



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Química

**REACCIONS D'ADDICIÓ DE FOSFINODIAZOALCANS I
FOSFINOCARBENS A DOBLES ENLLAÇOS C=C I C=O.
ESTUDI MECANÍSTIC I APLICACIONS SINTÈTIQUES**

Memòria presentada a l'Escola de Doctorat de la
Universitat Autònoma de Barcelona per optar
al grau de Doctora en Química (menció doctorat europeu)
per **Ona Illa Soler**.

Vist i plau,

Dra. Rosa M. Ortuño

Dr. Vicenç Branchadell

Bellaterra, abril de 2005.

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada en el Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció dels Professors Rosa M. Ortuño i Vicenç Branchadell. A ells els vull agrair molt sincerament la confiança que van dipositar en mi des del principi i els seus consells i recolzament durant tot aquest temps.

Agraeixo també a la Generalitat de Catalunya la beca rebuda per poder realitzar aquesta tesi doctoral.

També voldria agrair al Professor Antoine Baceiredo l'acolliment al seu grup de recerca a la Université Paul Sabatier de Toulouse. Les estades al seu grup, en total un xic més de tres mesos, han estat possibles gràcies a la col·laboració que mantenim, finançada a través de l'Acció Integrada ACI2001-35 i del projecte PICS 2004. El meu agraïment també al Dr. Heinz Gornitzka, cristal·lògraf del grup a la Université Paul Sabatier de Toulouse.

Voldria expressar a més el meu agraïment als Drs. I.E. Marko i D. Bourissou, que han realitzat un informe de la present tesi, per tal d'optar a la menció de doctorat europeu.

No vull deixar d'agrair també l'ajuda rebuda en un moment o altre per part del Miquel i el Teo al Servei de RMN, de tots els integrants del Servei d'Anàlisi Química i del Dr. Álvarez-Larena del Servei de Cristal·lografia.

Als companys de Química Física i molt especialment a tots els companys que en una època o altra hem coincidit al laboratori de Química Orgànica: moltes gràcies per haver pogut aprendre tant de tots i per haver passat tants bons moments plegats! Als que encara no heu acabat encara: molta sort i ànims!

No em puc oblidar tampoc dels amics del dinar de cada dia, aquest moment de desconexió no l'hauríem de perdre mai!

Finalment, voldria agrair al Noé i a la meva família, molt especialment als meus pares, el recolzament que m'han donat durant tot aquest temps.

A tots vosaltres: MOLTES GRÀCIES!

Les publicacions científiques ja realitzades de part dels resultats presentats en aquesta tesi doctoral han estat les següents:

* "A comparative study on the 1,3-dipolar cycloadditions of diazomethane and bis(diisopropylamino)phosphinodiazomethane to chiral electron-deficient olefins: reactivity and diastereoselectivity", O. Illa, E. Muray, D. Amsallem, A.G. Moglioni, H. Gornitzka, V. Branchadell, A. Baceiredo, R.M. Ortuño. *Tetrahedron: Assymetry* **2002**, *13*, 2593.

* "Reactions of a stable (phosphanyl)(silyl)carbene with aliphatic aldehydes: [2+1] versus [2+2] addition to carbonyl", O. Illa, H. Gornitzka, V. Branchadell, A. Baceiredo, G. Bertrand, R.M. Ortuño. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3147.

* "Stereoselective synthesis of phosphoranyl aryloxiranes through the addition of a nucleophilic stable carbene to aromatic aldehydes", O. Illa, H. Gornitzka, A. Baceiredo, G. Bertrand, V. Branchadell, R.M. Ortuño. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7707.

* "Theoretical and Experimental Investigation of the Basicity of Phosphino(silyl)-carbenes.", D. Martin, O. Illa, A. Baceiredo, G. Bertrand, R.M. Ortuño, V. Branchadell, en premsa en *J. Org. Chem.*

ÍNDEX

Abreviatures	19
Procediments experimentals i detalls computacionals	23
Introducció i objectius generals	29
Capítol 1: Estudi comparatiu de cicloaddicions 1,3-dipolars de diazoalcans a olefines quirals electrodeficients	33
1.1. <i>Introducció</i>	35
1.1.1. Precedents en l'estudi de l'addició de diazoalcans a olefines quirals.	38
1.1.1.1. Addicions de diazometà	38
1.1.1.2. Addicions de fosfinodiazoalcans	46
1.1.2. Fotòlisi de pirazolines per donar ciclopropans	49
1.1.3. Ciclopropanació catalítica	52
1.2. <i>Objectius</i>	52
1.3. <i>Resultats i discussió</i>	53
1.3.1. Reaccions de diazometà amb olefines quirals. Fotòlisi de les pirazolines.	53
1.3.1.1. Síntesi de les olefines derivades de la (S)-(-)-verbenona.	54
1.3.1.2. Reaccions de cicloaddició de diazometà a 14-Z i 14-E .	55
1.3.1.3. Fotòlisi de la Δ^1 -pirazolina.	59
1.3.1.4. Estudi teòric de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a olefines quirals derivades de la verbenona.	61
1.3.1.4.1. Conformacions de mínima energia dels substrats olefínics estudiats a nivell BPW91/6-31G*.	63
1.3.1.4.2. Recerca dels estats de transició de l'addició de diazometà als substrats olefínics, a nivell BPW91/6-31G*.	65
1.3.1.4.3. Recerca dels estats de transició de l'addició de diazometà als substrats olefínics, amb el mètode multicapa ONIOM.	70
1.3.2. Addicions de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà a olefines quirals.	76
1.3.2.1. Síntesi del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, 29 .	76
1.3.2.2. Síntesi del (4'R)-2',2'-dimetil-4'-[(E)-2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, 3 .	77

1.3.2.3. Síntesi de les 2-[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenilfenilsulfones, 5-Z/E .	78
1.3.2.4. Síntesi del bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, 12 .	79
1.3.2.5. Assaigs d'addició de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, 12 al (4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-4'-[2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, 3-E .	80
1.3.2.6. Addició de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, 12 a les 2-[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenil fenil sulfones, 5-Z/E .	81
1.3.2.7. Assaigs de cicloaddicions de bis(diisopropilamino)-fosfinodiazometà a olefines quirals per obtenir ciclopropans: catàlisi de Cu (I) i irradiacions fotoquímiques.	85
1.3.2.7.1. Síntesi dels (4' <i>S</i>)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoats de metil, 1-Z/E .	85
1.3.2.7.2. Assaigs de ciclopropanació de l'olefina 1 amb el fosfinodiazocà 12 i catàlisi de Cu.	86
1.3.2.7.3. Assaigs de ciclopropanació de l'olefina 1 amb el fosfinodiazocà 12 mitjançant fotòlisi	88
1.3.3. Comparació de la reactivitat i la selectivitat de la cicloaddició de diazometà i de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà a olefines quirals derivades de la verbenona i del D-gliceraldehid.	89
1.4. <i>Elucidació estructural</i>	94
1.4.1. Elucidació estructural de la Δ^2 -pirazolina 33 .	94
1.5. <i>Resum i conclusions</i>	99
1.6. <i>Descripció experimental</i>	101
1.6.1. Síntesi de les olefines derivades de la verbenona	101
1.6.1.1. Síntesi de l'àcid (1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxílic, 15 .	101
1.6.1.2. Síntesi de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluensulfonamida (Diazald®)	102
1.6.1.3. Preparació de diazometà.	103
1.6.1.4. Síntesi de (1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxilat de metil, 16 .	105
1.6.1.5. Síntesi de <i>p</i> -toluensulfonat de piridini (PPTS).	106
1.6.1.6. Síntesi de (1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilat de metil, 17 .	106
1.6.1.7. Síntesi de [(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutil]metanol, 18 .	107

1.6.1.8. Síntesi de (1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehid, 19 .	108
1.6.1.9. Síntesi de (1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil, 14-Z i 14-E .	109
1.6.2. Síntesi de les olefines derivades del D-gliceraldehid.	112
1.6.2.1. Síntesi de 1,2:5,6-bis- <i>O</i> -isopropiliden-D-manitol i de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-gliceraldehid, 29 .	112
1.6.2.2. Síntesi de (4' <i>S</i>)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, 1-Z i 1-E .	114
1.6.2.3. Síntesi de (4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-4'-[2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, 3-E .	116
1.6.2.4. Síntesi del feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil i del (fenilsulfonyl)-metanofosfonat de dimetil.	118
1.6.2.5. Síntesi de les 2-[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenil fenil sulfones, 5-Z i 5-E .	120
1.6.3. Síntesi de productes derivats de l'addició de diazometà a olefines derivades de la verbenona.	122
1.6.3.1. Síntesi de (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, 20 .	122
1.6.3.2. Síntesi de (3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, 21 .	123
1.6.3.3. Síntesi de (4 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1H-pirazolina, 22 .	124
1.6.3.4. Síntesi de (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]ciclopropancarboxilat de metil, 23 .	125
1.6.3.5. Síntesi de (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-2-[3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil]-ciclopropancarboxilat de metil, 25 .	126
1.6.3.6. Síntesi de (1' <i>R</i> , 3' <i>R</i>)-3-[3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil]-2-propenoat de metil, 26-E .	127
1.6.4. Reaccions d'addició d'un fosfinodiazocalcà a olefines derivades del D-gliceraldehid.	128
1.6.4.1. Síntesi de bis(diisopropilamino)clorofosfina, 30 .	128
1.6.4.2. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)-diazometà, 32 .	129
1.6.4.3. Metanòlisi del producte 32 . Síntesi del	

[bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà, 12 .	130
1.6.4.4. Síntesi de (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-[bis(diisopropilamino)tioxofosforanil]-4-[2',2'-dimetil-4' <i>S</i>)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-(fenilsulfonyl)-1 <i>H</i> -pirazolina, 33 .	131
Capítol 2: Addició del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè a carbonils	133
2.1. <i>Introducció</i>	135
2.1.1. Precedents bibliogràfics en l'estudi de les addicions de carbens a carbonils d'aldehid.	139
2.1.2. Precedents sobre les reaccions d'addició a aldehids per sintetitzar epòxids. Importància dels productes resultants.	140
2.2. <i>Objectius</i>	144
2.3. <i>Resultats i discussió</i>	145
2.3.1. Addicions del carbè 9 a aldehids	145
2.3.1.1. Addicions del carbè 9 a aldehids aromàtics: síntesi d'epòxids aromàtics altament funcionalitzats.	145
2.3.1.1.1. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)-carbè, 9 .	146
2.3.1.1.2. Addició del carbè 9 a benzaldehid.	146
2.3.1.1.3. Addició del carbè 9 a altres aldehids aromàtics.	148
2.3.1.1.4. Estudi teòric de l'efecte dels substituents en la reacció entre el carbè 9 i aldehids aromàtics.	152
2.3.1.2. Addicions del carbè 9 a aldehids heteroaromàtics: síntesi d'epòxids heteroaromàtics altament funcionalitzats.	157
2.3.1.3. Addicions del carbè 9 a aldehids alifàtics: síntesi d'epòxids i olefines alifàtics altament funcionalitzats.	159
2.3.1.4. Addicions del carbè 9 a aldehids quirals.	166
2.3.1.4.1. Addició del carbè 9 a un aldehid derivat de la verbenona.	166
2.3.1.4.2. Addició del carbè 9 a un aldehid derivat del D-gliceraldehid.	167
2.3.1.4.3. Addició del carbè 9 a l'helicina metilada 63 .	170
2.3.2. Intents d'oxidació de la fosfina amb òxids i peròxids	171
2.3.2.1. Introducció	171
2.3.2.2. Síntesi del bis(trimetilsilil)peròxid 64 .	173
2.3.2.3. Oxidacions de les fosfines dels epòxids resultants de les	

addicions de 9 a carbonils d'aldehyd amb bis(trimetilsilil)peròxid 64 .	174
2.3.2.4. Síntesi del difenilselenòxid, 73 .	177
2.3.2.5. Assaig d'oxidació de la fosfina de l'epòxid obtingut en la reacció del carbè 9 amb benzaldehyd utilitzant difenilselenòxid.	177
2.3.3. Addició del carbè 9 a acetiltrimetilsilà. Reactivitat del carbè 9 com a base.	180
2.4. <i>Elucidació estructural</i>	183
2.4.1. Elucidació estructural de l'epòxid 35 .	183
2.4.2. Elucidació estructural de l'epòxid 43 .	189
2.4.3. Elucidació estructural de l'epòxid 49 .	192
2.4.4. Elucidació estructural de l'epòxid 52 .	194
2.4.5. Elucidació estructural de l'olefina 53 .	198
2.4.5. Elucidació estructural de l'olefina 67 .	200
2.5. <i>Resum i conclusions</i>	203
2.6. <i>Descripció experimental</i>	204
2.6.1. Síntesi del carbè 9	204
2.6.1.1. Fotòlisi del producte 32 . Síntesi del [bis(diisopropilamino)-fosfino] (trimetilsilil)carbè, 9 .	204
2.6.2. Reaccions d'addició del carbè 9 a aldehyds aromàtics.	205
2.6.2.1. Síntesi de la (2RS/3RS)-3-fenil-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 34 .	205
2.6.2.2. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(4'-fluorofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 35 .	206
2.6.2.3. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(4'-clorofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 36 .	208
2.6.2.4. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(4'-bromofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 37 .	209
2.6.2.5. Síntesi de la (2RS,3R,S)-3-(4'-acetilfenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 38 .	210
2.6.2.6. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(4'-nitrofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 39 .	211
2.6.2.7. Síntesi de la (2RS,3R,S)-3-4'-(trifluorometil)fenil-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 40 .	212
2.6.2.8. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(4'-metilfenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 41 .	213

2.6.2.9. Síntesi de la (2RS/3RS)-3-(4'-metoxifenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropil tiofosfondiamida, 42 .	214
2.6.2.10. Síntesi de (2RS/3RS)-3-fenil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 43 .	215
2.6.3. Reaccions d'addició del carbè 9 a aldehids heteroaromàtics	216
2.6.3.1. Síntesi de la (2RS/3RS)-3-(2-tienil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 45 .	216
2.6.3.2. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(3-tienil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 46 .	218
2.6.3.3. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(2-furil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 47 .	219
2.6.3.4. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(3-furil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 48 .	220
2.6.3.5. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(2-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 49 .	221
2.6.3.6. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(3-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 50 .	222
2.6.3.7. Síntesi de la (2RS/3RS)-3-(4-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 51 .	223
2.6.4. Reaccions d'addició del carbè 9 a aldehids alifàtics	224
2.6.4.1. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-metil-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida 52 i de la (<i>E</i>)-1-trimetilsilil-1-propenil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropilfosfondiamida 53 .	224
2.6.4.2. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-isopropil-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida 54 i de la (<i>E</i>)-3-metil-1-trimetilsilil-1-butenil <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropilfosfondiamida 55 .	226
2.6.4.3. Síntesi de la (2RS/3RS)-3-propil-2-trimetilsilil-2-oxiranil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida 56 i de la (<i>E</i>)-1-trimetilsilil-1-pentenil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropilfosfondiamida 57 .	228
2.6.5. Reaccions d'addició del carbè 9 a aldehids quirals	230
2.6.5.1. Síntesi de la (2S,3S)-3-[(1' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-trimetilsililoxiran-2-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropiltiofosfondiamida, 58 i de la (<i>E</i>)-2-[(1' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-trimetilsilil-1-etenil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrakisopropilfosfondiamida, 59 .	230

2.6.5.2. Síntesi de la 3-[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-2-trimetilsililoxiran-2-il- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropiltiofosfondiamida, 60 i de la (<i>E</i>)-2-[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-trimetilsilil-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 61 .	232
2.6.5.3. Síntesi de l'helicina metil.lada, 63 .	234
2.6.6. Reaccions d'estabilització de les fosfines amb òxids i peròxids	236
2.6.6.1. Síntesi del bis(trimetilsilil)peròxid, 64 .	236
2.6.6.2. Síntesi del difenilselenòxid, 73 .	237
2.6.6.3. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-fenil-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 65 .	238
2.6.6.4. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-(4'-metoxifenil)-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 66 .	240
2.6.6.5. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-(4'-nitrofenil)-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 67 .	241
2.6.6.6. Síntesi de la (<i>E</i>)-1-propenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 68 .	242
2.6.6.7. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-(2-tienil)-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 69 .	243
2.6.6.8. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-(3-tienil)-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 70 .	244
2.6.6.9. Síntesi de la (2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i>)-3-(2-piridil)-2-trimetilsililoxiran-2-il- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 71 .	245
2.6.6.10. Síntesi de la (<i>E</i>)-2-(3-piridil)-1-etenil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 72 .	246
2.6.7. Reactivitat del carbè 9 com a base	247
2.6.7.1. Síntesi de la <i>N</i> 2-(1-(diisopropilamino)-1-(trimetilsililmetil)-1-[1-trimetilsililvinil]oxifosforanil)- <i>N</i> 2-isopropil-2-propanamina 74 i de la 1,2-di(trimetilsilil)al·lil- <i>N,N,N,N'</i> -tetraisopropilfosfondiamida, 75 .	247
Capítol 3: Estudi teòric de les reaccions d'addició del carbè 9 a aldehids	249
3.1. <i>Introducció</i>	251
3.2. <i>Objectius</i>	251
3.3. <i>Resultats i discussió</i>	251
3.3.1. Estudi de les reaccions del carbè model 44 amb acetaldehid a nivell B3LYP/6-31G*	252

3.3.2. Estudi de les reaccions del carbè model 44 amb benzaldehyd a nivell B3LYP/6-31G*	258
3.3.3. Estudi de les reaccions del carbè 9 amb acetaldehyd i benzaldehyd a nivell ONIOM(B3LYP/6-31G*:AM1)	259
3.3.4. Estudi de les reaccions del carbè 9 a nivell B3LYP/6-31G*.	263
3.3.5. Estudi de les reaccions del carbè model 44 amb altres funcionals.	266
3.3.6. Estudi de les reaccions del carbè model 44 a nivell OPBE/6-31G* en heptà	271
3.3.7. Estudi de les reaccions del carbè model 76 a nivell OPBE/6-31G* en fase gas i en dissolvent.	273
3.3.8. Estudi de le reaccions del carbè 9 a nivell OPBE/6-31G*	279
3.4. <i>Resum i conclusions</i>	282
Capítol 4: Síntesi i reactivitat de nous fosfinosilildiazocompostos quirals	285
4.1. <i>Introducció</i>	287
4.2. <i>Objectius</i>	290
4.3. <i>Resultats i discussió</i>	291
4.3.1. Reaccions d'addició del carbè 84 a aldehids	291
4.3.1.1. Síntesi del carbè 84	291
4.3.1.2. Addició del carbè 84 a benzaldehyd	294
4.3.2. Síntesi d'un nou diazocompost quiral, 94	295
4.3.2.1. Intents de síntesi del diazocompost quiral 89 .	295
4.3.2.2. Síntesi del diazocompost quiral 94	297
4.3.3. Síntesi d'un nou diazocompost quiral, 90 , partint d'una diamina cíclica. Estudi de la seva reactivitat i de la del carbè relacionat 100 .	298
4.3.3.1 Síntesi del diazocompost quiral 99	299
4.3.3.2. Fotòlisi del fosfino(trimetilsilil)diazocompost quiral 99 : carbè 100 .	300
4.3.3.3. Reaccions del carbè 100 amb aldehids	301
4.3.3.4. Reaccions del carbè 100 amb olefines	303
4.3.3.5. Altres consideracions	304
4.4. <i>Elucidació estructural</i>	305
4.4.1. Elucidació estructural del cumulè 101	305
4.5. <i>Resum i conclusions</i>	311
4.6. <i>Descripció experimental</i>	312

4.6.1. Síntesi del carbè 84	312
4.6.1.1. Síntesi de la <i>N</i> -(<i>tert</i> -butil)- <i>N</i> -[1-fenilmetiliden]amina, 86 .	312
4.6.1.2. Síntesi de les <i>N</i> 1, <i>N</i> 2-di(<i>tert</i> -butil)-1,2-difenil-1,2-etandiamines, 87 .	313
4.6.1.3. Resolució de la mescla racèmica de les diamines 86 .	315
4.6.1.4. Síntesi del (<i>4R</i> *, <i>5R</i> *)-1,3-di(<i>tert</i> -butil)-2-cloro-4,5-difenil-1,3,2-diazafosfole, 88 .	317
4.6.1.5. Síntesi del (<i>4R</i> *, <i>5R</i> *)-1,3-di(<i>tert</i> -butil)-2-[diazotrimetilsilil]metil-4,5-difenil-1,3,2-diazafosfole, 83 .	318
4.6.1.6. Síntesi del carbè 84 .	320
4.6.2. Síntesi del diazocompost 94	321
4.6.2.1. Síntesi de la <i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]amina, 90 .	321
4.6.2.2. Síntesi de la (<i>N</i> -isopropil- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]amino)-diclorofosfina, 92 .	322
4.6.2.3. Síntesi de la (<i>N</i> -diisopropilamino)(<i>N'</i> -isopropil- <i>N'</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]amino)clorofosfina, 93 .	323
4.6.2.4. Síntesi de [diazotrimetilsilil]metil- <i>N,N,N'</i> -triisopropil- <i>N'</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]fosfondiamida, 94 .	324
4.6.3. Síntesi de productes derivats del (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-diaminociclohexà.	325
4.6.3.1. Síntesi del <i>N,N'</i> -ditrimetilsilil-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)ciclohexan-1,2-diamina, 95	325
4.6.3.2. Síntesi de la <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]ciclohexil-2,2-dimetil-propanamida, 97 .	326
4.6.3.3. Síntesi de <i>N,N'</i> -dineopentil-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-ciclohexan-1,2-diamina, 96 .	327
4.6.3.4. Síntesi de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-cloro-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2-benzodiazafosfole, 98 .	328
4.6.3.5. Síntesi del (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-[diazotrimetilsilil]metil-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2-benzodiazafosfole, 99 .	329
4.6.3.6. Síntesi de (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(2'- <i>tert</i> -butilimino-1'-trimetilsililetén-1'-il)-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2- λ^5 -benzodiazafosfol-2-tiona, 101 .	330
4.6.3.7. Síntesi de les (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(2'-fenil-1'-trimetilsilil-eten-1'-il)-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2- λ^5 -benzodiazafosfol-2-ones, 102-Z i 102-E .	332
4.6.3.8. Síntesi de la (3 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-[(<i>E</i>)-3'-metil-1'-trimetilsililbutén-1'-il]-	

1,3-dineopentilperhidro-1,3,2- λ^5 -benzodiazafosfol-2-ona, 103-E .	334
4.6.3.9. Síntesi de la (3aR,7aR)-2-(2'-metoxicarbonil-1'-trimetilsilil-cicloprop-1'-il)-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2- λ^5 -benzodiazafosfol-2-ona, 104 .	335
4.6.3.10. Síntesi de la (3aR,7aR)-2-[(trimetilsilil)metil]-1,3-dineopentilperhidro-1,3,2- λ^5 -benzodiazafosfol-2-ona, 105 .	336
Capítol 5: Síntesi i reactivitat del	
[bis(dimetilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà	337
5.1. <i>Introducció</i>	339
5.2. <i>Objectius</i>	344
5.3. <i>Resultats i discussió</i>	344
5.3.1. Estudi del comportament del diazocompost 106 enfront d'aldehids	344
5.3.1.1. Síntesi del [bis(dimetilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà, 106 .	344
5.3.1.2. Estudi del comportament del diazocompost 106 enfront d'altres aldehids.	345
5.3.1.2.1. Reacció de 106 amb benzaldehid.	345
5.3.1.2.2. Reacció de 106 amb benzaldehid deuterat.	348
5.3.1.2.3. Reacció de 106 amb benzaldehid i CS ₂ .	350
5.3.1.2.4. Reacció de 106 amb benzaldehid en presència de <i>tert</i> -butilisonitril.	351
5.3.1.2.5. Reacció de 106 amb 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, 29 .	354
5.3.2. Reactivitat del diazocompost 106 enfront d'altres compostos carbonílics.	355
5.3.2.1. Reactivitat de 106 enfront d'acetiltrimetilsilà.	356
5.3.2.2. Reactivitat de 106 enfront de <i>N,N</i> -dimetilacrilamida.	356
5.3.3. Importància del nou mètode sintètic i dels productes proporcionats.	357
5.3.3.1. α -Hidroxifosfondiamides.	358
5.3.3.2. Derivats acetilènics.	359
5.4. <i>Elucidació estructural</i>	361
5.4.1. Elucidació estructural de la fosfondiamida 110 .	361
5.4.2. Elucidació estructural de l'ílur 117 .	364
5.4.3. Elucidació estructural de l'heterocicle 119 .	367

5.5. <i>Resum i conclusions</i>	375
5.6. <i>Descripció experimental</i>	376
5.6.1. Síntesi del diazocompost 106	376
5.6.1.1. Síntesi de la bis(dimetilamino)clorofosfina, 108 .	376
5.6.1.2. Síntesi de L [bis(dimetilamino)fosfino](trimetilsilil)- diazometà, 106 .	377
5.6.2. Reaccions del diazocompost 106 amb aldehids.	378
5.6.2.1. Síntesi de la α -trimetilsililoxibenzil- <i>N,N,N,N'</i> - tetrametilfosfondiamida, 109 i del fenilacetilè, 113 .	378
5.6.2.2. Síntesi de la α -hidroxibenzil- <i>N,N,N,N'</i> - tetrametilfosfondiamida, 110 .	380
5.6.2.3. Síntesi de la α -D- α -trimetilsililoxibenzil- <i>N,N,N,N'</i> - tetrametilfosfondiamida, 114 i del fenil-2-D-acetilè, 115 .	381
5.6.2.4. Síntesi de la α -D- α -hidroxibenzil- <i>N,N,N,N'</i> - tetrametilfosfondiamida, 116 .	383
5.6.2.5. Síntesi de la 4-(1,1-bis(dimetilamino)-1- α -trimetilsililoxi- benzil- λ^5 -fosfaniliden)-4,5-dihidro-1,2,3-tiadiazol-5-tiona, 117 .	384
5.6.2.6. Síntesi de la fosfondiamida 109 i del 5-fenil-4-trimetilsilil- 4-(<i>N,N,N,N'</i> -tetrametilaminotiofosforil)-4,5-dihidro- 1,2,3-oxadiazole, 119 .	385
5.6.2.7. Síntesi de la α -[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]- α - trimetilsililoximetil- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametilfosfondiamida, 120 i del (4 <i>S</i>)-4-(1-etinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolà, 121 .	386
5.6.2.8. Síntesi de la α -[(4' <i>R</i>)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]- α - hidroximetil- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametilfosfondiamida, 122 .	388
5.6.2.9. Síntesi de la (2 <i>R</i>)-1,2,3-trihidroxipropil- <i>N,N,N,N'</i> - tetrametilfosfondiamida, 123 .	389
Conclusions generals	391
Annex: Dades cristal·logràfiques	395

ABREVIATURES

**PROCEDIMENTS EXPERIMENTALS I DETALLS
COMPUTACIONALS**

Abreviatures

AcOEt	Acetat d'etil
ADF	Amsterdam Density Functional
AM1	Austin Method 1
ATR	Attenuated Total Reflectance
B3LYP	Funcional de bescanvi de Becke 3 i correlació de Lee, Yang i Parr
BPW91	Funcional de bescanvi de Becke i correlació de Perdew i Wang del 91.
CASSCF	Complete Active Space Self-Consistent Field
Cbz	Carbamat de benzil
cc-pVTZ	Correlation consistent polarized valence triple-zeta
CCSD(T)	Coupled Cluster amb simples i dobles excitacions i estimació de les triples
CG	Cromatografia de gasos.
COSY	Correlated Spectroscopy
CPCM	Conductor-like PCM
DABCO	1,4-diazabicyclo-[2,2,2]octà
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Teoria del Funcional de la Densitat
DMAP	Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietà
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
e.d.	excés diastereomèric
e.e.	excés enantiomèric
ELF	Electron Localization Function
EM	Espectroscòpia de masses
ESI-MS	Electrospray Ionization – Mass Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IE	Impacte Electrònic
IR	Espectroscòpia d'infraroig
MINDO	Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap

Abreviatures

MMFF	Merck Molecular Force Field
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
MP	Møller-Plesset
nOe	nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ONIOM	Our own n-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics.
OPBE	Funcional de bescanvi optimitzat de Handy i de correlació de Perdew, Burke i Ernzerhof.
OPTX	Funcional de bescanvi de Handy
OTf	Triflat
PCM	Polarizable Continuum Model
ppm	parts per milió
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
rdt.	rendiment
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
RX	Raigs X
T.a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
THF	Tetrahidrofurà
TZP	Triple zeta amb funcions de polarització
UV	Espectroscòpia d'ultraviolat-visible

**CONSIDERACIONS GENERALS SOBRE ELS PROCEDIMENTS
EXPERIMENTALS**

Espectroscòpia i espectrometria:

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) han estat enregistrats al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'ha emprat un aparell Bruker, Model AC250 per registrar els espectres de ^1H en 250 MHz, de ^{13}C de 62.5 MHz, de ^{19}F de 235.2 MHz i de ^{31}P de 102.2 MHz. Els desplaçaments químics es donen en ppm. Pels espectres de ^{31}P -RMN s'utilitza com a referència externa una solució 1 M d'àcid fosfòric en aigua i pels de ^{19}F s'utilitza com a referència externa un estàndard de trifluorometilbenzè. Pel espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN s'utilitza el propi dissolvent com a referència interna:

CDCl_3	$\delta=7.24$ i 77.00 per ^1H i ^{13}C respectivament
Acetona- d_6	$\delta=2.04$ i 29.80 per ^1H i ^{13}C respectivament
Metanol- d_4	$\delta=3.39$ i 48.90 per ^1H i ^{13}C respectivament
C_6D_6	$\delta= 7.15$ i 128.62 per ^1H i ^{13}C respectivament

Les abreviatures emprades per designar la multiplicitat dels senyals han estat:

s	singlet
s.a.	singlet ample
d	doblet
dd	doble doblet
ddd	doble doble doblet
t	triplet
m	multiplet
q	quadruplet

Els espectres d'infraroig (IR), tant en KBr com en film, s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre IR, model NICOLET 5ZDX, amb transformada de Fourier. Els espectres d'IR realitzats directament dels sòlids s'han realitzat amb un espectrofotòmetre d'IR amb ATR equipat amb diamant i d'una sola reflexió. Les bandes observades es donen en unitats de cm^{-1} .

Els espectres d'ultraviolat-visible (UV) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre Hewlett-Packard 8452A amb detector de díodes.

Els espectres de masses han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona. Els registres s'han realitzat mitjançant la tècnica ESI-MS en un aparell ESQUIRE-3000 de la marca BRUKER. En tots els casos s'ha utilitzat dissolvent pur, sense cap additiu, i generalment ha estat metanol o acetonitril. Els registres s'han realitzat en mode positiu.

Les masses d'alta resolució per impacte electrònic a 70 eV han estat realitzats a la Universidad de Córdoba.

Les anàlisis de difracció de Raigs X han estat realitzades al Servei de Difracció de Raigs X de la Université Paul Sabatier de Toulouse amb un difractòmetre de tipus Bruker-XS CCD 1000 i utilitzant la radiació MoK α ($\lambda=0.71073$ Å). Les estructures es van resoldre amb mètodes directes (SHELXS-97)¹ i tots els àtoms diferents d'hidrogen es van refinar anisotròpicament utilitzant el mètode de mínims quadrats sobre F².² La difracció de Raigs X corresponent a l'estructura **58** s'ha realitzat al Servei de Difracció de Raigs X de la Universitat Autònoma de Barcelona amb un difractòmetre de tipus Enraf Nonius CAD4 ζ , utilitzant-se també la radiació MoK α .

Cromatografia

Les cromatografies de capa fina (TLC) s'han realitzat sobre cromatofolis de gel de sílice Baker® IB2-F. Els reveladors emprats han estat:

- irradiació amb una làmpada de UV utilitzant una longitud d'ona de 254 nm.
- pulverització del cromatofoli amb una solució aquosa bàsica de KMnO₄.

¹ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **1990**, A46, 467-473.

² SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, G. M. Sheldrick, University of Göttingen **1997**.

Les cromatografies en columna a pressió s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària o bé gel de sílice neutra de 240-400 mesh (pH= 6.7-7.3)

Les cromatografies de gasos s'han realitzat en un aparell Hewlett-Packard, model 6890A, equipat amb una columna capil·lar entrecreuada de dimetil-silicona de 12 m x 0.2 mm x 0.33 µm.

Anàlisi elementals:

Les anàlisi elementals s'han realitzat al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Altres utilitatges de laboratori:

Les mesures de la rotació òptica específica s'han realitzat en un polarímetre Propol Automatisches, model Dr. Kermchen, utilitzant-se una cubeta de 0.5 cm de longitud

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher i no han estat corregits.

Les microdestil·lacions han estat realitzades en un microdestil·lador de boles giratòries Buchi, model KRV65/30.

Reaccions fotoquímiques:

Les reaccions fotoquímiques del capítol 1 d'aquesta tesi doctoral s'han dut a terme en un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de vidre de Pyrex. La irradiació ha estat realitzada en tots els casos amb una làmpada de Hg de 125 W de mitja pressió. Per la camisa de refrigeració s'ha fet circular un corrent d'etanol refredat a -35 °C mitjançant un bany recirculant de la marca Haake, i s'ha refrigerat tot el sistema amb un bany extern a -65 °C mitjançant una sonda de la marca Haake.

La resta de reaccions fotoquímiques d'aquesta tesi doctoral s'han realitzat submergint un tub de RMN o bé un Schlenk en un bany d'etanol refredat a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ mitjançant una sonda de la marca Haake i posant al costat la làmpada de Hg de 125 W de mitja pressió dins d'una camisa de refrigeració de vidre Pyrex. Les irradiacions realitzades a Toulouse s'han realitzat submergint un tub de RMN o bé un Schlenk en un bany d'etanol refredat a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ i irradiant amb uns fluorescents externs de $\lambda=312\text{ nm}$. En els casos que va ser necessari es va utilitzar un tub de RMN de quars i es va canviar la làmpada per una de $\lambda=250\text{ nm}$.

DETALLS COMPUTACIONALS

Totes les geometries dels estudis que es presenten en aquesta tesi doctoral es van optimitzar sense cap tipus de restricció. Els punts estacionaris es van caracteritzar com a mínims o com estats de transició en base al càlcul de les freqüències vibracionals harmòniques. Pels mínims energètics totes les freqüències són reals, mentre que pels estats de transició n'hi ha una, i només una, que és imaginària.

Els programes utilitzats han estat el Gaussian 98,³ el Gaussian 03,⁴ i l'ADF.⁵

Els funcionals de la densitat emprats han estat els següents:

³ M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.Ciolowski, J.V. Ortiz, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople, Gaussian 98, Revisió A.5; Gaussian, Inc.: Pittsburgh. PA, **1998**.

⁴ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

⁵ (a) ADF 2.3, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam. (b) E.J. Baerends, D.E. Ellis, P. Ros, *Chem. Phys.*, **1973**, 2, 41. (c) G. Velde, E.J. Baerends, *J. Comput. Phys.*, **1992**, 99, 84.

- BPW91: el funcional de bescanvi de Becke⁶ i el de correlació de Perdew i Wang⁷

- B3LYP: el funcional híbrid de bescanvi de Becke⁸ i el funcional de correlació de Lee, Yang i Parr⁹

- BB1K¹⁰: el funcional híbrid de bescanvi de Becke¹ i el de correlació de Becke⁹⁵.¹¹ La contribució de bescanvi exacte ha estat parametritzada per reproduir barreres d'energia potencial d'una sèrie de reaccions de transferència d'hidrogen.¹⁰

-OLYP: el funcional de bescanvi OPTX de Handy i Cohen¹² i el de correlació de Lee, Yang i Parr.

-O3LYP¹³: un funcional híbrid de tres paràmetres que usa el funcional de bescanvi OPTX i el de correlació de Lee, Yang i Parr.

-OPBE: el funcional de bescanvi OPTX de Handy i Cohen i el de correlació de Perdew, Burke i Ernzerhof¹⁴

En alguns casos s'ha utilitzat el mètode multicapa ONIOM (our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics).¹⁵ A les particions tractades a nivell baix s'ha usat el mètode semiempíric AM1¹⁶ i el camp de forces DREIDING,¹⁷ entre d'altres.

Alguns dels resultats obtinguts amb els mètodes DFT han estat contrastats amb els obtinguts amb la utilització dels següents mètodes *ab initio* convencionals:

⁶ A.D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098.

⁷ (a) Y. Wang, J.P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1991**, 44, 13298. (b) J.P. Perdew, J.A. Cheavary, S., H. Vosko, K.A. Jackson, M.R. Pederson, D.J. Sing, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*, **1992**, 46, 6671.

⁸ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372.

⁹ C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. A*, **1988**, 37, 785.

¹⁰ Y. Zhao, B.J. Lynch, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 2715.

¹¹ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1996**, 104, 1040.

¹² N.C. Handy, A.J. Cohen, *Mol. Phys.*, **2001**, 99, 403.

¹³ W.-M. Hoe, A.J. Cohen, N.C. Handy, *Chem. Phys. Lett.*, **2001**, 341, 319.

¹⁴ J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **1997**, 78, 1396.

¹⁵ (a) F. Maseras and K. Morokuma, *J. Comp. Chem.*, **1995**, 16, 1170. (b) M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 19357.

¹⁶ M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902.

¹⁷ S.L. Mayo; B.D. Olafson; W.A. Goddard III, *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, 8897.

- CCSD(T):¹⁸ Mètode *Coupled Cluster* amb simples i dobles excitacions i estimació pertorbacional de les triples.

- CBS-QB3¹⁹: Mètode Complete Basis Set que combina càlculs CCSD(T) amb una base petita, càlculs MP4SDQ i MP2 amb una base més gran i que inclou una extrapolació a base completa a nivell MP2.

Les bases emprades han estat les següents:

- la 6-31G*,²⁰ que inclou funcions de polarització de tipus d sobre C, N i O.

- la TZP, d'orbitals de Slater triple- ζ amb funcions de polarització d pels àtoms de C, N i O i funcions p per l'àtom d'H.²¹

- la cc-pVTZ,²² Dunning's correlation consistent basis set, que inclou funcions de polarització de tipus d sobre H, i de tipus d i f sobre C, N, O, Si i P.

- la aug-cc-pVTZ, que és la mateixa que la anterior però que a més inclou funcions difoses.

Les estimacions de l'error de superposició de base s'han realitzat utilitzant el mètode de Counterpoise.²³

Les optimitzacions, els càlculs de freqüències i els càlculs puntuals en dissolvent s'han portat a terme amb el mètode CPCM.²⁴

Les recerques conformacionals s'han realitzat amb el programa de modelització molecular MACROMODEL,²⁵ emprant el camp de forces MMFF.²⁶

¹⁸ K. Raghavachari, G.W. Trucks, J.A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett*, **1989**, 157, 479.

¹⁹ (a) J. A. Montgomery Jr, M. J. Frisch, J. W. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 2822. (b) J. A. Montgomery Jr., M. J. Frisch, J. W. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **2000**, 112, 6532.

²⁰ W. J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York: **1986**.

²¹ P. Vernooijs, G.J. Snijders, E.J. Baerends, *Slater Type Basis Functions for the Whole Periodic System*; Internal Report, Freie Universiteit Amsterdam, The Netherlands, **1981**.

²² R.A. Kendall, T.H. Dunning Jr., R.J. Harrison, *J. Chem. Phys.*, 1992, 96, 6796.

²³ S F Boys, F Bernardi, *Mol. Phys*, **1970**, 19, 553.

²⁴ (a) V. Barone and M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 1995. (b) M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, *J. Comput. Chem*, **2003**, 24, 669.

²⁵ F. Mohamadi, N.G.J. Richards, W.C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W.C. Still, *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 440.

²⁶ T.A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 490.

INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS GENERALS

En aquesta tesi doctoral s'han estudiat reaccions d'addició de fosfinodiazocalcans i fosfinocarbens, amb l'objectiu general d'explorar la seva reactivitat enfront d'olefines i aldehids. La versió asimètrica d'aquestes reaccions també ha estat considerada, tant pel que fa a la utilització de substrats com de reactius quirals. Els resultats d'aquests estudis s'han utilitzat per posar a punt mètodes sintètics per preparar diferents tipus de productes.

En el capítol primer es presenta un estudi comparatiu de la reactivitat i la selectivitat, respecte diazometà, de les cicloaddicions 1,3-dipolars de fosfinodiazocalcans a olefines quirals electrodeficients.

