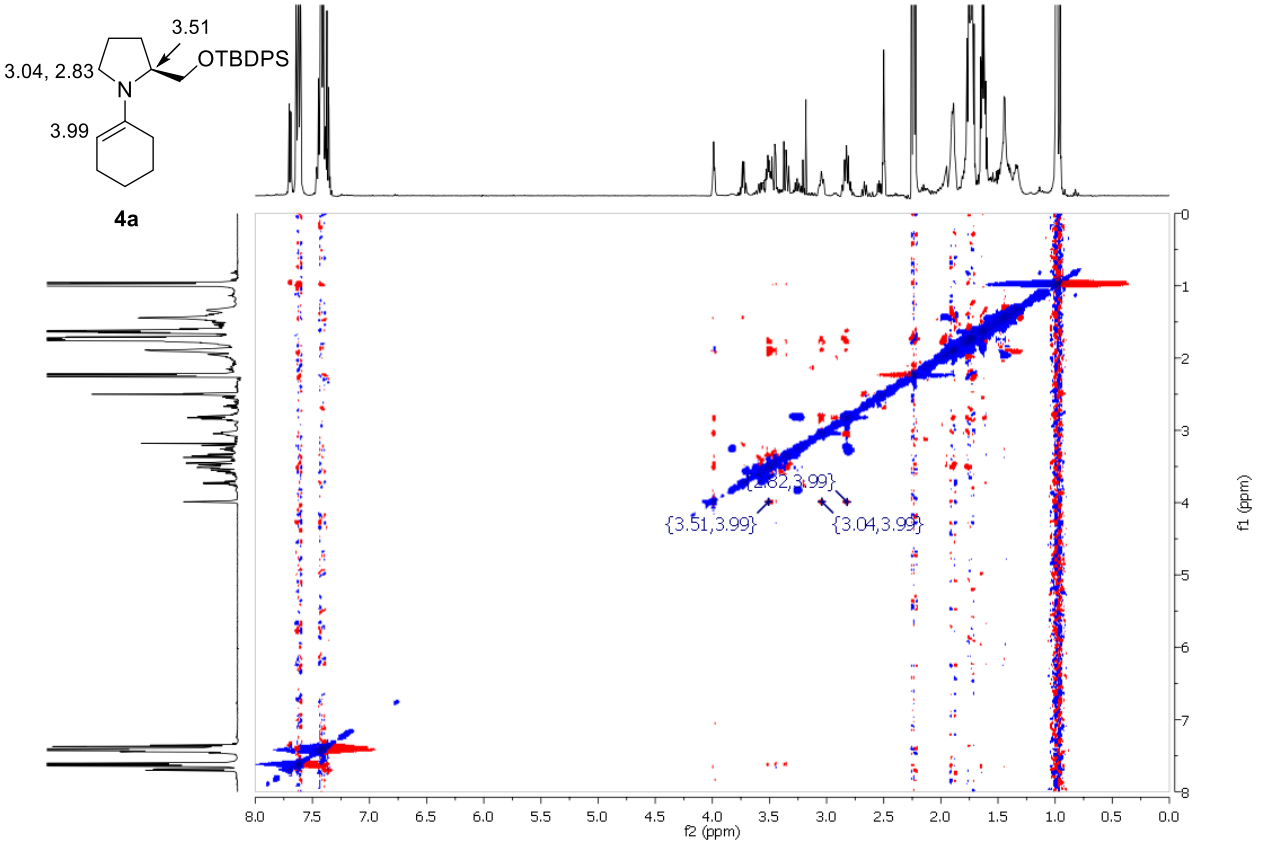
Compost 4a. Enamina de la ciclohexanona. ^{1}H i ^{13}C



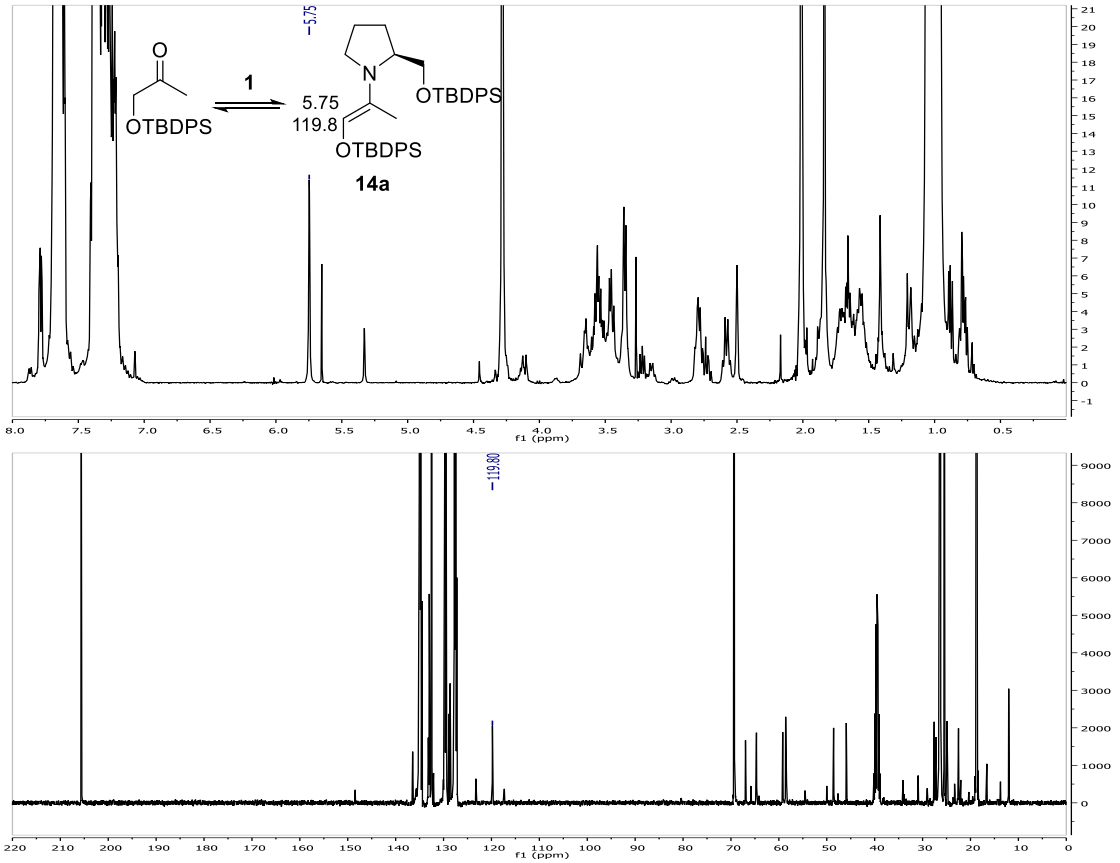
HSQC:


OTBDPS
N
3.99
92.1
4a
{3.04,47.61}
{2.83,47.58}
{3.51,57.85}
{3.45,64.54}
{3.35,64.59}
{3.99,92.03}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

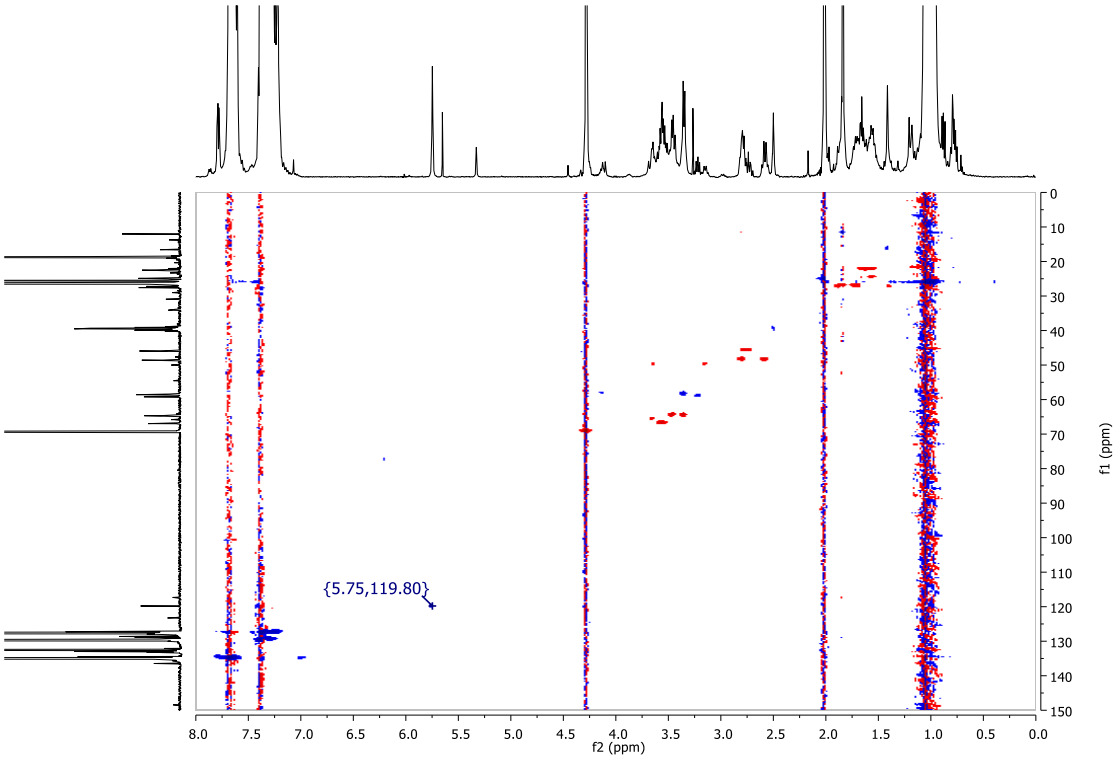
NOESY:


3.51
OTBDPS
3.04, 2.83
N
3.99
4a
{3.51,3.99}
{3.04,3.99}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

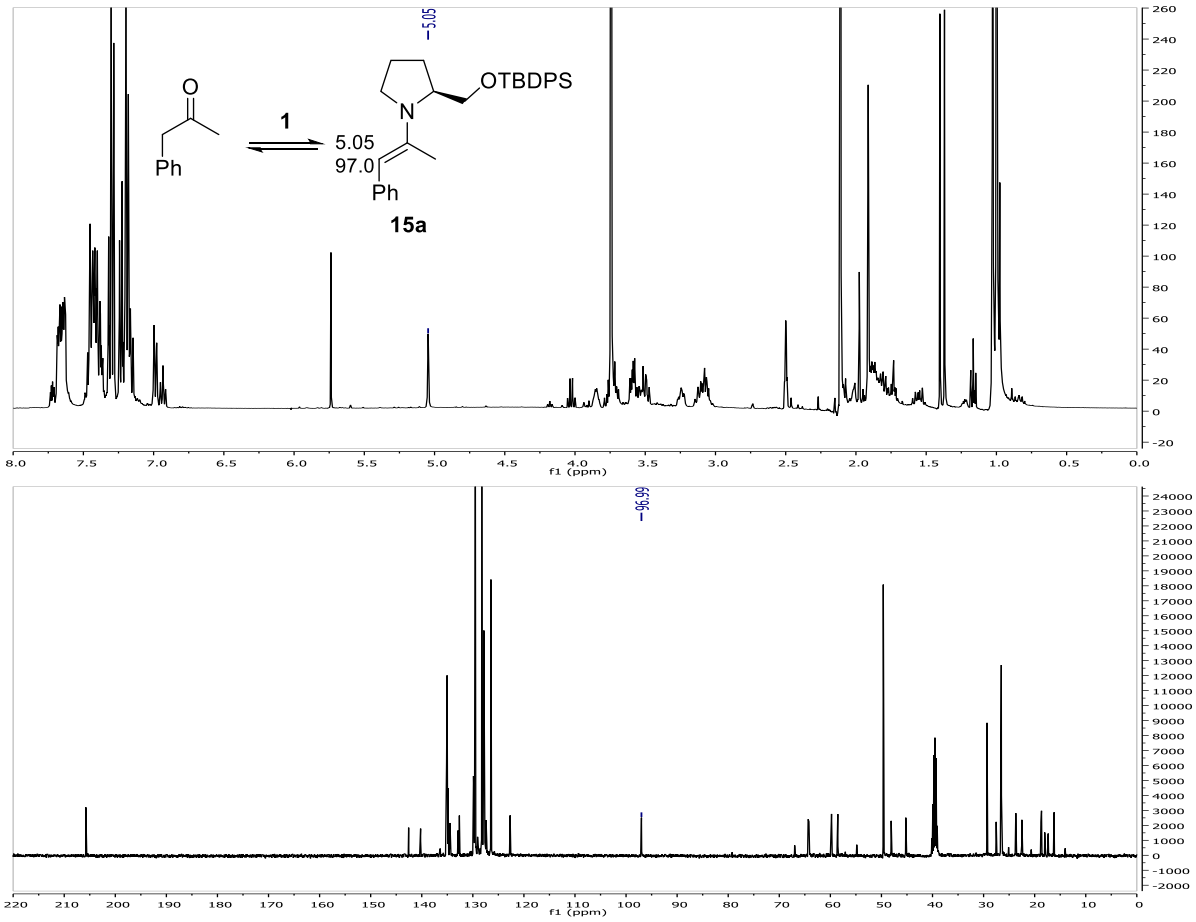
Compost 14a. Enamina de la 1-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-propanona. ^{1}H i ^{13}C



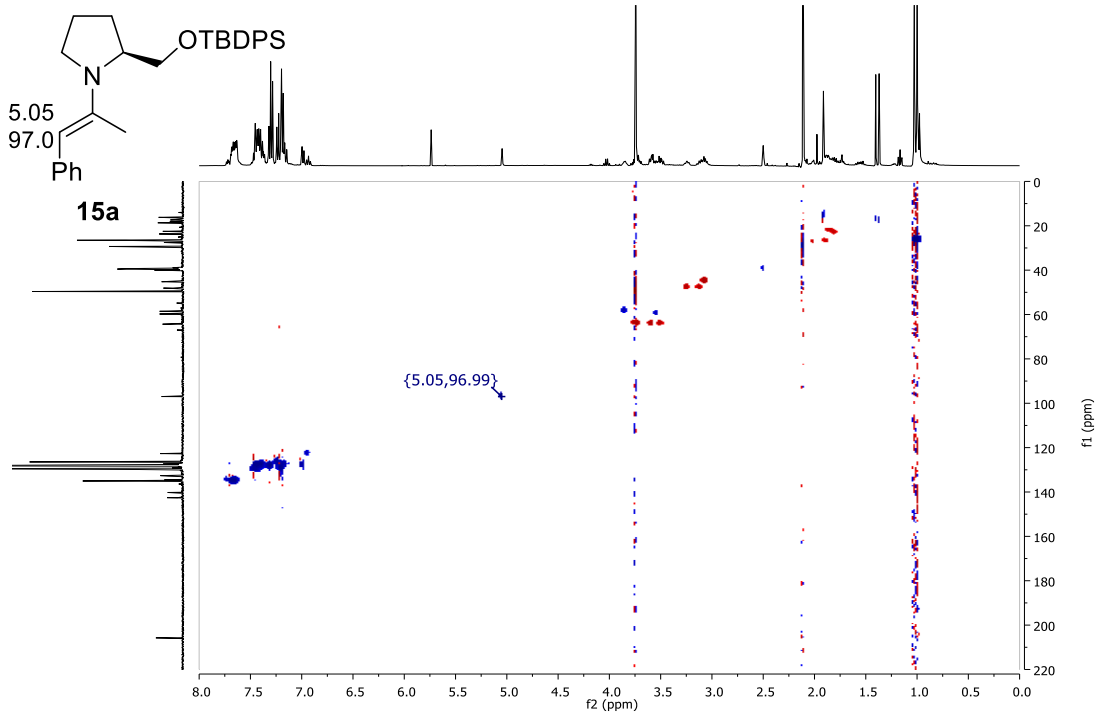
HSQC:



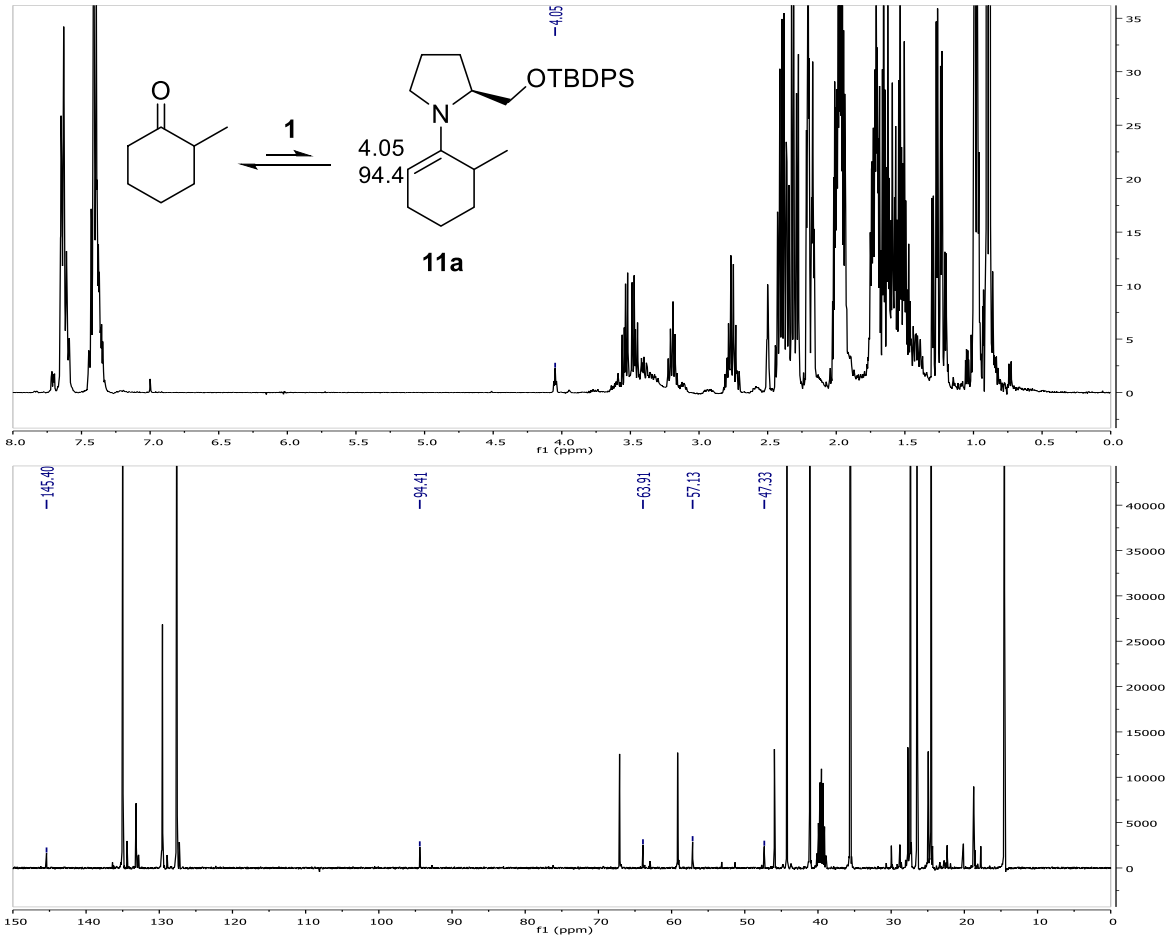
Compost 15a. Enamina de la 1-fenil-2-propanona. ^{1}H i ^{13}C



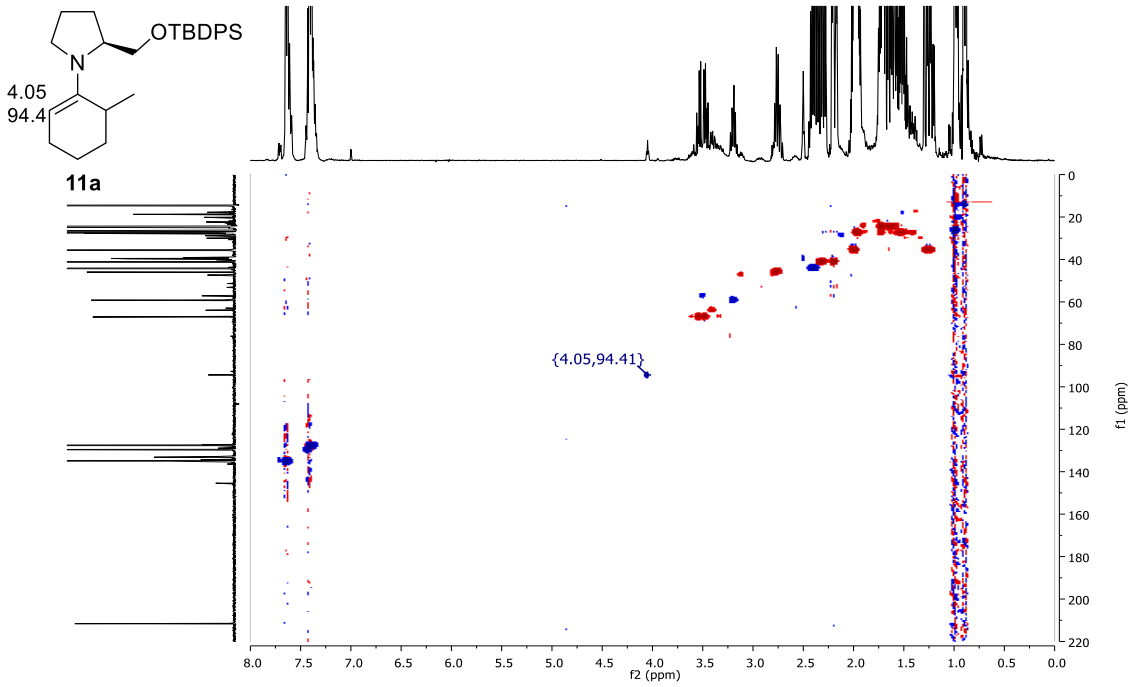
HSQC:



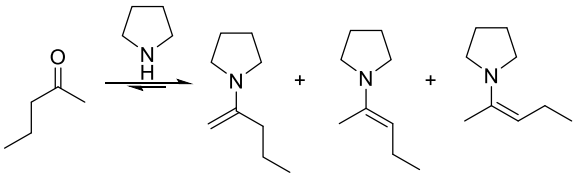
Compost 11a. Enamina de la 2-metilciclohexanona. ^{1}H i ^{13}C



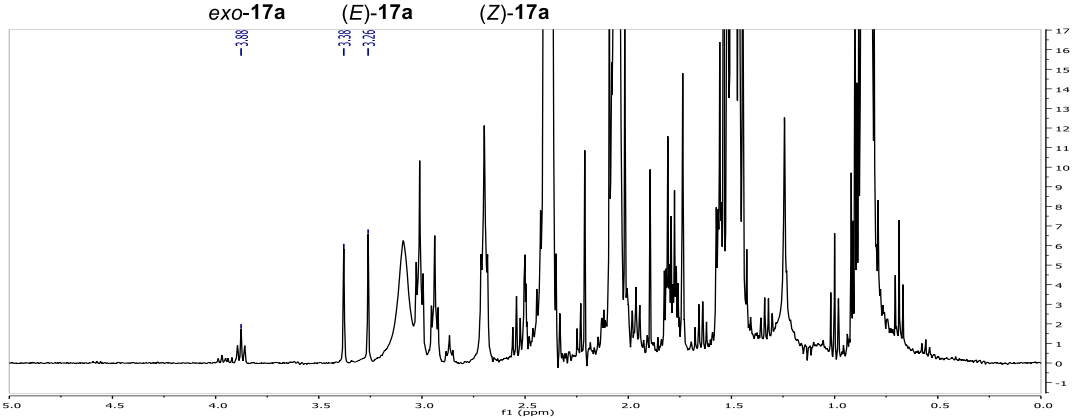
HSQC:

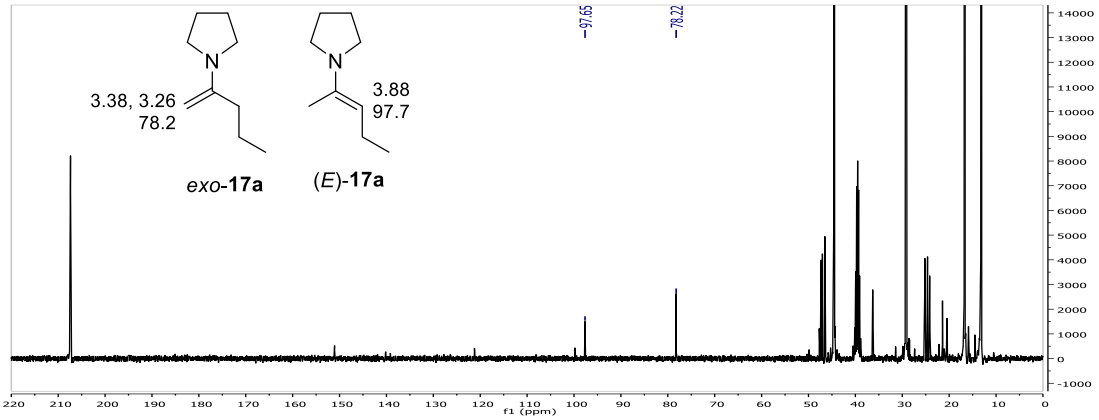


Compost 17a. Enamina de la 2-pentanona. ^{1}H i ^{13}C

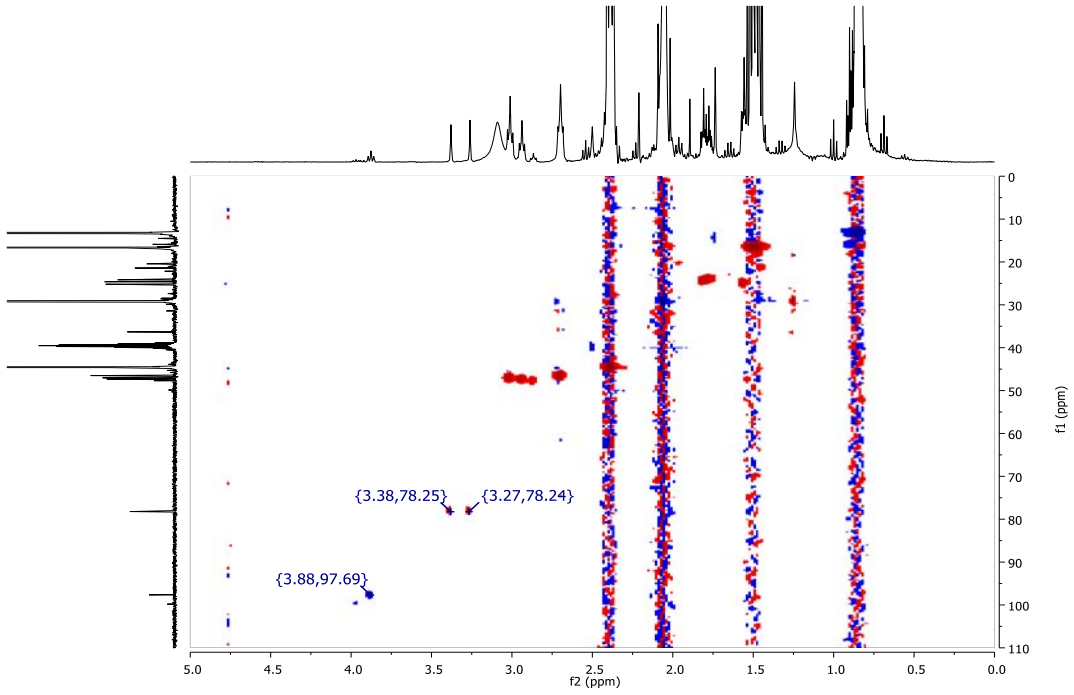


exo-**17a** (*E*)-**17a** (*Z*)-**17a**

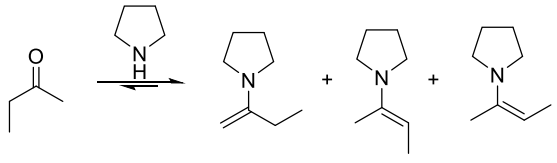


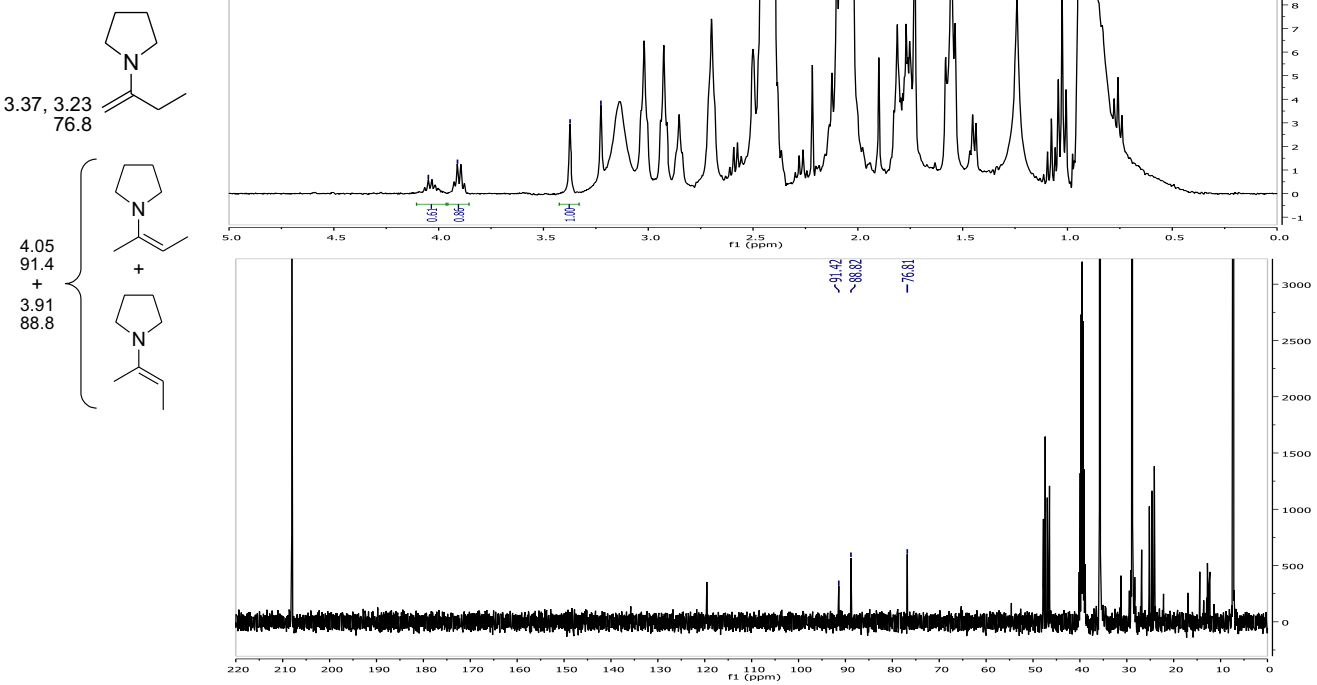


HSQC:

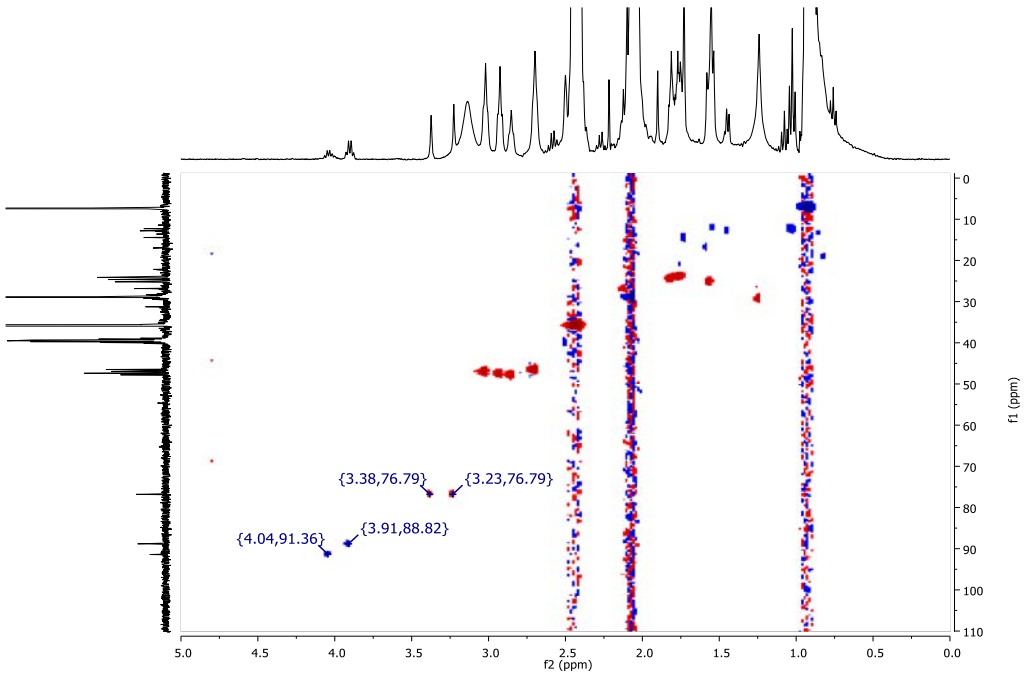


Compost 18a. Enamina de la 2-butanona. ^{1}H i ^{13}C

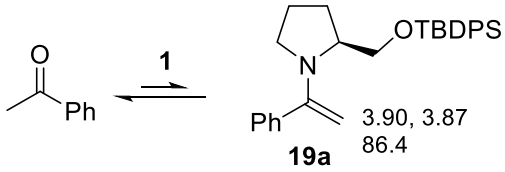


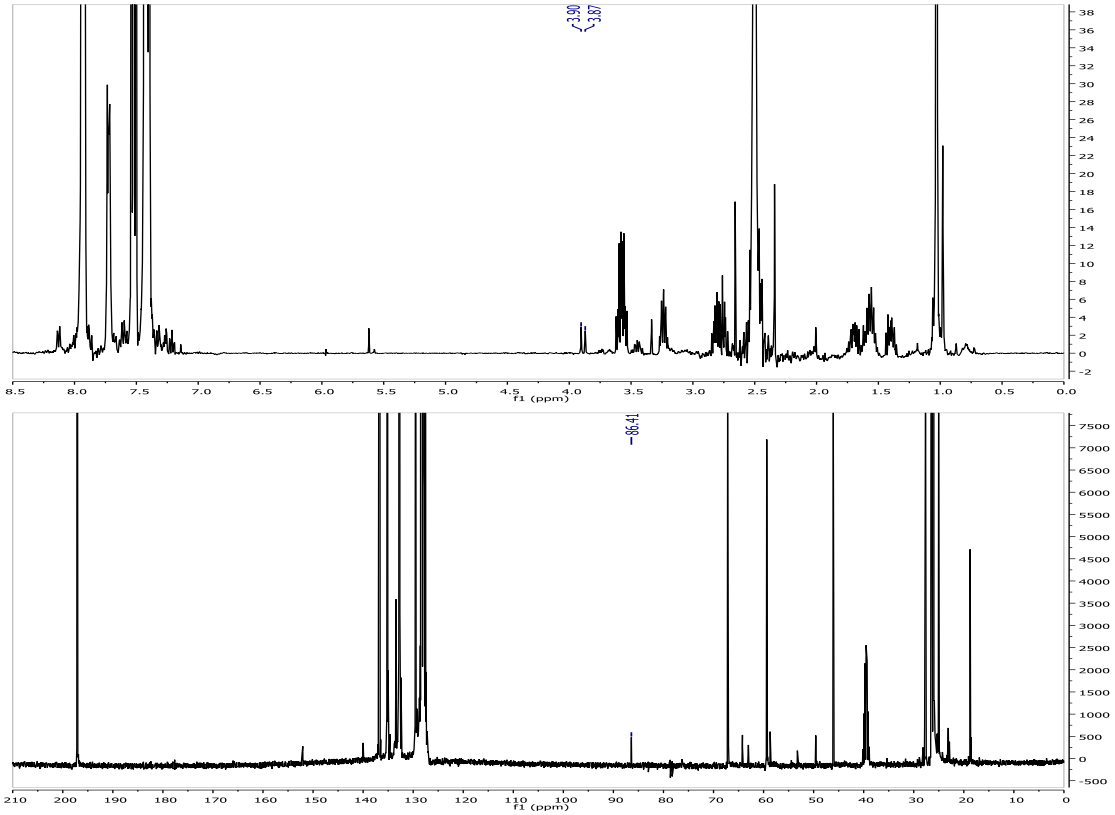


HSQC:

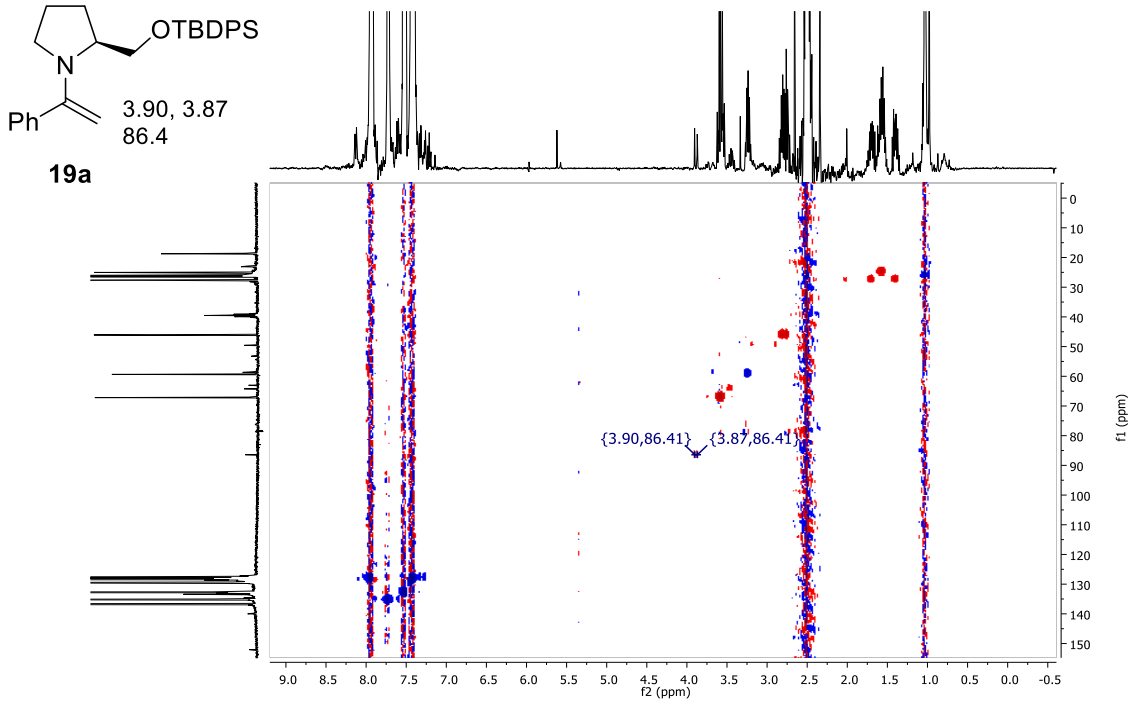


Compost 19a. Enamina de l'acetofenona. ^{1}H i ^{13}C



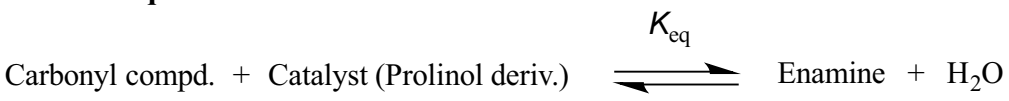


HSQC:



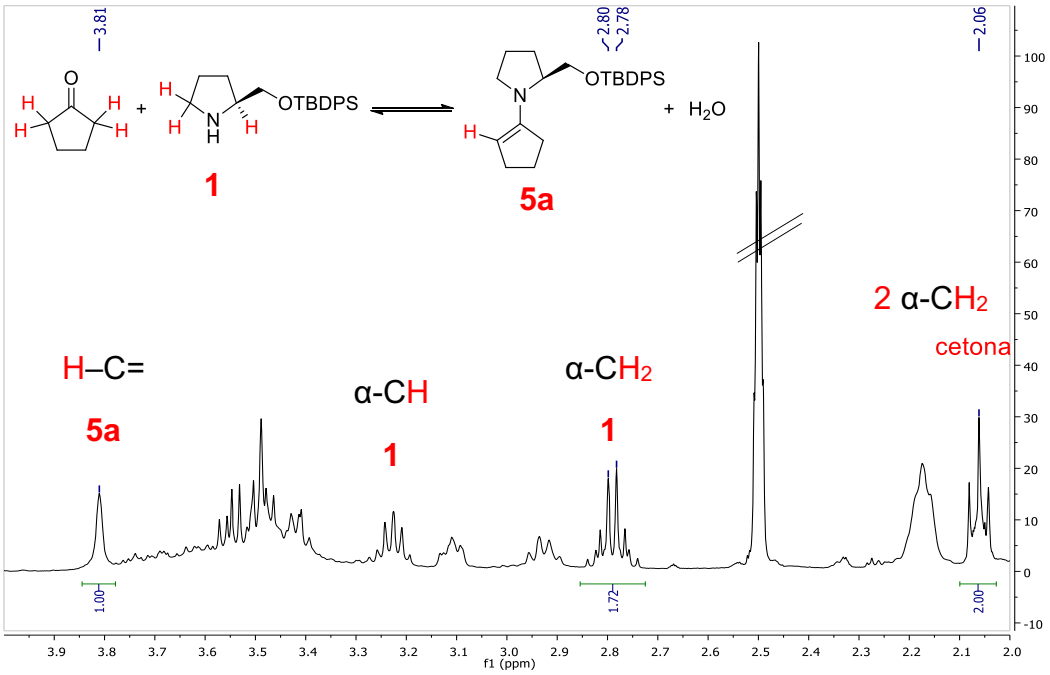
1.1.4. Determinació de les constants d'equilibri

Constants d'equilibri "absolutes"



$$K_{eq} = \frac{[\text{Enamine}][H_2O]}{[\text{Carbonyl}][\text{Catalyst}]} = \frac{[\text{Enamine}]^2}{[\text{Carbonyl}][\text{Catalyst}]}$$

Per exemple:

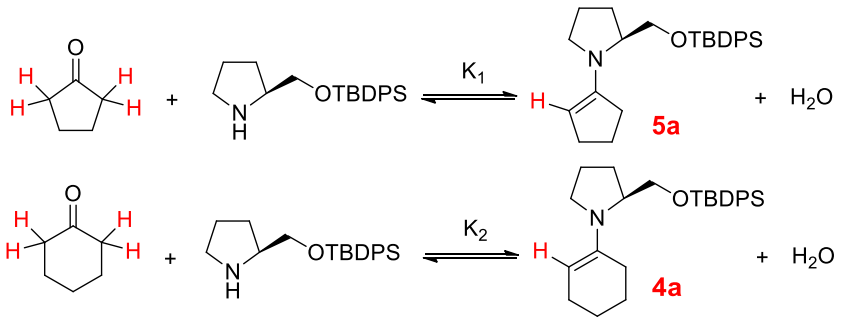


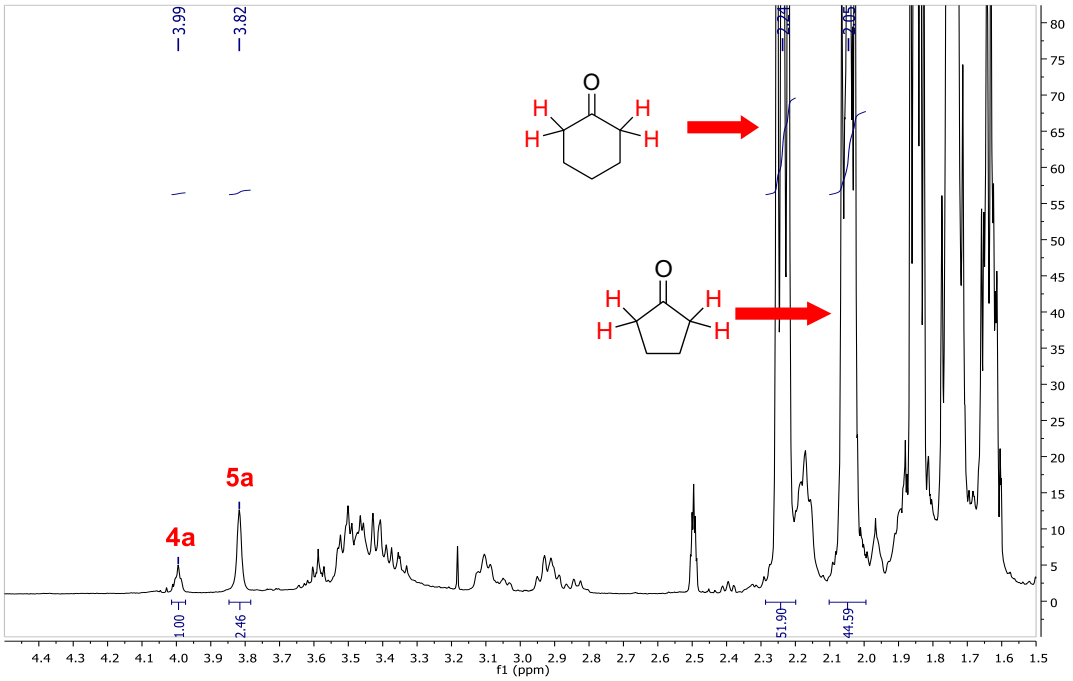
$$K_{eq} = \frac{[\text{Enamine}]^2}{[\text{Carbonyl}][\text{Catalyst}]} = \frac{[1.00]^2}{\frac{1.72}{2}\cdot\frac{2.00}{4}} = 2.33$$

En la pràctica, a una solució 0.1 M del prolinol **1** en DMSO-d_6 es van afegir 0.05 mmol del compost carbonílic. Després de 15–30 min d'agitació, l'espectre va ser enregistrat. Es van afegir 0.05 mmol més, i després d'un temps d'agitació, es va enregistrar un segon espectre. Es van seguir obtenint espectres de ^{1}H fins a arribar a una constant d'equilibri estable (quocient entre les corresponents integracions).

Constants d'equilibri relatives

Exemple representatiu (a partir dels compostos de referència, ciclopentanona i ciclohexanona, mitjançant una mescla equimolar i afegint 1 equiv del prolinol **1**):

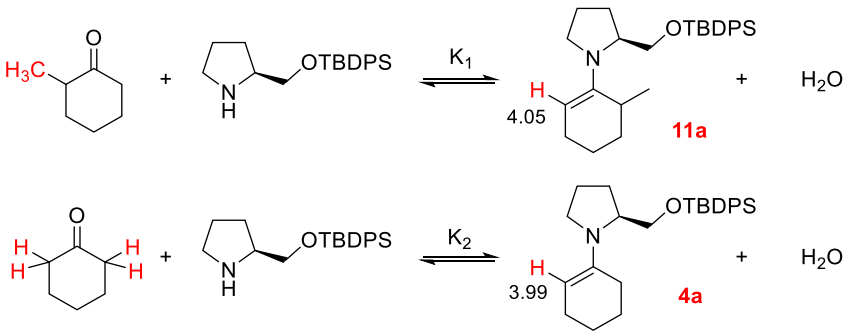


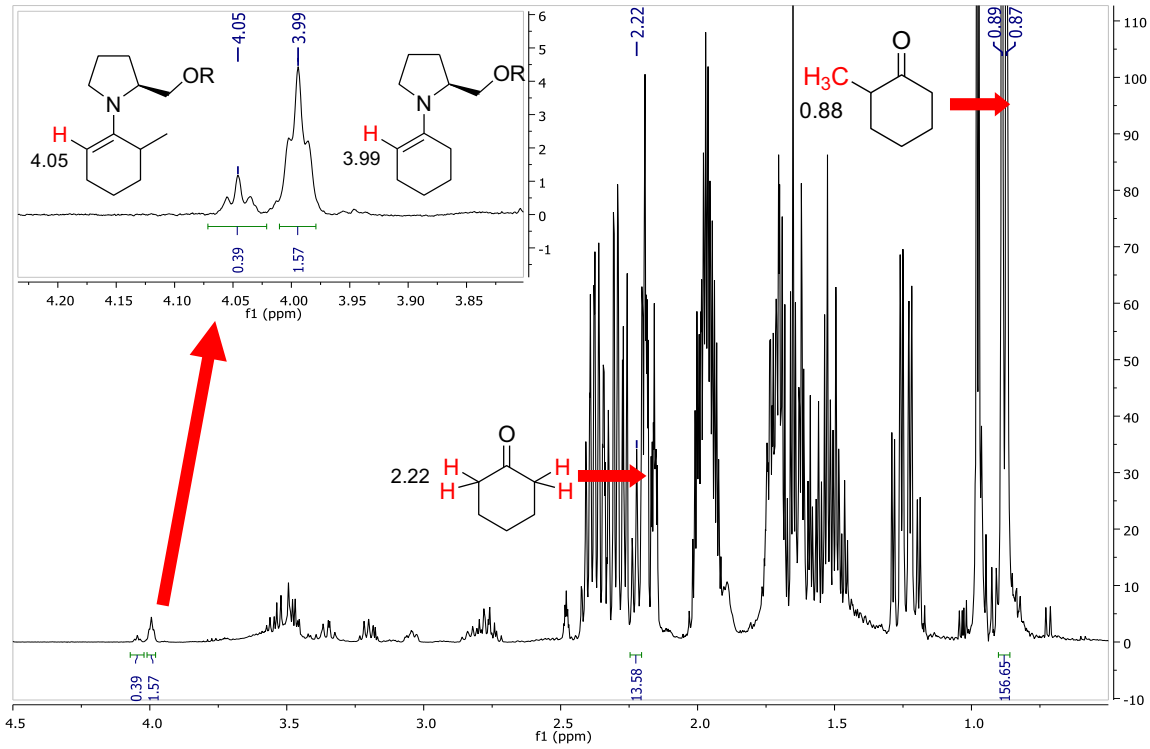


$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{Enamine 1}][\text{Carbonyl 2}]}{[\text{Carbonyl 1}][\text{Enamine 2}]} = \frac{2.46 \cdot \frac{51.9}{4}}{\frac{44.6}{4} \cdot 1.00} = 2.86$$

El valor de 2.86 coincideix amb el quocient dels dos valors de constants d'equilibri "absolutes" (2.33 i 0.78, indicat en el text principal, Fig 74).

