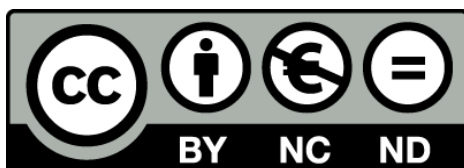


Estudis mecànics i metodològics de processos d'autocatàlisi i organocatàlisi asimètriques

Guillem Valero González



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

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

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

Estudis mecanístics i metodològics de processos d'autocatàlisi i organocatàlisi asimètriques

Guillem Valero González

Director: Dr. Albert Moyano Baldoire

Facultat de Química

Departament de Química Orgànica

Programa de Doctorat de Química Orgànica



Barcelona, setembre de 2014

Aquesta memòria ha estat redactada per Guillem Valero González per a optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona.

Guillem Valero González

La memòria ha estat revisada pel Dr. Albert Moyano Baldoire

Dr. Albert Moyano Baldoire

Barcelona, setembre de 2014

*“Do... or do not.
There is no try.”*

Master Yoda, Ep. V

El present treball s'ha realitzat en el Grup de Recerca en Emergència, Amplificació i Transmissió de Quiralitat (CHEAT, 2009 SGR 881 i 2014 SGR 10).

El treball s'ha pogut realitzar gràcies al suport econòmic de la Universitat de Barcelona (Professor Associat 6 + 6) i de l'antic Ministerio de Ciencia e Innovación (beca predoctoral del Programa nacional de Recursos Humanos – Subprograma de Formación de Personal Investigador, FPI: BES-2010-037718).

El treball experimental ha estat finançat mitjançant el projecte de recerca AYA2009-13920-C02-02 del Ministerio de Ciencia e Innovación i ha comptat també amb suport de l'acció COST CM0905 (ORCA).

El dibuix de la portada s'ha utilitzat amb el permís de l'editorial Pálido Fuego.

Agraïments

Voldria començar aquest text agraint a l'Albert Moyano l'oportunitat que em va donar de fer la Tesi Doctoral al seu grup, sense la qual aquest text no seria possible. També vull agrair-li el compromís que ha anat demostrant aquests anys i la passió per la recerca, que també he fet meva.

En segon lloc, al Ramon Rios, per motius semblants i per la seva generositat.

Al Miquel Vaillès, per ser el millor professor de Química possible.

A la Donna Blackmond, per acollir-me temporalment al seu grup i per com els seus treballs recorden què senzilla i a la vegada complexa és realment la ciència.

Al Jordi Burés, per fer-me sentir com a casa durant l'estada, per l'entusiasme que desperta quan parla de química i per la seva disposició a ajudar-me sempre que ho he necessitat.

A totes les companyes i companys que han anat passant pel laboratori i, especialment, a l'Andrea-Nekane i el Xavi. Pels moments que hem compartit.

Als Puro Pelicano. Sembla mentida que aguantem tant de temps plegats i ens resistim a deixar la Facultat. Espero que no deixem mai l'amistat.

Al Marc pels ànims, per recordar-se de mi i distreure'ns els matins. Que així segueixi.

Al Toni i la Marga, i al Ricard. No calen motius, però n'hi ha infinits. Pel seu *carinyo* i el suport rebut al llarg de tota la vida.

A la Natalia, perquè és única i irrepetible. Pel seu amor incondicional, la seva alegria i perquè li he d'agrair cada matí, cada nit, cada instant que tinc la sort de compartir amb ella.

Índex

Abreviatures, sigles i acrònims	17
Capítol 1. Introducció	19
1.1. Síntesi asimètrica	23
1.2. Organocatàlisi asimètrica	25
1.2.1. Aminocatàlisi	26
1.2.2. Catàlisi per bases de Brønsted i catalitzadors bifuncionals	30
1.2.3. Estudi dels mecanismes de reacció en organocatàlisi	32
1.3. Homoquiralitat biològica	33
1.3.1. Trencament de la simetria quiral	34
1.3.2. Amplificació de la quiralitat	40
1.3.3. Síntesi asimètrica absoluta espontània	43
1.3.4. Cristal·litzacions amb trencament de la simetria quiral	45
Capítol 2. Objectius	49
Capítol 3. Addició enantioselectiva d'oxazolones a maleïmides catalitzada per bases de Brønsted quirals	53
3.1. Introducció	55
3.1.1. Oxazolones	55
3.1.2. Reactivitat de les oxazolones	56
3.1.3. Primera aplicació de les oxazolones a la síntesi d'aminoàcids quaternaris	57
3.1.4. Ús de les oxazolones com a reactius en organocatàlisi	57
3.2. Precedents al grup de recerca	61
3.2.1. Reacció de Michael sobre nitroalquens	61
3.2.2. Reacció de Michael sobre vinil sulfones	63
3.2.3. Alquilacions d'oxazolones i altres heterocicles a través d'una reacció S _N 1	65
3.2.4. Reacció de Michael sobre maleïmides. Atac per C-2	65
3.3. L'interès en les maleïmides	66
3.4. Addició d'oxazolones a maleïmides per la posició C-4	67
3.5. Optimització de les condicions de reacció	68
3.6. Assaig de la reacció amb altres maleïmides i oxazolones	73
3.7. Determinació de la configuració absoluta del regioisòmer minoritari	75
3.8. Conclusions	77

Capítol 4. Efectes cooperatius en la catàlisi de les reaccions aldòliques per aminoàcids proteïnògens	79
4.1. Introducció	81
4.1.1. La prolina, un catalitzador millorable	82
4.1.2. Els aminoàcids primaris, una alternativa més senzilla	87
4.1.3. Efectes cooperatius entre l'àcid glutàmic i l'arginina	90
4.2. Efectes cooperatius dels aminoàcids en la catàlisi	91
4.2.1. Efecte de la quantitat de l'aigua en la selectivitat de la reacció	94
4.2.2. Estudi de la cooperació Glu-Arg en altres medis de reacció	95
4.3. Estudi d'efectes cooperatius en altres reaccions	96
4.4. Estudis de la interacció entre els aminoàcids	99
4.4.1. Estudi de la proporció Glu-Arg en la cooperació	99
4.4.2. Cerca del grup amina catalític i estudi de la interacció Glu-Arg	102
4.4.3. Estudis dels efectes cooperatius en altres sistemes catalítics	105
4.5. Seguiment de la reacció	107
4.6. La interacció prolina-guanidini	114
4.7. Conclusions	119
 Capítol 5. Contribution to the mechanism of the organocatalytic conjugated formal [2 + 2] cycloaddition between enals and nitroalkenes	 121
5.1. Introduction	123
5.1.1. Dienamine catalysis	123
5.1.2. Curtin–Hammett stereocontrol in organocatalysis	126
5.1.3. The formal [2 + 2] cycloaddition between enals and nitroalkenes	127
5.2. Jørgensen's model with intramolecular H-bonding activation	130
5.3. Reaction intermediates	131
5.4. Study of the reaction conditions	137
5.4.1. Study of additives to the Hayashi–Jørgensen catalyst	137
5.4.1. Catalyst screening	139
5.4.2. Study of the reaction with L-prolinol	141
5.4.3. Study of the reaction with L-proline sulfonamide	145
5.4.4. Comparison of the intermediates studied with different catalysts	150
5.4.5. Reaction with an α -branched nitroalkene	153
5.5. Product and catalyst interaction	154
5.6. Study of the intermediates exchange	160
5.7. Reaction mechanism proposal	162

5.7.1. Inversion of configuration with a bulky catalyst	165
5.8. Conclusions	169
5.9. Resum en català	171
Capítol 6. Estudi del trencament espontani de la simetria quiral en la reacció aldòlica	177
6.1. Introducció	179
6.1.1. La reacció de Soai, un cas de síntesi asimètrica espontània absoluta	181
6.1.2. El trencament espontani de la simetria (TES) en la reacció aldòlica	183
6.2. La reacció aldòlica en les condicions de Mauksch-Tsogoeva	185
6.3. La reacció aldòlica monitoritzada	187
6.3.1. Desenvolupament d'un mètode d'anàlisi per HPLC amb patró intern	187
6.3.2. Aplicació del mètode a una reacció aldòlica	189
6.3.3. Estudi de la reacció amb altres aldehids	191
6.3.4. Estudi de les condicions de reacció	191
6.3.5. Estudi estadístic de la reacció	192
6.3.6. Estudi del procés de racemització	194
6.3.7. Cerca de l'origen del trencament espontani de la simetria (TES)	194
6.4. A la recerca de l'autocatàlisi en la reacció aldòlica	196
6.5. Els productes bis(aldol) presents al cru de reacció	196
6.5.1. Síntesi dels productes bis(aldol)	198
6.5.2. Estudi del producte bis(aldol) com a catalitzador de la reacció	200
6.5.3. L'ús d'un bis(aldol) diferent com a catalitzador	203
6.6. Una xarxa de reaccions en la reacció aldòlica per observar el TES sota control cinètic	206
6.7. Conclusions	211
Capítol 7. Estudi del mecanisme de la reacció de Mannich autocatalítica	213
7.1. Introducció	215
7.1.2. Anàlisi cinètica del progrés de reacció	218
7.1.3. Microcalorimetria de reacció	220
7.1.4. El mecanisme de la reacció de Soai	220
7.1.5. La reacció de Mannich autocatalítica	222
7.2. Imitant el producte de reacció	226
7.3. Aproximació a la reacció de Mannich i al microcalorímetre	230
7.3.1. Primeres mesures al microcalorímetre	230
7.3.2. La reacció de Mannich en condicions controlades	233

7.3.3. Validació de la microcalorimetria	234
7.4. Catàlisi amb el producte de reacció i els seus mítics	237
7.4.1. Buscant l'autocatàlisi asimètrica i l'amplificació de la quiralitat	237
7.4.2. Catàlisi amb mítics	240
7.5. Catàlisi bàsica i àcida	242
7.5.1. Reacció de Mannich amb altres imines	242
7.5.2. Catàlisi amb altres substàncies	243
7.6. Catàlisi amb l'adducte de Mannich <i>anti</i>	246
7.6.1. Preparació de l'adducte <i>anti</i>	246
7.6.2. Catàlisi de la reacció amb els diastereòmers del producte de reacció	251
7.7. Determinació de l'ordre de reacció	254
7.8. Proposta de mecanisme	257
7.9. Conclusions	260
 Capítol 8. La reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la 2-ciclohexenona i el	
1-metil-2-imidazolecarbaldehid sense catalitzador extern	263
8.1. Introducció	265
8.1.1. La reacció de Morita-Baylis-Hillman	265
8.1.2. Els catalitzadors derivats de l'imidazole	268
8.2. La reacció de MBH sense catalitzador extern	270
8.3. Els efectes de les condicions de la reacció	272
8.4. Monitorització acurada de la reacció per ¹H RMN	275
8.5. Anàlisi del cru mitjançant espectrometria de masses	278
8.6. Conclusions	287
 Capítol 9. Resum i conclusions	289
9.1. Resum i conclusions en català	291
9.2. Summary and conclusions in English	293
 Capítol 10. Experimental part	295
10.1. General methods	297
10.2. Addició enantioselectiva d'oxazolones a maleïmides catalitzada per bases de	
Brønsted quirals	298
10.2.1. General procedure for the synthesis of oxazolones	298
10.2.2. General procedure for the synthesis of maleimides	299

10.2.3. Typical experimental procedure for the addition of oxazolones to maleimides	299
10.2.4. Description of compounds	299
10.3. Efectes cooperatius en la catàlisi de les reaccions aldòliques per aminoàcids	
proteïnògens	305
10.3.1. Typical experimental procedure for the study of the arginine–glutamic acid system in the aldol reaction	305
10.3.2. Description of compounds	306
10.4. Contribution to the mechanism of the organocatalytic conjugated formal [2 + 2]	
cycloaddition between enals and nitroalkenes	308
10.4.1. Preparation of (<i>E</i>)-4-phenylbut-2-enal	308
10.4.2. General procedure for the preparation of the formal [4 + 2] cycloaddition products	308
10.4.3. General procedure for the study of the formal [2 + 2] cycloaddition and intermediates formation by ¹ H NMR	309
10.4.4. General procedure for the reduction of the cyclobutane aldehyde to the corresponding alcohol	309
10.4.5. Description of compounds	309
10.5. Estudi del trencament espontani de la simetria quiral en la reacció aldòlica	311
10.5.1. General procedure for the “preparative” aldol reaction	311
10.5.2. General procedure for the “analytical” aldol reactions between acetone and 4-nitrobenzaldehyde	312
10.5.3. Synthesis of L- or D-prolinamide catalyst (LIX)	313
10.5.4. General procedure for the preparation of double aldol adducts	314
10.5.5. Description of products	314
10.6. Estudi del mecanisme de la reacció de Mannich autocatalítica	316
10.6.1. Preparation of imines	316
10.6.2. Drying of hydroxyacetone	316
10.6.3. General procedure for the study of the Mannich reaction in a microcalorimeter	317
10.6.4. General procedure for the study of the Mannich reaction by ¹ H NMR	317
10.6.5. General procedure for the study of the catalysis in the Mannich reaction using acetone	317
10.6.6. Synthesis of the <i>anti</i> diastereomer of the Mannich adduct 141	318
10.6.7. Synthesis of the <i>syn</i> diastereomer of the Mannich adduct 141	318
10.6.8. Synthesis of the Mannich adduct from the reaction with acetone	319
10.6.9. Description of compounds	319

10.7. La reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la 2-ciclohexenona i el	
1-metil-2-imidazolecarbaldehid sense catalitzador extern	322
10.7.1. General procedure for the synthesis of Morita–Baylis–Hillman + aldol adducts	322
10.7.2. General procedure for the study of Morita–Baylis–Hillman + aldol reactions .	322
10.7.3. Description of compounds	323
Capítol 11. Índex d’estructures	325
11.1. Compostos seleccionats	327
11.2. Catalitzadors	337
Capítol 12. Bibliografia	341

Abreviatures, sigles i acrònims

Ac: acetat

ACDC: *asymmetric counteranion directed catalysis* – catàlisi per contraanió quiral

app.: *aparent* – aparent

Ar: aril

BINOL: 1,1'-bi-2-naftol

Boc: tert-butoxicarbonil

Bu: butil

cat.: catalitzador

conv.: conversió

d: doblet

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DEA: *N,N*-dietilacetamida

(DHQ)₂AQN: dièter antraquinon-1,4-dilíc de la hidroquinina

(DHQ)₂PHAL: dièter ftalazin-1,4-dilíc de la hidroquinina

(DHQD)₂PYR: dièter 2,5-difenil pirimidina-4,6-dilíc de la hidroquinidina

diast.: diastereòmer

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfòxid

ee: excés enantiomèric

ent: enantiòmer

epi: epímer

eq.: equivalents

er: *enantiomèric ratio* – relació enantiomèrica

ESI: *electrospray ionization* – ionització mitjançant electrosprai

Et: etil

GEA/EWG: grup atraient d'electrons – *electron-withdrawing group*

h: heptet

HOMO: *highest occupied molecular orbital* – orbital molecular ocupat de més alta energia

HPLC: *high performance liquid chromatography* – cromatografia líquida d'alta resolució

HRMS: *high resolution mass spectrometry* – espectrometria de masses d'alta resolució

IPA: 2-propanol

LUMO: *lowest unoccupied molecular orbital* – orbital molecular desocupat de més baixa energia

m: multiplet

MBH: Morita–Baylis–Hillman

Me: metil

MM2: *molecular mechanics force field* – camp de força per a mecàniques moleculars, MM2

MS/MS – MS²: masses/masses o masses tàndem

n.d.: no determinat

p. ex.: per exemple

PMP: *p*-metoxifenil

Pr: propil

q: quadruplet

QqTOF: quadrupol tàndem TOF

rac: racèmic

rd/dr: relació diastereomèrica – *diastereomeric ratio*

rr: relació regioisomèrica

rdt.: rendiment

RMN/NMR: ressonància magnètica nuclear – *nuclear magnetic resonance*

SDS: *sodium dodecyl sulphate* – dodecilsulfat de sodi

SOMO: *singly occupied molecular orbital* – orbital molecular ocupat per un sol electró

t: triplet

t.amb./r.t.: temperatura ambient – *room temperature*

TFA: àcid trifluoroacètic

THF: tetrahidrofurà

TLC: *thin-layer chromatography* – cromatografia en capa fina

TMS: trimetilsilil

TMS_{int}: tetrametilsilà (referència interna)

TOF: *time-of-flight* – temps de vol

t_R: temps de retenció

TU: tiourea

UHPLC: *ultra high performance liquid chromatography* – cromatografia líquida d'extremadament alta resolució

UV-Vis: ultravioleta-visible

Capítol 1. Introducció

La quiralitat, des d'un punt de vista matemàtic, és la propietat d'una figura i de la seva imatge especular que fa que aquestes no siguin superposables únicament per una sèrie de rotacions i translacions. Aquesta paraula ve del grec *χέρι* (*kheir*) que es tradueix com a mà, un bon exemple d'objecte quiral, conegut universalment. No importa la posició que prengui la mà esquerra, aquesta no serà mai superposable a la mà dreta, que és la seva imatge especular.

Aquesta propietat de quiralitat es pot trobar en diverses branques de la ciència, si no en totes. Des del punt de vista químic, segons defineix la IUPAC,^[1] quiral és un tipus de molècula que no és superposable a la seva imatge especular. Quan l'objecte és superposable se'l descriu com a aquiral. Per a complir aquest requisit, l'objecte quiral (molècula, o bé un agrupament supramolecular) ha de complir un requisit d'asimetria, que és no posseir un element de simetria del tipus pla de simetria, centre d'inversió o eix de rotació impròpia. Aquesta asimetria pot provenir d'un punt (un àtom), un eix (un enllaç) o un pla. La gran majoria de situacions són del grup de quiralitat central, derivada d'un centre estereogènic, que posseeix substituents diferents (sempre i quan compleixi els requisits d'asimetria). El carboni tetraèdric, degut a la seva valència, és una excel·lent font de quiralitat (Figura 1.1).

Nosaltres, els éssers vius, som un bon exemple de quiralitat, doncs estem constituïts per molècules quirals. Els aminoàcids que formen les proteïnes, que realitzen les nostres funcions bàsiques, els sacàrids o l'ADN que recull la memòria genètica que ens defineix, són molècules quirals.

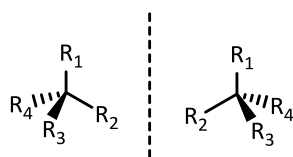


Figura 1.1. Enantiòmers d'un centre estereogènic tetraèdric

A una molècula quiral i a la seva imatge especular se les anomena enantiòmers. Una parella d'enantiòmers comparteix la majoria de propietats químiques i físiques, excepte quan es troben en un entorn quiral. Per exemple, els enantiòmers responen de manera diferent davant de llum polaritzada en un pla; cada un d'ells rotarà la llum en un sentit oposat respecte l'altre. Es diu que són molècules òpticament actives. Un entorn quiral també pot ser la presència

d'altres molècules quirals. Degut a la diferent orientació en l'espai, els dos enantiòmers d'un compost quiral interaccionaran de manera diferent amb una altra molècula quiral.

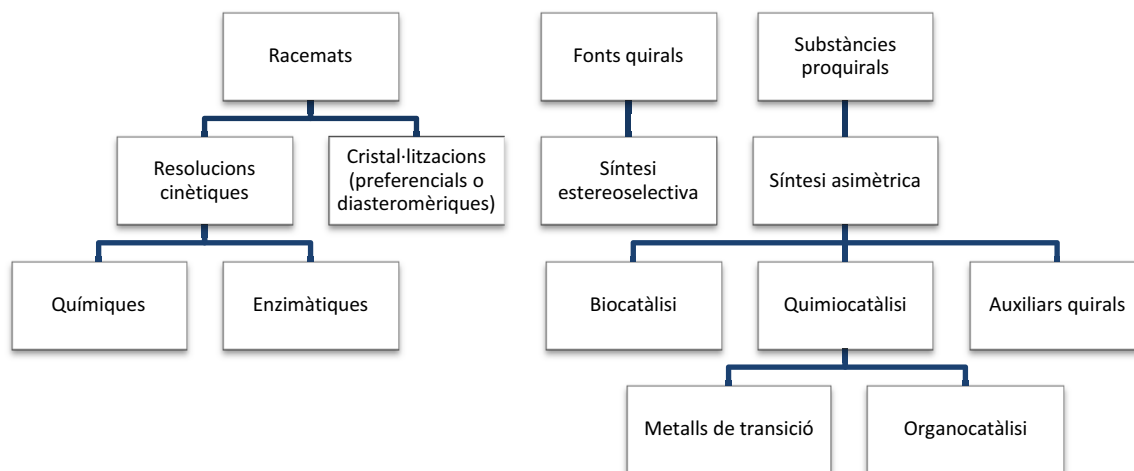
Des del punt de vista de la nomenclatura, una mescla d'enantiòmers en igual proporció s'anomena racèmica, mentre que si se'n troba més d'un dels enantiòmers la mescla s'anomena enantioenriquida o heteroquiral i si només un dels enantiòmers és present s'anomena a la substància enantiopura o homoquiral.

És per aquest últim punt que la quiralitat pren una tremenda importància. Nosaltres, que constituïm un entorn homoquiral, responem diferent davant de molècules quirals. Un exemple molt típic és que els nostres receptors olfactius interaccionen desigualment davant dels dos enantiòmers del limonè, una molècula quiral. Mentre que el (+)-(*R*)-limonè, que es troba en pells d'alguns cítrics, fa olor a aquests fruits, el (-)-(*S*)-limonè, molt menys abundant, olora a resina o pi.^[2] Les conseqüències de les interaccions de dos enantiòmers d'un mateix compost en un entorn quiral poden ser molt més greus. L'ibuprofè és un medicament d'ús molt comú del qual un dels enantiòmers té un efecte analgèsic molt més intens que l'altre, i a causa d'això se'n pren una dosi racèmica en quantitat més elevada. La talidomida, un fàrmac amb efectes sedants comercialitzat a partir de 1957 en forma racèmica, va ocasionar greus malformacions fetals quan la mare o el pare van prendre el medicament abans o durant l'embaràs, fins que es va retirar del mercat l'any 1961. Mentre que un dels enantiòmers produeix l'estudiat efecte sedant, l'altre és el causant de les malformacions. Malauradament, la talidomida racemitza *in vivo*,^[3] és a dir que els dos enantiòmers poden intercanviar-se entre ells.

Aquesta és una de les raons per les quals els químics s'han interessat per l'obtenció de substàncies enantiopures o òpticament pures. Al llarg del temps s'han desenvolupat diverses estratègies per aconseguir aquest objectiu. La manera més habitual de preparar una substància enantiopura a la indústria és a partir de la resolució d'una mescla racèmica, que es pot realitzar de diferents maneres, com es descriu a l'Esquema 1.1. Una altra opció és la de prendre substàncies quirals provinents fonts naturals, l'anomenat *chiral pool*, i derivatitzar-les. El requisit però, és que l'estructura de partida està limitada a la disponibilitat natural i obliga a un disseny de síntesi. Tanmateix, els productes naturals no són només una oportunitat per sintetitzar-ne derivats amb utilitat directa, sinó una font de catalitzadors, auxiliars i lligands quirals claus en la síntesi asimètrica.^[4]

Una altra aproximació possible és fer ús de la síntesi asimètrica, és a dir, la formació selectiva d'un sol estereoisòmer d'un compost quiral mitjançant la inducció d'asimetria per part d'una substància quiral en el medi de reacció. Atès que la síntesi asimètrica condueix a la formació

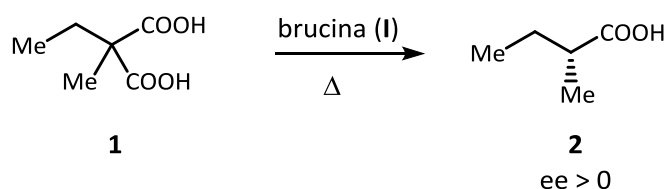
preferent d'un dels enantiòmers del producte desitjat, s'anomena al procés síntesi enantioselectiva.



Esquema 1.1. Diferents aproximacions a l'obtenció de substàncies òpticament pures

1.1. Síntesi asimètrica

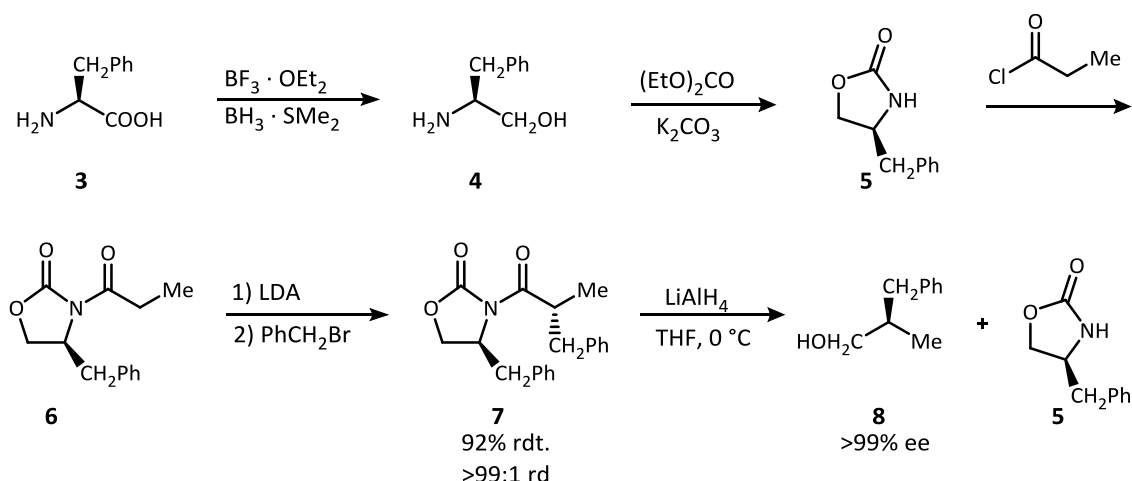
S'atribueix el primer exemple de síntesi asimètrica a Willy Marckwald per una descarboxilació d'un àcid malònic catalitzada per brucina, un alcaloide natural (Esquema 1.2), publicada l'any 1904.^[5] Aquest és el primer exemple de síntesi total enantioselectiva, i a més és el primer exemple de catàlisi asimètrica i d'organocatàlisi.



Esquema 1.2. Descarboxilació d'un àcid malònic catalitzada per brucina

La síntesi asimètrica va començar a prendre importància als anys 50 degut al desenvolupament de les tècniques de separació i d'anàlisi i als treballs de Robert B. Woodward entre d'altres.

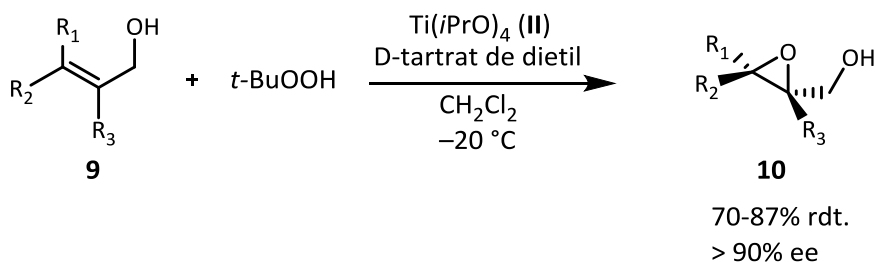
L'aproximació que primer es va desenvolupar i estendre s'aprofita de l'ús d'auxiliars quirals. Aquests van ser introduïts per Elias J. Corey l'any 1978,^[6] i proposen la reacció amb una substància quiral de forma estequiomètrica que permeti induir asimetria al reactiu i, un cop transformat aquest, s'elimina l'auxiliar del producte de reacció, que normalment es pot recuperar i utilitzar en un altre procés sintètic. Vegeu l'Esquema 1.3 per un exemple de la preparació, ús dels auxiliars quirals i la seva derivatització.



Esquema 1.3. Preparació d'un auxiliar d'Evans a partir de la fenilalanina i alquilació diastereoselectiva d'un propionat derivat^[7]

Per tal d'utilitzar quantitats subestequiomètriques de l'inductor quiral és necessari l'ús d'un catalitzador enantioselectiu. Es divideix la catàlisi asimètrica principalment en tres camps: la biocatàlisi, la catàlisi metàl·lica i l'organocatàlisi.

La catàlisi metàl·lica enantioselectiva fa ús de complexos de coordinació formats per un metall de transició i un lligand quiral i és capaç d'induir asimetria en un gran rang de reaccions químiques. L'any 2001, William S. Knowles, Ryōji Noyori i Karl Barry Sharpless van rebre el premi Nobel de Química per les seves respectives aportacions a la catàlisi enantioselectiva. A l'Esquema 1.4 es mostra un exemple de catàlisi enantioselectiva.

Esquema 1.4. Epoxidació de Sharpless^[8]

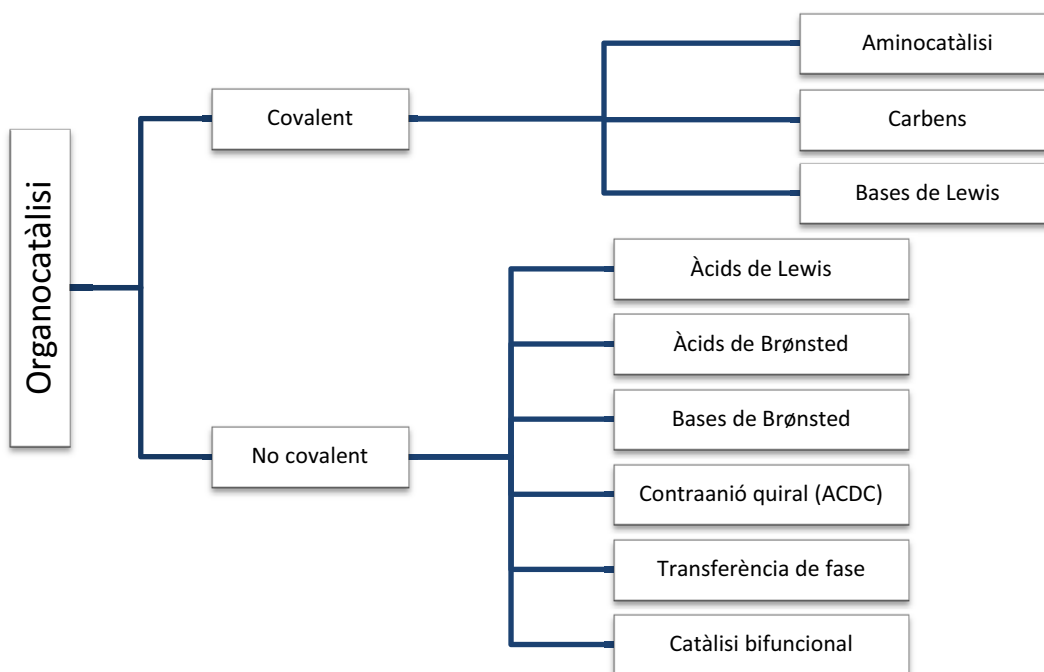
La biocatàlisi enantioselectiva fa ús d'enzims, que actuen com a catalitzadors naturals en transformacions asimètriques. Les fermentacions s'han vingut emprant des de fa més 9000 anys, però l'aplicació en síntesi química s'ha desenvolupat en els darrers 30 anys.^[9] Atès que els enzims estan constituïts majoritàriament per L-aminoàcids, aquests són catalitzadors quirals. La complexitat estructural dels enzims els fa catalitzadors molt quimio-, regio-, diastereo- i enantioselectius. Els productes de reacció solen ser molt nets de subproductes i isòmers no desitjats. La seva gran eficiència és el motiu pel qual la biocatàlisi és el tipus de catàlisi més emprada en química farmacèutica.

L'organocatàlisi asimètrica és el camp que s'ha desenvolupat més recentment. Utilitza com a catalitzadors petites molècules quirals, sovint aminoàcids naturals o amines secundàries, entre d'altres.

1.2. Organocatàlisi asimètrica

Tot i que al llarg del segle XX s'havien descrit algunes reaccions enantioselectives catalitzades per molècules orgàniques quirals (p. ex., la que es representa a l'Esquema 1.2), no va ser fins l'any 2000 que aquest camp va esclatar amb dues comunicacions transcendents. Per una banda, una de David W. C. MacMillan i col·laboradors^[10] i per l'altra una de Benjamin List, Richard A. Lerner i Carlos F. Barbas, III.^[11]

L'organocatàlisi es pot classificar segons el mode d'activació, que alhora depèn del tipus d'interacció que es genera entre el catalitzador i el reactiu o reactius i de la naturalesa del catalitzador, és a dir, àcid/base de Brønsted o àcid/base de Lewis (Esquema 1.5).

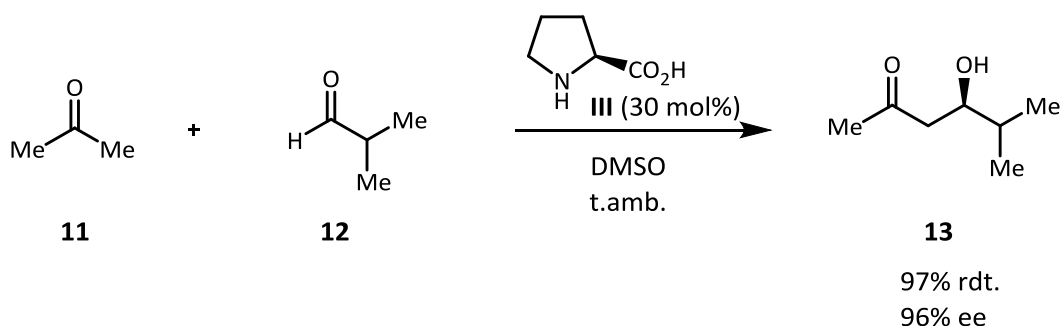


Esquema 1.5. Modes d'activació a l'organocatàlisi

1.2.1. Aminocatàlisi

L'aminocatàlisi és l'activació de grups carbonil mitjançant la seva reacció amb amines primàries o secundàries, i es va iniciar amb les publicacions abans esmentades.

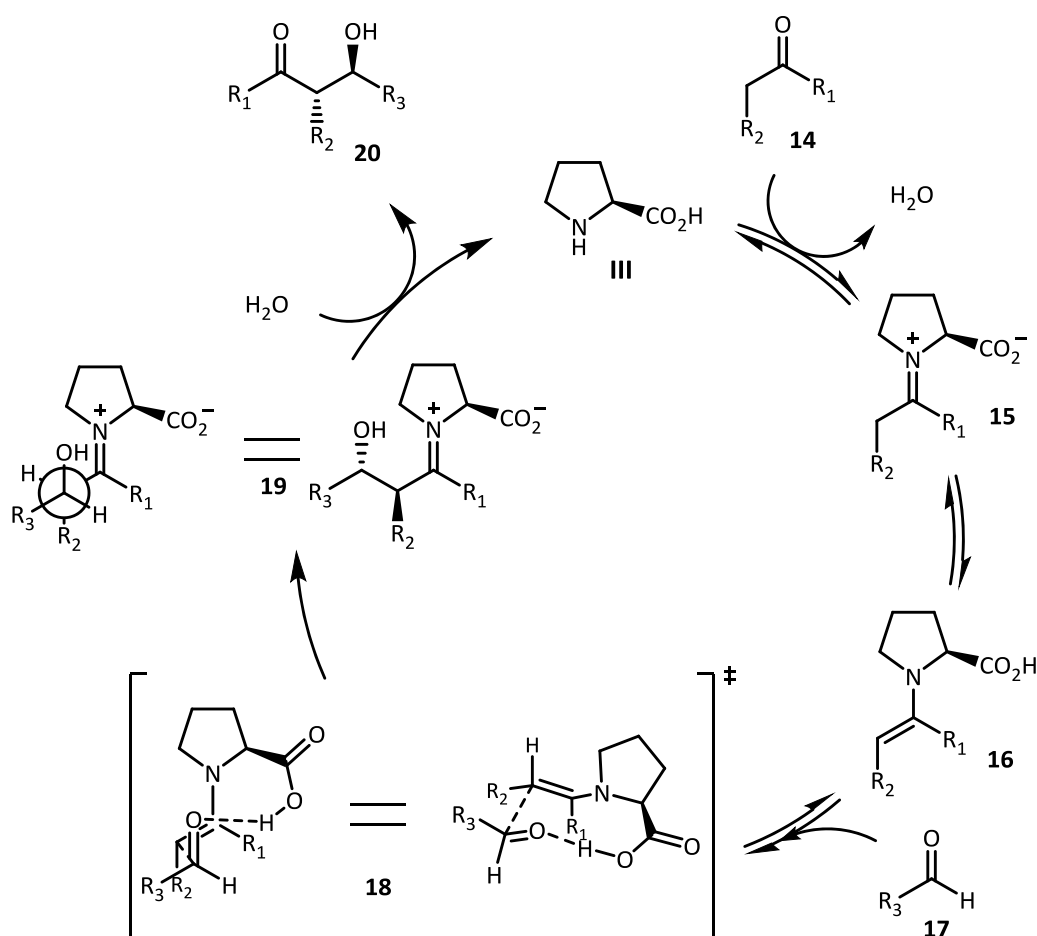
En primer lloc, la reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (**III**), publicada per List *et al.* Mentre que la reacció aldòlica enantioselectiva intramolecular catalitzada per L-prolina s'havia descrit gairebé 30 anys abans per part de Ulrich Eder, Gerhard Seuer i Rudolf Wiecher,^[12] per una banda, i Zoltan G. Hajos i David R. Parrish per l'altra,^[13] la versió intermolecular va romandre desconeguda fins llavors (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Reacció aldòlica intermolecular catalitzada per prolina

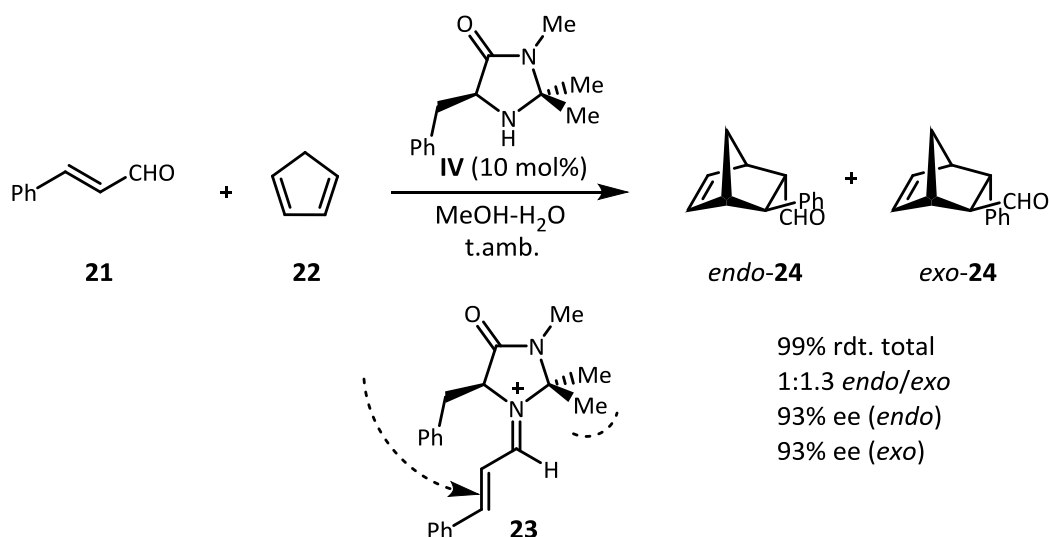
Aquest és un exemple de catàlisi per enamina, on una amina primària o secundària en proporcions subestequiomètriques interacciona amb un grup carbonil per generar una enamina, que està en condicions de reaccionar amb un electròfil per formar un nou compost.

La prolina és un catalitzador bifuncional. A més d'activar el nucleòfil per generar l'enamina (**16**) la prolina, gràcies al seu grup àcid carboxílic, pot dirigir l'aproximació de l'electròfil per una de les dues cares del doble enllaç de l'enamina mitjançant l'activació de l'aldehid (**17**, o un altre electròfil) a través d'un enllaç d'hidrogen. L'aproximació de l'aldehid, a més, es fa de manera que el substituent està el més apartat possible del grup carboxílic i tot plegat dona lloc a un estat de transició de nou baules del tipus Zimmerman-Traxler (**18**) on es minimitzen les repulsions estèriques. Aquest estat de transició va ser proposat per List i Houk fent servir models computacionals per comparar les energies dels possibles estats de transició (Esquema 1.8).^[14]



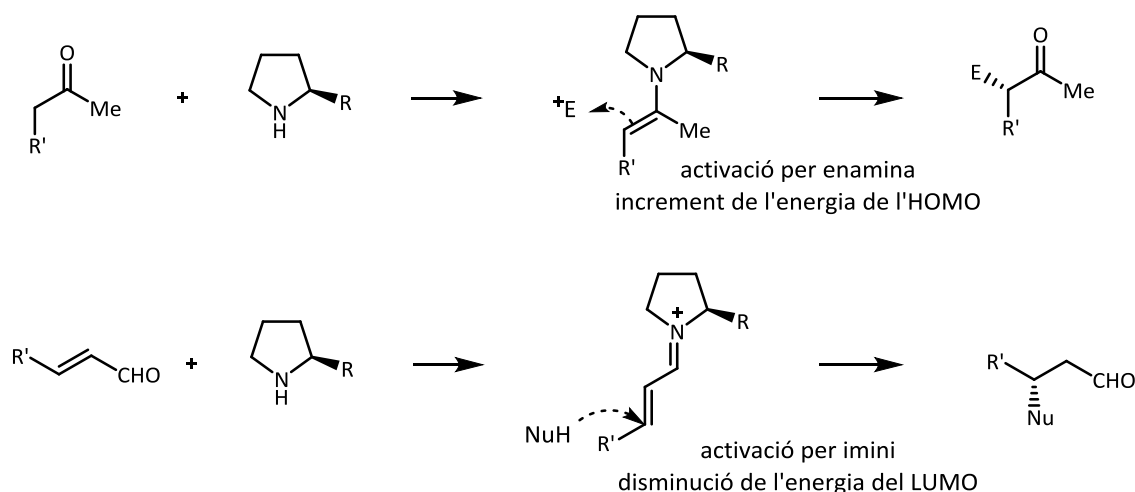
Esquema 1.7. Cicle catalític de la reacció aldòlica catalitzada per prolina.
Estat de transició de List-Houk (**18**)

Per altra banda, MacMillan i col·laboradors van descriure la reacció de Diels-Alder entre diens i aldehids α,β -insaturats catalitzada per una imidazolidinona quiral (**IV**, Esquema 1.8). En aquesta reacció, el catalitzador interacciona amb l'enal **22** per formar un ió imini (**23**), que és prou reactiu en condicions suaus perquè tingui lloc una cicloadició (**24**). Aquest és, per contra, un exemple de catàlisi per ió imini, on els substituents de l'amina defineixen perfectament la configuració de l'intermedi de menor energia i l'estat de transició més accessible estèricament per controlar la selectivitat del procés. En el cas dels catalitzadors de MacMillan, es forma l'ió imini (*E,s-trans*) per evitar repulsions entre l'olefina i substituents del catalitzador, mentre que l'aproximació del reactiu és per la cara *si* per evitar les interaccions desestabilitzadores del grup benzil. A l'Esquema 1.8 s'observa la conformació més estable d'aquest intermedi de reacció (**23**).



Esquema 1.8. Reacció de Diels-Alder catalitzada per una imidazolidinona quiral

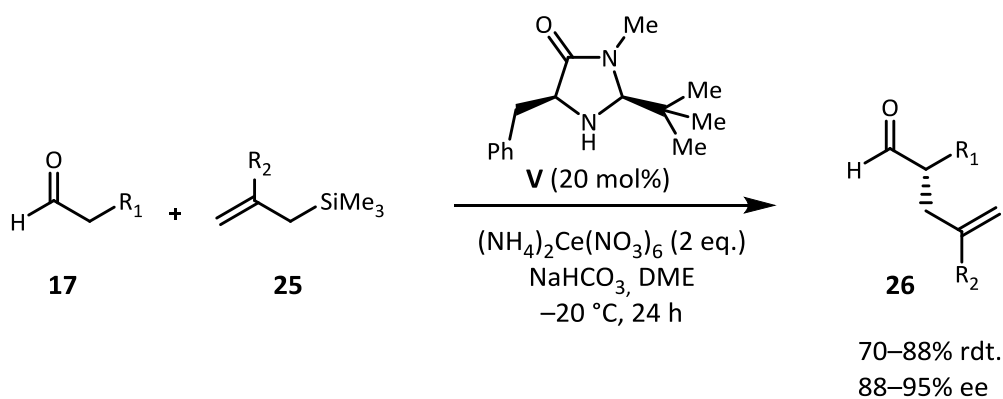
L'activació mitjançant enamina va ser ràpidament adaptada i aplicada a un gran rang d'electròfils com ara imines,^[15] diazocompostos^[16] i acceptors de Michael.^[17] Aviat, aquest tipus d'activació va continuar el seu desenvolupament utilitzant catalitzadors que aprofitaven el volum estèric d'algun substituent per diferenciar les cares de l'enamina i transferir així la informació quiral al producte de reacció.^[18] L'activació per ió imini també va créixer ràpidament i es van descriure reaccions de compostos carbonílics α,β -insaturats amb diversos nucleòfils i catalitzadors, incloent l'atac amb C-,^[19] N-,^[20] S-^[21], H-^[22] i O-^[23] nucleòfils.



Esquema 1.9. Modes d'activació de l'aminocatàlisi

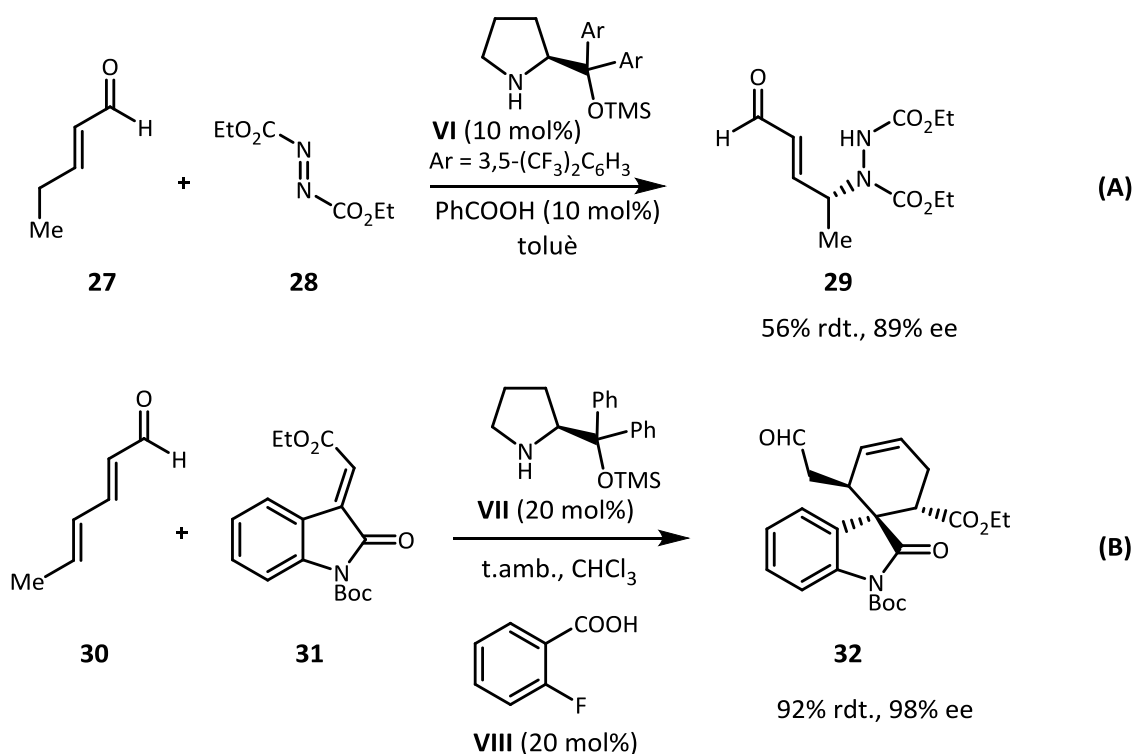
Aquests dos modes d'activació (Esquema 1.9), que són considerats actualment els pilars de l'aminocatàlisi, han esdevingut molt populars i durant la darrera dècada van aparèixer milers de publicacions expandint la reactivitat dels intermedis enamina i imini.^[24]

Uns anys després, la versàtil reactivitat d'aquests intermedis ha permès desenvolupar alguns altres tipus de funcionalització. Cal esmentar la catàlisi SOMO desenvolupada l'any 2007 per MacMillan *et al.* (Esquema 1.10), en la que les enamines formen espècies radicals molt reactives, permetent la reacció amb altres grups (que no era possible amb l'activació per enamina tradicional), com ara la alquilació d'aldehids en alfa mitjançant la reacció amb al·lil silans;^[25] i la seva combinació amb la catàlisi fotorèdox.^[26]



Esquema 1.10. α-alquilació d'aldehids mitjançant catàlisi SOMO

També és fonamental l'aportació del grup de Karl Anker Jørgensen a l'expansió de la reactivitat d'un intermedi imini cap a un intermedi del tipus dienamina (Esquema 1.11, A)^[27] i trienamina (Esquema 1.11, B).^[28]



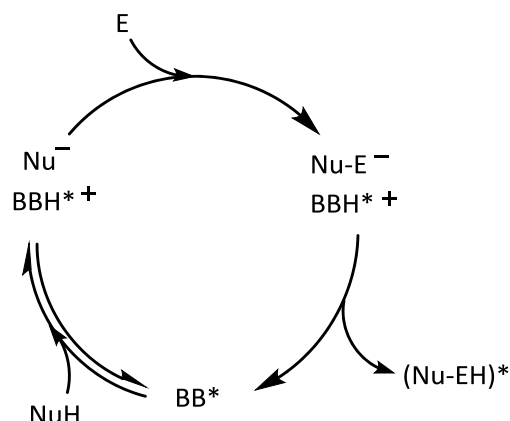
Esquema 1.11. Nous modes d'activació: dienamina i trienamina

1.2.2. Catàlisi per bases de Brønsted i catalitzadors bifuncionals

Com s'ha representat a l'Esquema 1.5, l'aminocatàlisi és només un dels tipus d'interacció reactiu-catalitzador que permet la química orgànica. Un altre camp important dins l'organocatàlisi asimètrica és l'activació amb bases de Brønsted quirals.^[29]

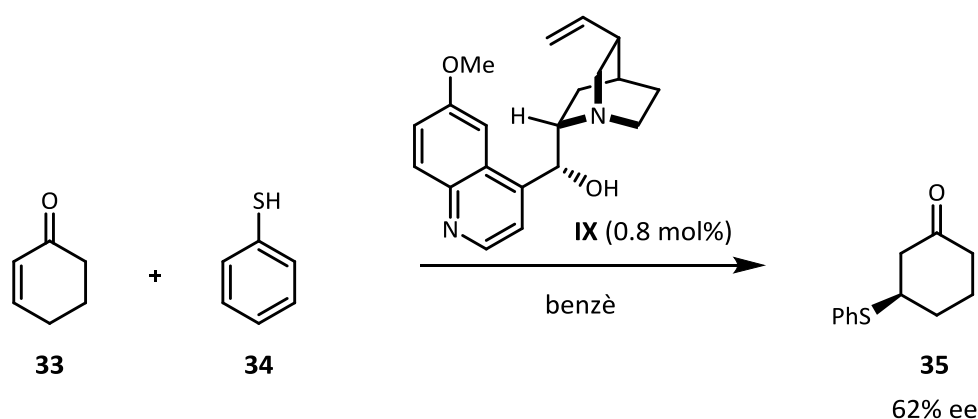
El rol d'un catalitzador d'aquest tipus és el de promoure la formació d'un enllaç nou entre un nucleòfil i un electròfil. Una situació molt corrent és la que es mostra a l'Esquema 1.12. S'inicia amb la reacció entre la base i un pronucleòfil per generar una nova espècie més nucleòfila i carregada negativament, mentre que la base protonada queda carregada positivament. A continuació, es forma el nou enllaç entre els reactius, i finalment hi ha una nova transferència de protó entre la nova espècie i el catalitzador, que es regenera. Les transferències de protó i

la interacció entre les espècies carregades permeten la transferència de la quiralitat del catalitzador al producte.



Esquema 1.12. Cicle catalític d'una reacció catalitzada per bases de Brønsted

La versatilitat d'aquest tipus de catàlisi permet activar un gran rang de nucleòfils, però ha estat força ignorada des del punt de vista de la catàlisi asimètrica, exceptuant algunes ocasions, com ara la que es mostra a l'Esquema 1.13, una reacció de Michael catalitzada per quinina (**IX**) desenvolupada per Wynberg *et al.* l'any 1981.^[30] Un altre exemple és la reacció de Diels-Alder entre antrones i maleïmides desenvolupada pel grup de recerca de Kagan vuit anys més tard.^[31]



Esquema 1.13. Reacció de tio-Michael catalitzada per quinina (**IX**)

En el context del creixement que ha experimentat recentment el camp de l'organocatàlisi, també ha augmentat l'interès per les bases de Brønsted quirals com a catalitzadors

asimètrics.^[32] Els tipus de bases quirals més emprats en aquest tipus d'activació són estructures del tipus guanidina,^[33] catalitzadors amb simetria C_2 -axial^[34] i amines terciàries, tot sovint alcaloides naturals i derivats provinents de plantes del gènere *Cincona*.^[35] Aquest últim grup de molècules, al qual pertany el catalitzador **IX** que es mostra a l'Esquema 1.13, a més d'actuar com a base té el grup alcohol que permet augmentar les interaccions amb els reactius o intermedis per tal de proporcionar estats de transició més selectius.

Per altra banda, és habitual acoblar una base a alguna altra estructura per a crear un catalitzador bifuncional, com ara tiourees de bases derivades de la *Cincona*,^[36] les tiourees de Jacobsen^[37] o bé la tiourea de Takemoto,^[38] on es troba una base de Brønsted quiral i un grup tiourea. Amb aquesta unió s'aconsegueix dirigir l'aproximació dels dos reactius i un estat de transició més compacte i, per tant, més selectivitat en la reacció (Figura 1.2).

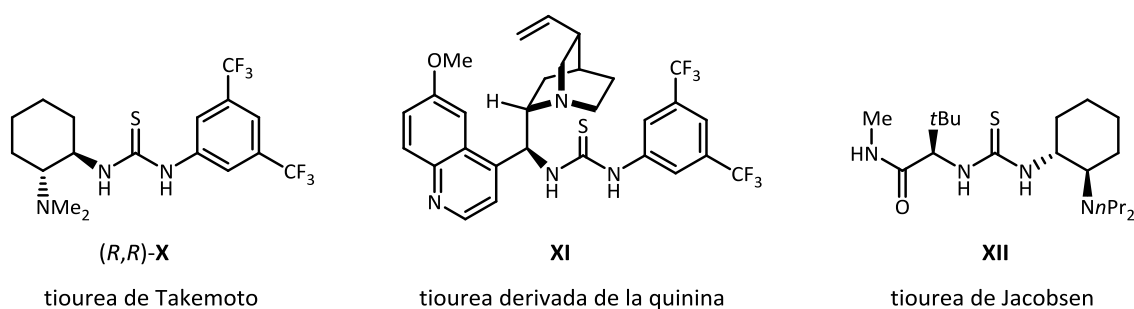


Figura 1.2. Catalitzadors bifuncionals

1.2.3. Estudi dels mecanismes de reacció en organocatàlisi

Una de les raons per les quals l'organocatàlisi va guanyar popularitat ràpidament, a més del baix cost en comparació amb altres mètodes de catàlisi asimètrica, és la facilitat d'interpretació que presenten alguns dels seus modes d'activació mitjançant models senzills. Un bon exemple és la representació dels models d'alguns modes d'activació de l'aminocatàlisi als Esquemes 1.7 a 1.9, que permeten fer una predicció de l'enantiòmer que sortirà més afavorit en el procés. És habitual fer ús d'aquests models simplificats en publicacions per proposar el mecanisme d'una nova reacció o metodologia.

S'han fet nombrosos estudis de modelitzacions moleculars d'alguns catalitzadors, els seus intermedis de reacció i els estats de transició.^[39] Les simulacions computacionals relacionen, per exemple, la selectivitat del procés amb la diferència d'energies dels estats de transició que

s'han modelat. Es solen realitzar a partir dels models que prediuen la selectivitat, i a vegades inclouen informació experimental, com ara l'anàlisi d'alguns intermedis observables mitjançant mètodes espectroscòpics com ara l'RMN, però sovint aquests estudis no es realitzen en les condicions reals de reacció.

Per altra banda, malauradament, hi ha una gran manca d'estudis experimentals dels mecanismes de reacció, complementaris a les modelitzacions moleculars, que proporcionin evidències experimentals d'intermedis i permetin proposar un camí de reacció.

Tot i així, les publicacions realitzant aquest tipus d'estudis han contribuït al camp de manera destacable. Cal esmentar, per exemple, els estudis de diversos autors dels mecanismes de les reaccions catalitzades per prolina^[40] i altres aminoàcids, en especial la reacció aldòlica^[41] i les espècies que formen part del seu cicle catalític com a intermedis o espècies parasitàries, com ara les oxazolidinones de Seebach.^[42] Per altra banda, són destacables els estudis desenvolupats per Blackmond i col·laboradors, que han donat lloc a un canvi de paradigma en el mecanisme de les reaccions de Michael entre aldehids i nitroalquens activades per enamina^[43] o les α -cloracions,^[43a] tot qüestionant l'aplicabilitat de l'Esquema 1.9 com a model general per predir la selectivitat. Recentment, Melchiorre i col·laboradors han realitzat estudis cinètics de la reacció de Michael entre indoles i cetones α,β -insaturades.^[44] Finalment, els estudis d'efectes isotòpics cinètics han aportat informació sobre els processos estudiats, com ara els realitzats pel grup de Daniel A. Singleton en l'epoxidació de Shi.^[45]

1.3. Homoquiralitat biològica

Com s'ha introduït al principi d'aquest capítol, homoquiral es diu d'una substància on totes les unitats que la constitueixen tenen una única forma quiral, i que és per tant enantiomèricament pura. Aquesta és la situació normalment desitjada pels químics en una síntesi asimètrica, però no sempre s'aconsegueix una puresa òptica total.

En canvi a la Natura, l'homoquiralitat és una propietat fonamental de les biomolècules quirals. És una propietat dels aminoàcids, i també ho és dels sacàrids. Els 21 aminoàcids quirals proteïnògens es troben únicament en la forma L, excepte algunes ocasions en determinats bacteris, i els sacàrids es troben tots en la forma assignada al descriptor D. Com és que totes les biomolècules són homoquirals, i per què tenen aquest signe de quiralitat i no l'oposat, és un dels grans interrogants que encara ha de respondre la ciència contemporània.

Sembla que una de les funcions de l'homoquiralitat biològica és l'emmagatzematge d'informació. Si considerem els bits una forma d'emmagatzemar informació (0, 1), la quiralitat (R , S) també participaria o hauria pogut participar en aquest rol.^[46]

Una possible explicació d'aquest fenomen és que les molècules homoquirals tenen més facilitat energètica per organitzar-se en grans molècules que no pas una mescla racèmica de tots dos enantiòmers degut a la disminució de la barrera entròpica de formació en algunes macromolècules. Per exemple, en el cas de l'agregació de molècules de serina, aquest procés és més favorable a partir d'una solució enantiopura de D- o L-serina que no pas d'una solució al 50% dels dos enantiòmers.^[47] En el primer cas, els clústers d'agregació són inusualment molt més abundants. Clemmer i la resta d'autors relacionen aquesta observació experimental amb l'equació de Boltzmann ($S = k_B \cdot \ln(W)$, on S és l'entropia, k_B és la constant de Boltzmann i W és el nombre d'estats). Per a un mateix nombre n de partícules, hi ha més possibles combinacions si aquestes es fan a partir d'una mescla racèmica que si hi participa un sol enantiòmer. Com més possibles estats, més elevada és l'entropia del sistema. Per tant, per arribar a una superestructura (com pot ser l'ADN o una proteïna) s'ha de superar una barrera entròpica (S) que és més assequible si l'agregació té lloc entre partícules o substàncies homoquirals.

Això, però, no explica per què les proteïnes estan construïdes únicament a partir d'aminoàcids de configuració L i no només de D, o per què els sacàrids que estructuren la cadena vertebral de l'ADN són pentoses de configuració D, i no L.

Per arribar a l'homoquiralitat són necessaris tres passos: trencament de la simetria quiral, amplificació de la quiralitat i transferència de la quiralitat.

1.3.1. Trencament de la simetria quiral

1.3.1.1. Medi aquiral, medi quiral

Com s'ha dit, l'evolució en la quiralitat ha conduït a l'homoquiralitat en gran part de biomolècules. És ben conegut que dos enantiòmers es comporten de la mateixa manera en un ambient aquiral (Figura 1.3, A), és a dir, que tenen idèntica interacció amb altres substàncies quirals (estats degenerats). En canvi, en un ambient quiral (Figura 3, B) un dels enantiòmers podria tenir una interacció més favorable, o d'energia més baixa, que l'altre.

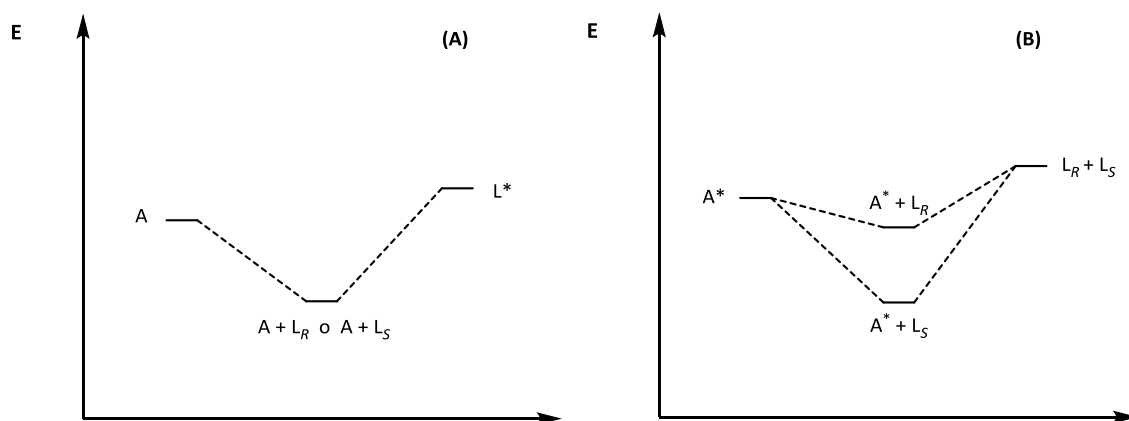


Figura 1.3. Diagrames d'energia per a la interacció dels compostos quirals

Què passa, però, en un ambient aquiral? En principi, dos enantiòmers d'una mateixa molècula serien iguals energèticament i tindrien les mateixes interaccions amb les substàncies del medi. En una reacció on s'origina un nou centre estereogènic, la proporció dels dos enantiòmers hauria de ser 1 a 1, tant en condicions de control cinètic com de control termodinàmic. En aquestes condicions és impossible assolir l'homoquiralitat!

Una condició imprescindible per iniciar el camí a l'homoquiralitat és, per tant, el trencament de la simetria quiral, és a dir, un procés on es generi un desequilibri enantiomèric. Hi ha diverses hipòtesis sobre com es va crear inicialment aquesta diferència en les proporcions dels enantiòmers.

1.3.1.2. La hipòtesi de Murchison

Una possibilitat seria que l'homoquiralitat biològica no s'hagués generat a la Terra, sinó que el seu origen fos extraterrestre. En el nostre planeta, la quiralitat només hauria calgut ser amplificada i transmesa física i/o químicament per assolir l'homoquiralitat. Aquesta és l'anomenada hipòtesi de Murchison.

Els meteorits ens proveeixen d'informació sobre processos químics que van tenir lloc en els inicis del Sistema Solar, abans que la vida comencés a la Terra. Desperta especial interès l'estudi dels aminoàcids trobats en meteorits i, en concret, les seves composicions enantiomèriques. Els meteorits que contenen informació d'interès per aquest camp s'anomenen condrites carbonàcies (en concret el grup CM, ric en compostos orgànics

complexos). Les condrites són un tipus de meteorit no metàl·lic que no han patit processos de diferenciació respecte de l'asteroide de què provenen.^[48]



Figura 1.4. Fotografia d'un tros del meteorit de Murchison

L'any 1969 es va observar una bola de foc al cel a prop de Murchison, Austràlia. Es tractava d'un meteorit de més de 100 Kg que es va fragmentar en trossos de fins a 7 Kg. Les primeres anàlisis, publicades per part de Kvenvolden *et al.* l'any següent,^[49] van indicar la presència d'aminoàcids extraterrestres en el meteorit. Aquest fet era verificable degut a la proporció racèmica que mostraven les mesures (relació D/L \approx 1), indicant el seu origen abiòtic i l'absència de contaminació per part dels aminoàcids terrestres. Posteriors anàlisis més detallades de la matèria orgànica del meteorit de Murchison i del meteorit de Murray van mostrar diversos aminoàcids força inusuals dialquilats en la posició alfa (Figura 1.5).^[50]

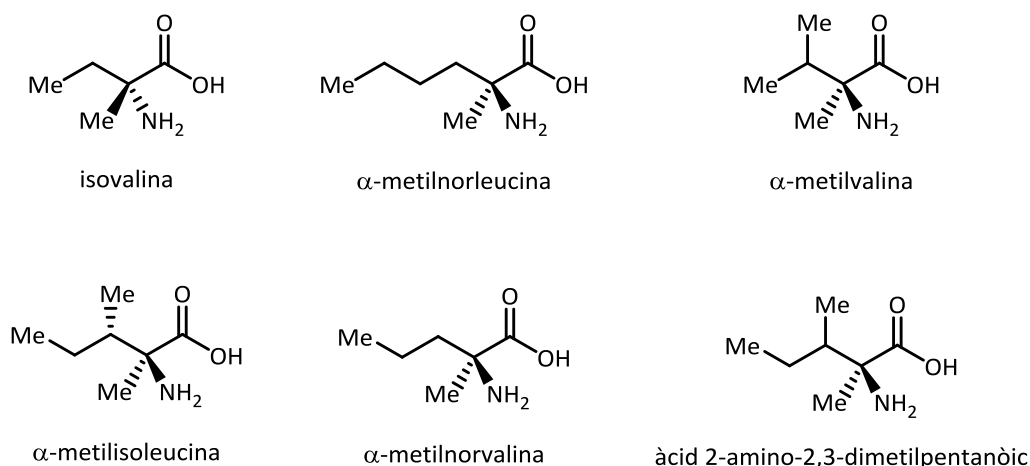


Figura 1.5. Aminoàcids quaternaris no racèmics trobats en meteorits

Aquests aminoàcids estan enriquits en l'enantiòmer L (fins a un 18.5% per la isovalina),^[51] igual que els aminoàcids proteïnògens. Hi ha evidències que donen suport a l'origen extraterrestre d'aquestes molècules. En primer lloc, els trobats en el meteorit són poc abundants a la Terra en alguns casos (p. ex. isovalina), o fins i tot desconeguts. A més, la distribució isotòpica del carboni i l'hidrogen constituents és molt diferent a la terrestre; els aminoàcids indígenes als meteorits contenen més proporció de ¹³C.^[50a, 52]

S'ha esmentat el meteorit de Murray (Murray, Kentucky, EEUU), un altre meteorit del mateix grup que el Murchison, però trobat el 1950, 20 anys abans. Els estudis inicials van servir per recolzar la hipòtesi de l'existència de matèria orgànica fora del planeta, i més endavant també s'hi va trobar excés enantiomèric.^[50b] Un altre meteorit destacable és més recent, caigut al llac Tagish (Canadà) el 18 de gener de l'any 2000. Els primers fragments es van collir en dos punts diferents de la superfície gelada del llac els dies 25 i 26 de gener,^[53] sense contacte directe amb cap ésser humà i s'han mantingut a temperatures inferiors a 0 °C des de llavors. Les anàlisis del grup de Glavin mostren que en diferents fragments d'aquest meteorit s'hi poden trobar aminoàcids proteïnògens d'origen extraterrestre comprovat, amb excessos de fins al 99.4% a favor dels enantiòmers L.^[52b, 54]

S'ha vist, per tant, que seria possible que l'homoquiralitat s'hagués estès aquí, però *s'hauria triat* el seu signe en un altre indret de l'Univers. Tanmateix, si fos així, encara seria necessària l'existència d'un procés que generi un desequilibri enantiomèric net.

1.3.1.3. Difusió de Mie i llum polaritzada circularment

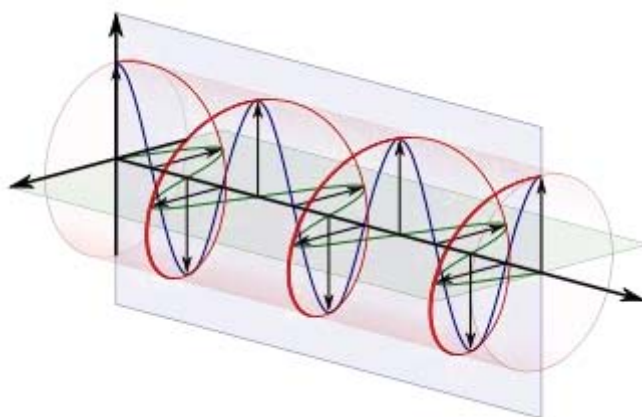
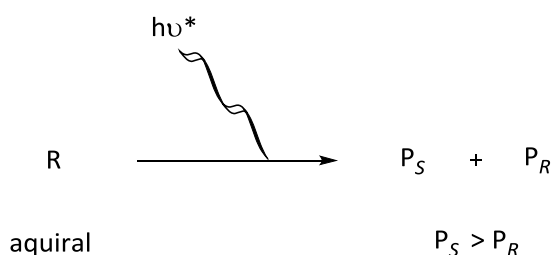


Figura 1.6. Llum polaritzada circularment^[55]

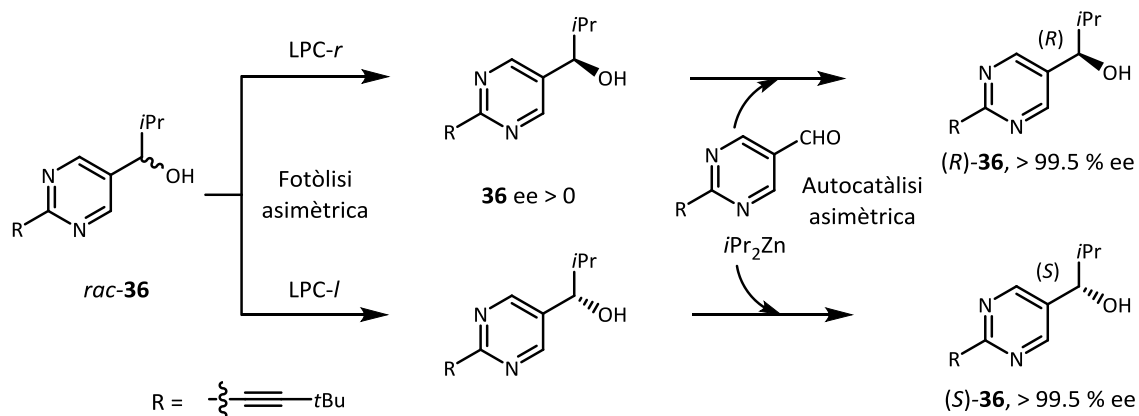
S'anomena difusió de Mie a la dispersió de radiació electromagnètica a través de partícules de pols interestel·lar amb una alineació particular pot generar llum polaritzada circularment; aquesta alineació és possible davant la influència del camp magnètic galàctic i, de fet, l'estudi del dicroisme circular de la radiació estel·lar desperta l'interès d'astrofísics i astrobiòlegs.^[56] La radiació electromagnètica quiral que resultaria d'aquesta interacció podria tenir un efecte d'inducció asimètrica en reaccions fotoquímiques, on l'absorció de radiació amb un signe en concret afavorís la síntesi d'un dels enantiòmers en una reacció on es generi un producte quiral (Esquema 1.14).



Esquema 1.14. Interacció de radiació quiral amb una reacció estereogènica

També és possible que la radiació amb un signe de polarització circular en concret afavoreixi la descomposició d'un enantiòmer mentre que l'altre tingui un temps de vida més llarg sota els

seus efectes, afavorint la seva supervivència. En la reacció que apareix a l'Esquema 1.15, una solució racèmica de l'alcohol és irradiada amb llum polaritzada circularment. Segons el signe d'aquesta, un dels enantiòmers de l'alcohol **36** en solució és lleugerament més estable i pot induir quiralitat en una reacció autocatalítica asimètrica.^[57]



Esquema 1.15. Interacció de radiació quiral amb una reacció estereoselectiva

1.3.1.4. Violació de la paritat: Hipòtesi de Vester-Ulbricht

Una especulació al voltant de trencaments de la simetria recull les hipòtesis de Vester i Ulbricht.^[58] Aquests autors, per separat, suggereixen que la quiralitat intrínseca a processos físics com ara la radioactivitat beta es podria transmetre a sistemes químics. La violació de la paritat és un fenomen quàntic relativista que van proposar Lee i Yang l'any 1957 durant els seus estudis sobre la interacció nuclear dèbil. Aquests estudis indiquen que les partícules β que emeten els nuclis radioactius són intrínsecament asimètriques, i la conseqüència és que els electrons “esquerrans” (*L*) es formen preferentment als “dretans” (*R*). Aquest fet s’ha detectat experimentalment^[59] i està demostrat que aquesta asimetria es tradueix en que els *R*-electrons estan més atrets als nuclis que els *L*-electrons, és a dir, que un dels grups es forma més fàcilment que l’altre i les interaccions d’uns i altres amb altres partícules és diferent. Per això, processos com la radiació beta transmeten quiralitat.^[60] Aquesta radiació podria interaccionar asimètricament amb matèria racèmica o amb una substància proquiral. En el darrer cas, una reacció química podria generar excés enantiomèric net en un ambient químic aquiral. S’havien realitzat proves sense aconseguir reproduir la hipòtesi en un resultat experimental malgrat alguns intents,^[61] fins que l’any 1999 Keszthelyi *et al.* van descriure la detecció mitjançant

espectroscòpia de dicroisme circular d'un excés enantiomèric degut a la violació de la paritat en solucions aquoses de complexos organometàl·lics que es trobaven com una mescla racèmica a l'inici de l'experiment.^[62]

Si es tenen en compte els efectes de la mecànica quàntica relativista a l'hora de calcular l'energia de les molècules, els dos enantiòmers d'un compost quiral perden l'estat degenerat. S'estima que la diferència energètica equival a una asimetria del $10^{-10}\%$ ee i per tant, molt difícil o impossible d'observar directament. Cal tenir en compte que des d'un punt de vista estadístic, una mescla "racèmica" de n molècules quirals té una desviació típica en l'excés enantiomèric al voltant de $67/\sqrt{n}$.^[63] La fluctuació d'una mescla racèmica ideal per 1 mol de substància és de gairebé un $10^{-10}\%$ ee, un valor superior al calculat per a la quiralitat intrínseca de les partícules subatòmiques. Si l'homoquiralitat biològica tingués el signe determinat a causa de la violació de la paritat, s'hauria d'esperar que qualsevol forma de vida basada en les mateixes biomolècules que les nostres presentaria igual signe de quiralitat que aquí. Fins que no es demostrï el contrari no es pot excloure la hipòtesi de Vester-Ulbricht de contribuir en l'evolució prebiòtica a l'homoquiralitat biològica.

1.3.2. Amplificació de la quiralitat

El procés d'establiment de l'homoquiralitat requereix de l'amplificació d'un desequilibri enantiomèric produït, per exemple en un procés de trencament de simetria fins a l'enantiopuresa. Es coneixen molts processos que poden actuar com a amplificadors de la quiralitat. En comparació amb els processos de trencament de simetria, a vegades hipotètics o fins ara no demostrats experimentalment, d'aquests altres processos se'n té evidència i fins i tot, en molts casos, proposicions mecanístiques que expliquen els resultats obtinguts.

1.3.2.1. Reaccions amb amplificació de la quiralitat

En una reacció enantioselectiva la selectivitat serà màxima quan el catalitzador o la molècula que indueix l'asimetria (auxiliar, lligand) és enantiopura i mínima quan aquesta és racèmica. En un punt intermedi, s'esperaria una relació lineal entre l'increment de l'excés enantiomèric del catalitzador/reactiu quiral i el del producte de la reacció, però no sempre és així.

Quan tenen lloc reaccions en una mescla heterogènia, com ara quan el catalitzador no és del tot soluble en les condicions de reacció, no necessàriament s'observa un increment lineal de

les proporcions. Això es coneix com els *efectes no lineals del catalitzador*, que es deuen a una solubilitat preferencial d'una de les formes cristal·lines del catalitzador o bé a la formació de complexos heteroquirals i homoquirals amb diferents activitats catalítiques. El primer exemple d'aquest tipus de comportament va ser descrit per Kagan i col·laboradors en diversos tipus de síntesi asimètrica, com ara en l'ús d'un auxiliar quiral parcialment resolt (enantioenrigit), en l'epoxidació de Sharpless del (*E*)-geraniol o en la reacció aldòlica Hajos-Parrish catalitzada per prolina,^[64] si bé aquest darrer exemple es deu a un error experimental.^[17a, 65] El grup dirigit per Kagan ha treballat en l'estudi d'aquests efectes i ha desenvolupat un model matemàtic que permet descriure i calcular el comportament de situacions on s'experimenti aquest fet.^[66] Un exemple teòric d'aquest model es representa a la Figura 1.7.

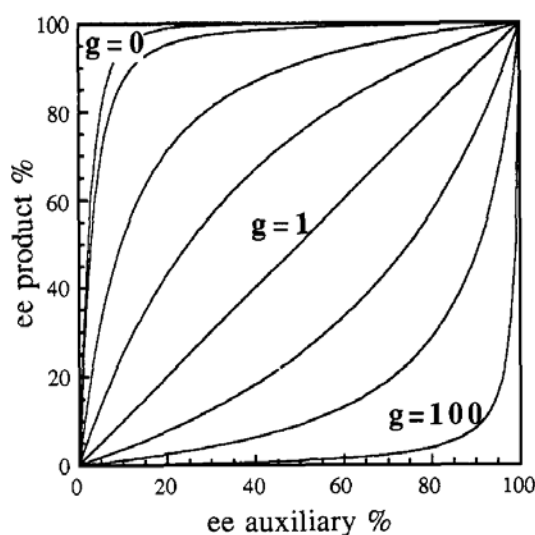


Figura 1.7. Varietat de possibles efectes no lineals. Extret de la ref. ^[66]

Si el catalitzador precipita preferentment en forma de *conglomerat* (sòlid homoquiral), les molècules de la fase sòlida estaran més enantioenriquides que les de la fase líquida, de manera que els efectes no lineals conduiran a una pèrdua de l'enantioselectivitat, per sota de l'esperada, situació que es descriu com a efectes no lineals negatius. En canvi, si es té una mescla enantioenriquida del catalitzador en una solució saturada i aquest precipita preferentment en forma de *racemat*, les molècules del precipitat seran racèmiques, però en solució tindran un excés enantiomèric més gran que el conjunt de la mescla, i aquestes seran les que restaran lliures per catalitzar la reacció i l'enantioselectivitat serà més gran que l'esperada, produint una amplificació de la quiralitat, també anomenada efectes no lineals positius.

Aquest és un efecte que es troba en els aminoàcids en determinades condicions, i quan actuen com a catalitzadors poden conduir a solucions quasi enantiopures des de mesclades quasi racèmiques.^[41a, 67]

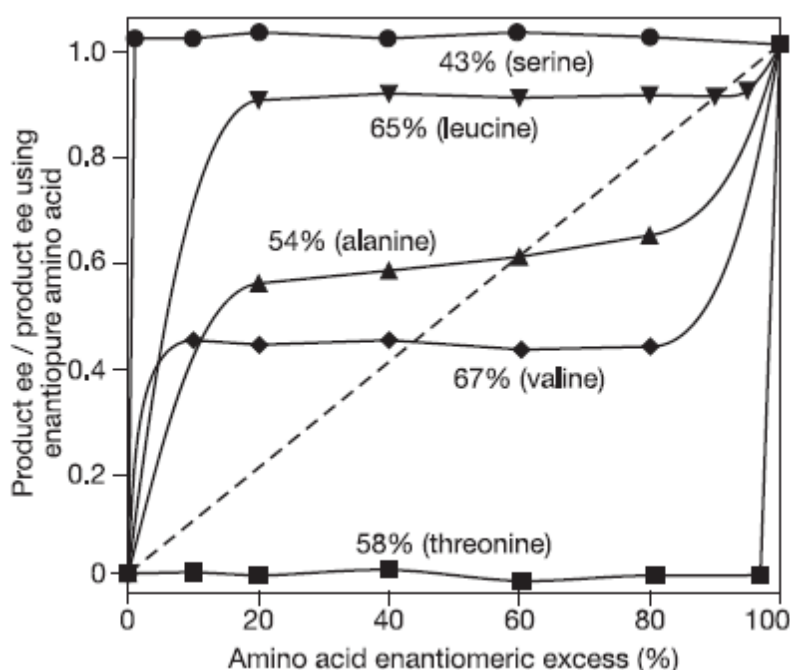
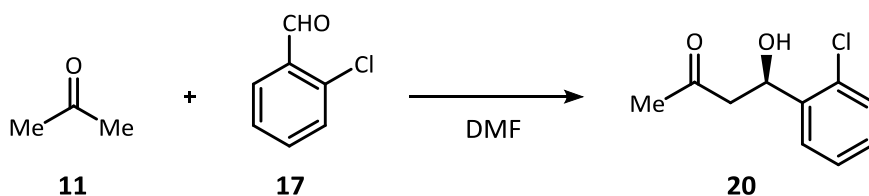


Figura 1.8. Efectes no lineals dels aminoàcids en la reacció aldòlica. Extreta de la ref.^[41a]

En la reacció aldòlica catalitzada per aminoàcids, Blackmond i col·laboradors van estudiar els efectes no lineals (Figura 1.8). Aquí la serina presenta efectes no lineals positius perquè precipita únicament en forma de racemat i té més d'un 99% ee en solució, mentre que la treonina precipita en forma de conglomerat i exhibeix un 0% ee en solució. Aplicant la regla de fases de Gibbs, en una solució saturada en equilibri amb dos components sòlids (racemat i conglomerat) i la concentració i la temperatura fixes, l'excés enantiomèric queda determinat pel punt eutèctic, independentment de l'excés enantiomèric del catalitzador. El punt eutèctic és característic de cada catalitzador i de les condicions (c, T). Això fixa el 0% ee per la treonina, per exemple, o el 67% ee que es mesura en la valina en solució i en conseqüència aquest

aminoàcid presenta un interval d'efectes no lineals positius (entre el 0 i el 40% ee de l'aminoàcid) i un altre d'efectes no lineals negatius (entre el 40 i el 100% ee de l'aminoàcid).

1.3.2.2. El principi de *sergeants and soldiers*

L'equip investigador dirigit per Mark M. Green ha estudiat la influència dels monòmers en la quiralitat d'un polímer. L'helicitat d'aquesta cadena es pot controlar quantitativament mitjançant la incorporació de centres esteroegènics asimètrics a les cadenes laterals. Les propietats quiròptiques de la macromolècula no van canviar quan la relació entre monòmers quirals enantiopurs i aquirals va baixar de 100:0 a 15:85. Fins i tot quan la relació passa a 0.5:100 el polímer seguia expressant una forta activitat òptica.^[68] Per tant, l'efecte d'unes poques unitats quirals es podria transmetre a un sistema macromolecular amb facilitat. L'efecte d'unes poques unitats (sergents) té una gran efecte en el total d'unitats (soldats).

1.3.3. Síntesi asimètrica absoluta espontània

La síntesi asimètrica absoluta espontània és una reacció química on es formen productes enantioenriquits partint de precursors aquirals sense la intervenció de reactius químics o catalitzadors quirals.^[69] En aquest tipus de reaccions, en un medi absolutament aquiral, es poden observar distribucions estocàstiques dels excessos enantiomèrics; és a dir, que el signe quiral de la reacció varia aleatòriament entre diferents experiments. Aquest tema es tractarà als Capítols 6 i 7.

L'any 1953, en Charles F. Frank va proposar un model matemàtic mitjançant el qual una xarxa de reaccions permetia arribar a l'homoquiralitat.^[70] És necessari un sistema obert (intercanvia matèria i energia amb l'entorn, per tant no arriba a l'equilibri termodinàmic) amb una reacció autocatalítica enantioselectiva, on cada enantiòmer catalitza la seva pròpia formació a partir d'un reactiu aquiral, la concentració del qual es manté constant al llarg de la reacció i acoblat a un sistema de destrucció o inhibició mútua entre els enantiòmers.

La inhibició mútua és una reacció química entre un parell d'enantiòmers que forma un nou compost aquiral. D'aquesta manera, s'augmenta la proporció de l'enantiòmer majoritari en la mescla. És, per tant, un tipus d'amplificació de la quiralitat. A la Figura 1.9 s'observa com una mescla 60:40 (3L:2D) passa a una mescla 66:33 (2L:1D) en formar-se la parella inactiva marcada.



Figura 1.9. Inhibició mútua. Extret de la ref. ^[71]

A la Figura 1.10 s'observa un model d'autocatàlisi asimètrica acoblat a un procés d'inhibició mútua. Partint d'una mescla 60:40 (3L:2D) d'enantiòmers s'arriba a una mescla 66:33 (4L:2D) en finalitzar el procés d'autoreplicació, i en veure's afectat per la inhibició mútua entre parells d'enantiòmers arribaria a un 75:25 (3L:1D), seguint el procés fins a l'homoquiralitat.

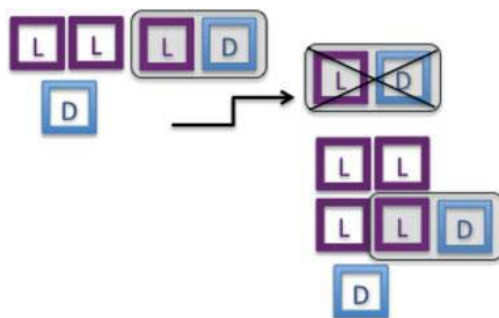


Figura 1.10. Síntesi asimètrica absoluta. Extret de la ref. ^[71]

El model de Frank demostra matemàticament que un cop el sistema arriba a un estat estacionari, és més estable el compost homoquiral que el racèmic. A la Figura 1.11 es mostra un sistema que arriba un punt crític i inicia l'evolució a l'homoquiralitat.

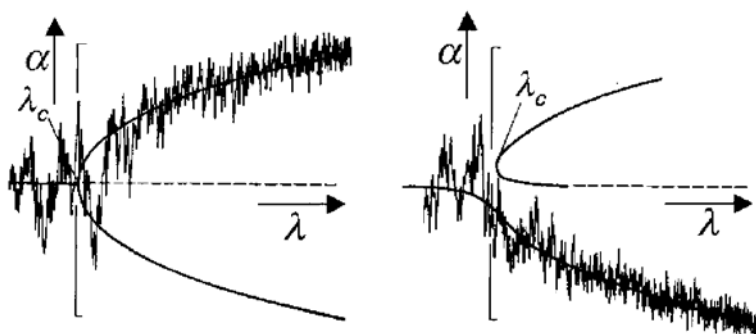


Figura 1.11. Bifurcacions del sistema cap a un estat quiral concret. Extret de la ref. ^[60]

1.3.4. Cristal·litzacions amb trencament de la simetria quiral

Alguns compostos orgànics quirals experimenten una cristal·lització separada dels seus enantiòmers, com ara les sals de l'àcid tartàric en les mans d'en Louis Pasteur (Figura 1.12). Per altra banda, alguns compostos aquirals cristal·litzen en estructures quirals, com ara el quars. En tots dos casos, els cristalls són quirals i per tant existeixen dues fases sòlides enantiomèriques que presenten formes enantiomòrfiques, com les que s'observen a la Figura 1.12.

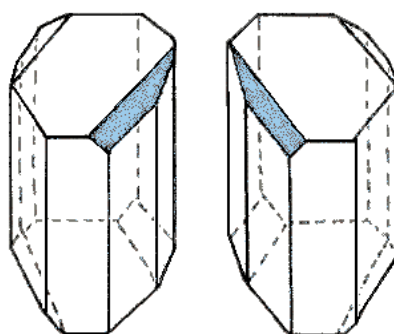


Figura 1.12. Dibuix dels cristalls enantiomèrics de l'àcid tartàric vistos a través d'un microscopi òptic

1.3.4.1. Cristalls quirals de compostos aquirals

L'any 2005, Carlos Viedma de la Universidad Complutense de Madrid va publicar un article on estudiava la cristal·lització del clorat de sodi, una substància aquiral però amb una estructura cristal·lina quiral.^[72] En Viedma va estudiar el comportament d'una solució supersaturada de la sal en abrasió contínua o moltura mitjançant agitació enèrgica de la mescla en presència de boles de vidre, on qualsevol cristall que supera una mida determinada és molt en milers de cristalls més petits que posseeixen la mateixa quiralitat que el cristall mare i on hi poden créixer estructures de la quiralitat inicial a partir de la precipitació de la solució supersaturada. Aquesta, a la vegada, permet la racemització a través de la dissolució preferencial dels cristalls més petits, molt més solubles que els grans (Figura 11, A) on els components originals de la mescla han oblidat la quiralitat que tenien al principi del procés, una espècie d'amnèsia quiral.^[73] A més, la nucleació al voltant d'un cristall és més ràpida que la formació d'un nou nucli cristal·lí.

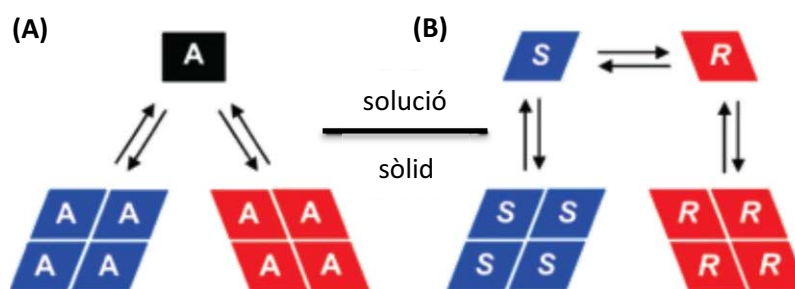


Figura 1.13. Formació d'un cristall enantiopur a partir de a) compost aquiral i b) compost quirals. Extret de la ref. ^[74]

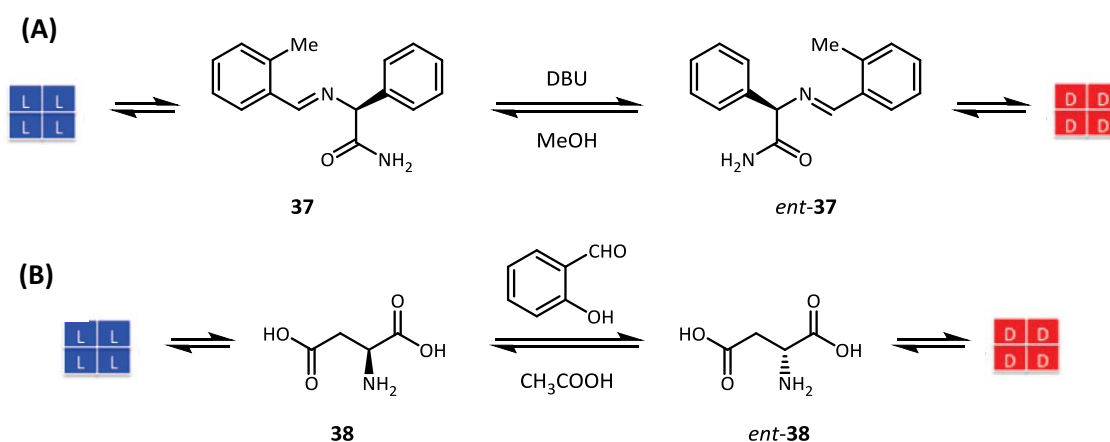
En aquest sistema, que s'anomena sistema lluny de l'equilibri, partint d'una mescla racèmica de cristalls en una solució sobresaturada s'experimenta una evolució en unes poques hores fins a una mescla pràcticament homoquiral (on tots els cristalls tenen la mateixa quiralitat). Si bé inicialment es va classificar aquest fenomen com un procés de control cinètic, darrerament s'ha descrit com a un procés de control termodinàmic que té lloc com a conseqüència de la major estabilitat termodinàmica dels cristalls grans comparada amb la dels petits deguda a les diferències entre les energies superficials (regla de Gibbs-Thomson). Si bé encara no hi ha un model universalment consensuat sobre la desracemització de Viedma, hi ha fortes evidències que suggereixen que es tracta d'un procés de trencament espontani de la simetria quiral sota control termodinàmic d'un estat estacionari. Cal destacar tres punts sobre aquest procés.

- La desracemització de Viedma té lloc en sistemes constituïts per un sol compost químic, ja sigui aquest aquiral o bé quirals però que racemitza ràpidament en solució (veure la següent secció).
- Segons els nombrosos resultats experimentals, sempre s'evoluciona a un estat final quiral, que és el que caldria esperar en un model de bifurcació en el que l'estat estacionari racèmic és termodinàmicament més inestable que l'homoquiral (com passa al model de Frank).
- Com a conseqüència de la mltura irreversible dels cristalls i de la major solubilitat dels cristalls més petits, s'arriba a un estat estacionari final caracteritzat per una distribució constant de grandàries dels cristalls i pel reciclatge continu del compost entre la solució i els cristalls, i viceversa.
- Quan s'atura la mltura, el sistema torna a condicions que sembla que haurien de conduir a l'equilibri termodinàmic, és a dir a la mescla racèmica dels cristalls. No obstant, això no passa car el sistema està format per un compost en solució en

equilibri amb dues fases sòlides enantiomèriques que no interaccionen entre elles, no podent-se establir un mecanisme per a la racemització.

1.3.4.2. Cristal·lització de substàncies quirals

Seguint un comportament molt similar al del NaClO_3 , hi ha compostos quirals que cristal·litzen en forma de cristalls enantiopurs. Recentment Kaptein, Vlieg, Blackmond *et al.* (Figura 1.13, B), Esquema 1.16, A)^[74] per una banda i Viedma, Blackmond i col·laboradors per una altra (Esquema 1.16, B),^[75] han presentat la cristal·lització d'aminoàcids proteïnògens de forma enantiopura partint d'una mescla quasiracèmica. En ambdues publicacions la racemització té lloc a través de la solubilització de l'aminoàcid, fase on, en determinades condicions, els dos enantiòmers estan en equilibri. Igual que en el cas del clorat de sodi, els cristalls són sotmesos a moltura i abrasió per disminuir la seva mida i la cristal·lització té lloc preferentment de forma enantiopura degut a tractar-se d'un sistema lluny de l'equilibri, on la cristal·lització es deu a la preferència al creixement dels cristalls per sobre de la formació de nous nuclis.



Esquema 1.16. Cristal·litzacions enantiopures d'aminoàcids a través de racemitzacions.
Extret de la ref. ^[75b]

Capítol 2. Objectius

Durant el desenvolupament de la Tesi Doctoral, i en el context dels temes que s'han presentat a la introducció, es van proposar una sèrie d'objectius:

- Desenvolupar una metodologia organocatalítica asimètrica per a l'addició d'oxazolones a maleïmides catalitzada per una base de Brønsted quirals.
- Estudiar els efectes cooperatius dels aminoàcids arginina i àcid glutàmic en la catàlisi de la reacció aldòlica entre cetones i aldehyds aromàtics.
- Estudiar el mecanisme de la cicloadició organocatalítica formalment [2 + 2] entre un aldehyd α,β -insaturat i un nitroalquè activada per un catalitzador bifuncional a través d'un intermedi del tipus dienamina.
- Estudiar el procés de trencament espontani de la simetria quirals en la reacció aldòlica entre acetona i 4-nitrobenzaldehyd en absència de catalitzadors i inducció quirals.
- Estudiar el mecanisme de la reacció de Mannich organoautocatalítica entre cetones i una imina derivada del glioxilat d'etil i l'enantioselectivitat del procés.
- Estudiar la reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la 2-ciclohexenona i el 1-metil-2-imidazolecarbaldehyd en absència d'un catalitzador extern.

**Capítol 3. Addició enantioselectiva d'oxazolones a
maleïmides catalitzada per bases de Brønsted quirals**

3.1. Introducció

3.1.1. Oxazolones

Les oxazolones són heterocicles constituïts per un anell de cinc baules del tipus oxazole. Contenen un àtom d'oxigen i un àtom de nitrogen en posicions 1,3, un doble enllaç endocíclic i un grup carbonil. La nomenclatura dels possibles isòmers depèn de la posició del doble enllaç i del grup carbonil. A la Figura 3.1 es representen els isòmers d'oxazolona.

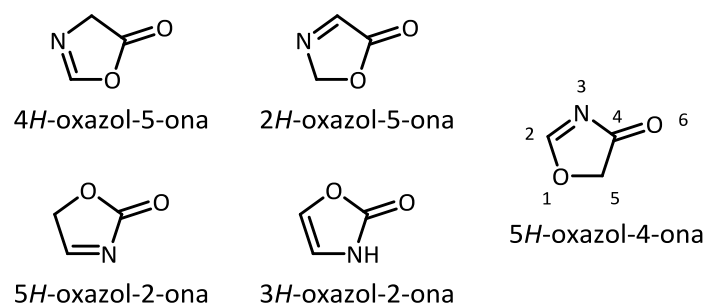
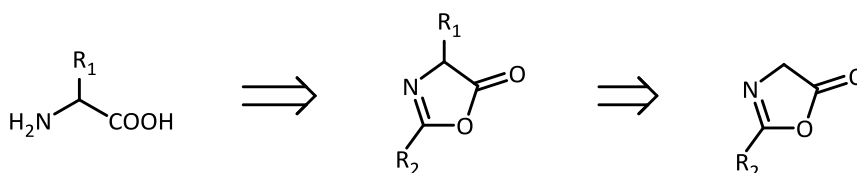


Figura 3.1. Isòmers de l'oxazolona

Els heterocicles d'oxazolona són presents en diversos fàrmacs. Per altra banda, les oxazolones són reactius molt versàtils dels quals s'aprofita l'estructura per obtenir-ne derivats.^[76] El cas més emprat és el de la 4*H*-oxazol-5-ona, també coneguda com a azlactona (Figura 3.1, primera estructura. A partir d'ara se l'anomenarà oxazolona), doncs conté una posició pronucleòfila al vèrtex C-4. Aquest carboni esdevé un bon nucleòfil degut a la fàcil enolització ($pK_{a_{H_2O}} = 9.5$).^[77]

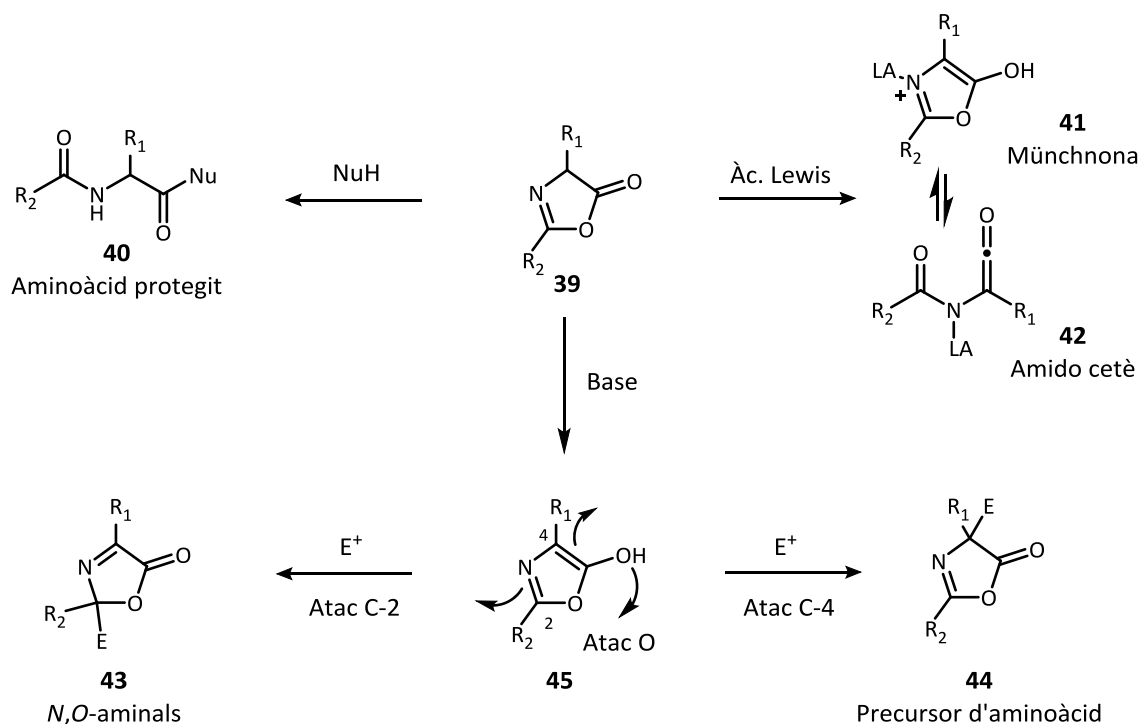
La derivatització de l'oxazolona en la posició C-4 condueix a un precursor d'un aminoàcid, de manera que l'ús d'aquest reactiu facilita l'accés a aminoàcids controlant tant el substituent com la configuració absoluta. Per tant, permet l'obtenció tant d'aminoàcids naturals com artificials (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Síntesi d'un aminoàcid a partir d'una oxazolona

3.1.2. Reactivitat de les oxazolones

Aparentment, la formació de l'enolat d'una oxazolona dóna lloc a una reactivitat molt controlada davant d'un electròfil. A l'hora de la veritat, la transformació de l'anell d'oxazolona permet accedir a diverses estructures (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Transformacions d'oxazolones i derivats

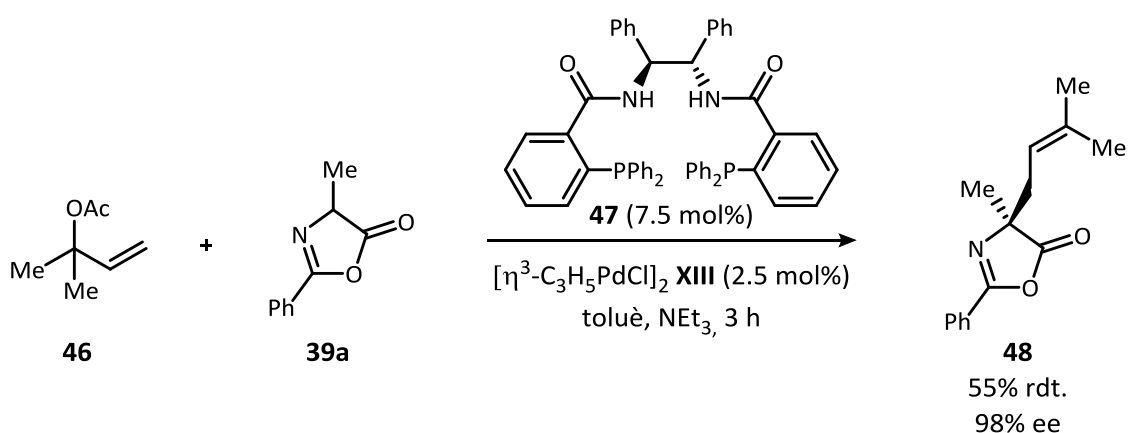
Tal com es representa a l'Esquema 3.2, una oxazolona es pot tractar amb un nucleòfil, un àcid de Lewis o una base per obtenir diferents compostos. L'àcid de Lewis dóna accés a un amido cetè, que té gran interès en reaccions del tipus cicloadició. En el cas d'una base, l'enol o enolat resultant **46** presenta 3 posicions nucleòfiles que donarien lloc a reactivitat diversa.

Per exemple, la substitució a C-4 dóna lloc al precursor d'un aminoàcid (**40**), i si l'oxazolona té un substituent en aquella posició (**44**), es pot tenir accés a aminoàcids quaternaris, que són d'un gran interès sintètic a causa de la seva aplicabilitat. La seva rigidesa conformational els fa molt útils en la química de pèptids a l'hora de controlar el seu plegament.^[78] Els pèptids que contenen aquests aminoàcids tendeixen a augmentar la seva hidrofòbia i estabilitat química i metabòlica.^[79]

És important remarcar la dificultat que representa la síntesi d'aminoàcids quaternaris^[79a, 80] i que l'ús d'oxazolones facilita l'accés a un cert nombre d'aquestes estructures, sempre que la metodologia ho permeti.

3.1.3. Primera aplicació de les oxazolones a la síntesi d'aminoàcids quaternaris

La primera síntesi enantioselectiva d'aminoàcids quaternaris aprofitant la reactivitat de les oxazolones va ser desenvolupada per Barry M. Trost i Xavier Ariza l'any 1999 (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Al·lilació enantioselectiva d'oxazolones catalitzada per pal·ladi

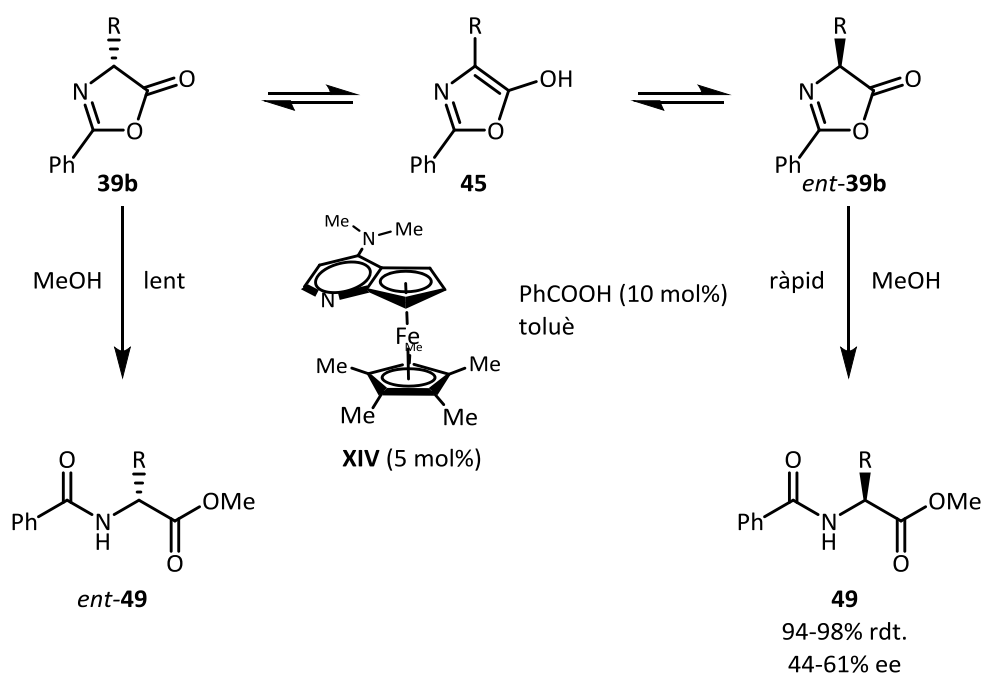
Es tracta d'una al·lilació enantioselectiva a partir d'oxazolones derivades a la posició C-4 i acetats al·lílics (**46**), catalitzada per un complex de pal·ladi format pel precatalitzador **XIII** i el lligand quiral **47** i que funciona amb rendiments moderats i excel·lents enantioselectivitats. A més, els autors van demostrar la utilitat sintètica de la metodologia proposant l'accés a diversos aminoàcids quaternaris partint dels productes de reacció.^[81]

3.1.4. Ús de les oxazolones com a reactius en organocatàlisi^[82]

La reactivitat de les oxazolones les ha convertit en un camp de proves per a metodologies organocatalítiques, donant accés a una gran varietat de productes que fins llavors eren desconeguts.

3.1.4.1. Resolucions cinètiques dinàmiques

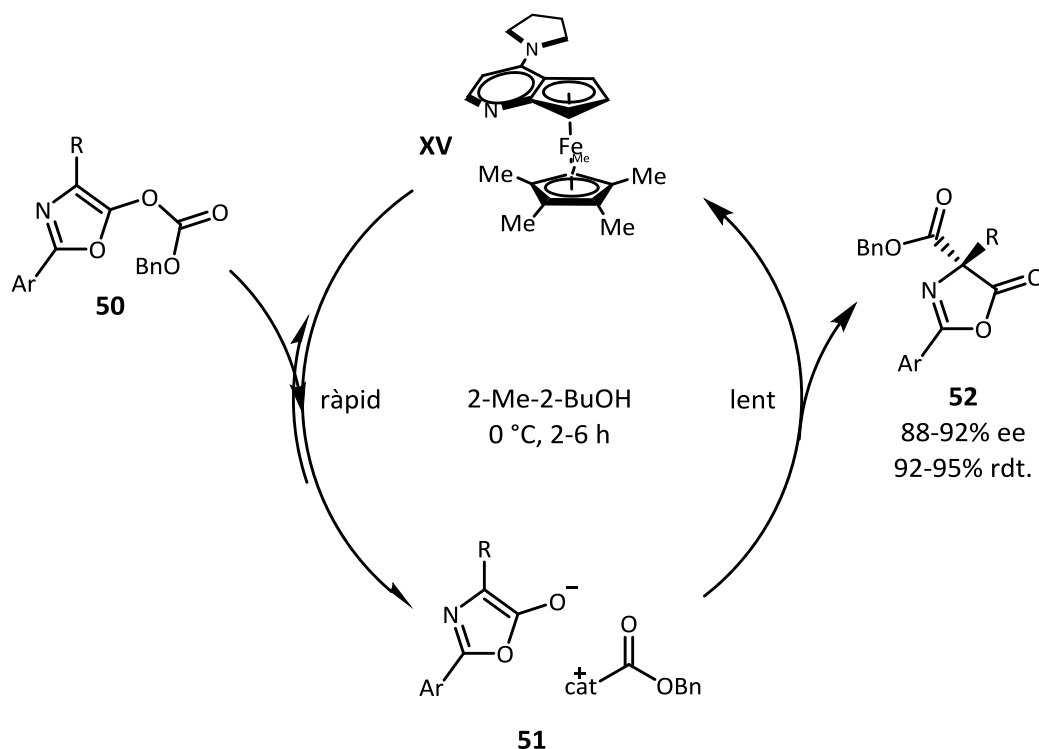
La primera aplicació de l'organocatàlisi a la reactivitat d'aquests compostos va ser desenvolupada per Gregory Fu i col·laboradors l'any 1998.^[83] Es tracta d'una resolució cinètica dinàmica d'una oxazolona substituïda a C-4 aprofitant la reactivitat que s'ha representat a l'Esquema 3.2. El catalitzador és un derivat del ferrocè amb quiralitat planar (**XIV**). En l'activitat catalítica no hi intervé l'àtom de ferro, sinó l'estructura de DMAP que està unida a un dels anells de ciclopentadiè del ferrocè. A l'Esquema 3.4 es mostra la reacció:



Esquema 3.4. Resolució cinètica dinàmica d'oxazolones

Segons els experiments realitzats pels autors, l'atac nucleòfil de l'alcohol al carbonil està activat pel catalitzador **XIV**, que actua com a base de Brønsted quiral. A més, les dues oxazolones estan en intercanvi continu gràcies a la racemització que es dona en les condicions de reacció ($pK_a \approx 9$) a través de la forma enònica **45**, de manera que l'oxazolona que reacciona més ràpidament determina la configuració absoluta del producte d'hidròlisi.

El mateix any, els autors van estudiar la transposició de Steglich en enols *O*-acilats d'oxazolones (**51**) utilitzant un derivat del catalitzador ferrocè (**XV**) amb excel·lents resultats (Esquema 3.5).^[84]

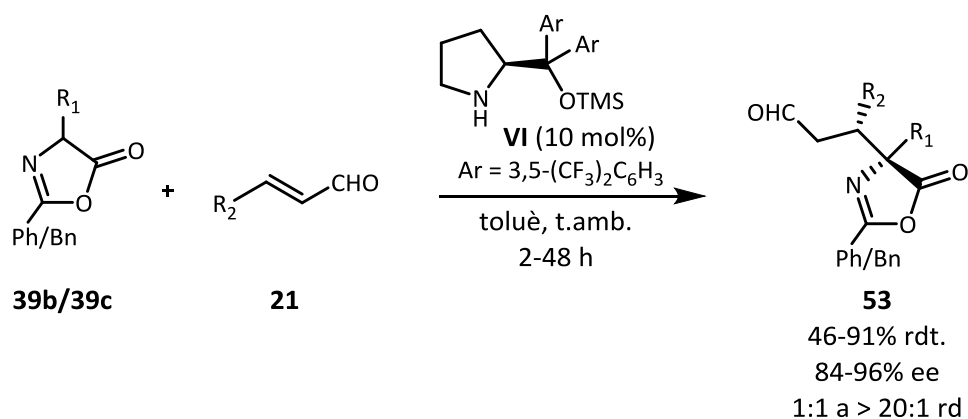


Esquema 3.5. Transposició de Steglich per obtenir acil-oxazolones

S'han anat desenvolupant altres metodologies organocatalítiques basades en resolucions cinètiques dinàmiques, aplicant nous catalitzadors en paral·lel al seu desenvolupament durant el creixement de l'organocatàlisi. L'any 2005, Berkessel i col·laboradors van aplicar el catalitzador bifuncional tiourea de Takemoto (**X**, veure Figura 1.2) per obtenir accés a α -aminoàcids no naturals amb excessos enantiomèrics de fins al 91%;^[85] uns mesos més tard el mateix grup va publicar dues noves resolucions cinètiques d'oxazolones fent servir catalitzadors derivats de la tiourea de Jacobsen, amb un centre quiral afegit (**XII**, veure Figura 1.2) millorant la selectivitat fins a un 95% ee.^[86] L'any 2008, Connon *et al.* van utilitzar com a catalitzador una tiourea derivada de la *Cincona* (com ara **XI**, veure Figura 1.2), arribant a permetre la preparació i posterior resolució de l'oxazolona en un procediment *one-pot*, és a dir, en un sol pas, i amb excel·lents resultats.^[87] Posteriorment s'han fet servir altres tipus de catalitzadors com ara esquaramides o benzatetromisole amb excel·lents resultats.^[88]

3.1.4.2. Ús d'oxazolones com a nucleòfils. Addicions de Michael

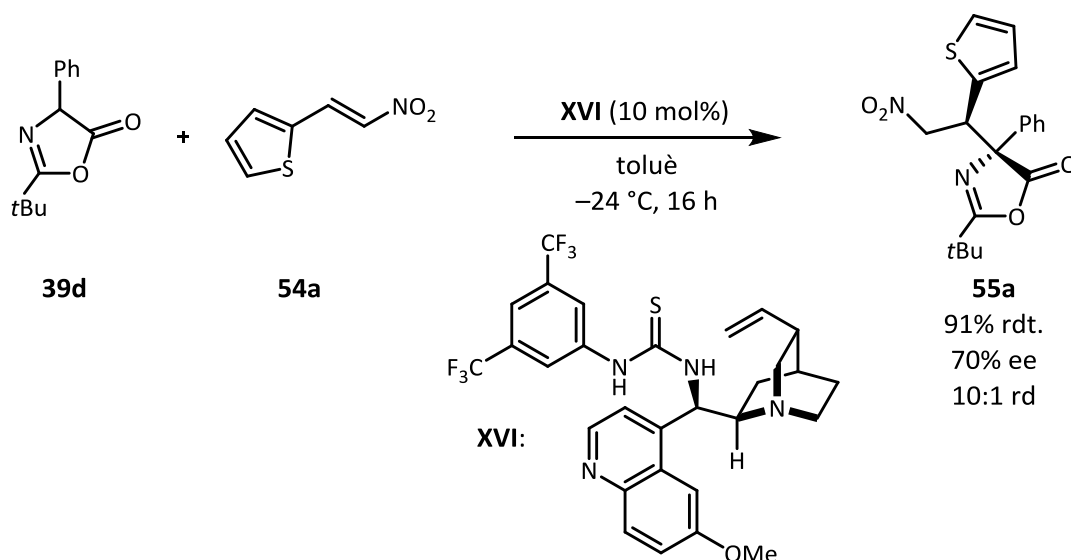
L'ús de les oxazolones com a nucleòfil en organocatàlisi no va arribar fins l'any 2008. En primer lloc, per part de Jørgensen i col·laboradors i tot seguit pel grup d'en Hayashi, addicionant-les sobre aldehids α,β -insaturats sota catàlisi d'imini (Esquema 3.6).^[89]



Esquema 3.6. Addició d'oxazolones a aldehids α,β -insaturats

La formació de l'adducte **53** permet controlar perfectament la regioselectivitat amb l'addició únicament a C-4, excel·lents enantioselectivitats i amb diastereoselectivitats que van des del control nul al total. Això es deu al bon control del catalitzador en el centre estereogènic de l'enal i la falta d'aquest en el centre de l'oxazolona. En totes dues publicacions es demostra el potencial de la metodologia transformant els productes d'addició en α -aminoàcids quaternaris.