El capítol segon es dedica a l'estudi de l'addició de [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9**, a carbonils d'aldehids aromàtics, heteroaromàtics i alifàtics. S'ha posat a punt la síntesi estereoselectiva d'oxirans fosforilats diferentment substituïts.

En el tercer capítol es descriu un estudi i una racionalització, mitjançant càlculs teòrics, de la reactivitat de **9** enfront dels diferents tipus d'aldehids assajats experimentalment.

En el quart capítol es comenta la síntesi i la reactivitat de nous aminofosfino(silil)diazocompostos quirals així com la seva utilització en la preparació de ciclopropans òpticament actius.

En el capítol cinquè es discuteix la síntesi i la reactivitat de [bis(dimetilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà, **106**, oferint una panoràmica general de les aplicacions sintètiques que se'n deriven.

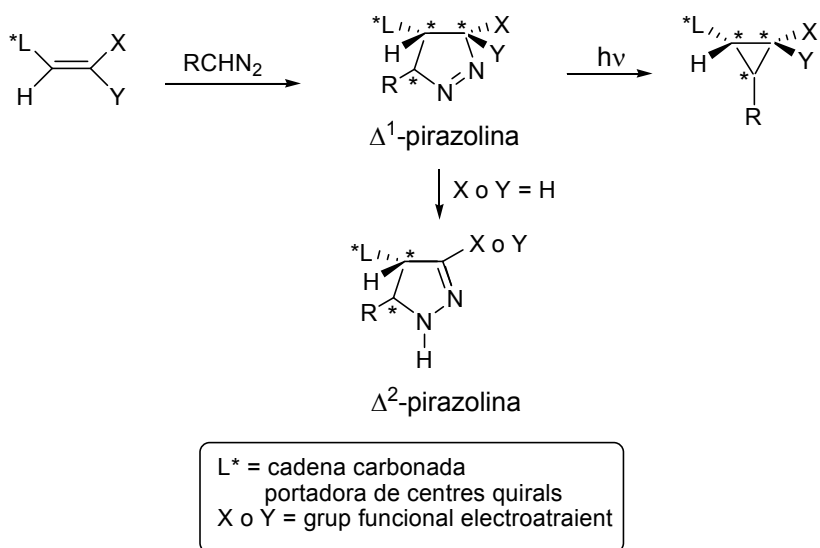
Cada capítol està estructurat en una introducció, una discussió dels resultats obtinguts i un resum de les conclusions més rellevants. Així mateix, cada capítol conté l'elucidació estructural d'alguns dels productes sintetitzats i la descripció experimental de tots els processos, excepte en el cas del capítol tercer, que només conté resultats teòrics.

CAPÍTOL 1
Estudi comparatiu de cicloaddicions 1,3-dipolars de
diazoalcans a olefines quirals electrodeficients

1.1. INTRODUCCIÓ

Entre la varietat de mètodes sintètics que impliquen processos de cicloaddició, es troben les cicloaddicions 1,3-dipolars de diversos diazoalcans a olefines pobres en electrons, principal objecte d'estudi d'aquesta part de la present tesi doctoral.

Les cicloaddicions [3+2] d'un diazoalcà a olefines porten en primer lloc a una Δ^1 -pirazolina, que pot tautomeritzar a Δ^2 -pirazolina si es parteix d'una olefina disubstituïda. Les Δ^1 -pirazolines, al seu torn, poden ser fotolitzades per produir ciclopropans mitjançant l'extrusió de nitrogen molecular (**Esquema 1**). La utilització de substrats olefínics quirals per a induir la configuració absoluta dels centres estereogènics formats, juntament amb el control de la diastereoselectivitat π -facial durant el procés de cicloaddició i l'estereoespecificitat durant la fotòlisi de la pirazolina, confereixen a aquest mètode una gran versatilitat per a la síntesi d'una àmplia varietat de derivats pirazolínic i ciclopropànics òpticament actius (**Esquema 1**).



Esquema 1

Els derivats ciclopropànics s'han utilitzat en el nostre grup de recerca i en altres laboratoris per a sintetitzar aminoàcids²⁷ i nucleòsids ciclopropànics,²⁸ així com peptidomimètics.²⁹ Alguns d'aquests productes són d'origen natural i tenen funcions importants en el metabolisme vegetal. Altres tenen activitat biològica demostrada com a neurotransmissors, agents antitumorals o antibiòtics. Els aminoàcids ciclopropànics són interessants, ja que un cop incorporats a cadenes peptídiques, i degut a la rigidesa conformacional que els dona l'anell, milloren l'activitat d'alguns pèptids naturals. Per altra banda, també han estat utilitzats com a sondes mecanístiques en estudis biosintètics.^{1a,30}

Pel que fa a les pirazolines, a la bibliografia es troben exemples de Δ^2 -pirazolines que també presenten activitat biològica, per exemple com a antiinflamatoris.³¹ D'altres tenen aplicacions físiques, per exemple òptiques.³²

Les cicloaddicions 1,3-dipolars a alquens han estat extensament utilitzades en química orgànica sintètica.³³ La gran varietat de dipols existents, així com l'encara

²⁷ Veure per exemple (a) K. Burguess, D. Moye-Sherman, K.-K. Ho, *Synlett*, **1994**, 575. (b) J.M. Jiménez, J. Rifé, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Assymetry*, **1996**, 7, 537. (c) J.M. Jiménez, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Assymetry*, **1996**, 7, 3203. (d) J. Rifé, G.A. Lajoie, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8958. (e) B. Illescas., J. Rifé, R.M. Ortuño, N. Martín; *J. Org. Chem*, **2000**, 65, 6246. (f) C. Cativiela, M.D. Diaz-De-Villegas, *Tetrahedron: Assymetry*, **2000**, 11, 645. (g) F. Füllop, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2181 i les referències que conté.

²⁸ (a) M.R. Harden, R.L. Jarvest, T.H. Bacon, M.R. Boyd, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1636. (b) T.F. Yang, H. Kim, L.P. Kotra, C.K. Chu, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 49, 8849. (c) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10431. (d) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7193. (e) Y. Zhao, T. Yang, D. Lee, M.G. Newton, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5236. (d) R. Csuk, A. Kern, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8409. (e) J. Rifé, R.M. Ortuño, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1221. (f) G. Lee, J.F. Du, M.W. Chun, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1991. (g) R. Csuk, L. Eversmann, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6445. (h) R. Csuk, G. Thiede, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 739. (i) R. Csuk, A. Kern, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8409. (j) N. Gauvry, F. Huet, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1321. (k) J. Rifé, R.M. Ortuño, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1221. (l) X. Chen, J. Zemlika, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 286. (m) E. Muray, J. Rifé, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6070.

²⁹ Veure per exemple (a) K. Burgess, W. Li, D. Lim, D. Moye-Sherman, *Biopolymers*, **1997**, 42, 439. (b) M. Díaz, J.M. Jiménez, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Assymetry*, **1997**, 8, 2465. (c) S.G. Martin, G.O. Dorsey, T. Gane, M.C. Hillier, H. Kessler, M. Baur, B. Mathae, J.W. Erickson, T.N. Bhat, S. Munshi, S.V. Gulnik, I.A. Topol, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1581. (d) D. Moye-Sherman, S. Jin, S. Li, M.B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 2730. (e) S.F. Martin, M.P. Dwyer, B. Hartmann, K.S. Knight, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1305. (f) J.P. Davidson, S.F. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9459. (g) M.C. Hillier, J.P. Davidson, S.F. Martin, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1657.

³⁰ C.H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2234

³¹ Veure per exemple: (a) D.M.T. Chan, T.M. Stevenson, D.W. Piotrowski, M.A.H. Fahmy, R.L. Lowe, K.L. Monaco, B.M. Reeves, P.M. Folgar, E.G. Esrey, *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, Calif., March 21-25 (1999), AGRO-029*. AN 1999:91067. (b) O.A. Fathalla, H.S.M. Gad, A.S. Maghaby, *Arch. Pharmacol Res.*, **2000**, 23, 128. CAN 133:212964. (c) F.M. Bharmal, D.J. Kaneriyi, H.H. Parekh, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 10, 189. (d) A. Cetin, A. Cansiz, M. Digrak, *Heteroatom Chem.*, **2003**, 14, 345.

³² A.P. de Silva, H.Q.N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, M. Nieuwenhuizen, *Chem. Commun.*, **1996**, 1967.

més gran varietat d'alquens susceptibles de reaccionar com a dipolaròfils dóna accés, doncs, a una amplíssima varietat de molècules.

En general, els avantatges que proporcionen aquest tipus de reaccions són: (a) que en una única etapa es generen dos nous enllaços, (b) que les condicions de reacció solen ser suaus, fet que compatibilitza la presència de grups funcionals i (c) que la regioselectivitat del procés és previsible en base a la teoria dels orbitals frontera.

Tot i que ha existit una certa controvèrsia en quant al mecanisme de la reacció, sembla que el mecanisme concertat asincrònic és el més acceptat en la gran majoria dels casos.³⁴ Això fa que la geometria de l'alquè es mantingui en la Δ^1 -pirazolina obtinguda. En els últims anys s'han dut a terme un gran nombre d'estudis orientats a controlar la configuració absoluta dels cicloadductes formats, ja sigui mitjançant l'ús de dipols o dipolaròfils quirals,³⁵ o bé mitjançant l'ús de catalitzadors quirals.³⁶

En les cicloaddicions 1,3-dipolars de diazoalcans a olefines on aquestes són l'element quiral, per distingir la proquiralitat de les dues cares diastereotòpiques del doble enllaç s'utilitza la nomenclatura *sin/anti*. Per a definir-ho cal fixar el dipolaròfil tal com es mostra a la **Figura 1**.

³³ (a) "1,3-Dipolar cycloaddition chemistry", A. Padwa, Ed., Wiley, New York, **1984**. (b) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Gazz. Chim. Ital.*, **1989**, *119*, 253. (c) A. Kimimura, *Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1992**, 808. (d) M. Cinquini, F. Cozzi, "1,3-Dipolar cycloadditions", a "Houben Weyl E21c. Stereoselective synthesis", G. Thieme, Stuttgart, **1995**, 2953.

³⁴ W.T. Borden, R.J. Loncharich, K.N. Houk, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1988**, *39*, 213.

³⁵ Veure per exemple (a) M.T. Reetz, F. Kayser, K. Harms, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3453. (b) R. Müller, T. Leibold, M. Pätz, V. Jäger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1295. (c) G. Galley, J. Hübner, S. Anklam, P.G. Jones, M. Pätz, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6307. (d) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1823. (e) P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5575.

³⁶ K.V. Gothelf, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4435.

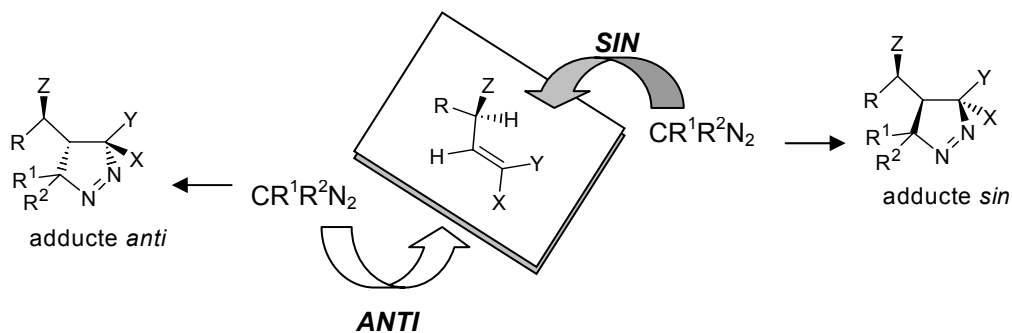


Figura 1. Nomenclatura *sin/anti* per a l'addició de diazoalcans a olefines quirals.

(Z = OR; R = cadena carbonada; X o Y = grup atraient d'electrons;

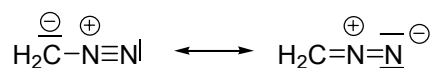
R¹ i/o R² = substituents del diazoalcà)

Si se suposa la conformació congelada dels substituents del centre quiral del dipolaròfil tal com es representa a la **Figura 1**, es defineix l'atac sinperiplanar (*sin*) com el que correspon a l'atac del diazoalcà per la cara del doble enllaç on apunta el grup Z del centre asimètric. A partir d'aquest atac s'obté l'adducte que anomenem *sin*. Si l'atac del dipol es produeix per la cara contrària, atac antiperiplanar (*anti*), obtenim l'adducte *anti*. Aquests adductes són diastereòmers entre sí, ja que en la molècula de substrat ja hi ha un centre quiral de configuració absoluta determinada.

1.1.1. PRECEDENTS EN L'ESTUDI DE L'ADDICIÓ DE DIAZOALCANS A OLEFINES QUIRALS

1.1.1.1. Addicions de diazometà

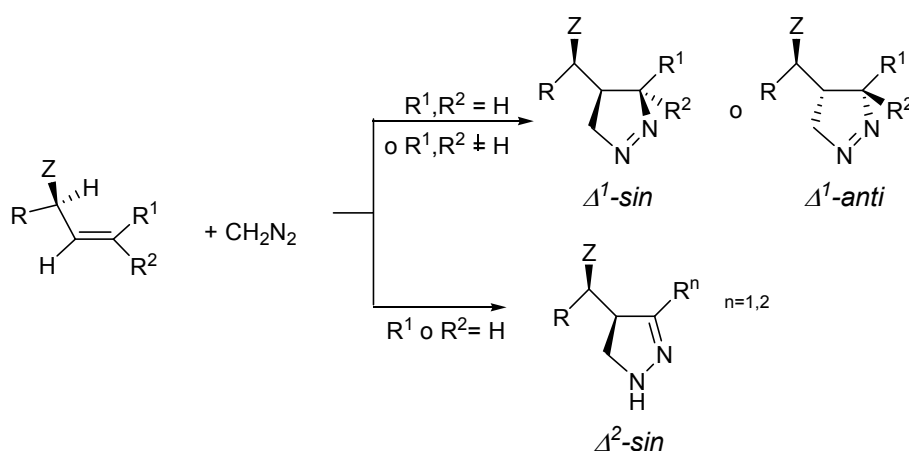
Molts són els estudis que s'han realitzat al voltant del diazometà. Aquest dipol té geometria lineal i es pot representar amb dues formes ressonants:



Pel que fa al dipolaròfil, la majoria d'estudis efectuats fins al moment s'havien basat en compostos carbonílics α,β -insaturats que tenen un àtom d'oxigen unit a la

posició γ . A la bibliografia es troben treballs on s'estudia la diastereoselectivitat π -facial de cicloaddicions 1,3-dipolars a γ -alcoxi èsters i cetones α,β -insaturats. S'han estudiat molts dipols diferents,³⁷ però centrant-nos en el diazometà³⁸ i altres diazocompostos^{38b} s'ha observat que majoritàriament s'obtenen els isòmers *sin*.

Tant en els estudis de Raimondi descrits a la bibliografia com en el nostre grup de recerca, s'ha comprovat repetidament que l'addició de diazometà a olefines quirals dóna majoritàriament els adductes resultants de l'atac *sin*. En l'**Esquema 2** es mostra el tipus de reaccions estudiades al nostre grup prèviament a aquesta tesi doctoral i, a continuació, a la **Taula 1** es mostra un resum dels substrats emprats i de l'excés diastereomèric observat.

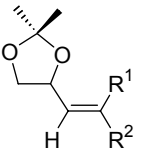


Esquema 2

³⁷ Veure per exemple: (a) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8629; (b) F. Busqué, P. De March, M. Figueredo, J. Font, M. Montsalvatge, A. Virgili, A. Álvarez-Larena, J.F. Piniella, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8578.

³⁸ (a) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry (ECHET96)*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, *6*. (b) G. Galley, M. Pätzelt, P.G. Jones, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1631.

Taula 1. Precedents de la cicloaddició de diazometà a olefines quirals derivades del D-gliceraldehid.

	R ¹	R ²	Pirazolina (% e.d.)
1-Z	CO ₂ Me	H	Δ^2 - <i>sin</i> (96)
1-E	H	CO ₂ Me	Δ^2 - <i>sin</i> (96)
2-Z	NHCbz	CO ₂ Me	Δ^1 - <i>sin</i> (> 98)
2-E	CO ₂ Me	NHCbz	Δ^1 - <i>sin</i> (> 98)
3-E	H	NO ₂	Δ^1 - <i>sin</i> (>98)
4-Z	NO ₂	CH ₃	Δ^1 - <i>sin</i> (84)
4-E	CH ₃	NO ₂	Δ^1 - <i>sin</i> (82)
5-Z	SO ₂ Ph	H	Δ^2 - <i>sin</i> (>98)
5-E	H	SO ₂ Ph	Δ^2 - <i>sin</i> (>98)
6-Z	CO ₂ Me	CH ₃	Δ^1 - <i>sin</i> (86)
6-E	CH ₃	CO ₂ Me	Δ^1 - <i>sin</i> (84)

Raimondi ha estudiat els substrats carbonílics α,β -insaturats amb un àtom d'oxigen unit a la posició γ obtenint molt majoritàriament els adductes *sin*.³⁹ En el nostre grup de recerca, l'addició de diazometà sobre diferents substrats olefínics ha donat també excel·lents diastereoselectivitats, no només quan el grup electroatrant és un èster metílic (**1-Z,E**,⁴⁰ **2-Z,E**^{1b} i **6-Z,E**⁴¹) sinó també quan el grup electroatrant és un grup nitro (**3-E**⁴² i **4-Z,E**⁴¹) o un grup sulfona (**5-Z,E**⁴¹). En tots els casos, independentment de si s'utilitza l'isòmer *Z* o *E* s'obté l'adducte *sin*. Aquest fet sembla indicar que la diastereoselectivitat facial no està influïda per la geometria *Z/E* de l'olefina de partida ni tampoc per la disubstitució o trisubstitució d'aquesta.

³⁹ L.Raimondi, *Gazz. Chim. It.*, **1997**, 127, 167.

⁴⁰ M. Martín-Vilà, N. Hanafi, J.M. Jiménez, A. Álvarez-Larena, J.F. Piniella, V. Branchadell, A. Oliva, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3581.

⁴¹ E. Muray, A. Álvarez-Larena, J.F. Piniella, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 388.

⁴² O. Illa, E. Muray, D. Ansallem, A.G. Moglioni, H. Gornitzka, V. Branchadell, A. Baceiredo, R.M. Ortuño, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2002**, 13, 2593.

Models empírics utilitzats per a explicar la diastereoselectivitat π -facial de les reaccions de cicloaddició on intervenen grups alcoxi com ara el model de l' "alcoxi interior" de Houk⁴³ o el principi de la "tensió al·lilica 1,3"⁴⁴ no són vàlids per a explicar l'estereoquímica que s'observa en cicloaddicions en que hi ha implicat el diazometà. Houk i col·laboradors⁴⁵ van racionalitzar la selectivitat π -facial de les addicions a dobles enllaços en base a l'efecte "anti-periplanar". Aquest efecte es basava en el model proposat per Felkin⁴⁶ i posteriorment ampliat per Ahn⁴⁷ per addicions de nucleòfils a compostos carbonílics quirals, segons el qual els nucleòfils ataquen preferentment en la direcció *anti*-periplanar respecte on està situat el grup més voluminós del centre quiral. Houk va ampliar aquest model a sistemes π en general, així com a processos que implicaven atacs electròfils i radicalaris (**Figura 2**).

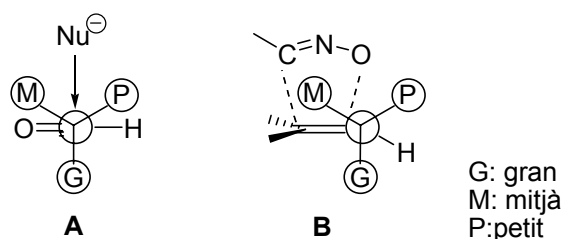


Figura 2. A: Model de Felkin-Ahn per atacs de nucleòfils a compostos carbonílics quirals.

B: Model de Felkin-Ahn adaptat a cicloaddicions d'òxids de nitril a alquens quirals.

Pel que fa als processos de cicloaddició, posteriorment, Houk^{43a} va desenvolupar el model "alcoxi interior" per explicar la selectivitat facial de les addicions d'òxids de nitril a èters al·lílics quirals (**Figura 3**). Aquest model va ser

⁴³ (a) K.N. Houk, S.R. Moses, Y.D. Wu, N.G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F.R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3880. (b) K.N. Houk, H.Y. Duh, S.R. Moses, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2754. (c) L. Raimondi, Y.D. Wu, F.K. Brown, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4409.

⁴⁴ (a) R.W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841. (b) J.L. Broecker, R.W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5006.

⁴⁵ P. Caramella, N.G. Rondan, M.N. Paddon-Row, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2438.

⁴⁶ M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199.

⁴⁷ (a) N.T. Ahn, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1977**, *1*, 61. (b) N.T. Ahn, *Top. Current Chem.*, **1980**, *88*, 145.

aplicat amb èxit per Raimondi i col·laboradors⁴⁸ en addicions d'òxids de nitril i de diazometà a èsters β' -alcoxi- α,β -insaturats (adductes de Baylis-Hillman).

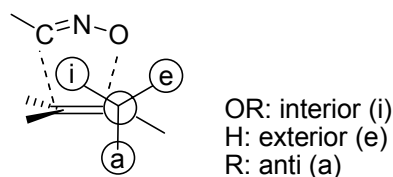


Figura 3. Model proposat per Houk per a l'estat de transició de l'addició d'òxids de nitril a èters i alcohols al·lílics quirals.

Segons aquest model, un substituent alquílic prefereix la posició *anti* per raons principalment estèriques. D'altra banda, un substituent alcoxi prefereix la posició interior, fet que s'explica en base a factors estereoelectrònics: la posició *anti* s'evita perquè afavoreix una transferència de la densitat electrònica de l'orbital $\pi(\text{C}=\text{C})$ a l'enllaç $\sigma^*(\text{C}-\text{O})$. Aquesta interacció es minimitza quan el substituent alcoxi ocupa la posició interior o exterior. A més, la posició "alcoxi exterior" es troba desafavorida per l'existència d'una repulsió electrostàtica entre l'àtom d'oxigen de l'alcoxi i l'àtom d'oxigen del dipol que es troba carregat negativament. En resum, s'observa una preferència conformacional de l'alcoxi a col·locar-se en la posició interior.

Un model que sí que és aplicable en certs casos és el proposat per Raimondi³⁹ per les addicions de diazometà a γ -alcoxi èsters α,β -insaturats. Aquest model ha estat estès pel nostre grup a les addicions de diazometà a diversos substrats olefínics γ -alcoxi substituïts, on el carboni γ és asimètric (**Figura 4**).

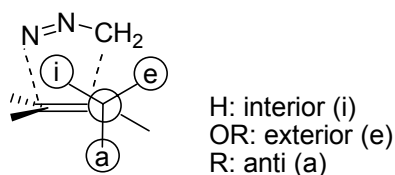


Figura 4. Model de Raimondi per a addicions de diazometà a olefines quirals.

⁴⁸ (a) L. Raimondi, Y.D. Wu, F.K. Brown, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4409. (b) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4697.

En aquesta ampliació del model de Houk, Raimondi també va arribar a la conclusió que el substituent alcoxi sempre evita la posició *anti*. No obstant, conclougué que l'estabilitat relativa entre les conformacions alcoxi-interior i alcoxi-exterior depenia de les interaccions electrostàtiques amb el dipol. Si l'extrem del dipol que reacciona amb el carboni olefínic que suporta el centre quiral es troba carregat negativament, la posició alcoxi-exterior es veu molt desafavorida per l'existència de repulsions electrostàtiques. Si el mateix fragment del dipol no presenta una càrrega negativa, com és el cas del diazometà, la interacció entre el dipol i l'oxigen de l'alcoxi esdevé estabilitzant i afavoreix la conformació alcoxi-exterior (Model de Raimondi).

A nivell teòric, les reaccions de cicloaddició 1,3-dipolars han estat estudiades mitjançant diferents mètodes semiempírics (AM1, MNDO, MINDO),⁴⁹ mètodes *ab initio* convencionals^{50,51} i mètodes basats en la teoria del funcional de la densitat (DFT).⁵² En el cas de la reacció entre el diazometà i l'etilè s'ha mostrat^{52b} que els mètodes DFT donen resultats comparables als dels mètodes *ab initio* convencionals i que, per tant, són eines útils per a l'estudi de cicloaddicions 1,3-dipolars del diazometà.

En aquesta línia es basen els estudis realitzats per la Dra. Elena Muray⁴¹ en el nostre grup de recerca. Les reaccions considerades utilitzen olefines provinents de l'acetònid derivat del D-gliceraldehid. La Dra. Muray va estudiar aquestes reaccions mitjançant càlculs de tipus DFT. Va localitzar els estats de transició corresponents a l'addició del diazometà per les dues cares de l'olefina (veure nomenclatura *sin/anti* definida a la **Figura 1**). La conformació més estable de l'olefina de partida en tots els casos és la que s'esquemmatitza a l'**Esquema 3**, on s'observa la situació del substituent OR externa, la del substituent R *anti* i la del H interna, fet que concorda amb la que havia proposat Raimondi (**Figura 4**). En tots els casos estudiats, es va veure com els productes obtinguts experimentalment eren aquells que provenien d'una atac *sin*, independentment de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç de l'olefina

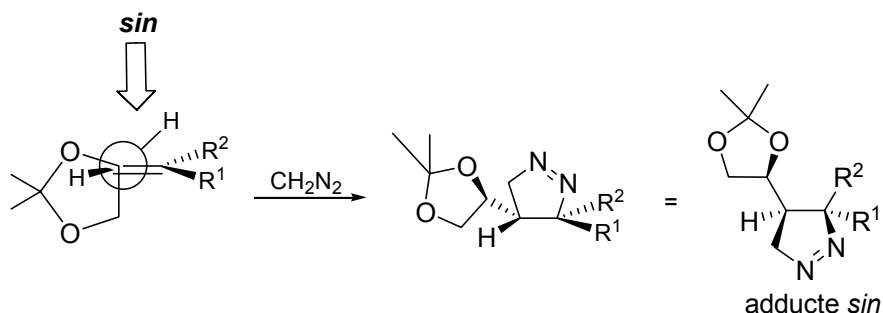
⁴⁹ R. Sustmann, W. Sicking, M. Felderhoff, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 783.

⁵⁰ J.J. Mc Douall, M.A. Robb, U. Niazi, F. Bernardi, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4642.

⁵¹ L. Nyulászai, P. Várnai, W. Einfeld, M. Regitz, *J. Comput. Chem.*, **1997**, *18*, 609.

⁵² (a) C. Sosa, J. Andzelm, C. Lee, J.F. Blake, B.L. Chenard, T.W. Butler, *Int. J. Quant. Chem.*, **1994**, *49*, 511. (b) V. Branchadell, E. Muray, A. Oliva, R.M. Ortuño, C. Rodríguez-García, *J. Phys. Chem A*, **1998**, *49*, 10106.

de partida. Aquests eren els productes més favorables cinèticament, segons els càlculs teòrics.



Esquema 3

Es va posar de manifest, doncs, que la reacció tenia lloc mitjançant un control cinètic. Per conèixer l'origen de la selectivitat π -facial, la Dra. Muray va realitzar un estudi de partició de l'energia de les barreres d'energia potencial. Així, segons el mètode descrit per Ziegler i Rauk,⁵³ la barrera d'energia potencial d'una reacció entre dos fragments es pot dividir segons la següent equació:

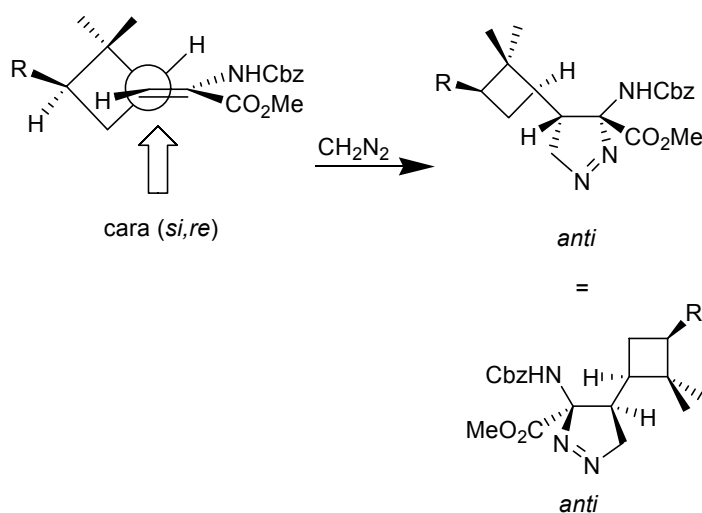
$$\Delta E = \Delta E_{\text{prep}} + \Delta E_{\text{est}} + \Delta E_{\text{orb}}$$

On ΔE_{prep} és l'energia de preparació, és a dir, l'energia necessària per distorsionar els fragments des de la seva geometria d'equilibri fins a la que tenen a l'estat de transició, ΔE_{est} és l'energia estèrica, és a dir, la que representa la interacció dels dos fragments amb les seves geometries corresponents a l'estat de transició però amb les densitats que tindrien en absència de l'altre fragment i ΔE_{orb} és el terme d'interacció orbitalària, que representa l'energia d'estabilització produïda quan es deixa que les densitats dels dos fragments es relaxin. Els resultats van indicar que els estats de transició *anti* tenien sempre termes de preparació i estèrics superiors als dels estats de transició provinents d'un atac *sin*. Aquest fet estava indicant que el que dirigeix la diastereoselectivitat π -facial és la presència del voluminós grup dioxolànic a la molècula i la seva quiralitat. A més, es va observar que la preferència

⁵³ (a) T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. Chim. Acta*, **1977**, *46*, 1. (b) T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.*, **1979**, *18*, 1558. (c) T. Ziegler, A. Rauk, *Inorg. Chem.*, **1979**, *18*, 1755.

de l'atac *sin* no depenia de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç de l'olefina de partida.

En els casos en que el substituent que està directament unit al doble enllaç no és un anell dioxolànic sinó un anell ciclobutànic, l'atac del diazometà es pot visualitzar com es mostra en l'**Esquema 4** on tenim representada una projecció de Newman de la conformació més estable de la molècula, segons els càlculs realitzats per la Dra. Elena García-Expósito. S'observa que la cara menys impedida del doble enllaç és la (*si, re*) i que, si l'atac es produeix per aquesta, el producte resultant és l'adducte *anti* (respecte al *gem*-dimetil). Cal destacar que en aquest cas l'olefina no conté heteroàtoms a la posició γ i que per tant, els efectes de l'olefina durant l'addició de diazometà poden ser únicament estèrics.

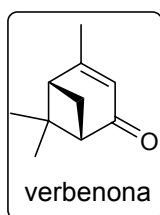


Esquema 4

Experimentalment, en substrats provinents de la verbenona, **7-Z** i **8-Z**⁵⁴, la pirazolina que s'obté és la resultant d'un atac en *anti* (**Taula 2**)

Taula 2. Precedents sintètics de la cicloadició de diazometà a olefines quirals derivades de la verbenona.

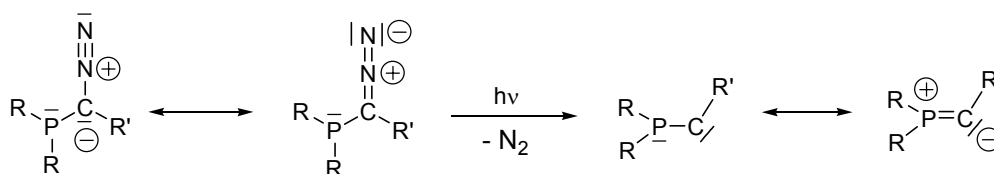
⁵⁴ A.G. Moglioni, E. García-Expósito, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, G.Y. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron:Asym.*, **2000**, *11*, 4903.



	R ¹	R ²	R ³	Pirazolina (% e.d.)
7-Z	NHCbz	CO ₂ Me		Δ ¹ -anti (>96)
8-Z	NHCbz	CO ₂ Me	-CH ₂ CH ₂ OBn	Δ ¹ -anti (>96)

1.1.1.2. Addicions de fosfinodiazocans

El grup de recerca dirigit pels Drs. G. Bertrand i A. Baceiredo de la Universitat Paul Sabatier de Toulouse ha estat pioner en la síntesi i l'estudi de la reactivitat dels fosfinildiazocompostos i dels carbens que d'ells se'n deriven.⁵⁵ El tipus de diazoalcans estudiats i el tipus de carbens que d'ells es generen es mostren a l'**Esquema 5**.



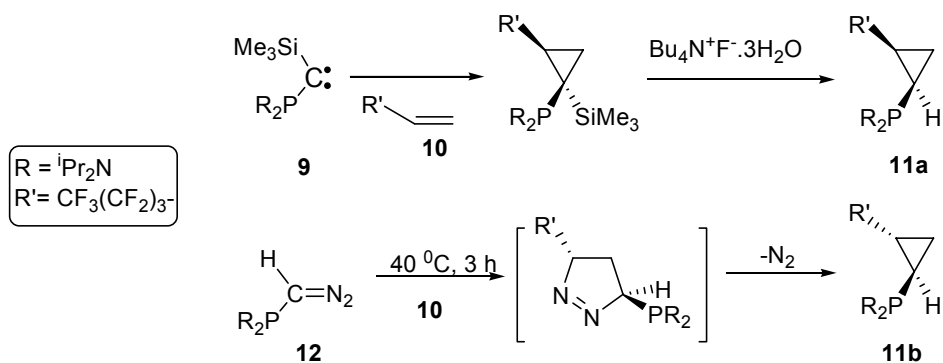
Esquema 5

No són massa els treballs que estudien la reactivitat com a dipols d'aquests fosfinodiazocans enfront d'olefines com a dipolaròfils.

L'aplicabilitat dels fosfinodiazocans com a precursors en la síntesi de pirazolines és molt important, sobretot després de les observacions que Baceiredo i col·laboradors van realitzar en l'estudi de l'addició d'un carbè o bé d'un fosfinodiazocà a una mateixa olefina.⁵⁶ (**Esquema 6**)

⁵⁵ A. Baceiredo, G. Bertrand, G. Sicard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4781.

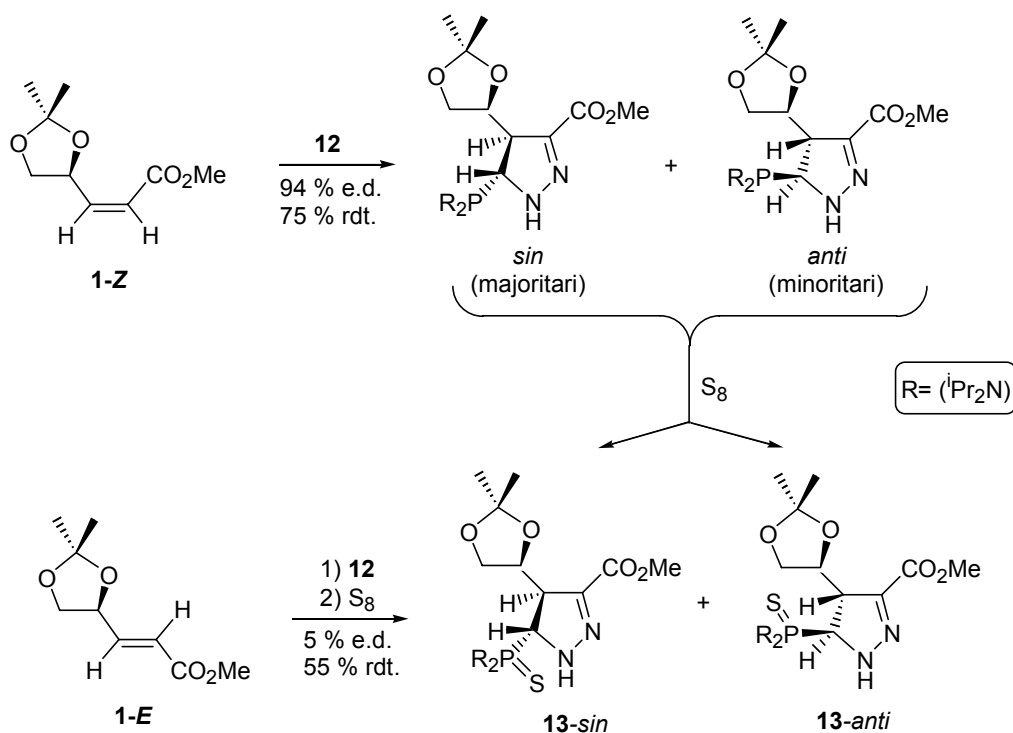
⁵⁶ S. Goumri-Magnet, T. Kato, H. Gornitzka, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4464.



Esquema 6

En fer reaccionar l'olefina **10** amb el fosfínocarbè **9** amb posterior hidròlisi del grup trimetilsilil, o bé en fer-la reaccionar amb el diazoalcà **12** s'obtenen dos diastereòmers diferents d'un mateix producte. L'isòmer derivat de la primera reacció, **11a**, té el grup R' i el grup fosfino en configuració relativa *cis*. En canvi, l'isòmer resultant de la segona reacció, **11b**, té el grup R' i el grup fosfino en *trans*. Donat que **12** no extrueix nitrogen en les condicions de reacció, aquests resultats només s'expliquen en base a que les dues reaccions transcorren a través de mecanismes diferents. Essent així, això obre un camí per a la síntesi diastereoselectiva de ciclopropans molt funcionalitzats.

Donat que no existien precedents en la utilització de substrats quirals en les reaccions amb aquest tipus de fosfinodiazocans, al nostre grup d'investigació la Dra. Elena Muray va iniciar l'estudi de les cicloaddicions 1,3-dipolars de fosfinodiazocans sobre olefines quirals, en col·laboració amb el grup del Dr. Baceiredo. Els estudis es van dur a terme utilitzant l'olefina **1** i el fosfinodiazocà **12** que es mostren a l'**Esquema 7**.


Esquema 7

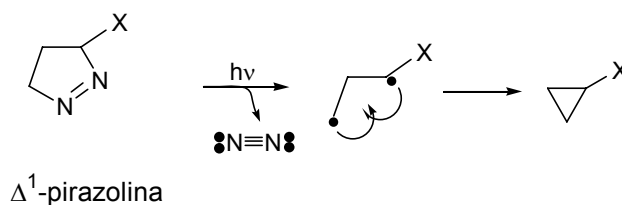
Degut a que l'olefina de partida conté un centre quiral i és derivada del D-gliceraldehid, s'utilitza la nomenclatura mostrada a la **Figura 1** per a indicar la selectivitat π -facial: *sin/anti*. És important fer notar que amb una sola reacció es generen tres nous centres estereogènics.

Experimentalment, es va observar que l'isòmer **1-E** era molt menys reactiu que l'isòmer **Z** i, a més, que la diastereoselectivitat π -facial sí que depenia de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç. Per a l'isòmer **Z** s'obté majoritàriament la Δ^2 -pirazolina **13-sin** (94% e.d.) i com a producte minoritari la Δ^2 -pirazolina **13-anti**, després de la tiolació de les fosfines amb sofre elemental. En canvi, a partir de l'isòmer **1-E** s'obté com a producte majoritari la Δ^2 -pirazolina **13-anti**, amb tan sols 5% e.d. i **13-sin** és el producte minoritari. El que sí que s'observà en tots els casos és que el grup fosfino es disposa en *trans* respecte al dioxolà, fet que concorda amb els resultats obtinguts amb olefines no quirals.⁵⁶

A més de l'olefina disubstituïda **1**, també es va assajar la reacció amb olefines trisubstituïdes. En aquest cas, es va comprovar que no reaccionen amb el fosfinodiazoalcà **12**.

1.1.2. FOTÒLISI DE PIRAZOLINES PER DONAR CICLOPROPANS

Fins a aquest punt de la introducció, hem vist els precedents existents sobre l'addició de diazoalcans a olefines per a donar pirazolines. En els casos en que la olefina és disubstituïda, la forma Δ^1 inicialment formada pot evolucionar més o menys ràpidament cap a la Δ^2 -pirazolina, que és termodinàmicament més estable per conjugació amb grups electroatracients. Les formes Δ^1 , però, poden ser fotolitzades. D'aquesta manera, s'allibera nitrogen i s'obtenen ciclopropans (**Esquema 8**). En canvi, la Δ^2 -pirazolina no permet ser fotolitzada per a donar el ciclopropà.