Segon exemple representatiu (mescla de 2-metilciclohexanona, ciclohexanona i prolinol **1**, en una relació 15:1:1, respectivament):





$$\frac{K_1}{K_2}=\frac{[\text{Enamine 1}][\text{Carbonyl 2}]}{[\text{Carbonyl 1}][\text{Enamine 2}]}=\frac{0.39\cdot\frac{13.6}{4}}{\frac{156.6}{3}\cdot 1.57}=0.016\approx 0.02$$

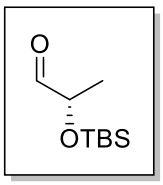
1.2.1. Preparació de materials de partida

Compostos carbonílics

El (*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanal (**24**), el (*S*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-propanal (**29**) i el (*S*)-2-(4-metoxibenziloxi)propanal (**30**) es van preparar a partir de (*S*)-lactat de metil.[9]

Compost 24. (*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanal

Es va afegir (*S*)-lactat de metil (2.00 mL, 20.6 mmol) a una dissolució de TBSCl (5.00 g, 30.8 mmol) i imidazol (2.80 g, 41.1 mmol) en diclorometà anhidre (20 mL) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La dissolució es va rentar amb una solució saturada de bicarbonat de sodi i la fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre i es va filtrar. El dissolvent es va eliminar al rotavapor i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (diclorometà/hexà, 1:1), tot obtenint el lactat de metil protegit com a un oli incolor (4.18 g, 93%). L'ester metílic obtingut (4.18 g, 19.1 mmol) es va dissoldre en CH_2Cl_2 anhidre (100 mL) i la solució es va portar a –78 ºC. Després, es va afegir, gota a gota, DIBALH (1 M en hexans, 28.7 mL, 28.7 mmol) a la solució i la reacció es va controlar per cromatografia per capa prima fins la desaparició del material de partida (1 h, aprox). La reacció es va aturar amb metanol (20 mL) i una solució saturada de sal de Rochelle (20 mL) i la mescla es va agitar a temperatura ambient per tal d'afavorir la separació de fases. La barreja resultant es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es va filtrar i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru obtingut es va purificar en columna cromatogràfica (95:5, hexà/acetat d'etil) per a obtenir l'aldehid **24** com a un oli incolor (3.10 g, 86%).

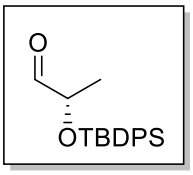


Oli incolor. **Rf** (10% acetat d'etil en hexans): 0.7. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.09 (qd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 204.3, 74.0, 25.9, 18.7, 18.3, –4.6, –4.7. $[\alpha]_D$ = –12.0 ($CHCl_3$, *c* 1.00).

[9] Els compostos **24** i **29** segons la bibliografia: Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180–5182. Actualment, els lactals sililats són comercialment assequibles. El compost **30** es va preparar segons la bibliografia: Imuta, S.; Tanimoto, H.; Momose, M. K.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6926–6944.

Compost 29. (*S*)-2-(*tert*-Butildifenilsililoxi)propanal

Es van afegir TBDPSCl (4.15 mL, 15.7 mmol) a una solució de (*S*)-lactat de metil (1.00 mL, 10.49 mmol) i imidazol (1.42 g, 21.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (50 mL). La reacció es va agitar durant 2 h. Després, s'hi va afegir una solució saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre i es va filtrar. El dissolvent es va eliminar al rotavapor i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (hexà/acetat d'etil, 95:5), tot obtenint el lactat de metil protegit com a un oli incolor, de forma quantitativa. A una dissolució de l'ester metílic obtingut (1.00 g, 2.94 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (30 mL) es va afegir DIBALH (1 M en hexans, 3.53 ml, 3.53 mmol) a –78 ºC, gota a gota, i la reacció es va agitar a aquesta temperatura durant 90 min. La reacció es va aturar amb metanol (4 mL) i una solució de sal de Rochelle (4 mL). Les fases es separaren i la fase aquosa es va extreure amb diclorometà. Les fases orgàniques combinades es van assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es van filtrar i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru obtingut es va purificar en columna cromatogràfica (95:5, hexà/acetat d'etil) per a obtenir l'aldehid **29** com a un oli incolor (0.874 g, 96%).

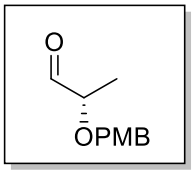


Oli incolor. **Rf** (10% acetat d'etil en hexans): 0.8. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 4.09 (qd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 203.9, 135.9, 135.8, 133.5, 133.1, 130.2, 130.1, 128.0, 127.9, 74.6, 27.0, 19.4, 18.5. $[\alpha]_D$ = –14.0 ($CHCl_3$, *c* 1.07).

Compost 30. (*S*)-2-(4-Metoxibenziloxi)propanal

Es va afegir (*S*)-lactat de metil (1.00 mL, 10.5 mmol) a una solució de CSA (àcid camforsulfònic, 0.487 g, 2.10 mmol) i 4-metoxibenzil-2,2,2-tricloroacetimidat (tricloroacetimidat de PMB, 5.95 g, 21.0 mmol) a 0 ºC i la reacció es va deixar agitant a temperatura ambient. Quan la cromatografia de capa prima mostrà la finalització de la reacció, la solució es va filtrar i el dissolvent es va eliminar sota baixa pressió. El cru es va purificar per cromatografia en columna (hexà/AcOEt, 70:30) per a obtenir un oli groguenc (1.87 g, 80%). A una dissolució de l'ester metílic obtingut (1.87 g, 8.34 mmol) en CH_2Cl_2

anhidre (50 mL) es va afegir DIBALH (1 M en hexans, 10 ml, 10.0 mmol) a –78 ºC, gota a gota, i la reacció es va agitar a aquesta temperatura durant 90 min. La reacció es va aturar amb metanol (10 mL) i una solució saturada de sal de Rochelle (10 mL). Les fases es van separar i la fase aquosa es va extreure amb diclorometà. Les fases orgàniques combinades es van assecar amb $MgSO_4$ anhidre i filtrar i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru obtingut es va purificar en columna cromatogràfica (70:30, hexà/acetat d'etil) per a obtenir l'aldehid **30** com a un oli groguenc (1.4 g, 86%).



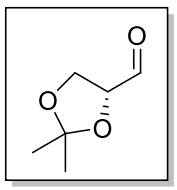
Oli groc. **Rf** (30% acetat d'etil en hexans): 0.65. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 3.87 (qd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 203.7, 159.6, 129.8, 129.5, 114.1, 79.2, 71.8, 55.4, 15.4. $[\alpha]_D$ = –41.6 ($CHCl_3$, *c* 1.00).

Compost 31. (*R*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxaldehid

L'(*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolà-4-carboxaldehid (acetal isopropilidènic del D-gliceraldehid, **31**) es va obtenir a partir del D-mannitol.[10]

Es va afegir 2,2-dimetoxipropà (6.10 mL, 48.6 mmol) a una solució de D-mannitol (5.00 g, 26.9 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic monohidrat (PTSA·H_2O, 0.5 g, 2.6 mmol) en DMF anhidre (130 mL) i la reacció es va agitar durant 15 h a temperatura ambient. El dissolvent es va eliminar i la mescla obtinguda es va dissoldre en acetat d'etil. La fase orgànica es va filtrar i concentrar al buit. Seguidament, el cru obtingut (6.17 g, 23.2 mmol) es va dissoldre en diclorometà (55 mL), s'hi va afegir una solució saturada de $NaHCO_3$ (25 mL) i $NaIO_4$ (9.77 g, 45.7 mmol) i la reacció es va agitar vigorosament durant 1.5 h. La fase orgànica es va decantar i la fase aquosa es va extreure amb diclorometà (3 x 15mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es van filtrar i el dissolvent es va eliminar al buit. El cru resultant es va purificar per destil·lació a baixa pressió (25 mbar, 85 – 90 ºC) tot obtenint l'(*R*)-gliceraldehid protegit **31** (1.4 g, 23%) com a oli incolor.

[10] Per a la preparació de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol; Vidyasagar, A.; Handore, K.; Sureshan, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021-8024. Per a la preparació de **31**, veure: Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1154–1157.



Oli incolor. **Peb** (25 mbar): 85 – 90 ºC. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.9, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Compost 32. (*S*)-2-*tert*-(Butildimetilsiloxi)fenilacetaldehid

Es va preparar l'(*S*)-2-*tert*-(butildimetilsiloxi)fenilacetaldehid (**32**) per reducció amb DIBALH del corresponent ester o per oxidació de l'alcohol mitjançant una reacció de Swern.

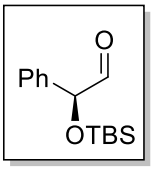
Es va afegir TBSCl (1.15 g, 7.22 mmol) a una solució d'àcid L-(+)-mandèlic (0.50 g, 3.28 mmol) i imidazol (0.6 g, 8.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (13 mL) i la reacció es va agitar durant 4 h a temperatura ambient. El dissolvent es va eliminar al buit i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (CH_2Cl_2), amb què es va obtenir l'hidroxiàcid, doblement protegit amb TBS, de forma quantitativa.

Via oxidació de Swern: es va afegir DIBALH (1 M en hexans, 2.5 mL, 2.5 mmol) a una solució de mandèlic protegit amb dos grups TBS (0.43 g, 1.13 mmol) en dietil èter anhidre (11 mL) a –78 ºC i la reacció es va agitar durant 1.5 h, tot seguint la reacció per cromatografia per capa prima fins a la desaparició del material de partida. La reacció es va aturar amb metanol (2.5 mL) i una solució saturada de sal de Rochelle (2.5 mL) i la mescla es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El cru resultant de l'eliminació del dissolvent es va purificar per cromatografia en columna (hexà/AcOEt, 80:20), tot obtenint l'alcohol primari (0.285 g) de forma quantitativa.

Es va addicionar DMSO anhidre (0.326 mL, 4.40 mmol) a una solució de $(COCl)_2$ (0.19 mL, 2.3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a –78 ºC i la reacció es va deixar agitant durant 30 min. Després, s'hi va afegir una solució de l'alcohol primari (de l'etapa anterior, 0.285 g, 1.13 mmol) en diclorometà anhidre (5 mL) a –78 ºC i, després de 30 min, es va afegir NEt_3 anhidre (0.752 mL, 5.42 mmol). La reacció es va deixar a temperatura ambient durant 30 min. Després, la mescla de reacció es va extreure amb CH_2Cl_2 i aigua i la fase orgànica es va assecar, filtrar i concentrar al buit. El cru es va purificar per cromatografia en columna (hexà/AcOEt, 90:10), tot obtenint l'aldehid **32** quantitativament.

Via reducció amb DIBALH: DIBALH (1 M en hexans, 1.57 mL, 1.57 mmol) es va afegir a una solució de mandèlic protegit amb dos grups TBS (0.50 g, 1.31 mmol) en CH_2Cl_2

anhidre (13 mL) a –78 ºC. La reacció es va seguir per cromatografia en capa prima i, quan el material de partida es va consumir (2 h), es va aturar amb metanol (2 mL) i una solució saturada de sal de Rochelle (2 mL). La mescla es va extreure amb CH_2Cl_2 i les fases orgàniques combinades es van assecar, filtrar i concentrar al buit. El cru es va purificar per cromatografia en columna (hexà/AcOEt, 90:10), tot obtenint l'aldehid **32** (0.13 g, 40%) com a un oli incolor.

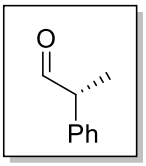


Oli incolor. **Rf** (10% acetat d'etil en hexans): 0.8. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 5.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

Compost 33. (*R*)-2-Fenilpropanal

L'(*R*)-2-fenilpropanal (**33**) es va preparar a partir del seu alcohol.[11]

Es va addicionar periodinà de Dess–Martin (0.746 g, 1.76 mmol) a una solució de (*R*)-2-fenilpropanol (0.200 g, 1.47 mmol) i $NaHCO_3$ (0.37 g, 4.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (14 mL) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 2 h. La mescla es va extreure amb diclorometà/aigua i la fase orgànica es va separar per decantació, es va assecar, filtrar i concentrar al buit. El cru obtingut es va purificar en cromatografia en columna (hexà/acetat d'etil, 80:20), tot donant l'aldehid **33** com a un oli incolor, de forma quantitativa.



Oli incolor. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 3.64 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). $[\alpha]_D$ = –174 ($CHCl_3$, *c* 1.00).

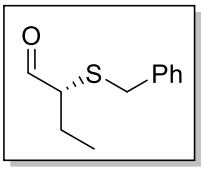
Compost 34. (*R*)-2-(Benzilsulfanil)butanal

L'(*R*)-2-(benzilsulfanil)butanal (**34**) prové de la sulfenilació organocatalítica d'aldehids de Jørgensen et al.[12]

[11] Vogt, M.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Tetrahedron* **2010,** *66*, 6450–6456.

[12] Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.

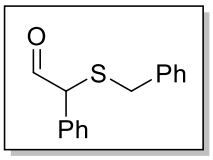
Es va afegir butanal (0.50 mL, 5.54 mmol) a una solució d'1-benzilsulfanil-1,2,4-triazol (2.12 g, 11.1 mmol) i (*R*)-2,2-bis-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil](trimetilsililoximetil)-pirrolidina (0.331 g, 0.554 mmol) en toluè anhidre (11 mL) i la reacció s'agità durant una nit a temperatura ambient. La mescla de reacció es va concentrar i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (hexà/AcOEt, 95:5), tot obtenint l'aldehid **34** (0.350 g, 16%) com a un oli incolor.



Oli incolor. **Rf** (5% acetat d'etil en hexans): 0.5. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 3.62 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 8.3, 6.6, 4.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Compost 35. (*R*)-2-(Benzilsulfanil)propanal

Una barreja formada per pirrolidina (9 mg, 0.13 mmol) i fenilacetaldehid (0.20 mL, 1.33 mmol) es van agitar a temperatura ambient en toluè anhidre (4 mL) durant 5 min abans d'afegir 1-benzilsulfanil-1,2,4-triazol (0.127 g, 0.67 mmol). La mescla de reacció es va agitar durant 4 h sota atmosfera d'argó. La reacció es va aturar amb una solució saturada de NH_4Cl. Després d'extreure amb CH_2Cl_2, el cru es va purificar en columna cromatogràfica (hexà/acetat d'etil, 80:20) per a obtenir **35** (81 mg, 50%) com a un oli incolor.



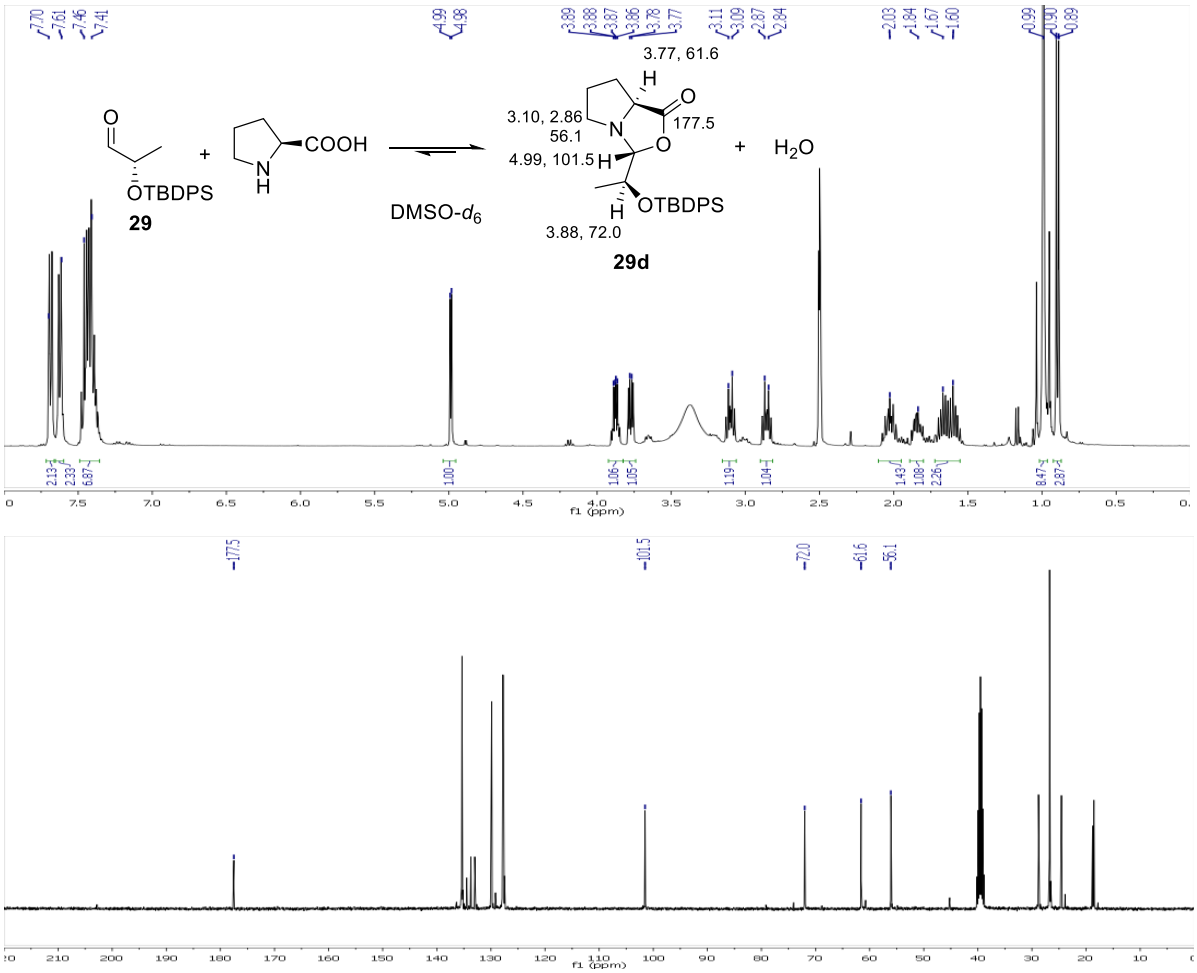
Oli incolor. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.37–7.25 (m, 10H), 4.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H).

Procediment general per a la formació d'oxazolidinones i/o enamines

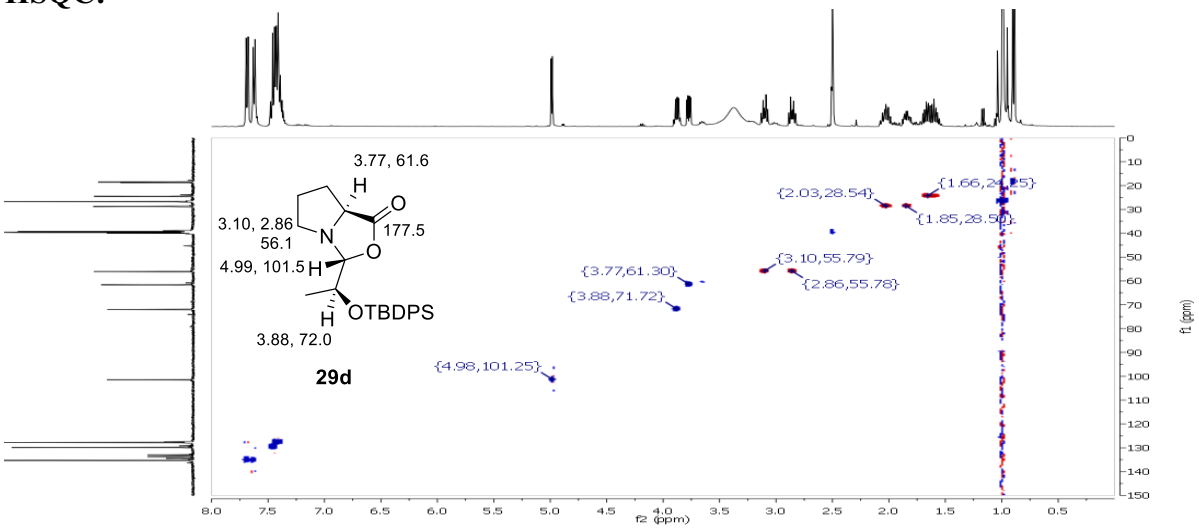
(*S*)-prolina anhidre (L-Pro, Pro, 7 mg, 0.07 mmol) o l'ester metílic de l'(S)-prolinat (ProOMe, prolinat de metil, 9 mg, 0.06 mmol) i l'aldehid o cetona (1 a 2 equiv) es van dissoldre en dimetil sulfòxid deuterat anhidre (DMSO-d_6, 0.75 mL) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla es va introduir directament en el tub de RMN i l'espectre es va enregistrar fins a arribar a l'equilibri.

1.2.2. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D (en ordre de la Fig 104)

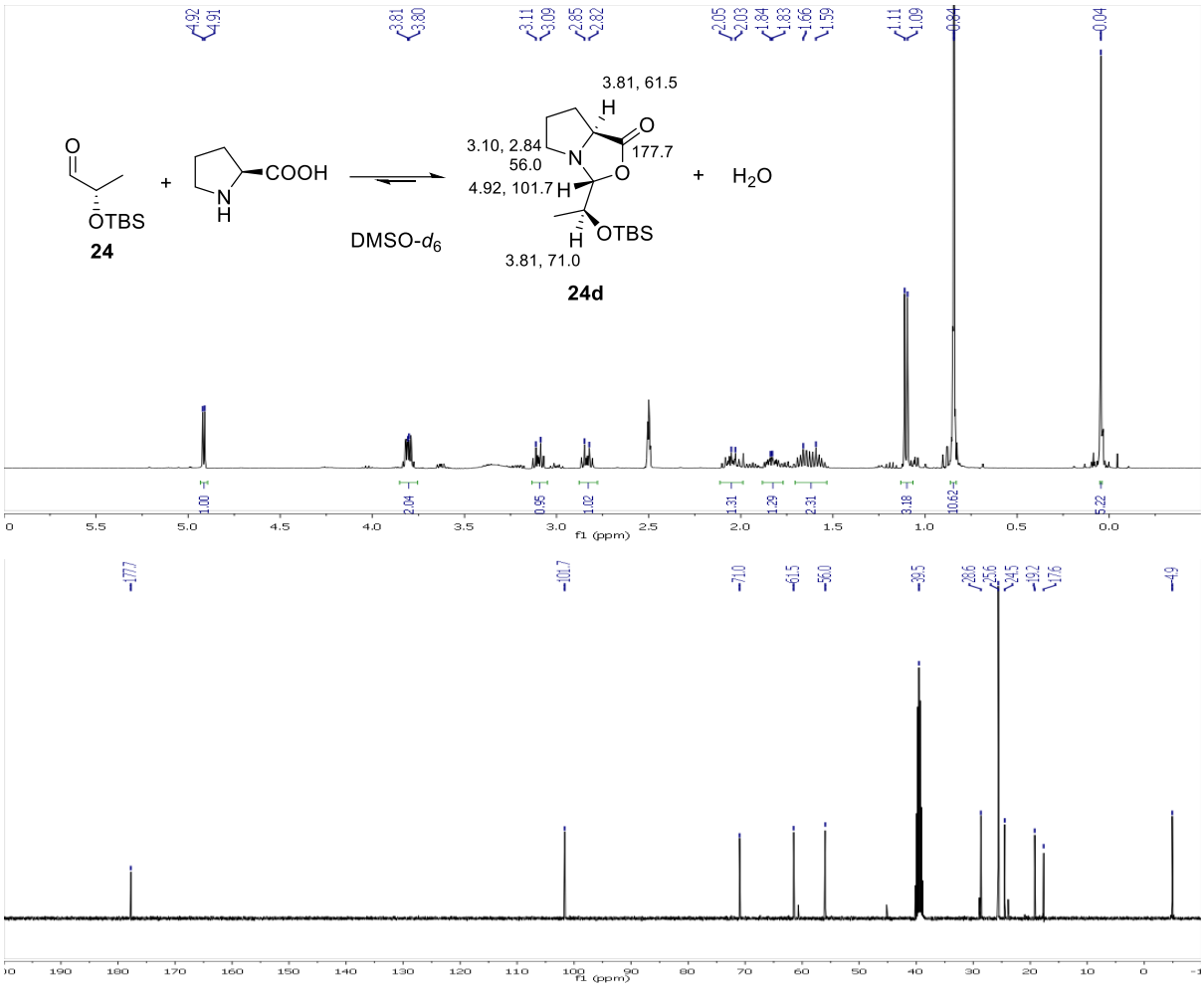
Reacció de 29 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C



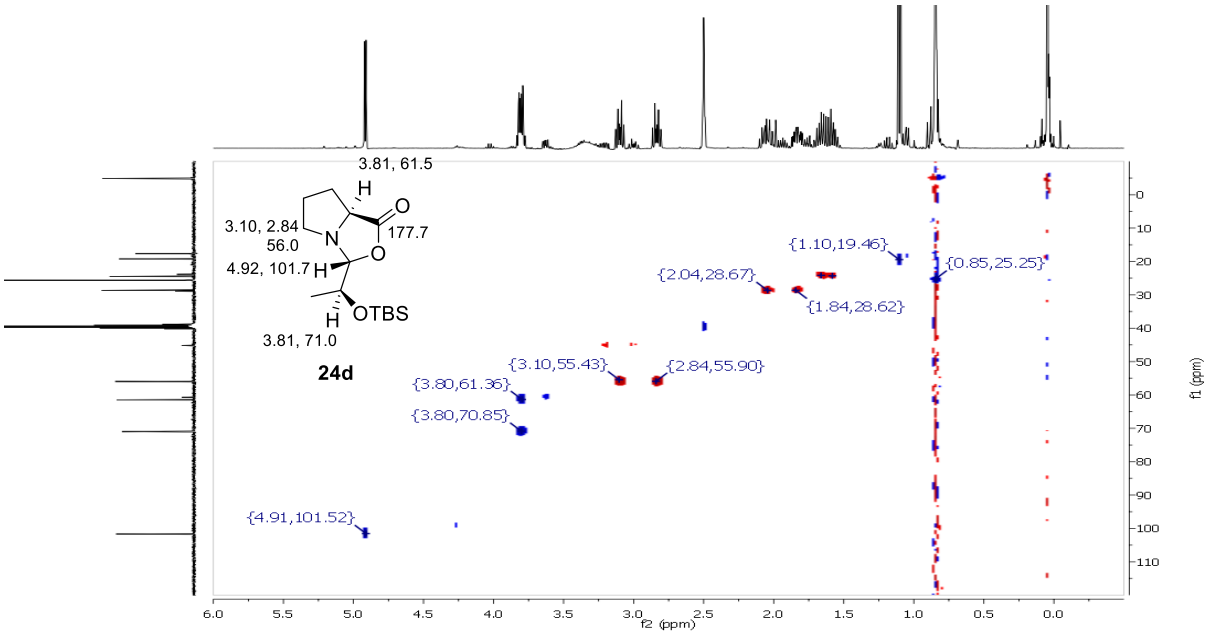
HSQC:



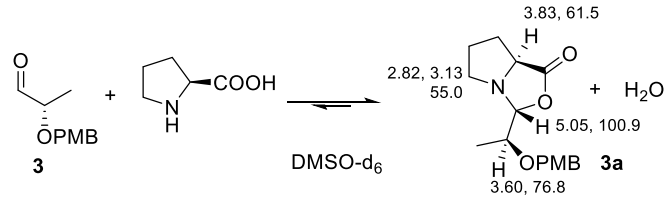
Reacció de 24 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

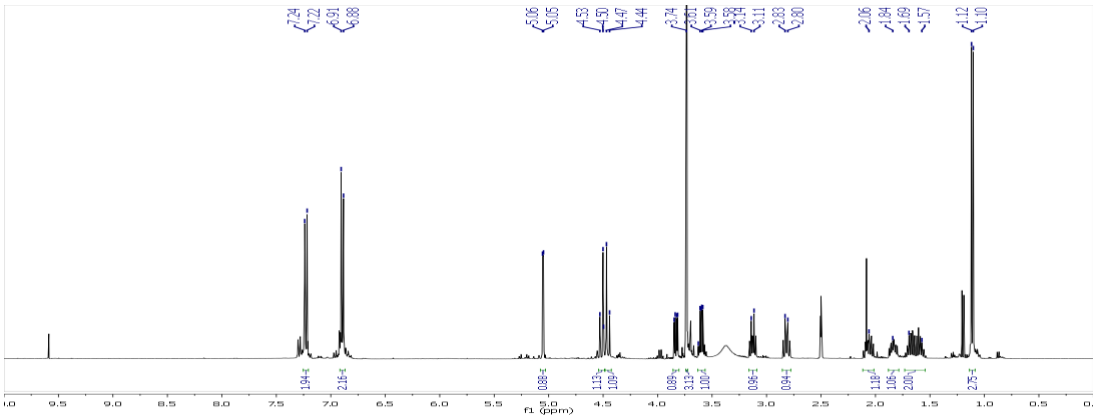


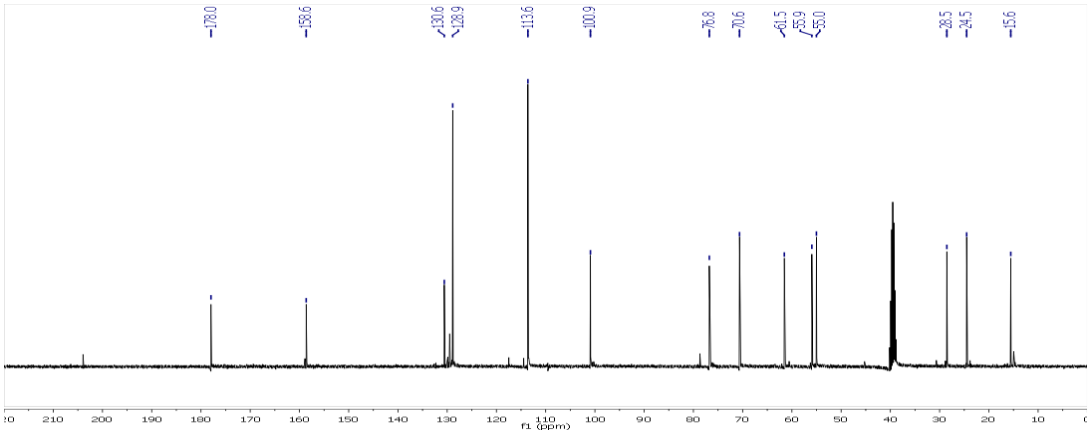
HSQC:



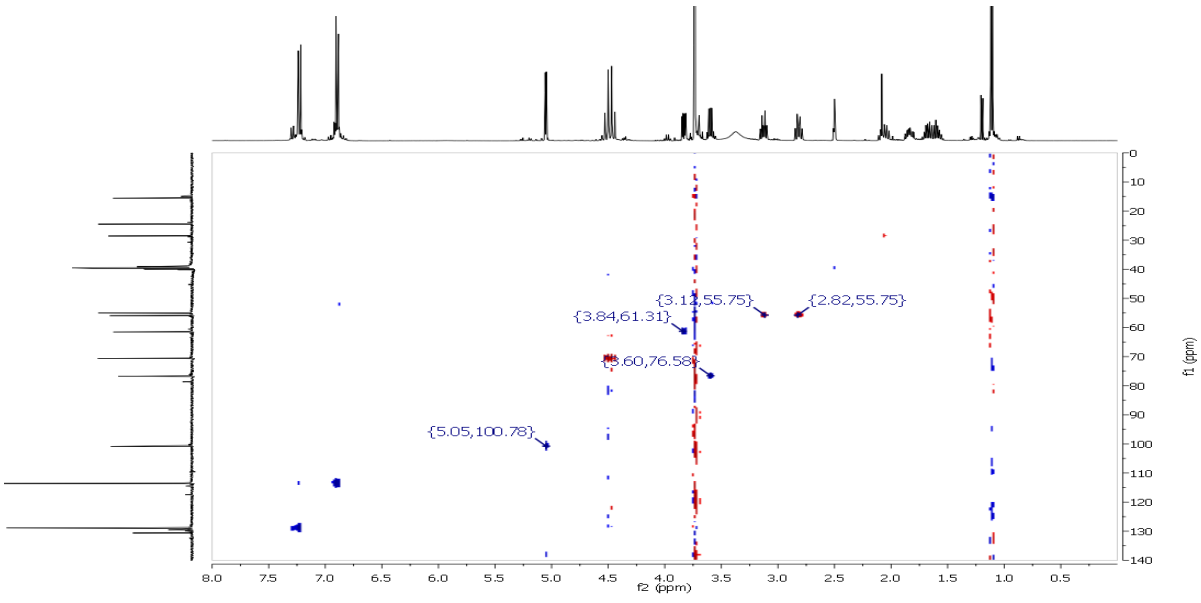
Reacció de 30 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C



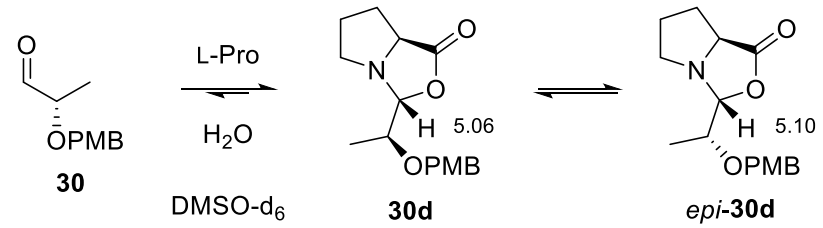


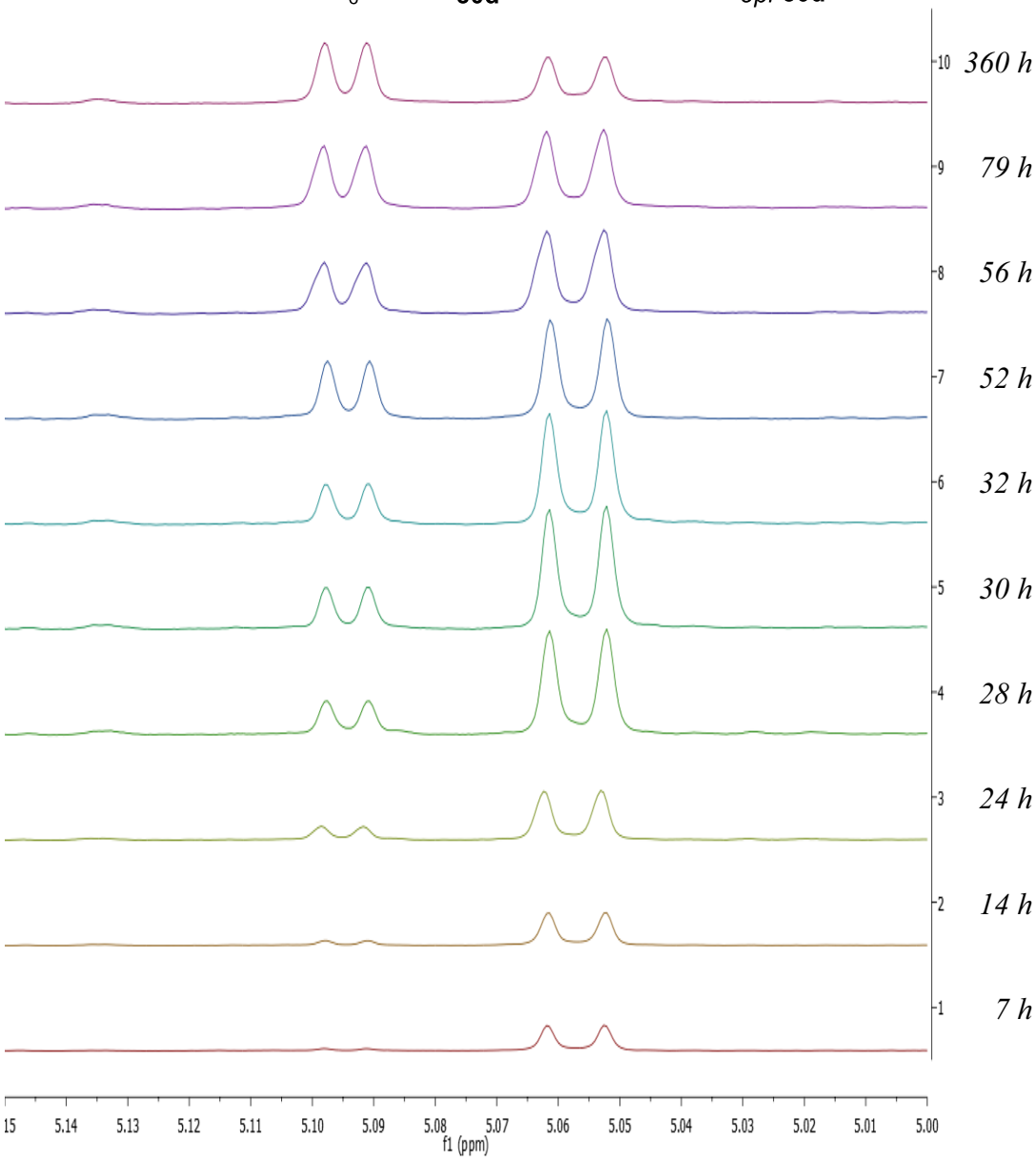


HSQC:



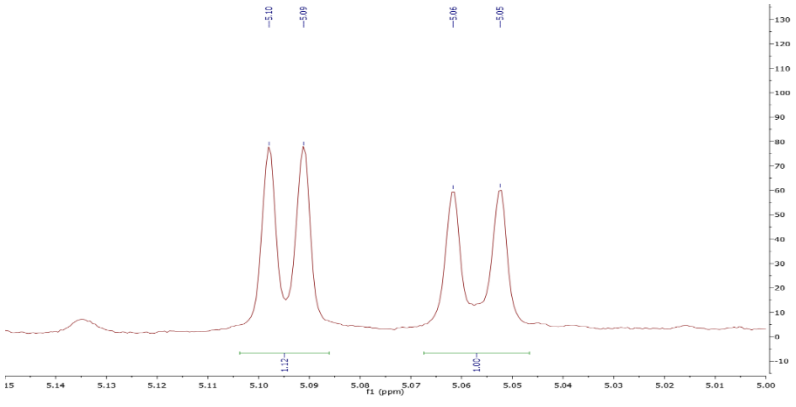
Epimerització de 30d, l'oxazolidinona de 30 i Pro. Seguiment de ^{1}H



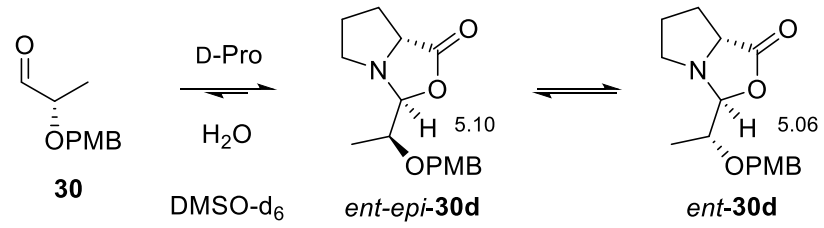


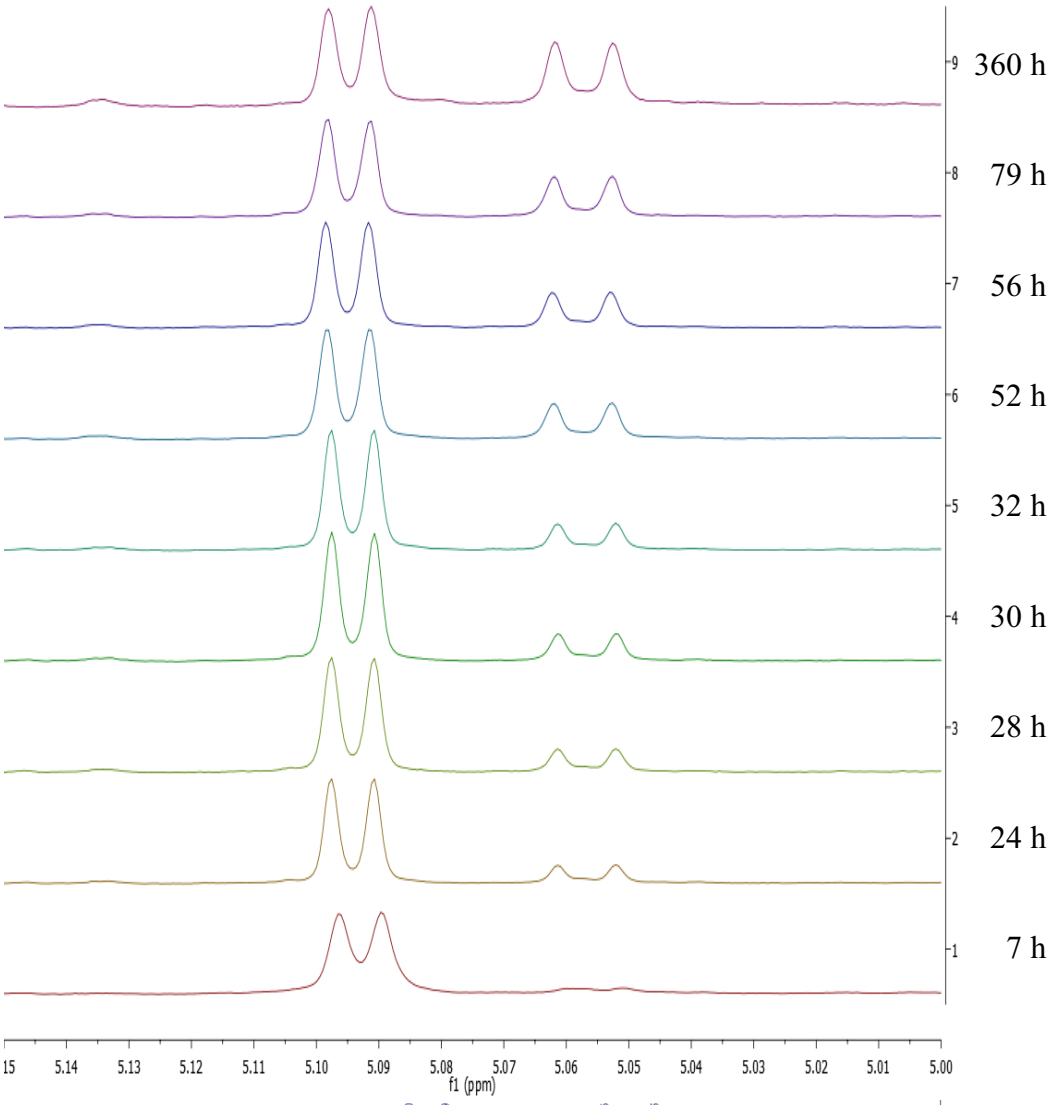
Espectre 10,

després de 360 h



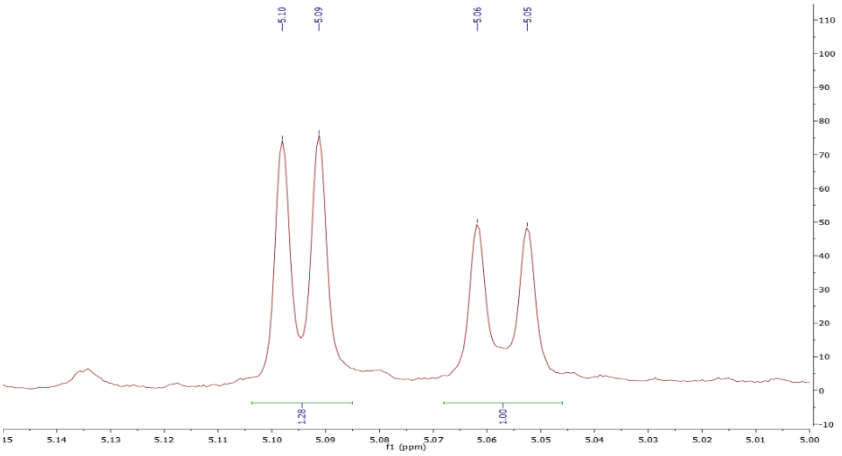
Epimerització de *ent-epi*-30d, l'oxazolidinona de 30 i D-Pro. Seguiment de ^{1}H



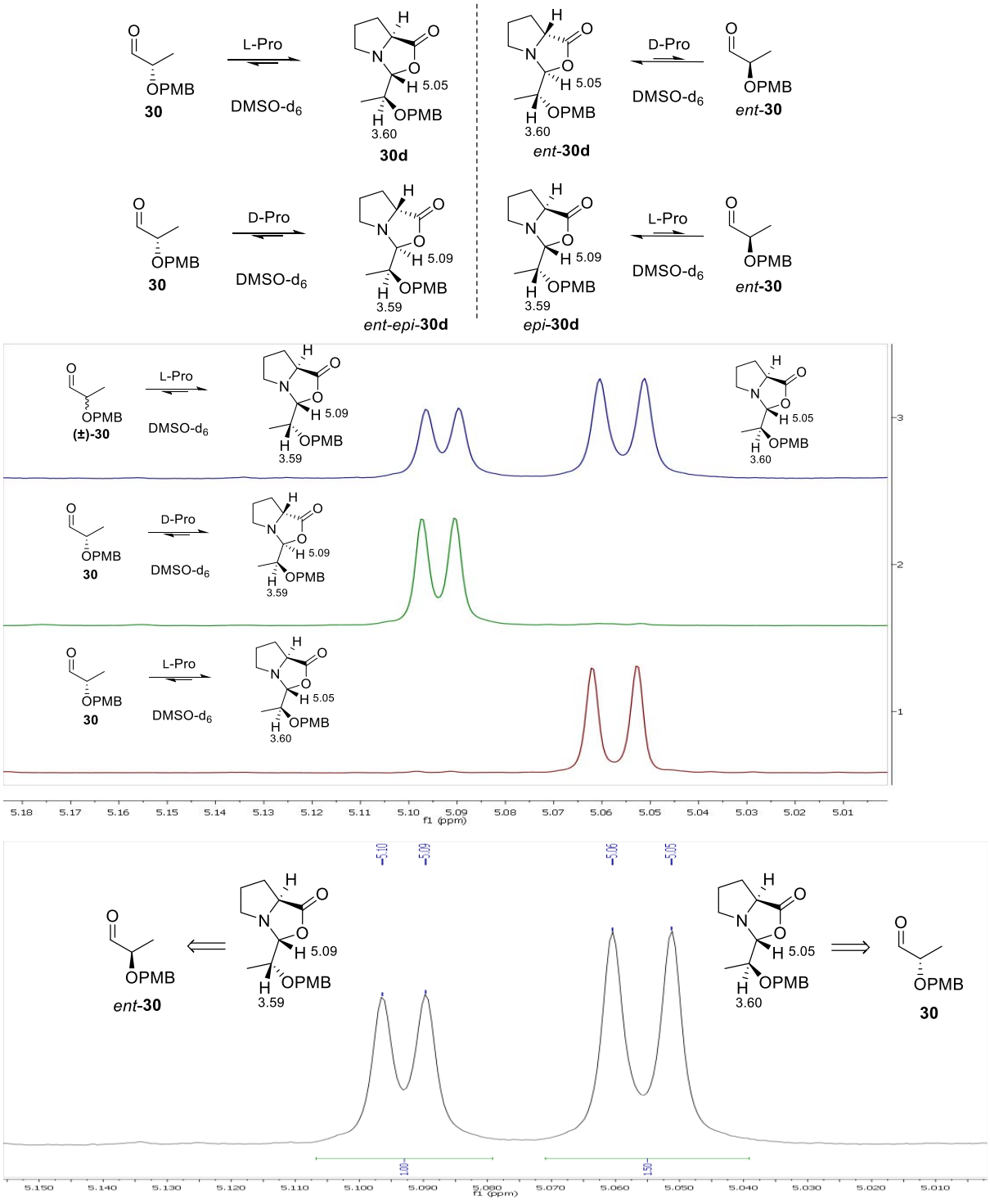


Espectre 9,

després de 360 h

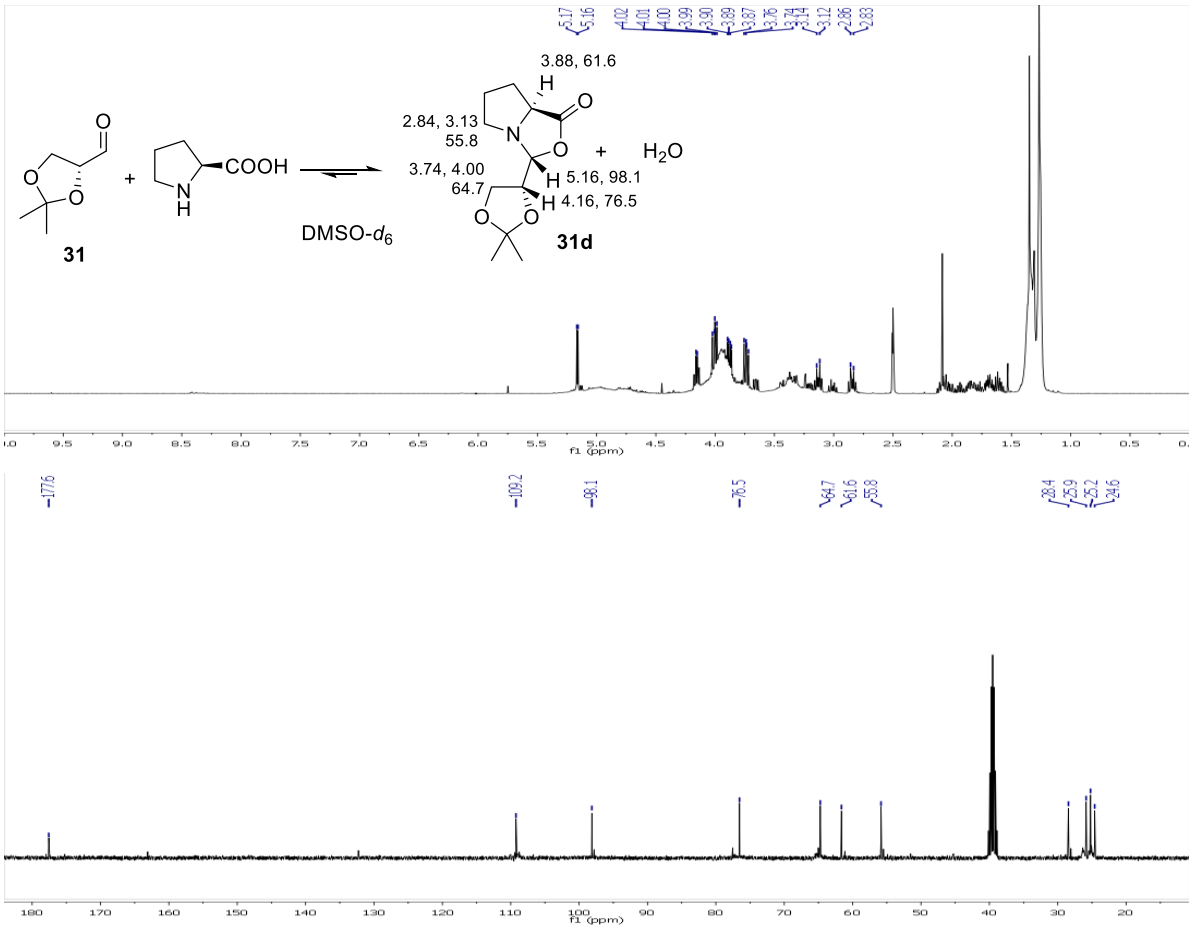


Determinació indirecta de l'*ee* d'aldehids α-*O*-substituïts mitjançant formació de l'oxazolidinona. Exemple representatiu

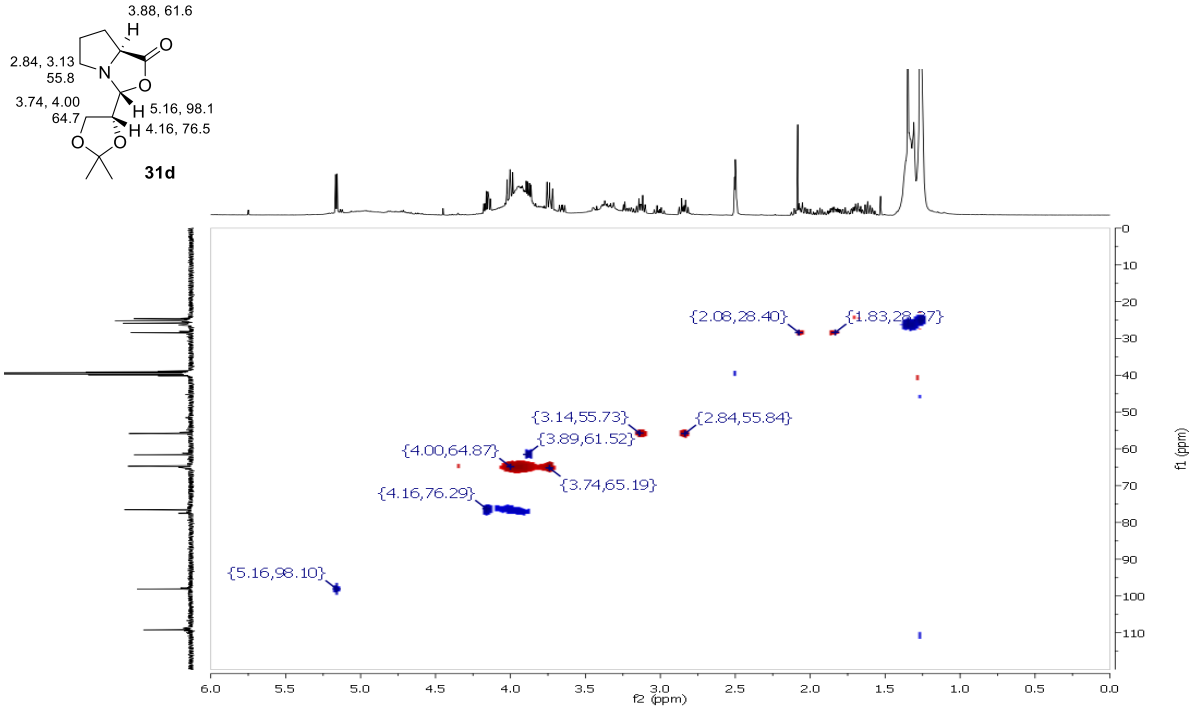


$$ee = \frac{1.50 - 1.00}{2.50} \cdot 100 = 20\%$$

Reacció de 31 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

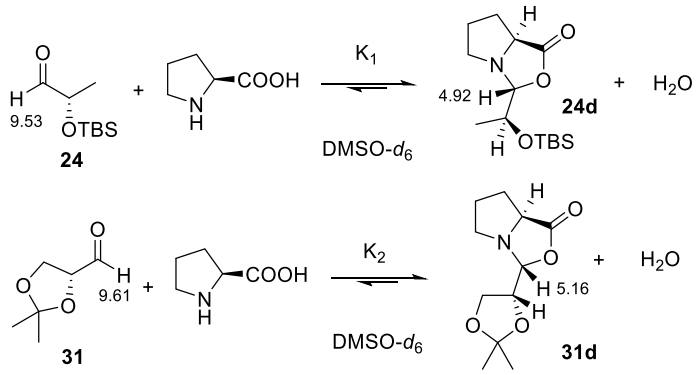


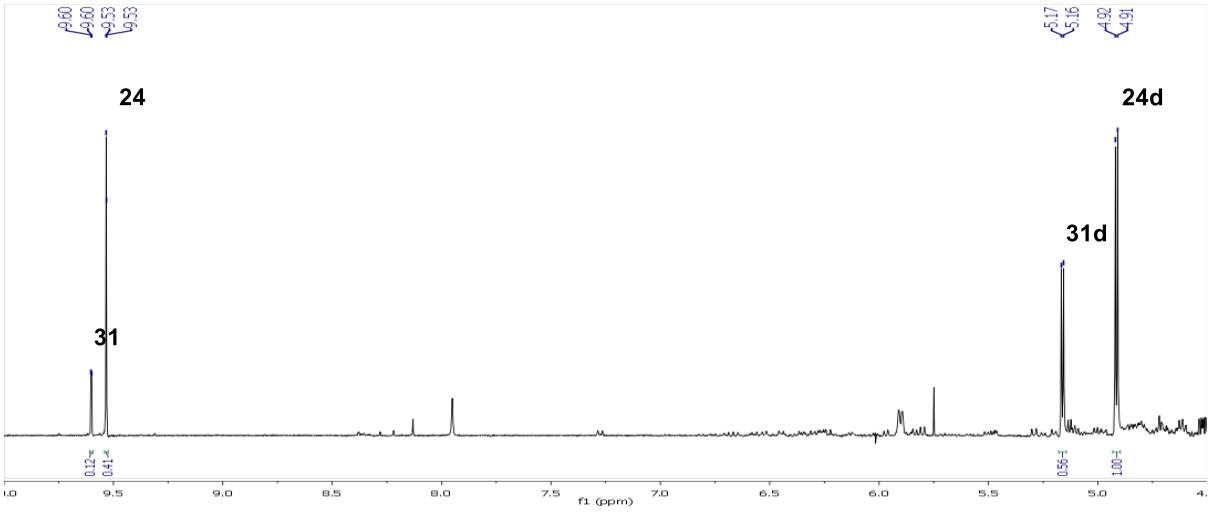
HSQC:



Comparació de parelles d'aldehids. Exemple de la determinació de la constant d'equilibri relativa (pel cas de l'oxazolidinona **24d** i **31d**)

Exemple representatiu. A una mescla de **24** (aproximadament 0.10 mmol) i **31** (aprox. 0.05 mmol) en DMSO-d_6 es va afegir L-Pro (0.09 mmol). La mescla obtinguda es va enregistrar per RMN de ^{1}H.