L'èxit de la metodologia va despertar ràpidament l'interès de l'organocatàlisi cap a aquests reactius. El següent pas lògic era provar aquesta reacció amb nitroalquens com a acceptors de Michael. Dit i fet, el grup d'en Jørgensen va publicar el mateix 2008 una addició d'oxazolones a β -nitroestirens catalitzada per tiourees derivades d'alcaloides de la *Cincona*.^[90] Un exemple d'aquesta reacció es descriu a continuació (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Addició d'oxazolones a nitroalquens catalitzada per una tiourea derivada de la quinidina

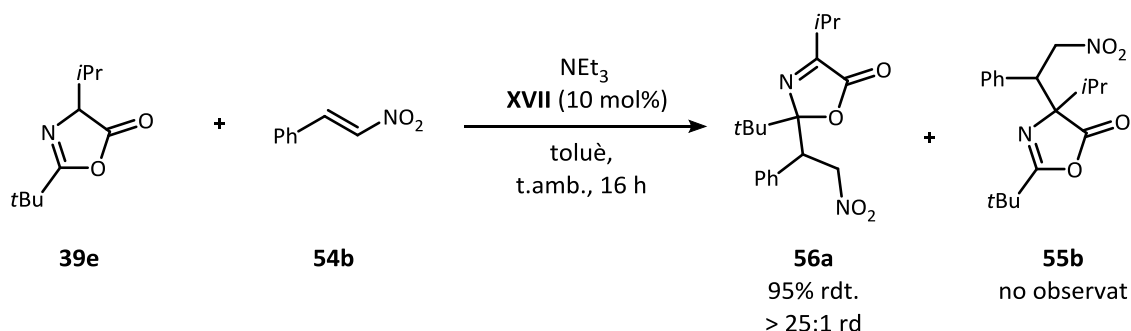
En aquest cas el grup de Jørgensen es va trobar novament amb competència, i només un mes després de l'aparició del seu article, el nostre grup de recerca va descriure una addició d'oxazolones a nitroalquens utilitzant trietilamina com a catalitzador, observant un canvi en la regioselectivitat de la reacció.^[91]

3.2. Precedents al grup de recerca

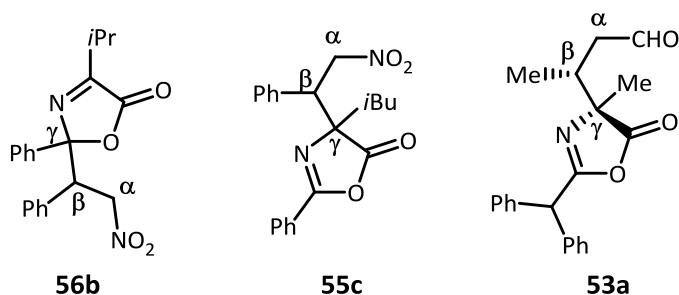
Al nostre grup de recerca hem anat observant que la regioselectivitat d'aquesta reacció depèn del catalitzador, l'acceptor de Michael i dels substituents que tenia l'oxazolona. Els resultats que es descriuen a continuació formen part de la Tesi Doctoral d'Andrea-Nekane Roig Alba.^[92]

3.2.1. Reacció de Michael sobre nitroalquens^[91]

En el cas d'emprar trietilamina (**XVII**) com a catalitzador, la regioselectivitat va canviar per accedir a un atac majoritàriament a través de C-2. Com s'havia proposat a l'Esquema 3.2, aquest canvi de reactivitat donava accés a *N,O*-aminals, i la reacció va funcionar amb total regioselectivitat, diastereoselectivitat i un rendiment excel·lent (Esquema 3.8).


Esquema 3.8. Addició d'oxazolones a nitroalquens per C-2

Aquest canvi, que en observar l'estructura sembla molt obvi a simple vista, no era tant evident, doncs els dos regioisòmers tenen, a més d'un espectre de masses idèntic, un espectre de ^1H RMN molt semblant. No es va detectar el canvi de regioselectivitat fins la realització d'una difracció de raigs X del compost amb la intenció de determinar la configuració relativa dels estereocentres. Posteriorment, es va observar que els dos regioisòmers presentaven una diferència important en l'espectre de ^{13}C RMN.

Taula 3.1. Estudi dels regioisòmers mitjançant RMN


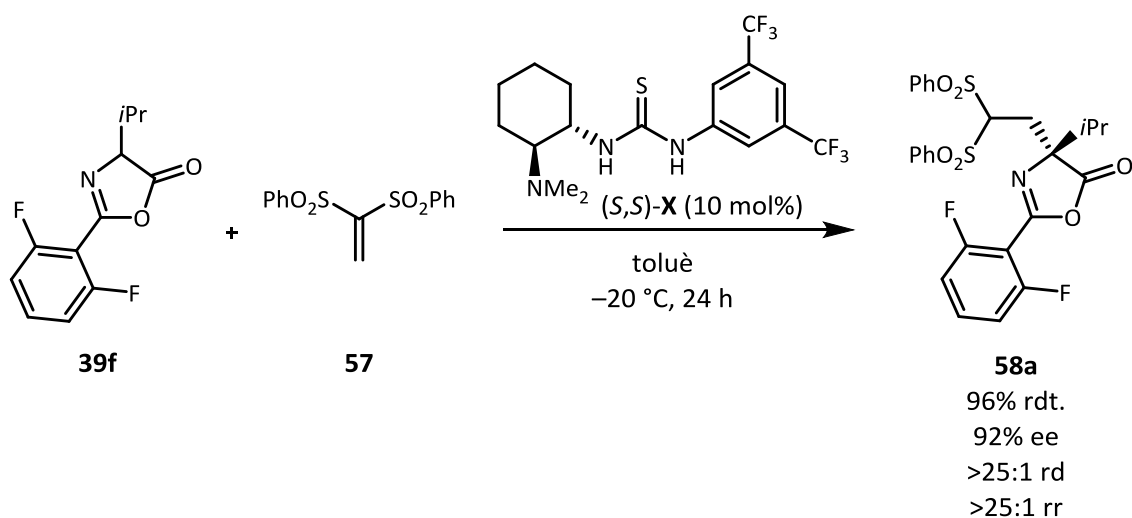
	56b	55c	53a
^1H RMN α (ppm)	4.94, 4.58	4.92, 4.60	2.57, 2.24
^1H RMN β (ppm)	4.45	4.45	2.52-2.41
^{13}C RMN γ (ppm)	105.1	75.3	71.1

Tal com es veu a la Taula 3.1, la diferència més significativa en realitzar l'anàlisi dels compostos per RMN es troba en l'espectre de ^{13}C . Els compostos **55c** i **53a** presenten un desplaçament molt proper en el carboni quaternari generat, i la seva estructura es coneix gràcies a la

difracció de raigs X. En canvi, el regioisòmer provinent de l'atac C-2 (**56b**), amb l'estructura també coneguda amb la mateixa tècnica, presenta un desapantallament al voltant de 30 ppm més gran. En general, els canvis de substituents a C-2 o C-4 no provoquen una variació considerable en el desplaçament de ^{13}C dels carbonis quaternaris de l'oxazolona, així que l'anàlisi mitjançant aquesta tècnica ens permet determinar quin tipus de substitució experimenta l'oxazolona durant la reacció, és a dir, quin regioisòmer s'obté.

3.2.2. Reacció de Michael sobre vinil sulfones^[93]

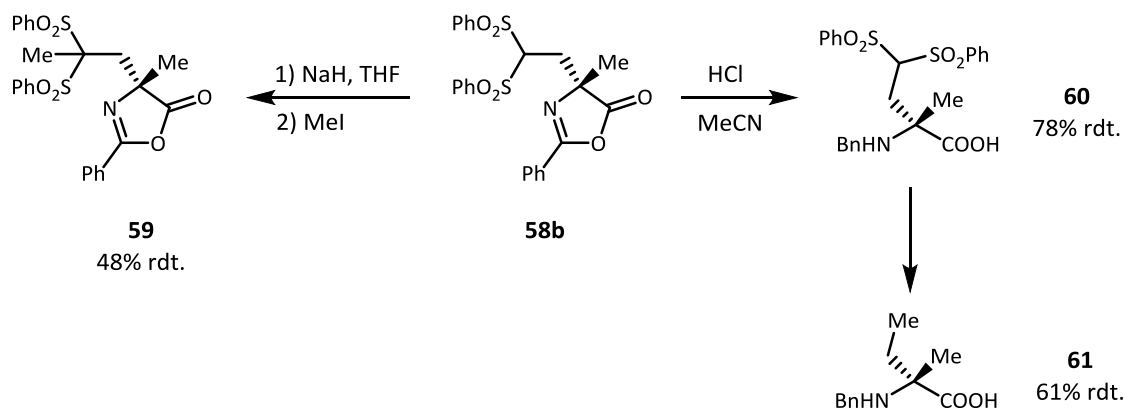
Amb l'objectiu de poder accedir a α -aminoàcids quaternaris amb un rang de substituents més ampli, al grup de recerca es va desenvolupar una metodologia que utilitza com a acceptor de Michael una vinil sulfona (**57**, 1,1-bis(fenilsulfonyl)etè) i la tiourea de Takemoto (**X**) com a catalitzador (Esquema 3.9).^[93a]



Esquema 3.9. Addició d'oxazolones a vinil sulfones

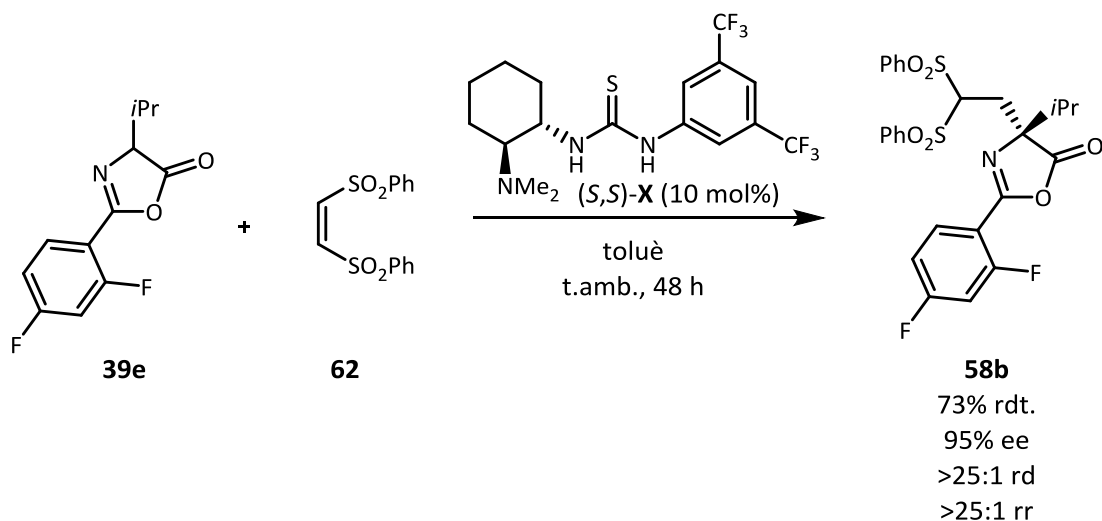
Es va observar que la naturalesa dels substituents de l'anell en la posició C-2 influïa directament en l'enantioselectivitat de la reacció. Com que aquesta part de l'oxazolona s'elimina posteriorment quan es prepara l'aminoàcid, la naturalesa dels substituents a C-2 és poc rellevant, així que la metodologia permet fer servir aquell que proporcioni el millor resultat possible. Aquesta metodologia permetia l'accés, per exemple, a aminoàcids quaternaris α -alquilats com ara α -fenil- α -alquil-aminoàcids o α -*tert*-butil- α -alquil-aminoàcids. Els productes de reacció van permetre accedir a diversos derivats, alguns dels quals es mostren

a continuació (Esquema 3.10). El resultat formal de la reacció, un cop eliminats els grups sulfona, és el de l'alquilació d'aminoàcids (**61**).



Esquema 3.10. Obtenció de derivats dels productes d'addició

L'any 2009, Alexakis *et al.* van desenvolupar una metodologia per a l'addició d'aldehids a 1,2-bis(fenilsulfonyl)etè mitjançant catàlisi per enamina, i van observar que durant el transcurs de la reacció hi havia una transposició; el producte final de reacció era el de l'addició formal de 1,1-bis(fenilsulfonyl)etè (**57**).^[94] Els bon resultats d'aquesta metodologia van portar el nostre grup de recerca a aplicar l'ús d'aquest reactiu com a acceptor de Michael davant de l'atac d'oxazolones, accedint al mateix producte de reacció (**58**) però aprofitant els avantatges d'aquest reactiu, que són el baix cost i una major facilitat de preparació. Tot i la disminució de la reactivitat, la selectivitat del procés era fins i tot una mica més alta (Esquema 3.11).^[93b]

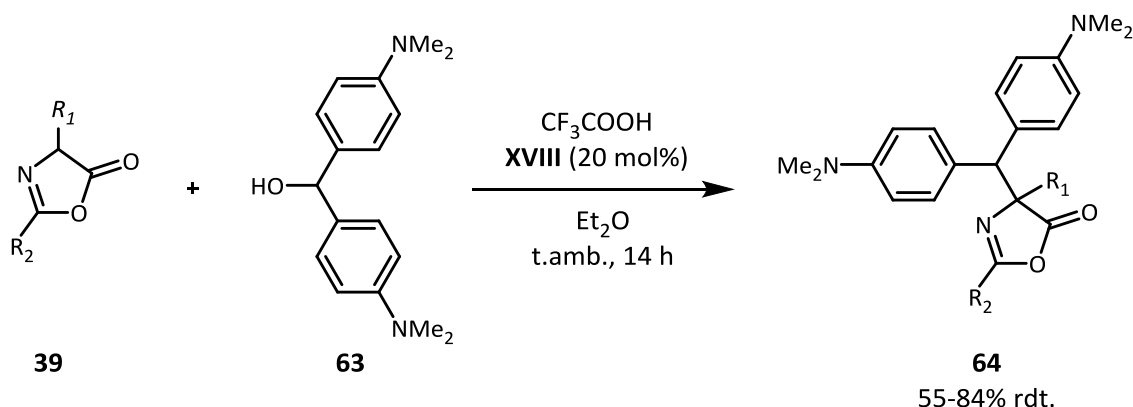


Esquema 3.11. Addició d'oxazolones a 1,2-bis(fenilsulfonyl)etè

3.2.3. Alquilacions d'oxazolones i altres heterocicles a través d'una reacció S_N1 ^[95]

L'estabilitat dels carbocacions es pot augmentar fent servir substituents arílics amb una gran riquesa electrònica,^[96] i Cozzi i col·laboradors van utilitzar-los per a substitucions nucleòfiles en aigua^[97] o per a addicions organocatalítiques enantioselectives d'aldehids a carbocacions S_N1 utilitzant un dels catalitzadors d'imidazolidinona de MacMillan.^[98]

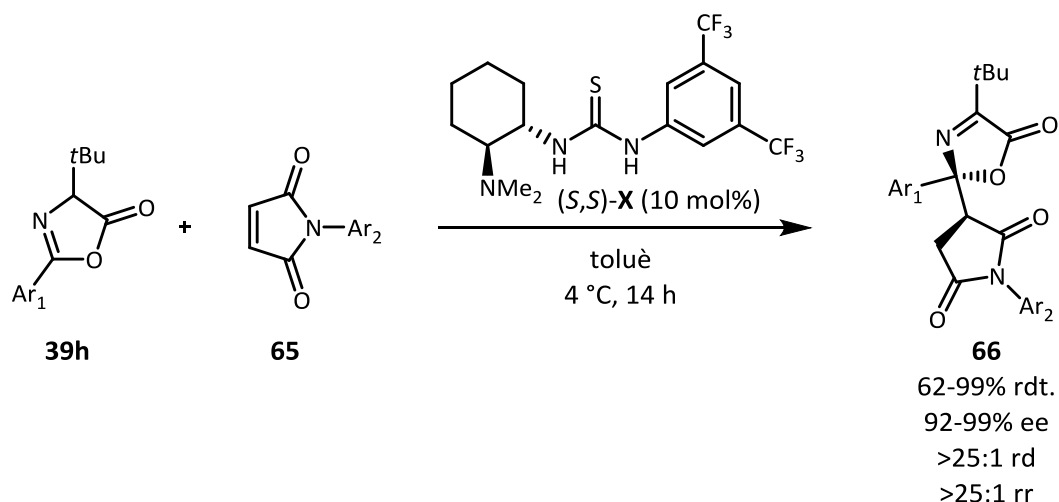
Els productes d'alquilació formal tenen un interès afegit si es tracten de precursors d'aminoàcids, encara més si aquests són quaternaris. Per tal d'incrementar el rang de productes disponibles, al grup de recerca es va desenvolupar l'alquilació directa d'oxazolones i d'altres heterocicles utilitzant com a electròfil de la reacció carbocacions estabilitzats amb dos substituents arílics rics en electrons, derivats d'alcohols secundaris com ara **63** (Esquema 3.12).



Esquema 3.12. Reacció S_N1 entre oxazolones i alcohols secundaris

3.2.4. Reacció de Michael sobre maleïmides. Atac per C-2^[99]

Veient els bons resultats que proporcionen les oxazolones davant d'electròfils de naturalesa molt variada, vam pensar en utilitzar maleïmides (**65**) com a acceptors de Michael. En aquest cas es va observar que fent servir un substituent alquílic a C-4, l'addició tenia lloc exclusivament per C-2. Un estudi de catalitzadors va demostrar que els millors resultats s'obtenien utilitzant un catalitzador bifuncional amb una estructura tiourea i una base quiral, proporcionant **X** el millor resultat. En aquest cas, es podia utilitzar també el substituent del carboni no reactiu (C-4) com a director per augmentar la selectivitat. Els resultats es resumeixen a l'Esquema 3.13.



Esquema 3.13. Addició d'oxazolones a maleïmides per C-2

La reacció va funcionar amb una selectivitat altíssima, independentment del substituent a C-4, obtenint derivats de succinimida enantioenriquits amb un control gairebé total dels dos nous estereocentres formats, probablement gràcies a l'actuació dual del catalitzador activant tots dos reactius.

3.3. L'interès en les maleïmides

En química orgànica, les maleïmides (**65**) són components sintètics bàsics degut a la seva versàtil reactivitat i a les possibilitats que ofereixen els grups funcionals un cop incorporats a una estructura. Les maleïmides han estat especialment emprades en catàlisi organometàl·lica en reaccions de cicloadició, ja que són excel·lents dienòfils.^[100] També poden actuar com a dipolaròfil^[101] i en reaccions de Michael com a acceptores.^[102]

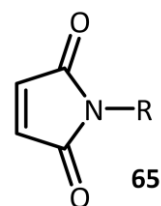


Figura 3.2. Maleïmida

En el camp de l'organocatàlisi, el primer exemple, del qual ja s'ha parlat a la introducció, és la reacció de Diels-Alder amb antrones, descrita per Kagan tan aviat com l'any 1989,^[31] i que s'ha estudiat posteriorment amb altres catalitzadors,^[103] també al nostre grup de recerca durant el treball de Màster de l'Àlex Zea.^[104] També s'han utilitzat altres dienòfils,^[105] i en el cas que

aquests reactius actuen com a acceptors de Michael partint de compostos 1,3-dicarbonílics,^[106] aldehids,^[107] tiols,^[108] benzofuranones^[109] i nucleòfils d'activació vinílica.^[110]

En el camp de la biologia molecular, les maleïmides presenten un gran interès a causa de la seva elevada reactivitat davant de tiols, i per tant molt reactives amb residus de cisteïna o selenocisteïna en polipèptids o proteïnes.^[111] Això les fa molt útils com a compostos diana, per a introduir una estructura determinada a aquestes biomolècules.

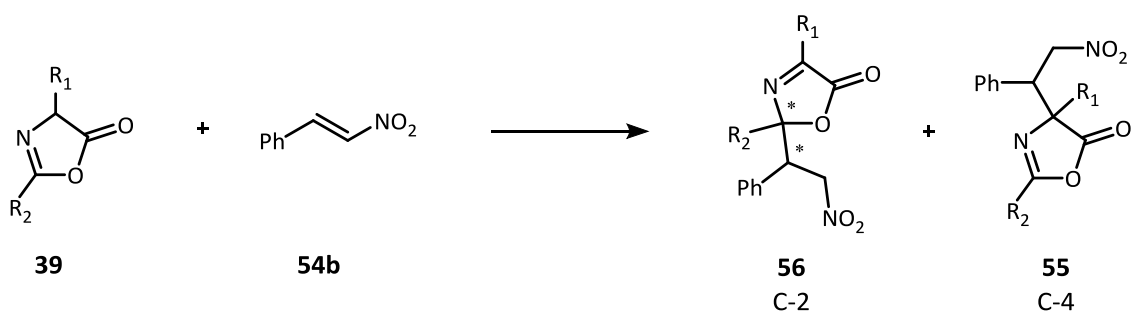


Figura 3.3. Precedents estructurals d'aminoàcids amb el motiu maleïmida o derivat

Els únics precedents estructuralment similars es mostren a la Figura 3.3. **67** s'ha utilitzat en forma racèmica com a intermedi en la preparació d'un pèptid bactericida.^[112] Per altra banda, el grup d'en Grigg ha obtingut estructures similars com a intermedis de síntesi^[113] i compostos encara més semblants com el que es mostra a la Figura 3.3 (**68**), també de forma racèmica.^[114]

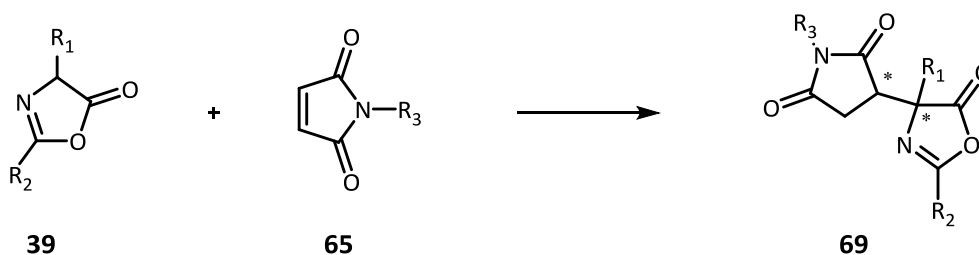
El treball que es descriurà a continuació, junt amb el ja introduït sobre la mateixa reacció amb la regioselectivitat C-2 (Esquema 3.13), es va realitzar en col·laboració amb l'Andrea-Nekane R. Alba.

3.4. Addició d'oxazolones a maleïmides per la posició C-4^[115]



Esquema 3.14. Regioselectivitat de la reacció de Michael entre oxazolones i nitroalquens

Tenint en compte que els substituents podien afectar a la regioselectivitat de les reaccions de les oxazolones (Esquema 3.14), tal com es va veure comparant el cas estudiat al nostre grup d'investigació (Esquema 3.8, $R_2 = \text{Ph}$, regioselectivitat C-2)^[91] amb el que va descriure el grup d'en Jørgensen (Esquema 3.7, $R_2 = t\text{Bu}$, regioselectivitat C-4),^[90] vam pensar que si les maleïmides tenien un comportament similar al dels nitroalquens seria possible accedir a reaccions d'addició de Michael d'oxazolones a maleïmides a través de la posició C-4 (Esquema 3.15) escollint curosament el catalitzador i el substituent a C-2, i això ens permetria accedir a precursors d' α -aminoàcids quaternaris amb un substituent maleïmida, productes que podrien despertar un alt interès biològic i que, per altra banda, contindrien dos centres estereogènics, un dels quals seria quaternari, i una alta densitat d'heteroàtoms i grups funcionals.

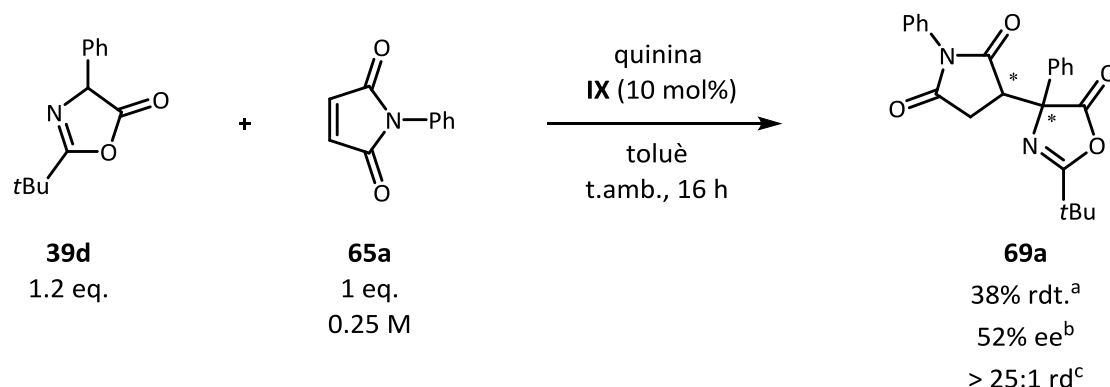


Esquema 3.15. Addició C-4 d'oxazolones a maleïmides

Aquest tipus de comportament en l'efecte dels diversos components del sistema en la preferència d'atac de l'oxazolona també va ser estudiat i generalitzat pel grup dirigit per en Jørgensen en l'addició organocatalítica enantioselectiva d'oxazolones a acilfosfonats,^[116] en paral·lel als nostres estudis de les possibilitats de reacció entre oxazolones i maleïmides.

3.5. Optimització de les condicions de reacció

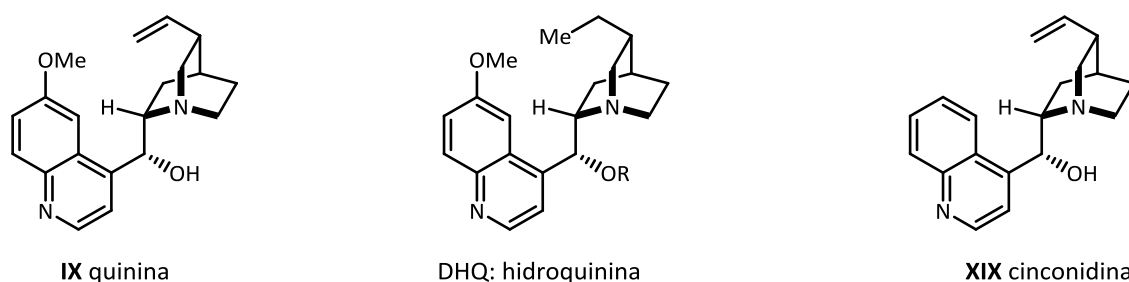
En primer lloc, es va provar la reacció entre la 4-fenil-2-*tert*-butiloxazolona (**39d**) amb la *N*-fenilmaleïmida (**65d**), amb toluè com a dissolvent i utilitzant quinina (**IX**) com a catalitzador, una base quiral que presenta un elevat impediment estèric. Per a la nostra satisfacció, la reacció va tenir lloc amb total regioselectivitat, perfecta diastereoselectivitat, i una enantioselectivitat molt millorable (Esquema 3.16).



Esquema 3.16. Addició d'oxazolona a maleïmida catalitzada per quinina

El rendiment es va estimar mitjançant ^1H RMN utilitzant **65a** com patró intern (a). En l'anàlisi de RMN de ^1H del cru de reacció va observar un únic diastereòmer (c) i un sol regioisòmer. Es va assignar la constitució de l'únic regioisòmer observat com a provinent de l'atac C-4 per comparació del seu espectre de RMN de ^{13}C amb espectres de derivats d'oxazolona amb centres quaternaris, tal com s'ha descrit prèviament (Taula 3.1). El centre quaternari presentava un desplaçament en RMN ^{13}C de 73.9 ppm, igual que els atacs per C-4 d'oxazolones a nitroalquens o enals. Finalment, l'enantioselectivitat de la reacció (b) es va determinar mitjançant una anàlisi per HPLC amb fase estacionària quiral, comparant amb producte racèmic autèntic.

Per tal d'obtenir els millors resultats possibles es van provar una sèrie de catalitzadors que poguessin actuar com a base de Brønsted quiral o derivats d'aquestes. L'experiència prèvia en aquest camp ens va fer escollir derivats de *Cincona*, lligands de Sharpless (derivats d'aquestes bases quirals) i tiourees, també derivades de la mateixa família de compostos i d'altres estructures (Figura 3.4).



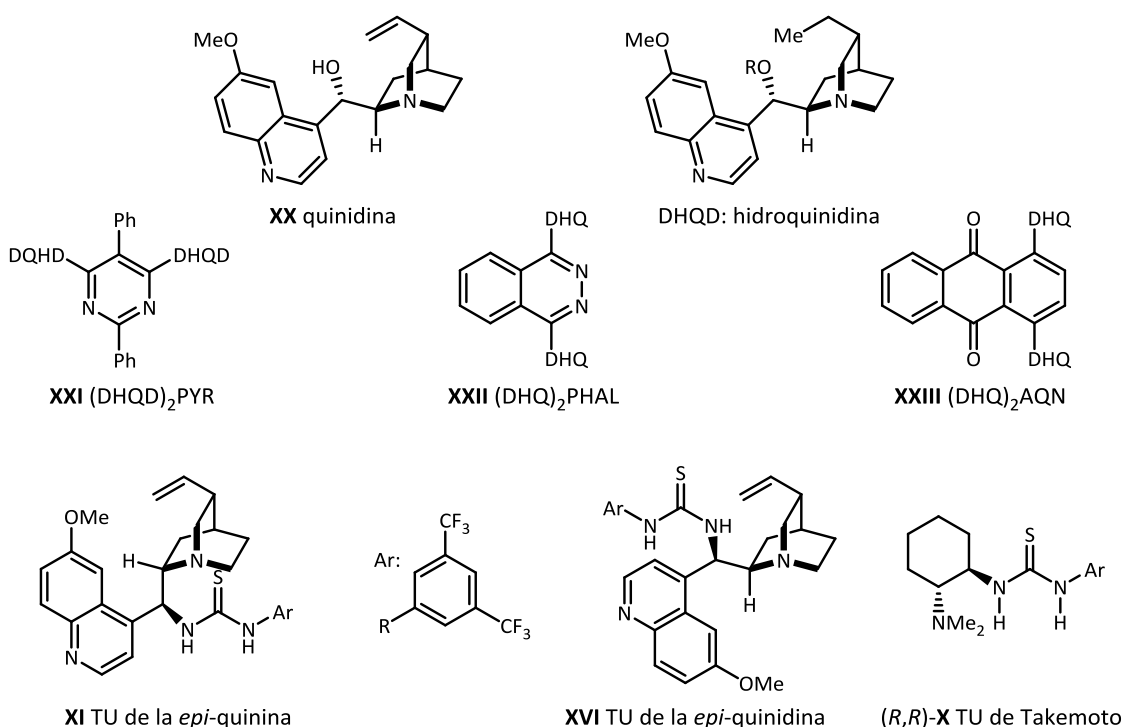


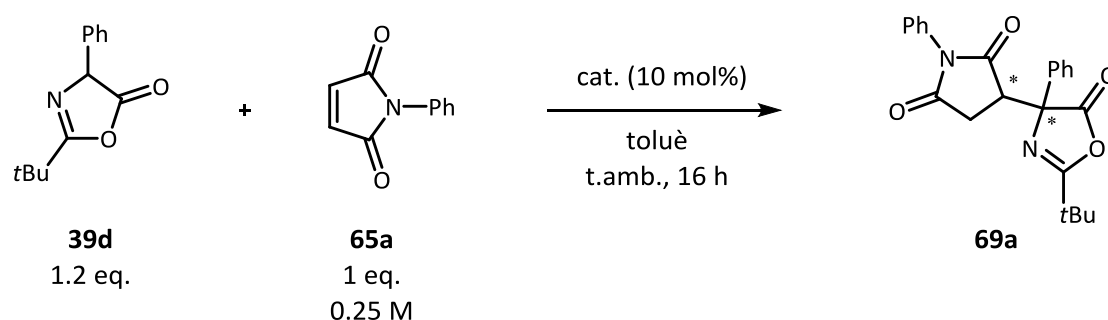
Figura 3.4. Estructures dels catalitzadors emprats

Dels catalitzadors que es van provar, el que va proporcionar millors resultats va ser el lligand de Sharpless (DHQD)₂PYR (**XXI**), una molècula amb simetria C₂ derivada de la hidroquinidina. Sorprenentment, la cinconidina (**XIX**) no va ser capaç de catalitzar la reacció en les condicions que es va provar. Els altres lligands de Sharpless que es van provar van proporcionar resultats pitjors, tant en activitat (menor conversió) com en selectivitat, arribant a obtenir el producte racèmic amb el catalitzador (DHQ)₂AQN (**XXIII**). Les tiourees tampoc van millorar els resultats de la base (DHQD)₂PYR i, com s'esperava, les tiourees derivades de la *epi*-hidroquinina (**XI**) i la *epi*-hidroquinidina (**XVI**) van proporcionar cadascuna l'enantiòmer contrari, ja que les bases de les quals provenen les tiourees corresponents són pseudoenantiòmeres entre elles, i això també s'observa en que no només hi ha un canvi de signe sinó també en el valor absolut de l'excés enantiomèric. Finalment, la tiourea de Takemoto (**X**) va presentar una activitat molt baixa.

Contràriament que en l'aproximació de les maleïmides per la posició C-2 en l'estudi publicat el 2010 (productes **66**), on el catalitzador ideal és la tiourea de Takemoto (**X**), un catalitzador bifuncional, en aquest cas la reacció presenta més selectivitat quan el catalitzador és únicament una base de Brønsted. A més, la possible activació per part d'un catalitzador

bifuncional a la maleïmida no té un efecte d'increment de la velocitat de reacció. De fet, la base per si sola proporciona un rendiment més alt en el mateix interval de temps. És possible que la posició que adopta el catalitzador bifuncional quan ha desprotonat l'oxazolona no permeti l'activació addicional de la maleïmida. Aquest fet contrasta clarament amb l'anterior estudi, on la reacció només funcionava amb tiourees i a la vegada presentava una velocitat força més elevada, fins i tot a baixa temperatura. Els resultats dels diferents catalitzadors queden resumits a la Taula 3.2.

Taula 3.2. Estudi de la reacció amb diferents catalitzadors



Entrada	Catalitzador	rdt. (%) ^a	rd ^b	ee (%) ^d
1	quinina (IX)	38	> 100:1 ^c	52
2	cinconidina (XIX)	< 5	n.d.	n.d.
3	TU <i>epi</i> -quinina (XI)	27	2:1	78
4	TU <i>epi</i> -quinidina (XXVI)	9	> 100:1 ^c	−56
5	(<i>R,R</i>)-TUC (X)	< 5	n.d.	44
6	(DHQ) ₂ AQN (XXIII)	31	2.4:1	0
7	(DHQ) ₂ PHAL (XXII)	25	> 100:1 ^c	−34
8	(DHQD) ₂ PYR (XXI)	50	> 100:1 ^c	82

a) rendiment estimat mitjançant ¹H RMN utilitzant **65a** com a patró intern.

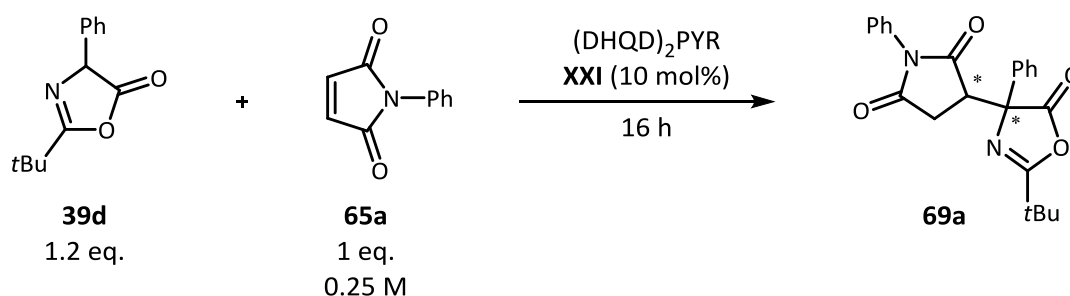
b) relació diastereomèrica calculada mitjançant l'anàlisi de RMN. c) un únic diastereòmer observat.

d) excés enantiomèric calculat mitjançant una anàlisi amb HPLC amb fase estacionària quiral.

Amb el millor resultat que vam obtenir es va fer una nova ronda de proves variant el dissolvent i la temperatura de la reacció, però en cap cas es va superar el 82% d'ee que s'havia obtingut fent servir toluè com a dissolvent, ni tampoc va permetre observar una velocitat de reacció més alta en cap cas (Taula 3.3). En el cas de l'acetonitril (Entrada 5), el producte es va obtenir

com a racèmic, i la reacció va ser molt lenta o no va funcionar amb el dimetil sulfòxid o el metanol (Entrades 6 i 7). La disminució de la temperatura no va permetre aconseguir un procés més selectiu, el valor de l'ee va romandre constant, mentre que la velocitat de reacció es va veure, com era d'esperar, afectada negativament (Entrada 2). Per tant, aquests intents ens van fer tornar a les condicions inicials, és a dir, a utilitzar toluè com a dissolvent a temperatura ambient (Entrada 1).

Taula 3.3. Cerca de les millors condicions de reacció



Entrada	Dissolvent	Temperatura	rdt. (%) ^a	rd ^b	ee (%) ^c
1	Toluè	Ambient	50	> 100:1	82
2	Toluè	4 °C	31	> 100:1	82
3	AcOEt	Ambient	29	> 100:1	64
4	CHCl ₃	Ambient	22	> 100:1	60
5	CH ₃ CN	Ambient	21	> 100:1	0
6	DMSO	Ambient	< 5	n.d.	n.d.
7	MeOH	Ambient	0	-	-
8	THF	Ambient	37	> 100:1	58

a) rendiment estimat mitjançant ¹H RMN utilitzant **65a** com a patró intern.

b) l'anàlisi de RMN va mostrar un únic diastereòmer.

c) excés enantiomèric calculat mitjançant una anàlisi amb HPLC amb fase estacionària quiral.

3.6. Assaig de la reacció amb altres maleïmides i oxazolones

Un cop escollit el catalitzador i les condicions òptimes de reacció es va passar a assajar la reacció amb un rang de *N*-arilmaleïmides amb substituents a les diferents posicions de l'anell aromàtic i de naturalesa variada (Figura 3.5).

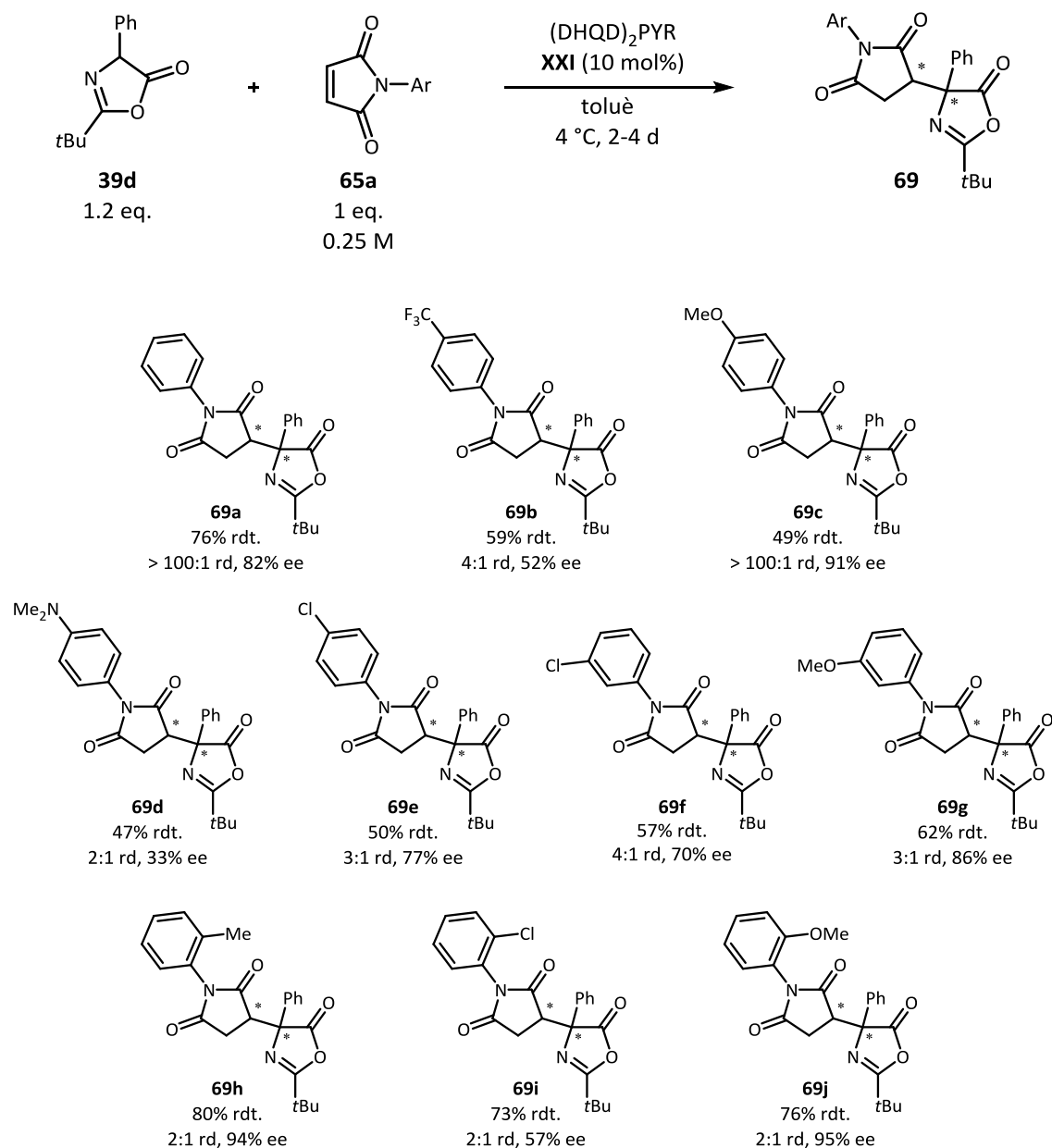


Figura 3.5. Resultats de la reacció amb diferents *N*-arilmaleïmides
 Rendiments de producte aïllat d'una mescla inseparable de diastereòmers.
 ee del diastereòmer majoritari

Com s'observa a la Figura 3.5, els substituents de la maleïmida tenen un gran efecte en el resultat de la reacció. Per exemple, quan es va afegir un grup electroatraient en la posició *para* (**69b**), el rendiment va disminuir una mica, però sobretot es va notar un descens important en la diastereo- i enantioselectivitat de la reacció. Si el grup en aquesta posició era electrodonador (**69c**), la diastereoselectivitat va ser total i l'enantioselectivitat va pujar fins a un 91%. En aquest cas es va observar, a més, aïllar amb un 7% de rendiment el producte amb la regioselectivitat oposada i baix diastereocontrol (2:1). Si el substituent era molt electrodonador (**69d**), els resultats van tornar a empitjorar, potser a causa de l'augment del volum. Comparant les diferents posicions a l'anell, quan el substituent va ser un grup metoxi (**69c,g,j**), l'enantioselectivitat va ser molt elevada en qualsevol de les posicions i màxima quan el grup estava en *orto*, igual que el rendiment, mentre que en aquesta posició es va observar la pitjor de les relacions diastereomèriques. Un resultat pràcticament idèntic és el que s'obté en situar un grup metil en aquesta mateixa posició (**69h**). Aquesta tendència no es va mantenir si es comparen els resultats de situar un àtom de clor en alguna de les posicions de l'anell (**69e,f,i**). En tots casos les relacions diastereomèriques van ser baixes i l'excés enantiomèric no va ser gaire alt en cap cas, obtenint els pitjors resultats quan el clor estava en la posició *orto* respecte el grup imida.

Cal destacar que la reacció va funcionar en molts casos, permetent un ampli rang de substituents a l'anell aromàtic, però quan el volum d'aquests augmentava va anar a pitjor, i la reacció directament no va funcionar en situar un grup benzil com a substituent de la imida.

En resum, es van observar rendiments que van des de moderats a bons (47-80%), enantioselectivitats entre baixes i excel·lents i relacions diastereomèriques entre molt baixes i excel·lents (tot i que predominen els resultats més moderats). Aquest últim fet es podria deure a dues possibilitats:

- 1) La catàlisi amb una base no permet controlar l'aproximació de la maleïmida i per tant es té poc control en la formació del centre estereogènic d'aquest grup.
- 2) El nou centre estereogènic format a la maleïmida està en posició alfa a un grup carbonil i el protó és força àcid. És possible que el centre estigui sotmès a epimerització en les condicions de catàlisi bàsica que té lloc la reacció.

A continuació es va assajar la reacció amb substituents alquílics a la posició C-4 de l'oxazolona. Els resultats es mostren a la Figura 3.6.

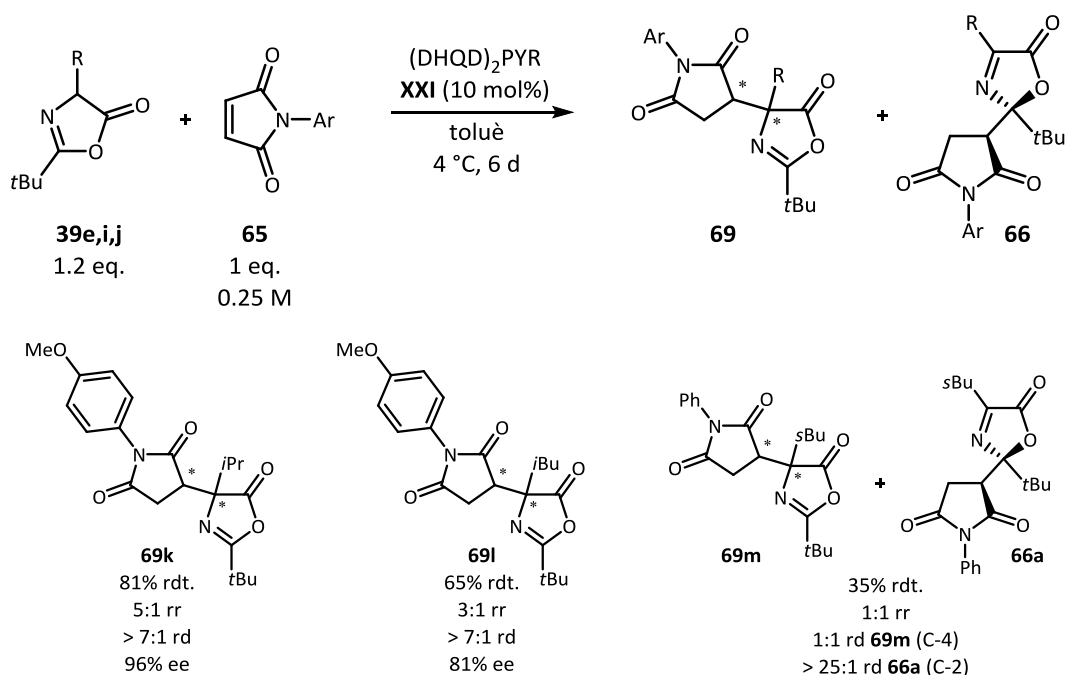
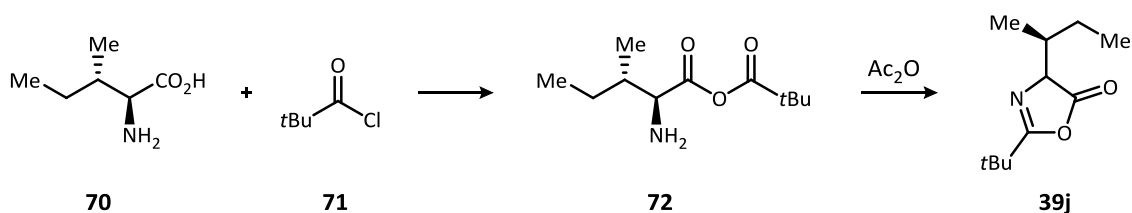


Figura 3.6. Assaig de la reacció amb diferents oxazolones
 Rendiments de producte aïllat d'una mescla inseparable de diastereòmers.
 ee del diastereòmer majoritari

Es va observar que en canviar el substituent a C-4 de l'oxazolona, tot i que les bones diastereo- i enantioselectivitats es van mantenir, la regioselectivitat de la reacció va empitjorar clarament, passant de la total selectivitat en el cas d'un fenil a una bona 5:1 per un *iso*-propil i empitjorant a mesura que el volum de l'alquil augmentava, arribant fins a una regioselectivitat nul·la en el cas del *sec*-butil (1:1). Amb aquest exemple es pretenia determinar la configuració absoluta del producte de reacció.

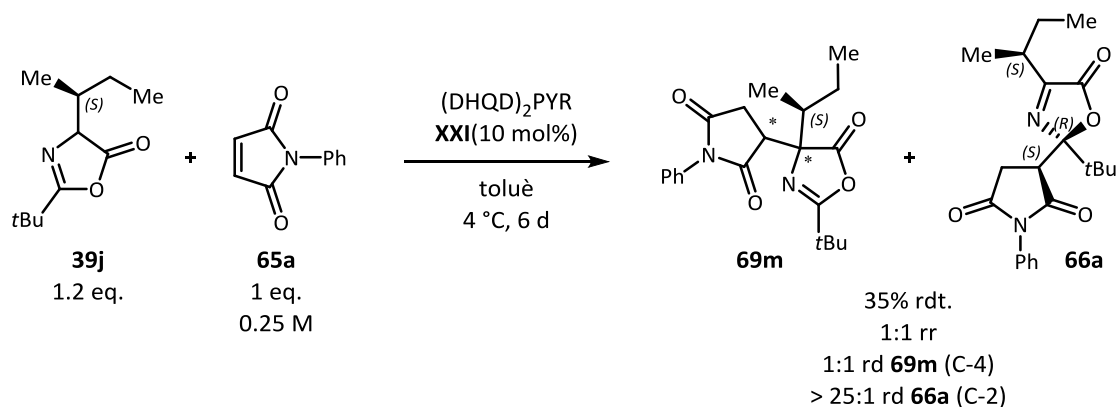
3.7. Determinació de la configuració absoluta del regioisòmer minoritari

El producte de reacció es va preparar fent servir una oxazolona amb un substituent (*S*)-*sec*-butil, que prové de la reacció entre la L-isoleucina o àcid (2*S*,3*S*)-2-amino-3-metilpentanoic (**70**) i el clorur de pivaloïl (**71**). L'aminoèster **72** resultant es va ciclar per obtenir l'oxazolona **39j** (Esquema 3.17).



Esquema 3.17. Preparació d'una oxazolona amb un centre estereogènic definit

A continuació, es va fer reaccionar amb la *N*-fenilmaleïmida (**65a**), ja que aquesta havia proporcionat bona enantioselectivitat i perfecte diastereoselectivitat. Malauradament, la regioselectivitat en aquesta cas va ser nul·la (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Obtenció d'una mescla de regioisòmer amb baix control

La mescla de regioisòmers va resultar inseparable per columna de cromatografia. Es va intentar obtenir cristalls per tal d'assignar la configuració absoluta del producte habitual (**69m**), però l'únic compost que va formar un monocristall va ser el que prové de l'atac C-2, que s'havia format com un sol diastereòmer (**66a**). A partir de la difracció de raigs X d'aquesta mostra, que van realitzar els serveis científicotècnics de la UB, a aquest compost se li pot assignar la configuració absoluta, que és la (*S*)-C-9, (*R*)-C-11 fent servir la numeració que proporciona la resolució del cristall (Figura 3.7). La configuració relativa és la mateixa que es va determinar en l'estudi del 2010. La configuració absoluta també és la mateixa, però en aquell cas es feia servir el catalitzador (*S,S*)-**X** (Esquema 3.13) i en aquest cas la base quiral utilitzada afavoreix el mateix enantiòmer que (*R,R*)-**X**, això sí, en el cas de l'atac per C-4 (Taula 3.2, Entrades 5 i 8).

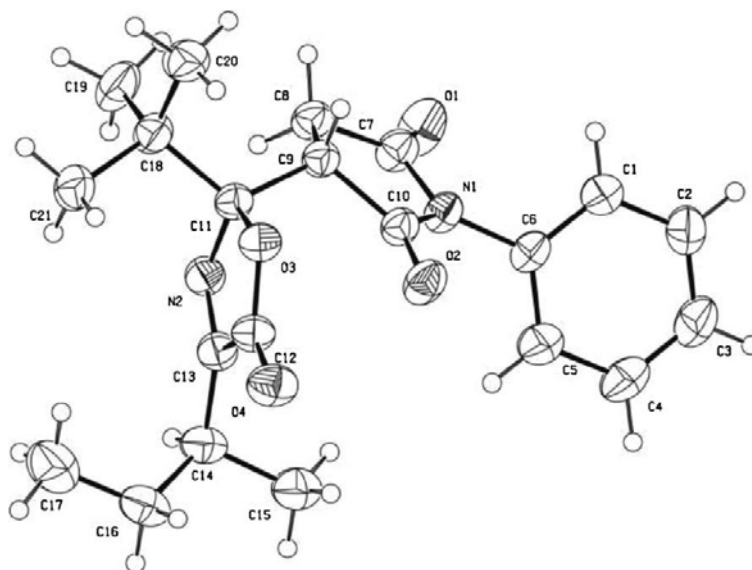


Figura 3.7. Estructura de raigs X del compost **66a**

3.8. Conclusions

L'estudi de la particular reactivitat de les oxazolones en funció dels seus substituents i de l'electròfil amb el que s'uneix, tenint en compte els precedents propis i d'altres ha permès desenvolupar una metodologia per a la substitució en la posició C-4 de 4-fenil i 4-alkil oxazolones, observant les següents conclusions.

- S'han optimitzat unes condicions de reacció que permeten obtenir rendiments de fins al 80%, relacions diastereomèriques que van des del 1:1 a un únic diastereòmer i enantioselectivitats de fins al 95% ee.
- La reacció té lloc mitjançant un catalitzador del tipus base de Brønsted que és comercial.
- La metodologia permet obtenir productes de la reacció amb *N*-arilmaleïmides amb 4-fenil oxazolones.
- La reactivitat de les 4-alkil oxazolones està molt limitada pel volum del substituent.
- Aquesta metodologia dóna accés a un producte amb dos centres estereogènics, un dels quals és quaternari i és sobre el que es té més estereocontrol. El producte podria un precursor directe, com s'ha demostrat en altres derivats d'oxazolona, d' α -amino- α -maleïdoàcids quaternaris, que podrien ser d'elevat interès biològic.

**Capítol 4. Efectes cooperatius en la catàlisi de les
reaccions aldòliques per aminoàcids proteïnògens**

4.1. Introducció

En catàlisi, s'entén per efectes cooperatius quan un procés catalític té lloc gràcies a la combinació de dues o més activacions dels substrats que fan viable el procés. Aquesta és una situació força corrent en la biocatàlisi enzimàtica, on diversos centres actius cooperen per activar el substrat. Gràcies a les avançades tècniques espectroscòpiques que existeixen a l'actualitat, s'han determinat estructures dels centres actius de diversos enzims i intermedis clau dels processos catalítics. Una part d'aquests centres actius conté dos o més ions metàl·lics amb una situació prou propera com per a treballar cooperativament. Per exemple, l'enzim tirosinasa pot activar l'oxigen molecular i oxidar els fenols a catecols i aquests a *o*-quinones aprofitant-se dels dos àtoms de coure al centre actiu;^[117] o l'enzim metà monooxigenasa, que conté un centre actiu binuclear de ferro que permet oxidar el metà a metanol a partir de l'activació de l'oxigen molecular.^[117a, 118]

Aquest és un model que han aprofitat els químics per tal de desenvolupar catalitzadors i lligands que formin complexos binuclears.^[117a, 119] L'existència d'un metall addicional permet avançar cap a un estat de transició més ordenat i, per tant, molt més selectiu. A la Figura 4.1 es representen esquemes d'interaccions de diferents metalls, coordinats amb un o més lligands, amb un o més substrats (p. ex. al nucleòfil i l'electròfil).

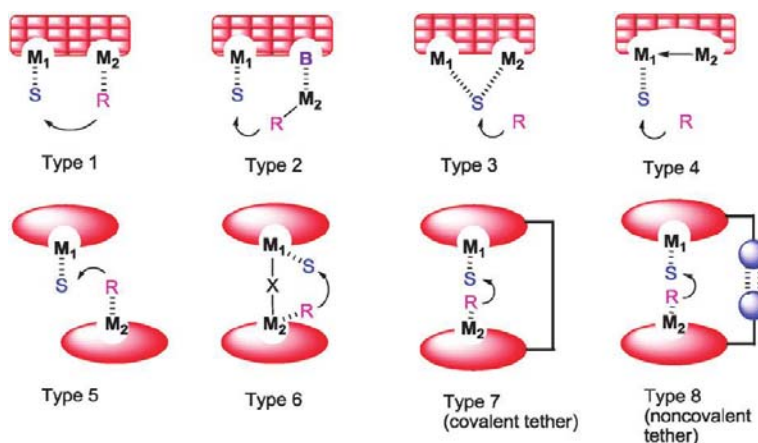


Figura 4.1. Diferents combinacions d'interacció metalls-substrats. Extret de la ref. ^[119c]

En el camp de l'organocatàlisi asimètrica, els catalitzadors que presenten un efecte cooperatiu són ben coneguts, i ja se n'ha parlat quan s'han descrit alguns catalitzadors bifuncionals.^{[35a, 36,}

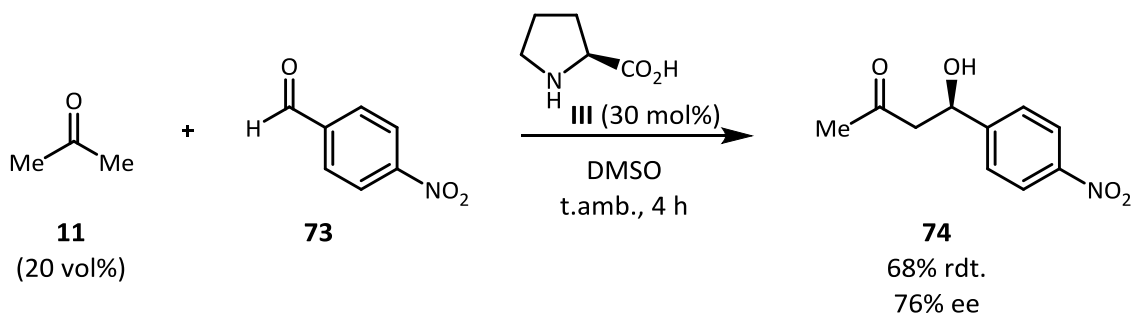
^{120]} Un bon exemple és la catàlisi de la reacció aldòlica amb L-prolina (Esquemes 1.6 i 1.7), on

l'aminoàcid activa tant el nucleòfil, formant l'enamina, com l'electròfil, gràcies a l'acidesa del grup àcid carboxílic. Un altre catalitzador bifuncional que ja s'ha vist és la tiourea de Takemoto (**X**, Figura 1.2), als Capítols 1 i 3. Aquest catalitzador té una estructura del tipus tiourea, que pot activar un electròfil com ara un grup carbonil, a la vegada que el grup bàsic amina pot activar el nucleòfil. S'han desenvolupat un gran nombre de tiourees, urees, guanidines, esquaramides i altres donants d'enllaç d'hidrogen que contenen altres grups funcionals a la molècula dissenyats per activar un objectiu en concret. Un altre exemple ben conegut, ben diferent als catalitzadors bifuncionals, és la combinació de catàlisi fotorédox amb organocatàlisi desenvolupada per MacMillan i col·laboradors, on dos cicles catalítics cooperen i permeten accedir a noves combinacions de reactius.^[26]

A més d'aquest tipus de cooperació, on cada part del catalitzador o catalitzadors juga un rol actiu en el cicle catalític interaccionant directament amb els reactius, és possible un altre tipus d'efecte cooperatiu, on un dels catalitzadors rep ajuda d'un altre, anomenat cocatalitzador, per proporcionar unes noves propietats catalítiques. Els efectes cooperatius entre el catalitzador i altres substàncies han estat objecte d'estudi en l'organocatàlisi com a mitjà per superar les limitacions d'alguns catalitzadors, com ara la prolina.

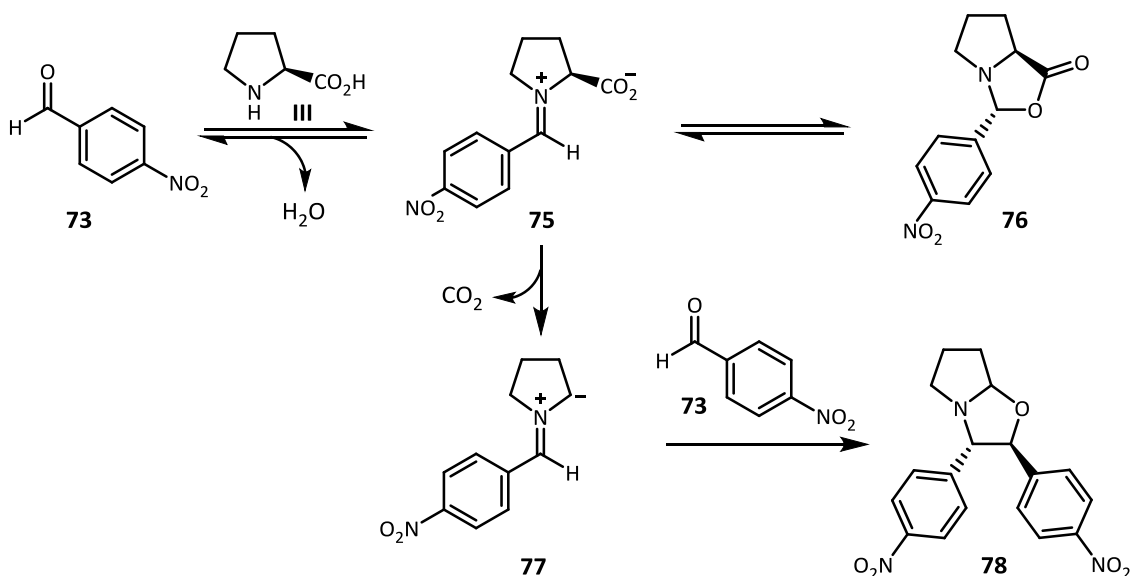
4.1.1. La prolina, un catalitzador millorable

La reacció aldòlica és un dels processos fonamentals per a la creació de nous enllaços carboni-carboni en la química orgànica. La primera versió organocatalítica enantioselectiva es va desenvolupar als anys 70,^[12-13] però no va despertar prou interès a nivell general de la química orgànica fins l'any 2000, amb el desenvolupament de la versió enantioselectiva intermolecular per part de List, Lerner i Barbas III. En aquest article ja es poden observar algunes limitacions d'aquest catalitzador. Com s'observa a l'Esquema 4.1, degut a la baixa solubilitat del catalitzador en medis no pròtics, es requereix l'ús d'un dissolvent molt polar, com ara el DMSO o el DMF. Per altra banda, tot i que la reacció proporciona molt bons resultats quan s'utilitzen aldehids alifàtics (Esquema 1.6), els excessos enantiomèrics no superen el 80% quan l'aldehid té un grup aromàtic com a substituent, a la vegada que s'obtenen rendiments moderats.



Esquema 4.1. Reacció aldòlica entre l'acetona i el 4-nitrobenzaldehid

Un altre problema que presenta aquesta reacció és que el temps de reacció pot arribar a ser força llarg, degut a diverses raons. Una d'elles és la formació de subproductes inactius entre el catalitzador i l'aldehid, fet que disminueix tant la velocitat de reacció com el rendiment global (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Intermedis no productius del cicle catalític de la prolina

La condensació de la prolina amb l'aldehid condueix a l'imini **75**, que pot ciclar per formar l'anomenada oxazolidinona de Seebach (**76**), una espècie intermèdia del cicle catalític, de la qual es debat si es tracta d'una espècie parasitària *off-cycle* o bé si forma part del cicle catalític. El mateix Seebach proposa que l'espècie forma part del cicle catalític,^[42a] mentre que Vilarrasa i col·laboradors proposen que aquesta espècie permetria introduir la prolina al cicle

catalític, fins i tot fent servir un dissolvent menys polar.^[42b] Per altra banda, l'imini **75** també pot patir una reacció de descarboxilació per generar l'ilur **77**, que condueix irreversiblement a l'espècie totalment inactiva **78** mitjançant una cicloadició 1,3-dipolar amb una molècula d'aldehid. En total, aquesta reacció inactiva dues molècules d'aldehid (normalment el reactiu limitant) i una molècula de catalitzador, i condueix per tant a una reducció del rendiment màxim i de la velocitat de reacció, com van demostrar Armstrong, Blackmond *et al.*^[121]

Per tant, partint del tipus d'activació que ofereix la prolina, una part dels esforços s'han dedicat a dissenyar sistemes catalítics més eficients i selectius.

4.1.1.1. Derivats de prolina i altres catalitzadors bifuncionals

Gran part dels problemes de la prolina venen del grup carboxílic, que dona lloc a les descarboxilacions. Una de les aproximacions per prevenir aquesta reacció secundària és situar una amida (**XXV**, **XXIX**) o tioamida (**XXVI**) substituïdes enlloc de l'àcid carboxílic (la L-prolinamida no té activitat catalítica important), o situar un grup tetrazole (**XXVIII**). També és possible utilitzar derivats de la *trans*-hidroxiprolina (**XXIV**), aminoàcids primaris i pèptids (**XXVII**), o altres estructures que no deriven estructuralment d'un anell de pirrolidina, com el catalitzador derivat del BINOL de Maruoka *et al.* (**XXXI**).^[122]

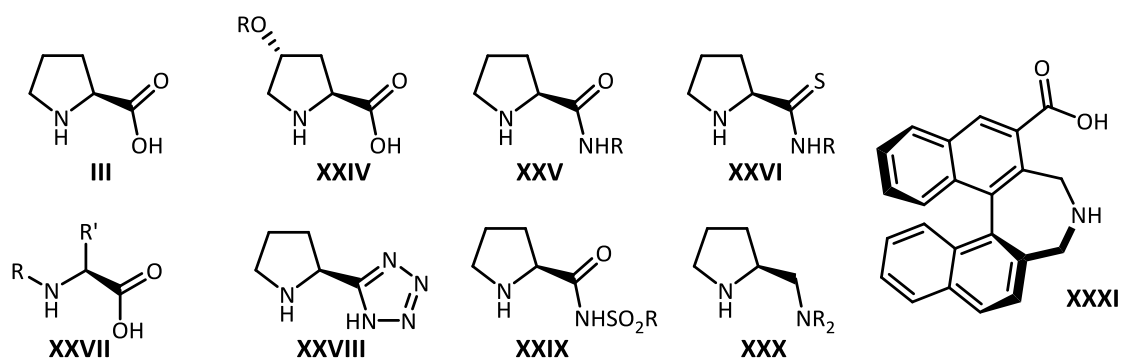


Figura 4.1. Catalitzadors alternatius a la L-prolina

Molts d'aquests derivats continuen tenint un protó àcid que permet una millor activació de l'aldehid que actua com a electròfil, o bé orienten aquest protó a una posició que permet dirigir millor l'aproximació de l'electròfil. A la vegada, aquestes molècules són més solubles

que la pròpia prolina. Les diverses estructures dels catalitzadors de la Figura 4.1 i el resultat de les seva aplicació en catàlisi es poden trobar a les ref. ^[123]

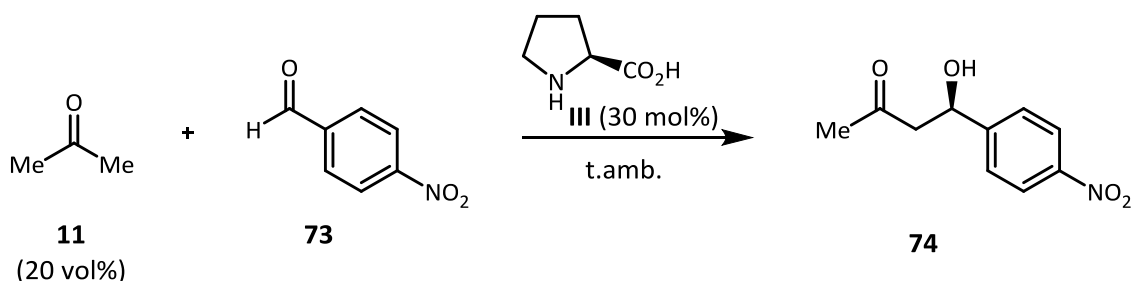
Una altra opció per aprofitar els avantatges de la prolina és la d'utilitzar un cocatalitzador que hi cooperi.

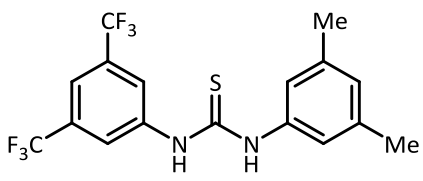
4.1.1.2. Efectes cooperatius del catalitzador i un cocatalitzador

Tenint en compte el baix preu, la baixa toxicitat i la seva elevada disponibilitat, diversos grups han orientat els seus esforços cap a acomodar la prolina a la reacció aldòlica fent ús de cocatalitzadors que en millorin l'eficiència i selectivitat, per exemple, utilitzant un compost donador d'enllaç d'hidrogen capaç de coordinar-se al grup carboxil. ^[124] Per exemple, Shan i col·laboradors van emprar BINOL, millorant la selectivitat de la reacció entre acetona i benzaldehyd d'un 72 a un 98%. ^[125] El grup d'en Gellman va utilitzar catecol com a additiu a una reacció de Michael catalitzada per una imidazolidinona de MacMillan, obtenint una lleugera millora. ^[126] Finalment, Clarke *et al.* van dissenyar un nou catalitzador que permetia un assemblatge supramolecular a una sèrie d'additius, a escollir segons la necessitat, per a la catàlisi de l'addició de ciclohexanones a nitroalquens. ^[127]

Al nostre grup de recerca també s'ha intentat millorar les propietats catalítiques fent ús de cocatalitzadors, concretament de la prolina. Durant el treball de Màster propi es va estudiar l'efecte de l'addició d'una tiourea del tipus Schreiner (XXXII) ^[128] com a cocatalitzador de la reacció aldòlica. ^[129] Un exemple es troba a la Taula 4.1.

Taula 4.1. Efecte d'un cocatalitzador a la reacció aldòlica

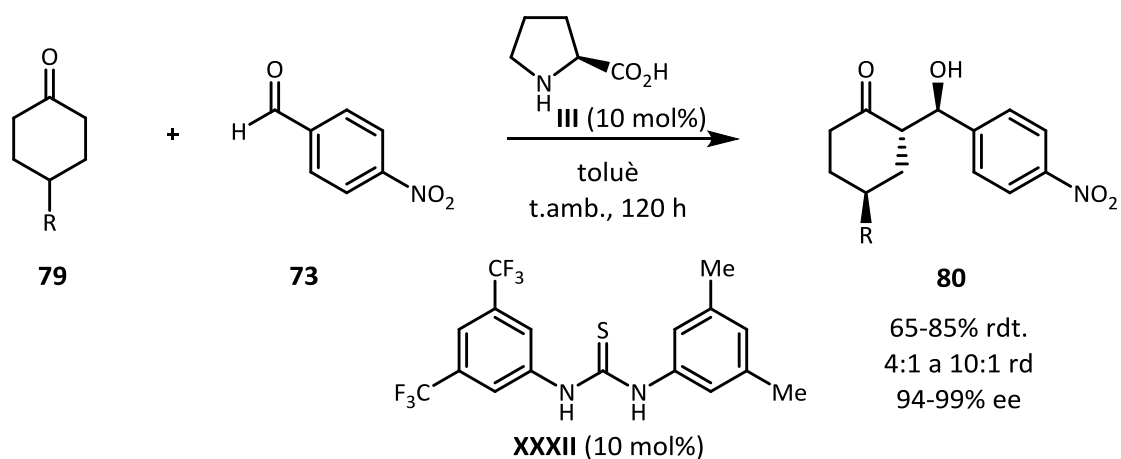


Condicions	Additiu	Rendiment	ee
DMSO, 4 h	-	68%	76%
Toluè, 16 h	-	0%	-
Toluè, 16 h ^a	 XXXII (10 mol%)	48%	79%

a) Només es va fer servir un 10 mol% del sistema catalític prolina-tiourea.

Cal destacar que aquest sistema permetia l'ús de prolina en un dissolvent tant apolar com el toluè, i que fins i tot baixant la càrrega catalítica a un 10 mol% s'obtenia una activitat considerable, afegint únicament un compost aquiral molt fàcilment accessible. Els efectes cooperatius de la prolina i la tiourea de Schreiner i la seva aplicació en la catàlisi de la reacció aldòlica també van ser estudiats per Demir *et al.*^[130]

Més tard, durant la tesi d'en Xavier Companyó,^[131] es va aplicar la metodologia a la desimetrització de ciclohexanones 4-substituïdes proquirals mitjançant la reacció aldòlica, que era inaccessible únicament mitjançant la catàlisi per prolina (Esquema 4.3).^[132]



Esquema 4.3. Desimetrització de ciclohexanones mitjançant la cooperació dels catalitzadors

Posteriorment, al grup es va estudiar l'efecte de la tiourea, observant que la capacitat de dissolució en un dissolvent apolar no venia per la interacció directa de la tiourea amb el grup carboxílic sinó per la solubilització dels intermedis tipus **75** i **76** (Esquema 4.2), estabilitzant la tiourea davant les reaccions d'inactivació.^[133]

4.1.2. Els aminoàcids primaris, una alternativa més senzilla

La prolina és l'únic dels vint-i-un aminoàcids proteïnògens que té el grup amina secundari. Tot i que aquesta singularitat li dona un gran avantatge respecte la resta d'aminoàcids en la formació de l'enamina, no es pot obviar la gran diversitat estructural que ofereix la resta d'aminoàcids. En la publicació inicial de List, Lerner i Barbas ja es va informar d'estudis amb altres aminoàcids però amb poca activitat catalítica. Incomprendiblement, durant els primers anys de ràpid creixement de l'organocatàlisi, l'ús d'altres aminoàcids primaris com a catalitzador no va ser explotat, o és desconegut.

Entre els anys 2005 i 2006, el grup dirigit per Armando Córdova va publicar una sèrie d'estudis sobre l'ús d'aminoàcids primaris com a catalitzadors, principalment en la reacció aldòlica^[134] però també en la reacció de Mannich.^[135] Els autors informen que els aminoàcids proporcionen els millors resultats quan s'utilitza com a donador una cetona cíclica, obtenint els adductes *anti*. Després de fer un estudi extens de l'activitat catalítica de diversos aminoàcids van observar que la L-alanina (**XXXIV**) i la L-valina (**XXXV**) proporcionaven resultats excel·lents, amb una relació diastereomèrica de fins a 37:1 i enantioselectivitats totals.

Per altra banda, Lu i col·laboradors van arribar a la conclusió que el L-triptòfan era molt bon catalitzador utilitzant aigua com a dissolvent.^[136] Aquest fet va ser aprofitat per Barbas *et al.* i ho van aplicar a reaccions de Mannich i aldòliques utilitzant la hidroxiacetona com a donador, obtenint bons resultats amb aquesta cetona acíclica. Entre 2007 i 2009, dos grups de recerca dirigits per Lu^[137] i per Teo^[138] van aconseguir per separat obtenir bones selectivitats en el cas de cetones acícliques, utilitzant com a catalitzadors L-serina o L-treonina protegides en un medi aquós i obtenint majoritàriament el diastereòmer *sin* dels productes, contràriament al que proporciona la L-prolina. Per acabar, Hayashi *et al.* van estudiar extensivament l'activitat catalítica dels vint aminoàcids proteïnògens quirals en la reacció entre la ciclohexanona i el 4-nitrobenzaldehyd en DMSO i DMSO aquós, tot observant que la selectivitat de la reacció presentava una variació important amb el canvi de medi i que el canvi podia ser positiu o negatiu en funció de cada cas.^[139] L'estudi de l'aigua com a additiu ja havia estat estudiat per

Córdova i col·laboradors.^[134b] L'ús d'aminoàcids primaris, derivats i pèptids com a catalitzadors ha continuat sent estudiat.^[140] A continuació es presenten alguns resultats de l'activitat catalítica d'alguns aminoàcids en DMSO aquós descrits per Hayashi i col·laboradors (Figura 4.2).

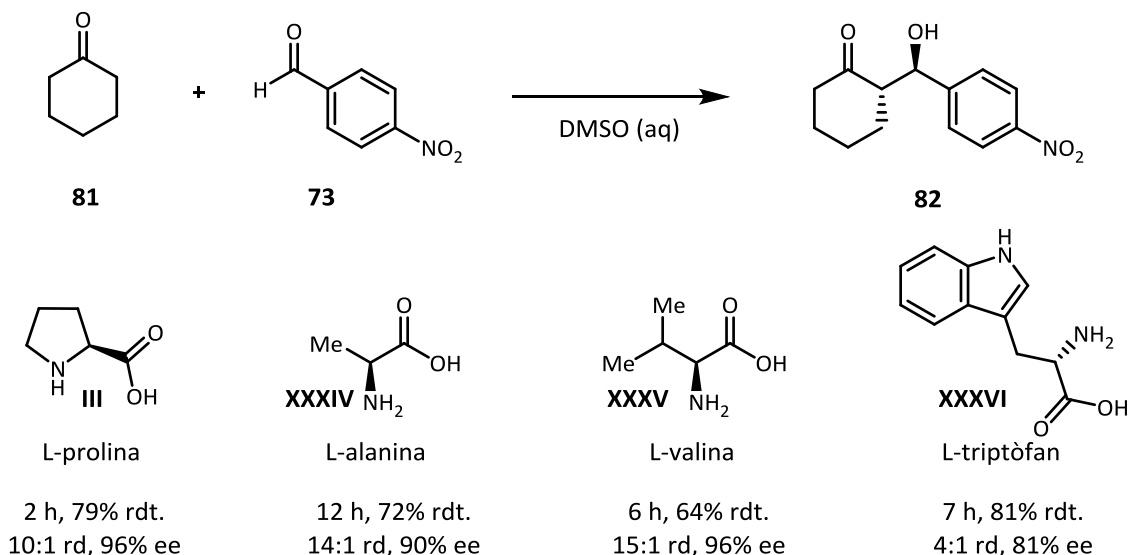
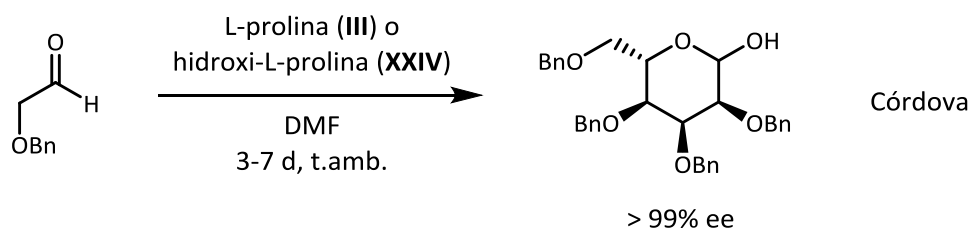
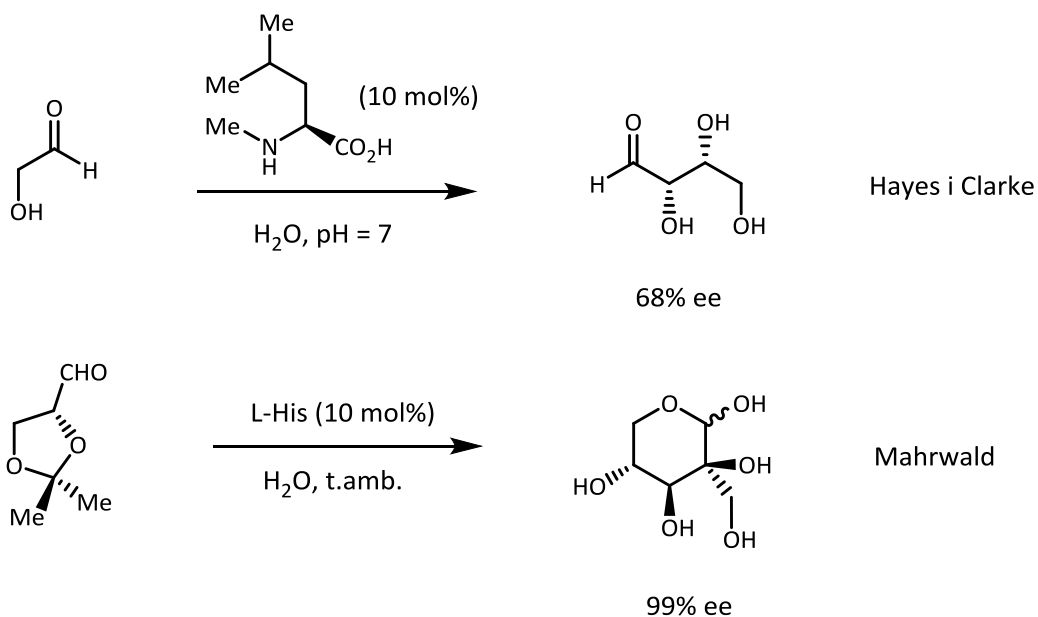


Figura 4.2. Catàlisi amb alguns aminoàcids. Resultats descrits per Hayashi *et al.*^[139]

Per altra banda, la reacció aldòlica, a més de ser una de les eines més utilitzades en síntesi asimètrica per a la formació de nous enllaços carboni-carboni de manera estereoselectiva, és important perquè l'estructura dels aldols resultants permet accedir a biomolècules, com ara els glúcids. S'han descrit reaccions catalitzades per aminoàcids que condueixen de forma enantioselectiva a alguns glúcids, com ara els grups de Córdova,^[141] Hayes i Clarke^[142] o Mahrwald.^[143]

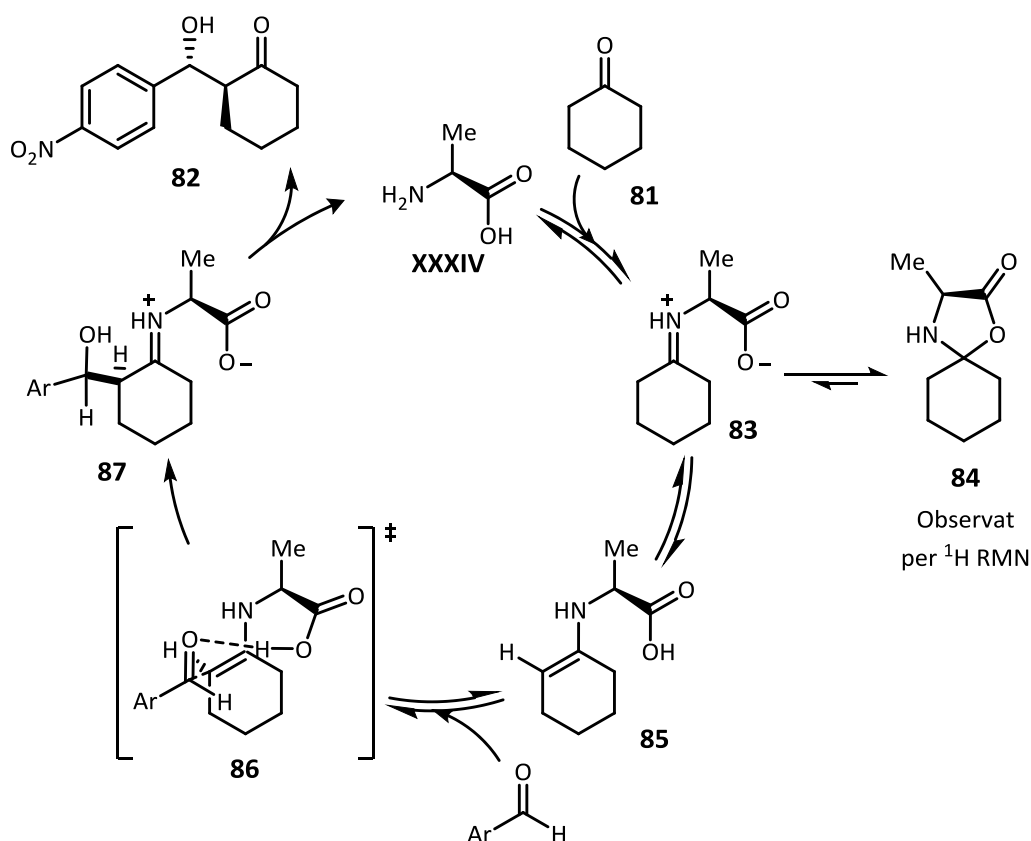




Esquema 4.4. Reaccions aldòliques conduïnt a glúcids catalitzades per aminoàcids

El cicle catalític de la prolina ja s'ha descrit al Capítol 1 (Esquema 1.7). En el cas dels aminoàcids primaris és força similar. A continuació es representa pel cas de la reacció entre ciclohexanona i benzaldehid catalitzada per L-alanina (**XXXIV**). Els intermedis del cicle catalític i l'estat de transició van ser objecte de modelització computacional en un dels estudis d'aquesta catàlisi per part de Córdova i col·laboradors.^[134c] La diferència respecte la prolina és la dificultat per anar de la imina (ja sigui en forma zwitteriònica, l'imini **83**, o en forma neutra) cap a l'enamina (**85**). L'estat de repòs del catalitzador (*resting state*) es troba en la forma parasitària d'oxazolidinona (**84**).

A l'Esquema 4.5 es representa la formació i l'evolució dels reactius i el catalitzador als intermedis, cap a l'estat de transició (**86**) i el producte (**82**).



Esquema 4.5. Cicle catalític de la reacció aldòlica catalitzada per L-alanina

4.1.3. Efectes cooperatius entre l'àcid glutàmic i l'arginina

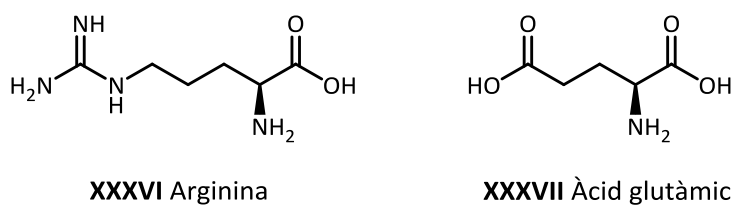


Figura 4.3. Els aminoàcids arginina i àcid glutàmic

L'any 2004, l'equip dirigit per Golovanov i Lian va observar que una mescla diluïda d'àcid glutàmic i arginina (Figura 4.3) era capaç d'augmentar la solubilitat de les proteïnes sense trencar les interaccions proteïna-proteïna i proteïna-ARN que aquestes duen a terme, a la vegada que inhibien la degradació de les proteïnes.^[144] L'increment de la concentració d'una proteïna en solució fins a un nivell determinat sense causar agregació i precipitació sol ser un repte difícil però molt necessari, sobretot en el cas de la biologia estructural, on poques

proteïnes es poden sotmetre a estudis estructurals degut a la seva baixa solubilitat. Els resultats que descriu el grup mostren que la cooperació sinèrgica entre els dos aminoàcids permet augmentar fins a nou vegades la concentració d'una proteïna en solució aquosa.

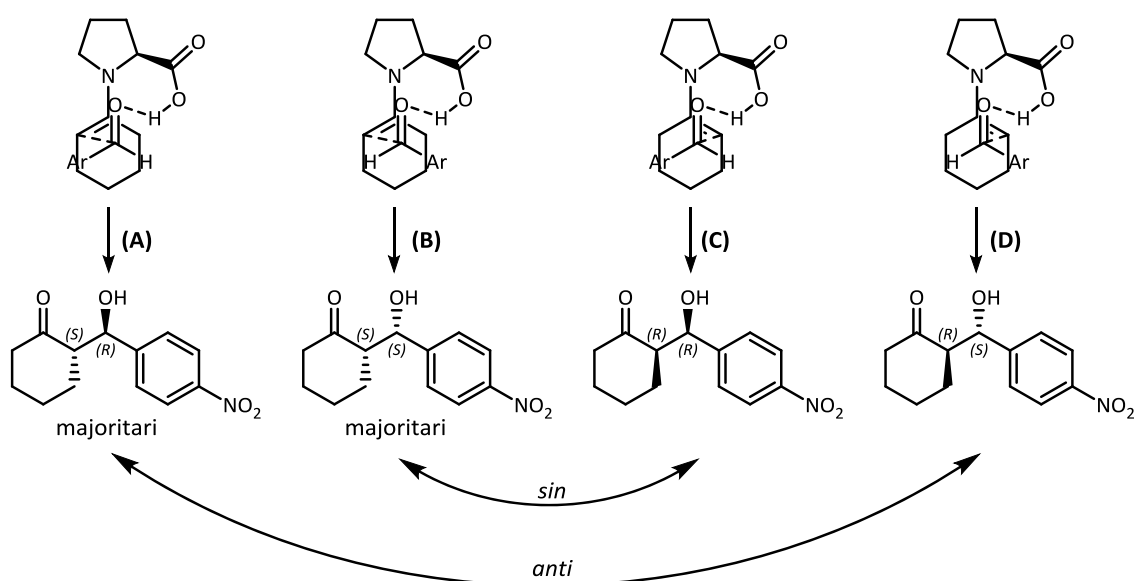
L'any 2011, Trout i col·laboradors van construir un model per a la simulació mitjançant dinàmiques moleculars de la solubilitat d'una proteïna, observant que mentre l'arginina o l'àcid glutàmic per separat no causaven cap efecte, la mescla equimolar d'aquests aminoàcids sí conduïa a l'observada solubilització. A més, van observar que aquest fenomen era causat pels enllaços d'hidrogen addicionals que es formen entre els grups que es troben a la superfície de la proteïna i els dos aminoàcids actuant cooperativament.^[145]

Tenint en compte la disposició dels aminoàcids a actuar com a catalitzadors asimètrics de reaccions orgàniques, com ara la reacció aldòlica, i a més en reaccions conduït a biomolècules, i la presència de mescles complexes d'aminoàcids enantioenriquits en mostres de meteorits d'origen extraterrestre i per tant el rol rellevant que podrien haver tingut en l'establiment de l'homoquiralitat biològica a través de la transferència i l'amplificació de la quiralitat (com s'ha descrit al Capítol 1), es va decidir estudiar la catàlisi cooperativa dels aminoàcids arginina i àcid glutàmic en reaccions asimètriques, per tal de veure si l'efecte cooperatiu observat en la solubilització de proteïnes també hi tindria lloc.

4.2. Efectes cooperatius dels aminoàcids en la catàlisi

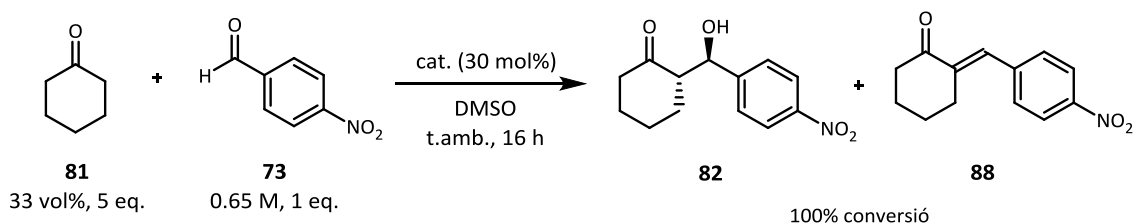
Per tal d'estudiar els efectes cooperatius, es van prendre com a condicions de reacció les descrites per Hayashi *et al.* en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona (**81**) i el 4-nitrobenzaldehyd (**73**) en DMSO. Per poder descriure els resultats adequadament, en primer lloc es va catalitzar la reacció amb DL-prolina. Aquesta va proporcionar una mescla racèmica dels dos diastereòmers *sin* i *anti* de l'aldol resultant **82**, la relació entre els quals es va determinar mitjançant ¹H RMN a partir de les dades disponibles a la bibliografia descrites per diversos grups.^[146] L'obtenció d'aquesta mescla racèmica també ens va permetre, partint d'una anàlisi mitjançant l'ús d'HPLC amb fase estacionària quiral, assignar els temps de retenció del parell de pics corresponents als dos enantiòmers del diastereòmer *sin* i del parell de pics corresponents als dos enantiòmers del diastereòmer *anti*. A continuació, es va repetir el procés fent servir L-prolina, un aminoàcid del qual es coneix molt bé la inducció asimètrica que transmet en la reacció aldòlica i ens permetria assignar el pic de l'enantiòmer majoritari per a cada diastereòmer, partint dels estats de transició que proposa el model de List-Houk.^[14b]

Aquest model indica que el centre estereogènic més ben controlat es troba a la ciclohexanona, gràcies a la reactivitat més elevada de l'enamina que es troba en posició *anti* al grup carboxílic (Esquema 4.6, A i B). Aquest centre té configuració *S*. L'enantiòmer minoritari *anti* (*R,S*) prové de l'atac de l'enamina menys afavorida (*sin*) a l'aproximació de l'aldehid on el substituent també es troba en *sin* respecte el grup carboxílic (Esquema 4.6, D). Finalment, l'enantiòmer minoritari del diastereòmer *sin* (*R,R*) també prové de l'atac de l'enamina minoritària (*sin*) però a l'orientació oposada de l'aldehid respecte l'àcid carboxílic (Esquema 4.6, C).



Esquema 4.6. Obtenció dels quatre possibles estereoisòmers

Un cop assignat cada estereoisòmer a un cromatograma de referència i tornant a l'objectiu que ens havíem proposat, en primer lloc es va estudiar l'activitat catalítica dels L-aminoàcids arginina (**XXXVI**) i àcid glutàmic (**XXXVII**) per separat, prenent com a condicions de reacció les descrites per Hayashi *et al.* per a la reacció ja descrita. A més, tenint en compte els resultats que mostren la gran variació de l'activitat catalítica quan l'aigua és present en el medi de reacció, l'experiment es va realitzar també afegint una petita quantitat d'aigua. A continuació, la reacció es va catalitzar amb una mescla equimolar dels dos aminoàcids, tant amb presència d'aigua com sense. Els resultats es mostren a la Taula 4.2.

Taula 4.2. Estudi dels efectes cooperatius arginina-àcid glutàmic

Catalitzador	vol% H ₂ O	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin</i> - 82	ee <i>anti</i> - 82
L-Pro (III)	0	1:2.2	91%	60%
L-Arg (XXXVI)	0	1.2:1	-21% ^a	52%
L-Glu (XXXVII)	0	1:2.3	32%	67%
L-Arg+L-Glu (1:1)	0	1:1.5	-17% ^a	37%
L-Pro (III)	3.5	1:13	89%	92%
L-Arg (XXXVI)	3.5	1.2:1	-25% ^a	9%
L-Glu (XXXVII)	3.5	1:11	11%	33%
L-Arg+L-Glu (1:1)	3.5	1:2.0	-27% ^a	63%

a) L'enantiòmer majoritari té configuració (*S,S*).

Si es comparen les tres primeres fileres de la Taula 4.2 (DMSO “sec”), es pot observar un efecte cooperatiu dels aminoàcids, ja que els resultats de la mescla dels catalitzadors van ser pitjor que tots dos per separat, especialment pel que fa a l'excés enantiomèric del diastereòmer *anti*. El resultat interessant però, és quan una petita quantitat d'aigua (3.5 vol%) era present en el medi de reacció. En aquestes condicions, l'enantioselectivitat de la reacció va resultar més elevada que quan els catalitzadors treballaven pel seu compte. Cal destacar que també s'obtenia producte d'eliminació (**88**).

Per tant, existeix un efecte cooperatiu entre l'arginina i l'àcid glutàmic, també quan aquests actuen com a catalitzadors, i es veu reforçat en afegir una petita quantitat d'aigua al medi. En aquest punt vam decidir d'analitzar aquest efecte, així que es van preparar un seguit de reaccions amb diferents continguts en aigua al dissolvent.

4.2.1. Efecte de la quantitat de l'aigua en la selectivitat de la reacció

En primer lloc, es va estudiar la reacció utilitzant únicament aigua com a dissolvent, observant que la mescla dels dos catalitzadors tenia el mateix efecte que l'àcid glutàmic sol. En aquestes condicions el sistema formava un sistema bifàsic on l'arginina, a causa de la seva elevada solubilitat en aigua (~149 mg/mL a 20 °C) es mantenia en la fase aquosa sense entrar en contacte amb la mescla homogènia aldehid-cetona. Per altra banda, l'àcid glutàmic, molt menys soluble en aigua (~9 mg/mL a 20 °C) però probablement més soluble en la fase orgànica, es dissolia en aquesta i podia catalitzar la reacció. La mescla dels dos aminoàcids va presentar un comportament similar i cada aminoàcid es mantenia en una de les fases, de manera que l'única activitat catalítica observable provenia de l'àcid glutàmic dissolt en la ciclohexanona. A la Taula 4.3 es descriuen aquests resultats.

Per altra banda es va assecar el DMSO per estudiar la reacció intentant eliminar al màxim la presència d'aigua. En aquestes condicions es va repetir l'experiment de la Taula 4.2 i així comparar les activitats dels aminoàcids i la seva mescla, observant que en un medi totalment anhidre la selectivitat variava una mica i la cooperació no hi tenia lloc (Taula 4.3).

Taula 4.3. Reacció en aigua i en absència d'aquesta



Catalitzador	Dissolvent	Conv.	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Pro (III)	H ₂ O- 81 (1:1) ^a	100%	1.1:1	-14%	0%
L-Arg (XXXVI)	H ₂ O- 81 (1:1) ^a	< 5%	1:1.7	-3%	57%
L-Glu (XXXVII)	H ₂ O- 81 (1:1) ^a	< 5%	1.5:1	-15%	57%
L-Pro (III)	DMSO sec ^b	100%	1.6:1	-5%	35%
L-Arg (XXXVI)	DMSO sec ^b	100%	1:2.1	-27%	58%
L-Glu (XXXVII)	DMSO sec ^b	100%	1:1.1	-23%	45%

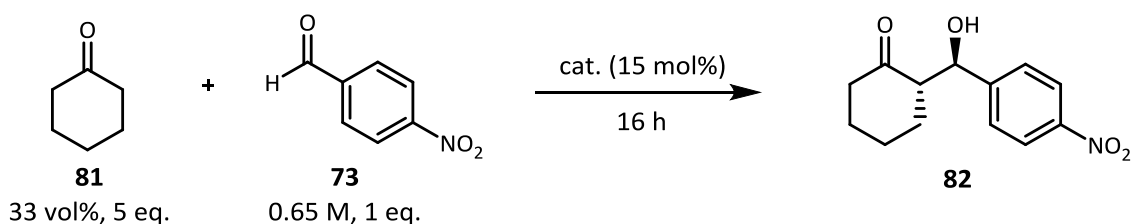
a) La mescla va conduir a un sistema bifàsic. b) Es va utilitzar un 66 vol% de DMSO.

Veient els resultats que proporcionaven aquestes condicions es va decidir d'estudiar un sistema més moderat, amb petites quantitats afegides d'aigua i la mescla DMSO/**81** com a dissolvent, utilitzant **81** destil·lat i DMSO sec per tal de controlar al màxim les condicions de l'estudi. En aquest cas no es va veure una pauta clara en la relació entre la quantitat d'aigua i la selectivitat de la reacció. Havent vist, però, que els efectes cooperatius es veien amplificats quan una petita quantitat d'aigua era present al medi de reacció, es va continuar l'estudi afegint aquesta al medi de reacció.

4.2.2. Estudi de la cooperació Glu-Arg en altres medis de reacció

Havent observat els efectes cooperatius en les condicions de reacció anteriorment descrites, es va repetir la reacció aldòlica canviant el DMSO per altres dissolvents i observant els resultat que s'obtenien en el nou medi (Taula 4.4).

Taula 4.4. Estudi dels efectes cooperatius en altres dissolvents



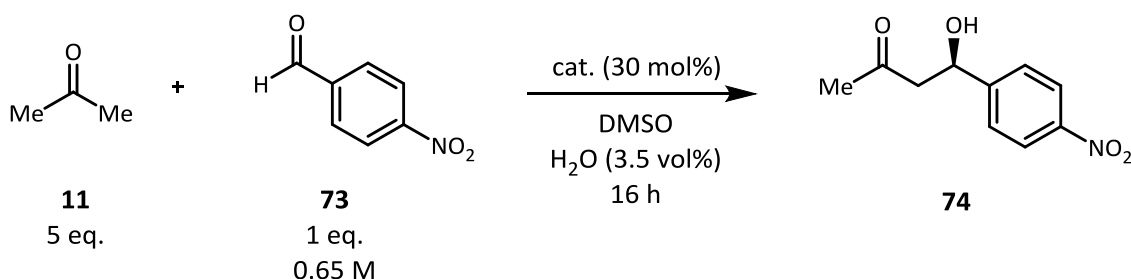
Catalitzador	Dissolvent	Conv. 82	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Pro (III)	CH ₂ Cl ₂	15%	1.1:1	-15%	3%
L-Arg (XXXVI)	CH ₂ Cl ₂	0%	-	-	-
L-Glu (XXXVII)	CH ₂ Cl ₂	4%	1.3:1	-14%	2%
L-Pro (III)	MeOH	98%	1.4:1	2%	1%
L-Arg (XXXVI)	MeOH	1%	1:2.8	9%	52%
L-Glu (XXXVII)	MeOH	100%	1:1	30%	6%
L-Pro (III)	THF	99%	1.2:1	-34%	32%
L-Arg (XXXVI)	THF	0%	-	-	-
L-Glu (XXXVII)	THF	11%	1:1	-31%	18%
L-Pro (III)	DMF	0%	-	-	-
L-Arg (XXXVI)	DMF	0%	-	-	-
L-Glu (XXXVII)	DMF	0%	-	-	-

Es va observar que pràcticament en cap dels casos hi va haver un efecte cooperatiu clar. Molt sovint l'àcid glutàmic no era soluble en el medi de reacció i no es va poder comparar amb les seves propietats catalítiques, però en general la mescla tenia un comportament similar al de l'arginina sola com a catalitzador. Per tant, es va seguir estudiant la reacció utilitzant el DMSO com a dissolvent.

4.3. Estudi d'efectes cooperatius en altres reaccions

Havent observat una millora de l'enantioselectivitat, especialment en el cas del diastereòmer *anti*, es va decidir d'estudiar si tenia lloc un efecte similar en altres reaccions. Per començar, es va canviar de cetona i es va repetir la reacció aldòlica. En primer lloc es va realitzar la reacció utilitzant acetona com a donador (Taula 4.5). Per tal de mesurar l'excés enantiomèric de **74** es va realitzar la reacció amb prolina racèmica, cosa que va permetre determinar els temps de retenció dels dos enantiòmers de **74** en l'HPLC amb fase estacionària quiral. Tot seguit es va repetir la reacció amb L-prolina i aprofitant el conegut camí estereoquímic que pren la reacció amb aquest catalitzador es va assignar al pic majoritari de l'HPLC com a corresponent a (*R*)-**74**.

Taula 4.5. Buscant els efectes cooperatius en la reacció aldòlica de l'acetona

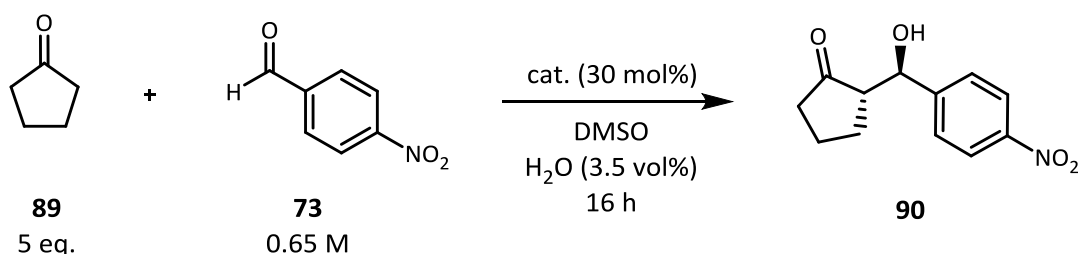


Catalitzador	rdt. 74	ee 74
L-Pro (III)	100%	73%
L-Arg (XXXVI)	1.5%	16%
L-Glu (XXXVII)	23%	18%
L-Arg+L-Glu (1:1)	19%	15%

Malauradament, si fos possible l'existència d'efectes cooperatius en aquestes noves condicions de reacció, aquests serien inapreciables degut a la pobra activitat catalítica que presenten tots dos aminoàcids, ja sigui junts o per separat. Aquest fet es deu probablement a la baixa solubilitat de l'arginina en les condicions de reacció.

Llavors, es va tornar a una cetona cíclica, així que la reacció es va provar de nou utilitzant aquest cop ciclopentanona, **89** (Taula 4.6). Per aquesta reacció es van assignar els temps de retenció a cada un dels diastereòmers de **90** comparant amb el material racèmic i enantioenriquit de referència tal com s'ha descrit per al cas de l'acetona a la Taula 4.5.

Taula 4.6. Buscant els efectes cooperatius en la reacció aldòlica de la ciclopentanona

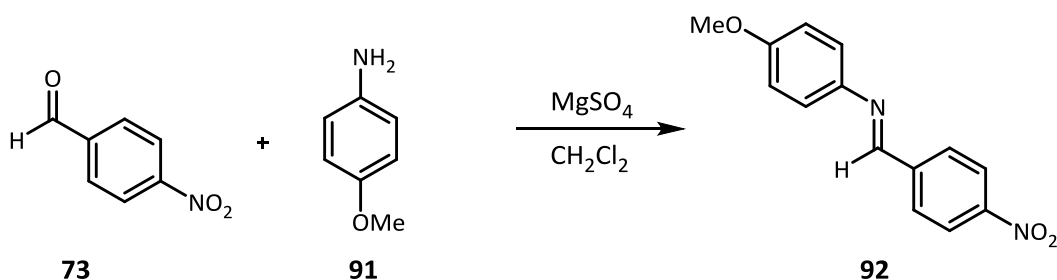


	rdt. 90	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-90</i>	ee <i>anti-90</i>
L-Pro (III)	100%	1:2.8	16%	87%
L-Arg (XXXVI)	20%	1.3:1	-11%	55%
L-Glu (XXXVII)	99%	1:1.2	10%	38%
L-Arg+L-Glu (1:1)	89%	1:1.4	11%	32%

En aquest cas, la prolina tornava a superar els altres aminoàcids com a catalitzador de la reacció aldòlica. Entre els dos aminoàcids estudiats, l'arginina presentava una activitat catalítica molt menor que l'àcid glutàmic (20% de rendiment de l'arginina davant d'un 99% de l'àcid glutàmic). Els resultats de la mescla van ser pràcticament iguals que els de l'àcid glutàmic tot sol.

Finalment, es va decidir de provar el sistema catalític en la reacció de Mannich. Poc després dels primers resultats en la reacció aldòlica creuada catalitzada per prolina descrits l'any 2000 per List, Lerner i Barbas III, el mateix Benjamin List va publicar un nou article on s'informava de l'excel·lent comportament de la mateixa prolina en la reacció de Mannich, on era capaç d'induir elevades estereoselectivitats en els productes de reacció.^[15] Com s'ha descrit a l'inici

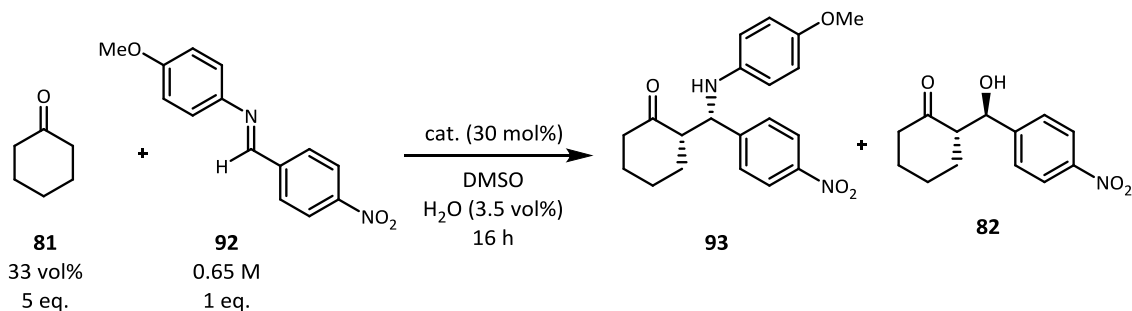
d'aquest Capítol, altres aminoàcids van ser posats a prova com a catalitzadors utilitzant aquesta reacció com a referència. Tornant al nostre sistema catalític, havent vist que únicament en el cas d'utilitzar ciclohexanona s'observaven efectes cooperatius apreciables, es va utilitzar aquesta molècula com a reactiu, i per l'altra banda es va preformar una imina (**92**) per tal d'evitar al màxim la competència entre aquesta reacció i la reacció aldòlica (Esquema 4.7).



Esquema 4.7. Preparació de la imina

A continuació, es va fer reaccionar la imina **92** amb la ciclohexanona utilitzant prolina en les condicions de List. L'ús de prolina racèmica ens va permetre obtenir el producte **93** de forma racèmica com a substància de referència i com en els casos anteriors, la reacció amb L-prolina va permetre assignar l'enantiòmer majoritari al cromatograma d'HPLC quiral. La diastereoselectivitat es va determinar mitjançant RMN per comparació amb les dades existents a la bibliografia.^[135, 147] Un cop assignats els quatre diastereòmers es va realitzar la reacció amb l'arginina, l'àcid glutàmic i la mescla dels dos catalitzadors (Taula 4.7).

Taula 4.7. Buscant els efectes cooperatius de l'arginina i l'àcid glutàmic a la reacció de Mannich



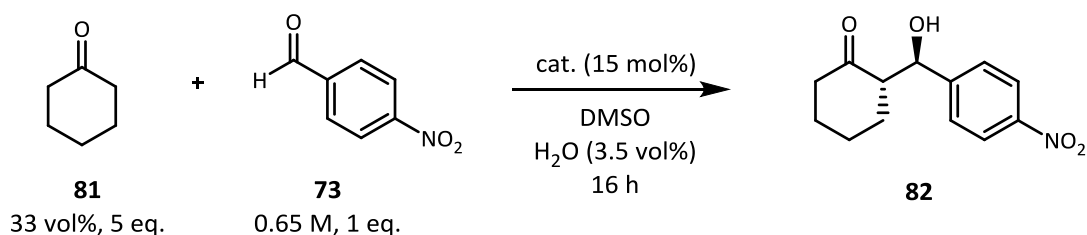
Catalitzador	rdt. 82	rdt. 93	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-93</i>	ee <i>anti-93</i>
L-Pro (III)	0%	100%	2.1:1	25%	29%
L-Arg (XXXVI)	0%	6%	1:1.1	89%	92%
L-Glu (XXXVII)	5%	6%	2.1:1	7%	9%
L-Arg+L-Glu (1:1)	0%	5%	1.5:1	36%	32%

Com es veu a la primera entrada de la Taula 4.7, si bé la selectivitat amb la que s'obté l'adducte de Mannich **92** no és molt elevada quan es va catalitzar la reacció amb prolina, sí que es va obtenir el producte en 16 hores de reacció. En canvi, en la resta de casos la reacció va ser molt més lenta i això va impedir observar prou bé si en el transcurs de la catàlisi d'aquesta reacció tenien lloc efectes cooperatius entre els dos aminoàcids.

4.4. Estudis de la interacció entre els aminoàcids

4.4.1. Estudi de la proporció Glu-Arg en la cooperació

Els càlculs realitzats per Trout *et al.* descrits a l'inici d'aquest Capítol mostren que la cooperació entre l'arginina i l'àcid glutàmic es dona en una relació 1 a 1. Per tal d'observar si en la reacció aldòlica la cooperació es donava en una relació equimolar es van preparar un seguit de reaccions canviant en cada una d'elles la proporció dels aminoàcids. No es va observar una tendència clara en el cas de l'enantioselectivitat del diastereòmer *sin*, però si en el cas de l'*anti*. A continuació es representen gràficament els resultats, i es compara cada una de les mesures (Figures 4.4-4.6, punts) amb el resultat esperat si no tingués lloc la cooperació i l'activitat catalítica dels dos aminoàcids fos similar (Figures 4.4-4.6, línies). A la Figura 4.4 es representa la variació de la diastereoselectivitat de la reacció en funció de la proporció d'aminoàcids i a les Figures 4.4 i 4.5 es mostra com varia l'enantioselectivitat de cada diastereòmer en funció de la proporció entre els dos aminoàcids.



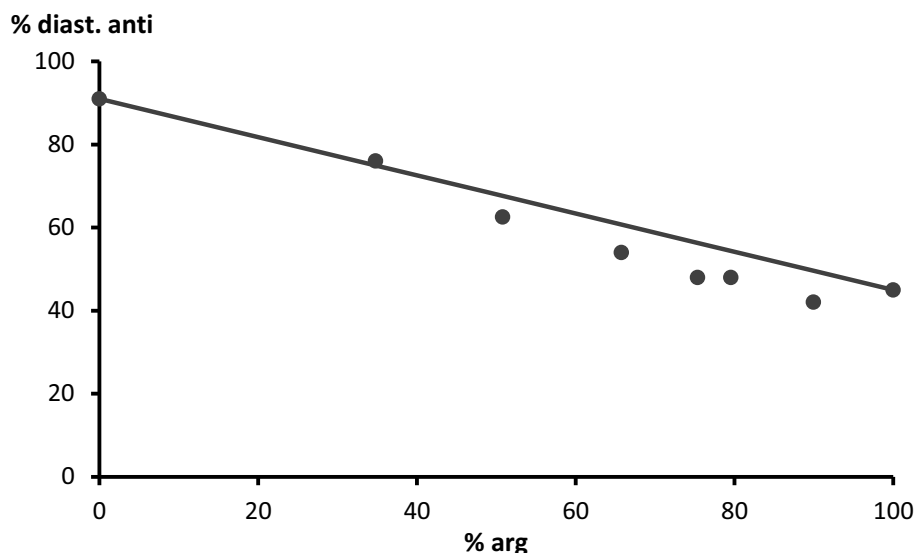


Figura 4.4. Relació entre la proporció d'arginina i la diastereoselectivitat

En el cas de la diastereoselectivitat (Figura 4.4) no s'observa una gran desviació del valor esperat si no tingués lloc un efecte cooperatiu i suposant una activitat catalítica igual. Quan el percentatge d'arginina varia entre un 50% i un 90% de la mescla, però, els valors mesurats (Figura 4.4, punts) són lleugerament menors que els calculats en absència d'efectes cooperatius (Figura 4.4, línia).

Si s'analitza l'enantioselectivitat del procés, en el cas de l'enantiòmer *anti* (Figura 4.6) s'obté de nou una desviació respecte els valors que proporcionarien per separat els dos aminoàcids, però el més destacable és que realment s'observa un valor màxim en aquesta mesura quan s'utilitza com a catalitzador una mescla equimolar dels aminoàcids. En el cas del diastereòmer *sin* (Figura 4.5) el màxim es troba quan la proporció és de 2 a 1 (Arg/Glu), però si que s'observa clarament que la cooperació hi té lloc, doncs els ee són més grans que l'esperat i en alguns punts fins i tot més que qualsevol dels aminoàcids per separat.

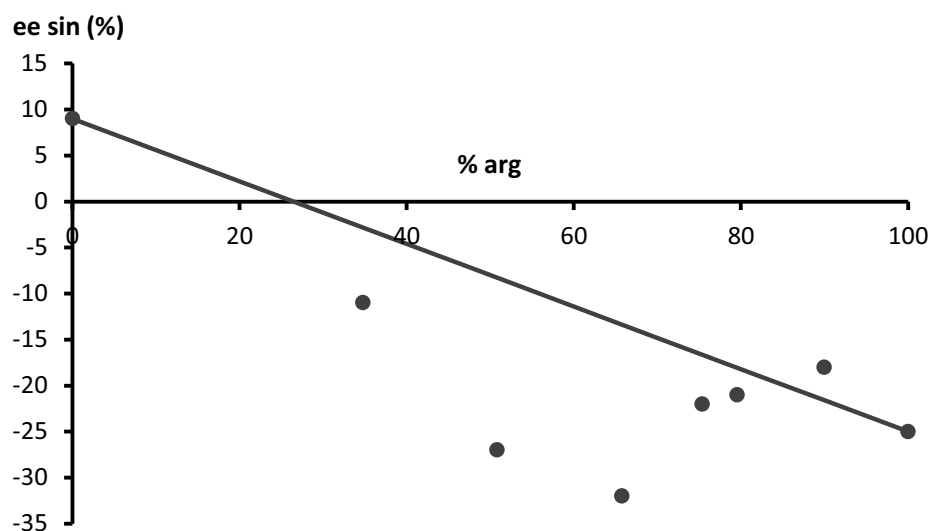


Figura 4.5. Relació entre la proporció d'arginina i l'enantioselectivitat en el diastereòmer *sin*

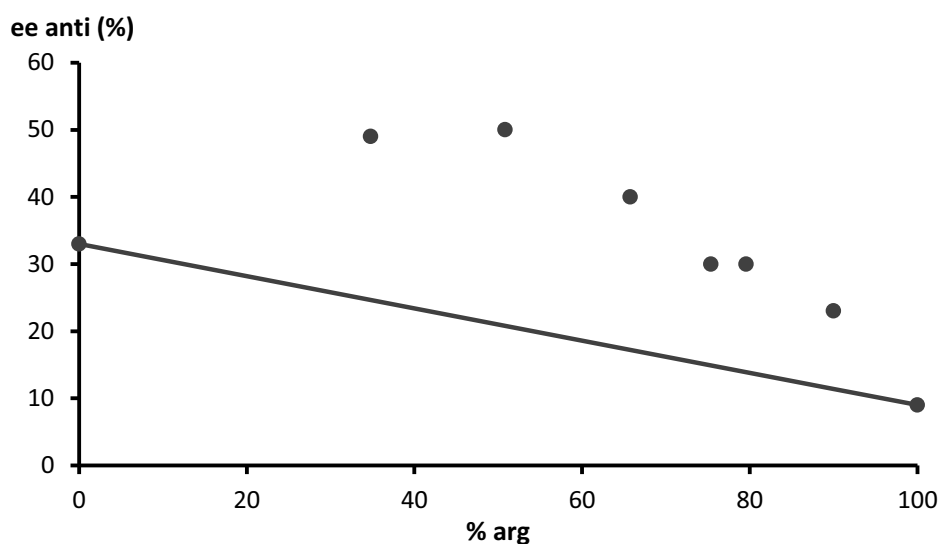
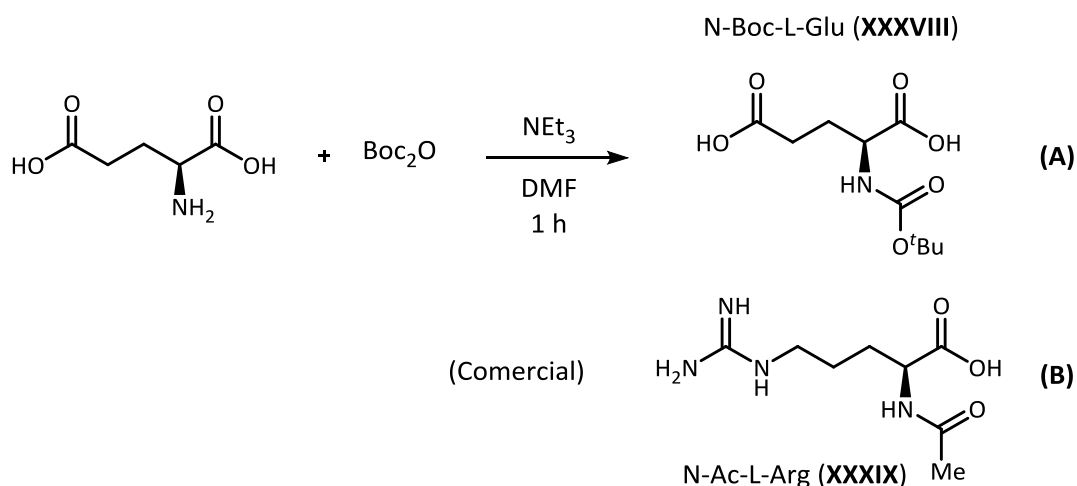


Figura 4.6. Relació entre la proporció d'arginina i l'enantioselectivitat en el diastereòmer *anti*

Sembla, doncs, que la cooperació té lloc en aquestes condicions i així es va seguir estudiant el procés. Havent comprovat l'efecte cooperatiu, es va decidir d'estudiar si era possible trobar aquest mateixa cooperació amb altres aminoàcids i determinar quin dels dos aminoàcids és el principal activador de la reacció, és a dir, que forma l'enamina en interaccionar amb la cetona.