Esquema 8

El procés de fotòlisi de diazocompostos ha estat àmpliament utilitzat en el nostre grup de recerca per a la síntesi de ciclopropans. La descomposició fotoquímica de Δ^1 -pirazolines s'ha estudiat mitjançant la tècnica de Fotòlisi de Flaix.⁵⁷ Aquesta tècnica permet estudiar el comportament de les espècies excites resultants d'irradiar un substrat amb un làser d'una longitud d'ona determinada. Aquests experiments, juntament amb càlculs teòrics de tipus CASSCF^{57b} han permès determinar el mecanisme pel qual transcorre la reacció (**Figura 5**).

⁵⁷ (a) J.M. Jiménez, J.L. Bourdelande, R.M. Ortuño, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3777. (b) E. Muray, O.Illa, J.A. Castillo, Á. Álvarez-Larena, J.L. Bourdelande, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4906.

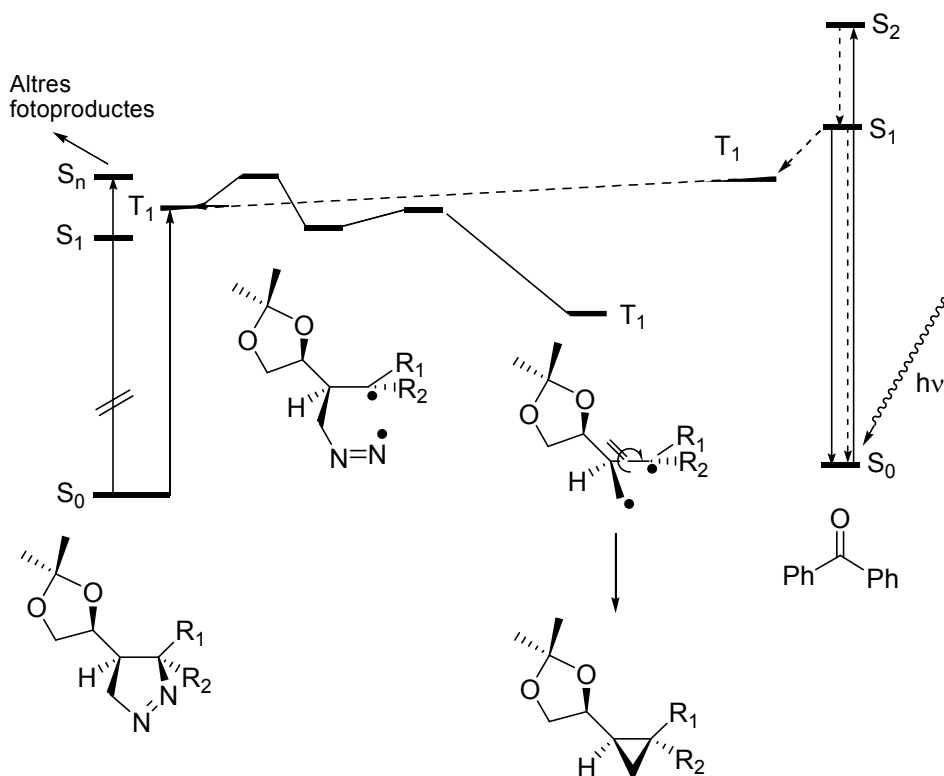


Figura 5. Diagrama d'estats proposat pel procés de transferència d'energia entre la benzofenona i les pirazolines estudiades.

Inicialment existeix una transferència d'energia del fotosensibilitzador a la pirazolina. Aquesta passa a un estat excitat triplet, detectable per Fotòlisi de Flaix i de temps de vida mitja d'aproximadament 0.9 ns. Des d'aquest triplet es produeix el primer trencament d'un enllaç carboni-nitrogen que proporciona un intermediari diradicalari de tipus diazenil, de temps de vida mitja tant curta que no va ser detectable amb l'aparell del que es disposava. Aquesta espècie evoluciona cap a una altra espècie diradicalària de tipus trimetilè mitjançant un trencament d'un altre enllaç carboni-nitrogen, alliberant-se nitrogen molecular. Aquest diradical trimetilè sí que és detectable per Fotòlisi de Flaix ja que en els sistemes estudiats té un temps de vida d'entre 0.1 i 0.8 μ s. Finalment, per un creuament entre sistemes cap a l'estat fonamental, aquest diradical col·lapsa donant el ciclopropà.

També s'ha estudiat teòricament la possibilitat que l'espècie diradicalària de tipus trimetilè es reorganitzi conformacionalment, fet que portaria a una pèrdua de

l'estereoespecificitat de la reacció. Cal comentar que per a que la reacció sigui estereoespecífica cal que el col·lapse del diradical sigui més ràpid que el gir al voltant de l'enllaç entre els carbonis que suporten els substituents (**Figura 6**). Així, com s'observa a la **Figura 6**, si es parteix d'un dels diastereòmers, únicament s'obté el ciclopropà que conserva la configuració de la pirazolina de partida i no el que vindria de la conversió de l'intermedi A en el B, o viceversa, ja que la rotació al voltant de l'enllaç carboni-carboni que es mostra a la figura és més lenta que no pas el col·lapse del diradical.

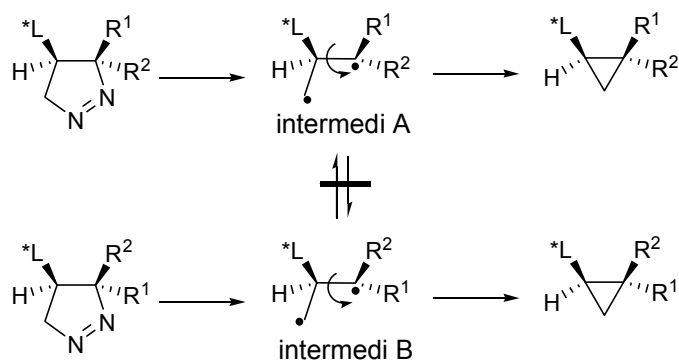


Figura 6. Rotació al voltant de l'enllaç C-C que podria ocasionar la pèrdua d'estereoespecificitat de la fotòlisi

D'altra banda, si la reacció es realitza en absència de fotosensibilitzador la pirazolina és excitada fins a un estat singlet des del que, per un creuament entre sistemes, s'arriba a T_1 . No obstant, s'arriba també a la formació d'altres fotoproductes com ara l'olefina d'inserció i la de cicloversió. Aquests fets s'ha pogut comprovar i explicar al nostre grup de recerca experimentalment en nombrosos casos: en la família de les olefines derivades del D-gliceraldehid^{41,57} mostrades a la **Taula 1**, i en algunes pirazolines derivades de la família de la verbenona (**Taula 2**).⁵⁴

1.1.3. CICLOPROPANACIÓ CATALÍTICA

A la bibliografia es troben descrits nombrosos casos d'addicions de diazoalcans a olefines catalitzades per metalls de transició com el pal·ladi (II),⁵⁸ el rodi (II)⁵⁸ i sobretot el coure (I i II)⁵⁹ per obtenir ciclopropans. Quedava per estudiar, doncs, l'addició d'un catalitzador al fosfinodiazoalcà **12** per comprovar si s'aconseguia la formació de ciclopropans d'aquesta nova manera. Una altra possibilitat era la irradiació fotoquímica del diazoalcà **12**, que tot i saber-se que no proporciona un carbè estable,⁶⁰ podria reaccionar amb l'olefina si aquesta estava present al medi durant la irradiació.

1.2. OBJECTIUS

Considerant els precedents existents al nostre grup de recerca així com a la bibliografia, els objectius que ens vàrem proposar per aquesta part de la tesi doctoral foren:

- Investigar les cicloaddicions 1,3-dipolars de diazometà a olefines derivades de la verbenona, per poder completar un estudi comparatiu amb un altre tipus d'olefines, les derivades del D-gliceraldehid. A més, realitzar la fotòlisi de les Δ^1 -pirazolines obtingudes, per sintetitzar ciclopropans.
- Racionalitzar la influència de la quiralitat del centre estereogènic, el volum dels substituents i la isomeria *Z/E* del doble enllaç en la diastereoselectivitat π -facial de la reacció esmentada en el punt anterior.
- Explorar les cicloaddicions 1,3-dipolars de diazometà i bis(diisopropilamino)-fosfinodiazometà **12** a altres olefines derivades del D-gliceraldehid, amb consideració de la reactivitat i la selectivitat.

⁵⁸ Veure per exemple: E.V. Guseva, N.V. Volchkov, Y.V. Tomilov, O.M. Nefedov, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3136.

⁵⁹ Veure per exemple: (a) M.I. Burguete, J.M. Fraile, J.I. García, E. García-Verdugo, C.I. Herrerías, S.V. Luís, J.A. Mayoral, *J. Org. Chem.*, **2001**, **66**, 8893. (b) M. Bühl, F. Terstegen, F. Löffler, B. Meynhardt, S. Kierse, M. Müller, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2151.

⁶⁰ A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, **110**, 6463.

- A partir dels resultats obtinguts en els estudis anteriors, comparar la reactivitat i la selectivitat observades per ambdós dipols en les cicloaddicions 1,3-dipolars a les dues famílies d'olefines considerades (derivades de la verbenona i del D-gliceraldehid).

1.3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

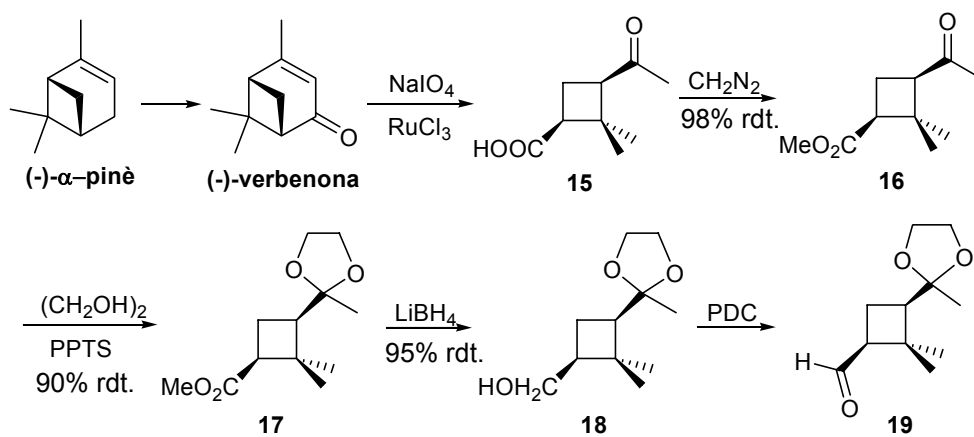
En aquest apartat es presentaran, dividits en tres parts, els resultats obtinguts en les reaccions de cicloaddició de diazoalcans a olefines quirals. Inicialment es presentaran les reaccions d'addició de diazometà a olefines quirals derivades de la verbenona i posteriorment les d'un fosfinodiazoalcà a olefines derivades del D-gliceraldehid. Seguidament, es presentarà una comparació de la reactivitat i la selectivitat en les reaccions de cicloaddició dels dos dipols anteriorment comentats amb les dues famílies d'olefines. Cal destacar que per a realitzar aquest estudi s'han utilitzat els resultats obtinguts durant el desenvolupament d'aquesta tesi doctoral, així com resultats obtinguts prèviament en el nostre grup d'investigació.

1.3.1. REACCIONS DE DIAZOMETÀ AMB OLEFINES QUIRALS. FOTÒLISI DE LES PIRAZOLINES.

En aquest apartat es recullen els resultats obtinguts en els estudis de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà als dos isòmers, *Z* i *E*, d'un èster α,β -insaturat derivat de la verbenona. També es presentaran els resultats de la fotòlisi de la Δ^1 -pirazolina obtinguda. Així mateix, es mostraran els resultats de l'estudi teòric de la reacció d'addició del diazometà a les olefines estudiades.

1.3.1.1. Síntesi de les olefines derivades de la (S)-(-)-verbenona

Les olefines estudiades en aquest apartat, **14-Z** i **14-E**, resulten d'una condensació de Wittig o bé d'una reacció d'Emmons-Wadsworth-Horner entre un fosforà o un fosfonat adient i el (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehid, **19**. Aquest aldehid prové de la (S)-(-)-verbenona, que és comercial, però que també es podria obtenir per oxidació al·lèlica del (-)-(α)-pinè. Les transformacions químiques a realitzar per obtenir l'aldehid **19** es mostren a l'**Esquema 9**.



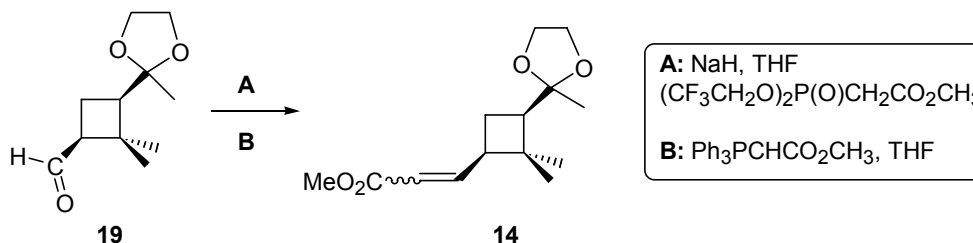
Esquema 9

Partint de la (S)-(-)-verbenona comercial, es procedeix a oxidar el doble enllaç amb NaIO_4 i RuCl_3 .⁶¹ Aquest mètode és útil ja que permet obtenir l'àcid (-)-*cis*-pinonònic, **15**, sense epimerització del carboni α a la metilcetona. Seguidament es metila l'àcid amb diazometà, obtenint-se l'èster metílic **16**. Aquest es tracta amb etilenglicol i *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS) en benzè a reflux, per protegir la metilcetona, obtenint **17**. Aquestes condicions suaus permeten evitar l'epimerització del carboni terciari α -carbonílic. Aquesta protecció és necessària perquè la reducció d'èster a alcohol no pot ser quimiosselectiva en presència d'una cetona. L'èster **17** es redueix amb LiBH_4 , obtenint-se l'alcohol **18**, que seguidament s'oxida amb dicromat

⁶¹ A.G. Moglioni, E. García-Expósito, G.P. Aguado, T. Parella, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3934.

de piridini (PDC) i s'obté l'aldehyd **19**, que s'ha d'utilitzar immediatament i sense purificació addicional perquè és força inestable.

Per a la síntesi de les olefines (1'*R*,3'*R*)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z/E*)-2-propenoat de metil **14** es poden utilitzar dos mètodes (**Esquema 10**).⁶²



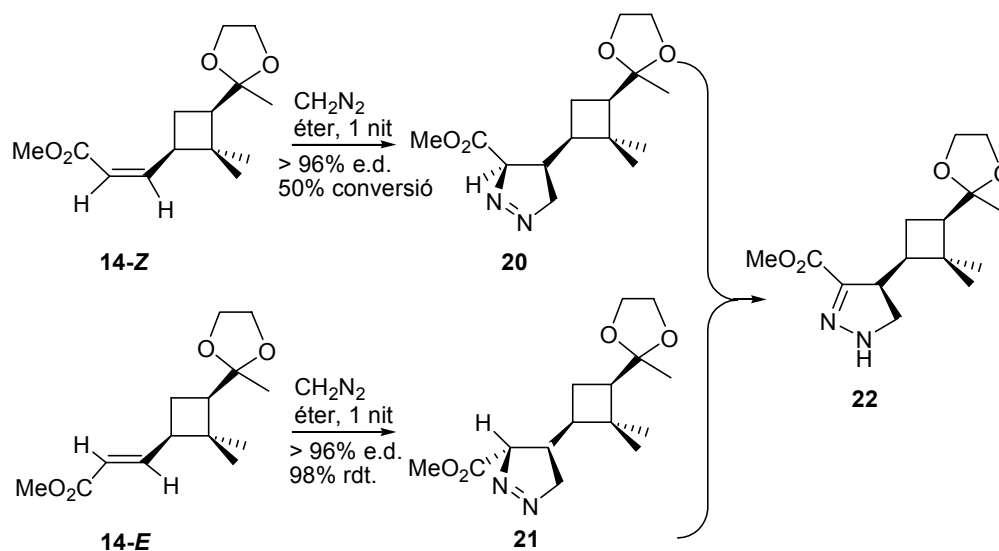
Esquema 10

Si es realitza una condensació d'Emmons-Wadsworth-Horner amb el bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxicarbonilmetil)fosfonat i NaH com a base, s'obté majoritàriament l'olefina *Z* amb un 60% de rendiment (mètode **A**), mentre que si es realitza una condensació de Wittig amb el fosforà, s'obté majoritàriament l'olefina *E* amb un rendiment del 68% (mètode **B**).

1.3.1.2. Reaccions de cicloaddició de diazometà a 14-*Z* i 14-*E*

Les cicloaddicions 1,3-dipolars de diazometà a les olefines **14** s'han assajat amb els isòmers *Z* i *E* per separat per estudiar si tenen diferent reactivitat així com per a determinar els excessos diastereomèrics dels productes resultants en cada cas. (**Esquema 11**).

⁶² A. G. Moglioni, E. Muray, J.A. Castillo, A. Alvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2402.


Esquema 11

En el cas de l'olefina **14-Z**, la reacció es porta a terme addicionant un excés de solució etèria de diazometà sobre una dissolució de l'olefina en èter. Es deixa reaccionar durant una nit a temperatura ambient. Un cop evaporat l'èter, a l'espectre de ^1H -RMN s'observa la formació d'una única Δ^1 -pirazolina però també s'observa que queda olefina de partida. Per integració dels senyals corresponents a les dues espècies es determina que el percentatge de conversió és del 50%. Com que la Δ^1 -pirazolina té molta tendència a convertir-se en Δ^2 -pirazolina no és possible aïllar-la de l'olefina que resta sense reaccionar.

Així, es descriuen els senyals corresponents als espectres de ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN de la Δ^1 -pirazolina a partir de la mescla obtinguda en primera instància. Tot i que no tenim evidències per una anàlisi de difracció de Raigs X de que la configuració absoluta dels nous centres estereogènics formats sigui la que es mostra a l'**Esquema 11**, creiem que es tracta de l'adducte *anti* per analogia amb les pirazolines obtingudes en altres experiments amb olefines derivades de la verbenona,⁵⁴ així com pels resultats obtinguts mitjançant càlculs teòrics i que seran presentats a continuació.

Pel que fa a l'olefina **14-E**, la reacció es porta a terme addicionant un excés de solució etèria de diazometà sobre una dissolució de l'olefina en èter. Es deixa reaccionar durant una nit a temperatura ambient. A l'espectre de ^1H -RMN del cru

s'observa la formació d'una única Δ^1 -pirazolina amb un 98% de rendiment. Com que té molta tendència a evolucionar cap a la Δ^2 -pirazolina, només es pot caracteritzar pels espectres de RMN. Pel que fa a la configuració absoluta dels nous centres quirals formats, tampoc disposem d'una estructura de difracció de Raigs X però suposem que l'adducte obtingut és l'*anti* pels mateixos motius que els exposats el cas anterior.

En els espectres que es mostren a continuació es pot veure com les dues pirazolines són diastereomèriques, ja que els seus espectres no coincideixen, sobretot a les zones dels protons 3 i 5. (**Figura 7**)

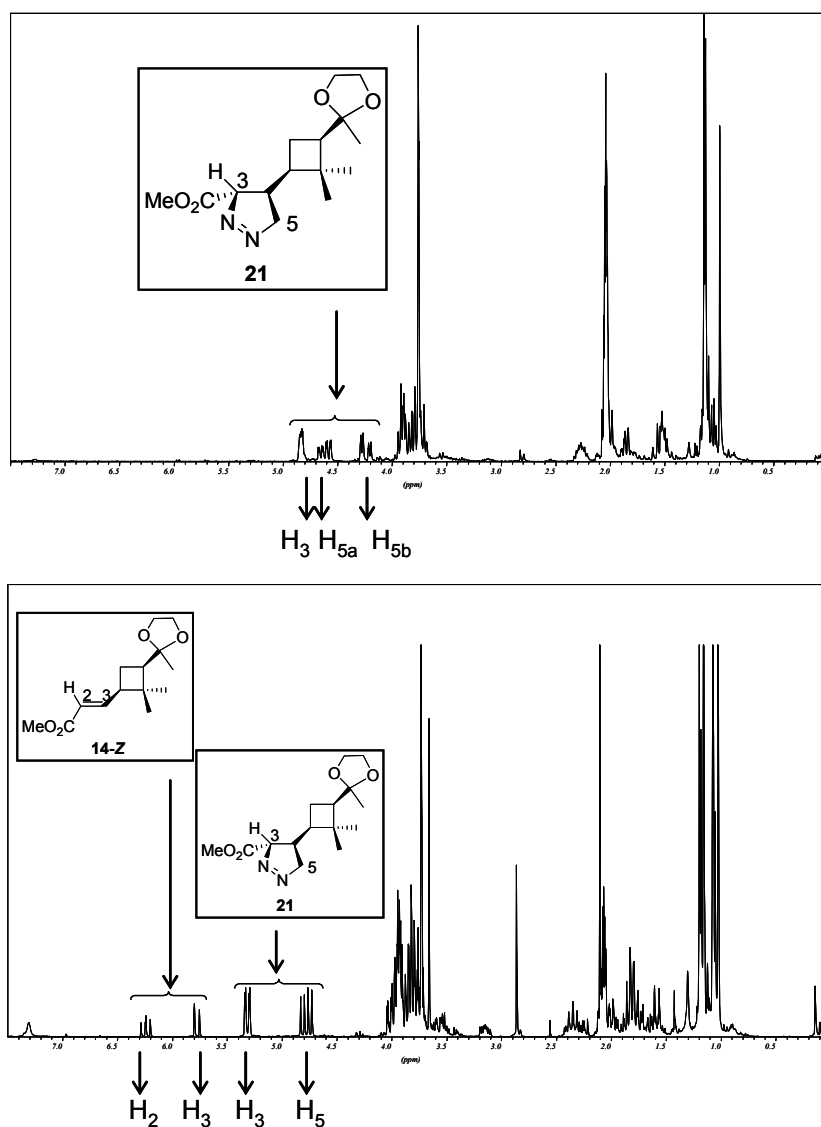


Figura 7. Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, acetona-*d*₆) realitzat al cru de la reacció d'addició de diazometà a : a) a l'olefina **14-E**; b) a l'olefina **14-Z**

Aquestes Δ¹-pirazolines tenen molta tendència a tautomeritzar a la forma Δ², **22** (**Esquema 11**). Això és degut a que en la forma Δ², el doble enllaç està conjugat al carbonil de l'èster, fet que li confereix molta més estabilitat.

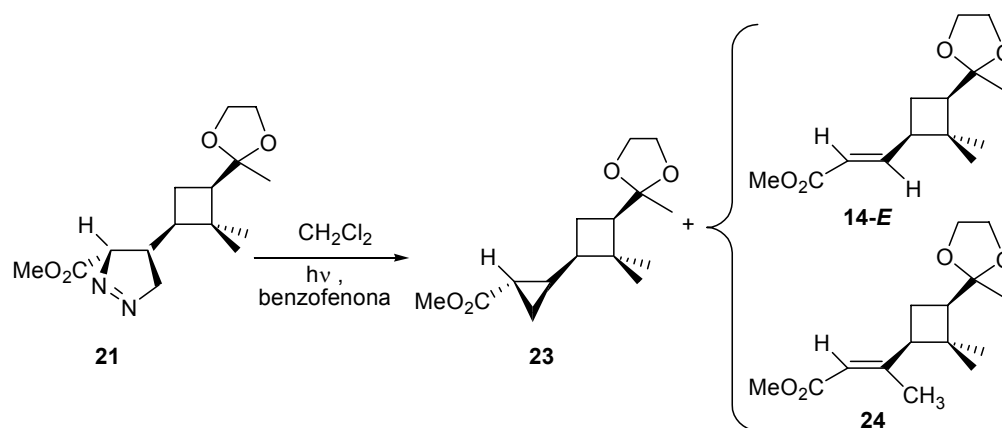
En deixar evolucionar els productes **20** i **21** a temperatura ambient s'obté el producte **22** com a una barreja d'oli i sòlid. En afegir pentà a la barreja podem separar un sòlid net corresponent a **22**.

Aquest sòlid es pot caracteritzar per espectroscòpia però no resulta ser gaire estable, sobre tot en solució. A més, en ser una pols molt fina no fou possible obtenir un cristall adient per a l'anàlisi per difracció de RX. Per aquest motiu no s'han pogut obtenir dades inequívocues sobre la configuració absoluta del centre quiral C₄.

1.3.1.3. Fotòlisi de la Δ^1 -pirazolina

L'experiència en la fotòlisi de pirazolines al nostre grup de recerca és àmplia. Tant és així, que el Dr. J.M. Jiménez va realitzar un estudi sistemàtic de les millors condicions experimentals d'irradiació per tal de maximitzar el rendiment de producció de ciclopropà així com per minimitzar l'obtenció d'altres productes.^{57a} D'acord amb els seus resultats, les millors condicions experimentals per la fotòlisi de la Δ^1 -pirazolina **21**, obtinguda mitjançant la cicloaddició de diazometà a l'olefina **14-E**, eren: l'ús d'un reactor fotoquímic de pyrex (deixa passar radiació per sobre de 300 nm) i una làmpada de mercuri de mitja pressió de 125 W, una concentració de pirazolina de 0.011 M en CH₂Cl₂ i l'ús de benzofenona com a sensibilitzador amb una concentració de 0.001 M. La temperatura a la que es porta a terme la fotoreacció és de -60 °C.

La reacció se seguí per controls de UV ja que la pirazolina presenta un màxim d'absorció a 330 nm i si es fan controls cada cert temps s'observa com aquest pic va desapareixent. Al cap de 50 minuts es va donar per acabada la reacció. En analitzar el cru per RMN s'observà que a més de ciclopropà s'obtenia també olefina de partida i l'anomenada olefina d'inserció **24** (**Esquema 12**).



Esquema 12

La relació dels tres productes fou de 9:0.5:0.5, determinada per integració dels senyals a l'espectre de ^1H -RMN corresponents als tres productes (**Figura 8**).

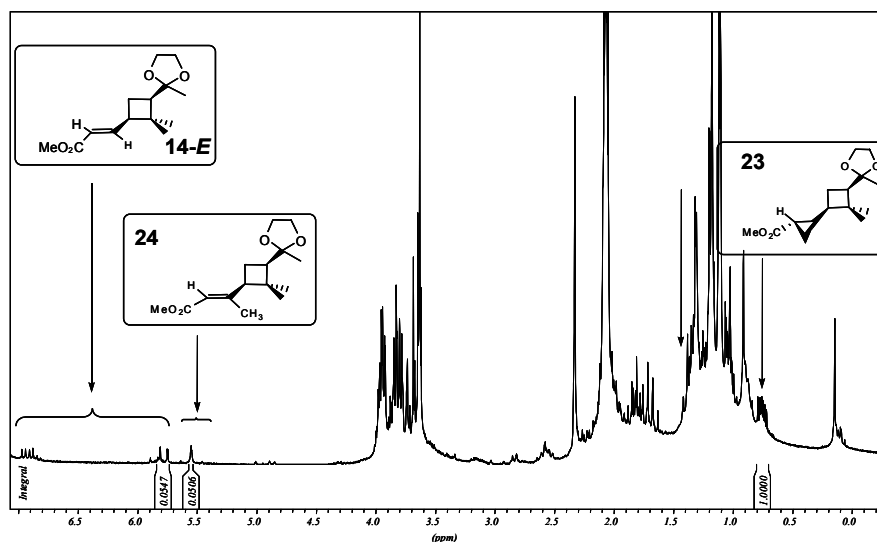
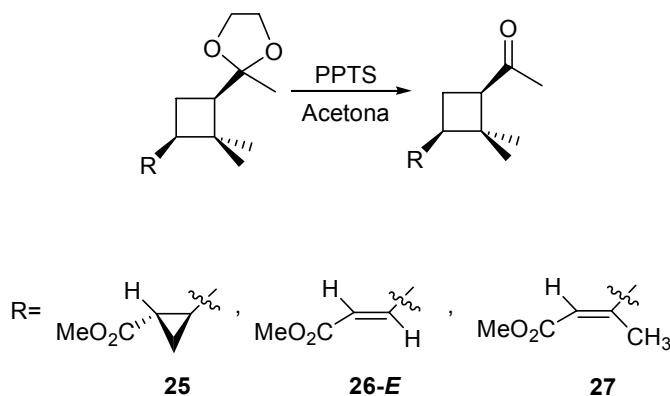


Figura 8. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) realitzat al cru de reacció de fotòlisi de la Δ^1 -pirazolina, **21**.

L'aparició d'olefina de cicloversió **14-E** i d'inserció ja havia estat descrita en el nostre grup de recerca,⁵⁷ però en aquells casos es varen trobar condicions experimentals per evitar-ne la formació. S'intentà repetir la reacció en altres condicions de concentració, dissolvent i absència de fotosensibilitzador, però en tots els casos s'observava la presència de les dues olefines. Per tant, es procedí a intentar separar el producte majoritari. Ni per cromatografia en columna ni per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) s'aconseguí obtenir una fracció de ciclopropà pur. Per intentar separar el ciclopropà de les dues olefines, els acetals es van eliminar per reacció amb acetona a reflux en presència de PPTS. (**Esquema 13**). S'intentà separar les cetones resultants per cromatografia en columna però tampoc s'aconseguí.

**Esquema 13**

Donat que per cromatografia de gasos de la mescla **25-27** sí que es va aconseguir una bona resolució de tres pics molt majoritaris, es decidí fer un anàlisi de gasos-masses de la mescla. Els resultats ens confirmaren que els components principals eren **25**, **26-E** i **27** (Taula 3).

Taula 3. Resultats del cromatograma de l'anàlisi de CG-MS.

Temps de retenció (min) ^a	Pic molecular (g/mol) ^a	Espècie
4.06	210	olefina de cicloversió, 26-E
4.40	224	Ciclopropà, 25
4.90	224	olefina d'inserció, 27

^{a)}Dades obtingudes del cromatograma de gasos-masses.

1.3.1.4. Estudi teòric de la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà a olefines quirals derivades de la verbenona.

En aquest apartat es descriu l'estudi teòric de la cicloaddició de diazometà a les olefines **14-E/Z**, de les quals s'ha presentat en l'apartat anterior l'estudi experimental. Posteriorment, a l'apartat **1.3.3**, es discutirà si la influència en la reactivitat de la isomeria *E/Z* de l'olefina es manté en altres tipus de substrats, i així es compararà la reactivitat de les olefines derivades de la verbenona amb la de les olefines derivades del D-gliceraldehid, que han estat estudiades en el nostre grup de recerca per la Dra. Elena Muray.

Aquest estudi teòric s'ha realitzat utilitzant tres mètodes de càlculs diferents. En primera instància s'ha utilitzat el mètode del funcional de la densitat BPW91. L'elecció d'aquest funcional es va basar en els resultats obtinguts per la Dra. Elena Muray a la seva tesi doctoral on va realitzar un estudi del comportament de diversos funcionals en la reacció d'addició de diazometà a etilè, arribant a la conclusió que aquest era el millor mètode basat en la teoria del funcional de la densitat per tractar aquests sistemes.^{52b}

Posteriorment s'ha usat el mètode multicapa ONIOM en aquests sistemes, per veure si dóna bons resultats i si es pot aplicar posteriorment a sistemes més grans. Amb la metodologia ONIOM s'ha utilitzat el funcional BPW91 i la base 6-31G* per la part del sistema que es tracta a nivell alt, mentre que per la resta del sistema s'ha usat el mètode semiempíric AM1 o mecànica molecular amb el camp de forces DREIDING. A la **Figura 9** es mostra un exemple de la partició utilitzada per definir els àtoms tractats a nivell alt (BPW91/6-31G*) i la resta d'àtoms tractats a nivell baix (AM1 o DREIDING) tant per les olefines com pels estats de transició.

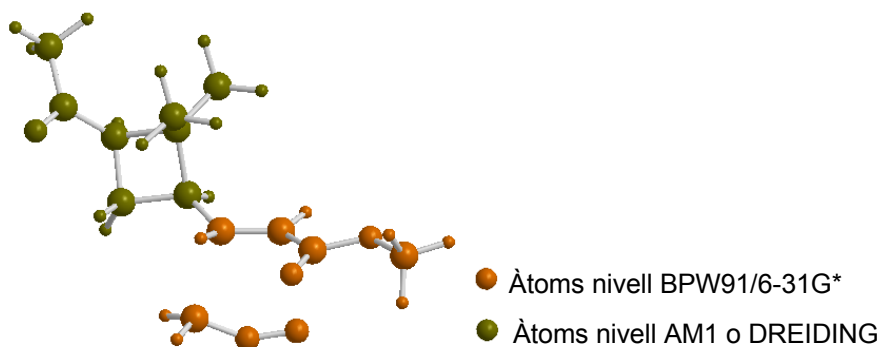


Figura 9. Partició en dos nivells de càlcul en els càlculs de tipus ONIOM

En els tres tipus de càlcul emprats, primerament es presentarà un estudi de les conformacions de mínima energia dels substrats olefínics. Després, sobre aquestes conformacions, es considerarà l'addició del diazometà per les dues cares del doble enllaç i es localitzaran els estats de transició corresponents. Finalment, s'avaluaran els paràmetres d'activació de la reacció i es discutiran i racionalitzaran els resultats obtinguts.

1.3.1.4.1. Conformacions de mínima energia dels substrats olefínics estudiats a nivell BPW91/6-31G*

Les olefines utilitzades experimentalment tenen un nombre força elevat d'àtoms (40 àtoms per **14-E/Z**) i per tant molts graus de llibertat. Donat que ja es disposava d'un estudi preliminar sobre olefines ciclobutàniques al grup,⁵⁴ se sabia que el que era realment important a l'hora de considerar l'atac d'un dipol al doble enllaç era la disposició de l'agrupació *gem*-dimetil respecte aquest. Així, es va decidir simplificar l'olefina traient-li la protecció acetàtica, que a més queda lluny del doble enllaç, i deixar la metilcetona lliure, **26-E/Z**. A continuació es va decidir realitzar una cerca de les conformacions de mínima energia dels dos sistemes (olefines **14** i **26**) per a poder comparar-les i veure si es podia passar a considerar les addicions del diazometà utilitzant només les olefines model **26**. (**Figura 10**)

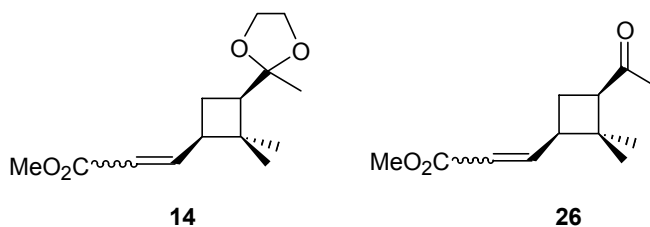


Figura 10. Substrats estudiats a nivell teòric.

Donada la complexitat dels dos sistemes va ser necessari seguir una estratègia en la recerca dels mínims energètics. Inicialment es va fer una primera aproximació a estructures de mínima energia usant el mètode semiempíric AM1 amb el programa Chem3D. Els mínims trobats es van reoptimitzar totalment a nivell BPW91/6-31G*.

Procedint d'aquesta manera, es van localitzar les geometries de mínima energia pels isòmers *E* i *Z* de l'olefina **14**. En el cas de l'isòmer *E* es van localitzar 2 mínims separats per 0.6 kcal/mol, que anomenarem confòrmer **14-E1** (el menys estable) i **14-E2** (el més estable), respectivament. Per l'isòmer *Z* es va localitzar un sol mínim. (**Figura 11**). En el cas de les olefines **26**, on s'havia substituït el grup 2-metil-1,3-dioxolà per acetil, també es van optimitzar les geometries de les olefines a nivell BPW91/6-31G*. En aquest cas els dos confòrmeres de l'isòmer *E* estan separats

per 0.5 kcal/mol, sent més estable el conformer **26-E2**. L'angle diedre C2-C3-C4-C5 (τ_1) ens indica el gir de l'anell ciclobutànic al voltant de l'enllaç C3-C4 i per tant, com queda posionat aquest grup respecte el doble enllaç C=C. Podem observar que τ_1 no varia considerablement segons si treballem amb les olefines **14** o **26**, i a més, la reacció que s'estudia té lloc lluny de l'acetal, per tant, es va decidir seguir la resta de l'estudi amb les olefines **26**.

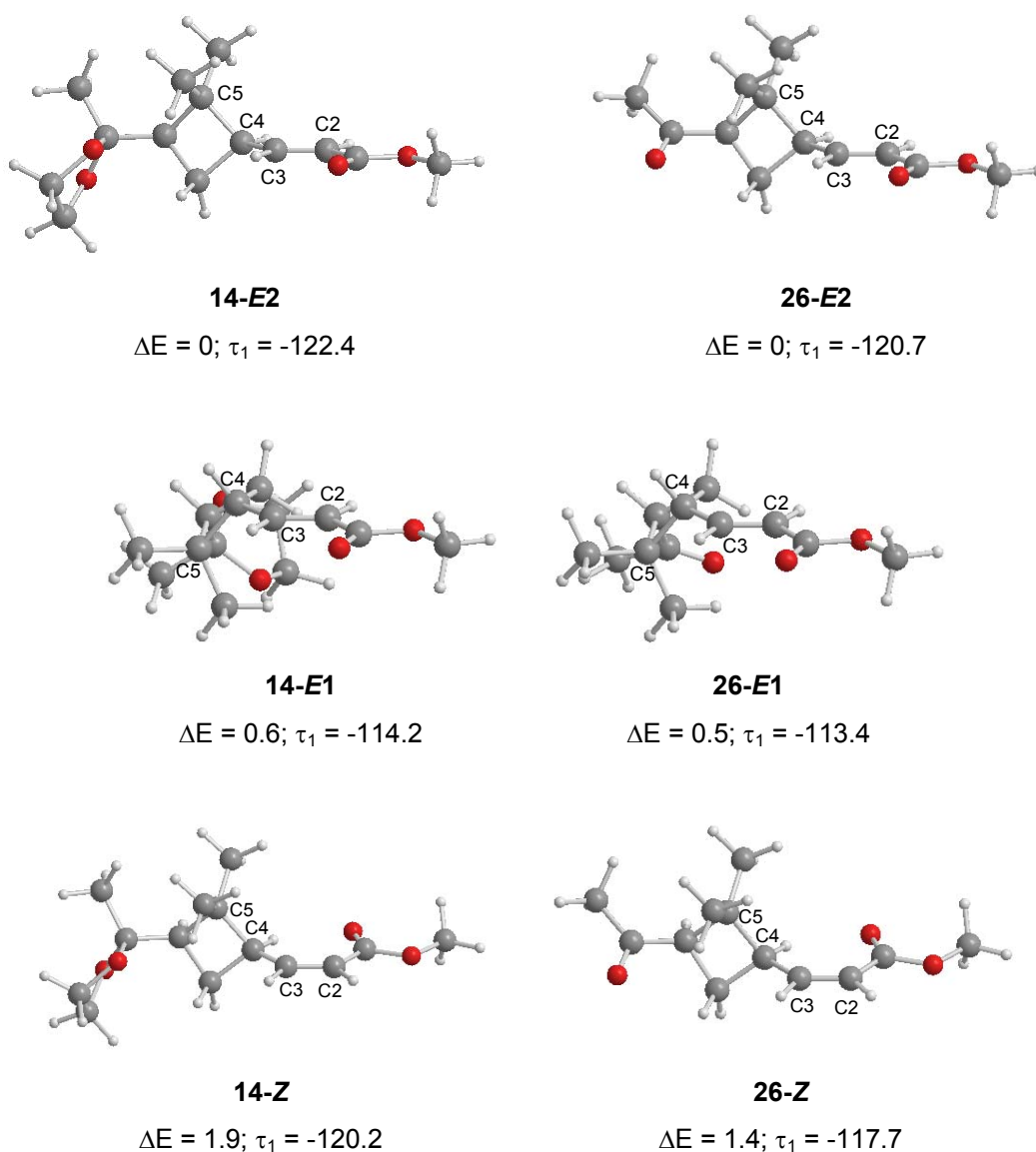


Figura 11. Geometries optimitzades a nivell BPW91/6-31G* per a les olefines **14-Z/E** i **26-Z/E**; τ_1 és l'angle diedre C2-C3-C4-C5 en graus i ΔE és l'energia relativa a l'estructura més estable per a cada olefina en kcal/mol.