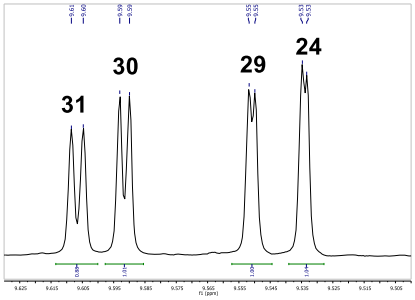




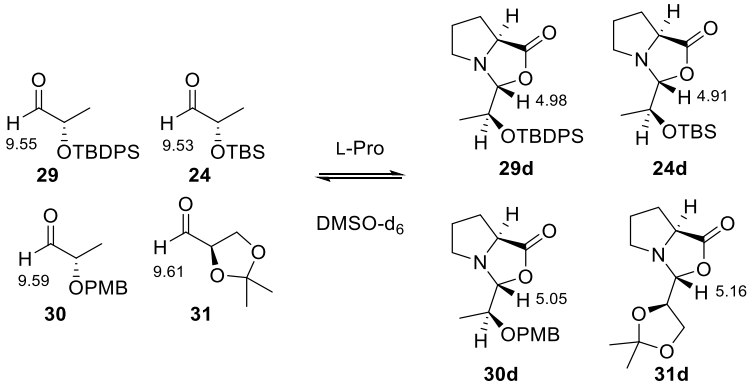
$$K_1 = \frac{[\mathbf{24d}] \cdot [H_2O]}{[\mathbf{24}] \cdot [Pro]} \qquad K_2 = \frac{[\mathbf{31d}] \cdot [H_2O]}{[\mathbf{31}] \cdot [Pro]} \qquad \frac{K_1}{K_2} = \frac{[\mathbf{24d}] \cdot [\mathbf{31}]}{[\mathbf{31d}] \cdot [\mathbf{24}]} = \frac{1.00 \cdot 0.12}{0.56 \cdot 0.41} \approx 0.5 \qquad \frac{K_2}{K_1} \approx 2$$

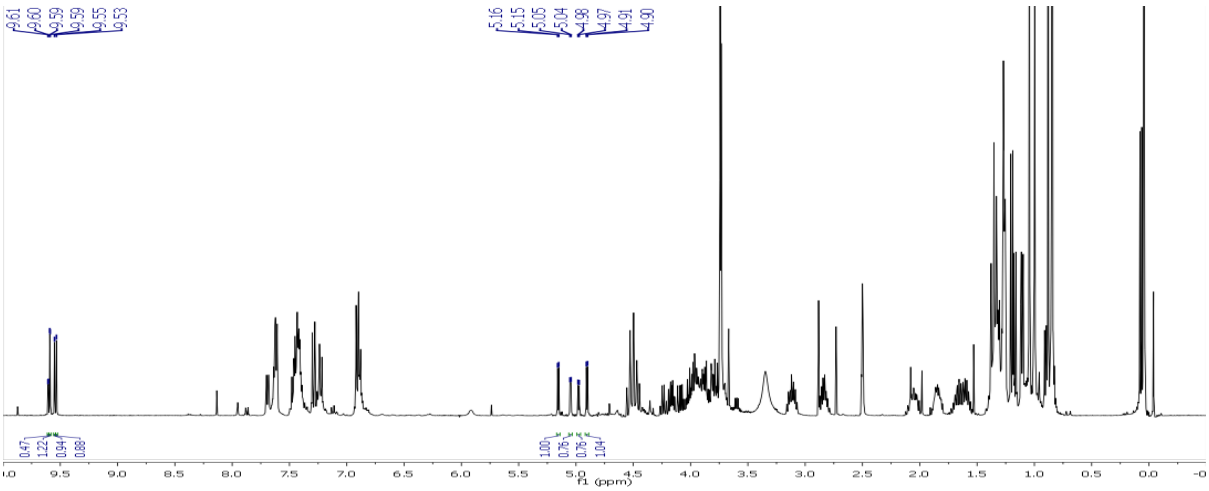
Comparació de les oxazolidinones de 24, 29, 30 i 31

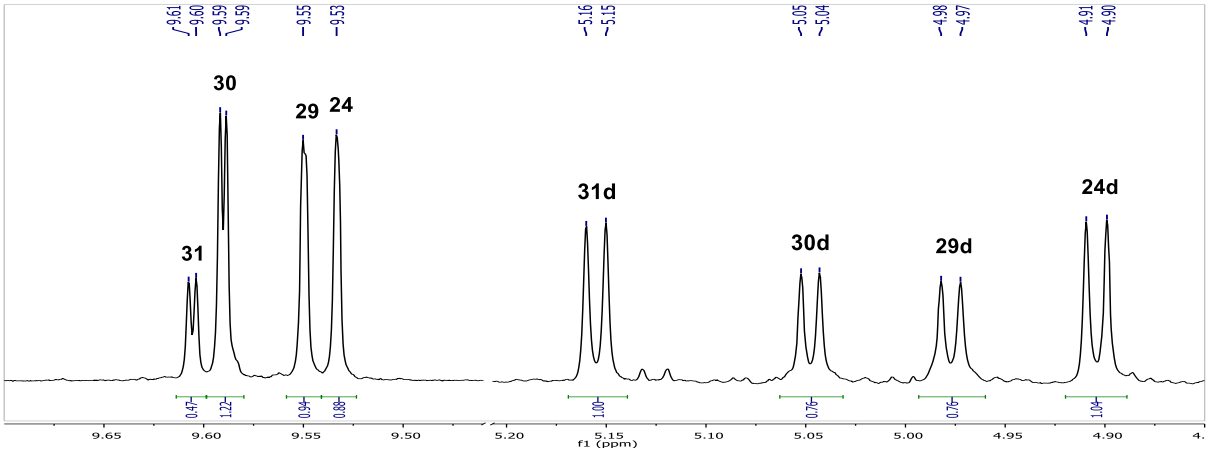
Mescla inicial (protons de CHO): Aproximadament 0.07 mmol de cada aldehid abans d'afegir L-Pro



Després de l'addició de L-Pro (0.14 mmol):



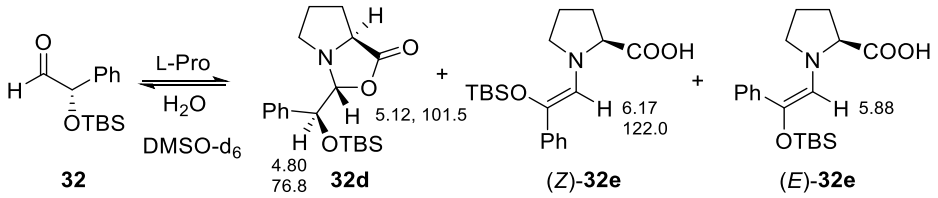




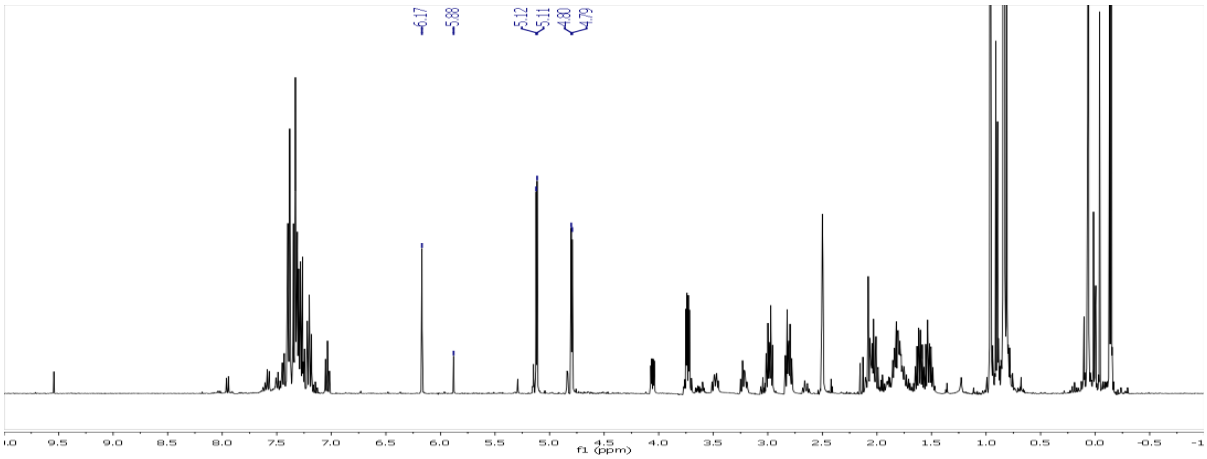
Àrees relatives oxazolidinona/aldehid *Relació relativa*

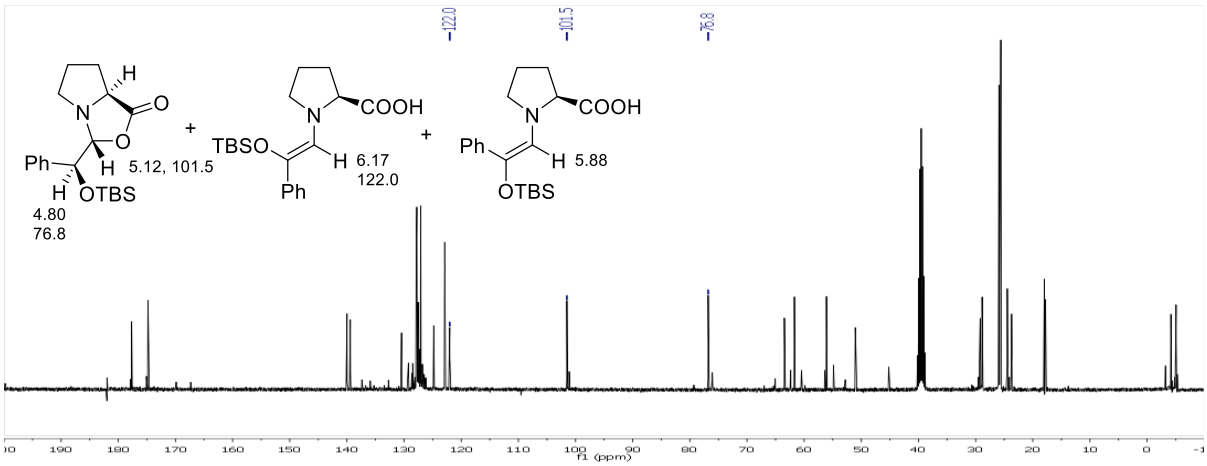
R_1 = [**29d**]/[**29**] = 0.76/0.94 = 0.81 ..... 1.3
R_2 = [**24d**]/[**24**] = 1.04/0.88 = 1.18 2
R_3 = [**30d**]/[**30**] = 0.76/1.22 = 0.62 1
R_4 = [**31d**]/[**31**] = 1.00/0.47 = 2.13 ..... 3.4

Reacció de 32 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

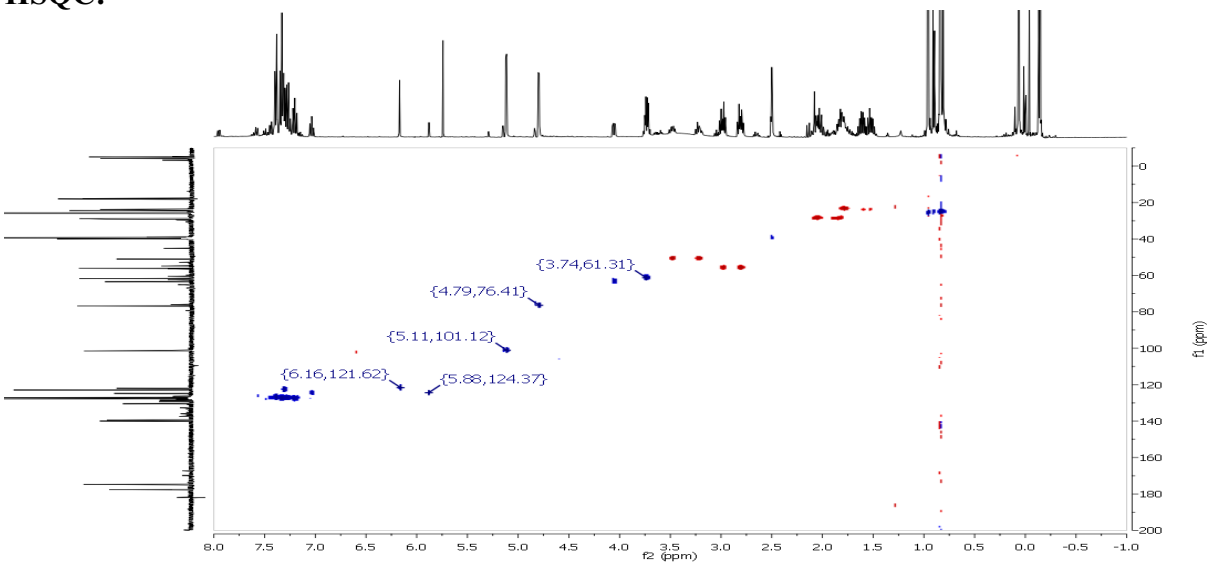


32 **32d** (*Z*)-**32e** (*E*)-**32e**

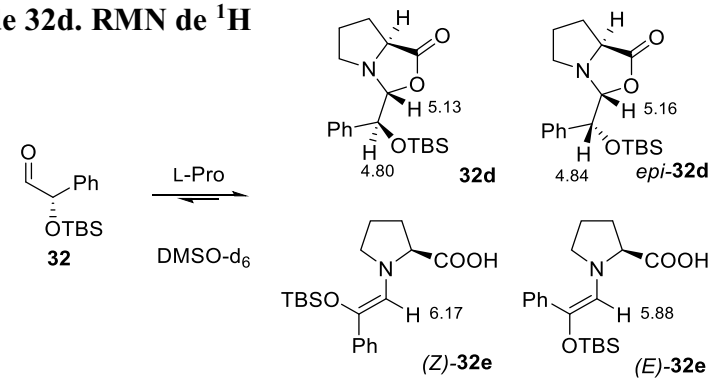


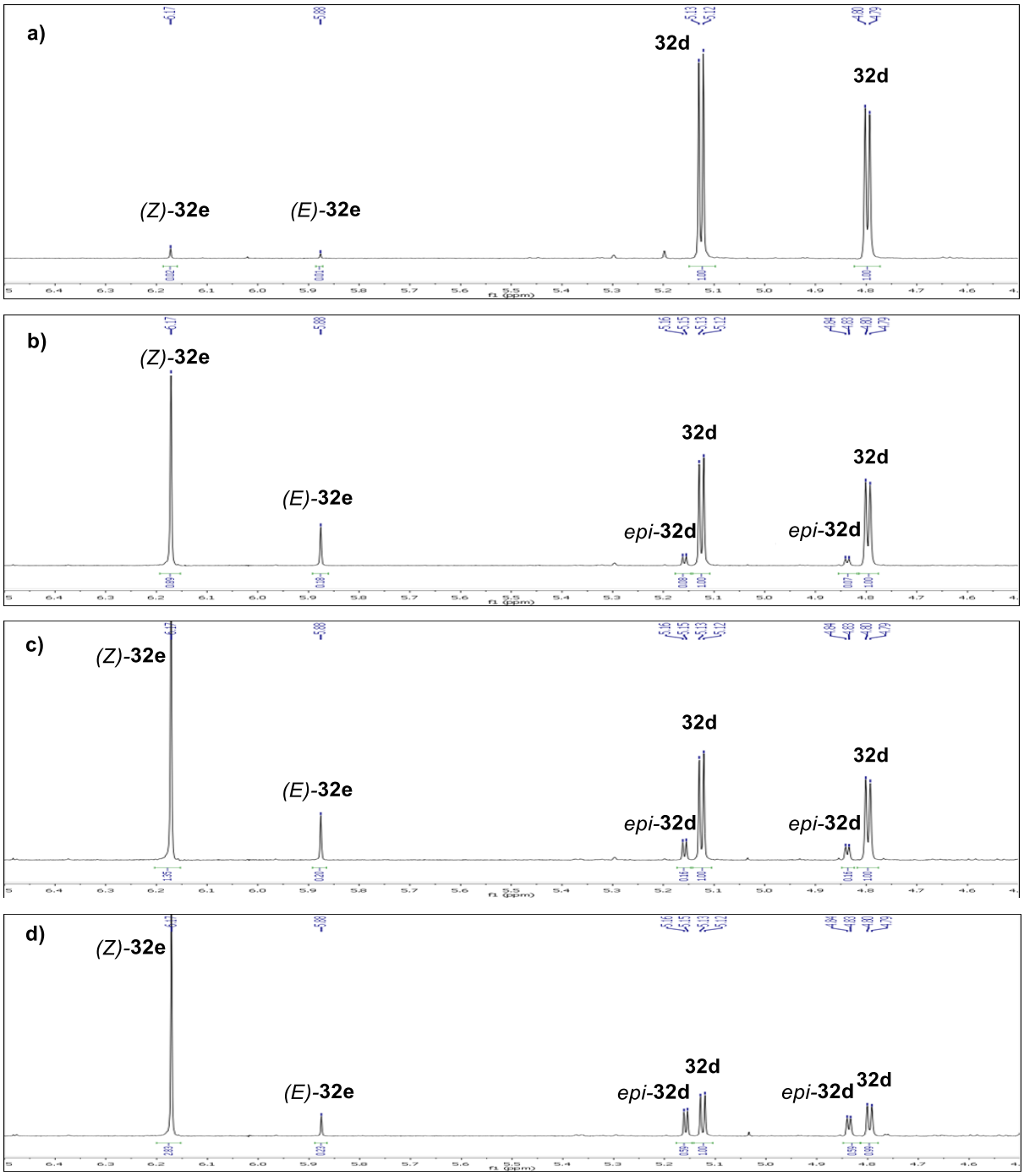


HSQC:



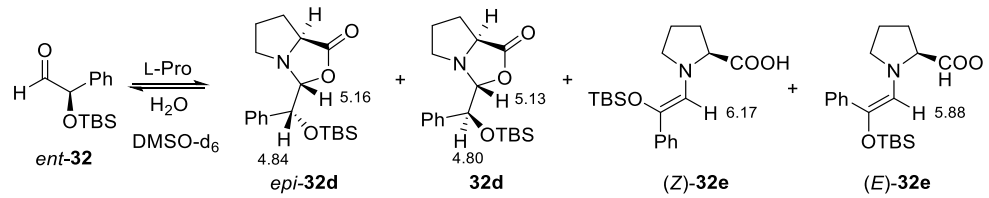
Epimerització de 32d. RMN de ^{1}H

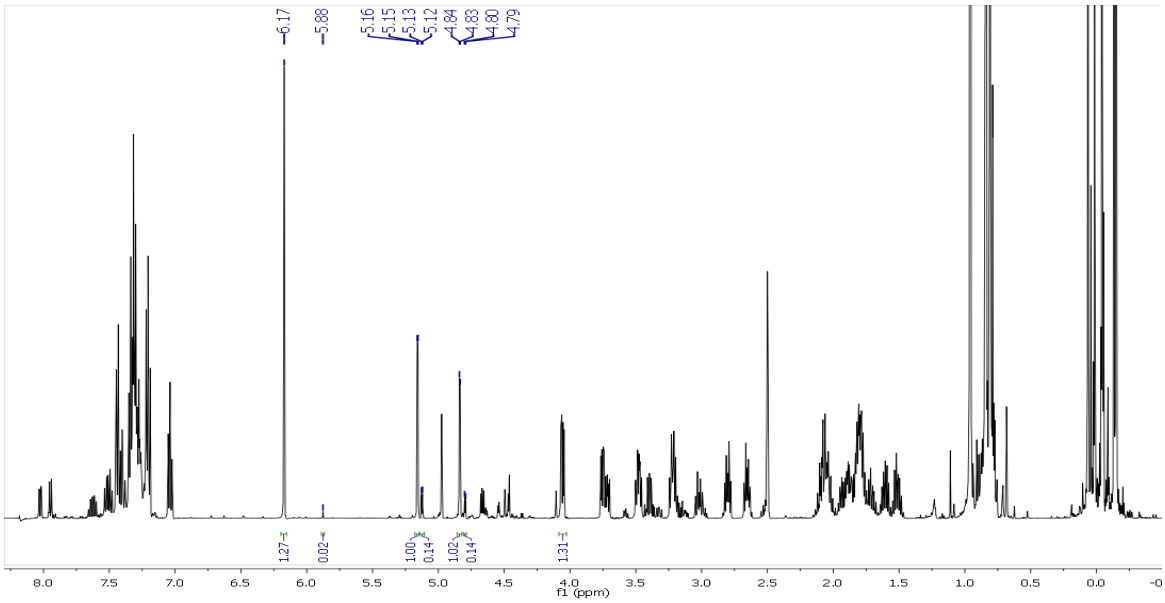




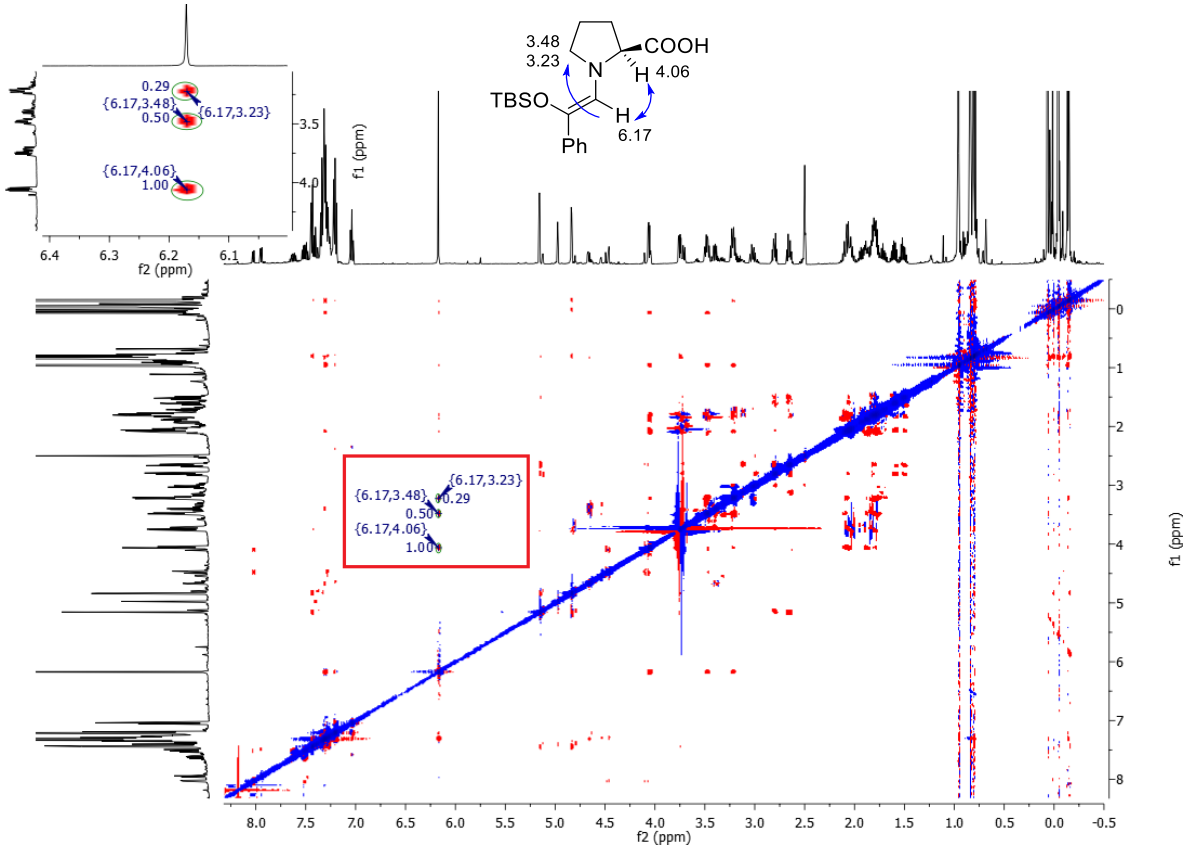
a) 30 min més tard (després de mesclar) b) 17 h c) 24 h d) 43 h

Reacció de *ent*-32 amb Pro. RMN de ^{1}H

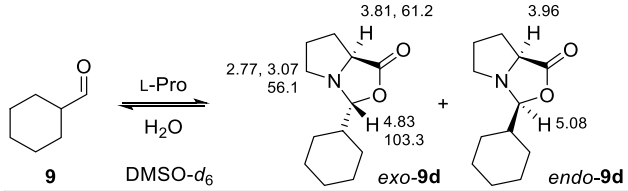


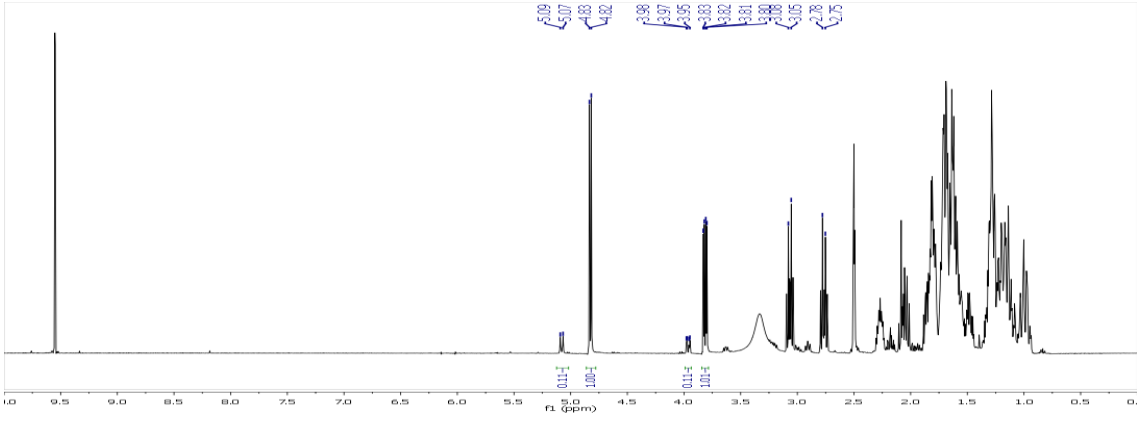


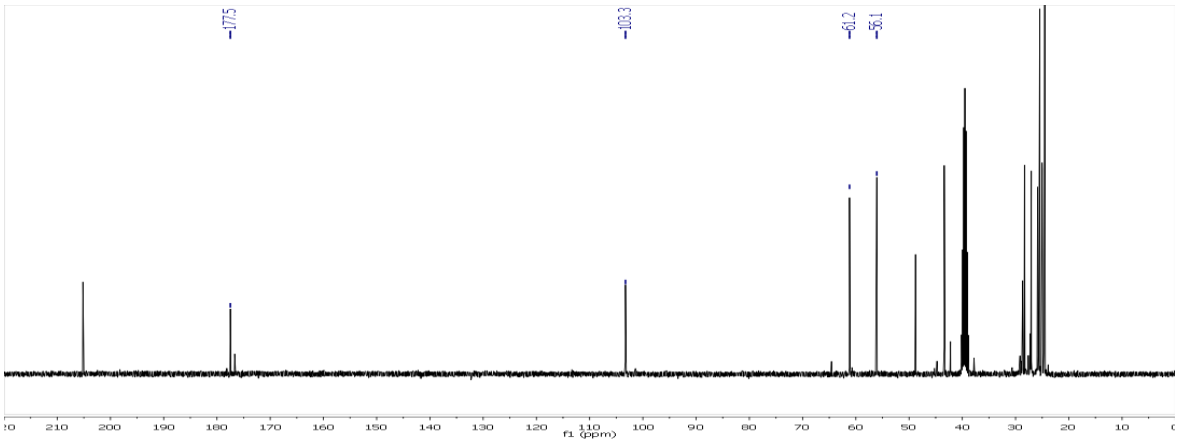
ROESY (500 MHz):



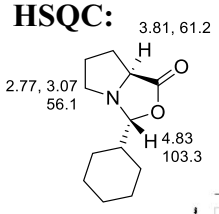
Reacció de 9 (ciclohexancarboxaldehid) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

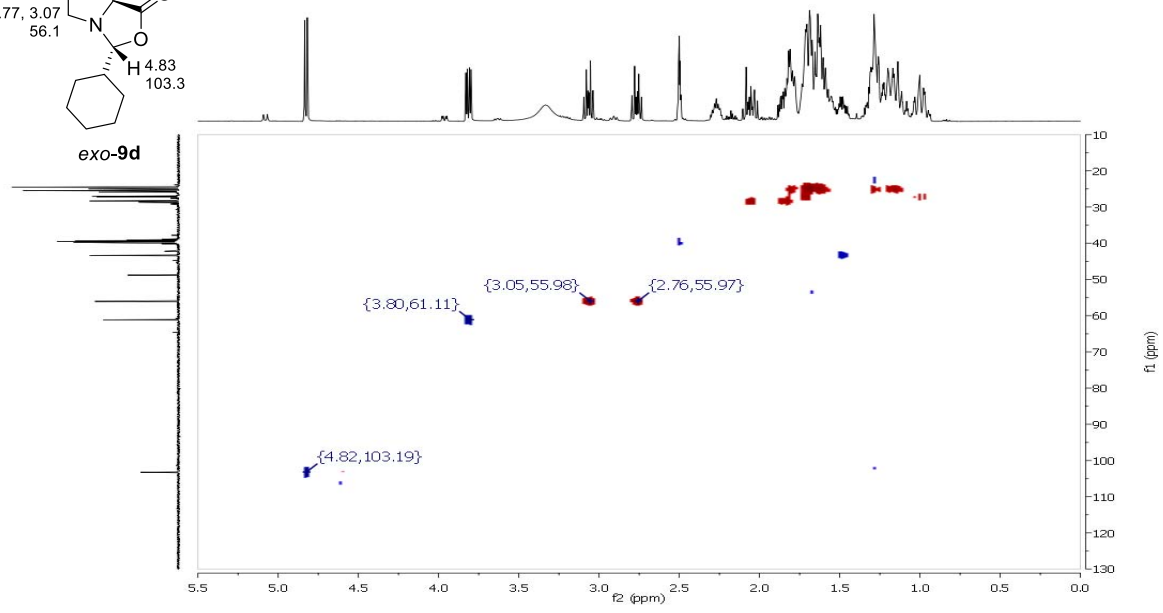




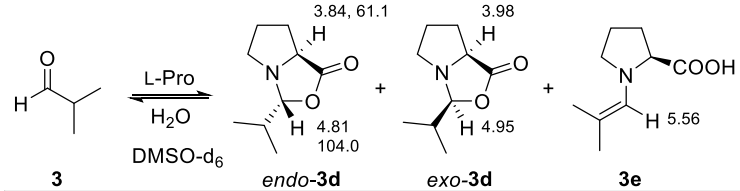


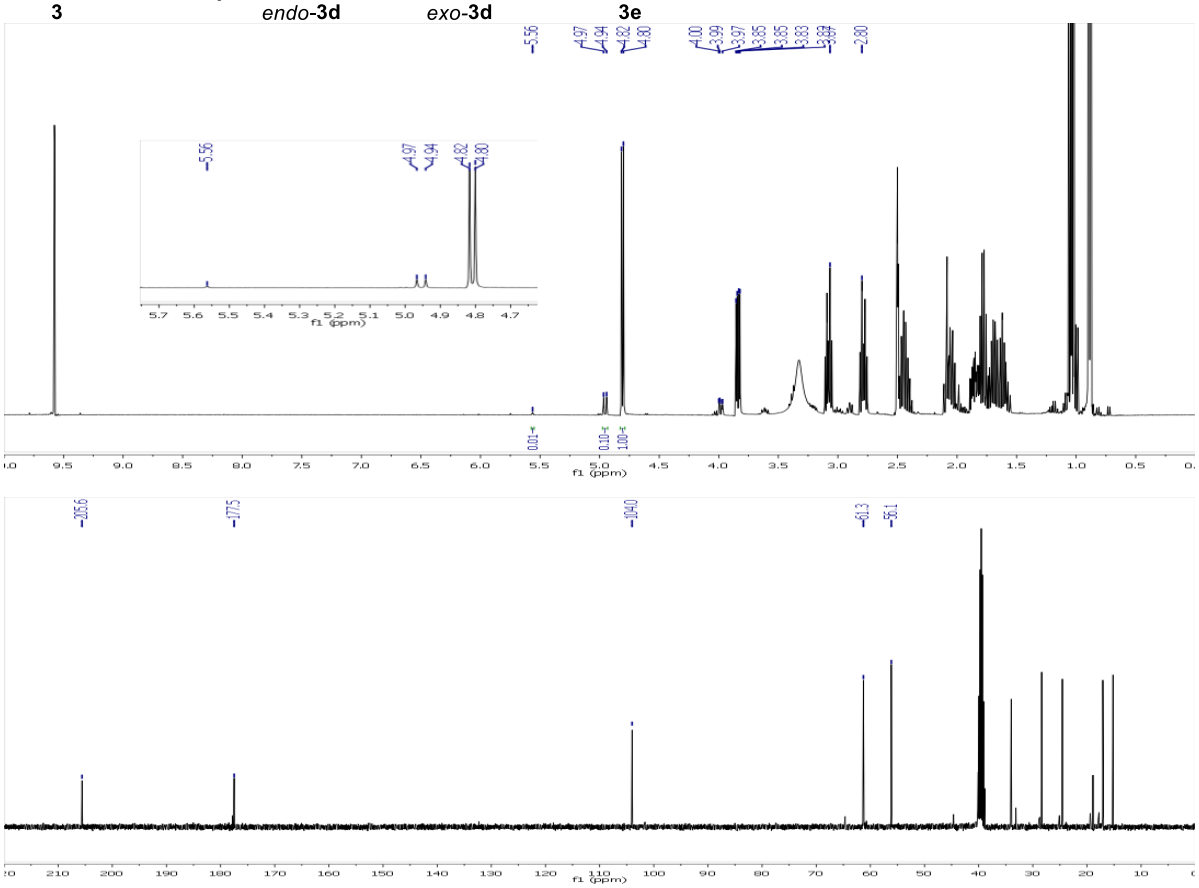
HSQC:



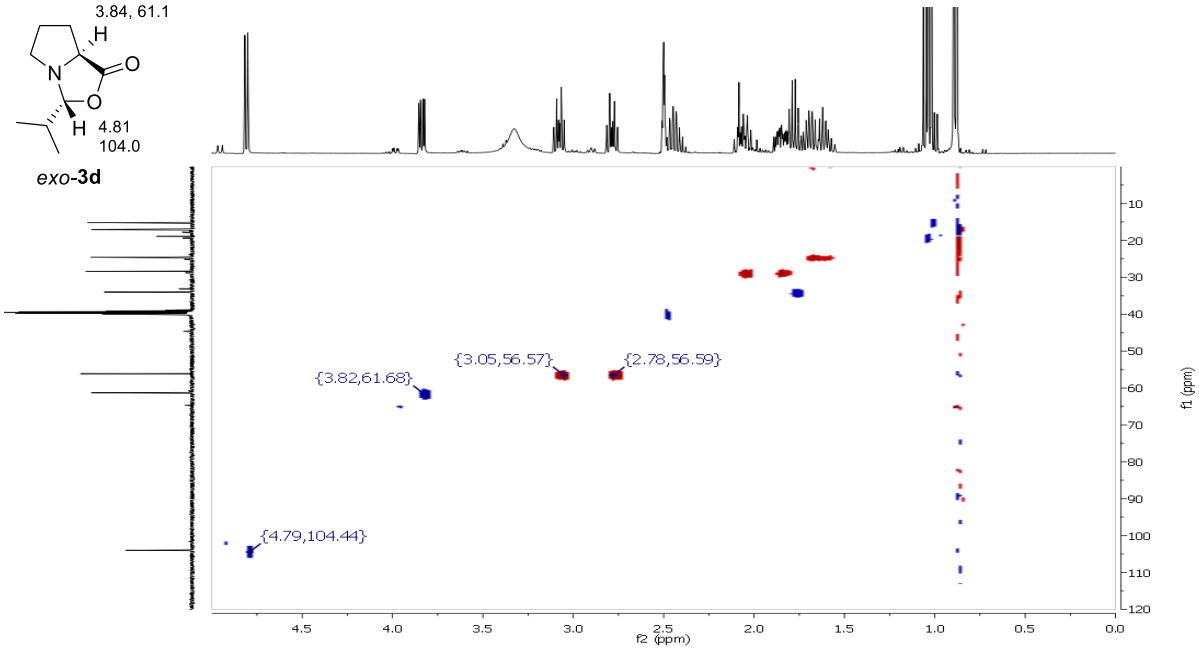


Reacció de 3 (isobutiraldehid) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

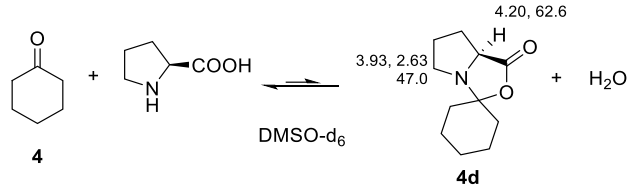


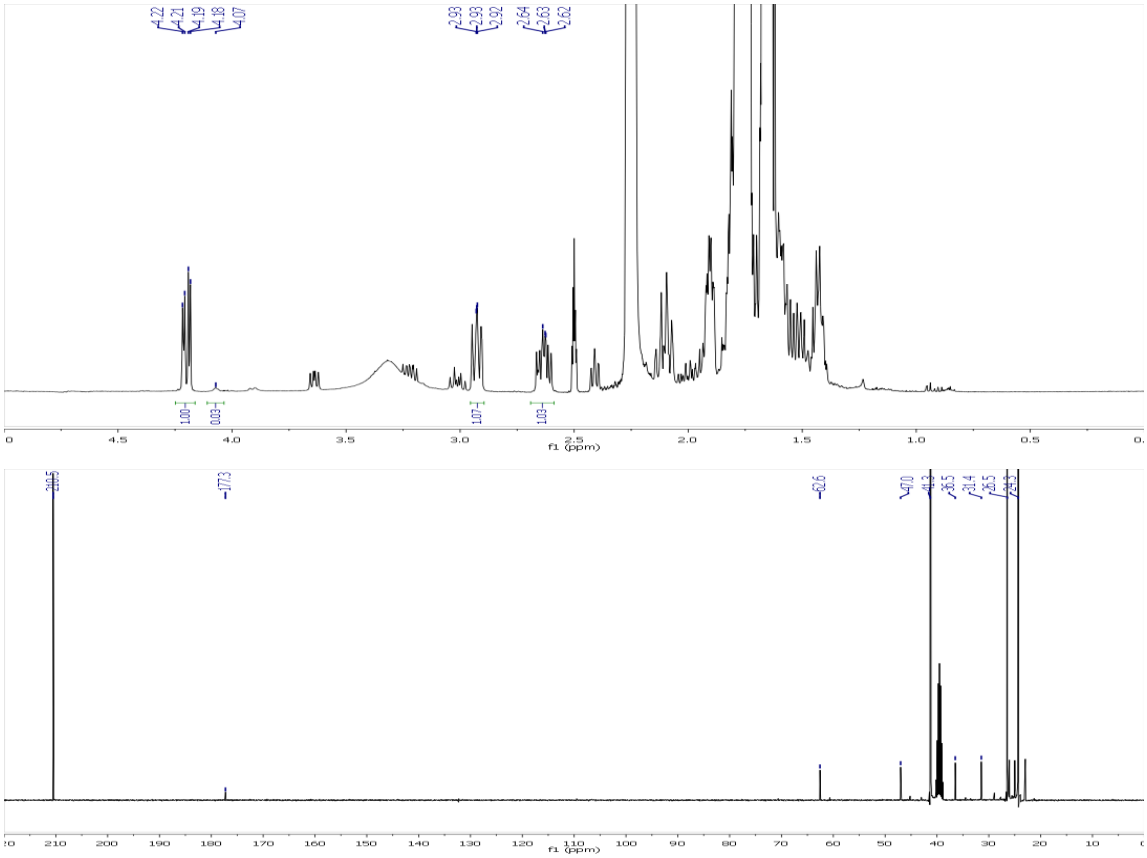


HSQC:

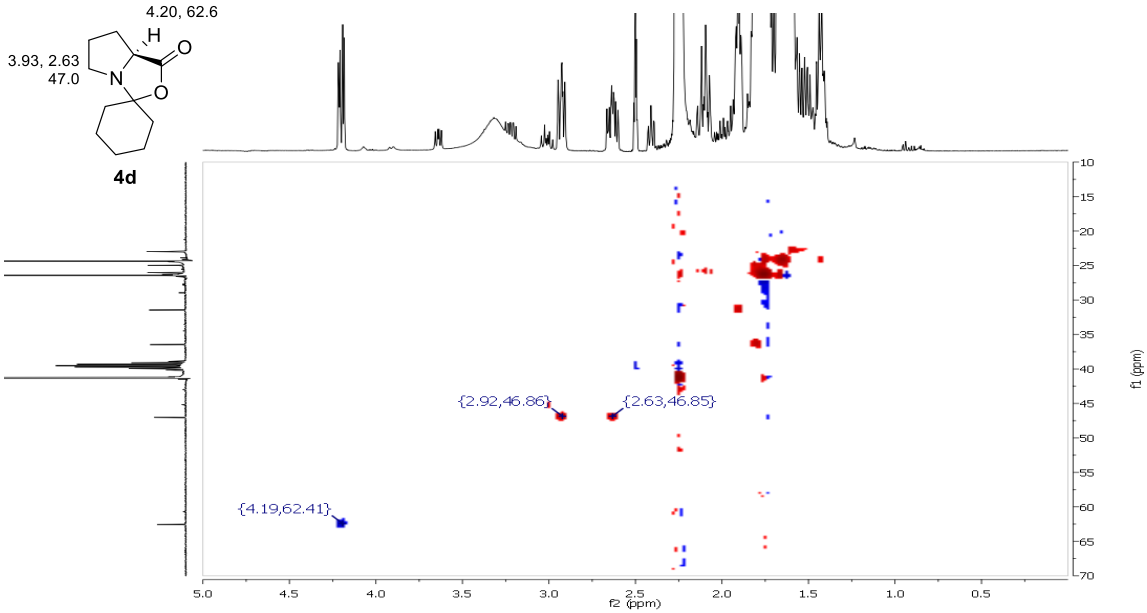


Reacció de 4 (ciclohexanona) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

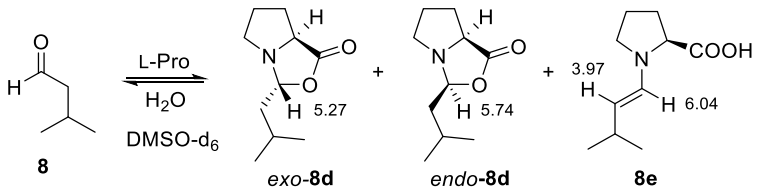




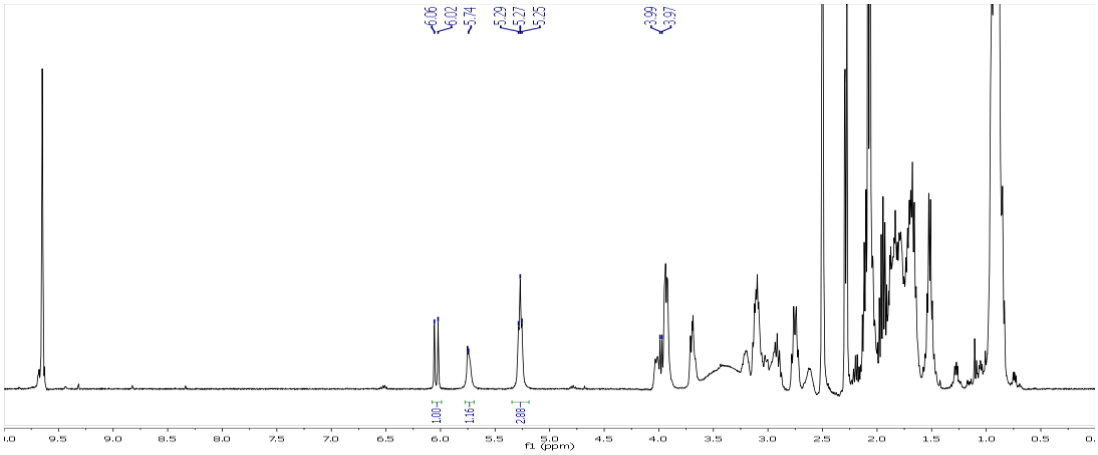
HSQC:



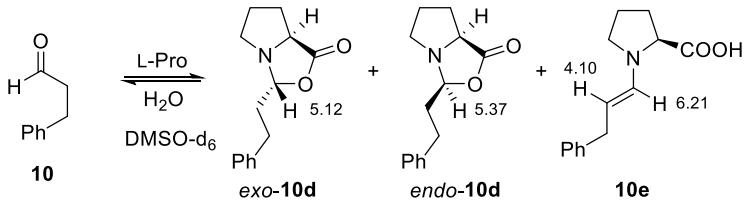
Reacció de 8 (isovaleraldehid) amb Pro. RMN de ^{1}H