4.4.2. Cerca del grup amina catalític i estudi de la interacció Glu-Arg

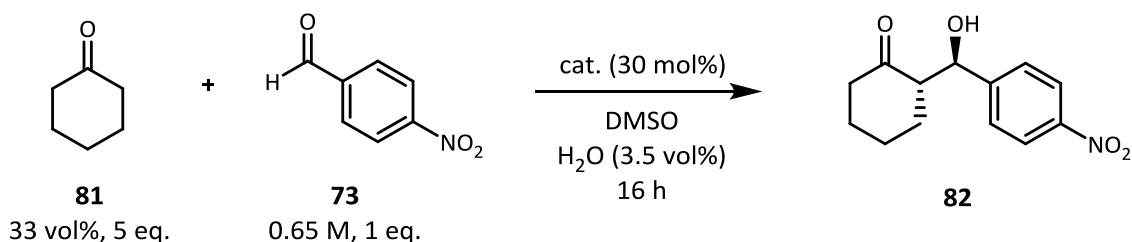
Una informació molt interessant que proporciona la Figura 4.5 és que quan la proporció d'arginina en la mescla supera el 0%, l'excés enantiomèric canvia de signe respecte el que proporcionava l'àcid glutàmic pel seu compte. Això podria estar indicant que el grup amina actiu en la reacció és aportat per l'arginina. Per tal de confirmar aquesta hipòtesi es va procedir a protegir el grup amina de cada un dels aminoàcids i es va realitzar de nou la reacció on hi tenen lloc els efectes cooperatius. L'arginina *N*-protegida es va comprar directament en la forma acetilada que es presenta a l'Esquema 4.8 (B), mentre que per accedir al glutàmic protegit es va preparar un carbamat mitjançant la reacció amb el dicarbonat de di-*tert*-butil (Esquema 4.8, A) seguint el mètode descrit per Feyter, Esch *et al.*^[148]



Esquema 4.8. Aminoàcids *N*-protegits

Tot seguit es va procedir a catalitzar la reacció amb mescles dels aminoàcids protegits junt amb la seva parella no protegida (Taula 4.8)

Taula 4.8. Cercant el grup amina catalític



Catalitzador	rdt. 82	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Arg (XXXVI)	100%	1.2:1	-25%	9%
L-Glu (XXXVII)	100%	1:11	11%	33%
L-Arg+L-Glu (1:1)	100%	1:2.0	-27%	63%
<i>N</i> -Ac-L-Arg+L-Glu (1:1)	22%	1:3.8	-10%	10%
L-Arg+ <i>N</i> -Boc-L-Glu	98%	1:2.0	-28%	57%

Tot comparant els nous resultats amb les entrades anteriors, s'observa que en fer la reacció amb arginina combinada amb l'àcid glutàmic N-protegit (darrera Entrada), l'activitat catalítica és pràcticament idèntica a la que s'obté amb la mescla dels dos aminoàcids lliures. Això demostra que l'àcid glutàmic no té el rol de catalitzador principal, sinó que el grup amina de l'arginina segueix sent capaç de fer la seva feina. A més, es confirma que amb la protecció del grup amina de l'arginina el rendiment disminueix considerablement (Entrada 4. En aquesta situació també s'observa que els resultats són pitjors que l'àcid glutàmic per si sol, ja que aquest deu seguir complexat amb l'arginina i la seva activitat catalítica queda impedita (Figura 4.7).

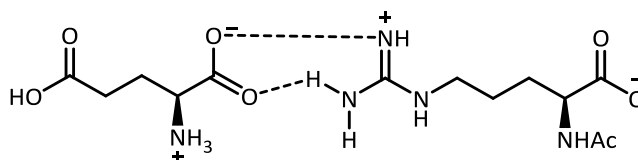


Figura 4.7. Interacció guanidini-carboxilat

A la Figura 4.7 es veu clarament quin tipus d'interacció hi ha entre els dos aminoàcids, estiguin protegits o no. Els grups guanidina (o la seva forma protonada) són ben coneguts per les seves interaccions estabilitzants amb els grups carboxilats. En el cas dels aminoàcids no protegits, però, cal detallar quin dels grups carboxílic de l'àcid glutàmic és el que interacciona. Per fer-ho només cal observar el pKa de cada grup de l'aminoàcid (Figura 4.8).

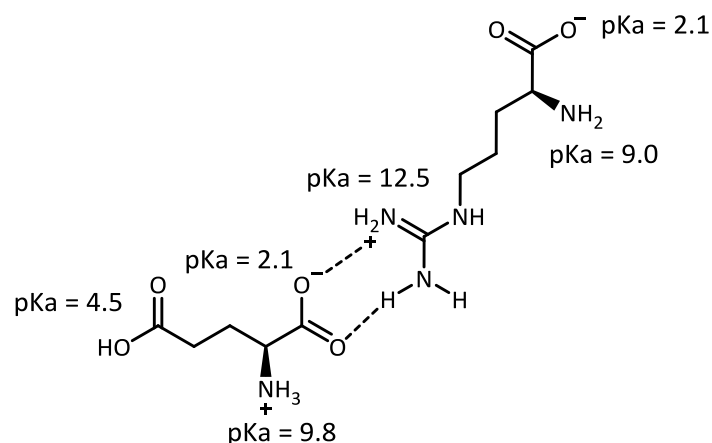
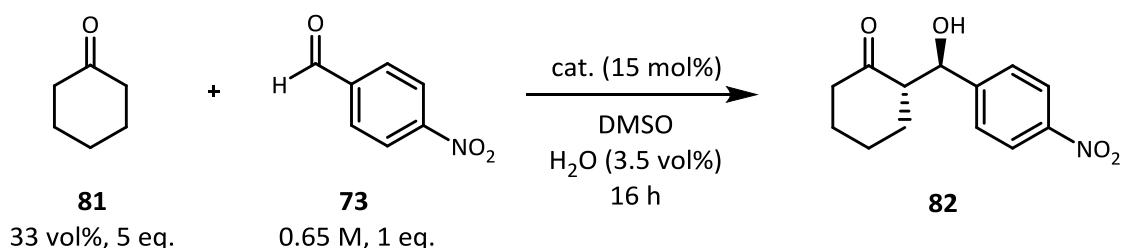


Figura 4.8. Interacció dels aminoàcids en la seva forma zwitteriònica i pKa dels grups en aigua

La naturalesa de cada grup condueix a aquest tipus d'interacció, coneguda com a pont salí, que comprèn simultàniament dues interaccions no covalents: per una banda un parell iònic i per l'altra un enllaç d'hidrogen. Els ponts salins són coneguts per contribuir al plegament de proteïnes que condueix a l'estabilització de determinats confòrmers, i es solen produir principalment entre residus carboxilat com ara el de l'àcid aspàrtic o l'àcid glutàmic i el grup amoni de la lisina o guanidini de l'arginina, tot i que altres aminoàcids també en poden formar. Com que el grup carboxilat interaccionant en aquesta situació és un substituent del centre estereogènic de l'aminoàcid ens vam proposar d'estudiar si hi havia un efecte *match-mismatch* entre l'àcid glutàmic i l'arginina tot canviant l'L-glutàmic per D- i DL-glutàmic (Taula 4.9).

Taula 4.9. Estudi de l'efecte *match-mismatch*



Catalitzador	rdt. 82	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Arg+L-Glu (1:1)	100%	1:2.0	-20%	50%
L-Arg+D-Glu (1:1)	100%	1:1.9	-19%	35%
L-Arg+DL-Glu (1:1)	94%	1:2.4	-12%	52%

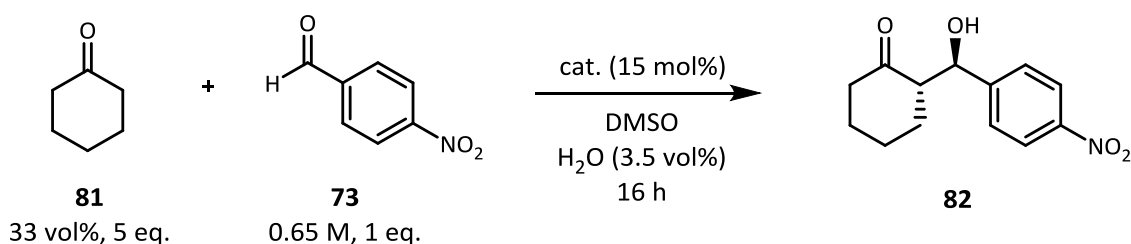
La Taula 4.9 demostra que l'efecte *match-mismatch* és pràcticament inexistent. Això demostra que es podrien observar efectes cooperatius positius també si un dels aminoàcids és racèmic.

També ens va semblar interessant estudiar els efectes no lineals de l'arginina en la mescla, ja que és un comportament conegut en alguns aminoàcids (Figura 1.8), i sembla que la puresa enantiomèrica de l'àcid glutàmic no afecta als resultats. Depenent de la solubilitat preferencial de la forma enantiopura respecte la racèmica es podrien obtenir excessos enantiomèrics molt més grans que els que proporcionaria l'arginina enantioenriquida per sí sola gràcies a la total solubilització aquesta per l'acció de l'àcid glutàmic combinada amb l'augment propi de l'efecte cooperatiu. Malauradament, l'arginina no va presentar efectes no lineals en un seguit de condicions estudiades, probablement a causa de l'elevada solubilitat que té l'aminoàcid en la mescla DMSO-ciclohexanona per sí sola o com a intermedi del cicle catalític.

4.4.3. Estudis dels efectes cooperatius en altres sistemes catalítics

Sabent que el pont salí també ha estat observat en altres aminoàcids, es va assajar la reacció amb un seguit d'aquests i algunes combinacions esperant trobar algun efecte cooperatiu.

Taula 4.10. Cercant efectes cooperatius en altres aminoàcids



Catalitzador	rdt. 82	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Pro (III)	100%	1:11	89%	92%
L-Arg (XXXVI)	100%	1.2:1	−25%	9%
L-Pro+L-Arg (1:1) ^a	100%	1:2.1	−18%	42%
D-Pro+L-Arg (1:1)	100%	1.1:1	24%	−30%
DL-Pro+L-Arg (1:1)	100%	1.1:1	−2%	0%

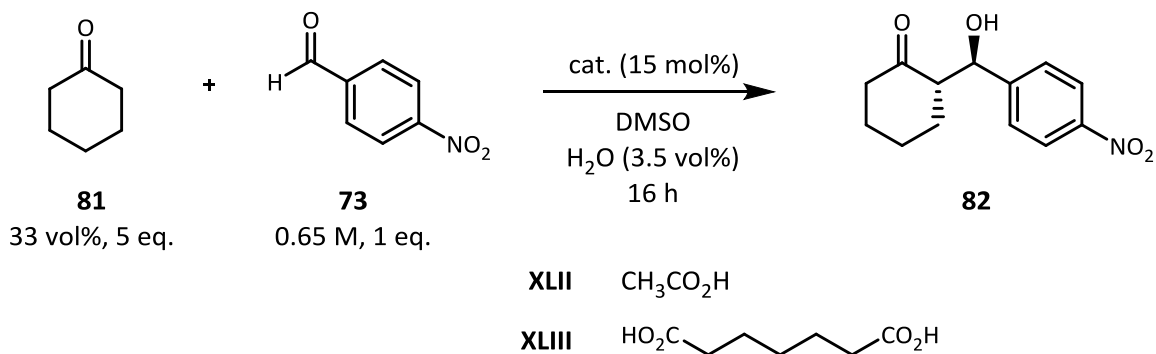
L-His (XL) ^b	43%	1:5.5	-17%	50%
L-His+L-Arg (1:1)	100%	1.3:1	-25%	9%
L-Trp (XLI) ^b	100%	1:2.8	-56%	56%
L-Trp+L-Arg (1:1)	100%	1.3:1	-47%	55%

a) En aquest cas no es va agitar la mescla d'aminoàcids i cetona en solució prèviament a l'addició de l'aldehid. b) Es va utilitzar un 30 mol% del catalitzador.

En primer lloc es va realitzar la reacció d'una mescla prolina-arginina (Taula 4.10, Entrada 3), observant que els resultats empitjoraven el funcionament de la prolina per separat. L'ús de prolina racèmica (Entrada 5) va proporcionar una enantioselectivitat quasi nul·la, tot indicant que aquest era el catalitzador actiu, molt per davant de l'arginina, i que una cooperació hi tenia lloc però l'efecte bàsicament era la reducció de la diastereoselectivitat fins al mínim. Un cas similar és el del triptòfan (últimes dues entrades), on l'únic canvi apreciable entre la reacció catalitzada per aquest aminoàcid i la catalitzada per una mescla amb arginina és un canvi en la diastereoselectivitat. També es va estudiar el cas de la histidina. Aquest catalitzador era força menys actiu, amb només un 43% de rendiment. En catalitzar la reacció amb la mescla els resultats van ser pràcticament iguals que l'arginina per si sola, així que una possible cooperació va quedar descartada.

Per altra banda, veient que la interacció entre l'arginina i l'àcid glutàmic es devia al pont salí entre el grup guanidini i el grup carboxilat, havent observat que no hi tenia lloc un efecte *match-mismatch* es va fer reaccionar l'arginina amb un àcid carboxílic aquiral per tal d'observar si una interacció similar hi tenia lloc (Taula 4.11).

Taula 4.11. Comparació de la cooperació amb altres carboxilats



Catalitzador	rdt. 82	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin-82</i>	ee <i>anti-82</i>
L-Arg +L-Glu	99%	1:1.5	-27%	63%
L-Arg + XLII	99%	1:1	-27%	53%
L-Arg + XLIII	98%	1:1.1	-37%	50%

Tot sembla indicar que l'efecte d'un àcid carboxílic és molt semblant al que pot aportar l'àcid glutàmic. En tots tres casos s'obté una selectivitat molt similar.

4.5. Seguiment de la reacció

Es va decidir de fer un seguiment de la reacció per tal d'observar la variació de l'excés enantiomèric, la relació diastereomèrica i el rendiment tot fent anàlisis successives mitjançant HPLC d'alíquotes de la reacció que es van sotmetre a una extracció prèvia per poder ser injectades. Aquesta mesura ens va permetre determinar l'excés enantiomèric. A més, per tal de fer un càlcul aproximat del rendiment d'aldol (**82**) i producte d'eliminació (**88**) es va utilitzar un patró intern, el 2,7-dimetoxinaftalè (**94**). Cal destacar que a causa de la forma que prenen els diferents pics en les condicions d'anàlisi, donant lloc a algun petit solapament, hi pot haver algun error en la mesura, i per aquest motiu es van normalitzar els valors obtinguts. Es va fer un calibratge previ per tal de poder relacionar la relació d'àrees entre cada producte de reacció i el patró intern a l'HPLC amb la relació molar de cada un. Una descripció més detallada del procediment es fa al Capítol 6.

En primer lloc, es van fer mesures alternatives per ^1H RMN a dos punts de la reacció per comparar el valor la relació dels productes eliminació/aldòlica amb el valor que proporcionava la mesura de l'HPLC. Com s'observa a la Figura 4.9, probablement el mètode utilitzat sobreestima el rendiment d'aldol mesurat mentre que subestima el rendiment de producte d'eliminació, al voltant d'un 10% d'error per cada mesura. Per altra banda, si aquest error es manté per totes les mesures, aquest mètode permetria per a una mateixa espècie fer una estimació de la variació progressiva al llarg de les mesures.

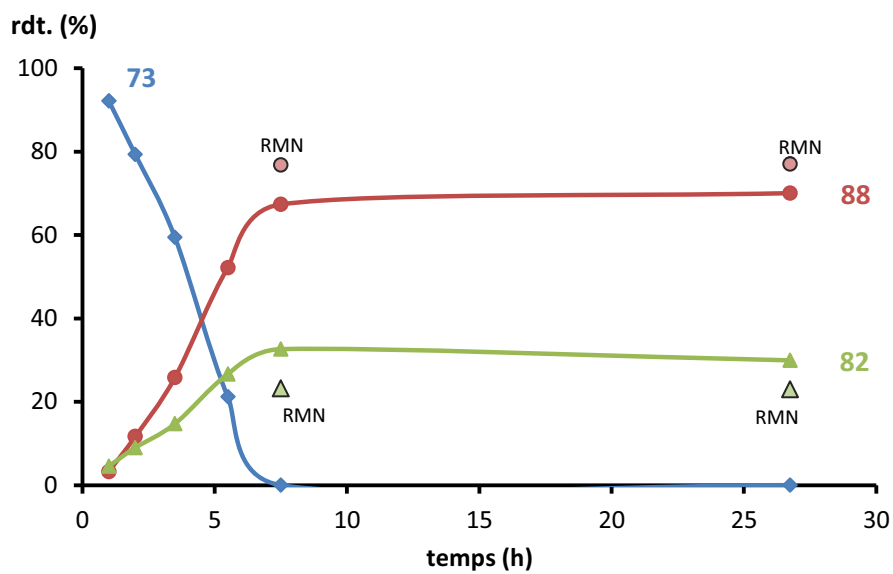
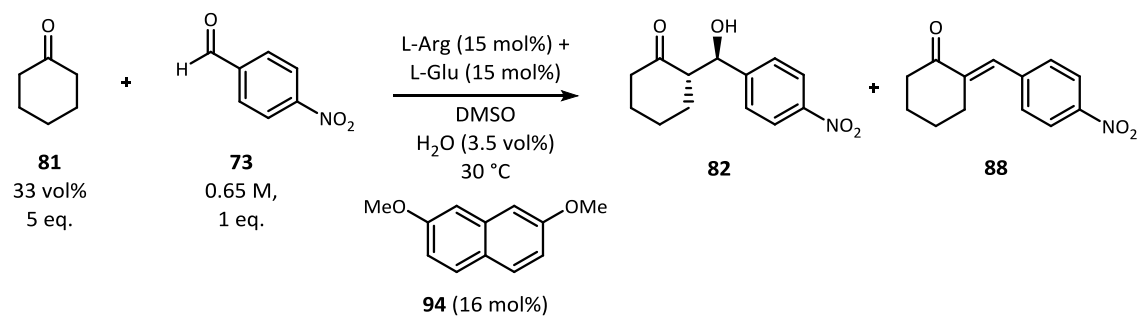
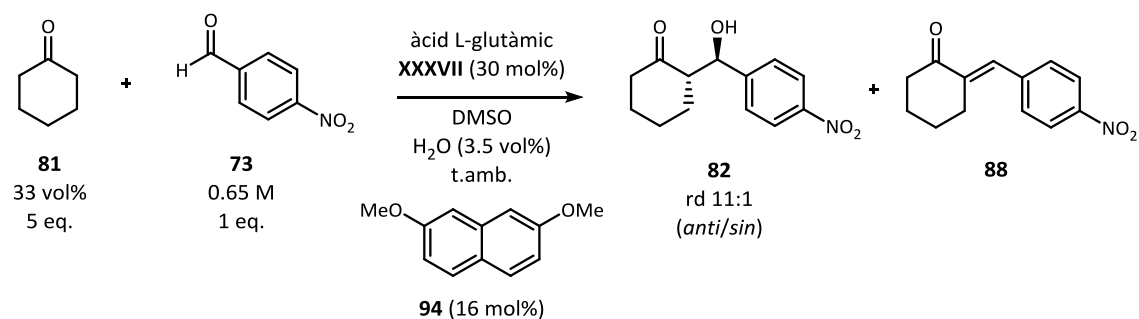


Figura 4.9. Comparació de la mesura de l'HPLC amb l'RMN

Aquestes mesures es van fer per tots dos aminoàcids i per al sistema cooperatiu conjunt. En primer lloc, es mostren els resultats que va proporcionar l'ús d'àcid L-glutàmic com a catalitzador (Figura 4.10).



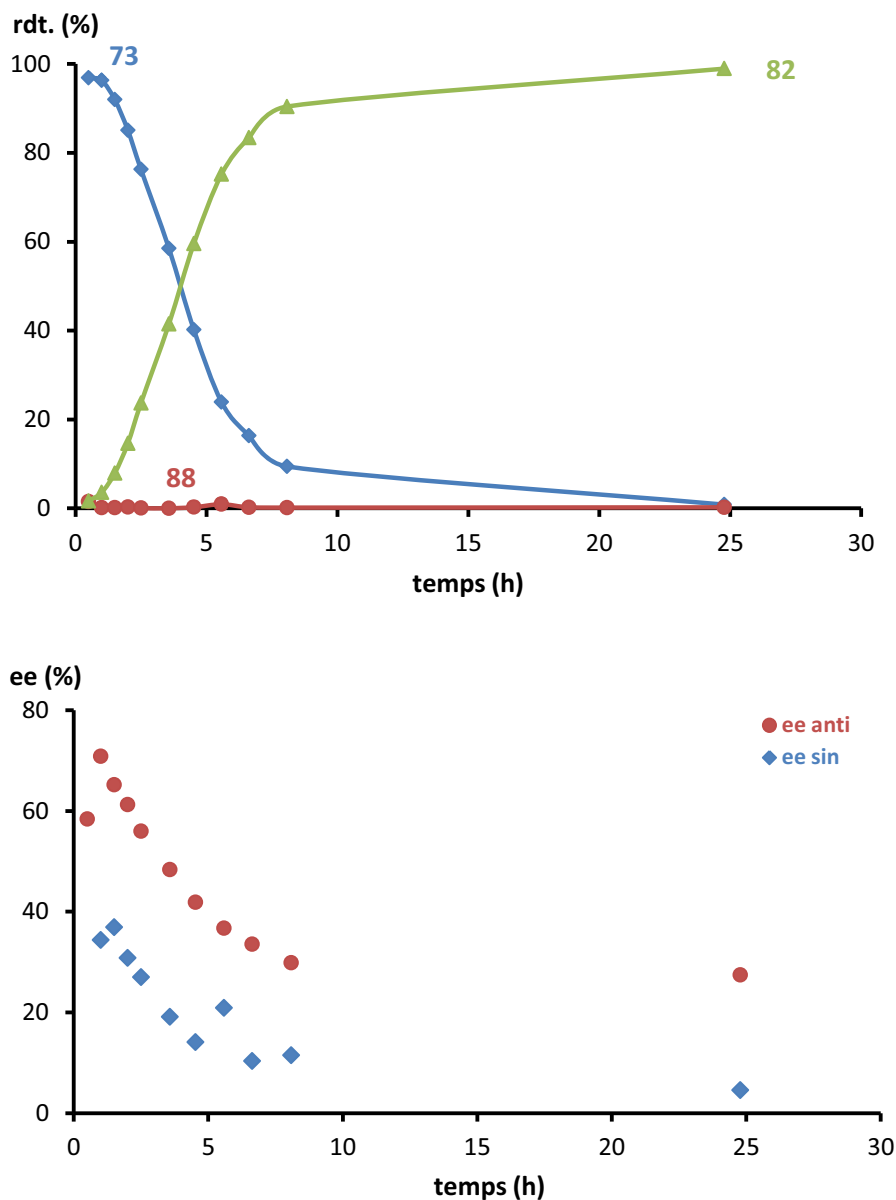


Figura 4.10. Estudi cinètic de la reacció aldòlica catalitzada per àcid L-glutàmic

Des del punt de vista cinètic, a l'àcid glutàmic li costa unes 9 hores de reacció arribar a un 90% de rendiment d'aldol, mentre que no s'observa pràcticament producte d'eliminació. A més, si es compara l'augment del rendiment entre les tres primeres mesures (0-1.5 h) i els següents punts, sembla que hi ha un increment de la velocitat de reacció.

Mentre que la relació diastereomèrica es manté al voltant del 11:1 durant el transcurs de la reacció, l'excés enantiomèric en els dos diastereòmers disminueix al llarg del temps, fins i tot sota control cinètic. Podria ser que hi hagués algun tipus d'efecte autoinductiu al llarg de la reacció, com el descrit per Blackmond i col·laboradors en reaccions catalitzades per prolina,

com ara l' α -aminooxilació^[40a] i la α -aminació^[40c] d'aldehids o la reacció aldòlica entre l'acetona i el 2-clorobenzaldehid.^[40c] Si és així, probablement hi ha una interacció desfavorable (*mismatched*) entre el producte de reacció i els intermedis que permet accelerar la reacció però condueix a un procés menys enantioselectiu. A continuació es va repetir el mateix procediment per la L-arginina (Figura 4.11).

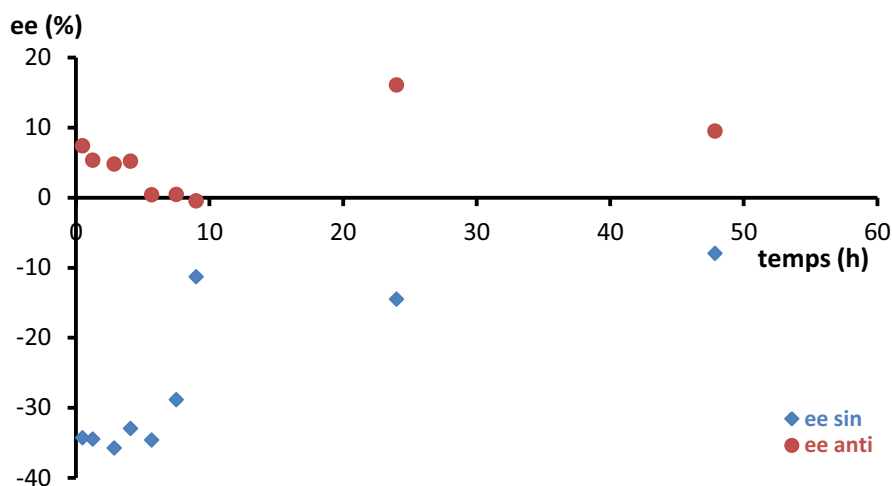
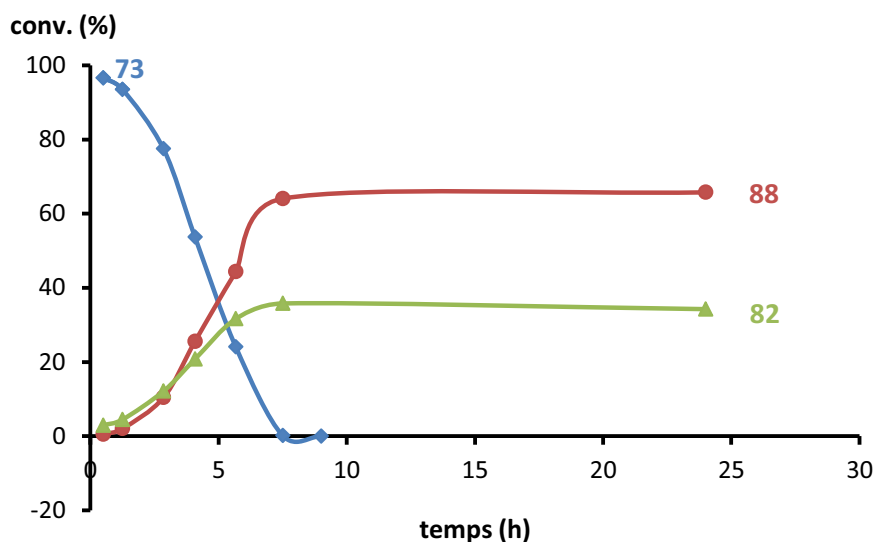
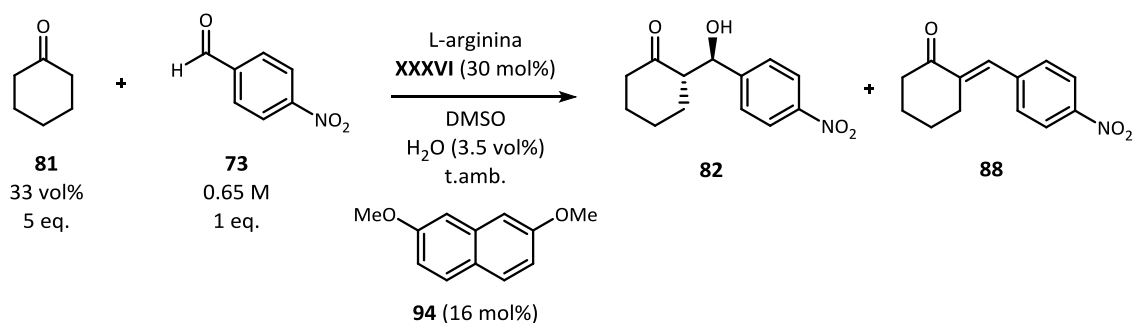
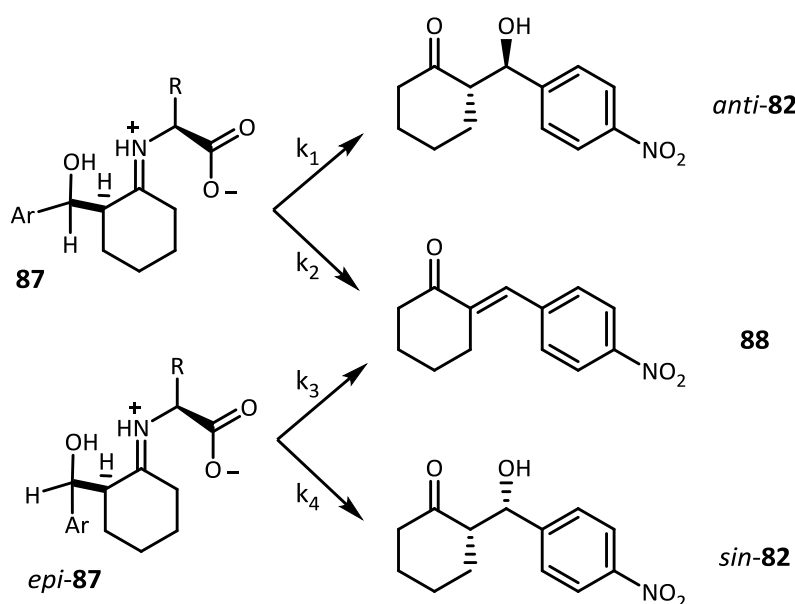


Figura 4.11. Estudi cinètic de la reacció aldòlica catalitzada per L-arginina

Com s'observa a la Figura 4.11, al cap d'unes 7 hores la reacció superava el 99% de conversió. Cal mencionar l'elevadíssima quantitat de producte d'eliminació que va proporcionar la reacció. Per altra banda, l'excés enantiomèric experimenta una lleugera variació mentre la reacció consumeix els reactius i la tendència es manté un cop acabada la reacció. En totes les mesures es va observar un valor constant de la relació diastereomèrica.

Ja que un cop esgotat l'aldehid la relació entre aldol i producte d'eliminació es manté constant, l'eliminació ha de tenir lloc majoritàriament durant el cicle catalític. És possible que per arribar a tots dos productes es segueixi un camí similar, com ara el descrit a l'Esquema 4.5, i en un punt determinat els camins es bifurquin per accedir als dos productes (Esquema 4.9).



Esquema 4.9. Evolució de l'intermedi cap als productes de reacció

Si la generació de l'aldol i l'etapa d'eliminació es donen a partir de l'intermedi **87**, la relació molar entre els quatre diastereoisòmers de **82** no dependria únicament de la diferència d'energia entre els estats de transició **86** descrits als Esquemes 4.5 i 4.6 sinó de les concentracions dels diferents iminis **87** i de les constants de velocitat de cada reacció que consumeix l'imini **87**.

Per acabar, es mostra l'estudi cinètic de la mescla d'aminoàcids com a catalitzador de la reacció (Figura 4.12).

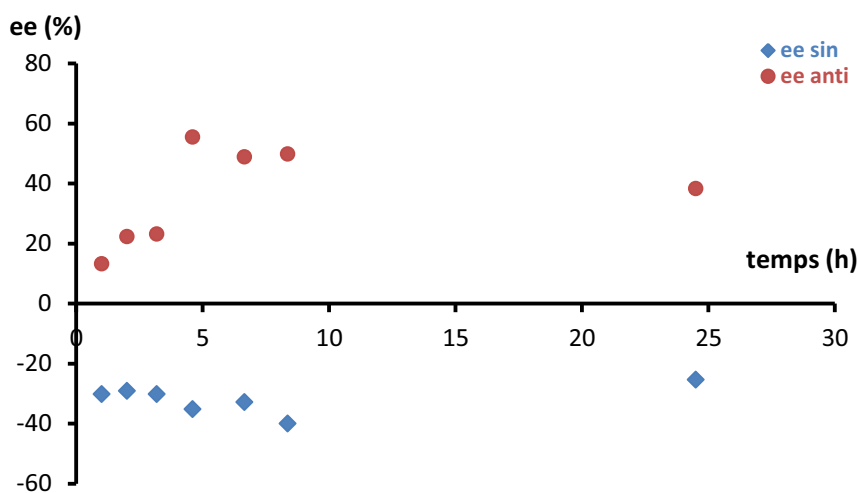
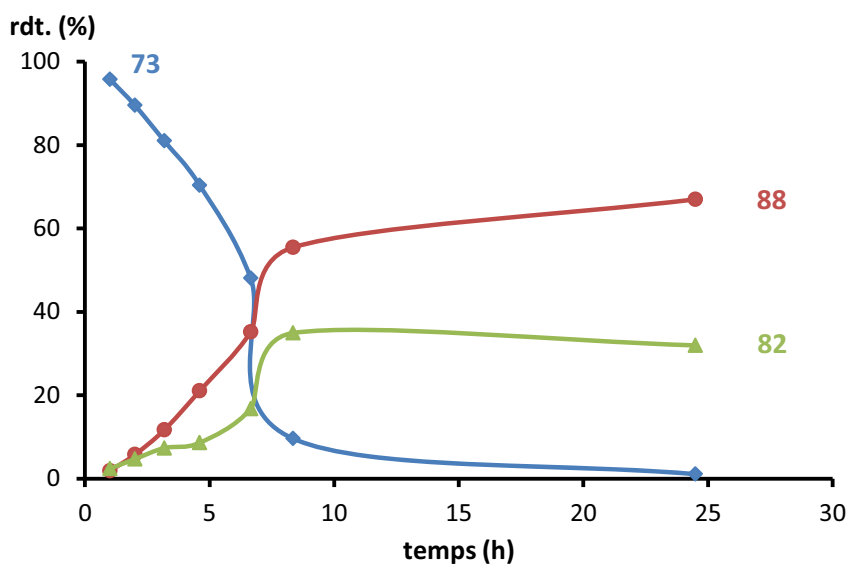
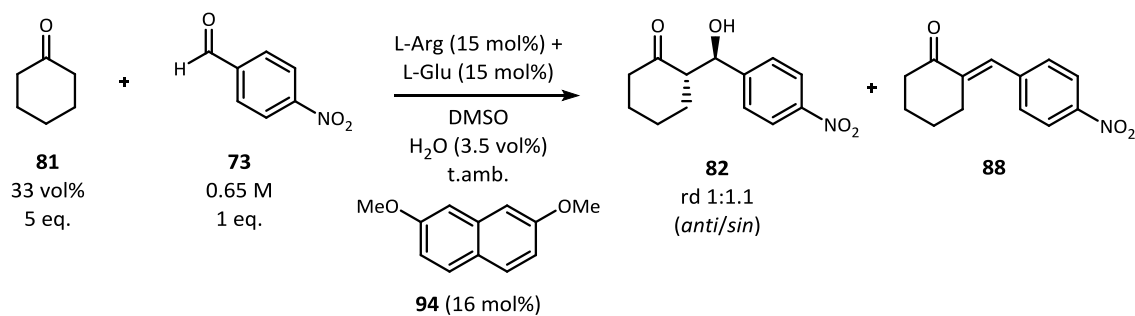


Figura 4.12. Estudi cinètic de la reacció aldòlica catalitzada per la mescla Arg-Glu

Començant per la relació diastereomèrica, aquesta es manté constant durant la reacció i també un cop acabada aquesta. La reacció és ràpida i a les 8 hores, tot i la menor quantitat de catalitzador, se superava el 90% de conversió de l'aldehid. La reacció d'eliminació continua predominant sobre l'aldol (66% d'eliminació vs. 33% d'aldol), tot i una mica menys que en el cas de l'Arginina sola (75% vs. 25%, Figura 4.11). Aquesta vegada l'excés enantiomèric de

l'isòmer *sin* es manté al voltant del 30% al llarg del temps d'estudi, mentre que en l'isòmer *anti* hi ha una variació des d'un 20% a un 50% ee des de la primera mesura fins que acaba la reacció. Probablement un efecte autoinductiu es fa notar en el procés que condueix a aquest producte.

Tenint en compte que és possible que la reacció d'eliminació podria afectar a l'enantioselectivitat del procés, es va voler estudiar aquesta per separat (Figura 4.13).

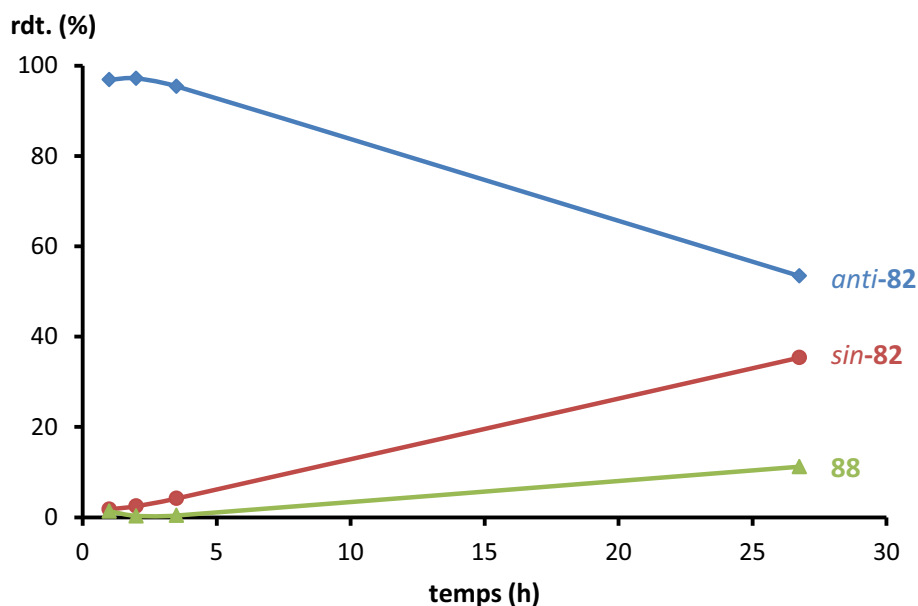
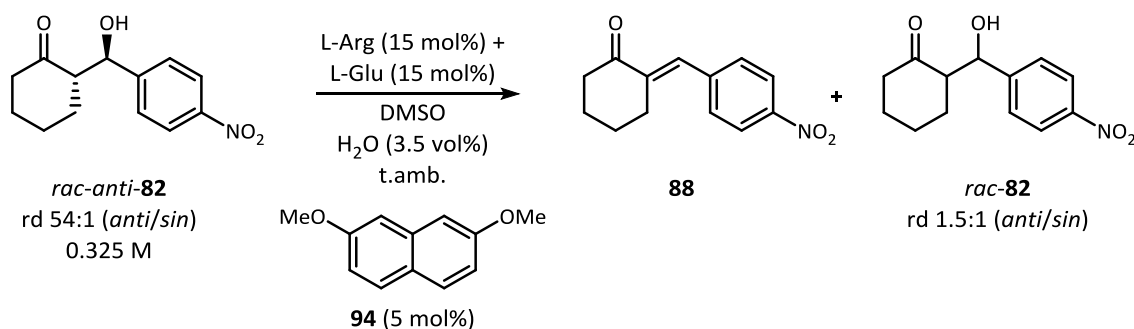


Figura 4.13. Estudi de l'estabilitat del producte 82

A partir d'aldol *anti*-82 racèmic preparat amb DL-prolina, pràcticament diastereopur per separació en columna cromatogràfica, es va estudiar la seva estabilitat en les condicions de reacció, amb una concentració una mica més elevada que la final a causa de la disminució del rendiment que provoca la reacció d'eliminació. El resultat d'aquesta prova és que el producte

82 genera una petita quantitat de producte d'eliminació (**88**), tot i que molt menor a la que s'observa durant la reacció aldòlica, confirmant els resultats anteriors. A més, l'aldol **82** es manté en proporcions racèmiques al llarg de tot el procés, indicant que en l'eliminació que té lloc a partir del producte de reacció no hi ha una resolució cinètica de l'aldol **88**. Per altra banda, s'observa l'epimerització del centre en alfa al carbonil de l'aldol, i en només 24 hores, partint de producte *anti* diastereopur s'obté una mescla quasi equimolar dels dos diastereòmers.

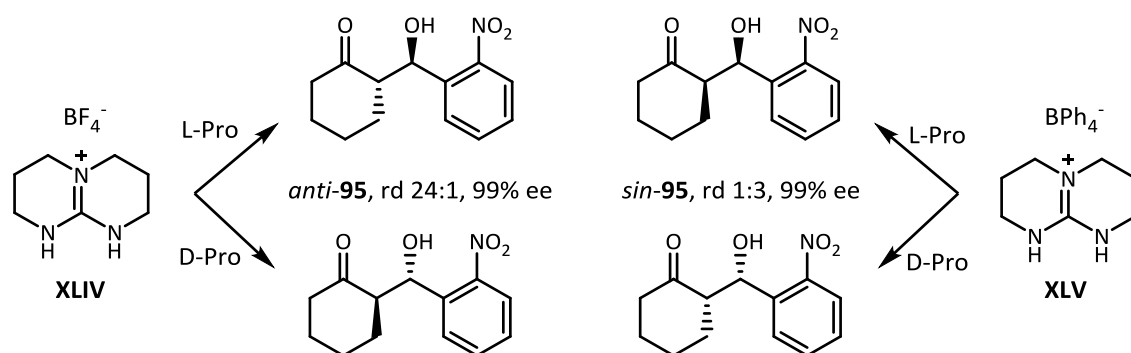
Veient que els excessos enantiomèrics varien amb el temps, val la pena comprovar si es pot apreciar realment un efecte cooperatiu entre els dos aminoàcids observable en un increment de l'enantioselectivitat. Per comparar aquest paràmetre s'escullen els valors mesurats tot just s'assoleix una conversió del 100% de l'aldehid als productes o quan s'hi està arribant (Taula 4.12). Tenint en compte que l'aminoàcid que té el rol de catalitzador és l'arginina, queda palès que hi ha diferència entre aquesta per si sola i quan s'hi afegeix l'àcid glutàmic.

Taula 4.12. Buscant de nou els efectes cooperatius

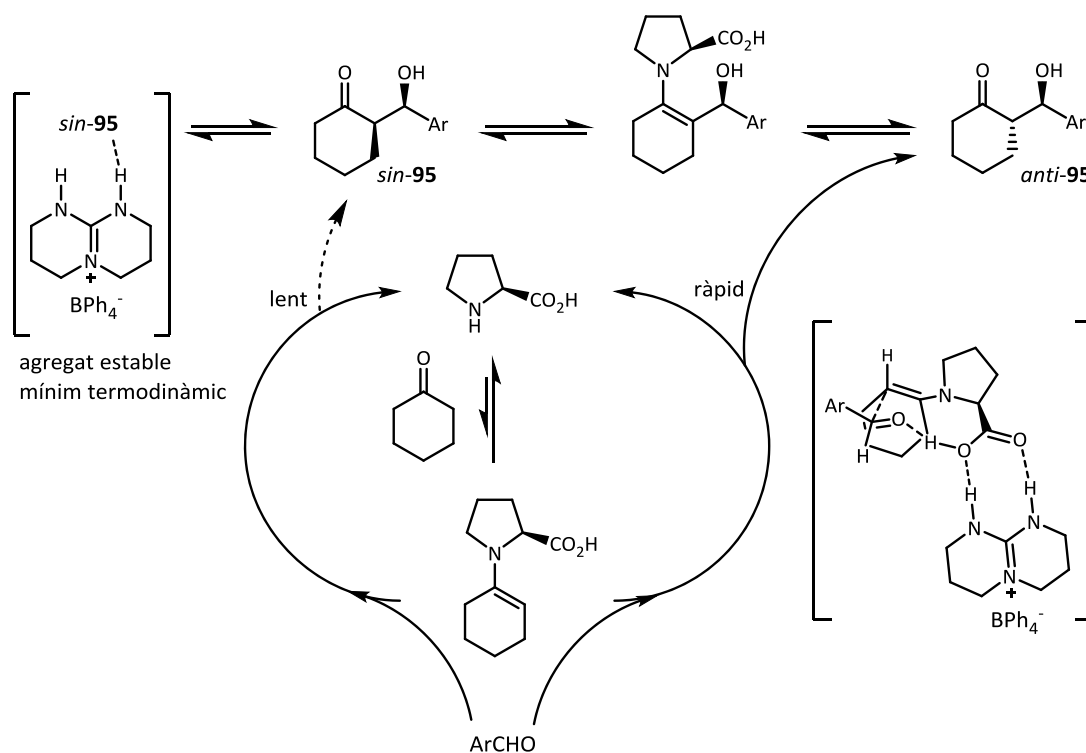
Catalitzador	Temps	Conversió	rd (<i>sin/anti</i>)	ee <i>sin</i> - 82	ee <i>anti</i> - 82
L-Arg (XXXVI)	7.5 h	100%	1.2:1	−29%	0%
L-Glu (XXXVII)	8 h	91%	1:11	11%	30%
L-Arg+L-Glu (1:1)	8 h	91%	1.1:1	−40%	50%

4.6. La interacció prolina-guanidini

Mentre es desenvolupaven els estudis descrits fins al moment en el present capítol, el grup de Carmen Concellón i Vicente del Amo va descriure en dos articles l'ús de sals de guanidini com a cocatalitzadors en la reacció aldòlica catalitzada per prolina,^[149] basats en la interacció guanidini-carboxilat similar a la interacció tiourea-carboxilat que s'havia desenvolupat al grup de recerca. En un tercer article, publicat a finals de 2012,^[150] els autors proposen dues sals de guanidini bicíclics (**XLIV** i **XLV**) que afavoreixen la formació d'un dels diastereòmers de l'aldol. D'aquesta manera la combinació creuada d'aquestes sals amb els enantiòmers de la prolina permet accedir selectivament als quatre estereoisòmers de l'aldol (Esquema 4.10).

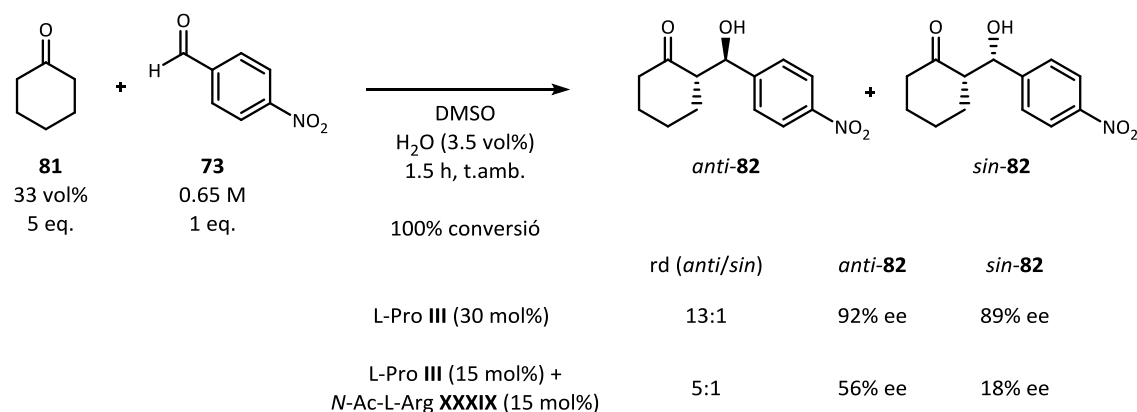

 Esquema 4.10. Accés als 4 estereoisòmers de **95**

A més, els autors racionalitzen els resultats en base a una estabilització del producte de reacció. Els experiments cinètics mostren que utilitzant **XLV** el diastereòmer *anti* també és el més afavorit sota control cinètic, però quan la conversió supera un 90% (50 hores) el diastereòmer *anti* majoritari disminueix en concentració mentre que el *sin* augmenta fins assolir l'equilibri 1 a 3 a favor del *sin* a les 120 hores. Cal destacar que els autors utilitzen un 10 mol% de prolina, així que és un cop finalitza l'estat estacionari del cicle catalític que s'inicia l'epimerització. El cicle catalític i el camí de reacció conduint al diastereòmer *sin* es representen a l'Esquema 4.11 tal com el proposen els autors.


 Esquema 4.11. Cicle catalític i epimerització de **95**. Extret de la ref. ^[150]

Segons els càlculs realitzats pels autors, el diastereòmer *anti* seria termodinàmicament més estable en fase gas però el *sin* ho seria més en les condicions de reacció, de manera que proposen l'augment de l'estabilitat de l'isòmer *sin* mitjançant la formació d'un complex amb el cocatalitzador **XLV**. Cal remarcar que els autors utilitzen un 15 mol% de cocatalitzador, així que el 75% d'aldol que es troba com a diastereòmer *sin* al final de la reacció s'ha de trobar estabilitzat o bé forçosament per una xarxa d'agregats o bé per la precipitació en el medi de reacció, on l'aldol es troba en concentració molt elevada.

Havent treballat amb l'arginina *N*-acetilada, es va voler provar aquesta com a cocatalitzador a la prolina per tal de veure si l'aminoàcid protegit tenia un efecte similar. En les condicions de reacció estudiades es va observar una variació respecte la prolina, i tot i reduir a la meitat la proporció de catalitzador, en només 1.5 hores la reacció havia acabat. En canvi, l'estereoselectivitat de la reacció va ser molt menor que la que proporciona la prolina per sí sola (Esquema 4.12). En aquestes condicions de reacció no es va observar el producte d'eliminació **88**.



Esquema 4.12. Combinació com a catalitzador de la *N*-Ac-L-Arginina amb L-prolina

A continuació es va estudiar de nou la reacció en un interval de temps més llarg (Figura 4.14).

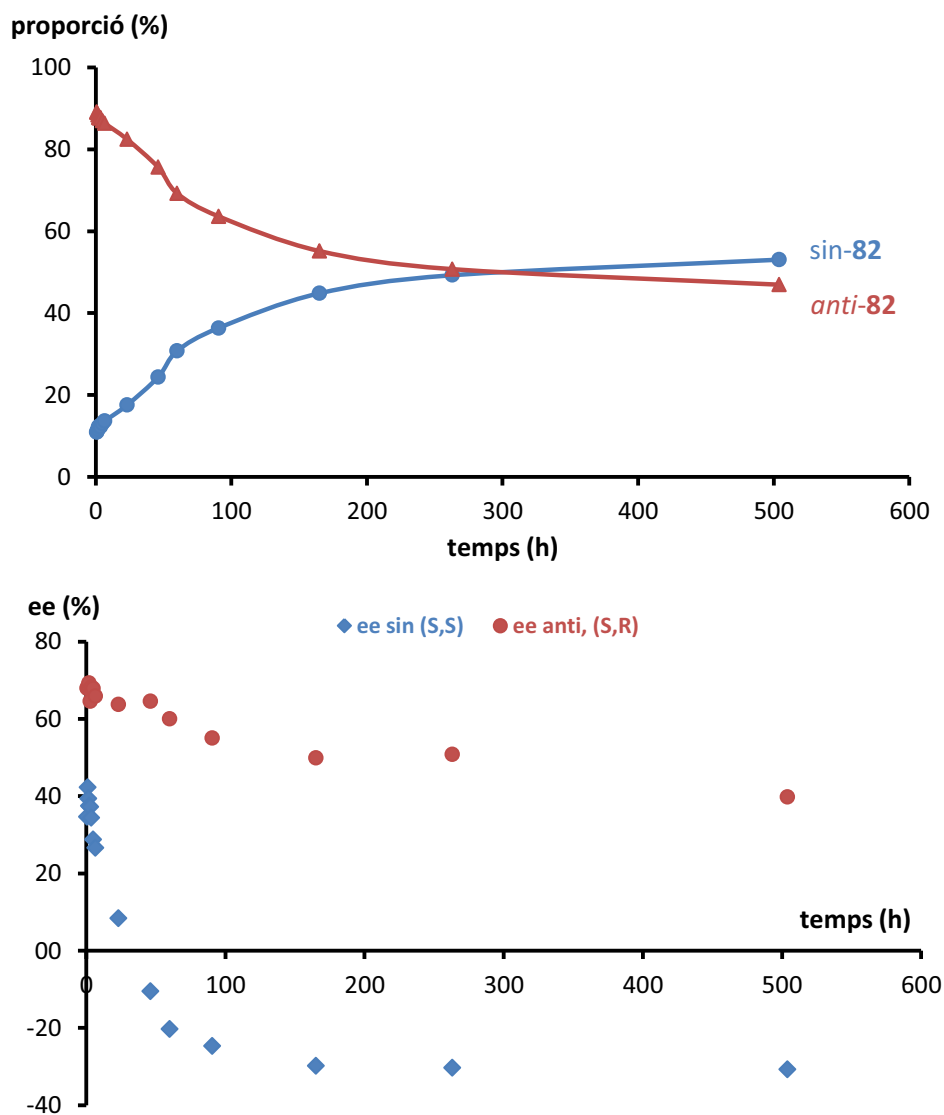
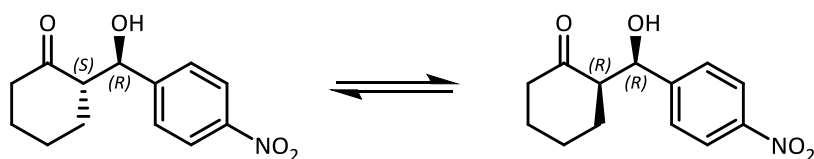


Figura 4.14. Evolució dels estereoisòmers

Aquesta variació en les proporcions dels estereoisòmers és deguda a l'epimerització del centre en alfa al carbonil i no a la reacció retroaldòlica. La quantificació de l'augment de la proporció de l'estereoisòmer (S,S) respecte la seva primera mesura en funció de la disminució de la proporció de l'estereoisòmer (R,R) mostren una molt bona correlació (Figura 4.15).



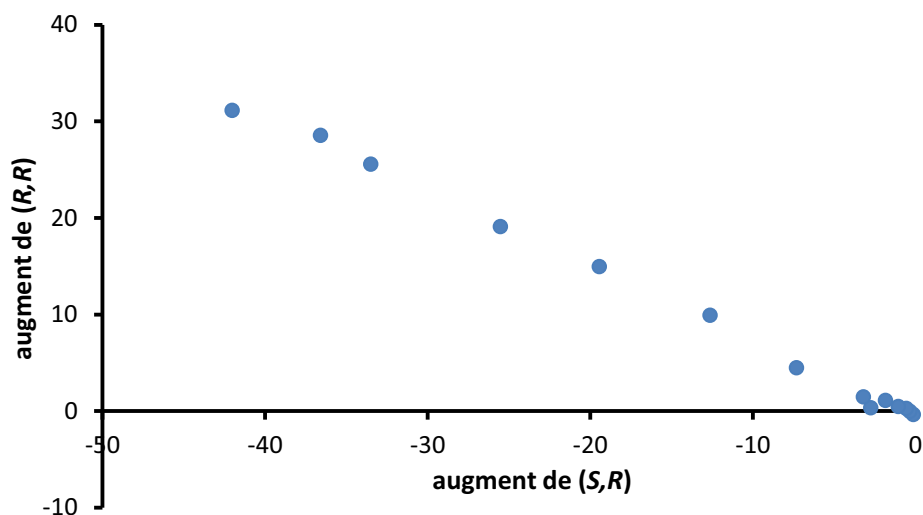


Figura 4.15. Correlació entre l'epimerització dels centres

Aquesta mesura confirma la hipòtesi de Del Amo i col·laboradors, els qui tot i no mesurar l'evolució de l'excés enantiomèric, proposen que l'obtenció de l'aldol (*R,R*) com a enantiòmer majoritari del compost *sin* es deu a l'epimerització posterior a la finalització de la reacció. Aquest equilibri, però, també té lloc fent servir prolina, tot i que és molt més lent (Figura 4.16).

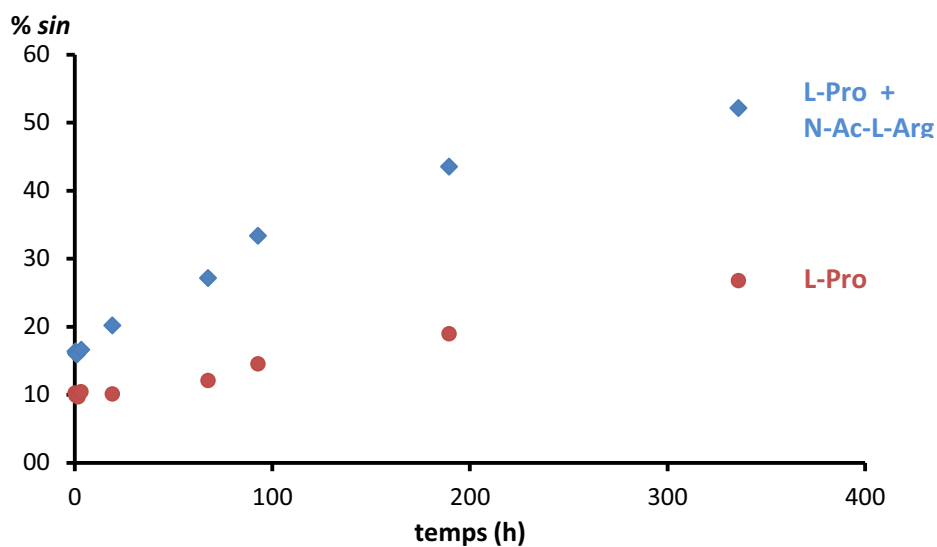


Figura 4.16. Comparació de l'epimerització en els dos sistemes

Es fa difícil dir si realment el motiu guanidini té un rol estabilitzant del diastereòmer *sin* o només catalitza l'epimerització. Quan s'utilitza DMSO com a dissolvent, la prolina no és soluble (una anàlisi per ^1H RMN no mostra cap senyal de la prolina). En canvi, en afegir l'arginina protegida, que esdevé soluble en DMSO, té lloc una solubilització parcial de la prolina, i així es va observar per RMN. En una mescla de les dues substàncies amb l'aldol **82** no s'hi va observar la formació de cap nova espècie, ja sigui l'imini o una oxazolidinona, sinó totes els compostos per separat.

4.7. Conclusions

Els precedents introduïts al principi d'aquest capítol van mostrar que en una solució aquosa salina, els aminoàcids arginina i àcid glutàmic presentaven uns efectes cooperatius a la superfície de la proteïna permetent un augment de la seva solubilització. A partir d'aquí, s'ha observat que:

- L'arginina i l'àcid glutàmic també donen lloc a efectes cooperatius en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el 4-nitrobenzaldehyd, conduint a un augment de la velocitat de reacció i l'enantioselectivitat. Els efectes semblen tenir lloc en una proporció equimolar dels dos aminoàcids.
- Els efectes cooperatius són molt sensibles a les condicions de reacció. Depenen del dissolvent i la quantitat d'aigua present en aquest.
- Els resultats indiquen que l'arginina és el catalitzador de la reacció i els seus resultats es veuen influenciats per la interacció del grup guanidini amb el grup carboxilat de l'àcid glutàmic.
- Els àcids carboxílics podrien proporcionar resultats similars al glutàmic, com ara l'àcid acètic, però altres aminoàcids estudiats no condueixen a efectes similars.
- Igual que l'arginina en solitari, la mescla condueix a un elevat rendiment del producte d'eliminació, molt per sobre del producte de la reacció aldòlica.
- No s'han observat els efectes cooperatius tot utilitzant altres cetones o en la reacció de Mannich entre la ciclohexanona i una imina derivada del 4-nitrobenzaldehyd.

- Un seguiment de la reacció ha permès observar que la formació del producte d'eliminació té lloc majoritàriament durant la reacció i no a partir de l'aldol que ja s'ha format.
- S'han observat indicis d'efectes autoinductius que condueixen a un increment de la velocitat de reacció i a una disminució de la selectivitat de la reacció.
- S'ha estudiat la interacció guanidini-prolina, que condueix a l'obtenció de l'enantiòmer oposat al cinètic en la reacció catalitzada per prolina.

**Capítol 5. Contribution to the mechanism of the
organocatalytic conjugated formal [2 + 2] cycloaddition
between enals and nitroalkenes**

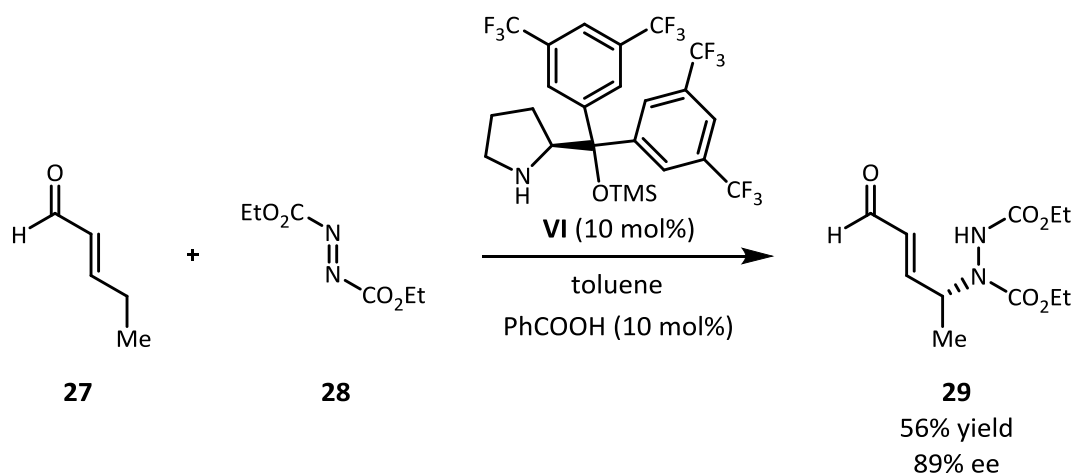
This work was done in collaboration with Dr. Jordi Burés Amat under Professor Donna G. Blackmond's tutelage at the Scripps Research Institute (La Jolla, California, United States of America) between May 2012 and August 2012.

Additional revisions by Professor Donna G. Blackmond and Dr. Jordi Burés Amat.

5.1. Introduction

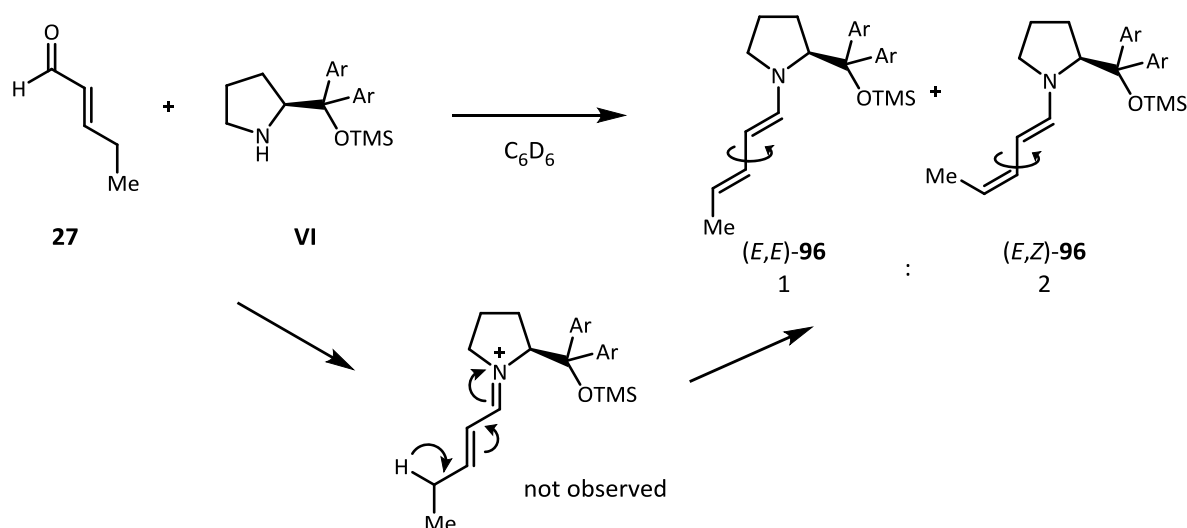
5.1.1. Dienamine catalysis

In the middle of the past decade, activation with chiral amines in organocatalysis (aminocatalysis) seemed limited to α - and β -functionalization of carbonyl compounds. That was true until the discovery of dienamine catalysis by Jørgensen's group in 2006,^[27] allowing γ -functionalization (Scheme 5.1). Dienamines had already been used before as chiral adducts in Diels–Alder reactions because they are more electron-rich, and therefore, more reactive than simple carbon dienes. The first example, using a stoichiometric chiral dienamine in a diastereoselective Diels–Alder reaction, was reported by Yamada's group in 1973.^[151]



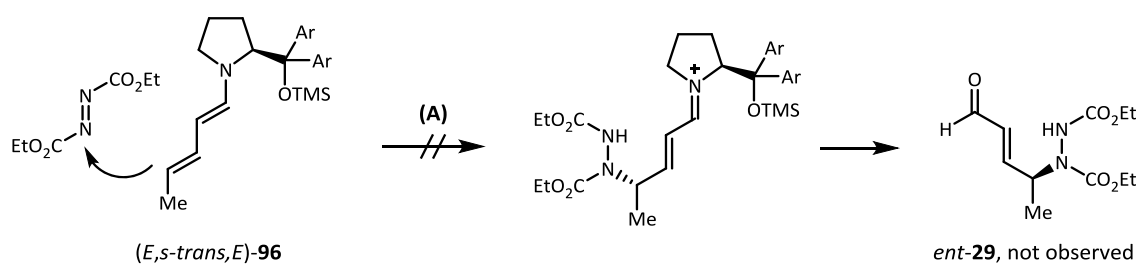
Scheme 5.1. Organocatalytic γ -functionalization of enals

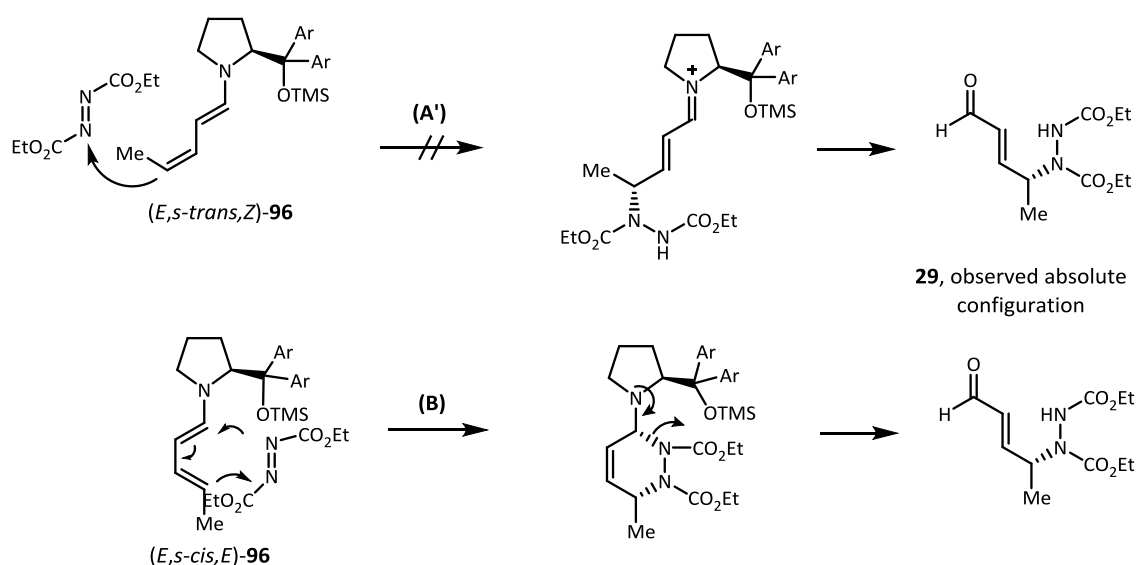
According to Jørgensen, during ^1H NMR studies of the iminium activation of α,β -unsaturated aldehydes with his catalyst, they expected to find the iminium intermediate. However, what they found instead was a dienamine formation that could be used to add new reactivity to aminocatalysis. In the ^1H NMR studies they found a mixture of two dienamine intermediates (**96**, Scheme 5.2).

Scheme 5.2. (*E,E*)- and (*E,Z*)-dienamine intermediates

It is important to remark that, upon the electrophile approaching, the two observed dienamines (**(E,E)-96** or **(E,Z)-96**, the main rotamer not being specified) would lead to products with opposite absolute configuration, whereas almost only one enantiomer was observed in the reaction product. This fact leads to two exclusive hypotheses (Scheme 5.3):

- The reactivity of the two *s-trans* rotamer intermediates **96** (drawn in Scheme 5.2) is different. The more abundant (*E,s-trans,Z*)-dienamine, which would lead to the observed enantiomer, reacts faster than the less abundant (*E,s-cis,E*)-dienamine, where the electrophile would be attacked through the less hindered face of the intermediate as it is usually proposed in simple enamine reactivity. This would be necessary to obtain the measured 89% ee (~95:5 er); if both dienamines react in a similar rate, the expected ee would be about 33% (66:33 er).
- Dienamines do not react by a simple nucleophilic attack. A Diels–Alder reaction is possible for the *s-cis* rotamer of the (*E,E*)-dienamine.





Scheme 5.3. Possible pathways for the γ -substitution

As the steric group in **VI** is really far from the γ position where the reaction takes place, leading to poor enantiocontrol, together with the low selectivity upon dienamines formation, options (A) are very unlikely. In the publication by Jørgensen *et al.*, a DFT study of the possible transition states shows that a Diels–Alder pathway is energetically favored.

Whether the dienamines (**96**) observed by ^1H NMR have the proposed *s-trans* conformation or not, the reactive species is the *s-cis*-dienamine, and the cycloaddition product is formed, which then evolves to the final reaction product with the observed stereochemistry (Scheme 5.3, B).

This pathway was further supported in Jørgensen's publication by the trapping of dienamines with *N*-methylmaleimide, an excellent dienophile known for his reactivity in [4 + 2] cycloadditions (Figure 5.1).

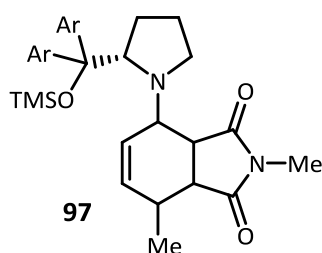


Figure 5.1. Cycloaddition adduct between a dienamine and a maleimide (stereochemistry not determined)

5.1.2. Curtin–Hammett stereocontrol in organocatalysis

One of the most studied reactions in organocatalysis is the 1,4-addition of an aldehyde to a nitroalkene using enamine catalysis, often used as a benchmark reaction to study the activity of new catalysts. The original publication dates back to 2005 when Hayashi's group reported the use of diarylprolinol silyl ethers as catalysts (**VII**).^[17d]

Hayashi rationalized the stereochemical outcome of the reaction by the standard mechanism for enamine reactivity, where the electrophile approaches the *anti* enamine intermediate (which is generated in the reaction between the aldehyde and the catalyst) through the less hindered face. In order to explain the elevated diastereoselectivity of the process, Hayashi made use of Seebach and Golinski's model. These authors studied the addition of stoichiometric enamines to nitroalkenes and proposed an acyclic synclinal transition state stabilized by an electrostatic interaction between the nitro group and the nitrogen atom of the enamine. The adapted model for the catalytic reaction proposed by Hayashi is represented in Figure 5.2.

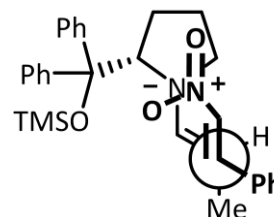
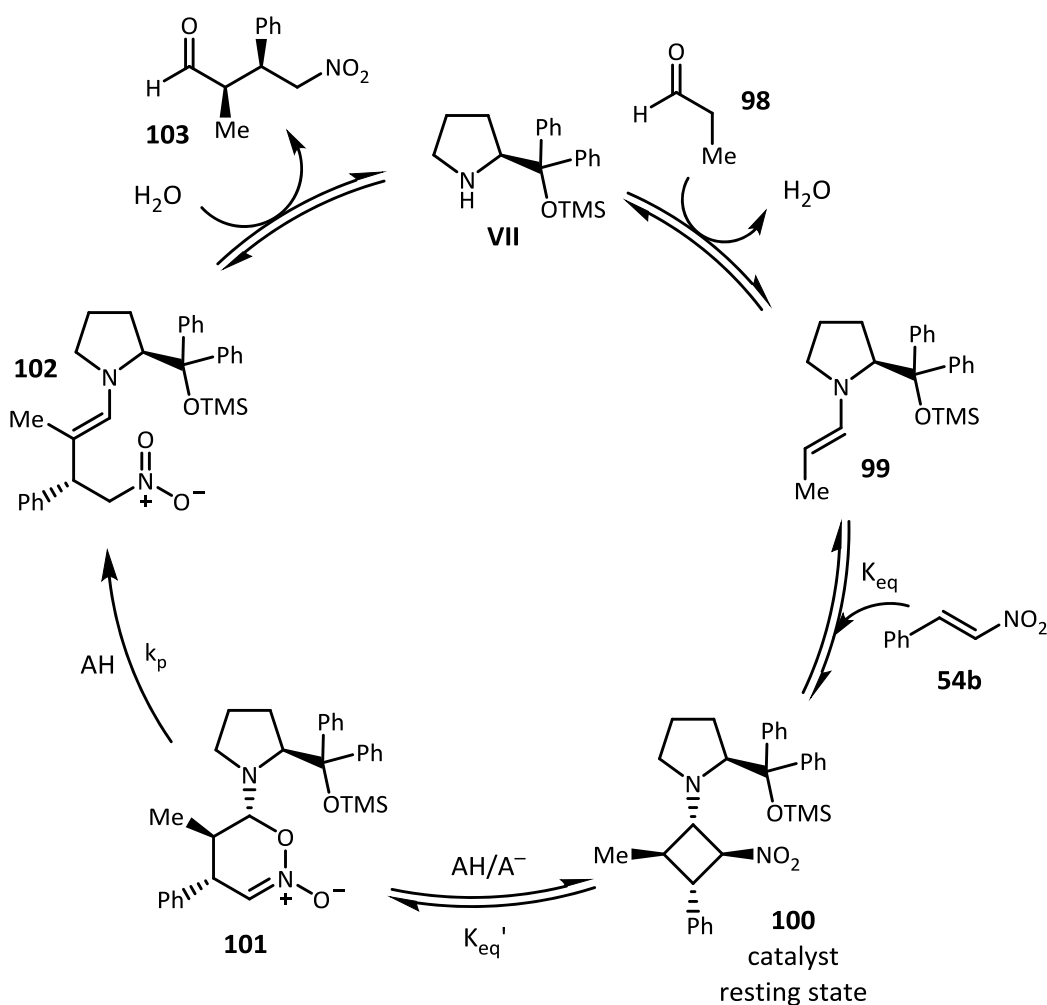


Figure 5.2. Hayashi model

In 2011, Blackmond and co-workers reported a breakthrough study on this reaction mechanism, where they revised the traditional mechanistic proposal, on the basis of ¹H NMR studies and reaction microcalorimetry. They observed zero order kinetics in both reagents, meaning that the rate-determining step of the reaction could not be in the new C–C bond formation and they identified the resting state of the catalyst, a considerably sterically hindered cyclobutane species (**100**) that explains the high level of stereocontrol observed in this reaction (Scheme 5.4). A simultaneous contribution by Hayashi, Seebach *et al.* was published the same year, in which the cyclobutane intermediate was also described.^[152] The next year, in a new report by the same authors, the structure of a cyclic nitronate species (**101**) was elucidated, immediately found after the cyclobutane in the catalytic cycle.^[153] Also in 2012, Blackmond and co-workers reported further work in the study of the same reaction, where they observed a kinetic isotopic effect both in the acid (AH) used in the irreversible step and in the aldehyde.^[43a] A Curtin–Hammett control was invoked as an explanation, meaning that both the cyclobutane **100** and the nitronate species **101** thermodynamic stability (K_{eq} , K_{eq}') and the irreversible protonation step rate (k_p) determine the selectivity of the reaction, in comparison with the diastereomeric intermediates that would lead to the opposite enantiomer (*ent*-**103**).



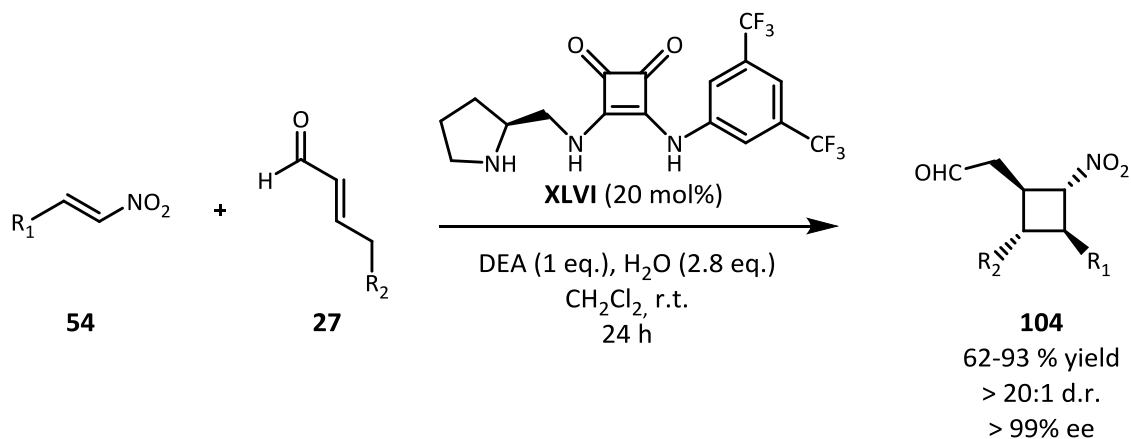
Scheme 5.4. A new catalytic pathway proposal by Blackmond *et al.*

This study has shown that simplified models should be handled carefully. Mechanistic studies can aid us in improving reactivities and selectivities in the reaction and designing specific and better catalysts, together with better understanding of the reaction.

5.1.3. The formal [2 + 2] cycloaddition between enals and nitroalkenes

In 2012, Jørgensen's group reported a new reaction based on dienamine catalysis.^[154] In this case, they used nitroalkenes (**54**) as Michael acceptors together with α,β -unsaturated aldehydes (**27**) suitable for the formation of dienamine intermediates. The reaction furnished cyclobutane **104**, with four stereocenters on the ring (Scheme 5.5). This reaction was catalyzed by a novel bifunctional catalyst derived from proline that had both a pyrrolidine moiety and a

squaramide group (**XLVI**). A catalyst based on a similar concept had been used for Michael reactions between cyclic ketones and nitroalkenes, but had a thiourea substituent instead.^[155]



Scheme 5.5. Formal [2 + 2] cycloaddition

The reaction took place in smooth conditions and only in 24 h. The process occurred with absolute diastereoselectivities and enantioselectivities, and cyclobutane adducts **104** were isolated in good to excellent yields. The reaction could tolerate aromatic and aliphatic substituents on the nitroalkene (R_1) and aromatic substituents on the aldehyde (R_2). Additionally, the reaction worked with γ,γ -disubstituted aliphatic enals and α -branched nitroalkenes, without any erosion in the reaction stereoselectivity.

According to the authors, due to the conformational possibilities of the intermediates, catalytic dienamines can react in a 3,4-pathway, similar to the 1,2-reactivity of simple enamines or in a 1,4-/Diels–Alder pathway, as observed at the end of section 5.1.1 (Scheme 5.3). In the case of the 1,4-reactivity, the catalyst could get captured in the cycloaddition adduct and hardly evolve to the next intermediate leading to the reaction product. In the 3,4-reactivity, this problem would not exist due to the direct transformation from the dienamine intermediate to the γ -substituted intermediate, avoiding the catalyst trapping in a potential well, such as in the example of the reaction with a maleimide (Figure 5.1). However, the 3,4-addition would face an important problem; the distance from the steric shielding group in the pyrrolidine ring to the reactive γ -carbon. To solve this problem, they proposed a new activation of the Michael acceptor using an H-bonding donor in the catalyst that would direct the nitroalkene in a more controlled fashion (Figure 5.3).

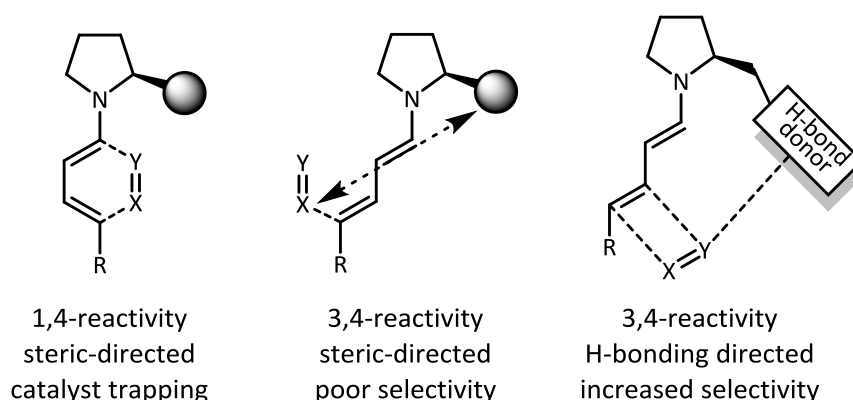
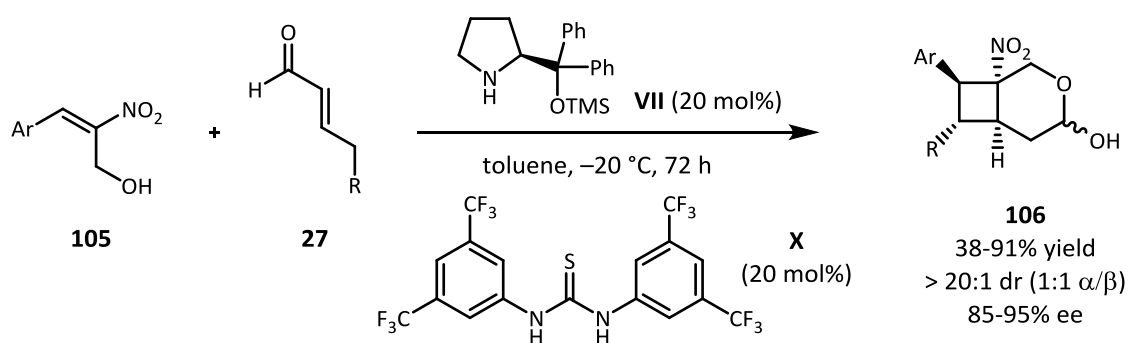


Figure 5.3. Dienamine reactivity

Concurrently with the publication by Jørgensen and co-workers, Vicario *et al.* reported another formal [2 + 2] cycloaddition between α,β -unsaturated aldehydes and α -branched nitroalkenes with a methyl alcohol in the alpha position (**105**) using a similar dual activation, but with an important difference: the use of Hayashi–Jørgensen (**VII**) as the catalyst.^[128c] In contrast to Jørgensen's poor control prediction, the reaction worked with good to excellent selectivity (Scheme 5.6). Vicario and co-workers also used Schreiner's thiourea (**X**), which lead to an improved reaction rate that allowed them to run the reaction at lower temperatures and get higher selectivities.

The main difference between the two reactions is the use of α -hydroxymethylnitrostyrene **105**, which somehow was reactive using **VII** as catalyst while the combination of this catalyst and simple nitrostyrene **54b** gave very low conversions, according to Jørgensen's publication.



Scheme 5.6. Formal [2 + 2] cycloaddition and cyclization

It is worth noting the opposite configuration of the products obtained by the groups of Vicario and Jørgensen (**104** vs. **107**, Figure 5.4). Both groups determined the absolute configuration of their respective products by an X-ray diffraction of derivatives containing heavy atoms. They proposed opposed models for the prediction of the major isomer absolute configuration. One of them based in a steric model and another based in an intramolecular H-bonding activation, similar to proline bifunctional catalysis.

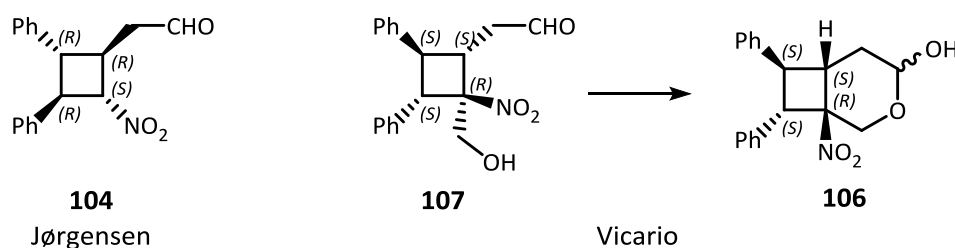
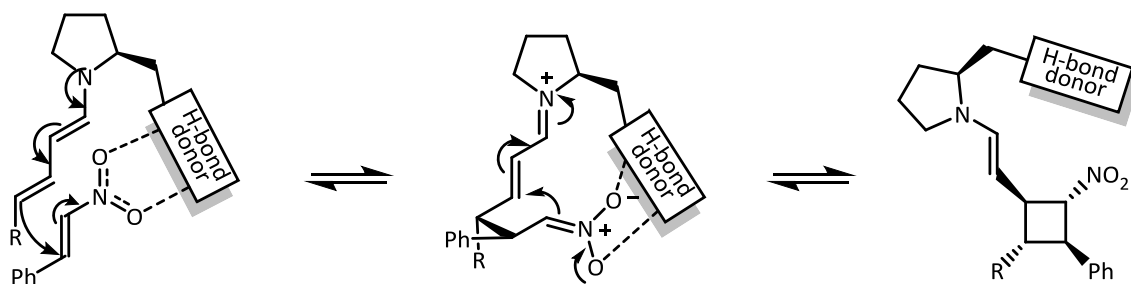


Figure 5.4. Cyclobutane products absolute configuration

5.2. Jørgensen's model with intramolecular H-bonding activation

It is true that structures such as nitroalkenes or carboxylates are known for being activated by H-bonding donors, such as thioureas or squaramides. However, nitroalkenes can react without additional activation, for instance, with enamines, as described in section 5.1.2. A competition between steric directed and H-bonding directed 3,4-addition may be expected, though the last one should be faster and rule the selectivity of the reaction (Scheme 5.7). If competition between pathways is possible, a perfect selectivity should not be expected.

Supposing that the H-bonding activation is energetically more favored than the 3,4-addition, its mechanism should be totally selective according to the results. In other words, when the dienamine attacks to the nitroalkene, the facial selectivity should be perfect if only one enantiomer is observed.



Scheme 5.7. Intermediates in the H-bonding 3,4-pathway proposed by Jørgensen

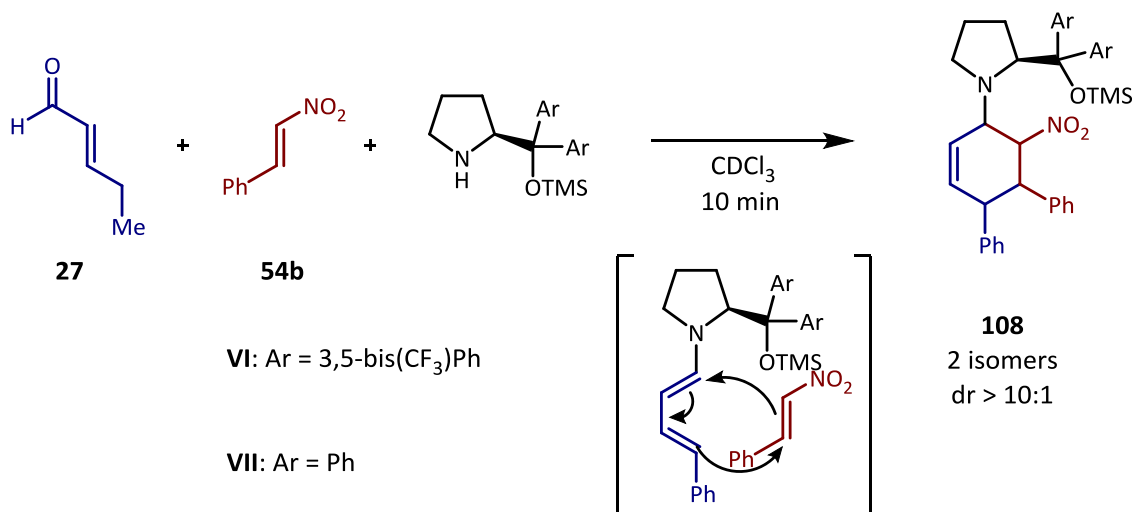
At this point, we decided to study the possible reaction intermediates, expecting to collect more information about the perfect selectivity.

5.3. Reaction intermediates

A screening of conditions and catalysts for the reaction optimization was performed by Jørgensen and co-workers. When the Hayashi–Jørgensen catalyst was used, no conversion was observed even when an acid thiourea was added. If activation for the nitroalkene was required, the thiourea should perfectly play this role. However, conversion was only observed when the H-bonding group was attached to the catalyst. We made this the starting point of our studies.

In the first place, we decided to run the reaction with a substoichiometric amount of the **VI** and **VII** Hayashi–Jørgensen catalysts to see at what point in the mechanism the reaction stopped. A solution containing the aldehyde and the nitroalkene was prepared in deuterated chloroform. When the catalyst was added, the solution color changed from yellow to golden in a few minutes. After few minutes, the solution was analyzed by ^1H NMR and two sets of signals belonging to two new compounds (**108**) were observed, being similar from one set to the other and one of them much more abundant, with traces of cyclobutane adduct **104**. At the same time, no ^1H NMR peaks from the free catalyst were observable. Therefore, the new compounds were attributed to a catalyst derivative formed by interaction with the reagents. The new compound's major isomer could be isolated by column chromatography on silica gel when **VI** was used. If **VII** and the same purification method were used, decomposition took place, possibly through isomerization of the new species double bond, but it could be purified using basic alumina gel. These new species were the cycloaddition adducts between

dienamines and the nitroalkene (**108**, Scheme 5.8), as it could be expected from the results reported in the first study of dienamine catalysis by Jørgensen *et al.* (Scheme 5.6, Figure 5.1).^[27] The connectivity in the molecule was unequivocally assigned by 1D NMR and 2D NMR spectra (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC and COSY).



Scheme 5.8. Formal [4 + 2] cycloaddition between the dienamine and the nitroalkene

With the isolated product from the reaction between nitroalkene, aldehyde and catalyst **VI** on hand (**108a**), we were able to obtain a single crystal. An X-ray diffraction was performed and absolute configuration of the four stereocenters was determined by comparison with the stereogenic center belonging to the catalyst absolute configuration (Figure 5.5).

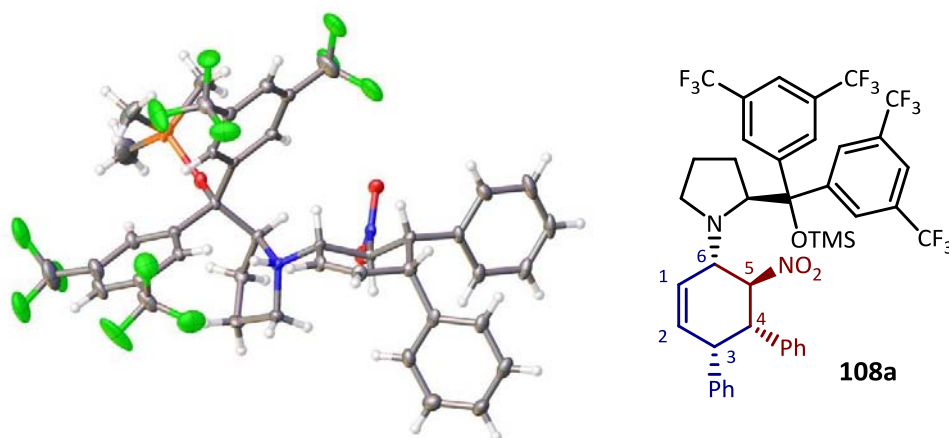
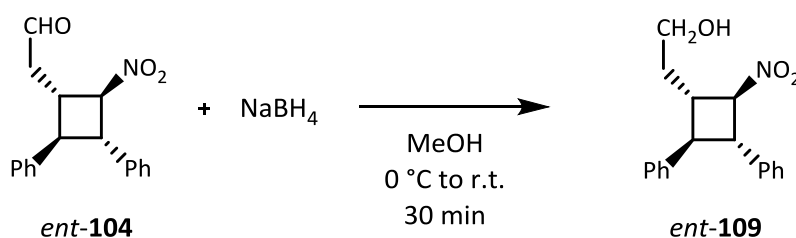


Figure 5.5. Absolute configuration of the [4 + 2] cycloaddition product

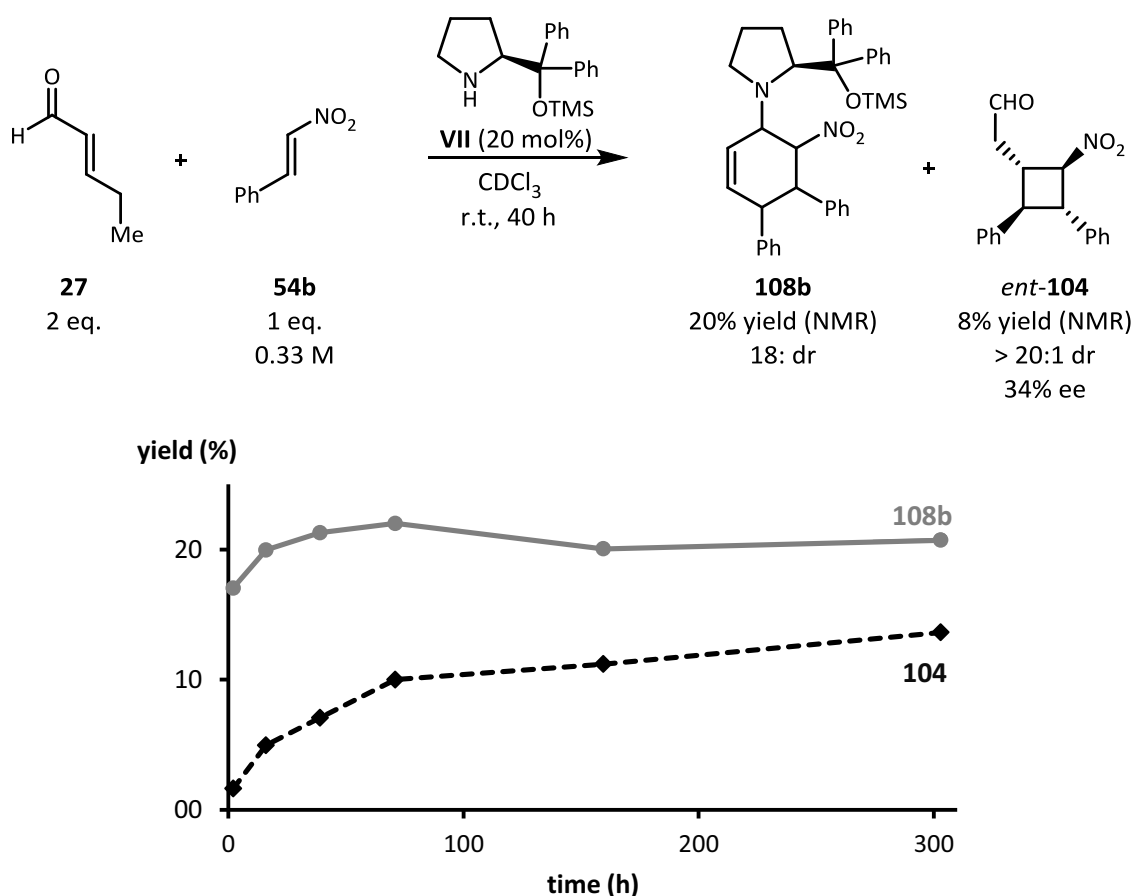
The most remarkable thing about cyclohexene **108a** is its relative configuration, especially at carbons 3 and 4, where a *cis* stereochemistry was observed between the phenyl substituents. This configuration does not match with the *trans* stereochemistry found in the cyclobutane. Therefore, product **108a** is an unproductive species not leading to the final product, and that is what we observed, because catalyst **VI** did not catalyze the reaction at all, as we will later discuss.

However, this cannot be generalized to catalyst **VII**, as the absolute configuration was not determined for cyclohexene **108b** formed when **VII** was used, and the catalytic activity was not the same. While **VI** was not active at all, with the use of catalyst **VII** and after stirring the reaction solution for a few hours, a small conversion to the final cyclobutane was observed (Scheme 5.10). The product ee was measured after reduction of the aldehyde **104** to the corresponding alcohol (Scheme 5.9). It is worth noting the difference in selectivity when this catalyst was used in comparison with the selectivity compared with that reported for the squaramide catalyst.



Scheme 5.9. Reduction of the aldehyde group

Remarkably, the major peak in the UHPLC chromatogram of cyclobutane alcohol **109** obtained with the use of catalyst **VII** (reduction product from **104**) was the minor peak observed from the reaction catalyzed by Jørgensen's squaramide catalyst **XLVI**. In other words, the opposite enantiomer was being preferentially formed, with an absolute configuration equal to the other cyclobutane (**106**) obtained by Vicario *et al.* when they used α -hydroxymethylnitrostyrene **105**.



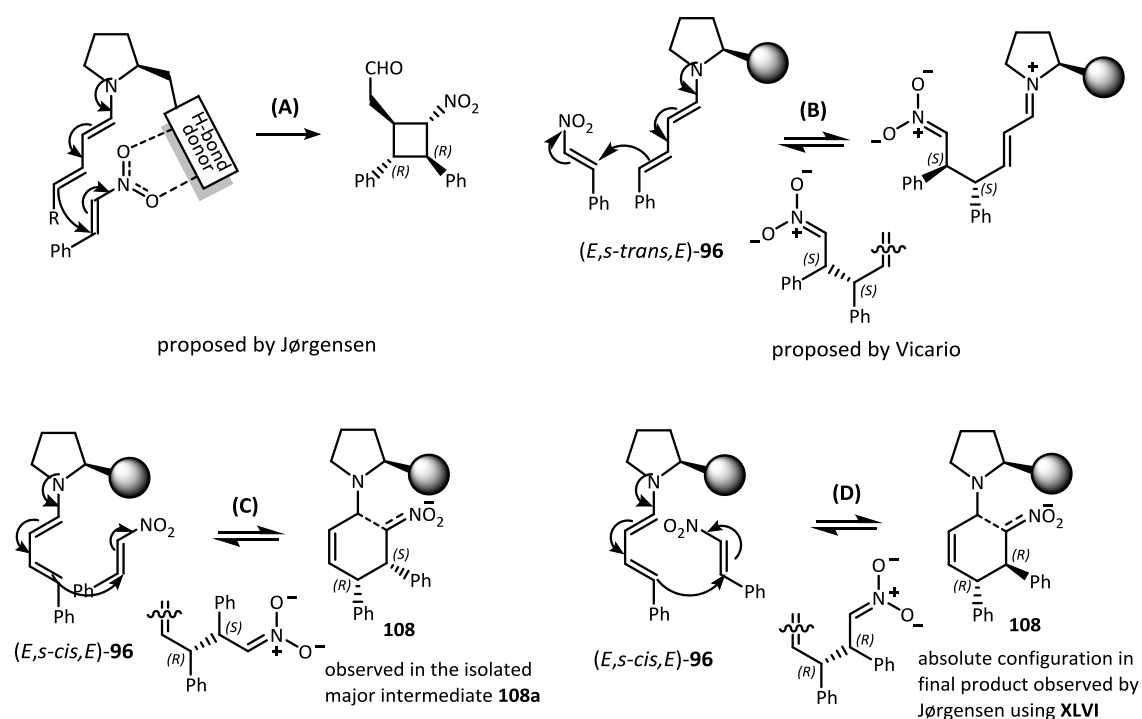
Scheme. 5.10. Cycloaddition intermediate and final product

As can be seen in the graph, most of the product (**104**) is furnished in the first 70 hours, when the catalyst resting state (**108b**) is also still being formed.

Is the observed [4 + 2] cycloaddition adduct **108b** a parasitic off-cycle species of the catalyst or is it an intermediate in the catalytic cycle? The enantioselectivity in this reaction was very low (34% ee), and the major enantiomer of the cyclobutane product **104** obtained using the Hayashi–Jørgensen catalyst **VII** was the opposite of the one obtained with the squaramide catalyst **XLVI** (Figure 5.6, A). If the reaction proceeded via a cyclohexene intermediate (**108**, Figure 5.6, D), the same absolute configuration for the intermediate and the final product should be expected in comparison with the H-bonding model. This situation was not experimentally observed, but in such a case the relative reactivity of that intermediate in comparison with other cyclohexene intermediates would determine the reaction selectivity and final product enantiopurity. Otherwise, if the reaction took place through the 3,4-pathway, the opposite enantiomer should be expected (Figure 5.6, B). This model would be in

accordance with the results reported by Vicario *et al.* (Scheme 5.6, Figure 5.4), where the cyclobutane (**106**) absolute configuration is the opposite to Jørgensen's cyclobutane (**104**).

On the other hand, according to the first dienamine Jørgensen's publication, *cis*-dienamines were much more reactive. Taking this into account, we could propose stereoselectivity models for *cis*-dienamines for a catalyst based on repulsions. In the event of preferential *cis* reactivity and a catalyst based on steric repulsion, four products can be expected. Intermediate **108** from Figure 5.6, (C) was isolated but its configuration was never observed in the final product, probably due to steric repulsions blocking its synthesis. Therefore, the cyclic intermediate **108** arising from option (C) is probably a catalytic off-cycle parasitic species from an unproductive pathway, experimentally isolated and characterized as the major intermediate, and the reason for the low conversion observed with catalysts **VI** and **VII**. Since the slow step seems to be the reaction after cyclohexene **108** formation, probably all the structures are in equilibrium, but there is only one productive pathway leading to the final cyclobutane. Depending on the structure of the catalyst, products from options (D) or (E), whose stereochemistry is thermodynamically more favored, will arise following their respective patterns. The reason for the different reactivity is probably the main question here.



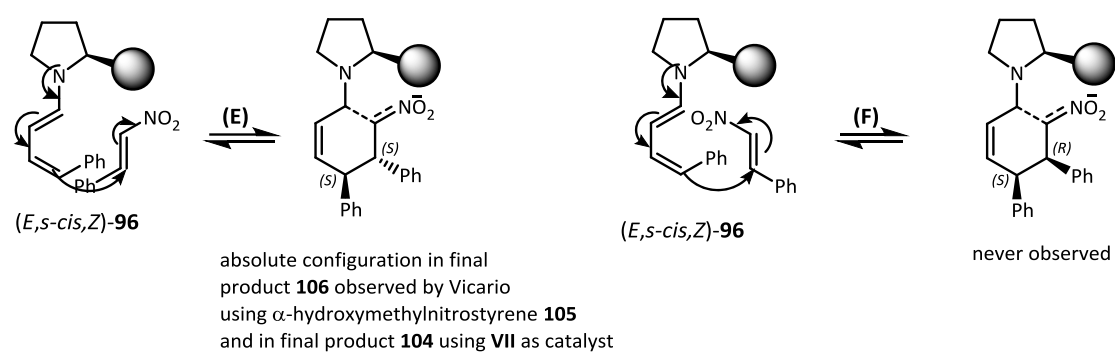
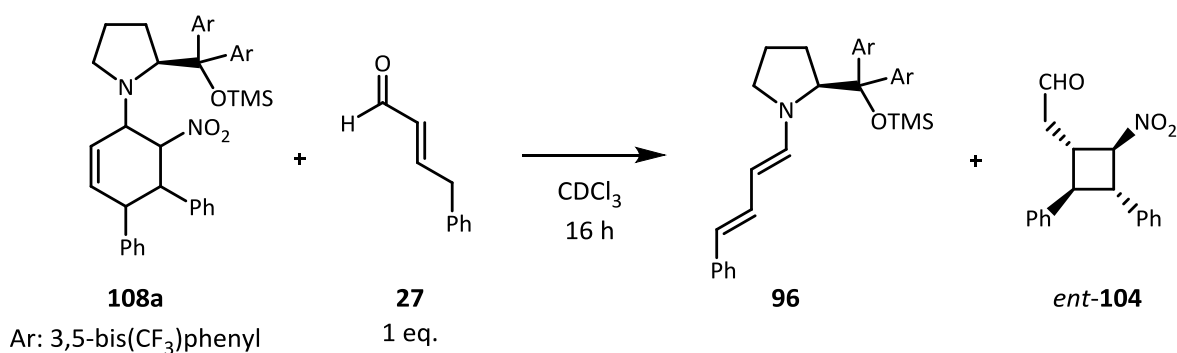


Figure 5.6. Product and intermediates absolute configuration in pathway models

In order to confirm if the isolated cyclohexene **108a** from **VI** (which was easier to handle than the one arising from **VII**) was an intermediate in the catalytic cycle, we made this product react under several reaction conditions to see if the cyclobutane (**104**) was formed (Table 5.1). We added the aldehyde starting reagent (**27**) in excess in case it helped capturing the catalyst by equilibrium displacement.

Table 5.1. Conditions screening



Entry	Temperature	Additive	104 yield
1	r.t.	-	0%
2	60 °C	-	0%
3	60 °C	CH ₃ COOH (1 eq.)	0%
4	r.t.	CF ₃ COOH (1 eq.)	0%
5	60 °C	CF ₃ COOH (3 eq.)	0% ^a
6	r.t.	DMAP (1 eq.)	0%
7	r.t.	Thiourea X (1 eq.)	0%

a) Decomposition of the starting materials took place

The election of intermediate **108a** (which had a diarylprolinol silyl ether **VI** as the catalyst group in the cyclohexene) may not be the best choice because the high stability may situate the molecule in a potential well. The resulting increase in the energy barrier between this and other states is prohibitively high. We later observed that while **VII** is able to catalyze the reaction, as previously described, **VI** did not furnish even traces of the desired cyclobutane **104**. At the moment of this study, the relative configuration of the major cyclohexene intermediate **108a** was unknown to us and we thought that it could be the catalyst resting state, while it clearly is a parasitic species involved in an unproductive pathway if comparing the relative configurations. Then, we moved to work in other possibilities.

5.4. Study of the reaction conditions

5.4.1. Study of additives to the Hayashi–Jørgensen catalyst

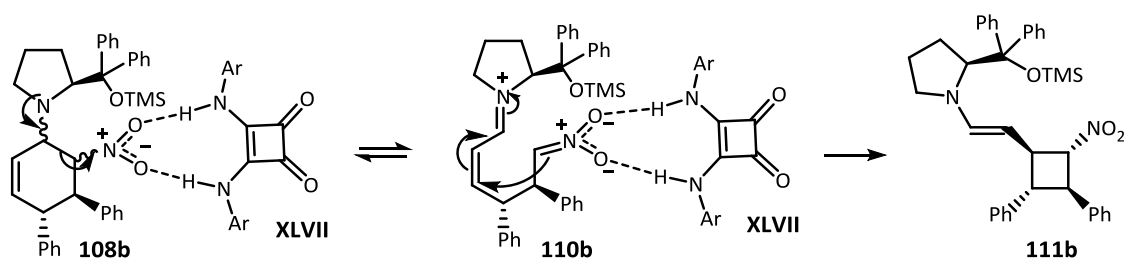
Due to the lack of results when trying to obtain the product directly from the cyclohexene (**108a**), we put our efforts in the search of different reaction conditions, such as the addition of an acid, or the application of Jørgensen's reaction conditions to the catalytic system we were focused in (a bulky catalyst) but moving back to catalyst **VII** (Table 5.2).

Table 5.2. Use of external squaramide and additives

Entry	Conditions	108b yield	104 yield	<i>ent</i> - 104 ee
1	CDCl ₃	20%	8%	34%
2	CH ₃ COOH (0.2 eq.), CDCl ₃	19%	12%	50%
3	 XLVII 0.2 eq. DEA (1 eq.), H ₂ O (2.8 eq.), CD ₂ Cl ₂	16%	9%	–34%

If we compare a blank reaction (Entry 1) with the addition of acetic acid in Entry 2, we can observe a slight increase in enantioselectivity and almost no change in reactivity. It is a small variation in comparison with Vicario and co-workers when using α -hydroxymethylnitrostyrenes (**105**), who observed a big improvement.

What is more important, though, is the selectivity reversal when an external squaramide (**XLVII**) was added together with diethylacetamide to increase the squaramide solubility along with water. The use of intramolecular H-bonding squaramide catalyst **XLVI**, yet again, produced the same major enantiomer. This time a cyclohexene species (**108b**) formation was also observed. If it is an intermediate in product **104** formation as drawn in Scheme 5.11, the squaramide must play a role in the intermediate reactivity.



Scheme 5.11. A pathway from the intermediate to the final product

It is important to remark some aspects concerning the substrates and catalysts presented up to this point:

- Using catalyst **VII**, the same product (*ent*-**104**) configuration as Vicario's (**106**) was observed, but with low enantioselectivity and rate. However, both substrates presented an important difference in structure (the added hydroxymethyl group), and the use of a thiourea was not studied by us.
- When Vicario *et al.* used thiourea **X** as an additive, they did not observe a change in the **106** product configuration, but a yield increase from 47% to 86% while the enantioselectivity of the process was not affected.
- When squaramide **XLVII** was used together with **VII** we obtained Jørgensen's product configuration (**104**) again with low rate and enantioselectivity.

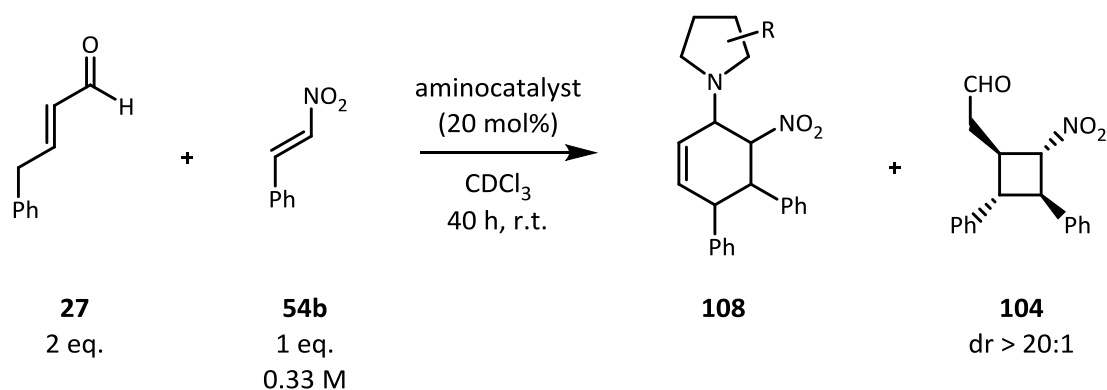
- In Jørgensen's catalytic system (**XLVI**), squaramide position is fixed, whereas we do not know how the squaramide **XLVII** will coordinate to the nitro group when added (Scheme 5.11).

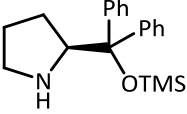
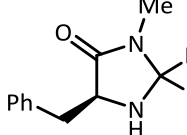
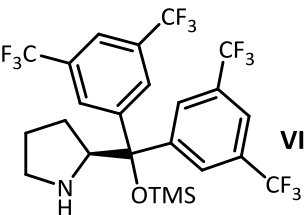
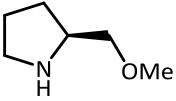
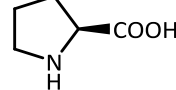
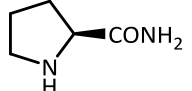
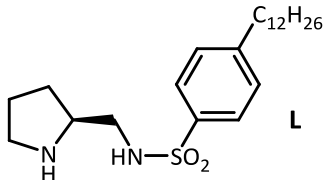
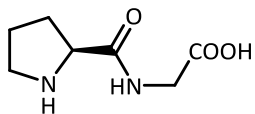
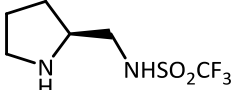
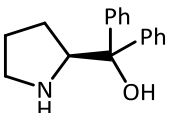
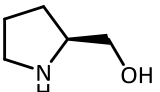
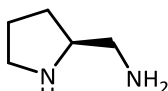
The low enantioselectivities observed by us in all the experiments make it difficult to propose a model, as it seems that some pathways may be competing. The difference observed in substrates does not help in comparing Vicario's and Jørgensen's systems, but the observed selectivity reversal caused by the addition of the squaramide (**XLVII**) means that the role of this compound is not limited to H-bonding activation. Therefore, we turned our attention to the reaction conditions in order to get more information that could help us to have more clear information.

5.4.1. Catalyst screening

At this point, we decided to test different pyrrolidine derivative catalysts with a range of substituents in the 2-position and observe the effect in the reaction rate and reaction selectivity. We chose substituents with bulky groups (Entries 1-4), acid groups (Entries 5-9) or groups with a nucleophilic position (Entries 10-11). The results are summarized in Table 5.3.

Table 5.3. Catalyst screening



Entry	Catalyst	108 yield	104 yield	104 ee ^a
1	 VII	20%	8%	-34% ^b
2	 IV	16%	2.4%	-34% ^b
3	 VI	13%	0%	-
4	 XLVIII	20%	8%	8% ^c
5	 III	20%	8%	n.d.
6	 XLIX	9%	0.2%	n.d.
7	 L	11%	10%	-
8	 LI	0%	0%	-
9	 LII	17%	6%	98% ^c
10	 LIII	17%	12%	40% ^c
11	 LIV	19%	12%	90% ^c
12	 LV	20%	0%	-

a) Enantiomeric excess was measured after reduction to the corresponding alcohol (**109**). b) The major enantiomer has a (*S,R,S,S*) configuration. c) The major enantiomer has a (*R,S,R,R*) configuration.

The results from Entries 1 and 3 have already been commented. The use of MacMillan's 1st generation imidazolidinone catalyst (**IV**, Entry 2) furnished the cyclobutane (**104**) with the configuration for the major enantiomer equal to the Hayashi-Jørgensen catalyst (**VII**, Entry 1), as expected from the accepted iminium model.^[10] On the contrary, when prolinol methyl ether (**XLVIII**, Entry 4) was used almost racemic adduct was obtained, probably due to the possible pathways enabled by this unhindered catalyst.

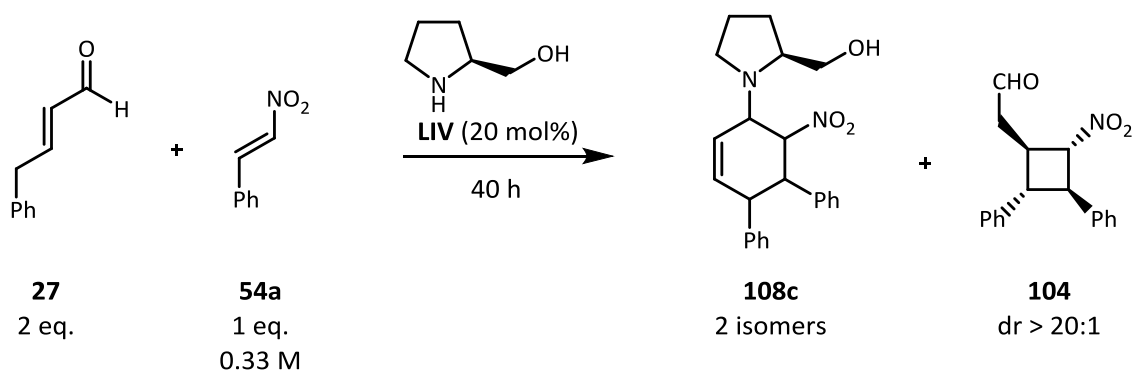
Moving to catalysts with an acidic group, a lack of increase in reactivity was observed for L-proline (**III**) and L-prolineamide **XLIV** (Entries 5 and 6, respectively). Entry 7 shows the use of a sulfonamide derivative pyrrolidine catalyst (**L**), which was able to form a small quantity of an intermediate but did not evolve to the cyclobutane. An amide and acid catalyst (**LI**) was also used but it did not present any activity due to its poor solubility (Entry 8). In Entry 9, L-proline sulfonamide (**LII**) results are shown. Despite the rate is similar to previous entries, an excellent enantioselectivity was measured from the reduction product **109**.

We observed a small increase in **104** yield after 40 hours for L-prolinol (**LIV**, Entry 11) and L-diphenyl prolinol (**LIII**, Entry 10). Although it is a low yield compared to that of the external squaramide catalyst **XLVI**, it represents a 50% increase in comparison to the Hayashi-Jørgensen catalyst **VII**. In addition, a very good enantioselectivity was observed in Entry 11, something unexpected if we think in the H-bonding activation that was proposed for this reaction, as the O-H bond in prolinol is much less acidic than the N-H bond in the squaramide catalyst (**XLVI**). These cases are comparable to results in Entry 9. All of these catalysts have an available nucleophilic position and they favor the same enantiomer formation as squaramide catalyst **XLVI**. In the case of L-prolineamine (**LV**, Entry 12), while the aldehyde remained unreactive in solution, we observed a fast nitroalkene disappearance and a new unknown product was formed, probably due to nitroalkene dimerization or polymerization.

5.4.2. Study of the reaction with L-prolinol

5.4.2.1. Conditions screening

After seeing the good enantioselectivity achieved with L-prolinol (**LIV**), we decided to test some additives in order to accelerate the reaction and improve the selectivity with this simple and cheap catalyst. More polar solvents may stabilize the nitronate species and accelerate the reaction. Results are summarized in Table 5.4.