1.3.1.4.2. Recerca dels estats de transició de l'addició de diazometà als substrats olefínics a nivell BPW91/6-31G*

Abans de començar, cal definir la nomenclatura que s'utilitzarà d'ara en endavant per les addicions de diazometà al doble enllaç carboni-carboni. Fixada la conformació congelada que es mostra a la **Figura 12** (projecció de Newman), definim l'atac *sin* i *anti* respecte l'agrupació *gem*-dimetil.

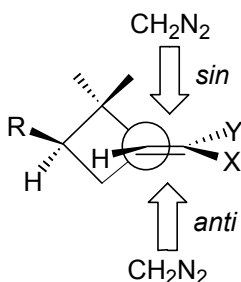


Figura 12. Nomenclatura *sin/anti* per a l'addició de diazoalcans a olefines ciclobutàniques quirals (R= metilcetona o metildioxolà; X o Y =èster metílic)

Un cop definida la nomenclatura, l'estratègia general que es va emprar per a la localització dels estats de transició consistí en primerament realitzar una optimització parcial mantenint constants les distàncies dels nous enllaços C-C i C-N, permetent l'optimització total de la resta del sistema. Els valors de partida de les distàncies d'aquests enllaços van ser els trobats per als estats de transició conduents a altres pirazolines derivades del D-gliceraldehid prèviament calculades per la Dra. Elena Muray en la seva Tesi doctoral (C-C = 2.20 Å i C-N = 2.59 Å). Posteriorment es va optimitzar l'estat de transició sense imposar cap tipus de restricció. Es va realitzar una estimació de l'error de superposició de base amb el mètode de Counterpoise i es va corregir la barrera energètica amb aquest valor. Finalment, es va recalculat l'energia mitjançant un càlcul puntual per a cada estat de transició utilitzant el mateix funcional però una base més gran, la TZP. D'aquesta manera, es minimitza l'error de superposició de base i es poden comparar els valors corregits d'aquesta manera amb els obtinguts amb la correcció de Counterpoise aplicada a les barreres energètiques calculades amb la base 6-31G*.

Per als isòmers **26-Z** i **26-E** es van localitzar els estats de transició que duïen als dos possibles diastereòmers *sin* i *anti*, provinents de l'addició de diazometà. En el cas de l'atac *sin* a **26-E** es va considerar l'atac del diazometà a cadascun dels dos confòrmers **26-E1** i **26-E2**. Pel que fa a l'atac *anti* semblava clar que era molt més favorable al confòrmer **E2** que no pas a l'**E1**, on hi ha molta més congestió estèrica. A la **Figura 13** es mostren les estructures dels estats de transició obtinguts.

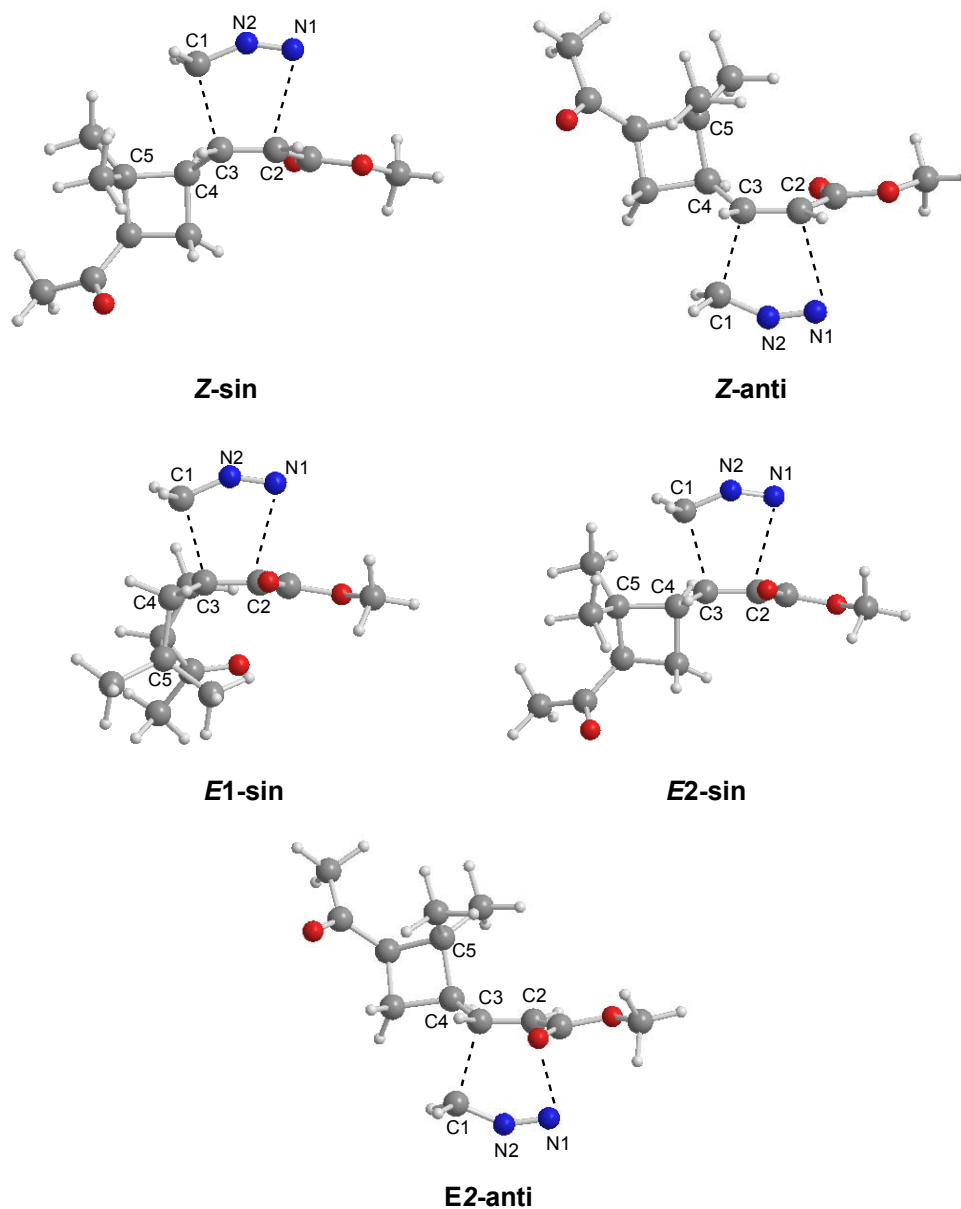


Figura 13. Estats de transició per a l'addició de diazometà a les olefines **26-Z** i **26-E** optimitzats a nivell BPW91/6-31G*.

L'estructura *E2-sin* té una energia de Gibbs d'activació 1 kcal/mol més elevada que la *E1-sin* i, per tant, es considera que l'estat de transició de formació del producte *sin* és l'anomenat *E1-sin*.

A la **Taula 4** es presenten els valors dels paràmetres geomètrics més rellevants d'aquests estats de transició i a la **Figura 14** es mostra la projecció de Newman d'un estat de transició on s'indiquen les torsions representades pels angles diedres τ_1 i τ_2 .

Taula 4. Paràmetres geomètrics més rellevants per als estats de transició de les reaccions entre les olefines **26-Z** i **26-E**, i el diazometà, optimitzats a nivell BPW91/6-31G*. (Distàncies en Å i angles en graus.)

Estat de transició	C2-C3	C2-N1	C1-C3	C1-N2-N1	τ_1^a	τ_2^b
26-Z-sin	1.40	2.54	2.23	149.2	175.3	0.0
26-Z-anti	1.40	2.55	2.20	148.9	-82.2	1.7
26-E1-sin	1.39	2.52	2.20	148.0	77.2	6.9
26-E-anti	1.40	2.55	2.20	149.0	-83.1	-7.6

^a Angle diedre (C2,C3,C4,C5); ^b Angle diedre (C2,C3,C1,N2)

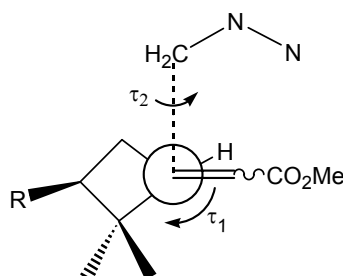


Figura 14. Projecció de Newman corresponent a l'aproximació del diazometà a les olefines **26**.

La **Taula 4** mostra que en tots els estats de transició la distància C2-C3 és pràcticament la mateixa. Pel que fa als enllaços que es formen, en tots els estats de transició les distàncies són força similars. Tot i això, sembla que la distància C2-N1 és lleugerament més gran en els estats de transició que provenen d'un atac del

diazometà en *anti*. L'angle de plegament dels àtoms que provenen del diazometà (C2-N2-N1) està entre 148° i 149° i no hi ha diferències significatives entre els estats de transició.

Els valors de l'angle τ_1 es poden comparar amb els corresponents a les olefines de partida (**Figura 11**), de manera que tenim una idea de la distorsió que ha sofert l'olefina quan s'hi acostava el diazometà. En el cas dels estats de transició provinents de l'olefina *Z*, l'estat de transició *sin* és el que mostra una distorsió més gran, 57.8°, mentre que a l'*anti* la variació és de 35.3°. En els estats de transició provinents de l'olefina *E*, aquestes diferències no són tant acusades. L'estat de transició *E1-sin* s'assembla més al confòrmer *E1*, mentre que el *E-anti* s'assembla més al confòrmer *E2*.

Si ens fixem en la planaritat o no de l'anell de cinc membres que s'està formant, definida per τ_2 , observem que en els estats de transició provinents de l'olefina *Z* aquest diedre es pràcticament zero, fet que ens indica que tots els cinc àtoms estan en un mateix pla. En el cas dels estats de transició provinents de l'olefina *E* sí que hi ha una desviació. En el cas de l'*E1-sin*, els àtoms provinents del diazometà, especialment el N1, estan lleugerament desplaçats cap a la zona contrària a on hi ha l'èster. En el cas de l'*E-anti* s'observa el mateix comportament.

Els paràmetres energètics referents als estats de transició es resumeixen a la **Taula 5**.

Taula 5. Barreres energètiques i energies de Gibbs d'activació^a a 1 atm i 25 °C calculades per a les reaccions de les olefines **26-Z** i **26-E** amb el diazometà. (Energies en kcal/mol. Entre parèntesi s'indiquen les diferències referides a l'estat de transició *anti* de cada isòmer)

Nivell de càlcul	BPW91/6-31G*		BPW91/TZP//BPW91/6-31G*	
	ΔE^\ddagger	ΔE^\ddagger ^a	ΔE^\ddagger ^b	ΔG^\ddagger ^b
26-Z-<i>sin</i>	14.0 (+2.1)	16.7 (+2.2)	16.7 (+2.0)	30.7 (+1.9)
26-Z-<i>anti</i>	12.0 (0.0)	14.5 (0.0)	14.7 (0.0)	28.8 (0.0)
26-E1-<i>sin</i>	12.6 (+1.1)	15.2 (+1.0)	15.2 (+1.3)	28.9 (+1.1)
26-E-<i>anti</i>	11.6 (0.0)	14.2 (0.0)	13.9 (0.0)	27.7 (0.0)

^a Energies recalculades a nivell BPW91/6-31G* tenint en compte l'error de superposició de base.

^b Energies recalculades a nivell BPW91/TZP partint de geometries optimitzades a nivell BPW91/6-31G* .

Els valors de les energies d'activació tenint en compte l'error de superposició de base i els de les obtingudes fent un càlcul puntual de la mateixa geometria però utilitzant una base més gran són pràcticament idèntics. Els valors de les energies de Gibbs d'activació ens mostren que en tots els casos els estats de transició *anti* són cinèticament més favorables que els estats de transició *sin*, ja que els primers tenen energies de Gibbs d'activació inferiors. Les diferències d'energies de Gibbs d'activació calculades per a la formació dels isòmers *sin* i *anti* pràcticament coincideixen amb les diferències de barreres energètiques. Els valors d'aquestes es poden relacionar amb les geometries dels estats de transició obtinguts. Com s'ha apuntat anteriorment, la variació de l'angle τ_1 en passar de l'olefina de partida a l'estat de transició és més petita en l'estat de transició *Z-anti* que en el *Z-sin*. Això indica que l'acomodament de l'olefina a la nova situació requereix una menor reorganització en l'estat de transició *anti* i per tant, que aquest és més favorable. En el cas de l'olefina *E* aquest raonament no és tant directe ja que la variació dels diedres de l'aproximació *sin* i *anti* respecte l'olefina de partida és molt semblant.

Les diferències entre les energies de Gibbs d'activació per arribar a un estat de transició *sin* o *anti* són de 1.9 kcal/mol en el cas de l'olefina *Z* i de 1.1 kcal/mol en el cas de l'olefina *E*. Tot i que aquestes diferències no són molt grans, sí que poden

explicar que experimentalment, per a cada isòmer de l'olefina **14**, només s'observi un diastereòmer quan es realitza l'addició de diazometà. Si s'observen els estats de transició obtinguts per a l'atac en *anti* respecte l'agrupació *gem*-dimetil a les dues olefines, respectivament, es veu que l'estereoquímica de la Δ^1 -pirazolina obtinguda en cada cas és la mateixa que la que s'ha assignat en l'apartat **1.3.1.2.** pels productes **20** i **21**. S'observa, doncs, que segons si es parteix de l'olefina *E* o de la *Z* s'obtenen diastereòmers diferents. Aquest fet ens indica que la reacció és totalment estereoespecífica.

Tant les barreres energètiques com les energies de Gibbs d'activació per a l'olefina *E* són menors que per a l'olefina *Z*. Si ens fixem en els estats de transició *anti*, que corresponen als productes que s'obtenen experimentalment, la barrera energètica calculada amb la base TZP és 0.8 kcal/mol més gran per al **26-Z-anti** que per al **26-E-anti** i l'energia de Gibbs d'activació és 1.1 kcal/mol més gran per al **26-Z-anti** que per al **26-E-anti**. La diferent reactivitat dels dos isòmers també es pot relacionar amb efectes estèrics. La rotació al voltant de l'enllaç C3-C4, que permet disminuir la repulsió estèrica amb el diazometà que ataca, presenta més restriccions en el cas de l'olefina *Z* que per a l'olefina *E*. Els resultats obtinguts posen de manifest, doncs, que l'olefina *Z* és menys reactiva enfront del diazometà que no pas l'*E*, com s'observa experimentalment.

1.3.1.4.3. Recerca dels estats de transició de l'addició de diazometà als substrats olefínics estudiats amb el mètode multicapa ONIOM.

Donat que en el nivell de càlcul BPW9/6-31G* s'havia vist que la reactivitat i la selectivitat de les reaccions estudiades s'explicava bé amb les olefines model **26** i que, a més, havíem comprovat que les diferències geomètriques entre les olefines reals i les models eren mínimes al voltant del centre de reacció, vàrem decidir continuar emprant les olefines model en aquest nou nivell de càlcul.

Per a localitzar els mínims energètics es va partir dels trobats a nivell BPW9/6-31G* i es van reoptimitzar totalment a nivell ONIOM(BPW9/6-31G*:AM1) i a nivell ONIOM(BPW9/6-31G*:DREIDING). Procedint d'aquesta manera, es van obtenir les geometries de mínima energia pels isòmers *E* i *Z* de l'olefina **26**. En el cas de l'isòmer *E* es van localitzar els 2 mínims **26-E1** (el menys estable) i **26-E2** (el més

estable), respectivament. Per l'isòmer *Z* es va localitzar un sol mínim. Les geometries i les diferències energètiques entre aquests mínims no són massa diferents de les obtingudes quan es va estudiar el sistema a nivell BPW91.

Els estats de transició es van optimitzar de manera similar. Per als isòmers **26-Z** i **26-E** es van localitzar els estats de transició que duïen als dos possibles diastereòmers *sin* i *anti*, provinents de l'addició de diazometà. En el cas de l'atac *sin* a **26-E** es va considerar l'atac del diazometà a cadascun dels dos confòrmers **26-E1** i **26-E2**. En el cas de l'atac *anti* es va considerar únicament el confòrmer *E2* pels mateixos motius que els exposats en l'estudi a nivell BPW1/6-31G*.

En els càlculs de tipus ONIOM(BPW91:AM1), l'estructura *E1-sin* té una energia de Gibbs d'activació 0.6 kcal/mol més elevada que la *E2-sin* i, per tant, en aquest cas i a diferència del que passava utilitzant el mètode BPW91/6-31G*, vàrem considerar que l'estat de transició de formació del producte *sin* era l'anomenat *E2-sin*. En els càlculs de tipus ONIOM(BPW91:DREIDING), l'estructura *E1-sin* té una energia de Gibbs d'activació 0.5 kcal/mol més elevada que la *E2-sin* i, per tant, en aquest cas també hem considerat com a estat de transició de formació del producte *sin* l'anomenat *E2-sin*.

A la **Taula 6** es presenten els valors dels paràmetres geomètrics més rellevants d'aquests estats de transició i les torsions representades pels angles diedres τ_1 i τ_2 , que són les mateixes que les que es definien a la **Figura 14**.

Taula 6. Paràmetres geomètrics més rellevants per als estats de transició de les reaccions entre les olefines **26-Z** i **26-E**, i el diazometà optimitzats a nivell ONIOM(BPW91/6-31G*:AM1) i ONIOM(BPW91/6-31G*:DREIDING). (Distàncies en Å i angles en graus.)

Mètode de càlcul	Estat de transició	C2-C3	C2-N1	C1-C3	C1-N2-N1	τ_1^a	τ_2^b
	26-Z-sin	1.40	2.49	2.24	147.8	176.4	0.0
ONIOM(BPW91 /6-31G*:AM1)	26-Z-anti	1.40	2.52	2.23	148.4	-88.0	1.3
	26-E2-sin	1.40	2.52	2.23	148.4	174.3	7.5
	26-E-anti	1.40	2.53	2.22	148.7	-89.2	-6.3
	26-Z-sin	1.40	2.46	2.25	147.9	166.0	0.0
ONIOM(BPW91 /6-31G*:DREIDING)	26-Z-anti	1.40	2.45	2.26	147.6	-74.4	0.3
	26-E2-sin	1.39	2.50	2.24	148.7	168.7	8.3
	26-E-anti	1.39	2.48	2.24	148.2	-77.0	-8.5

^a Angle diedre (C2,C3,C4,C5); ^b Angle diedre (C2,C3,C1,N2)

La **Taula 6** mostra que, a l'igual que el que passava en la **Taula 4**, en tots els estats de transició la distància C2-C3 és la mateixa, exceptuant els estats de transició *E* amb el mètode ONIOM(BPW91:DREIDING), que tenen aquesta distància lleugerament més curta. Pel que fa als enllaços que es formen, C2-N1 i C1-C3, en tots els estats de transició les distàncies són molt similars, tot i que sembla que amb el mètode ONIOM(BPW91:DREIDING) les distàncies C2-N1 siguin una mica més curtes. L'angle de plegament dels àtoms que provenen del diazometà (C2-N2-N1) està entre 148° i 149° i no hi ha diferències significatives entre els estats de transició. L'única diferència significativa respecte els valors provinents dels càlculs BPW91/6-31G* és que amb aquests càlculs de tipus ONIOM l'estat de transició corresponent a l'atac a l'olefina *E* en *sin* és el que ve del confòrmer de l'olefina de partida *E2*.

Els valors de l'angle τ_1 es poden comparar amb els corresponents a les olefines de partida. Les distorsions que s'observen són en ambdós mètodes molt similars a les que s'observaven en el cas d'utilitzar el mètode BPW91.

La planaritat de l'anell de cinc membres que s'està formant, definida per τ_2 , es manté en els estats de transició provinents de l'olefina *Z*. En el cas dels estats de transició provinents de l'olefina *E* es manté la desviació de la planaritat que ja observàvem a nivell BPW91.

Els paràmetres energètics referents als estats de transició es resumeixen a la **Taula 7**.

Taula 7. Barreres energètiques i energies de Gibbs d'activació^a a 1 atm i 25 °C calculades per a les reaccions de les olefines **26-Z** i **26-E** amb el diazometà. (Energies en kcal/mol. Entre parèntesi s'indiquen les diferències referides a l'estat de transició *anti* de cada isòmer)

Mètode nivell baix	Estat de transició	ΔE^\ddagger^a	ΔE^\ddagger^b	ΔE^\ddagger^c	ΔG^\ddagger^c
AM1	26-Z-sin	12.2 (+1.2)	15.1 (+2.4)	17.7 (+2.2)	32.4 (+3.0)
	26-Z-anti	11.0 (0.0)	12.7 (0.0)	15.5 (0.0)	29.4 (0.0)
	26-E2-sin	11.4 (+0.8)	14.9 (+2.7)	17.4 (+2.8)	31.8 (+3.2)
	26-E-anti	10.6 (0.0)	12.2 (0.0)	14.6 (0.0)	28.6 (0.0)
DREIDING	26-Z-sin	11.5 (+1.7)	12.9 (+1.6)	15.8 (+1.7)	30.5 (+1.7)
	26-Z-anti	9.8 (0.0)	11.3 (0.0)	13.9 (0.0)	28.8 (0.0)
	26-E2-sin	11.1 (+1.3)	13.8 (+2.1)	16.2 (+2.1)	30.5 (+2.4)
	26-E-anti	9.8 (0.0)	11.7 (0.0)	14.1 (0.0)	28.1 (0.0)

^a Energies calculades a nivell ONIOM(BPW91/6-31G*:AM1) i ONIOM(BPW91/6-31G*:DREIDING), respectivament.

^b Energies recalculades a nivell BPW91/6-31G*.

^c Energies recalculades a nivell BPW91/TZP.

Dels valors mostrats a la **Taula 7** se n'extreu que les barreres energètiques calculades a nivell ONIOM són lleugerament inferiors a les calculades a nivell BPW91/6-31G*. No obstant, en realitzar els càlculs d'error de superposició de base i els càlculs puntuals amb una base més gran, els valors de les energies esdevenen lleugerament més grans que els que obteníem amb el mateix tipus de càlculs a nivell BPW91/6-31G*. En aquest cas també s'observa que les barreres energètiques són força més grans quan s'utilitza la base TZP, això és degut a que en augmentar la

base disminueix l'error de superposició de base. El mateix fet s'observa en les energies del càlcul puntual BPW91/6-31G* partint de les geometries optimitzades a nivell ONIOM(BPW1/6-31G*:AM1) i on s'ha corregit l'error de superposició de base, valors que no es mostren a la taula, donat que els valors són pràcticament idèntics als obtinguts realitzant el càlcul utilitzant la base TZP.

Si es comparen els valors de les energies recalculades a nivell BPW91/6-31G* (**Taula 7**) amb els valors de les energies dels càlculs realitzats completament a nivell BPW91/6-31G* (**Taula 5**) s'observa com en el cas de que el mètode utilitzat pel nivell baix en el càlcul ONIOM és l'AM1 totes les energies són més grans. Aquest efecte és especialment important en el cas de l'estat de transició **26-E-sin**, fet que fa que la diferència entre els estats de transició *sin* i *anti* de l'olefina **26-E** sigui més gran quan s'utilitza el mètode ONIOM(BPW91:AM1) que quan es realitzen els càlculs a nivell BPW91. En canvi, quan el mètode utilitzat en el nivell baix dels càlculs ONIOM és el DREIDING, els valors de les energies són menors que els calculats a nivell BPW91.

Els valors de les energies de Gibbs d'activació recollits a la mateixa taula ens mostren que en tots els casos els estats de transició *anti* segueixen sent cinèticament més favorables que els estats de transició *sin*, ja que els primers tenen energies de Gibbs d'activació inferiors. No obstant, pels càlculs realitzats a nivell ONIOM(BPW91:AM1) aquestes diferències són més grans que no pas les diferències de barreres energètiques, fet que no s'observava quan havíem tractat tot el sistema a nivell DFT. No és així pels càlculs realitzats a nivell ONIOM(BPW91:DREIDING), on aquestes diferències són del mateix ordre que les diferències de barreres energètiques, com passava a nivell BPW91/6-31G*.

Les diferències entre les energies de Gibbs d'activació per arribar a un estat de transició *sin* o *anti* són de 3.0 kcal/mol en el cas de l'olefina Z i de 3.2 kcal/mol en el cas de l'olefina E amb els càlculs realitzats a nivell ONIOM(BPW91:AM1). Pels càlculs realitzats a nivell ONIOM(BPW91:DREIDING) les diferències entre les energies de Gibbs d'activació són de 1.7 kcal/mol en els estats de transició corresponents a l'olefina Z i de 2.4 kcal/mol en el cas de l'olefina E. La magnitud d'aquestes diferències en els dos tipus de càlculs ONIOM ens permet explicar que experimentalment, per a cada isòmer de l'olefina **14**, només s'observi un

diastereòmer quan es realitza l'addició de diazometà. Per tant, la reacció és totalment estereoespecífica.

La gran diferència entre els dos tipus de càlculs ONIOM considerats es troba quan s'analitzen els valors que es refereixen a la diferència de reactivitat entre els dos isòmers de l'olefina. Utilitzant el mètode ONIOM(BPW91:AM1) els resultats obtinguts posen de manifest que l'olefina *Z* és menys reactiva enfront del diazometà que no pas l'*E*, com s'observa experimentalment. Tant les barreres energètiques com les energies de Gibbs d'activació per a l'olefina *E* són menors que per a l'olefina *Z*. Si ens fixem en els estats de transició *anti*, que corresponen als productes que s'obtenen experimentalment, la barrera energètica calculada amb la base TZP és 0.9 kcal/mol més gran per al **26-Z-anti** que per al **26-E-anti** i l'energia de Gibbs d'activació és 0.8 kcal/mol més gran per al **26-Z-anti** que per al **26-E-anti**. En canvi, utilitzant el mètode ONIOM(BPW91:DREIDING) la diferència entre les barreres energètiques calculades amb la base TZP dels estats de transició *E-anti* i *Z-anti* és de tant sols 0.2 kcal/mol, sent més baixa la barrera corresponent a l'estat de transició *Z-anti*. El mateix fet succeeix amb les energies d'activació calculades fet un càlcul puntual a nivell BPW91/6-31G*. De totes maneres, si ens fixem en les energies de Gibbs d'activació, altre cop l'estat de transició *E-anti* té una energia inferior al *Z-anti*.

Havent analitzat tots aquests paràmetres, tant geomètrics com energètics, podem concloure que l'aproximació ONIOM(BPW91:AM1), recalculant l'energia després a nivell BPW91/TZP és prou bona com per explicar els fets experimentals observats. Els resultats no són tant satisfactoris en el cas de l'aproximació ONIOM(BPW91:DREIDING) ja que tot i que ens permet explicar correctament l'estereoespecificitat observada, no ens dona una explicació completament satisfactòria pel que fa a la diferència de reactivitat observada entre els isòmers *E* i *Z* de l'olefina considerada enfront del diazometà.

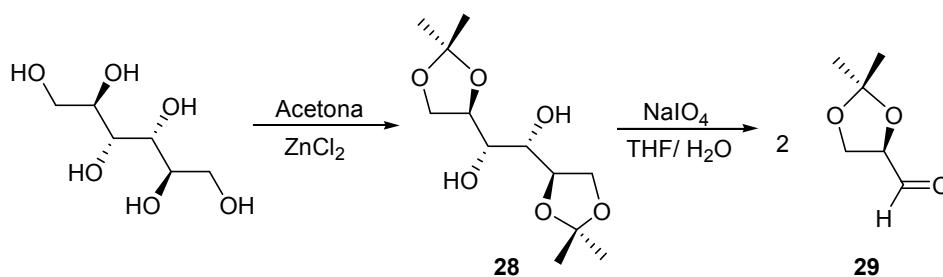
1.3.2. ADDICIONS DE BIS(DIISOPROPILAMINO)FOSFINODIAZOMETÀ A OLEFINES QUIRALS

En aquest apartat es presentaran els resultats obtinguts en els estudis de la cicloaddició 1,3-dipolar de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà **12** a olefines quirals derivades del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, on el doble enllaç C-C està conjugat a diversos grup electroatracients, sulfona i nitro, respectivament. Totes les reaccions on intervenen el fosfinodiazocalcà o els seus precursors es realitzen en una línia de buit proveïda d'un corrent de nitrogen anhidre, ja que aquests productes són sensibles a l'aire i a la humitat. A més, tots els dissolvents utilitzats han de ser anhidres i haver estat anhidritzats sota una atmosfera de nitrogen o argó anhidres també.

1.3.2.1. Síntesi del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **29**

La utilització d'aquest aldehyd com a precursor de les olefines amb les que hem realitzat les cicloaddicions del diazoalcà és important ja que es tracta d'un compost quiral i que aporta un grup dioxolànic, que és voluminós i que influeix en la diastereoselectivitat π -facial de la cicloaddició.

La preparació del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehyd, **29** es mostra a l'**Esquema 14**.



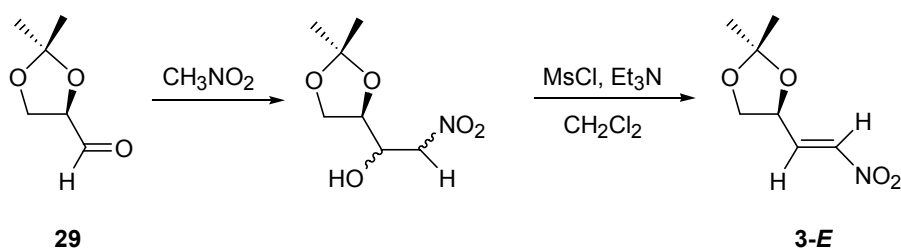
Esquema 14

La ruta sintètica parteix del D-manitol. De manera senzilla es procedeix a la protecció selectiva dels dos diols vicinals terminals de la molècula seguint el mètode

descriu per Morpain i col·laboradors.⁶³ Aquesta reacció s'ha aconseguit realitzar amb un 74% de rendiment al nostre laboratori. El producte obtingut, 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol, **28** se sotmet a un trencament oxidatiu del diol lliure amb NaIO₄, de manera que finalment s'obté **29**.

1.3.2.2. Síntesi de ((4'*R*)-2',2'-dimetil-4'-[(*E*)-2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, **3**.

Per a la síntesi d'aquesta olefina se segueix el mètode descrit per Cossío i col·laboradors que implica una reacció de Henry seguida d'una deshidratació formal.⁶⁴ (**Esquema 15**)



Esquema 15

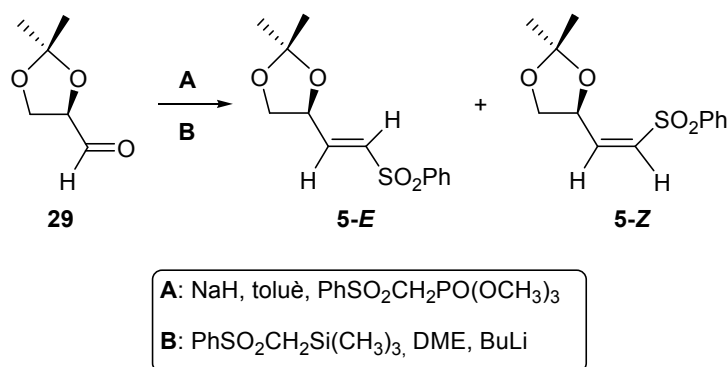
En primer lloc es fa reaccionar l'aldehid **29** amb nitrometà, utilitzant trietilamina com a base. Així s'obté el nitroalcohol intermediari, que es tracta amb clorur de mesil en el si de CH₂Cl₂. Immediatament es produeix l'eliminació de MsOH, obtenint-se exclusivament l'olefina **3-E**, que es purifica per cromatografia en columna. Finalment s'obté l'olefina pura amb un 60% de rendiment.

⁶³ C. Morpain, B. Nasser, B. Launde, OPPI BRIEFS, **1990**, 22, 540.

⁶⁴ M. Ayerbe, F.P. Cossío, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4447.

1.3.2.3. Síntesi de les 2-[(4'R)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenilfenil-sulfones, 5-E/Z.

Per a la síntesi d'aquestes olefines es poden utilitzar dos mètodes diferents segons quin isòmer, *Z* o *E*, es vulgui obtenir majoritàriament. Els dos mètodes es resumeixen a l'**Esquema 16**.



Esquema 16

El mètode **A** permet obtenir majoritàriament l'isòmer **5-E** (proporció *E*:*Z* = 98:2). Es realitza una reacció d'Emmons-Wadsworth-Horner amb el (fenilsulfonyl)metanofosfonat i NaH. Aquest fosfonat es prepara segons el mètode descrit per Shahak i col·laboradors,⁶⁵ que consisteix en fer reaccionar fosfit de trimetil amb clorur de feniltiometil durant 8 hores a 40 °C. A continuació s'oxida el grup feniltiometil a fenilsulfonylmetil amb KMnO₄ per a obtenir el (fenilsulfonyl)metanofosfonat amb un rendiment global del procés del 61%. Aquest fosfonat es fa reaccionar amb NaH per a obtenir-ne l'anió i llavors s'hi afegeix l'aldehid a 0 °C i es deixa evolucionar fins a temperatura ambient durant una hora i mitja.

El mètode **B**, desenvolupat per Craig i col·laboradors,⁶⁶ permet obtenir l'olefina **5-Z**, que s'obté en molt poca proporció utilitzant el mètode **A**. En aquest cas la proporció d'olefines *Z*:*E* és de 55:45. Es prepara una solució de fenil trimetilsilil

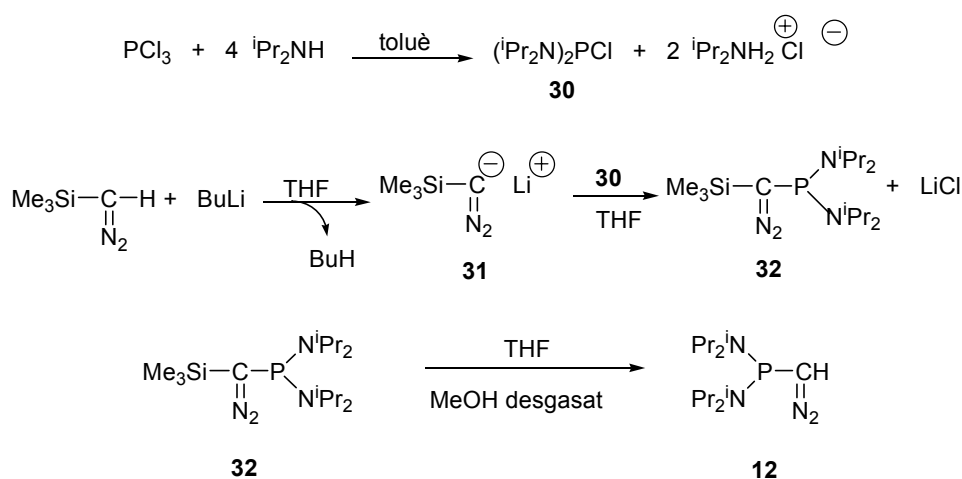
⁶⁵ I. Shahak, J. Almog, *Synthesis*, **1970**, 145.

⁶⁶ D. Craig, S.V. Ley, N.S. Simptkins, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1985**, 1949.

sulfona, comercial, en DME. Seguidament s'afegeix BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuació s'afegeix l'aldehid **29** i es deixa evolucionar la reacció fins que assoleix la temperatura ambient. Les olefines **5-Z** i **5-E** s'obtenen amb un 65% de rendiment un cop purificades.

1.3.2.4. Síntesi del bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, **12**.

La síntesi d'aquest diazoalcà es resumeix en l'**Esquema 17**.



Esquema 17

En la primera reacció s'utilitza un mètode descrit per Gynane i col·laboradors⁶⁷ en el que a una solució de diisopropilamina es va afegint PCl_3 . Seguidament es manté la mescla a reflux i després del tractament corresponent, s'obté un sòlid blanc que és la bis(diisopropilamino)clorofosfina, **30**, amb un 86% de rendiment. Per obtenir el [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà **32** se segueix el procediment descrit per Baceiredo i col·laboradors⁵⁵ que consisteix en generar l'anió del trimetilsilildiazometà amb BuLi i seguidament afegir-hi una solució de la clorofosfina **30**. Després de diversos rentats amb pentà s'obté un oli corresponent al producte **32** amb un rendiment de 96%. Finalment, es realitza la

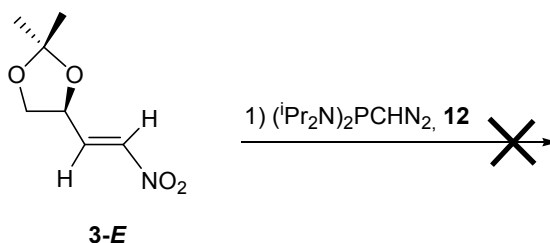
⁶⁷ J.J.S. Gynane, A. Hudson, M.F. Lappert, P.P. Power, H. Goldwhite, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1980**, 2428.

metanòlisi de **32** per agitació amb metanol anhidre prèviament desgasat amb argó o nitrogen durant aproximadament una hora.⁵⁵ Després de successius rentats amb pentà s'obté el producte **12** amb un 76% de rendiment. Aquest producte es pot conservar uns dies al congelador, però en no tenir el grup trimetilsilil és menys estable que **32**. Per tant, és aconsellable emmagatzemar al congelador **32** i generar **12** just abans de fer la reacció.

1.3.2.5. Assaigs d'addició de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, **12** a ((4'*R*)-2',2'-dimetil-4'-[2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, **3-E**.

L'estudi d'aquestes reaccions es va realitzar partint de les condicions de reacció establertes per la Dra. Elena Muray en el nostre grup de recerca per als pentenoats derivats del D-gliceraldehid **1-Z** i **1-E**. Per a les dues olefines calia escalfar a 60 °C, la relació dels dos reactius era 1:1 i els temps de reacció variaven de 2 hores per a l'olefina **Z** a 20 hores per a l'**E**.

Amb la intenció d'addicionar el diazoalcà a la nitroolefina **3**, es van assajar diferents condicions de reacció tant variant temperatures com temps, però en cap cas es van obtenir resultats satisfactoris. A temperatures elevades (60 i 70 °C) tant el diazoalcà **12** com l'olefina **3** es descomponien, i a temperatures més baixes es recuperaven els dos productes de partida intactes.

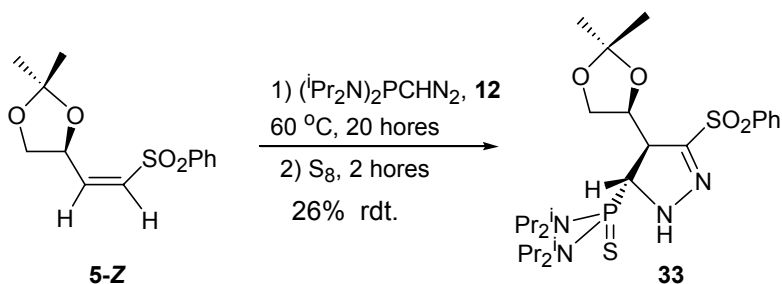


Esquema 18

1.3.2.6. Addició de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, **12** a les 2-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenilfenilsulfones, **5-Z/E**.

En el cas de l'olefina **5-E** es va assajar la reacció en les condicions anteriorment descrites sense èxit. Es van provar moltes altres condicions que inclouen variacions del temps de reacció i de les quantitats relatives d'olefina i de diazoalcà. Cal comentar que un augment de la temperatura no és factible ja que el diazoalcà es descompon ràpidament a temperatures més altes i a temps llargs. Finalment no es va observar ciclació en cap de les condicions assajades.

L'olefina **5-Z** es va fer reaccionar amb el diazoalcà **12**. Després de provar diferents condicions, es va trobar que el millor rendiment, tot i que baix, s'obtenia en fer reaccionar 1.7 equivalents del fosfinodiazocalcà **12** amb 1 equivalent d'olefina durant 20 hores a 60 °C. (**Esquema 19**). La utilització de més d'un equivalent de **12** segurament és necessària perquè tenint en compte que se sotmet el diazoalcà a una temperatura elevada i durant temps llargs pot ser que es vagi descomponent.



Esquema 19

La reacció es va aturar quan a l'espectre de ³¹P-RMN no es veia senyal del diazoalcà **12**, que presenta un pic a 48 ppm. Seguidament es va afegir sofre elemental en excés per estabilitzar la fosfina i es va agitar la mescla durant 2 hores. La pirazolina **33** proporciona un senyal a l'espectre de ³¹P-RMN a 76.5 ppm. La pirazolina aïllada i purificada es va obtenir amb un 26% de rendiment en forma d'una sòlid amorf amb una rotació òptica específica de [α]_D = +210.38 (c=0.77 en CH₂Cl₂). L'assignació de l'estereoquímica dels nous centres quirals formats s'ha realitzat en base a experiments de RMN de tipus nOe i NOESY, que es mostren a la **Figura 15** i a la **Figura 16**.