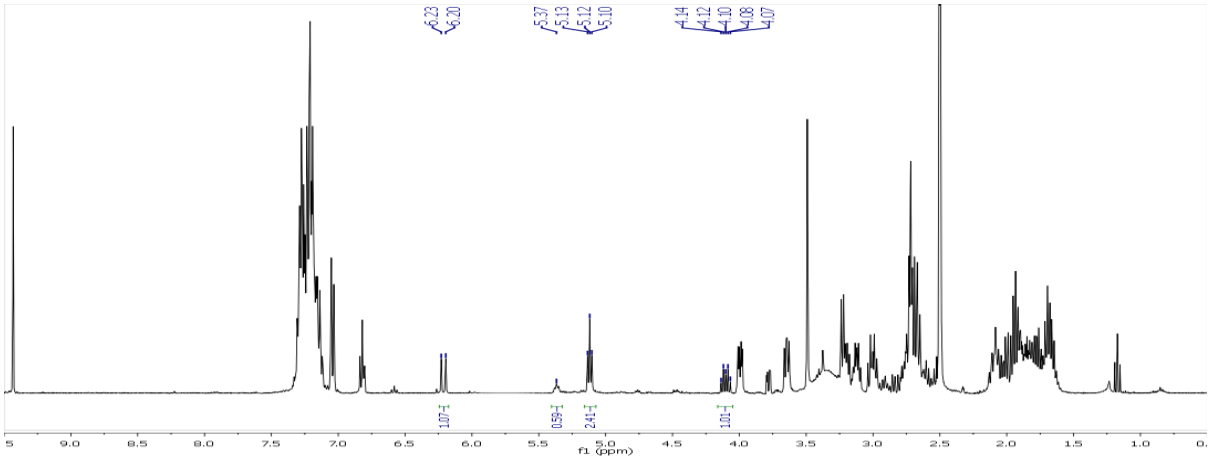
8 *exo*-**8d** *endo*-**8d** **8e**



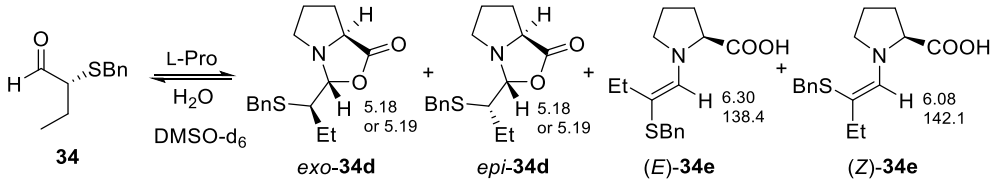
Reacció de 10 (3-fenilpropanal) amb Pro. RMN de ^{1}H

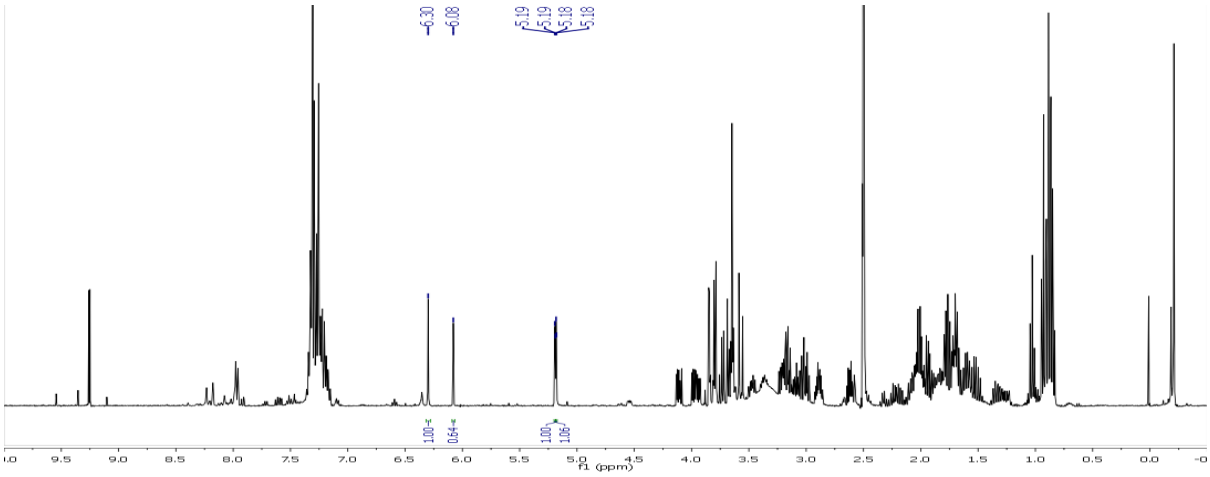


10 *exo*-**10d** *endo*-**10d** **10e**

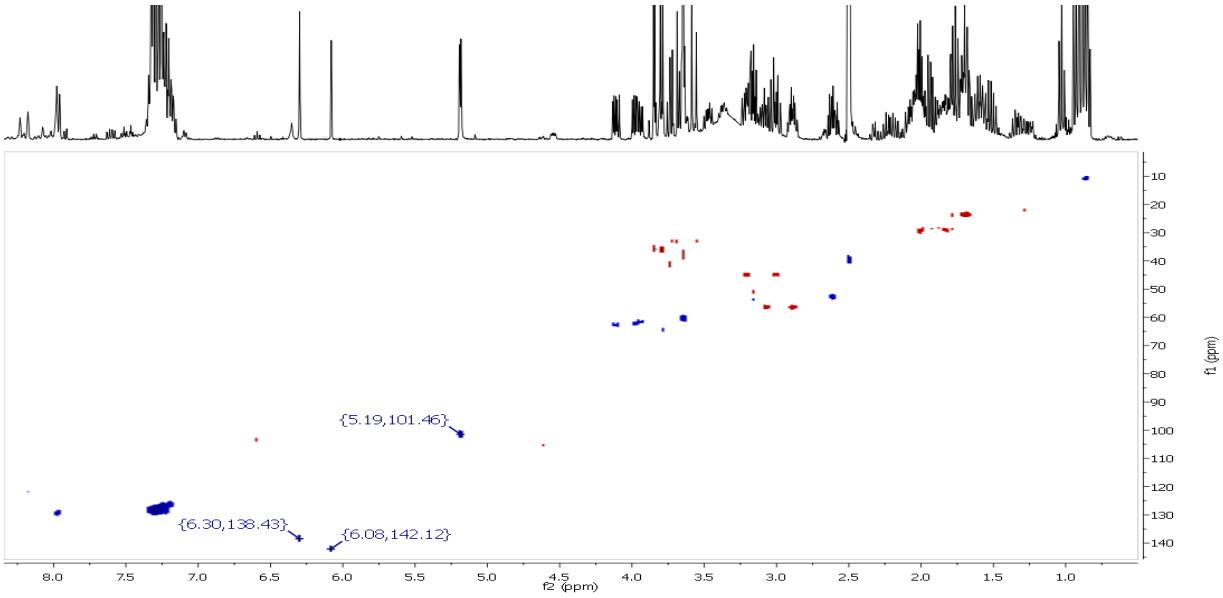


Reacció de 34 ((*R*)-2-(benzilsulfanil)butanal) amb Pro. RMN de ^{1}H

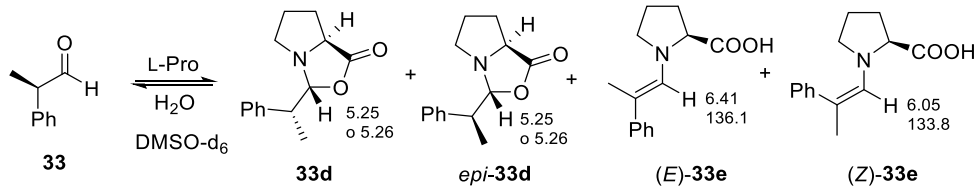




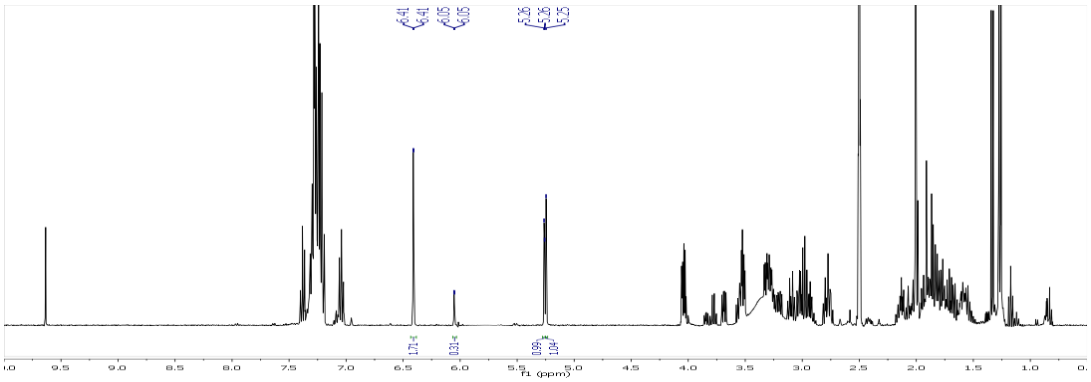
HSQC:

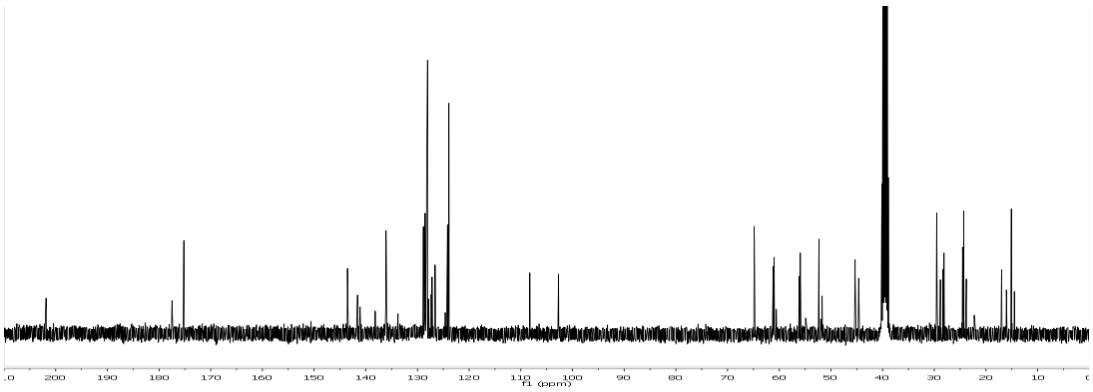


Reacció de 33 ((*R*)-2-fenilpropanal) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

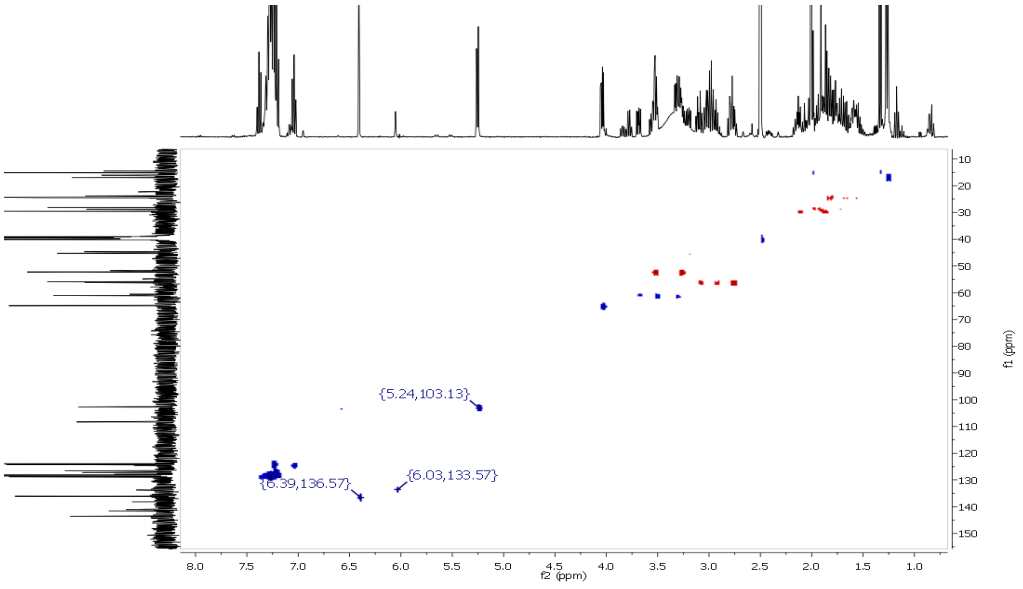


33 **33d** ***epi*-33d** (*E*)-**33e** (*Z*)-**33e**

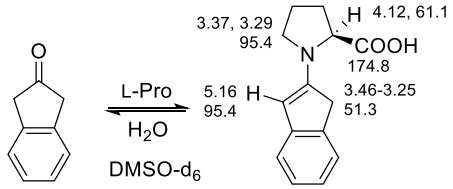




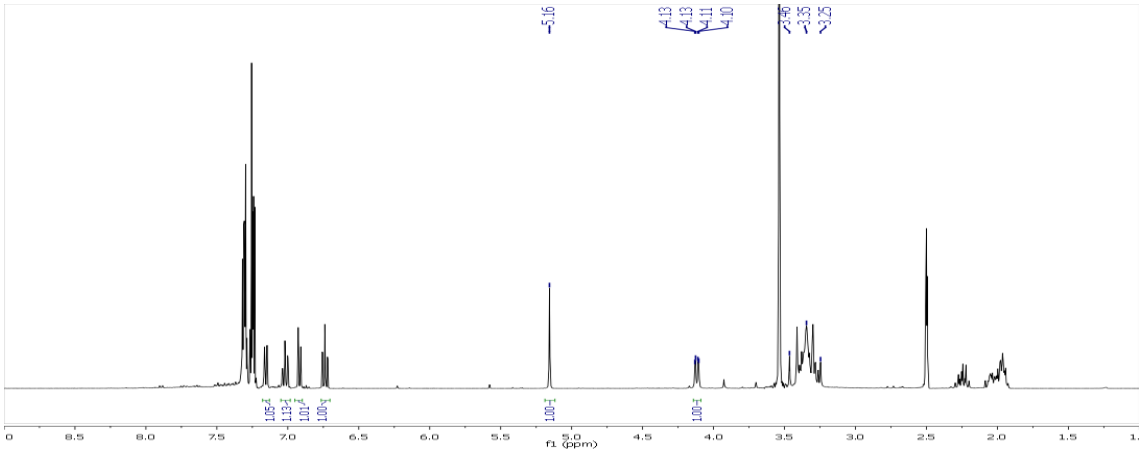
HSQC:

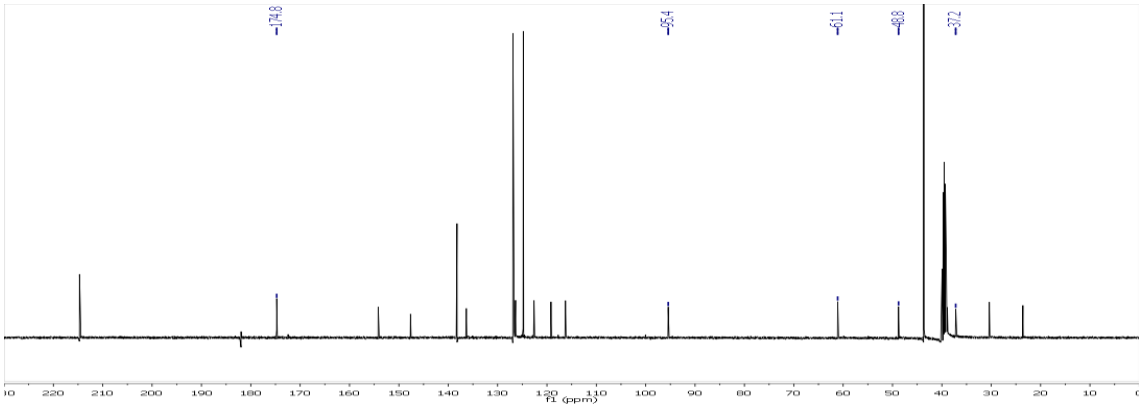


Reacció de 22 (2-indanona) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C

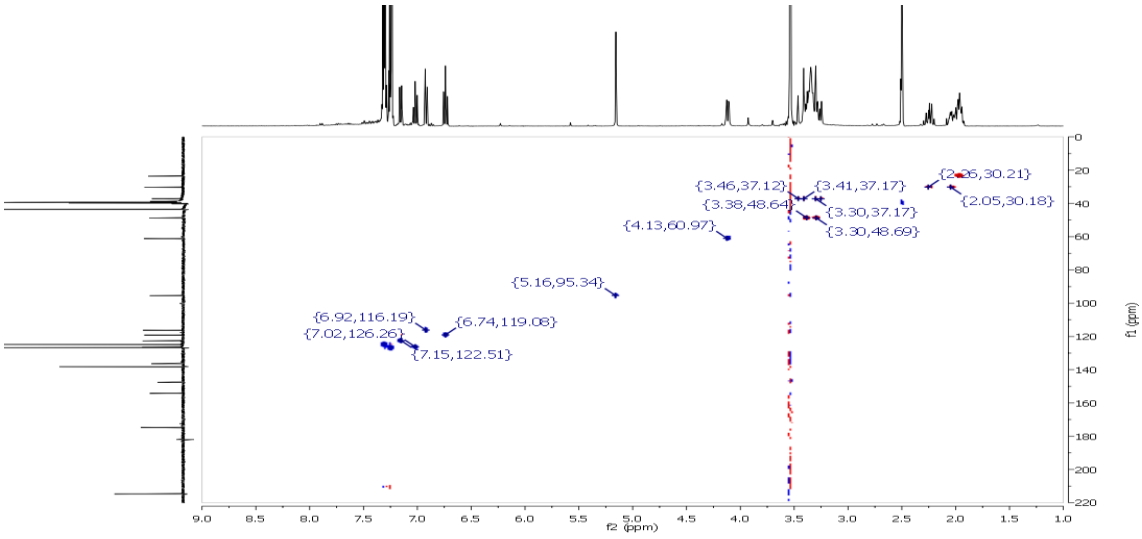


22 **22e**

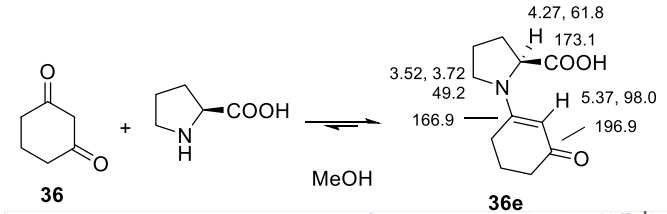




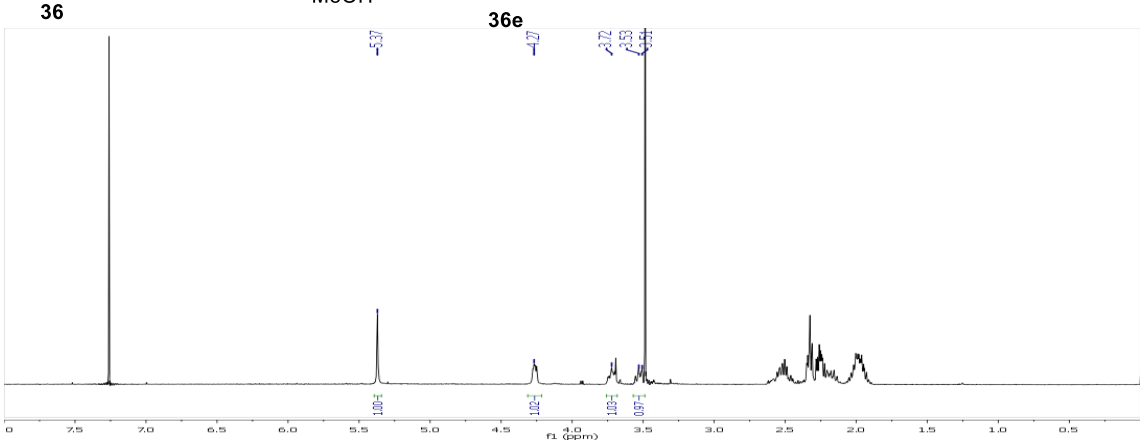
HSQC:

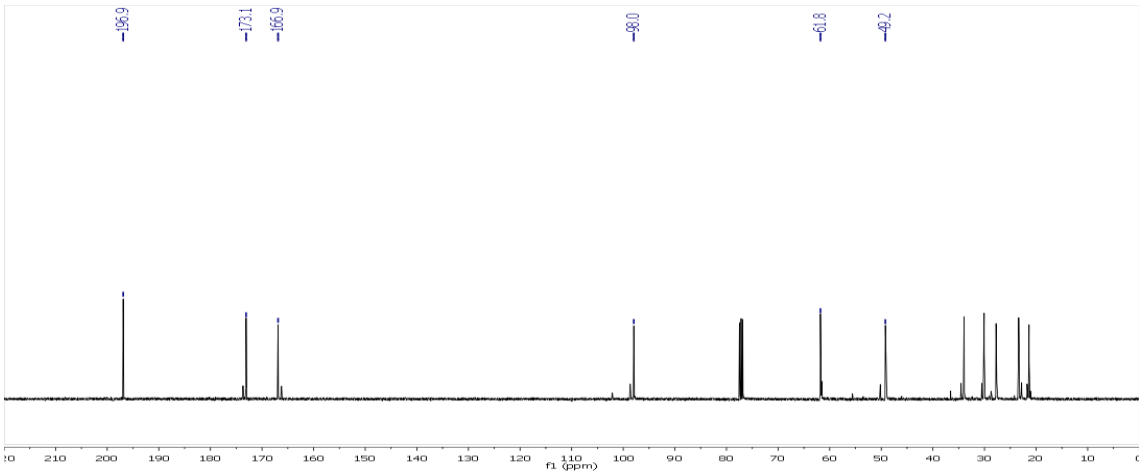


Reacció de 36 (1,3-ciclohexandiona) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C ($CDCl_3$)

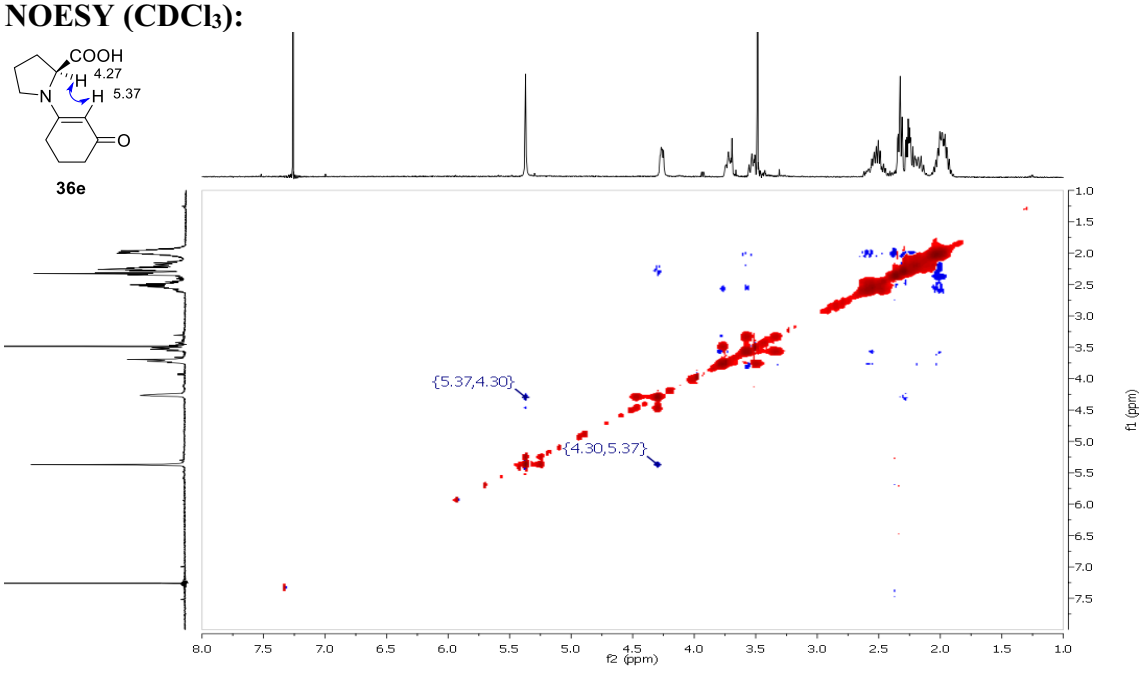


36 **36e**

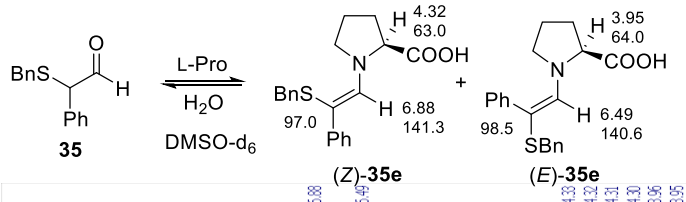


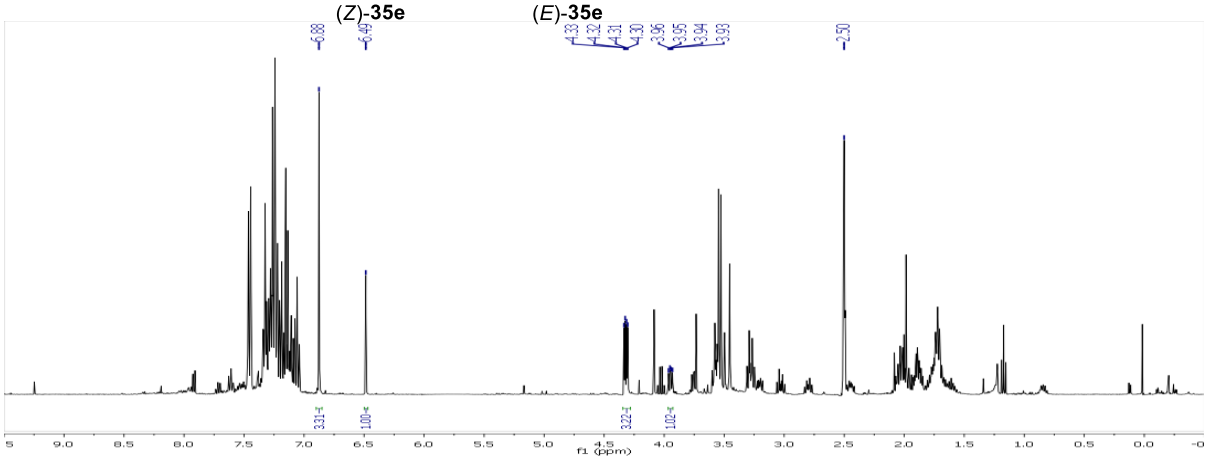


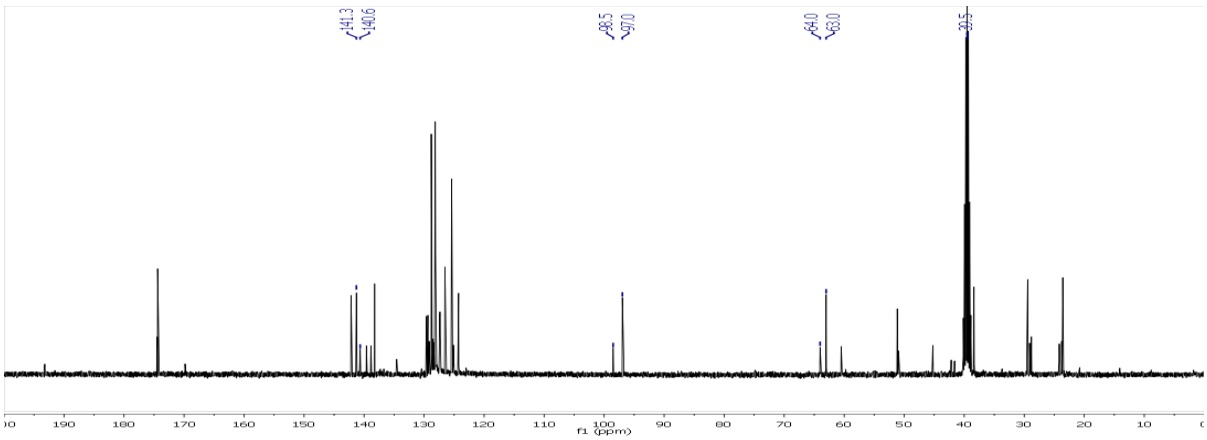
NOESY ($CDCl_3$):



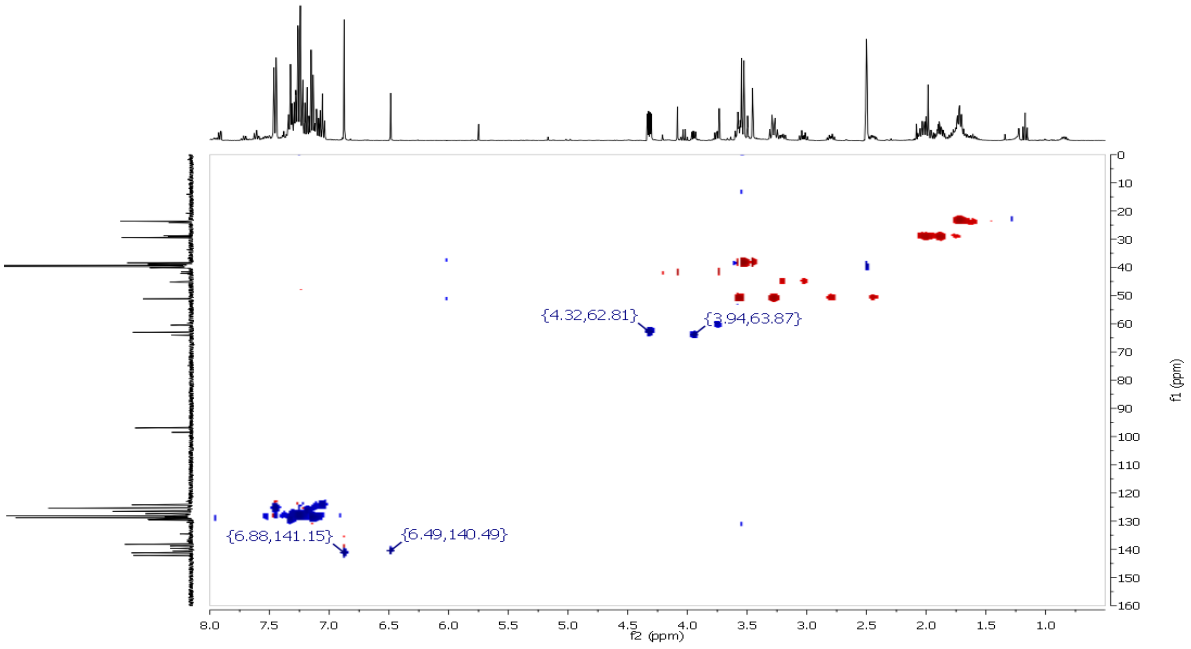
Reacció de 35 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C



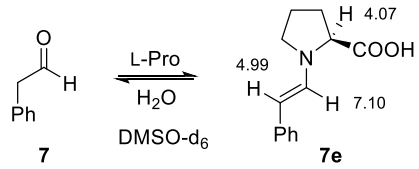


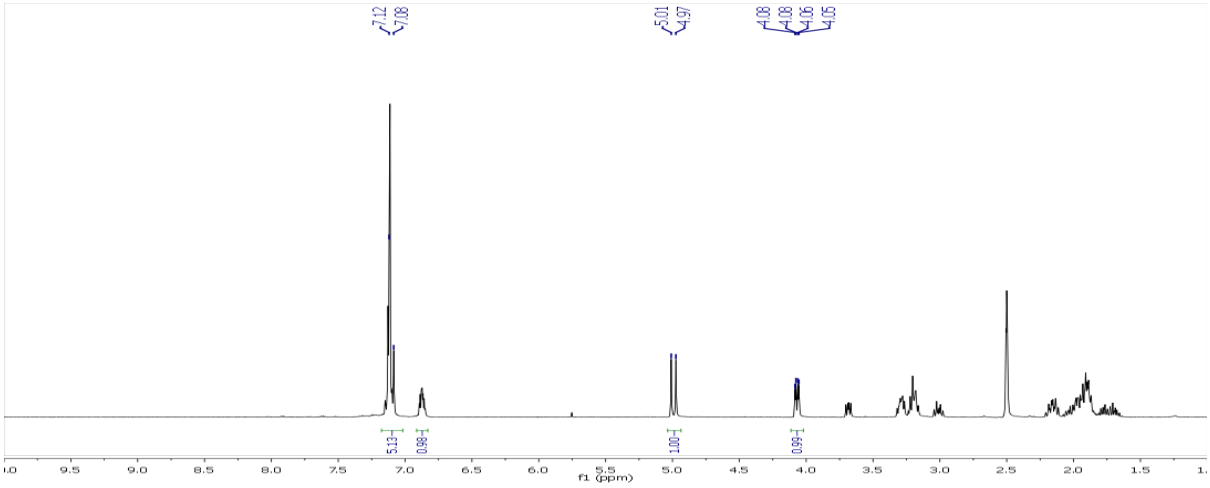


HSQC:

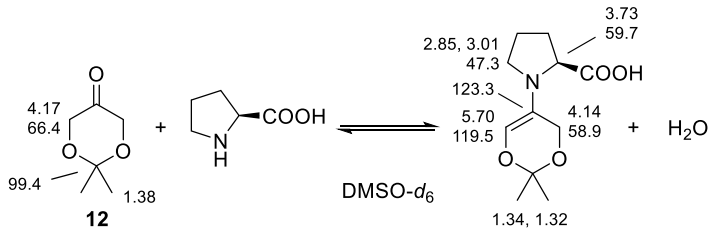


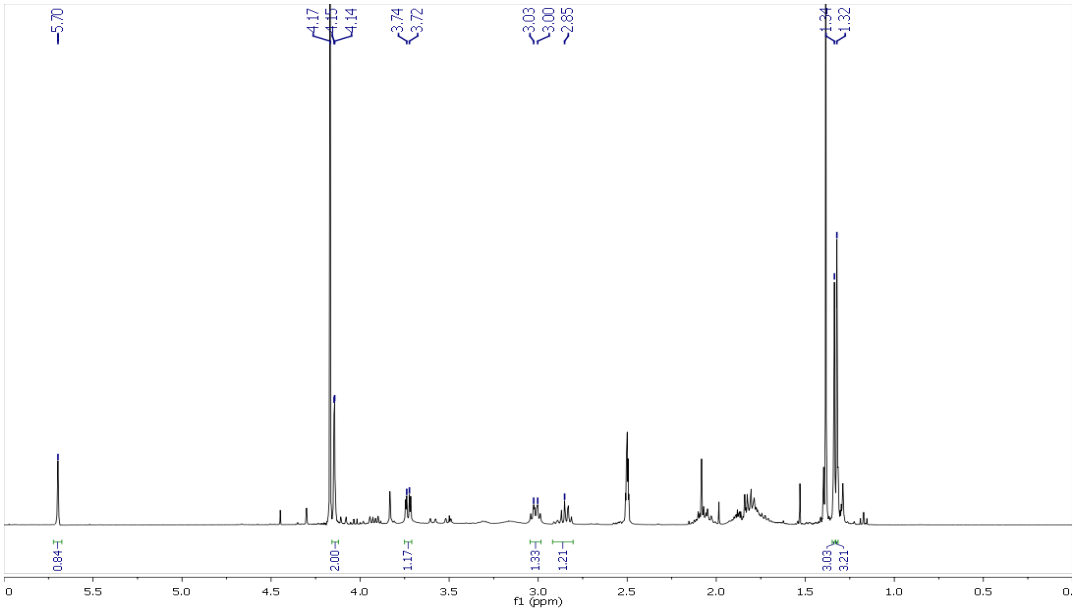
Reacció de 7 (fenilacetaldehid) amb Pro. RMN de ^{1}H

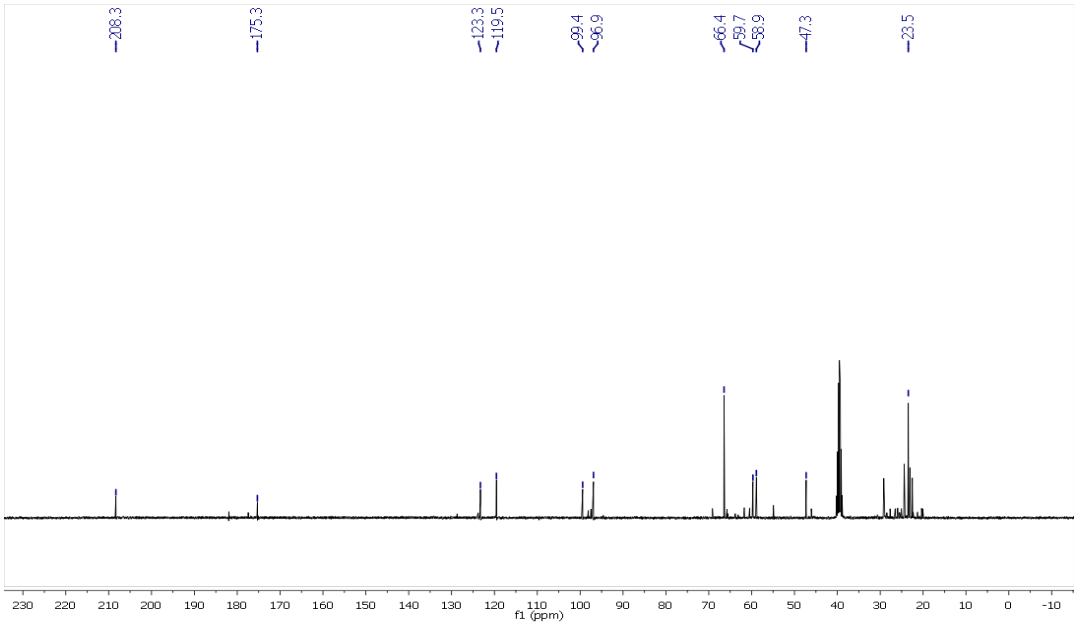




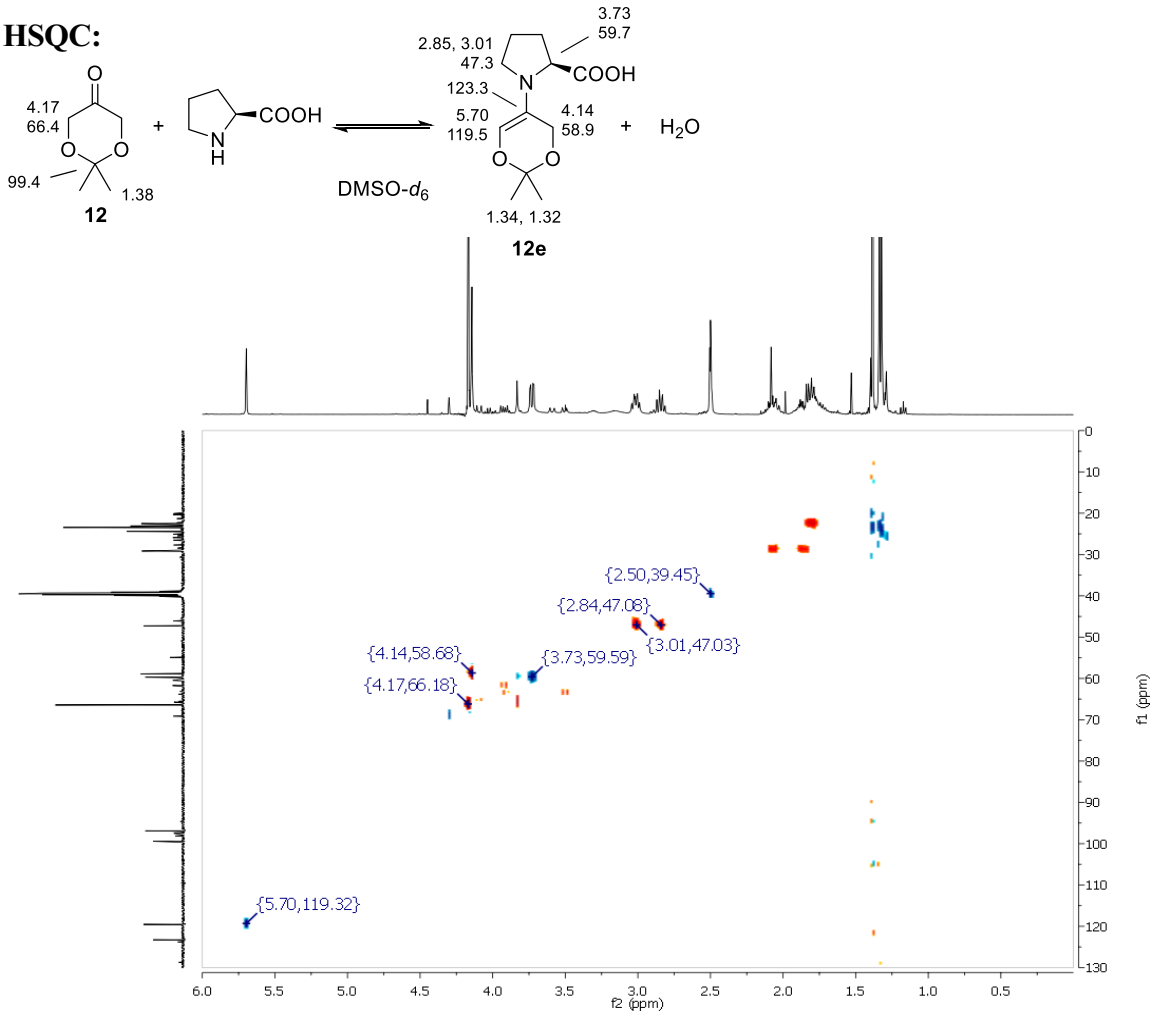
Reacció de 12 (2,2-dimetil-1,3-dioxan-2-ona) amb Pro. ^{1}H i ^{13}C



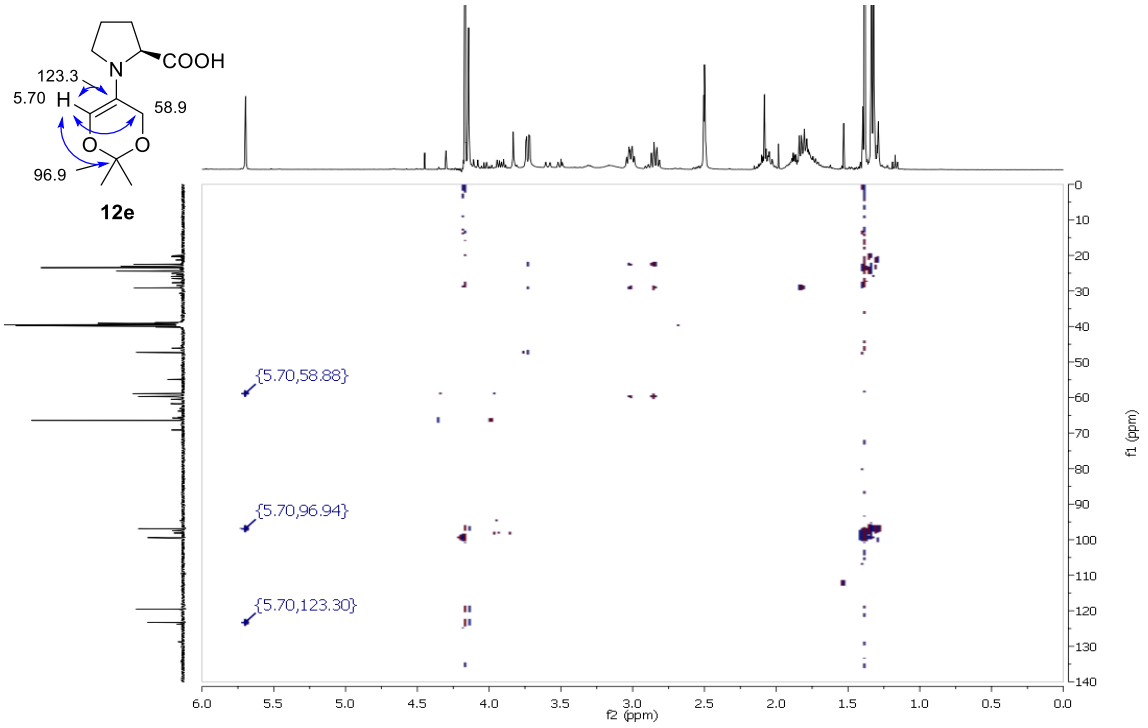




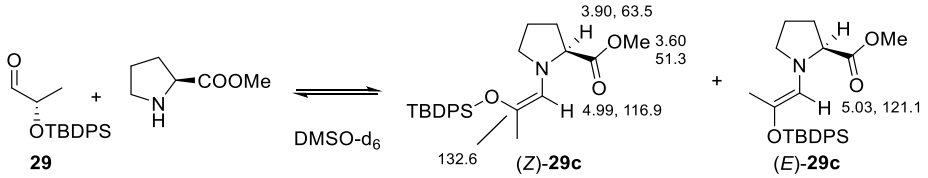
HSQC:

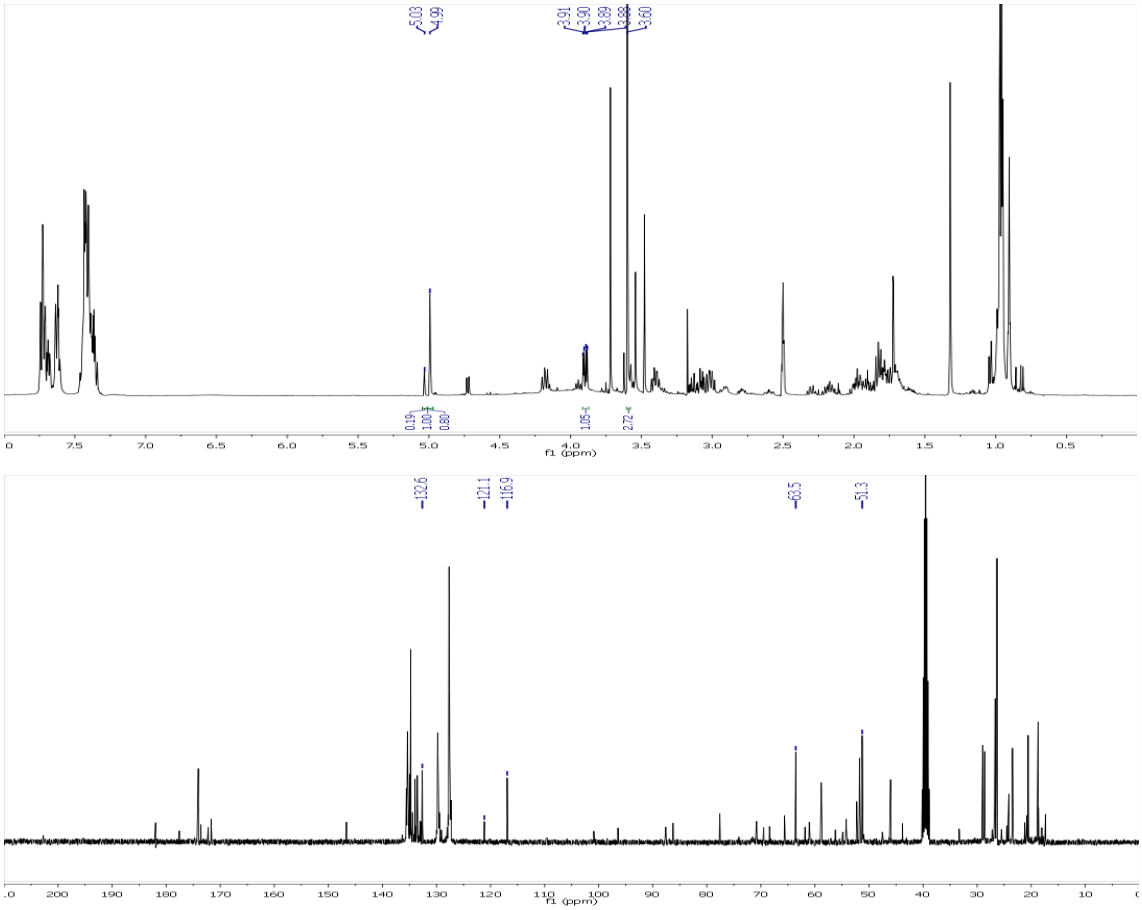

4.17
66.4
99.4
1.38
12
COOH
DMSO-d_6
2.85, 3.01
47.3
123.3
5.70
119.5
3.73
59.7
4.14
58.9
1.34, 1.32
12e
H_2O
{2.50,39.45}
{2.84,47.08}
{3.01,47.03}
{4.14,58.68}
{3.73,59.59}
{4.17,66.18}
{5.70,119.32}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

HMBC:

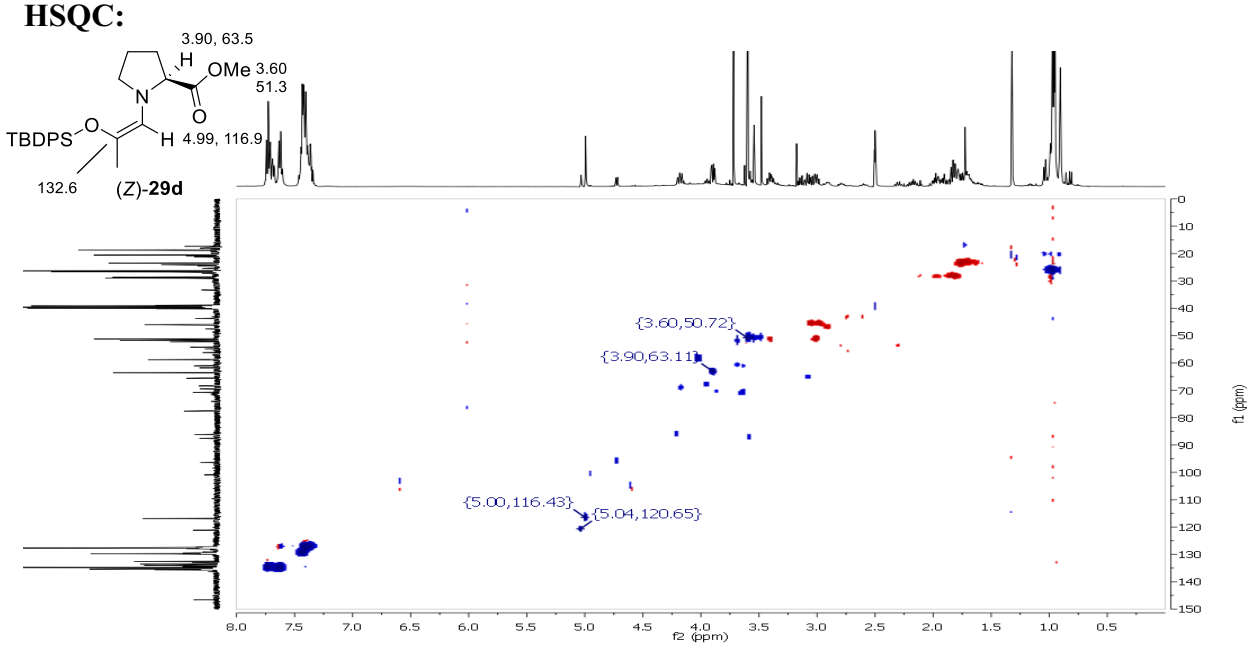

COOH
123.3
5.70
58.9
96.9
12e
{5.70,58.88}
{5.70,96.94}
{5.70,123.30}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

Reacció de 29 amb (*S*)-prolinat de metil (ester metílic de la prolina). ^{1}H i ^{13}C.