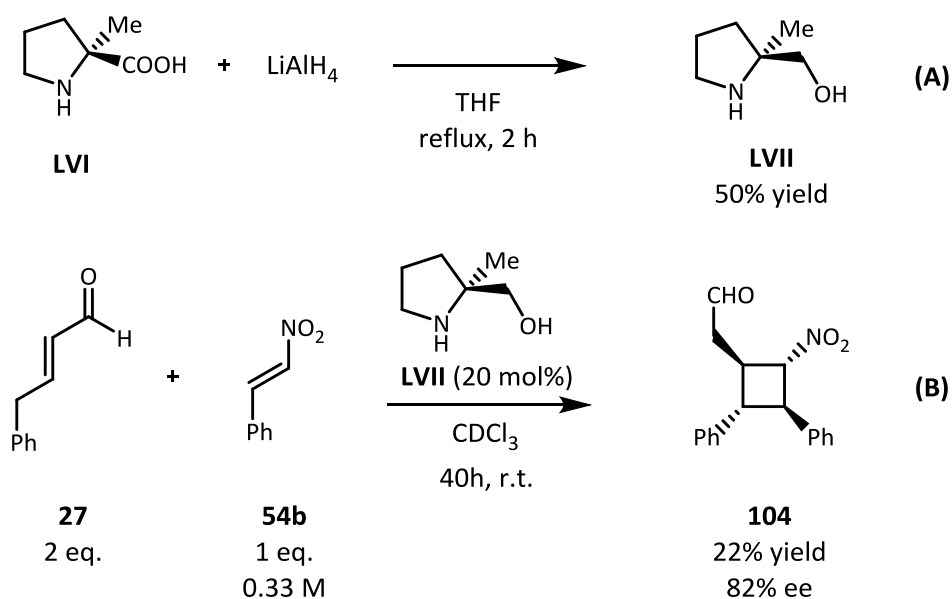
Table 5.4. Conditions screening for the L-prolinol catalysis

Entry	Solvent	Temperature	108c yield	104 yield	104 ee
1	CDCl ₃	r.t.	19%	12%	90%
2	CDCl ₃	60 °C	20%	29%	65%
3	DMSO-d ₆	r.t.	0%	0%	-
4	toluene-d ₈	r.t.	12%	7%	94%
5	CD ₃ CN	r.t.	20%	0%	-
6	H ₂ O/ <i>i</i> -PrOH	r.t.	0%	0%	-

When polar solvents were used, for instance DMSO (Entry 3) or a water–2-propanol mixture (Entry 6), the intermediates were either not formed or formed then decomposed, and the final product was not produced either. In the case of acetonitrile (Entry 5), an intermediate was possibly formed but the product was not visible in the reaction crude ¹H NMR analysis while the nitrostyrene reacted to yield some new unknown species.

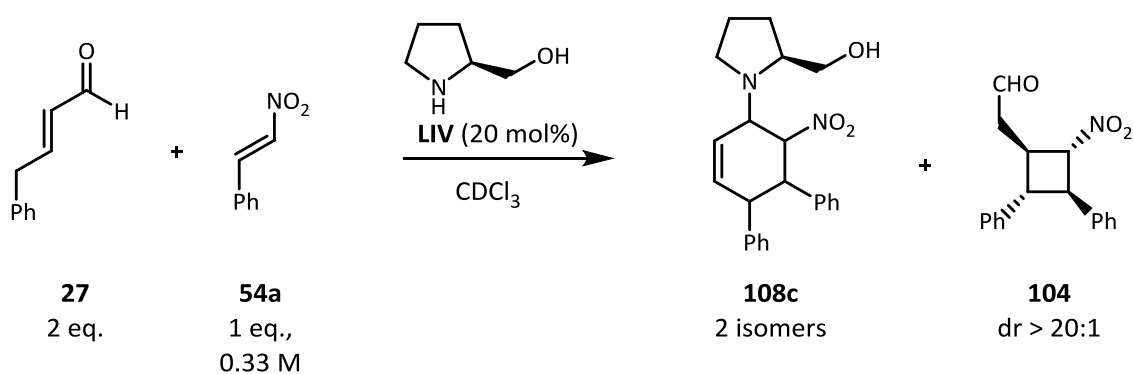
When toluene was used (Entry 4), the enantioselectivity slightly increased, but the reaction rate decreased. When the temperature was increased up to 60 °C in chloroform, the effect was the opposite, with an increase in reaction rate but in a less selective manner (Entry 2).

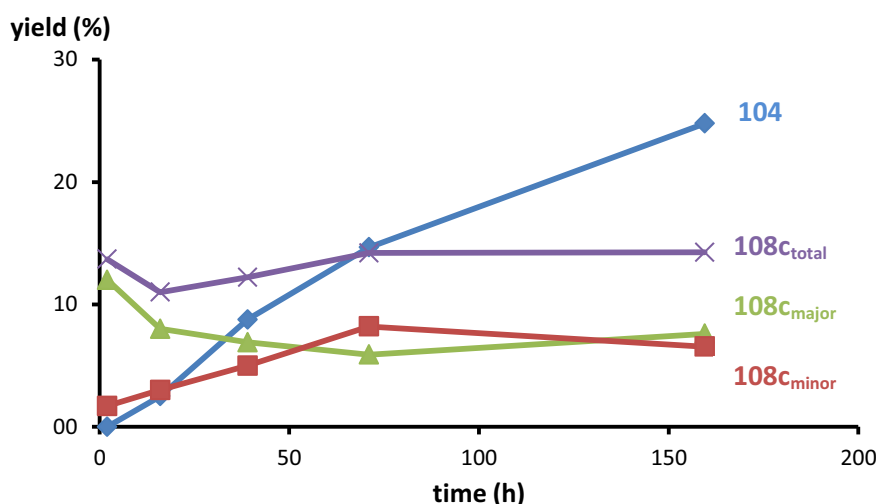
Additionally, an experiment with an L-prolinol derivative was made. α-Methyl-L-proline was reduced to the corresponding alcohol (Scheme 5.12, A)^[156] and used as catalyst (Scheme 5.12, B). The reaction was almost two times faster but less enantioselective.

Scheme 5.12. α -Methyl-L-prolinol as catalyst

5.4.2.2. Reaction profile

In all the experiments, a careful NMR analysis of the reaction crude was performed. Next, a typical profile of the reaction by ^1H NMR is represented (Scheme 5.13).





Scheme 5.13. Reaction profile by ^1H NMR analysis

As shown, an intermediate was quickly formed before any product appeared (**108c_{major}**). In a slow fashion, cyclobutane **104** appeared, but it is not possible to extract other information with these few points and this low of a conversion. The important fact is that product appeared after cyclohexene formation and stability, in contrast with catalyst **VII** (Scheme 5.9). While in that case the intermediate could be parasitic, now the cyclohexene (**108c**) could be a productive species.

Either way, what could be observed is a gradual decline of cyclohexene proportion while a new set of signals appeared (**108c_{minor}**). Besides, if these new signals are taken into account as catalyst-related, the proportion would not decrease during the reaction (**108c_{total}**). It is possible that one of the species is parasitic or off-cycle, whereas the other is a productive intermediate. It is also possible that both are productive intermediates leading to the opposed enantiomers. Additionally, the growing species (red squares) could arise from an irreversible reaction of the intermediate to form a new product that would become a source of catalyst deactivation. Next, reaction crude ^1H NMR fragments after 2, 70 and 160 hours are shown (Figure 5.7).

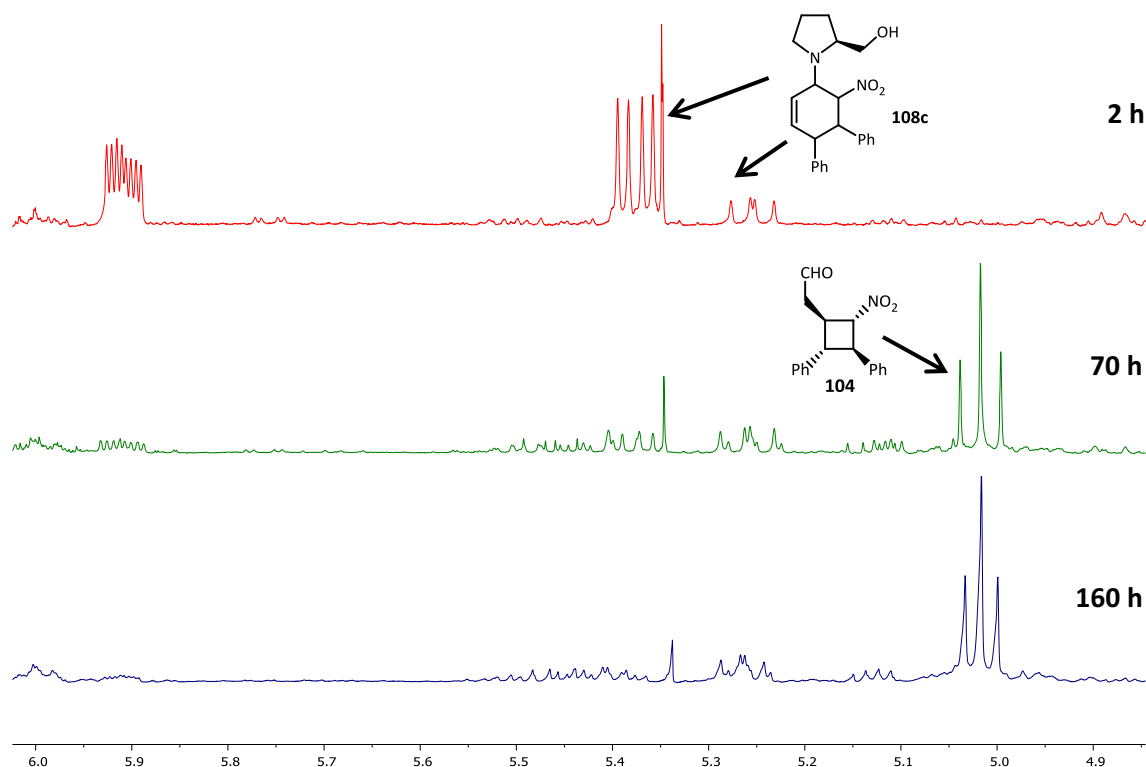


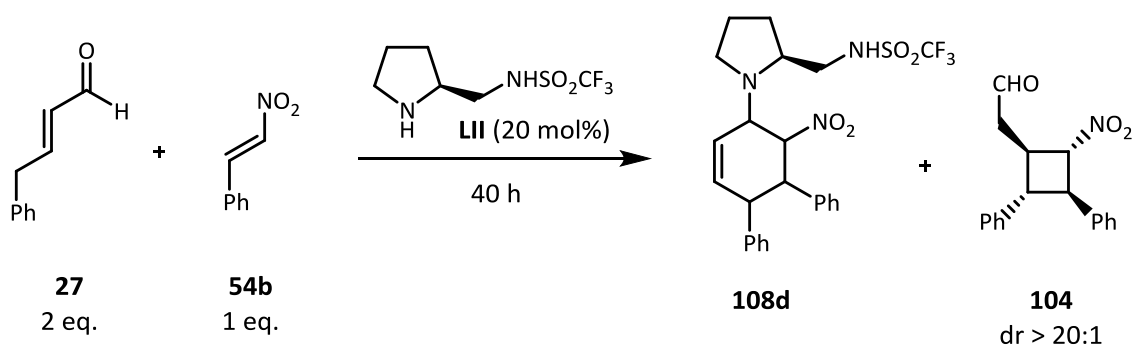
Figure 5.7. ^1H NMR analyses from the reaction crude

Cyclohexene signals were easily observable in the first instances (red spectra), while another species, probably another cyclohexene, was also visible and no product could yet be detected. When the reaction evolves, signals from the cyclobutane rise and cyclohexene signals decline (green spectra). In the last measure, the initially dominant cyclohexene signals are almost not observable, while the other species experiences such a big change (blue spectra). Not having new information about the catalytic system, we moved to the L-proline sulfonamide catalyst study.

5.4.3. Study of the reaction with L-proline sulfonamide

5.4.3.1. Solvent and concentration screening

After reaching a promising 99% ee with L-proline sulfonamide (**LII**) as the catalyst, we decided to test some solvents and see if any of them lead to a rate increase (Table 5.5).

Table 5.5. Screening of solvents and concentration

Entry	Solvent	54b concentration	108d yield	104 yield	104 ee
1	CDCl ₃	0.33 M	17%	6%	98.6%
2	DMSO-d ₆	0.33 M	0%	0%	-
3	toluene-d ₈	0.33 M	12%	2.4%	94%
4	CD ₃ CN	0.33 M	20%	1.4%	95%
5	CD ₃ OD	0.33 M	0%	0%	-
6 ^a	CDCl ₃	0.33 M	0%	26%	74%
7 ^b	CDCl ₃	4 M	15%	8%	>99%
7 ^b	CD ₂ Cl ₂	4 M	17%	6%	>99%
8 ^b	-	7 M	14%	10%	98%

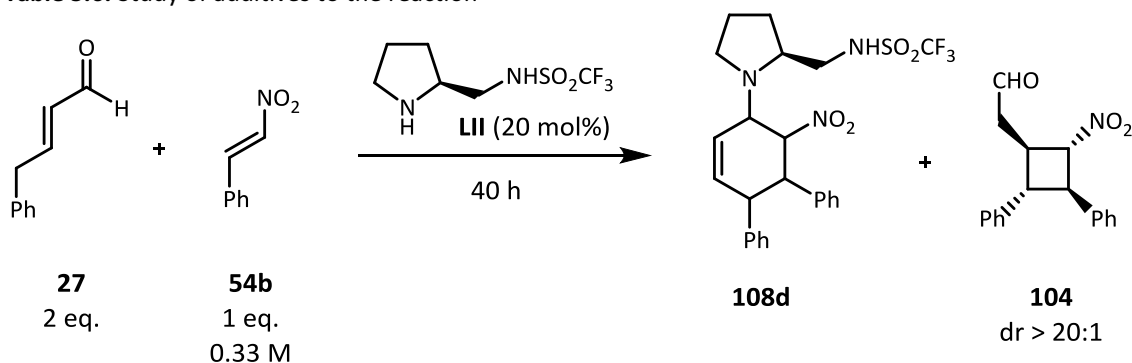
a) Reaction run at 60 °C. b) ¹H NMR analysis performed after 20 hours.

In this case, the reaction only worked when chloroform was used (Entry 1), whereas the use of toluene or acetonitrile lead to a decrease both in enantioselectivity and yield (Entries 3 and 4). When dimethyl sulfoxide (Entry 2) was used as the solvent, the cyclohexene was not observed and nitroalkene decomposition occurred. With the use of methanol as the solvent (Entry 5), **108d** was not formed again, and this time only the aldehyde was consumed while another product arose (possibly a self-reaction), but its structure was not identified. When concentration was increased or solvent removed (Entries 7 and 8), an important acceleration without an erosion of enantioselectivity was observed but the reaction was still slow. In conclusion, chloroform is the best solvent in terms of reactivity and selectivity. We moved to the study of additives to this catalytic system.

5.4.3.2. Solvent and concentration screening

As in the example of Hayashi–Jørgensen catalyst, we performed a study of additive's influence in the outcome of the reaction, this time with L-proline sulfonamide (Table 5.6).

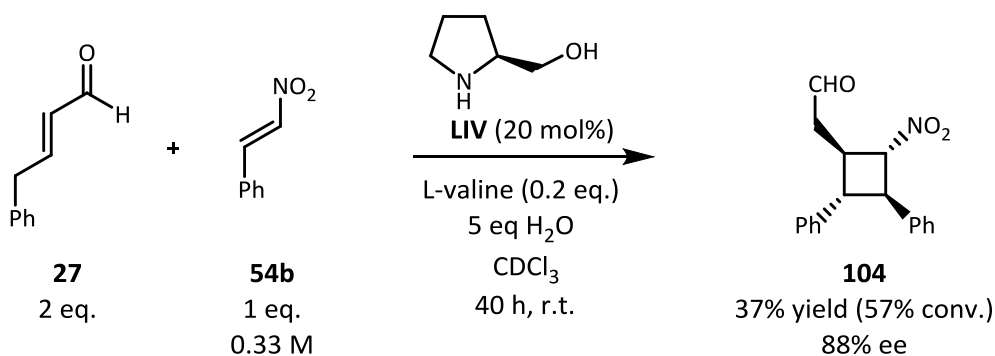
Table 5.6. Study of additives to the reaction



Entry	Solvent	Additive (0.2 eq.)	% 108d	% 104	ee 104
1	CDCl ₃	-	17	6	98.6%
2	CDCl ₃	CH ₃ COOH	19	10	98.6%
3	CDCl ₃	CH ₃ COOH (1 eq.)	19	17	93%
4	CDCl ₃	PhCOOH	17	11	95%
5	CDCl ₃	NH(SO ₂ Ph) ₂	11	5	88%
6	CDCl ₃	<i>p</i> -toluenesulfonic acid	0	9	76%
7	CDCl ₃	CF ₃ SO ₃ H	0	0	-
8	CDCl ₃	CF ₃ COOH	0	1	n.d.
9	CDCl ₃		20	12	88%
10	CDCl ₃	L-valine	19	6	98%
11	CDCl ₃	NEt ₃	0	0	-
12	CDCl ₃	H ₂ O (1 eq.)	20	12	99.4%
13	CDCl ₃	H ₂ O (5 eq.)	20	8	n.d.
14	CDCl ₃	L-valine + H ₂ O (5 eq.)	20	24	99%

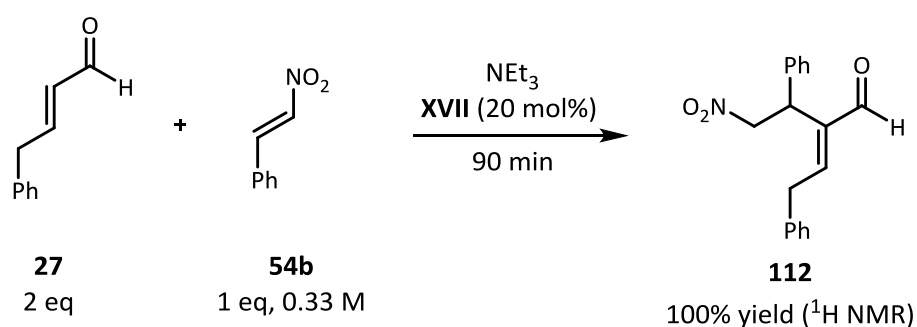
When 0.2 eq. acetic acid were added, an important increase in reactivity (from 6% to 10% yield) was observed without a change in enantioselectivity (Entry 2) in comparison to one with a blank (Entry 1), but when the acid concentration was incremented (Entry 3), enantioselectivity dropped. When benzoic acid or dibenzenesulfonamide were used (Entries 4 and 5), selectivity also went down. When *p*-toluenesulfonic acid was used (Entry 6), a similar reactivity in comparison with acetic acid was determined, but no cyclohexene could be observed, possibly due to its protonation. If stronger acids such as trifluoroacetic acid or triflic acid were added (Entries 7 and 8), neither the cyclohexene nor the product were formed, probably due to catalyst protonation. Other acidic compounds, for instance dichloroacetic acid, oxalic acid or tartaric acid, as well as a squaramide (**XLVII**), an amino acid (neither of them soluble) or alcohols were used as additive with negligible or negative effects in the reaction outcome. When Schreiner's thiourea (**X**) was used (Entry 9), a drop in enantioselectivity was observed. If we consider a mechanism that takes place through the cyclohexene intermediate **108**, an external stabilizing agent such as this thiourea could interact with the nitro group and enable the attack through the upper face that would lead to the opposite enantiomer, as proposed in Scheme 5.11 for the squaramide–Hayashi–Jørgensen catalytic system.

When water was used as additive (Entry 12), a 100% increase in reaction rate was observed together with a small enantiomeric excess increase from 98.6% to 99.4%. It seems that water is an important additive in this reaction, especially in reactivity. Mechanistic implications will be discussed in the next section. The best conditions found included L-valine and 5 eq. of water as additives (Entry 14) with a significant improvement up to 24% yield after 40 hours (400% increase with respect to the blank). These conditions were then applied to the L-prolinol catalyst (**LIV**) to get a considerable 37% yield after 40 hours (Scheme 5.14).



Scheme 5.14. A “fast” reaction with L-prolinol

Returning to the additives screening, when triethylamine was added to the catalytic system (Table 5.6, Entry 11), aldehyde and nitroalkene consumption could be observed without formation of cyclohexene or cyclobutane, whereas a new product appeared (**112**). This compound arose from a Rauhut–Currier reaction, which is a combination of a Morita–Baylis–Hillman reaction with a Michael reaction, where the aldehyde acts as the nucleophile in its α position and the nitroalkene acts as the Michael acceptor. The reaction was run again, only with triethylamine as catalyst (**XVII**) and the same product was quickly obtained (Scheme 5.15).

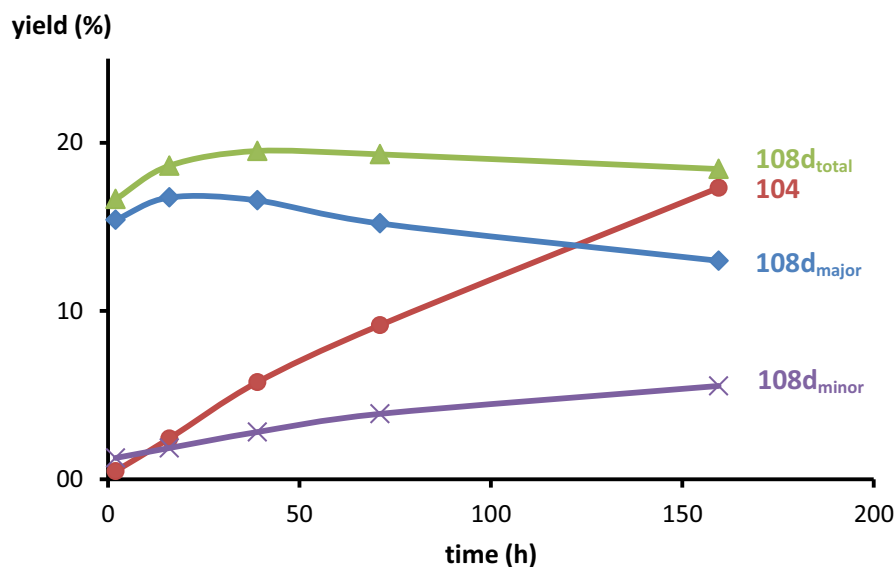
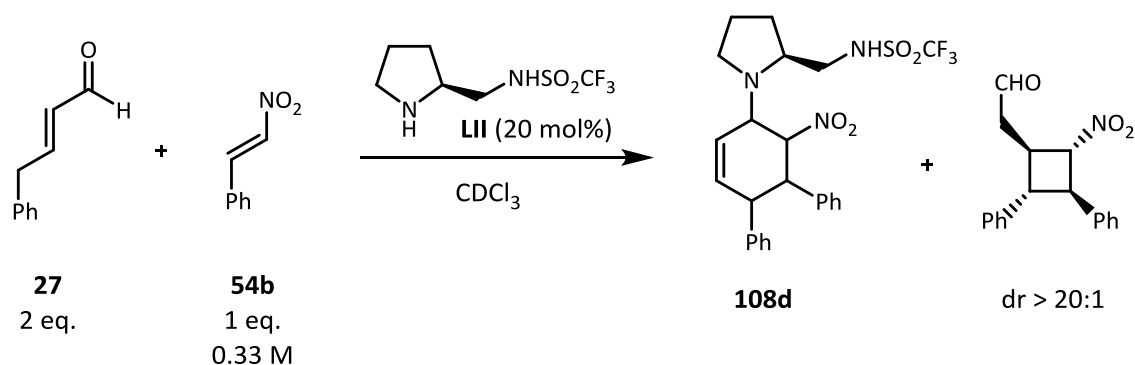


Scheme 5.15. Rauhut–Currier reaction

The base-catalyzed Rauhut–Currier reaction is well known, and an organocatalytic example was described in 2008 by Córdova, Rios and Vesely using other α,β -unsaturated aldehydes.^[157]

5.4.3.3. Reaction profile

The use of L-proline sulfonamide, as observed in all other experiments, furnished in the first case a cyclohexene moiety formed by one molecule of aldehyde, one molecule of nitroalkene and one molecule of the catalyst that would come from a [4 + 2] cycloaddition between the dienamine and the nitroalkene, apparently trapping all the catalyst. Slowly, the expected cyclobutane arises, and this pattern was studied by ^1H NMR and summarized in the graph in Scheme 5.16.

Scheme 5.16. Reaction profile by ^1H NMR analysis

The reaction crude ^1H NMR is very similar to the one observed in the case of L-prolinol (Figure 5.7). Again, the cyclohexene (**108d_{major}**) was quickly formed, but it seems that it could degenerate after 50 hours. The decrease appears to be slower than in the L-prolinol experiment (Scheme 5.13), but the reaction rate was also more moderate in the actual system. In both instances, a new and similar set of signals arise (**108d_{minor}**), and if taken into account, keeping the expected catalyst abundance as a cyclohexene intermediate. In any case, we have no solid evidence whether the major or any of the observed cyclohexene species are intermediates in the final product formation.

5.4.4. Comparison of the intermediates studied with different catalysts

Up to now, several catalysts have been tried without observing the activity of squaramide catalyst **XLVI**. In all the samples, however, a cyclohexene species (**108**) has been observed.

Now, a comparison of these species ^1H NMR spectra will be performed (Figure 5.8). In the first row, the isolated intermediate arising from catalyst **VI** NMR is shown. Next, reaction crude spectra acquired from reactions using other catalysts are also shown.

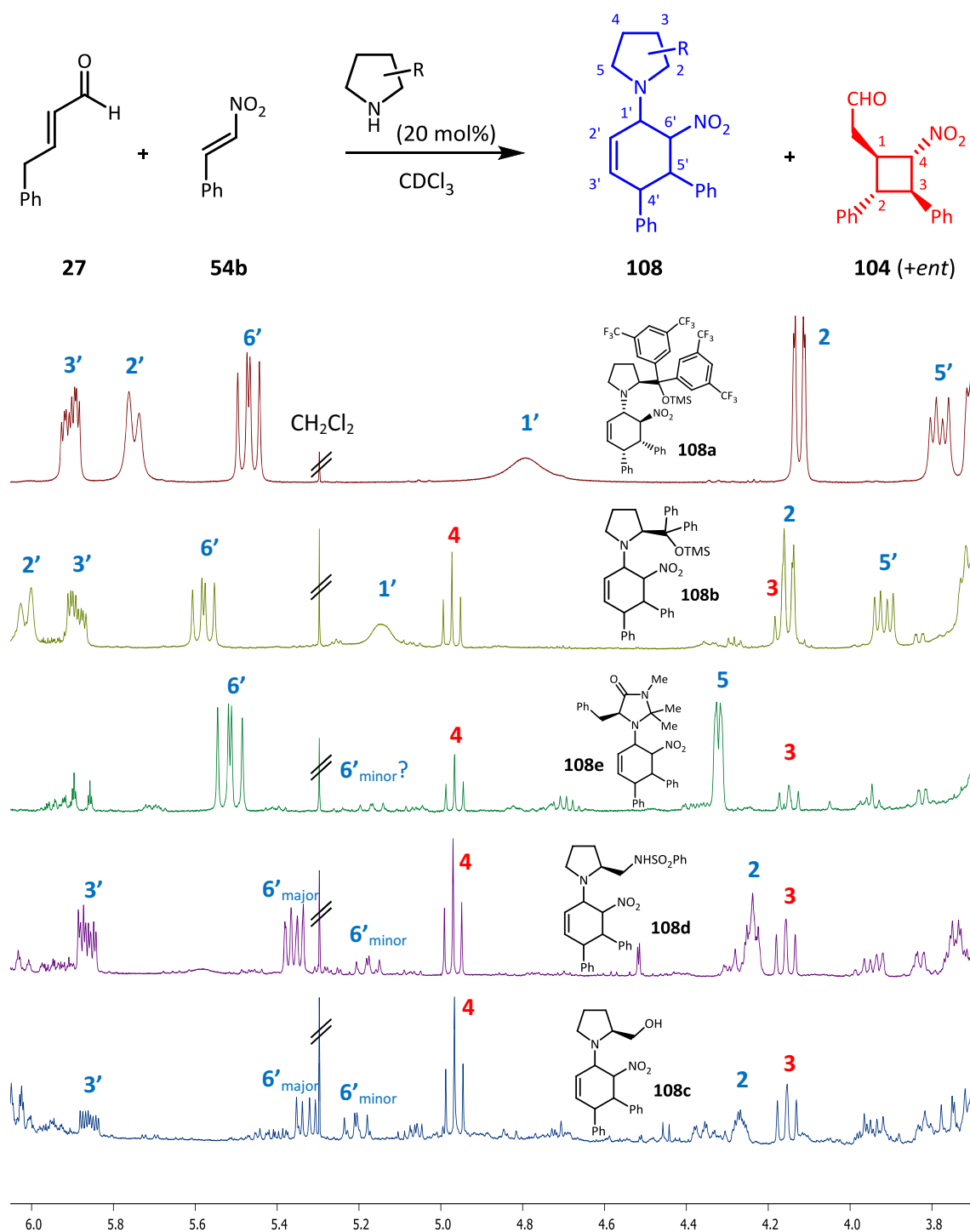


Figure 5.8. ^1H NMR comparison of intermediates

First of all, one can clearly observe a displacement in the **6'** proton, which appears from 5.35 ppm to 5.60 ppm. In the first three rows the NMR signal is slightly more displaced to the left (5.5-5.6 ppm) than in the other two cases (~5.35 ppm). This observation can be more easily examined in Table 5.7.

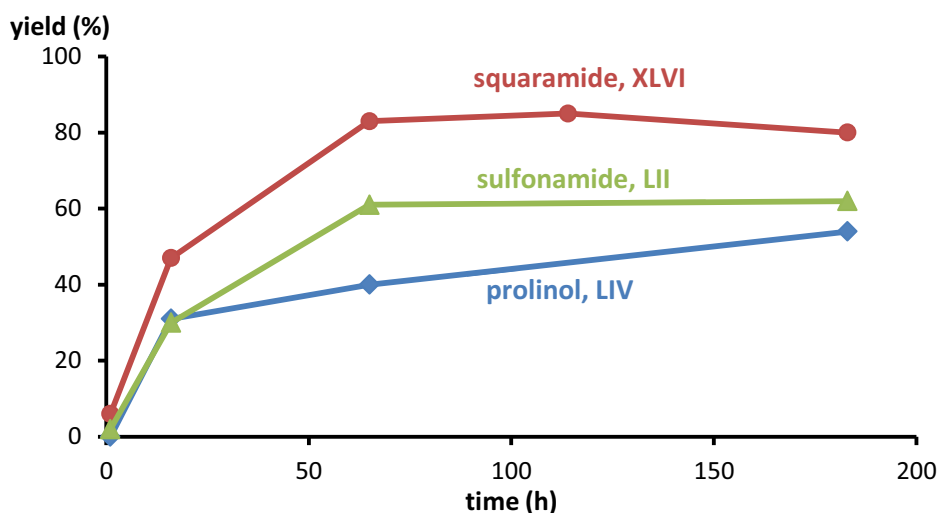
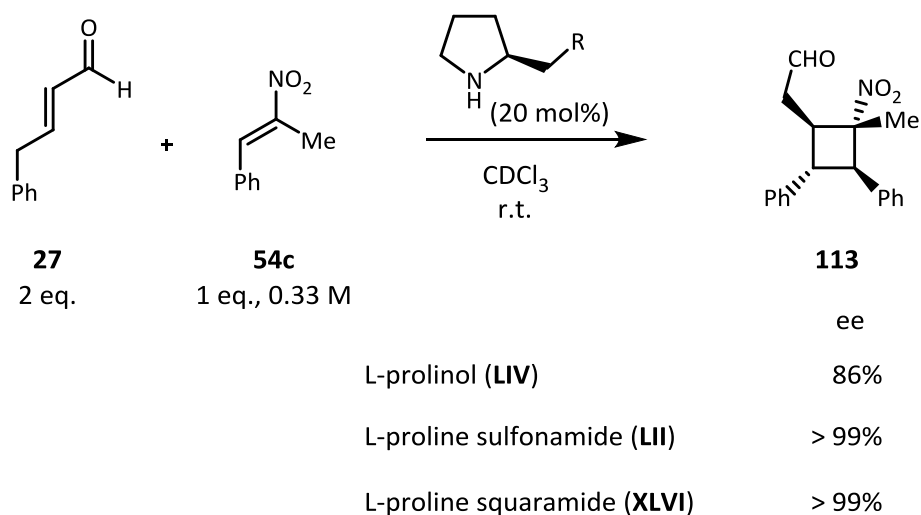
Table 5.7. ^1H NMR comparison of intermediates

Intermediate	6' δ (ppm)	6' J_1 (Hz)	6' J_2 (Hz)
108a	5.47	12.1	9.1
108b	5.58	12.3	9.1
108e	5.51	13.6	10.5
108d _{major}	5.36	11.9	5.8
108d _{minor}	5.18	12.5	10.0
108c _{major}	5.33	12.7	5.7
108c _{minor}	5.21	12.4	10.0

By looking at the coupling constants, two groups can be distinguished again. The first one is formed by intermediates **108a**, **108b** and **108e** originating from **VI**, **VII** and **IV** respectively (Hayashi-Jørgensen and MacMillan catalysts), which have coupling constants of 12.1-12.6 Hz and 9.1-10.5 Hz successively. On the other hand, the main intermediates **108d** and **108c** arising from proline sulfonamide (**LII**) and prolinol (**LIV**) have coupling constants of 11.9-12.7 Hz and 5.7-5.8 Hz respectively. These observations mean there is a clearly different situation in the minor coupling constant. This fact, together with the different ^1H NMR displacement and the different catalytic activity in both groups could mean that the main cyclohexene species in catalysts **VI**, **VII** and **IV** is a different diastereomer than the main species observed with prolinol (**LIV**) and proline sulfonamide (**LII**). We also know that intermediate coming from Hayashi-Jørgensen catalyst **VI** is an off-cycle species and this analysis points out that **VII** and **IV** probably give rise mainly to the same kind of **108** unproductive species. However, this cannot also be attributed to prolinol (**LIV**) and proline sulfonamide **LII**.

5.4.5. Reaction with an α -branched nitroalkene

We tested our fastest and most selective catalysts (L-prolinol (**LIV**) and L-proline sulfonamide **LII**) in the reaction with α -branched nitroalkene **54c** and compared the results with those obtained by the L-proline squaramide catalyst (**XLVI**) used by Jørgensen (Scheme 5.17).

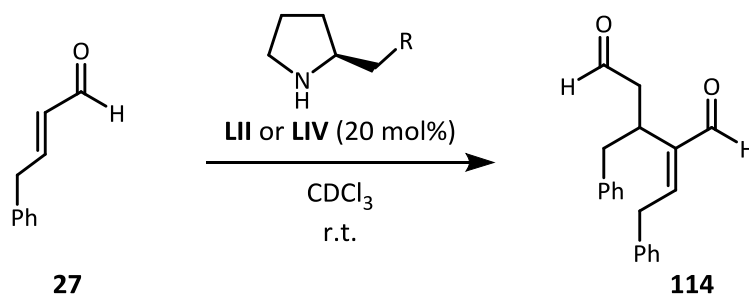


Scheme 5.17. Reaction with α -branched nitroalkene **54c**

In terms of selectivity, the outcome is similar to the previous product. When it comes to reactivity, prolinol (**LIV**) was slower than proline sulfonamide (**LII**) while squaramide catalyst (**XLVI**) was faster than both, but the difference is smaller than when unbranched nitroalkene **54b** was used. The reaction stopped after 65 hours when the squaramide catalyst **XLVI** was used. The same happened with sulfonamide catalyst **XLVI** but in 20% less yield. At this point

(Scheme 5.17, 3rd green triangle), reagents were still present but no more product **113** appeared. In the case of the squaramide catalyst (**XLVI**), aldehyde and nitroalkene were still detected by ¹H NMR, but in this experiment, the equilibrium may fix this maximum yield. This catalyst could be suffering less deactivation due to secondary undesired reactions, therefore allowing higher yields.

With longer reaction times, more aldehyde (**27**) is consumed with no more product being formed. When an aldehyde solution (**27**) with only prolinol (**LIV**) or proline sulfonamide (**LII**) was analyzed by ¹H NMR, new signals corresponding to other aldehydes were observed, increasing with time. One of the isolated substances (**114**) was identified as a Rauhut–Currier reaction product (Scheme 5.18).



Scheme 5.18. Rauhut–Currier reaction

This reaction did not take place with the squaramide catalyst **XLVI**. It is a more selective catalyst for the formal [2 + 2] cycloaddition.

We have seen that L-prolinol and L-proline sulfonamide are very selective catalysts for the cyclobutane (**104**) formation in spite of the apparent difference between the amide and the alcohol acidity. Having not been able to get further essential information from the reaction conditions when these catalysts were used, we went to the other side of the catalytic pathway.

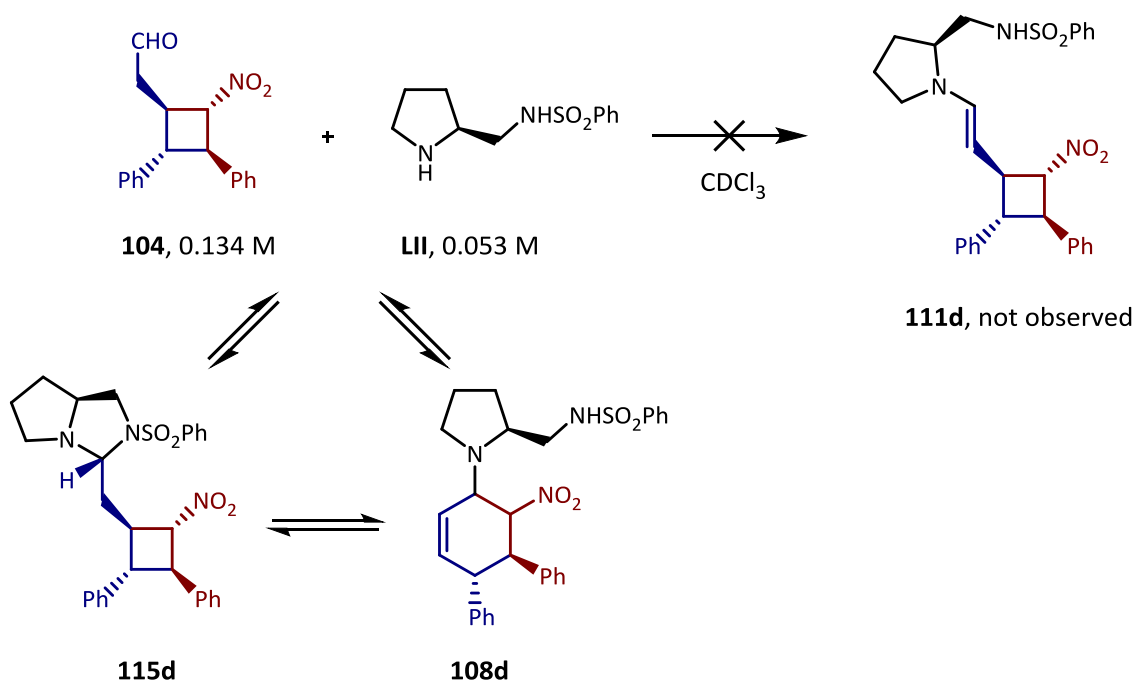
5.5. Product and catalyst interaction

In any catalytic system, when the final product is released, the catalyst must also be freed in order to be able to begin a new catalytic cycle by interacting with the remaining reagents. Depending on reagents, products and intermediate stabilities in addition to transformation

rates, only some of the catalyst-containing species may be detected (the catalyst resting states).

In the experiments described up to now, the species that may exist right before catalyst release have never been detected. However, in a back reaction starting from the reaction product we may be able to explore this particular intermediate. These conditions can be forced by directly mixing the catalyst with **104** in the reaction conditions. We cannot be sure that a catalytic intermediate is formed. These species could be energetically too high and, therefore, would not be observable (thermodynamically not observable), or the barrier that leads to it could be too large to overcome (kinetically not observable).

To perform this experiment, we prepared enantiomerically pure adduct **104** by using Jørgensen's conditions. Then, to a reaction product solution we added a catalyst solution. When L-proline sulfonamide **LII** was mixed with the reaction product **104**, a new set of signals appeared (Scheme 5.19).



Scheme 5.19. Product–catalyst interaction

Enamine formation between pyrrolidine catalysts and carbonyl compounds is well known and the equilibrium is displaced to favor the enamine.^[158] In our case, as represented in Scheme

5.19, neither enamine **111d** formation nor remaining free catalyst **LII** were observed by NMR. Furthermore, the new species (**115d**+**108d**) had a proportion with respect to the aldehyde **104** equal to the entire reagents proportion. This means the equilibrium is displaced to the right (Scheme 5.19, structures below) towards two compounds, where one of them (**108d**) had the same set of signals than a cyclohexene (Figure 5.9).

On the contrary, after mixing pure cyclobutane **104** (prepared with Jørgensen's squaramide catalyst **XLVI**) with sulfonamide catalyst (**LII**), a careful examination of the spectra showed a new triplet (4.74 ppm, corresponding to the proton in the alpha position to the nitro group) with the same coupling constants but differing in displacement, next to the cyclobutane known signal (4.92 ppm, same proton). If another diastereomer was obtained, different coupling constants would be observable, meaning that no isomerization is taking place, but only a chemical displacement due to a change in chemical environment. As enamine signals are not observable in the expected range (4.5-6.5 ppm), which is very clean, this signal probably is due to an imidazolidine formation (**115d**). Equivalent species are well known in enamine catalysis with L-proline (**III**).^[42b]

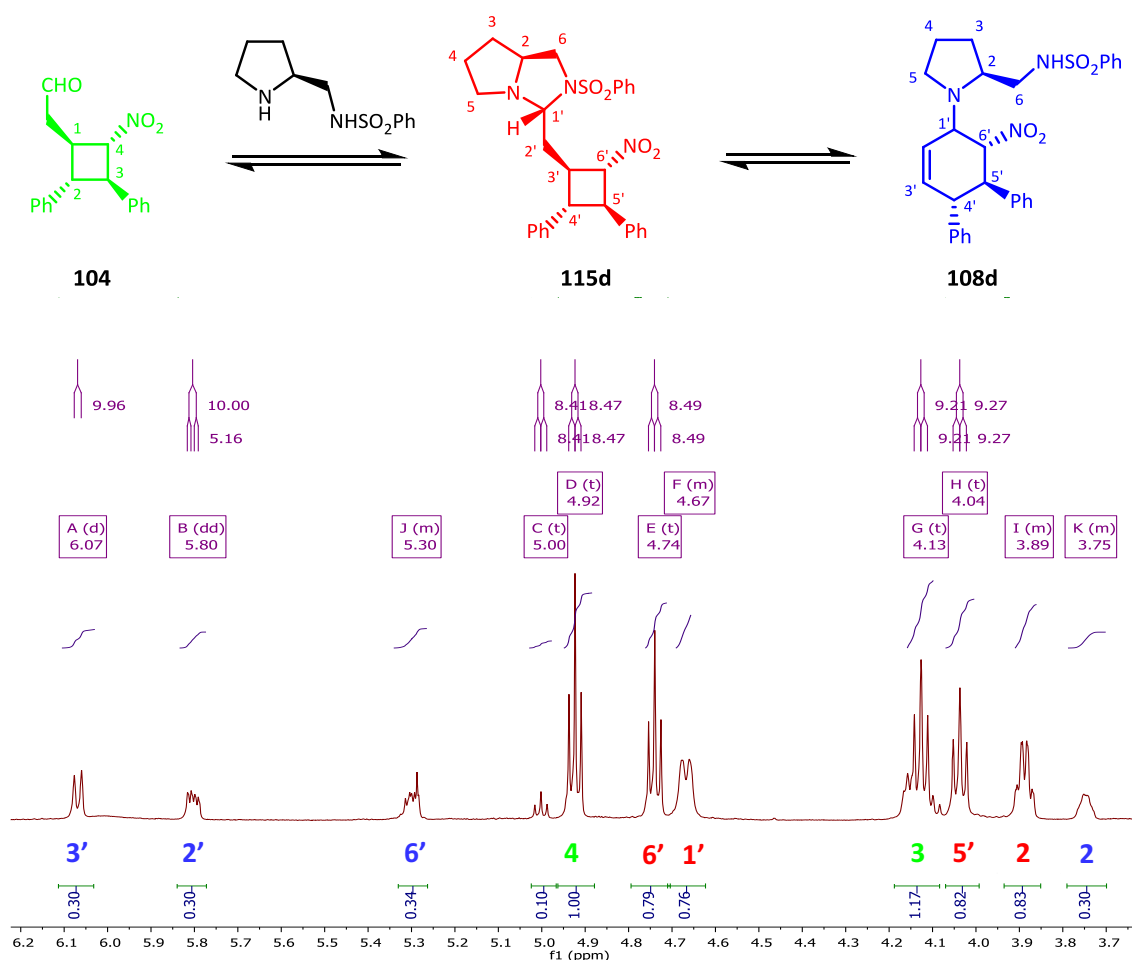


Figure 5.9. ¹H NMR analysis of the catalyst **LII**+product **104** interaction

Additionally, the interconversion between the two species (**115d** and **108d**) was particularly studied at different times. When the catalyst and the product were mixed in solution, and ^1H NMR was recorded as soon as possible, it was determined that all the catalyst was present in the imidazolidine form **115d**. After 4 hours, a small set of signals belonging to the cyclohexene **108d** was observable, and 16 hours after the reaction start, almost only cyclohexene was observable (Figure 5.10).

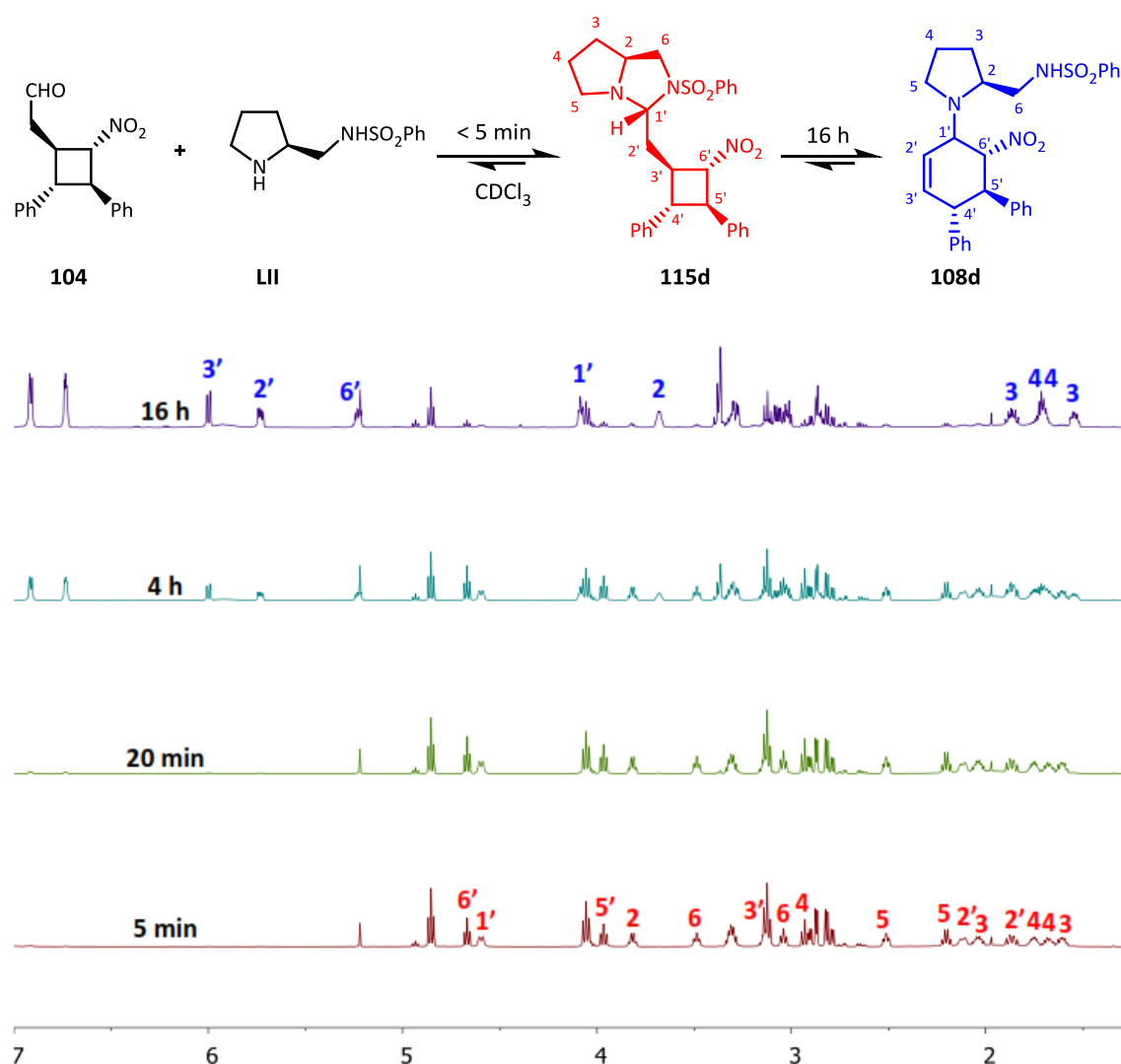


Figure 5.10. Evolution of species in the back reaction with catalyst **LII**

The same experiment was also performed but using L-prolinol (**LIV**). In this case, the interconversion was much faster, and already in the first ^1H NMR analysis, a mixture of both intermediates was detected, while after 23 minutes only the cyclohexene (**108c**) was

observable (Figure 5.11). In order to avoid the conversion to the cyclohexene **108c** and to be able to detect the oxazolidine **115c**, the reagents had to be mixed at $-56\text{ }^{\circ}\text{C}$ where we studied the resulting solution at the same temperature.

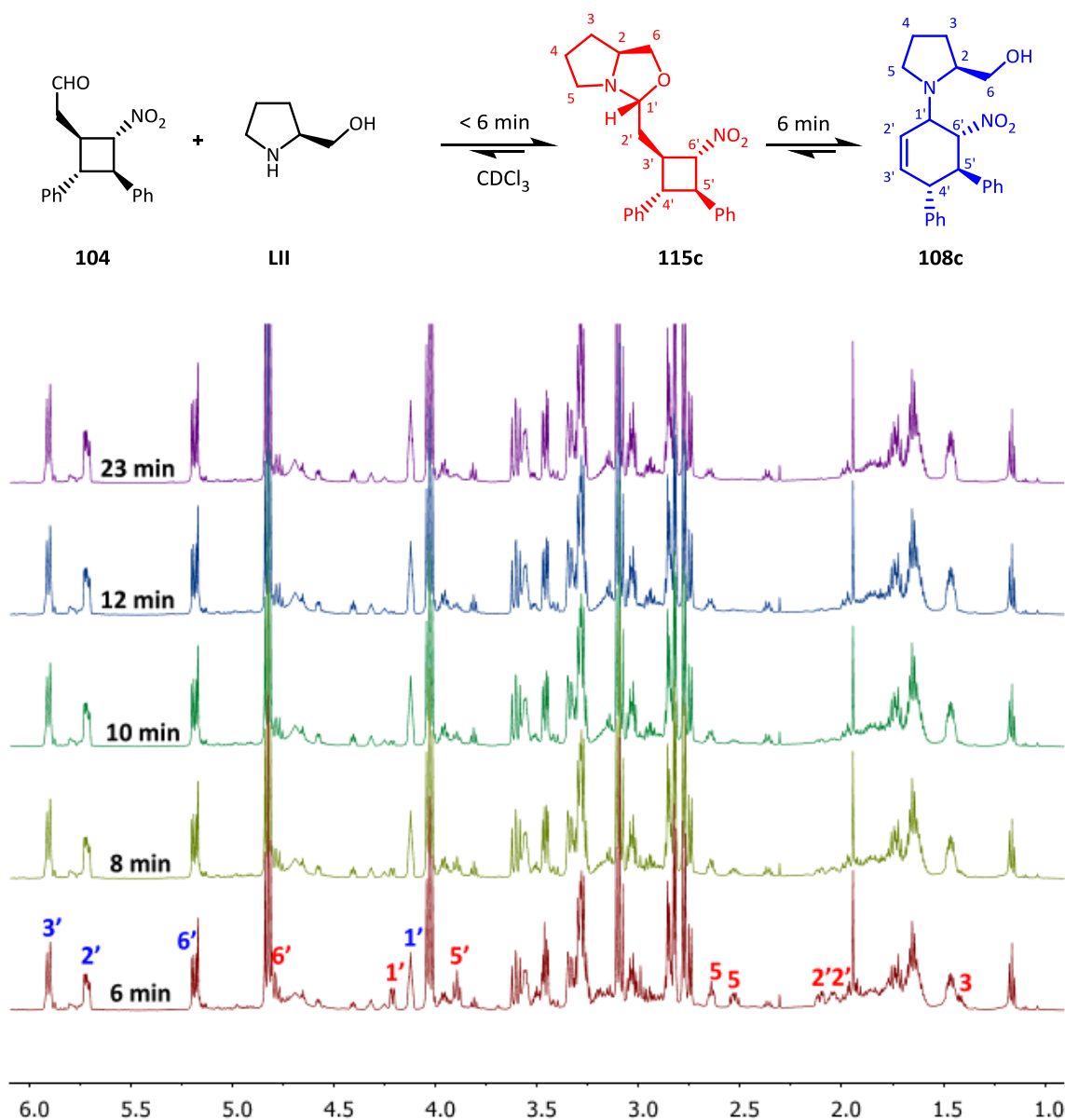


Figure 5.11. Evolution of species in the back reaction with catalyst **LIV**

Finally, we repeated the same experiment with the squaramide catalyst **XLVI**. This time, only cyclohexene formation was observed in less than 5 minutes, probably due to the faster interchange.

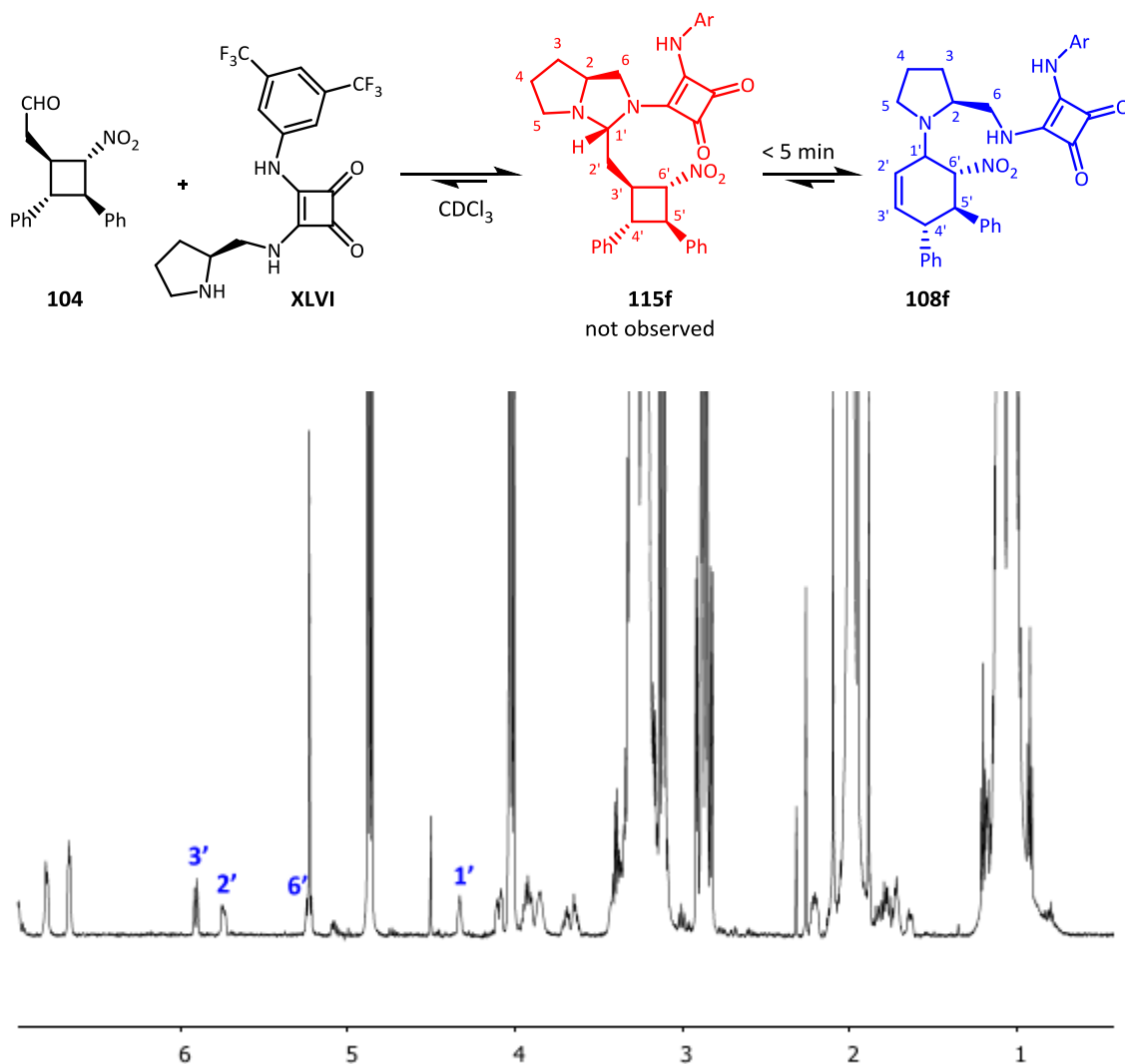
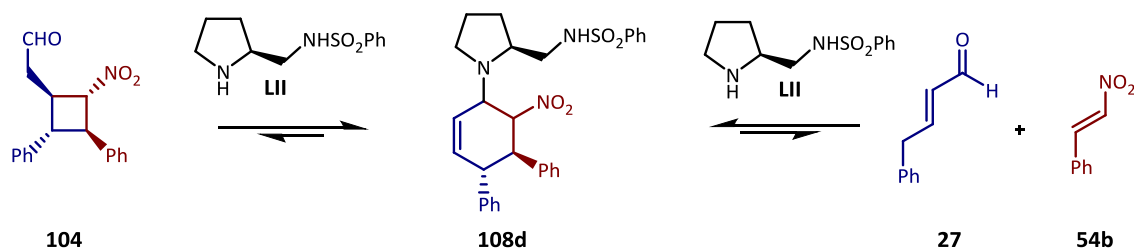


Figure 5.12. Evolution of species in the back reaction with **XLVI**

Comparing the three experiments, a rate progression is clear, the sulfonamide catalyst **LII** being the slowest one and the squaramide catalyst **XLVI** the fastest one, with prolinol (**LIV**) in the middle. This is the same tendency observed in the reaction progress, where the squaramide catalyst may be able to make the intermediates interconversion faster.

In order to determine whether we were detecting the same cyclohexene **108d** that was observed during the reaction course or an isomer, two solutions were prepared (Scheme 5.20). The first one was set up by the method described in Scheme 5.19 starting from product **104** and the catalyst (**LII**), while the second one was simply a habitual reaction crude solution. After mixing, the resulting combined solution was analyzed by ^1H NMR. Apparently, both solutions signals are the same, as no overlapping between the cyclohexene signals was visible. However, it is possible that after mixing one solution with another, fast isomerization leads the back

reaction cyclohexene to the catalyst+reagents cyclohexene (the lowest in energy in the catalytic cycle). This is a likely possibility because all the reaction steps must be reversible, but if we compare both solutions ^1H NMR spectra before mixing them, they still look really similar.



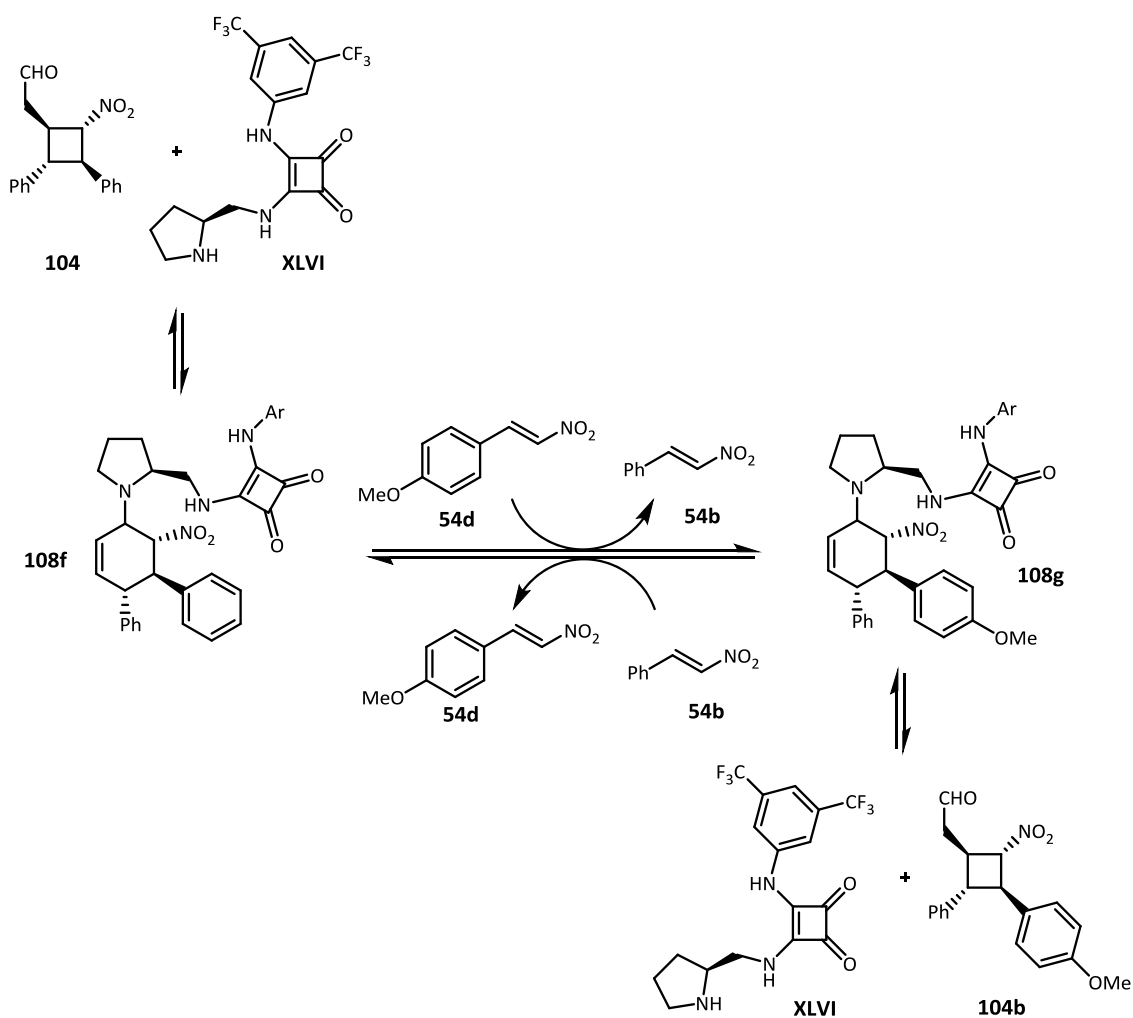
Scheme 5.20. Comparing the cyclohexene species **108d**

In any event, this means there is a direct pathway from the reaction product to a cyclohexene intermediate even if a different isomer could be formed in thermodynamic equilibrium conditions.

5.6. Study of the intermediates exchange

In order to study the reversibility of the cyclohexene and product formation, we prepared intermediate **108f** in the backwards reaction, starting from the cyclobutane **104** as in Figure 5.12. When all the catalyst was dissolved, *p*-methoxynitrostyrene (**54d**) was added to the solution and, already in the first analysis, a cyclohexene having the *p*-methoxyphenyl substituent was detectable (**108g**). The interchange between both species was observed with the corresponding formation of nitrostyrene (**54b**) and the cyclobutane adduct arising from *p*-methoxynitrostyrene. Therefore, they are connected through reversible reactions (Scheme 5.21). After 200 minutes, equilibrium between species was reached (Figure 5.13).

This experiment illustrates that the intermediate detected in the backwards reaction is in fact the same cyclohexene that acts as catalyst resting state in the usual sense of the reaction, because this equilibrium is making available aldehyde **27**, which is necessary in order to generate the new cyclohexene species **108g** and product **104b**.



Scheme 5.21. Reversible reactions leading to intermediate and product exchange

% 108g/(108g+108f)

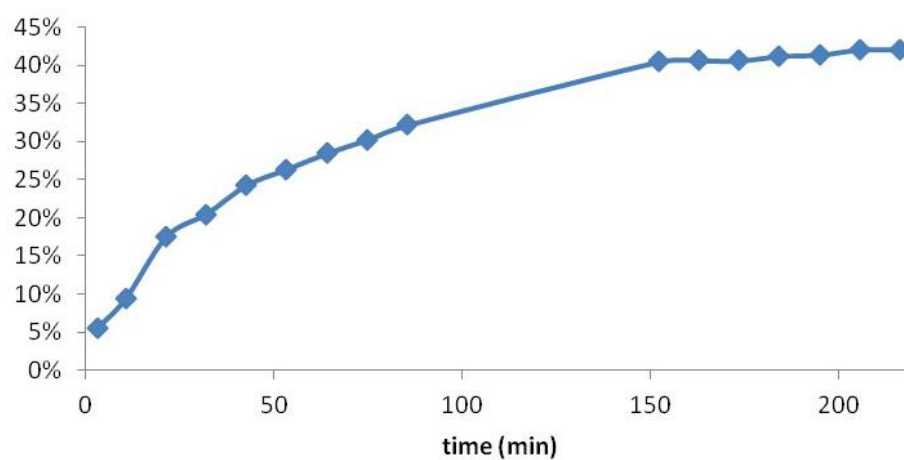


Figure 5.13. Intermediate exchange

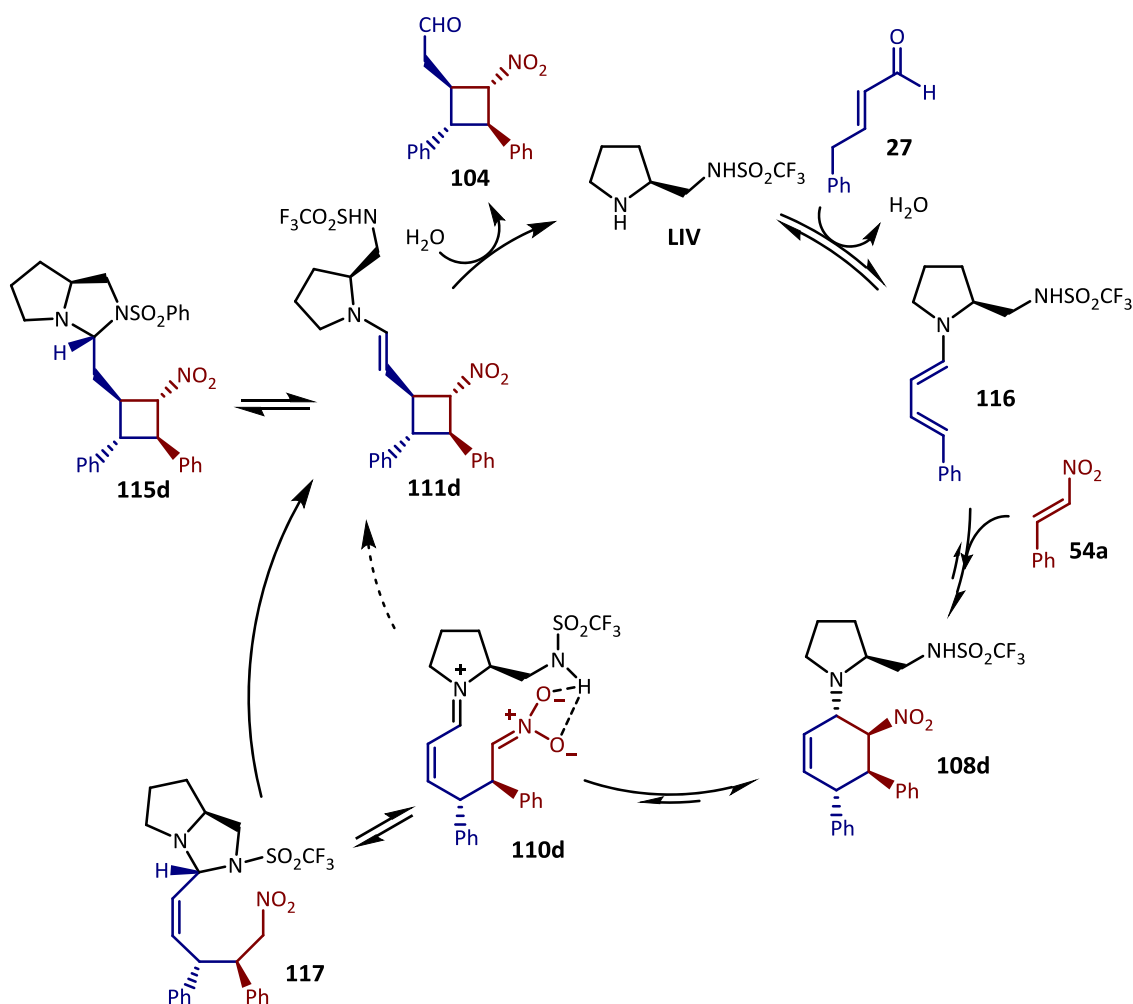
5.7. Reaction mechanism proposal

There have been a set of key experimental observations in the reaction outcome that may be related to mechanistic details and could help us to build a mechanism proposal.

- A cyclohexene product was isolated, identified and characterized when reagents for the [2 + 2] cycloaddition were mixed and a catalyst based on steric repulsion was added (Scheme 5.8, 5.9, catalysts **VI** and **VII**). It could be either an off-cycle or an in-cycle catalytic species, but the main isomer isolated from catalyst **VI** (**108a**) was clearly an unproductive one because it did not have the same relative configuration as in the final product **104** (Figure 5.5). A minor isomer was observed and this could be the productive intermediate leading to the final product.
- When prolinol, sulfonamide or squaramide catalysts were used (**LIV**, **LII**, **XLVI**), a (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*) configuration was obtained in the final cyclobutane adduct **104**. Conversely, when catalysts based on steric repulsions were used, the inverse (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*) configuration was accessed. This same configuration (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*) was also observed by Vicario and co-workers (Scheme 5.6, Figure 5.4), albeit their reagent (**105**) may be enforcing a different scenario.
- When Hayashi-Jørgensen catalyst was used (**VII**), enantioselectivities were always low or moderate, probably due to a pathways competition (Table 5.2).
- The use of an external squaramide (**XLVII**) with Hayashi-Jørgensen catalyst **VII** (Table 5.2) favored the same enantiomer formation that is achieved with Jørgensen's squaramide catalyst **XLVI**, opposite to the configuration delivered by catalyst **VII** alone. This difference could be due to one of the cyclohexenes reactivity increase (Scheme 5.11).
- We did not observe a reverse of selectivity by the use of thiourea (**X**) or acetic acid as additives in the catalysis by the bulky catalyst **VII**. The squaramide may play a different role. The use of an internal H-bonding thiourea as catalyst was present in Jørgensen and co-workers' publication but the enantioselectivity was not reported.
- When catalysts bearing a nucleophilic position such as prolinol (**LIV**) or proline sulfonamide **LII** were used, very good enantioselectivities were obtained, despite the fact that prolinol is not an excellent H-bonding activator. The role of the nucleophile may be of importance in the catalytic cycle.

- Independently to the used catalyst, a total regio- and diastereoselectivity is obtained. Therefore, the possible nitronate attack is not related to its stabilization or attack direction by H-bonding.
- When reaction product **104** and catalyst were mixed in solution, a cyclohexene could be observed. Therefore, a pathway between the product and the cyclohexene exists. This means the reaction is easily reversible.

With this information in mind, a catalytic cycle is proposed. L-proline sulfonamide (**LII**) is used because it has been the most studied catalyst (Scheme 5.22).



Scheme 5.22. Mechanistic proposal

The reaction would begin with the dienamine formation (**116**). From all possible dienamines, the (*E,s-cis,E*) one is probably the most reactive in front of dienophiles, as the calculations by Jørgensen's group had demonstrated.^[27] The [4 + 2] cycloaddition product (**108d**) is energetically stable and it is observable by ¹H NMR. This cyclohexene intermediate could tautomerize to the nitronate–iminium species **110d**, which may be stabilized when H-bonding positions are available in the catalyst, and could be in equilibrium with imidazolidine **117** if the catalyst has a nucleophilic position that is able to attack the iminium. If this intermediate (**117**) exists, a pathway leading to enamine **111d** would be possible through a S_N2' reaction. Enamine **111d** is probably in equilibrium with imidazolidine **115d**, as observed by ¹H NMR in the back reaction. Finally, enamine **111d** would easily hydrolyze to the cyclobutane product **104** and regenerate the catalyst (**LIV**).

On the other hand, nitronate–iminium intermediate **110d** could directly undergo an intramolecular Michael addition (dashed arrow) in order to generate the enamine cyclobutane **111d**, but this would not explain the high selectivity obtained with the use of L-prolinol (**LIV**) as catalyst. The role of the substituent in the pyrrolidine ring, either a squaramide (in **XLVI**) or a moderate H-bonding donor, cannot be the nitroalkene activation of the [4 + 2] cycloaddition step but a simple steric repulsive interaction. Later in the mechanism, free nucleophilic heteroatoms in the catalyst external chain can play a very different role, allowing the S_N2' reaction step.

Jørgensen's squaramide catalyst (**XLVI**) has two nitrogen atoms, being the closest to the iminium more electron-rich. Consequently, it is more nucleophilic, and willing to form an imidazolidine (**117f**), while the other nitrogen is attached to an electron-withdrawing group and could easily stabilize the nitronate group by H-bonding (Figure 5.14, A). Supposing a *Z* configuration in the alkene double bond, all the groups in a transition state would easily achieve the relative *trans* position observed in the product. However, in order to access this transition state, the required conformation has the nitro group far from the squaramide moiety and no H-bonding stabilization would be occurring (Figure 5.14, B).

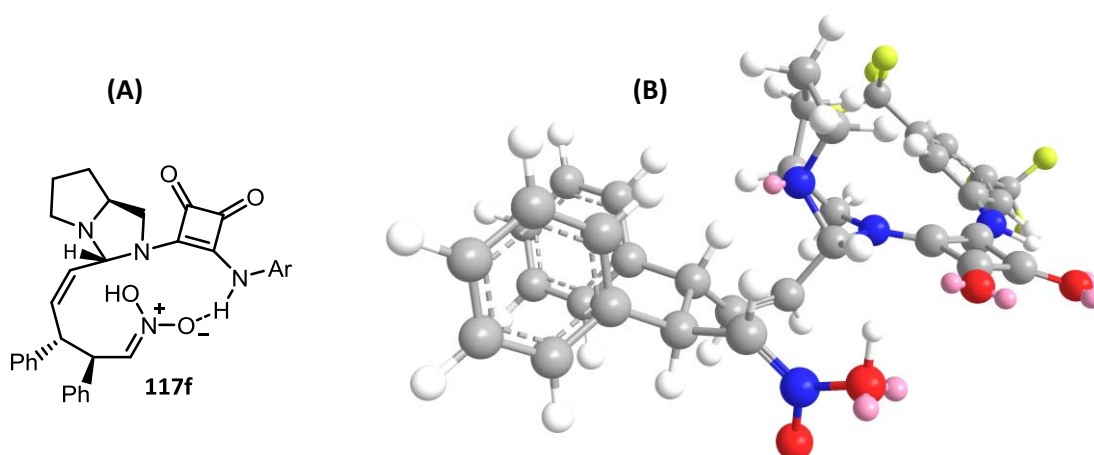
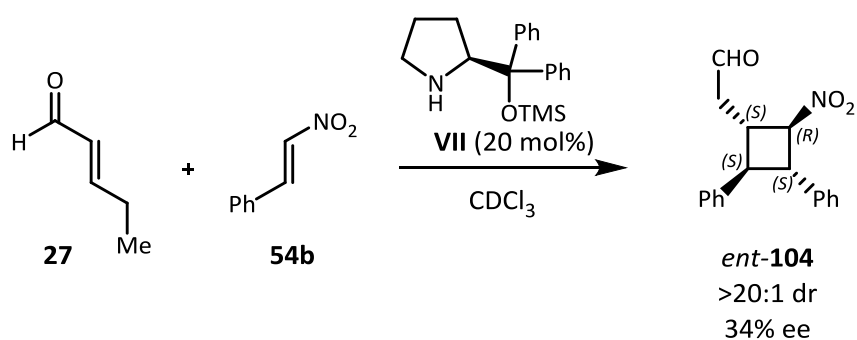


Figure 5.14. A possible acinitro–imidazolidine intermediate species

This reactivity could explain the high selectivity observed in the reaction because it takes place in a concerted fashion and in **117f** there are two stereocenters vicinal to the reactive electrophilic position that are in place in order to induce a controlled selectivity. It also would explain the high selectivity observed when an unhindered and weaker H-bonding donor catalyst such as L-prolinol (**LIV**) was used, which alternatively is able to establish equilibria leading to the oxazolidine formation previous to the selective S_N2' step.

5.7.1. Inversion of configuration with a bulky catalyst

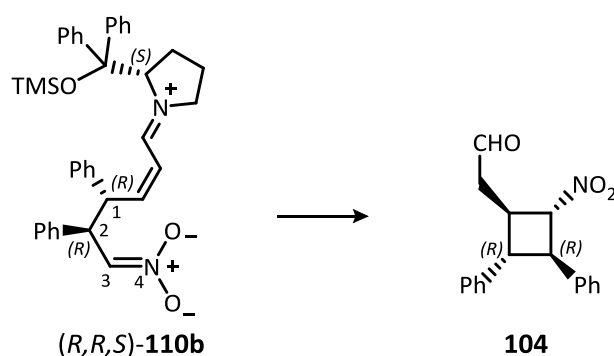


Scheme 5.23. Main enantiomer obtained with **VII**

As we have seen, a bulky catalyst such as **VII** preferentially leads to a cyclobutane with an (*S,S*) configuration (**ent-104**) in the centers that have a phenyl substituent (Scheme 5.23). In this section, this behavior is rationalized with the proposal from Scheme 5.22. In the case of a bulky

catalyst, a Michael attack is the only possible pathway. In order to finish having all the vicinal substituents in relative *trans* position, the intramolecular attack of the acinitro enol to the iminium α,β -unsaturated bond must be when this group is both *anti* to the vicinal phenyl and the unsaturated bond. If we build a model for the intermediate, we can see if it is possible to achieve this reactive position.

Supposing the case of a pathway leading to the product with a (*R,R*) configuration in the phenyl carbons (**104**), which is the minor enantiomer obtained with catalyst **VII**, the intermediate (**110b**) must have this same configuration (Scheme 5.24).



Scheme 5.24. Pathway leading to (*R,R*)-product

Using the most stable intermediate conformation obtained with a simple MM2 force field calculation, we analyzed the dihedral rotation for atoms C-C-C-N (1-2-3-4) with the same method, optimizing each angle variation (Figure 5.15) where no structures leading to the required *trans* position for all the substituents were found (Figure 5.16).

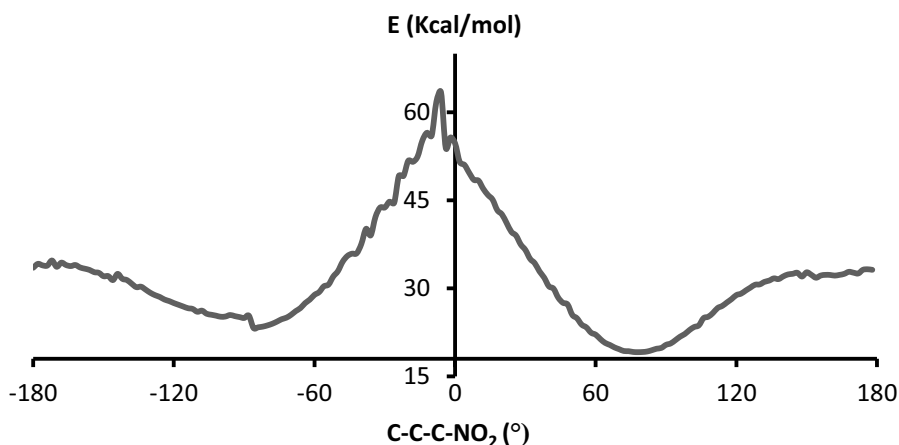


Figure 5.15. Conformation analysis of the C1-C2-C3-N4 dihedral rotation in intermediate (*R,R,S*)-**110b**

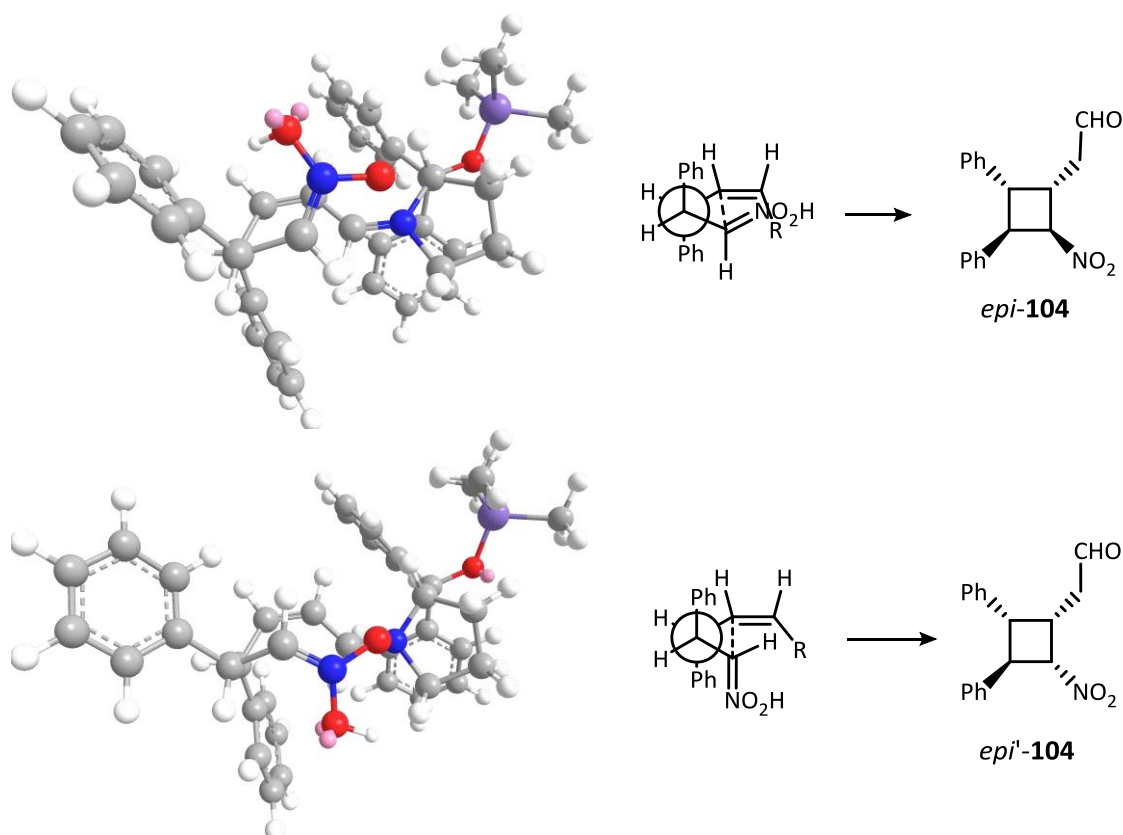
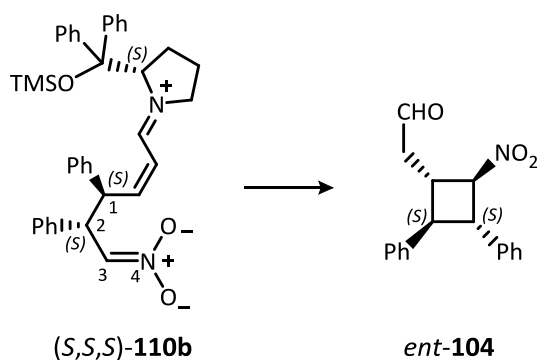


Figure 5.16. Unproductive conformations at -180° and -20° dihedrals

On the contrary, the major enantiomer obtained in the reaction with Hayashi–Jørgensen catalyst **VII**, both in Vicario's product and by us had an (*S,S*) configuration in the phenyl carbons (*ent*-104). In the event of a pathway leading to this enantiomer, the intermediate **110b** must have this same (*S,S*) configuration (Scheme 5.25).



Scheme 5.25. Productive pathway leading to the (*S,S*)-product

The same process was repeated for this intermediate. This time, when the optimized **110b** conformers arising from the dihedral rotation were analyzed (Figure 5.17), an easily accessible energy minimum was found at 85°, which could be a transition state leading to the required *anti* position for all the substituents (Figure 5.18).

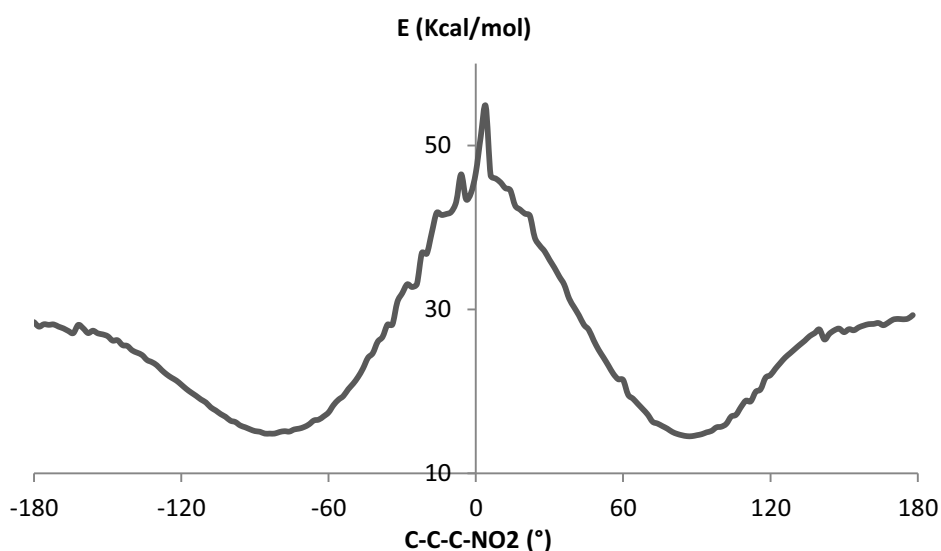


Figure 5.17. Conformation analysis of the C1-C2-C3-N4 dihedral rotation in intermediate (*S,S,S*)-**110b**

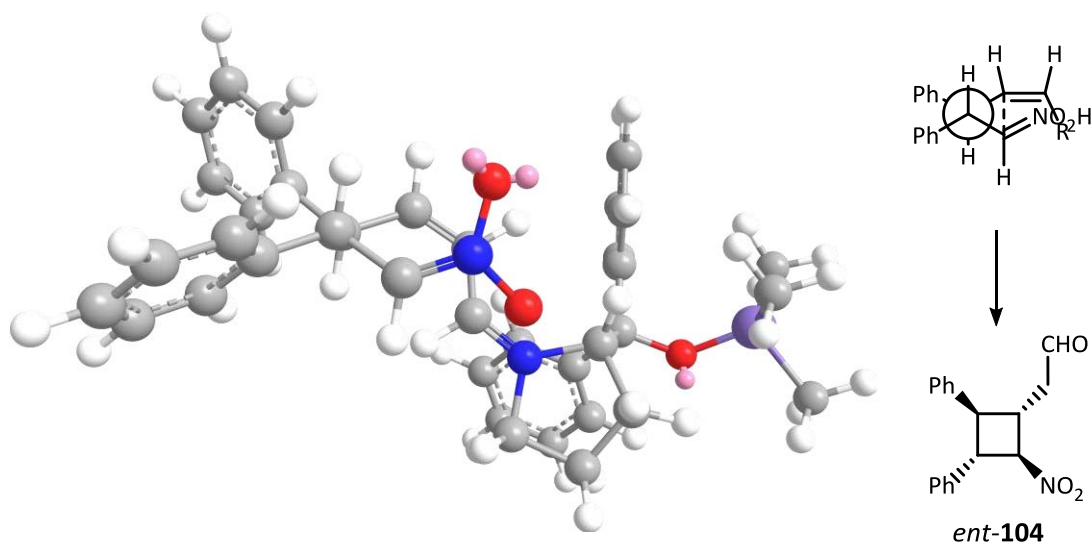


Figure 5.18. Reactive conformation at 85° dihedral leading to the product

It is remarkable that according to these calculations there are at least 5 Kcal/mol between the relative minimum found at 85° dihedral in Figure 5.17 leading to the (S,S)-**104** configuration and the unproductive minimums at -90° and 75° dihedrals from Figure 5.15. In order to get a better picture of this possible pathway, more robust calculations are necessary along with other possible pathways modeling.

5.8. Conclusions

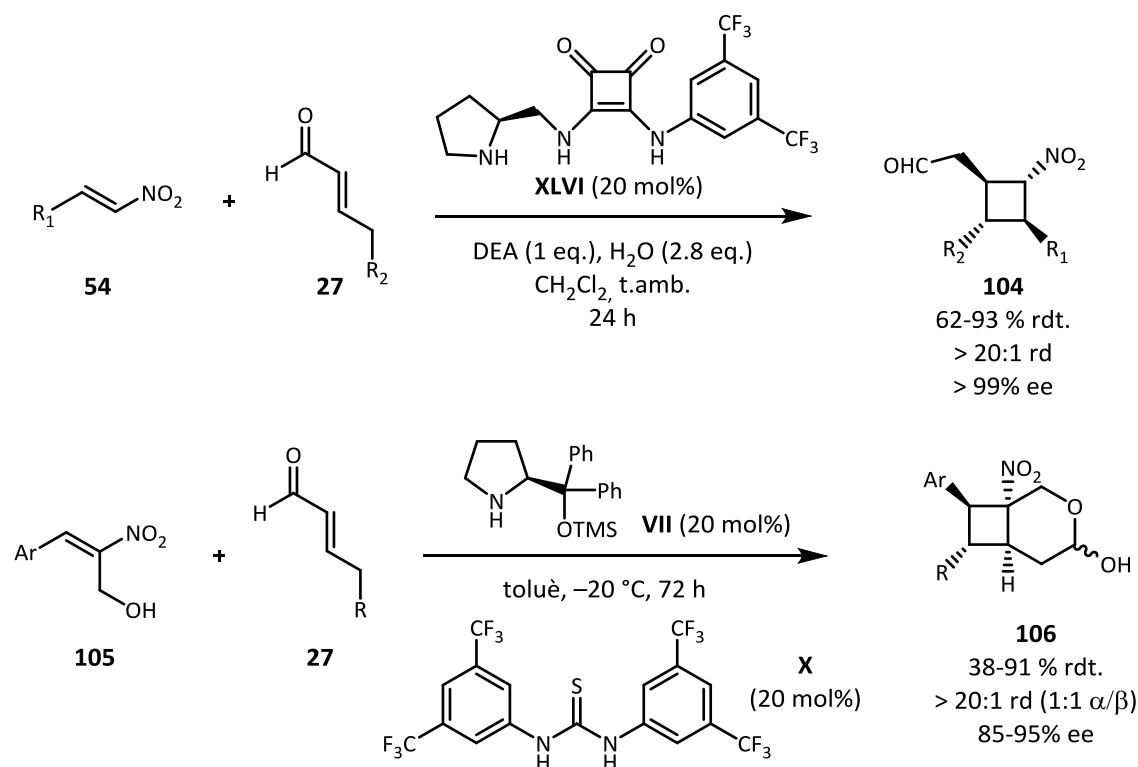
- A clear differentiation between bulky catalysts (such as **VII**) and catalysts bearing a nucleophilic position (such as proline sulfonamide **LII** or prolinol, **LIV**) is assumed since they induce the opposite sense of enantioselectivity.
- A similar species for both type of catalysts was found, leaving aside relative configuration, which is a cyclohexene arising from a [4 + 2] cycloaddition between the *cis* dienamine and the nitroalkene.
- An unproductive parasitic species was found and isolated when catalysts based on steric repulsions were used.
- A back reaction from the product to the cyclohexene intermediate led to the same compound that was observed as catalyst resting state in the forward reaction, thus remarking the reaction is easily reversible.
- Good selectivities with the same sense of enantioinduction have been found with simpler catalysts such as L-prolinol (**LIV**), which is much worse H-bonding donor than Jørgensen's squaramide catalyst (**XLVI**).
- A mechanism has been proposed, including a S_N2' step. Despite the lack of solid evidence for this pathway, it would explain the high selectivity observed in the reaction with several catalysts.
- With the knowledge acquired from the reaction mechanism studies, to date we have been unable to get a similar reactivity and selectivity with a simpler catalyst than squaramide (**XLVI**).

- A model for a bulky catalyst pathway has been proposed. It justifies the observed absolute configuration, which originates from the intermediate inability to access the required *trans* stereochemistry for **104**.
- This pathway shares the initial steps, up to cyclohexene formation, with the mechanism proposed for nucleophilic catalysts. The different reactivity in the cyclohexene and the following intermediates is what seems to be originating a divergence or bifurcation depending on the catalyst structure and its interactions.

5.9. Resum en català

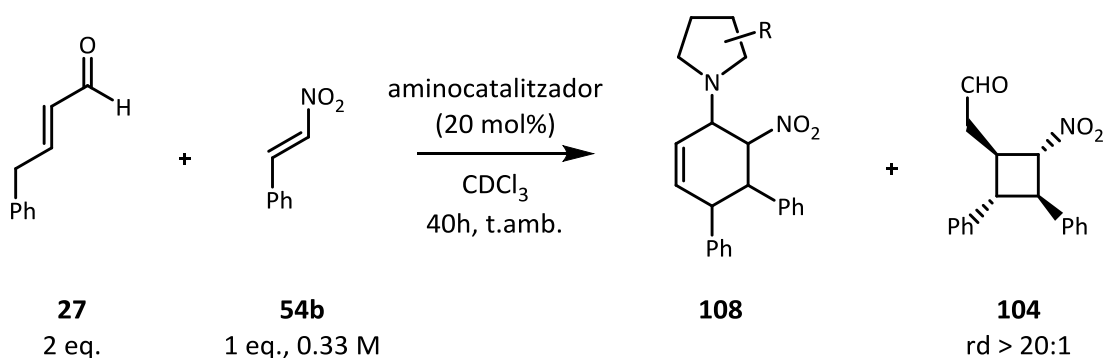
En aquest capítol s'ha descrit la reacció entre nitroalquens i aldehids α,β -insaturats amb catalisi per dienamina. Aquest tipus de reactivitat es dona entre enals amb una grup metilè a la posició γ , que esdevé nucleòfila, i va ser desenvolupada per Jørgensen i col·laboradors l'any 2006 en la reacció entre enals i diazo compostos.

L'any 2012, el mateix grup va descriure la reacció que s'estudia en aquest capítol, que va donar accés a ciclobutans amb quatre centres estereogènics i amb l'estereoquímica totalment controlada. El catalitzador de la reacció constava d'una pirrolidina amb un substituent esquaramida, i els autors van proposar que la reacció tenia lloc per un combinació de catàlisi per dienamina i activació del nitroalquè mitjançant enllaços d'hidrogen. El mateix any, Vicario *et al.* van descriure la mateixa reacció però emprant nitroalquens amb un grup alcohòlic en posició α al nitro, i utilitzant el catalitzador de Hayashi-Jørgensen en combinació amb una tiourea. La configuració absoluta dels productes va ser oposada a l'obtinguda per Jørgensen.



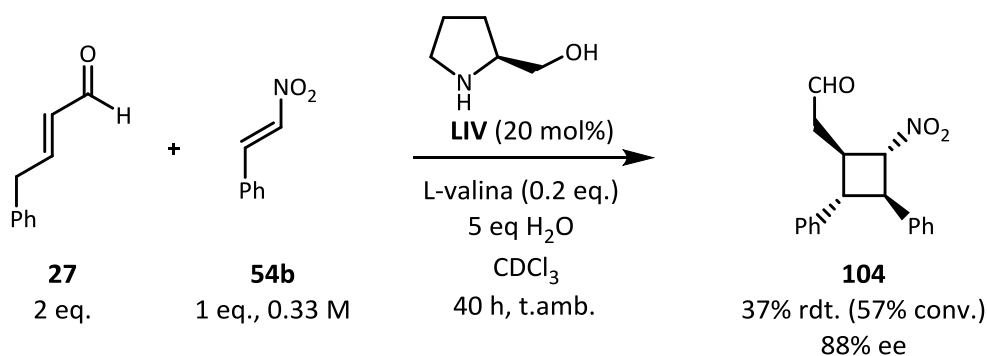
En el nostre cas, realitzant la reacció de Jørgensen amb diversos catalitzadors i estudiant els crús de reacció per 1H RMN, es va observar que en estat estacionari, l'estat de repòs del catalitzador era un ciclohexè format per la reacció de cicloadició [4 + 2] entre la dienamina i el nitroalquè, un tipus de reactivitat que ja s'havia associat a les reaccions entre dienamines i

dienòfils. Els resultats es van dividir segons el tipus de catalitzador emprat. Aquells que actuaven mitjançant repulsions estèriques entre intermedis i reactius van proporcionar baixos rendiments i selectivitats, mentre que aquells que contenien un grup lleugerament àcid però també amb la capacitat d'actuar nucleòfilament van proporcionar millors resultats, tot i que sense arribar a l'activitat de l'esquaramida de Jørgensen. A més, els dos grups de catalitzadors van conduir majoritàriament a l'enantiòmer oposat.



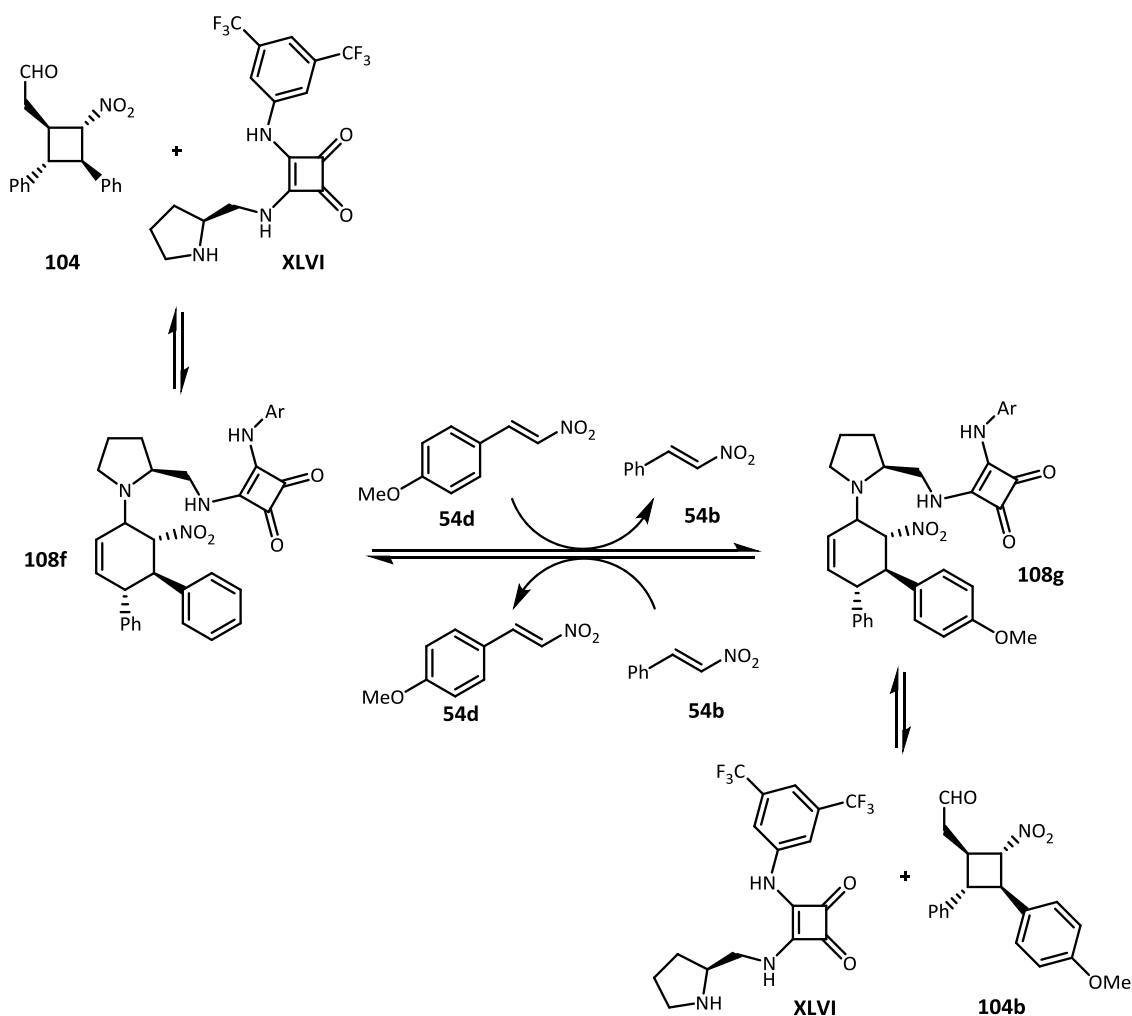
Entrada	Catalitzador		rdt. 108	rdt. 104	ee 104
1		VII	20%	8%	-34%
2		LII	17%	6%	98%
3		LIV	19%	12%	90%

Es va fer una cerca de condicions de reacció per tal d'obtenir els millors resultats possibles, però cap dels catalitzadors emprats va assolir l'activitat i selectivitat del catalitzador amb esquaramida de Jørgensen. L'activitat més alta trobada es mostra a continuació.

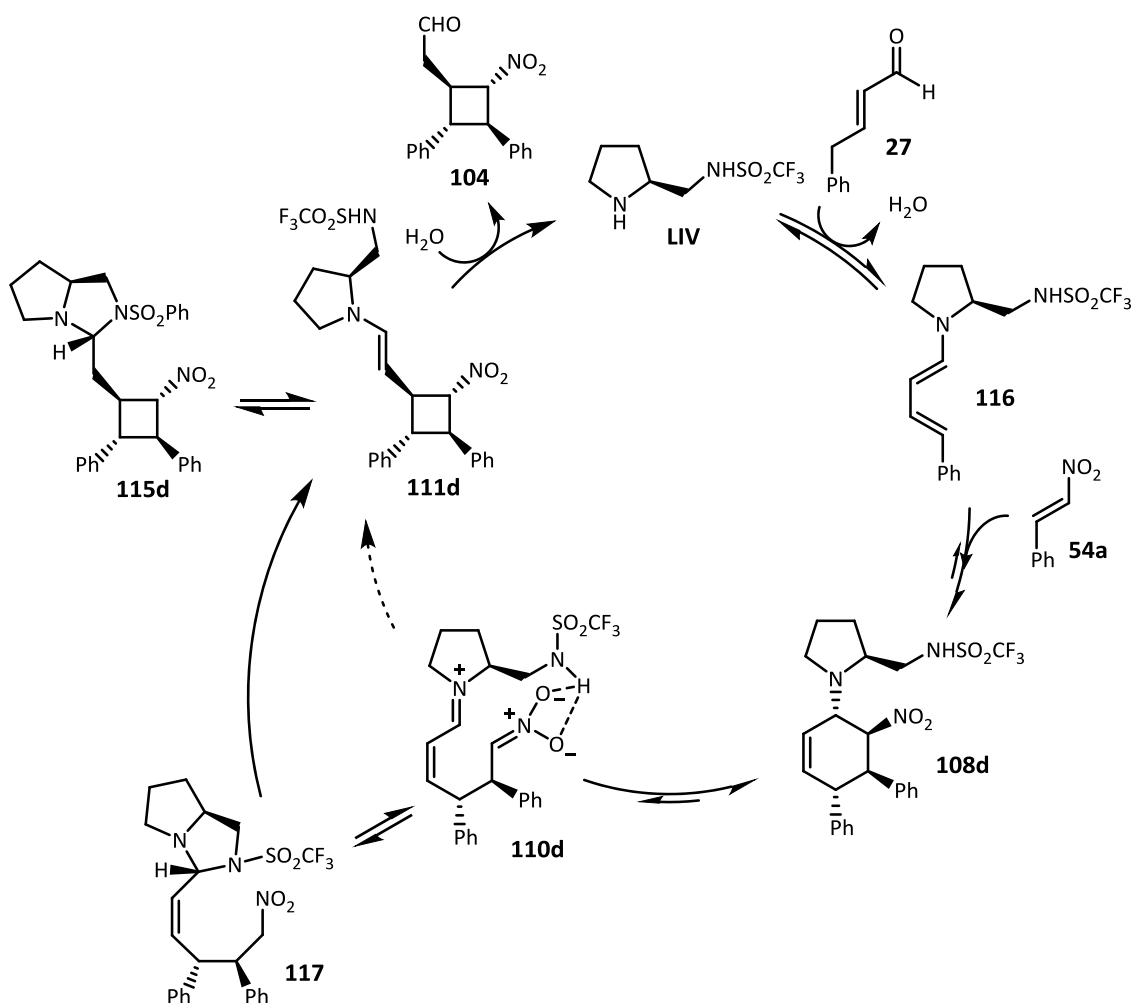


En estudiar la reacció a la inversa, és a dir, mesclant el producte de reacció amb el catalitzador, es va obtenir un intermediari ciclohexè, com en la reacció directa. A més, els catalitzadors nucleòfils van donar lloc en primera instància a un intermediari del tipus oxazolidina o imidazolidina, que després va evolucionar a l'intermediari ciclohexè. La relació entre les velocitats d'intercanvi va ser directament proporcional a les velocitats de reacció que s'havien observat pels diferents catalitzadors.

Els experiments van mostrar que en la reacció inversa s'obtenia el mateix ciclohexè que en la versió dels reactius. A més, l'intermediari preparat a partir dels productes, tot i ser l'espècie més estable del catalitzador en la reacció, permetia l'accés als reactius, ja que en afegir una nitroalquè diferent al que havia format el producte de reacció i el ciclohexè, s'obtenia un equilibri entre les espècies resultants.



Això ens va portar a proposar un nou mecanisme de reacció per als catalitzadors actius, és a dir, aquells que tenien una posició nucleòfila lliure i proporcionaven elevades selectivitats. Els resultats obtinguts en el cas del catalitzador L-prolinol (**LIV**) eren inexplicables per un mecanisme amb activació per enllaç d'hidrogen del nitroalquè, ja que aquest és molt pobre donador en comparació amb l'esquaramida però també va proporcionar elevades selectivitats.



Es va proposar que l'espècie **117** seria clau per a l'elevada selectivitat d'aquesta etapa, mentre que en el cas dels catalitzadors basats en repulsió estèrica no es podria accedir a una espècie hemiacetal o hemiaminal com **117**.

En el cas dels catalitzadors que no podien accedir a **117**, la reacció hauria d'evolucionar des de l'intermedi **110** a l'intermedi **111** directament, i en aquest punt s'explicaria la inversió de la selectivitat observada. Aquest grup de catalitzadors, en trobar-se en l'intermedi **110** i amb la

mateixa configuració absoluta, presentaria, segons les modelitzacions que es van fer, una elevada dificultat per accedir a la configuració relativa *anti* necessària en l'estat de transició per obtenir el ciclobutà amb estereoquímica *trans*, ja que les repulsions estèriques probablement impedeixen la formació del ciclobutà *cis*.

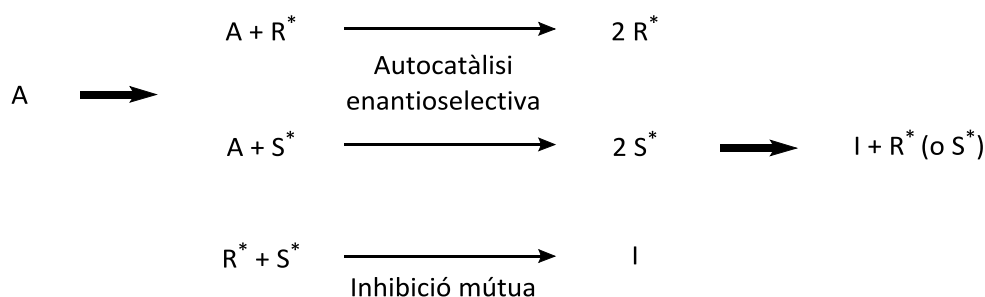
En canvi, en el cas de la configuració absoluta oposada, l'intermedi **110** podria accedir a una conformació *anti* en l'estat de transició que permetria obtenir el ciclobutà amb estereoquímica *trans*, però, evidentment, s'obtindria l'enantiòmer oposat al que proporcionen els catalitzadors amb posicions nucleòfiles.

En resum, s'ha observat un intermedi propi d'un mecanisme diferent al que van proposar Jørgensen i col·laboradors, i s'ha estudiat la relació entre els substituents del catalitzador en l'intermedi trobat i els resultats de la reacció. Amb aquesta informació s'ha proposat un nou mecanisme que explica l'èxit d'aquests catalitzadors i la inversió en la selectivitat en emprar els catalitzadors menys actius i que no tenen la mateixa interacció amb els intermedis.

**Capítol 6. Estudi del trencament espontani de
la simetria quiral en la reacció aldòlica**

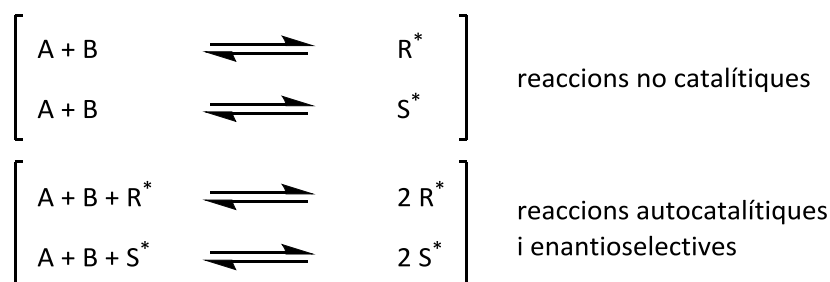
6.1. Introducció

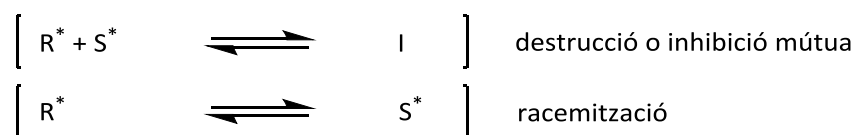
Com s'ha presentat a la segona part del Capítol 1, l'any 1953 Frank va descriure un model matemàtic d'una reacció química que permetria observar un trencament espontani de la simetria (TES) i arribar a l'homoquiralitat. Aquest sistema hauria de complir la condició que un reactiu (o reactius) aquirals reaccionessin irreversiblement per generar un parell d'enantiòmers mitjançant reaccions autocatalítiques i enantioselectives estereoespecífiques, afavorint cada enantiòmer del producte la seva pròpia formació. A més, els enantiòmers haurien de formar part d'una reacció irreversible de destrucció o inhibició mútua, que és la que permetria l'amplificació de la quiralitat. En aquest sistema, suposant una concentració constant dels reactius, a temps infinit s'assoliria un estat estacionari on només existiria un dels enantiòmers del producte (Esquema 6.1).



Esquema 6.1. Model de Frank original

Més endavant, el grup de Kondepudi va generalitzar el model de Frank en una nova xarxa de reaccions on aquestes no havien de ser necessàriament irreversibles (Esquema 6.2).^[159] Quan el sistema es mantenia lluny de l'equilibri mitjançant l'addició contínua dels reactius a la vegada que s'eliminava el producte d'inhibició mútua del medi, el sistema podria accedir a un estat estacionari no racèmic, tot i que no necessàriament homoquiral o enantiopur.



**Esquema 6.2.** Generalització del model de Frank

El model proposat per Kondepudi té en compte una possible reacció de racemització, i dependent del valor de les concentracions de les espècies i les constants d'equilibri de les diverses reaccions, l'estat no racèmic pot ser més estable que el racèmic.

Una de les condicions que manté aquest model és la necessitat de trobar-se en un sistema obert. Si aquest és tancat, és a dir, que no pot intercanviar matèria amb l'entorn, tot i que sí energia, el sistema evolucionarà cap a la mescla racèmica. Existeixi o no una reacció de racemització com la que s'ha inclòs a l'Esquema 6.2, el sistema de reaccions en equilibri proporcionarà inevitablement una mescla final racèmica.^[160]

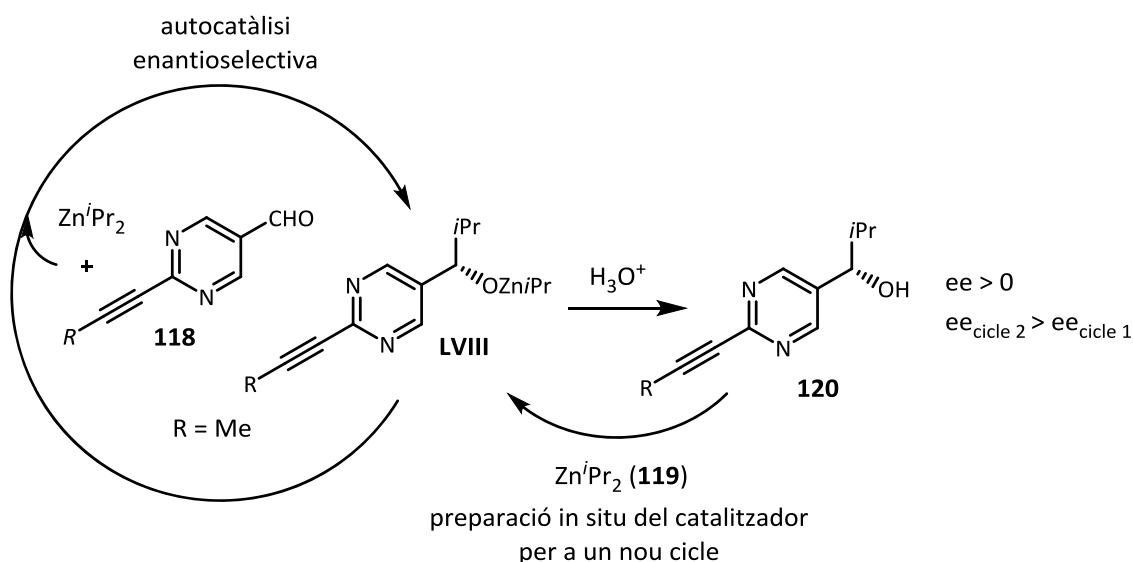
Per altra banda, en aquest sistema tancat, tot i que la resolució matemàtica dels models demostra que qualsevol estat acabaria essent racèmic, es podria assolir un estat no racèmic cinètic on seria observable un trencament espontani de la simetria. Aquesta finestra a l'homoquiralitat tindria una durada que dependria de les constants de velocitat de les diferents etapes, però podria durar pels segles dels segles, com passa aquí a la Terra, on els aminoàcids encara no han assolit l'estat racèmic i no sembla que ho hagin de fer aviat.

Per altra banda, s'han proposat altres models teòrics basats en el model de Frank que descriuen xarxes de reaccions que permetrien accedir a l'homoquiralitat en sistemes tancats, com ara el reciclatge d'algun producte de reacció per regenerar el reactiu aquiral.^[161]

Sembla, per tant, que hi ha una diversitat de models sota els quals es podria observar un trencament espontani de la simetria. A l'hora de la veritat, però, es coneixen pocs sistemes que experimentin aquesta situació en una reacció química.^[60] El primer exemple clar d'una reacció d'aquest tipus és la reacció de Soai.

6.1.1. La reacció de Soai, un cas de síntesi asimètrica espontània absoluta

L'any 1995, Soai i col·laboradors van trobar que la reacció d'addició del diisopropilzinc (**119**) a aldehids pirimidílics (**118**) tenia lloc amb autocatàlisi asimètrica i amplificació de la quiralitat (Esquema 6.3).^[162]



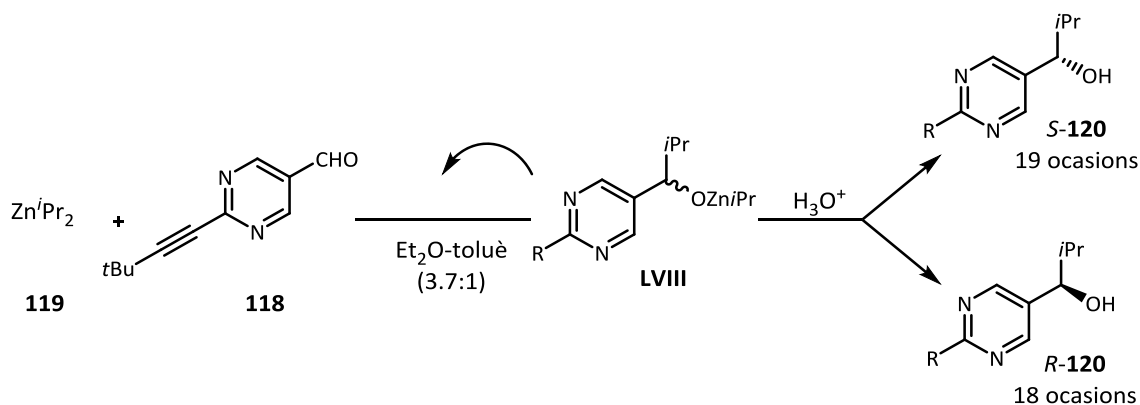
Esquema 6.3. Reacció de Soai

En la reacció de Soai, el producte d'addició actua com a catalitzador enantioselectiu (**LVIII**) per a la seva pròpia formació. La seva hidròlisi condueix a l'alcohol **120**. Aquest es pot afegir consecutivament a una nova reacció i per interacció amb **119** es forma *in situ* el catalitzador. Els resultats van indicar que en finalitzar la segona tanda, l'excés enantiomèric del producte d'hidròlisi **120** era més gran que l'afegit al principi de la reacció. Seguint aquest procediment i partint d'un excés enantiomèric inicial del 2%, Soai i col·laboradors van necessitar només 5 reaccions en sèrie per assolir un 88% d'excés enantiomèric.