Inicialment s'havien realitzat els experiments de ressonància amb l'aparell de 500 MHz utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. El solapament d'algunes bandes (H_5 i $\text{H}_{5'}$) no permetia realitzar experiments nOe per a determinar l'estereoquímica de la molècula. Per aquest motiu es va decidir utilitzar benzè- d_6 . D'aquesta manera el solapament de bandes va canviar i es varen poder realitzar els experiments de RMN adequats per a establir l'estereoquímica de la molècula.

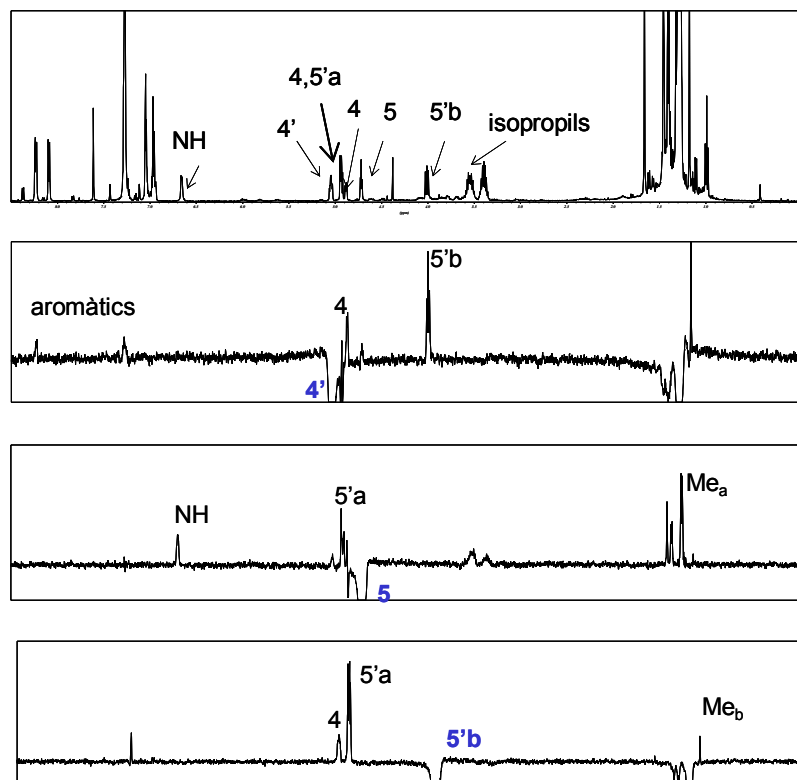


Figura 15. Espectres de ^1H -RMN i nOe (500 MHz, benzè- d_6)
(en blau es mostra el protó irradiat)

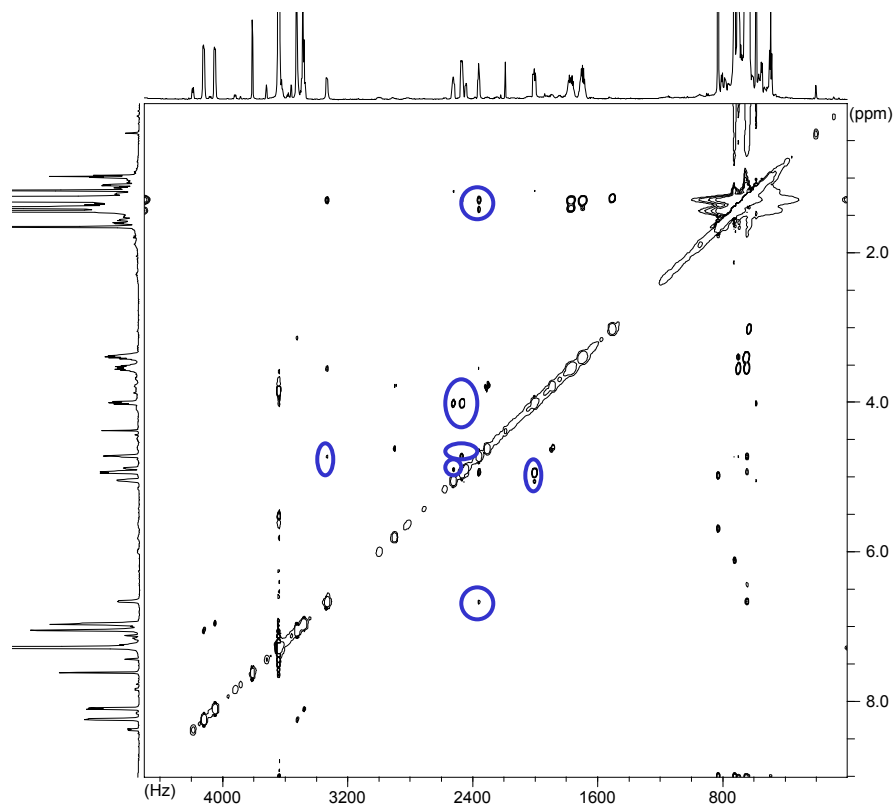


Figura 16. NOESY (500 MHz, benzè- d_6) (en blau es mostren els senyals més importants per la determinació de l'estereoquímica)

Partint de la configuració absoluta aportada pel centre quiral del dioxolà i observant els senyals de nOe que es resumeixen a la **Taula 8**, s'ha resultat que l'estereoquímica dels dos centres quirals formats és la que es mostra a l'**Esquema 19**. A més, aquests resultats indiquen una conformació de l'anell dioxolànic (resultat de la rotació al voltant de l'enllaç C4-C4') com la representada a la **Figura 17**.

Taula 8. Resum dels nOe observats en els experiments nOe i NOESY.

nOe entre:	5' _b /5' _a	5' _b /4	5' _b /Me _b	5/5' _a	5/NH	5/Me _a	4'/4	4'/5' _b	4'/Aromàtics
------------	----------------------------------	--------------------	----------------------------------	-------------------	------	-------------------	------	--------------------	--------------

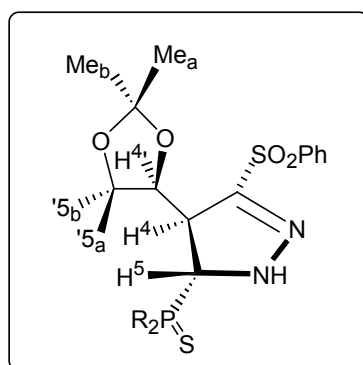


Figura 17. Representació de la pirazolina **33** a partir de la interpretació dels experiments nOe i NOESY.

Observem que la pirazolina **33** correspon al diastereòmer resultant de l'atac en *sin* i on el substituent tiofosfondiamida i el dioxolà queden en disposició relativa *trans*, fet atribuïble a efectes de repulsió estèrica ja que ambdós grups són molt voluminosos. Aquesta disposició ja havia estat observada en reaccions similars utilitzant olefines no quirals (**Esquema 6**).

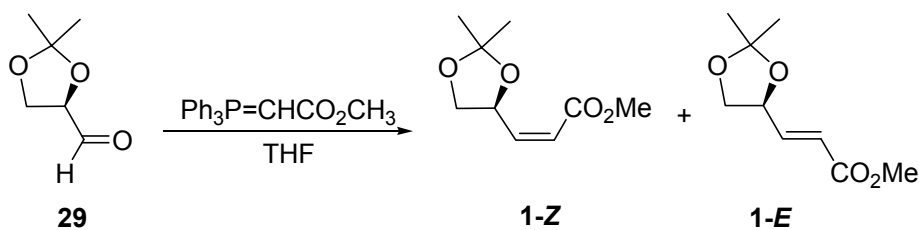
En aquest estudi de la cicloadició 1,3-dipolar de **12** a les fenilvinilsulfones **5**, s'ha comprovat el fet que ja s'observava amb les olefines **1**, que l'isòmer *Z* és molt més reactiu enfront d'aquest diazoalcà que no pas l'isòmer *E*. A més, la diastereoselectivitat de la reacció a partir de l'isòmer *Z* és molt elevada.

1.3.2.7. Assaigs de cicloaddicions de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà a olefines quirals per obtenir ciclopropans: catàlisi de Cu(I) i irradiacions fotoquímiques.

Donat que les reaccions d'addició del fosfinodiazocalcà **12** a olefines quirals proporcionen Δ^2 -pirazolines, que no poden ser fotolitzades per obtenir ciclopropans, es va decidir assajar algunes noves reaccions per intentar obtenir productes ciclopropànics. Aquests processos consisteixen en la reacció in situ d'un carbè generat a partir del corresponent diazoalcà per descomposició catalítica o per fotòlisi. Per a aquestes proves es varen utilitzar les olefines **1**, concretament la **1-Z**, que en reaccions anteriors s'havia mostrat més reactiva que no pas les olefines **3** i **5**.

1.3.2.7.1. Síntesi dels (4'S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoats de metil, 1-Z/E.

El mètode utilitzat per a la síntesi d'aquests compostos es basa en el treball de Mann i col·laboradors⁶⁸ i utilitza una reacció de Wittig entre el 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **29** i el fosforà que es mostra a l'**Esquema 20**.



Esquema 20

No obstant, Mann i col. descriuen la reacció en MeOH i durant 3 hores i obtenien una mescla 1:8 dels isòmers Z/E. Per augmentar la proporció de olefina Z obtinguda, al nostre laboratori es van assajar diferents condicions. Es va arribar a la conclusió que al realitzar la reacció en el si de THF i durant dues hores s'aconseguia una proporció de gairebé 1:1 de les dues olefines, tot i que el rendiment global passava d'un 66% a un 50% en les noves condicions. La separació dels dos isòmers

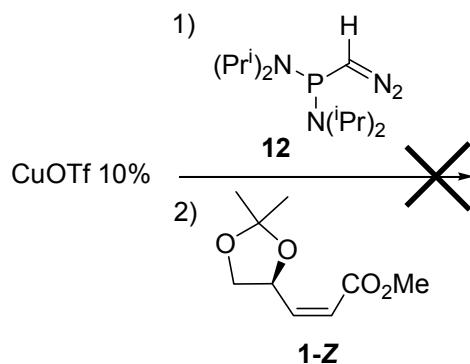
⁶⁸ J. Mann, N.K. Partlett, A. Thomas, *J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 369.

es realitza en una columna de gel de sílice neutra utilitzant com a eluents una mescla d'èter/hexà 3:7.

1.3.2.7.2. Assaigs de ciclopropanació de l'olefina **1-Z** amb el fosfinodiazoalcà **12** i catàlisi de Cu(I).

El catalitzador triat per a realitzar les proves de ciclopropanació fou el CuOTf, que és un sòlid marronós que per a que es conservi en bones condicions cal manipular en una caixa de guants. L'olefina triada pels primers experiments fou l'olefina **1-Z**, que és la que s'havia mostrat més reactiva enfront del fosfinodiazoalcà **12** en les reaccions 1,3-dipolars que s'han presentat anteriorment.

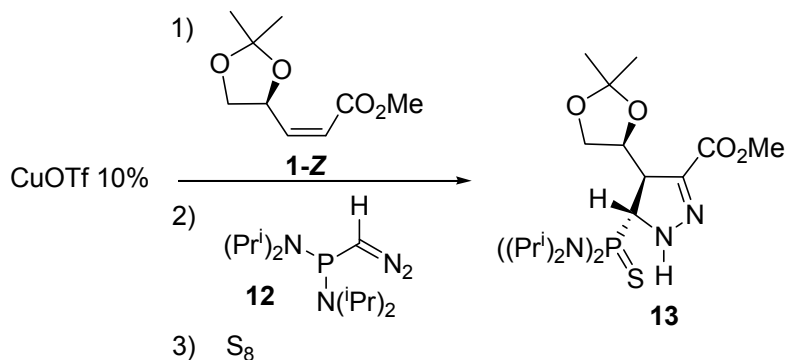
El primer assaig es va realitzar en un tub de RMN. S'hi va pesar la quantitat corresponent a un 10% de catalitzador (relació molar respecte el diazoalcà **12**) i seguidament s'hi va afegir el fosfinodiazoalcà **12** dissolt en CH₂Cl₂ anhidre, tot sota atmosfera d'argó. Immediatament es va observar el despreniment de nitrogen, tot i haver realitzat l'addició mantenint el tub en un bany a -60 °C. En controlar l'estat de la reacció per ³¹P-RMN es va observar l'aparició de molts senyals, corresponents majoritàriament a productes de descomposició. Seguidament s'hi va addicionar un equivalent d'olefina **1-Z**, però no es va observar pas la formació de cap producte definit (**Esquema 21**).



Esquema 21

Havent comprovat la descomposició del fosfinodiazoalcà en presència del CuOTf es va pensar en dissenyar una altra estratègia per abordar la possibilitat de

ciclopropanació. En un tub de RMN es va pesar la quantitat corresponent a un 10% de catalitzador (relació molar respecte l'olefina **1-Z**) i s'hi va afegir l'olefina dissolta en CH_2Cl_2 anhidre, tot sota atmosfera d'argó. Es va submergir el tub en un bany a -60°C i tot seguit s'hi va addicionar un equivalent del diazoalcà **12** (**Esquema 22**).



Esquema 22

En aquest cas, també es va observar bombolleig, però més feble que en la reacció anterior. En realitzar un control per ^{31}P -RMN de la reacció es va observar l'aparició d'un pic a 45 ppm corresponent a la pirazolina **13** abans d'oxidar-ne el fòsfor amb sofre. De totes maneres, apareixien també altres senyals corresponents a la descomposició del fosfinodiazoalcà. Seguidament es va afegir sofre i es va purificar la pirazolina **13** per cromatografia en columna en gel de sílice utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 2:1. El rendiment del producte aïllat fou d'un 58%. El rendiment obtingut per la Dra. Elena Muray en la seva reacció utilitzant únicament el fosfinodiazoalcà **12**, sense presència del CuOTf i a temperatura elevada, fou del 75% (**Esquema 7**). El fet que el rendiment en la reacció utilitzant CuOTf sigui inferior és raonable, ja que com s'havia observat en el primer assaig amb CuOTf i també en aquest mateix, una part del diazocompost **12** es descompon en presència del catalitzador.

Així doncs, d'aquestes reaccions es va extreure la conclusió que aquest fosfinodiazoalcanol no funciona bé per reaccions de ciclopropanació en presència de catalitzadors de coure. Amb aquests resultats no massa favorables a la mà, es va optar per no assajar més catalitzadors i passar a assajar les irradiacions fotoquímiques del mateix fosfinodiazoalcà **12** per generar el carbè corresponent.

1.3.2.7.3. Assaigs de ciclopropanació de l'olefina **1** amb el fosfinodiazoalcà **12** mitjançant fotòlisi

Com s'ha comentat a la introducció, al grup del Dr. Baceiredo es coneixia el fet que si s'irradia el diazocompost **12** no s'obté un carbè estable. Així doncs, per realitzar les proves d'irradiació calia que l'olefina fos present en el medi, per tal que el carbè transitori pogués ser capturat immediatament per aquesta. El primer assaig es va realitzar posant en un tub de RMN un equivalent del fosfinodiazoalcà **12** i un equivalent de l'olefina **1-Z** dissolts en 0.4 ml de pentà anhidre. Es va submergir el tub en un bany d'etanol a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va començar la irradiació amb una làmpada a 312 nm. Al cap de dues hores d'irradiació encara quedava molt producte de partida, però ja es començava a veure per ^{31}P -RMN un senyal corresponent a la formació de la pirazolina **13**, així com alguns productes de descomposició de **12**. Al cap de 8 hores ja no quedava diazocompost de partida però a part de senyals de descomposició i de pirazolina no es va detectar cap altre senyal a l'espectre de ^{31}P -RMN que fes pensar en que s'havia produït ciclopropanació.

En el següent experiment ens vàrem plantejar la irradiació del diazocompost **12** juntament amb l'olefina **1-Z**, utilitzant una làmpada de 250 nm i un tub de RMN de quars. La resta de condicions (dissolvent, relació de reactius i temperatura del bany) foren les mateixes que en l'experiment d'irradiació a 312 nm. En aquest cas el seguiment de la reacció per ^{31}P -RMN ens va revelar una reacció encara menys neta que l'anterior. S'identificava el senyal corresponent a la pirazolina **13** amb el fòsfor sense tiolar i algun senyal que hauria pogut correspondre a un ciclopropà. De totes maneres la mescla era tant complexa que vàrem pensar que no valia la pena intentar aïllar-lo donat que el rendiment de la reacció hagués estat molt baix i que el mètode no presentava massa aplicabilitat sintètica.

1.3.3. COMPARACIÓ DE LA REACTIVITAT I LA SELECTIVITAT EN LES CICLOADDICCIONS DE DIAZOMETÀ I DE BIS(DIISOPROPILAMINO)-FOSFINODIAZOMETÀ A OLEFINES QUIRALS DERIVADES DE LA VERBENONA I DEL D-GLICERALDEHID

Aquest estudi comparatiu es va portar a terme amb els resultats d'aquesta tesi doctoral, així com amb resultats prèviament obtinguts en el nostre grup per altres investigadors.

Es va comparar el comportament en quant a reactivitat i selectivitat de dues famílies de substrats olefínics quirals: la dels derivats del D-gliceraldehid i la dels derivats de la verbenona, enfront de dos diazoalcans diferents: el diazometà i el bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà **12**.

A la **Taula 9** es presenten, a mode de resum, els resultats dels diferents casos estudiats i que seran comentats a continuació.

Comparant el comportament de les olefines derivades del D-gliceraldehid **1-6** enfront del diazometà, s'observa que no hi ha diferències significatives en quant a reactivitat (temperatura i temps de reacció) pel fet de partir de l'olefina *Z* o de l'*E*. Els rendiments són bons o molt bons segons l'olefina, en tot cas, sempre superiors al 70%. A més, l'excés diastereomèric és molt elevat i sempre és a favor del diastereòmer resultant de l'atac en *sin* del diazometà a l'olefina considerada. El fet que s'obtinguin els adductes *sin* independentment de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç i del nombre i tipus de substituents porta a pensar que la quiralitat del carboni asimètric al·l·il·lic és la responsable de la diastereoselectivitat observada, la qual cosa es va racionalitzar mitjançant càlculs teòrics, com ja s'ha comentat a la introducció.

Taula 9. Condicions de reacció, estereoquímica del producte majoritari, rendiment i excés diastereomèric *sin/anti* en les addicions de CH₂N₂ i de **12** a diferents olefines.

Olefina	Dipol	T (°C)	t (h)	Adducte maj. ^a	Rdt ^b (%)	% e.d.	Ref.
1-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	2.5	<i>sin</i>	90	96	⁴¹
1-Z	12	60	2	<i>sin</i>	75	94	^c
1-E	CH ₂ N ₂	ta	2.5	<i>sin</i>	90	96	⁴¹
1-E	12	70	20	<i>anti</i>	28	5	^c
3-E	CH ₂ N ₂	-78	2	<i>sin</i>	98	>98	^c
3-E	12	60	20	-	-	-	
5-Z	CH ₂ N ₂	0	1.5	<i>sin</i>	70	>98	⁴¹
5-Z	12	60	20	<i>sin</i>	26	>98	
5-E	CH ₂ N ₂	0	1.5	<i>sin</i>	75	>98	⁴¹
5-E	12	60	20	-	-	-	
6-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	3	<i>sin</i>	90	86	⁴¹
6-E	CH ₂ N ₂	t.a.	3	<i>sin</i>	71	84	⁴¹
6-Z i 6-E	12	60	20	-	-	-	^c
2-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	3	<i>sin</i>	100	>98	^{27b, 41}
2-E	CH ₂ N ₂	t.a.	3	<i>sin</i>	100	>98	^{27b, 41}
4-Z	CH ₂ N ₂	0	1	<i>sin</i>	75	84	⁴¹
4-E	CH ₂ N ₂	0	1	<i>sin</i>	76	82	⁴¹
14-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	20	<i>anti</i>	50	>98	
14-E	CH ₂ N ₂	t.a.	20	<i>anti</i>	98	>98	
14-Z i 14-E	12	50	144	-	-	-	^c
7-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	20	<i>anti</i>	80	>96	⁵⁴
8-Z	CH ₂ N ₂	t.a.	20	<i>anti</i>	83	>96	⁵⁴

^a S'entén el diastereòmer majoritari segons la nomenclatura definida a la **Figura 1** i a l'**Esquema 4**, respectivament. ^b De l'isòmer majoritari aïllat. ^c Resultats obtinguts per la Dra. Elena Muray a la seva Tesi doctoral.

Si es compara el comportament del diazometà enfront de les olefines derivades de la verbenona **7**, **8** i **14**, s'observa que en aquest cas la reactivitat de l'olefina depèn de l'estereoquímica *Z/E*. Es veu clar amb l'olefina **14**, on a la mateixa

temperatura i durant el mateix temps l'olefina *E* ha reaccionat amb un 98% de rendiment per a donar la Δ^1 -pirazolina, mentre que l'olefina *Z* només s'ha convertit un 50%. Sembla clar, doncs, que en aquestes olefines l'isòmer *E* és més reactiu enfront del diazometà que l'isòmer *Z*. Nogensmenys, la diastereoselectivitat facial *sin/anti* és independent de l'estereoquímica *Z/E*. En aquestes olefines, ja siguin di- o trisubstituïdes, sempre s'obté com a diastereòmer molt majoritari el resultat de l'atac en *anti*.

Els càlculs detallats a l'apartat **1.3.1.4.** apunten a que l'atac *anti* és més favorable cinèticament que l'atac *sin*. La diferència de energies de Gibbs d'activació entre els estats de transició *anti* i *sin* és de 1.9 kcal/mol en el cas partir de l'olefina **26-Z** i de 1.1 kcal/mol en el cas de partir de **26-E** (valors calculats a nivell BPW91/6-31G*). A més, si s'observa la geometria dels estats de transició es veu que l'adducte *sin* està molt més congestionat estèricament que no pas l'*anti*. Els paràmetres energètics obtinguts amb aquests càlculs també permeten explicar la diferent reactivitat d'un i altre isòmer. Mentre que l'energia de Gibbs d'activació de l'estat de transició **26-E-anti** és de 27.7 kcal/mol, la de l'estat de transició **26-Z-anti** és de 28.8 kcal/mol.

Pel que fa al comportament de les olefines derivades del D-gliceraldehid enfront del fosfinodiazocà **12** s'observa que hi ha molta diferència de reactivitat i de rendiment en funció de l'estereoquímica *Z/E*. De fet, on es veu més clar és en el cas de les olefines **1** i **5**, ja que les olefines **3** i **6** no van reaccionar amb **12**. Els dos isòmers de l'olefina **1** van reaccionar amb **12**, tot i que mentre que a l'isòmer *Z* li van caldre tant sols 2 hores a 60°C per a rendir un 75% de diastereòmer majoritari, a l'isòmer *E* li van caldre 20 hores de reacció a 70°C per a donar el diastereòmer majoritari amb un 28% de rendiment. A part de l'olefina **1**, només l'isòmer **5-Z** va reaccionar amb **12**. A la taula també es pot apreciar que en aquest cas la reactivitat, a més de dependre de la isomeria *Z/E* del doble enllaç, també depèn dels substituents de l'olefina, així com de la di- o trisubstitució. S'observa que quan el substituent és un grup èster metílic (**1**), l'olefina és més reactiva que quan és un grup sulfona (**5**). A més, quan l'olefina és trisubstituïda, com en el cas de l'olefina **6**, no té lloc la reacció. En quant a la diastereoselectivitat, aquesta és bona per les olefines *Z* (94% e.d. en el cas de l'olefina **1-Z** i >96% e.d. en el cas de la **5-Z**) però no per les *E* (tant sols un 5% e.d. per la **1-E**). La Dra. Elena Muray va realitzar càlculs teòrics de

tipus DFT per a intentar trobar una resposta a aquesta diferent diastereoselectivitat. Degut a la complexitat del fosfinodiazocà **12**, va utilitzar un model més reduït, on els grups isopropil foren substituïts per grups metil, per a simplificar els càlculs. Els paràmetres d'activació trobats prediuen una major selectivitat facial per a l'isòmer *Z* que per a l'*E*. Per a l'isòmer *Z* s'obté una diferència entre l'energia de Gibbs d'activació de l'isòmer *sin* i la de l'isòmer *anti* molt més gran (3.7 kcal/mol) que no pas per a l'isòmer *E* (1.1 kcal/mol). A més, de l'observació dels paràmetres geomètrics se'n desprèn que l'estat de transició *E-sin*, tot i ser més estable que *E-anti*, es veu desestabilitzat pel fet que està molt congestionat estèricament i les repulsions entre àtoms són difícils d'alliberar. Llavors, la diferència energètica entre *E-sin* i *E-anti* no és gaire gran i això fa que la selectivitat *sin/anti* no sigui massa elevada. A més, l'elevat grau de congestió estèrica en ambdós atacs (*sin* o *anti*) pot explicar també la menor reactivitat de l'isòmer *E* d'aquesta olefina. En canvi, l'estat de transició *Z-sin* està molt menys congestionat i es veu estabilitzat respecte *Z-anti*. Així la diferència d'energies entre *Z-sin* i *Z-anti* és prou gran com per a que s'observi una elevada selectivitat *sin/anti*. A la **Figura 18** es mostren uns models simplificats dels estats de transició corresponents a les addicions del bis(dimetilamino)fosfinodiazometà als isòmers *Z* i *E* de l'olefina **1**, com a exemple per a veure la diferent posició dels substituents del dipol i de l'èster metílic de l'olefina, així com també el diferent impediment estèric en els dos casos.

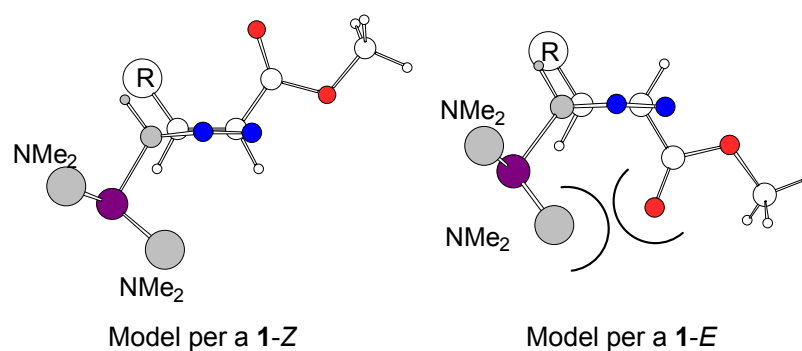


Figura 18. Models pels estats de transició corresponents a l'addició de bis(dimetilamino)fosfinodiazometà a les olefines **1-Z** i **1-E**.

En cap dels dos casos en els que es va provar la cicloaddició del fosfinodiazoalcà **12** a olefines derivades de la verbenona es va produir reacció, indicant la baixa reactivitat d'aquests substrats enfront d'aquest diazoalcà.

Per últim, si es compara la reactivitat de les dues famílies d'olefines enfront dels dos tipus de diazoalcans s'observa que, independentment del diazoalcà considerat, les olefines derivades del D-gliceraldehid són sempre més reactives que les de la verbenona, ja que cal menys temps i de vegades una temperatura més baixa per a obtenir adductes amb rendiments acceptables. Aquest fet es justifica comparant els paràmetres energètics obtinguts amb els càlculs realitzats sobre els dos tipus de famílies d'olefines (**Taula 10**). Per exemple, en el cas de l'addició de diazometà a les olefines **1**, que tenen com a substituent un èster metílic, les energies de Gibbs d'activació dels diastereòmers majoritaris (*sin*) estan entre 25 i 27 kcal/mol, mentre que en el cas de les olefines derivades de la verbenona **26**, que també tenen com a substituent un èster metílic, les energies de Gibbs d'activació dels diastereòmers majoritaris (*anti*) estan entre 28 i 29 kcal/mol (valors calculats a nivell BPW91/6-31G*). Això posa de manifest que l'impediment estèric degut al ciclobutà substituït disminueix la reactivitat d'aquests substrats. Independentment d'aquest fet, ambdues famílies donen productes amb excessos diastereomèrics elevats en reaccionar amb diazometà.

Cal comentar que, en les dues famílies, s'observa la tendència a ser més reactives enfront del diazometà que no pas enfront del fosfinodiazoalcà **12**. Aquesta observació podria ser deguda a factors estèrics però també a factors electrònics ja que la naturalesa del carboni "diazoalcànic" és molt diferent en els dos diazoalcans: mentre el diazometà té el carboni unit a dos hidrògens, a part del nitrogen, el fosfinodiazoalcà té el carboni unit a un hidrogen però també a un grup bis(diisopropilamino)fosfino.

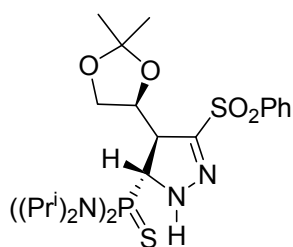
Taula 10. Resum de les energies de Gibbs d'activació, a 1 atm i 25 °C, de les reaccions de les olefines **1** i **26** amb els dipols diazometà i **12**. (Valors expressats en kcal/mol)

Olefina	Dipol	Estat de Transició	ΔG^\ddagger
1-Z	CH ₂ N ₂	<i>sin</i>	25.6
		<i>anti</i>	29.3
1-E	CH ₂ N ₂	<i>sin</i>	24.6
		<i>anti</i>	27.3
26-Z	CH ₂ N ₂	<i>sin</i>	30.7
		<i>anti</i>	28.8
26-E	CH ₂ N ₂	<i>sin</i>	28.9
		<i>anti</i>	27.7
1-Z	12	<i>sin</i>	31.4
		<i>anti</i>	35.1
1-E	12	<i>sin</i>	33.2
		<i>anti</i>	34.3

1.4. ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL

1.4.1. Elucidació estructural de la pirazolina **33**.

En aquest apartat es presenten i comenten els espectres de RMN que varen ser utilitzats per determinar l'estructura de la pirazolina **33**.



33

L'espectre de ^{31}P -RMN mostra un sol senyal a 77 ppm. En aquesta zona de l'espectre acostumen a aparèixer els senyals corresponents al fòsfor oxidats amb sofre. (**Figura 19**)

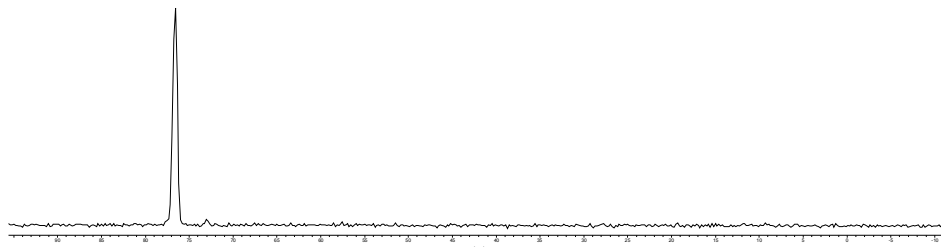


Figura 19. Espectre de ^{31}P -RMN (101.2 MHz, CDCl_3) corresponent a la pirazolina **33**.

L'espectre de ^{13}C -RMN es va poder assignar amb l'ajuda del DEPT-135 (**Figura 20**), que va permetre reconèixer el metilè de la molècula així com els carbonis quaternaris. El carboni 5, situat a 68 ppm, presenta un acoblament ^{13}C - ^{31}P de 85 Hz. Tot i que el carboni 4 apareix com a singlet, el carboni 4' apareix com a doblet per acoblament amb el fòsfor amb una constant de 14 Hz.

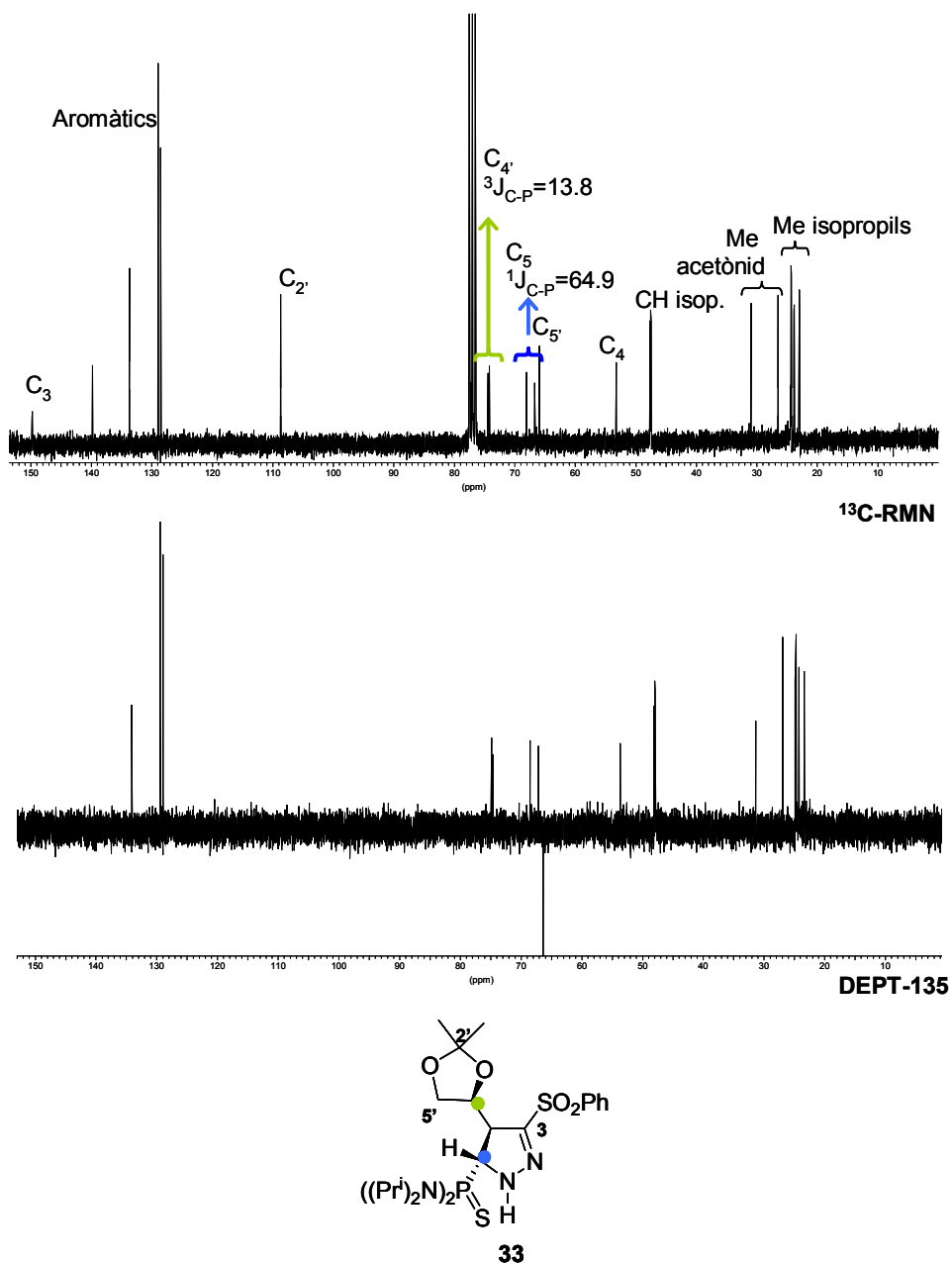


Figura 20. Espectres de ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) i de DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl₃) corresponents a la pirazolina **33**.

L'espectre de ^1H -RMN (**Figura 21**) va ser assignat mitjançant l'estudi de les constants d'acoblament ^1H - ^1H i ^1H - ^{31}P així com amb l'ajuda dels espectres de tipus COSY (**Figura 22**) i HMQC (**Figura 23**), que van permetre la identificació dels protons i carbonis de la molècula.

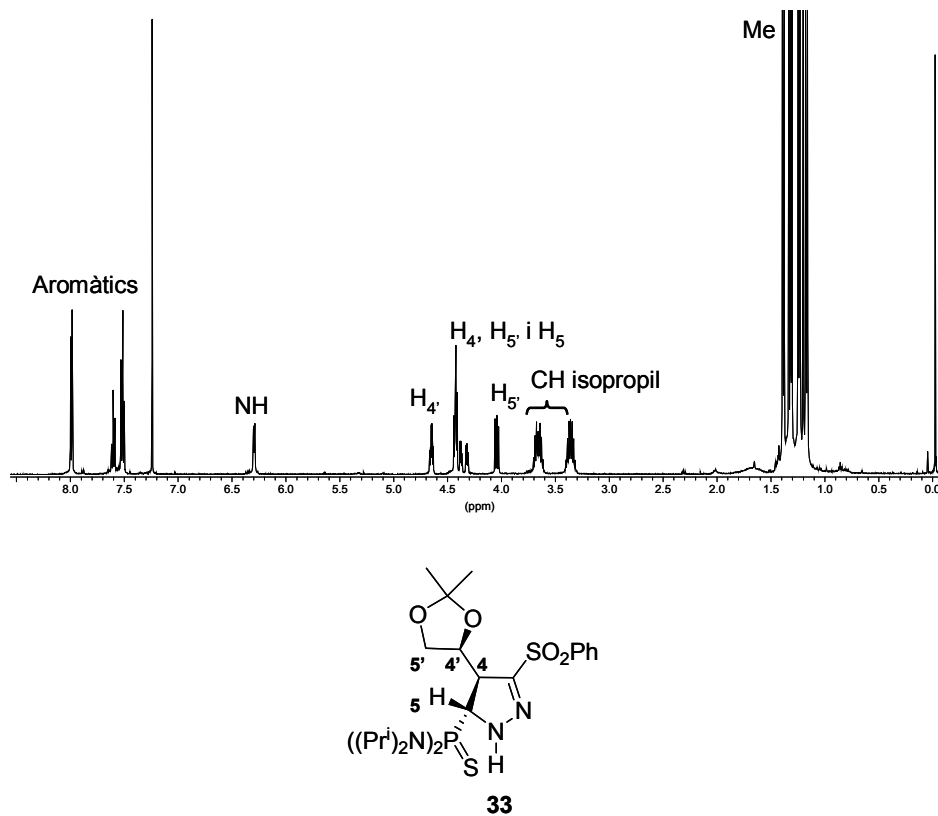


Figura 21. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) corresponent a la pirazolina **33**.

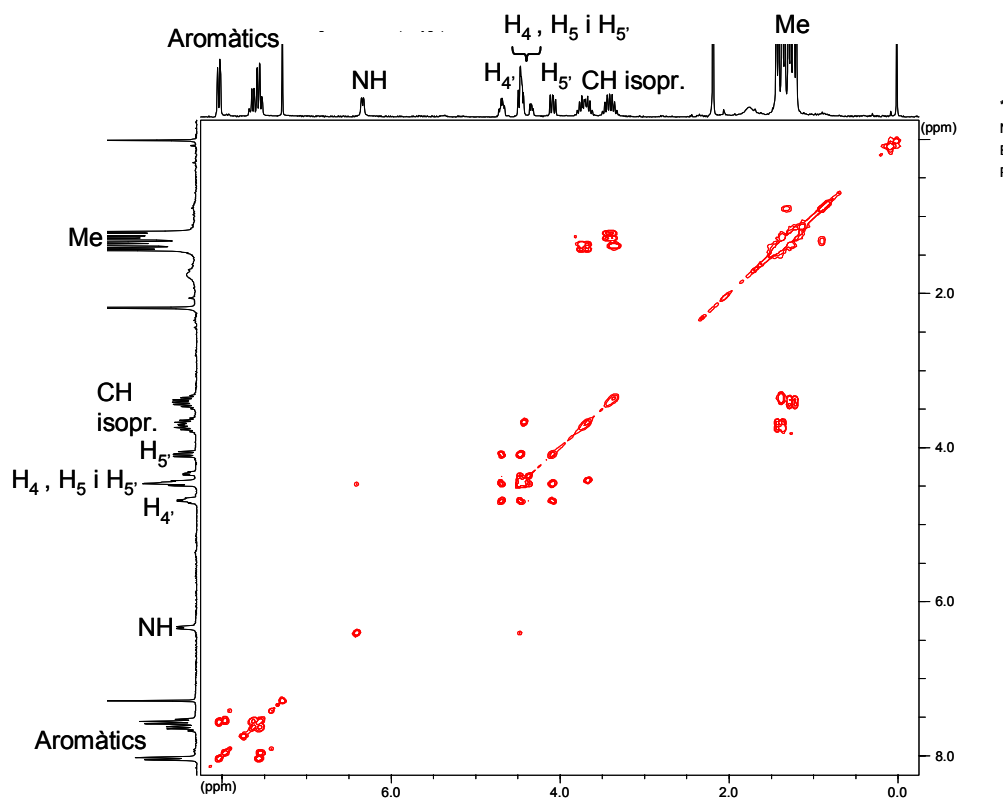


Figura 22. COSY (CDCl₃) de la pirazolina **33**.