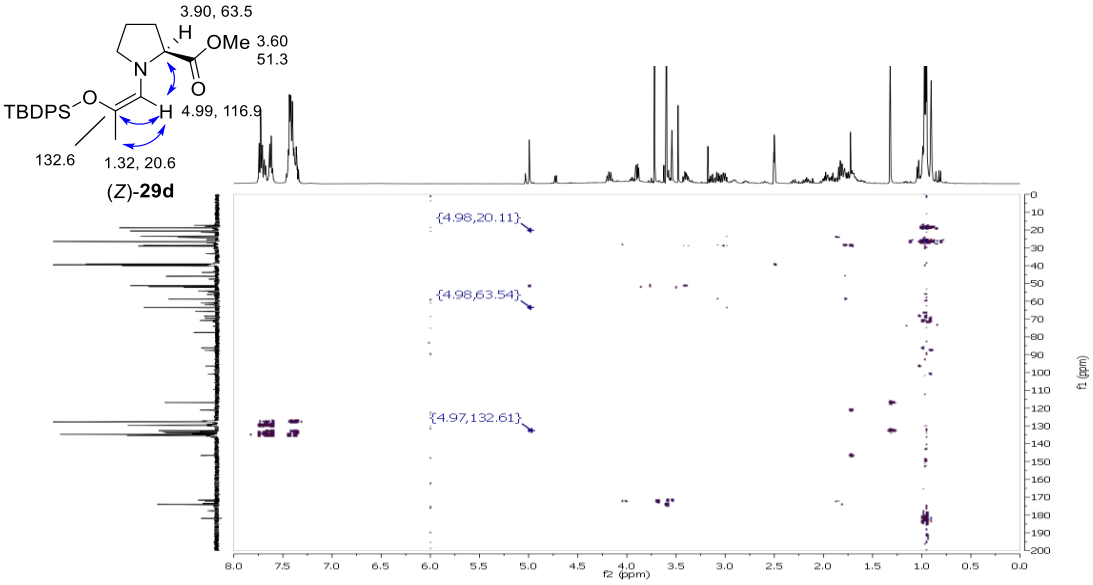




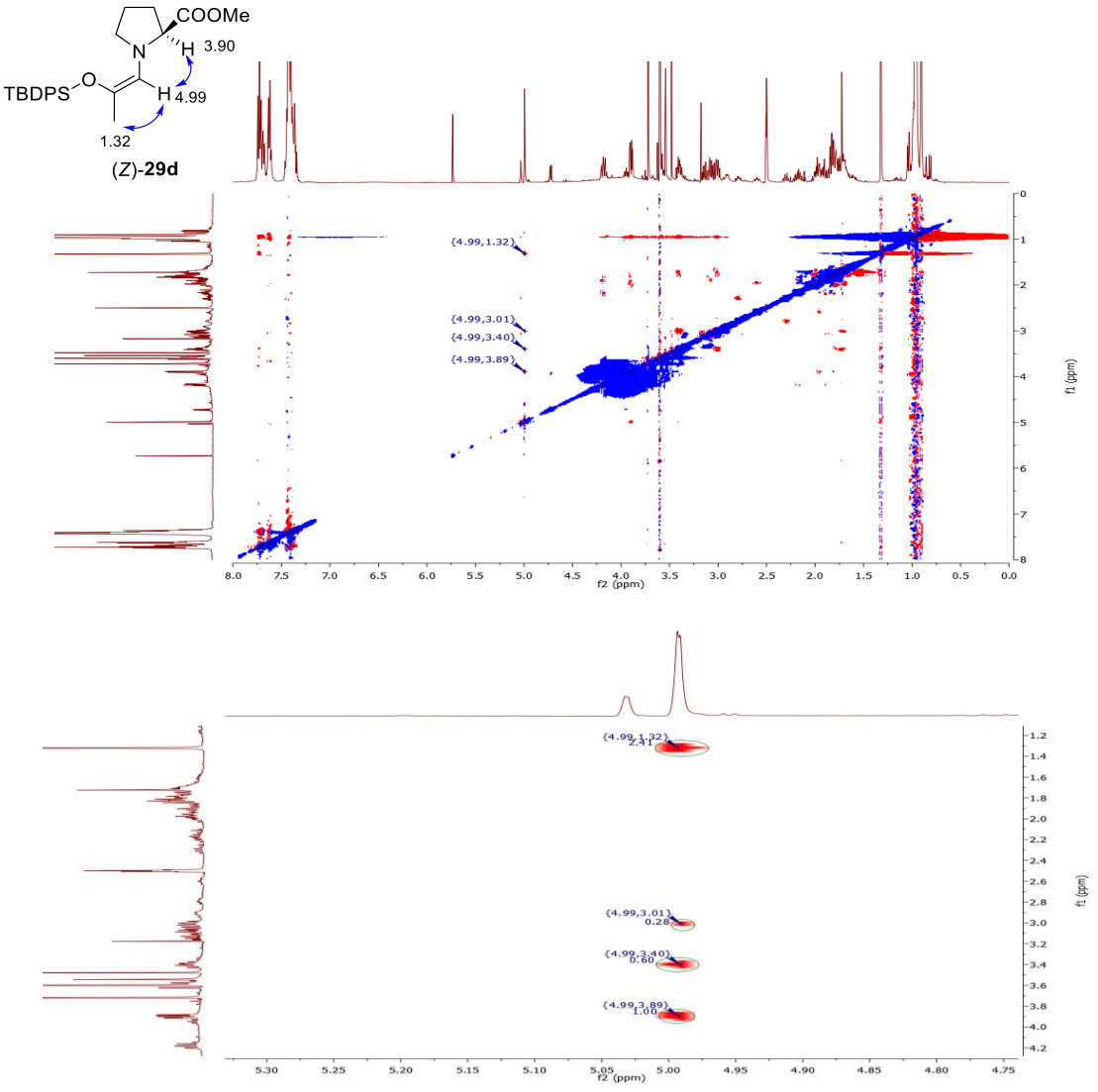
HSQC:



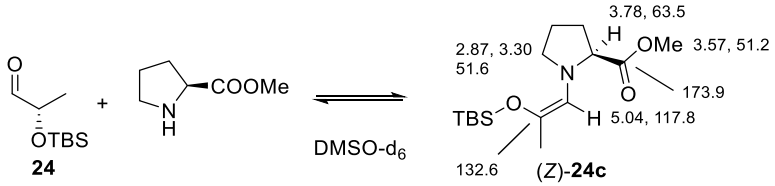
HMBC:


3.90, 63.5
H
OMe 3.60
51.3
N
O
TBDPS
O
H 4.99, 116.9
132.6
1.32, 20.6
(Z)-29d
{4.98,20.11}
{4.98,63.54}
{4.97,132.61}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

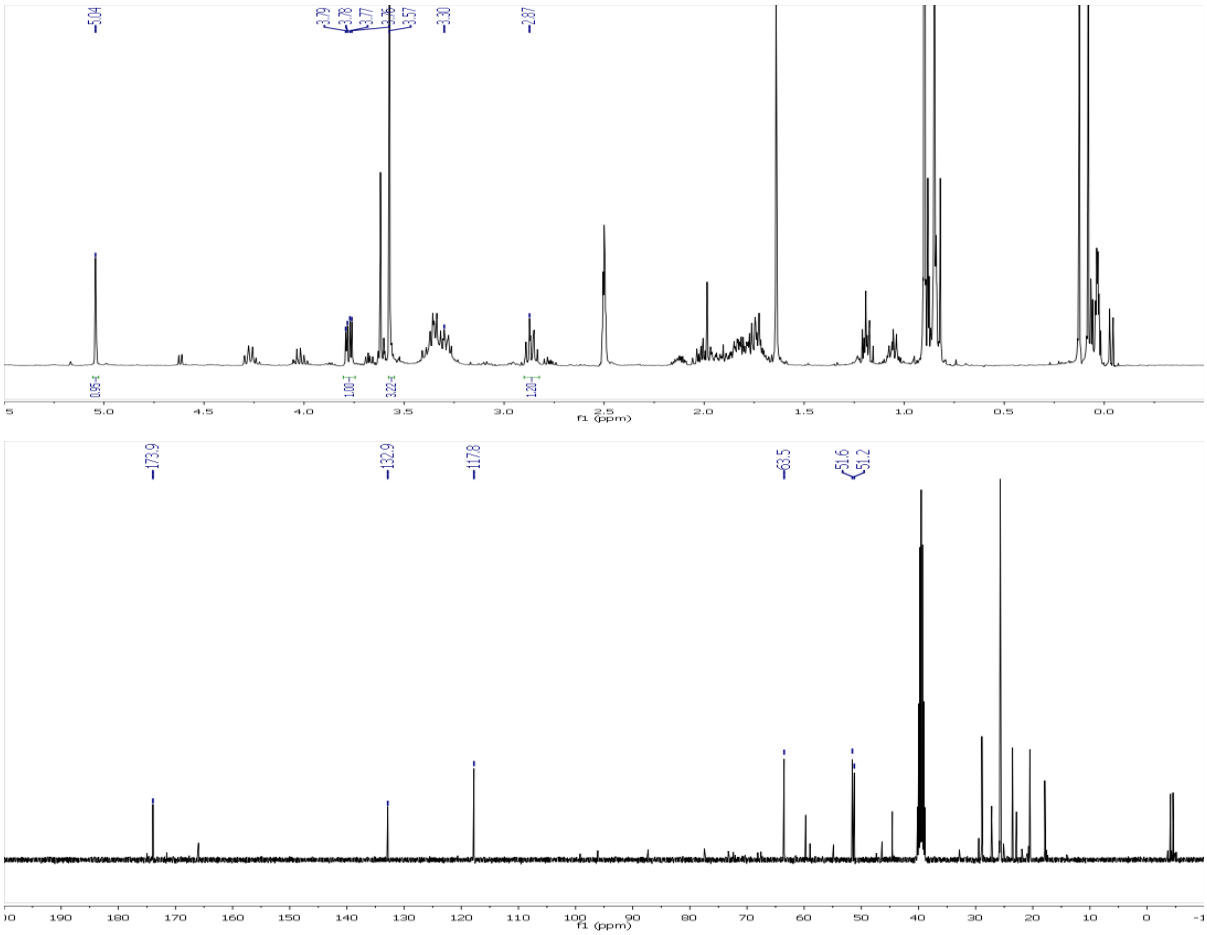
NOESY:


COOMe
H 3.90
N
TBDPS
O
H 4.99
1.32
(Z)-29d
{4.99,1.32}
{4.99,3.01}
{4.99,3.40}
{4.99,3.89}
2.41
0.28
0.60
1.00
f2 (ppm)
f1 (ppm)

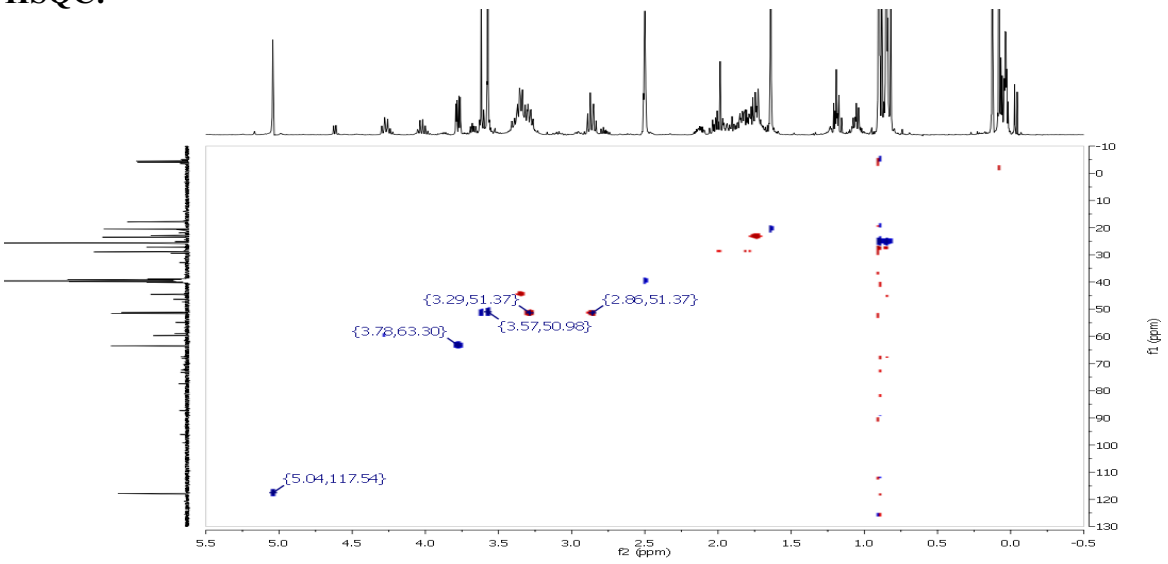
Reacció de 24 amb (*S*)-prolinat de metil. ^{1}H i ^{13}C



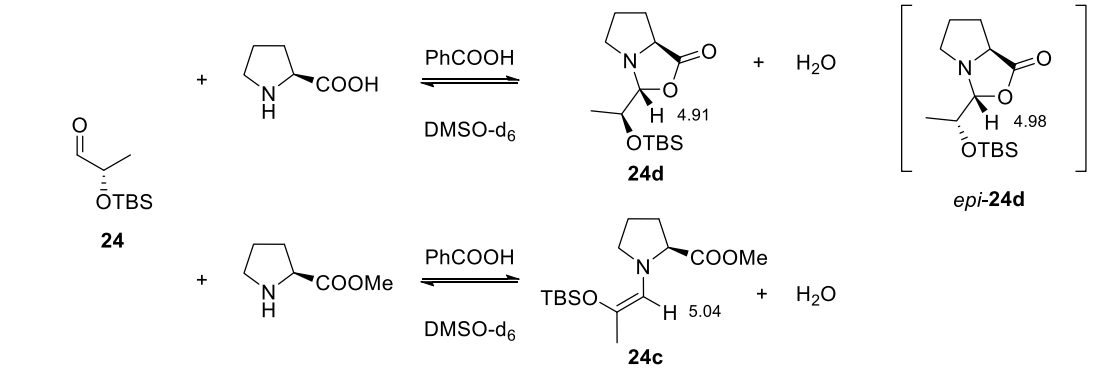
(enamina majoritària)

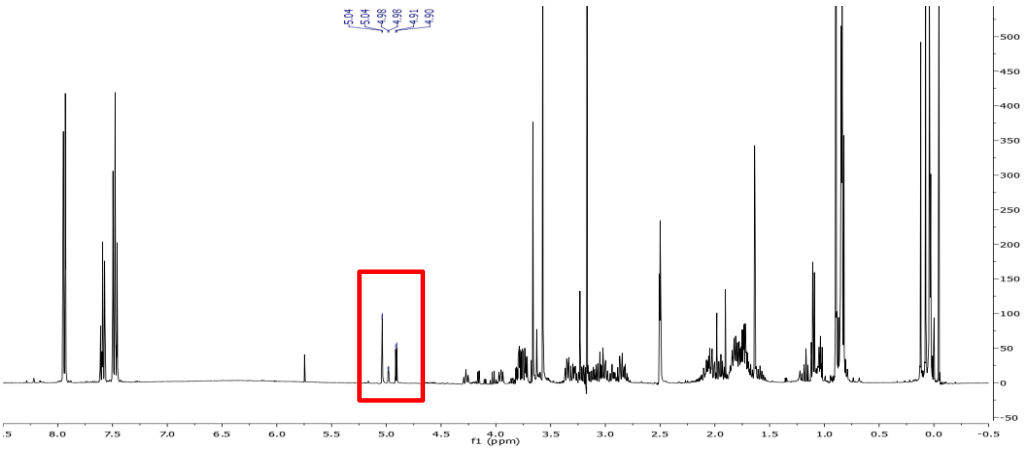


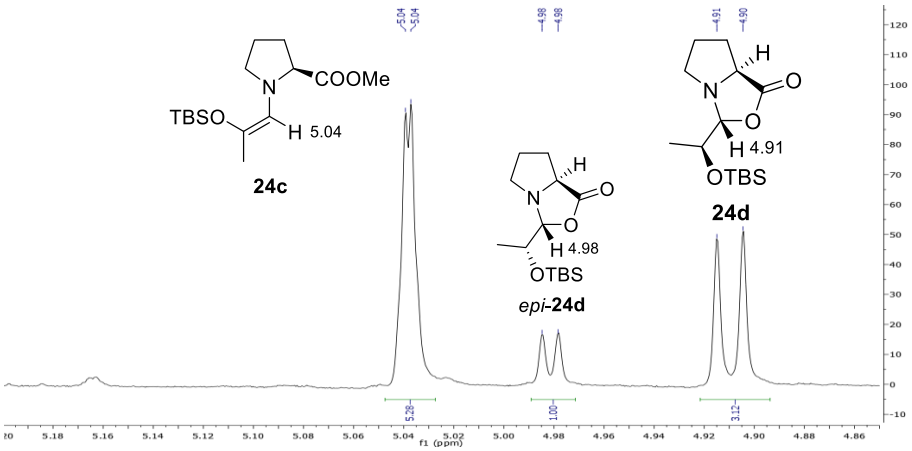
HSQC:



Mescla equimolar de 24, Pro, (*S*)-prolinat de metil i àcid benzoic (PhCOOH). RMN de ^{1}H

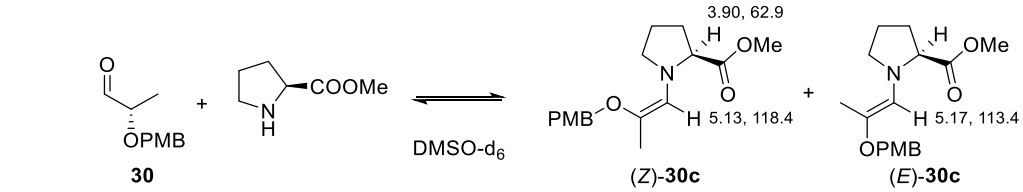


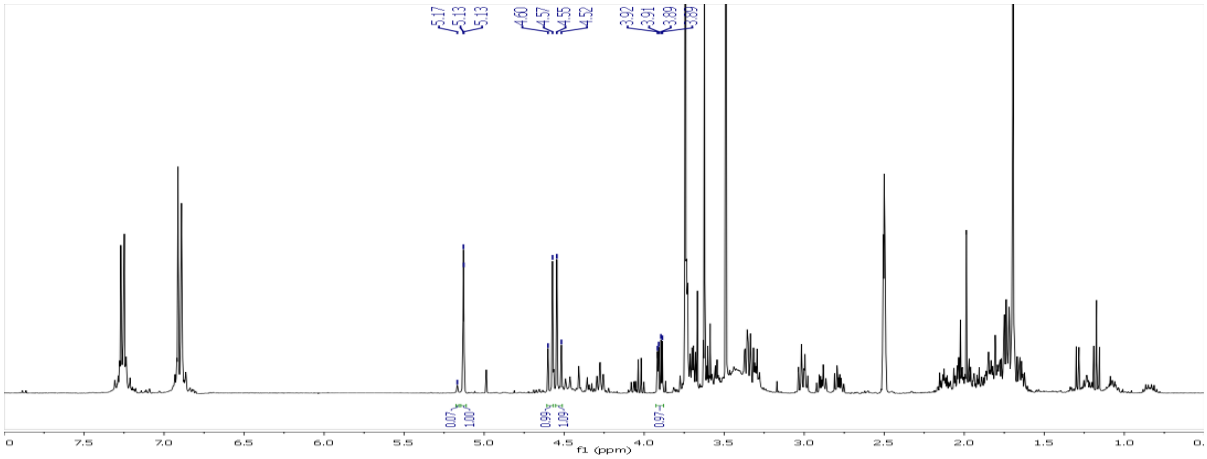


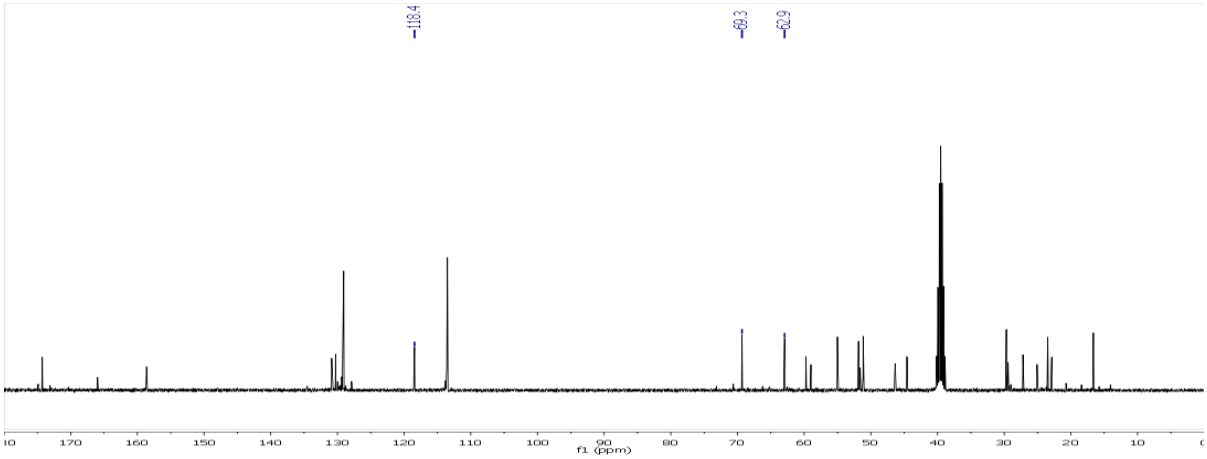


En presència de l'àcid benzoic, l'enamina **24c** es forma tan ràpidament com l'oxazolidinona **24d**, la qual cosa indica la competència per l'aldehid **24**. L'epímer de **24d** (*epi*-**24d**) també s'observa com a conseqüència de l'epimerització del centre en α de **24**, degut a la formació de l'enamina **24c**. L'epímer de **24d** no es forma en les condicions de formació de **24d** (reacció de **24** amb Pro en DMSO). La relació oxazolidinones/enamina és 1:1.3.

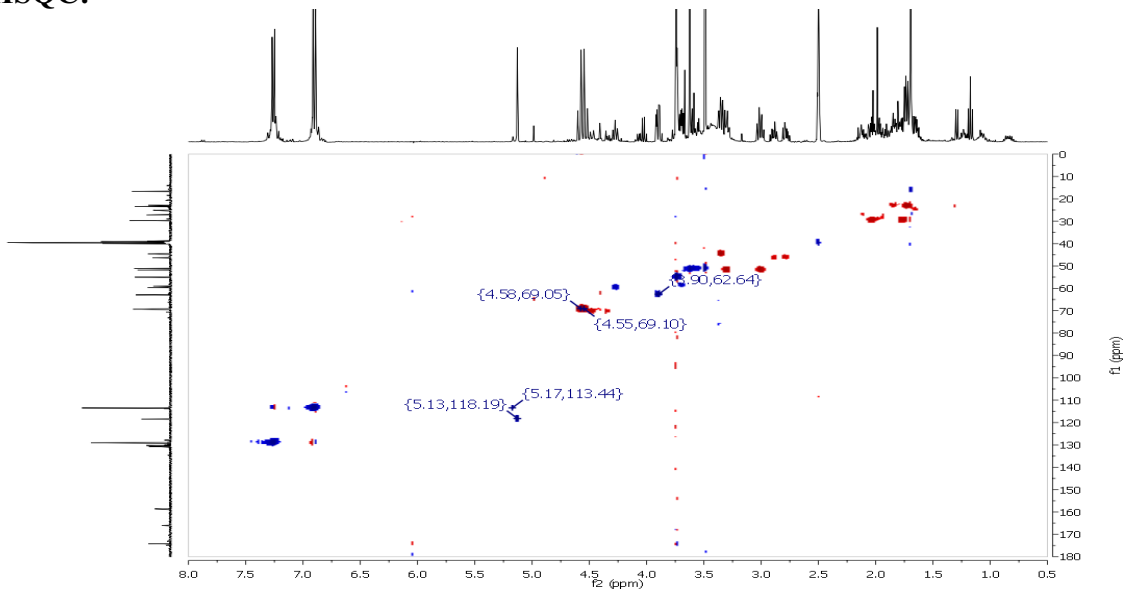
Reacció de 30 amb (*S*)-prolinat de metil. ^{1}H i ^{13}C



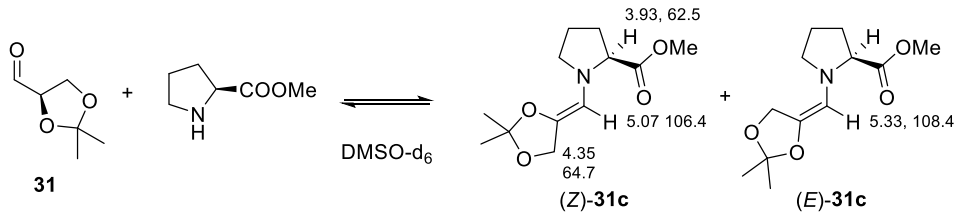


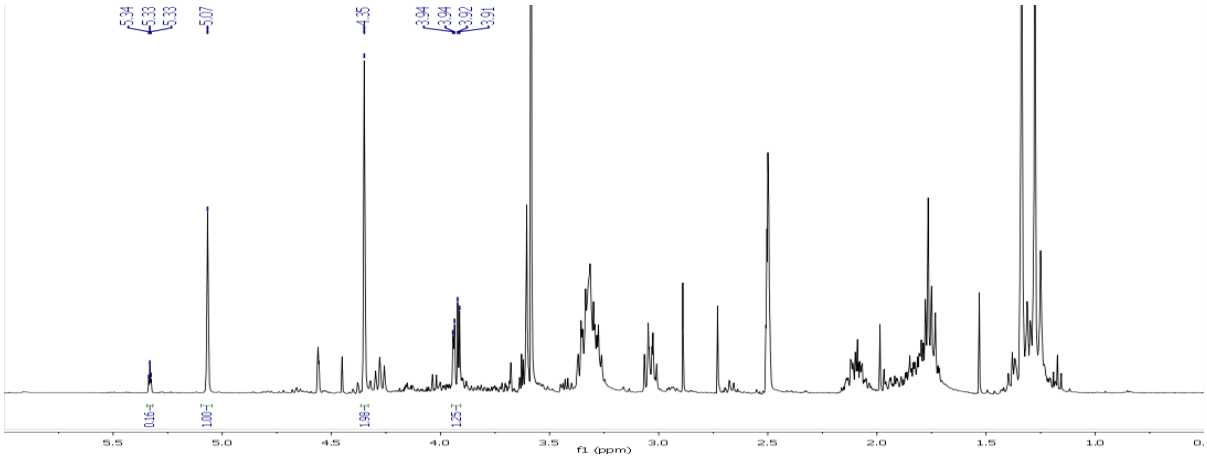


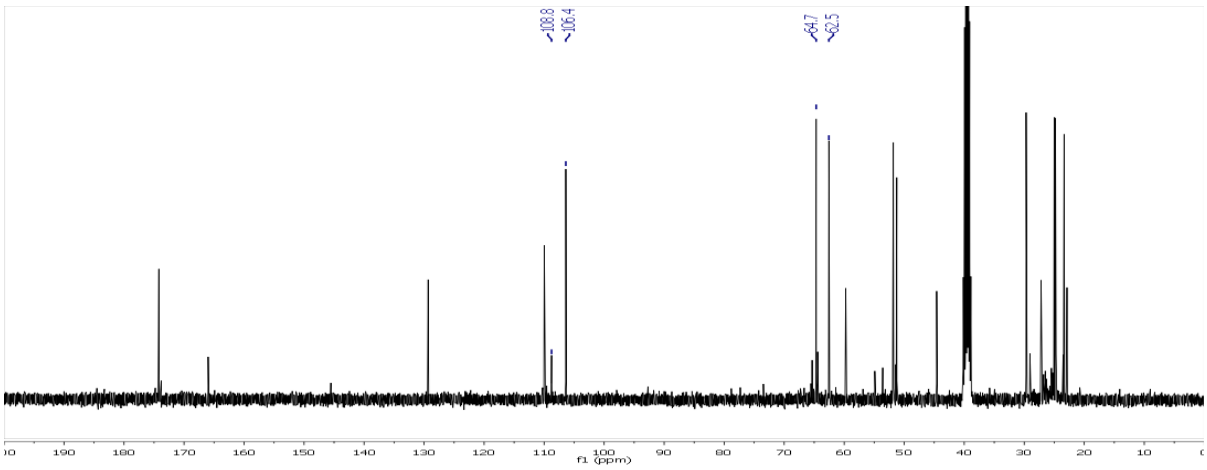
HSQC:



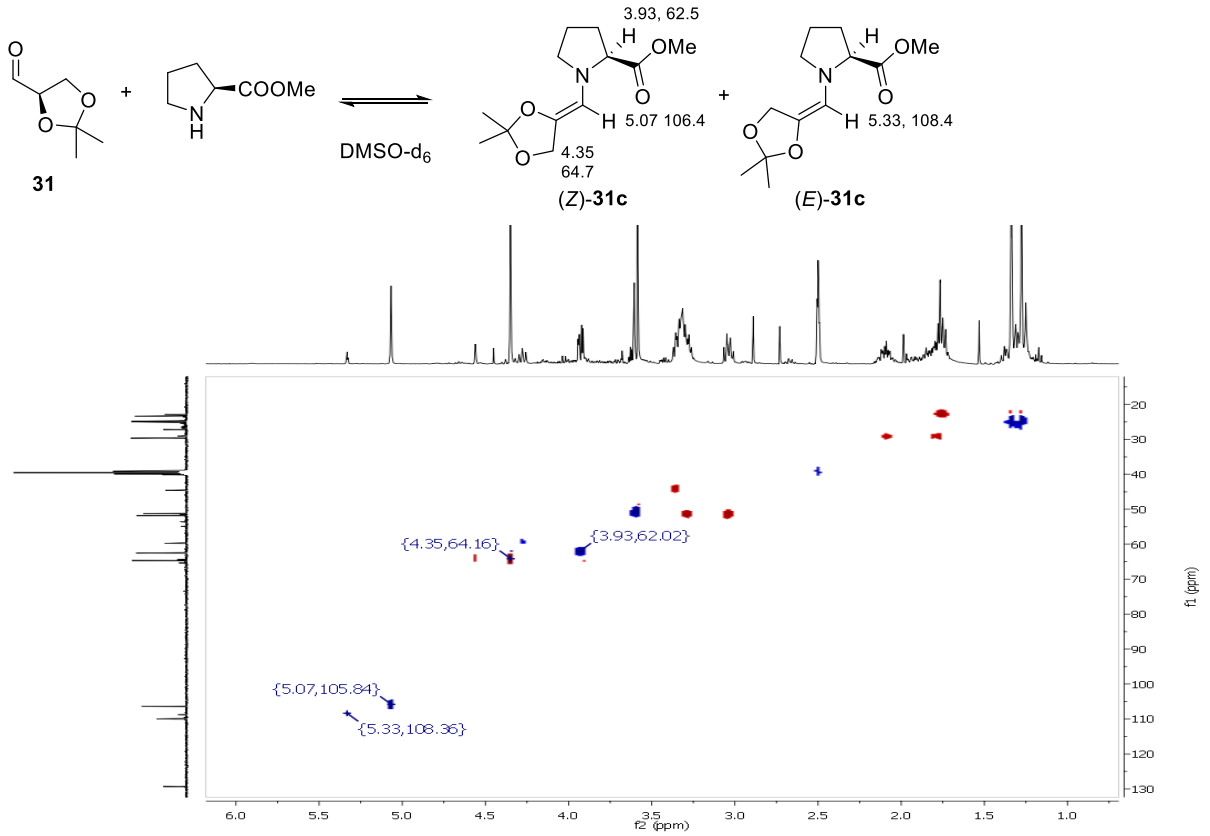
Reacció de 31 amb (*S*)-prolinat de metil. ^{1}H i ^{13}C



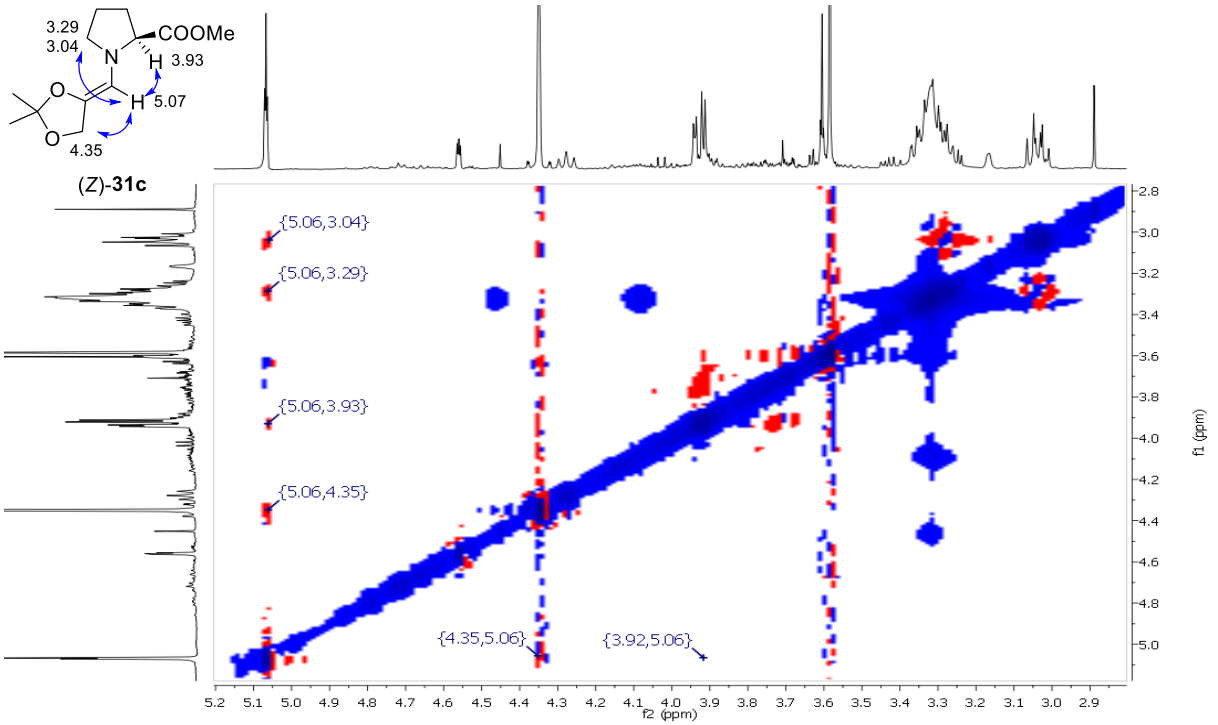




HSQC:


31
DMSO-d6
3.93, 62.5
5.07 106.4
4.35
64.7
(Z)-31c
5.33, 108.4
(E)-31c
{4.35,64.16}
{3.93,62.02}
{5.07,105.84}
{5.33,108.36}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

NOESY:

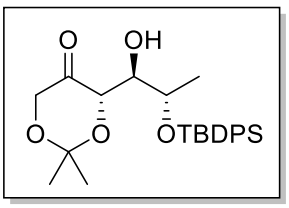

3.29
3.04
3.93
5.07
4.35
(Z)-31c
{5.06,3.04}
{5.06,3.29}
{5.06,3.93}
{5.06,4.35}
{4.35,5.06}
{3.92,5.06}
f2 (ppm)
f1 (ppm)

1.3.1. Procediment experimental

1.3.1.1. Reaccions catalitzades per prolina d'aldehids α-substituïts amb 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona

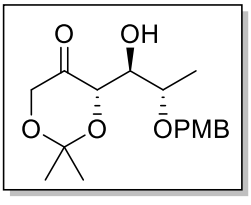
Compost 37. Aldol de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona amb 29

Procediment general. A una solució de Pro (7 mg, 0.06 mmol), (*S*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)propanal (**29**, 62 mg, 0.2 mmol) i 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**12**, 84 mg, 93%, 0.6 mmol), en DMSO (1 mL) es va afegir aigua (0.100 mL, 5.00 mmol). La reacció es va agitar a temperatura ambient durant 15 h, es va aturar amb una solució tampó a pH 7 i es va extreure tres cops amb acetat d'etil (3 x 5 mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb $MgSO_4$, es van filtrar i es van concentrar al buit. La purificació en columna cromatogràfica en gel de sílice (90:10 hexans/acetat d'etil) va donar l'aldol **37** (81 mg, 91%) com a un oli incolor.



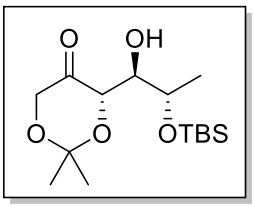
Oli incolor. $\mathbf{R_f}$ 0.45 (hexans/AcOEt, 8:2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72–7.68 (m, 4H), 7.45–7.35 (m, 6H), 4.38 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 6.4, 4.1 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 210.3, 136.0, 136.0, 134.4, 133.7, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 101.0, 74.6, 73.4, 70.0, 66.9, 27.1, 23.9, 23.8, 19.4, 18.4. **HRMS** (ESI+) calcd for $C_{25}H_{34}NaO_5Si$ $[M+Na]^+$ 465.2068, found: 465.2083. $\mathbf{[\alpha]_D}$ –63.7 (*c* = 1.0, $CHCl_3$).

Compost 38. Aldol de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona amb 24



Oli incolor. **dr** 8:1. $\mathbf{R_f}$ 0.3 (hexans/AcOEt, 8:2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 207.9, 159.2, 130.6, 129.3, 113.9, 100.6, 75.7, 74.5, 74.2, 70.8, 67.0, 55.4, 24.8, 23.3, 15.7.

Compost 39. Aldol de la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona amb 30



Oli incolor. **R_f** 0.4 (hexans/AcOEt, 8:2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.41 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (qd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 6.1, 4.6, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 210.3, 101.1, 75.0, 73.7, 69.1, 67.1, 26.0, 24.0, 23.8, 19.3, 18.2, –4.3, –4.6. **$[\alpha]_D$** –40.0 (*c* = 0.8, $CHCl_3$).

1.3.1.2. Procediment general per a la formació d'oxazolidinones i/o enamines amb L-prolina

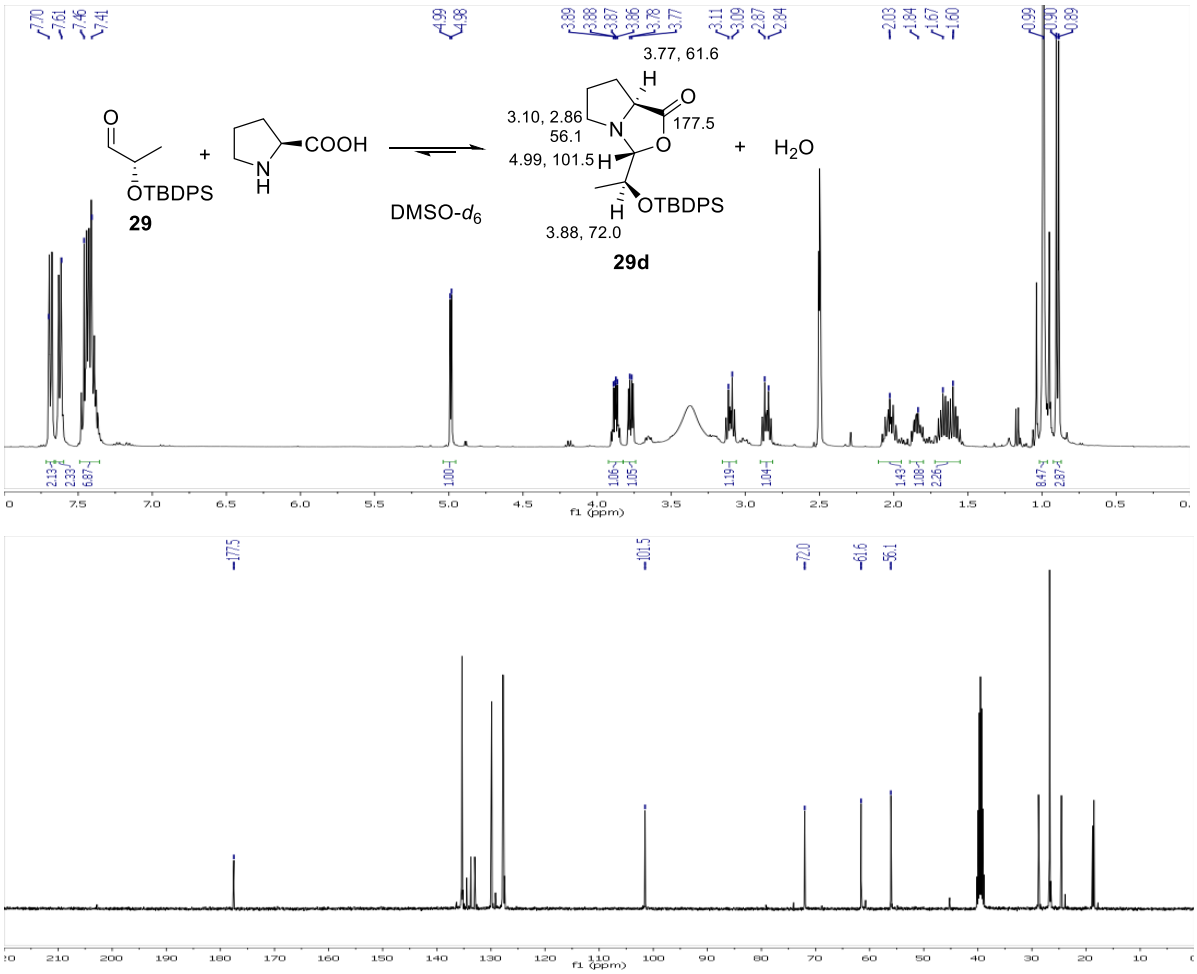
(*S*)-Prolina anhidre (L-Pro, Pro, 8 mg, 0.07 mmol) i l'aldehid o cetona (1 a 2 equivalents) es van dissoldre en dimetil sulfòxid deuterat anhidre (DMSO-d_6, 0.75 mL) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla es va afegir directament en el tub de RMN i l'espectre es va enregistrar fins a arribar a l'equilibri.

1.3.1.3. Procediment general per al seguiment de la reacció aldòlica catalitzada per prolina de 12 i 29 en DMSO-d_6 o DMSO-d_6/D_2O per RMN de ^{1}H

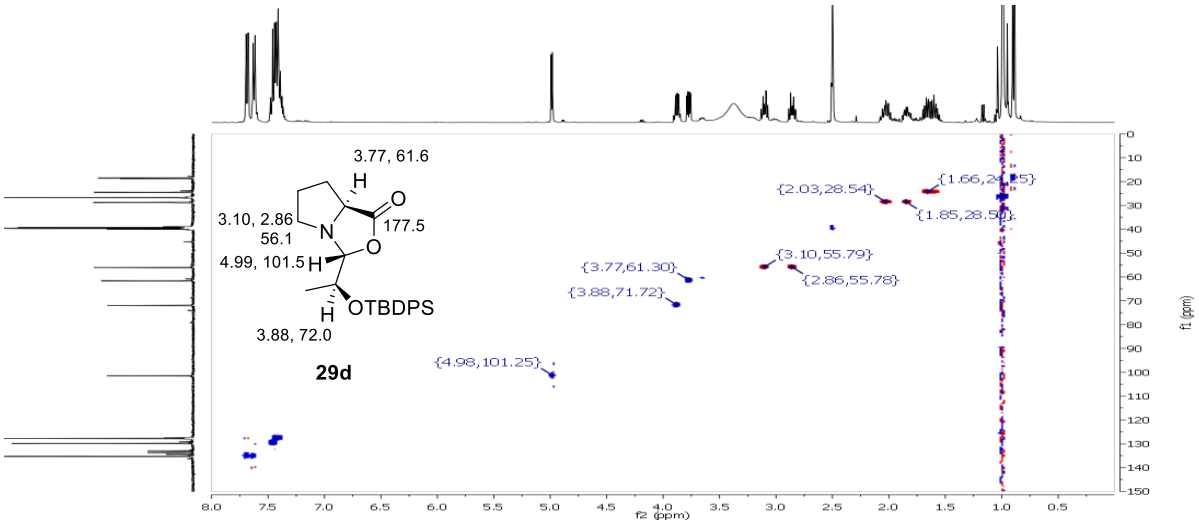
Es van dissoldre (*S*)-prolina anhidre (L-Pro, Pro, 12 mg, 0.11 mmol), l'aldehid **29** (0.112 g, 0.36 mmol) i la dioxanona **12** (0.150 g, 1.08 mmol) en dimetil sulfòxid deuterat anhidre (DMSO-d_6, 1.8 mL) o DMSO-d_6/D_2O (10:1, 1.64 mL DMSO-d_6, 0.16 mL D_2O) i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 30 min. 0.8 mL de la mescla es va transferir directament en el tub de RMN i la reacció es va monitoritzar mitjançant l'espectre de RMN de ^{1}H.

1.3.2. Espectres de RMN i experiments de RMN 2D

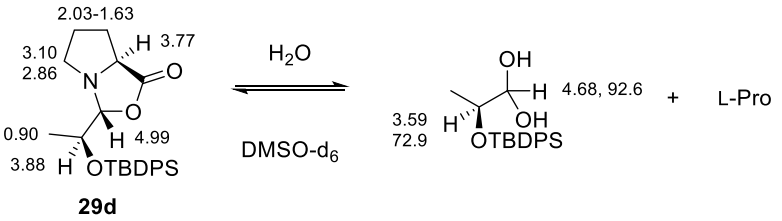
Reacció de 29 amb Pro. ^{1}H i ^{13}C



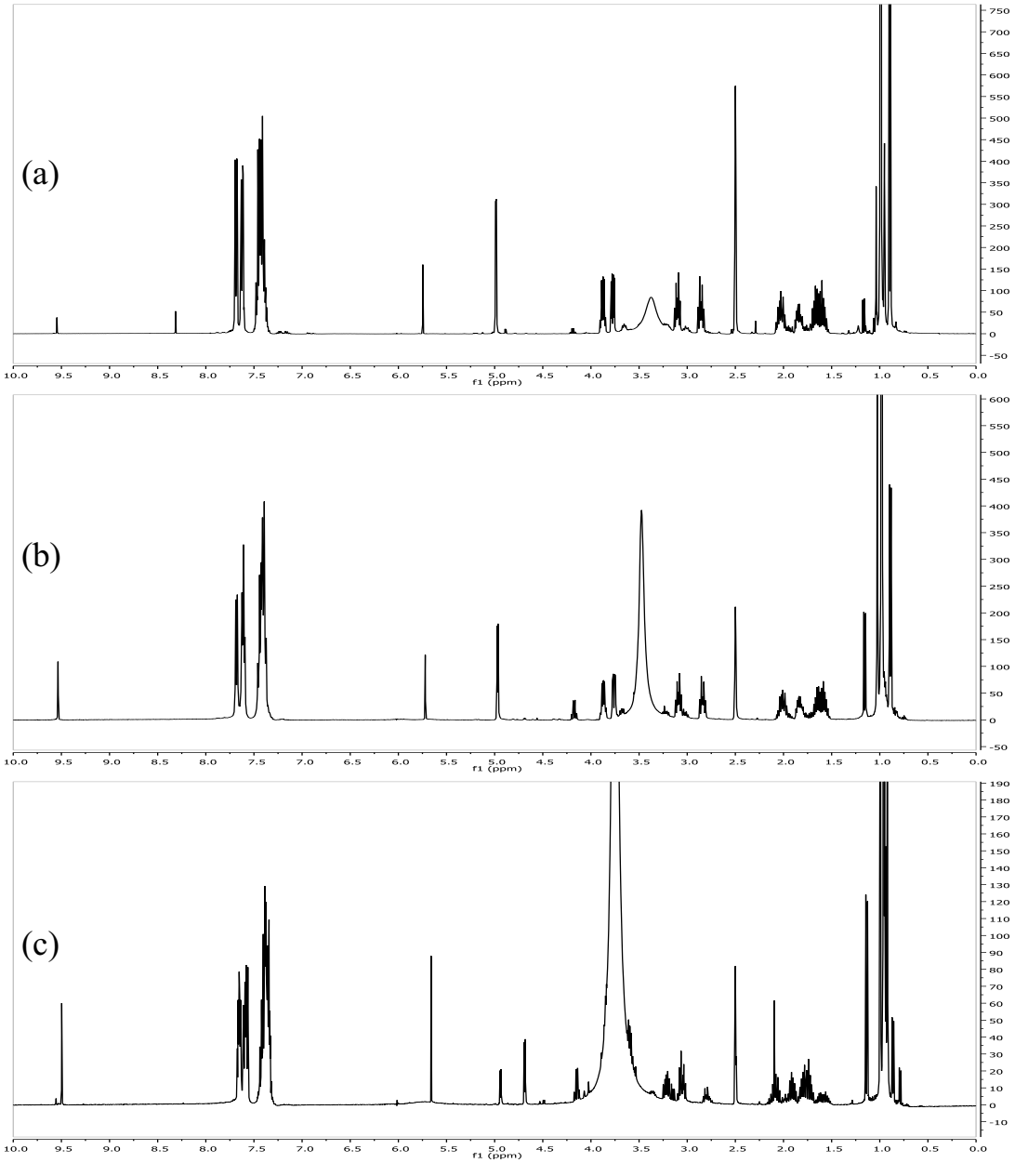
HSQC:



Reacció de 29d amb H_2O. Seguiment per RMN de ^1H



29d

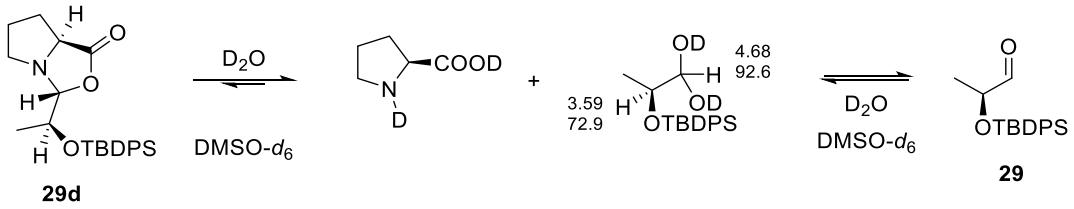


[a] Espectre inicial de l'oxazolidinona **29d**.