En aquest primer treball, el valor límit de l'excés enantiomèric rondava el 90%. En treballs posteriors, utilitzant un aldehid **118** amb $\text{R} = t\text{Bu}$, va assolir un 99.5% ee, i noves condicions de reacció van permetre l'amplificació de la quiralitat partint de només un 0.00005% ee de l'alcohol **120** inicial. A més, Soai va utilitzar diferents compostos com a inductors de quiralitat. Per exemple, es van utilitzar cristalls de quars enantiopurs, afavorint cada enantiòmer del cristall la formació d'un dels enantiòmers de **LVIII** i per tant de **120**. Per altra banda, la reacció era sensible a la llum polaritzada circularment, com s'ha descrit al Capítol 1 (Esquema 1.15).^[163]

La reacció de Soai sempre proporciona producte **120** enantioenriquit, mai condueix a una mescla racèmica. Els primers estudis en absència d'inductors quirals van ser descrits per Singleton i Loan.^[164] En aquestes condicions, fins i tot utilitzant material, reactius i dissolvents nous o purificats, la reacció va proporcionar l'alcohol (*S*)-**120** en 38 de les 48 ocasions descrites, i l'(*R*)-**120** en les 10 restants. Els autors van observar que en utilitzar el mateix material que s'havia emprat en l'anterior reacció, es repetia el resultat obtingut, és a dir, la reacció es desviava cap al mateix enantiòmer que abans. A més, van descriure que traces d'un compost enantiopur al nivell de 5 ppm afavoria la formació d'un enantiòmer en funció del signe del compost afegit (p. ex., el (+)-mentol va conduir a (*S*)-**120** i el (–)-mentol a (*R*)-**120**). Per tant, l'origen de la impuresa que desviava el resultat del comportament aleatori de la reacció de Soai hauria de provenir del material, reactius o dissolvents, o del propi laboratori on es van realitzar els estudis i la concentració probablement seria molt baixa.

L'any 2003, però, el grup dirigit per Soai va arribar a observar un comportament aleatori de la reacció obtenint cada enantiòmer de l'alcohol **120** en aproximadament un 50% de les reaccions (Esquema 6.4).^[165] Per poder accedir a aquesta distribució dels resultats va ser necessari controlar al màxim les condicions de reacció, utilitzant material nou i net cada vegada (l'equipament de vidre, nuclis magnètics, xeringues i agulles, etc.) i una mescla de dissolvents particular (dietil èter i toluè en proporció 3.7:1).



Esquema 6.4. Distribució estocàstica dels resultats a la reacció de Soai

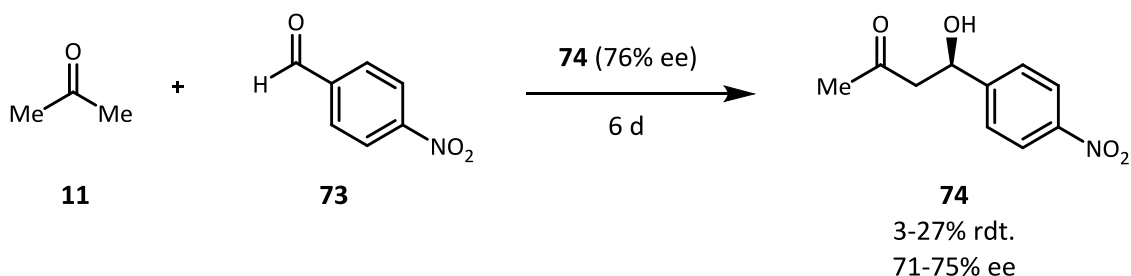
Aquest és un cas, per tant, de trencament espontani de la simetria que condueix a una síntesi asimètrica absoluta.

6.1.2. El trencament espontani de la simetria (TES) en la reacció aldòlica

La reacció de Soai ha constituït un cas únic de síntesi asimètrica absoluta. Des del desenvolupament del model de Frank, passant pel descobriment de la reacció de Soai, s'ha proposat que l'autocatàlisi asimètrica hauria estat rellevant per a l'establiment de l'homoquiralitat biològica. Tot i que la reacció de Soai permet demostrar que aquesta hipòtesi és una possibilitat factible, les condicions que requereix la reacció són poc viables en l'entorn prebiòtic on probablement es va assolir l'homoquiralitat biològica.

El primer exemple d'una reacció autocatalítica asimètrica exclusivament orgànica, si bé sense amplificació de la quiralitat, és la reacció de Mannich descrita per Mauksch i Tsogoeva l'any 2008.^[166] Al Capítol 7 es tractarà aquesta reacció més concretament.

En aquest mateix article, tot i no entrar en detall, els autors descriuen una reacció aldòlica autocatalítica asimètrica, que té lloc en absència d'un catalitzador extern. La presència de l'aldol **74** a l'inici de la reacció és suficient per obtenir rendiments de fins al 27% en 6 dies i amb una enantioselectivitat quasi perfecta (Esquema 6.5).

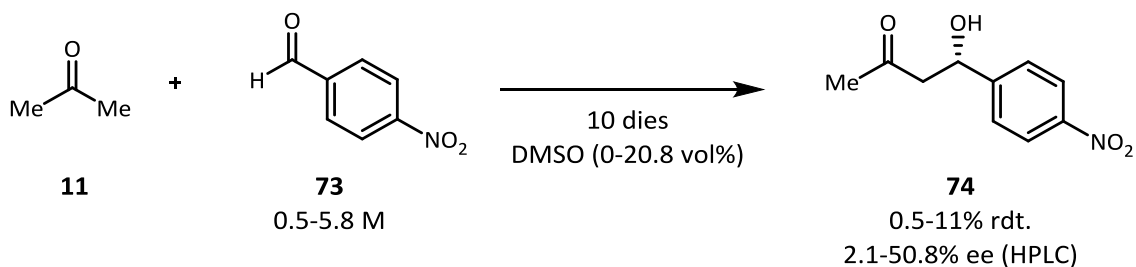


Esquema 6.5. Reacció aldòlica autocatalítica

Certament, una reacció aldòlica autoinductiva (que no autocatalítica) ja havia estat descrita amb anterioritat per part de Szlosek i Figadère,^[167] però aquesta requeria la presència d'un complex de titani (IV) amb BINOL. En aquesta reacció l'enantiòmer del BINOL utilitzat determinava el signe de l'enantiòmer que s'obtenia majoritàriament, i l'efecte de la presència d'aldol a l'inici de la reacció era únicament un augment de la velocitat de reacció.

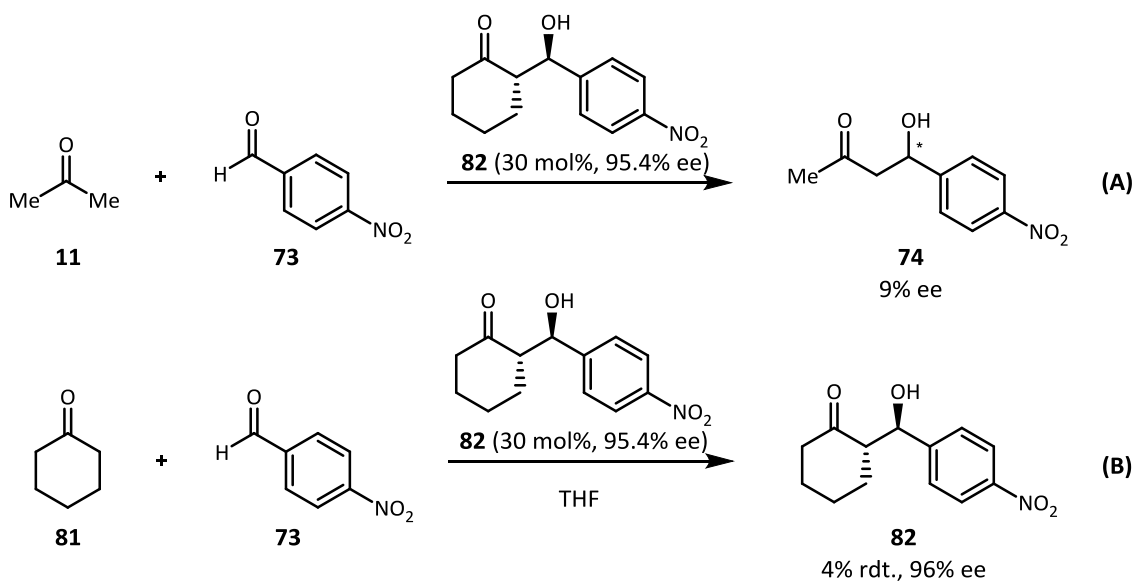
Tornant a la reacció aldòlica entre **11** i **73**, aquesta va ser estudiada més detingudament pels autors en una posterior publicació.^[168] Aquesta vegada, sense la presència inicial de **74** com a autocatalitzador, els autors van descriure un seguit de condicions de reacció en les quals

variava la concentració de l'aldehid i la presència de DMSO com a codissolvent. En aquest seguit de reaccions mai van trobar l'aldol **74** com a mescla racèmica, sinó enantioenriquit, i els resultats mostraven un biaix per a la formació de l'enantiòmer *S* en 15 de les 17 reaccions analitzades (Esquema 6.6). A més, els autors van concloure que la xarxa de reaccions que conduïa al trencament espontani de la simetria tenia lloc en fase homogènia, en un model que incompliria el principi de microreversibilitat.^[160b]



Esquema 6.6. Reacció aldòlica amb TES

Els autors han seguit estudiant aquesta reacció, i en una darrera publicació l'any 2010 van presentar nous resultats on trobaren excessos enantiomèrics més moderats (0.3-14.3% ee) seguint una distribució aleatòria (11 casos (*S*)-**74**, 12 casos (*R*)-**74**).^[169] A més, els autors van estudiar la catàlisi mitjançant un aldol *mímic*, és a dir, un compost amb una estructura similar a la del producte de reacció (Esquema 6.7).



Esquema 6.7. Autocatàlisi i catàlisi pel mímic **82** a la reacció aldòlica

Els autors van comparar aquests resultats amb els que havien obtingut prèviament (Esquema 6.5). Ja que **82** condueix a un menor excés enantiomèric de l'aldol **74** (9% ee, Esquema 6.7, A) que el propi **74** (75% ee, Esquema 6.5), a la vegada que l'autocatàlisi de **82** té una elevada enantioselectivitat (Esquema 6.7, B), Tsogoeva, Mauksch *et al.* conclouen que és de gran importància la semblança del producte i el catalitzador per arribar a un mecanisme d'autoreplicació (un efecte plantilla).

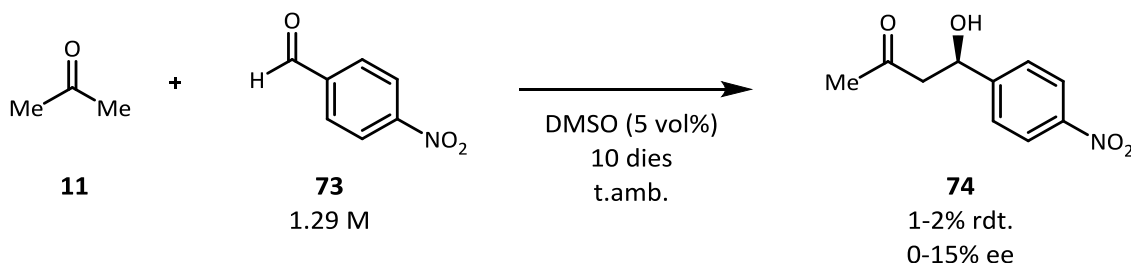
Un dels inconvenients que té aquesta reacció quan s'intenta acomodar entre els models de tipus Frank existents és que es tracta un sistema tancat reversible senzill, sense reacció d'inhibició mútua. A més, la baixa velocitat de reacció observada (rendiments baixos i temps de reacció llargs) conduiria a la racemització si no s'acobla a un altre procés irreversible, que no és el cas. El mecanisme proposat originalment pels autors es basava en un reciclatge dels productes de reacció per regenerar els reactius, però aquesta proposta incompliria el principi de microreversibilitat.^[160b]

Davant d'aquesta diversitat de resultats, però tenint en compte que el grup de Mauksch i Tsogoeva sempre va aïllar els aldols en forma no racèmica, ens vam proposar d'estudiar aquesta reacció pel nostre compte.

6.2. La reacció aldòlica en les condicions de Mauksch-Tsogoeva

En primer lloc, ens vam proposar d'intentar reproduir els resultats descrits per Mauksch i Tsogoeva. Per tant, vam iniciar aquesta tasca prenent com a referència les condicions de reacció que havien descrit els autors en els darrers treballs^[168-169] i unes dades sense publicar que els autors ens van donar a conèixer en saber que preteníem reexaminar el seu treball. Aquestes condicions inicials eren, partint de la reacció entre els mateixos reactius, una solució de l'aldehid **73** (1 mmol, 1.29 M) en acetona (**5**) i DMSO (5 vol%). La reacció tenia lloc a temperatura ambient durant 10 dies i passat aquest temps, es va determinar el rendiment de l'aldol **74** amb ¹H RMN fent servir el reactiu **73** com a patró intern. El producte **74** es va aïllar del medi de reacció per purificació d'una fracció del cru mitjançant cromatografia en capa fina (TLC, *thin-layer chromatography*) un cop eliminat l'excés de dissolvent del medi per evaporació. A més, es va analitzar l'excés enantiomèric del producte resultant **74** aïllat mitjançant un anàlisi d'HPLC amb fase estacionària quiral per comparació amb el producte racèmic obtingut en una catàlisi amb DL-prolina (*rac-III*). Aquesta mateixa reacció, però fent servir L-prolina (**III**) com a catalitzador, ens va permetre assignar els temps de retenció de cada

enantiòmer (Taula 4.5).^[11] Els resultats de la reacció en absència de catalitzador es mostren a continuació (Esquema 6.8).



Esquema 6.8. Reacció aldòlica a l'estil Mauksch-Tsogoeva

La primera vegada que es va dur a terme la reacció aldòlica es va obtenir un excés enantiomèric de **74** del 15%. Això ens va animar a repetir la reacció més vegades, fins a un total d'11 vegades al llarg de l'estudi, però només en una altra ocasió es va analitzar aldol **74** enantioenriquit. Les anàlisis en la resta de reaccions van resultar en producte racèmic. Per tant, es va obtenir 9 vegades l'aldol racèmic i 2 vegades l'aldol lleugerament enantioenriquit en l'isòmer *R*.

Així, és evident que la reacció aldòlica té lloc en aquest medi concret i en absència d'un catalitzador extern, però cal destacar algunes observacions:

- Els rendiments són molt baixos i estan molt per sota dels valors que van obtenir Mauksch, Tsogoeva i col·laboradors (Esquema 6.6).
- La reacció té lloc en una única fase, és a dir, un medi totalment homogeni.
- Igual que en els resultats ja descrits, es pot observar un trencament espontani de la simetria, però només en algun cas. Al contrari que Tsogoeva i col·laboradors, que sempre observen un dels enantiòmers en més proporció que l'altra, en la majoria dels casos es va obtenir una mescla racèmica perfecta, amb un excés enantiomèric del 0%.
- La baixa quantitat de resultats impedeixen una conclusió més detallada, però la formació de l'enantiòmer *R* va predominar a la formació de l'enantiòmer *S*, contràriament als resultats de Tsogoeva i Mauksch.

- Els llargs temps de reacció podrien permetre la racemització de l'aldol final, per exemple a través de la reacció inversa retroaldòlica, i així emascarar possibles resultats de TES que estiguessin tenint lloc.

Tenint en compte aquestes observacions i especialment aquest darrer punt, ens va semblar convenient una monitorització de la reacció que ens permetés determinar simultàniament l'excés enantiomèric a la vegada que el rendiment. Atès que l'excés enantiomèric es determinava mitjançant una anàlisi per HPLC, es va desenvolupar un mètode que també utilitzés aquesta tècnica per calcular el rendiment.

6.3. La reacció aldòlica monitoritzada

6.3.1. Desenvolupament d'un mètode d'anàlisi per HPLC amb patró intern

Per tal de calcular el rendiment mitjançant una anàlisi d'HPLC, i aprofitant que el cru de reacció es trobava en una única fase, el més escaient era utilitzar un patró intern, que havia de complir uns requisits:

- El patró intern no hauria de ser capaç de catalitzar la reacció ni, evidentment, d'induir quiralitat.
- Hauria de ser totalment soluble per mantenir la homogeneïtat i poder prendre alíquotes representatives de la reacció.
- El compost escollit hauria de posseir una baixa volatilitat per evitar canvis en la seva concentració al llarg de la reacció.
- El patró intern hauria d'estar constituït per un grup aromàtic que presentés absorbància en l'espectre UV-visible, igual que feia l'aldol **74** i així poder comparar-los.
- La substància escollida, que presumiblement obeiria als requisits anteriors, va ser el 2,7-dimetoxinaftalè (**94**), tal com s'ha avançat al Capítol 4.

Tenint en compte que els rendiments eren molt baixos i s'esperava una elevada relació molar entre el patró intern i el producte, es va procedir a treballar al voltant d'una longitud d'ona de 268 nanòmetres (Figura 6.16, B), que és el valor màxim d'absortivitat de l'aldol, mentre que el naftalè **94** té el seu màxim als 228 nm (Figura 6.16, A). En aquestes condicions s'obtidria la màxima relació d'àrees entre els compostos analitzats a l'HPLC. Aprofitant la disponibilitat d'un

aparell d'HPLC acoblat a un detector de fotodíodes en sèrie (*Diode Array*), que permet l'anàlisi simultani de tot un rang de longitud d'ones de l'UV-visible en lloc d'estar limitat a un únic valor, es van escollir quatre longituds d'ona al voltant del valor màxim: 250, 260, 270 i 280 nanòmetres.

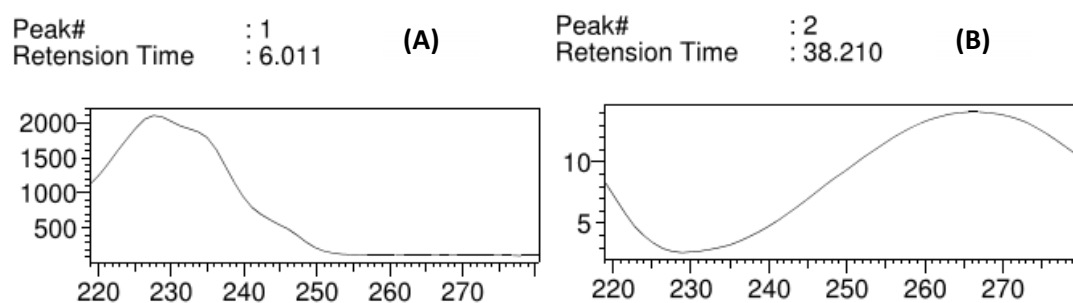


Figura 6.1. Espectre d'UV del patró intern (esquerra) i l'aldol **74** (dreta)

Per començar, es van analitzar quatre mostres preparades amb diferents relacions molars **94:rac-74**, i es va trobar que per cada longitud d'ona de treball escollida hi havia una bona relació lineal entre la relació molar preparada i la relació d'àrees mesurada (Figura 6.2). Aquest calibratge ens permetria calcular la relació molar en una alíquota del cru de reacció a partir de la relació d'àrees analitzada, i així calcular el rendiment. Fent servir els valors obtinguts en cada longitud d'ona es va calcular el valor mig i una desviació estàndard.

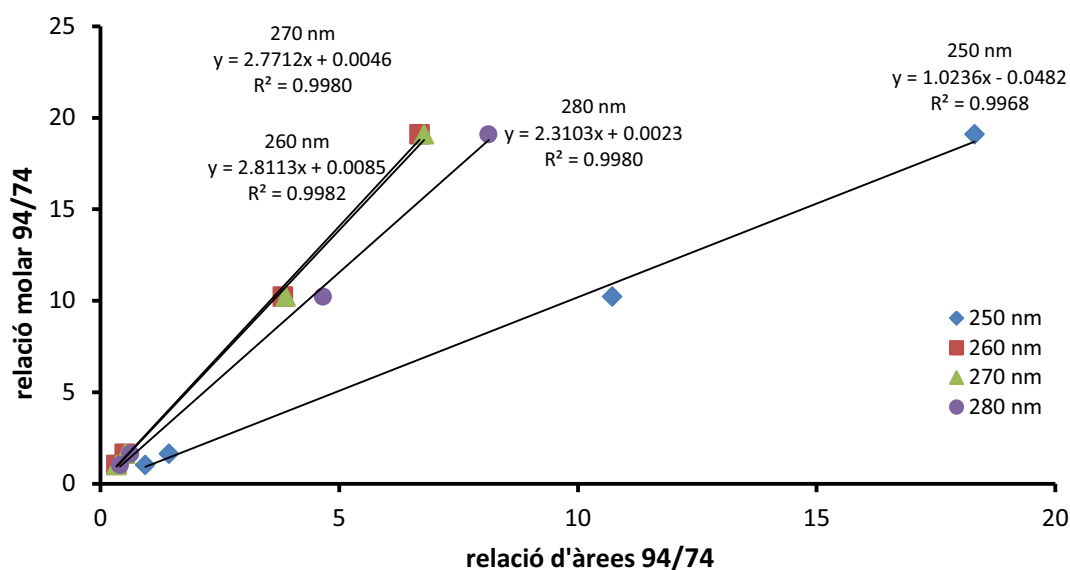


Figura 6.2. Calibratge del mètode de patró intern

6.3.2. Aplicació del mètode a una reacció aldòlica

Un cop preparat el mètode de monitorització, es va aplicar a la reacció, tot analitzant successives alíquotes (Figura 6.3).

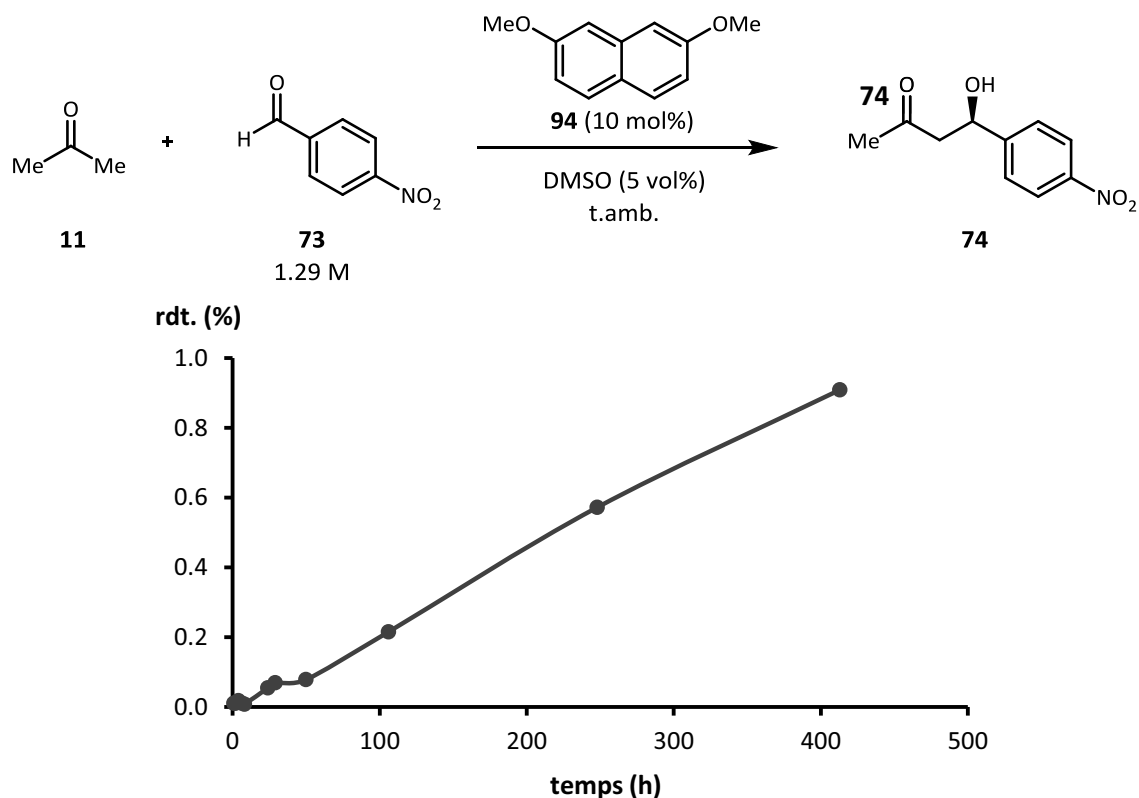


Figura 6.3. Monitorització del rendiment d'aldol per HPLC

Des del punt de vista instrumental, el detector emprat té com a especificacions un límit de detecció de $0.6 \cdot 10^{-5}$ UA (unitat d'absorció) i un límit de quantificació de 2 UA. Totes les mesures realitzades es van trobar per sobre dels límits de detecció i de quantificació, excepte les primeres, en les que no es va arribar al darrer. Tot i així, es pot obtenir una estimació de l'ordre de magnitud del rendiment.

El valor mig mesurat al cap de 10 dies (240 hores) va ser d'un 0.6% de rendiment, mentre que al cap de 17 dies (400 hores), aquest va augmentar fins a un 0.8%. Aquests valors són consistents amb els mesurats per RMN en les reaccions anteriors. Una reacció paral·lela realitzada sense la presència del patró intern (94) va donar lloc a rendiments similars segons l'estimació d'aquests mitjançant RMN, així que es va donar el mètode per bo. Finalment, cal destacar que els rendiments van variar d'un experiment a un altre, i en alguns casos aquests van ser més alts (fins a un 5% de rendiment, mesurat tant per HPLC com per ^1H RMN).

Per altra banda, per cada alíquota analitzada es va calcular l'excés enantiomèric. En aquest punt pren més importància l'ús del detector de fotodíodes en sèrie. Ja que tots dos enantiòmers tenien un espectre d'UV-visible idèntic, la relació entre les àrees de cada enantiòmer hauria de ser igual en qualsevol longitud d'ona mesurada. Així, un valor semblant per a cada longitud d'ona indicaria que l'anàlisi és correcte mentre que si el resultat canviés amb la longitud d'ona implicaria que alguna impuresa té un temps de retenció que queda solapat amb el d'un dels enantiòmers i invalidaria el resultat. En l'anàlisi de les alíquotes de la reacció anterior, hi va haver una petita variació entre les diferents longituds d'ona, però la desviació estàndard va presentar un valor molt menor que el valor mig (Figura 6.4).

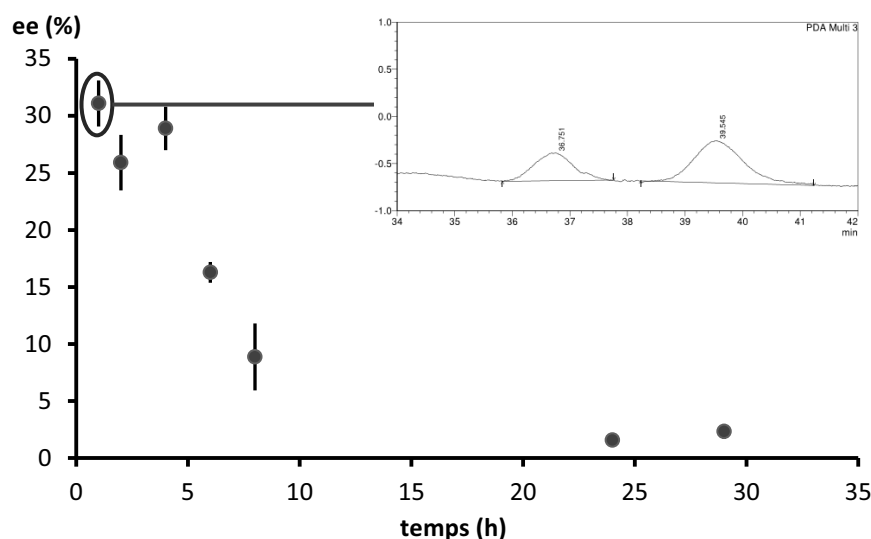


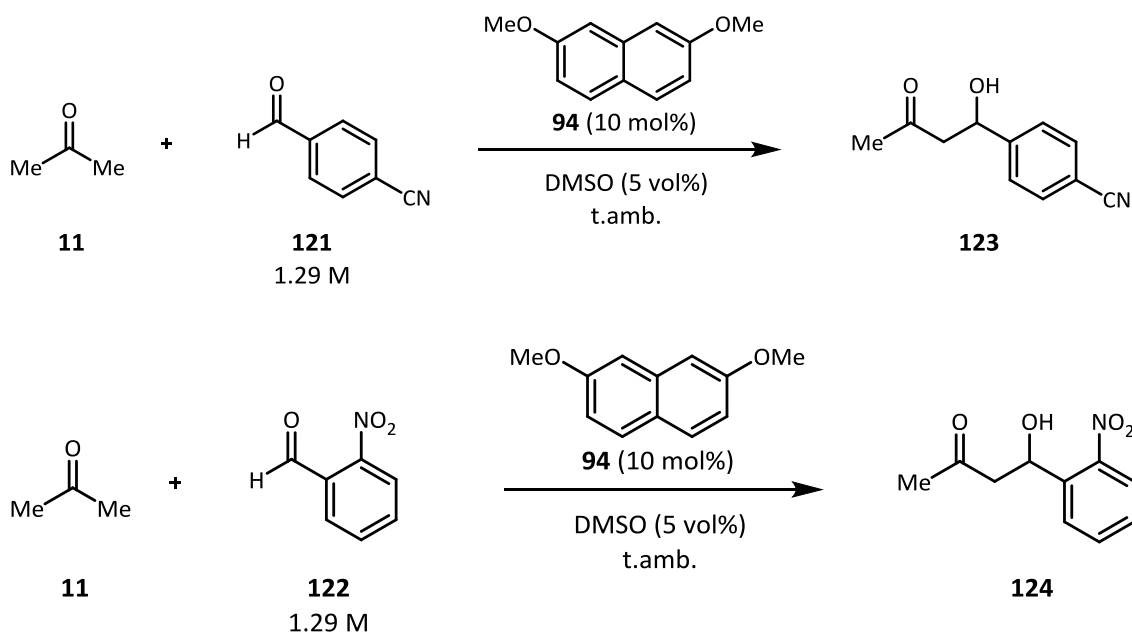
Figura 6.4. Variació de l'excés enantiomèric en funció del temps

En la primera alíquota, presa al cap d'una hora de reacció i amb un rendiment de l'ordre del 0.01%, es va detectar un excés enantiomèric del 31% per a l'enantiòmer *R*. Aquest va disminuir ràpidament amb el temps, i només al cap de 24 hores de reacció l'aldol **74** es va obtenir de forma racèmica i amb un rendiment del 0.05%.

En resultats posteriors, es va observar una variació similar de l'excés enantiomèric. Per tal de validar aquesta mesura, es va aïllar l'aldol **74** del cru de reacció. En una reacció que va tornar a proporcionar aldol enantioenriquit, i en la que al cap de 95 hores encara es detectava excés enantiomèric (6.8% de l'isòmer *R*) amb un 0.092% de rendiment segons l'estimació per HPLC, es va sotmetre el cru de reacció a una purificació per columna cromatogràfica i l'anàlisi del

producte aïllat **74** va resultar en un 7.9% d'excés enantiomèric de l'enantiòmer *R*. Per tant, els valors mesurats directament d'alíquotes del cru de reacció semblen ser correctes.

6.3.3. Estudi de la reacció amb altres aldehids



Esquema 6.9. Cercant el TES en la reacció aldòlica amb altres aldehids

Es va fer un intent de buscar el trencament espontani de la simetria en la mateixa reacció però canviant d'aldehid aromàtic. En el cas del 4-cianobenzaldehyd (**121**), es va obtenir sempre aldol (**123**) racèmic, mentre que en utilitzar el 2-nitrobenzaldehyd (**122**) no es van aconseguir unes bones condicions de separació dels enantiòmers a l'HPLC. Per tant, es va tornar a l'aldehyd inicial i es va seguir estudiant la reacció.

6.3.4. Estudi de les condicions de reacció

Tornant a la reacció i tot mantenint la concentració de l'aldehyd, es va investigar com afectaven els canvis en la composició del dissolvent en el resultat de la reacció (Taula 6.1).

Taula 6.1. TES en presència de diversos codissolvents

Entrada	Codissolvent (x vol%)	Resultats ^a
1	-	1 <i>S</i> , 1 <i>rac</i>
2	DMSO (20 vol%)	1 <i>S</i>
3	hexà (20 vol%)	1 <i>rac</i>
4	toluè (20 vol%)	1 <i>rac</i>
5	diclorometà (50 vol%)	1 <i>R</i> , 6 <i>rac</i>
6	aigua (1 vol%)	1 <i>rac</i>
7	2-propanol (10 vol%)	1 <i>R</i>

a) S'indica l'enantiòmer predominant d'aldol **74** al cap de 4 hores. Si la diferència entre els valors absoluts de la desviació estàndard i l'excés enantiomèric és menor que un 2%, considerem que l'aldol és racèmic

En primer lloc es va analitzar la reacció en absència de codissolvent (Entrada 1), i al cap de 4 hores es va obtenir aldol enantioenriquit, per primera vegada en l'enantiòmer *S*, en un 8.9 (± 3.1)% ee i un 0.011 (± 0.001)% de rendiment, mentre que en un altre experiment igual no es va poder observar trencament espontani de la simetria. En presència de més quantitat de DMSO que a l'estudi inicial tampoc es va observar el TES afavorint altre cop l'enantiòmer *S* (Entrada 2), 7.0(± 0.6)% ee i 0.003 (± 0.000)% de rendiment. També es van realitzar una sèrie d'experiments amb altres codissolvents (Entrades 3-7). Cal destacar el cas del diclorometà, en el qual es arribar a obtenir, després de 4 hores de reacció, un 45(± 6.8)% ee de l'enantiòmer *R* amb un 0.017 (± 0.003)% de rendiment. Es va repetir l'experiment en aquestes condicions, tot buscant obtenir resultats tant elevats, però en els 5 següents casos es va obtenir aldol racèmic. En resum, dels 16 experiments realitzats, només es va obtenir trencament espontani de la simetria en 4 ocasions.

6.3.5. Estudi estadístic de la reacció

En total es van realitzar un total de 39 experiments, els resultats dels quals es reparteixen de la següent manera:

- En 22 reaccions no es va observar TES. Des del principi, l'aldol **74** obtingut es trobava en proporcions racèmiques (ee < 2%). En aquests experiments els rendiments

determinats al cap de 4 hores de l'inici de la reacció estaven entre el 0.002% i el 0.013%, mentre que 20 hores més tard els rendiments es trobaven entre un 0.006 i el 0.064%. En un cas, en que la reacció s'havia realitzat fent servir un 50% en volum de diclorometà, es va obtenir un 0.232% de rendiment al cap de 24 hores de l'inici.

- En 15 experiments es va obtenir aldol enantioenriquit en l'isòmer *R* al cap de 4 hores de l'inici de la reacció, amb rendiments entre 0.002% i 0.022%. Al cap de 24 hores de reacció, un nou anàlisi va indicar que els rendiments havien augmentat a valors entre 0.008 i 0.282%. En 7 dels 15 casos, l'aldol analitzat era totalment racèmic, mentre que en altres 7 casos s'havia observat una racemització parcial però encara es podia detectar excés enantiomèric. Finalment, en un dels 15 experiments l'excés enantiomèric havia augmentat entre les 4 i les 24 hores (des d'un 38.8% a un 43.7% ee). A més, es van observar altres dos casos en que, tot i observar-se racemització, al cap de 24 hores de reacció l'excés enantiomèric també era superior al 40% ee. Cal destacar que en aquests tres casos, el rendiment al cap de 24 hores era entre una i 1.7 vegades més alt que l'observat a les 4 hores de reacció.
- En 2 casos es va observar aldol *S* enantioenriquit (Taula 6.1). En un cas, contenent un 20 vol% de DMSO com a codissolvent, es va detectar un 7% ee amb un 0.003% de rendiment al cap de 4 hores, que va augmentar a un 0.008% de rendiment al cap de 24 hores, moment en que el producte analitzat era racèmic. En un altre cas, realitzat sense la presència de DMSO, es va detectar aldol racèmic a les 4 hores (0.004% de rendiment), mentre que al cap de 24 hores l'aldol analitzat era enantioenriquit (6.9% ee amb 0.019% de rendiment).

És destacable, per tant, l'existència d'un biaix en els resultats d'aquesta reacció cap a l'enantiòmer *R*, però que en alguns casos també s'observa l'enantiòmer *S* i que en un 43% dels casos aproximadament s'obté aldol racèmic. Per tant, les mesures dels casos on s'observa trencament espontani de la simetria no es deuen a artefactes en el cromatograma de l'HPLC. A més, a part de les mesures a 4 i 24 hores es van realitzar més anàlisis on s'observa la racemització progressiva al llarg de la reacció. Finalment, cal mencionar que no hi ha diferències apreciables entre els rendiments estimats per als casos on es va observar TES i els que no.

6.3.6. Estudi del procés de racemització

La ràpida disminució de l'excés enantiomèric ens va fer pensar en una possible racemització de l'aldol. Per confirmar si era així, es va preparar una solució de l'aldol **74** en acetona/DMSO (95:5 en volum) de baixa concentració i lleugerament enantioenriquida, tal com s'havia observat en els primers instants de reacció. A més, es va afegir una quantitat catalítica d'aldehid **73** per si aquest tenia un rol en la reacció de racemització. En aquestes condicions no es va observar cap variació de l'excés enantiomèric (Figura 6.5).

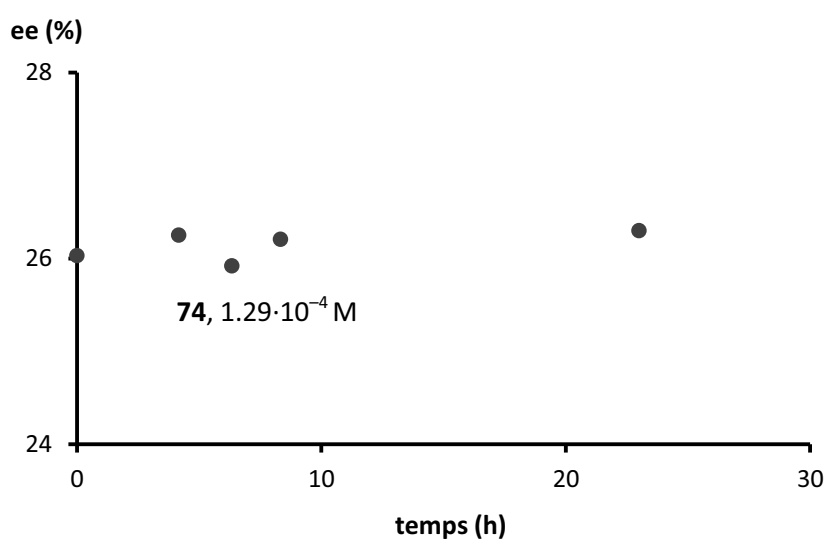


Figura 6.5. Estudi de l'estabilitat de l'excés enantiomèric al llarg del temps

Al cap de 3 mesos es va tornar a mesurar l'excés enantiomèric de la solució i només havia disminuït d'un 26% a un 24%. Per tant, el producte de reacció **74** és esteroquímicament estable, i la disminució observada en els primers instants de reacció no es deu a la racemització del producte sinó a la formació de producte racèmic passats els primers instants de reacció.

6.3.7. Cerca de l'origen del trencament espontani de la simetria (TES)

Comparant els nostres resultats amb els descrits en la segona publicació de Mauksch i Tsogoeva,^[168] nosaltres vam obtenir un biaix de la reacció cap a l'enantiòmer *R* mentre que el seu grup ho va observar cap a l'enantiòmer *S* del mateix aldol **74**. Per tant, vam decidir

investigar si aquest predomini es devia a una impuresa quiral present en el nostre laboratori, així que vam preparar dos grups d'experiments situats en dos laboratoris independents situats en altres parts de l'edifici i utilitzant tot el material (agitadors magnètics, nuclis magnètics, material de vidre, xeringues i agulles), reactius i dissolvents ja presents en aquests laboratoris i originalment de fonts comercials diferents a les que estàvem utilitzant nosaltres.

Es va realitzar un anàlisi per HPLC de la composició enantiomèrica del producte **74** al cap de 6 hores de reacció aldòlica. Els resultats es mostren a la Taula 6.2.

Taula 6.2. TES de la reacció aldòlica realitzada en altres laboratoris

	Laboratori 1 (% ee)	Laboratori 2 (% ee)
Experiment 1	13	8
Experiment 2	<i>rac</i>	<i>rac</i>
Experiment 3	17	5
Experiment 4	<i>rac</i>	<i>rac</i>

Del total de 8 experiments realitzats, es va observar un trencament espontani de la simetria en 4 casos, la meitat en cada laboratori. El més destacable és que en tots ells l'enantiòmer afavorit va ser l'*R*.

Per altra banda, es va intentar d'introduir directament la impuresa quiral, igual que va fer el grup de Soai i s'ha descrit a l'inici d'aquesta Capítol. Vam escollir d'afegir per separat els dos enantiòmers del tartrat de dietil en la reacció aldòlica. En afegir el L-tartrat de dietil (**125**) es va observar un 14.1% ee al cap de 4 hores de reacció (0.003% de rendiment) i al cap de 24 hores el rendiment va augmentar al 0.059% i l'excés enantiomèric va baixar al 5.1%. Per altra banda, en fer servir l'enantiòmer D-tartrat de dietil (*ent*-**125**) es van detectar rendiments similars (0.005% al cap de 4 hores i 0.064% al cap de 24 hores) però de producte racèmic.

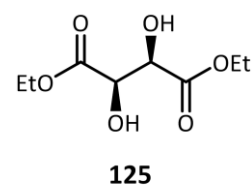


Figura 6.6. L-tartrat de dietil

6.4. A la recerca de l'autocatàlisi en la reacció aldòlica

L'autocatàlisi enantioselectiva és una condició necessària, tot i que no l'única, per al trencament espontani de la simetria en una reacció. És necessari que cada enantiòmer s'autorepliqui estereoespecíficament, i per altra banda cal un procés d'amplificació de la quiralitat. L'autocatàlisi asimètrica va ser observada inicialment per Mauksch, Tsogoeva *et al.*,^[166] però no van descriure nous experiments en les seves publicacions posteriors.

En l'experiment inicial de la monitorització representat a la Figura 6.2, el rendiment augmenta de forma lineal, i tot i que aquest només evoluciona entre el 0% i el 1%, sembla que la tendència no té res a veure amb la forma sigmoïdal que s'esperaria per a un procés autocatalític.^[170] Per confirmar aquesta observació es va procedir a fer reaccionar el 4-nitrobenzaldehyd (**73**) i l'acetona (**11**) en presència de quantitats variables d'aldol (*S*)-**74** (73% ee), que es va preparar fent servir la D-prolina (*ent*-**III**) com a catalitzador aplicant el mètode de List, Lerner i Barbas III.^[11]

En primer lloc, pensant en una catàlisi ineficient, es va introduir un 20 mol% inicial d'aldol, i els anàlisis consecutius de la reacció no van mostrar cap fenomen de catàlisi: el baix rendiment era molt menor que l'error de la mesura, així que tant la concentració de (*S*)-**74** com la seva composició enantiomèrica semblava constant. En segon lloc, per tal de poder detectar canvis, es va preparar la reacció amb un 0.15 mol% inicial de (*S*)-**74**. Es va deixar reaccionar, i al cap de 10 dies, el rendiment havia augmentat només un 0.20% (un total del 0.35% de rendiment), mentre que l'excés enantiomèric va disminuir del 73% al 58%. Així, el nou aldol generat era racèmic i el rendiment de la reacció era dins el rang d'una reacció "no catalitzada" habitual.

Un altre experiment realitzat va ser el d'un intent d'autocatàlisi amb un mimic del producte de reacció, és a dir, utilitzant aldol **123** provinent del 4-cianobenzaldehyd (**121**) i acetona (**11**). Aquesta reacció no va mostrar cap diferència significativa respecte una reacció blanc paral·lel. Aquests experiments indiquen que l'aldol **74** no és un catalitzador en la seva pròpia formació, és a dir que la reacció aldòlica estudiada no és un procés autocatalític.

6.5. Els productes bis(aldol) presents al cru de reacció

Durant els estudis que s'han descrit fins aquest punt, tant en les aldòliques "preparatives" (a l'estil Mauksch-Tsogoeva) com en algunes de les reaccions monitoritzades, es va detectar l'aldol **74** com a producte de reacció principal, però també es va observar alguna altra espècie

en menor quantitat. En les purificacions del cru de reacció mitjançant TLC es va observar un altre producte amb activitat a l'UV-visible que eluïa després de l'aldol **74**. Aquest producte es va poder aïllar, tot i que en quantitats molt baixes, combinant diversos crus de reacció. L'anàlisi per RMN de ^1H va indicar que aquesta nova espècie es tractava d'un producte bis(aldol) (Figura 6.7), és a dir, provinent d'una nova reacció aldòlica entre l'aldol **74** i l'aldehid **73**. Aquesta hipòtesi es va confirmar en l'espectre de masses d'alta resolució (HRMS).

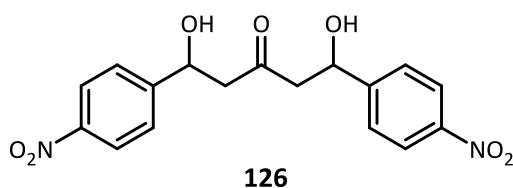


Figura 6.7. El producte bis(aldol)

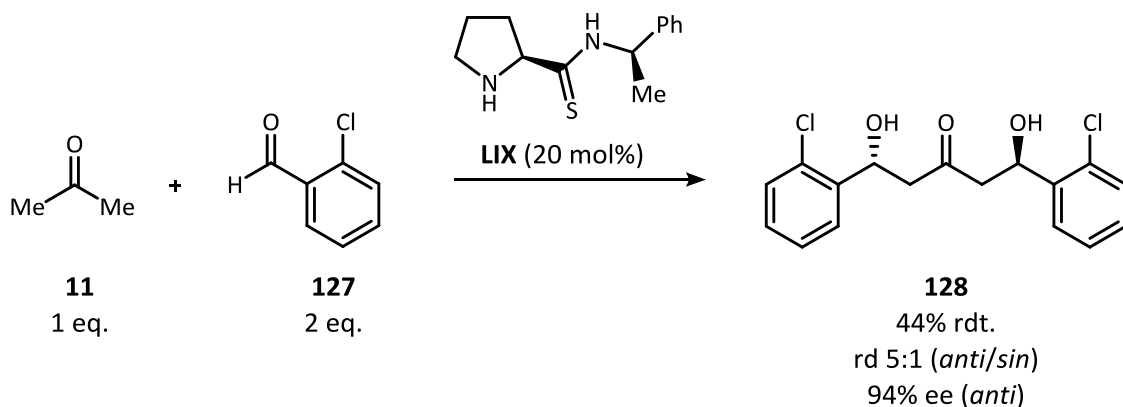
D'un cru provinent de 28 dies de reacció es van poder aïllar 4 mg del bis(aldol) **126** (0.8% rendiment). Això va permetre realitzar el necessari estudi de ^{13}C RMN, veient en aquest cas que s'havien aïllat els dos diastereòmers (*sin* i *anti*) del producte **126**, i que aquests no eren separables en la TLC al eluir de forma conjunta. Degut a la simetria planar o axial que presenta cada un dels diastereòmers, els espectres de ^1H RMN de tots dos compostos són indistingibles en els instruments utilitzats (fins a 500 MHz). En canvi, hi ha una petita diferència de desplaçament en els pics del ^{13}C RMN, i en uns anàlisi de la mescla amb un temps d'adquisició de 3 hores en l'aparell Varian VNMR500 MHz, amb una relació senyal/soroll de 220:1 pel ^{13}C , es va detectar una proporció mitja de 2:1 entre cada parell de senyals corresponent al nucli equivalent dels dos diastereòmers del producte. Posteriors anàlisis van indicar que el producte majoritari era el *sin* (compost aquiral *meso*) i que el producte *anti* es va obtenir com a mescla racèmica.

Suposant que els rendiments de monoaldol **74** en aquestes condicions haurien de caure dins al rang de 2-5% tot seguint una tendència lineal, el 0.8% de rendiment obtingut de bis(aldol) va ser certament un resultat sorprenent. Tot i que el monoaldol **74** no va mostrar propietats catalítiques, es va voler esbrinar si el bis(aldol) **126** era capaç d'accelerar la reacció. Així, es va cercar una manera alternativa i eficient de sintetitzar aquest producte.

6.5.1. Síntesi dels productes bis(aldol)

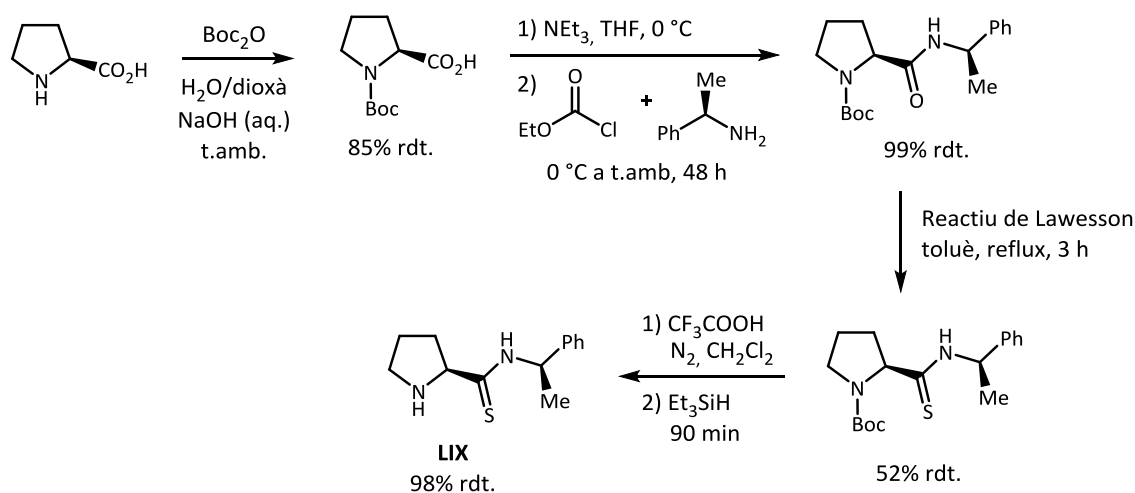
Una cerca bibliogràfica va mostrar que la síntesi d'aquests adductes en reaccions aldòliques és un procés molt ineficient. Fins fa poc, l'únic procés que proporciona bons rendiments en la preparació d'aquests compostos, descrit l'any 1989 per Hosomi i col·laboradors, empra (2-siloxial·lil)silans com a sintons de l'acetona amb dos posicions nucleòfiles que reaccionen alternativament amb dos equivalents d'aldehid per accedir als bis(aldols) com a mescla racèmica.^[171] L'any 2014, el grup dirigit per Whiting va desenvolupar un catalitzador bifuncional que combinava una estructura de pirrolidina, capaç d'activar cetones en forma d'enamina, amb un substituent àcid borònic i proporcionava, al cap de 72 hores de reacció, el bis(aldol) com a únic producte de reacció, també racèmic.^[172]

Per altra banda, Gryko i col·laboradors van trobar els bis(aldols) com a subproductes en reaccions aldòliques catalitzades per prolintioamides. En estudiar aquest procés, van observar que la reacció entre l'acetona (**11**) i el 2-clorobenzaldehyd (**127**) en proporcions estequiomètriques (1 a 2), catalitzada per la L-prolintioamida **LIX**, proporcionava el bis(aldol) **128** amb un rendiment del 39%, una mescla 5 a 1 a favor del diastereòmer *anti*, i un 94% d'excés enantiomèric per a aquest diastereòmer, ja que l'isòmer *sin* és un compost *meso*, i per tant aquiral (Esquema 6.10).



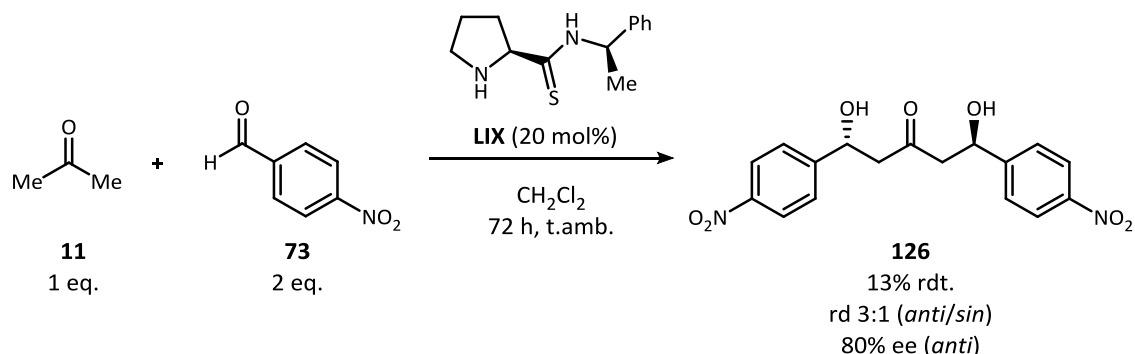
Esquema 6.10. Síntesi del bis(aldol) **128**

Per tal de poder accedir als bis(aldols), en primer lloc es va preparar el catalitzador seguint la ruta sintètica proposada per Gryko (Esquema 6.11), que parteix de la *N*-Boc-prolina. Aquesta es va obtenir per protecció de la L-prolina (**III**), utilitzant una metodologia desenvolupada per Carles Alegret en la seva Tesi Doctoral.^[173]



Esquema 6.11. Síntesi del catalitzador LIX

Un cop preparat el catalitzador es va procedir a sintetitzar els productes de bis(aldol) derivats del 4-nitrobenzaldehyd. Després de diversos intents en les condicions de reacció de Gryko modificades, es va observar que els productes només es formaven en concentracions molt elevades. Com que el 4-nitrobenzaldehyd era un producte sòlid, la reacció era més lenta que la descrita pel 2-clorobenzaldehyd, així que es va haver d'afegir un dissolvent per poder realitzar l'agitació magnètica de la mescla. L'addició de més acetona va conduir a la formació del monoaldol **74**, així que es van provar altres codissolvents mantenint la quantitat estequiomètrica d'acetona, i el millor rendiment i enantioselectivitat es va obtenir en utilitzar una petita quantitat de clorur de metilè, la mínima per tal de dissoldre els reactius (Esquema 6.12).

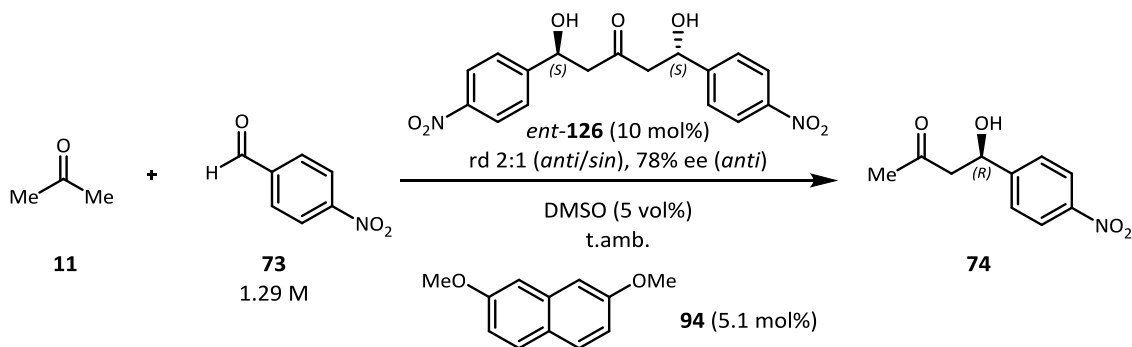

 Esquema 6.12. Síntesi organocatalítica enantioselectiva del bis(aldol) **126**

Alternativament, es va preparar l'enantiòmer del bis(aldol) (*ent*-**126**) amb un 78% ee tot utilitzant l'enantiòmer del catalitzador (*ent*-**LIX**) preparat a partir de la D-prolina i també el compost racèmic (*rac*-**126**) utilitzant com a catalitzador la pirrolidina en presència de fenol en les condicions descrites per Peng i col·laboradors.^[174] Aquests experiments ens van permetre assignar cada diastereòmer a l'RMN i els enantiòmers a l'HPLC en fase quiral i mesurar l'excés enantiomèric i la relació diastereomèrica dels productes preparats i també del producte aïllat del cru d'una reacció aldòlica amb TES, com ja s'ha esmentat.

6.5.2. Estudi del producte bis(aldol) com a catalitzador de la reacció

En primer lloc, es va voler estudiar l'estabilitat del producte en les condicions de reacció. Així, es va preparar una solució del compost *ent*-**126** (0.064 M) en acetona amb el patró intern (**94**) i es van prendre i analitzar per HPLC successives alíquotes de la dissolució. Al cap de 25 hores d'agitació, el rendiment de monoaldol **74** era de només l'1% en aquesta alta concentració (en comparació amb l'existent en un cru de reacció), i tot el producte obtingut era racèmic, així que la reacció retroaldòlica a partir del bis(aldol) és força lenta en aquestes condicions, particularment per l'aldol *anti*-**126**. El monoaldol racèmic detectat hauria de provenir de la descomposició del bis(aldol) aquiral *sin*.

A continuació es va preparar una reacció aldòlica en les condicions estàndard (5 vol% de DMSO, 5.1 mol% de patró intern **94**) però afegint des de l'inici un 10 mol% de bis(aldol) *ent*-**126** com a catalitzador i monitoritzant la reacció mitjançant l'anàlisi d'alíquotes del cru (Figura 6.8). Cal destacar que en aquesta reacció i les posteriors, es va purificar el bis(aldol) per columna cromatogràfica seguida de TLC per eliminar les traces de monoaldol que podrien restar degut a la reacció aldòlica simple que té lloc durant la seva síntesi.



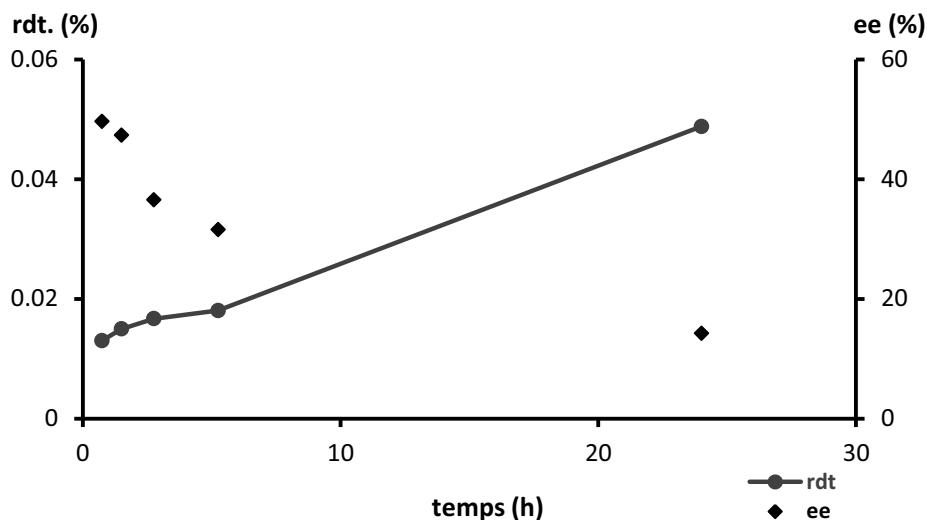
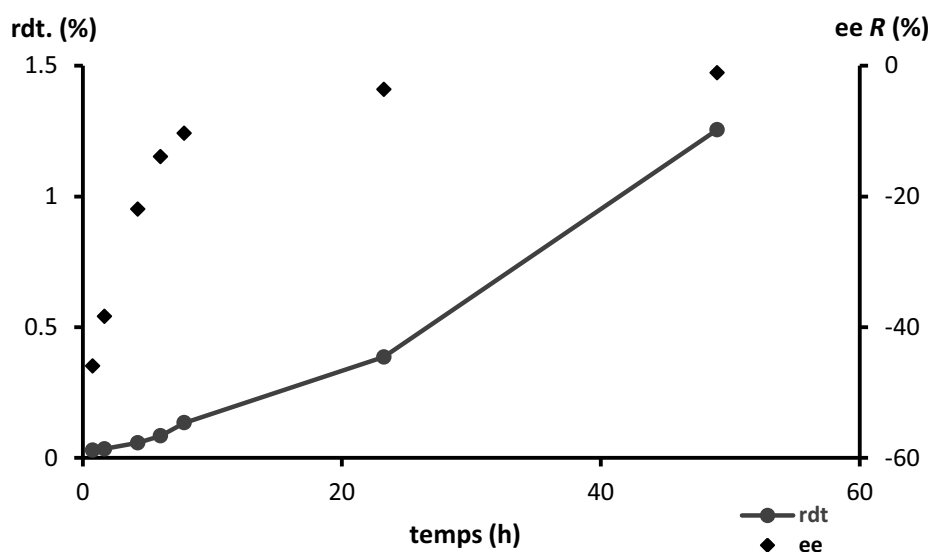
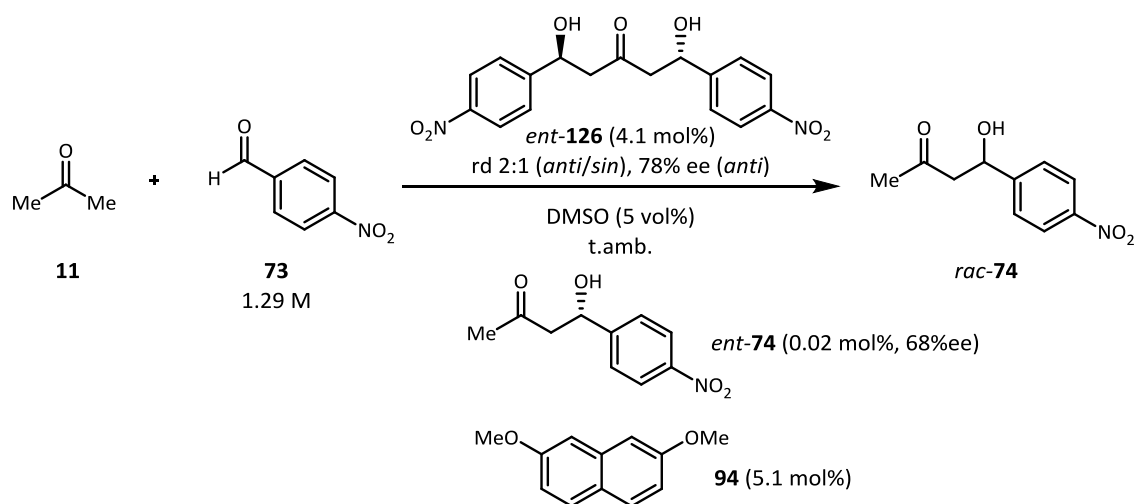


Figura 6.8. Monitorització de la reacció aldòlica en presència de *ent*-126

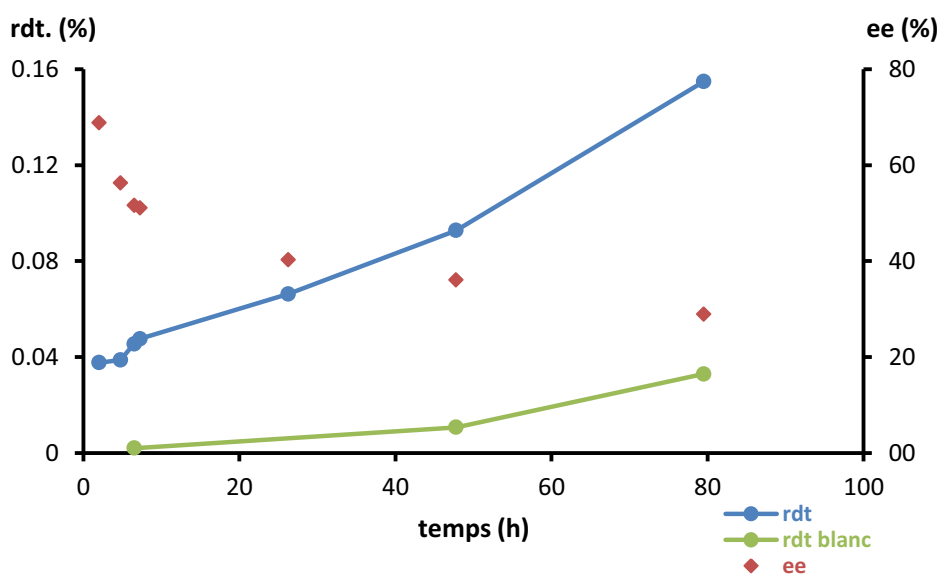
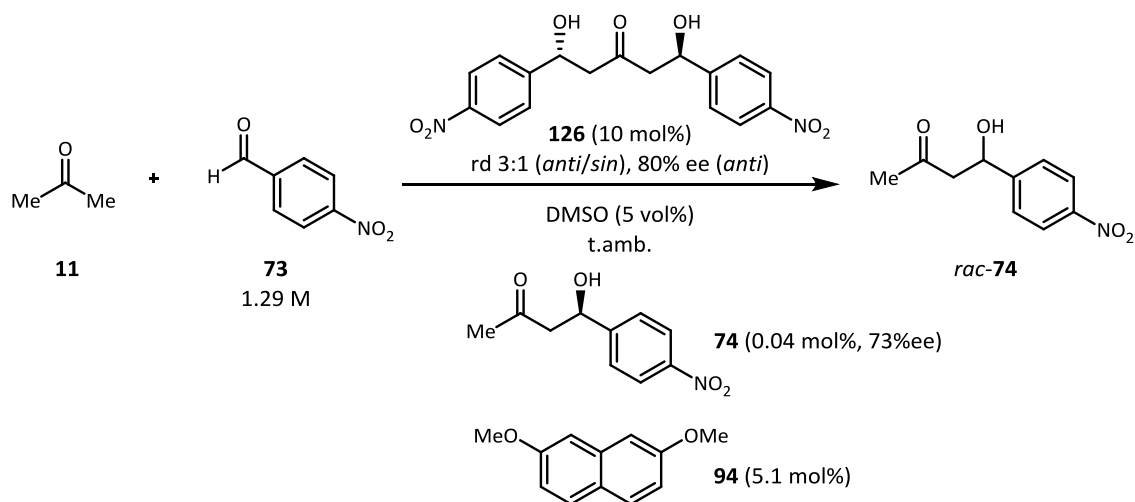
En primer lloc, cal destacar que els rendiments d'aldol **74** són comparables als obtinguts sense la presència del bis(aldol) **126** (al cap de 24 hores, el rendiment rondava el 0.05%). En segon lloc, s'ha de mencionar que es va obtenir un elevat excés enantiomèric inicial de l'aldol **74** que va disminuir amb el temps (50% a 0.75 hores, 30% a 5 hores i 13% a 24 hores de reacció). Això indica que l'excés enantiomèric generat entre la primera mesura i la darrera és nul (1.6% ee, forma part de l'error experimental). Finalment, cal destacar que el monoaldol generat es va obtenir en la seva configuració *R*, igual que s'havia mesurat habitualment en els nostres experiments anteriors, mentre que el bis(aldol) present en solució tenia configuració (*S,S*), així que el monoaldol generat al principi no podia provenir del catalitzador, i tampoc en els següents instants, ja que s'ha vist que la reacció retroaldòlica és molt lenta. Per tant, el bis(aldol), tot i que sembla no ser un catalitzador de la reacció, podria jugar un rol en el procés de TES.

També es va estudiar l'efecte de la presència tant d'aldol com de bis(aldol) a l'inici de la reacció (Figura 6.9).


 Figura 6.9. Monitorització de la reacció aldòlica en presència de *ent*-126 i *ent*-74

Així, partint de gairebé un 50% ee de l'enantiòmer *S* en la primera mesura (0.75 h, 0.03% rendiment), s'obté un producte pràcticament racèmic al cap de 24 hores amb el 0.38% de rendiment, un valor força alt (el valor màxim fins al moment en absència d'additius era el 0.3% de rendiment en 24 hores). De nou, el monoaldol generat després del TES va ser racèmic.

També es va realitzar un experiment tot utilitzant els enantiòmers, és a dir (*R*)-74 i (*R,R*)-126 (Figura 6.10).

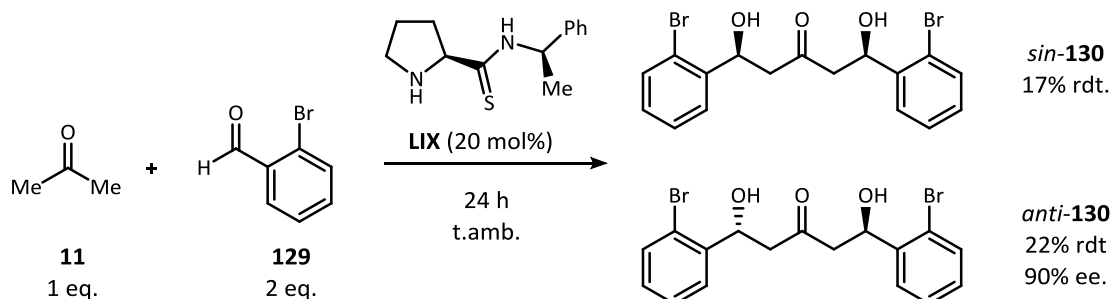

 Figura 6.10. Monitorització de la reacció aldòlica en presència de **126** i **74**

Els resultats en aquest cas van ser similars als de la Figura 6.8, destacant que aquest cop el rendiment va ser menor (0.12% de rendiment un cop corregit respecte l'inicial) i que el nou monoaldol generat era altre vegada racèmic. El rendiment va augmentar més ràpidament que en el cas d'un blanc realitzat sense catalitzador (cercles verds).

6.5.3. L'ús d'un bis(aldol) diferent com a catalitzador

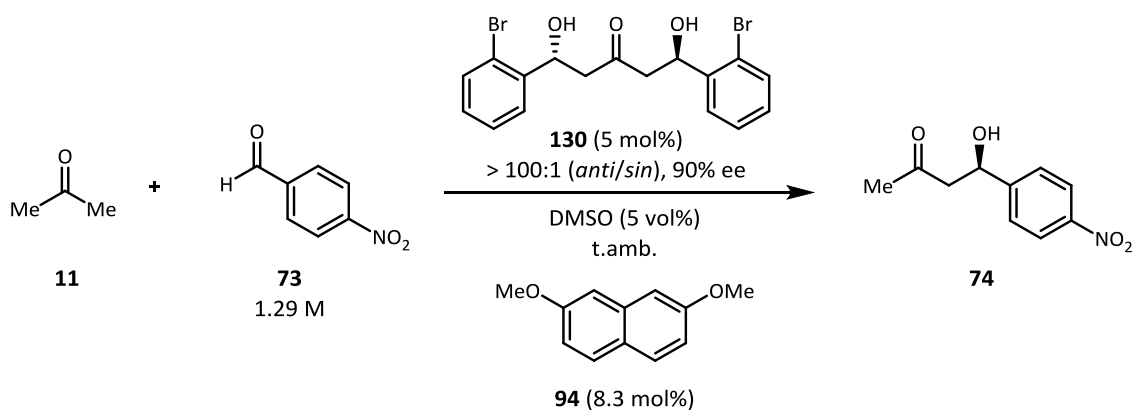
També es va preparar el producte de la doble reacció aldòlica amb el 2-bromobenzaldehid (**129**), que és líquid. En aquest cas, la reacció va proporcionar rendiments més alts i es van

poder separar els diastereòmers per columna (Esquema 6.13), un comportament similar al descrit per Gryko *et al.* per al 2-clorobenzaldehyd (**127**).



Esquema 6.13. Síntesi enantioselectiva del bis(aldol) **130** derivat del 2-bromobenzaldehyd

Un cop preparat el producte i separats els diastereòmers, es va provar l'activitat catalítica de l'*anti-130* en la reacció entre l'acetona (**11**) i el 4-nitrobenzaldehyd (**73**) en les condicions habituals (Figura 6.11).



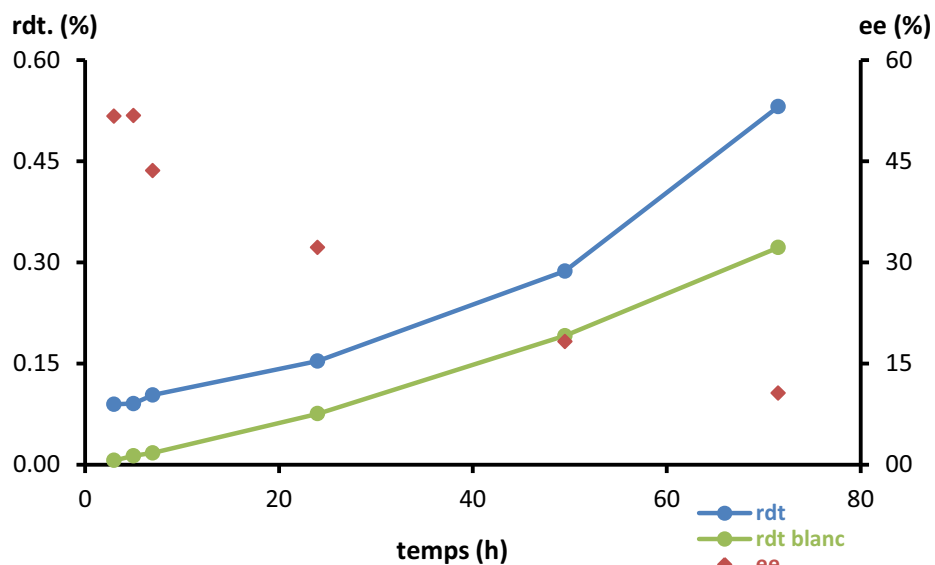
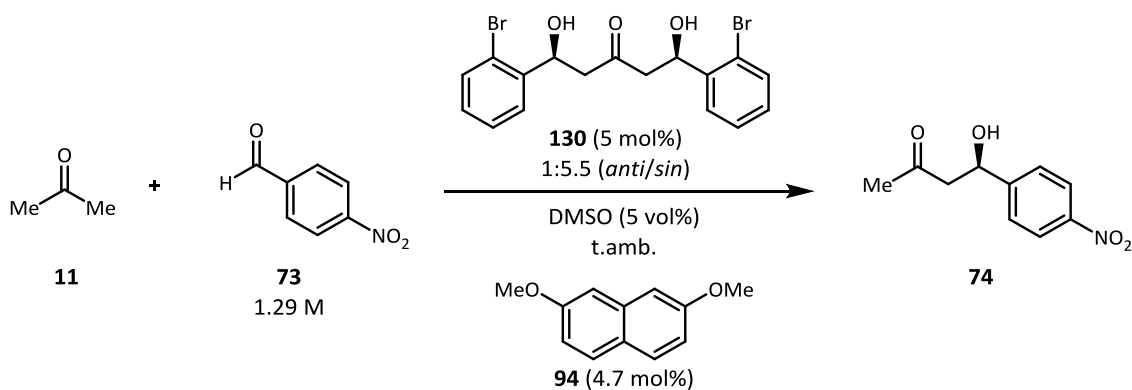


Figura 6.11. Monitorització de la reacció aldòlica en presència de **130**

A més del TES, són destacables els elevats rendiments, tot i que novament no són molt més grans que un blanc que es va fer reaccionar paral·lelament. En aquesta reacció encara s'observaven elevats excessos enantiomèrics (11% ee) després de tres dies (72 hores) de reacció.

En un altre experiment, es va utilitzar el seu enantiòmer (*ent-anti-130*) com a catalitzador. En aquest experiment es van detectar menors rendiments però es va observar el mateix TES afavorint la creació de l'aldol (*R*)-**74** com habitualment.

També es va provar l'activitat catalítica del compost aquiral *sin-130* (Figura 6.12).



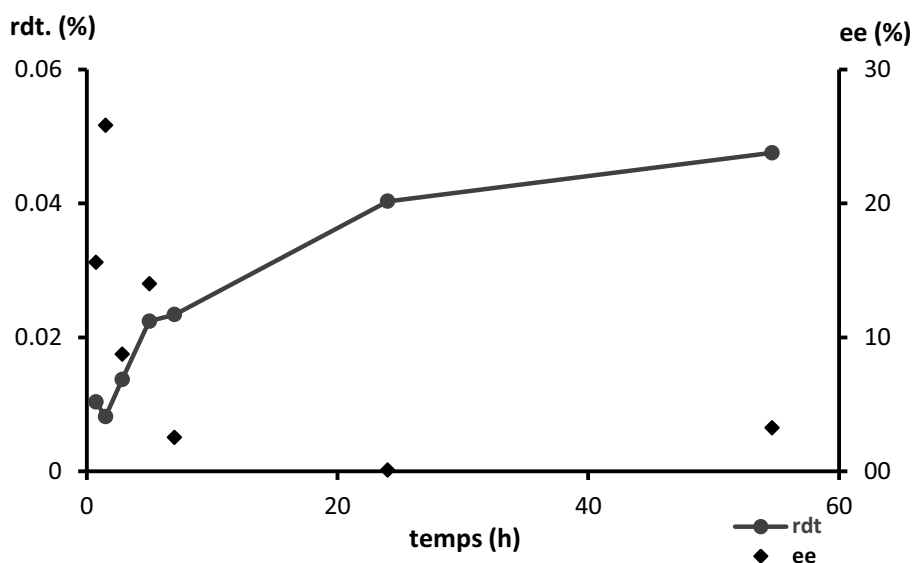


Figura 6.12. Monitorització de la reacció aldòlica en presència de *meso-sin*-130

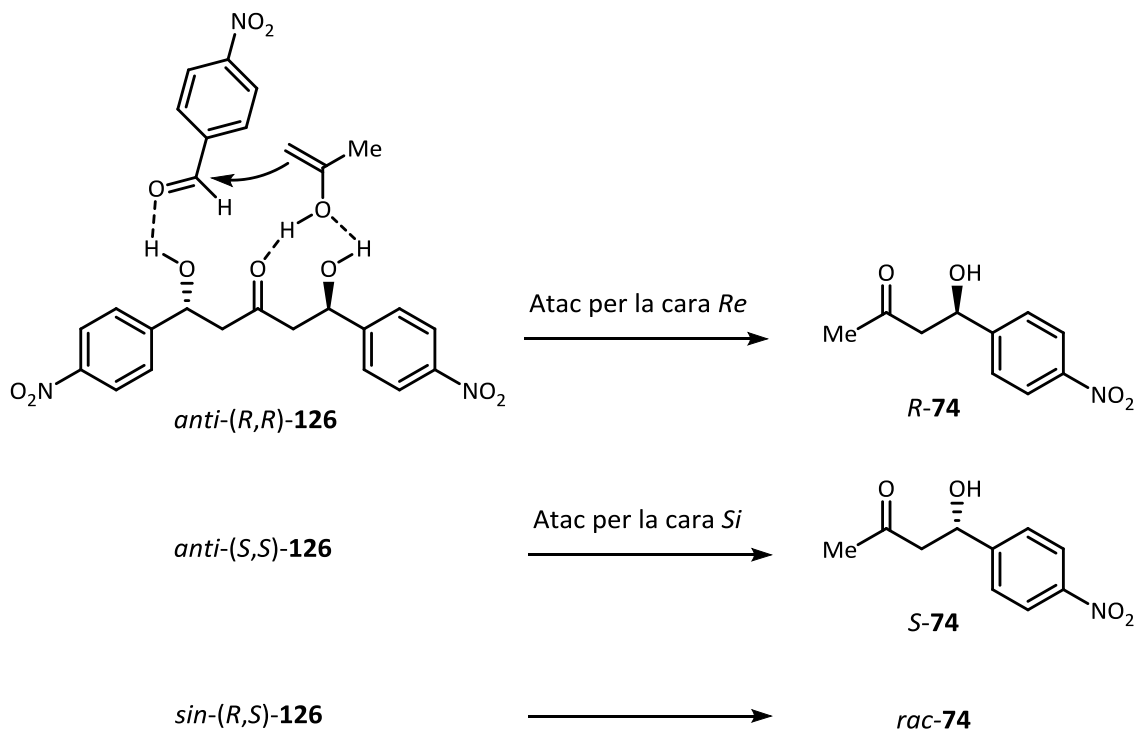
En aquest cas, els rendiments tampoc van ser gaire alts, però altre cop es va observar el trencament espontani de la simetria.

El procés de trencament espontani de la simetria s'ha observat únicament en els primers estadis de la reacció, i posteriorment es forma aldol **74** racèmic. D'alguna manera, una impuresa quiral en el cru de la reacció és capaç d'induir quiralitat quan té lloc el TES, i per aquest motiu gairebé sempre s'ha observat el predomini del mateix enantiòmer (*R*). A més, sempre que es va afegir un dels bis(aldols) **126** o **130** es va obtenir un TES, independentment de l'enantiòmer utilitzat d'aquests compostos. A continuació, s'intentarà proposar un model que sigui compatible amb aquestes observacions.

6.6. Una xarxa de reaccions en la reacció aldòlica per observar el TES sota control cinètic

En un model d'autocatàlisi lineal seria un requisit imprescindible la inhibició o destrucció mútua dels parells d'enantiòmers formats. En canvi, si la reacció estudiada es situa en un model d'autocatàlisi d'ordre superior, on el pas autocatalític té un ordre de reacció més gran que 1 en el producte de reacció, aquesta condició desapareix, com ja ha estat descrit.^[175] Havent observat el bis(aldol) **126** en el cru de reacció i que la seva presència inicial conduïa en tots els casos observats al TES, es va pensar en un model on:

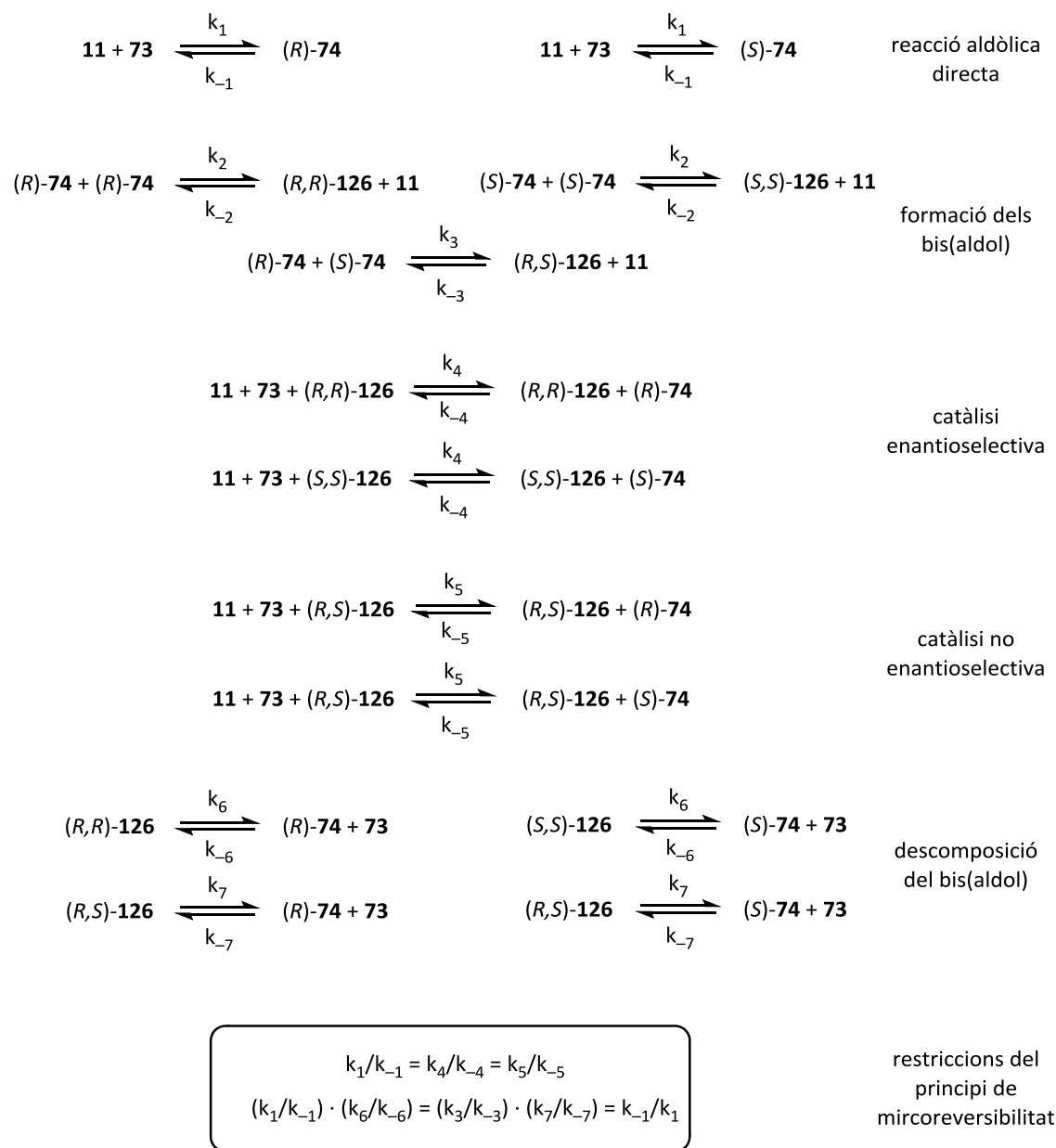
- El bis(aldol) *anti*-**126** podria ser un catalitzador enantioselectiu de la reacció mentre que *sin*-**126** podria catalitzar la formació d'aldol **74** racèmic (Esquema 6.14).



Esquema 6.14. Proposta de catàlisi pels bis(aldols)

- Per altra banda, vam suposar que la formació del bis(aldol)-**126** hauria de ser molt lenta en la solució homogènia del cru de reacció degut a la baixa concentració de l'aldol **74**. En canvi, la formació podria ser més ràpida en els primers instants de la reacció, quan la dissolució del 4-nitrobenzaldehyd (**73**) en acetona (**11**) podria conduir a gradients de concentració molt grans. En aquests moments es podria crear un equilibri molt ràpid entre el monoaldol (**74**) i el bis(aldol) (**126**), desplaçat al darrer per l'alta concentració d'aldehyd (**73**). En aquesta situació, la catàlisi pel bis(aldol) **126** seria equivalent a una autocatàlisi de segon ordre pel monoaldol **74**.
- Finalment, la catàlisi no selectiva per part del compost *meso* *sin*-**126** hauria d'augmentar la no linealitat de la xarxa de reaccions, conduint a una major amplificació de la simetria similar a la que realitza la inhibició mútua en els models de tipus Frank.

Tenint en compte aquests tres punts, es va construir una xarxa de reaccions (Esquema 6.15).



Esquema 6.15. Xarxa de reaccions que condueixen al TES en la formació de l'aldol **74**

Aquesta xarxa de reaccions estaria formada per un seguit de reaccions reversibles en un sistema tancat. A més, s'hi van afegir les relacions necessàries entre les constants d'equilibri de cada etapa perquè el sistema complís el principi de mircoreversibilitat, una condició ineludible^[160b, 160c] però que no impediria l'existència d'un model on podria tindre lloc un TES.^[161a]

Es va aplicar aquest model a una senzilla simulació numèrica realitzada amb el programa COPASI,^[176] per tal d'investigar si la xarxa proposada conduïa a un TES. Així, es va observar que si s'iniciava la simulació amb un excés enantiomèric inicial del monoaldol o del bis(aldol) es podia arribar a una ampliació de la quiralitat (Figura 6.13).

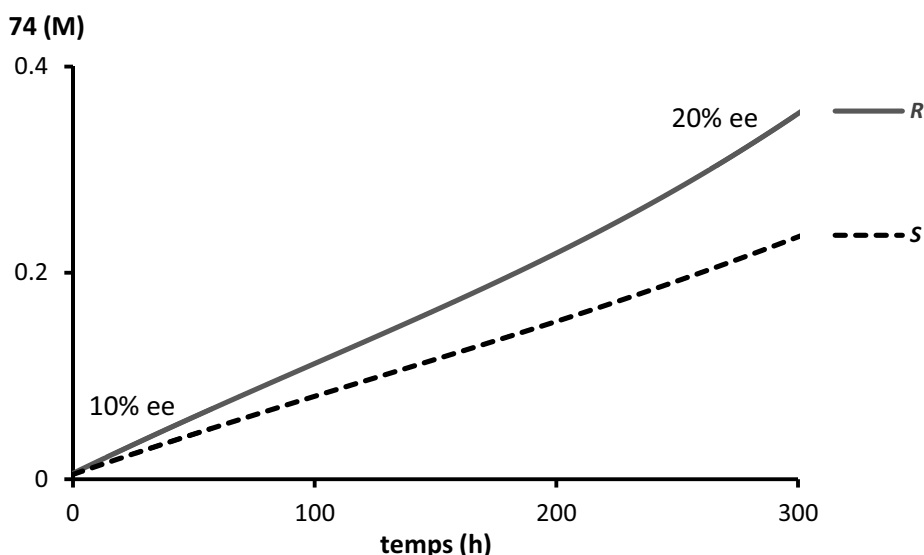
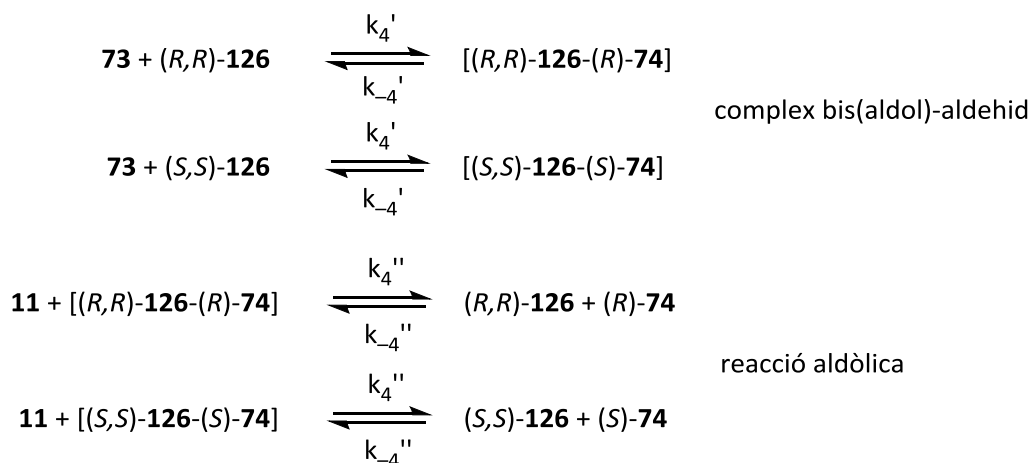


Figura 6.13. Simulació de la xarxa de reaccions amb el COPASI

Havent vist que una simulació senzilla de la xarxa de reaccions permetia observar una ampliació de la quiralitat, es van introduir el sistema d'equacions diferencials del model al paquet de programes Mathematica® i es va procedir a la integració numèrica. Aquests càlculs van ser realitzats pel professor Josep Maria Ribó.

A més, per tal de fer més real el sistema, les equacions amb k_4/k_{-4} i k_5/k_{-5} corresponents a la catàlisi enantioselectiva i no enantioselectiva per part dels dos diastereòmers del bis(aldol), on intervenen aquesta espècie i els reactius es van subdividir en dues noves reaccions on primer tenia lloc la formació d'un complex entre el bis(aldol) i l'aldehid, i en la segona reacció tenia lloc l'aproximació i atac de l'enol. D'aquesta manera, el que era una reacció trimolecular va passar a ser una reacció bimolecular (Esquema 6.16).



Esquema 6.16. Equacions de la catàlisi enantioselectiva pel bis(aldol) separada en dues etapes bimoleculars

Un seguit d'intents ens van permetre confirmar que per a diversos paràmetres era possible reproduir els resultats observats experimentalment, conduint a un trencament espontani de la simetria controlat per la cinètica de la reacció i que posteriorment s'obtenia una mescla racèmica del producte.

Per exemple, suposant que l'aldol **74** i el bis(aldol) **126** es podrien formar ràpidament en els primers instants de la reacció i partint d'un excés enantiomèric del $10^{-6}\%$, al cap de 4 segons des de l'inici aquest augmentaria fins a valors mesurables, mentre que al cap d'aproximadament una hora de reacció ja es formaria preferentment aldol racèmic (Figura 6.14, A).

Si a més s'imposa una concentració inicial dels bis(aldols) **126**, el sistema condueix amb molta més facilitat al TES, i en menys de 0.1 segons s'observa un increment de l'excés enantiomèric des de pràcticament zero al 90% (Figura 6.14, B).

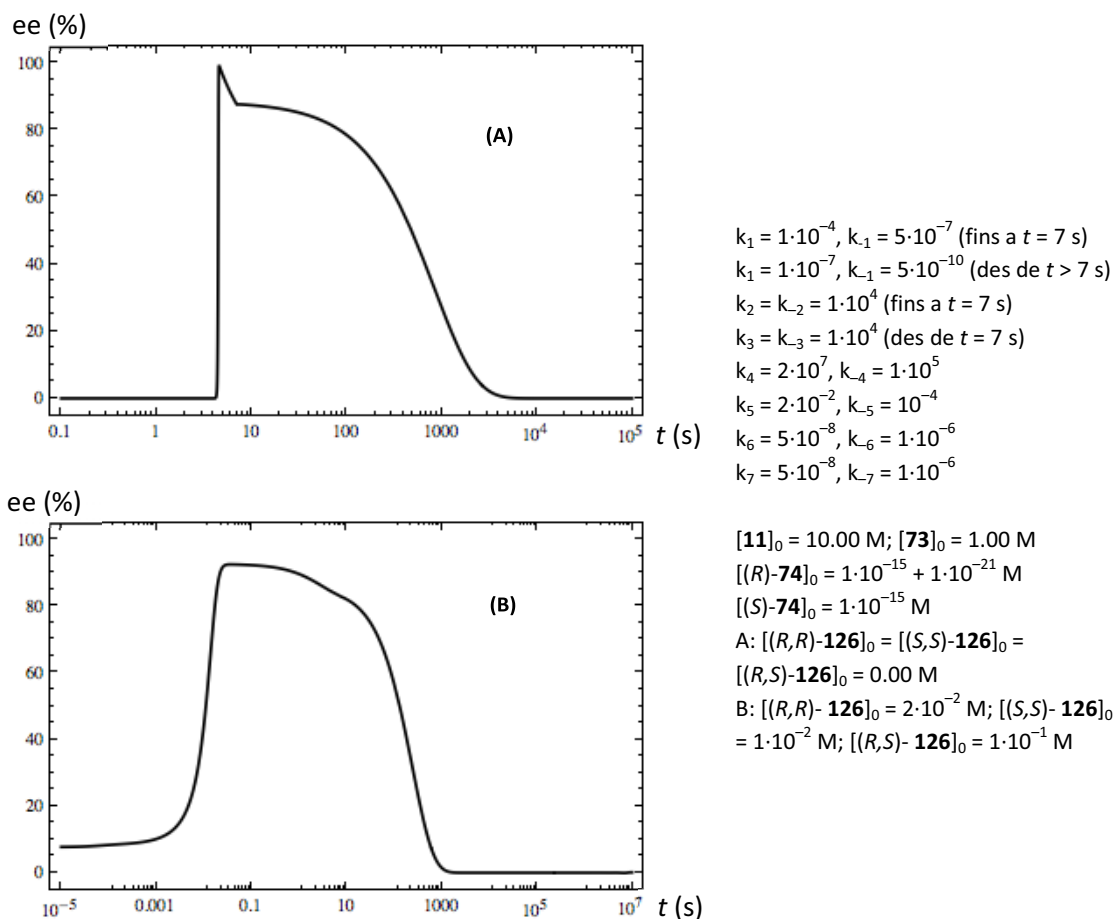


Figura 6.14. Simulació de l'excés enantiomèric en el model de la xarxa de reaccions

Evidentment, en aquestes simulacions el curs estereoquímic de la reacció sempre està correlacionat amb la configuració absoluta de l'enantiòmer que s'escull com a majoritari en l'instant inicial de la reacció. El comportament no estocàstic en el TES d'aquesta reacció que s'ha observat en els nostres experiments es podria explicar per la presència constant d'una impuresa quiral en quantitats molt petites, igual que s'ha descrit a l'inici en la reacció de Soai.

6.7. Conclusions

En aquest Capítol s'ha estudiat la reacció aldòlica entre l'acetona i el 4-nitrobenzaldehyd en absència de catalitzadors. Aquesta reacció havia estat descrita per Mauksch i Tsogoeva, amb resultats molt diversos, que en alguns casos hem observat nosaltres mateixos.

- En analitzar els productes de reacció després de 10 dies s'ha observat el TES (fins a 15% ee) en 2 dels 11 casos, corroborant parcialment els seus resultats.

- En monitoritzar la reacció aldòlica s'ha observat un trencament espontani de la simetria en aproximadament la meitat de les ocasions, i en la resta s'ha obtingut un predomini clar d'un dels enantiòmers de l'aldol ((*R*)-**74**), probablement a causa d'una impuresa quiral.
- S'ha descartat l'existència d'un fenomen d'autocatàlisi directa del propi aldol **74**.
- S'ha aïllat i caracteritzat un producte d'una doble reacció aldòlica com a mescla de diastereòmers, que no havia estat observat en el cru de reacció fins al moment.
- S'ha modificat un procediment desenvolupat per Gryko que utilitza una prolintoamida com a catalitzador (**LIX**). Aquest permet la síntesi organocatalítica i enantioselectiva dels bis(aldols), tot i que amb rendiments baixos per al 4-nitrobenzaldehyd, que és una substància sòlida a temperatura ambient.
- S'han utilitzat els bis(aldols) com a catalitzadors de la reacció aldòlica estudiada, observant sempre un TES en la seva presència.
- S'ha proposat un model on els bis(aldols) actuen com a catalitzadors i condueixen a una amplificació de la quiralitat cinètica, és a dir, a un TES on el signe ve determinat per l'excés enantiomèric inicial degut a una possible impuresa quiral present als primers instants al cru de reacció. Aquest model suposa una elevada formació d'aldol i bis(aldol) al principi de la reacció degut a un elevat gradient de concentracions en mesclar els reactius, i condueix a una posterior mescla racèmica en les condicions de reacció homogènies.

Capítol 7. Estudi del mecanisme de la reacció de Mannich autocatalítica

7.1. Introducció

L'autocatàlisi és un tipus de reacció on el producte catalitza la seva pròpia formació. En el Capítol anterior ja s'ha parlat d'aquest concepte, i aquí s'ampliarà.

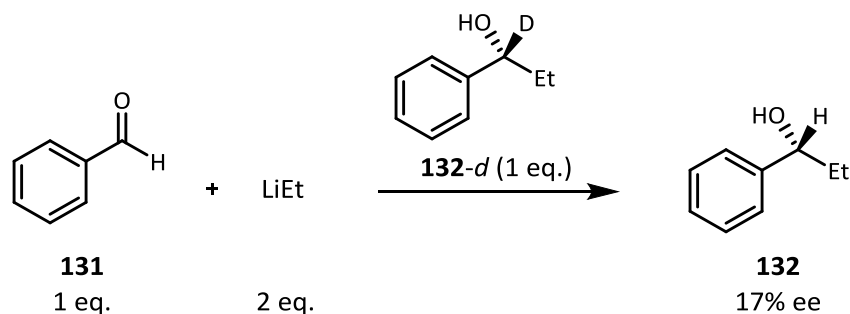
Aquest terme va ser introduït l'any 1890 per Wilhelm Ostwald quan va descriure reaccions que mostraven una acceleració de la velocitat en funció del temps.^[177] Es coneixen infinitat de processos i reaccions autocatalítiques. A més, és possible una reacció autocatalítica asimètrica, on es genera un producte quiral a partir de reactius aquirals i cada enantiòmer s'autoreplica, catalitzant la seva pròpia formació. El grup de Soai havia estudiat reaccions d'aquest tipus en addicions d'alquil zincs a aldehids aromàtics, abans de descobrir la reacció que porta el seu nom, on a més de l'autocatàlisi asimètrica existeix una amplificació de la quiralitat.

7.1.1. Autocatàlisi vs. autoinducció

Les primeres reaccions autocatalítiques asimètriques estudiades per Soai i col·laboradors van ser l'addició d'alquilzincs a aldehids 3-piridinics,^[178] ferrocencarbaldehid^[179] i èter de dibenzaldehid.^[180] En aquestes reaccions, l'addició inicial del producte de reacció enantioenriquit conduïa a excessos enantiomèrics del mateix signe.

Abans, però, ja s'havia observat un procés semblant. L'any 1989, Alberts i Wynberg van proposar que el producte generat en un procés químic asimètric podria actuar com a lligand en un complex intermedi per generar un efecte estereoquímic.^[181] Els autors investigaven que en la reacció d'addició d'etil liti a benzaldehid (**131**), afegint a l'inici producte de reacció enantiopur, deuterat per distingir-lo adequadament del producte generat en la reacció (**132-d**), s'obtenia producte enantioenriquit en el mateix enantiòmer que l'inicial (**132**, Esquema 7.1). Aquest es tractava, en canvi, d'un procés autoinductiu asimètric.

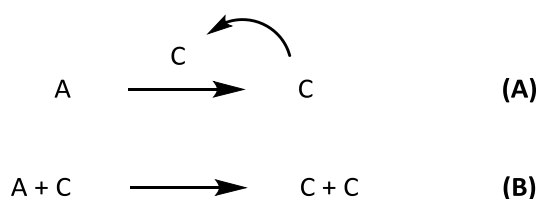
S'han descrit molts altres processos com aquest. Per exemple, l'any 1997, Wulff *et al.* van descriure una reacció de Diels-Alder entre l'acrilat de metil i el ciclopentadiè catalitzada per un complex d'alumini en que l'excés enantiomèric de la reacció augmentava al llarg del procés.^[182] Els autors van descobrir que l'acrilat formava part del complex actiu del catalitzador, i que en avançar la reacció el producte prenia aquest rol, desplaçant el reactiu i formant un nou complex més enantioselectiu.



Esquema 7.1. Primera reacció autoinductiva asimètrica

Cal destacar també la hidrocianació del benzaldehid catalitzada per un dipèptid, desenvolupada per Danda i col·laboradors,^[183] ja que es tracta del primer procés organocatalític autoinductiu descrit. En aquest treball, els autors van observar un efecte *match-mismatch* entre els enantiòmers del catalitzador i del producte de reacció afegit a l'inici. Altres processos organocatalítics amb autoinducció asimètrica ja s'han descrit en l'apartat 5.4 d'aquesta Tesi. Llavors, quina diferència hi ha entre un procés autocatalític i un procés autoinductiu?

Es defineixen com a autocatalítiques aquelles reaccions en les que el producte de reacció actua com a catalitzador per a la seva pròpia formació (Esquema 7.2, A). Des del punt de vista mecanístic, en una etapa elemental una molècula de reactiu reacciona amb una molècula de producte per donar lloc a dues molècules de producte (Esquema 7.2, B).



Esquema 7.2. Representacions d'una reacció autocatalítica

Una característica de les reaccions autocatalítiques és el perfil sigmoïdal o en forma de S del creixement de la concentració (c) del producte amb el temps, degut a un augment de la velocitat de reacció.^[170] A la Figura 7.1 es mostra una simulació realitzada amb el COPASI de la concentració del reactiu i el producte de reacció en una reacció d'ordre 1 senzilla (A) i d'una reacció autocatalítica (B).

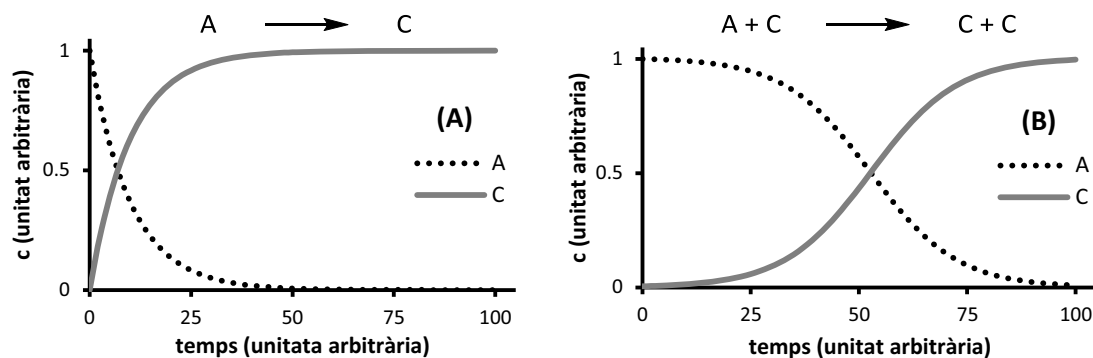


Figura 7.1. Evolució de les concentracions de les espècies al llarg del temps

Una altra manera d'observar el mateix fenomen és directament en la velocitat de reacció, que es pot calcular a partir dels valors de la Figura 7.1. En una reacció d'ordre 1 senzilla, la velocitat de reacció és molt alta al principi i més lenta al final (Figura 7.2, A), mentre que en una reacció autocatalítica la velocitat augmenta fins al punt màxim on les concentracions del reactiu i el producte tenen el mateix valor i llavors decreix (Figura 7.2, B).

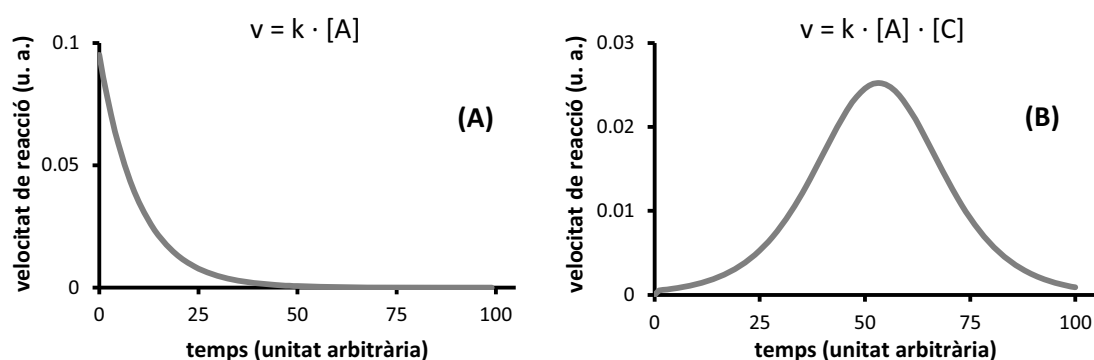
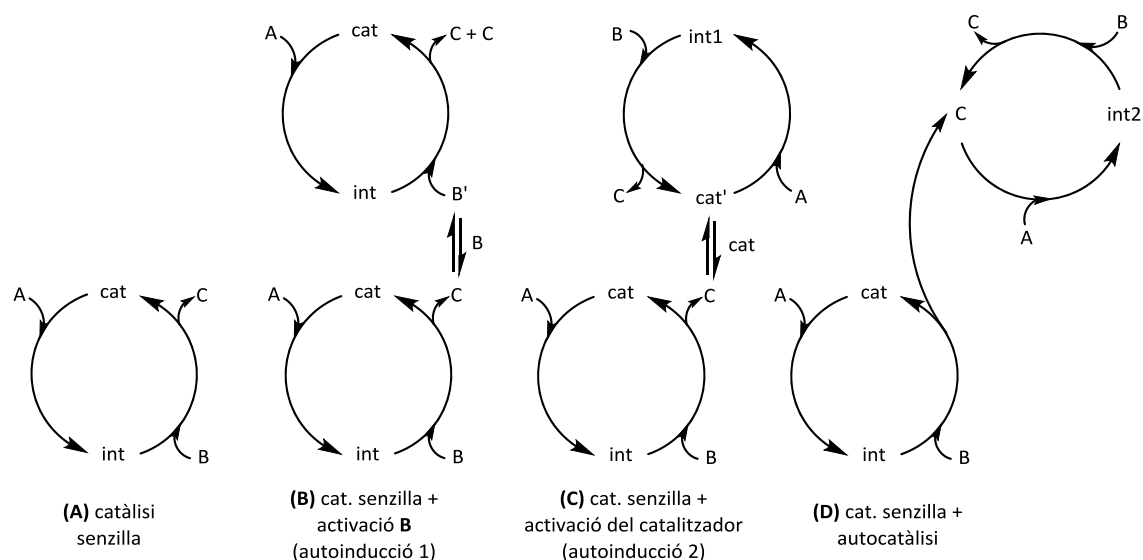


Figura 7.2. Evolució de les velocitats de reaccions al llarg del temps

Per tant, en un procés autocatalític s'observa un increment progressiu de la velocitat de reacció a mesura que avança el procés i augmenta la concentració del producte, fins que aquest efecte queda compensat per la disminució de la concentració del reactiu, i la velocitat de reacció disminueix progressivament fins que s'esgoten els reactius. Aquest comportament cinètic podria formar part també de processos autoinductius, on l'augment de la concentració del producte de reacció també conduiria a un augment de la velocitat de reacció sense ser la reacció autocatalítica, tal com proposa Blackmond (Esquema 7.2).^[184]



Esquema 7.3. Xarxes de reaccions. Extret de la ref. ^[184]

L'autora compara diversos cicles catalítics per a la formació neta de C a partir dels reactius A i B. Un cicle catalític normal (Esquema 7.2, A) es combina amb altres segons les interaccions que tenen lloc. Per exemple, a l'Esquema 7.2 B) el producte de reacció pot interaccionar amb el reactiu B per generar el substrat activat B' que reacciona amb l'intermedi per generar C. En aquest cas, l'intermedi és el mateix que en el cicle catalític original. Una altra possibilitat (Esquema 7.2 C) és la interacció directa entre el producte de reacció i el catalitzador per formar un catalitzador més actiu, que en reaccionar amb A forma un intermedi diferent. Aquest cas és semblant a la reacció de Diels-Alder que s'acaba de descriure. En aquests dos processos es podria observar un increment de la velocitat de reacció. Finalment, si el producte pot interaccionar directament amb els reactius per generar més producte, es tracta d'un procés autocatalític (Esquema 7.2, D). Aquest cicle es distingeix de la resta perquè existeix un camí de reacció que no requereix cap tipus d'interacció amb el catalitzador.

Per tal de poder interpretar millor els mecanismes autocatalítics es farà una breu introducció a l'anàlisi cinètica del progrés de reacció, o RPKA.

7.1.2. Anàlisi cinètica del progrés de reacció

L'RPKA (*Reaction Progress Kinetic Analysis*) és una eina pels estudis cinètics de reaccions catalítiques. L'objectiu és aconseguir la màxima informació possible sobre les velocitats de reacció de les diferents etapes que governen el resultat global de la reacció i com varien les

concentracions dels intermedis. Els components claus són una monitorització *in situ*, acurada i contínua de dades experimentals, per una banda, i un programa informàtic que permeti tractar les dades, com ara un full de càlcul.

Per monitoritzar la reacció, les tècniques a emprar es divideixen en dos grups:

1. Mètodes integrals: es basen en la mesura d'un paràmetre que és proporcional a la concentració de l'espècie, i per tant també a la conversió. La variació d'aquest paràmetre respecte el temps és proporcional a la velocitat de reacció. L'espectroscòpia d'UV-visible, fluorescència, FT-IR o RMN són algunes de les tècniques que es poden emprar (Figura 7.3, A).
2. Mètodes diferencials: La mesura està directament relacionada amb la velocitat de reacció, i la seva integral permet calcular la conversió de la reacció. La tècnica més emprada és la microcalorimetria de reacció, que mesura la calor despresada a cada instant de la reacció (Figura 7.3, B).

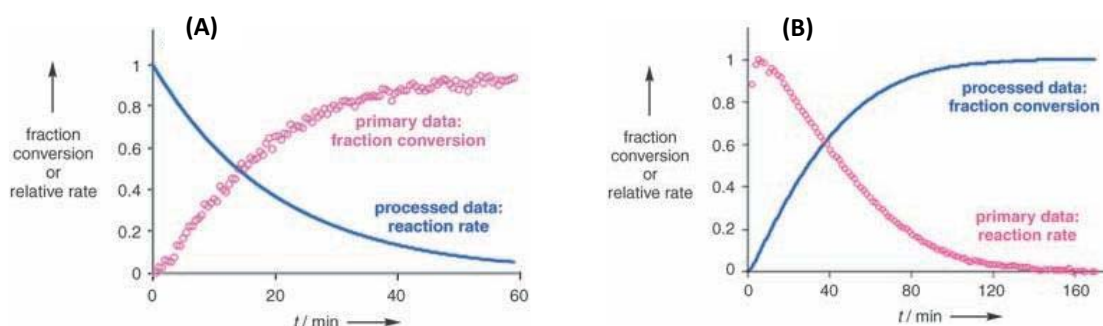


Figura 7.3. Dues aproximacions a la monitorització de la reacció. Extret de la ref. ^[185]

Aquesta aproximació als estudis cinètics es diferencia respecte els estudis més tradicionals de pseudo-primer ordre respecte un dels reactius en que l'estudi de la reacció transcorre en condicions rellevants sintèticament (és a dir, que les concentracions i relacions molars entre els reactius són les habituals de la reacció d'estudi), obtenint així una informació més representativa. L'aplicació d'aquesta eina a les reaccions catalítiques ha estat formalitzada principalment per la professora Donna G. Blackmond.^[185]

Un exemple d'interès pel cas d'estudi és el realitzat en la reacció de Soai. Abans, cal introduir la microcalorimetria de reacció.

7.1.3. Microcalorimetria de reacció

Aquesta tècnica, com s'ha dit, permet determinar la velocitat de reacció. Per fer-ho, el microcalorímetre mesura el flux de calor ($q(t)$, W o J/s) després per la reacció en cada instant i ho quantifica per comparació amb una referència. Això es fa en un cel·la isotèrmica, de manera que el canvi de temperatura del procés o reacció es transmet a la cel·la, i una sonda en mesura l'augment (o disminució), relacionant el canvi de temperatura del reactor (T_R) amb el flux de calor en cada mesura, a partir d'una equació que té en compte paràmetres experimentals calibrables del propi calorímetre (Equació 7.1).^[186]

$$q(t) = U \cdot A \cdot (T_R - T_C)$$

Equació 7.1. Càlcul del flux de calor

A partir de la calor total de reacció ($\Delta H_{\text{reacció}}$, J/mol) es pot calcular el flux de calor (Equació 7.2, A). Aquesta equació relaciona directament el flux de calor mesurat per l'instrument amb la velocitat de reacció ($\partial C/\partial t$). A la inversa, la integral del flux de calor entre l'inici i el final de la reacció permet calcular la calor total de reacció, i la integral entre l'inici i un instant t de la reacció respecte la calor total de la reacció resulta en la conversió entre aquests instants (Equació 7.2, B).

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \Delta H_{\text{reacció}} \cdot V \cdot \frac{\partial c}{\partial t} \quad (\text{A})$$

$$\text{conversió} = \frac{\int_{t=0}^{t=t} q(t) dt}{\int_{t=0}^{t=t_{\text{final}}} q(t) dt} \quad (\text{B})$$

Equació 7.2. Tractament matemàtic del flux de calor

7.1.4. El mecanisme de la reacció de Soai^[187]

El primer estudi mecanístic de la reacció de Soai va ser desenvolupat per Brown, Blackmond i col·laboradors. Els autors estudien la velocitat del procés mitjançant microcalorimetria de la

reacció i relacionen l'increment de velocitat de reacció progressiu amb el comportament autocatalític, ja que en avançar la reacció augmenta la concentració del producte/catalitzador (**134**). Posteriorment, la velocitat de reacció disminueix en esgotar-se progressivament els reactius (Figura 7.4, gràfic gran).

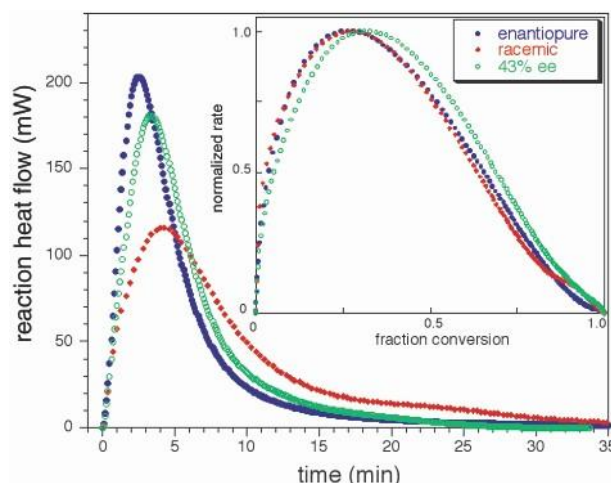
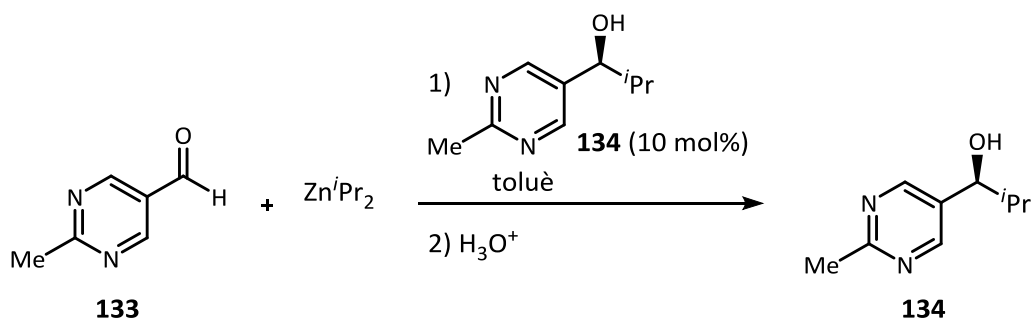


Figura 7.4. Monitorització del procés mitjançant microcalorimetria. Extret de la ref. ^[187]

A més, com s'observa al gràfic gran de la Figura 7.4, van conduir la reacció en presència d'una quantitat catalítica del producte de reacció **134** (10 mol%) i diferents situacions: una mescla racèmica, una mescla enantioenriquida (40% ee) i el producte enantiopur, observant diferents comportaments. A mesura que augmentava l'enantiopuresa, la reacció era més ràpida. Els autors relacionen aquesta tendència amb la inhibició mútua. La supressió de l'enantiòmer minoritari de **134**, que permet l'amplificació de la quiralitat en la reacció de Soai, condueix a una desactivació del catalitzador i a una disminució de la velocitat de reacció. La desactivació del catalitzador pren el seu valor màxim quan aquest es troba en una mescla racèmica.

Per altra banda, la representació de la velocitat relativa respecte el valor màxim per cada cas en funció de la conversió (Figura 7.4, gràfic petit), mostra que al llarg de tota la reacció els catalitzadors racèmic i enantiopur tenen un patró superposable, però diferent a l'enantioenriquit. Aquest fet demostra que en els dos primers casos, en que no varia l'excés enantiomèric del producte/catalitzador al llarg de la reacció, les velocitats de reacció de l'enantiopur i el racèmic són proporcionals entre elles (gairebé 2 a 1, com es pot veure al gràfic gran). En el catalitzador enantioenriquit la composició enantiomèrica varia al llarg de la reacció (ja que té lloc una amplificació de la quiralitat), i per tant també la proporció d'inhibició mútua, així que el gràfic no es pot superposar.