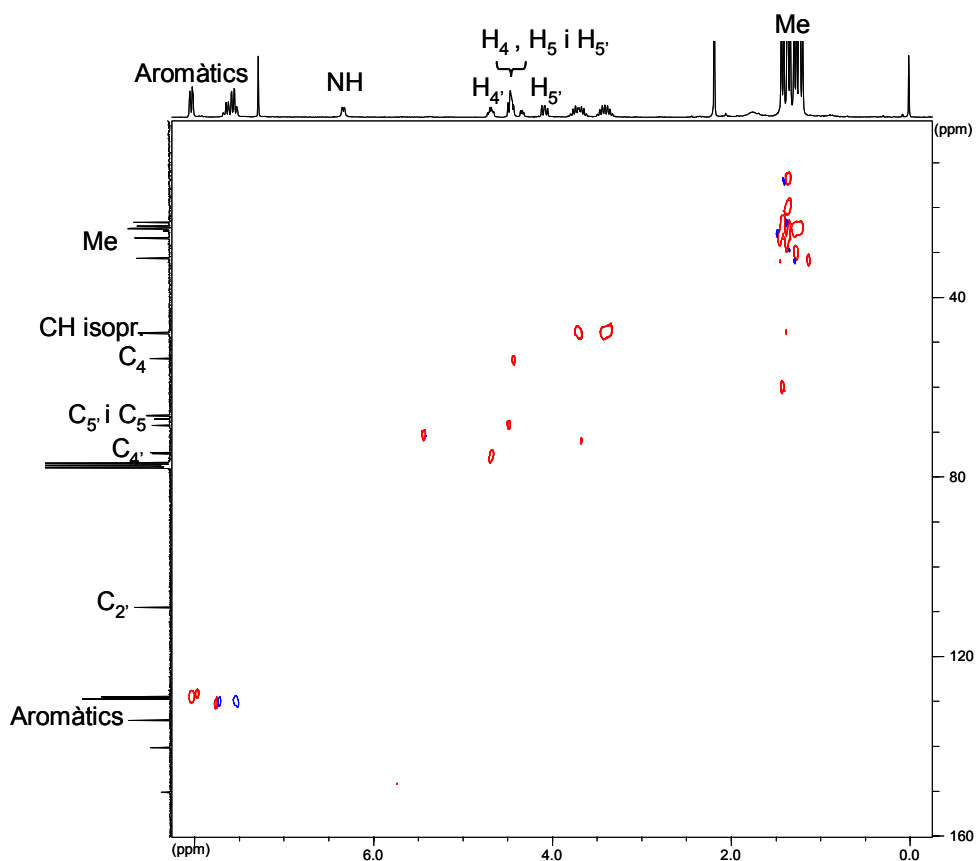


Figura 23. HMQC (CDCl₃) de la pirazolina 33.

1.5. RESUM I CONCLUSIONS

En la present part d'aquesta tesi doctoral s'ha completat un estudi comparatiu de la reactivitat i selectivitat de dos diazoalcans enfront de dues famílies d'olefines. Les conclusions més rellevants es resumeixen a continuació:

- La diastereoselectivitat π -facial de la cicloaddició de diazometà a l'olefina quiral **14** derivada de la verbenona és molt majoritàriament *anti*, independentment de la isomeria *Z/E* de l'olefina. En canvi, la reactivitat de **14** enfront del diazometà sí que depèn de l'isomeria *Z/E*, essent més reactiu l'isòmer *E* que no pas el *Z*.

- L'origen de la diastereoselectivitat π -facial d'aquestes cicloaddicions es troba principalment en l'efecte estèric de l'agrupació *gem*-dimetil en l'anell ciclobutànic del substrat olefínic. D'altra banda, els càlculs teòrics permeten justificar la major reactivitat enfront de diazometà de l'isòmer *E* respecte al *Z*, degut també a efectes estèrics.

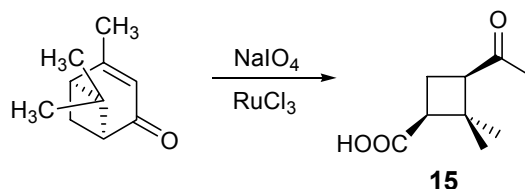
- La reactivitat i selectivitat implicades en les addicions de diazometà a olefines derivades del D-gliceraldehid no depèn de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç ni de la di- o trisubstitució d'aquest. En tots els casos s'observa un elevat excés diastereomèric en favor de l'adducte *sin*.

- Les olefines derivades del D-gliceraldehid es van mostrar més reactives enfront el diazometà que no pas les derivades de la verbenona.

- El bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, **12** s'addicionà a algunes olefines derivades del D-gliceraldehid. S'observà una major reactivitat quan el substituent electroatrant de l'olefina era un èster metílic que quan és era grup sulfona. La reactivitat de les olefines enfront de **12** depèn de l'isòmer considerat, sent el *Z* el més reactiu. La diastereoselectivitat π -facial sí que depèn, en aquest cas, de la isomeria *Z/E*.

- El fosfinodiazocalcà **12** no s'addicionà a les olefines derivades de la verbenona considerades, ja siguin di- o trisubstituïdes.

-El fosfinodiazocalcà **12** és, per tant, menys reactiu que el diazometà enfront dels dos tipus d'olefines considerades. Efectes electrònics i estèrics contribueixen a aquesta diferent reactivitat.

1.6. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL**1.6.1. SÍNTESI DE LES OLEFINES DERIVADES DE LA VERBENONA****1.6.1.1. Síntesi de l'àcid (1*S*, 3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxílic, 15.**

En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 2 ml de (*S*)-(-)-verbenona (13 mmol) en 106 ml d'una mescla de CCl₄/CH₃CN/H₂O en una proporció 2:2:3. Seguidament s'addicionen 11.4 g de NaIO₄ (54 mmol) i 68 mg (0.3 mmol) de RuCl₃ monohidratat. Es deixa el sistema agitant durant 24 hores a temperatura ambient.

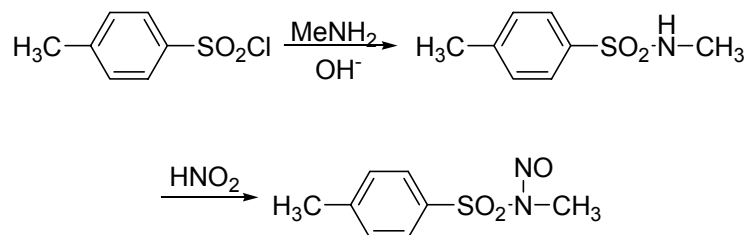
Passat aquest temps s'afegeixen 100 ml d'èter i es deixa 5 minuts més agitant. Seguidament es col·loca la mescla en un embut de separació, se separa la fase orgànica i es fan diverses extraccions de la fase aquosa amb èter. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es dilueix amb uns 50 ml d'èter, es filtra sobre *Celite* i finalment, es torna a evaporar el dissolvent.

El cru de reacció pesa més del que teòricament hauria de pesar, degut a que conté derivats de ruteni que no es poden acabar de separar. El cru de reacció s'utilitza directament pel pas següent.

Dades espectroscòpiques del producte 15:

- **IR** (film): 3400-3000 (b.a., OH), 1708 (C=O)
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 0.95 (s, 3 H, *c*-2-CH₃), 1.44 (s, 3 H, *t*-2-CH₃), 1.90 (ddd, ²J_{4a,4b}=11.7 Hz, ³J_{4a,3}=8.1 Hz, ³J_{4a,1}=7.7 Hz, 1 H, H_{4a}), 2.06 (s, 3 H, CH₃CO-), 2.62 (ddd, ²J_{4a,4b}=11.7 Hz, ³J_{4b,3}=³J_{4b,1}=10.9 Hz, 1 H, H_{4b}), 2.81 (dd, ³J_{3,4b}=10.9 Hz, ³J_{3,4a}=8.1 Hz, 1 H, H₃), 2.90 (dd, ³J_{1,4b}=10.9 Hz, ³J_{1,4a}=7.7 Hz, 1 H, H₁).

1.6.1.2. Síntesi de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (Diazald®).



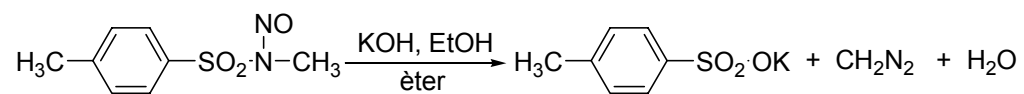
En un baló de 250 ml proveït d'agitació magnètica es posen 32.3 ml d'una solució de metilamina al 33%. Seguidament s'hi addicionen 29.2 g de clorur de tosil poc a poc i durant cinc minuts, tot controlant que la temperatura es mantingui entre 80 i 90 °C. Seguidament s'afegeixen 7 ml d'una solució de NaOH preparada dissolent 10.8 g de NaOH en 10.8 ml d'aigua destil·lada.

A continuació s'afegeixen 13.8 g més de clorur de tosil, altre cop poc a poc i controlant la temperatura. Després s'addicionen 3.8 ml de la dissolució aquosa de NaOH. Per últim, s'afegeixen 6.2 g més de clorur de tosil i després la resta de la dissolució aquosa de NaOH que s'havia preparat.

En aquest punt de la reacció cal controlar que el pH sigui bàsic. Si no ho és, cal anar addicionant més solució de metilamina al 33%, fins que s'aconsegueixi el pH bàsic.

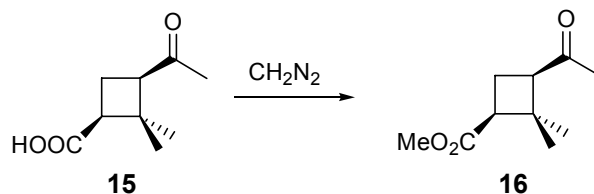
Seguidament es renten les parets del baló amb una mica d'aigua destil·lada i s'agita el baló vigorosament a una temperatura de 100 °C durant 15 minuts. Passat aquest temps s'addiciona aquesta mescla calenta sobre 231 ml d'àcid acètic glacial contingut en un baló d'1 l i refredat en un bany de gel. S'espera fins que la temperatura del cru de reacció és de 5 °C. A continuació s'addiciona gota a gota i durant 45 minuts una dissolució aquosa de 19.2 g de nitrit sòdic en 38.5 ml d'aigua destil·lada. Durant tot aquest temps cal tenir cura de que la temperatura del cru no superi els 10 °C. Un cop addicionat tot es deixa agitant a baixa temperatura durant 15 minuts més.

Seguidament s'addicionen 150 ml d'aigua i el precipitat format es recull per filtració. El sòlid obtingut es renta amb aigua freda fins que no se sent més olor d'àcid acètic. Finalment s'asseca bé al buit, obtenint-se 32 g (90% rdt.) del producte desitjat.

1.6.1.3. Preparació de diazometà.

En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat es dissolen 2.1 g (10.0 mmol) de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida (Diazald[®]) en 30 ml d'èter etílic o de clorur de metilè. Es refreda fins a 0 °C i s'hi afegeixen 0.4 g (7.13 mmol) de KOH dissolts en 10 ml d'etanol 96%. Es deixa el sistema reposant durant 5-10 minuts a 0 °C i tot seguit es destil·la la solució de diazometà escalfant la placa calefactora fins uns 60 °C. Cal treballar en absència d'esmerilats i de superfícies rugoses per a evitar la descomposició del diazometà.

1.6.1.4. Síntesi de (1*S*, 3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxilat de metil, **16**.

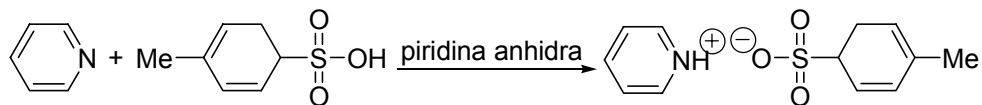


En un erlenmeyer de 250 ml de capacitat es dissolen 1.1 g (6.5 mmol) de l'àcid (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxílic, **15**, en 82 ml d'èter. A continuació s'hi destil·la una dissolució etèria de diazometà. Es deixa agitant durant una hora.

Seguidament s'addiciona clorur de calci per tal d'eliminar l'excés de diazometà del sistema. Es filtra la dissolució i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli que es cromatografia en columna a pressió de gel de sílice neutra eluint amb una mescla d'AcOEt/Hexà (1:3). Finalment s'obtenen 1.17 g (98% rdt.) d'un oli corresponent a (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilat de metil, **16**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 16:

- $[\alpha]_D = -7.1$ ($c=0.28$, metanol)
- **IR** (film): 1736 (C=O_{èster}), 1708 (C=O_{cetona}).
- **¹H-RMN** (250 MHz, acetona-*d*₆): 0.81 (s, 3 H, *c*-2-CH₃), 1.42 (s, 3 H, *t*-2-CH₃), 1.78 (ddd, ²J_{4a,4b}=11.0 Hz, ³J_{4a,1}=8.0 Hz, ³J_{4a,3}=7.7 Hz, 1 H, H_{4a}), 2.51 (ddd, ²J_{4a,4b}=11.0 Hz, ³J_{4b,1}=³J_{4b,3}=10.9 Hz, 1 H, H_{4b}), 2.84 (dd, ³J_{1,4a}=8.0 Hz, ³J_{1,4b}=10.9 Hz, 1 H, H₁), 3.00 (dd, ³J_{3,4b}=10.9 Hz, ³J_{3,4a}=7.7 Hz, 1 H, H₃).

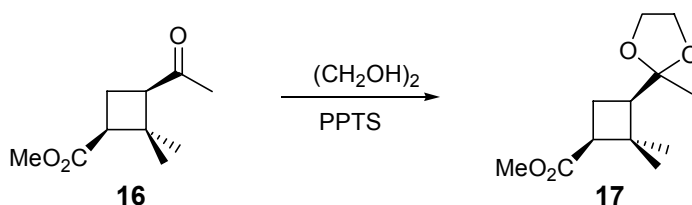
1.6.1.5. Síntesi de *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS).

En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 7.0 g d'àcid *p*-toluensulfònic monohidratat (37 mmol) en 15 ml de piridina anhidra (186 mmol). Es deixa el sistema agitant durant 10 minuts a temperatura ambient. Seguidament s'elimina l'excés de piridina a pressió reduïda. S'obtenen cristalls d'un producte molt higroscòpic, que es purifiquen per recristal·lització amb acetona per a donar 6.4 g (24.5 mmol, 70% rdt.) d'un sòlid blanc corresponent al PPTS.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del PPTS:

- **Punt de fusió:** 118°C (acetona)
- **IR** (film): 3200 (N-H)
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 2.34 (s, 3 H, CH₃), 7.17 (d, ³J_{3,2}=8.0 Hz, 2 H, H₅ i H₃), 7.82 (d, ³J_{2,3}=³J_{5,6}=8.0 Hz, 2 H, H₂ i H₆), 7.94 (dd, ³J_{3,4}=³J_{5,4}=8.0 Hz, ³J_{3,2}=³J_{5,6}=6.6 Hz, 2 H, H₃ i H₅), 8.41 (t, ³J_{4,3}=³J_{4,5}=8.0 Hz, 1 H, H₄), 8.99 (d, ³J_{2,3}=³J_{6,5}=6.6 Hz, 2 H, H₂ i H₆).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 21.2 (CH₃), 125.9 (C₂ i C₆), 127.1-128.9 (C₃, C₅, C₃ i C₅), 140.23 i 141.97 (C₁ i C₄), 142.11 (C₂ i C₆), 145.64 (C₄).

1.6.1.6. Síntesi de (1*S*, 3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilat de metil, 17.



En un baló de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 972 mg (5.3 mmol) de (1*S*, 3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutanocarboxilat de metil, **16**, en 170 ml de benzè anhidre. Seguidament s'afegeixen 2 ml d'etilenglicol (2.3 g, 37.6 mmol) i 209 mg (0.8 mmol) de PPTS. La mescla s'escalfa a temperatura de reflux, amb separació d'aigua mitjançant una trampa de Dean-Stark durant unes cinc hores.

L'excés de dissolvent s'elimina a pressió reduïda. A continuació s'afegeixen 240 ml d'èter al residu. Es renta la fase orgànica amb una solució aquosa saturada de bicarbonat de sodi i després amb una solució saturada de clorur de sodi. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. S'obté un oli que es cromatografia per columna a pressió de gel de sílice neutra eluint amb una mescla de pentà/AcOEt 3:1. Així s'obtenen 1.1 g (4.7 mmol, 90% rdt.) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-4-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilat de metil, **17**.

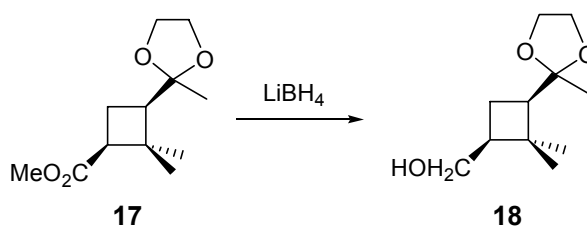
Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 17:

- $[\alpha]_D = +10.4$ (c=0.96, metanol)
- IR (film): 1739 (C=O_{èster})
- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.03 (s, 3 H, c-2-CH₃), 1.21 (s, 3 H, CH₃), 1.24 (s, 3 H, CH₃), 1.84-1.91 (m, 1 H, H_{4a}), 2.15-2.31 (m, 2 H, H₃, H_{4b}), 2.57-2.64 (m, 1 H, H₁), 3.64 (s, 3 H, CO₂Me), 3.79, 3.96 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-).
- ¹³C-RMN (62.5 MHz, acetona-d₆): 20.5 (c-2-CH₃), 22.9 (C₄), 26.0 (t-2-CH₃), 33.59 (CH₃ cetal), 46.0 (C₁), 52.1 (CH₃ èster), 53.3 (C₃), 66.4 i 68.1 (2C, -OCH₂CH₂O-), 112.1 (C cetal), 175.3 (C=O).

• Anàlisi elemental:

Calculada per a C ₁₂ H ₂₀ O ₄ :	C:63.14%	H: 8.83%
Experimental:	C:62.72%	H: 8.76%

1.6.1.7. Síntesi de [(1*S*, 3*R*)- 2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutil]metanol, 18.



En un baló de 250 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.1 g (4.7 mmol) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarboxilat de metil, **17**, en 16 ml de THF anhidre acabat de destil·lar. S'afegeixen 8 ml (16 mmol) d'una solució de LiBH₄ 2 M en THF. Es deixa el sistema a reflux durant 48 hores i sota atmosfera de nitrogen.

Passat aquest temps es deixa refredar la solució fins a temperatura ambient. Seguidament s'afegeix metanol lentament fins que tot l'excés de reductor s'ha consumit. Llavors s'afegeix aigua i es fan diverses extraccions amb AcOEt. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen sobre MgSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Finalment s'obtenen 905 mg (4.5 mmol, 95% rdt.) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **18**, que es purifica cromatografiant-lo amb una columna a pressió utilitzant AcOEt com a eluent.

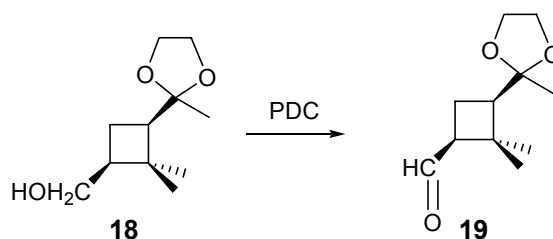
Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 18:

- $[\alpha]_D^{25} = -10.9$ (c=1.84, metanol)
- IR (film): 3036 (b.a. OH).
- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 0.99 (s, 3 H, c-2-CH₃), 1.06 (s, 3 H, CH₃), 1.08 (s, 3 H, CH₃), 1.3-1.49 (m, 1 H, H_{4a}), 1.62-1.72 (m, 1 H, H_{4b}), 1.80- 2.03 (m, 2 H, H₁ i H₃), 3.17 (s.a., OH), 3.31-3.49 (m, 2 H, -CH₂OH), 3.70-3.96 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-).
- ¹³C-RMN (62.5 MHz, acetona-d₆): 17.1 (c-2-CH₃), 22.2 (C₄), 23.9 (t-c-CH₃), 32.3 (CH₃ cetal), 40.8 (C₂), 44.9 (C₁), 50.2 (C₃), 63.16 i 64.05 (-OCH₂CH₂O-), 65.79 (-CH₂OH), 110.23 (C_{cetal}).

• Anàlisi elemental:

Calculada per a C ₁₁ H ₂₀ O ₃ :	C: 65.97%	H: 10.07%
Experimental:	C: 65.70%	H: 10.19%

1.6.1.8. Síntesi de (1*S*, 3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehid, **19.**



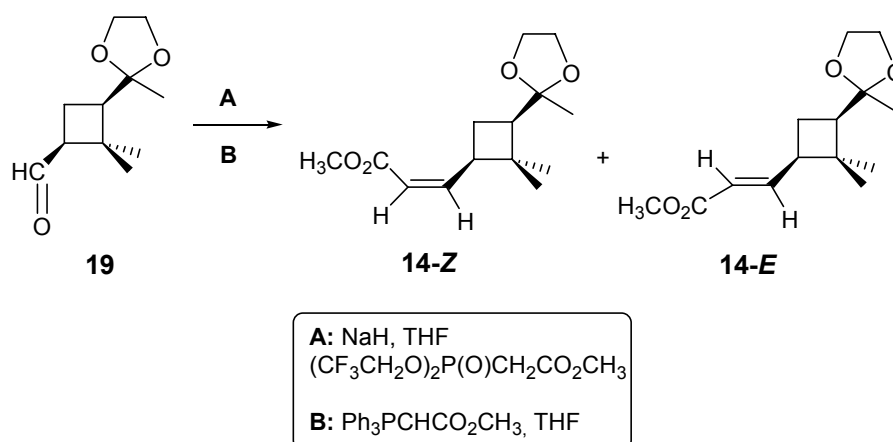
En un baló proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es prepara una solució de 1.1 g (5.5 mmol) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutylmetanol, **18**, en 8 ml de CH₂Cl₂ anhidre i acabat de destil·lar. S'afegeixen 2.3 g de dicromat de piridini (5.9 mmol) i es deixa agitant a temperatura ambient durant 4 hores.

Passat aquest temps, s'afegeixen 3 puntes d'espàtula de Florisil[®] i es deixa agitant durant mitja hora més. Es filtra el cru sobre Celite[®] i es renta amb uns 50 ml d'èter. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 0.8 g (4.0 mmol, 74% rdt.) que correspon a (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehid, **19**, i que s'utilitza per a les reaccions posteriors sense més purificacions.

Dades espectroscòpiques del producte **19:**

- **IR** (film): 1715 (C=O_{aldehyd}).
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 1.11 (s, 3 H, *c*-2-CH₃), 1.16 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.71-2.36 (m, 3 H, H_{4a}, H_{4b} i H₃), 2.65-2.75 (m, 1 H, H₁), 3.81 i 3.92 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-), 9.70 (d, J=1.4 Hz, 1 H, H_{aldehyd}).

1.6.1.9. Síntesi de (1'R, 3'R)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil, 14-Z i 14-E.



Mètode A:

En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 127 mg (5.3 mmol) de NaH en 5.1 ml de THF anhidre i acabat de destil·lar. Seguidament s'afegeixen 0.6 ml (3.1 mmol) de bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxycarbonilmetil)fosfonat i es deixa agitar durant 10 minuts. Se submergeix el baló en un bany a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AcOEt/N₂ líquid).

En un altre baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 240 mg (1.2 mmol) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-carbaldehid, **19**, en 5 ml de THF anhidre i acabat de destil·lar. Aquesta solució s'afegeix sobre l'altra i la solució resultant es deixa agitant a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant unes 4 hores. Passat aquest temps es deixa que assoleixi la temperatura ambient i es deixa agitant durant una nit.

A continuació s'afegeixen uns mil·lilitres més de CH₂Cl₂ i es fa un rentat amb una solució aquosa al 5% en NH₄Cl. Se separa la fase orgànica i es renta amb una solució aquosa al 10% en NaCl. Finalment s'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins a obtenir-se un oli, que es cromatografia en columna a pressió amb gel de sílice, utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 3:2. Finalment s'obtenen 183 mg (0.72 mmol, 60 % rdt) l'olefina Z.

Mètode B:

En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es prepara una suspensió de 2.75 g de metoxicarbonil(trifenil)fosforà (8.2 mmol) en 3.6 ml de THF anhidre i acabat de destil·lar. Se submergeix el baló en un bany a -42°C ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{N}_2$ líquid). Seguidament s'afegeix una solució preparada amb 1 g (5.0 mmol) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-carbaldehid, **19**, dissolt en 23 ml de THF anhidre i acabat de destil·lar. Es deixa evolucionar el sistema fins a temperatura ambient i es deixa agitant durant 1 nit.

A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut s'extreu amb hexà bullent, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut es cromatografia a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 3:2. Finalment s'obtenen 628.4 mg (2.71 mmol) de l'olefina *E* i 175.4 mg (0.69 mmol) de l'olefina *Z*. Aquestes quantitats representen un rendiment global del 68%.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 14-Z:

- $[\alpha]_{\text{D}} = -74.91$ ($c=2.75$ en metanol).
- $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, acetona- d_6): 1.06 (s, 3 H, *c*-2'- CH_3), 1.13 (s, 3 H, *t*-2'- CH_3), 1.17 (s, 3 H, $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$), 1.80 (m, 1 H, $\text{H}_{4'a}$), 2.00 (m, 2 H, $\text{H}_{4'b}$ i $\text{H}_{1'}$), 2.22 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J' = 8.0$ Hz, 1 H, H_3), 3.64 (s, 3 H, $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$), 3.70-4.00 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 5.72 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J' = 1.1$ Hz, 1 H, H_2), 6.22 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J' = 10.2$ Hz, 1 H, H_3).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, acetona- d_6): 17.6 (*c*-2'- CH_3), 22.8 (C_4'), 24.8 (C_{cetal}), 30.8 (*t*-2'- CH_3), 39.9 (C_2'), 43.7 (C_1'), 49.7 (C_3'), 49.9 ($\text{CH}_{3\text{ester}}$), 63.1 i 64.1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 109.0 (C_{cetal}), 119.4 (C_2), 150.2 (C_3), 165.7 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$).

• Anàlisi elemental :

Calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$:	C: 66.12%	H: 8.72%
Experimental:	C: 66.04%	H: 8.82%

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 14-E:

- $[\alpha]_{\text{D}} = -15.60$ ($c=2.1$ en metanol).
- $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, acetona- d_6): 0.99 (s, 3 H, *c*-2'- CH_3), 1.12 (s, 3 H, *t*-2'- CH_3), 1.20 (s, 3 H, $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$), 1.94 (m, 2 H, H_4'), 2.20 (m, 1 H, H_3'), 2.49 (m, 1 H, $\text{H}_{1'}$), 3.69 (s, 3 H, $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$), 3.80-4.00 (m., 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 5.73 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 1 H, H_2), 6.90 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J' = 7.5$ Hz, 1 H, H_3).

• **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 18.6 (c-2'-CH₃), 23.6 (C_{4'}), 24.1 (CH_{3cetal}), 31.4 (t-2'-CH₃), 44.3 (C_{2'}), 45.3 (C_{1'}), 50.3 (C_{3'}), 51.8 (CH_{3èster}), 64.1 i 65.9 (-OCH₂CH₂O-), 110.0 (C_{cetal}), 121.4 (C₂), 149.8 (C₃), 167.4 (C=O_{èster}).

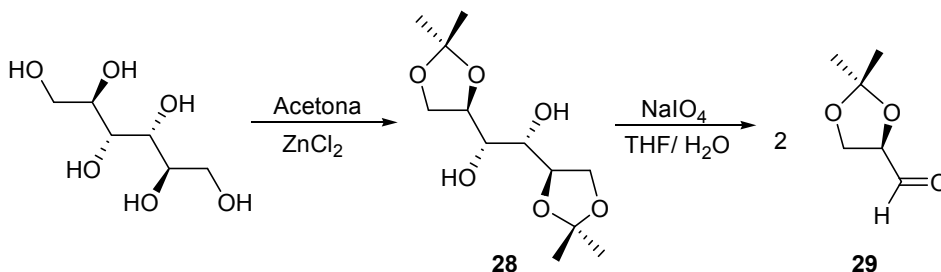
• **Anàlisi elemental :**

Calculada per C₁₄H₂₂O₄: C: 66.12% H: 8.72%

Experimental: C: 65.93% H: 8.63%

1.6.2. SÍNTESI DE LES OLEFINES DERIVADES DEL D-GLICERALDEHID

1.6.2.1. Síntesi de 1,2:5,6-bis-O-isopropiliden-D-manitol i de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **29**.



En un baló d'1 l proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 200 ml d'acetona. Seguidament s'hi afegeixen 45.5 g (0.3 mol) de ZnCl₂ i es deixa agitant durant 45 minuts. Transcorregut aquest temps, s'hi afegeixen 22.7 g (0.1 mol) de D-manitol i el sistema es deixa agitant a temperatura ambient durant 14 hores.

Transcorregut aquest temps s'hi afegeixen, poc a poc, 115 g (0.8 mol) de K₂CO₃ i es deixa el sistema agitant durant 1 hora. Posteriorment s'hi addicionen 22 ml d'aigua en dues porcions separades per 15 minuts. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 1 hora més.

Tot seguit es filtra el sòlid que s'ha format i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un sòlid blanc que es recristal·litza en metanol/toluè. Així s'obtenen 24.3 g (92.6 mmol, 74% rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica com 1,2:5,6-bis-O-isopropiliden-D-manitol, **28**.

En un baló de reacció de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 10 g (38 mmol) de **28** en 100 ml de THF i s'hi va afegint lentament una emulsió de 13.5 g de NaIO₄ (40 mmol) en 14 ml d'aigua i 21 ml de THF. Es deixa evolucionar la reacció durant 3 hores a temperatura ambient. Posteriorment s'addicionen 200 ml d'èter etílic i es deixa agitant durant 15 minuts més.

Transcorregut aquest temps es filtra la solució resultant i s'evapora el dissolvent orgànic a pressió reduïda. Es fan extraccions del residu obtingut amb CH₂Cl₂ (4 x 20 ml), se separa la fase orgànica, s'asseca amb MgSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda (amb precaució degut a l'alta volatilitat del

producte resultant). Així s'obtenen 9.4 g (71 mmol, 93% rdt.) d'un oli groguenc corresponent a 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **29**.

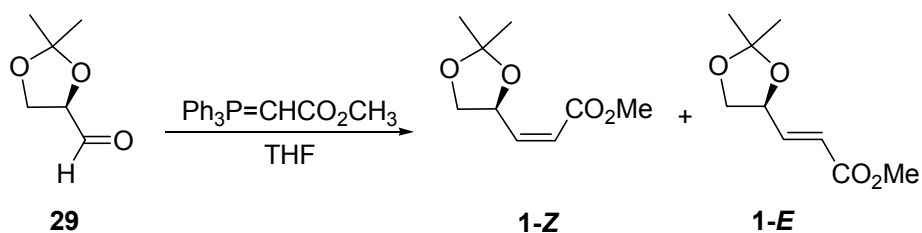
Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 28:

- $[\alpha]_D = +2.2$ (c=2.0 en metanol)
- $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.81 (s, 6H, 2CH₃), 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 2.55 (dd, J=13.9 Hz, J'=7.3 Hz, 2 H, 2 H_{1a}), 2.66 (dd, J=7.2 Hz, J'=4.5 Hz, 2 H, 2 H_{1b}), 3.08 (m, 2 H, 2 H₂), 3.19 (s ample, 2 H, 2 OH), 5.24 (d, J_{2,3}=9.5 Hz, 2 H, 2 H₃).

Dades espectroscòpiques del producte 29:

- **IR** (film): 3400 (b.a., OH), 1740 (C=O)
- $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl₃): 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.45 (s, 3 H, CH₃), 3.95-4.50 (m., 3 H, H₂, H_{3a} i H_{3b}), 9.75 (d, J=1.7 Hz, 1 H, H₁).

1.6.2.2. Síntesi de (4'S)-3-(2',2'-dimetil, 1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil, 1-Z i 1-E.



En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 7.5 g (57 mmol) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **29**, en 120 ml de THF anhidre a temperatura ambient. Tot seguit s'addicionen en petites porcions 19.4 g (58 mmol) de metoxycarbonilmetil(trifenil)fosforà i es deixa la reacció agitant a temperatura ambient durant dues hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i del sòlid se'n fan extraccions amb hexà calent. Seguidament es deixa refredar i es filtra el sòlid obtingut corresponent a l'òxid de trifenilfosfina. S'evapora el dissolvent del filtrat a pressió reduïda i s'obté un oli dens corresponent a una mescla d'olefines Z/E de 1.0:1.1 en base a la integració dels protons olefínics en l'espectre de ¹H-RMN realitzat al cru de la reacció, que es cromatografia en gel de sílice neutra i utilitzant com a eluents èter:hexà (3:7) per acabar obtenint per ordre d'elució 2.43 g (13.1 mmol, 23% de rdt.) de l'olefina **1-Z** i 2.85 g (15.3 mmol, 26% de rdt) de l'olefina **1-E**.

Dades espectroscòpiques del producte 1-Z:

- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.39 i 1.44 (s, 6H, 2 CH₃), 3.50 (dd, J_{5'a,5'b}=8.2 Hz, J_{5'a,4}=7.1 Hz, 1 H, H_{5'a}), 3.7 (s, 3H, -CO₂CH₃), 4.3 (dd, ²J_{5'b,5'a}=8.2 Hz, ³J_{5'b,4'}=6.9 Hz, 1 H, H_{5'b}), 5.4 (m, 1 H, H_{4'}), 5.75 (dd, ³J_{2,3}=10.6 Hz, ⁴J_{2,4'}=1.8 Hz, 1 H, H₂), 6.3 (dd, ³J_{2,3}=10.6 Hz, ³J_{3,4'}=7.1 Hz, 1 H, H₃).
- ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 25.2 i 26.4 (2 CH₃), 51.3 (CO₂CH₃), 69.2 (C_{5'}), 73.4 (C_{4'}), 109.6 (C_{2'}), 120.2 i 149.4 (C₁ i C₂), 165.8 (CO₂CH₃).

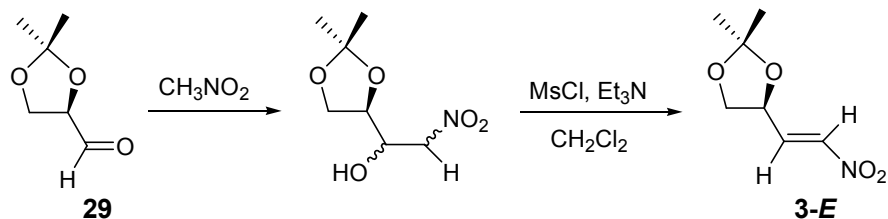
Dades espectroscòpiques del producte 1-E:

- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.40 i 1.45 (s, 6H, 2 CH₃), 3.7 (dd, J_{5'a,5'b}=8.2 Hz, J_{5'a,4'}=1.8 Hz, 1 H, H_{5'a}), 3.8 (s, 3H, -CO₂CH₃), 4.2 (dd, ²J_{5'b,5'a}=8.2 Hz, ³J_{5'b,4'}=6.7 Hz, 1

H, H_{5b}), 4.8 (m, 1 H, H₄), 6.2 (dd, ³J_{2,3}=16.0 Hz, ⁴J_{2,4}=1.8 Hz, 1 H, H₂), 6.9 (dd, ³J_{2,3}=16.0 Hz, ³J_{3,4}=5.3 Hz, 1 H, H₃).

• ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 25.2 i 26.4 (2 CH₃), 51.3 (CO₂CH₃), 69.2 (C_{5'}), 73.4 (C_{4'}), 109.6 (C_{2'}), 120.2 i 149.4 (C₁ i C₂), 165.8 (CO₂CH₃).

1.6.2.3. Síntesi de (4'R)-2',2'-dimetil-4'-[2-nitro-1-etenil]-1',3'-dioxolà, 3-E.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N_2 , s'introdueixen 0.8 g (6.1 mmol) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **29** i tot seguit s'afegeixen 2.2 ml (40.6 mmol) de CH_3NO_2 . Aleshores s'addicionen 0.5 ml de Et_3N (3.6 mmol) i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant dues hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli groguenc, que es dissol en 10 ml d'acetat d'etil i es renta amb aigua (3 x 5ml) per tal d'eliminar la Et_3N en excés. Tot seguit s'ajunten les fases aquoses i es fan extraccions amb acetat d'etil (2 x 30 ml) per tal de recuperar l'alcohol que hagi pogut passar a la fase aquosa. A continuació, s'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO_4 anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós. Aquest es columna amb gel de sílice eluint amb una barreja CH_2Cl_2 / èter etílic (2:1). Així s'obté un sòlid blanc que es recristalitza amb acetat d'etil/ pentà obtenint-se 943 mg (5 mmol, 80% rdt.) de 1-[(4'R)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-2-nitro-1-etanol.

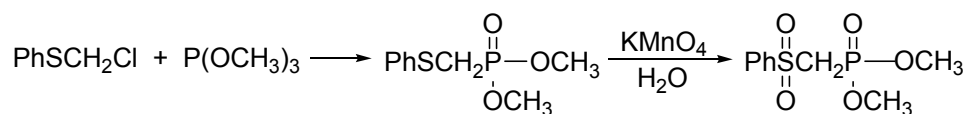
En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N_2 es dissol 1 g (5.2 mmol) del nitroalcohol, en 15 ml de CH_2Cl_2 prèviament anhidritzat. Tot seguit se submergeix el sistema en un bany d'aigua i gel. S'afegeixen 1.5 ml (10.5 mmol) de Et_3N i posteriorment s'addicionen 469 μl (6.0 mmol) de clorur de mesil, poc a poc. La reacció és instantània. Un cop ha finalitzat l'addició dels reactius, es dissol el cru de reacció, de color taronjós, en 5 ml més de CH_2Cl_2 . Es renta amb una solució aquosa saturada de NaCl (2 x 10 ml). Es fan extraccions de la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO_4 anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un residu oliós i groguenc que es columna amb gel de sílice a pressió, eluint amb una barreja d'acetat d'etil / hexà (1:2) per

obtenir 541 mg (3.1 mmol, 60% rdt.) de la nitroolefina **3-E**. (Nota: la reacció de deshidratació dóna exclusivament l'olefina trans).

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 3-E:

- **Punt d'ebullició** (0.2 mmHg): 72-74 °C.
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 1.38 i 1.43 (s, 6H, 2 CH₃), 3.73 (dd, $J_{5'a,5'b}=8.8$ Hz, $J_{5'a,4'}=7.3$ Hz, 1 H, H_{5'a}), 4.24 (dd, $J_{5'b,5'a}=8.8$ Hz, $J_{5'b,4'}=7.3$ Hz, 1 H, H_{5'b}), 4.76 (t, $J_{4',5'b}=7.3$ Hz, 1 H, H_{4'}), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 2 H, H₁ i H₂).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 25.4 i 26.3 (2 CH₃), 68.3 (C₅), 72.0 (C₄), 110.5 (C₂), 138.9 i 140.3 (C₁ i C₂).

1.6.2.4. Síntesi del feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil i del (fenilsulfonyl)-metanofosfonat de dimetil.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i d'un refrigerant de reflux amb tub de CaCl₂ per a evitar que entri humitat s'afegeixen 4.30 ml (36.5 ml) de fosfit de trimetil. Tot seguit s'afegeixen 4.1 ml (30.4 mmol) de clorur de feniltiometil. S'escalfa la solució fins a 140 °C i es manté a aquesta temperatura durant 8 hores.

Transcorregut aquest temps s'evapora l'excés de reactius al rotavapor. El cru de la reacció es columna amb gel de sílice a pressió eluint amb una mescla d'acetat d'etil / hexà (9:1) obtenint-se així 4.97 g (21.4 mmol, 71 % rdt.) de feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil.

En un erlenmeyer de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 5.9 g de MgSO₄ en 63 ml de H₂O i 42 g de gel. Tot seguit s'afegeixen 4.5 g (19.5 mmol) del fosfonat anteriorment sintetitzat. A continuació, s'addicionen porcions de 1.54 g d KMnO₄, fins que s'observa la persistència de la coloració violeta (4 x 1.54 g). Seguidament s'afegeixen 1.05 g de Na₂S₂O₅ i després es filtra amb Büchner el MnO₂ que s'ha format. Es renta el sòlid amb H₂O (2 x 60 ml) i després amb AcOEt (2 x 60 ml). Se separen les fases, i l'aquosa s'extreu amb AcOEt (3 x 70 ml). S'ajunten les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO₄ anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru de reacció es cromatografia en un columna de gel de sílice eluint amb AcOEt/ hexà (9:1), obtenint-se 4.49 g (17.0 mmol, 87% rdt.) d'un oli groc pàl·lid que correspon al producte desitjat.