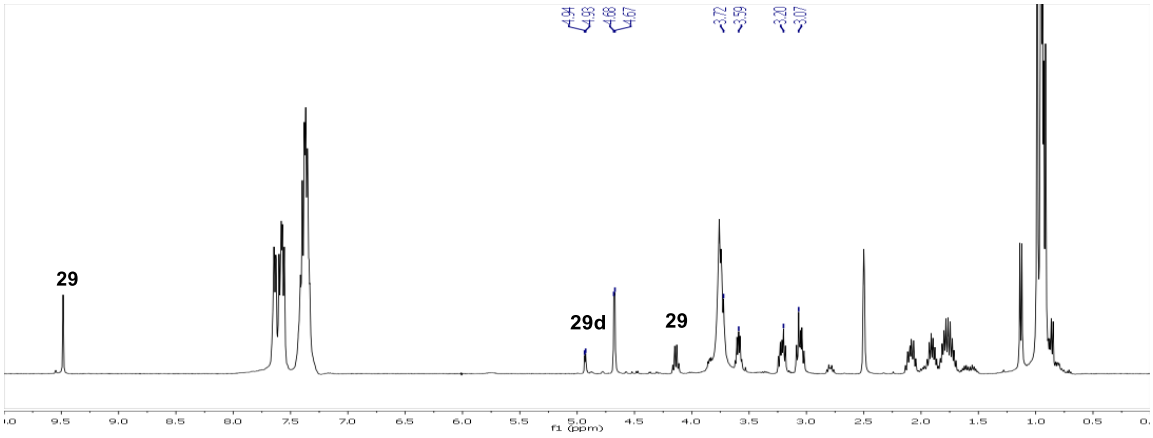
[b] Addició de 10 µL de H_2O a **29d**.

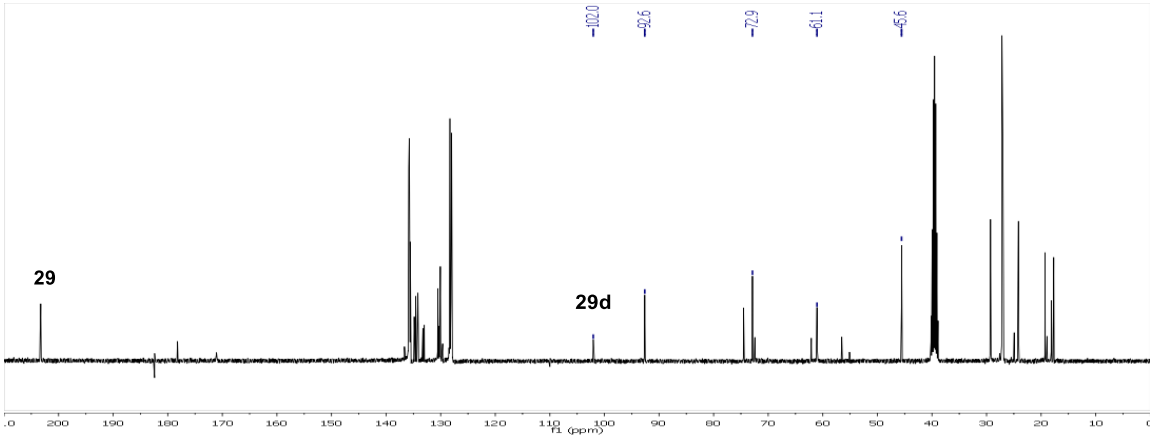
[c] Addició de 70 µL de H_2O a **29d**.

Reacció de 29d amb 70 µL de D_2O. ^1H i ^{13}C

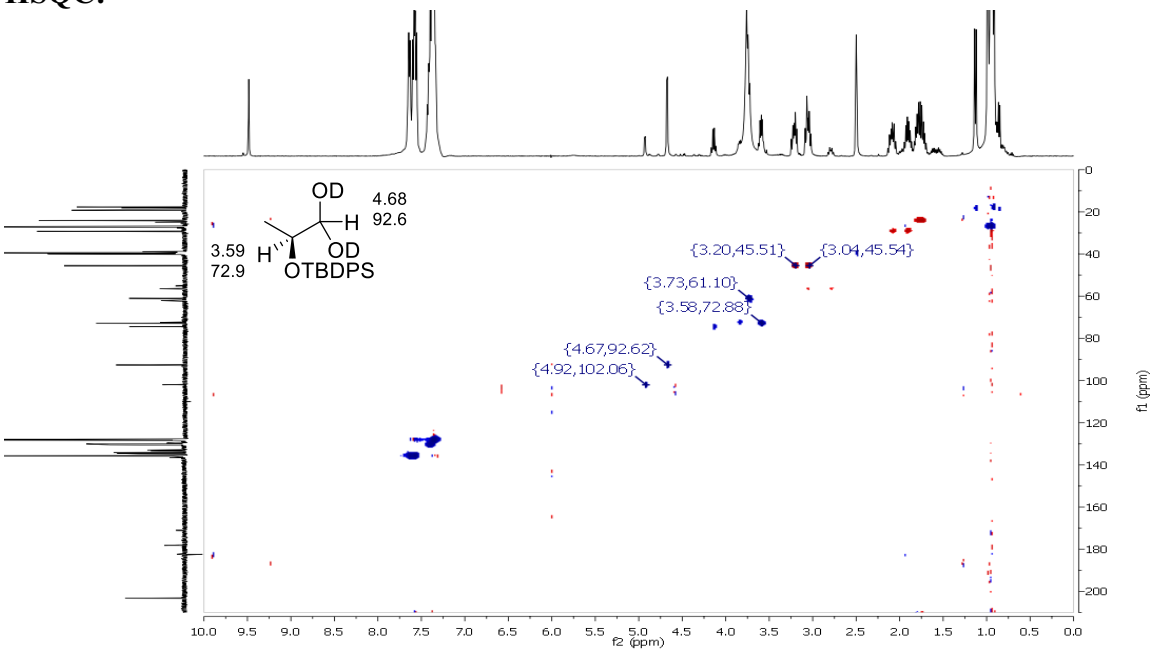


29d 29

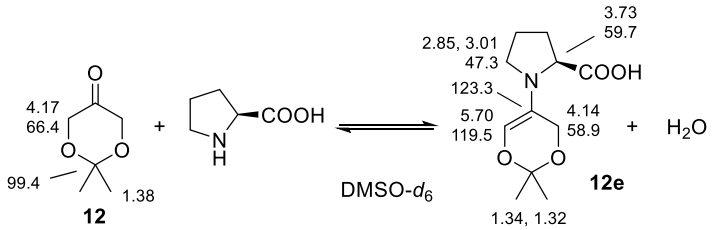


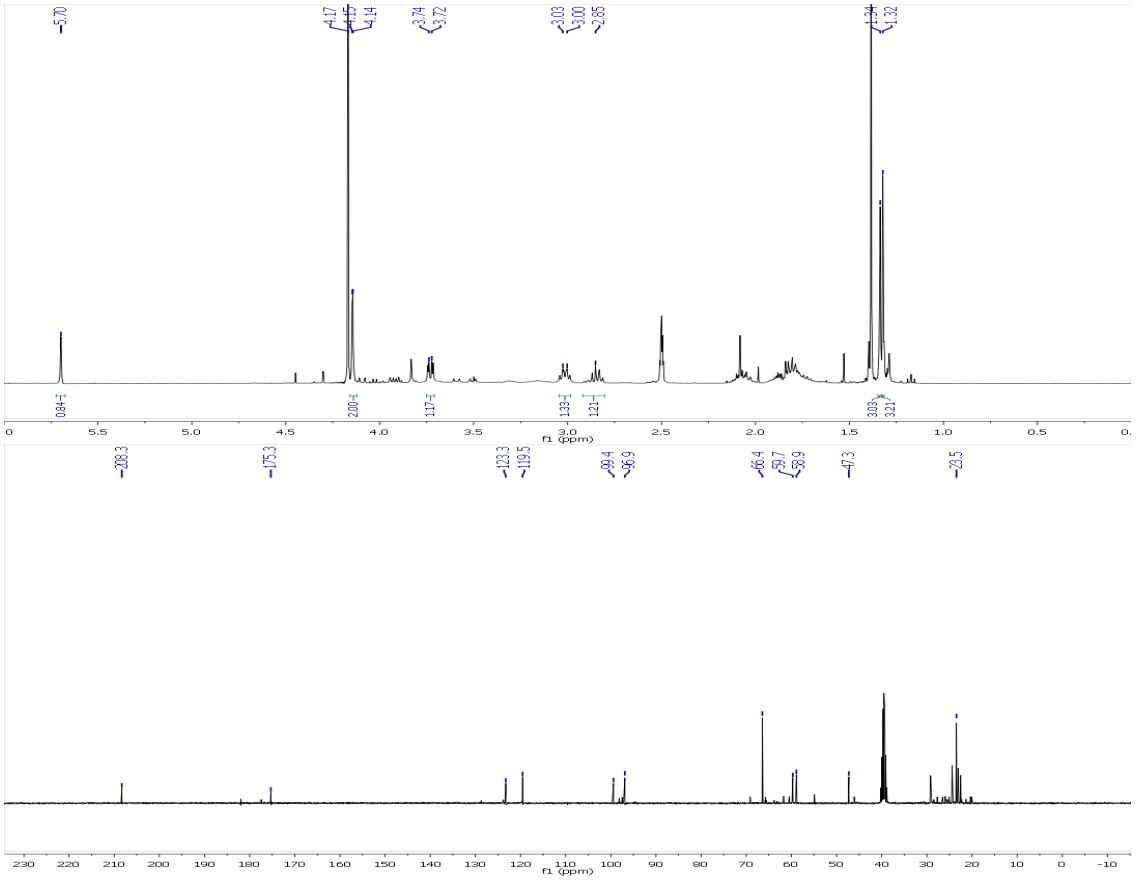


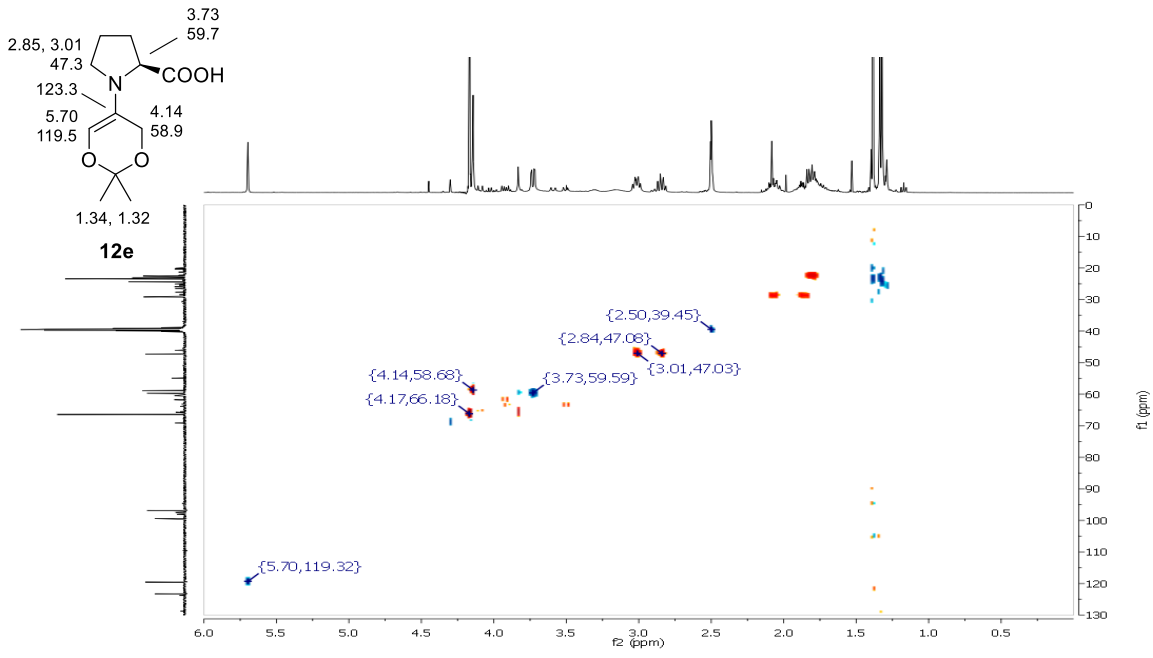
HSQC:



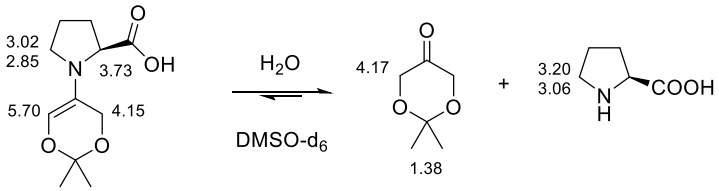
Reacció de 12 (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona) amb Pro. ^{1}H, ^{13}C i HQSC

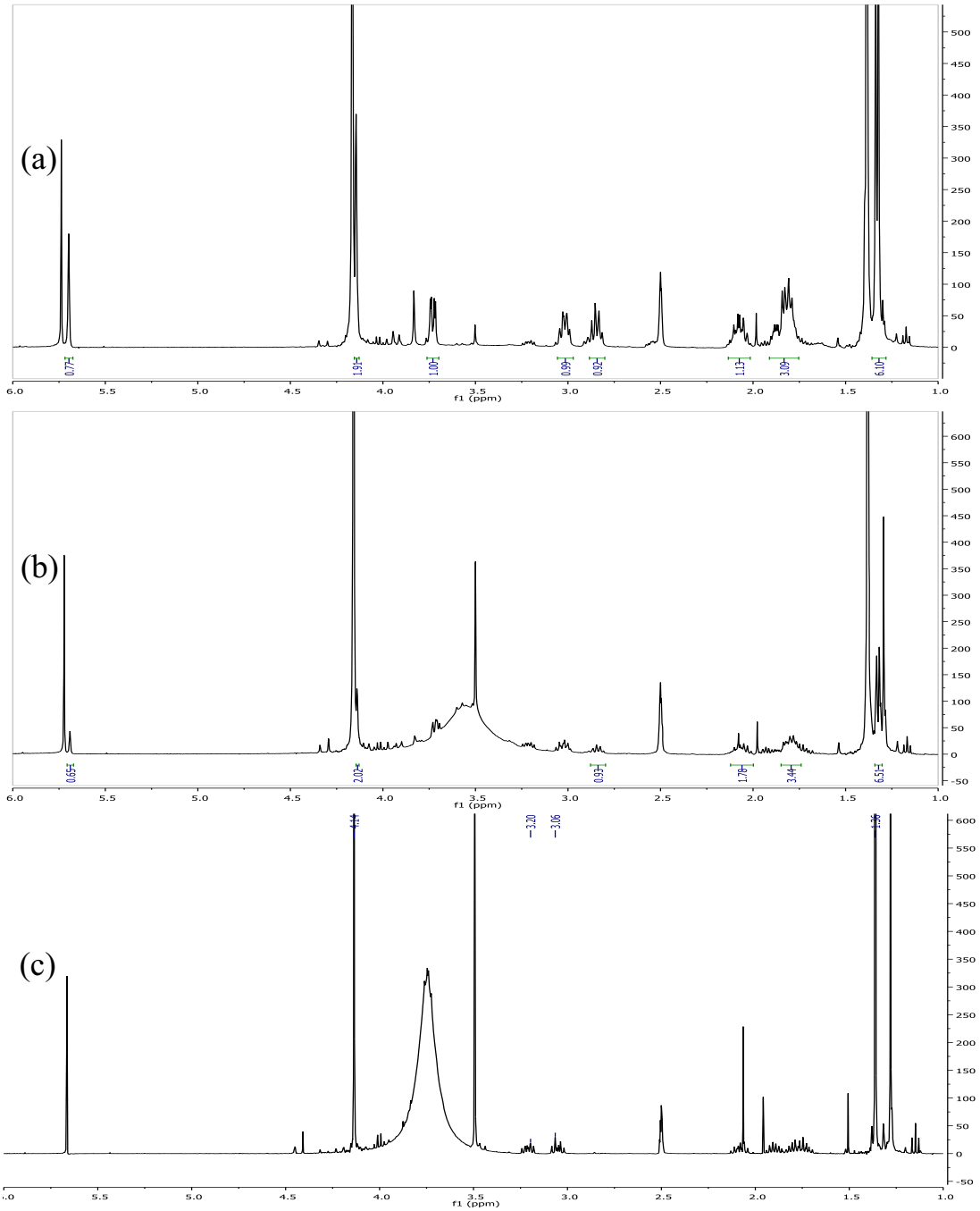






Reacció de 12e amb H_2O. Seguiment per RMN de ^1H



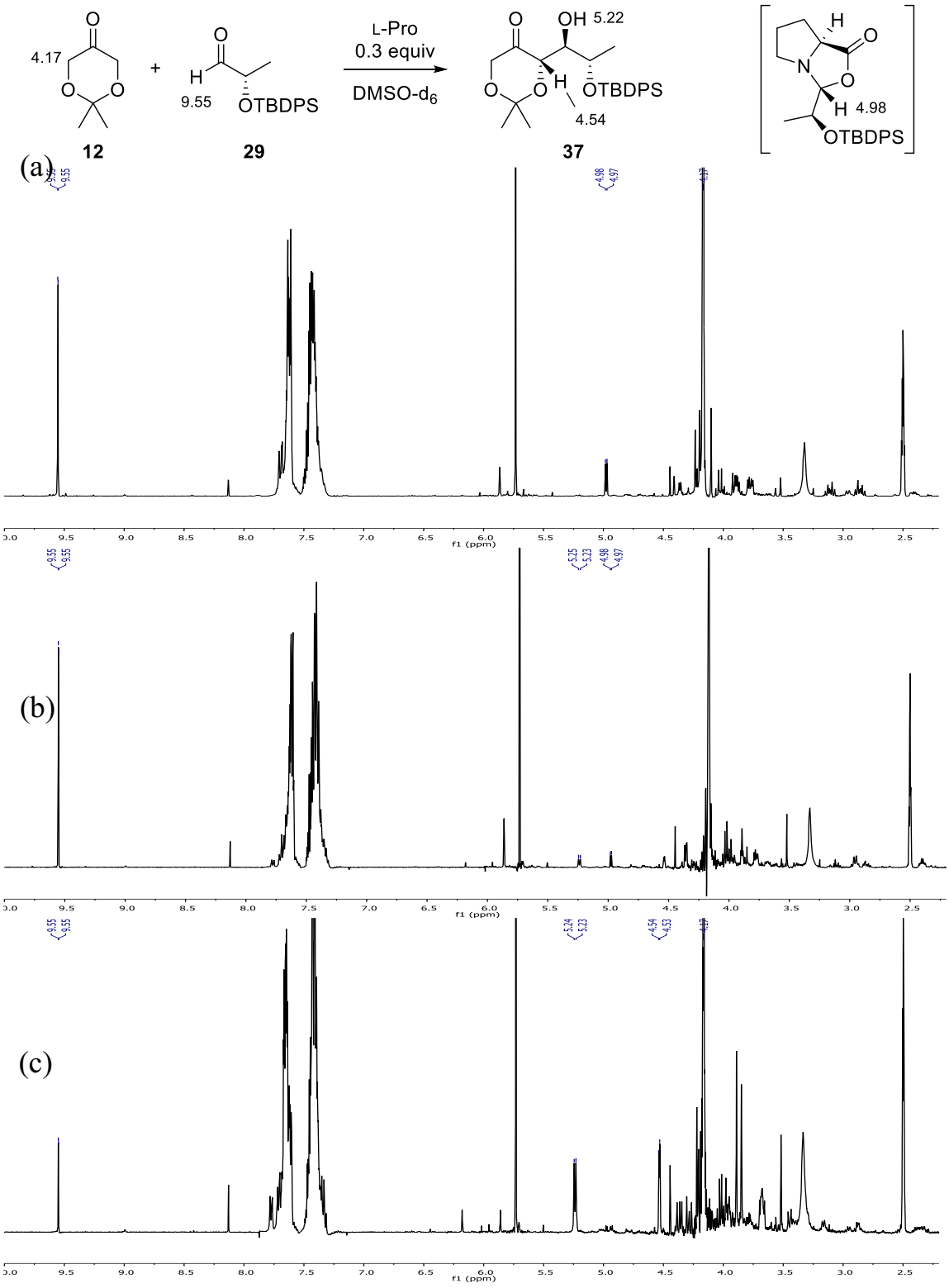


[a] Espectre inicial de l'enamina **12e**.

[b] Addició de 10 µL de H_2O a **12e**.

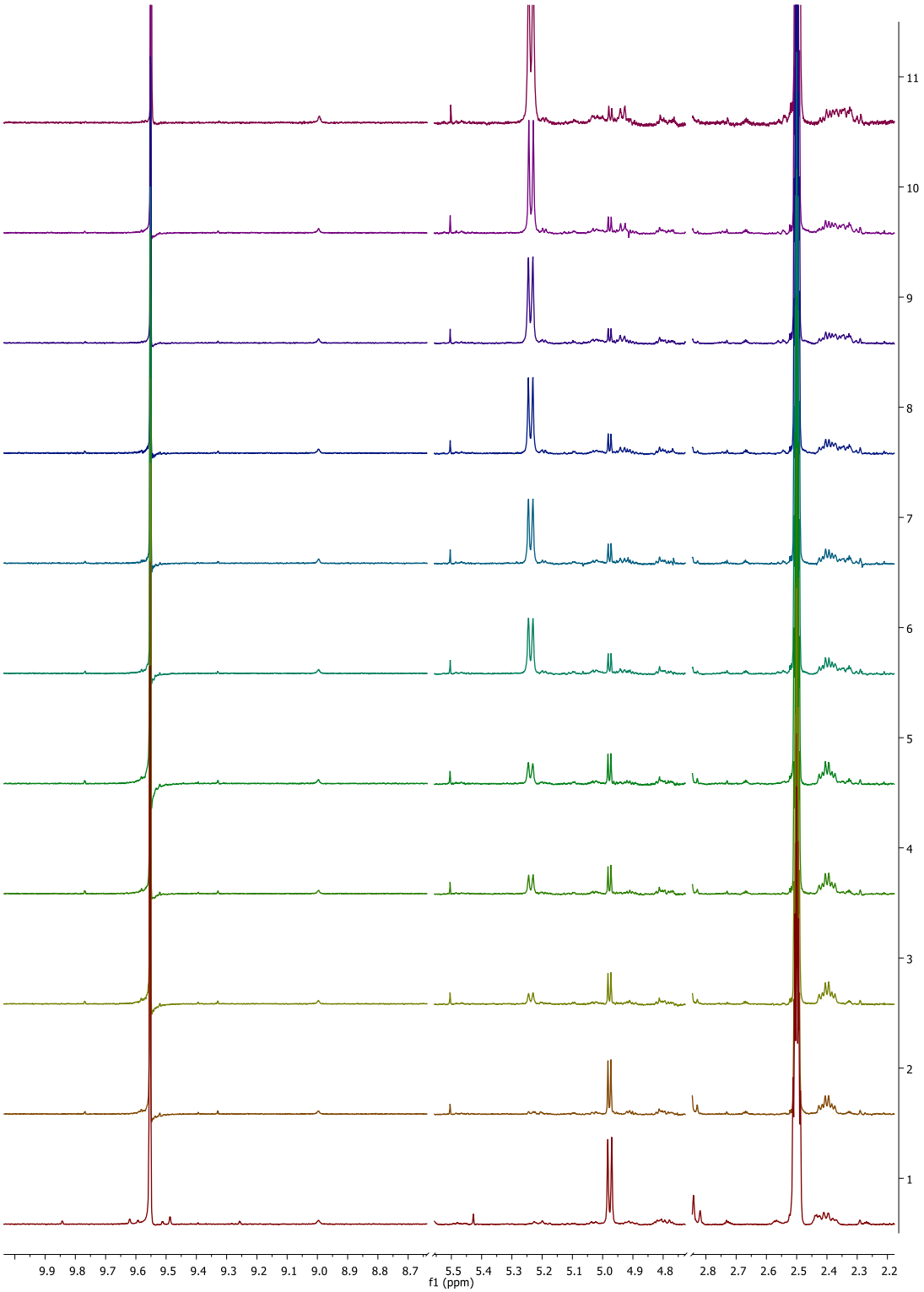
[c] Addició de 70 µL de H_2O a **12e**.

Monitorització de la reacció de 12 amb 29 catalitzada per Pro en absència d'aigua



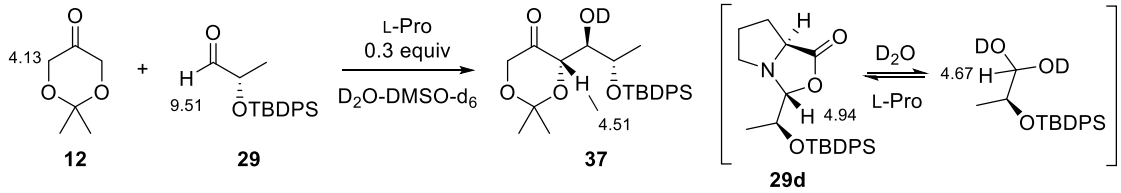
[a] Espectre inicial de la reacció. Espectre parcial de 2.2 a 10 ppm en DMSO-d_6.
[b] 8 h més tard.
[c] 72 h més tard.

Monitorització de la reacció de 12 amb 29 catalitzada per Pro en absència d'aigua

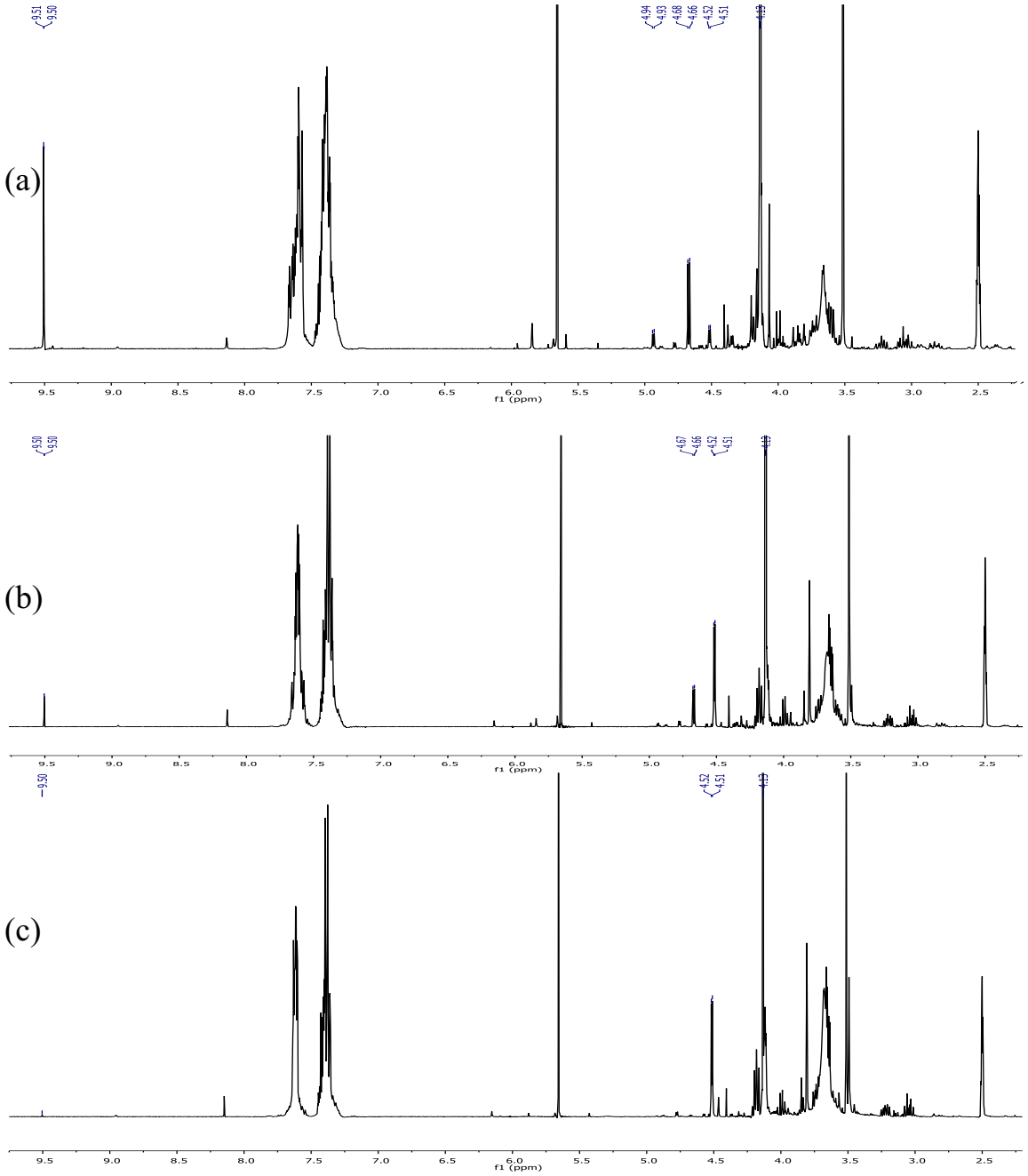


Seguiment de la reacció aldòlica catalitzada per prolina sense aigua addicional durant 72 h en DMSO-d_6. L'oxazolidinona **29d** (4.98 ppm) desapareix a l'hora que es forma el producte de reacció (aldol, 5.22 ppm). No obstant, queda aldehid de partida romanent (9.55 ppm) i la conversió de la reacció no és total.

Monitorització de la reacció de 12 amb 29 catalitzada per Pro amb 25 equivalents d'aigua deuterada

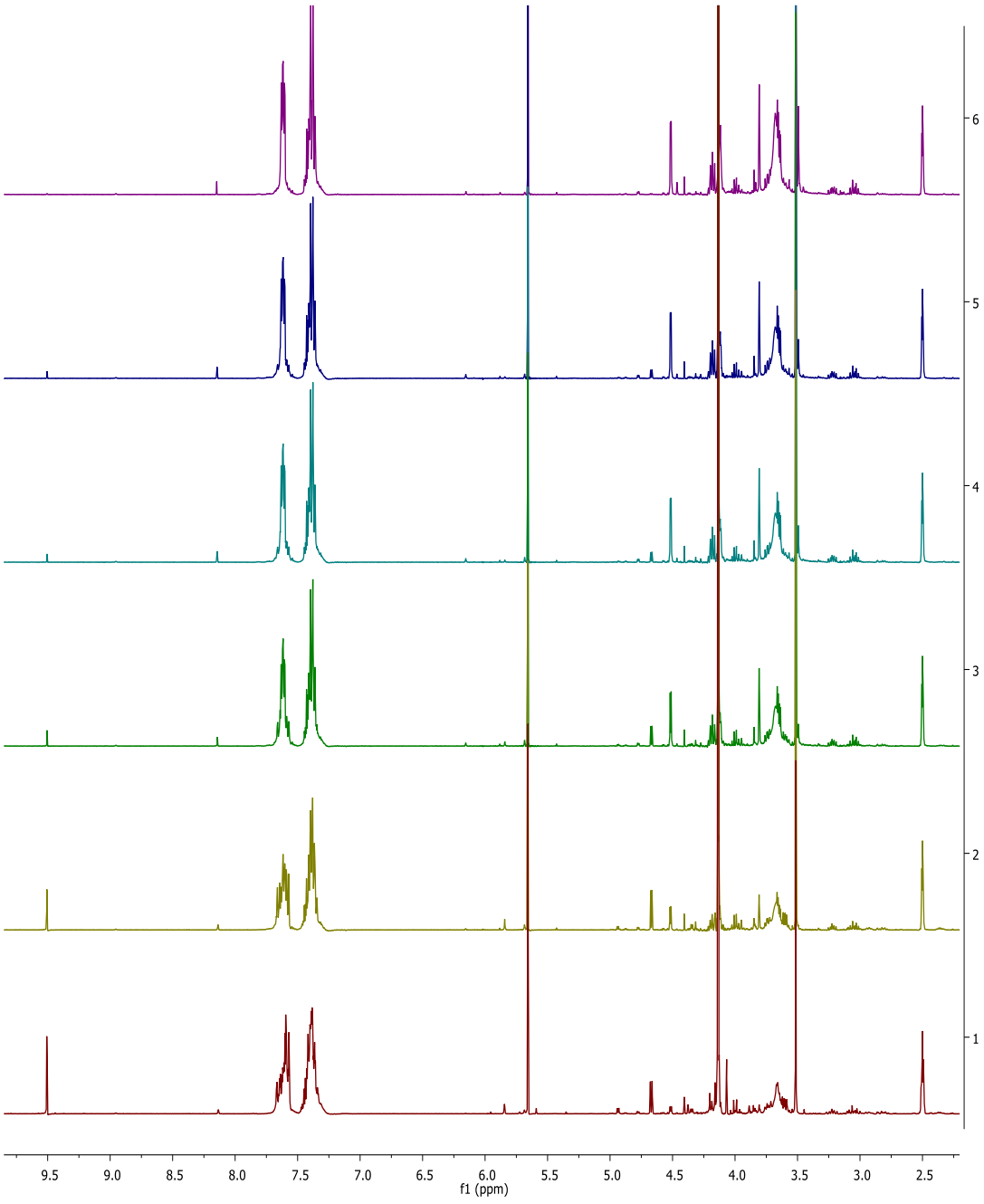


12 **29** **37** **29d**



[a] Espectre inicial de la reacció. Espectre parcial de 2.2 a 10 ppm en DMSO-d_6/D_2O.
[b] 4 h més tard.
[c] 23 h més tard.

Monitorització de la reacció de 12 amb 29 catalitzada per Pro amb 25 equivalents d'aigua deuterada



Seguiment de la reacció aldòlica catalitzada per prolina amb 25 equivalents d'aigua deuterada durant 23 h en D_2O/DMSO-d_6. L'oxazolidinona **29d** (4.94 ppm) i l'hidrat de l'aldehid **29** (4.67 ppm) desapareixen alhora que es forma el producte de reacció (aldol **37**, 4.51 ppm). No queda aldehid de partida romanent (9.51 ppm) i la conversió de la reacció és total.

Bloc 2.

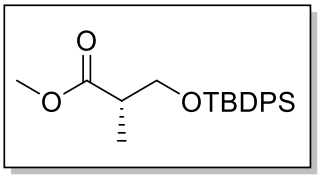
Síntesi de la (–)-amfidinolida

2.1. Procediment experimental

2.1.1. Fragment sud-oest

Compost 67. (2*S*)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-metilpropanoat de metil

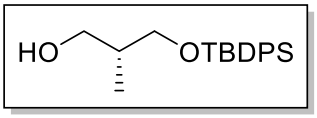
L'ester de Roche (4 mL, 36.1 mmol) i imidazole (3.7 g, 54.1 mmol) es van dissoldre en diclorometà anhidre (50 mL) sota atmosfera de nitrogen. Es va afegir lentament TBDPSCl (10.5 mL, 39.7 mmol) a la solució i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 2 h. La reacció es va aturar amb una solució saturada de NH_4Cl i el producte es va extreure amb diclorometà. La fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es va filtrar i es va evaporar el dissolvent. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna (hexà/diclorometà, 1:1) obtenint l'alcohol **67** de forma quantitativa (12.8 g, 99%).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2): 0.6. **[α]$_D$**: +16.5 (c 1.00, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 3.83 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3, 135.7, 133.5, 129.8, 127.8, 66.1, 51.7, 42.6, 26.9, 19.4, 13.6.

Compost 68. (2*R*)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-metilpropan-1-ol

A una solució de l'ester **67** (12.1 g, 34.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (100 mL) es va afegir gota a gota DIBALH (1 M en hexans, 85 mL, 84.9 mmol) a –78 ºC. La reacció es va deixar reaccionar a 0 ºC durant 2 h i es va aturar afegint una solució sal de Rochelle (80 mL). La mescla de reacció es va extreure amb diclorometà, es va assecar amb sulfat de magnesi i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru resultant es va purificar por cromatografia en columna (hexà/diclorometà, 1:1) aïllant l'alcohol **68** desitjat com a un oli incolor (11.17 g, rendiment quantitatiu).

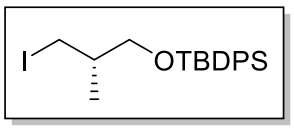


Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2): 0.3. **[α]$_D$**: +5.6 (c 1.00, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 3.73 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.7

Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 135.8, 133.3, 133.3, 130.0, 128.0, 69.0, 68.0, 37.7, 27.2, 19.6, 13.6.

Compost 69. (2S)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-metil-1-iodopropà

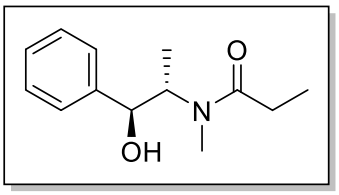
Es van dissoldre l'alcohol **68** (11.2 g, 34.3 mmol), PPh_3 (22.5 g, 85.7 mmol) i imidazole (5.83 g, 85.7 mmol) en THF anhidre (100 mL). Una dissolució de I_2 (19.6 g, 77.1 mmol) en THF anhidre (70 mL) es va afegir via cànula sobre la mescla inicial a 0 ºC. Un cop acabada l'addició de iode, la reacció es va agitar a temperatura ambient durant 2.5 h. El dissolvent es va eliminar a baixa pressió i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (1% d'acetat d'etil en hexans) obtenint el iododerivat **69** (14.6 g, 98%) com a un oli incolor.



Rf (1% AcOEt en hexans): 0.4. **$[\alpha]_D$**: +3.4 (c 1.00, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 3.58 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 1.73 (td, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3, 136.2, 134.1, 134.0, 130.6, 128.6, 68.0, 38.1, 27.3, 19.8, 17.5, 14.1.

Compost 70. (1*S*,2*S*)-Pseudoefedrina acilada

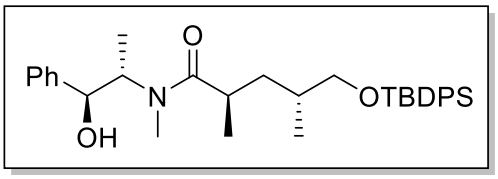
L'anhídrid propionic (5.1 mL, 39.9 mmol) fou afegit gota a gota a una solució de (*S*, *S*)-pseudoefedrina (6.0 g, 36.3 mmol) i imidazol (3.7 g, 54.5 mmol) en THF anhidre (80 mL) a temperatura ambient. Després de 30 min, es va realitzar el *quench* amb aigua. La mescla resultant es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va rentar amb una solució de bicarbonat de sodi, una solució de HCl 1 M i una solució saturada de NaCl. El dissolvent es va eliminar en el rotavapor obtenint el producte acilat **70** en forma de sòlid blanc cristal·lí (7.84 g, 98%).



Sòlid blanc. Pf 111-112 ºC. (El espectre mostra dos rotàmers en proporció 3:1, major/minor) **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.57 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H, majoritari), 4.31 (br, 1H), 4.00 (m, 1H, minoritari), 2.92 (s, 3H, minor), 2.80 (s, 3H, major), 2.57 – 2.22 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 6H, major), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, minor). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 142.6, 128.8, 127.8, 127.0, 126.5, 75.6, 58.4, 27.7 (minoritari), 27.0 (majoritari), 26.8, 15.4 (minor), 14.6 (major), 9.7 (minor), 9.3 (major).

Compost 71. (1*S*,2*S*)-Pseudoefedrina alquilada

Es va afegir BuLi (1.6 M, 32.4 mL, 51.8 mmol) a una solució de diisopropilamina (7.86 mL, 55.6 mmol) i clorur de liti (7.1 g, 167.9 mmol) en THF anhidre (50 mL) a –78 ºC. Després de 5 min a aquesta temperatura, la temperatura de reacció es va deixar pujar a 0 ºC durant 30 min. Seguidament, una solució de **70** en THF (70 mL) es va afegir vida cànula a –78 ºC. La reacció es va agitar durant 1 h a –78 ºC i 10 min a 0 ºC abans d'afegir una solució del iododerivat **69** (5.68 g, 13.0 mmol) en THF (20 mL). La reacció es va agitar a temperatura ambient fins la desaparició del iododerivat. La reacció es va aturar amb una solució saturada de clorur d'amoni a 0 ºC. La fases orgànica i aquosa es van separar i la fase aquosa es va extreure amb dietil èter. Les fases orgàniques combinades es van rentar amb una solució saturada de NaCl, assecades amb MgSO4, filtrades i concentrades a baixa pressió. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna (30% AcOEt en hexans) per fornir el producte alquilat **71** (6.76 g, 98%).

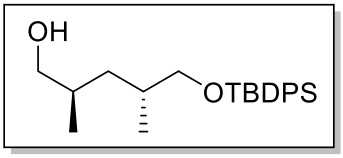


Oli incolor. **Rf** (hexà/acetat d'etil, 6:4) 0.35. **[α]$_D$**: –5.4 (c 1.12, CH_2Cl_2) (El espectre mostra dos rotàmers en proporció 5:1, major/minor) **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (m, 4H), 7.46 – 7.19 (m, 11H), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, majoritari), 4.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, minoritari), 4.37 (br, 1H, major), 4.05 – 3.95 (m, 1H, minor), 3.59 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H, minor), 3.55 – 3.49 (m, 1H, minor), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H, major), 3.35 (dd, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H, minor), 2.93 – 2.85 (m, 1H, minor), 2.88 (s, 1H, minor), 2.68 (s, 1H, major), 2.63 – 2.54 (m, 1H, major), 1.57 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C**

(100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 178.9, 142.5, 135.5, 133.8, 133.7, 129.4, 128.1, 127.5, 126.1, 76.2, 68.3, 37.1, 34.1, 33.4, 26.8, 19.2, 17.2, 17.2, 14.2.

Compost 72. (2*R*,4*R*)-5-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol

Es va afegir el complex de borà-amoníac (1.71 g, 49.9 mmol) a una dissolució de LDA (BuLi (1.6 M, 34 mL, 53.7 mmol) i diisopropilamina (7.6 mL, 53.7 mmol) en THF anhidre (40 mL) a –78 ºC) a 0 ºC. La reacció es va agitar durant 15 min a 0 ºC i 30 min a temperatura ambient. Una solució de **71** (6.635 g, 12.48 mmol) es va addicionar a 0 ºC. La reacció es va deixar agitar durant 3 h abans d'aturar-la amb una solució de NaCl saturada. Després d'extreure amb Et_2O, assecar amb sulfat de magnesi, filtrar i concentrar en el rotavapor, el cru de reacció es va purificar per columna cromatogràfica (25% AcOEt en hexans) per aconseguir el diol monoprotegit **72** (4.28 g, 93%).



Oli incolor. Rf (hexà/acetat d'etil, 6:4) 0.4. $[\alpha]_D$: -8.4 (c 1.10, CH_2Cl_2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 3.52 – 3.33 (m, 4H), 1.82 – 1.63 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H), 1.07 (2, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 134.2, 134.1, 129.7, 127.7, 69.7, 69.1, 36.9, 33.2, 33.2, 27.0, 19.5, 16.8, 16.6.

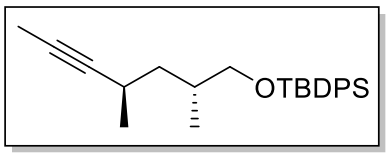
Compost 73. Dibromoalquè

Protocol d'oxidació de Swern: clorur d'oxalil anhidre (0.228 mL, 2.70 mmol) es va afegir gota a gota a una solució de dimetilsulfòxid anhidre (0.390 mL, 5.26 mmol) en diclorometà (6.5 mL) a –78 ºC. Després de 30 min, una solució de l'alcohol **72** conegut (0.500 g, 1.35 mmol) en diclorometà anhidre (6.5 mL) es va afegir a la mescla de reacció a –78 ºC. 30 min més tard, trietilamina anhidre (0.9 mL, 6.48 mmol) es va afegir a –78 ºC i la reacció es va deixar agitant a temperatura ambient durant 30 min. La reacció es va aturar amb NH_4Cl, es va extreure amb diclorometà i es va assecar amb $MgSO_4$. Les extraccions orgàniques combinades es van concentrar a pressió reduïda per aconseguir l'aldehid com a un oli en rendiment quantitatiu.

L'aldehid (1.35 mmol) i trietilamina (0.56 mL, 4.07 mmol) es van dissoldre en diclorometà (4 mL) i es va refredar a 0 ºC. En un altre matràs, CBr_4 (1.034 g, 3.12 mmol) i PPh_3 (1.67 g, 6.37 mmol) es van dissoldre en diclorometà (7 mL) i es van agitar a 0 ºC fins que la solució es va tornar de color taronja. La solució taronja es va afegir a través d'una cànula a la primera solució de l'aldehid a 0 ºC i es va agitar durant 45 min a aquesta temperatura. La reacció es va aturar amb una solució saturada de NH_4Cl, es va extreure amb dietil èter i la fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$, filtrar i concentrar. El residu es va purificar en columna cromatogràfica (5% acetat d'etil en hexans) per aconseguir el dibromoalquè **73** (0.663 g, 93% en dues etapes).

Compost 74. Alquí

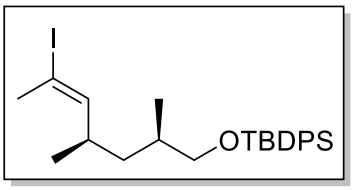
Es va afegir lentament butilliti (BuLi, 1.6 M, 2.1 mL, 3.38 mmol) a una solució del dibromoalquè **73** (0.663 g, 1.26 mmol) en THF anhidre (13 mL) a –78 ºC. Després d'una hora, es va afegir iodometà (0.78 mL, 12.6 mmol) a –78 ºC i la reacció es va deixar escalfar a temperatura ambient durant una hora. La reacció es va aturar amb una solució de NH_4Cl, es va extreure amb dietil èter i la fase orgànica es van assecar, es van filtrar i evaporar al buit. El cru es va purificar per cromatografia en columna (5% acetat d'etil en hexans) per obtenir l'alquí **74** (0.460 g, 96%).



Oli incolor. **Rf** (5% AcOEt en hexans) 0.70. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.26 (ddd, *J* = 13.3, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 135.8, 134.2, 134.2, 129.6, 129.6, 127.7, 84.3, 75.5, 68.3, 41.2, 33.8, 27.0, 23.8, 21.7, 19.5, 17.8, 3.7. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{25}H_{35}OSi^+$ $(M+H)^+$ 379.2452, trobat 379.2461. $[\alpha]_D$ = –12.1 (CH_2Cl_2, *c* 1.24).

Compost 44. Iodoalquè

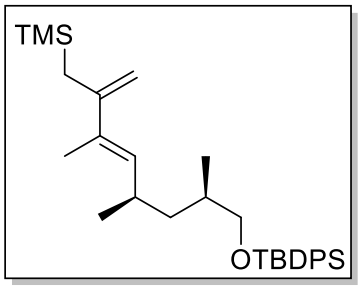
Es va afegir DIBALH (1.63 mL, 1.63 mmol) a una solució de $ZrCp_2Cl_2$ (0.47 g, 1.57 mmol) en THF anhidre (5 mL) a 0 ºC. Després de 30 min, l'alquí (0.460 g, 1.21 mmol) en THF (2 mL) es va afegir via cànula a la mescla a 0 ºC. Un cop va reaccionar l'alquí, una solució de iode (0.461 g, 1.82 mmol) en THF anhidre (2 mL) es va afegir a 0 ºC i la reacció es va deixar escalfar a temperatura ambient durant 45 min. La reacció es va concentrar al buit i el cru es va purificar per cromatografia en columna (1% AcOEt in hexanes) per obtenir el iodoalquè **44** en bon rendiment (86%, 0.526 g).



Oli incolor. **Rf** (1% AcOEt en hexans) 0.60. **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.62 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 5.92 (dq, *J* = 9.8, 1.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.03 – 0.97 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 147.8, 135.8, 135.8, 134.1, 129.7, 127.8, 127.8, 92.4, 68.4, 40.5, 33.5, 33.5, 29.9, 27.7, 27.1, 20.5, 19.5, 17.7. **HRMS** (ESI+) calculat per $C25H36IOSi^+$ $(M+H)^+$ 507.1575, trobat 507.1567. $[\alpha]_D$ = –25.5 (CH_2Cl_2, *c* 1.03).

Compost 41. Fragment sud-oest, al·lilsilà

Es va afegir gota a gota ^{t}BuLi en pentà (1.11 mL, 1.89 mmol) a una solució en agitació de (2-bromoalil)trimetilsilà (0.164 mL, 0.86 mmol) en THF anhidre (3 mL) a –78 ºC. Després de 20 min, la solució resultant es va afegir gota a gota via cànula a una suspensió de $ZnCl_2$ anhidre (0.117 g, 0.86 mmol) en THF (5 mL) i la mescla de reacció es va deixar a temperatura ambient durant 30 min. La solució de l'organozinc es va afegir lentament via cànula a una solució del iodoalquè (0.291 g, 0.572 mmol) i $Pd(PPh_3)_4$ (66 mg, 0.057 mmol) en THF anhidre (3 mL) preparat en un matràs prèviament assecat en atmosfera d'argó. Després d'agitar durant 20 min a temperatura ambient, la mescla es va aturar amb una solució tampó (pH=7). Les fases es van separar i la fase aquosa es va extreure amb Et_2O. Les fraccions orgàniques combinades es van rentar amb aigua, es van assecar amb $MgSO_4$ i es van concentrar. El cru es va purificar per columna cromatogràfica (hexans/acetat d'etil, 99:1) per aconseguir l'alilsilà **41** (248 mg, 88%).

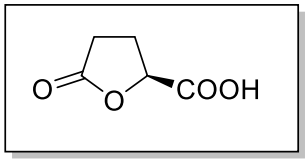


Oli incolor. **Rf** (1% acetat d'etil en hexans) 0.60. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 4H), 7.46–7.33 (m, 6H), 5.29 (d, *J* = 8.8, 1H), 4.86 (d, *J* = 1.7, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 5.1, 1H), 3.43 (dd, *J* = 9.7, 6.1, 1H), 2.55–2.43 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 2.8, 2H), 1.70 (d, *J* = 0.8, 3H), 1.69–1.65 (m, 1H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.12–1.06 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6, 3H), –0.02 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 147.5, 135.8, 135.2, 134.2, 133.2, 129.6, 127.7, 108.3, 68.7, 41.2, 33.6, 30.6, 27.0, 24.1, 20.9, 19.5, 17.6, 14.4, –0.9. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{31}H_{49}OSi_2^+$ $(M+H)^+$ 493.3316, trobat 493.3329. $[\alpha]_D$ = –12.2 (CH_2Cl_2, *c* 0.85).