A partir d'aquí, els autors proposen que les espècies catalítiques són els dímers formats entre els enantiòmers del producte de reacció, i on els dímers homoquirals (*R,R*) són més actius que els dímers heteroquirals (*R,S*), tot seguint els models d'efectes no lineals de Kagan, descrits al Capítol 1 (Equació 7.3).

$$v = k \cdot [\text{ald}] \cdot [\text{Zn}^i\text{Pr}_2] \cdot [\text{prod}] \cdot \left(\frac{1 + g\beta}{1 + \beta} \right)$$

$$g = \frac{\text{activitat } [\text{RS}]}{\text{activitat } [\text{RR}]}, \quad \beta = \frac{[\text{SR}]}{[\text{SR}] + [\text{SS}]}$$

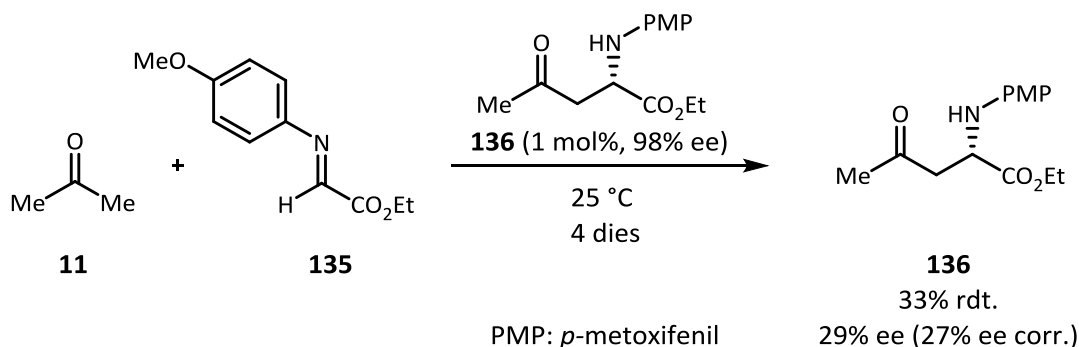
Equació 7.3. Velocitat de reacció de la reacció de Soai adaptada als efectes no lineals de Kagan

Més endavant, Brown i Blackmond han descrit que els catalitzadors efectius de la reacció no serien dímers sinó tetràmers del producte de reacció.^[188]

7.1.5. La reacció de Mannich autocatalítica

Com s'ha dit, la reacció de Soai era l'únic exemple d'una reacció autocatalítica asimètrica. Així va ser durant més de 10 anys fins al 2007, quan Mauksch, Tsogoeva *et al.* van descriure les reaccions aldòliques i de Mannich organoautocatalítiques.^[166] En el Capítol 6 s'ha descrit la reacció aldòlica i s'ha proposat un mecanisme amb autocatàlisi per dímers del producte de reacció, tot i ser diferent al mecanisme de Soai.

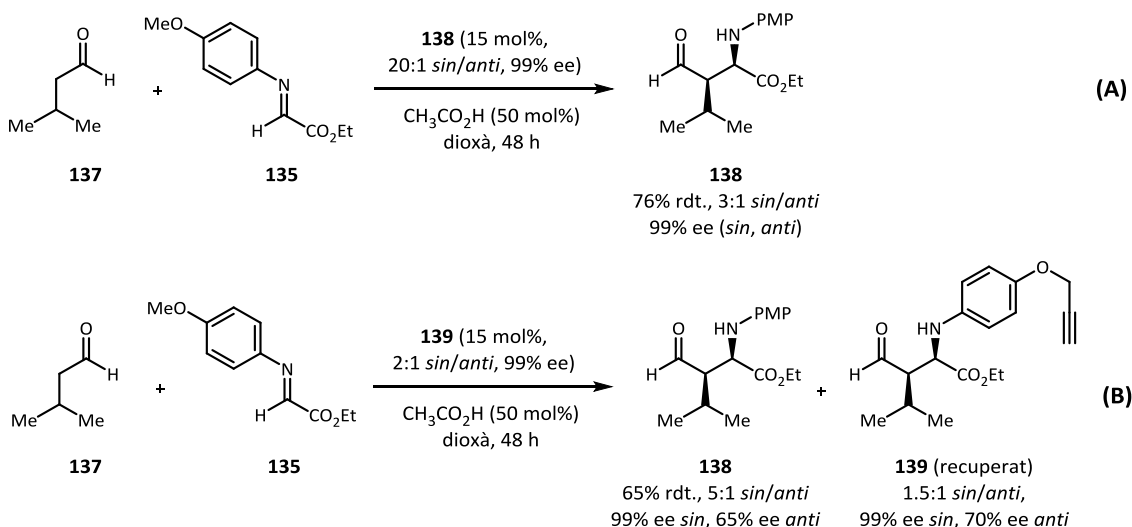
En la reacció de Mannich, els autors descriuen un comportament organoautocatalític. En afegir una quantitat catalítica d'adducte de Mannich enantiopur **136** a l'inici de la reacció s'obté el producte enantioenriquit (Esquema 7.4).



Esquema 7.4. Reacció de Mannich organoautocatalítica

Aquesta reacció va despertar molt d'interès, i ha estat estudiada per altres grups. Només un any després, Amedjkouh i Brandberg van descriure uns resultats similars en la reacció amb ciclohexanona en lloc de l'acetona.^[189]

L'any 2010, Wang i col·laboradors van publicar nous resultats, introduint a més la catàlisi amb mímic. En aquest cas, en la reacció entre la mateixa imina (**135**) i l'isovaleraldehid (**137**),^[190] en afegir l'adducte Mannich mateix (**138**) com a catalitzador van obtenir una autocatàlisi enantioselectiva gairebé perfecta (Esquema 7.5 A). En canviar el substituent de l'amina en l'adducte utilitzat com a catalitzador per un de molt semblant (**139**), el que es coneix per un mímic, van obtenir resultats força similars (Esquema 7.5 B). Els autors proposen una activació de l'aldehid amb el producte de reacció del tipus enamina, comparant-la amb la catàlisi per prolina.

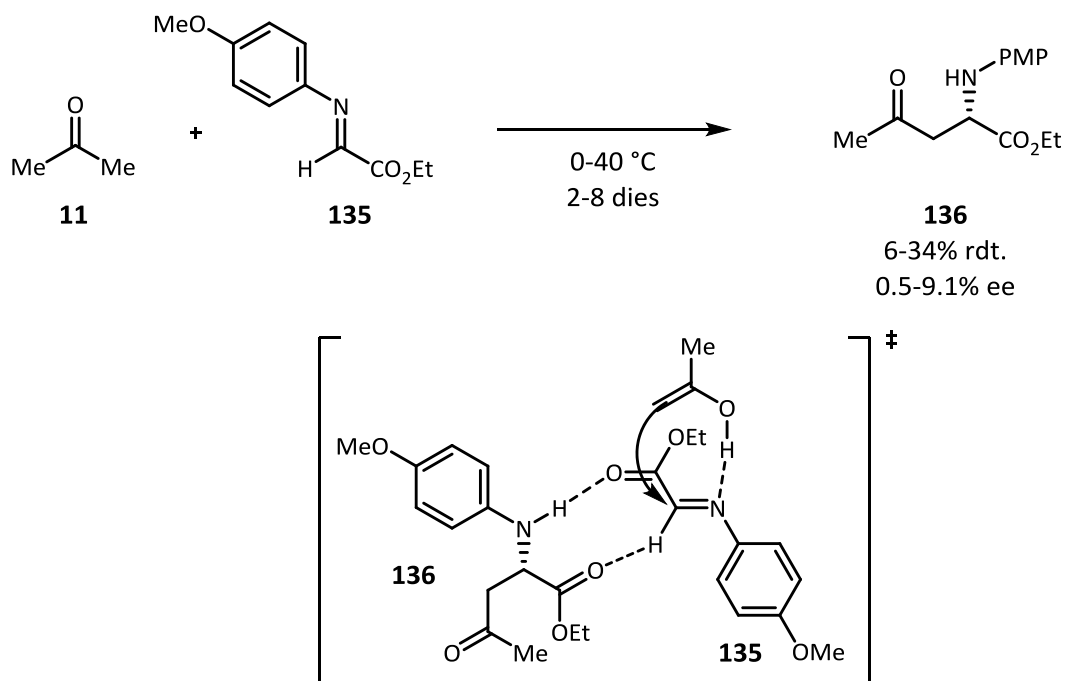


Esquema 7.5. Organoautocatàlisi (A) i organocatàlisi per mímic (B) asimètriques

Per altra banda, Mauksch i Tsogoeva havien publicat l'any 2007 un nou estudi sobre la reacció de Mannich amb absència inicial del producte de reacció, conjuntament amb la reacció aldòlica (Esquema 6.6).^[168] En aquestes condicions, la reacció de Mannich va ser més lenta (Esquema 7.6).

A més, els autors van detectar un procés de trencament espontani de la simetria, que van justificar proposant el mateix model mecanístic que per a la reacció aldòlica, sense una etapa d'inhibició mútua com en el model de Frank. En aquesta proposta, en acabar la reacció, el producte format es trobaria com a dímer per la interacció amb el producte-catalitzador. Els autors van proposar que la formació d'un dímer heteroquiral estaria menys afavorida energèticament, i que aquest complex es podria reciclar en forma de reactius per conduir a una amplificació de la quiralitat. Aquesta proposta requeriria l'acoblament a una reacció irreversible per poder existir aquest reciclatge dels reactius, fet que els autors no van tenir en compte.^[160c, 161]

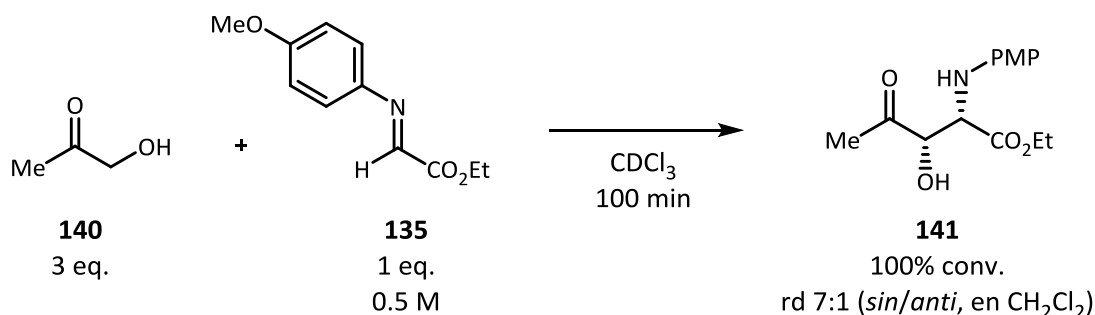
El mecanisme proposat per l'autocatàlisi enantioselectiva es basava en l'activació mitjançant enllaços d'hidrogen de la imina per part del producte de reacció.



Esquema 7.6. Trencament espontani de la simetria en la reacció de Mannich organoautocatalítica

Tot i que els rendiments són molt més alts que en la reacció aldòlica, la reacció de Mannich es troba en condicions de reversibilitat i potser d'equilibri, amb temps de reacció molt llargs, i caldria investigar i proposar un mecanisme que permetés explicar els resultats observats.

L'any 2012, Tsogoeva *et al.* van publicar un nou estudi relacionat amb el trencament espontani de la simetria en la reacció de Mannich autocatalítica.^[191] Aquesta vegada, canviant l'acetona per hidroxiacetona, o acetol (**140**), van aconseguir un augment considerable de la velocitat de reacció. En reaccionar aquesta amb la mateixa imina (**135**) i en absència de catalitzador o producte de reacció als primers instants, la reacció va acabar al cap d'aproximadament una hora i mitja (Esquema 7.7). Aquest fet va permetre als autors fer un seguiment de la reacció per ¹H RMN, i això els va portar a observar un perfil sigmoïdal en l'evolució temporal de la conversió, com s'esperaria, segons els autors, en un procés autoinductiu.



Esquema 7.7. Reacció de Mannich en absència de catalitzador

Per altra banda, els autors van monitoritzar l'evolució de l'excés enantiomèric de l'adducte de Mannich (**141**) durant la reacció, observant racemització del producte al llarg de l'avenç de la reacció. En un seguit d'experiments en diverses condicions (dissolvents, temps de reacció, temperatures) van detectar producte racèmic en 7 dels 18 casos, mentre que en la resta el producte analitzat va resultar enantioenriquit fins a un 7.4% ee. Cal destacar que en la meitat dels experiments no racèmics, la composició enantiomèrica rondava l'1-2% ee.

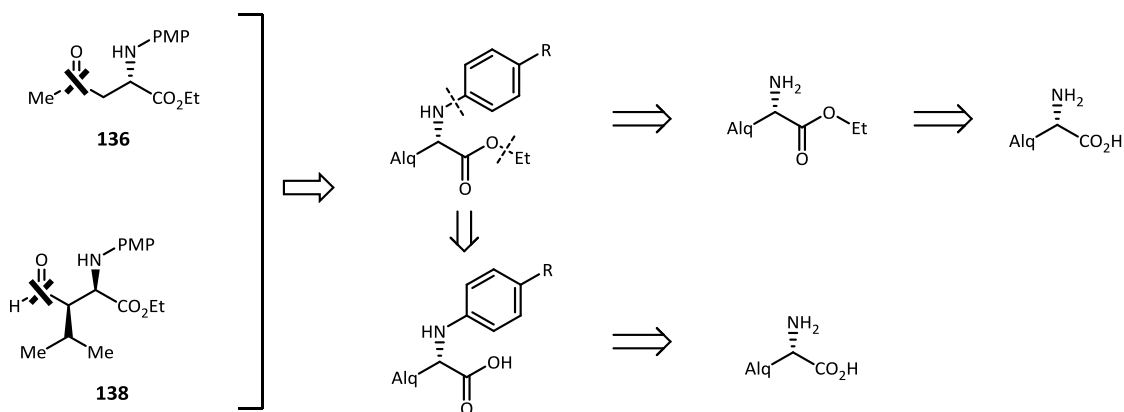
Finalment, els autors van realitzar estudis de masses d'alta resolució, observant en els espectres una gran varietat de subproductes amb els quals proposen un mecanisme de reacció en el qual podria tenir lloc un trencament espontani de la simetria cinètic, com el que s'ha observat en el Capítol anterior.

Certament, la reacció de Mannich semblava ser el primer procés organoautocatalític enantioselectiu conegut. L'acceleració de la reacció en afegir producte de reacció és un fet que queda palès en comparar els rendiments observats amb la presència inicial o no del producte de Mannich (Esquemes 7.4 i 7.6). A més, sembla clar que un mímic de l'adducte de Mannich pot catalitzar enantioselectivament la reacció (Esquema 7.5). Així doncs, ens vam proposar d'estudiar aquesta reacció, estudiant en primer lloc l'origen de l'enantioselectivitat i quins grups funcionals interaccionaven al llarg del mecanisme de la reacció i permetien l'autocatàlisi.

7.2. Imitant el producte de reacció

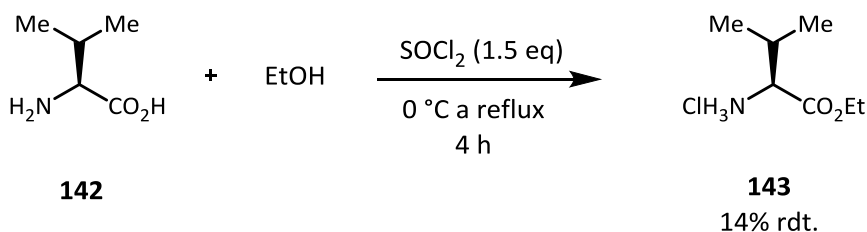
En l'Esquema 7.6 es representa la interacció entre el producte de reacció i els reactius que van proposar Mauksch i Tsogoeva. Aquesta és no covalent, i dependria dels enllaços d'hidrogen que es poden formar entre l'NH del producte de reacció i el carbonil de la imina, per una banda, i entre el CH del grup imina i el carbonil del grup èster del producte de reacció/catalitzador per l'altra.

Ens vàrem proposar l'objectiu de trobar un suport experimental pel al mecanisme proposat per Mauksch i Tsogoeva. L'estratègia que vam adoptar va consistir en eliminar el grup carbonil per tal de trencar una de les possibles interaccions reactiu-catalitzador, deixant en el seu lloc simplement una cadena alifàtica, i poder observar si un compost enantiopur amb aquesta estructura podria (o no) catalitzar enantioselectivament la reacció de Mannich. Per accedir a aquest producte ens vam proposar partir d'un aminoàcid natural, que és enantiopur i comercialment assequible. Per tant, eren necessàries dues desconnexions en el producte final, que són la N-Ar i la O-Et, i això va donar lloc a dues possibles rutes sintètiques.



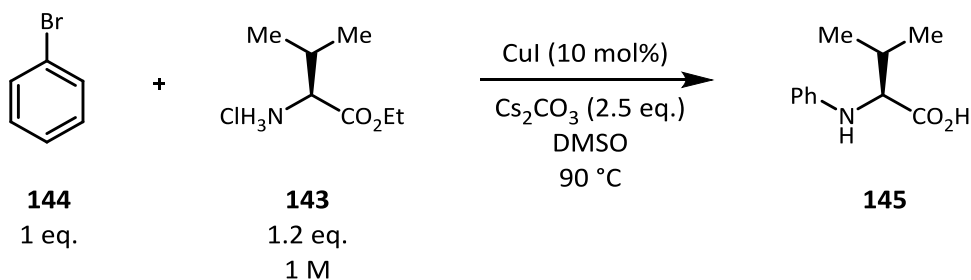
Esquema 7.8. Rutes sintètiques per accedir a mítics del producte sense el grup cetona

En primer lloc, ens vam proposar d'accedir al producte per la ruta superior. El primer pas, per tant, va ser l'esterificació de l'aminoàcid L-valina (**142**) en les condicions de reacció proposades per Jung *et al.* per a l'aminoàcid L-alanina.^[192] La reacció va tenir lloc amb baix rendiment (Esquema 7.9).



Esquema 7.9. Esterificació de la L-valina

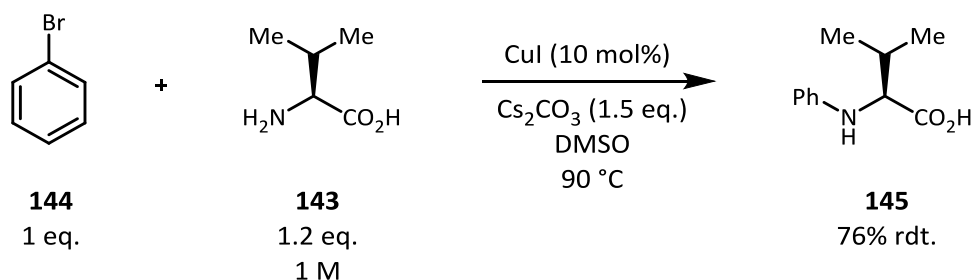
El següent pas seria un acoblament *N*-aril entre l'aminoèster **143** i un halobenzè. Es va aplicar el procediment desenvolupat pels grups de Ma i Ishikawa per la reacció entre el bromobenzè (**144**) i la L-valina amb catàlisi per iodur de coure,^[193] però enlloc d'obtenir el producte d'acoblament de l'aminoèster es va accedir a l'acoblament amb l'aminoàcid. En les condicions de reacció havia tingut lloc també la hidròlisi del grup èster (Esquema 7.10).



Esquema 7.10. Acoblament *N*-Ar catalitzat per CuI

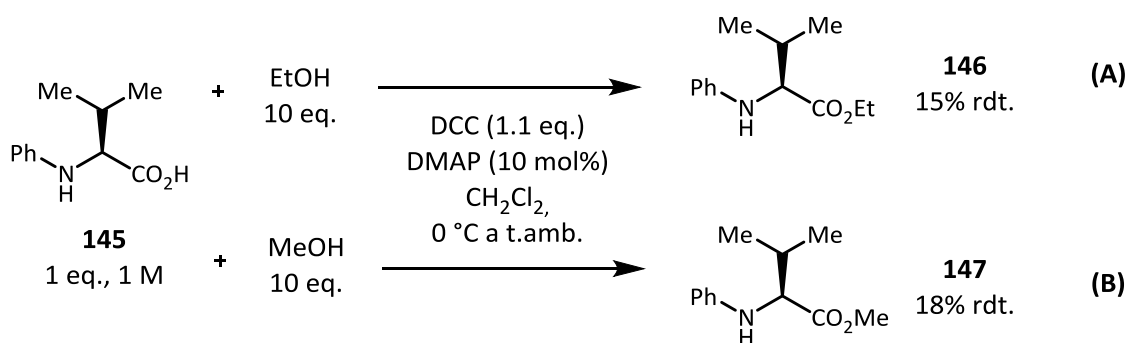
La obtenció del producte **143** venia donada per la presència d'aigua en el medi de reacció. Malauradament, en assecar tots els components de la reacció i repetir el procediment experimental, no hi va haver reacció. Es van augmentar els equivalents de base, però sense observar canvis. En aquest punt, vam decidir de provar sort amb l'altra ruta.

El primer pas va ser l'acoblament *N*-Ph per tornar a obtenir el producte **145**, amb les mateixes condicions però a partir de la L-valina, com en el procediment original (Esquema 7.11).

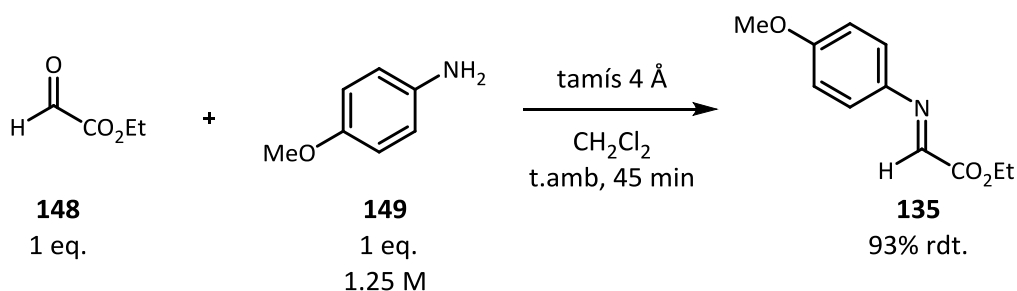


Esquema 7.11. Acoblament N-Ph catalitzat per Cul

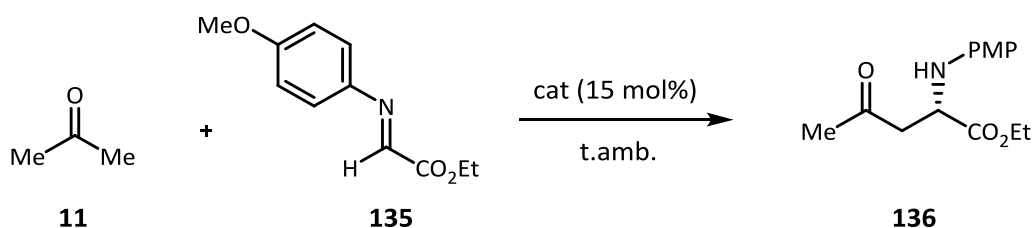
Un cop realitzat l'acoblament, el següent pas hauria de ser la formació de l'èster a partir de l'*N*-fenilaminoàcid **145**, repetint les condicions anteriors per a l'esterificació d'aminoàcids (Esquema 7.9). Malauradament, aquesta reacció no va funcionar, així que es va intentar l'esterificació utilitzant l'agent acoblant DCC, accedint a l'*N*-fenilaminoèster **146**, amb èxit tot i el baix rendiment obtingut (Esquema 7.12, A). Es va realitzar el mateix procés però utilitzant metanol i obtenint per tant l'èster metílic **147** amb un rendiment similar (Esquema 7.12, B).


 Esquema 7.12. Esterificacions de l' *N*-fenilaminoàcid **145**

Un cop preparats els productes **146** i **147**, es va preformar la imina **135** a partir del glioxilat d'etil (**148**) i la *p*-anisidina (**149**) utilitzant una modificació de les condicions de reacció que descriuen Tsogoeva i col·laboradors,^[191] ja que la reacció és ràpida i no requereix un augment de la temperatura com el descrit (Esquema 7.13).


 Esquema 7.13. Preparació de la imina **135**

Un cop disponibles tots els reactius, es va fer reaccionar la imina **135** amb l'acetona (**11**) en presència dels productes **146** o **147**, i també sense aquests per tal de fer un experiment blanc. Contràriament a l'esperat, aquests productes no van catalitzar la reacció (Taula 7.1). Al cap de 4 dies de reacció, es va observar un 0% de conversió per ^1H RMN, mentre que el blanc ja havia evolucionat fins al 47%. En el cas de la reacció utilitzant **146**, es va tornar a analitzar la conversió al cap de 10 dies de l'inici de la reacció, i quan la reacció en el blanc ja havia acabat es va observar només un 19% de conversió a l'adducte de Mannich **136**. En determinar l'excés enantiomèric per HPLC es va observar una mescla racèmica, tant en presència de **146** com en el blanc. A més, es va provar la reacció amb el *N*-fenilaminoàcid **145**, que va accelerar la reacció però proporcionant també producte **136** racèmic.

 Taula 7.1. Reacció de Mannich en presència dels *N*-fenilaminoèsters **146** i **147**


Entrada	Catalitzador	Temps	Conversió	ee 136
1	-	4 d	47%	n.d.
2	-	11 d	100%	0%
3	146	4 d	0%	-
4	146	11 d	11%	0%
5	147	4 d	0%	-
6	145	2 d	100%	0%

La reacció no només no va ser accelerada sinó que en presència dels productes **146** i **147** era més lenta que en un experiment blanc. L'aminoàcid **145** va catalitzar la reacció, però l'adducte de Mannich obtingut va resultar ser racèmic.

En aquest punt ens vam plantejar d'estudiar el mecanisme de la reacció de Mannich sense l'addició d'un catalitzador extern, i ja que en el cas de la hidroxiaçetona la reacció funcionava amb una velocitat que era més còmode per a l'anàlisi, vam canviar de reactiu.

7.3. Aproximació a la reacció de Mannich i al microcalorímetre

7.3.1. Primeres mesures al microcalorímetre

Aprofitant que la reacció descrita pel grup de Tsogoeva tenia lloc en menys de dues hores, es va decidir de monitoritzar la reacció mitjançant microcalorimetria, ja que el temps de reacció semblava adequat.

L'instrument disponible era un Omnical Insight-RT10, que permet efectuar fins a 10 reaccions simultànies entre -80 i $+200$ °C, amb una exactitud al voltant del 3% de la calor mesurada, segons el fabricant. El microcalorímetre està connectat a un bany d'aigua/etilenglicol. Aquesta mescla permet treballar en un rang ampli de temperatures i té un bon poder calorífic, així que els canvis de temperatura en els processos estudiats no provoquen augments suficients en la temperatura del medi com per afectar a les reaccions veïnes. Les reaccions es van realitzar en vials Kimble Chase, compatibles amb el microcalorímetre perquè presenten una bona tolerància a l'intercanvi de calor i s'ajusten perfectament al recipient o cel·la on s'han d'introduir.

El procediment seguit va ser la introducció al vial de tots els reactius menys un, partint de dissolucions estàndard preparades en material volumètric. El vial contenent la dissolució es va introduir al microcalorímetre, que va començar a mostrar un flux de calor degut a l'intercanvi de calor, fins arribar a la temperatura del bany, és a dir, a l'equilibri tèrmic. Un cop es va assolir (van ser necessàries entre dues i tres hores), es va afegir iniciar la mesura i es va afegir el darrer reactiu. Paral·lelament, es prepara una reacció idèntica però sense alguna de les substàncies i també s'hi afegeix la mateixa quantitat de l'últim reactiu. Aquest procediment permet mesurar l'entalpia o calor de mescla de les dues dissolucions (la del vial i l'afegida), sense mesurar cap calor de reacció, i posteriorment restar aquesta calor a la que és pròpia del procés o reacció estudiada. Idealment, en una reacció catalítica, el reactiu addicionat al final

seria el catalitzador, i l'entalpia de mescla es mesuraria traient un dels reactius que no hi interaccioni. En el nostre cas, en ser una reacció amb només dos reactius i sense catalitzador extern, el reactiu addicionat va ser la pròpia hidroxiacetona. A continuació, es mostren les dades de la primera reacció (Figura 7.5).

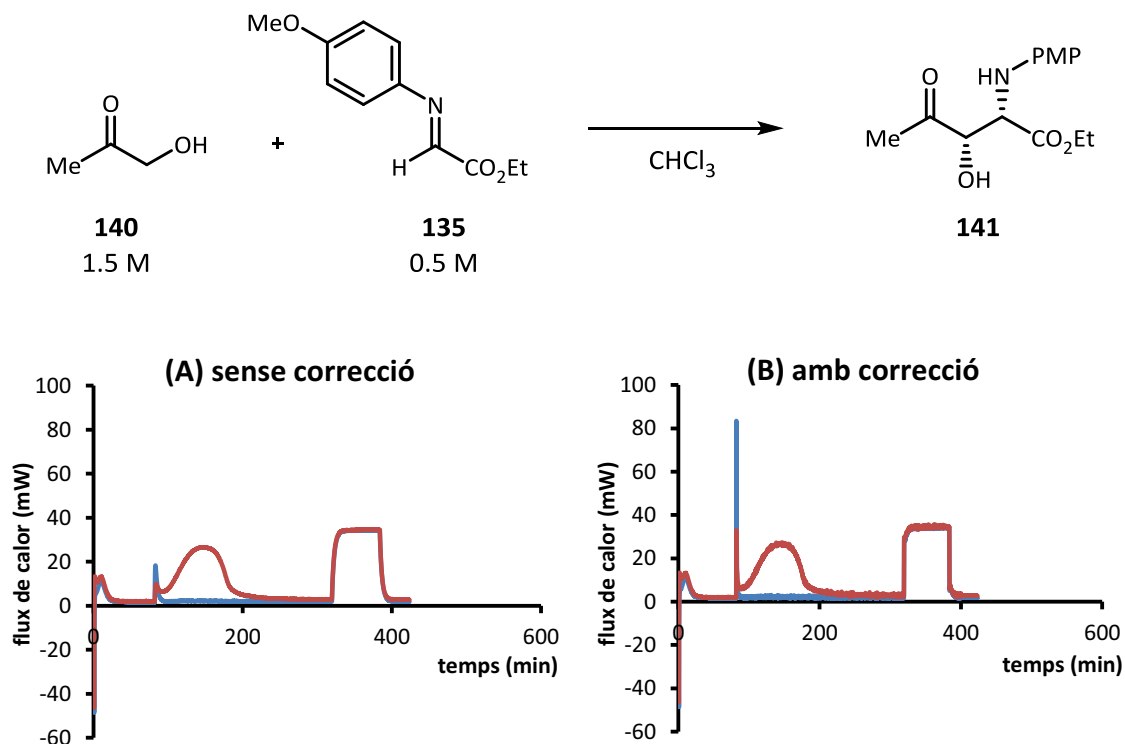


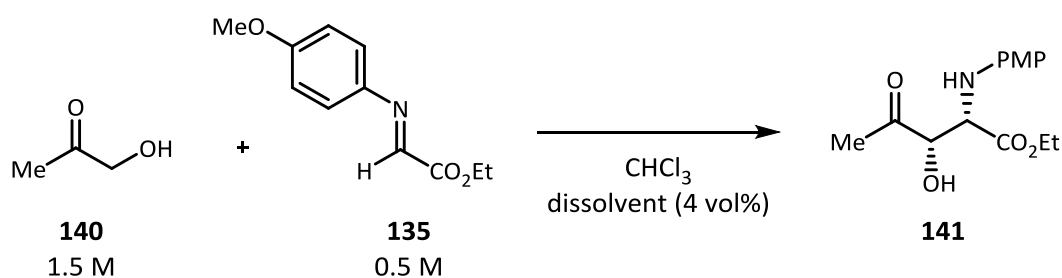
Figura 7.5. Calor de reacció sense tractar (esquerra) i tractada (dreta)

A la Figura 7.5 s'observa un important intercanvi de calor inicial amb el medi, degut a la diferència de temperatura exterior que conté la solució respecte el bany termostatitzat. Un cop estabilitzat, cap als 70 minuts, s'addiciona la hidroxiacetona sobre el dissolvent (blau) o sobre la solució d'imina (vermell) i es comença a detectar la calor que desprèn el procés. Un cop acabada la reacció i es torna a l'equilibri tèrmic o flux de calor constant, s'efectua la correcció dinàmica (310-400 min). Aquesta consisteix en un tractament matemàtic que opera una funció sobre les dades mesurades amb el que s'aconsegueix compensar el temps de transmissió de la calor i les dades queden corregides. Per fer-ho, l'instrument escalfa la cel·la que conté el vial durant un interval de temps i mesura l'intercanvi de calor. En un sistema ideal la transmissió seria instantània, com al gràfic de la dreta (Figura 7.5, B), però originalment s'observa una corba degut al temps de transmissió de la calor entre les sondes que hi ha en la

cel·la que conté el vial (p. ex. a 70, 310 i 400 min, Figura 7.5, A). Es poden variar els paràmetres de la funció fins que s'observa un augment instantani de la calor al principi i una disminució al final, amb la forma màxima rectangular possible (310-400 min, Figura 7.5, B). En aplicar aquesta correcció a la funció, es poden apreciar grans canvis en processos que són molt curts, com ara l'entalpia de mescla, que és pràcticament instantània (70 min, Figura 7.5, B). Les cues que s'apreciaven en afegir els reactius són ara pics molt estrets. Un altre efecte que té la correcció és l'augment del soroll, que es pot apreciar com una línia més gruixuda en el gràfic (B).

En principi, els pics inicials d'addició del reactiu, haurien de tenir una àrea similar, i un cop feta la correcció dinàmica una alçada similar. Ara bé, en una reacció tant concentrada com aquesta (0.5 M imina, 1.5 M cetona), l'entalpia de mescla entre la hidroxiacetona i la solució d'imina no és la mateixa que l'entalpia de mescla amb cloroform sol, així que no es pot fer la correcció a l'entalpia de mescla. Es va fer un assaig de diferents concentracions d'hidroxiacetona en cloroform en lloc d'injectar-la com a substància pura, i tot i que no es va obtenir una calor comparable a la observada en mesclar-les amb la solució d'imina, es va veure que la calor de mescla prenia un valor negatiu o endotèrmic. Així, es va assegurar que el gran desprendiment de calor inicial es devia únicament al procés de mescla i no era part de la reacció. En posteriors reaccions, es va injectar hidroxiacetona en solució i es van simular els primers 5 minuts de reacció, en els quals altrament la reacció és molt lenta i el desprendiment de calor pràcticament inexistent.

Finalment, cal destacar que el cru de la solució, un cop acabada la reacció, era tèrbol, com si el producte de Mannich precipités, i es van observar algunes petites gotes d'un líquid immiscible en la solució. En primer lloc es va intentar d'afegir una petita quantitat (4 vol%) d'un codissolvent més polar, pensant que potser el producte precipitava degut la seva elevada concentració, però només en el cas d'afegir DMSO es va obtenir una dissolució homogènia. A més, la velocitat de reacció va disminuir considerablement en tots els casos (Figura 7.6).



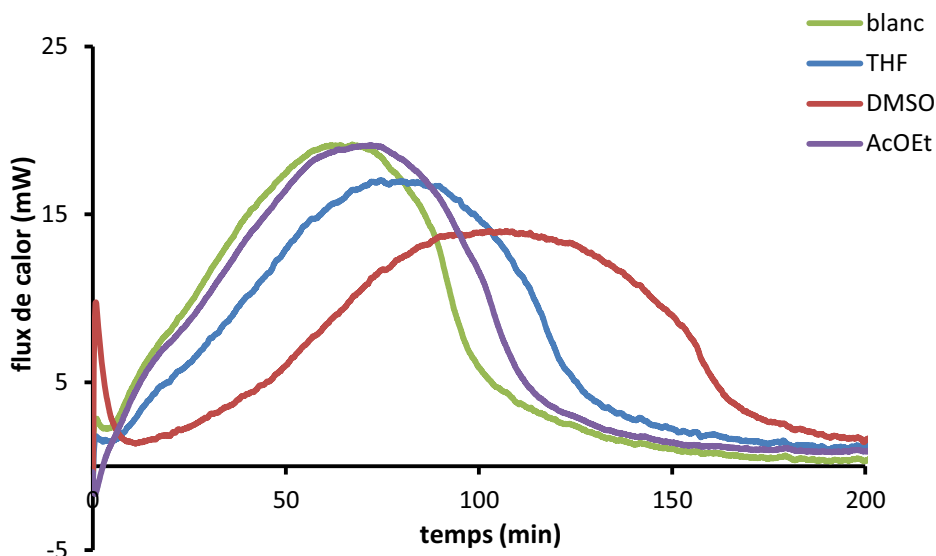


Figura 7.6. Addició de petites quantitats de codissolvents

La terbolesa es va eliminar disminuint la concentració de 0.5 M a 0.4 M aprox. i fent passar el cloroform que es volia utilitzar per un camí d'alúmina bàsica activada (seca). Per altra banda, es va diluir la hidroxiafetona en diclorometà destil·lat i s'hi va afegir tamís molecular de 4 Å. Unes 16 hores després, es va eliminar el diclorometà al rotavapor i es va destil·lar al buit la hidroxiafetona. Utilitzant la hidroxiafetona seca no es van observar les gotes en el cru de la reacció, per tant aquesta substància era aigua que es troba en el reactiu comercial.

7.3.2. La reacció de Mannich en condicions controlades

Es va tornar a estudiar la reacció amb els canvis en condicions i puresa de reactius i dissolvents mitjançant calorimetria (Figura 7.7). Com es pot observar, la velocitat de reacció presenta el perfil d'un mecanisme autocatalític, on la velocitat de reacció augmenta exponencialment fins a assolir un màxim cap als 100 minuts, moment en que se supera el 50% de conversió, i la decreixent concentració d'imina i hidroxiafetona es tradueix en un descens de la velocitat de reacció. La integració del flux de calor ens permet calcular la conversió i observar el típic perfil asimptòtic de les reaccions autocatalítiques (o autoinduides). Cal destacar que amb les noves condicions, el temps de reacció gairebé es va doblar, d'uns 130 minuts a 220 minuts (Figura 7.7). Per altra banda, l'anàlisi de l'adducte de Mannich resultant (**141**) per ^1H RMN va mostrar que s'havia obtingut majoritàriament el diastereòmer *sin* (rd 6.4:1) i l'anàlisi per HPLC va mostrar que s'havia obtingut producte racèmic.

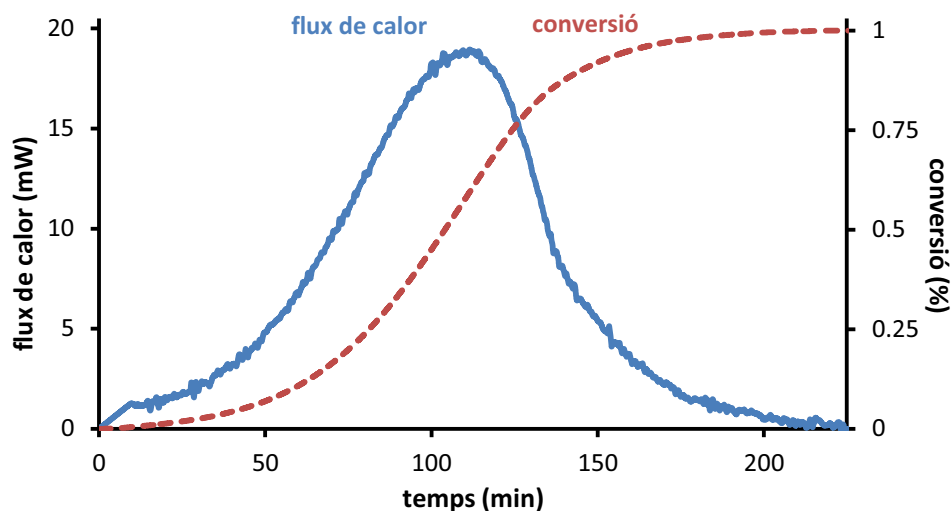
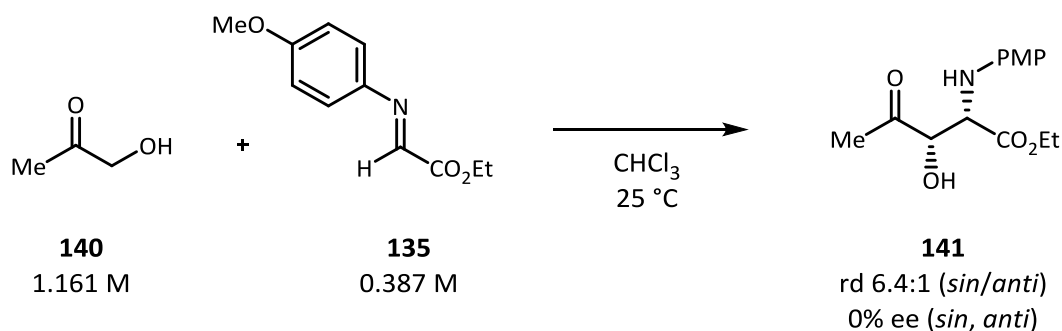


Figura 7.7. Monitorització de la reacció mitjançant calorimetria

7.3.3. Validació de la microcalorimetria

Després de veure que l'anàlisi per microcalorimetria proporcionava una bona senyal de la calor de reacció, es va procedir a validar el mètode. És a dir, comprovar que la conversió calculada a partir de les dades de l'aparell coincidís amb la conversió de la imina a l'adducte de Mannich. Per fer-ho, es va determinar quantitativament la concentració de les espècies per ^1H RMN.^[194] Aquest anàlisi requereix dues condicions:

- Que la relació entre les senyals de les espècies adquirides sigui proporcional a la relació de concentracions d'aquestes espècies.
- Un mètode per relacionar el senyal de l'RMN amb la concentració de les espècies.

Respecte el primer punt, una anàlisi de rutina de RMN proporciona una relació d'àrees en les senyals de les espècies molt similar a la proporció real. El que manca perquè el valor sigui idèntic es deu a la diferència en els temps de relaxació longitudinal (T_1) de les diferents

espècies, que és l'interval de temps que requereix cada espècie perquè la magnetització de l'espín nuclear recuperi l'equilibri tèrmic, i la intensitat del senyal depèn del grau de relaxació de la població de cada espècie. Per tant, es va mesurar aquest temps de relaxació per cada espècie (Figura 7.8), i en l'experiment de RMN es va escollir un d_1 per a la seqüència de polsos amb un valor de 5 vegades el T_1 més gran mesurat.

Per poder determinar la concentració a partir del senyal de RMN es va fer servir un mètode de patró intern en un capil·lar com el desenvolupat per Houk, Armstrong, Blackmond i col·laboradors.^[195] Aquest mètode té l'avantatge que el patró no pot interferir amb la reacció, però abans s'ha de calibrar. La substància escollida va ser la pirazina (**150**), ja que el seu únic senyal de RMN té un desplaçament de 7.85 ppm, i així no es solapa amb cap de les substàncies estudiades. Es va preparar una dissolució ben concentrada de pirazina i es va segellar dins un tub capil·lar.

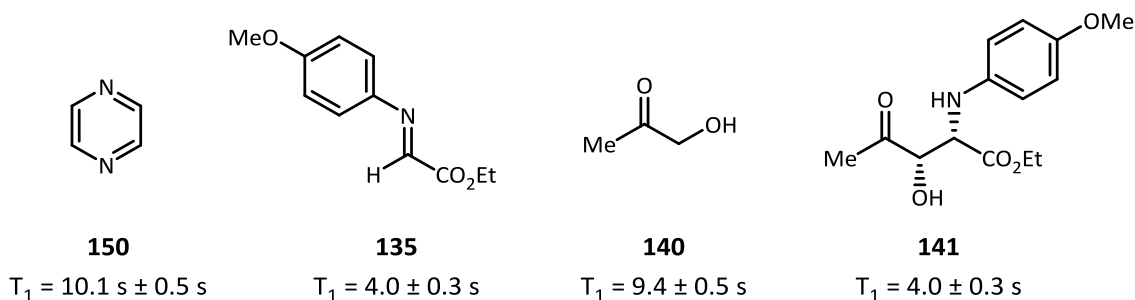


Figura 7.8. Mesura dels temps de relaxació (T_1) de les diferents espècies

Així doncs, es van preparar un seguit de dissolucions d'imina de concentració coneguda i es va adquirir un espectre de RMN per a cada una d'elles, afegint el capil·lar preparat en cada cas. Els espectres es van adquirir amb un d_1 de 60 segons i 4 mesures (*scans*) per mostra. Això va permetre realitzar una regressió lineal relacionant la proporció entre les senyals de les espècies amb la concentració de la imina (Figura 7.9).

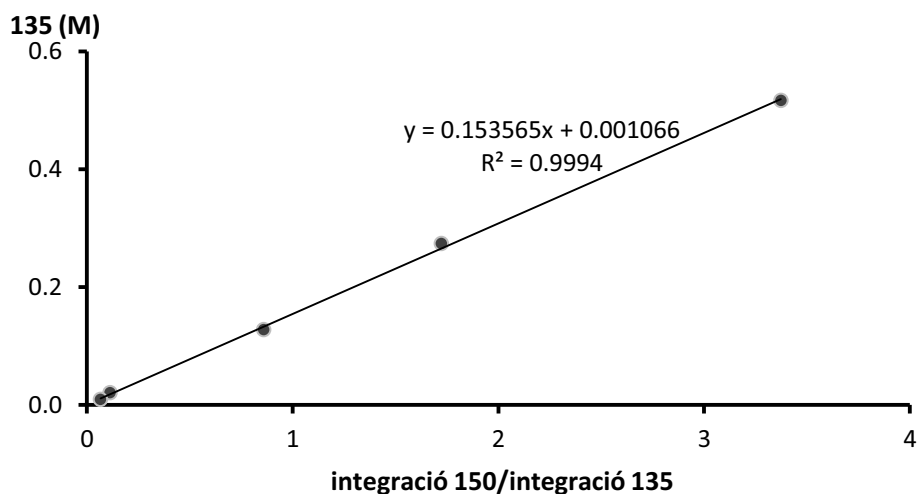


Figura 7.9. Calibratge del capil·lar de patró intern (150)

Un cop enllestit el mètode, es va efectuar la reacció de Mannich en paral·lel en el microcalorímetre i en l'RMN, tot partint de les mateixes dissolucions de reactius (Figura 7.10).

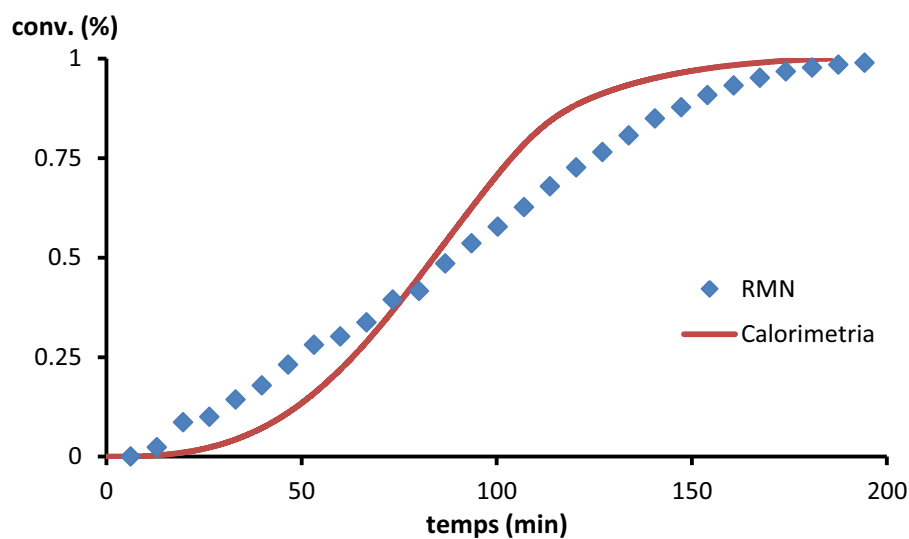
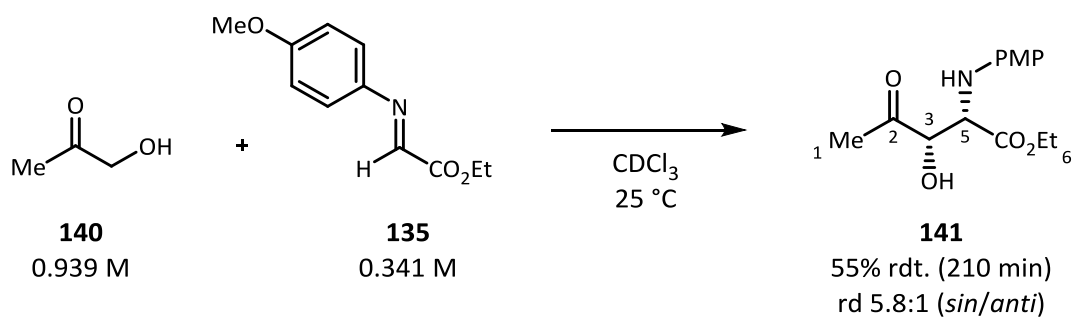


Figura 7.10. Comparativa RMN-microcalorimetria

Visualment, l'RMN mostra una corba asimptòtica també, però el perfil no es solapa amb el que mesura el microcalorímetre. En primer lloc, cal destacar que l'RMN indica que la mesura de la concentració de l'adducte de Mannich un cop acabada la reacció correspon a un 55% de rendiment. Per tant, una part del flux de calor pot provenir d'un procés secundari que modifiqui lleugerament la corba. Observant l'espectre de RMN es poden veure altres productes no identificats. Per exemple, a la zona del metil en alfa al carbonil (C-1) s'observen 4 pics d'altres espècies, i si s'interpreten com protons de grups metils d'espècies similars, correspondria a un 42%. La presència d'altres substàncies, tot i ser el majoritari l'adducte de Mannich, ja va ser descrita per Tsogoeva i col·laboradors en base als estudis de HRMS.

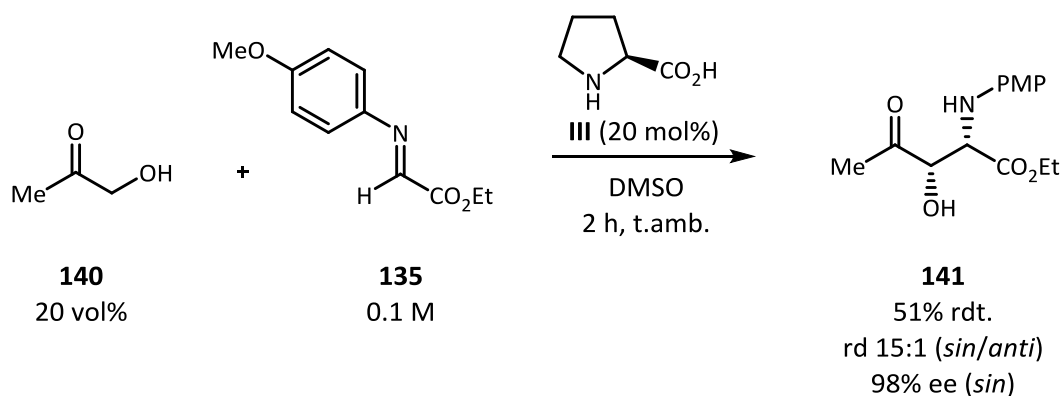
Per altra banda, el producte s'obté com a mescla de diastereòmers, que tenen diferents entalpies de formació, i la composició diastereomèrica varia al llarg del procés, entre un 8.0:1 inicial fins al 5.8:1, sempre afavorint al *sin*. Es va estudiar per separat l'estabilitat de la imina **135**, l'acetol (**140**) i l'adducte de Mannich (**141**) en cloroform deuterat, i utilitzant el patró intern com a referència, no es va observar una variació en la seva concentració en el temps que dura una reacció.

Potser la calorimetria no és el mètode més adequat per quantificar la conversió d'aquesta reacció, però altres experiments realitzats en paral·lel a aquest darrer ens van donar confiança en que, si bé els valors de la conversió no s'ajustarien del tot als reals, el calorímetre sí que permetria tenir una idea de les velocitats de reacció i els temps necessaris perquè aquestes acabin.

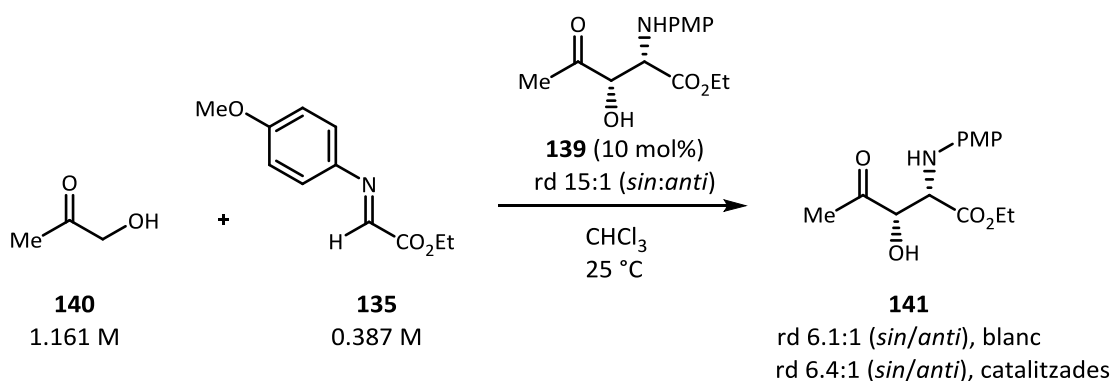
7.4. Catàlisi amb el producte de reacció i els seus mímic

7.4.1. Buscant l'autocatàlisi asimètrica i l'amplificació de la quiralitat

Per tal de comprovar si en aquestes condicions seria possible un procés de trencament espontani de la simetria com l'observat per Tsogoeva, on l'amplificació de la quiralitat tingués lloc per una inhibició mútua del tipus Frank, com la que té lloc a la reacció de Soai, es va dur a terme un experiment semblant al de Brown i Blackmond en la reacció de Soai, que s'ha descrit a la Figura 7.4. Per tant, es va preparar producte enantiopur i racèmic, fent servir respectivament L-prolina i DL-prolina i a partir del mètode desenvolupat per Barbas III i col·laboradors (Esquema 7.14).^[196]


 Esquema 7.14. Preparació de l'adducte de Mannich *sin*

Es va repetir la monitorització mitjançant microcalorimetria de la reacció de Mannich en les condicions d'autocatàlisi, però aquesta vegada al cru de reacció s'hi va afegir un 10 mol% de l'adducte de Mannich. La reacció es va realitzar amb l'adducte quasi enantiopur (98% ee), l'adducte racèmic (0% ee), i una mescla equimolar dels dos (48% ee), a més d'un blanc sense l'adducte (Esquema 7.15). Els resultats de la monitorització es mostren a la Figura 7.11. També es representa la velocitat relativa en funció de la conversió (Figura 7.12).



141 (10 mol%), 98% ee → 14% ee (*sin*), 0% ee (*sin*, corregit)

Esquema 7.15. Catàlisi de la reacció amb producte de reacció

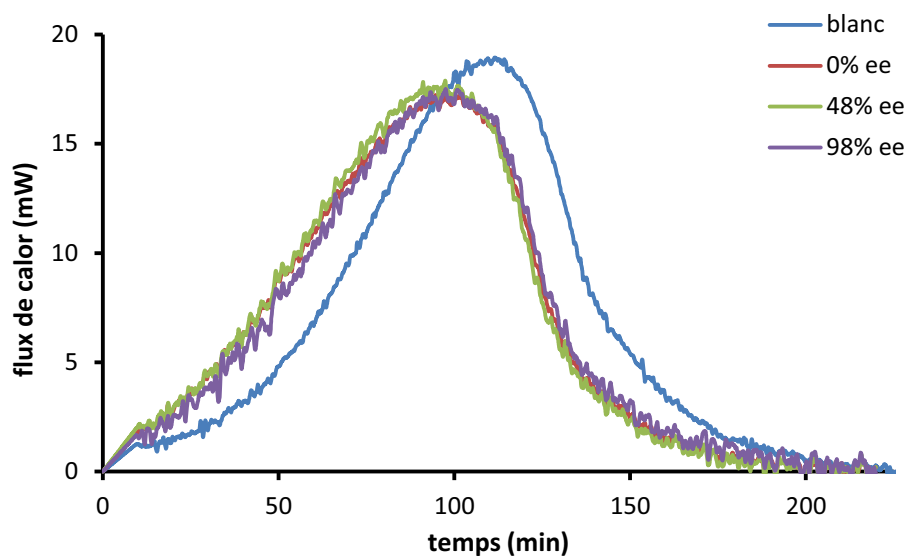


Figura 7.11. Monitorització de la reacció en presència de producte amb diferents pureses enantiomèriques

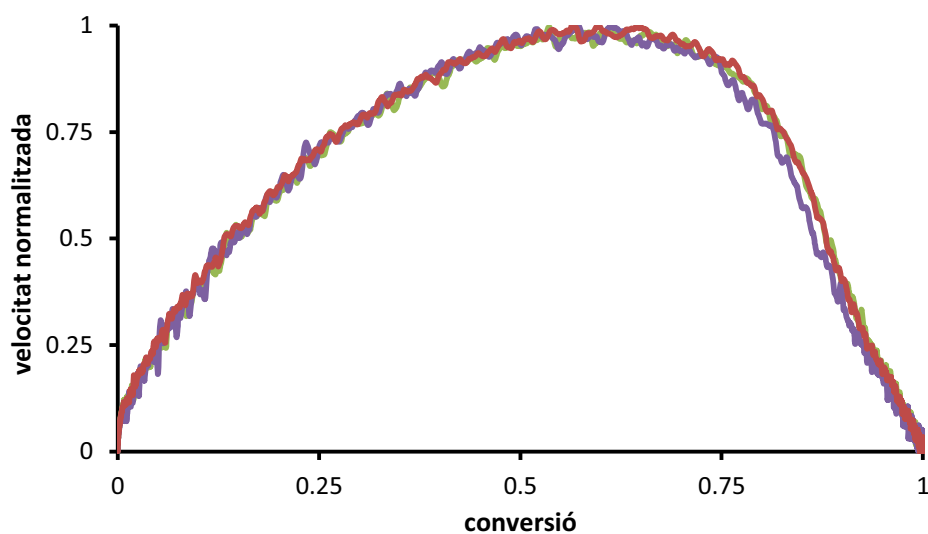


Figura 7.12. Representació de la velocitat normalitzada per cada cas en funció de la conversió

Es pot observar que en els tres casos s'obté una velocitat de reacció idèntica i més ràpida que en el blanc. A més, els perfils en la Figura 7.12 també són idèntics. Aquesta prova indica que no existeix, per a aquest substrat en concret, una interacció entre els dos enantiòmers del producte que indueix a una supressió del rol autocatalític i autoreplicant de l'enantiòmer minoritari. Per tant, en aquestes condicions de reacció no pot existir una amplificació de la quiralitat que s'origini en un mecanisme de tipus Frank. Per altra banda, cal fixar-se en la

mesura de l'excés enantiomèric quan es va fer servir l'adducte de Mannich inicial enantiopur (Esquema 7.15). Si es té en compte que la reacció va proporcionar un 65% de rendiment i que un 10% d'aquest provenia de l'adducte afegit inicialment, això significa que el producte **139** es va generar exclusivament de forma racèmica, i que la diferència en la composició enantiomèrica l'aporta l'adducte **141** original. Per tant, aquesta reacció de Mannich no només no experimenta amplificació de la quiralitat sinó que ni tan sols és un procés enantioselectiu.

Es va comprovar que la reversibilitat de la reacció no conduís a la racemització de l'adducte de Mannich (**141**) preparant una solució d'aquest en les condicions del final de la reacció i amb 2 equivalents d'acetol (**140**), observant que la composició enantiomèrica es mantenia sense canvis durant 24 hores.

Per tal de confirmar que la reacció de Mannich es tractava d'un procés no enantioselectiu, es va realitzar una catàlisi amb mímits.

7.4.2. Catàlisi amb mímits

Amb les mateixes condicions de Barbas III que es van utilitzar per preparar els adductes **141** en diferent puresa enantiomèrica, es van preparar una sèrie de productes amb alguns canvis en l'estructura (Figura 7.13).

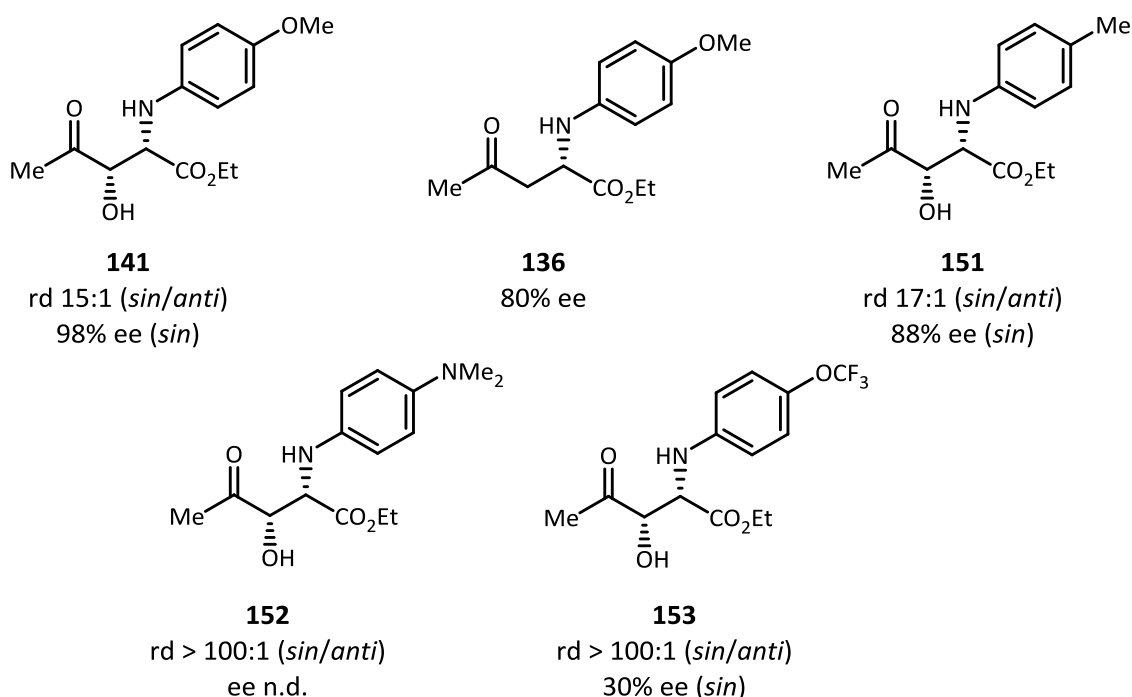


Figura 7.13. Adductes de Mannich preparats amb la metodologia de Barbas III

A continuació, es comparen les diferents activitats catalítiques dels adductes de Mannich mímics en la reacció entre la hidroxiaçetona i la imina **135** (Figura 7.14).

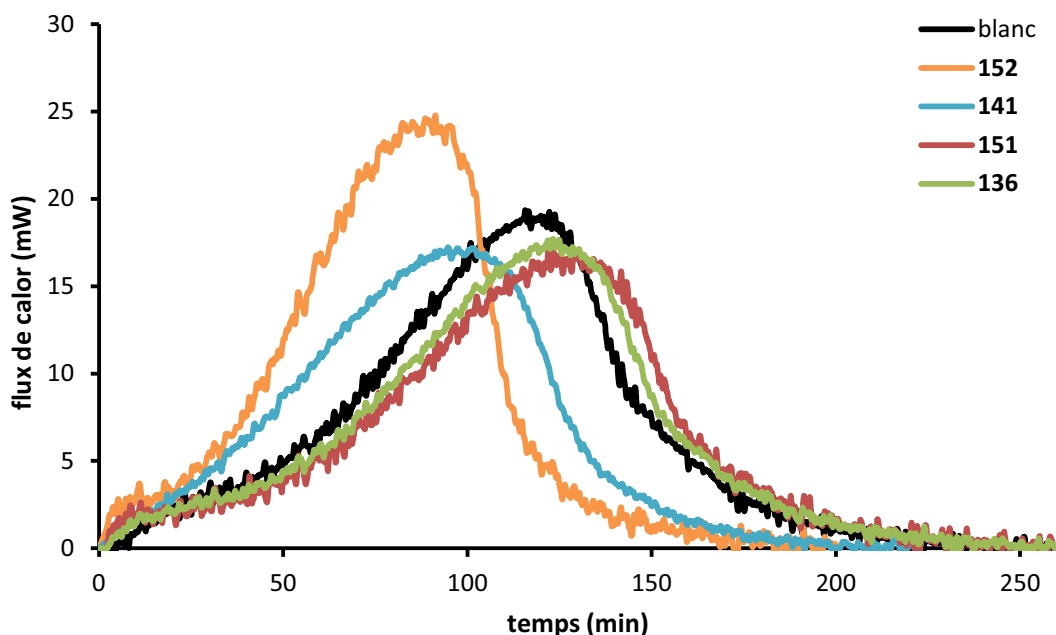
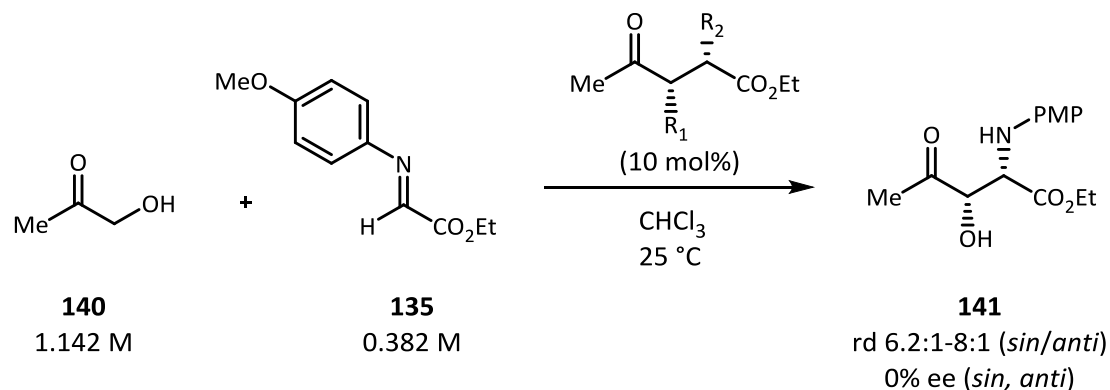


Figura 7.14. Catàlisi de la reacció de Mannich amb mímics del producte

Semblaria que la reacció és més ràpida en el cas del catalitzador amb un substituent electrodonador: el dimetilamino (**152**) té uns efectes similars al grup metoxi (**141**) i en totes dues reaccions augmenta la velocitat abans que al blanc i totes dues acaben abans. A l'extrem oposat, la reacció va ser una mica més lenta quan es va catalitzar amb els mímics **136** o **151**. Per tant, l'efectivitat del catalitzador dependria del substituent en l'anilina, i la presència del grup hidroxil en alfa al carbonil també seria un factor decisiu. En una altra reacció, la catàlisi

amb el mímic derivat on es va canviar el grup PMP per un grup *p*-trifluorometoxifenil (**153**) no va afectar a la velocitat de reacció en comparació amb un blanc.

Per altra banda, cal mencionar que en totes les reaccions l'entalpia de reacció va ser similar, variant com a molt un 3% entre els diferents experiments, que cau dins el rang d'error experimental. Finalment, cal destacar que en tots els casos es va obtenir l'adducte de Mannich **136** de forma racèmica, confirmant que el procés no era enantioselectiu.

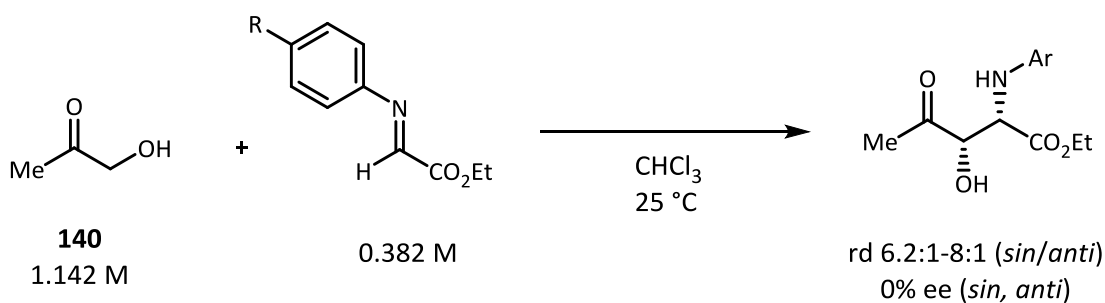
En aquest punt se'ns van plantejar dues preguntes:

- Estàvem en una situació de catàlisi bàsica? Això coincidiria amb la relació entre l'efectivitat de la catàlisi i la basicitat de l'adducte de Mannich.
- Com és d'important el grup hidroxil en la catàlisi?

7.5. Catàlisi bàsica i àcida

7.5.1. Reacció de Mannich amb altres imines

Es va voler observar si el mateix augment de velocitat observat en utilitzar els productes com a catalitzadors mítics tenia lloc en les reaccions de Mannich que els originaven. Es van monitoritzar aquestes reaccions (Figura 7.15).



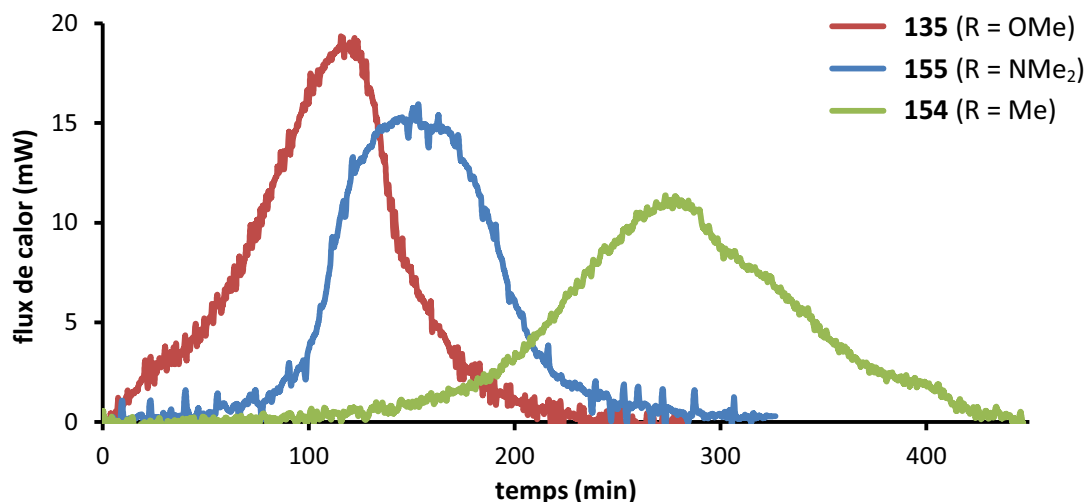


Figura 7.15. Reacció de Mannich amb altres imines

Aquestes reaccions van ser molt més lentes d'iniciar que en la imina habitual **135**, derivada de la *p*-anisidina. Per altra banda, un cop començà a augmentar la velocitat de reacció, no hi va haver una gran diferència en els temps de reacció, especialment en el cas de la imina derivada de la *p*-dimetilaminoanilina (**155**).

Potser alguna impuresa en la imina genera prou adducte de Mannich com per iniciar el procés autocatalític. Aquestes imines

tenen una estabilitat variable segons el substituent, no relacionada amb la capacitat electroatraient d'aquest. La imina **135**, per exemple, es pot preparar i utilitzar durant dues o tres setmanes si es conserva en atmosfera inert i baixa temperatura, però passat aquest temps descompon a l'amina i l'aldehid de partida. Un cas extrem va ser el de la imina derivada de la *p*-trifluorometoxianilina (**156**), que al cap de 4 hores no va mostrar la més mínima conversió en la reacció amb l'acetona, i almenys fins al cap de 16 hores no va acabar la reacció.

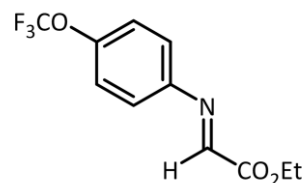


Figura 7.16. Imina **156**

Com que no es va treure una informació clara d'aquests experiments, es va procedir a utilitzar altres amines com a catalitzadors.

7.5.2. Catàlisi amb altres substàncies

Si el grup més important en la interacció entre el catalitzador i els reactius era l'amina degut a una possible catàlisi bàsica, altres amines haurien d'aportar un efecte similar. Es va escollir

provar els efectes d'amines secundàries, com també són els adductes de Mannich. Pel costat oposat, es va afegir una tiourea, esperant veure quin efecte podria tenir un catalitzador àcid.

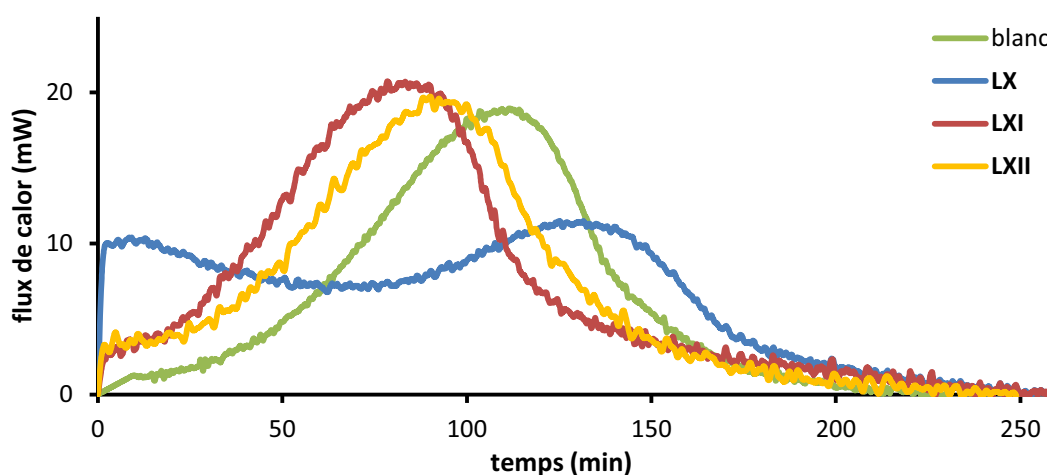
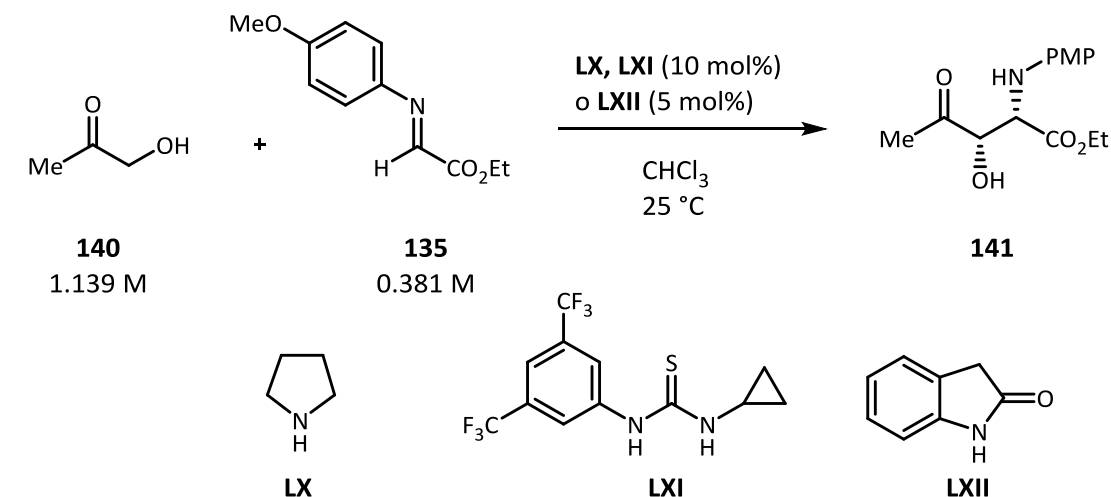


Figura 7.17. Catàlisi de la reacció de Mannich amb altres substàncies

A la Figura 7.17 es mostren els primers resultats. Quan es va catalitzar la reacció amb pirrolidina (**LX**) es va observar una forma curiosa en la velocitat de reacció. Aquesta va ser força alta des del principi, probablement degut a una catàlisi per enamina i, al cap d'un temps, va començar a augmentar. Sembla que quan augmenta prou la concentració de producte, el procés autocatalític pren importància i es pot apreciar per damunt de la catàlisi per enamina i tot. Cal remarcar que el procés autocatalític era lent inicialment, ja que la reacció va acabar

més tard que un blanc. Per altra banda, en afegir una tiourea (**LXI**) o una amida (**LXII**), la reacció va ser més ràpida que en un blanc.

Per altra banda, es va provar la catàlisi de la reacció de Mannich amb quantitats creixents de dibutilamina, amb la qual no esperàvem la catàlisi per enamina. Sorprenentment, la dibutilamina (**LXII**) va inhibir l'inici de la reacció, i com més se'n va afegir més va trigar en iniciar-se (Figura 7.18). Superat un 10 mol% no es va observar reacció passades 24 hores. En un altre experiment, en utilitzar un 10 mol% de DMAP (4-dimetilaminopiridina), tampoc es va observar reacció passades 24 hores.

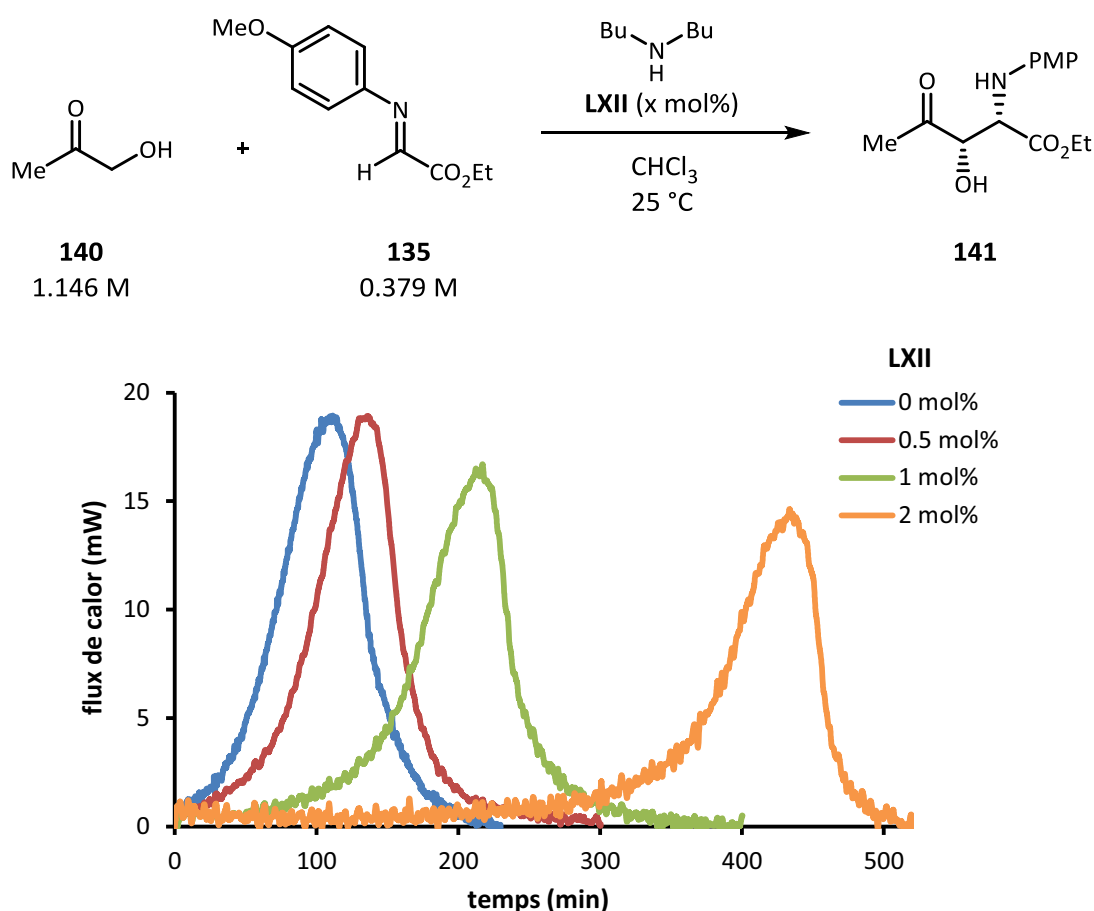


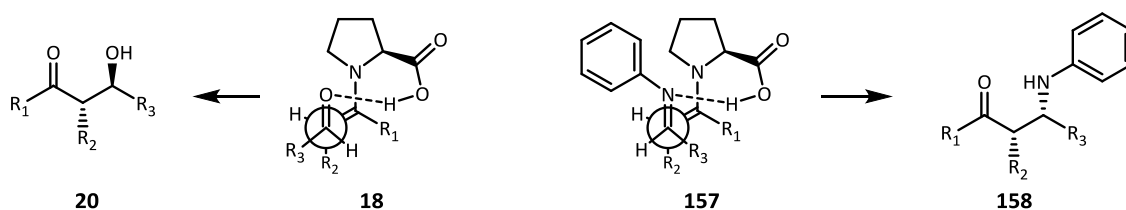
Figura 7.18. Reacció de Mannich inhibida per una base

Sembla que la reacció no funcionava per catàlisi bàsica, sinó tot el contrari, ja que els àcids **LXI** o **LXII** la van accelerar, tot i que el que va predominar va ser el procés autocatalític, doncs es segueix observant el perfil autocatalític. Tornant als resultats de la catàlisi amb mímic (Figura 7.14), ens vam plantejar de buscar l'efecte del grup hidroxil en la catàlisi.

7.6. Catàlisi amb l'adducte de Mannich *anti*

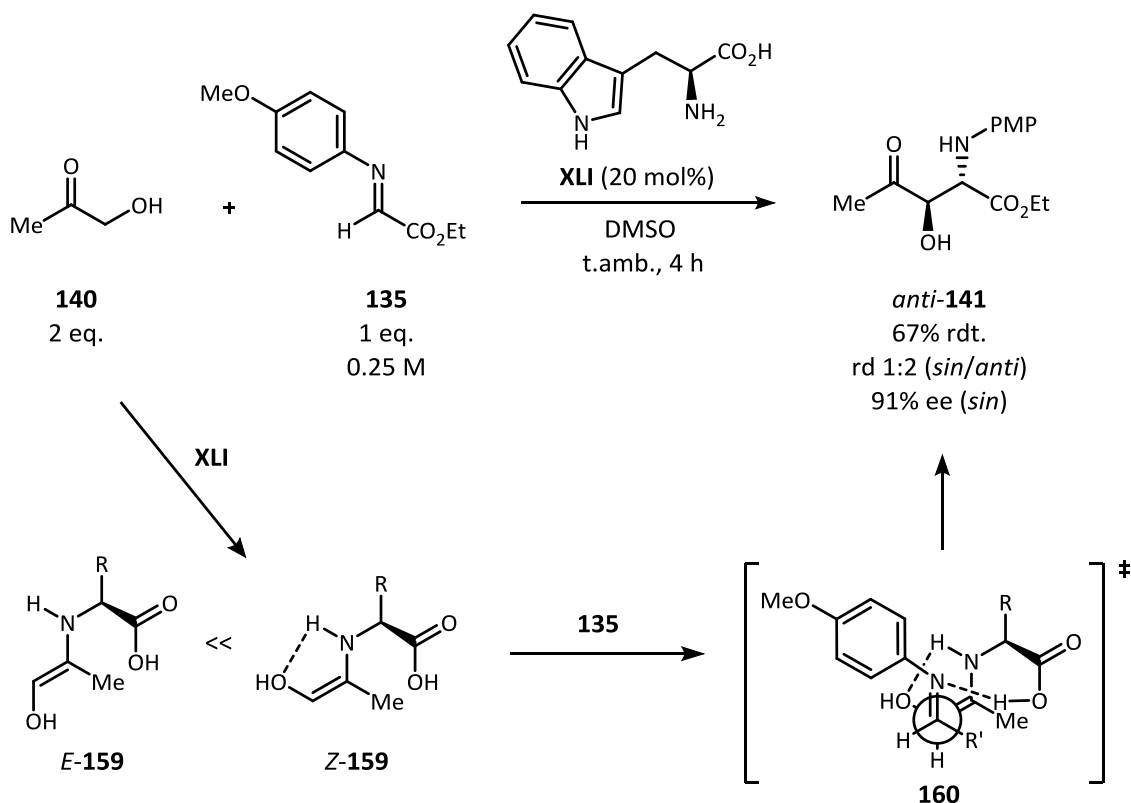
7.6.1. Preparació de l'adducte *anti*

Per tal de veure si la posició del grup hidroxil generava canvis en la catàlisi, es va voler preparar l'adducte de Mannich *anti*. En les reaccions de Mannich catalitzades per prolina, l'isòmer que s'obté sota control cinètic és el *sin* (**158**), contràriament al que s'obté en la reacció aldòlica, ja que la imina s'aproxima al revés que l'aldehid (**157**), evitant així les repulsions entre el substituent del nitrogen i el grup carboxílic de la prolina (Esquema 7.16).



Esquema 7.16. Estats de transició de les reaccions aldòlica i Mannich catalitzades per prolina

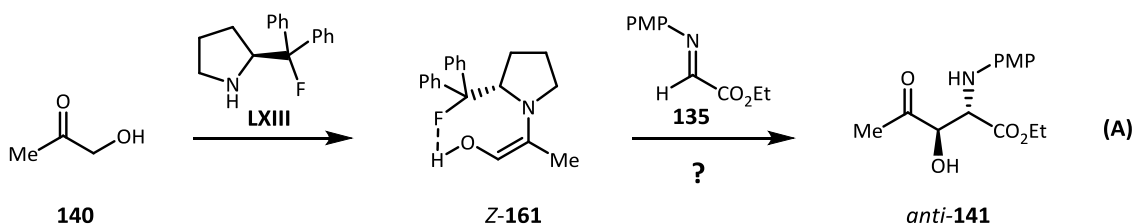
S'han desenvolupat diverses metodologies organocatalítiques per sintetitzar adductes de Mannich *anti*.^[147, 197] En el cas de la reacció entre una imina derivada del glioxilat (com **135**) i la hidroxiacetona, Barbas III i col·laboradors van descobrir que l'ús de L-triptòfan (**XLI**) com a catalitzador conduïa preferentment als diastereòmers oposats a la prolina, el *sin* en la reacció aldòlica i l'*anti* en la reacció de Mannich.^[198] Els autors van proposar que, utilitzant el triptòfan i l'acetol, es formaria preferentment l'enamina *Z* per l'estabilització mitjançant un enllaç d'hidrogen intramolecular entre l'hidroxil de la cetona i el protó de l'amina (**Z-159**). En una reacció de Mannich, l'estat de transició provinent d'aquesta enamina (**160**) generaria el diastereòmer *anti* (Esquema 7.17).

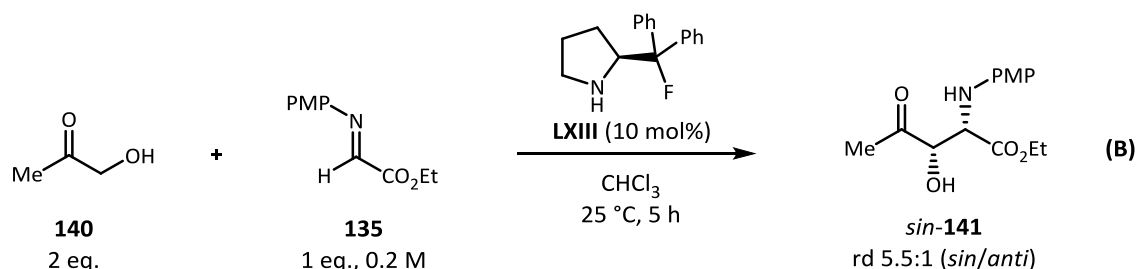


Esquema 7.17. Reacció *anti*-Mannich entre l'acetol (**140**) i la imina del glioxilat **135**

Tot i que amb imines derivades d'altres aldehids els autors van descriure millors resultats, en el cas de **135** la relació diastereomèrica obtinguda era insuficient per nosaltres, així que es va intentar de millorar el resultat.

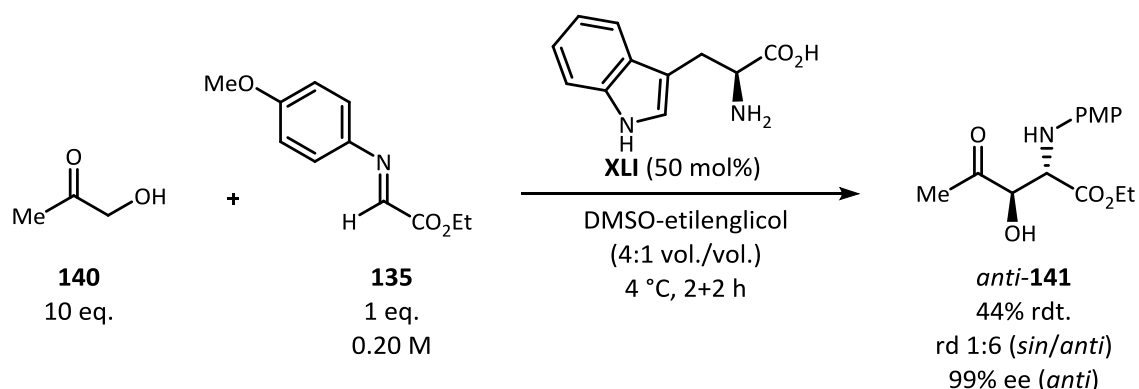
Inicialment, es va provar el catalitzador popularitzat per Ryan Gilmour,^[199] que tot i que s'empra per altres raons, podria estabilitzar l'enamina **Z-159** mitjançant un enllaç d'hidrogen intramolecular entre el fluor del catalitzador, molt electronegatiu, i l'hidrogen de l'enol-enamina, probablement molt àcid (Esquema 7.18, A). Malauradament, la reacció va proporcionar una relació diastereomèrica de 5.5 a 1 a favor del *sin* i en només 4 hores, fet que sembla indicar que en les condicions de prova, el camí autocatalític que hi competia no va permetre observar, si n'hi havia, la catàlisi externa (Esquema 7.18, B).



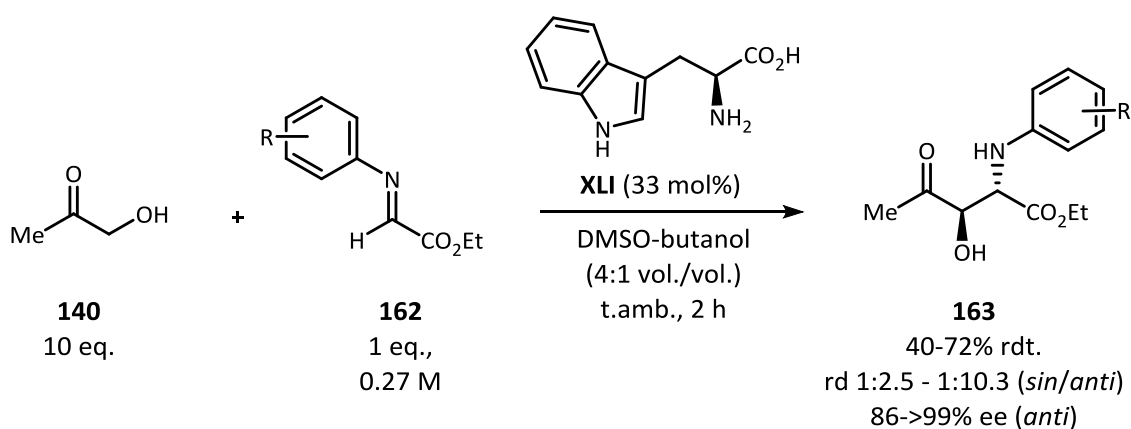

 Esquema 7.18. Intent d'accedir a *anti*-139 amb el catalitzador LXIII

Veient que aquest camí no era productiu, es va tractar de millorar els resultats que ja proporcionava el triptòfan. Si, com Barbas *et al.* van proposar, l'enamina Z-159 era més estable que l'isòmer *E* i aquesta estabilitat era termodinàmica i no es devia a una formació preferencial cinètica, es va plantejar un mètode per afavorir al màxim l'equilibri cap a Z-159 amb els següents punts:

- Per augmentar la diferència de població entre les enamines *E* i *Z*, es va baixar la temperatura. Com que el DMSO té un punt de fusió de 19 °C i això limitava la temperatura de treball, es va cercar un dissolvent que permetés disminuir aquesta temperatura. L'etilenglicol, que es sol emprar com a agent anticongelant, permet reduir el punt de fusió a -5 °C quan es troba en un 20% en massa.^[200]
- Es va fer la reacció en 2 *turnovers* o cicles catalítics poblant al màxim l'enamina *Z* abans de cada cicle. Es va preparar la reacció amb un 50 mol% de catalitzador i sense la imina, en agitació durant mitja hora. Llavors, es va afegir la meitat de la imina i es va deixar reaccionar i esperar de nou a la formació de l'enamina més estable. Es va afegir l'altra meitat de la imina i es va esperar a la finalització de la reacció.


 Esquema 7.19. Obtenció del diastereòmer *anti*

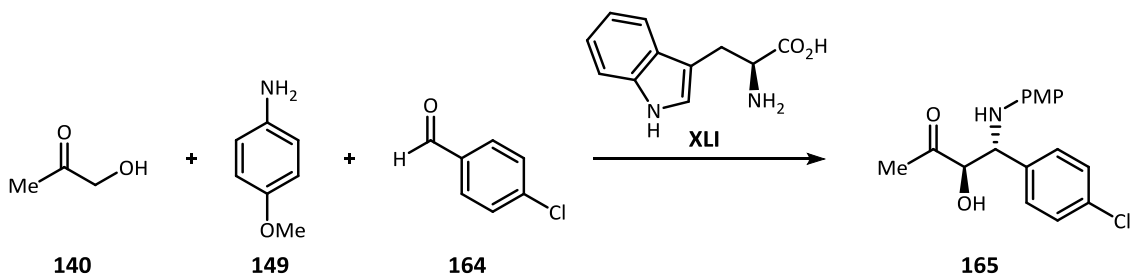
Com es veu a l'Esquema 7.19, l'ús d'aquestes condicions va permetre millorar la diastereoselectivitat del procés, i també l'enantioselectivitat. Aquest fet, però, es va aconseguir per casualitat, i no pel disseny racional de l'experiment. En Carlos León, durant el seu treball de Màster,^[201] va seguir estudiant i desenvolupant aquesta variació de la metodologia de Barbas III, i va observar que amb altres alcohols i sense necessitat de variar la temperatura de reacció ni fer addicions en sèrie de la imina, s'obtenien composicions diastereomèriques similars. Els millors resultats van tenir lloc en emprar *n*-butanol (Esquema 7.20).



Esquema 7.20. Condicions optimitzades per a la reacció de Mannich

Al mateix temps, aquestes condicions fallaven en utilitzar-se imines provinents d'altres aldehids. Per exemple, la imina derivada del 4-clorobenzaldehyd (Taula 7.2).

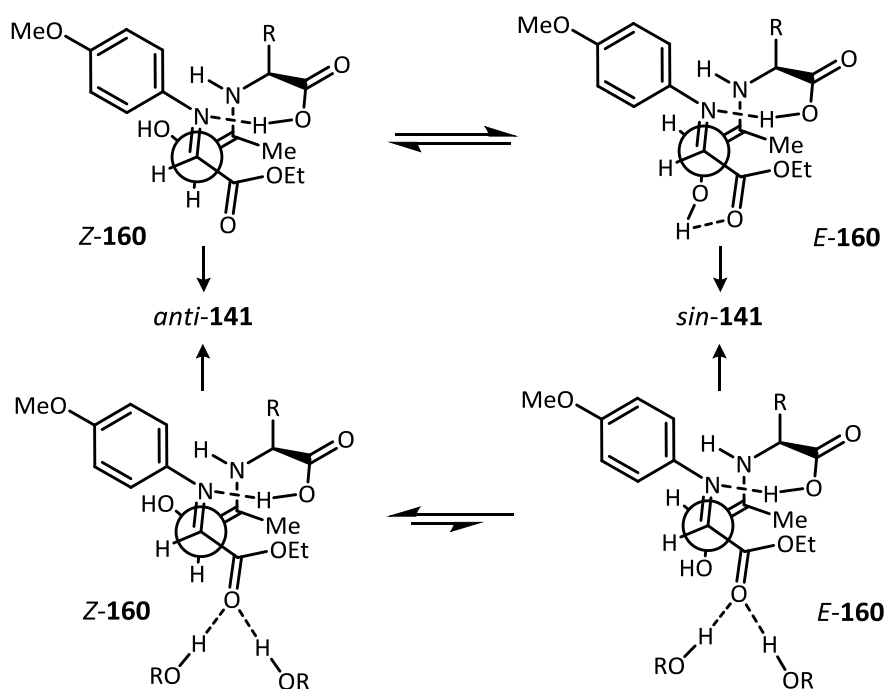
Taula 7.2. Diastereoselectivitat del procés amb imines derivades d'aldehyds aromàtics



Entrada	Dissolvent	Temperatura	rd (<i>sin/anti</i>) ^a
1 ^b	DMSO-butanol	22 °C	1:2.2
2 ^b	DMSO	22 °C	1:2.0
3 ^c	DMF	22 °C	1:3.0
4 ^c	DMSO	4 °C	1:2.4
5 ^c	DMF	4 °C	1:3.5

a) Mesurada per ¹H RMN després d'una purificació per extracció del cru de reacció. b) Reacció realitzada amb 1 eq. imina preformada (0.27 M), 10 eq. **140** i 33 mol% **XLI**. c) Condicions de Barbas III: 1 eq. **149** (0.27 M), 1.1 eq. **164**, 11 eq. **140** i 20 mol% **XLI**.

En Carlos León va trobar que, tant en les condicions de reacció òptimes (Entrada 1), com utilitzant únicament DMSO (Entrada 2), s'obtenien baixes relacions diastereomèriques, contràriament al que estava descrit a la literatura (potser posterior al procés de purificació). En utilitzar les condicions de Barbas III (Entrada 5), el resultat era molt similar. Aquesta tendència es va observar també en imines derivades d'altres aldehyds aromàtics, cosa que va portar a proposar una nova racionalització dels resultats observats (Esquema 7.21).



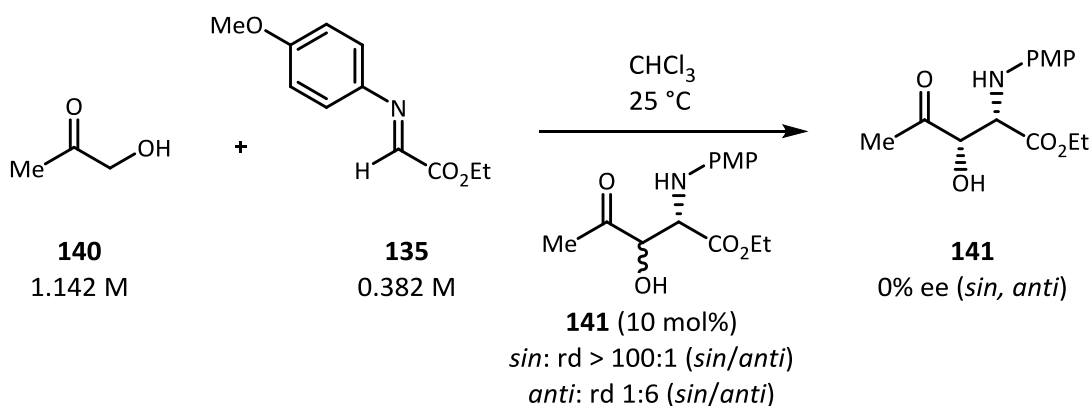
Esquema 7.21. Canvi en l'estabilització dels estats de transició

Els resultats amb imines d'aldehids aromàtics indicaven que l'augment de la diastereoselectivitat només tenia lloc en imines derivades del glioxilat. Per tant, l'estabilització que va aportar l'addició d'un alcohol (butanol, etilenglicol) tenia lloc a l'estat de transició (**160**) i no a l'intermedi anterior enamina (**159**), on la presència de l'alcohol no podria justificar un augment de l'estabilitat de l'enamina Z. En tot cas, la presència d'una espècie donadora d'enllaços d'hidrogen desestabilitzaria l'enllaç intramolecular representat a l'Esquema 7.17.

Amb una metodologia que permetia preparar l'adducte de Mannich *anti*-**141** amb una millor relació diastereomèrica, es va procedir a l'estudi de les propietats catalítiques de cada diastereòmer.

7.6.2. Catàlisi de la reacció amb els diastereòmers del producte de reacció

Així, es va procedir a realitzar la reacció afegint quantitats catalítiques dels diastereòmers del producte de reacció. En el cas de l'adducte *sin*, que ja s'obtenia pràcticament diastereopur, es va acabar de separar de l'isòmer *anti* per columna cromatogràfica. Sorprenentment, les seves activitats catalítiques van ser totalment diferents, ja que mentre el *sin* diastereopur no va catalitzar la reacció, el diastereòmer *anti* va conduir a un augment considerable de la velocitat de reacció (Figura 7.19).



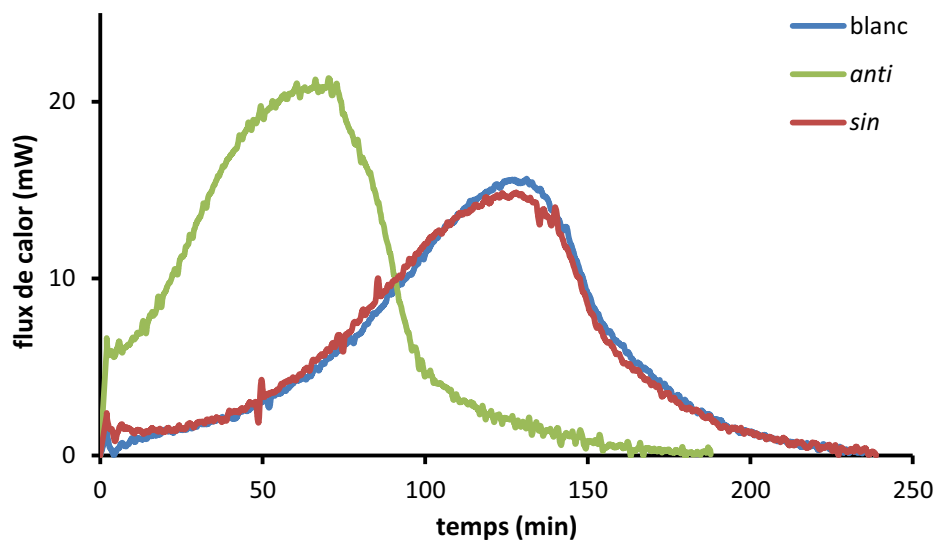


Figura 7.19. Catàlisi de la reacció amb els diastereòmers del producte

Per comprovar l'augment de la velocitat de reacció, es va repetir l'experiment però afegint els adductes a mitja reacció (Figura 7.20).

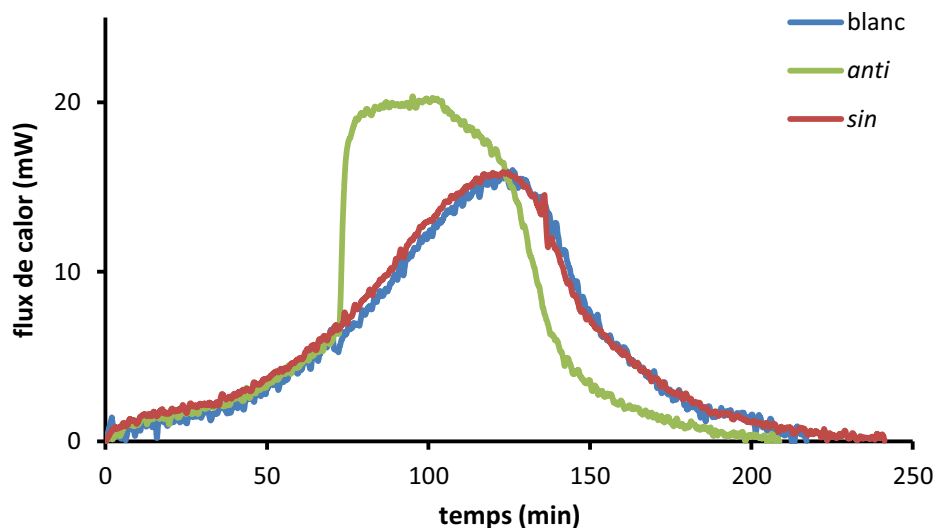


Figura 7.20. Catàlisi de la reacció amb els diastereòmers del producte un cop iniciada la reacció

A la figura 7.20 s'observa clarament que inicialment les tres reaccions estan pràcticament solapades, fins al minut 74, que és quan es va afegir una solució del diastereòmer corresponent, o de dissolvent en el cas del blanc. Mentre que en l'experiment blanc, en afegir producte *sin* no es va apreciar cap canvi, en afegir el producte *anti* es va observar de nou un

augment de la velocitat de reacció. Cal destacar que l'adducte de Mannich aïllat al final de la reacció es va obtenir en tots dos casos com a mescla racèmica, així que sembla que aquest és un procés no enantioselectiu.

Aquesta mesura es va comprovar per ^1H RMN fent servir de nou el mètode per patró intern descrit a l'apartat 6.3.3. Fins als 85 minuts aproximadament de l'inici de la reacció i la seva monitorització, pràcticament no s'havia observat formació de l'adducte de Mannich **141**. En aquell moment es va addicionar el producte *anti*-**141** (rd 1:6, *sin/anti*), i a partir de llavors es va detectar un augment de formació dels dos diastereòmers (Figura 7.21).

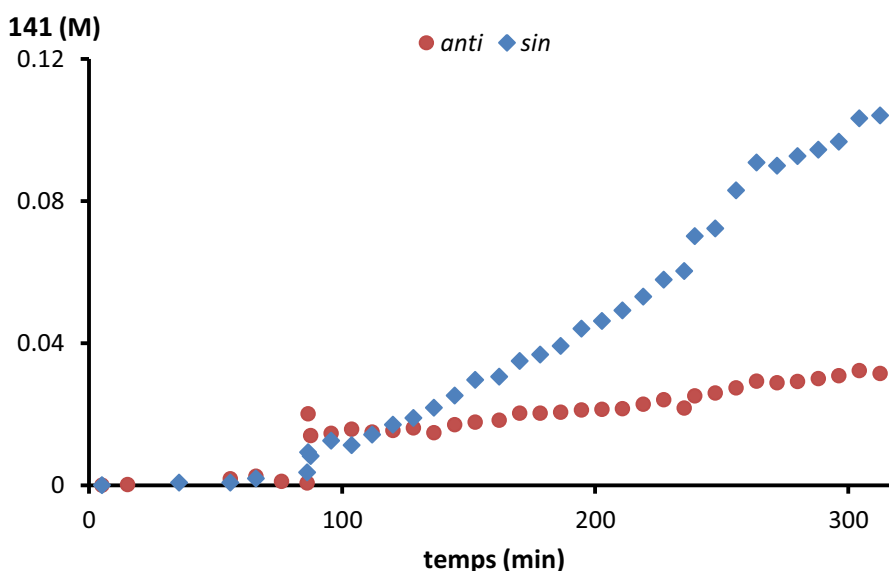
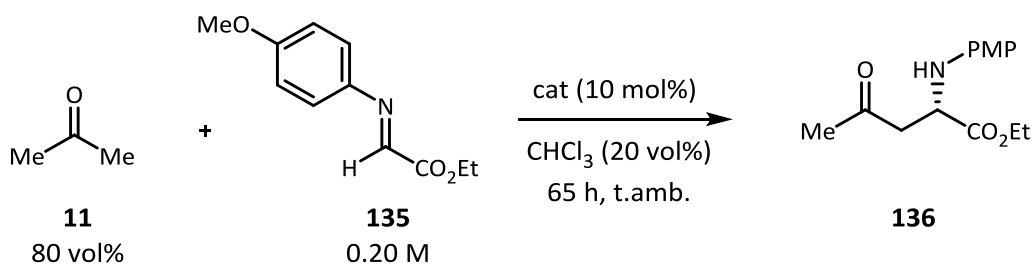


Figura 7.21. Monitorització per ^1H RMN de la catàlisi amb el diastereòmer *anti*

Per tant, es va confirmar que la presència del diastereòmer *anti* condueix a una acceleració de la reacció. Aquest adducte condueix preferentment a la formació de l'isòmer *sin*, que és el majoritari en totes les reaccions observades fins ara, a la vegada que el procés que és autènticament autocatalític és quantitativament molt menor (*ca.* 1:6, és a dir, al voltant del 14%). A més, com ja s'ha dit, aquest és un procés no enantioselectiu. Això es va comprovar utilitzant els dos diastereòmers com a catalitzadors en la reacció de Mannich entre l'acetona i la imina **135** (Taula 7.3).

Taula 7.3. Catàlisi de la reacció de Mannich amb els diastereòmers


Entrada	Catalitzador	Conversió	ee 134
1	-	0%	-
2	<i>sin</i> - 141	100%	40%
3	<i>anti</i> - 141	100%	0%
4	140 (acetol)	0%	-

Tenint en compte que el grup hidroxil podria jugar un rol important en l'activació d'algun dels reactius, es va afegir una quantitat subestequiomètrica d'aquest, però no es va observar formació de cap dels possibles adductes de Mannich (Entrada 4). En el blanc (Entrada 1), tampoc es va observar reacció. En canvi, en presència dels adductes **141**, la reacció va mostrar una conversió total a l'adducte **136**. Això va permetre comprovar l'observació anterior, ja que mentre l'adducte *sin*-**141** va conduir a producte **136** enantioenriquit, l'*anti* va conduir a una mescla racèmica.

7.7. Determinació de l'ordre de reacció

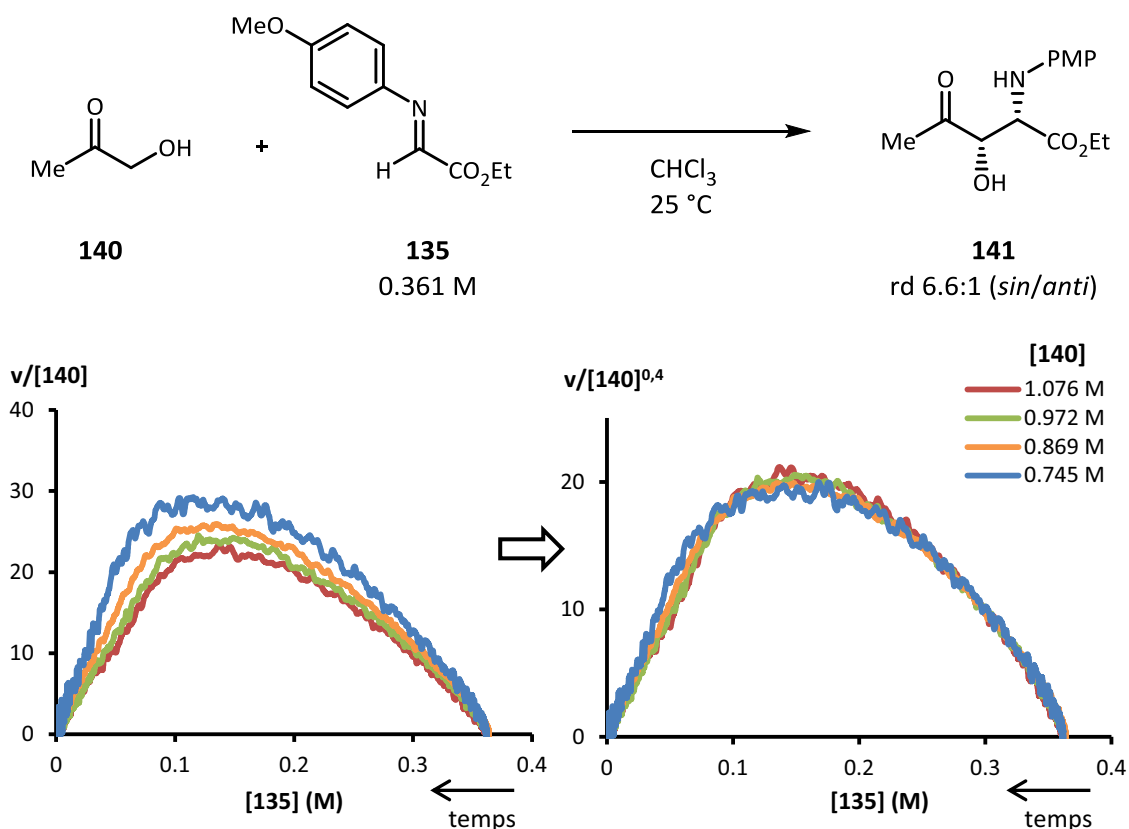
La monitorització de la reacció es pot utilitzar per determinar els ordres de reacció dels reactius utilitzant l'equació de la velocitat de reacció esperada. La microcalorimetria és especialment indicada perquè les mesures de l'aparell són directament proporcionals a la velocitat de reacció. Si es negligeixen altres camins de reacció que condueixin a **139** en les condicions de reacció i es té en compte únicament l'autocatàlisi, l'equació de la velocitat seria la següent (Equació 7.4):

$$v = k \cdot [135]^a \cdot [140]^b \cdot [141]^c$$

Equació 7.4. Equació de la velocitat de reacció

Es poden realitzar experiments a diferents concentracions d'un dels reactius mantenint fixa la resta per tal de determinar com varia la velocitat de reacció en funció d'aquest paràmetre i determinar així l'ordre dels reactius (a i b).

En el cas de la hidroxiacetona, es van realitzar experiments canviant la seva concentració mentre es mantenia la concentració d'imina (Figura 7.22).


Figura 7.22. Determinació de l'ordre de reacció de l'acetol

Com es veu a l'esquerra, en representar la relació de la velocitat i la concentració d'acetol en funció de la concentració d'imina no s'obtenien gràfics superposables, indicant que l'ordre de reacció de l'acetol no era 1. Es va afegir un exponent variable al denominador ($[140]$) i es va anar variant el valor de l'exponent fins que es va observar que els 4 experiments donaven un

gràfic superposat, que va ser quan l'exponent era igual a 0.4. En altres experiments s'ha observat que quan hi ha més variació de la concentració d'acetol (massa o massa pocs equivalents respecte la imina), varia la relació diastereomèrica del producte obtingut i això afecta a la velocitat del procés, impedit realitzar aquesta determinació gràfica de l'ordre de reacció. Per tant, aquest valor és aproximat i, evidentment, només és vàlid pel rang de condicions amb el que s'ha determinat.

Per determinar l'ordre de reacció de la imina es va realitzar el mateix procediment. Ara, amb una concentració constant d'acetol, es va variar la concentració de la imina (Figura 7.23).

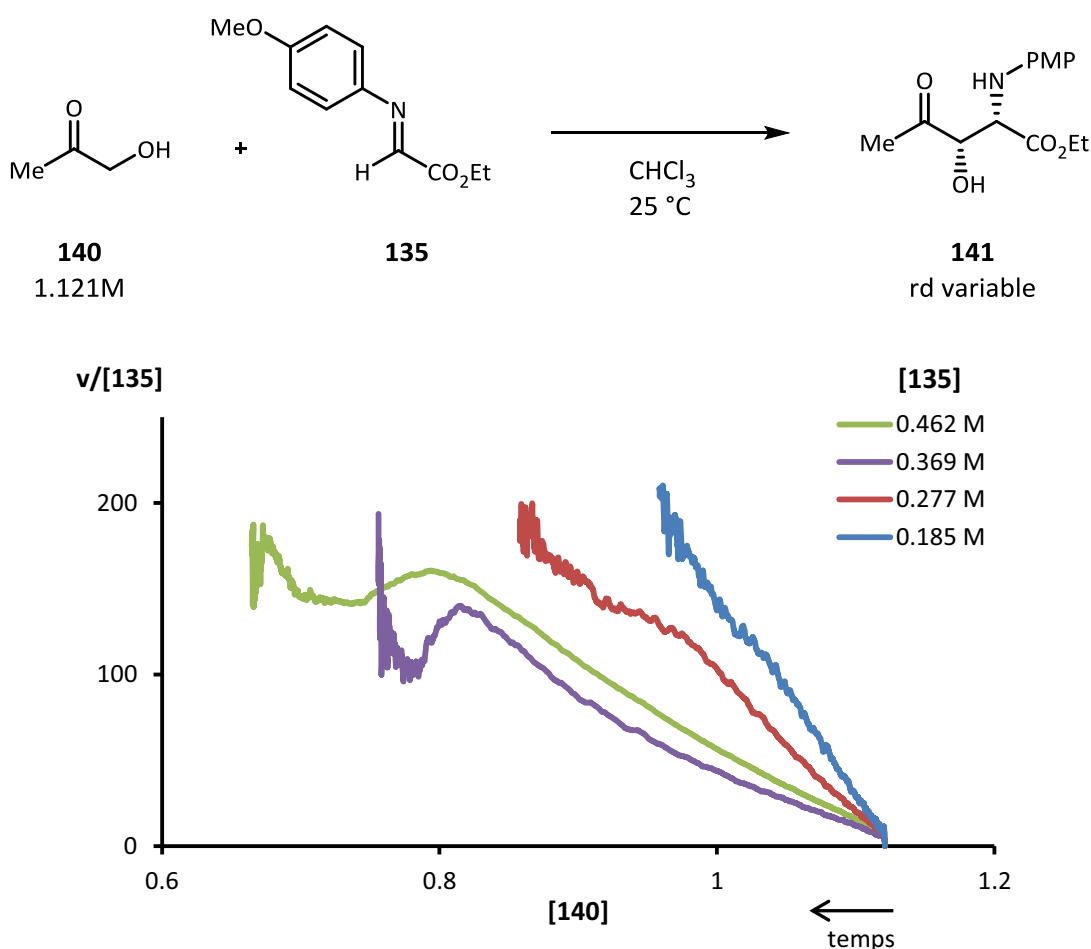


Figura 7.23. Determinació de l'ordre de reacció de l'acetol

Aquest experiment, en canvi, no va permetre com s'esperava la determinació de l'ordre de reacció de la imina, probablement perquè en variar tant la concentració de la imina canviava la diastereoselectivitat de la reacció i això no permetia ajustar l'exponent o ordre de reacció de la imina. Aquests experiments s'haurien de realitzar en un rang de concentracions més petit.