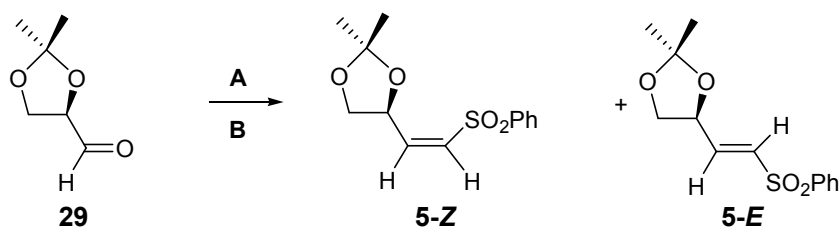
Dades espectroscòpiques del feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil:

- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 3.14 i 3.20 (s, 2 H, CH₂), 3.70 i 3.74 (s, 6H, 2 CH₃O-), 7.19-7.30 (m, 3 H, *m*-,*p*-aromàtics), 7.38-7.43 (m, 2 H, *o*-aromàtics).
- ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 26.7 i 29.1 (2 CH₃O-), 53.2 (CH₂), 127.0, 129.0 i 129.8 (C_{arom}-), 135.8 (C_{arom}-S).

Dades espectroscòpiques del (fenilsulfonyl)-metanofosfonat de dimetil:

- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 3.44-3.55 (m, 8H, 2 CH₃O- i CH₂), 7.24-7.59 (m, 3 H, *m*-, *p*-aromàtics), 7.86-7.90 (m, 2 H, *o*-aromàtics).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 51.7 (CH₂), 53.3 i 53.9 (2 -OCH₃), 128.0, 129.0, 134.0 i 139.5 (C_{arom.}).

1.6.2.5. Síntesi de les 2-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-etenil fenil sulfones, 5-*Z* i 5-*E*.



A: NaH, toluè, PhSO₂CH₂PO(OCH₃)₃

B: PhSO₂CH₂Si(CH₃)₃, DME, BuLi

Mètode A:

En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de N₂ es dissolen 190 mg (4.7 mmol) de NaH en 10 ml de toluè prèviament anhidritzat. Se submergeix en un bany de gel a 0 °C. Tot seguit s'afegeix a poc a poc una solució de 542 mg (4.2 mmols) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **29**, en 10 ml de toluè anhidre. Es deixa el sistema agitant durant 5 minuts. Passat aquest temps s'afegeix 1 g (3.8 mmol) de (fenilsulfonil)metanofosfonat de dimetil dissolt en 10 ml de toluè anhidre. Es deixa el sistema assolir temperatura ambient i es deixa evolucionar durant 1 hora i 30 minuts més.

Transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció ens revela la proporció d'olefines E:Z obtinguda, que resulta ser de 98:2, aproximadament. El cru de reacció es columna amb gel de sílice a pressió eluint amb una barreja hexà/AcOEt (3:1). D'aquesta manera s'obtenen 487 mg (1.8 mmol, 44% rdt.) de (4'*S*)-2-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenilsulfona, **5-E**.

Mètode B:

En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de N₂ s'afegeixen 1.6 ml (6.8 mmol) de feniltrimetilsililmetilsulfona i es dissolen en 40 ml de DME anhidre. Es submergeix el baló en un bany de AcOEt /N₂ líquid per tal que la dissolució assoleixi la temperatura de -78 °C. Tot seguit s'addicionen 4.8 ml (7.7

mmol) d'una solució 1.6 M de BuLi en hexà. La solució, que esdevé groc pàl·lida, es deixa agitant a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant uns 20 minuts per tal de permetre la formació de l'anió. Passat aquest temps s'afegeix 1 g (7.7 mmol) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **29**, dissolt en 10 ml de DME anhidre. Es deixa evolucionar la reacció fins que s'assoleix la temperatura ambient.

Es renta el cru de la reacció amb 30 ml d'una solució aquosa saturada de NH_4Cl . Tot seguit es renta la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). S'ajunten les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO_4 anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, i el residu resultant es columnna amb gel de sílice a pressió eluint amb una mescla hexà/ CH_2Cl_2 / èter etílic (7:1:1). S'obtenen dues fraccions pures d'olefines. La primera fracció de 442 mg d'olefina **5-E** i la segona fracció de 742 mg d'olefina **5-Z**. Això suposa un rendiment global de la reacció del 65%.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte **5-Z**:

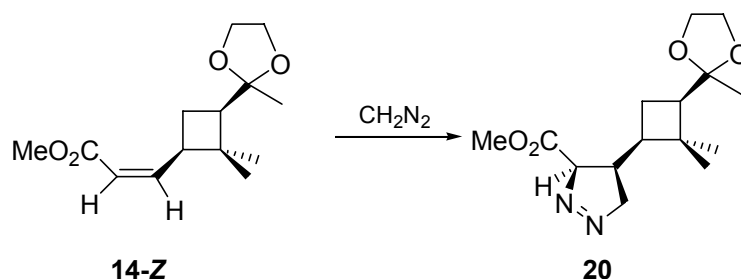
- **IR** (film): 1627 ($\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 1585 (arom $\text{C}=\text{C}$), 1307 i 1150 (SO_2).
- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 1.36 i 1.39 (s, 6H, 2 CH_3), 3.72 (dd, $^2\text{J}_{5^{\text{a}},5^{\text{b}}}=8.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5^{\text{a}},4}=6.0\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{5^{\text{a}}}$), 4.37 (dd, $^2\text{J}_{5^{\text{b}},5^{\text{a}}}=8.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5^{\text{b}},4}=6.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{5^{\text{b}}}$), 5.61 (dt, $^3\text{J}_{4',5^{\text{b}}}=6.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{4',5^{\text{a}}}=6.0\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{4'}$), 6.23-6.37 (m, 2 H, H_1 i H_2) 7.48-7.91 (m, 3 H, m-, p-aromàtics), 7.83-7.91 (m, 2 H, o-aromàtics).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, CDCl_3): 25.3 i 26.5 (2 CH_3), 69.6 ($\text{C}_{5'}$), 71.5 (C_4), 110.3 (C_2), 127.3 i 129.4 ($\text{C}=\text{C}$), 130.6 i 133.8 (C_{arom}), 140.3 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 145.3 (C_{arom}).

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte, **5-E**:

- **IR** (film): 1630 ($\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{Ph}$), 1585 (arom $\text{C}=\text{C}$), 1308 i 1148 (SO_2).
- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 1.31 i 1.34 (s, 6H, 2 CH_3), 3.63 (dd, $^2\text{J}_{5^{\text{a}},5^{\text{b}}}=8.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5^{\text{a}},4}=6.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{5^{\text{a}}}$), 4.15 (dd, $^2\text{J}_{5^{\text{b}},5^{\text{a}}}=8.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{5^{\text{b}},4}=6.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{5^{\text{b}}}$), 4.65 (m, 1 H, H_4), 6.60 (dd, $^3\text{J}_{1,2}=14.5\text{ Hz}$, $^4\text{J}_{1,4}=1.0\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 6.90 (dd, $^3\text{J}_{2,1}=14.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{2,4}=4.0\text{ Hz}$, 1 H, H_2), 7.44-7.48 (m, 3 H, m-, p-aromàtics), 7.80-7.92 (m, 2 H, o-aromàtics).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, CDCl_3): 25.4 i 26.2 (2 CH_3), 68.3 ($\text{C}_{5'}$), 73.8 (C_4), 110.4 (C_2), 127.5 i 129.3 ($\text{C}=\text{C}$), 131.3 i 133.4 (C_{arom}), 149.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 142.7 (C_{arom}).

1.6.3. SÍNTESI DE PRODUCTES DERIVATS DE L'ADDICIÓ DE DIAZOMETÀ A OLEFINES DERIVADES DE LA VERBENONA.

1.6.3.1. Síntesi de (3*R*, 4*R*, 1'*R*, 3'*R*)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, **20**.



En un erlenmeyer de 100 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 80 mg (0.3 mmol) de (1'*R*, 3'*R*)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil **14-Z**, en 16 ml d'èter. Es protegeix l'erlenmeyer de la llum embolicant-lo amb paper d'alumini. Seguidament s'hi addiciona un excés d'una solució etèria de CH₂N₂ acabada de destil·lar. Es tapa l'erlenmeyer amb una mica de cotó fluix i es deixa agitant durant 1 nit.

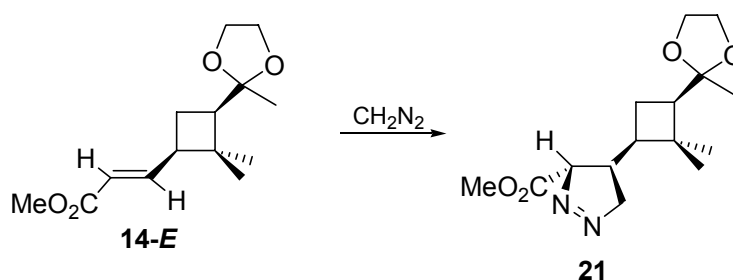
Transcorregut aquest temps i una vegada ens hem assegurat de que tot l'excés de diazometà ha estat eliminat, es filtra la solució i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 86 mg d'un oli groguenc que s'identifica com una mescla de Δ¹-pirazolina, **20** (50% de conversió calculat a partir de l'espectre de RMN), olefina de partida i traces de Δ²-pirazolina.

Dades espectroscòpiques del producte **20**:

- ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.00 (s, 3 H, *c*-2'-CH₃), 1.05 (s, 3 H, *t*-2'-CH₃), 1.13 (s, 3 H, CH₃_{cetal}), 1.5-2.4 (m, 5H, H₄, H_{1'}, H_{3'} i 2 H_{4'}), 3.70 (s, 3 H, CH₃ éster), 3.70-4.03 (m, 5H, -OCH₂CH₂O- i H₅), 4.76 (dd, ²J_{gem}= 17.0 Hz, ³J_{5,4}= 8.6 Hz, 1 H, H₅), 5.29 (dd, J=9.3 Hz, J'=2.3 Hz, 1 H, H₃).

- ¹³C-RMN (62.5 MHz, acetona-*d*₆): 18.1 (*c*-2'-CH₃), 23.8 (C_{4'}), 24.4 (CH₃_{cetal}), 31.6 (*t*-2'-CH₃ i CH₃_{cetal}), 38.4 (C₄), 41.7 (C_{2'}), 49.7 i 52.3 (C_{1'} i C_{3'}), 53.7 (CH₃_{éster}), 64.1 i 65.9 (-OCH₂CH₂O-), 80.7 (C₅), 89.6 (C₃), 110.1 (C_{cetal}), 167.9 (C=O).

1.6.3.2. Síntesi de (3*S*, 4*R*, 1'*R*, 3'*R*)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina , 21.



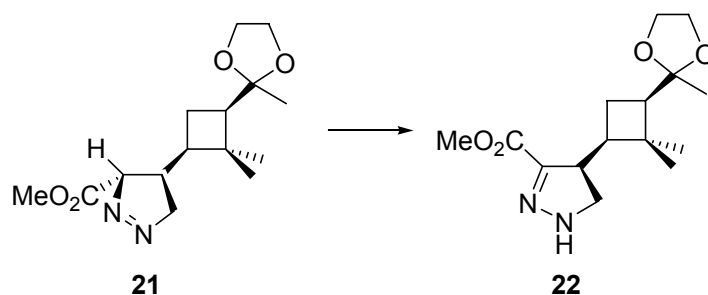
En un erlenmeyer de 100 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 130 mg (0.5 mmol) de (1'*R*, 3'*R*)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil **14-E**, en 22 ml d'èter. Es protegeix l'erlenmeyer de la llum embolicant-lo amb paper d'alumini. Seguidament s'hi addiciona una solució etèria de CH_2N_2 acabada de destil·lar. Es tapa l'erlenmeyer amb una mica de cotó flux i es deixa agitant durant 1 nit.

Transcorregut aquest temps i una vegada ens hem assegurat de que tot l'excés de diazometà ha estat eliminat, es filtra la solució i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 124 mg (0.49 mmol, 98 % rdt.) d'un oli grogós que s'identifica com a una única pirazolina , **21**.

Dades espectroscòpiques del producte 21.

- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 0.99 (s, 3 H, *c*-2'- CH_3), 1.11 (s, 3 H, *t*-2'- CH_3), 1.17 (s, 3 H, CH_3 cetal), 1.36-1.54 (m, 2 H, $\text{H}_{4'}$), 1.79-1.89 (m, 1 H, $\text{H}_{3'}$), 1.97-2.05 (m, 1 H, $\text{H}_{1'}$), 2.24-2.36 (m, 1 H, H_3), 3.75 (s, 3 H, CH_3 éster), 3.74-3.95 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.25 (ddd, $^2J_{\text{gem}} = 17.91$ Hz, $J' = 4.48$ Hz, $J'' = 1.25$ Hz, 1 H, H_{5a}), 4.55 (ddd, $J_{\text{gem}} = 17.91$ Hz, $J' = 8.42$ Hz, $J'' = 2.51$ Hz, 1 H, H_{5b}), 4.90 (m, 1 H, H_3).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, acetona- d_6): 18.0 (*c*-2'- CH_3), 23.9 ($\text{C}_{4'}$), 24.6 (CH_3 cetal), 31.8 (*t*-2'- CH_3), 37.7 (C_4), 41.5 ($\text{C}_{2'}$), 46.6 ($\text{C}_{1'}$), 49.6 ($\text{C}_{3'}$), 52.7 (CH_3 éster), 64.1 i 65.9 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 82.1 (C_5), 93.6 (C_3), 110.0 (C_{cetal}), 169.4 ($\text{C}=\text{O}$).

1.6.3.3. Síntesi de (4*R*, 1'*R*, 3'*R*)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1*H*-pirazolina, **22**.

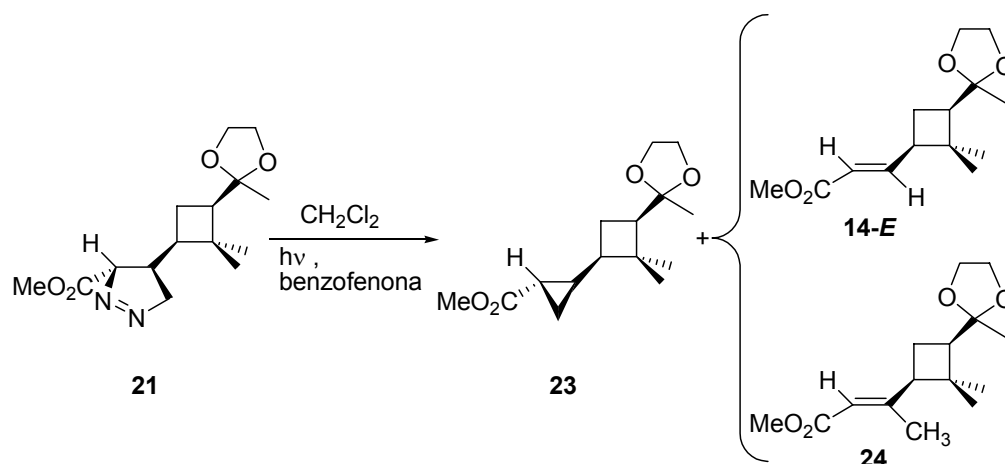


Els 124 mg (0.42 mmol) de (3*S*, 4*R*, 1'*R*, 3'*R*)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, **21** obtinguts en la reacció anterior es deixen evolucionar en mateix recipient on s'han obtingut. Al cap de 24 hores s'obté un sòlid groguenc que es renta amb pentà obtenint-se 106 mg (0.4 mmol, 83% rdt. respecte l'olefina de partida) d'un sòlid blanc que s'identifica com la Δ^2 -pirazolina, **22**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte **22**:

- $[\alpha]_D = -22.5$ ($c=2.00$ en CH_2Cl_2)
- **IR** (KBr): 3331.50 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1709.17 (C=O), 1550.35 ($\delta_{\text{N-H}}$)
- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 1.05 (s, 3 H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.15 (s, 3 H, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.20 (s, 3 H, CH_3 cetal), 1.67 (m, 1 H, $\text{H}_{4'a}$), 1.85 (m, 1 H, $\text{H}_{4'b}$), 2.04 (m, 2 H, $\text{H}_{1'}$ i H_3), 3.30 (m, 1 H, H_4), 3.55 (m, 2 H, H_{5a} i H_{5b}), 3.80 (s, 3 H, CH_3 éster), 3.78-4.00 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, CDCl_3): 16.9 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 22.6 (C_4'), 23.7 (CH_3 cetal), 30.8 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 42.1 (C_2'), 42.4 (C_4), 43.2 (C_1'), 49.1 (C_3'), 51.9 (CH_3 éster), 53.3 (C_5), 63.6 i 65.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 109.9 (C_{cetal}), 146.4 (C_3), 163.1 (C=O).

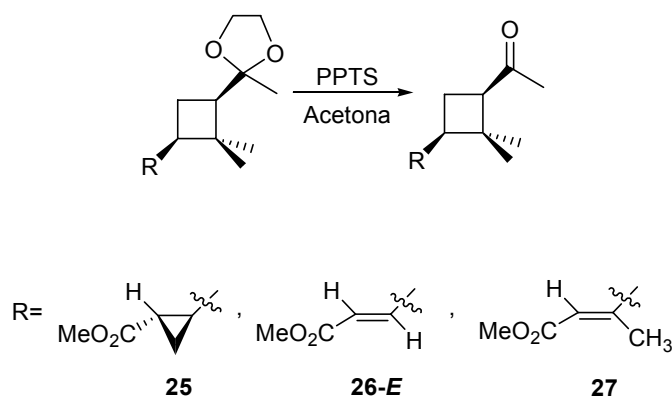
1.6.3.4. Síntesi de (1*S*, 2*R*, 1'*R*, 3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]ciclopropancarboxilat de metil, **23.**



En un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de vidre pyrex s'introdueix una solució de 150 mg (0.5 mmol) de (3*S*, 4*R*, 1'*R*, 3'*R*)-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, **21**, en 45 ml de CH_2Cl_2 i s'hi afegixen 9 mg de benzofenona (0.05 mmol). Es desgasa la dissolució bombollejant un corrent d'argó durant 30 minuts i tot seguit se submergeix el reactor en un bany d'etanol refredat fins a $-60\text{ }^\circ\text{C}$. A més, es fa circular a través de la camisa interna un corrent d'etanol a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Es connecta la làmpada de Hg de 125 W de mitja pressió i es deixa el sistema agitant i sota irradiació. El seguiment de la reacció es fa mitjançant espectres UV (el producte de partida absorbeix a 330 nm i es pot anar veient la seva desaparició al llarg del temps).

Al cap de 50 minuts ja ha desaparegut el senyal degut a l'absorció de la pirazolina. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli. En estudiar l'espectre de ^1H -RMN es detecta la presència de ciclopropà però també d'olefina de partida i d'inserció (relació 9:0.5:0.5 determinada per RMN). S'obtenen 130 mg de mescla dels quals 0.043 mmols corresponen al ciclopropà, el que representa un 86 % de rendiment. Malgrat nombrosos esforços per a separar el ciclopropà dels altres dos productes no és possible fer-ho ni per cromatografia en columna convencional ni per HPLC.

1.6.3.5. Síntesi de (1*S*, 2*R*, 1'*R*, 3'*R*)-2-[3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil]-ciclopropancarboxilat de metil, **25.**



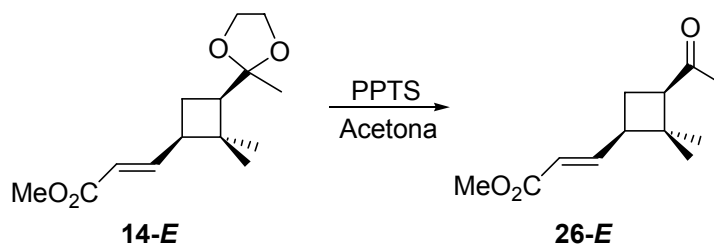
En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i d'un refrigerant de reflux es dissolen 80 mg d'una mescla com la descrita a l'apartat anterior (**1.6.3.4.**) en 3.9 ml d'acetona. S'afegeixen 97 mg de PPTS, i es deixa a reflux durant 5 hores. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en èter i es renta 4 vegades amb una solució saturada de NaHCO₃. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO₄ anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. Finalment s'obtenen 50 mg un oli que es cromatografia en columna amb una mescla d'eluent de AcOEt/Hexà 3:2. Tot i nombrosos esforços, no s'aconsegueix separar el ciclopropà majoritari de l'olefina d'inserció i de partida. Per verificar la composició de la mescla es va fer una cromatografia de gasos acoblada a espectrometria de masses. Els resultats obtinguts són:

- 4.06 min ----- olefina de cicloversió **26** (PM = 210 g/mol)
- 4.40 min ----- ciclopropà **25** (PM = 224 g/mol)
- 4.90 min ----- olefina d'inserció **27** (PM = 224 g/mol)

De la mescla i descomptant les senyals corresponents a l'olefina d'inserció i la de cicloversió es pot descriure l'espectre de ¹³C-RMN corresponent al ciclopropà **25**:

- ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 13.9 (C₃), 18.1 (C₂), 18.3 (c-2'-CH₃), 21.5 (C₄), 22.3 (C₁), 30.5 i 30.8 (t-2'-CH₃ i CH₃ cetona), 41.1 (C_{1'}), 45.5 (C_{2'}), 51.9 (C_{3'}), 54.0 (CH₃ éster), 174.9 (C=O_{éster}), 207.5 (C=O_{cetona}).

1.6.3.6. Síntesi de (1'R, 3'R)-3-[3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil]-2-propenoat de metil, 26-E.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i d'un refrigerant de reflux es dissolen 240 mg (0.9 mmol) de (1'R, 3'R)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil, **14-E**, en 4.7 ml d'acetona anhidra. Seguidament s'afegeixen 291 mg de PPTS. El sistema es deixa refluïr durant 5 hores.

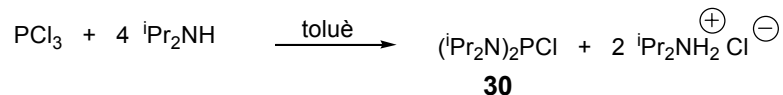
Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es dissol en uns mil·lilitres d'èter i es renta quatre vegades amb una solució aquosa de NaHCO₃ saturada. S'asseca la fase aquosa amb MgSO₄ anhidre i s'evapora l'excés de dissolvent al rotavapor, obtenint-se un oli groguenc que es cromatografia en columna a pressió amb gel de sílice neutra utilitzant una mescla d'hexà/AcOEt 2:3 com a eluents. Finalment s'obtenen 106 mg (0.5 mmol, 54 % rdt) del producte **26-E**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques del producte 26-E:

- $[\alpha]_D^{25} = -71.43$ ($c = 0.42$ en CH₂Cl₂)
- **IR (film)**: 1705.08 i 1721.07 ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{éster}}$ i metilcetona).
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 0.87 (s, 3 H, *c*-2'-CH₃), 1.37 (s, 3 H, *t*-2'-CH₃), 1.89 (m, 1 H, H_{4'a}), 2.08 (s, 3 H, CH₃ cetona), 2.34 (ddd, ²J_{gem} = ³J_{4'b, 1'} = ³J_{4'b, 3'} = 10.7 Hz, 1 H, H_{4'b}), 2.72 (m, 1 H, H_{1'}), 2.95 (dd, ³J_{3', 4'a} = 10.2 Hz, ³J_{3', 4'b} = 4.4 Hz, 1 H, H_{3'}), 3.67 (s, 3 H, CH₃ éster), 5.84 (d, ³J_{2, 3} = 15.6 Hz, 1 H, H₂), 6.70 (dd, ³J_{3, 2} = 15.6 Hz, J_{3, 1'} = 7.2 Hz, 1 H, H₃).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 18.2 (*c*-2'-CH₃), 21.7 (C₄), 30.1 (*t*-2'-CH₃), 44.1 (C_{1'}), 45.5 (C₂), 51.4 (C_{3'}), 53.8 (CH₃ éster), 121.8 (C₂), 147.8 (C₃), 166.7 (C=O éster), 207.0 (C=O cetona).

1.6.4. REACCIONS D'ADDICIÓ D'UN FOSFINODIAZOALCÀ A OLEFINES DERIVADES DEL D-GLICERALDEHID.

1.6.4.1. Síntesi de bis(diisopropilamino)clorofosfina, **30**.



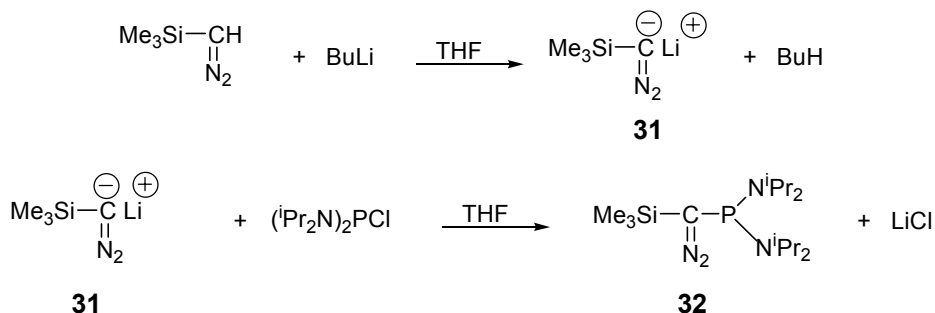
En un baló de tres boques d'un litre de capacitat i proveït d'agitació magnètica es col·loca un refrigerant de reflux, un embut d'addició i una connexió a una línia de buit on es disposa d'una corrent de N₂.

Es purga el sistema d'aire i s'omple de N₂. A continuació s'afegeixen 30 ml (0.3 mol) de PCl₃ dissolts en 50 ml de toluè. Es submergeix el sistema en un bany d'aigua i gel. Tot seguit s'afegeixen gota a gota 275 ml (2.01 mol) de ⁱPr₂NH dissolts en 200 ml de toluè amb l'embut d'addició. Cal anar amb compte ja que la reacció es molt exotèrmica.

Un cop s'ha finalitzat l'addició de reactius el sistema s'escalfa a la temperatura de reflux del toluè durant tota la nit (aprox. 15 hores), mantenint l'atmosfera inert.

Transcorregut aquest temps es deixa refredar el cru de la reacció i s'observa l'aparició d'un precipitat de color blanc (sals d'amoni). Es filtra la solució a través d'una cànula a la que s'incorpora un paper de filtre, transvasant-se la solució a un altre baló Schlenk utilitzant la bomba de buit com a mitjà de succió. Es renten les sals amb pentà anhidre i aquest es transvasa seguidament al baló Schlenk on hi ha el primer filtrat.

A continuació s'evapora a pressió reduïda tot el dissolvent orgànic procedent de la filtració i del rentat. A mesura que es va evaporant el dissolvent s'observa que el producte evoluciona des d'un oli marronós fins a formar un precipitat blanquinós, que finalment es renta amb més pentà i s'asseca a pressió reduïda. Així s'obtenen 69 g (0.29 mol, 86% rdt.) de bis(diisopropilamino)clorofosfina, **30**.

1.6.4.2. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà, **32**.

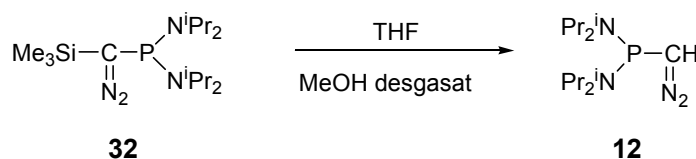
Per a la realització d'aquesta reacció es necessita una línia de buit proveïda de corrent de nitrogen. Disposem d'un Schlenk ben sec i proveït d'agitació magnètica que connectem a la línia de buit. Es fa el buit i s'omple de N₂. Es repeteix aquesta operació tres vegades per a assegurar l'atmosfera inert dins del Schlenk. A continuació es dissolen 12.5 ml (25.0 mmol) de (trimetilsilil)diazometà en 20 ml de THF prèviament anhidritzat. Se submergeix el sistema en un bany de AcOEt/N₂ líquid (-78 °C) i s'hi afegeix gota a gota mitjançant una xeringa 17.5 ml (28.0 mmol) d'una solució 2M de BuLi en hexà. Es deixa agitant durant 30 minuts. S'observa com la solució passa de ser groga a taronja.

En un altre Schlenk connectat a la línia de buit es prepara una solució amb 6.7 g (25.0 mmol) de clorofosfina **32**, dissolts en 10 ml de THF anhidre. Aquesta solució s'addiciona mitjançant una cànula sobre la solució on tenim l'anió del trimetilsilildiazometà. Finalitzada l'addició es deixa assolir la temperatura ambient i agitar durant 1.5 hores. S'observa com la solució passa de ser taronja a un color més vermellós.

Transcorregut aquest temps s'evapora el THF i s'afegeixen 15 ml de pentà prèviament anhidritzat per tal de fer precipitar les sals de LiCl. Seguidament es filtra la solució a través d'una cànula amb paper de filtre en un dels seus extrems. Aquesta operació es repeteix fins que ja no apareixen més sals en afegir pentà (dues o tres vegades).

Finalment s'evapora el pentà i s'obtenen 8.47 g (24.6 mmol, 98% rdt.) d'un oli de color taronja fosc que s'identifica com al producte **32** pels seus espectres de ³¹P-RMN i IR (³¹P-RMN: δ=56 ppm, IR: ν=2022 cm⁻¹).

1.6.4.3. Metanòlisi del producte **32**. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà, **12**.

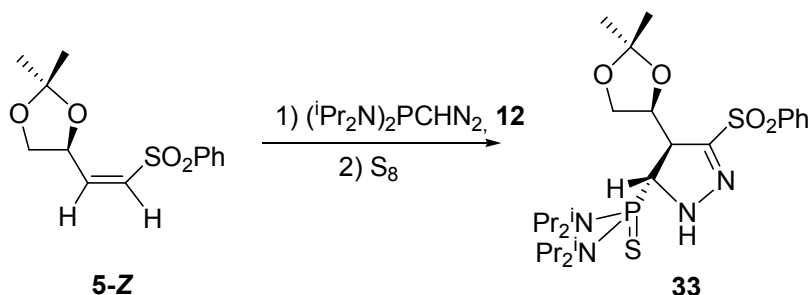


En un Schlenk que conté 8.47 g (24.6 mmol, 1 eq) de diazocompost **32** connectat a una línia de buit i proveït de corrent de nitrogen, afegim 25 ml de THF anhidre i 3 ml de MeOH desgasat amb corrent de N₂ durant una hora. Es deixa en agitació durant uns 30 minuts a temperatura ambient. La dissolució passa de ser taronja a vermellosa.

La reacció es pot controlar per espectroscòpia d'IR, ja que el producte de partida té una absorció a 2022 cm⁻¹ mentre que el producte final en té una a 2049 cm⁻¹.

Quan la reacció ha finalitzat s'evapora el THF a la bomba de buit. Seguidament s'afegeix pentà, observant-se la formació d'un precipitat taronjós que es filtra a través d'una cànula. S'evapora el pentà i es repeteix l'operació fins que no apareix més precipitat en afegir pentà. Finalment s'obtenen 5.06 g d'un oli taronja que s'identifica com el producte **12** en base als seus espectres de ³¹P-RMN i IR (³¹P-RMN: δ=48, IR: ν=2049 cm⁻¹).

1.6.4.4. Síntesi de (4R, 5R)-5-[bis(diisopropilamino)tioxofosforanil]-4-[2',2'-dimetil-4'S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-(fenilsulfonil)-1H-pirazolina, 33.



En un Schlenk de 100 ml de capacitat prèviament tarat es pesen 412 mg (1.5 mmol) de bis(diisopropilamino)fosfinodiazometà, **12**. En un altre Schlenk de 25 ml es dissolen 240 mg (0.89 mmol) de l'olefina **5-Z**, en 6 ml de THF acabat d'anhidritzar. Seguidament es transfereix la solució de l'olefina sobre la de fosfinodiazometà a través d'una cànula. Es col·loca un globus de N₂ per a mantenir l'atmosfera inert durant el temps de reacció i per a evitar sobrepressions i es deixa evolucionar la reacció a 60 °C durant 20 hores.

Seguidament s'oxida el fòsfor afegint al cru de reacció uns 100 mg (excés) de sofre elemental i es deixa agitant a temperatura ambient durant unes 2 hores.

El cru de reacció es purifica mitjançant una cromatografia en columna a pressió amb gel de sílice neutra utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Així s'acaben obtenint 132.5 mg (0.23 mmol, 26% rdt.) d'un sòlid blanquinós que correspon al producte **33-sin-trans**.

Constants físiques i espectroscòpiques del producte, 33-sin-trans:

- **Punt de fusió:** 135-137 °C (de pentà)
- $[\alpha]_D^{25} = +210.38$ (c=0.77 en CH₂Cl₂)
- **IR** (film): 3374.54 (ν_{N-H}), 1550.92 (γ_{N-H}).
- **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): 1.16-1.39 (m, 30H, CH₃ isopropils i 2 CH₃ acetònid), 3.36 (sept, ³J_{CH-CH₃} = 7.0 Hz, 2 H, 2 Me₂CHN-), 3.66 (m, 2 H, Me₂CHN-), 4.04 (dd, ²J_{5'a-5'b} = 9.1 Hz, ³J_{5',4'} = 6.6 Hz, 1 H, H_{5'}), 4.35 (ddd, ³J_{P-H} = 27.7 Hz, ³J_{4,5} = 5.6 Hz, ³J_{4,4'} = 3.7 Hz, 1 H, H₄), 4.42 (m, 2 H, H_{5'} i H₅), 4.65 (ddd, ³J_{4',5'} = 6.6 Hz, ³J_{4',5'} = 6.4 Hz, ³J_{4',4}

= 3.7 Hz, 1 H, H_{4'}), 6.30 (d, ³J_{P-H} = 5.5 Hz, 1 H, NH), 7.51 (m, 2 H, *m*-H_{arom}), 7.60 (m, 1 H, *p*-H_{arom}), 7.99 (m, 2 H, *o*-H_{arom}).

• ¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 24.3-24.9 (CH₃ isopropils), 26.9 i 31.3 (CH₃ acetònid), 47.9-48.1 (Me₂CHN-), 53.7 (C₄), 66.4 (C_{5'}), 67.8 (d, ¹J_{C-P} = 84.9 Hz, C₅), 74.7 (d, ³J_{P-C} = 13.8 Hz, C_{4'}), 109.1 (C_{2'}), 128.9 (*o*-C_{arom}), 129.4 (*m*-C_{arom}), 134.1 (*p*-C_{arom}), 140.2 (*ipso*-C_{arom}), 150.0 (C₃).

• ³¹P-RMN (101.2 MHz, CDCl₃): 76.6

• EM d'alta resolució (70 eV, IE):

Calculat per [M-CH₃] C₂₅H₄₂N₄O₄PS₂: 557.2385

Experimental: 557.2373

CAPÍTOL 2
Addició del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetisilil)carbè
a carbonils

2.1. INTRODUCCIÓ

En general, un carbè es pot definir com aquella espècie que presenta un carboni dicoordinat neutre i amb dos electrons no enllaçants. Aquests poden estar amb spin paral·lel i ocupant dos orbitals no enllaçants diferents (carbè triplet) o bé amb els dos electrons aparellats ocupant un mateix orbital no enllaçant (carbè singlet).⁶⁹ En l'estat singlet fonamental, els dos electrons se situen en un orbital de tipus σ , de manera que hi ha un orbital p_{π} buit sobre el carboni (**Figura 24**). De fet, existiria un altre estat amb els dos electrons aparellats sobre l'orbital p_{π} però generalment és menys estable. Si la diferència d'energia entre els dos orbitals no enllaçants és gran ($\Delta E > 2.0$ eV) els dos electrons se situen sobre el mateix orbital σ (carbè singlet). Per contra, si la diferència d'energia és petita ($\Delta E < 1.5$ eV) un electró se situa a l'orbital σ i l'altre al p_{π} (carbè triplet).

Globalment, el carboni només té 6 electrons a la capa de valència, per la qual cosa els carbens són, en principi, espècies deficientes en electrons.

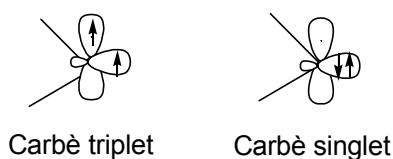


Figura 24. Carbens triplets i singlets.

La reactivitat dels carbens triplet i singlet és molt diferent. Els carbens triplet es consideren com a diradicals, de manera que la seva reactivitat és com la d'aquests. Els carbens singlet, en canvi, poden ser considerats com a ambifílics pel fet de tenir un orbital no enllaçant buit i un de ple. És per aquest motiu que els carbens singlet experimenten nombroses reaccions, com, per exemple, migracions [1,2], dimeritzacions, cicloaddicions [1+2] a dobles enllaços C=C per a donar ciclopropanes, insercions a enllaços C-H i C-X (X=O, N), addicions a carbonils, addicions a triples enllaços C- heteroàtom i addicions a cumulens.

⁶⁹ D. Bourissou, O. Guerret, F.P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39.

Els carbens són espècies molt útils en síntesi orgànica. Tot i això durant molt temps han estat considerats únicament com a intermedis de vida molt curta. Staudinger,⁷⁰ Meerwein,⁷¹ Doering⁷² i Wanzlick⁷³ ja varen tenir evidències experimentals de l'existència dels carbens però sense arribar a aïllar-los.

A meitat dels anys 1980 es van preparar els primers carbens estables. Els més importants són els fosfino(silil)carbens^{55,74} i els diaminocarbens,⁷⁵ ambdós carbens singlet. Cal fer notar que tots aquests carbens estables tenen com a mínim un substituent electrodonador (P o N)⁷⁶ (**Figura 25**).

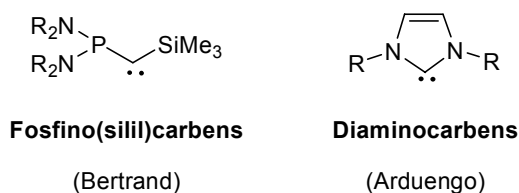


Figura 25. Primera generació de carbens estables.

El grup de recerca dels Drs. Bertrand i Baceiredo a Toulouse va desenvolupar una sèrie de fosfino(silil) i fosfino(fosfonio)carbans estables.^{55,74} Entre aquests, té especial importància el [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9** (**Esquema 6**). Aquest es pot generar tèrmicament o bé fotoquímicament⁷⁷ i viu durant uns dies a temperatura ambient. L'explicació de l'especial estabilització d'aquest tipus de carbans es mostra a la **Figura 26**.

⁷⁰ H. Staudinger, O. Kuofer, *O. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, 45, 501.

⁷¹ H. Meerwein, H. Rathjen, H. Werner, *Ber.*, **1942**, 75B, 1610.

⁷² W.v.E. Doering, A.K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6162.

⁷³ H.W. Wanzlick, H.J. Schönherr, *Liebigs Ann. Chem.*, **1970**, 731, 176.

⁷⁴ A. Igau, A. Baceiredo, G. Trinquier, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 621.

⁷⁵ A.J. Arduengo, R.L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.

⁷⁶ Veure review recent: W. Kirmse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1767.

⁷⁷ G.R. Gillette, A. Baceiredo, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29, **1990**, 12, 1429-1431.

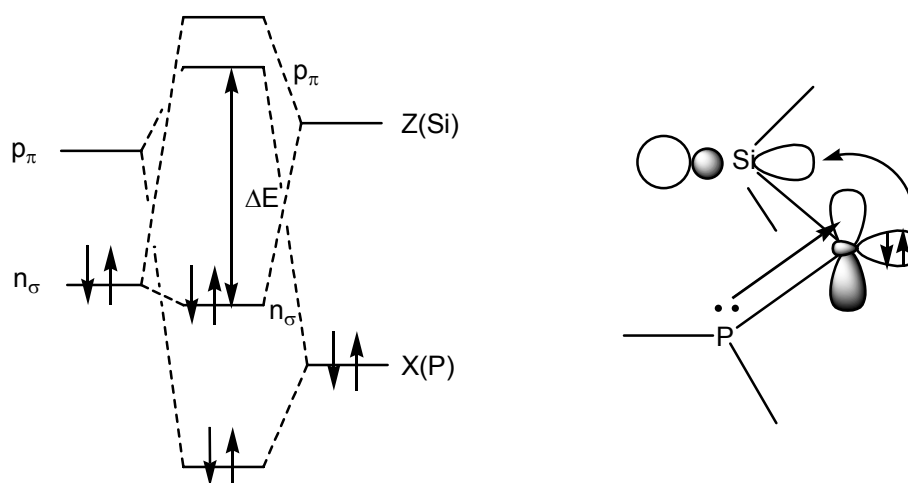


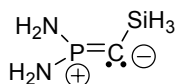
Figura 26. Estabilització d'un fosfino(silil)carbè per l'efecte capto-datiu dels àtoms de Si i P.