2.1.2. Fragment nord-est

Àcid (2*S*)-tetrahidrofuran-5-ona-2-carboxílic

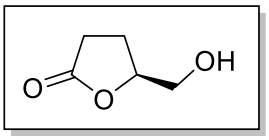
Es va afegir lentament una solució de $NaNO_2$ (35.2 g, 510 mmol) en aigua (75 mL) a una solució d'àcid L-glutàmic (50 g, 340 mmol) en aigua (150 mL) i àcid clorhídric concentrat (70 mL) a 0 ºC. Un cop acabada l'addició, la solució es va agitar durant 15 h a temperatura ambient. L'aigua es va eliminar a baixa pressió al rotavapor, el residu resultant es va digerir amb dietil èter (500 mL) i la mescla resultant es va filtrar. La fase etèria es va concentrar a baixa pressió i el cru resultant es va recristal·litzar en diclorometà obtenint l'àcid (2*S*)-tetrahidrofuran-5-ona-2-carboxílic (38.3 g, 86%) com a un sòlid blanc.



Sòlid blanc. Pf 68–72 ºC. **Rf** (CH_2CL_2/MeOH 90:10): 0.16. $[\alpha]_D$: +15.3 (c 2.00, EtOH). **RMN de ^{1}H** (300 MHz, DMSO-d6): δ 4.96 (dt, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.16 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, DMSO-d_6): δ 175.8, 174.7, 75.1, 26.6, 25.8.

(5*S*)-Hidroximetil-tetrahidrofuran-5-ona.

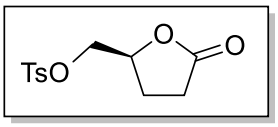
L'àcid (2*S*)-tetrahidrofuran-5-ona-2-carboxílic (38 g, 292 mmol) es va dissoldre en THF (300 mL). Una solució de $BH_3 \cdot SMe_2$ (2 M en THF, 175 mL, 350 mmol) es va afegir gota a gota a la solució durant 2 h a 0 ºC. La solució es va agitar durant dos hores més a temperatura ambient i la reacció es va aturar amb l'addició de metanol (120 mL). El dissolvent es va eliminar en el rotavapor i el cru es va purificar per cromatografia en columna (30% d'acetat d'etil en hexans, i després CH_2Cl_2/MeOH 90:10) per a aconseguir el (5*S*)-hidroximetil-tetrahidrofuran-5-ona, (*S*)-**47** (32.1 g, 95%, 83% en dues etapes).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2/MeOH 90:10): 0.5. **$[\alpha]_D$**: +37.8 (c 1.00, EtOH). **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.62 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.30–2.12 (m, 2H**). RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 177.8, 80.8, 64.0, 28.5, 23.1.

Compost 48. Tosil-lactona

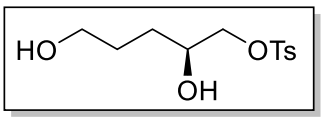
A una solució de la lactona (*S*)-**47** (11 g, 94.83 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (9 mL) i piridina (18 mL), sota atmosfera de nitrogen, es va afegir clorur de 4-toluensulfonil (TsCl, 21.7 g, 113.8 mmol). La reacció es va deixar agitant durant 12 h a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent a baixa pressió i el cru es va purificar per columna cromatogràfica (50% AcOEt en hexans) obtenint el compost **48** quantitativament, com a un sòlid blanc-groguenc.



Sòlid groguenc. Pf 81–82 ºC. **Rf** (hexà/acetat d'etil, 5:5) 0.5. **[α]$_D$**: +44.2 (c 1.00, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.69 (ddt, *J* = 7.7, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (dddd, *J* = 13.1, 9.8, 7.8, 6.5 Hz, 1H), 2.13 (dddd, *J* = 13.5, 10.1, 7.3, 6.2 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 145.6, 132.4, 130.2, 128.1, 76.5, 70.0, 28.0, 23.7, 21.8.

Compost 49. Diol

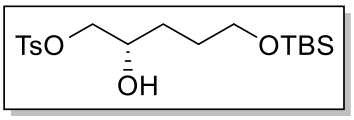
DIBALH (1 M, 45 mL, 45 mmol) es va afegir a una solució de la tosil-lactona **48** (3.65 g, 13.5 mmol) en THF anhidre (70 mL) a –78 ºC. La temperatura de reacció es va deixar pujar a temperatura ambient i es va agitar la reacció durant 2 h. La reacció es va aturar amb l'addició de metanol (45 mL) a –78 ºC i es va eliminar el dissolvent al rotavapor. El cru es va purificar per columna cromatogràfica (2% metanol en diclorometà) obtenint el diol desitjat **49** (3.262 g, 88%).



Oli incolor. **Rf** (5% MeOH en CH_2Cl_2) 0.33. **[α]$_D$**: +3.3 (c 1.05, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 132.7, 130.1, 128.1, 73.8, 69.3, 62.6, 30.0, 28.6, 21.8.

Compost 50. Diol monoprotegit

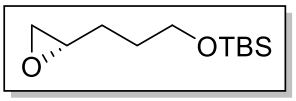
Es va dissoldre el diol **49** (3.26 g, 11.88 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (60 mL) i es van afegir DMAP (0.050 g, 0.41 mmol), TBSCl (1.98 g, 12.47 mmol) i NEt_3 (1.8 mL, 13.07 mmol) a la solució. La reacció es va agitar durant 2 h i es va aturar amb una solució saturada de NH_4Cl. La mescla es va extreure amb diclorometà i les fases orgàniques combinades es van assecar amb MgSO4, filtrar i es va eliminar el dissolvent. El cru resultant es va purificar per columna cromatogràfica (2% metanol en diclorometà) per obtenir el diol monoprotegit amb TBS, **50** (4.33 g, 94%).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2) 0.2. **$[\alpha]_D$**: +2.5 (c 1.06, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 145.0, 133.0, 130.0, 128.1, 73.7, 69.2, 63.4, 30.7, 28.7, 26.0, 21.8, 18.4, -5.3.

Compost 51. Epòxid

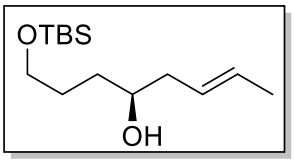
Es va afegir NaH (60 %, 0.668 g, 16.70 mmol) a una solució de l'alcohol **50** (4.325 g, 11.13 mmol) en THF anhidre (40 mL) a 0 ºC. La reacció es va deixar agitar a temperatura ambient durant 2 h i, després, es va aturar amb una solució tampó (pH 7). Es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va rentar amb una solució saturada de NaCl. La fase orgànica es va assecar amb sulfat de magnesi, filtrar i es va eliminar el dissolvent a baixa pressió obtenint el epòxid **51** desitjat de forma quantitativa (2.41 g).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2) 0.6. **$[\alpha]_D$**: -4.8 (c 0.98, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.71 – 3.57 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 4.9, 4.1 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 62.8, 52.4, 47.3, 29.3, 29.2, 26.1, 18.5, –5.2.

Compost 53. Alcohol secundari

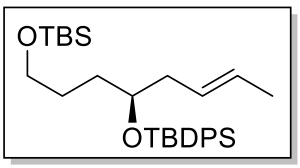
Es va afegir lentament (*E*)-1-Bromo-1-propè (5 g, 41.33 mmol) a una suspensió de liti granulat (2.87 g, 413.3 mmol) en dietil èter anhidre (35 mL) a 0 ºC. Després d'agitar durant 1 h a 0 ºC, la solució resultant es va afegir via cànula a una suspensió de CuCN (1.85 g, 20.66 mmol) en THF anhidre (10 mL) a –78 ºC i es va agitar durant 30 min. Una solució de l'epòxid **51** (2.98 g, 13.77 mmol) en Et_2O (35 mL) es va afegir a la reacció a –78 ºC. La reacció es va agitar 1 h a –78 ºC i 1 h a 0 ºC. Es va afegir una solució de NH_4Cl per aturar la reacció i la mescla resultant es va extreure amb dietil èter. La fase etèria es va assecar amb sulfat de magnesi, es va filtrar i es va concentrar al buit. La purificació es va realitzar per cromatografia en columna (CH_2Cl_2) per aconseguir l'alcohol **53** en bons rendiments (2.874 g, 81%).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2) 0.2. **[α]$_D$**: –3.6 (c 1.00, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.50 – 5.25 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 4H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), –0.00 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 128.6, 127.5, 71.1, 63.6, 40.9, 33.9, 29.3, 26.1, 18.5, 18.2, –5.2.

Compost 54. Diol diprotegit

A una solució de l'alcohol **53** (2.874 g, 11.25 mmol), imidazol (1.91 g, 28.12 mmol) i DMAP (0.069 g, 0.56 mmol) en diclorometà anhidre (50 mL) es va afegir TBDPSCl (4.5 mL, 16.9 mmol) a temperatura ambient. La reacció s'agita durant 1 h abans d'aturar-la amb una solució saturada de NH_4Cl. La mescla resultant es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va assecar ($MgSO_4$), filtrar i concentrar al buit. El cru resultant es va purificar per columna cromatogràfica (5% Et_2O en hexans) per obtenir el diol protegit **54** (5.1 g, 92%).

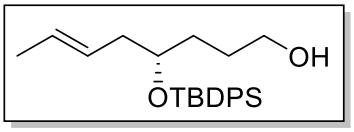


Oli incolor. **Rf** (5% Et_2O en hexans) 0.5. **[α]$_D$**: –9.9 (c 0.99, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (m, 4H), 7.45 – 7.32 (m, 6H), 5.35 – 5.22 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.00 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6

MHz, $CDCl_3$) δ 136.0, 135.9, 134.7, 129.4, 127.4, 127.3, 127.2, 73.0, 63.3, 39.8, 32.2, 28.1, 27.1, 25.9, 19.4, 18.0, -5.3.

Compost 55. Alcohol primari

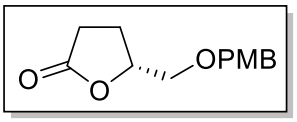
Es va afegir CSA (2.59 g, 11.14 mmol) a una solució de l'alcohol protegit **54** (5.00 g, 10.13 mmol) en MeOH-CH_2Cl_2 (30 mL – 30 mL) a –10 ºC. La reacció es va agitar durant 20 min i es va aturar amb una solució saturada de $NaHCO_3$. La solució es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica resultant es va rentar amb $NaHCO_3$ i salmorra, es va assecar (Na_2SO_4), filtrar i eliminar el dissolvent en el rotavapor. El cru resultant es va purificar per columna cromatogràfica (CH_2Cl_2) per obtenir el alcohol primari **55** (3.646 g, 94%).



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2) 0.4. **[α]$_D$**: -10.4 (c 1.15, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 4H), 7.46 – 7.34 (m, 6H), 5.35 – 5.24 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.58 (dd, *J* = 5.7, 0.8 Hz, 3H), 1.57 – 1.33 (m, 4H), 1.07 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 136.1, 136.1, 134.6, 134.5, 129.7, 129.7, 127.7, 127.6, 127.3, 73.1, 63.3, 39.8, 32.3, 28.0, 27.2, 19.5, 18.2.

Compost 56. Butirolactona

Es va afegir NaH (1.03 g, 25.86 mmol) a una solució de la butirolactona (*R*)-**47** (2.00 g, 17.24 mmol) en DMF (7 mL) i THF (5 mL) anhidres. PMBCl (3.55 mL, 26.2 mmol) es va afegir gota a gota a la solució i la reacció es va agitar a temperatura ambient durant una nit. La reacció es va aturar afegint una solució tampó (pH 7) i es va extreure amb diclorometà. La fase orgànica es va assecar ($MgSO_4$), filtrar i es va eliminar el dissolvent a baixa pressió. El cru es va purificar per columna cromatogràfica (1% de MeOH en CH_2Cl_2) per a obtenir la lactona protegida **56** (3.68 g, 89%).

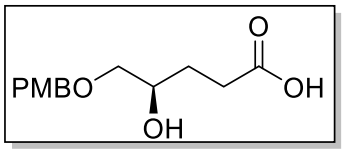


Oli incolor. **Rf** (1% MeOH en CH_2Cl_2) 0.3. **[α]$_D$**: -12.5 (c 0.99, $CHCl_3$). **RMN de ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (dddd, *J* = 7.7, 5.9, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 2.27 (dddd, *J*

= 12.7, 9.8, 7.7, 6.8 Hz, 1H), 2.10 (dddd, *J* = 12.9, 10.1, 6.9, 5.9 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 159.3, 129.8, 129.2, 113.8, 79.0, 73.2, 71.2, 55.2, 28.3, 24.1.

Compost 57. Hidroxiàcid

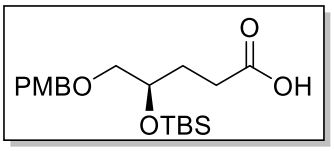
La lactona protegida **56** (3.43 g, 14.55 mmol) i KOH (2.87 g, 43.65 mmol) es va escalfar a reflux de metanol (100 mL) durant una nit. La reacció es va portar a temperatura ambient i es va eliminar el dissolvent a baixa pressió. El cru resultant es va diluir en aigua/gel i es va afegir HCl (2 M) fins arribar a pH 5 i es va extreure amb acetat d'etil a 0 ºC. La fase orgànica es assecar amb sulfat de sodi, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent en el rotavapor. El cru resultant (87% de conversió per RMN de ^{1}H, 13% de material de partida) es va purificar en columna cromatogràfica (10% metanol en diclorometà) obtenint l'hidroxiàcid **57**.



Oli incolor. **Rf** (10% MeOH en CH_2Cl_2) 0.3. **$[\alpha]_D$**: -12.3 (c 1.05, CH_2Cl_2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 159.3, 129.8, 129.4, 113.8, 73.8, 73.0, 69.5, 55.2, 30.1, 27.8.

Compost 58. Hidroxiàcid protegit amb TBS

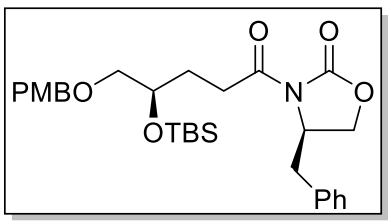
Es va afegir TBSCl (4.84 g, 30.5 mmol) a una solució de l'hidroxiàcid **57** (3.69 g, 30.52 mmol) i imidazol (3.96 g, 58.1 mmol) en diclorometà anhidre (75 mL) a temperatura ambient. La reacció es va agitar durant 4 h i, després, la solució es va filtrar emprant celite i es va eliminar el dissolvent a baixa pressió. El cru resultant es va dissoldre en metanol/THF (40 mL, 3:1), es va afegir K_2CO_3 (1 g) i la solució es va agitar vigorosament durant 1 h. HCl (2 M) es va afegir a la reacció i, a pH 4, es va extreure amb acetat d'etil. Les fases orgàniques combinades es van assecar (sulfat de sodi), concentrar i purificar en columna cromatogràfica (40% acetat d'etil en hexans) per tal d'obtenir l'hidroxiàcid protegit **58** (3.80 g, 71% en dues etapes).



Oli incolor. **Rf** (30% AcOEt en hexans) 0.3. $[\alpha]_D$: –13.6 (c 1.03, CH_2Cl_2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 179.3, 159.3, 130.4, 129.4, 113. 9, 73.9, 73.1, 70.3, 55.4, 29.5, 26.0, 18.2, –4.3, –4.7.

Compost 45. Producte acilat d'Evans

Trietilamina (1.08 mL, 7.76 mmol) i clorur de pivaloïl (0.87 mL, 7.08 mmol) es van afegir a una solució de l'àcid **58** (2.486 g, 6.75 mmol) en THF anhidre (45 mL) a 0 ºC. Després de 2 h d'agitació, es va filtrar el precipitat blanc i la solució es va portar a –78 ºC. En un altre matràs, es va afegir BuLi (1.5 M, 5.4 mL, 8.1 mmol) a una solució de l'oxazolidinona d'Evans no-natural (1.38 g, 7.76 mmol) en THF anhidre (17 mL) a –78 ºC i la reacció es va agitar durant 30 min. La solució de reactiu d'Evans es va afegir, llavors, a la primera reacció gota a gota via cànula a –78 ºC. Després de 2 h a aquesta temperatura, la reacció es va aturar amb una solució tampó de pH 7 i es va extreure amb acetat d'etil. La fase orgànica es va rentar amb una solució saturada de NaCl, assecar ($MgSO_4$), filtrar i concentrar al buit. El cru es va purificar en columna cromatogràfica (20% acetat d'etil en hexans) obtenint el producte acilat d'Evans **45** (3.07 g, 86%).

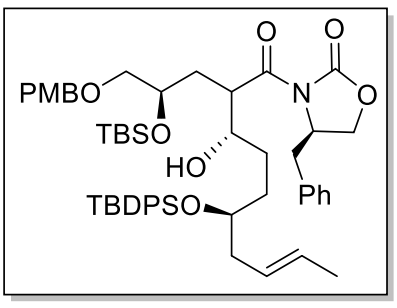


Oli groc. **Rf** (30% AcOEt en hexans) 0.4. $[\alpha]_D$: -14.1 (c 1.05, CH_2Cl_2). **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (dt, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 2H), 2.73 (dd, *J* = 13.3, 9.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 159.3, 153.5, 135.5, 130.6, 129.6, 129.4, 129.1, 127.5, 113.9, 74.4, 73.1, 70.5, 66.3, 55.4, 55.3, 38.1, 31.7, 29.1, 26.0, 18.3, –4.3, –4.7.

Compost 59. Reacció aldòlica de titani. Aldol

Protocol d'oxidació de Swern: es va afegir gota a gota DMSO anhidre (0.075 mL, 1.01 mmol) a una solució de clorur d'oxalil ($(COCl)_2$, 0.044 mL, 0.52 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) a –78 ºC. Després de 5 min, es va afegir l'alcohol **55** (0.100 g, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a –78 ºC i es va deixar reaccionar durant 30 min. Seguidament, es va afegir NEt_3 (0.173 mL, 1.25 mmol) a la solució a –78 ºC i es va deixar reaccionar 30 min abans de pujar la temperatura a temperatura ambient. La reacció s'atura amb l'addició de una solució tampó a pH 7 i es va extreure amb diclorometà. La fase orgànica es va rentar amb aigua i una solució de NaCl. La fase orgànica es va assecar, filtrar i concentrar al buit. L'aldehid **46** aïllat es va obtenir quantitativament i es va emprar en la reacció aldòlica següent sense cap més purificació.

Procediment de la reacció aldòlica de titani: (–)-esparteïna (0.473 mL, 2.06 mmol) es va afegir a una solució de producte acilat **45** (1.086 g, 2.06 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a –78 ºC en atmosfera de argó. $TiCl_4$ (0.248 mL, 2.27 mmol) es va afegir, llavors, gota a gota a la solució anterior (la solució es va tornar de color vermell fosc) i, després, es va afegit diisopropiletilamina anhidre (0.54 mL, 3.1 mmol) a –78 ºC. La reacció es va agitar a aquesta temperatura durant 10 min i, després, es va pujar la reacció a 0 ºC durant 60 min. Seguidament, es va refredar la solució a –78 ºC i es va afegir l'aldehid (1.00 g, 2.62 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL) gota a gota via cànula. La reacció es va seguir per cromatografia en capa prima i, després de 10 min a –78 ºC, la reacció es va pujar a temperatura ambient per aturar-la amb una solució de clorur d'amoni. La extracció es va dur a terme amb diclorometà i la fase orgànica es va assecar amb $MgSO_4$, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent en el rotavapor. El cru es va purificar en columna cromatogràfica (20% acetat d'etil en hexans) obtenint el aldol desitjat **59** (1.00 g, 54%).

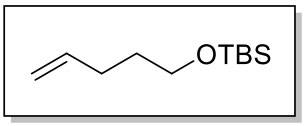


Oli incolor. **Rf** (20% AcOEt en hexans) 0.2. **$[\alpha]_D$**: -11.4 (c 1.05, $CHCl_3$). **IR** (film): ν 3069, 2928, 2855, 1780, 1695. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.42 – 7.31 (m, 8H), 7.29 – 7.20 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.33 – 5.18 (m, 2H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 3H), 2.54 (dd, *J* = 13.1, 10.7 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 13.6, 9.9, 3.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 159.3, 153.6, 136.1, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 127.6, 113.9, 74.8, 73.7, 73.5, 70.1, 66.2, 56.2, 55.4, 45.2, 40.1, 38.2, 32.5, 31.5, 29.9, 27.3, 26.1, 25.9, 19.6, 18.3, 18.2, –3.8, –4.5.

Resolució cinètica hidrolítica (HKR)

Es va afegir TBSCl (6.64 g, 41.9 mmol) a una solució de 4-penten-1-ol (3.6 mL, 34.9 mmol) i imidazol (4.75 g, 69.8 mmol) CH_2Cl_2 anhidre (80 mL) a temperatura ambient. La reacció es va agitar durant 1 hora i es va aturar amb una solució de NH_4Cl saturada. La solució es va extreure amb diclorometà i la fase orgànica es va assecar, filtrar i concentrar al buit. El cru es va purificar en columna cromatogràfica (CH_2Cl_2) per obtenir l'alcohol protegit **52** en rendiment quantitatiu.



Oli incolor. **Rf** (CH_2Cl_2) 0.9. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 17.1, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J* = 10.2, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

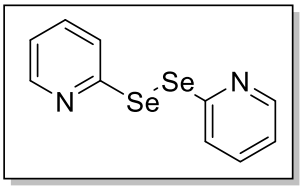
*m*CPBA (9.03 g, 52.3 mmol) es va afegir a una solució de pentenol **52** protegit (6.99 g, 34.9 mmol) en diclorometà (150 mL) a 0 ºC i la reacció es va deixar agitant a temperatura ambient durant 15 h. La solució es va aturar amb una solució de bicarbonat de sodi saturada i es va decantar. La fase orgànica es va assecar, filtrar i concentrar al buit. El cru es va purificar en columna cromatogràfica (diclorometà) per a obtenir l'epòxid **51** racèmic (7.01 g, 93%).

Preparació del catalitzador: es va agitar (*S,S*)-(salen)-Co(II) (100 mg, 0.166 mmol) en presència d'àcid *p*-toluensulfonic (32 mg, 0.166 mmol) en diclorometà (1.6 mL) en un vial obert a l'aire durant 40 min. El dissolvent es va eliminar al buit i el cru es va agitar en pentà. El sòlid en suspensió es va filtrar i es va rentar amb pentà fred obtenint un sòlic verd cristal·lí quantitativament.

Procediment de la reacció de resolució cinètica: es va afegir (*S,S*)-(salen)-Co(III)-OTs (91 mg, 0.116 mmol) a una solució de **51** racèmic (4.99 g, 23.1 mmol), aigua (0.23 mL, 12.8 mmol) i THF sec (0.23 mL) a 0 ºC i es va deixar reaccionar a temperatura ambient durant 16 h. La reacció es va aturar amb l'addició de Na_2SO_4 i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (5% acetat d'etil en hexans) obtenint l'epòxid **51** enantiomèricament pur (1.58 g, 32%).

Diselenur de di-2-piridil, PySeSePy, $(PySe)_2$

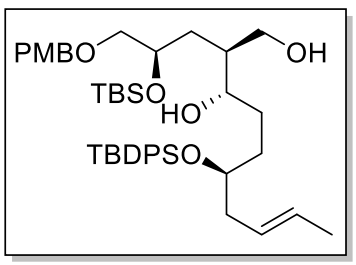
Es va afegir una solució de seleni (6.00 g, 76.0 mmol) en etanol absolut (20 mL) a una solució de $NaBH_4$ (3.48 g, 92.0 mmol) en etanol (10 mL) a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 30 min. 2-bromopiridina (7.2 mL, 75.5 mmol) es va afegir, llavors, a la mescla inicial i la reacció es va escalfar a reflux durant 3 h. La reacció es va deixar refredar i es va filtrar obtenint el diselenur de di-2-piridil (3.33 g, 30%) com a un precipitat cristal·lí de color marró.



Sòlid cristal·lí marró. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H).

Compost 60. Diol provinent de l'aldol

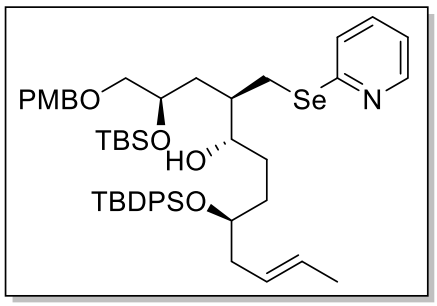
Es va afegir $LiBH_4$ (solució 2 M en THF, 0.14 mL, 0.28 mmol) a una solució a –20 ºC de l'aldol **59** (206 mg, 0.227 mmol) i etanol (16 μL, 0.27 mmol) en dietil èter anhidre (4 mL) sota atmosfera de N_2. La mescla de reacció es va agitar durant 1 h a –10 ºC abans d'aturar la reacció amb una solució de $NaHCO_3$ i extreure amb Et_2O. Les extraccions combinades es van rentar amb aigua i NaCl aquos, assecar amb $MgSO_4$, filtrar i concentrar a baixa pressió. El producte es va purificar en columna cromatogràfica (hexans/acetat d'etil, 70:30) obtenint el diol **60** en excel·lents rendiments (161 mg, 96%).



Oli incolor. **Rf** (30% acetat d'etil en hexans) 0.37. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.67 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 6H), 7.24 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.28 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80–3.71 (m, 2H), 3.64–3.60 (m, 2H), 3.40 (dd, *J* = 9.5, 5.7, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.5, 5.9, 1H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.63–1.35 (m, 6H), 1.57 (d, 4.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 136.1, 136.0, 134.6, 130.3, 129.7, 129.6, 129.4, 129.1, 127.6, 127.6, 127.4, 113.9, 76.0, 74.5, 73.3, 73.1, 69.7, 65.1, 55.4, 40.5, 39.9, 32.5, 30.3, 29.2, 27.2, 26.0, 19.5, 18.3, 18.1, –4.1, –4.7. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{43}H_{66}NaO_6Si_2^+$ $(M+Na)^+$ 757.4290, trobat 757.4288. **$[\alpha]_D$** = +4.6 (CH_2Cl_2, *c* 0.85).

Compost 61. Derivat de seleni

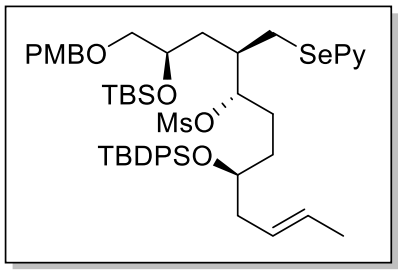
A una solució del diol **60** (0.120 g, 0.163 mmol) en THF anhidre (12 mL) es va afegir trimetilfosfina (1 M en THF (o toluè), 0.83 mL, 0.83 mmol) i diseleniur de piridil ($(PySe)_2$, 0.065 g, 0.223 mmol) a 0 ºC. Una hora més tard, la reacció es va diluir amb aigua i la reacció es va extreure amb dietil èter. Les fases orgàniques combinades es van rentar amb una solució saturada de NaCl, es van assecar amb $MgSO_4$ i es va concentrar al buit. La mescla de reacció es va purificar en columna cromatogràfica (hexans/acetat d'etil, 80:20) obtenint 0.119 g (83%) del derivat de seleni **61**.



Oli groc. **Rf** (30% AcOEt en hexans) 0.48. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.35 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 0.9, 1H), 7.67-7.62 (m, 4H), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.9, 1H), 7.40-7.29 (m, 7H), 7.24 (m, 2H), 7.03 (ddd, 7.2, 5.0, 1.2, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.25 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.73 (quint, *J* = 5.9, 1H), 3.38 (dd, *J* = 9.5, 5.8, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.21 (dd, *J* = 13.3, 4.2, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.66-1.33 (m, 6H), 1.53 (dd, *J* = 3.4, 1.1, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 159.2, 156.6, 150.0, 136.2, 136.1, 136.1, 134.9, 134.7, 130.6, 129.5, 129.5, 129.4, 127.6, 127.5, 127.3, 125.9, 120.5, 113.9, 75.6, 73.5, 73.1, 71.3, 69.6, 55.4, 53.6, 40.5, 39.8, 33.4, 33.0, 29.0, 28.0, 27.2, 26.1, 19.5, 18.3, 18.2, –3.8, –4.6. **HRMS** (FAB) calculat per $C_{48}H_{70}NO_5SeSi_2$ ($M+H^+$) 876.3952, trobat 876.3964. **$[\alpha]_D$** = –6.2 (CH_2Cl_2, *c* 1.02).

Compost 62. Derivat de seleni

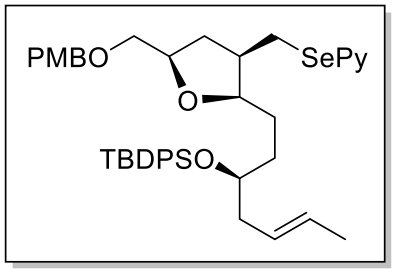
A una solució de l'alcohol **61** (0.700 g, 0.796 mmol) en piridina anhidre (5 mL) es va afegir clorur de mesil (MsCl, 0.246 mL, 3.18 mmol) a 0 ºC sota atmosfera N_2. La mescla es va agitar durant 5 h a temperatura ambient i la piridina es va eliminar a baixa pressió. El residu es va purificar en columna cromatogràfica de sílica gel (20% acetat d'etil en hexans) per aconseguir 731 mg (96%) del mesiloxi derivat **62**.



Oli incolor. **Rf** (30% AcOEt en hexans) 0.5. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.40 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.8, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.44–7.29 (m, 8H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 1.0, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.28 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.01 (quint, *J* = 5.6, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (quint, *J* = 5.3, 1H), 3.43–3.35 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.63–1.49 (m, 5H), 1.57 (d, *J* = 4.9, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 159.2, 155.1, 150.0, 136.0, 136.0, 136.0, 134.5, 134.4, 130.5, 129.7, 129.6, 129.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.0, 125.6, 120.4, 113.8, 86.5, 75.0, 73.0, 72.9, 69.2, 55.4, 39.9, 38.8, 38.5, 35.2, 31.9, 27.3, 27.2, 27.1, 26.5, 26.1, 19.5, 18.2, 18.2, –4.0, –4.6.

Compost 63. Anell de THF

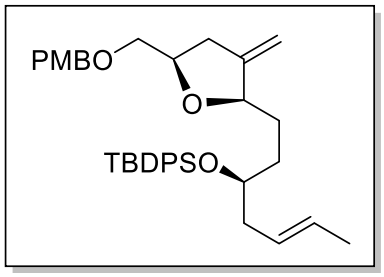
Una solució del mesiloxi **62** (222 mg, 0.23 mmol) en THF anhidre (4.1 mL) es va refredar a 0 ºC i es va afegir TBAF·3H_2O (110 mg, 0.35 mmol) sota atmosfera de N_2. La mescla es va agitar a 4 ºC durant 40 h. Es va eliminar part del dissolvent a baixa pressió i el cru es va purificar en cromatografia en columna (20% AcOEt en hexans) per obtenir 159 mg (93%) del compost **63** com a un oli de color groc pàl·lid.



Rf (20% AcOEt en hexans) 0.4. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.37 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.38 (m, 7H), 7.26 (m, 3H), 6.99 (ddd, *J* = 7.2, 4.9, 1.0, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79–3.71 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.25 (dd, *J* = 11.9, 4.9, 1H), 2.92 (t, *J* = 11.3, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.23–2.10 (m, 3H), 1.75–1.43 (m, 5H), 1.56 (m, 3H), 1.06 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 159.2, 155.4, 150.1, 136.1, 136.1, 135.9, 134.8, 134.6, 130.6, 129.6, 129.6, 129.4, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 125.5, 120.3, 113.8, 82.5, 77.3, 73.5, 73.1, 73.1, 55.4, 41.7, 40.3, 35.0, 33.1, 27.2, 26.8, 26.6, 19.6, 18.2. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{42}H_{54}NO_4SeSi$ $(M+H)^+$ 744.2982, trobat 744.2980. **$[\alpha]_D$** = –9.8 (CH_2Cl_2, *c* 1.07).

Compost 64. Metilè exocíclic

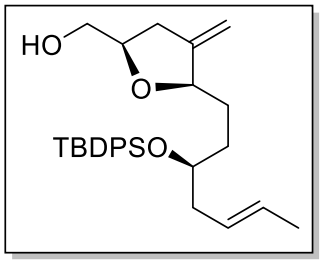
A una solució de 305 mg (0.41 mmol) de **63** en CH_2Cl_2 (2 mL) es van afegir 0.54 g (1.23 mmol) de periodinà de Dess–Martin (DMP) a 0 ºC. Després d'agitar durant 1 h a temperatura ambient, la mescla de es va agitar vigorosament amb una solució de Na_2CO_3 i es va seguir l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima (20% acetat d'etil en hexans). El producte de reacció es va extreure amb diclorometà, es va assecar amb $MgSO_4$ i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru es va purificar en cromatografia en columna (20% AcOEt en hexans) per donar el producte **64** amb el metilè exocíclic (221 mg, 86%) com a un oli incolor.



Rf (20% AcOEt en hexans) 0.45. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.25 (d, *J* = 8.6, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6, 2H), 5.28 (m, 2H), 4.89 (brs, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 15.6, 6.0, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 3.9, 3H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 159.3, 151.1, 136.1, 136.1, 134.7, 130.5, 129.5, 129.5, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4, 113.9, 104.6, 81.4, 77.4, 73.5, 73.2, 72.4, 55.4, 40.0, 36.5, 31.9, 30.8, 27.2, 19.6, 18.2. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{37}H_{49}O_4Si$ $(M+H)^+$ 585.3395, trobat 585.3408. $[\alpha]_D$ = –6.5 (CH_2Cl_2, *c* 1.03).

Compost 65. Alcohol primari

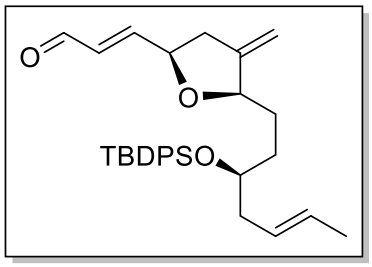
A una solució de 557 mg (0.952 mmol) de l'alcohol protegit amb PMB, **64**, en CH_2Cl_2-H_2O (10:1, 10 mL) es va afegir 108 mg de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ, 0.476 mmol, 0.5 equiv) a 0 ºC i, després de 30 min, es van afegir 108 mg més de DDQ (0.476 mmol). La reacció es va agitar durant 2 h a 0 ºC, es va extreure amb diclorometà, es va assecar amb $MgSO_4$ i el dissolvent es va eliminar a baixa pressió. El cru es va purificar en cromatografia en columna (20% AcOEt en hexans) per aconseguir 385 mg (86%) de l'alcohol **65** com a un oli incolor.



Rf (20% AcOEt en hexans) 0.28. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.67 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 6H), 5.31 (m, 2H), 4.92 (brs, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.6, 6.2, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.80–1.45 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 4.5, 3H), 1.05 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 151.1, 136.1, 136.1, 134.7, 129.6, 129.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 104.9, 81.4, 78.2, 73.3, 64.5, 40.0, 34.6, 31.9, 30.8, 27.2, 19.5, 18.2. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{29}H_{41}O_3Si$ $(M+H)^+$ 465.2819, trobat 465.2831. **$[\alpha]_D$** = –9.5 (CH_2Cl_2, *c* 1.03).

Compost 42. Fragment nord-est, aldehid conjugat

Protocol d'oxidació de Swern: a una solució de $(COCl)_2$ (0.098 mL, 1.162 mmol) en diclorometà anhidre (3 mL) es va afegir dimetilsulfòxid anhidre (0.168 mL, 2.27 mmol) a –78 ºC durant 30 min. L'alcohol **65** (0.270 g, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) es va afegir gota a gota via cànula i la mescla de reacció es va agitar durant 30 min a –78 ºC. Et_3N anhidre (0.4 mL, 2.79 mmol) es va afegir a –78 ºC i la reacció es va escalfar a temperatura ambient durant 30 min. La reacció es va aturar amb NH_4Cl, es va extreure amb diclorometà i es va assecar amb $MgSO_4$. Les fraccions orgàniques combinades es van concentrar a baixa pressió per fornir l'aldehid com a un oli groguenc. El cru es va dissoldre directament en diclorometà anhidre (5 mL) i es va afegir (trifenilfosforanilidè)acetaldehid (0.266 g, 0.875 mmol) i la reacció es va agitar durant 2 h a temperatura ambient. La mescla es va concentrar i es va purificar en columna cromatogràfica (20% d'acetat d'etil en hexans) per a aconseguir l'aldehid **42** (239 mg, 84% en dues etapes) com a un oli incolor.



Rf (20% AcOEt en hexans) 0.30. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.55 (d, J = 7.9, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 6.76 (dd, *J* = 15.7, 5.1, 1H), 6.27 (ddd, *J* = 15.7, 7.9, 1.3, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.96 (dt, *J* = 2.5, 1.7, 1H), 4.75 (dt, *J* = 2.9, 1.9, 1H), 4.53 (dddd, *J* = 9.9, 6.4, 5.1, 1.4, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 15.6, 6.3, 1H), 2.32 (dddd, *J* = 15.1, 9.9, 2.6, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 4.5, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 193.6, 155.6, 149.8, 136.1, 136.1, 134.7, 134.6,

131.4, 129.6, 127.7, 127.6, 127.6, 127.3, 105.5, 81.7, 76.6, 73.3, 40.0, 39.3, 31.8, 30.8, 27.2, 19.6, 18.2. **HRMS** (FAB) calculat per $C_{31}H_{41}O_3Si$ $(M+H)^+$ 489.2819, trobat 489.2834. $\mathbf{[\alpha]_D}$ = –8.5 (CH_2Cl_2, *c* 0.93).

2.1.3. Unió dels fragments. Endgame

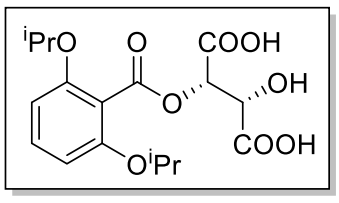
Compost 78. Derivat de l'àcid tartàric

Una solució de l'àcid 2,6-dihidroxibenzoic (10.0 g, 64.9 mmol), K_2CO_3 (27 g, 194.8 mmol), NaI (0.97 g, 6.5 mmol) i 2-bromopropà (21 mL, 220.8 mmol) en dimetilformamida anhidre (50 mL) es va escalfar a 60 ºC durant 3 dies. El dissolvent es va eliminar a baixa pressió i el cru resultant es va triturar amb dietil èter/aigua. La fase etèria es va assecar ($MgSO_4$) i concentrar al buit (9.05 g de cru).

Una solució de 2,6-diisopropoxibenzoat d'isopropil, **75** (9.05 g, 32.1 mmol), KOH (4.7 g, 83.6 mmol) en butanol/aigua (3:1, 50 mL) es va escalfar a reflux durant 18 h. La mescla es va diluir amb dietil èter i aigua a pH bàsic i es van separar les fases. La fase aquosa es va acidificar amb HCl (pH 1) i es va extreure amb Et_2O. La fase etèria es va concentrar i el cru resultant es va recristal·litzar en etanol. El sòlid precipitat es va filtrar i rentar amb hexà fred obtenint l'àcid 2,6-diisopropoxibenzoic, **76** (2.40 g, 15% en dues etapes).

Anhídrid de l'àcid trifluoroacètic (TFAA, 0.45 mL, 3.18 mmol) es va afegir gota a gota a una solució de l'àcid 2,6-diisopropoxibenzoic (0.72 g, 3.0 mmol) i (*2S,3S*)-dibenziltartrat (1.00 g, 3.0 mmol) en toluè anhidre (15 mL) a temperatura ambient. Després de 30 min, la reacció es va abocar sobre una solució saturada de bicarbonat de sodi i es va extreure amb dietil èter varies vegades. El dissolvent es va concentrar al buit i el cru es va purificar en cromatografia en columna (Hexà/Et_2O/CH_2Cl_2, 6:1.5:2.5) per obtenir el derivat de tartrat **77** (1.28 g, 77%).

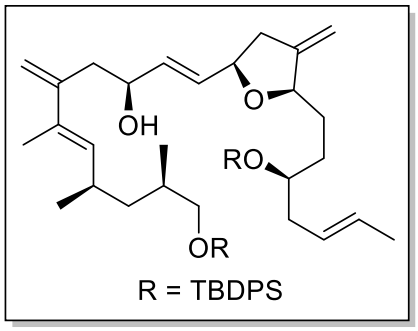
(2*S*,3*S*)-Tartrat de dibenzil, **77**, (1.28 g, 2.33 mmol) i Pd(C) (0.050 g, 0.047 mmol) es van dissoldre en acetat d'etil (6 mL) i la reacció es va agitar en atmosfera d'hidrogen durant 15 h a temperatura ambient. La mescla es va filtrar a través de celite i la solució resultant es va concentrar a baixa pressió per aconseguir el derivat d'àcid tartàric, **78**, quantitativament.



Sòlid groc cristal·lí. Pf 80 ºC. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (hept, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

Compost 79. Alcohol secundari

Una solució de l'àcid 3,5-bis(trifluorometil)fenilboronic (0.098 g, 0.266 mmol) i el lligand (0.069 g, 0.266 mmol) en propionitril anhidre (1 mL) es va deixar agitant a temperatura ambient durant 15 h. L'al·lilsilà **41** (0.159 g, 0.323 mmol) i l'aldehid **42** (0.130 g, 0.266 mmol) en propionitril anhidre (2.5 mL) es van afegir simultàniament via cànula a –78 ºC. Després de 30 min a –78 ºC, la reacció es va abocar a una solució saturada de $NaHCO_3$ i es va extreure amb Et_2O. La fase etèria es va assecar amb $MgSO_4$, filtrar i es va concentrar a baixa pressió. El cru es va purificar en columna cromatogràfica (10% to 20% AcOEt en hexans) per aïllar 198 mg (82%, dr 7:1) de l'alcohol secundari, **79**, com a un oli incolor.

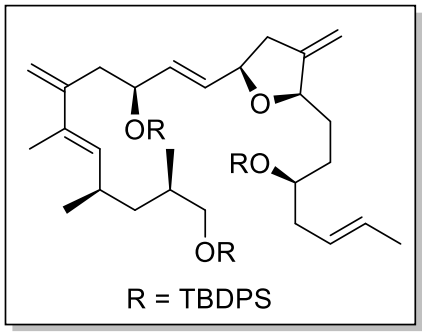


Rf (20% AcOEt en hexans) 0.30. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71 – 7.63 (m, 8H), 7.43 – 7.32 (m, 12H), 5.77 (dd, *J* = 15.5, 5.4, 1H), 5.70 (dd, *J* = 15.5, 6.7, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.5, 1H), 5.28 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 1.6, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.89 (d, *J* = 1.6, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.23 (dt, *J* = 10.1, 5.9, 1H), 4.15 – 4.22 (m, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 4.9, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 6.2, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75–1.42 (m, 7H), 1.68 (d, *J* = 0.9, 3H), 1.56 (d, *J* = 3.4, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 151.5, 145.7, 136.1, 135.8, 135.7, 134.8, 134.7, 134.7, 134.2, 131.9, 130.6, 129.7, 129.6, 129.6, 129.6, 129.5, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 113.6, 104.5, 81.3, 78.5, 73.5, 70.1, 68.5, 42.4, 41.1, 40.2, 40.1, 33.7, 32.0, 30.9, 30.7, 27.2, 27.0, 21.0, 19.6, 19.5, 18.2, 17.8, 14.6. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{59}H_{84}NO_4Si_2$ $(M+NH_4)^+$ 926.5933, trobat 926.5923.

Compost 88. Triol protegit

A una solució en agitació de l'alcohol **79** (0.049 g, 0.054 mmol) i imidazol (0.011 g, 0.16 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (0.5 mL) es va afegir TBDPSCl (0.021 mL, 0.081 mmol) a temperatura ambient. 1 hora més tard, el dissolvent es va concentrar al buit i el cru es va

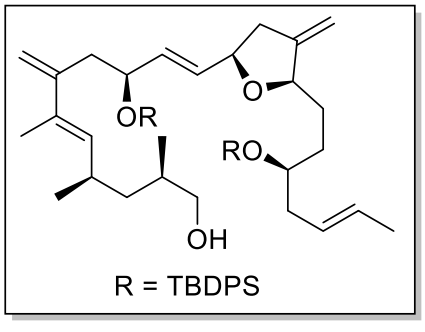
purificar directament en cromatografia en columna (10% AcOEt en hexans) per aconseguir el triol protegit **88** en rendiment quantitatiu.



Rf (10% AcOEt en hexans) 0.90. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.69 – 7.61 (m, 12H), 7.43 – 7.27 (m, 18H), 5.55 (dd, *J* = 15.5, 7.1, 1H), 5.26 (m, 2H), 5.19 (dd, *J* = 15.5, 6.8, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.5, 1H), 4.91 (d, *J* = 1.5, 1H), 4.82 (brs, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.01 (dt, *J* = 9.8, 6.0, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 4.7, 1H), 3.32 (dd, *J* = 9.8, 6.5, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.7, 6.8, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.66–1.38 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.04 (m, 18H), 1.01 (m, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.5, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 151.8, 145.5, 136.1, 136.1, 136.1, 135.8, 135.7, 135.6, 135.5, 134.8, 134.8, 134.6, 134.4, 134.4, 134.2, 134.2, 132.1, 130.3, 129.7, 129.6, 129.6, 129.5, 129.5, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 113.6, 104.1, 81.1, 78.3, 73.5, 73.0, 68.5, 43.3, 40.9, 40.1, 40.0, 33.6, 31.9, 30.9, 30.5, 27.2, 27.2, 27.0, 20.9, 19.5, 19.5, 18.2, 17.7, 14.4. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{75}H_{102}NO_4Si_3$ $(M+NH_4)^+$ 1164.7111, trobat 1164.7062.

Compost 89. Alcohol primari

A una solució del triol protegit amb TBDPS, **88**, (0.114 g, 0.099 mmol) en THF anhidre (2 mL, 0.05 M) es va afegir TBAF (1 M en THF, 0.099 mL, 0.099 mmol) a 4 ºC i la reacció es va agitar durant 15 h. La mescla es va concentrar al buit i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (10% to 30% AcOEt en hexans) per obtenir l'alcohol primari **89** (0.058 g, 64%, 98% brsm) com a un oli incolor.

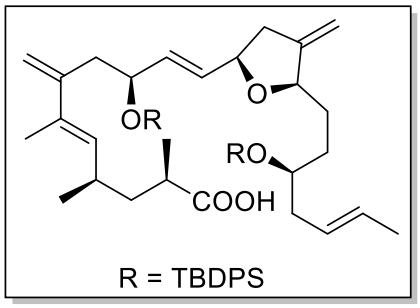


Rf (10% AcOEt en hexans) 0.20. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.66 (m, 8H), 7.36 (m, 12H), 5.57 (dd, *J* = 15.5, 7.2, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.19 (dd, *J* = 15.5, 7.0, 1H), 5.06 (d, *J* = 9.3, 1H), 4.95 (d, *J* = 1.4, 1H), 4.82 (d, *J* = 1.4, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.62 (brs, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.9, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 10.5, 6.6,

1H), 2.59 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.68–1.40 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 4.2, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.2, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 151.7, 145.5, 136.2, 136.1, 136.1, 135.8, 134.9, 134.8, 134.6, 134.4, 132.3, 130.5, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 127.9, 129.6, 129.5, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 113.8, 104.2, 81.1, 78.4, 73.5, 73.0, 68.2, 43.3, 40.9, 40.2, 40.0, 33.6, 32.0, 31.0, 30.4, 27.2, 27.2, 20.8, 19.6, 19.5, 18.2, 17.2, 14.5. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{59}H_{84}NO_4Si_2$ $(M+NH_4)^+$ 926.5933, trobat 926.5936.

Compost 95. Àcid carboxílic

A una solució de l'alcohol **89** (0.093 g, 0.102 mmol) i K_2CO_3 (0.057 g, 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL, 0.1 M) es va afegir DMP (0.087 g, 0.206 mmol) a 0 ºC i la reacció es va deixar a temperatura ambient durant 1 h. La reacció es va aturar amb una solució de tiosulfat de sodi, es va extreure amb diclorometà i es va assecar amb $MgSO_4$. Les extraccions orgàniques combinades es van concentrar i el cru es va dissoldre en H_2O-^{t}BuOH (1:1, 10 mL, 0.01 M) a 0 ºC. A la solució es va afegir (en aquest ordre) 2-metil-2-butè (0.6 mL, 5.15 mmol), NaH_2PO_4 (0.16 g, 1.03 mmol) i $NaClO_2$ (0.047 g, 0.52 mmol). Després de 15 min, la reacció es va escalfar a temperatura ambient. 2 h més tard, la reacció es va diluir amb H_2O (5 mL) i la fase aquosa es va extreure amb dietil èter i acetat d'etil. L'extracció assecada ($MgSO_4$) es va concentrar i es va purificar en columna cromatogràfica de sílica gel (20% AcOEt en hexans) per a donar l'àcid **95** (51 mg, 54% en dues etapes) com a un oli incolor.

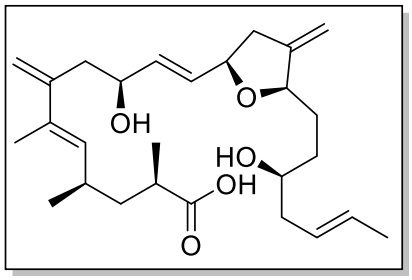


Rf (20% AcOEt en hexans) 0.25. **RMN de ^{1}H** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71 – 7.63 (m, 8H), 7.43 – 7.30 (m, 12H), 5.60 (dd, *J* = 15.5, 7.2, 1H), 5.26 (m, 2H), 5.23 (dd, *J* = 15.5, 7.0, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.8, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.07 (dt, *J* = 9.9, 6.1, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.7, 6.6, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.6, 7.0, 1H), 2.34 (dd, *J* = 15.4, 5.4, 1H), 2.22 – 2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (ddd, *J* = 15.1, 10.0, 2.1, 1H), 1.70-1.20 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 4.0, 3H), 1.07 (m, 12H), 1.04 (s, 9H), 0.83 (d, *J* = 6.5, 3H). **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 182.3, 151.6, 145.4, 136.2, 136.1, 136.1, 134.8, 134.6,

134.4, 134.3, 133.5, 133.3, 130.4, 129.7, 129.6, 129.5, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 127.4, 114.1, 104.2, 81.1, 78.4, 73.5, 73.0, 43.3, 41.3, 40.1, 40.0, 37.6, 31.9, 31.2, 30.9, 27.2, 27.1, 21.1, 19.5, 19.5, 18.2, 18.0, 14.6. **HRMS** (ESI–) calculat per $C_{59}H_{77}O_5Si_2$ $(M–H)^–$ 921.5315, trobat 921.5324.

Compost 82. Seco àcid

A una solució de l'àcid carboxílic **95** (0.014 g, 0.015 mmol) en THF (0.05 mL) es va afegir TBAF (0.3 mL, 0.3 mmol, 1 M in THF) i la reacció es va escalfar a 50 ºC durant 15 h. El dissolvent es va eliminar a baixa pressió i el cru es va purificar en columna cromatogràfica (5% a 10% de metanol en diclorometà) per obtenir el seco àcid **82** (7 mg, rendiment quantitatiu) com a un sòlid blanc.