7.8. Proposta de mecanisme

Sembla que les reaccions són inhibides per base i accelerades per la presència d'un àcid, però fins i tot quan s'afegeix un àcid, el perfil autocatalític domina sobre altres possibles camins de reacció. Fins i tot àcids molt febles, com la mateixa *p*-anisidina (**149**), van ser capaços d'accelerar la reacció en comparació amb un blanc. Potser per aquest motiu la reacció és més ràpida en el cas de la imina d'estudi habitual que altres (**135**), ja que sembla ser més inestable que altres imines preparades, i les petites traces d'amina que es poden observar per ^1H RMN després d'una columna (2-3 mol% del total) poden donar lloc a un inici de reacció més ràpid (Figura 7.24).

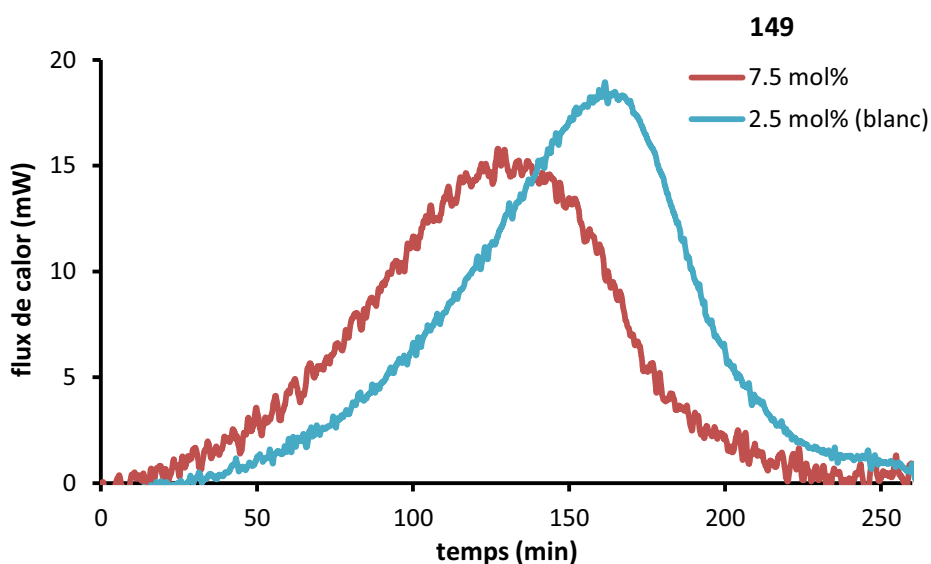
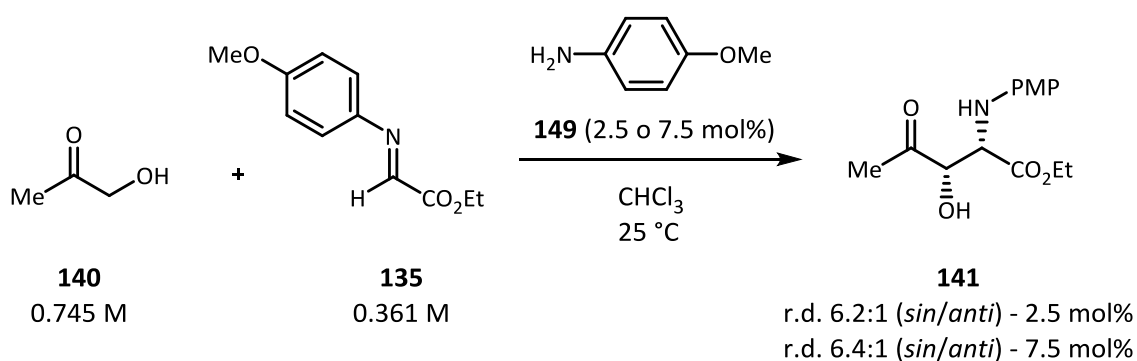
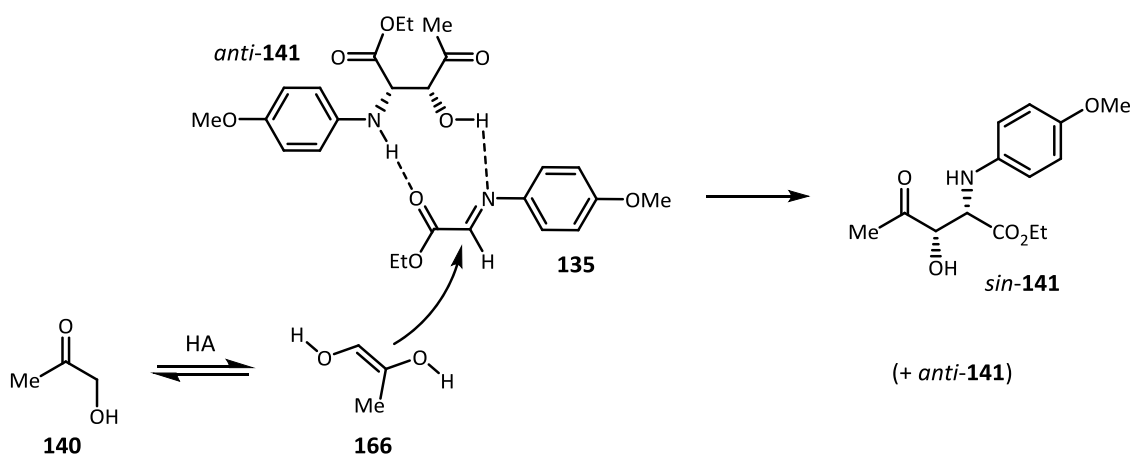


Figura 7.24. Acceleració de la reacció per l'addició *p*-anisidina

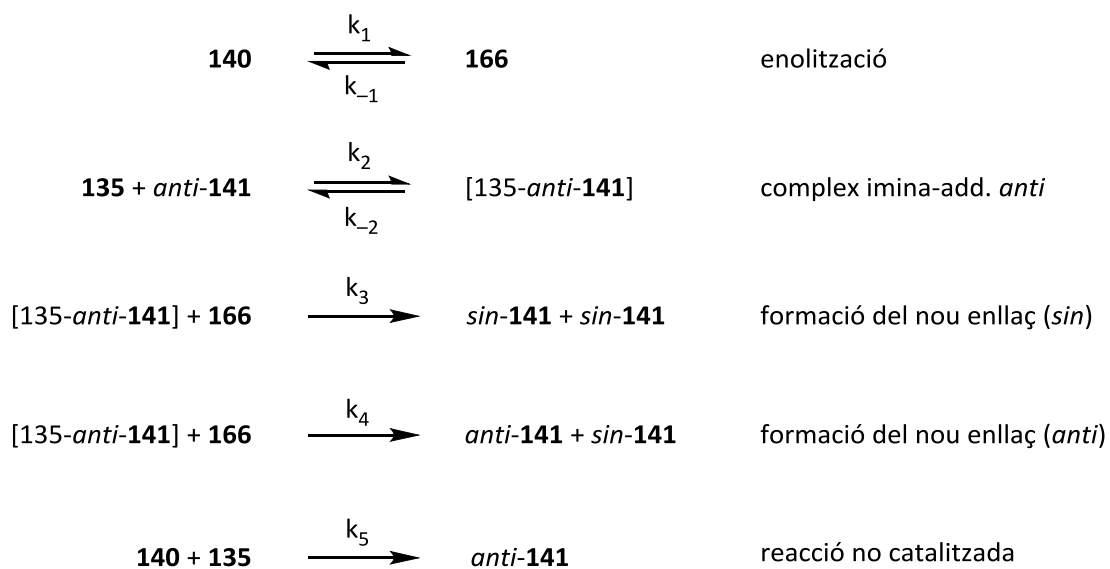
Si es comparen les relacions diastereomèriques són pràcticament iguals i en tot cas, hi ha més proporció del diastereòmer *anti* (millor autocatalitzador) en la reacció més lenta (sense addició de **149**), així que l'augment de la velocitat el proporciona la mateixa amina. Cal destacar, però, que es segueix observant un perfil de reacció autocatalític i que la presència d'una proporció similar d'autocatalitzador *anti*-**141** va conduir a un augment molt més alt de la velocitat de reacció (Figures 7.18 i 7.19).

Tenint en compte la catàlisi preferencial per l'isòmer *anti*, conduint majoritàriament a l'isòmer *sin*, i a una acceleració de la reacció en utilitzar àcids, es va proposar el següent mecanisme (Esquema 7.22):



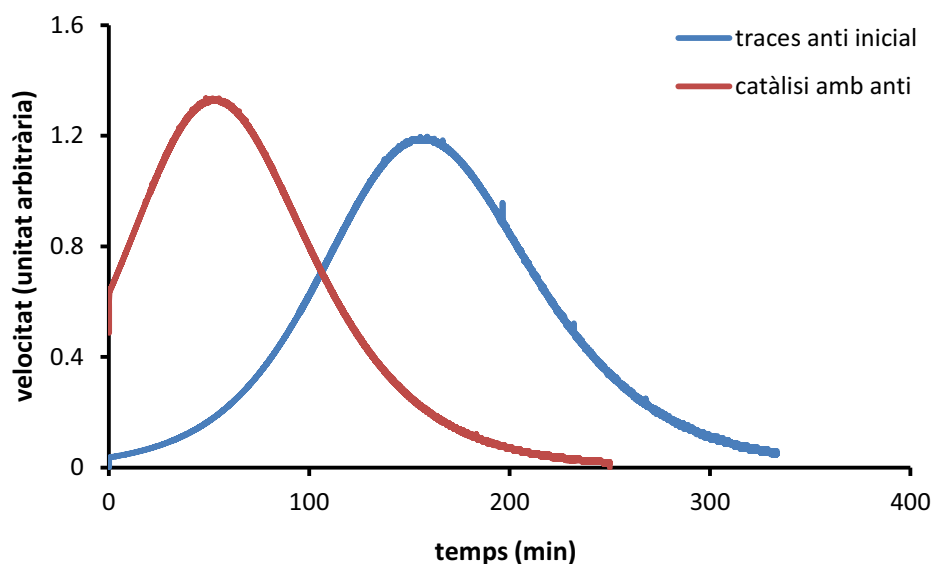
Esquema 7.22. Proposta de mecanisme per la reacció de Mannich autocatalítica

La simulació d'un model senzill en el que s'introdueix la tautomeria ceto-enòlica i la catàlisi pel producte *anti*, afegint la formació preferencial del *sin*, condueix a resultats molt similars als observats. Tant afegint traces (suficients per iniciar la reacció) o quantitats catalítiques del producte *anti* s'observen perfils de reacció de la velocitat de formació de l'adducte *sin* com els experimentals (Figura 7.25).



<p>[140] = 1.5 M</p> <p>[135] = 0.5 M</p> <p>[166] = [135-<i>anti</i>-141] = 0 M</p> <p>[<i>sin</i>-141] = 0 M</p> <p>$k_1 = 0.05, k_2 = 0.025, k_{-1} = k_{-2} = 0.25$</p> <p>$k_3 = 0.18, k_4 = 0.03$</p>	<p> $[anti-141] = 0.001 \text{ M}, k_5 = 0$ o $[anti-141] = 0 \text{ M}, k_5 = 1 \cdot 10^{-6}$ </p>	}	traces <i>anti</i> inici
	<p>$[anti-141] = 0.02 \text{ M}, k_5 = 0$</p>		catàlisi amb <i>anti</i>

Esquema 7.23. Etapes per construir el model de la reacció de Mannich


 Figura 7.25. Simulació d'un model d'autocatàlisi pel producte *anti*

Aquest tipus de catàlisi o d'activació del reactiu per part del producte seria compatible amb la inhibició de la reacció per part d'una base (Figura 7.18). Des del punt de vista d'una base de Lewis, aquesta ocuparia els enllaços d'hidrogen disponibles del catalitzador i la imina no activada seria menys electròfila. Pel mateix motiu, en utilitzar dissolvents més polars (Figura 7.6) la reacció és més lenta, doncs els enllaços d'hidrogen són afeblits per la interacció entre el producte-catalitzador i els grups rics en electrons del dissolvent, possibles receptors de l'enllaç.

Per altra banda, faltaria determinar els ordres de reacció per poder analitzar més profundament el mecanisme i investigar, per exemple, l'etapa determinant de la velocitat de reacció, o per què la reacció no és enantioselectiva. Per poder realitzar aquesta anàlisi, seria necessari trobar unes condicions de reacció on s'eliminessin les reaccions secundàries o utilitzar un altre mètode diferent a la microcalorimetria.

7.9. Conclusions

Partint dels resultats descrits per Tsogoeva, Mauksch i col·laboradors a la reacció de Mannich organoautocatalítica i enantioselectiva, amb aportacions per part dels grups dirigits per Amedjkouh i Wang, s'ha treballat en dues aproximacions per tal d'obtenir informació mecanística que permeti explicar la interacció entre els reactius i el producte-catalitzador i poder entendre l'origen de l'enantioselectivitat del procés i del trencament espontani de la simetria, extraient les següents conclusions:

- S'ha sintetitzat un compost mímic al producte de reacció entre l'isovaleraldehid i una imina derivada del glioxilat, però sense el grup carbonil que aporta l'aldehid (**146**). Aquesta substància, però, no va presentar activitat catalítica, sinó al contrari, va inhibir la reacció.
- S'ha monitoritzat la reacció entre la hidroxiacetona i la mateixa imina mitjançant microcalorimetria, observant un perfil de reacció autocatalític. Hi ha diferències entre els perfils de reacció que proporciona aquesta mesura i els obtinguts per ^1H RMN utilitzant un mètode de patró intern.
- S'ha comprovat que l'addició de producte de reacció augmentava la velocitat de reacció. La velocitat de reacció no va variar en funció de l'enantiopuresa del reactiu,

descartant un mecanisme d'amplificació de la quiralitat similar al que té lloc a la reacció de Soai.

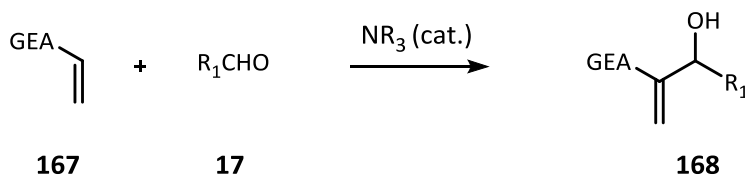
- S'ha observat que el diastereòmer *anti* del producte de reacció té una elevada activitat catalítica en comparació amb la del diastereòmer *sin*, que sembla negligible. Aquest darrer és el que s'obté principalment sota control cinètic. L'acceleració de la reacció mesurada per microcalorimetria en afegir producte *anti* es va comprovar per una mesura per ^1H RMN.
- La reacció entre la hidroxiacetona i aquesta imina no és un procés enantioselectiu. L'addició de producte de reacció *sin* o *anti* enantiopur no va conduir a la generació de producte de reacció enantioenriquit.
- Els dos diastereòmers de l'adducte de Mannich són catalitzadors de l'altra reacció estudiada, entre l'acetona i la mateixa imina. El *sin* va demostrar ser un catalitzador enantioselectiu, però l'*anti* va proporcionar de nou una mescla racèmica.
- A partir de les interaccions observades amb àcids i bases, favorables i desfavorables respectivament, i tenint en compte les observacions dels punts anteriors, s'ha fet una proposta del mecanisme de la reacció on el producte activa el reactiu mitjançant enllaços d'hidrogen, similar a la que van suggerir Mauksch i Tsogoeva.
- Els estudis que s'han realitzat no ens han permès d'oferir una hipòtesi sobre la manca d'enantioselectivitat en aquesta reacció, entre la hidroxiacetona i la imina derivada del glioxilat, mentre que en utilitzar acetona sí que té lloc un procés clarament enantioselectiu.

**Capítol 8. La reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la
2-ciclohexenona i el 1-metil-2-imidazolecarbaldehid
sense catalitzador extern**

8.1. Introducció

8.1.1. La reacció de Morita-Baylis-Hillman

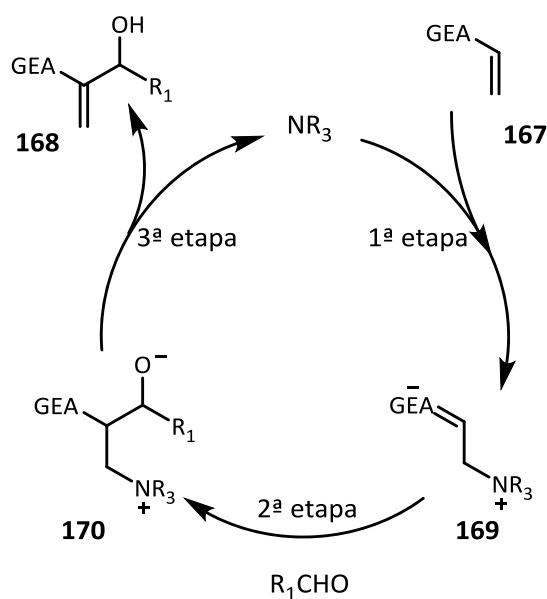
La reacció de Morita-Baylis-Hillman (MBH) va ser descrita l'any 1968 per Ken-ichi Morita i col·laboradors,^[202] i fou millorada l'any 1972 per Anthony Baylis i Melville Hillman, en forma de patent.^[203] Els resultats de Morita es refereixen a la reacció entre compostos acrílics i aldehids (**17**) en presència d'una quantitat superestequiomètrica de triciclohexilfosfina, mentre que en la patent de Baylis i Hillman ja es descriu una reacció que funciona catalíticament, entre compostos electroatraients α,β -insaturats (**167**) derivats d'àcids carboxílics i aldehids, utilitzant amines terciàries com a catalitzadors (Esquema 8.1).



Esquema 8.1. Reacció de Baylis-Hillman

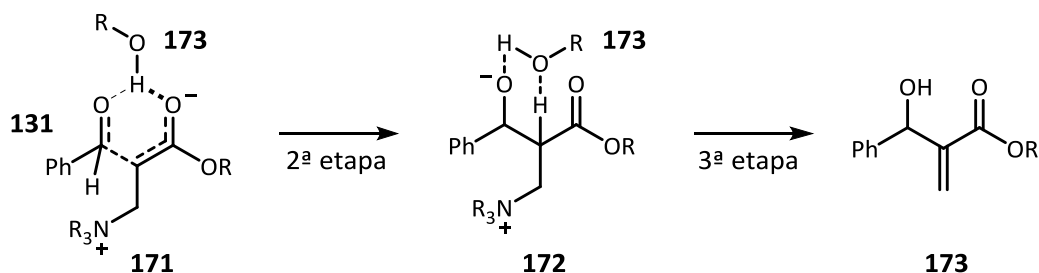
Es tracta, per tant, d'una reacció de formació d'un nou enllaç carboni-carboni on, formalment, el carboni en alfa al grup electroatraient (GEA) ataca a l'aldehid. Des del punt de vista mecanístic, la reacció consta d'algunes etapes claus. En primer lloc, l'amina ataca el reactiu acrílic en una reacció de tipus Michael (l'acceptor ha de poder deslocalitzar el parell d'electrons), generant un intermedi nucleòfil zwitteriònic. A continuació, aquest ataca l'aldehid en una reacció tipus aldòlica formant el nou enllaç C-C, generant un segon intermedi zwitteriònic. Finalment, es produeix una reacció d'eliminació del grup amina, regenerant el doble enllaç α,β -insaturat i el catalitzador (Esquema 8.2).

El primer estudi sobre el mecanisme de la reacció va ser dut a terme l'any 1990 per Isaacs i Hill,^[204] en el que es van aportar evidències per demostrar aquest camí de reacció. A més, en base a la mesura de l'efecte isotòpic cinètic, es va determinar que l'etapa lenta de la reacció hauria de ser la de formació del nou enllaç C-C. Per altra banda, el 2004, Coelho, Eberlin i col·laboradors van detectar intermedis claus en el mecanisme de la reacció, corroborant el mecanisme acceptat en aquells moments.^[205]

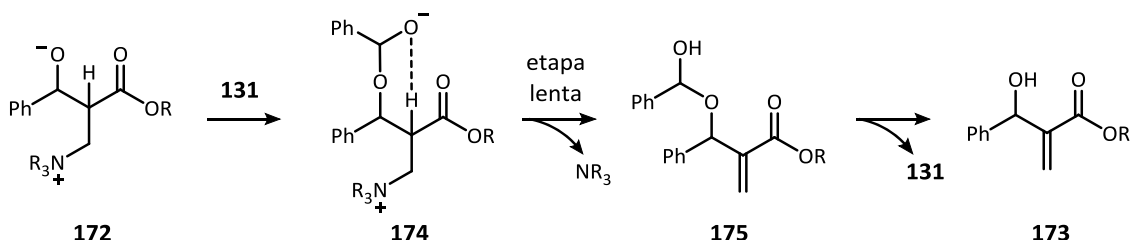


Esquema 8.2. Mecanisme general de la reacció de MBH

Els dissolvents pròtics acceleren la reacció de MBH, fins i tot quan aquests es troben en proporcions catalítiques.^[206] En base a uns estudis anteriors,^[207] on havien observat un perfil de reacció autocatalític, Aggarwal, Lloyd-Jones *et al.* van demostrar que, en dissolvents apròtics, la 3ª etapa era el pas determinant de la velocitat de reacció en els primers instants, fins que es formava prou producte, i l'etapa nº 2 passava a ser la limitant.^[208] Aquest fet es deu a que en la darrera etapa té lloc una transferència de protó, en la que intervé el producte de reacció. Fins que la concentració del producte de reacció no és prou alta, aquesta última etapa és més lenta que l'anterior (Esquema 8.3). Aggarwal proposa que en la formació de l'enllaç C-C (2ª etapa), el grup receptor de l'enllaç d'hidrogen no pot ser l'aldehid (**131**) sinó l'enolat de l'intermedi **171**, i que això implica que l'aldehid no està activat i que l'enolat és menys nucleòfil, conduint a una disminució de la reactivitat en l'etapa nº 2. Així, conclou que la participació del producte de reacció (**173**) o d'un dissolvent pròtic en l'acceleració de la reacció es deu a la formació d'un enllaç d'hidrogen entre aquests i l'intermedi **172** que facilita la transferència de protó en una interacció que forma un anell de 6 baules i que permet l'evolució des d'aquest intermedi zwitteriònic al producte de reacció.


 Esquema 8.3. Proposta de mecanisme d'Aggarwal *et al.*

Paral·lelament, McQuade i col·laboradors van realitzar altres estudis mecanístics,^[209] on van observar que la velocitat de reacció era de segon ordre respecte l'aldehid, i que independentment de les condicions de reacció (dissolvent pròtic o apròtic), en l'etapa limitant havia de tenir lloc l'eliminació del catalitzador. Partint d'aquesta informació, els autors van proposar la formació d'un ió alcòxid hemiacetàlic (**174**) entre l'intermedi **172** i una altra molècula d'aldehid (**131**). En l'estat de transició (**174** a **175**), es produiria una transferència de protó intramolecular en forma d'anell de 6 baules a la vegada que s'elimina (i es regenera) el catalitzador, i posteriorment s'hauria d'eliminar l'alcòxid per recuperar l'aldehid i obtenir el producte de reacció (Esquema 8.4).


 Esquema 8.4. Proposta de mecanisme de McQuade *et al.*

Les dues propostes mecanístiques van rebre de nou suport experimental en els estudis dels intermedis per espectrometria de masses per part d'Eberlin, Coelho i col·laboradors,^[210] corroborant l'existència de **172** i **174**, i per tant probablement la seva situació prèvia a l'etapa lenta que determina de la velocitat de reacció. Des del punt de vista computacional, Cantillo i Kappe van realitzar simulacions que demostraven la impossibilitat d'accelerar la reacció variant la temperatura del medi, i que estaven d'acord amb els mecanismes d'Aggarwal i de

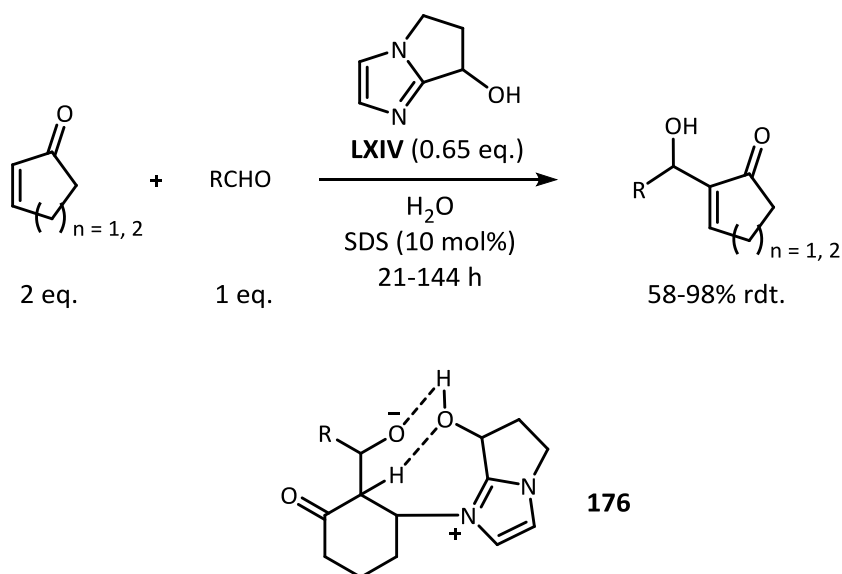
McQuade, concloent que probablement aquests coexisteixen i competeixen, i un o altre pot resultar afavorit segons les condicions experimentals.^[211]

En general, la reacció de MBH va ser des dels seus inicis una reacció organocatalítica, catalitzada primer per fosfines i després per amines, tot i que posteriorment s'han descrit exemples on es combina la catàlisi amb amines amb algun catalitzador organometàl·lic.^[212] Per altra banda, ja sigui per part del mateix catalitzador, o per inducció d'un altra substància, la reacció de MBH asimètrica ha estat àmpliament estudiada.^[213] La reacció ha despertat gran interès,^[214] tant des del punt de vista metodològic com mecanístic, com ja s'ha descrit breument.

8.1.2. Els catalitzadors derivats de l'imidazole

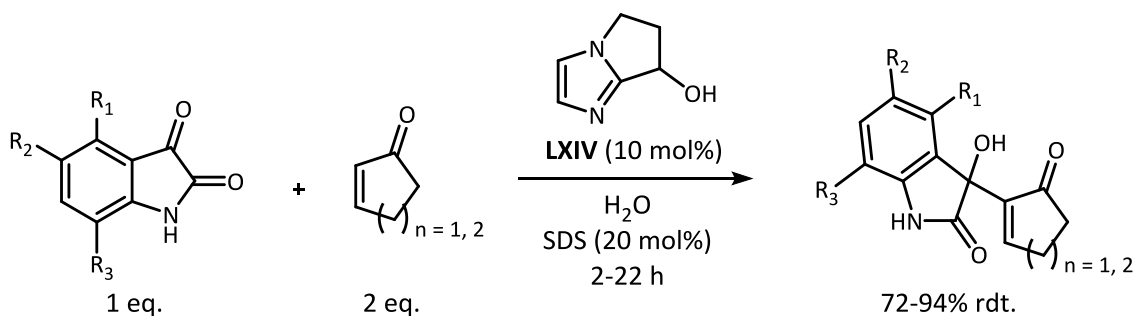
La 2-ciclopentenona o la 2-ciclohexenona són substrats d'interès com a donadors en la reacció de MBH, ja que poden proporcionar accés a compostos policíclics. Un dels inconvenients en utilitzar-los és la seva relativament baixa reactivitat com a acceptors de Michael, que obliga a utilitzar un catalitzador més actiu, o bé afegir un cocatalitzador (una base forta, un àcid de Lewis o un organocatalitzador que pugui generar un imini). Una de les estratègies que s'han desenvolupat és l'ús de l'imidazole com a agent activant. Els primers exemples de l'activació d'enones cícliques mitjançant imidazole en la reacció amb aldehids aromàtics i alifàtics daten de 2002, quan Cheng *et al.* van descriure l'ús d'una quantitat equimolar respecte els reactius,^[215] mentre que, simultàniament, El Gaïed i col·laboradors van observar que una proporció catalítica de l'imidazole també permetia observar la reacció de MBH, tot i que aquesta requeria entre 2 i 65 dies de reacció depenent dels reactius.^[216] Tots dos grups van emprar una mescla de THF i aigua com a dissolvent de la reacció.

L'any 2012, el grup de Fernando Coelho, en col·laboració amb el nostre grup de recerca,^[217] va descriure l'ús d'un catalitzador funcional bicíclic (**LXIV**), amb una estructura d'imidazole capaç de realitzar la catàlisi bàsica i un grup hidroxil que podria contribuir a la transferència de protó en la darrera etapa de la reacció (**176**). A més, la presència del grup hidroxil augmentaria la solubilitat del catalitzador en aigua. Utilitzant aquest compost bicíclic com a catalitzador, va ser possible la reacció entre enones cícliques i aldehids aromàtics en aigua i utilitzant el dodecilsulfat de sodi (SDS) com a agent surfactant (Esquema 8.5).



Esquema 8.5. Reacció de MBH catalitzada per l'imidazole bicíclic **LXIV**

Els autors van proposar que la millora de l'activitat catalítica d'aquest catalitzador (**LXIV**) respecte l'imidazole es devia a que en el medi apolar que es generaria en les micel·les, l'intermedi zwitteriònic **176** estaria estabilitzat per un enllaç d'hidrogen intramolecular que podria accelerar tant l'etapa de reacció aldòlica com la transferència de protó. Tot i que es pot considerar que l'imidazole bicíclic **LXIV** actuava com a catalitzador, va ser necessària una elevada proporció d'aquest perquè els temps de reacció fossin raonables. Aquesta condició va desaparèixer en utilitzar isatines com a acceptors. L'any 2013, Coelho, Moyano *et al.* van descriure la reacció entre derivats d'isatines i enones cícliques on el mateix catalitzador (**LXIV**) conduïa a la finalització de la reacció en un temps i proporció molar molt menors (Esquema 8.6).



Esquema 8.6. Reacció de MBH sobre isatines catalitzada per **LXIV**

La millora de l'activitat catalítica en situar un hidroxil proper a un imidazole, i sent conscients que la reacció de MBH dóna lloc a compostos que contenen un grup hidroxil, ens va portar a plantejar que, si situàvem un grup imidazole en l'aldehid, i per tant també en el producte de reacció (**177**), el procés resultant podria ser autocatalític (Figura 8.1).

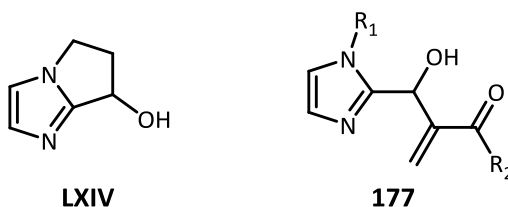


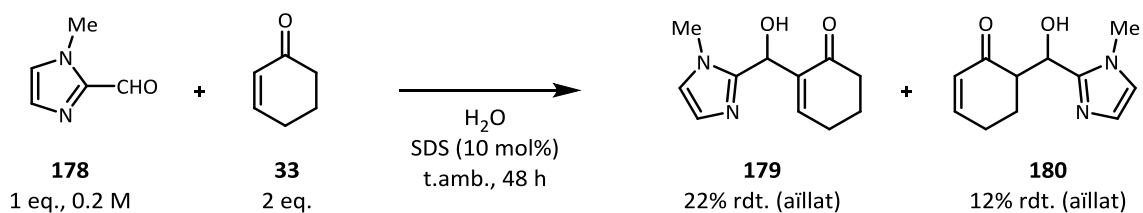
Figura 8.1. Similitud entre el catalitzador **LXIV** i un possible producte de reacció tipus **177**

Aquest treball s'ha dut a terme en col·laboració amb els grups de recerca dels professors Fernando Coelho i Marcos N. Eberlin, de la Universitat de Campinas.

8.2. La reacció de MBH sense catalitzador extern

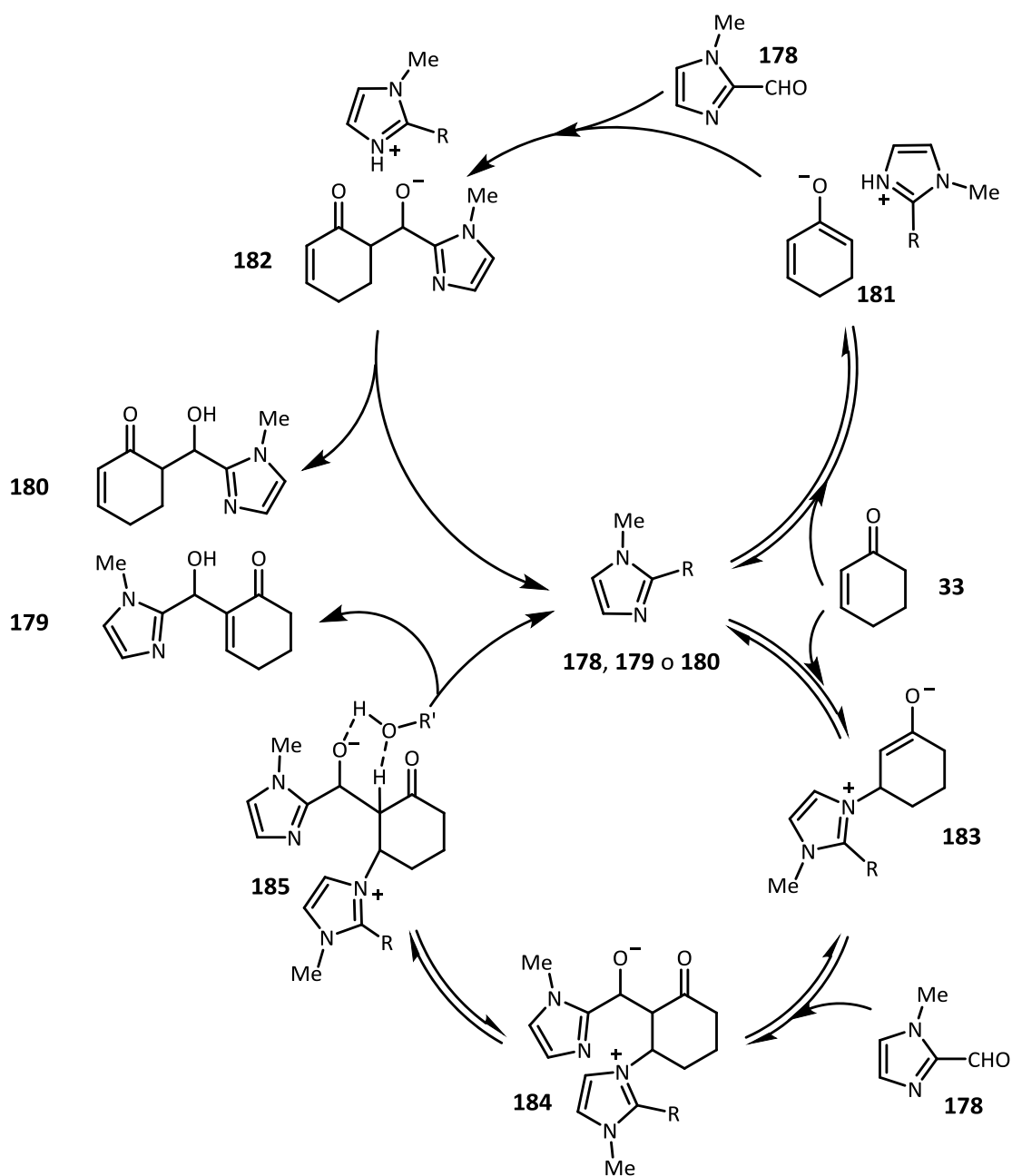
Amb la idea de buscar un producte similar a **LXIV**, com ara **177**, es va fer reaccionar la 2-ciclohexenona (**33**) amb el 1-metil-2-imidazolecarbaldehid (**178**). El seu producte de reacció MBH (**179**) tindria l'estructura necessària per ser un catalitzador de la reacció de MBH, i així va ser, perquè utilitzant les condicions de reacció de l'Esquema 8.5, es va obtenir producte de reacció sense afegir un catalitzador extern. A més, també es va obtenir el producte d'una reacció aldòlica (**180**) on el carboni enolitizable de la ciclohexanona va actuar com a donador (Esquema 8.7).

Aquests productes es van caracteritzar pels mètodes habituals, i cal destacar que mentre **179** (MBH) era soluble en aigua, **180** (aldol) era molt menys soluble en aquest medi.



Esquema 8.7. Productes de la reacció entre 33 i 178

Aquests resultats suggereixen que hi ha dos mecanismes competint, conduint als productes de reacció aldòlica i de MBH (Esquema 8.8).



Esquema 8.8. Dos cicles coexistents que comparteixen reactius i catalitzadors

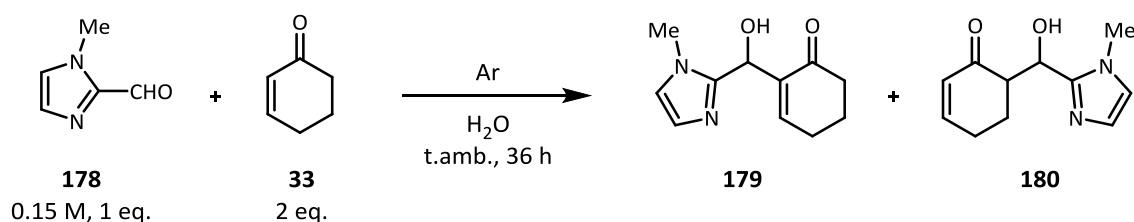
Si es té en compte l'estructura d'un catalitzador eficient de MBH, en el que la presència del grup hidroxil podria contribuir de manera significativa al mecanisme (com a l'intermedi **176**, Esquema 8.5), tant el producte d'aldòlica (**180**) com el producte de MBH (**179**) podrien ser els catalitzadors de la reacció, sense poder distingir quin dels dos és més eficient. Per altra banda, tots dos productes podrien catalitzar la reacció aldòlica, ja que probablement és activada per una base. Especialment en l'aldòlica, però també en la reacció de MBH, el mateix reactiu, 2-imidazolecarbaldehid (**178**), podria ser-ne catalitzador, i només la diferència d'activitat en cada un d'ells conduirà a un mecanisme o altre. Per tant, un cop s'arriba a l'intermedi clau **185**, es podria produir la transferència de protó que permet assolir el producte de MBH gràcies a una interacció intermolecular amb aigua o amb un dels productes de reacció **179** o **180**, o si s'hagués arribat a **185** per autocatàlisi, o activació amb un dels productes, la transferència de protó podria ser intramolecular.

En el cas d'una catàlisi per algun dels productes de reacció, l'intermedi (o estat de transició) **185** seria anàleg al que van proposar Coelho *et al.* (**176**, Esquema 8.5). En principi, la monitorització de la reacció ens hauria de proporcionar un perfil de la reacció que ens informaria sobre si es tractava d'un procés autocatalític o autoinductiu, o simplement catalitzat pel reactiu. Simultàniament, es van explorar canvis en les condicions de reacció.

8.3. Els efectes de les condicions de la reacció

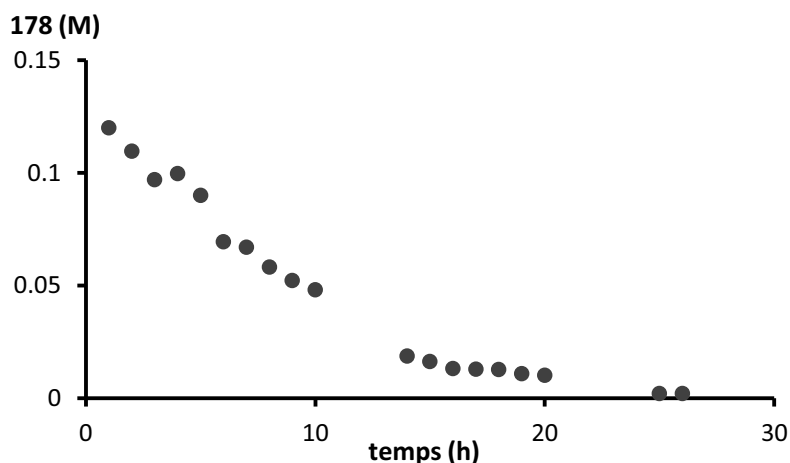
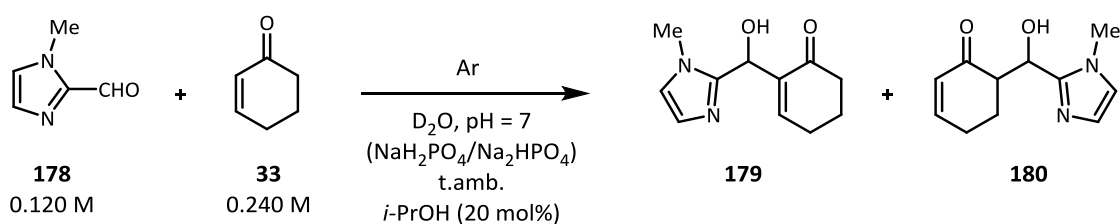
Quan es va efectuar per primera vegada la reacció, es va observar que el cru de la reacció era molt fosc, i en fer la reacció en atmosfera d'argó, s'obtenia una solució molt més clara, tot i que una mica tèrbola. Això ens va fer pensar que algun intermedi de la reacció s'oxidava fàcilment, així que es va mirar d'adquirir espectres de fluorescència dels reactius, productes i el cru de reacció. Malauradament, no es va observar un senyal clar que diferenciés les espècies entre elles o l'aparició d'una senyal durant el transcurs de la reacció.

En segon lloc, es va realitzar la reacció en dos medis, un amb surfactant i l'altre sense, per tal de veure si la seva presència era necessària (Taula 8.1). Un cop finalitzada la reacció, es va extreure la mescla del cru i es va redissoldre el sòlid resultant en metanol deuterat, en el que tots dos productes de reacció eren totalment solubles.

Taula 8.1. Estudi de l'efecte del surfactant en la reacció


Entrada	Surfactant	Conversió	Relació 179/180	rd 180
1	-	98%	2.4:1	2.1:1
2	SDS (10 mol%)	100%	2.3:1	2.6:1

Com que no es va apreciar un gran canvi, es va realitzar el següent estudi en totes dues condicions. El següent pas va ser realitzar de nou la reacció però utilitzant com a dissolvent una solució tampó, esperant que la reacció en un medi neutre a pH controlat conduiria a un menor rendiment del producte de reacció aldòlica. A la pràctica, en el tampó dihidrogenfosfat de sodi/hidrogenfosfat de sodi en que es va provar la reacció, la ciclohexenona va esdevenir immiscible en el medi quan hi era present el surfactant, formant una nova fase, així que es va estudiar aquesta reacció sense l'SDS i amb 2-propanol com a patró intern (Figures 8.2-8.4).


Figura 8.2. Concentració de l'aldehid respecte el temps

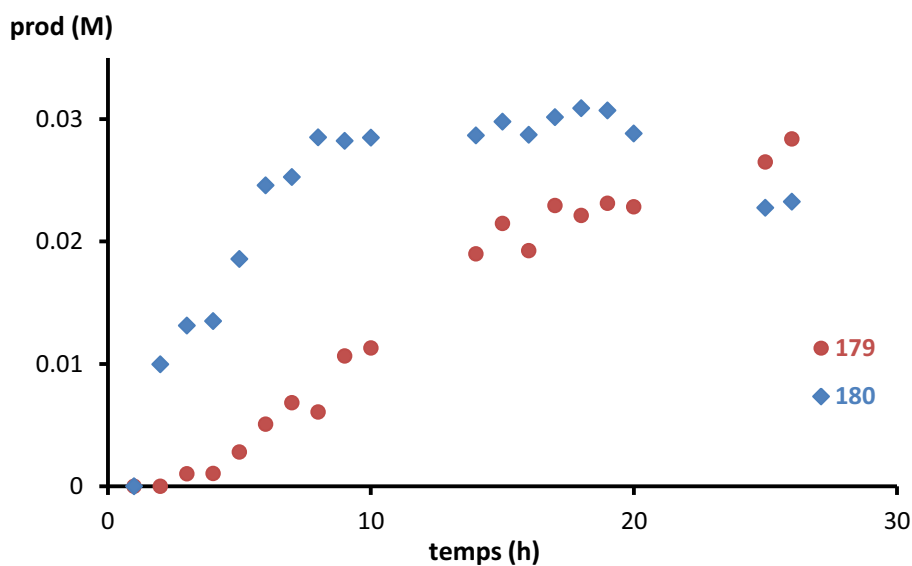


Figura 8.3. Concentració dels productes respecte el temps

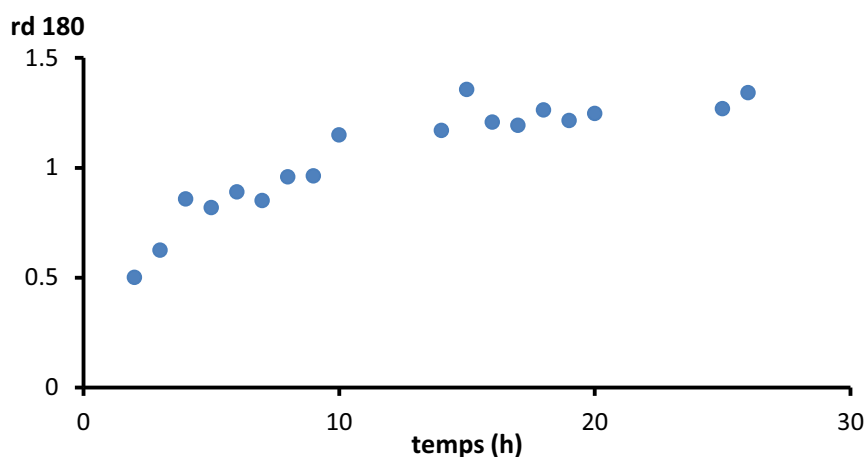


Figura 8.4. Evolució de la relació diastereomèrica de **180** en el temps

La concentració es va calcular en relació amb el patró intern afegit. En primer lloc, ens va permetre observar que l'aldehid s'esgotava al cap de 25 hores, moment en que es va aturar la monitorització (Figura 8.2). En segon lloc, l'anàlisi ens va indicar que la reacció de MBH era lenta a l'inici i accelerava amb el temps, un comportament típic de les reaccions autocatalítiques o autoinductives. A més, la reacció aldòlica seria inicialment més ràpida que la MBH.

Sembla que un cop esgotat l'aldehid (unes 20 hores) podria seguir-se formant producte de reacció MBH (**179**), o bé si hi ha un equilibri entre aquest i el producte d'aldòlica (**180**), la

concentració de **179** creixia a costa de **180** (Figura 8.3). Sembla que el producte de reacció aldòlica va arribar a un límit (0.03 M) al cap de 8 hores de reacció, però això podria ser degut a la precipitació degut a la baixa solubilitat en aigua. Al mateix temps, el producte MBH seguia pujant. En acabar la monitorització, el rendiment global era del 43%, així que potser els valors mesurats no van ser del tot correctes. Per altra banda, a la zona dels N-Me, on es troben senyals d'aquest grup corresponents l'aldehid (**178**), el producte MBH (**179**) i l'aldol (**180**), no es va observar, un cop acabada la monitorització, cap senyal corresponent a una espècie sense identificar, només s'observaven les senyals dels productes de reacció. Finalment, en un primer instant es va obtenir un dels diastereòmers de l'aldol **180** però al llarg de la reacció va observar-se un preferència cap a l'altre (Figura 8.4), el mateix que s'havia observat en l'aldol aïllat (Taula 8.1).

Per tant, a pH neutre el producte d'aldòlica es seguia observant tant o més que en una reacció sense controlar el pH. Es va intentar de dur a terme les reaccions en medis més àcids, amb altres dissolucions tampó, però la reacció va esdevenir molt lenta. Com que el control del pH no va conduir a cap efecte positiu observat, es van conduir els esforços a l'estudi d'un sistema a priori homogeni, sense surfactant ni dissolució tampó, i fent una monitorització més curosa.

8.4. Monitorització acurada de la reacció per ^1H RMN

Per tal de fer una determinació mitjançant ^1H RMN més acurada, es va utilitzar el mètode de patró intern en un capil·lar descrit a l'apartat 7.3.3 del darrer Capítol. En aquest cas, l'únic senyal que es detectava de la pirazina (**150**) tampoc s'hauria de solapar amb els senyals observats en el cru, així que es va repetir l'ús de la mateixa substància. En primer lloc, per tant, es van mesurar els temps de relaxació longitudinals (T_1) de les substàncies que participarien en l'experiment (Figura 8.5).

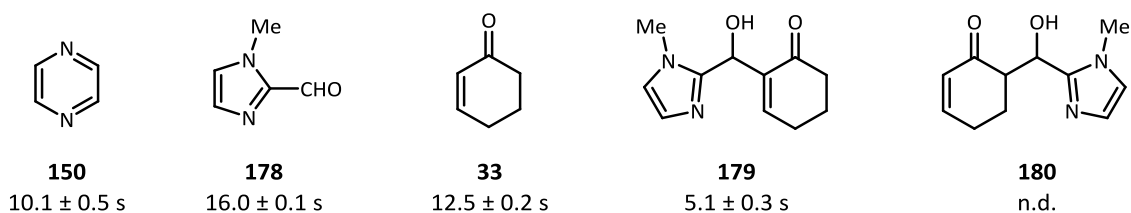


Figura 8.5. Determinació del T_1 de les espècies implicades

A continuació, es va calibrar el capil·lar de la pirazina (**150**) a partir de dissolucions de l'aldehid (**178**) de concentració coneguda, i escollint com a interval de temps entre polsos el que va marcar l'espècie que relaxava més lentament, és a dir, l'aldehid (**178**). Per tant, es va fixar un d_1 de 80 segons en un experiment de 4 acumulacions (Figura 8.6).

En aquest cas, es va integrar el senyal de protó del grup aldehid per relacionar-lo amb l'únic senyal que emet la pirazina. A més, la resta de senyals de l'aldehid **178** van presentar la mateixa relació respecte al patró intern, però proporcionalment al nombre de protons equivalents als quals correspon (grup metil).

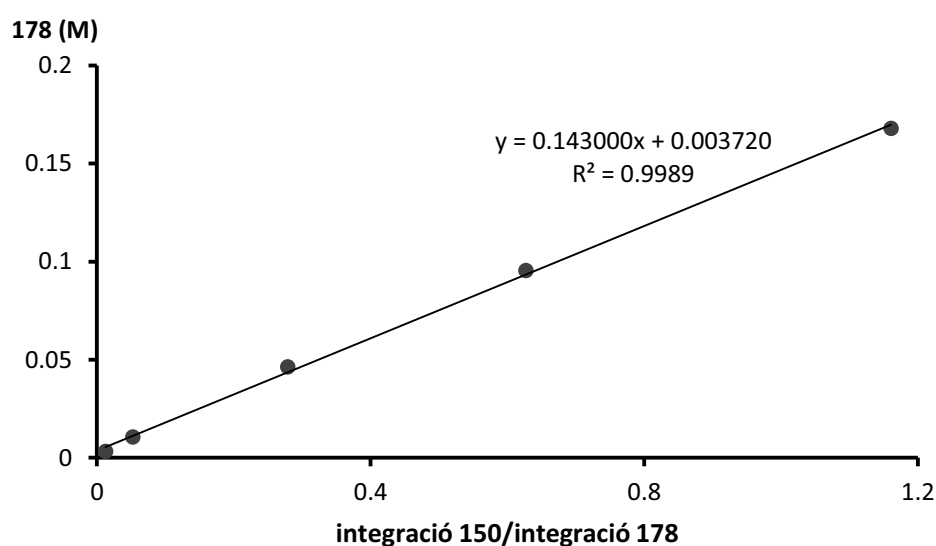
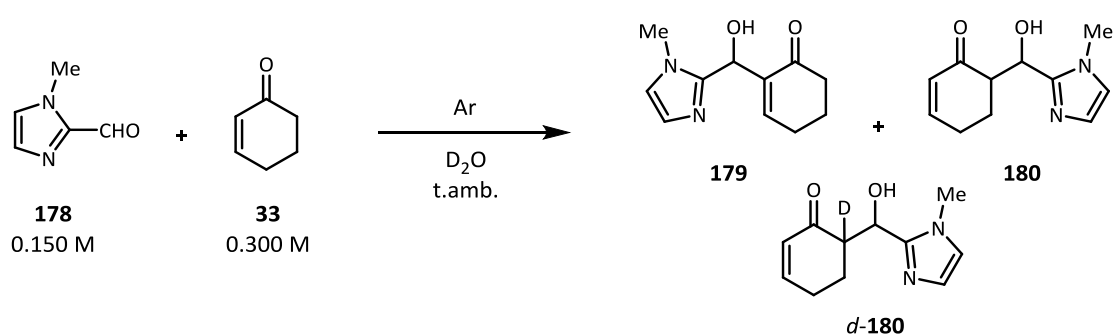


Figura 8.6. Calibratge del capil·lar del patró intern (**150**) respecte l'aldehid (**178**)

Un cop establert el mètode per determinar la concentració de les espècies al llarg del temps, es va procedir a aplicar-lo al procés que tenia lloc entre la 2-ciclohexenona i el 2-imidazolecarbaldehid (Figures 8.7 i 8.8). En aquestes condicions de reacció es van obtenir de nou els productes de MBH (**179**) i aldòlica (**180**). A més, en avançar la reacció l'aldol **180** es va obtenir com a mescla d'aquest i el seu isòmer monodeuterat per intercanvi amb el dissolvent (Esquema 8.9).



Esquema 8.9. Reacció de MBH

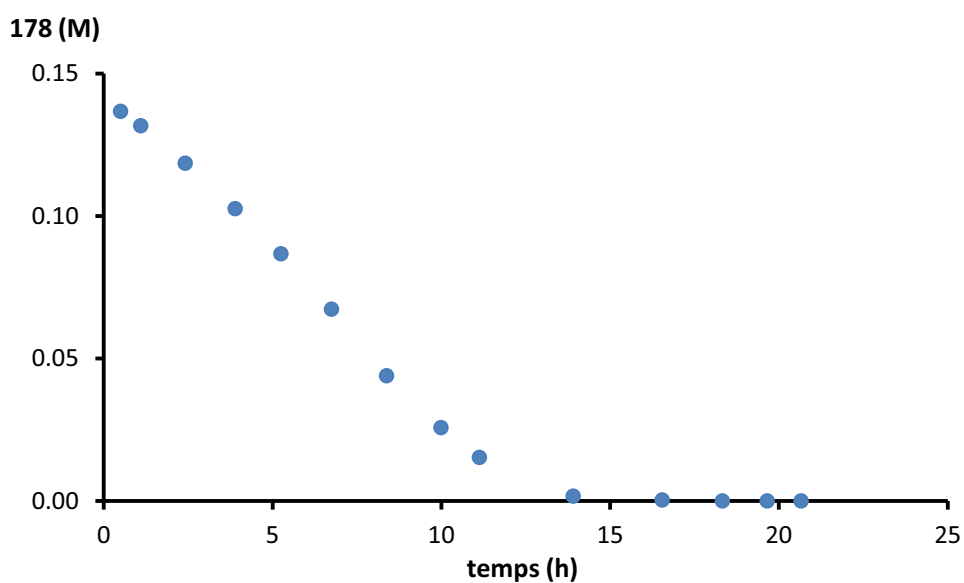


Figura 8.7. Monitorització de l'aldehid respecte el temps

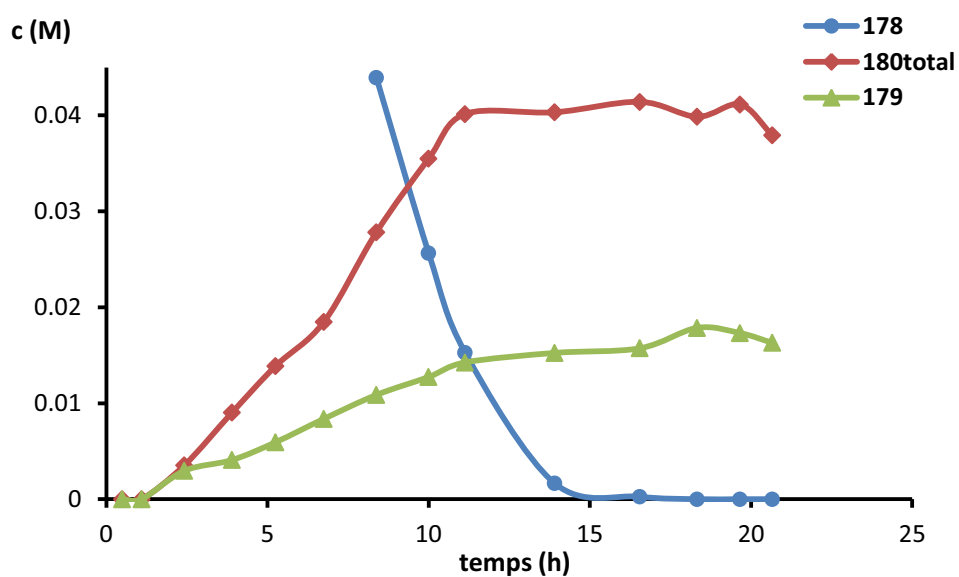


Figura 8.8. Monitorització de les espècies respecte el temps

Comparant aquests resultats amb els anteriors (Figura 8.8 vs. Figura 8.3), ara es pot apreciar que l'aldol predomina encara més que el producte de MBH, així que la solució tampó a pH = 7 probablement controlava l'enolització de la 2-ciclohexenona. D'una solució aquosa de l'aldehid ($c = 0.15 \text{ M}$) sense tampó es va mesurar un pH = 8.6, de manera que la basicitat explica l'augment de producte de reacció aldòlica (**180**).

En l'anàlisi del cru de reacció, un cop esgotat l'aldehid, va dominar clarament la presència dels productes de reacció i, tot i observar-se altres espècies en menor concentració, no expliquen el baix rendiment global (43%). En la interpretació dels gràfics cal destacar la disminució de la concentració d'aldehid en les dues primeres mesures (Figura 8.7) quan no s'observa la formació de cap nova espècie en el cru de reacció (Figura 8.8). Això sembla indicar que l'aldehid ja està reaccionant sense que s'hagi format producte, i podria ser per tant que el propi aldehid és el que activa la reacció de MBH, o potser està simplement actuant com a base.

Des del punt de vista del perfil de reacció, es fa molt difícil observar si hi ha un augment de la conversió respecte el temps i per tant, no es pot dir si hi ha acceleració de la reacció relacionada amb l'augment de la concentració d'un dels productes. Aquest dubte es podria resoldre amb nous experiments (p. ex., a pH controlat, en presència de codissolvents...), que no es van realitzar per falta de temps.

Simultàniament, però, es va analitzar la reacció amb estudis de masses tàndem que van aportar nova informació sobre el mecanisme.

8.5. Anàlisi del cru mitjançant espectrometria de masses

L'anàlisi del cru per espectrometria de masses podria aportar informació sobre els intermedis de la reacció, i per tant, sobre el tipus d'activació que rep la 2-ciclohexenona.

Aquests estudis es van realitzar al laboratori del Professor Eberlin a la Universitat de Campinas, en un espectròmetre HDMS Synapt G2 de tecnologia ESI-QqTOF. Aquest instrument ionitza la mostra, permetent la detecció dels ions resultants per quadrupol. A més, posteriorment a la detecció TOF habitual, els ions són enviats a una cambra on són bombardejats per fotons, que indueixen la seva fragmentació en altres ions, que són posteriorment detectats en un altre mòdul quadrupol. D'aquesta manera, a més de detectar la massa dels ions de les espècies que hi ha al medi, es pot analitzar de quins fragments estan aquestes construïdes, i així disposar

d'una valuosa informació estructural. Aquesta tècnica es coneix com a espectrometria de masses tàndem o masses/masses (MS/MS o MS²).

En sotmetre successives alíquotes a una anàlisi amb aquesta tècnica, es van detectar senyals que provenien dels reactius i dels productes, i altres d'espècies desconegudes. A la Figura 8.9 es mostra com a exemple els espectres de la primera alíquota del cru. El primer espectre mostra l'anàlisi senzilla de masses dels ions, i el següent (MS²) mostra l'anàlisi dels fragments que resulten del pic escollit ($m/z = 143$), que és desconegut i se'n vol determinar l'estructura.

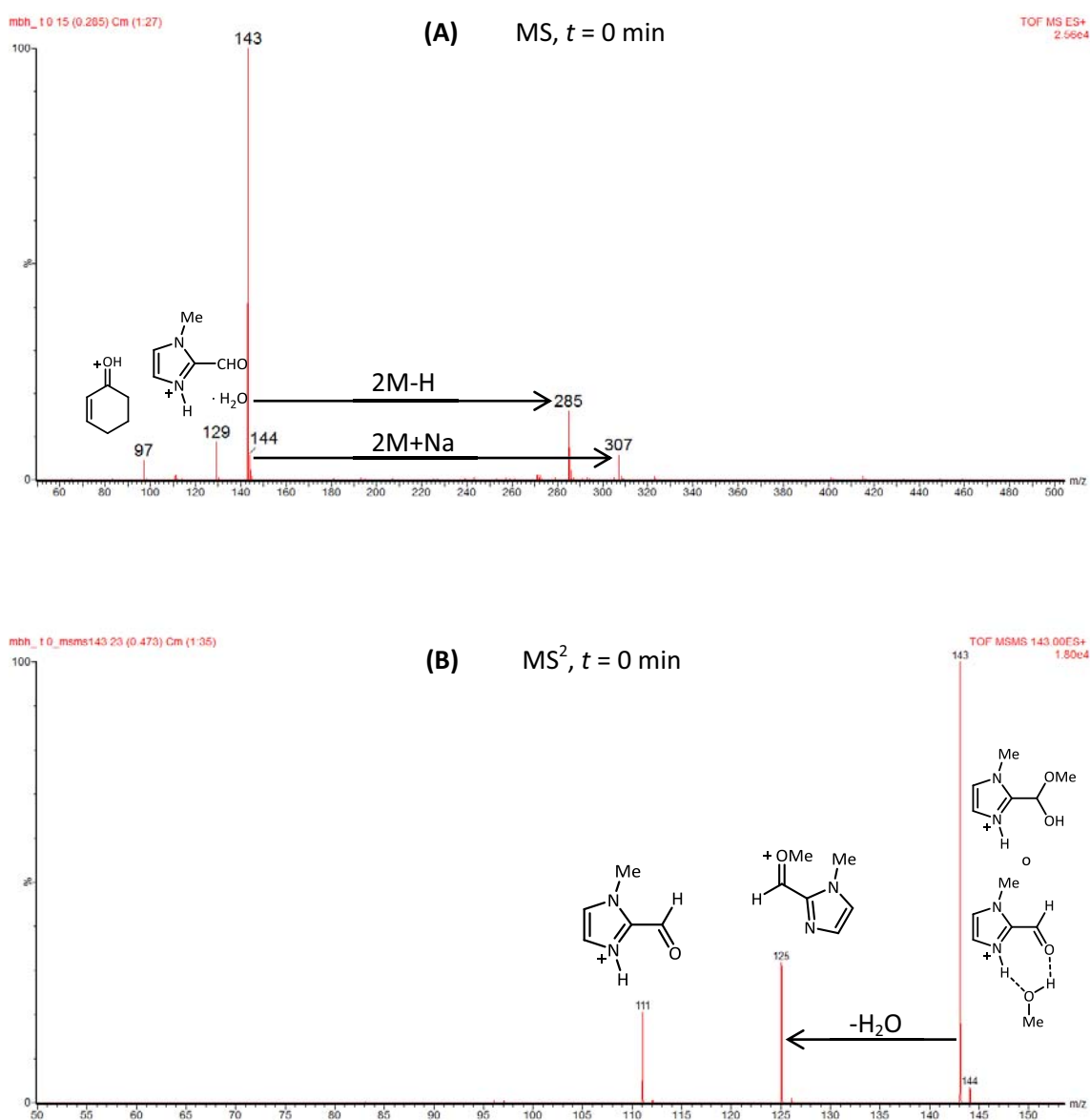
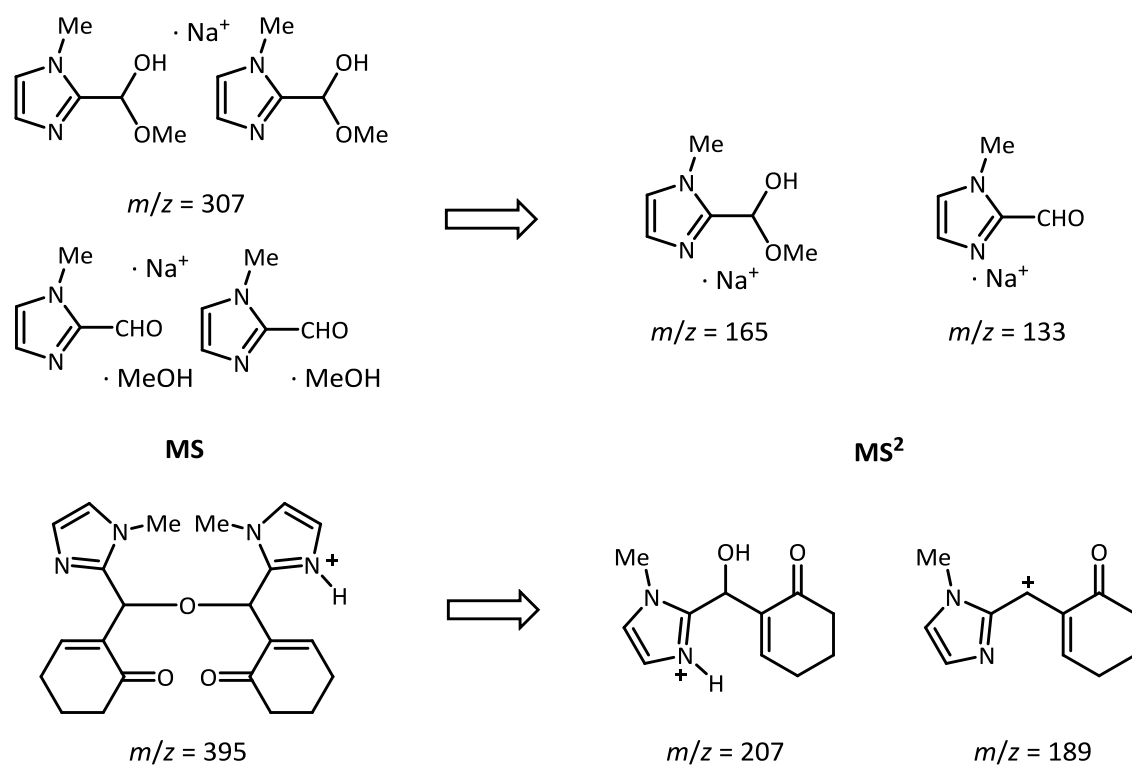


Figura 8.9. Anàlisi d'una alíquota de cru a $t = 0$, espectre MS i MS²

Els senyals a 97 i 129 corresponen a espècies derivades dels reactius, i els senyals a 285 i 307 provenen clarament del senyal a 143 (Figura 8.9, A). D'aquesta darrera espècie, desconeguda, s'analitzen els fragments tot estudiant-ne el seu MS^2 , i això permet assignar-li l'estructura (Figura 8.9, B). Ja que un dels senyals que s'observen en el segon masses és l'aldehid protonat, i que la diferència de massa entre aquest senyal respecte el principal (143) és igual a la massa molar del metanol, s'assigna al senyal $m/z = 143$ com a aldehid protonat més metanol. Aquesta estructura es podria trobar com a complex o bé en forma d'hemiacetal, i ja que un altre dels senyals detectats al MS^2 correspon a la pèrdua d'una aigua (143-125), el més probable és que l'espècie sigui l'hemiacetal, perquè aquesta és la que podria perdre més fàcilment una molècula d'aigua d'entre les dues estructures proposades.

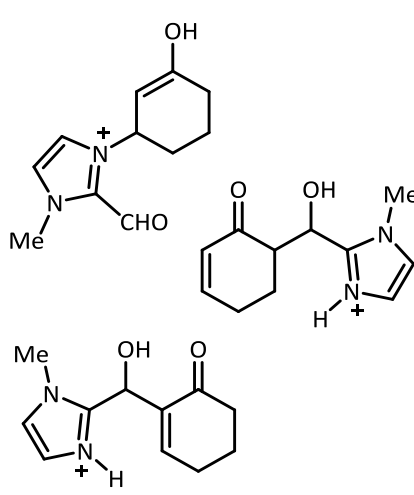
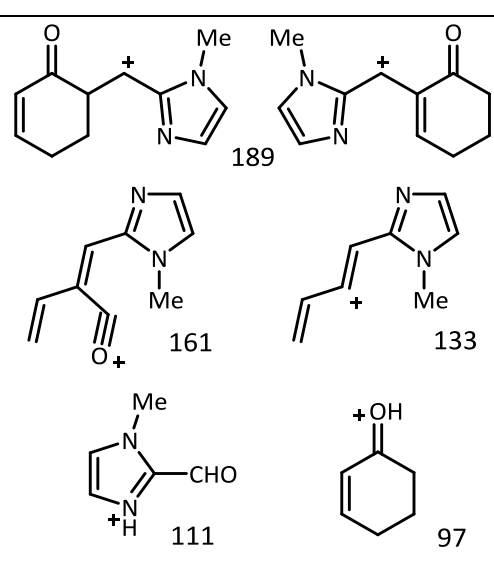
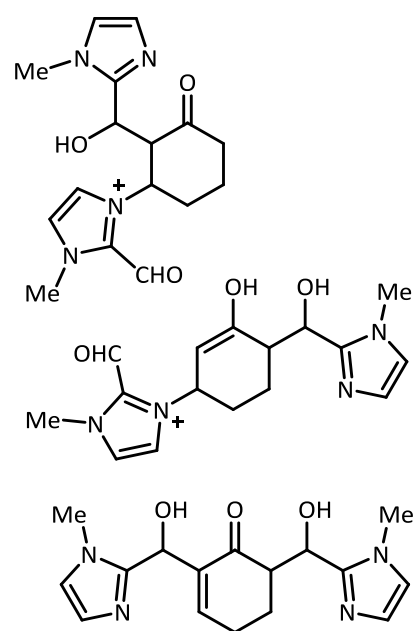
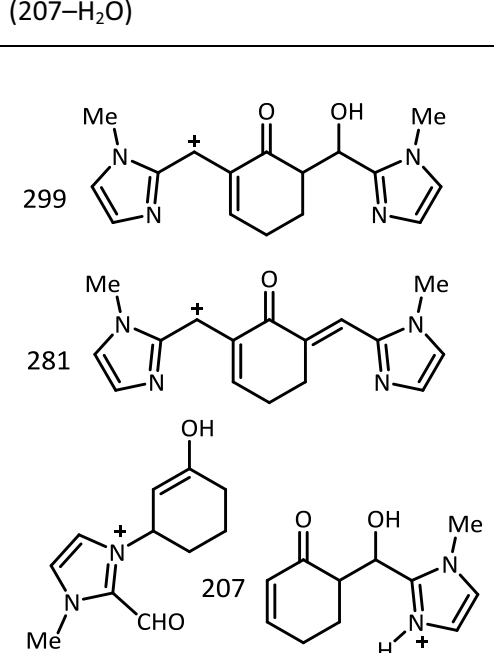
Per tant, en la primera alíquota només es poden observar els reactius i combinacions d'aquests amb el dissolvent. A la Taula 8.2 es resumeixen les espècies que es van detectar al llarg de la reacció. Cal remarcar que la majoria dels senyals analitzats a continuació es detecten en gran part de les alíquotes, però alguns només són presents a partir del moment indicat a la Taula.

Per tal de simplificar i reduir el volum d'espècies, només s'inclouen aquelles que són rellevants i s'eliminen espècies poc significatives, com ara les que es mostren a l'Esquema 8.10.

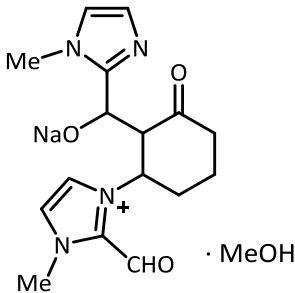
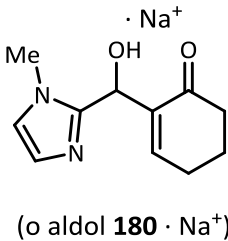
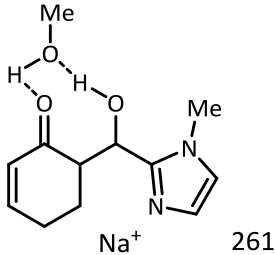
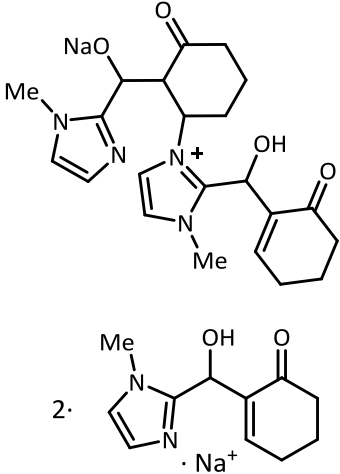
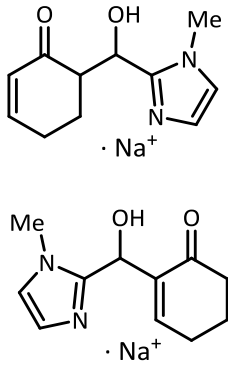
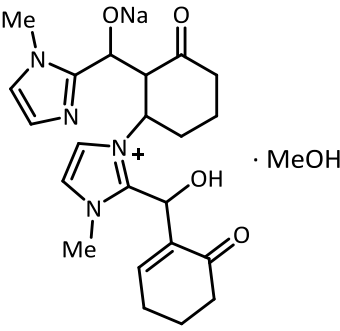
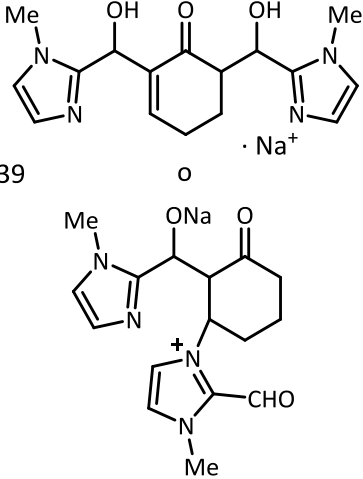


Esquema 8.10. Espècies poc rellevants en l'anàlisi de masses

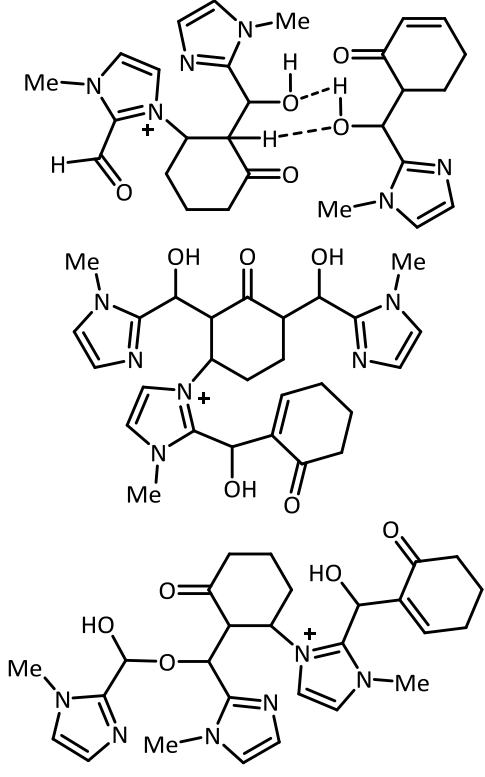
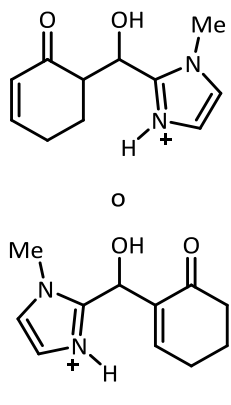
Taula 8.2. Resum de les espècies més destacades

temps	m/z	Possibles espècies	2n m/z
			Possibles fragments
10 min	207		189 (207-H ₂ O), 161, 133, 111, 97
			
20 min	317		299 (317-H ₂ O), 281 (299-H ₂ O), 207, 189 (207-H ₂ O)
			

Taula 8.2 (continuada)

30 min	371		229
			 <p>(o aldol 180 · Na⁺)</p>
		Desconegut	371 (ja assignat), 261
			 <p>Na⁺ 261</p>
30 min	435		229
			 <p>· Na⁺</p>
30 min	467 (435+MeOH)		339, 229 (ja assignat)
			 <p>339 o</p>

Taula 8.2 (continuada)

85 min	523		317, 207, 299 (317–H ₂ O), 281 (299–H ₂ O), ja assignats
final	207		Com al principi, 189 més intens

L'anàlisi dels resultats té una dificultat afegida en aquesta reacció, i és que els derivats protonats de l'aldol (**187**), el producte MBH (**186**) i l'intermedi que prové de la reacció de Michael entre l'aldehid i la ciclohexenona (**188**) són isòmers constitucionals entre ells (Figura 8.10), i per tant són indistingibles per espectrometria de masses simple ($m/z = 207$). El mateix passa amb altres espècies, que podrien haver-se format per diverses combinacions dels reactius. Sent com són indistingibles, els fragments detectats en el segon espectre de masses són els que informen sobre possibles estructures dins l'espècie inicial i ajuden a proposar la o les estructura més plausibles per al senyal inicial. A més, tant en el MS simple com en el MS²

varia la intensitat dels senyals. Això és indicatiu de la concentració de les possibles espècies. Per exemple, inicialment es detecten espècies possiblement relacionades amb la catàlisi per part de l'aldehid **178**, però fins al cap de 85 minuts no es detecta un senyal que podria formar part d'un mecanisme autocatalític ($m/z = 523$), i la intensitat d'aquest senyal creix al llarg de les successives anàlisis.

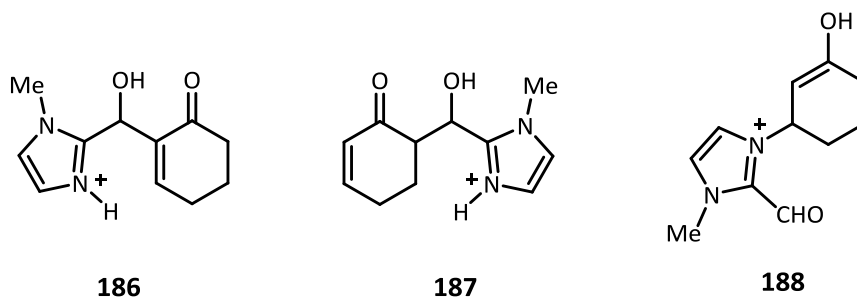
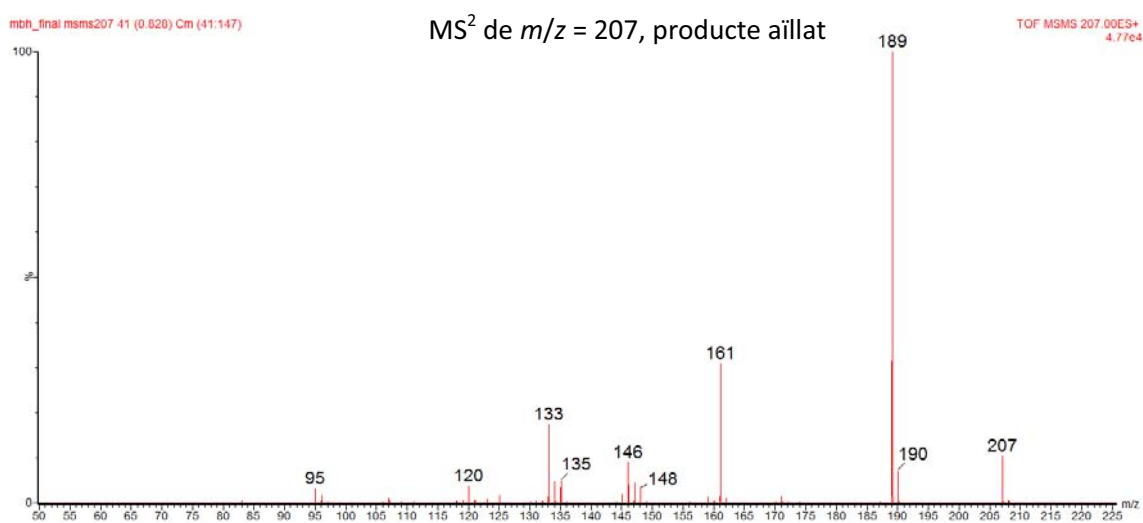
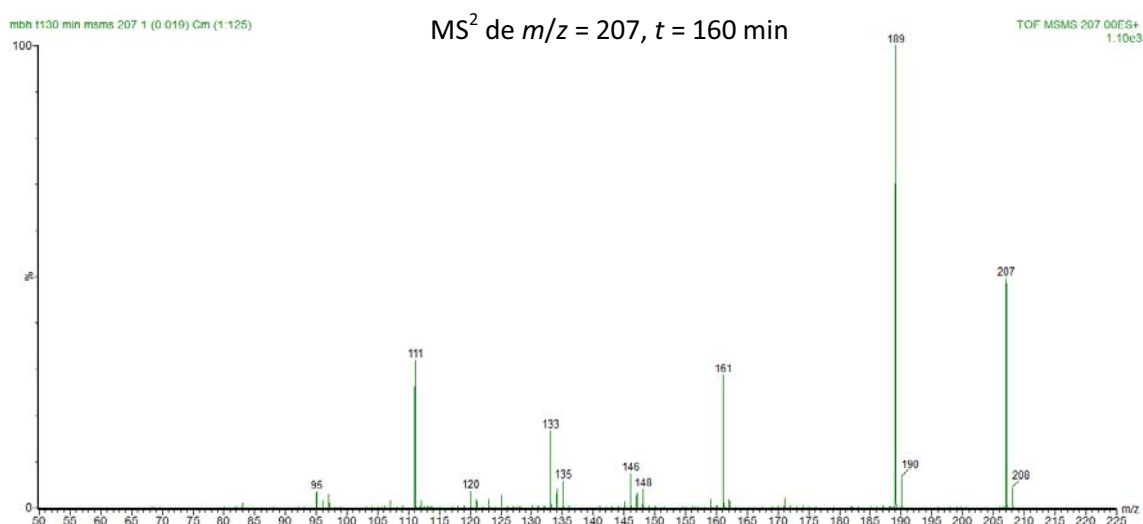
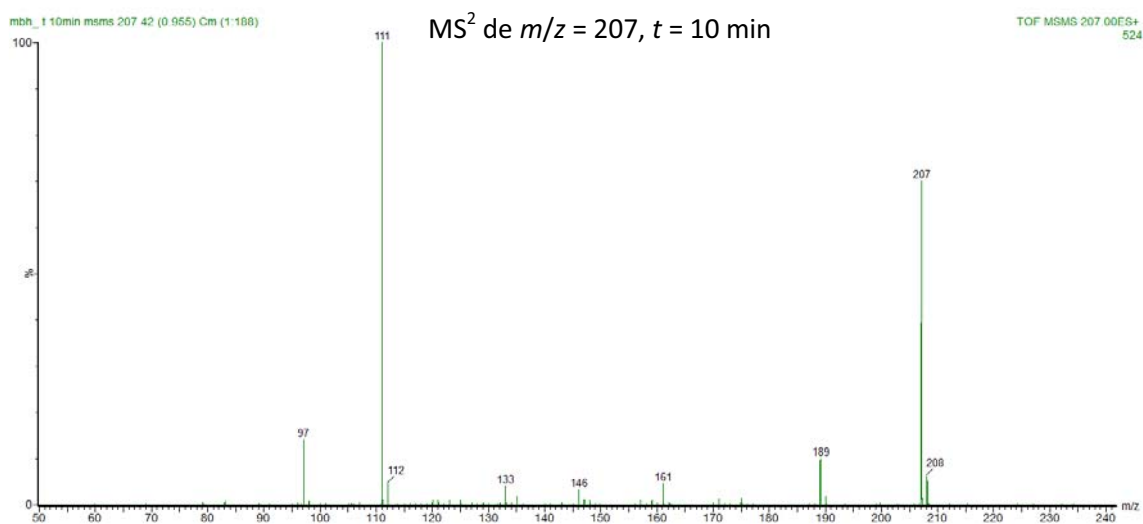


Figura 8.10. Isòmers constitucionals amb idèntica m/z

Una espècie que no s'observa directament com a ió però sí com a fragment (189), ens dona molta informació, ja que és un derivat dels productes de reacció. Es troba en el MS^2 del senyal comú a $m/z = 207$, però al principi no es detecta i al llarg del temps el seu senyal esdevé més i més intens. Paral·lelament, en els mateixos MS^2 també augmenten els senyals a 166 i 133, que també provenen dels productes de reacció. A la inversa, inicialment es detecta un fragment corresponent a l'aldehid sol ($m/z = 111$) que no existeix al final de la reacció o en un espectre MS^2 del producte pur, i que per tant probablement prové

Això indica que el senyal a $m/z = 207$ correspon a espècies diferents al principi i al final de la reacció. Per tant, s'ha detectat l'intermedi **188** i la intensitat del seu senyal disminueix amb el temps. Altrament, això no implica l'adducte MBH es formi necessàriament a partir d'aquest intermedi.

A la Figura 8.11 es mostra el senyal $m/z = 207$ tot just iniciar la reacció (10 min), quan aquesta ha avançat (160 min) i en el producte aïllat.


 Figura 8.11. Diferents espectres amb $m/z = 207$

Per altra banda, tornant al senyal amb $m/z = 523$, aquest podria està relacionat amb tres espècies: un intermedi derivat de **188** (catàlisi pel reactiu), que formaria part d'un procés d'autoinducció com el que va proposar Aggarwal i van observar Eberlin i Coelho, amb una transferència d'hidrogen entre l'intermedi i el producte de reacció (Figura 8.12, A); o podria ser una espècie provinent d'una reacció consecutiva MBH–aldòlica a la qual s'addiciona un aldehyd. Alternativament, es podria tractar d'un intermedi del tipus McQuade i propi d'un mecanisme MBH autocatalític (o catàlisi per l'aldol) en el punt anterior a l'eliminació del catalitzador (Figura 8.12, B).

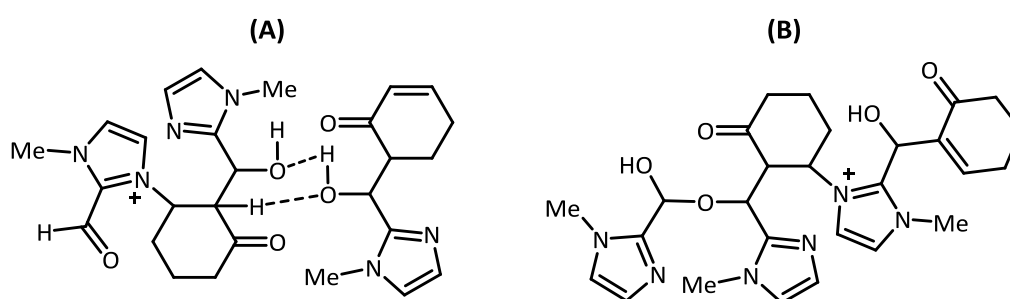


Figura 8.12. Intermedis tipus Aggarwal (A) o McQuade (B) amb $m/z = 523$

En aquest cas, la seva massa seria compatible tant amb un mecanisme de MBH tipus Aggarwal com del tipus McQuade. En aquesta direcció, els senyals amb $m/z = 435$ i $m/z = 467$ apunten a l'existència d'un intermedi avançat en el mecanisme però previ a qualsevol dels dos intermedis relacionats amb el senyal $m/z = 523$, format entre el producte de reacció (aldol o MBH), la ciclohexenona i un aldehyd. És a dir, al pas posterior a la reacció aldòlica dins del mecanisme MBH (**184** i **185**, Esquema 8.8).

Per tant, hi ha indicis compatibles amb l'existència d'una catàlisi de la reacció MBH tant pel reactiu com per un dels productes de reacció. L'intermedi **188** es podria formar més fàcilment a l'inici que l'intermedi autocatalític, ja que els seus precursors es troben en concentració més elevada. Sembla que aquesta espècie es detecta mentre que l'altre no, almenys inicialment.

En resum, el mecanisme proposat a l'inici de la discussió d'aquest Capítol (Esquema 8.8) segueix sense haver-se acotat, i no es pot descartar cap dels productes ni el reactiu com a catalitzador de la reacció MBH. És possible que inicialment domini un mecanisme de catàlisi pel reactiu i en disminuir la concentració d'aquest predomini la catàlisi per un dels productes. En els experiments inicials es va observar una possible acceleració de la velocitat de reacció a

mesura que passava el temps, que seria pròpia d'un mecanisme autocatalític o autoinductiu. Per poder descartar alguna d'aquestes substàncies com a catalitzadora de la reacció s'haurien de fer altres proves.

8.6. Conclusions

En aquest Capítol s'ha estudiat la reacció entre la 2-ciclohexenona (**33**) i el 1-metil-2-imidazolecarbaldehid (**178**), destacant les següents conclusions:

- A més de l'esperada reacció de Morita-Baylis-Hillman, també té lloc la reacció aldòlica pel carboni enolitzable de la 2-ciclohexenona.
- No s'ha pogut controlar totalment la reactivitat de la 2-ciclohexenona, tot i que l'ús d'una solució tampó a pH neutre condueix a menys producte d'aldòlica.
- Totes dues reaccions tenen lloc en absència d'un catalitzador extern.
- S'han proposat dos tipus d'activació per una estructura imidazole en el mecanisme de la reacció MBH. Una d'elles seria la d'un mecanisme autocatalític. La segona, un mecanisme on el reactiu seria el catalitzador de la reacció.
- S'ha monitoritzat la reacció per ^1H RMN i per masses tàndem. Els estudis realitzats fins al moment no permeten descartar cap dels dos camins de reacció, i indiquen que aquests podrien coexistir.

Capítol 9. Resum i conclusions

9.1. Resum i conclusions en català

Els objectius que es van plantejar inicialment i al llarg d'aquesta Tesi s'han acomplert en la seva majoria. El treball desenvolupat i les seves conclusions es poden resumir en els següents punts:

1. S'ha desenvolupat una metodologia per a l'addició enantioselectiva i organocatalítica de Michael d'oxazolones a maleïmides que proporciona accés a compostos amb possible interès biològic, amb dos centres estereogènics (un d'ells quaternari). La reacció emprava com a catalitzador una base de Brønsted quirals comercial, derivada de la quinidina, i proporciona, en el cas d'un substituent fenil al carboni 4 de l'oxazolona, 47-80% rendiment com a un únic regioisòmer, relacions diastereomèriques des d'un 2:1 a un únic diastereòmer i 52-95% ee. En emprar un substituent alquil a l'oxazolona els resultats són similars però s'obté una mescla de regioisòmers.
2. S'han estudiat els efectes cooperatius de la mescla arginina-àcid glutàmic com a catalitzador en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el 4-nitrobenzalhid. S'ha observat que la capacitat de cooperació és molt sensible a les condicions de reacció. En condicions de cooperació, la mescla d'aminoàcids proporciona millors selectivitats que els components per separat, tot i que també s'obté un elevat percentatge de producte d'eliminació. S'ha determinat que l'arginina és l'aminoàcid que actua com a catalitzador i s'han observat indicis d'un possible mecanisme autoinductiu. A més, s'ha estudiat la interacció entre la prolina i el guanidini de l'arginina protegida.
3. S'ha investigat el mecanisme de la reacció entre un aldehyd α,β -insaturat i un nitroalquè en catàlisi per dienamina. S'ha caracteritzat un intermedi del cicle catalític que és propi d'un camí de reacció diferent al que havien proposat els autors que van desenvolupar la reacció. S'ha observat una clara diferència en les reaccions que empen catalitzadors basats en repulsions estèriques i aquells que tenen una posició nucleòfila lliure, i s'han estudiat els equilibris entre reactius, intermedis i el producte. D'acord amb els resultats obtinguts s'ha proposat un nou mecanisme de la reacció segons els dos tipus de catalitzador estudiats.
4. S'ha examinat el trencament espontani de la simetria en la reacció aldòlica entre l'acetona i el 4-nitrobenzalhid en absència d'un catalitzador extern. S'ha comprovat el fenomen i s'ha determinat que aquest té lloc en els primers instants del procés. S'ha aïllat una espècie del cru de reacció provinent d'una segona reacció aldòlica i se n'ha

- estudiat la possible relació amb el trencament espontani de la simetria. A més, s'ha proposat un nou model de xarxa de reaccions que condueix a un trencament espontani de la simetria sota control cinètic i posteriorment a un sistema racèmic.
5. S'ha investigat la reacció autocatalítica asimètrica de Mannich entre cetones i imines derivades del glioxilat. En el cas d'utilitzar acetona, s'ha aconseguit preparar un mímic del producte de reacció però aquest no va presentar activitat catalítica. En utilitzar hidroxiacetona, s'ha observat que la reacció és favorable en un medi àcid però que és inhibida per bases, i s'ha descobert que el diastereòmer minoritari (*anti*) que s'obté en la mescla dels productes de reacció és millor catalitzador que el diastereòmer més abundant (*sin*), utilitzant RMN i microcalorimetria. A més, s'ha arribat a la conclusió que aquest és un procés no enantioselectiu. S'ha desenvolupat una variació d'un mètode ja existent per a la preparació més efectiva organocatalítica, diastereoselectiva i enantioselectiva dels adductes de Mannich *anti*. Finalment, s'ha proposat un mecanisme per a la reacció de Mannich autocatalítica en les reaccions d'hidroxiacetona.
 6. S'ha observat que la reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la 2-ciclohexenona i el 1-metil-2-imidazolecarbaldehid té lloc sense utilitzar catalitzadors externs. A més, també s'ha observat el producte de reacció aldòlica. S'ha monitoritzat la reacció per RMN i espectrometria de masses tàndem, però no s'ha aconseguit determinar si es tracta d'un procés autocatalític, catalitzat pels reactius o bé un mecanisme competitiu on tenen lloc els dos processos.

9.2. Summary and conclusions in English

The initial objectives outlined at the beginning of the present Thesis have been successfully achieved in almost all instances. This work and its derived conclusions can be summarized as following:

1. A new methodology based on the enantioselective and organocatalytic addition of oxazolones to maleimides has been developed. It allows the synthesis of possibly biologically interesting molecules with two new stereocenters, one of them being a quaternary center. The reaction is catalyzed by a commercially available chiral Brønsted base derived from quinidine, and furnishes the desired compounds in a 47-80% yield as a single regioisomer, in a diastereomeric ratio from 2:1 to only one diastereomer and 52-95% ee in the case of a phenyl substituent in the C-4 carbon of the oxazolone. When alkyl substituents were used instead, a mixture of regioisomers was obtained with similar results.
2. The cooperative effect between arginine and glutamic acid and its combined use as catalysts in the aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde has been studied. We have observed that this cooperation is very sensitive to reaction conditions. In cooperation conditions, the amino acid mixture yields better selectivities than its single components, but it also generates a high fraction of elimination adduct. We have determined that arginine is the catalytic amino acid, and evidences pointing to an autoinductive mechanism have been found. Furthermore, the interaction between proline and protected arginine's guanidinium has been studied.
3. We have investigated the mechanism of the reaction between a nitroalkene and an enal in dienamine catalysis. An intermediate in the catalytic cycle has been characterized. It belongs to a different reaction pathway from the previously proposed mechanism by the authors who developed the reaction in the first place. We have observed a clear difference between the reactions that use catalysts based on steric repulsions and the reactions that are catalyzed by a molecule that has a free nucleophilic position. We have studied the equilibria between reagents, intermediates and the product. According to the obtained results, a new reaction mechanism has been proposed depending on the two possible kinds of catalysts.

4. The spontaneous mirror symmetry breaking in the aldol reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde in the absence of an external catalyst has been examined. The phenomenon has been confirmed, and that it takes place in the first reaction moments has been determined. We have isolated a reaction crude species, formed in a second aldol reaction, and the relation with the spontaneous symmetry breaking in the aldol reaction has been studied. In addition, a new reaction network model leading to a kinetically controlled spontaneous symmetry breaking has been proposed. It subsequently leads to a racemic system.
5. The asymmetric and autocatalytic Mannich reaction between ketones and imines derived from glyoxylate has been investigated. In the case of using acetone, a reaction product mimic has been synthesized, but it did not offer any catalytic activity. When hydroxyacetone was used, we observed that the reaction could run in an acidic media but was inhibited by bases. Evidences by NMR and reaction microcalorimetry point to the minor *anti* diastereomer as being more catalytically active than the major *sin* isomer. Moreover, we have concluded that this is a non enantioselective process. We have developed a methodology based on a previous one for a more selective synthesis of the *anti* Mannich adducts. Finally, a mechanism for the autocatalytic Mannich reaction when using hydroxyacetone has been proposed.
6. The Morita–Baylis–Hillman reaction between 2-cyclohexenone and 1-methyl-2-imidazolecarbaldehyde in the absence of an external catalyst has been observed. Additionally, the aldol reaction product was also found. The reaction has been monitored both by NMR and by tandem mass spectrometry, but we have not been able to determine yet if the process is autocatalytic, reagent catalyzed or if both mechanisms are operative at the same time.

Capítol 10. Experimental part

10.1. General methods

Except when noted, all reactions were carried out in flasks or vials open to air atmosphere. Solvents (dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran) have been distilled when anhydrous conditions were needed. Other solvents (toluene, methanol, dimethyl sulfoxide...) were purchased from Panreac, Scharlab or Sigma–Aldrich. Deuterated solvents were purchased from Sigma–Aldrich or Cambridge Isotope Laboratories. Other specific situations will be remarked.

Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography (TLC) performed on silica gel TLC-aluminum sheets (Merck 60 F 254) and compounds were visualized by irradiation with UV light and/or visualized by chemical means. Chromatographic purifications were carried out by flash chromatography, using silica gel as stationary phase (unless specifically noted) and eluting with hexane/dichloromethane/ethyl acetate gradients. Thin-layer chromatographic purifications were done with the use of Analtech Uniplat 500 micron silica gel G with UV 254, glass-backed 20x20 plates.

NMR spectra were recorded at room temperature on Varian Mercury 400, Varian Unity 300, Varian VNMRS 500, Bruker DRX-600 equipped with a 5 mm DCH cryoprobe, Bruker DRX-500, and Bruker AMX-400 instruments. ^1H NMR spectra were referenced to TMS ($\delta = 0$ ppm) or to residual non-deuterated solvent peaks as internal standards. ^{13}C NMR spectra were referenced to residual solvent peaks. ^{19}F NMR spectra were referenced by the spectrometer without external reference. Melting points were measured using a Gallenkamp apparatus. HRMS were recorded using a Bruker MicrOTOF electrospray ionization spectrometer. HPLC analyses were performed on a Shimadzu instrument containing LC-20-AD solvent delivery unit, DGU-20As degasser unit and SPD-M20A UV/VIS Photodiode Array Detector or a Shimadzu instrument containing LC-20-AD solvent delivery unit, DGU-20As degasser unit and SPD-20A UV/VIS detector; with chiral stationary phase using Daicel Chiralpak® IA, IB and IC and Daicel Chiralcel® OD columns. UHPLC analyses were performed Eksigent ExpressLC®-Ultra. Optical rotations were measured at room temperature on a Perkin–Elmer 241 MC polarimeter at the sodium D line (concentration in g/100 mL). Reaction heat flow was measured with an Omnical Insight reaction calorimeter.

10.2. Addició enantioselectiva d'oxazolones a maleïmides catalitzada per bases de Brønsted quirals

10.2.1. General procedure for the synthesis of oxazolones (39)

1) Acylation of α -amino acids

The desired amino acid (20 mmol, 1 eq.) was dissolved in a solution of NaOH (0.79 g, 20 mmol, 1 eq.) in water (10 mL) and stirred in a round-bottom flask at 0 °C. A simultaneous addition of the desired acid chloride (21.8 mmol, 1.1 eq.) and a solution of NaOH (0.86 g, 21.8 mmol, 1.1 eq.) in water (4 mL) was slowly performed during 2 h. Next, the solution was stirred for 1 h and, finally, kept under reflux for 20 min. The solution was allowed to cool down and it was acidified by the addition of conc. HCl until pH = 1-3 was achieved and a solid precipitate was obtained. The solid was filtered and washed with cold water or extracted with dichloromethane, the organic phase dried with MgSO₄ and then concentrated *in vacuo*. In both cases, a pure solid was obtained and directly used in the next step.

2) Synthesis of oxazolones

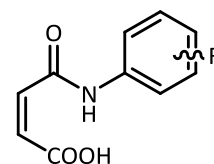
Option A. Use of acetic anhydride

The *N*-acylated α -amino acid prepared in the previous step (10 mmol) was mixed with acetic anhydride (50 mL) and refluxed for 3 h. The acetic anhydride excess and the resulting acetic acid were removed with the aid of a rotatory evaporator and azeotropic evaporation with toluene. The resulting oil was purified by column chromatography in order to afford the desired oxazolone.

Option B. Use of *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

1.8 mmol of DCC (1.2 eq.) were added to a solution of the *N*-acylated α -amino acid previously prepared in 15 mL of anhydrous dichloromethane. The solution was stirred overnight and a white solid appeared. The mixture was filtered and the liquid phase was concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography in order to obtain the desired oxazolone.

10.2.2. General procedure for the synthesis of *N*-arylmaleimides (65)^[218]



1) Maleanilic acid

A solution containing the desired aniline (15 mmol, 1 eq.) in diethyl ether (10 mL) was added in small portions to flask containing a stirred solution of maleic anhydride (15 mmol, 1 eq.) in diethyl ether (10 mL) at room temperature. The formation of a solid precipitate was observed, and this solid was filtered under vacuum to obtain the intermediate that is used in the next step.

2) Formation of the *N*-arylmaleimide

Acetic anhydride (15 mL) and potassium acetate (6.7 mmol, 0.43 eq.) were placed in an Erlenmeyer flask and maleanilic acid was added (15.3 mmol, 1 eq.). The resulting suspension was dissolved by stirring and heating at reflux temperature for 30 min. Next, the reaction was cooled down to room temperature and poured into 30 mL of ice water. The precipitate was isolated by suction filtration and washed 3 times with 12 mL of ice-cold water and once with 12 mL of diethyl ether to obtain the maleimide.

10.2.3. Typical experimental procedure for the addition of oxazolones to maleimides

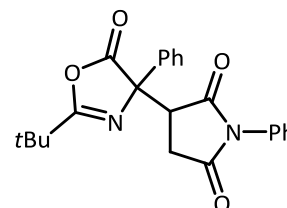
In a small flask, a solution of the desired oxazolone (0.30 mmol, 1.2 eq.), maleimide (0.25 mmol, 1.0 eq.) and catalyst (DHQD)₂PYR (**XXI**, 0.025 mmol, 0.1 eq.) in toluene (1 mL) was stirred at 4 °C until complete reaction of the maleimide. Next, the crude product was purified by column chromatography to afford the final compound.

10.2.4. Description of compounds

(-)-3-(2-*tert*-butyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**69a**)

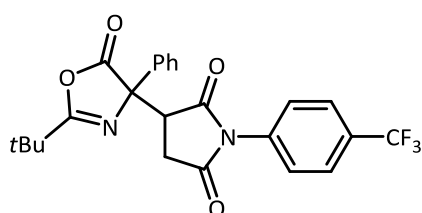
Colorless oil. Obtained in 76% yield as a single diastereomer after chromatographic purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 2H), 3.81 (dd, *J*₁ = 4.1 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 18.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J*₁ = 4.1 Hz, *J*₂ = 18.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.1, 173.5, 173.0, 172.8,



134.8, 131.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 126.5, 126.0, 73.9, 47.1, 31.8, 26.7. **HRMS (ESI)** $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{23}H_{23}N_2O_4]^+$: 391.1652; found: 391.1653. **HPLC** (Chiralpak IC[®], 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 80:20, 254 nm): t_R = 7.7 min (minor), 9.9 min (major). $[\alpha]_D^{25}$ = -30.2 (c = 1.0, CHCl₃, 82% ee).

(-)-3-(2-*tert*-butyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69b**)

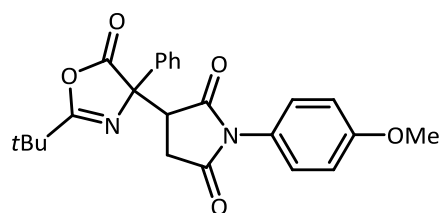


Colorless oil. Major diastereomer obtained in 59% yield after chromatographic purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.74-7.69 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 5H), 3.84 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 18.2

Hz, 1H), 2.46 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 18.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -63.2 (s, 3F). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.7, 177.0, 173.0, 172.6, 134.6, 129.7, 129.5, 129.1, 128.9, 128.2, 127.2, 127.1, 126.7, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 126.0, 73.9, 47.1, 31.9, 27.0, 26.7. **HRMS (ESI)** $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{24}H_{22}F_3N_2O_4]^+$: 459.1526; found: 459.1521. **HPLC** (Chiralpak IB[®], 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 10.3 min (major), 19.5 min (minor). $[\alpha]_D^{25}$ = -21.2 (c = 0.4, CHCl₃, 52% ee).

(-)-3-(2-*tert*-butyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69c**)



Colorless oil. Obtained in 49% yield as a single diastereomer after chromatographic purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.88 (dd, J_1 =

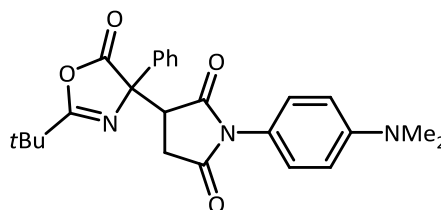
9.2 Hz, J_2 = 18.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 18.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 180.9, 178.7, 178.1, 174.8, 134.5, 134.1, 131.4, 130.3, 130.3, 120.1, 116.4, 113.5, 111.3, 72.7, 56.8, 45.8, 34.6, 31.1, 27.7. **HRMS (ESI)** $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{24}H_{25}N_2O_5]^+$: 421.1758; found: 421.1764. **HPLC** (Chiralpak IA[®], 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 85:15, 254 nm): t_R = 15.2 min (major), 17.2 min (minor). $[\alpha]_D^{25}$ = -39.3 (c = 1.0, CHCl₃, 91% ee).

(-)-3-(2-(*tert*-butyl)-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69d**)

Colorless oil. Major diastereomer obtained in 47% yield after chromatographic purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J*₁ = 9.1 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H),

2.95 (s, 6H), 2.85 (dd, *J*₁ = 18.3 Hz, *J*₂ = 9.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J*₁ = 18.3 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 178.7, 176.6, 175.7, 175.1, 152.0, 136.5, 130.7, 130.4, 130.3, 128.8, 128.6, 127.6, 113.9, 75.4, 48.5, 41.9, 33.2, 28.6, 28.2. **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺: Calculated for [C₂₅H₂₇N₃NaO₄]⁺ is 456.1894; found: 456.1887. **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 26.5 min (minor), 29.7 min (major). [α]_D²⁵ = -18.5 (c = 0.9, CHCl₃, 50% ee).

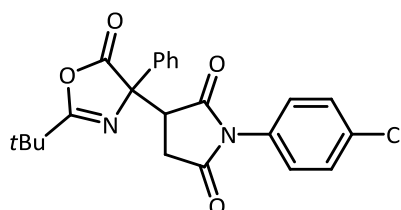


(-)-3-(2-(*tert*-Butyl)-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69e**)

Colorless oil. Major diastereomer obtained in 50% yield after chromatographic purification.

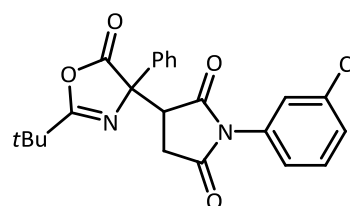
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.63 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 5H), 7.19 (m, 2H), 3.81 (dd, *J*₁ = 9.1 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 9.1 Hz, 1H), 2.44

(dd, *J*₁ = 18.1 Hz, *J*₂ = 4.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 178.6, 174.8, 174.5, 174.4, 136.3, 136.1, 131.6, 131.1, 130.9, 130.8, 130.6, 130.5, 129.6, 129.3, 127.6, 75.4, 48.6, 33.4, 28.7, 28.3. **HRMS (ESI)** [M+H]⁺: Calculated for [C₂₃H₂₂ClN₂O₄]⁺ is 425.1263; found: 425.1258. **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 11.6 (major), 20.0 min (minor). [α]_D²⁵ = -22.1 (c = 1.1, CHCl₃, 77% ee).



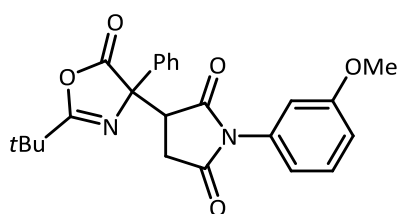
(-)-3-(2-(*tert*-Butyl)-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(3-chlorophenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69f**)

Colorless oil. Major diastereomer obtained in 57% yield after chromatographic purification.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.69-7.64 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 3.84 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.1, 177.7, 173.8, 170.5, 135.9, 134.9, 132.5, 130.3, 130.1, 129.7, 129.6, 129.4, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 127.1, 126.8, 126.0, 125.0, 124.7, 69.9, 47.9, 31.9, 27.0, 26.7. **HPLC** (Chiralpak IB[®], 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 10.0 min (major), 14.2 min (minor). **HRMS (ESI)** [M+H]⁺: Calculated for [C₂₃H₂₂ClN₂O₄]⁺: 425.1263; found: 425.1259. $[\alpha]_D^{25} = -43.0$ (c = 0.9, CHCl₃, 70% ee).

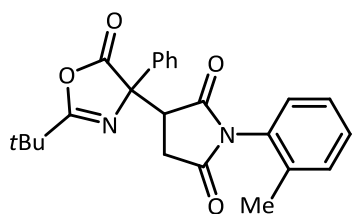
(-)-3-(2-(*tert*-butyl)-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(3-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69g**)



Colorless oil. Major diastereomer obtained in 62% yield after chromatographic purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.06-4.00 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28-3.09 (m, 2H), 1.17 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 180.9, 178.7, 178.2, 174.8, 134.1, 131.4, 130.3, 130.3, 120.1, 116.4, 113.5, 56.8, 45.8, 42.0, 34.6, 32.3, 31.1, 27.7, 27.6. **HRMS (ESI)** [M+H]⁺: Calculated for [C₂₃H₂₂ClN₂O₄]⁺ is 425.1758; found: 425.1752. **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 15.1 (major), 17.9 min (minor). $[\alpha]_D^{25} = -4.9$ (CHCl₃, c = 0.36, 84% ee).

3-(2-*tert*-Butyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-*o*-tolylpyrrolidine-2,5-dione (**69h**)



Colorless oil. Obtained in 80% yield as a 2:1 mixture of diastereoisomers after chromatographic purification.

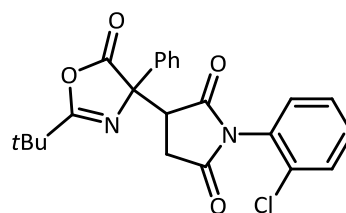
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.67-7.63 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 7H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 3.87 (dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 18.2$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.35 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.2, 177.1, 173.5, 173.4, 173.0, 172.9, 172.8, 136.1, 135.5, 135.0, 134.8, 131.2, 131.0, 130.8, 130.6, 129.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.9, 128.9, 127.9,

127.0, 126.7, 126.0, 126.0, 74.0, 73.7, 47.3, 47.0, 34.5, 32.0, 31.8, 26.8, 26.7, 17.7, 17.6. .
HRMS (ESI) $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{24}H_{25}N_2O_4]^+$: 405.1809; found: 405.1805. **HPLC** (Chiralpak IB[®], 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R (major diastereomer) = 10.0 (major), 14.9 min (minor).

(-)-3-(2-(*tert*-Butyl)-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(2-chlorophenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69i**)

Colorless oil. Major diastereomer obtained in 73% yield.

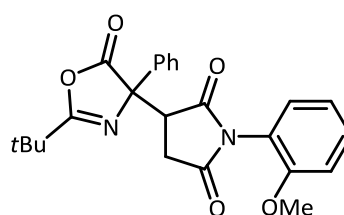
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.88 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.06-4.00 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.28-3.09 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 184.5, 178.8, 174.8, 172.1, 132.5, 131.6, 131.5, 131.1, 131.0, 130.8, 129.9, 129.7, 129.6, 129.3, 128.0, 127.3, 71.4, 49.5, 33.5, 28.5, 27.7. **HRMS (ESI)** $[M+H_2O]^+$: Calculated for $[C_{23}H_{24}ClN_2O_5]^+$ is 443.1368; found: 443.1356. **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 15.0 min (major), 17.9 min (minor). $[\alpha]_D^{25}$ = -15.2 (CHCl₃, c = 1.25, 56% ee).



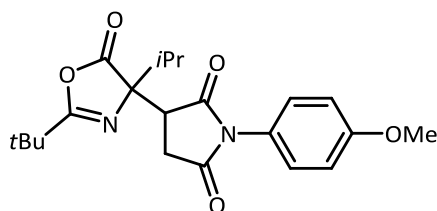
3-(2-*tert*-Butyl-5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(2-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69j**)

Colorless oil. Obtained in 76% yield as a 2:1 mixture of diastereoisomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.70-7.62 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 8H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 5H), 3.85 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 18.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 18.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 18.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 18.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.2, 176.9, 173.5, 173.4, 173.0, 172.8, 172.6, 171.9, 154.6, 135.0, 130.8, 129.2, 128.9, 128.8, 126.1, 126.1, 120.9, 111.9, 73.9, 73.2, 55.7, 47.2, 31.4, 26.7. **HPLC** (Chiralpak IB[®], 0.8 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 95:5, 254 nm): t_R (major diastereomer) = 31.8 (major), 38.2 min (minor). **HRMS (ESI)** $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{24}H_{25}N_2O_5]^+$: 421.1758; found: 421.1755.



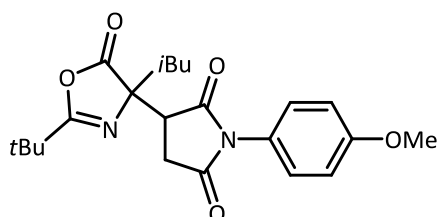
3-(2-(*tert*-Butyl)-4-isopropyl-5-oxo-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69k**)



Colorless oil. 5:1 mixture of regioisomers (diastereopure) obtained in 81% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83-3.78 (m: s+dd, 4H), 3.40 (dd, *J*₁ = 17.7 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*₁ = 17.7 Hz, *J*₂ = 9.3 Hz, 1H), 3.00 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 175.1, 175.1, 172.9, 160.8, 128.6, 125.1, 115.8, 109.2, 78.4, 56.7, 44.5, 40.9, 34.3, 30.9, 29.3, 26.9, 20.6, 20.5. **HRMS (ESI)** [M+H]⁺: Calculated for [C₂₁H₂₇N₂O₅]⁺ is 387.1914; found: 387.1914. **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1mLmin⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 12.9 min (minor), 16.9 min (major). [α]_D²⁵ = -8.1 (CHCl₃, c = 1.1, 86% ee).

3-(2-*tert*-Butyl-4-isobutyl-5-oxo-4,5-dihydrooxazol-4-yl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,5-dione (**69l**)



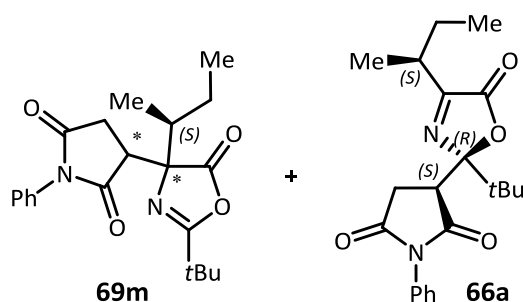
Colorless oil. 3:1 mixture of regioisomers (diastereopure) obtained in 65% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.08-7.03 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.90 (dd, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.05-1.00 (m, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.7, 173.4, 165.2, 163.4, 159.6, 127.6, 123.9, 114.5, 108.6, 73.4, 55.4, 44.0, 39.9, 36.7, 33.0, 26.2, 26.0, 22.8, 22.7. **HPLC** (Chiralpak IB[®], 1mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, 254 nm): t_R = 18.0 min (minor), 43.5 min (major). **HRMS (ESI)** [M+H]⁺: Calculated for [C₂₂H₂₉N₂O₅]⁺: 401.2071; found: 401.2075. [α]_D²⁵ = -13.7 (c = 1.0, CHCl₃, 81% ee).

(*S*)-3-((*R*)-4-((*S*)-*sec*-butyl)-2-(*tert*-butyl)-5-oxo-2,5-dihydrooxazol-2-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (**66a**)

White solid. Obtained as a 1:1 mixture of regioisomers (C-2 + C-4) and a 1:1 mixture of diastereoisomers (C-4 diastereomer) in 35% yield.

Description of the C-2 regioisomer (single diastereomer). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 ,



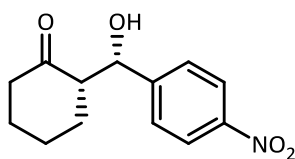
TMS_{int}): δ (ppm) = 7.45-7.33 (m, 6H), 7.16-7.10 (m, 4H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 6H), 1.10-1.08 (m, 18H), 1.00-0.94 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.6, 173.5, 173.0, 172.9, 167.2, 164.5, 164.4, 131.4, 129.1, 129.1, 128.7, 126.4, 126.2, 108.2, 108.0, 44.1, 44.0, 39.8, 35.0, 34.7, 32.9, 26.4, 26.1, 25.6, 25.6, 16.4, 16.2, 11.8, 11.7. HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 371.1965; found: 371.1970.

10.3. Efectes cooperatius en la catàlisi de les reaccions aldòliques per aminoàcids proteïnògens

10.3.1. Typical experimental procedure for the study of the arginine–glutamic acid system in the aldol reaction

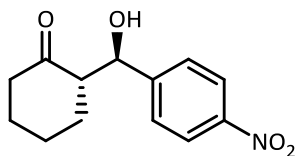
A suspension of L-glutamic acid (**XXXVII**), L-arginine (**XXXVI**) or a mixture of them (0.12 mmol, 0.3 eq.) in a solution of 0.4 mL of DMSO and 2 mmol (5 eq.) of ketone was stirred for 30 min. Next, 62 mg of 4-nitrobenzaldehyde (**73**, 0.41 mmol, 1 eq.) were added and the solution was let to stir until aldehyde consumption, typically 10 h, or overnight. The reaction crude was analyzed by means of ^1H NMR. 5 mL of ethyl acetate were added and the solution was washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 2 times with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 and concentrated to dryness. The resulting solid was analyzed by HPLC, using as reference the racemic and enantioenriched material obtained by catalysis with L-proline.^[17a]

10.3.2. Description of compounds

(S)-2-((S)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (*syn*-**82**)^[146b]

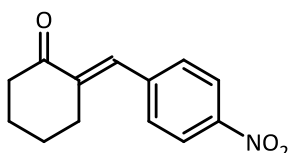
Yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (app. s, 1H), 3.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.90-1.89 (m, 1H), 1.80-1.44 (m, 4H). **HPLC**

(Chiralpak[®] IB, 1mLmin⁻¹, Hexane:IPA 95:5, 270 nm): t_R = 20.5 (1'*R*,2*R*), 23.0 min (1'*S*,2*S*).

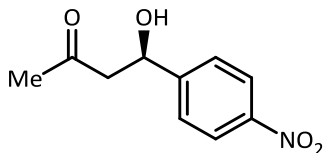
(S)-2-((*R*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (*anti*-**82**)^[146b]

Yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.90 (d, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.28-2.44 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.64-1.45

(m, 4H). **HPLC** (Chiralpak[®] IB, 1mLmin⁻¹, Hexane:IPA 95:5, 270 nm): t_R = 26.0 (1'*R*,2*S*), 32.3 min (1'*S*,2*R*).

(E)-2-(4-nitrobenzylidene)cyclohexan-1-one (**88**)^[219]

Yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (app. t. *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

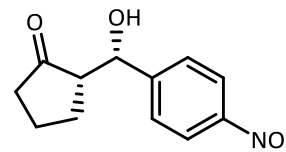
(R)-4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one (**74**)^[17a]

Yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 4.4 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). **HPLC** (Chiralpak[®] IC column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA

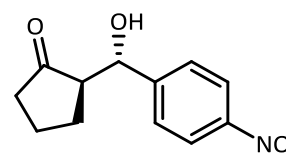
95:5, λ = 270 nm): t_R = 38 min (*S*), 41 min (*R*).

(S)-2-((S)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (*syn*-90)^[146b]

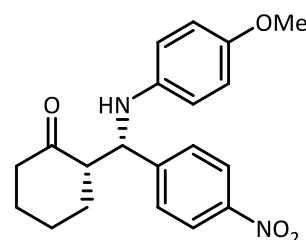
Yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.51-1.65 (m, 7H). HPLC (Chiralpak[®] IC column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, λ = 254 nm): 13.8 (1'*R*, 2*R*), 18.2 min (1'*S*, 2*S*).

**(R)-2-((S)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one (*anti*-90)**

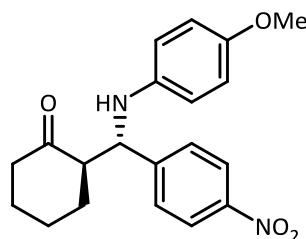
Yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 2.52-2.17 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.79-1.51 (m, 3H). HPLC (Chiralpak[®] IC column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, λ = 254 nm): t_R = 29.5 (1'*R*, 2*S*), 36.6 min (1'*S*, 2*R*).

**(S)-2-((S)-((4-methoxyphenyl)amino)(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (*syn*-93)**

Yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.12 ppm (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.38 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.59-2.14 (m, 4H). HPLC (Chiralpak[®] IC column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 95:5, λ = 240 nm, 205 nm): t_R = 100 min (1'*S*, 2*S*), 123 min (1'*R*, 2*R*).

**(R)-2-((S)-((4-methoxyphenyl)amino)(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one (*anti*-93)**

Yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 8.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.45 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 4.58 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 1.61-2.45 (m, 8H). HPLC (Chiralpak[®] IC column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 95:5, λ = 240 nm, 205 nm): t_R = 130 min (1'*R*, 2*S*), 140 min (1'*S*, 2*R*).



10.4. Contribution to the mechanism of the organocatalytic conjugated formal [2 + 2] cycloaddition between enals and nitroalkenes

10.4.1. Preparation of (*E*)-4-phenylbut-2-enal (**27**)^[154]

In a round-bottom flask equipped with a magnetic bar crotonaldehyde (9.92 mL, 119.69 mmol, 3 eq.), dry dichloromethane (200 mL) and allylbenzene (5.29 mL, 39.89 mmol) were successively introduced. The flask was purged with Argon and 250 mg of Hoveyda–Grubbs' 2nd Generation catalyst (0.40 mmol, 0.01 eq.) were added in one portion. The reaction was brought to reflux (40 °C) under Argon atmosphere and allowed to react for 6 h. After room temperature was achieved, a second portion of catalyst (250 mg, 0.40 mmol, 0.01 eq.) was added and the reaction was yet stirred overnight. The reaction crude was filtered in a short path of silica in order to get rid of catalyst residues using a 7:3 hexane/ethyl acetate mixture. The collected solution was concentrated and further purification was performed by column chromatography using a 9:1 to 7:1 hexane/ethyl acetate mixture in order to get the pure enal. It was stored in the freeze under Argon atmosphere for up to 3 weeks. Careful manipulation is required as oxidation with air takes place and the corresponding acid can be observed in NMR traces after air exposure.

10.4.2. General procedure for the preparation of the formal [4 + 2] cycloaddition products

Enal **27** (150 mg, 1.03 mmol, 2 eq.), of nitrostyrene (**54b**, 77 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) and deuterated chloroform (1.3 mL) were placed in a vial equipped with a magnetic bar. Next, the primary amine catalyst **VI** or **VII** (0.155 mmol, 0.3 eq.) was dissolved in CDCl₃ (0.31 mL) and the resulting solution was added dropwise to the previous one. The vial was closed and the solution was stirred for 10 min. A change of color from pale yellow to golden was observed. The solution was concentrated and purified by column chromatography. Silica gel was used in the case of catalyst **VI** and basic alumina gel was used in the case of catalyst **VII**.

10.4.3. General procedure for the study of the formal [2 + 2] cycloaddition and intermediates formation by ^1H NMR

Stock solutions were prepared using the solvent indicated in each experiment. 0.2 mL from a 2.0 M enal **27** stock solution (0.4 mmol, 2 eq.), 0.2 mL from a 1.0 M nitroalkene **54b** stock solution (0.2 mmol, 1 eq.) and 0.2 mL from a 0.2 M primary amine catalyst stock solution (0.04 mmol, 0.2 eq.) were sequentially introduced in a NMR tube. The tube was closed, shaken and that moment was used as time zero. The solution was periodically analyzed by ^1H NMR in order to quantify the intermediates and final product formation. When conversion exceeded 30%, the final product was isolated using a TFC plate (hexane/ethyl acetate 7:3).

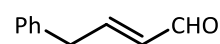
10.4.4. General procedure for the reduction of the cyclobutane aldehyde to the corresponding alcohol

Cyclobutane (20 mg, 0.068 mmol, 1 eq) solution in 0.68 mL MeOH (0.1 M) was stirred with a magnetic bar at 0 °C. NaBH_4 was added (3.9 mg, 0.102 mmol, 1.5 eq.) and the resulting suspension was allowed to reach room temperature (5 min) under stirring and still it was let to react 15 min. Afterwards, the reaction was diluted with dichloromethane (5 mL) and the solution was washed with saturated aqueous NH_4Cl solution, water and brine (3x5 mL). The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and the solvent was removed by rotatory evaporation. The resulting oil was purified by TLC (hexane/ethyl acetate 1:1).

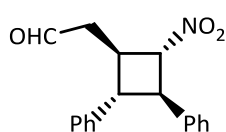
10.4.5. Description of compounds

(*E*)-4-phenylbut-2-enal (**27**)

Yellow oil. Isolated in 50% yield after chromatographic purification.

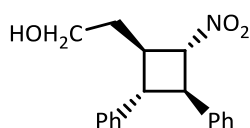


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.97 (dt, J_1 = 15.5 Hz, J_2 = 6.7 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 7.9 Hz, J_3 = 1.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, J_1 = 6.4, J_2 = 1.3 Hz, 2H).

2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-Nitro-3,4-diphenylcyclobutyl)acetaldehyde (**104**)

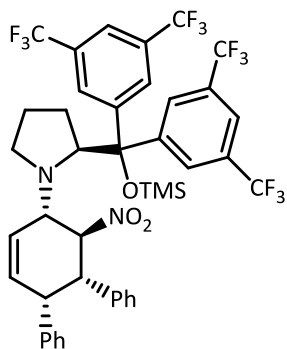
Yellow oil. Obtained as a single diastereomer. Isolated by TLC purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.76 (s, 1H), 7.46-7.13 (m, 10H), 4.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 3.39 (dddd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 8.5 Hz, J_3 = 9.4 Hz, J_4 = 5.3 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J_1 = 18.4, J_2 = 5.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J_1 = 18.4, J_2 = 7.4 Hz, 1H).

4a' 2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-Nitro-3,4-diphenylcyclobutyl)ethanol (**109**)

Colorless oil. Obtained as a single diastereomer. Isolated by TLC purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.42-7.15 (m, 10H), 4.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.16 (dtd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 7.9 Hz, J_3 = 6.3 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H). **UHPLC** (Chiralcel[®] OD-H column, 10 $\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, Hexane:IPA 90:10, λ = 210 nm): t_R = 8.3 min (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*), 12.9 min (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*).

(2*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)((trimethylsilyl)oxy)methyl)-1-(3'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':2',1''-terphenyl]-4'-yl)pyrrolidine (**108a**)

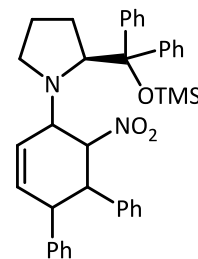
White solid. Obtained quantitatively after chromatographic purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 8.00-7.89 (m, 6H), 7.22-7.04 (m, 6H), 6.69-6.55 (m, 4H), 5.91 (ddd, J = 10.1, 4.8, 2.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 12.1, 9.1 Hz, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.12 (dd, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.70 (app. t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.07 (app. q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.64 (td, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.27 (app. s, 1H), -0.13 (s, 9H).

(2S)-2-(diphenyl((trimethylsilyl)oxy)methyl)-1-(3'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':2',1''-terphenyl]-4'-yl)pyrrolidine (**108b**)

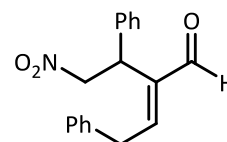
Colorless oil. Isolated after chromatographic purification in basic alumina.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47-7.41 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 7H), 7.20.00 (m, 7H), 6.61-6.59 (m, 2H), 5.94 (bm, 1H), 5.84 (ddd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, $J_3 = 2.7$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.07 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 3.67 (app. t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 2.64 (td, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.26 (app. s, 1H), -0.18 (s, 9H).



(E)-2-(2-nitro-1-phenylethyl)-4-phenylbut-2-enal (**112**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 9.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 8H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.92 (part X of an ABX system, t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.02 (part A of an ABX system, dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (part B of an ABX system, dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H).



10.5. Estudi del trencament espontani de la simetria quiral en la reacció aldòlica

10.5.1. General procedure for the “preparative” aldol reaction (Adapted from ref. ^[168] and ^[169])

In a typical experiment, 159.0 mg (1.05 mmol) of 4-nitrobenzaldehyde (**73**) were weighed using an analytical balance in a dry round-bottomed flask. This was provided with a magnetic stirring bar and 0.82 mL (**[73]** = 1.29 M) from a mixture of acetone (**11**) and DMSO (95:5 in volume) were added in one portion under stirring, to give an initially clear and homogeneous solution. The flask was sealed with a septum, and inert atmosphere (argon) was introduced. The septum cap was covered with Parafilm[®] and the reaction was stirred at room temperature. After 10 days, the septum was removed and 5 mL of deionized water were added. The mixture was extracted with 3 portions (10 mL each) of methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄ and after filtration the solvent was eliminated *in vacuo*. At this

point, the yield of aldol **74** was estimated by ^1H NMR analysis of a sample, by measuring the relative areas of the signals corresponding to the CHO aldehyde proton and the CH–O aldol proton. A portion of the crude reaction product (*ca.* 5–10 mg) was purified by preparative thin layer chromatography (eluting with 95:5 hexane/ethyl acetate and extracting the aldol from the silica with ethyl acetate) and the enantiomeric purity of the aldol **74** was determined by chiral-phase HPLC analysis.

10.5.2. General procedure for the “analytical” aldol reactions between acetone and 4-nitrobenzaldehyde.

In a typical experiment, 159.00 mg (1.052 mmol) of 4-nitrobenzaldehyde (**73**), 9.90 mg (0.053 mmol) of 2,7-dimethoxynaphthalene (**94**, internal standard, 5 mol%) and (when necessary) the corresponding additives (in some experiments, 0.01–20 mol%) were weighed using an analytical balance in a round-bottomed flask. This was provided with a magnetic stirring bar and 0.82 mL (**73**) = 1.29 M) from a mixture of acetone (**11**) and DMSO (95:5 in volume) were added in one portion under stirring, to give an initially clear and homogeneous solution. The flask was sealed with a septum, and inert atmosphere (argon) was introduced. The septum cap was covered with Parafilm[®] and the reaction was stirred at room temperature. Small samples (*ca.* 50 μL) of the reaction mixture were continuously collected in time, using a syringe equipped with a long needle. The solvent from the crude sample was quickly removed with pressurized air and the resulting oily residue was dissolved in the minimum amount of dichloromethane, followed by the addition of a hexane–2-propanol mixture and filtration. Finally, the solution was analyzed by means of chiral-phase HPLC, using a UV diode-array detector, in order to determine both the yield and the enantiomeric excess of the product. For each injection, we measured the peak area ratios at 250, 260, 270, and 280 nm, allowing us to determine a mean value and a standard deviation for each magnitude. In some cases, the remaining crude was purified by preparative thin layer chromatography and the enantiomeric excess was determined again using chiral-phase HPLC in order to validate the analysis of the reaction mixture.

10.5.3. Synthesis of L- or D-prolinamide catalyst (LIX)^[220]

1) Protection of proline^[173]

In a round-bottom flask, L- or D-proline (**III**, 2 g, 17.4 mmol, 1 eq.) was dissolved in a solution of NaOH (47 mL, 1 M). Boc₂O (4.55 g, 20.8 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in 8 mL of dioxane and the mixture was added to the solution containing the amino acid and stirred for 48 h. Acid was added from a dilution (1:1 HCl conc./water) until pH = 1 and the aqueous solution was extracted 4 times with 50 mL of ethyl acetate. The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated in the rotatory evaporator to obtain the pure product.

2) Synthesis of a prolinamide derivative (*tert*-butyl 2-((1-phenylethyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate)

N-Boc-proline (1 g, 4.65 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF (40 mL) and treated with triethylamine (0.65 mL, 4.65 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and ethyl chloroformate (0.45 mL, 4.65 mmol, 1 eq.) was then added dropwise over 15 min. After the mixture had been stirred for another 30 min, 1-phenylethan-1-amine (0.6 mL, 4.65 mmol, 1 eq.) was added over 15 min. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for another 16 h and was then heated at reflux for 3 h. The mixture was cooled, it was filtered through a Celite pad and the solvents were evaporated. It was purified by column chromatography using hexane/ethyl acetate (7:3 to 1:1).

3) Prolinethioamide preparation

Prolinamide (1.475 g, 4.63 mmol, 2 eq.) and Lawesson's reagent (0.937 g, 2.316 mmol, 1 eq.) were mixed with toluene (53 mL) and the solution was heated to reflux for 3 h. After it had cooled, the solution was concentrated in the rotatory evaporator and purified by column chromatography using a 3:1 mixture of hexane/ethyl acetate.

4) Removal of *N*-Boc group

N-Boc-thioamide (2.42 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL) and the flask atmosphere was filled with nitrogen. The solution was treated with TFA (2.40 mL, 31.5 mmol, 13 eq.) and then with Et₃SiH (0.95 mL, 5.7 mmol, 2.4 eq.). After 90 min, the solvent and volatile compounds were removed. The remaining oil was treated with Et₂O. A white solid precipitated and was filtered off. The precipitate was dissolved in CHCl₃, washed with saturated NaHCO₃, dried with MgSO₄ and the solvent removed to get the pure prolinethioamide catalyst.

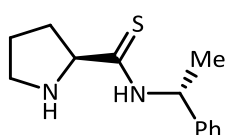
10.5.4. General procedure for the preparation of double aldol adducts (Adapted from ref. [220])

In a small flask equipped with a magnetic stirring bar, 20 mg of the proline thioamide derivative (*S,R*)-**LIX** (0.085 mmol, 0.20 mol eq.) were weighed and dissolved in 0.5 mL of dry dichloromethane (only when using the solid aldehyde **73**). 25 mg (0.43 mmol) of acetone (**11**) were subsequently added with the aid of a syringe. The desired aldehyde (0.861 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16-72 h. Next, 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution were added and the solution was extracted with 3 portions of ethyl acetate (10 mL each). The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and the solvent was removed *in vacuo* to afford an oily residue that was purified by column chromatography in silica gel in order to separate the double aldol adduct from the monoaldol adduct (which is eluted on the first place). The fractions containing the double aldol are combined and evaporated under reduced pressure and the desired adduct is further purified by means of preparative TLC to eliminate the monoaldol traces.

In order to prepare the racemic compound, pyrrolidine and phenol (0.20 mol eq. each) were used instead of the prolinethioamide **LIX** as catalyst and cocatalyst, respectively, in the same reaction conditions.² In this way we obtained a 1:1 mixture of *rac-anti-7* and *syn-7* after extensive purification (preparative TLC).

10.5.5. Description of products

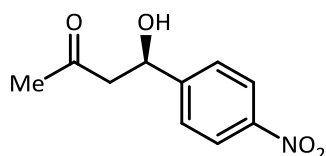
(*S*)-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carbothioamide (**LIX**)



White solid, obtained in 98% yield after chromatographic purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 10.13 (bs, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 5.72 (dq, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 1H), 3.06 (dt, $J = 10.0$, 6.8 Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 10.0$, 6.2 Hz, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.83-1.50 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

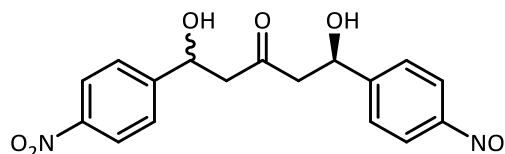
(*R*)-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one (**74**).



Described in section **10.3.2**.

(1*R*)-1,5-Dihydroxy-1,5-bis(4-nitrophenyl)pentan-3-one (*anti*-126 + *syn*-126).

Yellow solid. Isolated in 13% yield (72 h reaction) after chromatographic purification. Inseparable mixture of diastereomers (3:1 *anti*/*syn*).



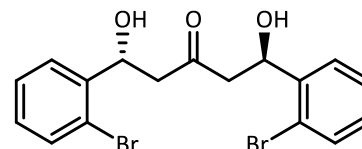
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 8.21

(d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 5.35-5.32 (m, 2H), 3.31 (bs, *syn* OH), 3.29 (bs, *anti* OH), 2.98-2.82 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): *syn* isomer δ (ppm) = 209.4, 149.80, 147.6, 126.6, 124.0, 69.2, 51.9. *Anti* isomer δ (ppm) = 209.3, 149.76, 147.6, 126.5, 124.0, 69.1, 52.0.

The relative areas of the two peaks around 69 ppm were used to calculate the diastereomeric ratio. **HRMS (ESI)** $[\text{M}-\text{H}]^-$: Calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7]^-$: 359.0885; found: 359.0890. **HPLC** (Chiralpak[®] IC column, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, Hexane:IPA 90:10, λ = 250-270 nm): t_R = 63 min (*syn*+(*S,S*)-*anti*), 70 min ((*R,R*)-*anti*) or (Chiralpak[®] IC column, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, with gradient: 0-45 min, Hexane:IPA 95:5; 45-120 min, Hexane:IPA 90:10, λ = 250-270 nm): t_R = 98 min (*syn*+(*S,S*)-*anti*), 106 min ((*R,R*)-*anti*). ee (*anti*): 63%.

(1*R*,5*R*)-1,5-Bis(2-bromophenyl)-1,5-dihydroxypentan-3-one (*anti*-130)

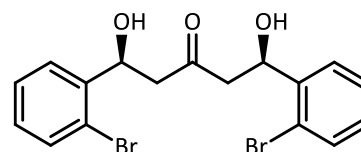
Colorless solid. Isolated in 22% yield after chromatographic purification.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 7.62 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J_1 = 8.0, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.35 (td, J_1 = 7.6, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.14 (td, J_1 = 7.7, J_2 = 1.7 Hz, 2H), 5.51 (part X of ABX system, dd, J_{AX} = 9.7, J_{BX} = 2.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H, OH), 2.99 (part B of ABX system, dd, J_{AB} = 17.2, J_{BX} = 2.3 Hz, 2H), 2.76 (part A of ABX system, dd, J_{AB} = 17.2, J_{AX} = 9.7 Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.9, 141.6, 132.8, 129.2, 128.1, 127.4, 121.3, 69.0, 50.1, 32.1, 29.9. **HRMS (ESI)** $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: Calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2]^+$: 408.9433; found: 408.9443. **HPLC** (Chiralpak[®] IA column, $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, Hexane:IPA 90:10, λ = 250-270 nm): t_R = 36 min (*S,S*), 43 min (*R,R*). ee: 90%.

***meso*-1,5-Bis(2-bromophenyl)-1,5-dihydroxypentan-3-one (*syn*-130)**

Colorless solid. Isolated in 17% yield after chromatographic purification.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 7.62 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J_1 = 8.0, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.36 (td, J_1 = 7.5, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.15 (td, J_1 = 7.7, J_2 = 1.7 Hz, 2H), 5.53 (part X of ABX system, dd, J_{AX} = 9.7,

J_{BX} = 2.3 Hz, 2H), 3.3 (s, 2H, OH), 3.06 (part B of ABX system, dd, J_{AB} = 17.2, J_{BX} = 2.3 Hz, 2H), 2.71 (part A of ABX system, dd, J_{AB} = 17.2, J_{AX} = 9.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.9, 141.6, 132.8, 129.3, 128.1, 127.4, 121.4, 69.1, 50.2, 29.9. HRMS (ESI) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: Calculated for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2]^+$: 408.9433; found: 408.9443. HPLC (Chiralpak[®] IA column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, λ = 250-270 nm): t_R = 45 min.

10.6. Estudi del mecanisme de la reacció de Mannich autocatalítica de la hidroxiacetona

10.6.1. Preparation of imines

p-anisidine (**149**, 3 g, 16.24 mmol, 1 eq.) was introduced to a round-bottom flask containing 40 g of 4 Å molecular sieves, and dry dichloromethane (45 mL) was added. The flask was purged with Argon and 5.7 mL of ethyl glyoxylate solution (**148**, 50% by weight in toluene, 19.5 mmol, 1.2 eq.) were slowly injected during a period of 30 min under stirring with a magnetic bar. The reaction was yet stirred for 30 min until reaction completion.

Option A. Purification by column chromatography

The solution was filtered and solvent removed by vacuum evaporation. The resulting oil was purified by flash chromatography in silica gel (15 g/1 g product) using dichloromethane/ethyl acetate mixtures (100:0 to 97:3) as eluent under nitrogen atmosphere. The product-containing fractions were collected and the solvent was removed by vacuum evaporation. The resulting oil was stored under Argon atmosphere in the freezer (−20 °C) for up to 2 weeks.

Option B. Purification by filtration

The solution was filtered through a Celite[®] pad and the resulting solution was dried in the rotatory evaporator. The resulting oil was stored under Argon atmosphere in the freezer (−20 °C) for up to 2 weeks.

10.6.2. Drying of hydroxyacetone (**140**)

Hydroxyacetone (10 g) was dissolved in dry dichloromethane (150 mL) and 20 g of 4 Å molecular sieves were added. After 48 h, the solution was filtered and dichloromethane was eliminated with the aid of a rotatory evaporator using a 20 °C bath. The resulting liquid was

distilled under reduced pressure. The first distillation fraction was rejected and the rest was collected (75 °C) in order to get the dry hydroxyacetone.

10.6.3. General procedure for the study of the Mannich reaction in a microcalorimeter

Solutions were prepared in volumetric flasks using chloroform as solvent. Chloroform was previously neutralized by passing through a dry basic alumina path. 2.2 mL from a 0.439 M imine solution (0.967 mmol, 1 eq.) were added to a 15 mL vial equipped with a magnetic stirring bar. The vial was closed with a cap containing a PTFE/silicone septa and introduced in the microcalorimeter. 0.3 mL from a 9.672 M hydroxyacetone solution (**140**, 2.902 mmol, 3 eq.) were kept in a syringe in the microcalorimeter. When thermal equilibrium was reached (> 2 h), the hydroxyacetone solution was injected into the vial and reaction heat flow was measured. When required, different amounts of hydroxyacetone solutions were used or different additives were either present in solution or injected at some point of the reaction progress. After reaction completion, a NMR analysis was performed.

10.6.4. General procedure for the study of the Mannich reaction by ^1H NMR

Solutions were prepared in volumetric flasks using deuterated chloroform as solvent. Chloroform was previously neutralized by passing through a dry basic alumina path. 0.55 mL from a 0.492 M imine stock solution were added to a NMR tube. Additionally, a small, carefully closed capillary tube containing an internal standard solution (pyrazine), that had previously been standardized, was introduced in the NMR tube bottom. 0.15 mL from a 5.408 M hydroxyacetone stock solution (**140**, 0.811 mmol, 3 eq.) were added to the previous solution, the tube was closed and shaken and that moment was used as time zero. Quantitative ^1H NMR analyses from the solution were periodically performed.

10.6.5. General procedure for the study of the catalysis in the Mannich reaction using acetone

A 0.25 M stock solution of imine **135** (1 eq.) in acetone (54 eq.) was prepared in a volumetric flask. 0.23 mL from a 0.1 M stock solution of *syn* or *anti* Mannich adducts in chloroform (0.023 mmol, 0.1 eq.) were added to the imine solution (0.95 mL, 0.238 mmol, 1 eq.). In the blank

reaction, only chloroform (0.23 mL) was added to the imine solution (0.95 mL). The reaction mixture was stirred for 48 h and conversion was checked by ^1H NMR. The reaction crude was concentrated and purified by column chromatography on silica gel using a 4:1 hexane/ethyl acetate mixture. Enantiomeric purity was determined by chiral-phase HPLC.

10.6.6. Synthesis of the *anti* diastereomer of the Mannich adduct **141** (modification of ref. ^[198])

A suspension of L-tryptophan (**XLI**, 109 mg, 0.53 mmol, 0.3 eq.) in a 4:1 mixture of DMSO/ethylene glycol (7.12 mL, vol./vol.) was placed in a vial equipped with a magnetic stirring bar and hydroxyacetone (**140**, 798 mg, 10.78 mmol, 10 eq.) was added. The mixture was stirred until amino acid dissolution (30 min) and *N*-PMP-protected α -imino ethyl glyoxylate (**135**, 500 mg, 1.78 mmol, 1 eq.) was then added. The vial was closed and the solution stirred. After 2 h, the reaction crude was diluted with 10 mL of deuterated chloroform and washed with 10 mL from a half saturated aqueous NH_4Cl solution. The organic phase was washed with water (3 x 10 mL), brine (10 mL), dried with MgSO_4 and filtered. The solution was stored in a closed flask in the freezer for up to 2 days. Concentration was determined by ^1H NMR using an internal standard.

10.6.7. Synthesis of the *syn* diastereomer of the Mannich adduct **141** (adapted from ref. ^[196])

A suspension of L-proline (**III**, 56 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq.) in a 4:1 mixture of DMSO/hydroxyacetone (4.83 mL, vol./vol.) was placed in a vial and stirred with a magnetic bar for 30 min. α -Imino ethyl glyoxylate (**162**, 1.78 mmol, 1 eq.) was then added. The vial was closed and the solution stirred. After 2 h, the reaction crude was washed with 10 mL from a half saturated aqueous NH_4Cl solution and extraction with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed once with brine (10 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography using a 1:1:0.1 (hexane/dichloromethane/ethyl acetate) mixture where *syn/anti* isomer separation was achieved. *Syn* isomer could be stored up to 2 weeks under Argon atmosphere in the freezer ($-20\text{ }^\circ\text{C}$).

10.6.8. Synthesis of the Mannich adduct from the reaction with acetone (136)^[196]

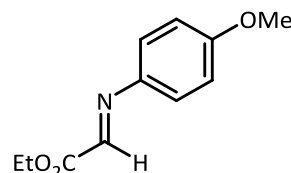
A suspension of L-proline (**III**, 25 mg, 0.22 mmol, 0.2 eq.) in a 4:1 mixture of DMSO/acetone (6 mL, vol./vol.) was placed in a vial and stirred with a magnetic bar for 30 min. *N*-PMP-protected α -imino ethyl glyoxylate (**135**, 211 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) was then added. The vial was closed and the solution stirred. After 2 h, the reaction crude was washed with 10 mL from a half saturated NH_4Cl solution and extraction with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed once with brine (10 mL), dried with MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography using a 7:1 hexane/ethyl acetate mixture and the fractions containing the product were evaporated until dryness.

10.6.9. Description of compounds

Ethyl 2-((4-methoxyphenyl)imino)acetate (**135**)

Orange oil, obtained in 85% yield following procedure 10.6.1 (option A) or 93% yield following procedure 10.6.1 (option B).

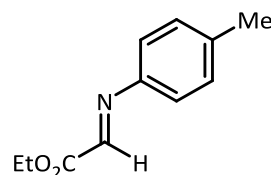
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).



Ethyl 2-((*p*-tolyl)imino)acetate (**154**)

Yellow oil. Obtained in 88% yield following procedure 10.6.1 (option A).

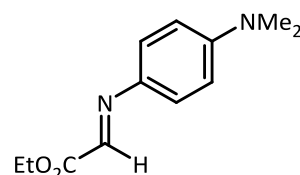
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 7.93 (s, 1H), 7.22 (m, 4H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 163.4, 150.0, 146.2, 139.0, 130.0, 121.6, 62.0, 21.1, 14.2. HRMS (ESI) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$: Calculated for $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4]^+$: 405.1786; found: 405.1785.



Ethyl 2-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)acetate (**155**)

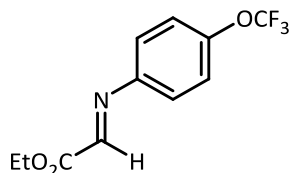
Brown oil. Obtained in 98% yield following procedure 10.6.1 (option B).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164.2, 151.3, 143.6, 136.6,



124.1, 111.9, 61.5, 40.2, 14.24. **HRMS (ESI)** $[M+H]^+$: Calculated for $[C_{12}H_{17}N_2O_2]^+$: 221.1285; found: 221.1284.

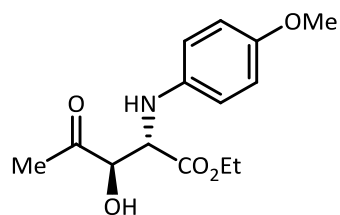
Ethyl (*E*)-2-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)imino)acetate (**156**)



Colorless oil, obtained in 88% yield following procedure 10.6.1 (option B).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.90 (s, 1H), 7.56-7.03 (m, 4H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H). **^{19}F NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -57.9.

Ethyl (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-((4-methoxyphenyl)amino)-4-oxopentanoate (*anti*-**141**)

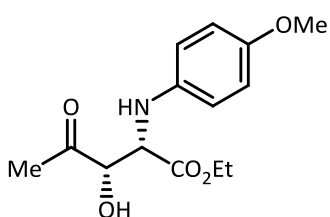


Orange solution. Obtained in 40% yield following procedure 10.6.6.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1

Hz, 2H). **HPLC** (Chiralpak[®] IA column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 93:7, λ = 220 nm): t_R = 41.4 min (3*R*,2*S*), 46.7 min (3*S*,2*R*).

Ethyl (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-((4-methoxyphenyl)amino)-4-oxopentanoate (*syn*-**141**)



Orange oil. Obtained in 51% yield after chromatographic purification.

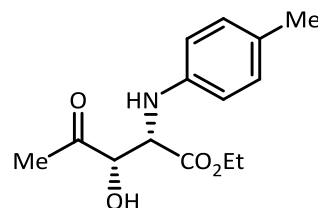
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.64 (dd, J_1 = 3.5, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.23 (part AB of an ABX_3 system, app. qd, J_1 = 7.2 Hz,

J_2 = 3.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (part X_3 of an ABX_3 system, app. t, J = 7.1 Hz, 2H). **HPLC** (Chiralpak[®] IA column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 93:7, λ = 254 nm): t_R = 30.9 min (*R,R*), 34.8 min (*S,S*).

Ethyl (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-4-oxo-2-(*p*-tolylamino)pentanoate (*syn*-**151**)

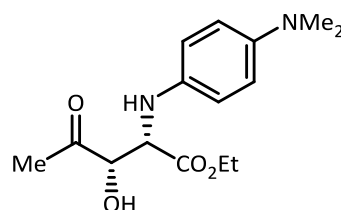
Yellow oil. Obtained in 39% yield following procedure 10.6.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.1, 170.8, 144.1, 130.0, 129.0, 114.6, 77.6, 62.0, 58.7, 25.0, 20.6, 14.3. **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ calculated for [C₁₄H₂₀NO₅]⁺: 266.1387; found 266.1385. **HPLC** (Chiralpak[®] IA column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 93:7, λ = 254 nm): t_R = 14.6 min (*R,R*), 16.9 min (*S,S*).

Ethyl (2*S*,3*S*)-2-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)-3-hydroxy-4-oxopentanoate (*syn*-**152**)

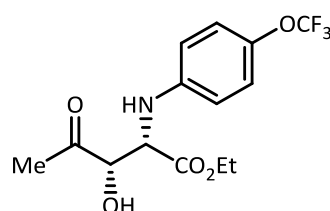
Brown oil. Obtained in 27% yield following procedure 10.6.7.

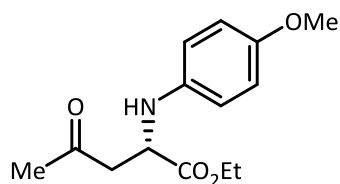
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 6.78-6.40 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.21 (part AB of an ABX₃ system, app. qd, *J*₁ = 7.1, *J*₂ = 2.0 Hz, 2H), 2.82 (bs, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (part X₃ of an ABX₃ system, app. t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 206.3, 171.1, 145.5, 138.1, 116.5, 115.2, 77.7, 61.8, 59.9, 41.8, 25.0, 14.2. **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ calculated for [C₁₅H₂₃N₂O₄]⁺: 295.1652; found 295.1655.

Ethyl (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-4-oxo-2-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)pentanoate (*syn*-**153**)

Colorless oil. Obtained in 44% yield following procedure 10.6.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.67 (dd, *J*₁ = 3.7, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.24 (part AB of an ABX₃ system, app. qd, *J*₁ = 7.2, *J*₂ = 4.2, 2H), 3.87 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (part X₃ of an ABX₃ system, app. t, *J* = 7.1, 3H). **¹⁹F NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -58.5. **HPLC** (Chiralpak[®] IA column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 90:10, λ = 254 nm): t_R = 10.7 min (*R,R*), 14.7 min (*S,S*).



Ethyl (S)-2-((4-methoxyphenyl)amino)-4-oxopentanoate (**136**)

Orange oil. Obtained in 70% yield following procedure 10.6.8.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): δ (ppm) = 6.80-6.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67-6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26-1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H). HPLC (Chiralpak[®] IB column, 1 mL·min⁻¹, Hexane:IPA 95:5, λ = 254 nm): t_R = 17.5 min (*R*), 21.0 min (*S*).

10.7. La reacció de Morita-Baylis-Hillman entre la 2-ciclohexenona i el 1-metil-2-imidazolecarbaldehid sense catalitzador extern

10.7.1. General procedure for the synthesis of Morita–Baylis–Hillman + aldol adducts

In a round-bottom flask, 1-methyl-2-imidazolecarbaldehyde (**178**, 150 mg, 1.36 mmol, 1 eq.) was dissolved in water (6.8 mL). Next, 2-cyclohexenone (**33**, 262 mg, 2.72 mmol, 2 eq.) and a magnetic bar were added, the flask was closed and inert atmosphere was introduced (Argon). After stirring the solution for 48 h, brine was added and extracted 3 times with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7:3, vol./vol.). The organic phase was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated with a rotatory evaporator. Finally, it was purified by column chromatography on silica gel using a 95:5 EtOAc/MeOH mixture in order to get the separate aldol and MBH adducts.

10.7.2. General procedure for the study of Morita–Baylis–Hillman + aldol reactions

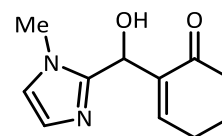
Stock solutions were prepared in deuterated water. 0.3 mL from a 0.30 M aldehyde **178** stock solution and 0.3 mL from a 0.60 M 2-cyclohexenone (**33**) stock solution were introduced in a NMR tube. It was closed and shaken, and that moment was used as time zero. A closed capillary tube containing an internal standard (pyrazine, **150**) solution previously calibrated was introduced in the NMR tube and periodical quantitative ^1H NMR analyses were performed in order to determine the reagents and products concentration.

10.7.3. Description of compounds

2-(hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl)cyclohex-2-en-1-one (**179**)

White solid. Obtained in 22% yield after chromatographic purification.

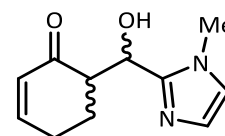
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 6.98 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.62 (bs, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.18 (bs, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 2H). **¹H NMR** (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 7.36 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.8, 147.9, 146.4, 138.7, 126.4, 121.0, 62.9, 38.0, 32.8, 25.4, 22.3. **¹³C NMR** (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 202.6, 150.6, 147.1, 137.0, 125.7, 122.8, 61.6, 37.6, 32.5, 25.3, 21.9.



6-(hydroxy(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl)cyclohex-2-en-1-one (**180**, mixture of diastereomers)

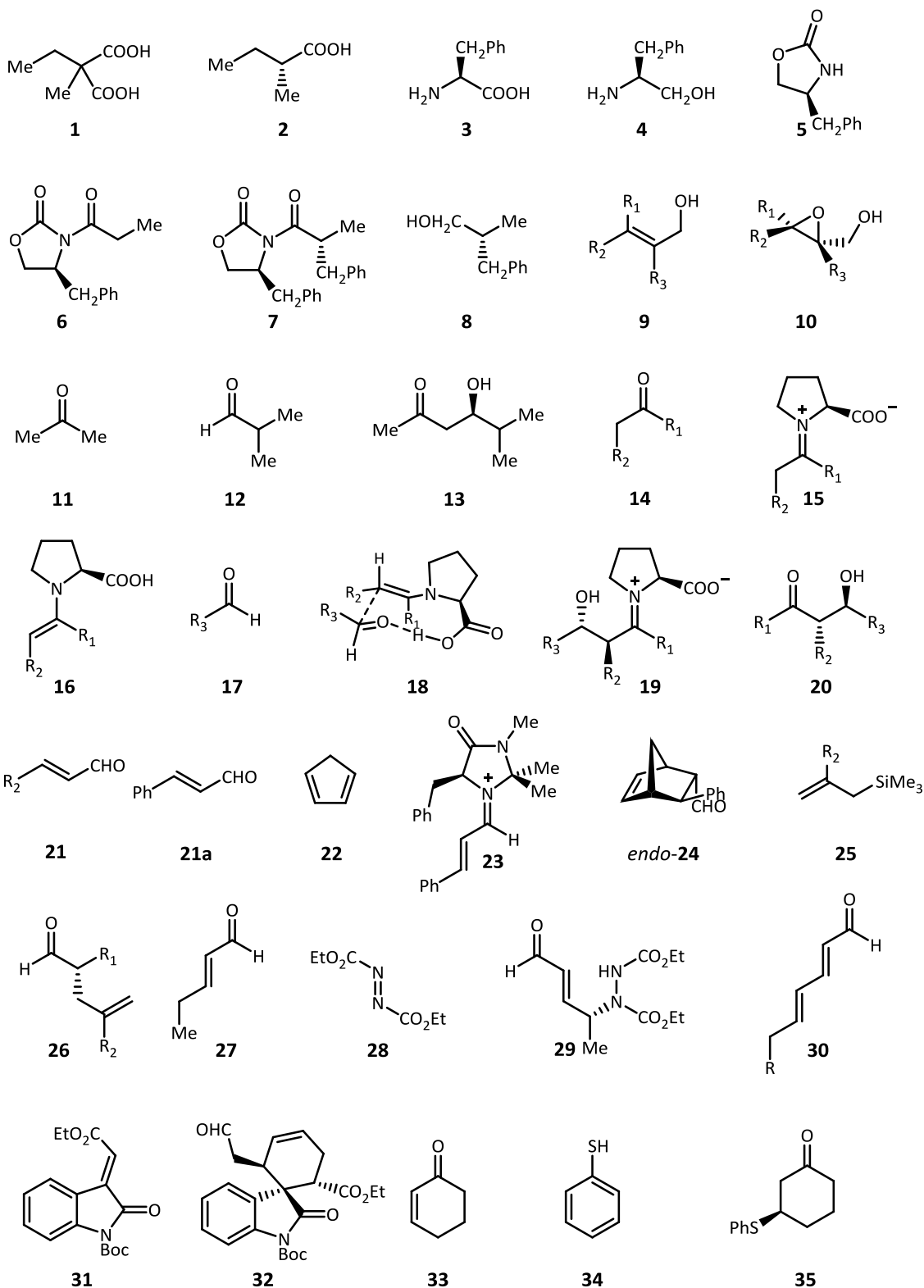
White solid. Obtained in 12% yield after chromatographic purification.

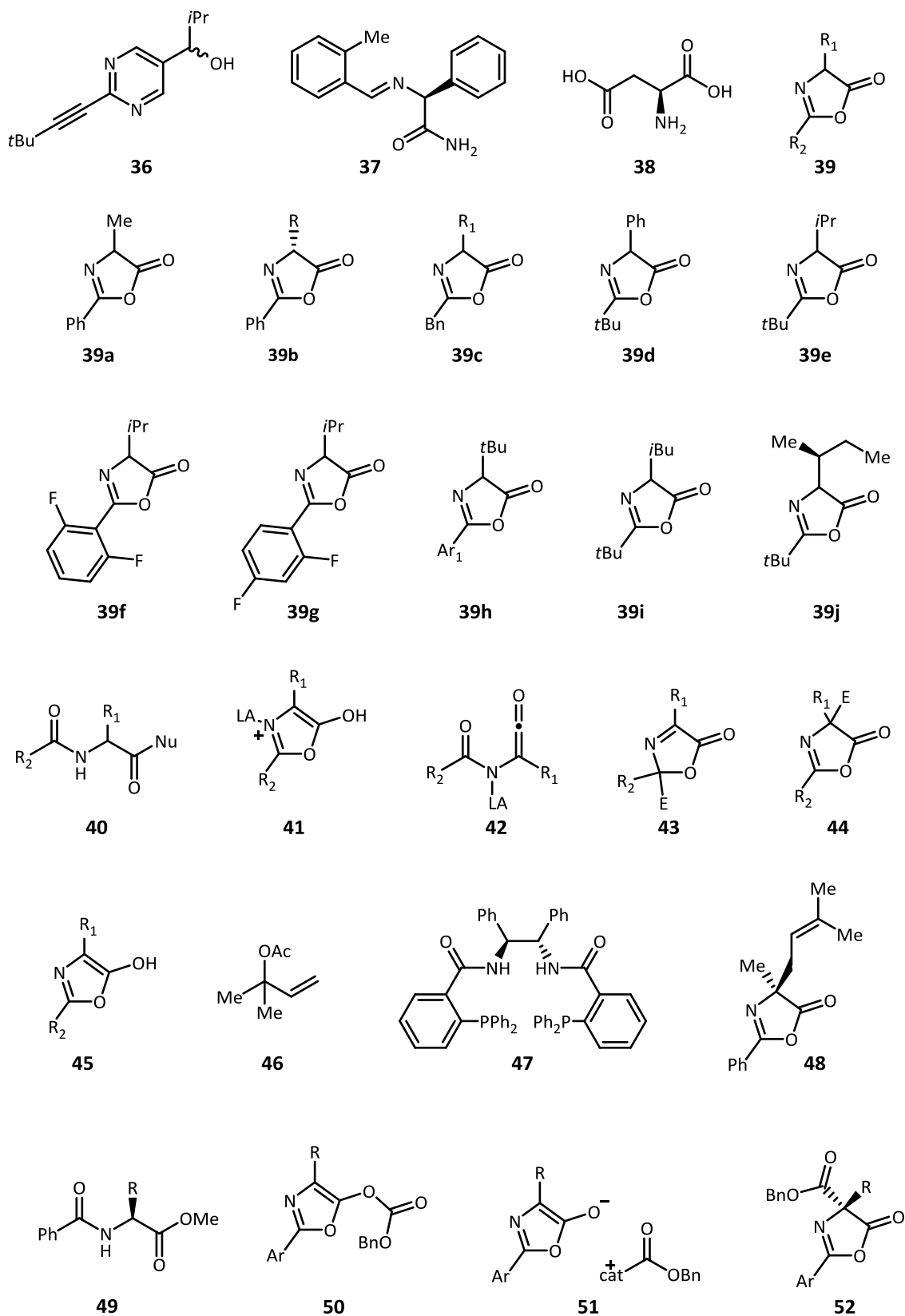
¹H NMR major diastereomer (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): 7.04-6.99 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.06 (dt, *J*₁ = 10.1, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (dt, *J*₁ = 13.3, *J*₂ = 4.6 Hz, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.30-1.62 (m, 2H). **¹H NMR** minor diastereomer (400 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ (ppm) = 7.04-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.06 (dt, *J*₁ = 10.1, *J*₂ = 1.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*₁ = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.15 (ddd, *J*₁ = 13.5, *J*₂ = 8.7, *J*₃ = 4.6 Hz, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.30-1.62 (m, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 200.9, 152.1, 151.1, 130.0, 129.6, 127.4, 126.7, 121.6, 65.4, 51.1, 49.9, 33.3, 26.0, 23.9. **¹³C NMR** (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 203.0, 155.0, 154.9, 147.8, 128.1, 126.1, 125.7, 122.9, 122.6, 68.8, 64.9, 62.9, 50.2, 50.2, 32.7, 32.6, 31.8, 23.4, 22.5.

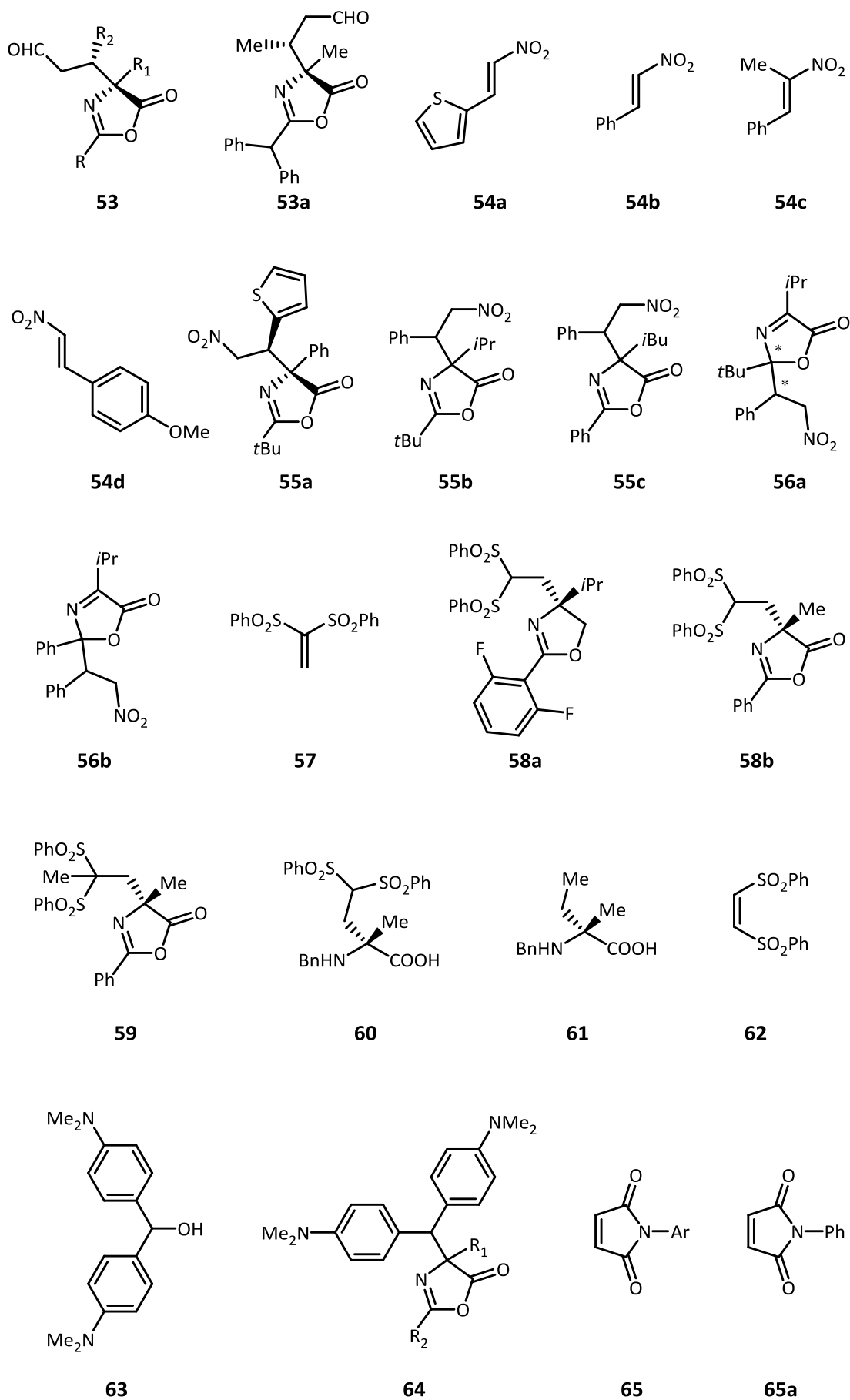


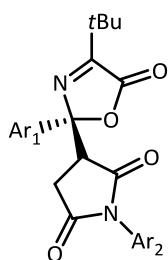
Capítol 11. Índex d'estructures

11.1. Compostos seleccionats

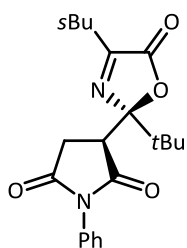




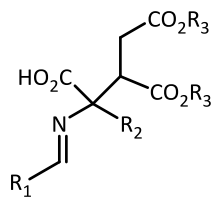




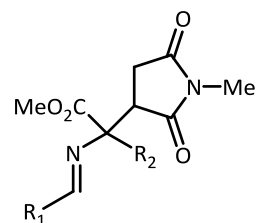
66



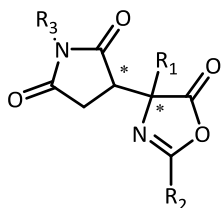
66a



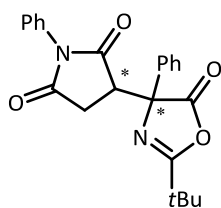
67



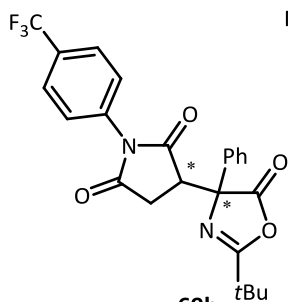
68



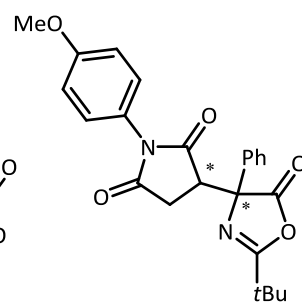
69



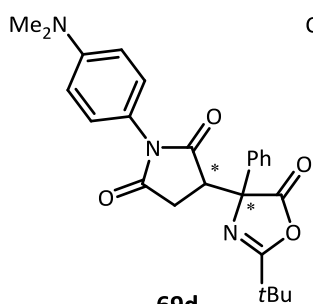
69a



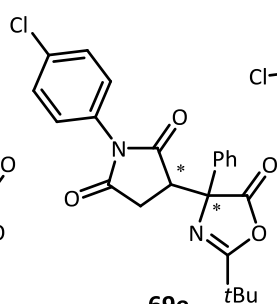
69b



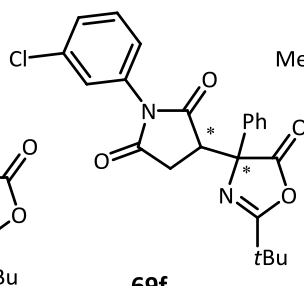
69c



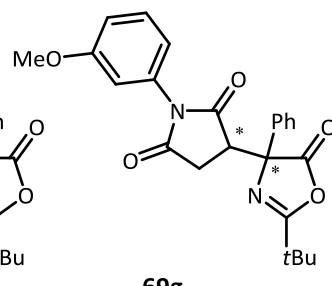
69d



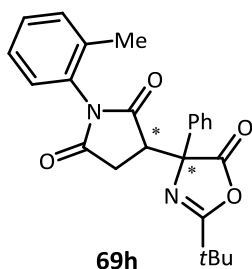
69e



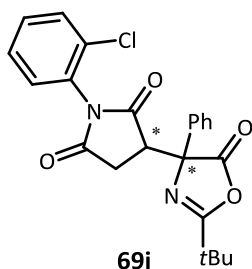
69f



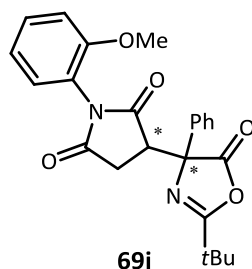
69g



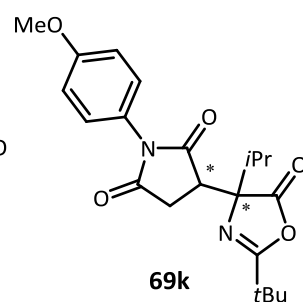
69h



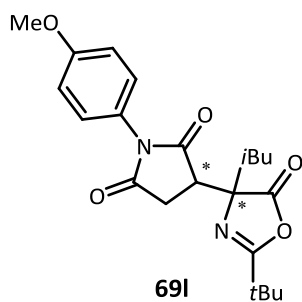
69i



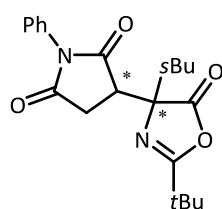
69j



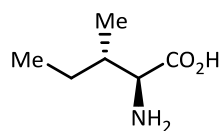
69k



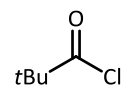
69l



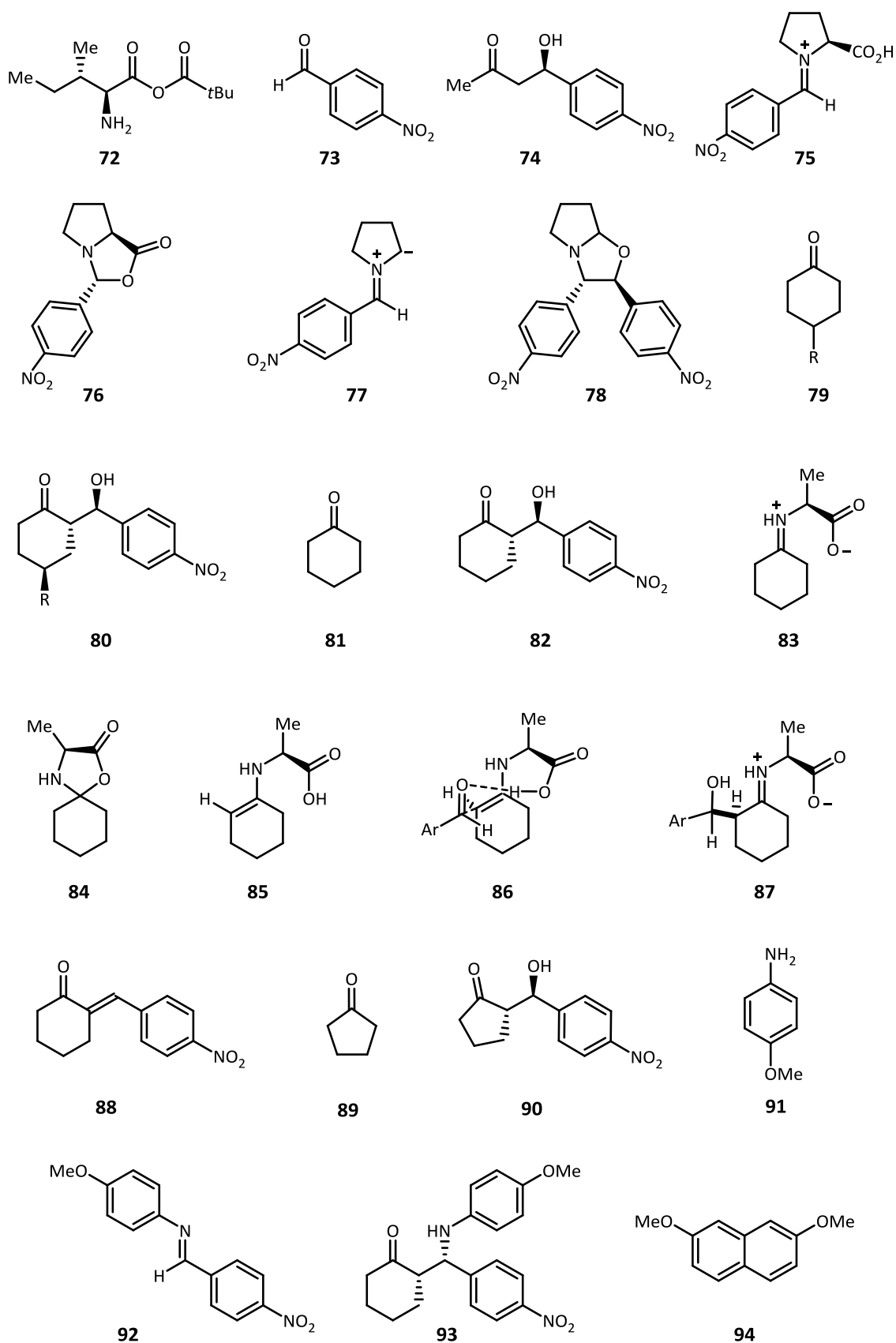
69m

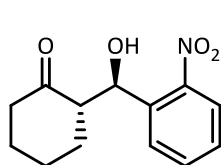


70

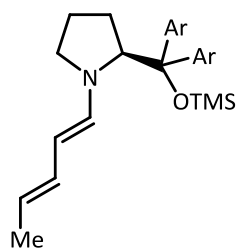


71

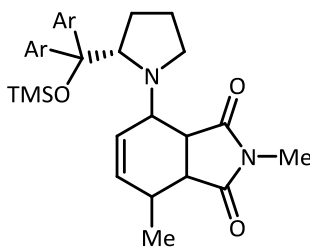




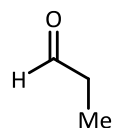
95



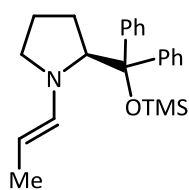
96



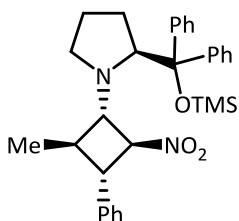
97



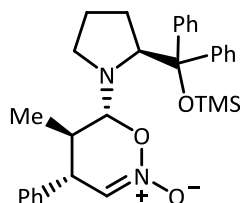
98



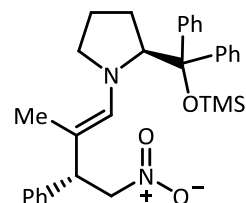
99



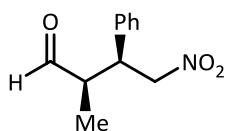
100



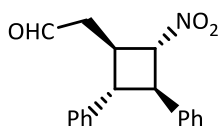
101



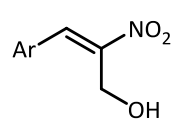
102



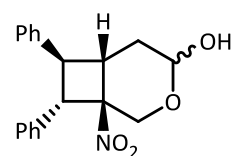
103



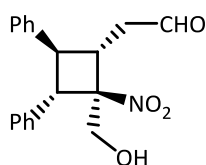
104



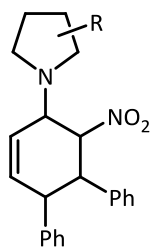
105



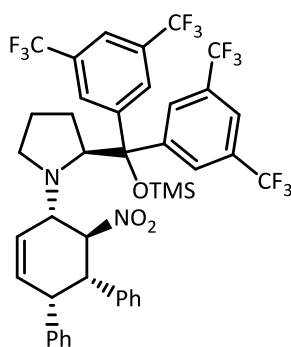
106



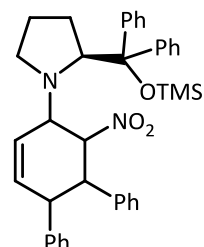
107



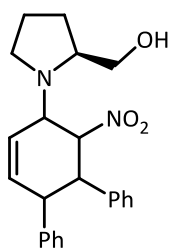
108



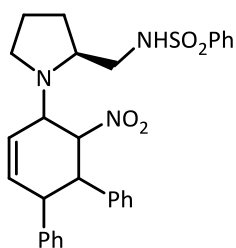
108a



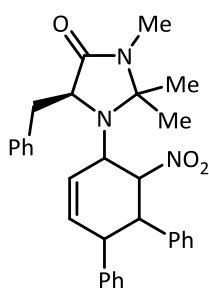
108b



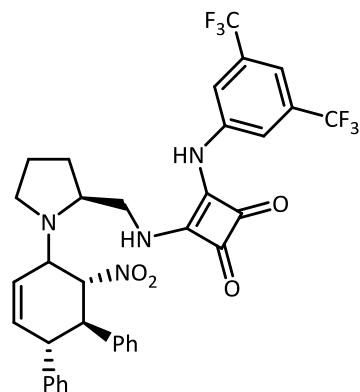
108c



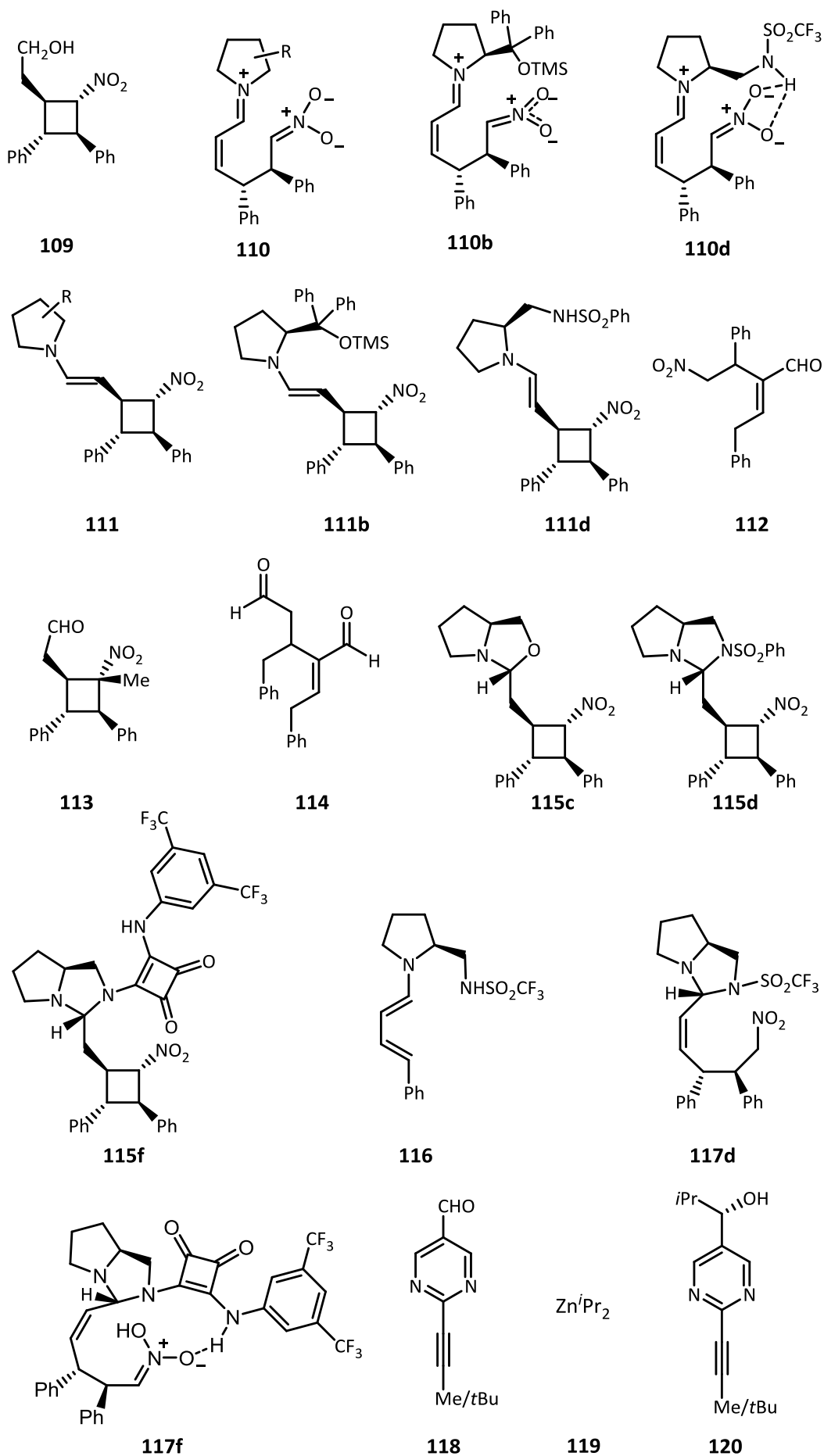
108d

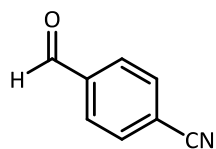


108e

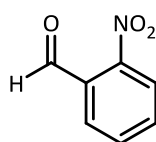


108f

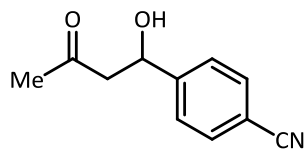




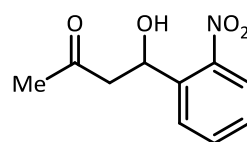
121



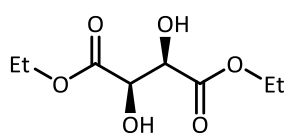
122



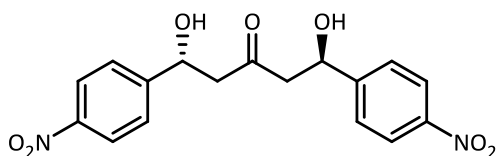
123



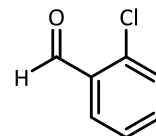
124



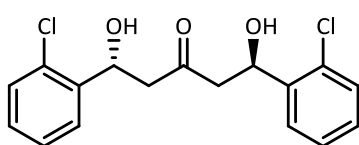
125



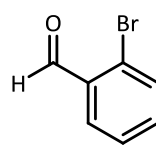
126



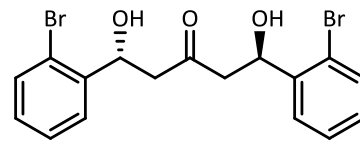
127



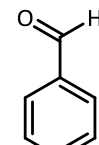
128



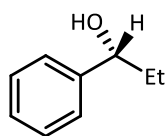
129



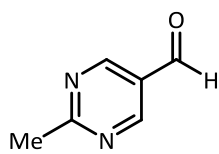
130



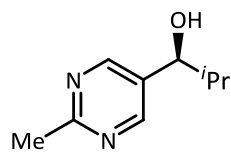
131



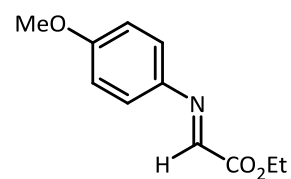
132



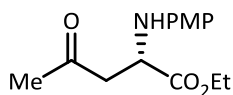
133



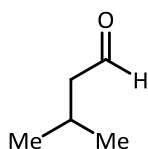
134



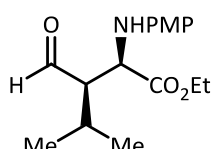
135



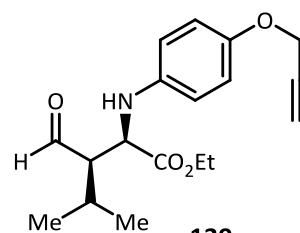
136



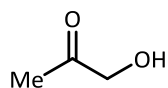
137



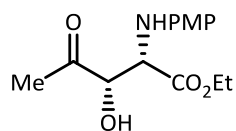
138



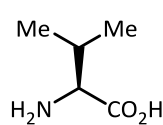
139



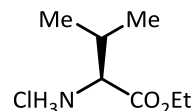
140



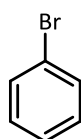
141



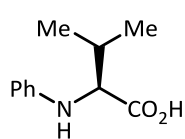
142



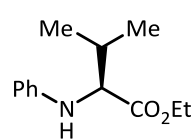
143



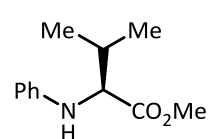
144



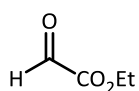
145



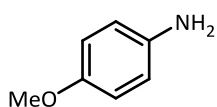
146



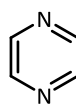
147



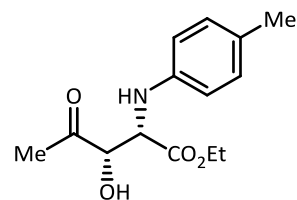
148



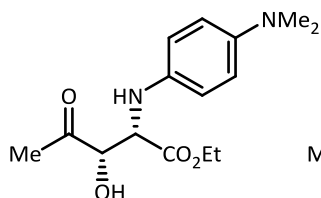
149



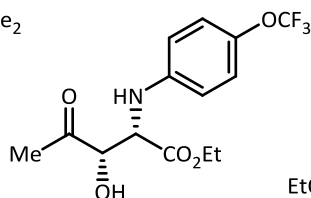
150



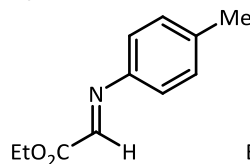
151



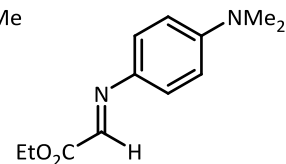
152



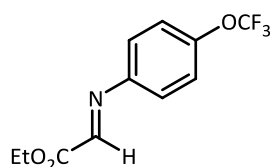
153



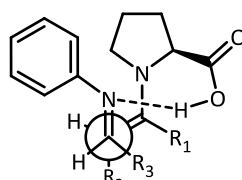
154



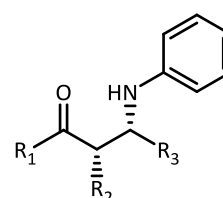
155



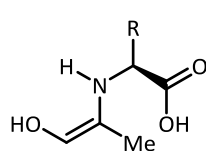
156



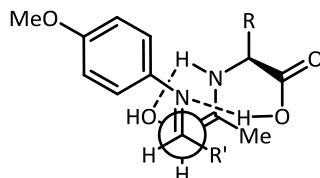
157



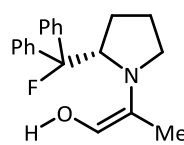
158



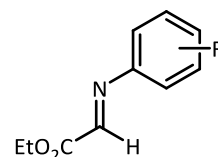
159



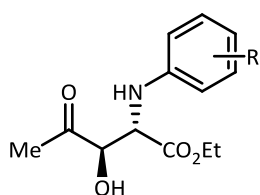
160



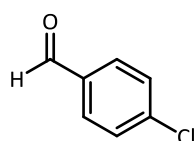
161



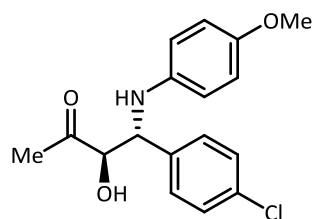
162



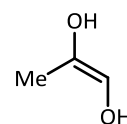
163



164



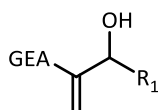
165



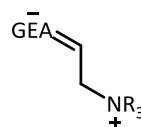
166



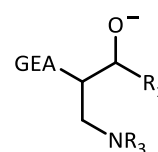
167



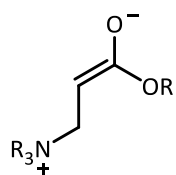
168



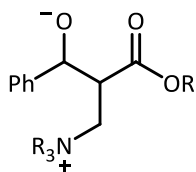
169



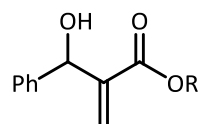
170



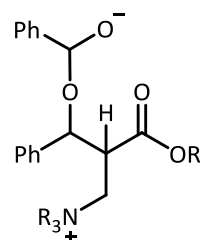
171



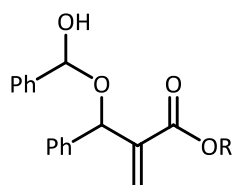
172



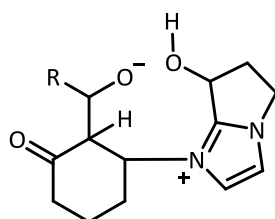
173



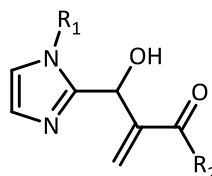
174



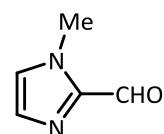
175



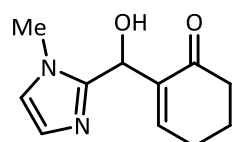
176



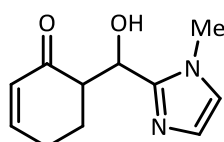
177



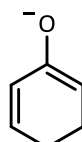
178



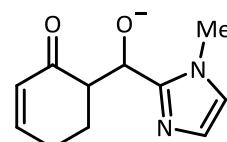
179



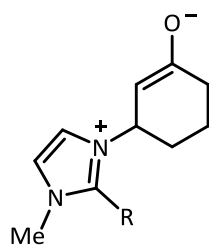
180



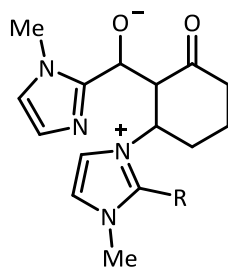
181



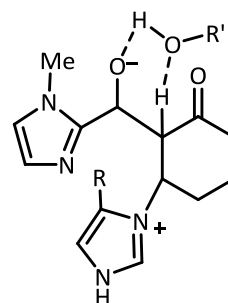
182



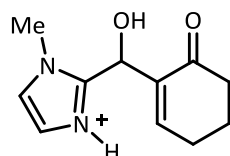
183



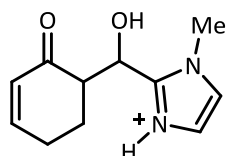
184



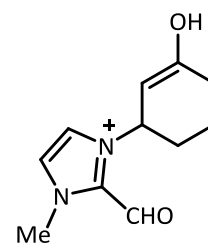
185



186

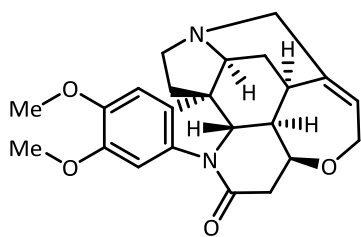


187



188

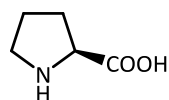
11.2. Catalitzadors



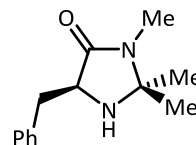
I (brucina)



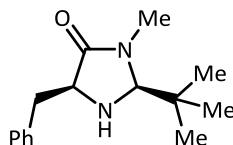
II



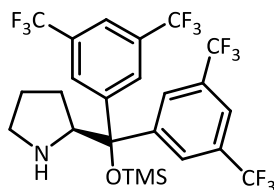
III



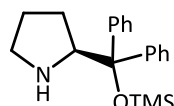
IV



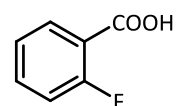
V



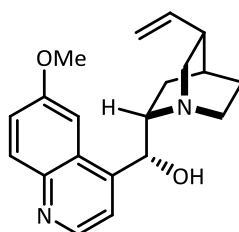
VI



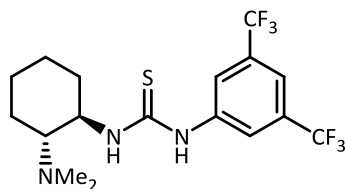
VII



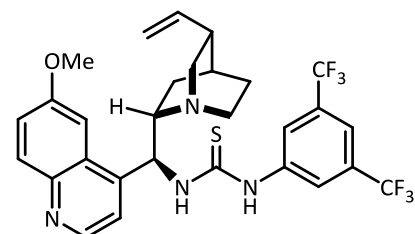
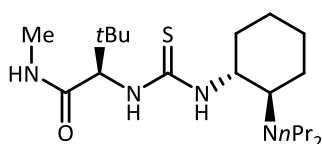
VIII



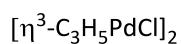
IX (quinina)



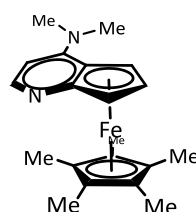
X

XI (TU de la *epi*-quinina)

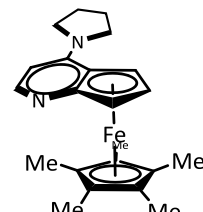
XII



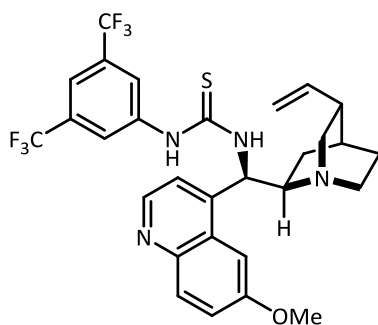
XIII



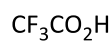
XIV



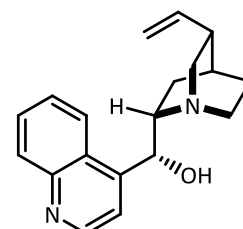
XV

XVI (TU de la *epi*-quinidina)

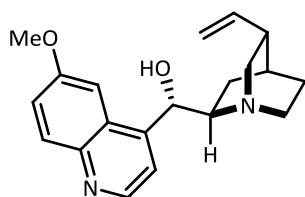
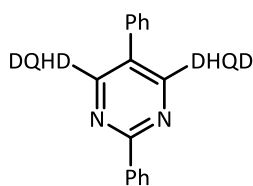
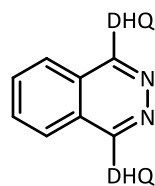
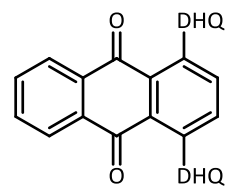
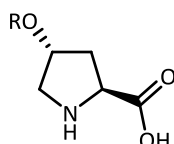
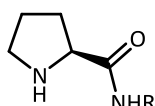
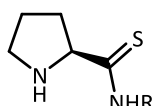
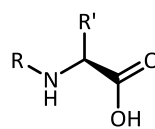
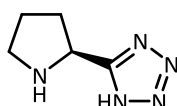
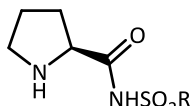
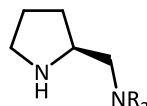
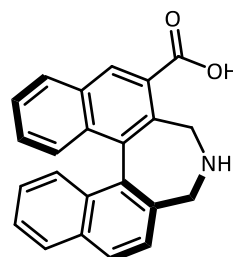
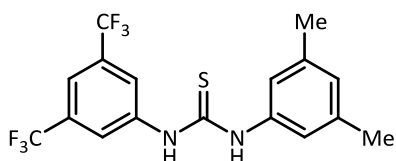
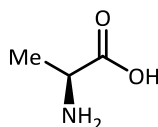
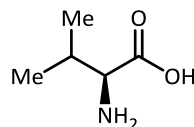
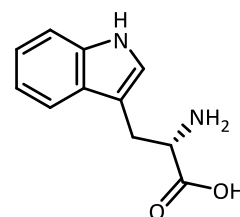
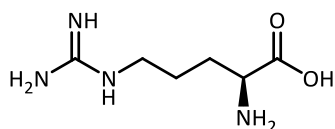
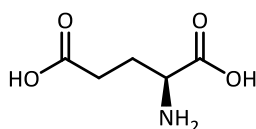
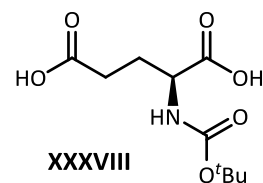
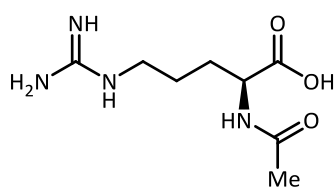
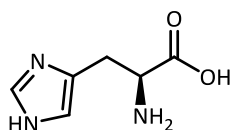
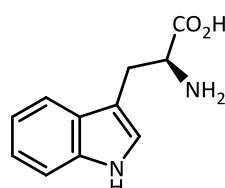
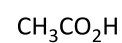
XVII

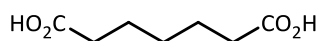


XVIII

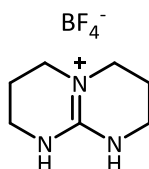


XIX (Cinconidina)

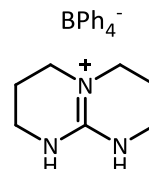

XX (Quinidina)

XXI (DHQD)₂PYR

XXII (DHQ)₂PHAL

XXIII (DHQ)₂AQN

XXIV

XXV

XXVI

XXVII

XXVIII

XXIX

XXX

XXXI

XXXII

XXXIII

XXXIV

XXXV

XXXVI

XXXVII

XXXVIII

XXXIX

XL

XLI

XLII



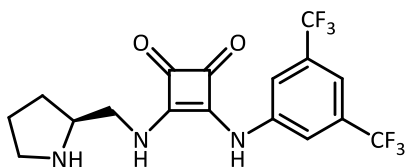
XLIII



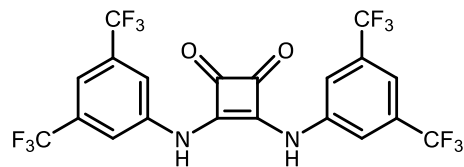
XLIV



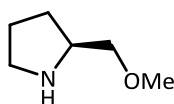
XLV



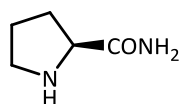
XLVI



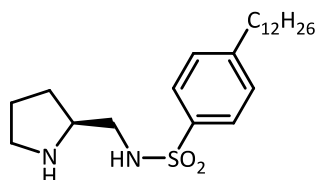
XLVII



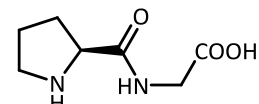
XLVIII



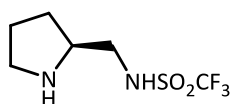
XLIX



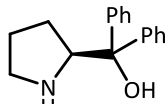
L



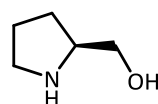
LI



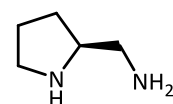
LII



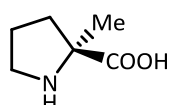
LIII



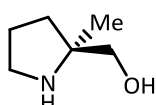
LIV



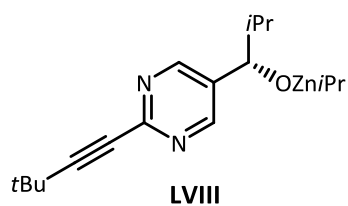
LV



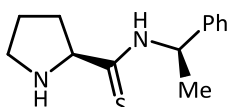
LVI



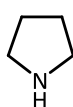
LVII



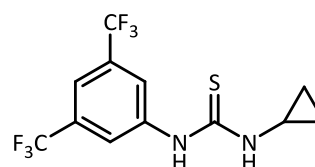
LVIII



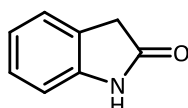
LIX



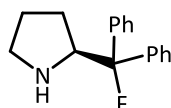
LX



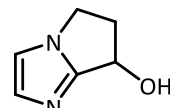
LXI



LXII



LXIII



LXIV

Capítol 12. Bibliografia

- [1] McNaught, A. D., Wilkinson, A., in *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. The Gold book, Vol. 68*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1996**, p. 2193.
- [2] Fahlbusch, K.-G., Hammerschmidt, F.-J., Panten, J., Pickenhagen, W., Schatkowski, D., Bauer, K., Garbe, D., Surburg, H., in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2000**.
- [3] Teo, S., Colburn, W., Tracewell, W., Kook, K., Stirling, D., Jaworsky, M., Scheffler, M., Thomas, S., Laskin, O., *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, *43*, 311-327.
- [4] Blaser, H. U., *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952.
- [5] a) Marckwald, W., *Ber. Deutsch Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349-354; b) Koskinen, A. M. P., *Asymmetric Synthesis of Natural Products, 2nd Ed.*, John Wiley & Sons, Nova York, **2012**.
- [6] Ensley, H. E., Parnell, C. A., Corey, E. J., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1610-1612.
- [7] a) Gage, J. R., Evans, D. A., *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-80; b) Evans, D. A., Ennis, M. D., Mathre, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- [8] Sharpless, K. B., Michaelson, R. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- [9] Reetz, M. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480-12496.
- [10] Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [11] List, B., Lerner, R. A., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [12] Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
- [13] Hajos, Z. G., Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [14] a) Notz, W., List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387; b) Bahmanyar, S., Houk, K. N., Martin, H. J., List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
- [15] List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- [16] a) Bøgevig, A., Juhl, K., Kumaragurubaran, N., Zhuang, W., Jørgensen, K. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793; b) List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657; c) Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254-6255.
- [17] a) Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267; b) Betancort, J. M., Barbas, C. F., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740; c) Enders, D., Seki, A., *Synlett* **2002**, *2002*, 0026-0028; d) Hayashi, Y., Gotoh, H., Hayashi, T., Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.
- [18] Franzén, J., Marigo, M., Fielenbach, D., Wabnitz, T. C., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
- [19] a) Paras, N. A., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895; b) Brown, S. P., Goodwin, N. C., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194; c) Kunz, R. K., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241; d) Huang, Y., Walji, A. M., Larsen, C. H., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053; e) Wang, W., Li, H., Wang, J., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1637-1639.
- [20] a) Chen, Y. K., Yoshida, M., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329; b) Vesely, J., Ibrahim, I., Zhao, G.-L., Rios, R., Córdova, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.
- [21] Marigo, M., Schulte, T., Franzén, J., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710-15711.
- [22] a) Ouellet, S. G., Tuttle, J. B., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 32-33; b) Yang, J. W., Hechavarria Fonseca, M. T., List, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660-6662.
- [23] a) Marigo, M., Franzén, J., Poulsen, T. B., Zhuang, W., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965; b) Zhuang, W., Marigo, M., Jørgensen, K. A., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3883-3885.
- [24] a) Melchiorre, P., Marigo, M., Carlone, A., Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171; b) MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, *455*, 304-308.

- [25] Beeson, T. D., Mastracchio, A., Hong, J.-B., Ashton, K., MacMillan, D. W. C., *Science* **2007**, *316*, 582-585.
- [26] Nicewicz, D. A., MacMillan, D. W. C., *Science* **2008**, *322*, 77-80.
- [27] Bertelsen, S., Marigo, M., Brandes, S., Dinér, P., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.
- [28] Jia, Z.-J., Jiang, H., Li, J.-L., Gschwend, B., Li, Q.-Z., Yin, X., Grouleff, J., Chen, Y.-C., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061.
- [29] Ting, A., Schaus, S. E., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 343-363.
- [30] a) Hiemstra, H., Wynberg, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430; b) Plaquevent, J.-C., Perrard, T., Cahard, D., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3300-3307.
- [31] Riant, O., Kagan, H. B., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403-7406.
- [32] a) Palomo, C., Oiarbide, M., Lopez, R., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653; b) Giacalone, F., Gruttadauria, M., Agrigento, P., Noto, R., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406-2447.
- [33] Terada, M., in *Asymmetric Synthesis II*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**, pp. 273-278.
- [34] Uraguchi, D., Ohmatsu, K., Ooi, T., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 161-193.
- [35] a) Ingemann, S., Hiemstra, H., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 117-160; b) Marcelli, T., Hiemstra, H., *Synthesis* **2010**, *2010*, 1229-1279.
- [36] Xi, Y., Shi, X., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8583-8585.
- [37] Taylor, M. S., Jacobsen, E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.
- [38] Xu, X., Furukawa, T., Okino, T., Miyabe, H., Takemoto, Y., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-475.
- [39] a) Cheong, P. H.-Y., Legault, C. Y., Um, J. M., Çelebi-Ölçüm, N., Houk, K. N., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137; b) Nielsen, M., Worgull, D., Zweifel, T., Gschwend, B., Bertelsen, S., Jørgensen, K. A., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649.
- [40] a) Mathew, S. P., Iwamura, H., Blackmond, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*; b) Iwamura, H., Wells Jr., D. H., Mathew, S. P., Klussmann, M., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312-16313; c) Iwamura, H., Mathew, S. P., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770-11771.
- [41] a) Klussmann, M., Iwamura, H., Mathew, S. P., Wells Jr, D. H., Pandya, U., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *Nature* **2006**, *441*, 621-623; b) Klussmann, M., White, A. J. P., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7985-7989.
- [42] a) Seebach, D., Beck, A. K., Badine, D. M., Limbach, M., Eschenmoser, A., Treasurywala, A. M., Hobi, R., Prikozovich, W., Linder, B., *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471; b) Isart, C., Burés, J., Vilarrasa, J., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414-5418; c) List, B., Hoang, L., Martin, H. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5839-5842; d) Anna Bock, D., Lehmann, C. W., List, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20636-20641.
- [43] a) Burés, J., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741-6750; b) Burés, J., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822-8825.
- [44] Moran, A., Hamilton, A., Bo, C., Melchiorre, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9091-9098.
- [45] Singleton, D. A., Wang, Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6679-6685.
- [46] Carroll, J. D., *Chirality* **2009**, *21*, 354-358.
- [47] Julian, R. R., Myung, S., Clemmer, D. E., *J. Phys. Chem. B* **2004**, *109*, 440-444.
- [48] Several-authors, <http://en.wikipedia.org/wiki/Chondrite>, **2014**.
- [49] Kvenvolden, K., Lawless, J., Pering, K., Peterson, E., Flores, J., Ponnampertuma, C., Kaplan, I. R., Moore, C., *Nature* **1970**, *228*, 923-926.

- [50] a) Pizzarello, S., Zolensky, M., Turk, K. A., *Geochim. Cosmochim. Acta* **2003**, *67*, 1589-1595; b) Pizzarello, S., Cronin, J. R., *Geochim. Cosmochim. Acta* **2000**, *64*, 329-338; c) Cronin, J. R., Pizzarello, S., *Science* **1997**, *275*, 951-955.
- [51] Glavin, D. P., Dworkin, J. P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 5487-5492.
- [52] a) Pizzarello, S., Huang, Y., *Geochim. Cosmochim. Acta* **2005**, *69*, 599-605; b) Glavin, D. P., Elsila, J. E., Burton, A. S., Callahan, M. P., Dworkin, J. P., Hilt, R. W., Herd, C. D. K., *Meteorit. Planet. Sci.* **2012**, *47*, 1347-1364.
- [53] Hildebrand, A. R., McCausland, P. J. A., Brown, P. G., Longstaffe, F. J., Russell, S. D. J., Tagliaferri, E., Wacker, J. F., Mazur, M. J., *Meteorit. Planet. Sci.* **2006**, *41*, 407-431.
- [54] Callahan, M. P., Martin, M. G., Burton, A. S., Glavin, D. P., Dworkin, J. P., *J. Chromatogr. A* **2014**, *1332*, 30-34.
- [55] Dave3457, Wikipedia.
- [56] a) Kemp, J. C., Wolstencroft, R. D., *Astrophys. J.* **1972**, *176*, L115-L118; b) Martin, P. G., *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **1972**, *159*, 179-190.
- [57] Kawasaki, T., Sato, M., Ishiguro, S., Saito, T., Morishita, Y., Sato, I., Nishino, H., Inoue, Y., Soai, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274-3275.
- [58] a) Vester, F., University of Yale, **1957**; b) Ulbricht, T. L. V., *Quart. Rev.* **1959**, *13*, 48-60.
- [59] Rodberg, L. S., Weisskopf, V. F., *Science* **1957**, *125*, 627-633.
- [60] Feringa, B. L., van Delden, R. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418-3438.
- [61] Bonner, W., *Origins of life* **1984**, *14*, 383-390.
- [62] Szabó-Nagy, A., Keszthelyi, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 4252-4255.
- [63] Ribó, J. M., Crusats, J., El-Hachemi, Z., Moyano, A., Blanco, C., Hochberg, D., *Astrobiology* **2013**, *13*, 132-142.
- [64] Puchot, C., Samuel, O., Dunach, E., Zhao, S., Agami, C., Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.
- [65] Hoang, L., Bahmanyar, S., Houk, K. N., List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 16-17.
- [66] Guillaneux, D., Zhao, S.-H., Samuel, O., Rainford, D., Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430-9439.
- [67] Hayashi, Y., Matsuzawa, M., Yamaguchi, J., Yonehara, S., Matsumoto, Y., Shoji, M., Hashizume, D., Koshino, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593-4597.
- [68] a) Green, M. M., Peterson, N. C., Sato, T., Teramoto, A., Cook, R., Lifson, S., *Science* **1995**, *268*, 1860-1866; b) Green, M. M., Reidy, M. P., Johnson, R. D., Darling, G., O'Leary, D. J., Willson, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454.
- [69] Wislow, K., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 849-864.
- [70] Frank, C. F., *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459-463.
- [71] Blackmond, D. G., *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* **2011**, *366*, 2878-2884.
- [72] Viedma, C., *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
- [73] Blackmond, D. G., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3290-3295.
- [74] Noorduyn, W. L., Izumi, T., Millemaggi, A., Leeman, M., Meekes, H., Van Enckevort, W. J. P., Kellogg, R. M., Kaptein, B., Vlieg, E., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158-1159.
- [75] a) Viedma, C., Verkuijl, B. J. V., Ortiz, J., de Torres, T., Kellogg, R. M., Blackmond, D. G., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*; b) Viedma, C., Ortiz, J. E., Torres, T. d., Izumi, T., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15274-15275.
- [76] Fisk, J. S., Mosey, R. A., Tepe, J. J., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1432-1440.
- [77] De Jersey, J., Zerner, B., *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967-1974.
- [78] Venkatraman, J., Shankaramma, S. C., Balaram, P., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131-3152.
- [79] a) Mosey, R. A., Fisk, J. S., Tepe, J. J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755-2762; b) Barrett, G. C., in *Amino Acids, Peptides and Proteins: Volume 10, Vol. 10* (Ed.: R. C. Sheppard), The Royal Society of Chemistry, **1979**, pp. 1-32.
- [80] Wirth, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225-227.
- [81] Trost, B. M., Ariza, X., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727-10737.

- [82] Alba, A.-N. R., Rios, R., *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 720-734.
- [83] Liang, J., Ruble, J. C., Fu, G. C., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.
- [84] Ruble, J. C., Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532-11533.
- [85] Berkessel, A., Cleemann, F., Mukherjee, S., Müller, T. N., Lex, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811.
- [86] a) Berkessel, A., Mukherjee, S., Muller, T. N., Cleemann, F., Roland, K., Brandenburg, M., Neudorfl, J.-M., Lex, J., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319-4330; b) Berkessel, A., Mukherjee, S., Cleemann, F., Muller, T. N., Lex, J., *Chem. Commun.* **2005**, 1898-1900.
- [87] Peschiulli, A., Quigley, C., Tallon, S., Gun'ko, Y. K., Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409-6412.
- [88] a) Yang, X., Lu, G., Birman, V. B., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892-895; b) Woong Lee, J., Hi Ryu, T., Suk Oh, J., Yong Bae, H., Bin Jang, H., Eui Song, C., *Chem. Commun.* **2009**, 7224-7226.
- [89] a) Hayashi, Y., Obi, K., Ohta, Y., Okamura, D., Ishikawa, H., *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 246-249; b) Cabrera, S., Reyes, E., Alemán, J., Milelli, A., Kobbelaar, S., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031-12037.
- [90] Alemán, J., Milelli, A., Cabrera, S., Reyes, E., Jørgensen, K. A., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10958-10966.
- [91] Balaguer, A.-N., Companyó, X., Calvet, T., Font-Bardía, M., Moyano, A., Rios, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 199-203.
- [92] Alba, A.-N. R., Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2012**.
- [93] a) Alba, A.-N. R., Companyó, X., Valero, G., Moyano, A., Rios, R., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354-5361; b) Bravo, N., Alba, A.-N. R., Valero, G., Companyo, X., Moyano, A., Rios, R., *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1816-1820.
- [94] Quintard, A., Alexakis, A., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11109-11113.
- [95] Alba, A.-N. R., Calbet, T., Font-Bardía, M., Moyano, A., Rios, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2053-2056.
- [96] McClelland, R. A., Kanagasabapathy, V. M., Banait, N. S., Steenken, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3966-3972.
- [97] Cozzi, P. G., Zoli, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4162-4166.
- [98] Cozzi, P. G., Benfatti, F., Zoli, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313-1316.
- [99] Alba, A.-N. R., Valero, G., Calbet, T., Font-Bardía, M., Moyano, A., Rios, R., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9884-9889.
- [100] a) Kitagawa, O., Izawa, H., Sato, K., Dobashi, A., Taguchi, T., Shiro, M., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634-2640; b) Corey, E. J., Letavic, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616-9617; c) Arai, Y., Kontani, T., Koizumi, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 15-23; d) Baldwin, S. W., Greenspan, P., Alaimo, C., McPhail, A. T., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5877-5880.
- [101] a) Cabrera, S., Arrayás, R. G., Carretero, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394-16395; b) Aldous, D. J., Drew, M. G. B., Draffin, W. N., Hamelin, E. M. N., Harwood, L. M., Thurairatnam, S., *Synthesis* **2005**, 2005, 3271-3278; c) Nájera, C., Retamosa, M. d. G., Sansano, J. M., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025-4028; d) Nájera, C., de Gracia Retamosa, M., Sansano, J. M., Cózar, A. d., Cossío, F. P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2913-2923.
- [102] a) Shintani, R., Duan, W.-L., Nagano, T., Okada, A., Hayashi, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611-4614; b) Shintani, R., Duan, W.-L., Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5628-5629; c) Dardennes, E., Labano, S., Simpkins, N. S., Wilson, C., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6380-6383.
- [103] a) Tokioka, K., Masuda, S., Fujii, T., Hata, Y., Yamamoto, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 101-107; b) Uemae, K., Masuda, S., Yamamoto, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1002-1006; c) Fache, F., Piva, O., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5655-5657; d) Shen, J., Nguyen, T. T., Goh, Y.-P., Ye, W., Fu, X., Xu, J., Tan, C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*

- 2006**, 128, 13692-13693; e) Akalay, D., Dürner, G., Göbel, M. W., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 2365-2368; f) Mirgane, N. A., Akhtar, M. H. H., Karnik, A. V., *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 343-347; g) Mirgane, N. A., Karnik, A. V., *Chirality* **2011**, 23, 404-407.
- [104] a) Zea, A., Valero, G., Alba, A.-N. R., Moyano, A., Rios, R., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1102-1106; b) Zea, A., Alba, A.-N. R., Bravo, N., Moyano, A., Rios, R., *Tetrahedron* **2011**, 67, 2513-2529; c) Zea, A., Màster en Química Orgànica, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2011**.
- [105] a) Soh, J. Y.-T., Tan, C.-H., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6904-6905; b) Gioia, C., Bernardi, L., Ricci, A., *Synthesis* **2010**, 2010, 161-170.
- [106] a) Bartoli, G., Bosco, M., Carlone, A., Cavalli, A., Locatelli, M., Mazzanti, A., Ricci, P., Sambri, L., Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4966-4970; b) Gómez-Torres, E., Alonso, D. A., Gómez-Bengoa, E., Nájera, C., *Org. Lett.* **2011**, 13, 6106-6109; c) Ye, W., Jiang, Z., Zhao, Y., Goh, S. L. M., Leow, D., Soh, Y.-T., Tan, C.-H., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2454-2458; d) Jiang, Z., Ye, W., Yang, Y., Tan, C.-H., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2345-2351.
- [107] a) Ma, Z.-w., Liu, Y.-x., Li, P.-l., Ren, H., Zhu, Y., Tao, J.-c., *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1740-1748; b) Miura, T., Nishida, S., Masuda, A., Tada, N., Itoh, A., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4158-4160; c) Zhao, G.-L., Xu, Y., Sundén, H., Eriksson, L., Sayah, M., Cordova, A., *Chem. Commun.* **2007**, 734-735.
- [108] Zu, L., Xie, H., Li, H., Wang, J., Jiang, W., Wang, W., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1882-1886.
- [109] Li, X., Hu, S., Xi, Z., Zhang, L., Luo, S., Cheng, J.-P., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8697-8700.
- [110] Lu, J., Zhou, W.-J., Liu, F., Loh, T.-P., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1796-1800.
- [111] a) Sapra, A., Thorpe, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2415-2418; b) Shen, B.-Q., Xu, K., Liu, L., Raab, H., Bhakta, S., Kenrick, M., Parsons-Reponte, K. L., Tien, J., Yu, S.-F., Mai, E., Li, D., Tibbitts, J., Baudys, J., Saad, O. M., Scales, S. J., McDonald, P. J., Hass, P. E., Eigenbrot, C., Nguyen, T., Solis, W. A., Fujii, R. N., Flagella, K. M., Patel, D., Spencer, S. D., Khawli, L. A., Ebens, A., Wong, W. L., Vandlen, R., Kaur, S., Sliwowski, M. X., Scheller, R. H., Polakis, P., Junutula, J. R., *Nat. Biotechnol.* **2012**, 30, 184-189; c) Lyon, R. P., Meyer, D. L., Setter, J. R., Senter, P. D., in *Methods Enzymol.*, Vol. Volume 502 (Eds.: K. D. Wittrup, L. V. Gregory), Academic Press, **2012**, pp. 123-138; d) Haratake, M., Sakano, T., Fuchigami, T., Nakayama, M., *Metallomics* **2011**, 3, 702-709; e) Junutula, J. R., Raab, H., Clark, S., Bhakta, S., Leipold, D. D., Weir, S., Chen, Y., Simpson, M., Tsai, S. P., Dennis, M. S., Lu, Y., Meng, Y. G., Ng, C., Yang, J., Lee, C. C., Duenas, E., Gorrell, J., Katta, V., Kim, A., McDorman, K., Flagella, K., Venook, R., Ross, S., Spencer, S. D., Lee Wong, W., Lowman, H. B., Vandlen, R., Sliwowski, M. X., Scheller, R. H., Polakis, P., Mallet, W., *Nat. Biotechnol.* **2008**, 26, 925-932.
- [112] Horii, S., Fukase, H., Higashide, E., in *Espacenet*, Vol. FR2498597 (Ed.: I. N. d. I. P. Industrielle), França, **1982**, pp. 1-35.
- [113] Grigg, R., Kemp, J., Malone, J. F., Rajviroongit, S., Anant, T., *Tetrahedron* **1988**, 44, 5361-5374.
- [114] Grigg, R., Thornton-Pett, M., Xu, J., Xu, L.-H., *Tetrahedron* **1999**, 55, 13841-13866.
- [115] Alba, A.-N. R., Valero, G., Calbet, T., Font-Bardia, M., Moyano, A., Rios, R., *New J. Chem.* **2012**, 36, 613-618.
- [116] Jiang, H., Paixão, M. W., Monge, D., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2775-2783.
- [117] a) van den Beuken, E. K., Feringa, B. L., *Tetrahedron* **1998**, 54, 12985-13011; b) Solomon, E. I., Sundaram, U. M., Machonkin, T. E., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2563-2606.
- [118] a) Green, J., Dalton, H., *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 17698-17703; b) Wallar, B. J., Lipscomb, J. D., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2625-2658; c) Ericson, A., Hedman, B., Hodgson, K. O., Green, J., Dalton, H., Bentsen, J. G., Beer, R. H., Lippard, S. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2330-2332.

- [119] a) Shibasaki, M., Yoshikawa, N., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2210; b) Ma, J.-A., Cahard, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583; c) Park, J., Hong, S., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931-6943; d) van der Vlugt, J. I., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 363-375; e) Bratko, I., Gomez, M., *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 10664-10681.
- [120] a) Galzerano, P., Gasparini, G., Dal Molin, M., Prins, L. J., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 221-237; b) Marcelli, T., van Maarseveen, J. H., Hiemstra, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504; c) Siau, W.-Y., Wang, J., *Catal. Sci. Tech.* **2011**, *1*, 1298-1310; d) Selig, P., *Synthesis* **2013**, *45*, 703-718.
- [121] Zotova, N., Franzke, A., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101.
- [122] a) Kano, T., Tokuda, O., Takai, J., Maruoka, K., *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 210-215; b) Kano, T., Takai, J., Tokuda, O., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055-3057.
- [123] a) Kotsuki, H., Sasakura, N., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 1-31; b) Gryko, D., Walaszek, D., in *Stereoselective Organocatalysis*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**, pp. 81-127.
- [124] Willener, Y., Joly, K. M., Moody, C. J., Tucker, J. H. R., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1225-1233.
- [125] Zhou, Y., Shan, Z., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510-9512.
- [126] Peelen, T. J., Chi, Y., Gellman, S. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598-11599.
- [127] Clarke, M. L., Fuentes, J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930-933.
- [128] a) Wittkopp, A., Schreiner, P. R., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*; b) Schreiner, P. R., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*; c) Schreiner, P. R., Wittkopp, A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220.
- [129] Valero, G., Màster experimental en Química Orgànica, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2009**.
- [130] Reis, Ö., Eymur, S., Reisa, B., Demir, A. S., *Chem. Commun.* **2009**.
- [131] Companyó, X., Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2014**.
- [132] Companyó, X., Valero, G., Crovetto, L., Moyano, A., Rios, R., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564-6568.
- [133] El-Hamdouni, N., Companyó, X., Rios, R., Moyano, A., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1142-1148.
- [134] a) Córdova, A., Zou, W., Dziedzic, P., Ibrahim, I., Reyes, E., Xu, Y., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383-5397; b) Córdova, A., Zou, W., Ibrahim, I., Reyes, E., Engqvist, M., Liao, W.-W., *Chem. Commun.* **2005**, 3586-3588; c) Bassan, A., Zou, W., Reyes, E., Himo, F., Córdova, A., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7190-7194.
- [135] Ibrahim, I., Zou, W., Engqvist, M., Xu, Y., Córdova, A., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7024-7029.
- [136] Jiang, Z., Liang, Z., Wu, X., Lu, Y., *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803.
- [137] Wu, X., Jiang, Z., Shen, H.-M., Lu, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812-816.
- [138] Teo, Y.-C., Chua, G.-L., Ong, C.-Y., Poh, C.-Y., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4854-4856.
- [139] Hayashi, Y., Itoh, T., Nagae, N., Ohkubo, M., Ishikawa, H., *Synlett* **2008**, 1565-1570.
- [140] Xu, L.-W., Lu, Y., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 51-68.
- [141] Córdova, A., Ibrahim, I., Casas, J., Sundén, H., Engqvist, M., Reyes, E., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772-4784.
- [142] Burroughs, L., Vale, M. E., Gilks, J. A. R., Forintos, H., Hayes, C. J., Clarke, P. A., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4776-4778.
- [143] Markert, M., Scheffler, U., Mahrwald, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642-16643.
- [144] Golovanov, A. P., Hautbergue, G. M., Wilson, S. A., Lian, L.-Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8933-8939.
- [145] Shukla, D., Trout, B. L., *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 11831-11839.

- [146] a) Denmark, S. E., Stavenger, R. A., Wong, K.-T., Su, X., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982-4991; b) Kanemitsu, T., Umehara, A., Miyazaki, M., Nagata, K., Itoh, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 993-997; c) Yanagisawa, A., Matsumoto, Y., Asakawa, K., Yamamoto, H., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8331-8339; d) Mase, N., Nakai, Y., Ohara, N., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 734-735.
- [147] Zhang, H., Mitsumori, S., Utsumi, N., Imai, M., Garcia-Delgado, N., Mifsud, M., Albertshofer, K., Cheong, P. H.-Y., Houk, K. N., Tanaka, F., Barbas, I., Carlos F., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886.
- [148] De Cat, I., Gobbo, C., Van Averbeke, B., Lazzaroni, R., De Feyter, S., van Esch, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20942-20950.
- [149] a) Martínez-Castañeda, A. n., Poladura, B. n., Rodríguez-Solla, H., Concellón, C., del Amo, V., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032-3035; b) Martínez-Castañeda, Á., Poladura, B., Rodríguez-Solla, H., Concellón, C., del Amo, V., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5188-5190.
- [150] Martínez-Castañeda, Á., Rodríguez-Solla, H., Concellón, C., del Amo, V., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375-10381.
- [151] Yamada, S.-i., Shibasaki, M., Terashima, S., *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 377-380.
- [152] Patora-Komisarska, K., Benohoud, M., Ishikawa, H., Seebach, D., Hayashi, Y., *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719-745.
- [153] Seebach, D., Sun, X., Sparr, C., Ebert, M.-O., Schweizer, W. B., Beck, A. K., *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1064-1078.
- [154] Albrecht, Ł., Dickmeiss, G., Acosta, F. C., Rodríguez-Escrich, C., Davis, R. L., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543-2546.
- [155] Cao, C.-L., Ye, M.-C., Sun, X.-L., Tang, Y., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901-2904.
- [156] Wallén, E. A. A., Christiaans, J. A. M., Saario, S. M., Forsberg, M. M., Venäläinen, J. I., Paso, H. M., Männistö, P. T., Gynther, J., *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2199-2206.
- [157] Vesely, J., Rios, R., Córdova, A., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1137-1140.
- [158] Sánchez, D., Bastida, D., Burés, J., Isart, C., Pineda, O., Vilarrosa, J., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536-539.
- [159] a) Kondepudi, D. K., Nelson, G. W., *Phys. A* **1984**, *125*, 465-496; b) Kondepudi, D. K., Asakura, K., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 946-954.
- [160] a) Blackmond, D. G., *Chirality* **2009**, *21*, 359-362; b) Blackmond, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2648-2654; c) Blackmond, D. G., Matar, O. K., *J. Chem. Phys., B* **2008**, *112*, 5096-5104.
- [161] a) Plasson, R., *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9550-9552; b) Blackmond, D. G., *J. Chem. Phys., B* **2008**, *112*, 9553-9555.
- [162] Soai, K., Shibata, T., Morioka, H., Choji, K., *Nature* **1995**, *378*, 767-768.
- [163] Soai, K., Shibata, T., Sato, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1063-1073.
- [164] Singleton, D. A., Vo, L. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010-10011.
- [165] Soai, K., Sato, I., Shibata, T., Komiya, S., Hayashi, M., Matsueda, Y., Imamura, H., Hayase, T., Morioka, H., Tabira, H., Yamamoto, J., Kowata, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 185-188.
- [166] Tsogoeva, S. B., Mauksch, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 393-396.
- [167] Szlosek, M., Figadère, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1799-1801.
- [168] Mauksch, M., Wei, S., Martynova, I. M., Tsogoeva, S. B., *Chirality* **2007**, *19*, 816-825.
- [169] Mauksch, M., Wei, S., Freund, M., Zamfir, A., Tsogoeva, S. B., *Origins of Life and Evolution of Biospheres* **2010**, *40*, 79-91.
- [170] Plasson, R., Brandenburg, A., Jullien, L., Bersini, H., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 8073-8085.
- [171] Hosomi, A., Hayashida, H., Tominaga, Y., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3254-3256.
- [172] Batsanov, A. S., Georgiou, I., Girling, P. R., Pommier, L., Shen, H. C., Whiting, A., *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 470-479.
- [173] Alegret, C., Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2008**.

- [174] a) Ji, C., Peng, Y., Huang, C., Wang, N., Luo, Z., Jiang, Y., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 246, 136-139; b) Ji, C., Peng, Y., Huang, C., Wang, N., Jiang, Y., *Synlett* **2005**, 2005, 0986-0990.
- [175] a) Decker, P., in *Cosmochemical Evolution and the Origins of Life* (Eds.: J. Oró, S. L. Miller, C. Ponnampereuma, R. S. Young), Springer Netherlands, **1974**, pp. 211-218; b) Mauksch, M., Tsogoeva, S. B., in *Biomimetic Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, pp. 823-845.
- [176] Hoops, S., Sahle, S., Gauges, R., Lee, C., Pahle, J., Simus, N., Singhal, M., Xu, L., Mendes, P., Kummer, U., *Bioinformatics* **2006**, 22, 3067-3074.
- [177] Ostwald, W., *Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Physische Klasse* **1890**, 42, 189-191.
- [178] Soai, K., Niwa, S., Hori, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982-983.
- [179] Soai, K., Hayase, T., Takai, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 637-638.
- [180] Soai, K., Hayase, T., Shimada, C., Isobe, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 789-792.
- [181] Alberts, A. H., Wynberg, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7265-7266.
- [182] Heller, D. P., Goldberg, D. R., Wulff, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10551-10552.
- [183] Danda, H., Nishikawa, H., Otaka, K., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6740-6741.
- [184] Blackmond, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 48, 386-390.
- [185] Blackmond, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4302-4320.
- [186] Rosner, T., Le Bars, J., Pfaltz, A., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1848-1855.
- [187] Blackmond, D. G., McMillan, C. R., Ramdeehul, S., Schorm, A., Brown, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10103-10104.
- [188] Quaranta, M., Gehring, T., Odell, B., Brown, J. M., Blackmond, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15104-15107.
- [189] Amedjkouh, M., Brandberg, M., *Chem. Commun.* **2008**, 3043-3045.
- [190] Wang, X., Zhang, Y., Tan, H., Wang, Y., Han, P., Wang, D. Z., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2403-2406.
- [191] Held, F. E., Fingerhut, A., Tsogoeva, S. B., *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1663-1669.
- [192] Jin, D., Lee, J. H., Seo, M. L., Jaworski, J., Jung, J. H., *New J. Chem.* **2012**, 36, 1616-1620.
- [193] a) Kurokawa, M., Nakanishi, W., Ishikawa, T., *Heterocycles* **2007**, 71, 847-854; b) Ma, D., Zhang, Y., Yao, J., Wu, S., Tao, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12459-12467.
- [194] Bharti, S. K., Roy, R., *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2012**, 35, 5-26.
- [195] Hein, J. E., Burés, J., Lam, Y.-h., Hughes, M., Houk, K. N., Armstrong, A., Blackmond, D. G., *Org. Lett.* **2011**, 13, 5644-5647.
- [196] Córdova, A., Notz, W., Zhong, G., Betancort, J. M., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842-1843.
- [197] a) Kano, T., Song, S., Kubota, Y., Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1191-1194; b) Hahn, B. T., Fröhlich, R., Harms, K., Glorius, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9985-9988; c) Zhang, H., Mifsud, M., Tanaka, F., Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9630-9631; d) Mitsumori, S., Zhang, H., Ha-Yeon Cheong, P., Houk, K. N., Tanaka, F., Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1040-1041; e) Córdova, A., Barbas III, C. F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7749-7752.
- [198] Ramasastry, S. S. V., Zhang, H., Tanaka, F., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288-289.
- [199] Sparr, C., Schweizer, W. B., Senn, H. M., Gilmour, R., *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3111-3114.
- [200] Gaylord-chemical, <http://www.gaylordchemical.com/index.php?page=101b-dmso-physical-properties>, **2005**.
- [201] León, C. M., Màster Oficial en Química Orgànica, Universitat de Barcelona (Barcelona), **2014**.

- [202] Morita, K.-i., Suzuki, Z., Hirose, H., *Bull. Chem Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [203] Hillman, M. E. D., Baylis, A. B., *Vol. DE2155113* (Ed.: D. Patentmat), Germany, **1972**.
- [204] Hill, J. S., Isaacs, N. S., *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285-288.
- [205] Santos, L. S., Pavam, C. H., Almeida, W. P., Coelho, F., Eberlin, M. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333.
- [206] Yamada, Y. M. A., Ikegami, S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2165-2169.
- [207] Aggarwal, V. K., Emme, I., Fulford, S. Y., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.
- [208] Aggarwal, V. K., Fulford, S. Y., Lloyd-Jones, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706-1708.
- [209] a) Price, K. E., Broadwater, S. J., Walker, B. J., McQuade, D. T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980-3987; b) Price, K. E., Broadwater, S. J., Jung, H. M., McQuade, D. T., *Org. Lett.* **2004**, *7*, 147-150.
- [210] a) Amarante, G. W., Milagre, H. M. S., Vaz, B. G., Vilachã Ferreira, B. R., Eberlin, M. N., Coelho, F., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031-3037; b) Rodrigues, T. S., Silva, V. H. C., Lalli, P. M., de Oliveira, H. C. B., da Silva, W. A., Coelho, F., Eberlin, M. N., Neto, B. A. D., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239-5248.
- [211] Cantillo, D., Kappe, C. O., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615-8626.
- [212] Hyodo, K., Nakamura, S., Shibata, N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337-10341.
- [213] Masson, G., Housseman, C., Zhu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.
- [214] a) Basavaiah, D., Rao, A. J., Satyanarayana, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892; b) Basavaiah, D., Reddy, B. S., Badsara, S. S., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674; c) Wei, Y., Shi, M., *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690.
- [215] Luo, S., Zhang, B., He, J., Janczuk, A., Wang, P. G., Cheng, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7369-7371.
- [216] Gatri, R., El Gaïed, M. M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835-7836.
- [217] Gomes, J. C., Rodrigues Jr., M. T., Moyano, A., Coelho, F., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6861-6888.
- [218] Cava, M. P., Deana, A. A., Muth, K., Mitchell, M. J., *Org. Synth.* **1961**, *41*, 93-95.
- [219] Das, U., Doroudi, A., Inci Gul, H., Pati, H. N., Kawase, M., Sakagami, H., Chu, Q., Stables, J. P., Dimmock, J. R., *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2219-2224.
- [220] Gryko, D., Lipiński, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3864-3876.

*"You tell me it's the institution.
Well, you know,
you better free your mind instead"*

The Beatles, Revolution