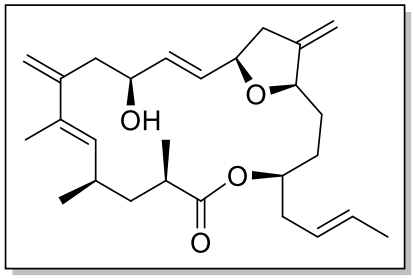


Rf (10% metanol en diclorometà) 0.5. **RMN de ^{1}H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 – 5.74 (m, 2H), 5.58 – 5.49 (m, 1H), 5.47 – 5.39 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.5, 1H), 5.10 (d, *J* = 1.5, 1H), 5.00 (q, *J* = 1.7, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 13.9, 4.7, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.1, 3H), 1.67 (dd, *J* = 6.2, 1.2, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7, 3H). **RMN de ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9, 151.0, 146.1, 135.4, 133.8, 133.6, 130.6, 128.8, 127.3, 113.8, 105.0, 81.1, 78.8, 71.5, 70.7, 42.5, 41.4, 40.6, 40.0, 37.3, 32.2, 31.3, 31.0, 21.3, 18.2, 18.0, 14.8. **HRMS** (ESI–) calculat per $C_{27}H_{41}O_5$ $(M-H)^-$ 445.2959, trobat 445.2991.

Compost 84. Macrolactona

A una solució de l'anhídrid 2-metil-6-nitrobenzoic (MNBA, 6.7 mg, 0.019 mmol) i DMAP (6.9 mg, 0.056 mmol) en diclorometà (6 mL) a temperatura ambient es va afegir lentament una solució del seco àcid **82** (7 mg, 0.016 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) emprant un aparell per addicionar automàticament via xeringa durant 16 h. La mescla de reacció

es va rentar amb una solució saturada de bicarbonat de sodi, es va assecar, filtrar i concentrar per aconseguir el cru que es va purificar per cromatografia en columna (2:1, hexans/acetat d'etil) per donar la macrolactona **84** (5 mg, 71%) com a un únic diastereòmer (els dos diastereòmers **84** i *epi*-**84** es van poder separar).

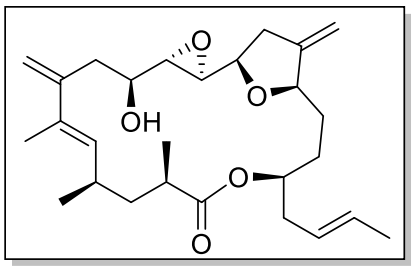


Oli incolor. **Rf** (33% AcOEt en hexans) 0.4. **RMN de ^{1}H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55 (m, 2H), 5.53 – 5.45 (m, 1H), 5.38 – 5.31 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.5, 1H), 5.05 (d, *J* = 1.5, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 2.1, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 4.9, 1H), 2.79 (ddt, *J* = 15.9, 7.5, 1.7, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.1, 3H), 1.65 (dd, *J* = 6.4, 1.4, 3H), 1.62 – 1.53 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6, 3H). **RMN de ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 151.8, 145.5, 134.2, 133.8, 133.3, 133.3, 128.3, 126.2, 114.2, 104.9, 80.5, 78.5, 72.4, 71.8, 43.0, 41.0, 38.8, 37.4, 35.9, 31.5, 30.6, 28.4, 21.0, 18.1, 18.0, 14.6. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{27}H_{41}O_4$ $(M+H)^+$ 429.2999, trobat 429.3006.

Compost 40. (–)-Amfidinolida K

Una solució de L-(+)-tartrat d'etil (L-(+)-DET, 0.028 mL, 0.163 mmol), isopropòxid de titani (0.042 mL, 0.140 mmol) i tamís molecular (4Å, 25 mg) in diclorometà anhidre (1.25 mL) a –20 ºC es va agitar durant 30 min.[13] A la solució es va afegir hidroperòxid de *tert*-butil (0.051 mL, 0.28 mmol, 5.5 M en decà) i la reacció es va agitar durant 30 min a –20 ºC. L'alcohol al·lílic (4.30 mg, 0.010 mmol) en diclorometà (1.3 mL) es va afegir a la mescla inicial i la reacció es va agitar durant 12 h a –20 ºC. La reacció es va aturar amb aigua (0.1 mL) i es va filtrar amb celite. El cru concentrat es va purificar en columna cromatogràfica (20% AcOEt en hexans) per obtenir la (–)-amfidinolida K, **40**, (3.25 mg, 73%) com a un sòlid blanc.

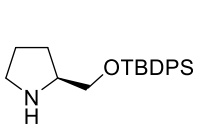
[13] Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2364–2366.



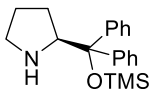
Rf (33% AcOEt en hexans) 0.4. **RMN de ^{1}H** (400 MHz, C_6D_6) δ 5.44 – 5.27 (m, 3H), 5.23 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.4, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.89 (q, *J* = 2.1, 1H), 4.71 (q, *J* = 2.1, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.1, 1H), 4.15 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.01 (td, *J* = 6.4, 1.6, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.5, 6.9, 1H), 3.18 (t, *J* = 2.4, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 2.0, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 11.4, 7.1, 4.2, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.11 (dt, *J* = 13.0, 6.3, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 13.4, 11.6, 4.5, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.80 (d, J = 1.0, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 4.9, 3H), 1.10 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.6, 3H). **RMN de ^{13}C** (126 MHz, C_6D_6) δ 175.4, 151.5, 145.7, 134.5, 133.8, 127.0, 114.1, 104.2, 80.8, 74.3, 71.7, 65.7, 56.9, 56.0, 41.5, 40.0, 38.1, 36.1, 35.9, 31.0, 30.0, 29.2, 21.4, 19.3, 18.1, 14.6. **HRMS** (ESI+) calculat per $C_{27}H_{44}NO_5$ $(M+NH_4)^+$ 462.3214, trobat 462.3214.

Annex

Índex de compostos i espècies. Bloc 1.

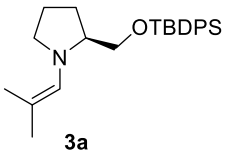


1

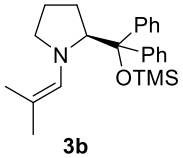


2

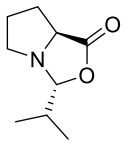
3



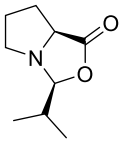
3a



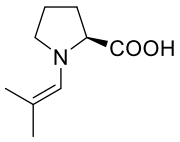
3b



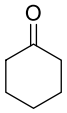
exo-**3d**



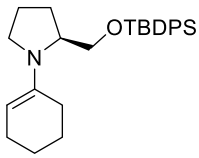
endo-**3d**



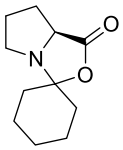
3e



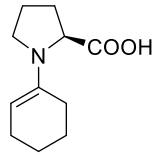
4



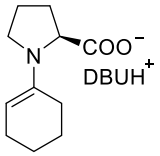
4a



4d

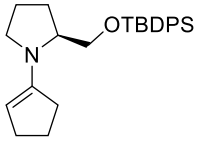


4e

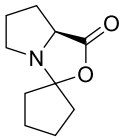


4e-DBU

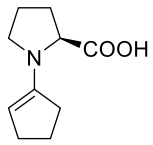
5



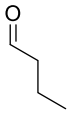
5a



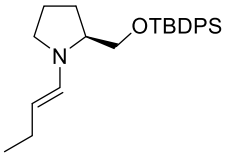
5d



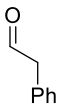
5e



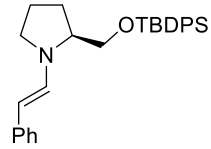
6



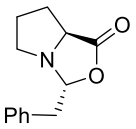
6a



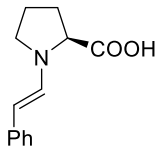
7



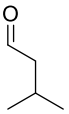
7a



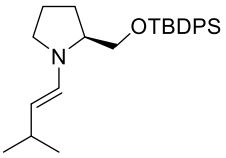
7d



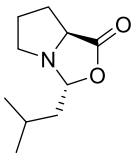
7e



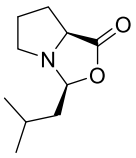
8



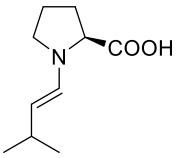
8a



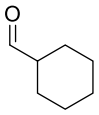
exo-**8d**



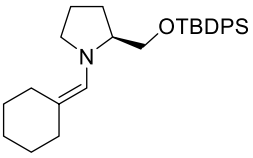
endo-**8d**



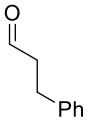
8e



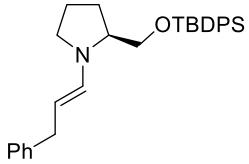
9



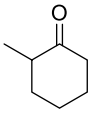
9a



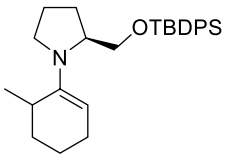
10



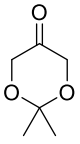
10a



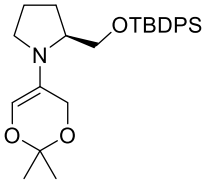
11



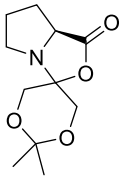
11a



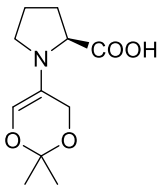
12



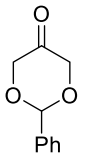
12a



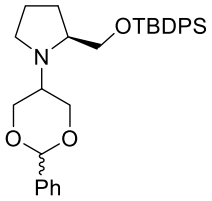
12d



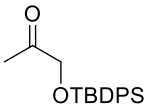
12e



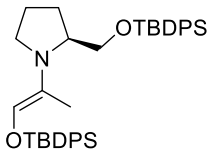
13



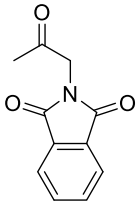
13a



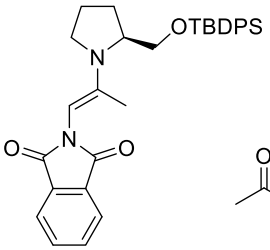
14



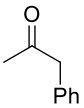
14a



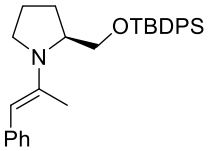
15



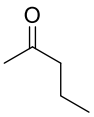
15a



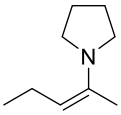
16



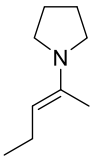
16a



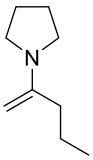
17



(*Z*)-**17a**

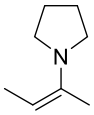


(*E*)-**17a**

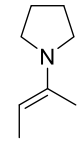


exo-**17a**

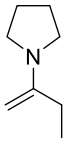
18



(*Z*)-**18a**

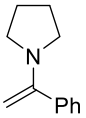


(*E*)-**18a**

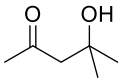


exo-**18a**

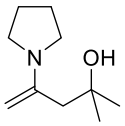
19



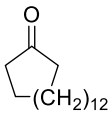
19a



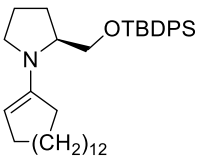
20



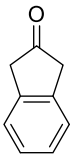
20a



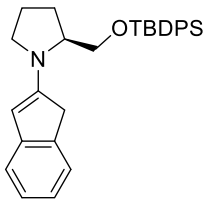
21



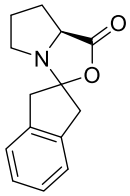
21a



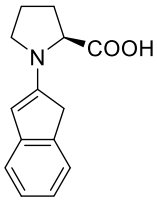
22



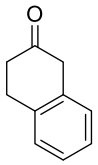
22a



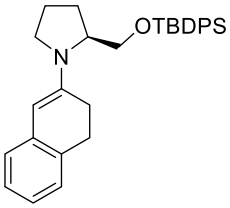
22d



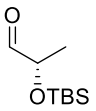
22e



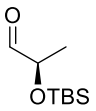
23



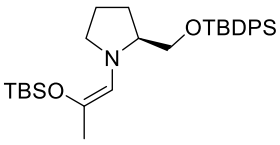
23a



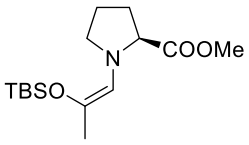
24



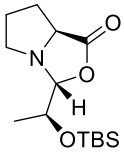
ent-**24**



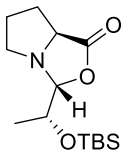
24a



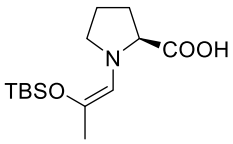
24c



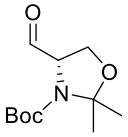
24d



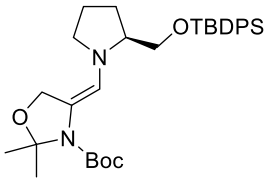
epi-**24d**



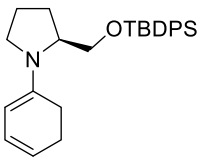
24e



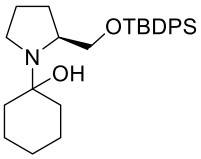
25



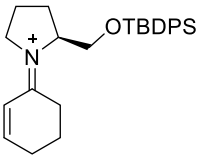
25a



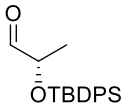
26



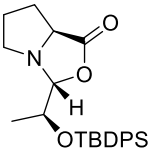
27



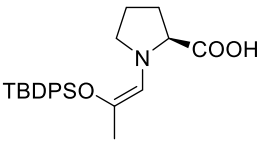
28



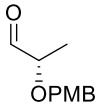
29



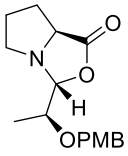
29d



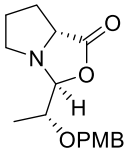
29e



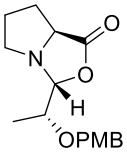
30



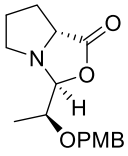
30d



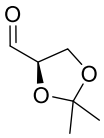
ent-**30d**



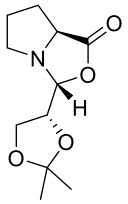
epi-**30d**



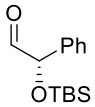
ent-epi-**30d**



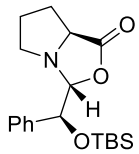
31



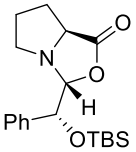
31d



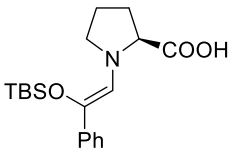
32



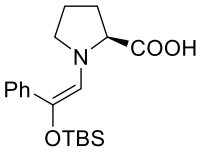
32d



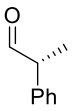
epi-**32d**



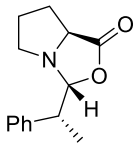
(*Z*)-**32e**



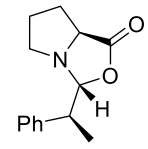
(*E*)-**32e**



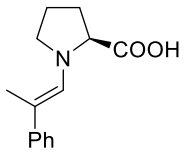
33



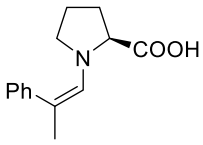
33d



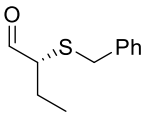
epi-**33d**



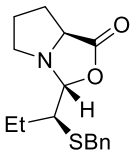
(*E*)-**33e**



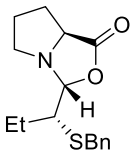
(*Z*)-**33e**



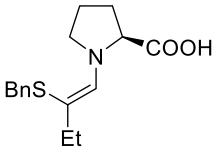
34



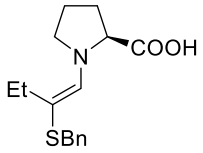
34d



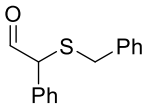
epi-**34d**



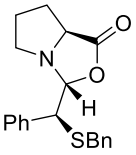
(*Z*)-**34e**



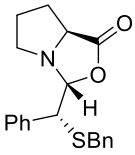
(*E*)-**34e**



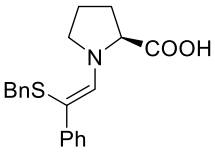
35



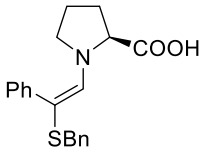
35d



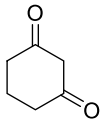
epi-**35d**



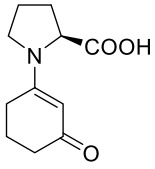
(*Z*)-**35e**



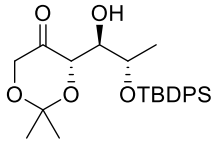
(*E*)-**35e**



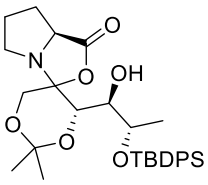
36



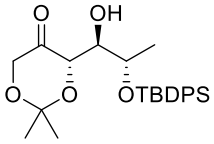
36e



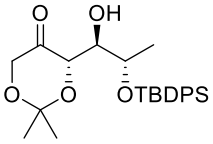
37



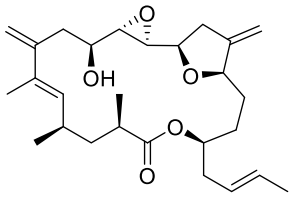
37d



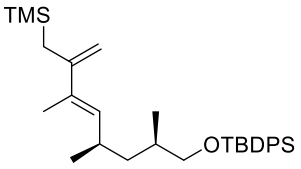
38



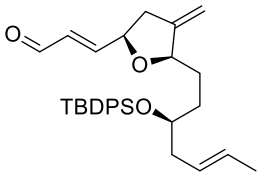
39



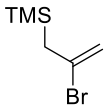
40



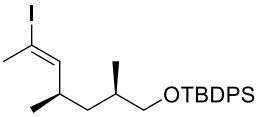
41



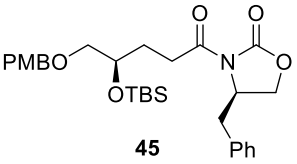
42



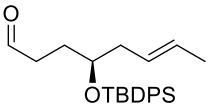
43



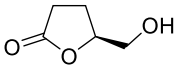
44



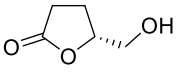
45



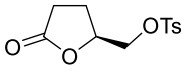
46



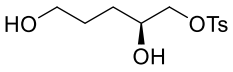
(*S*)-**47**



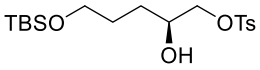
(*R*)-**47**



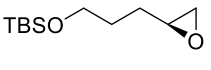
48



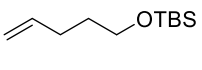
49



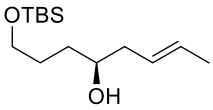
50



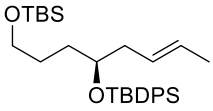
51



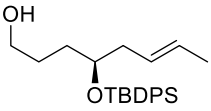
52



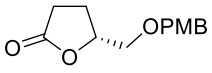
53



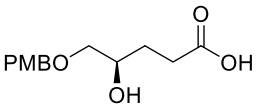
54



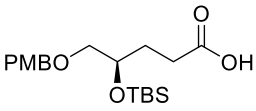
55



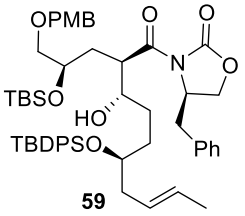
56



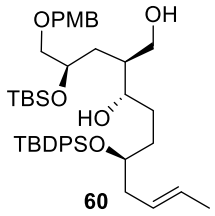
57



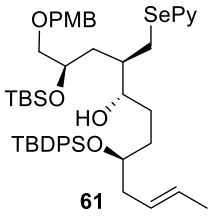
58



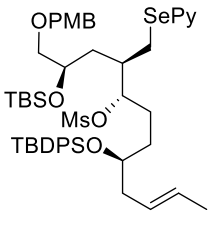
59



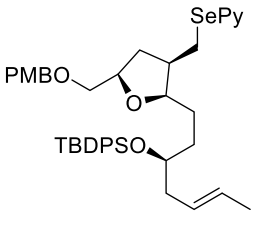
60



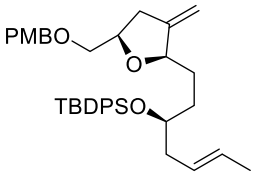
61



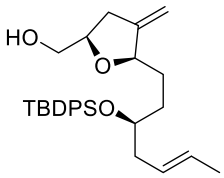
62



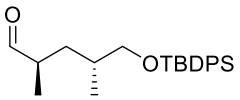
63



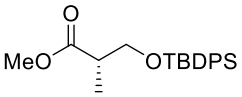
64



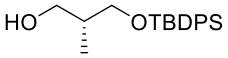
65



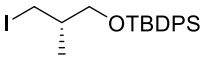
66



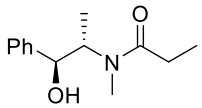
67



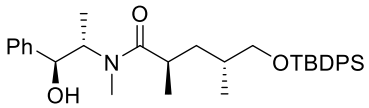
68



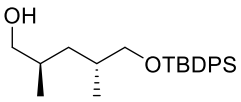
69



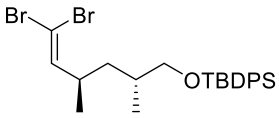
70



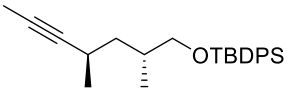
71



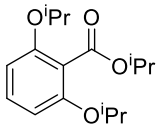
72



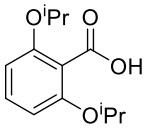
73



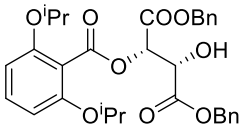
74



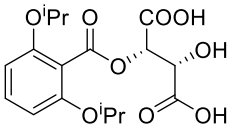
75



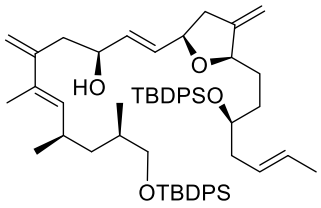
76



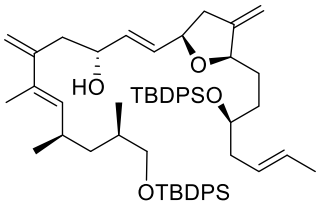
77



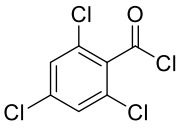
78



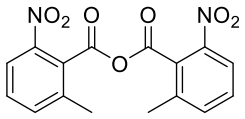
79



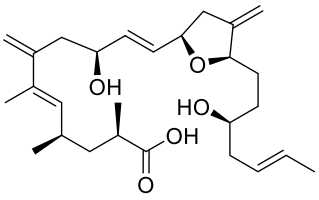
epi-**79**



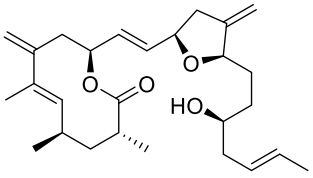
80



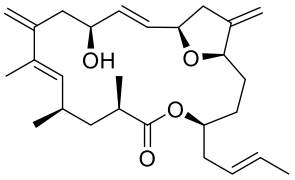
81



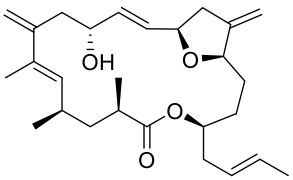
82



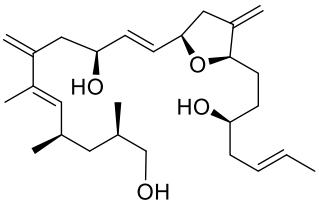
83



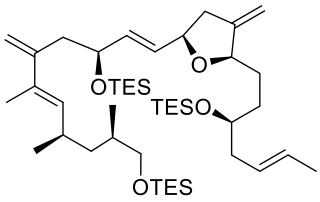
84



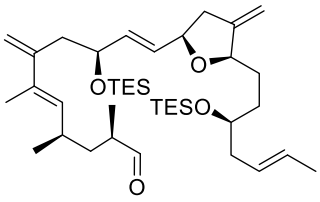
epi-**84**



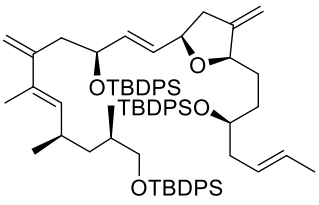
85



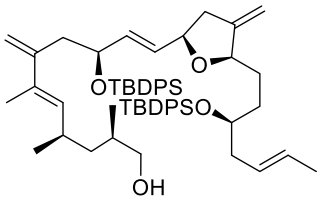
86



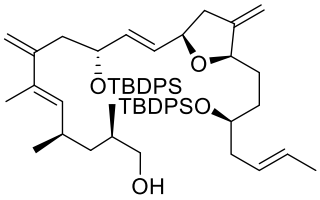
87



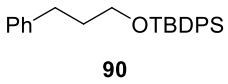
88



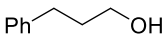
89



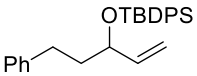
epi-**89**



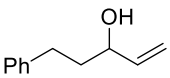
90



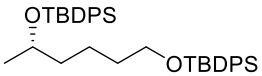
90-OH



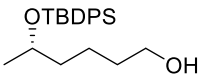
91



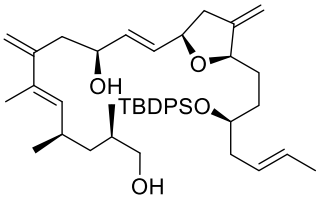
91-OH



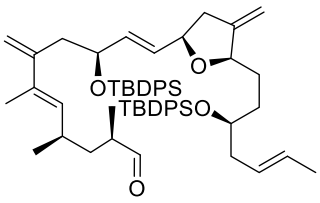
92



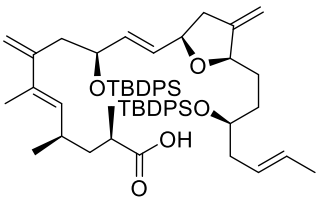
92-OH



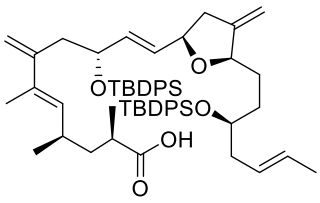
93



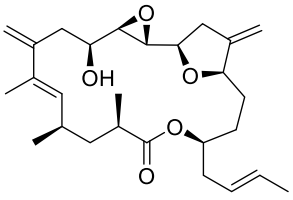
94



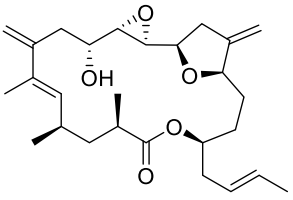
95



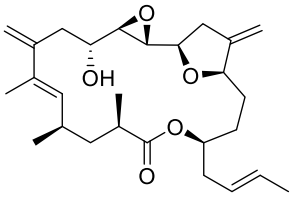
epi-**95**



40b



40c

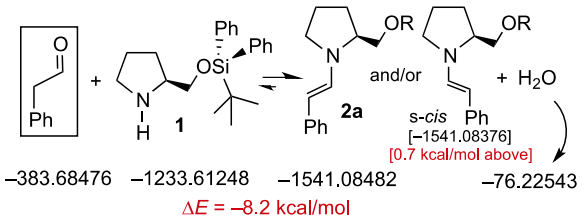


40d

Càlculs teòrics de les enamines amb ***1****. MP2/6-31+G(d)//B3LYP/6-31+G(d)*

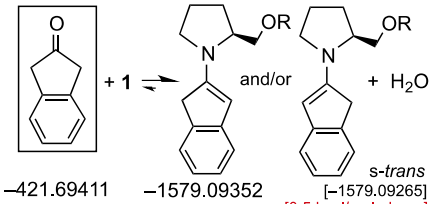
Calculations of representative equilibria, for the two conformations (s-*trans*, s-*cis*) of the more stable configurations of enamines.

Optimized geometries at the B3LYP/6-31+G(d) level in DMSO (PCM). R = Si^{t}BuPh$_2$ = TBDPS.
Total energies in hartrees or au (x 627.5 kcal/mol) at the MP2/6-31+G(d)//B3LYP/6-31+G(d) level in DMSO.
Energies of the enamine formation reactions, Δ*E* (approximate reaction enthalpies) in red.



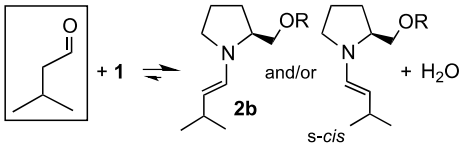
–383.68476 –1233.61248 –1541.08482 –76.22543

Δ*E* = –8.2 kcal/mol



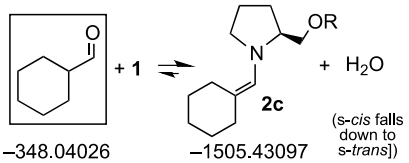
–421.69411 –1579.09352

Δ*E* = –7.8 kcal/mol



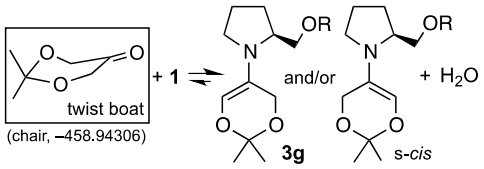
–270.86775 –1428.26128

Δ*E* = –4.1 kcal/mol



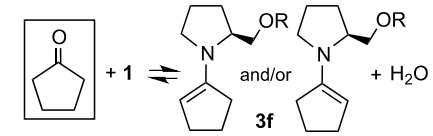
–348.04026 –1505.43097

Δ*E* = –2.3 kcal/mol



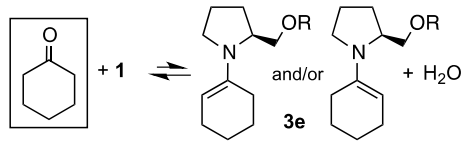
–458.94598 –1616.33905

Δ*E* = –3.8 kcal/mol



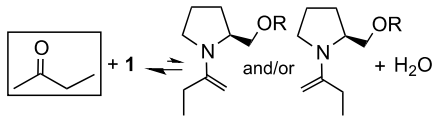
–269.70684 –1427.09237

Δ*E* = 1.0 kcal/mol



–308.88026 –1466.26428

Δ*E* = 1.9 kcal/mol
Δ*G*° = 2.2 kcal/mol*



–231.71111 –1389.09327** [–1389.08980]

Δ*E* = 3.1 kcal/mol

* Δ*G*° values were calculated for the cases of acetone (not examined experimentally due to the quick formation of its dimer, 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone) and of cyclohexanone. The sum of thermal and entropic corrections was ca. 0.3 kcal/mol in both cases. These calculations (due to the big TBDPS group) were too much time consuming. We assume that similar corrections would be obtained for most "carbonyl compd + **1** = enamine + H_2O" equilibria.

** At B3LYP/6-31+G(d) (DMSO), the energy was –1393.29622 au, lower than its s-*trans* conformer (–1393.28939 au) and than all non-terminal enamines (*Z*-s-*trans*, –1393.29476 au, *Z*-s-*cis*, –1393.29454 au, *E*-s-*trans*, –1393.29358 au, *E*-s-*cis*, –1393.29302 au).

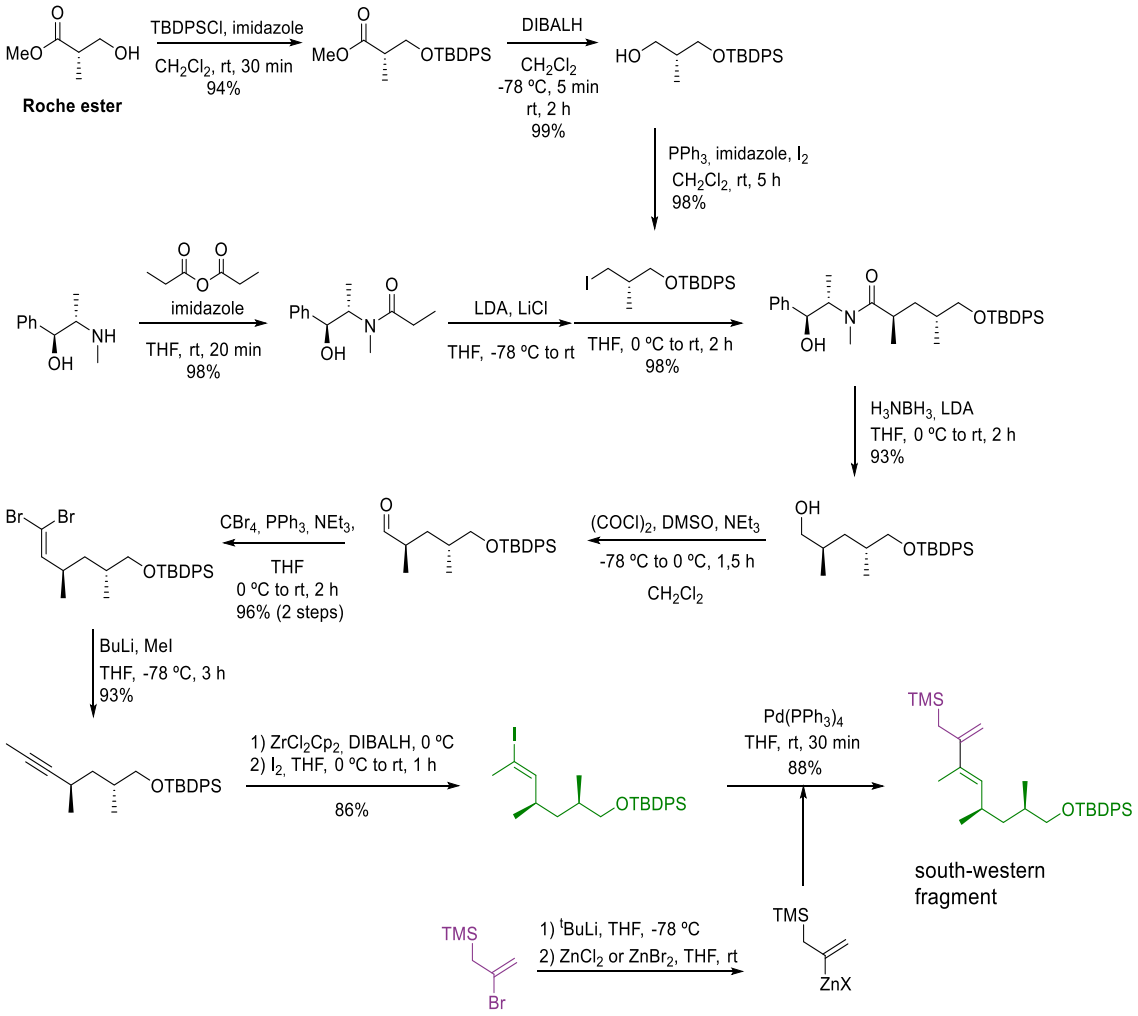
When the Δ*E* values are qualitatively compared to the experimental K_{eq} values (Figure 5 of the main text, log K_{eq} = $-\Delta G^o/2.303$ RT), there is agreement. The order is maintained, in general, although both the enamine conformers of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (the isopropylidene acetal/ketal of 1,3-dihydroxyacetone, **3g**) are predicted to be, at this level of calculation, even more stable than it is observed by NMR.

Gaussian 03: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03,* Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.

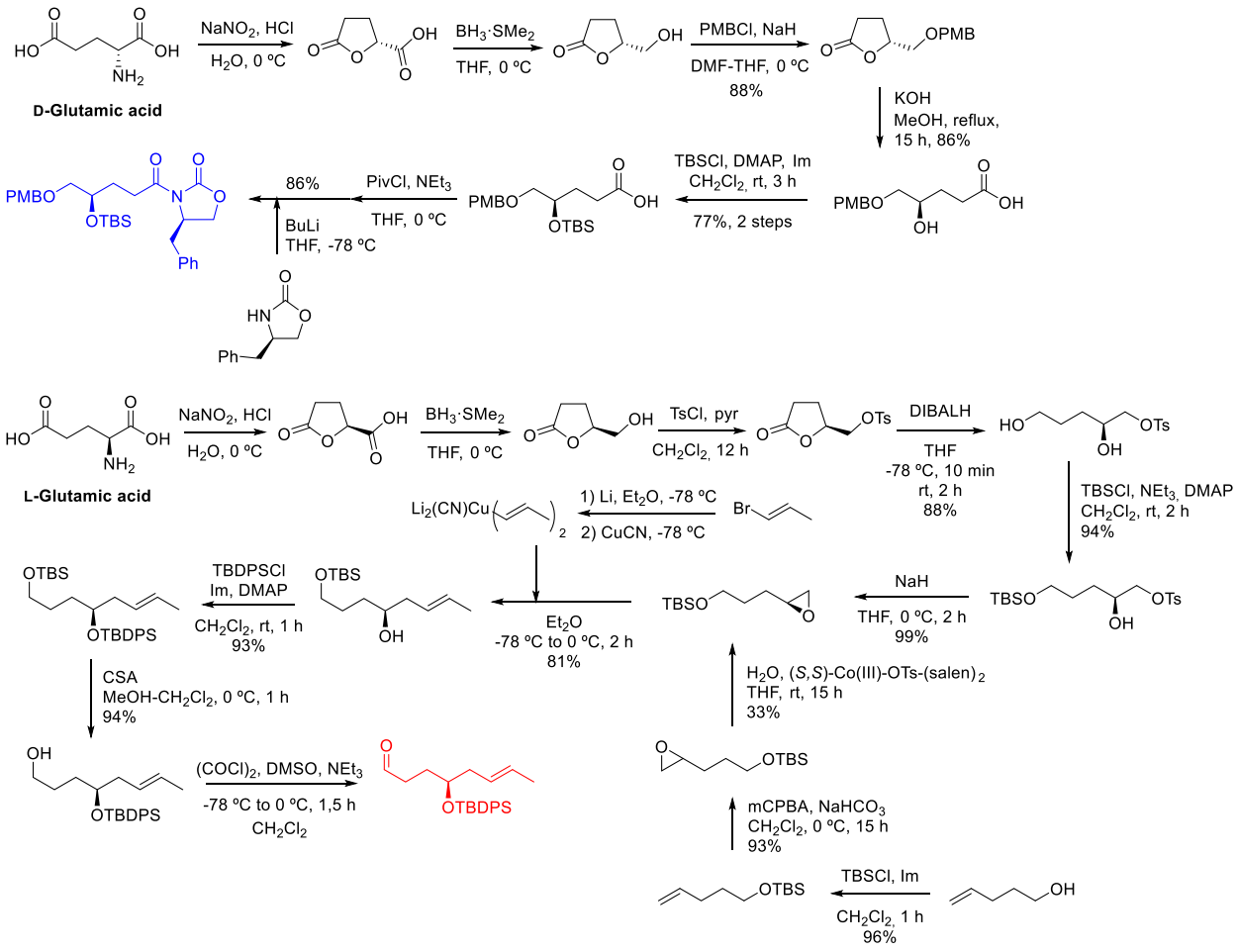
B3LYP: (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993,** *98,* 1372. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993,** *98,* 5648. (c) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988,** *37,* 785.

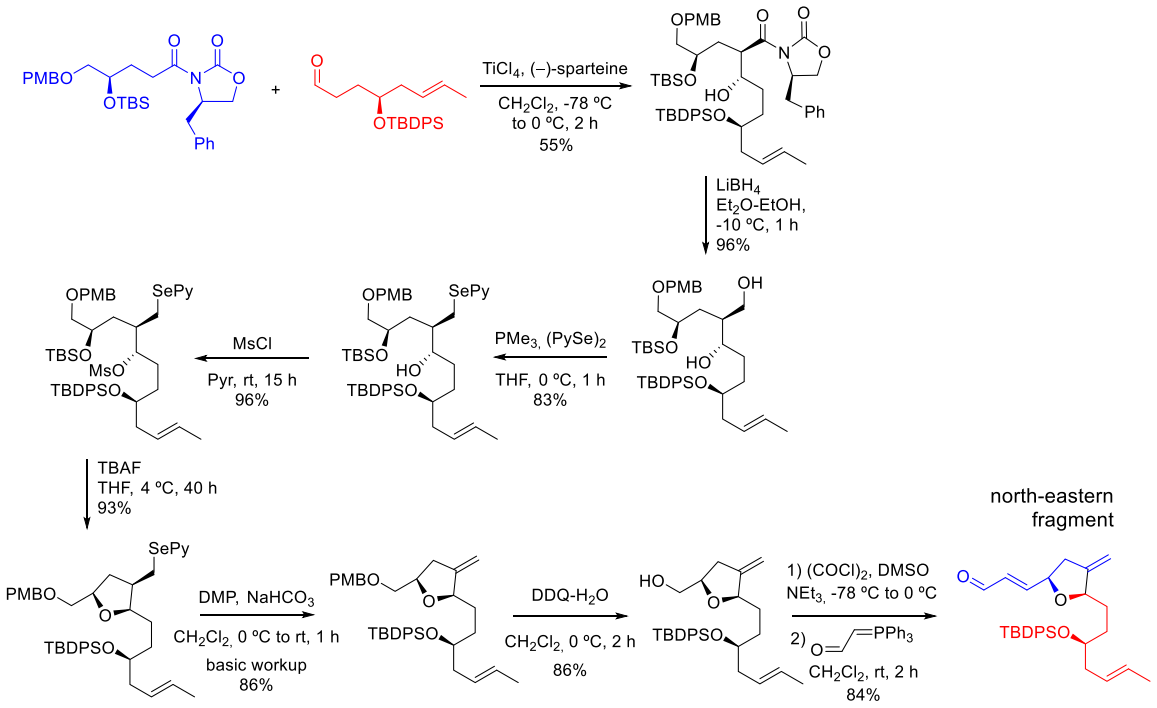
For an entry to the Polarized Continuum Model (PCM, solvent effects): Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105,* 2999.

Etapes sintètiques del fragment sud-oest, C_1–C_8

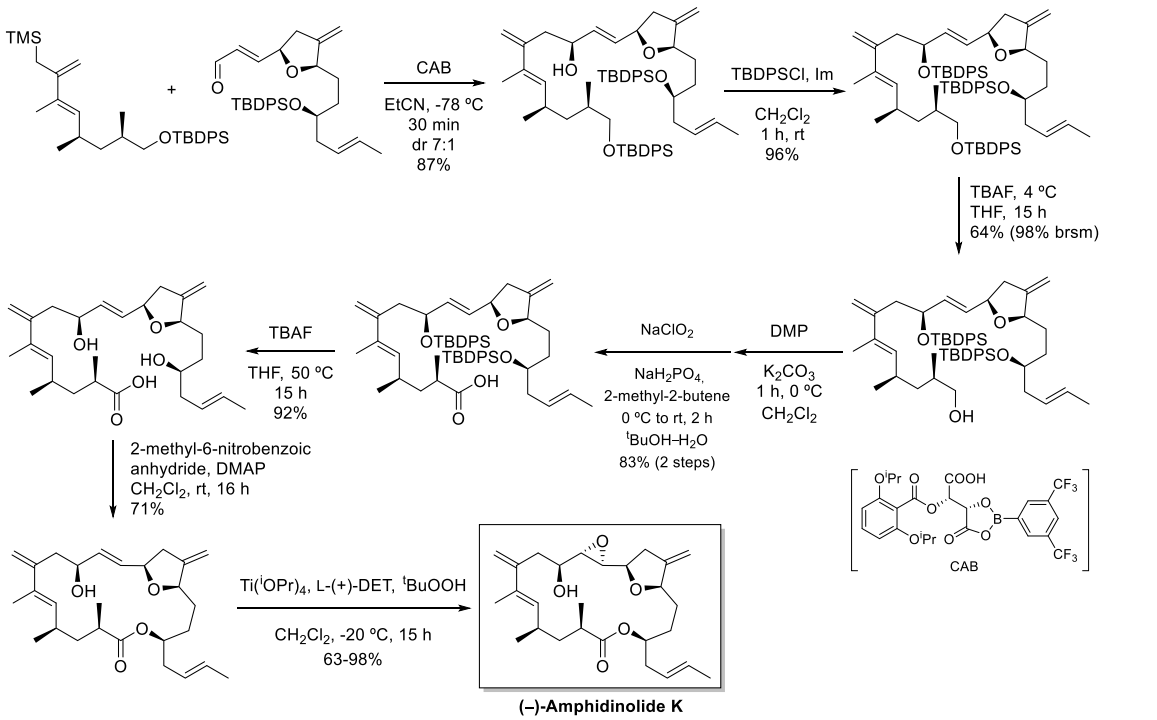


Etapes sintètiques del fragment nord-est, C_9–C_{22}





Etapes sintètiques finals. Endgame



Acrònims i abreviatures

La majoria dels acrònims i abreviatures utilitzats estan basats en la llista *"Standard abbreviations and acronyms, Guidelines for authors" J. Org. Chem.* N'hem afegit alguns més tal com s'indica a continuació:

B3LYP	*3-Parameter hybrid Becke exchange / Lee–Yang–Parr correlation functional*
Boc	*tert*-Butoxicarbonil
Brsm	Basat en el material de partida recuperat
CAB	Aciloxiborà quiral
CSA	Àcid camforasulfònic
DBU	1,8-Diazabiciclоundec-7-è
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilat de dietil
DET	Tartrat de dietil
DIBALH	Hidrur de diisobutilalumini
DIPEA	*N,N*-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Periodinà de Dess–Martin
DMSO	Dimetil sulfòxid
dr	Relació diastereomèrica
ee	Excès enantiòmeric
EE	Acetal d'etoxietil
EXSY	Espectroscopia d'intercanvi
HKR	Resolució cinètica hidrolítica
HMBC	*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*
HMRS	Espectrometria de masses de alta resolució
HSQC	*Heteronuclear Single Quantum Coherence*
LDA	Diisopropilamidur de liti
mCPBA	Àcid metacloroperbenzoic
MNBA	Anhídrid de 2-metil-6-nitrobenzoic
MsCl	Clorur de mesil
NOESY	*Nuclear Overhauser effect spectroscopy*
Pir	Piridina
Piv	Pivaloïl
PMB	*p*-Metoxibenzil
PPTS	*p*-toluensulfonat de piridini
Salen	*Salicylaldehyde ethylenediamine*
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
TBDPS	*tert*-Butildifenilsilil
TBS	*tert*-Butildimetilsilil
TCBC	Clorur de 2,4,6-triclorobenzoïl
TES	Trietilsilil
THF	Tetrahidrofurà
THP	Tetrahidropirà
TIPS	Triisopropilsilil
TMS	Trimetilsilil
TsCl	Clorur de tosil

Bibliografia

(1) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

(2) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6138.

(3) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, 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) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4212.

(6) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 794.

(7) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611.

(8) List, B. *Chem. Commun. (Camb).* **2006**, 819.

(9) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5839.

(10) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

(11) Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770.

(12) Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klussmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312.

(13) Mathew, S. P.; Iwamura, H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3317.

(14) Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.

(15) Seebach, D.; Grošelj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999.

(16) Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchimaru, T. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225.

(17) Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414.

(18) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 4997.

(19) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822.

(20) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1273.

(21) Hein, J. E.; Burés, J.; Lam, Y.; Hughes, M.; Houk, K. N.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5644.

(22) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741.

(23) Seebach, D.; Sun, X.; Sparr, C.; Ebert, M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064.

(24) Sahoo, G.; Rahaman, H.; Madarász, A.; Pápai, I.; Melarto, M.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 13144.

(25) Burés, J.; Dingwall, P.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 8700.

(26) Liu, F.; Wang, S.; Wang, N.; Peng, Y. *Synlett* **2007**, *2007*, 2415.

(27) Carneros, H.; Sánchez, D.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2900.

(28) Enders, D.; Voith, M.; Lenzen, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1304.

(29) Enders, D.; Chow, S. *European J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4578.

(30) Enders, D.; Narine, A. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857.

(31) Sánchez, D.; Bastida, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536.

(32) Enders, D.; David, S.; Deckers, K.; Greb, A.; Raabe, G. *Synthesis (Stuttg).* **2012**, *44*, 3483.

(33) Mlynarski, J.; Gut, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587.

(34) Sánchez, D.; Castro-Alvarez, A.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6381.

(35) Ibrahem, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363.

(36) Markert, M.; Mahrwald, R. *Chemistry* **2008**, *14*, 40.

(37) Suri, J. T.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383.

(38) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1210.

(39) Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *37*, 3822.

(40) Grondal, C.; Enders, D. *Synlett* **2006**, *2006*, 3507.

(41) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6258.

(42) Doyagüez, E. G.; Calderón, F.; Sanchez, F.; Fernandez-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9353.

(43) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P. H.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916.

(44) Palyam, N.; Niewczas, I.; Majewski, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9195.

(45) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Dickmeiss, G.; Gschwend, B.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9188.

(46) Cieplak, M.; Ceborska, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1213.

(47) Lęczycka, K.; Chaciak, B.; Cieplak, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **2014**, 8.

(48) Dibello, E.; Brovetto, M.; Seoane, G.; Gamenara, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5895.

(49) Llàcer, E.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3198.

(50) Ishibashi, M.; Sato, M.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6928.

(51) Lorente, A.; Lamariano-Merketegi, J.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567.

(52) Esteban, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4843.

(53) Rodríguez-Escrich, C.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 989.

(54) Rodríguez-Escrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.

(55) Mola, L.; Olivella, A.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 900.

(56) Andreou, T.; Costa, A. M.; Esteban, L.; Gonzàlez, L.; Mas, G.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4083.

(57) Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765.

(58) Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 2364.

(59) Mas, G.; González, L.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8805.

(60) Johannes, J. W.; Wenglowsky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997.

(61) Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

(62) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

(63) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.

(64) Crimmins, M. T.; She, J. *Synlett* **2004**, 1371.

(65) Andreou, T.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1863.

(66) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

(67) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1295.

(68) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490.

(69) Wender, P. a; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956.

(70) Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L.; Mooberry, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3507.

(71) Wender, P. A.; Hilinski, M. K.; Soldermann, N.; Mooberry, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1507.

(72) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

(73) Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1.

(74) Yamaguchi, M.; Junji, I.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

(75) Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. **2002**, *43*, 7535.

(76) Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, 286.

(77) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822.

(78) Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792.

(79) Paterson, I.; Maltas, P.; Dalby, S. M.; Lim, J. H.; Anderson, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 2749.

(80) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Morency, L.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Laurich, D.; Beaufils, F.; Tamiya, M. *Chemistry* **2009**, *15*, 3983.

(81) Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.

(82) Nyström, J.-E.; McCanna, T. D.; Helquist, P.; Iyer, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5393.

(83) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R.; Petasis, N. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011.

(84) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

(85) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

(86) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

(87) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113.