Aquest carbè és estabilitzat per: (a) la donació del parell lliure del fòsfor a l'orbital p_{π} , formalment lliure, del centre carbènic i (b) per un efecte mesomèric que permet estabilitzar el parell d'electrons de l'orbital σ del carboni carbènic amb el concurs de l'orbital σ^* antienllaçant de l'enllaç C-Si del grup trimetilsilil. Aquest efecte capto-datiu és tan important que, per exemple, un carbè tan similar com el bis(diisopropilamino)fosfinocarbè no és estable. A més, s'ha vist que els substituents de tipus isopropil sobre les amines són importants. El seu volum "protegeix" el fòsfor d'altres possibles camins de reacció i en certa mesura estabilitza el carbè. A l'últim capítol d'aquesta tesi doctoral es podrà comprovar com d'important és per la reactivitat d'aquest tipus de molècules la presència o no de grups voluminosos sobre els nitrogens enllaçats al fòsfor.

Pel que fa a l'estructura d'aquest tipus de carbens, s'han realitzat anàlisis de tipus ELF (Electron Localization Function)⁷⁸ així com càlculs *ab initio* amb un carbè model, que es presenta a la **Figura 27**, que indiquen que el carbè es pot descriure com un λ^4 -fosfavinililur.⁷⁹

⁷⁸ (a) A.D. Becke, K.E. Edgecombe, *J.Chem. Phys.*, **1990**, 92, 5397. (b) B. Silvi, A. Savin, *Nature*, **1994**, 371, 683. (c) A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H. von Schering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 409. (d) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T.H. Fässler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1809.

⁷⁹ T. Kato, H. Gornitzka, A. Baceiredo, A. Savin, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 998.



λ^4 -fosfavinililur

Figura 27. Estructura ressonant de mínima energia pels fosfino(silil)carbèns.

A més, s'ha obtingut l'estructura cristal·lina d'un carbè similar (**Figura 28**),⁷⁹ que confirma aquesta assignació. En aquesta estructura, la distància P-C_{carbènic} és molt curta (1.532 Å) i el fòsfor presenta una geometria plana al seu voltant, fets que indiquen que existeix una forta interacció entre el parell d'electrons lliure del fòsfor i l'orbital vacant del carboni carbènic.

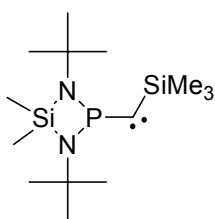


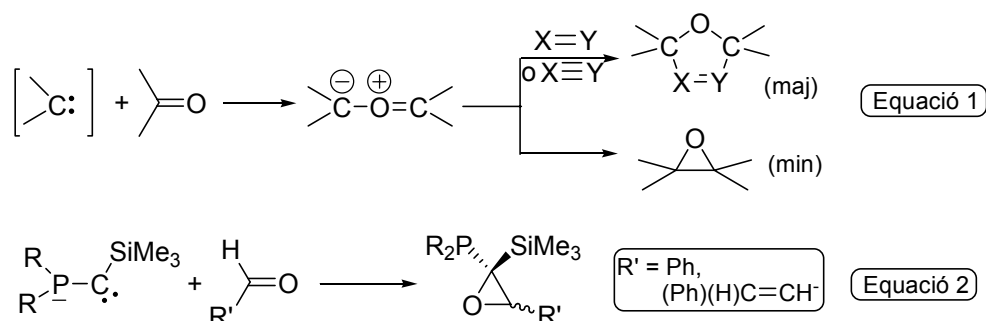
Figura 28. Fosfino(trimetilsilil)carbè del qual es disposa d'una estructura de difracció de Raigs X.

El [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè **9** ha estat utilitzat en reaccions de ciclopropanació d'olefines monosubstituïdes pobres en electrons. Aquest fet i altres experiments i càlculs teòrics demostren que aquest carbè és nucleòfil.⁷⁹ Fins al moment, únicament existeixen dos treballs on s'ha estudiat l'estereoselectivitat i l'estereoespecificitat del procés, ja sigui en la versió de les olefines aquirals⁵⁶ o en la que s'utilitzen olefines amb substituents quirals.⁸⁰ En tots els casos s'obtenen ciclopropans amb una alta diastereoselectivitat, tot i que els rendiments de la reacció no són massa elevats en els casos on s'utilitzen olefines quirals.

⁸⁰ J. Krysiak, T. Kato, H. Gornitzka, A. Baceiredo, M. Mikolajczyk, G. Bertrand, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8240.

2.1.1. Precedents bibliogràfics en l'estudi de les addicions de carbens a carbonils d'aldehyd.

En referència a l'addició de carbens a carbonils, cal distingir entre dos tipus de carbens, que en ser molt diferents, tenen també una reactivitat molt diferenciada (**Esquema 23**). El primer cas que s'observa a l'esquema és el del comportament dels carbens electròfils transitoris, on el carbè reacciona mitjançant un parell d'electrons no compartit de l'oxigen del carbonil per a donar ilurs de carbonil.⁸¹ Aquests ilurs són 1,3-dipols, i per tant, si s'enfronten a un dipolaròfil adequat poden donar diferents heterocicles. En alguns casos es detecten petites quantitats d'epòxid, però mai de forma majoritària (Equació 1, **Esquema 23**).⁸² En canvi, a l'equació 2 de l'**Esquema 23** es troben les reaccions dels fosfino(trimetilsilil)carbèns, que són carbens nucleòfils estables. Aquests carbens no reaccionen amb cetones alifàtiques però sí que ho fan amb aldehyds. De fet, previ a aquesta tesi doctoral, les dues úniques reaccions que hi havia descrites eren les del [bis(diisopropilamino)fosfino]- (trimetilsilil)carbè 9 amb benzaldehyd i cinamaldehyd,^{74,83} respectivament. Els dos productes foren caracteritzats per RMN però no s'obtingueren cristalls adequats per poder realitzar una anàlisi per difracció de raigs X i assegurar-ne l'estereoquímica. Aquesta va ser assignada com *cis* per analogia a les reaccions de ciclopropanació.⁵⁶



Esquema 23

⁸¹ Veure per exemple: A. Padwa, S.F. Hornebuckle, *Chem Rev.*, **1991**, *91*, 263.

⁸² (a) P. De March, R. Huisgen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4952-4953. (b) M. Regitz, *Synthesis*, **1972**, 351.

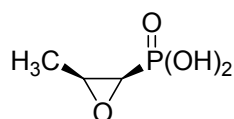
⁸³ G.R. Gillette, A. Igau, A. Baceiredo, G. Bertrand, *New. J. Chem*, **1991**, 393.

Tot i que la reacció té molt interès sintètic, els resultats que existien fins al moment d'iniciar aquesta tesi doctoral utilitzant aquest carbè eren molt reduïts, ja que només existien exemples sobre dos substrats i ambdós contenien un anell benzènic.

2.1.2. Precedents sobre les reaccions d'addició a aldehids per sintetitzar epòxids. Importància dels productes resultants.

Els epòxids en general, i per tant també aquells que tenen substituents alifàtics, són productes molt importants com a intermedis ja que són moltes les transformacions que sobre ells es poden realitzar per arribar a un ampli ventall de productes.⁸⁴ Centrant-nos en els epòxids alifàtics, aquests productes no només tenen importància com a intermedis sintètics sinó que tenen una notable importància biològica.⁸⁵

Particularment, la síntesi d'epòxids alifàtics amb substituents fosforilats⁸⁶ ha pres un notable interès des del descobriment de la fosfomicina, l'àcid (1*R*,2*S*)-epoxipropilfosfònic,⁸⁷ que és un antibiòtic amb múltiples aplicacions. (**Figura 29**)



fosfomicina

Figura 29. Estructura de la fosfomicina (àcid (1*R*,2*S*)-epoxipropilfosfònic)

Les reaccions d'addició del carbè **9** a aldehids aromàtics haurien de proporcionar una nova ruta d'entrada a epòxids aromàtics altament substituïts. A la

⁸⁴ Veure per exemple: M. Bartek, K.L.Lang a *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E* (Ed. S. Patai) Wiley, New York, **1980**, 609.

⁸⁵ (a) D.M. Jerina, J.W. Daly, *Science*, **1974**, *185*, 573. (b) A.R. Becker, J.M. Janusz, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5679. (c) F. Sato, Y. Kobayashi, *Synlett*, **1992**, 849.

⁸⁶ (a) B.Iorga, F. Eymery, P. Savignac, *Synthesis*, **1999**, 207. (b) F. Hammerschmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 341. (c) H. Seto, H.W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4619.

⁸⁷ (a) D. Henlin, E.O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A.K. Miller, F.J. Wolf, T.W. Miller, L. Chaier, F.M. Kahan, E.L. Folz, H.B. Woodruff, J.M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, *Science*, **1969**, *166*, 122. (b) T. Hori, M. Horiguchi, A. Kayashi, *Biochemistry of Natural C-P Compounds*, Maruzen, Kyoto Branch Publishing Service, **1984**.

bibliografia es troben diverses aplicacions dels ariloxirans. Alguns d'ells s'han utilitzat en la preparació de compostos β -adrenèrgics (β -aminoalcohols, concretament),⁸⁸ en el desenvolupament de nous inactivadors de la fosfatasa de la tirosina,⁸⁹ així com a components d'olis lubricants basats en polioli-ésters.⁹⁰ A més, han resultat ser útils també com a intermedis sintètics en la preparació de productes tals com: simpatomimètics del tipus aminoetanol,⁹¹ derivats de l'indà,⁹² aril 2-oxazolidinones⁹³ i en aril butirolactones.⁹⁴

Els mètodes més habituals per a sintetitzar ariloxirans són la reacció de Corey-Chaykovsky entre un aldehyd aromàtic i el metililur de dimetilsulfoni en condicions tradicionals⁹⁵ o bé en condicions de transferència de fase,⁹⁶ la reacció de Darzens o bé la ciclació reductiva de α -bromometil cetones aromàtiques,⁹⁷ entre d'altres (**Figura 30**).

⁸⁸ A. Solladié-Cavallo, A. Diep-Vohuule, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3494.

⁸⁹ D. Park, Y.S. Shim, K.C. Kim, J. Park, D. Yang, H. Cho, *J. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *46*, 296.

⁹⁰ H. Hasegawa, N. Ishida, U. Sasaki, T. Ishikawa, US patent 6153118, **2000**.

⁹¹ R. Krug, W. Jugelt, *Z. Chem*, **1981**, *21*, 406.

⁹² M. Imuta, H. Ziffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3990.

⁹³ A. Huth, F. Neubauer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 56.

⁹⁴ N. Brine, A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 620.

⁹⁵ (a) E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.

⁹⁶ Veure per exemple: (a) A. Merz, G. Märkl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 845. (b) E. Borredon, M. Delmas, A. Gaset, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5283.

⁹⁷ N.C. Yang, W. Chiang, D. Leonov, E. Leonov, I. Bilyk, B. Kim, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3425.

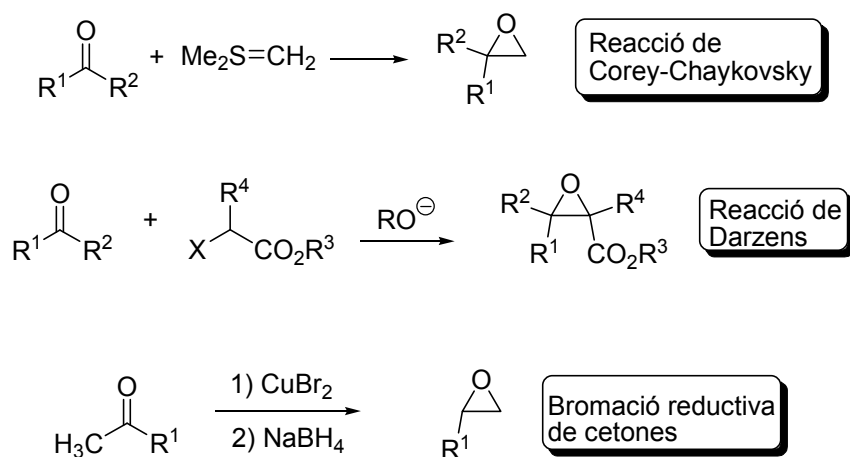
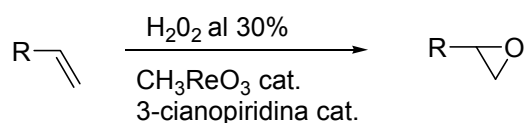


Figura 30. Mètodes per sintetitzar ariloxirans.

Més recentment s'ha publicat una nova metodologia que es basa en l'epoxidació d'alquens substituïts amb grups aromàtics mitjançant l'ús de peròxid d'hidrogen, catalitzada per metiltriòxoreni en presència de 3-cianopiridina i piridina (**Esquema 24**).⁹⁸



Esquema 24

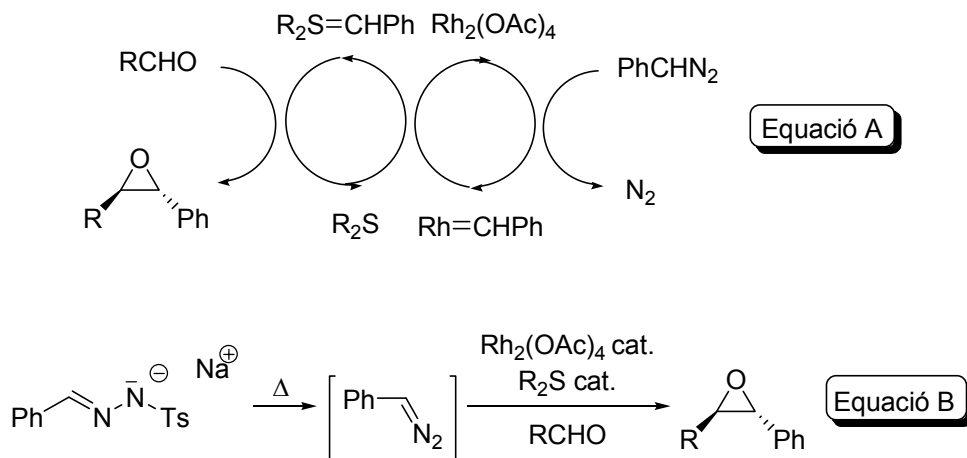
Els primers intents de sintetitzar ariloxirans partint d'aldehids i de compostos amb grups diazocarbonil en presència de catalitzadors metàl·lics no van donar massa bons resultats,^{82a,99} degut a la competència amb altres processos laterals. No obstant, Aggarwal va tenir èxit en les epoxidacions d'aldehids utilitzant carbens metàl·lics, que eren interceptats per sulfurs orgànics de tal manera que la reacció transcorria via ilur de sofre (**Esquema 25**, Equació A).¹⁰⁰ Més recentment, el mateix

⁹⁸ H. Adolfsson, C. Copéret, J.P. Chiang, A.K. Yudin, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8651.

⁹⁹ (a) M. Alt, G. Maas, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7435. (b) A. Padwa, S.F. Hornbuckle, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 263. (c) M.P. Doyle, D.C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 911. (d) D.M. Hodgson, F.Y.T. Pierard, P.A. Stupple, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 50.

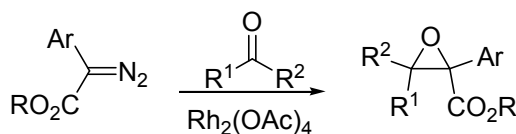
¹⁰⁰ (a) A.H. Li, L.X. Dai, V.K. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2341. (b) V.K. Aggarwal, *Synlett*, **1998**, 329.

Aggarwal va descriure un protocol d'epoxidació de compostos carbonílics similar però mitjançant la generació in situ dels diazocompostos (**Esquema 25**, Equació B).¹⁰¹



Esquema 25

Doyle ha descrit també la síntesi d'epòxids aromàtics a partir d'aril diazoacetats i d'aldehids aromàtics catalitzada per acetat de rodi(II).¹⁰² Sembla que aquesta reacció també transcorre a través d'intermedis de tipus ilur (**Esquema 26**).



Esquema 26

D'altra banda, la reacció d'addició del carbè 9 a diversos aldehids heteroaromàtics ens hauria d'obrir les portes a un ampli ventall d'epòxids altament funcionalitzats. A la bibliografia es troben força exemples d'aplicacions d'epòxids amb substituents heteroaromàtics. Alguns d'ells tenen aplicació com a allargadors de cadenes de diversos poliols¹⁰³ o poliuretans¹⁰⁴ o bé com a integrants ells mateixos de

¹⁰¹ V.K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K.M. Lydon, M.J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R.A. Stenson, J.R. Studley, J.L. Vasse, C. Winn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10926.

¹⁰² M.P. Doyle, W. Hu, D.J. Timmons, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 933.

¹⁰³ S. Boufi, M.N. Belgacem, A. Gandini, *Polymer Journal*, **1997**, *29*, 479.

¹⁰⁴ G. Roux, J. Rivero, A. Gandini, *PCT Int. Appl.*, **1998**, CODEN: PIXXD2 WO 8804295 A1 19880616.

polímers de tipus polialcohols.¹⁰⁵ També s'han utilitzat com a precursors de β -aminoalcohols que tenen activitat com a inhibidors de la biosíntesi del colesterol,¹⁰⁶ com a β -adrenèrgics¹⁰⁷ o per tractaments contra la obesitat i la diabetis *mellitus*.

Els mètodes utilitzats en la seva síntesi són, en gairebé tots els casos, els mateixos que els descrits en el cas dels epòxids aromàtics.

2.2. OBJECTIUS

Amb els precedents presentats a la introducció, els objectius plantejats per aquesta part de la present tesi doctoral foren:

- Estudiar la reactivitat del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè **9** enfront d'aldehids diferentment substituïts: aldehids aromàtics, heteroaromàtics i alifàtics.
- Determinar l'estereoselectivitat de la reacció.
- Estudiar la diastereoselectivitat en les reaccions del carbè **9** amb aldehids quirals.
- Assajar l'estabilització de les epoxifosfines obtingudes mitjançant la seva oxidació amb òxids i peròxids en lloc de sofre.

¹⁰⁵ M.C. Salo, H. Almi, A. Gandini, *Polymer Comm.*, **1990**, 31, 210.

¹⁰⁶ B. Rode, D. Rozman, T.K. Fon, D. Kocjan, *PCT Int. Appl.*, **2004**, CODEN: PIXXD2 WO 2004007456 A1 20040122.

¹⁰⁷ Veure per exemple: (a) Y. Alonso, C. Camargo, E. Galeazzi, J. Iriarte, M. Guzman, J.M. Muchowski, K. Gerrity, F. Liu, L.M. Miller, A.M. Strosberg, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 123. (b) D. Mauleón, M.D. Pujol, G. Rosell, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 2122.

2.3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

2.3.1. ADDICIONS DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS

En aquest apartat es presentaran les addicions del carbè estable, [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9**, a diferents aldehyds.

2.3.1.1. ADDICIONS DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS AROMÀTICS: SÍNTESI D'EPÒXIDS AROMÀTICS ALTAMENT FUNCIONALITZATS

El nostre objectiu de sintetitzar un nou tipus d'epòxids aromàtics altament funcionalitzats mitjançant l'ús d'un carbè estable i nucleòfil i d'un aldehyd aromàtic tenia el perill de la competència amb una condensació benzoïnica¹⁰⁸ catalitzada pel carbè. Aquest procés ha estat observat en les reaccions d'altres carbens nucleòfils, incloent-hi els carbens estables N-heterocíclics.^{69,109} Els resultats preliminars obtinguts al grup dels Drs. Baceiredo i Bertrand ja van revelar que el carbè **9** no catalitzava la condensació benzoïnica, sinó que s'obtenia l'epòxid amb bon rendiment.

Cal comentar que degut a l'alta inestabilitat del carbè enfront de l'humitat i a l'oxigen totes les reaccions que es comentaran en aquest apartat s'han dut a terme en una línia de buit proveïda d'un corrent de nitrogen o d'argó anhidritzats.

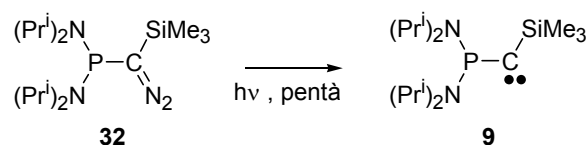
Donat que el carbè que generem és estable, l'addició de l'aldehyd es pot realitzar posteriorment a la fotòlisi del diazocompost **32** o bé l'aldehyd es pot addicionar abans de la irradiació.

¹⁰⁸ D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1743.

¹⁰⁹ Veure per exemple: (a) A.J. Arduengo, *III Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 913. (b) W.A. Herrman, T. Weskamp, V.P.W. Bolm, *Adv. Organomet. Chem.*, **2001**, *48*, 1. (c) W.A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 177.

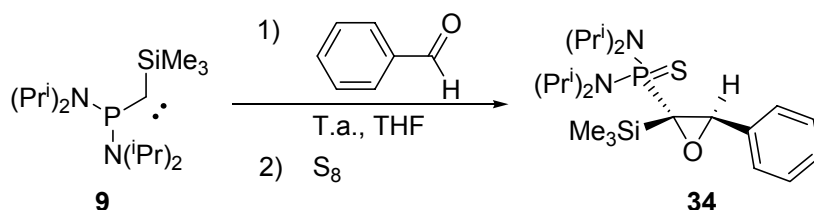
2.3.1.1.1. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9**

Per a obtenir aquest carbè el material de partida és el [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)diazometà **32**, la síntesi del qual ha estat descrita a l'apartat 1.3.2.4. (**Esquema 17**). El carbè es pot obtenir ja sigui per termòlisi a 250 °C i al buit⁶⁰ o bé per fotòlisi (**Esquema 27**). En aquesta tesi, ha estat preparat sempre per fotòlisi. Es dissol el diazoalcà **32** en pentà, THF o toluè anhidres, sempre sota atmosfera de nitrogen. Es tanca bé el tub o el Schlenk, se submergeix en un bany d'etanol a -65 °C i s'irradia amb una làmpada de mercuri de mitja pressió amb un filtre de pyrex durant aproximadament 8-10 hores. La fotòlisi es pot seguir molt bé per ³¹P-RMN ja que **32** dóna un senyal a 56 ppm, mentre que **9** el dóna a -46 ppm. Tot i que a la bibliografia està descrit que el carbè és estable a temperatura ambient fins i tot durant uns dies, nosaltres sempre l'hem utilitzat immediatament després de la seva preparació.



Esquema 27

2.3.1.1.2. Addició del carbè **9** a benzaldehyd.



Esquema 28

En un Schlenk on s'ha acabat de generar el carbè **9** s'addiciona un equivalent de benzaldehyd que prèviament s'ha anhidritzat i destil·lat al buit i que

després s'ha mantingut sota atmosfera de nitrogen. La reacció és molt ràpida i exotèrmica i es pot seguir per ^{31}P -RMN, donat que el carbè dóna un senyal a -46 ppm, mentre que l'epòxid apareix a 56 ppm. En uns deu minuts la reacció ha tingut lloc, de manera que es procedeix a la tiolació de la fosfina, per tal de poder manipular l'epòxid a l'aire sense problemes d'oxidació o d'hidròlisi de la fosfina. Aquesta tiolació es realitza afegint un excés de sofre elemental al cru de reacció. Altre cop, la reacció es pot seguir per ^{31}P -RMN ja que el producte tiolat presenta un senyal a 83 ppm. La reacció es completa en uns 30 minuts. El cru es dissol en èter i es filtra l'excés de sofre, que hi és insoluble. S'evapora l'èter al rotavapor, s'afegeix metanol i precipita l'epòxid **34**, amb un 80% de rendiment.

D'aquest producte es va aconseguir tenir un cristall apte per a l'anàlisi per difracció de raigs X, que ens va permetre assignar inequívocament la disposició relativa *trans* del la tiosfosfonamida respecte el grup fenil (**Figura 31**). Inicialment l'estereoquímica relativa de **34** havia estat assignada erròniament com *cis* en base als resultats de la ciclopropanació d'olefines amb el carbè **9**.^{74, 83}

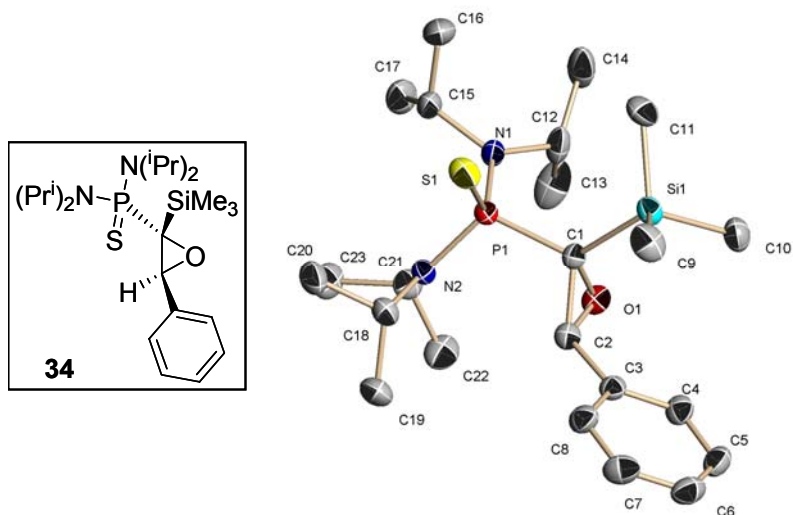
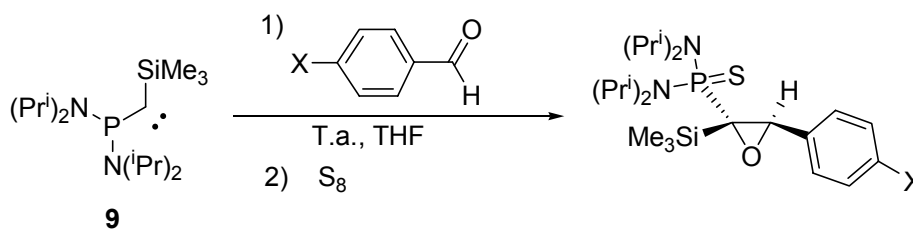


Figura 31. Estructura de l'epòxid **34** determinada per difracció de raigs X.

2.3.1.1.3. Addició del carbè 9 a altres aldehids aromàtics.

Per tal d'analitzar l'aplicabilitat de la reacció i la influència dels substituents situats en *para* a l'anell aromàtic, es va assajar la reacció de **9** amb els aldehids que es mostren a la **Taula 11**. Cal esmentar que abans d'utilitzar-los, tots els aldehids van ser destil·lats al buit o sota una atmosfera de nitrogen si eren líquids o bé es van assecar al buit en cas de ser sòlids.


Esquema 29
Taula 11. Reaccions d'addició del carbè **9** a aldehids aromàtics.

X	Epòxid	Punt de fusió ^a (°C)	Rendiment ^b (%)
H	34	142-144	80
F	35	189-190	87
Cl	36	115-116	77
Br	37	Oli	70
C(O)CH ₃	38	146-147	69
NO ₂	39	146-148	72
CF ₃	40	95-96	70
CH ₃	41	118-120	71
OCH ₃	42	124-126	65
NHC(O)CH ₃	-	-	-
N(CH ₃) ₂	-	-	-

^a Cristal·litzats a partir de metanol, excepte **34**, d'èter/metanol.

^b Percentatge després de la purificació.

Dels aldehids assajats només aquells amb substituents fortament electrodonadors, *p*-acetamidobenzaldehyd i *p*-dimetilaminobenzaldehyd, no varen

reaccionar i varen romandre inalterats tant al cap de més de 20 hores d'agitació a temperatura ambient com realitzant una irradiació del diazocompost **32** en presència dels aldehids corresponents. Per tant, l'aplicabilitat de la reacció és molt àmplia i es veu només limitada a no poder-se utilitzar aldehids amb substituents fortament electrodonadors sobre l'anell aromàtic.

Amb la resta d'aldehids la reacció estava completada als deu minuts. Tot i que la naturalesa dels substituents de l'anell aromàtic és diferent, alguns fortament electroatracients i altres electrodonadors (*p*-tolualdehid i *p*-anisaldehid), no va ser possible establir diferències en quant a la velocitat de reacció.

En tots els casos, excepte per a l'epòxid **37**, es varen obtenir sòlids bé precipitant-los directament del cru o bé mitjançant cromatografia en columna. Els rendiments dels productes purificats oscil·len entre el 65% i el 87%.

En tots els casos es va obtenir el diastereòmer que té el grup tiosfino i l'anell aromàtic en *trans*. Aquesta assignació es va fer per analogia a l'epòxid **34** del qual disposem d'una estructura de difracció de Raigs X, així com per una comparació dels espectres de ¹H-RMN. Ens vàrem fixar sobretot en el senyal de l'hidrogen oxirànic, concretament en l'acoblament a 3 enllaços d'aquest hidrogen i el fòsfor, el valor del qual està sempre entre 8.4 i 8.9 Hz. A tall d'exemple a la **Figura 32** es mostra l'espectre de ¹H-RMN corresponent a l'epòxid **34**.

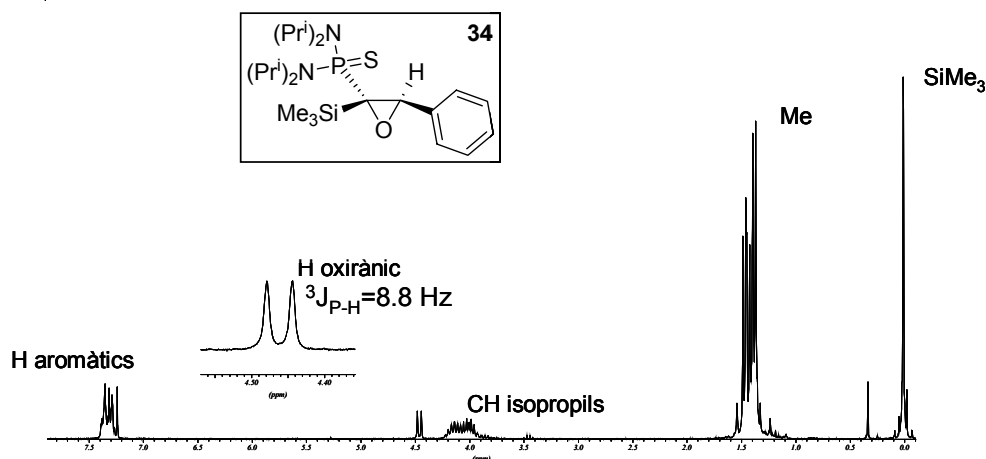
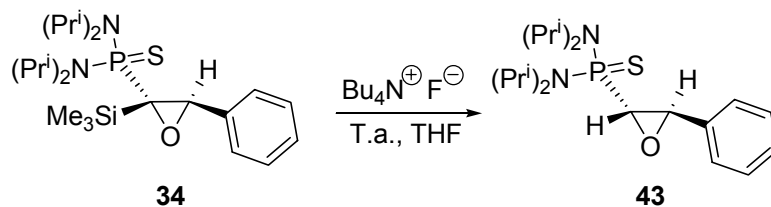


Figura 32. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'epòxid **34**.

Per assajar la possibilitat d'obtenir els epòxids sense l'agrupació trimetilsilil es va fer reaccionar l'epòxid **34** amb 4 equivalents de fluorur de tetrabutilamoni monohidratat en THF i a temperatura ambient durant tres hores. Després del tractament habitual, es va obtenir l'epòxid **43** amb un 78% de rendiment (**Esquema 30**).



Esquema 30

Per comprovar si l'estereoquímica relativa dels dos centres quirals es mantenia, es va realitzar un experiment de RMN de tipus NOESY (**Figura 33**).

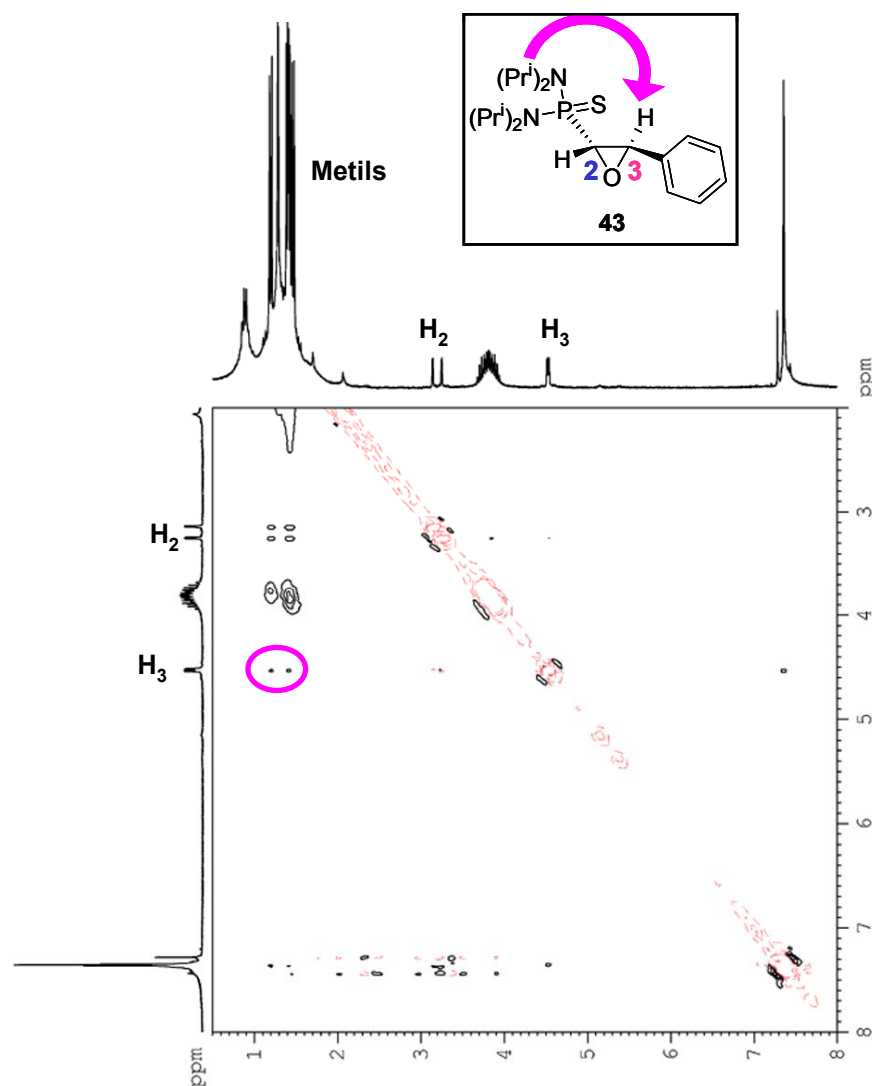


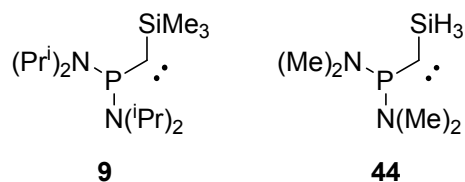
Figura 33. Espectre de $^1\text{H-RMN}$ i NOESY (250 MHz, CDCl_3) de l'epòxid **43**

Al no observar-se nOe entre el protons corresponents a l'anell oxirànic i donat que sí que s'observa nOe entre H_3 i els metils dels isopropils, podem afirmar que l'anell aromàtic i la tiosfondiamida es mantenen en *trans*. Per tant, el bescanvi de l'agrupació trimetilsilil per hidrogen té lloc amb retenció de la configuració.

2.3.1.1.4. Estudi teòric de l'efecte dels substituents en la reacció entre el carbè **9** i aldehids aromàtics.

Com s'ha apuntat amb anterioritat, experimentalment la reactivitat observada fou similar per tots aquells aldehids amb substituents fortament electroatracients i per aquells amb substituents moderadament electrodonadors. Per tal de poder estudiar les diferències en l'efecte electrònic dels substituents en *para* a l'anell aromàtic, es va realitzar un estudi teòric utilitzant càlculs basats en la teoria del funcional de la densitat.

Per a simplificar els càlculs es va utilitzar com a model el [bis(dimetilamino)fosfino](silil)carbè **44**, que és similar al carbè **9** però havent substituït els isopropils per metils i l'agrupació trimetilsilil per silil. (**Esquema 31**)



Esquema 31

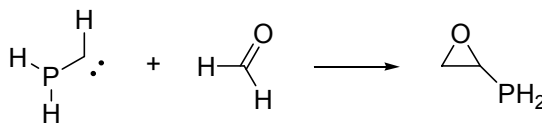
Donat que el que interessava estudiar era l'efecte dels substituents de l'anell aromàtic sobre el carbonil i l'addició al mateix del carbè, es va pensar que la simplificació del carbè no afectaria els resultats.

L'estratègia seguida a l'hora d'abordar aquest estudi consistí en optimitzar els reactius i estats de transició a nivell B3LYP/6-31G*. L'elecció d'aquest funcional es va basar en un calibrat realitzat amb un model més senzill (**Esquema 32**) i tres mètodes de càlcul diferents (**Taula 12**). Com a referència es prengué el valor obtingut en el càlcul CBS-QB3,¹¹⁰ que és el més acurat. El funcional BPW91 es va escollir donat que era el que millors resultats havia donat anteriorment en les reaccions d'addició de diazometà a olefines (capítol 1) i el B3LYP es va escollir donat que ha estat citat¹¹¹ com a un funcional que, combinat amb la base 6-31G*,

¹¹⁰ J.A. Montgomery, Jr., M.J. Frisch, J.W. Ochterski, G.A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 2822.

¹¹¹ V. Guner, K.S. Khuong, A.G. Leach, P.S. Lee, M.D. Bartberger, K.N. Houk, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 11445.

proporciona resultats comparables al mètode més acurat, però també més car, CBS-QB3.



Esquema 32

Taula 12. Entalpies d'activació (en kcal/mol) per la reacció de formaldehid amb el carbè model que es mostra a l' **Esquema 32**.

Mètode	$\Delta H^{\ddagger a}$
BPW91	0.2
B3LYP	1.3
CBS-QB3	1.7

A la **Taula 12** s'observa com amb el mètode BPW91/6-31G* s'obté un valor molt petit i molt allunyat de l'obtingut a nivell CBS-QB3, mentre que amb el mètode B3LYP/6-31G* s'obté un valor més proper.

Es van optimitzar els estats de transició *trans* (referent a la posició relativa de l'anell aromàtic respecte el grup fosfino), ja que són els que s'obtenen experimentalment. Pel cas del benzaldehid es va optimitzar també l'estat de transició *cis* per comprovar que, efectivament, era menys estable. També es va considerar l'efecte del dissolvent en el qual es duen a terme les reaccions experimentalment, THF.

A la **Figura 34** es mostra una representació d'un estat de transició de la reacció considerada i a la **Taula 13** es resumeixen els resultats obtinguts.

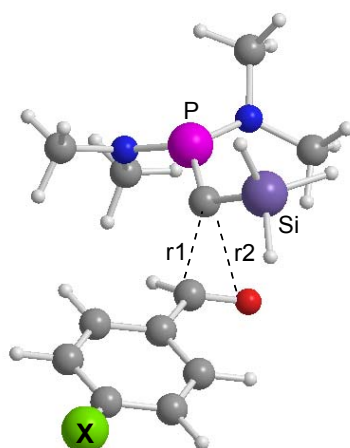


Figura 34. Estat de transició de la reacció entre el carbè **44** i un aldehyd aromàtic.

Taula 13. Energies dels LUMO dels aldehyds, llargada dels enllaços en formació, càrrega neta del fragment carbè en els estats de transició *trans* i energies de Gibbs d'activació calculades per la reacció entre **44** i els aldehyds aromàtics.

Substituent X	$E_{\text{LUMO}}^{\text{a}}$	r_1^{b}	r_2^{b}	Q^{a}	$\Delta G^{\ddagger \text{c}}$
H	-0.0629	2.029	2.416	0.151	23.9 (24.1)
Br	-0.0733	2.023	2.433	0.172	23.1 (23.2)
NO ₂	-0.1146	2.020	2.471	0.212	20.8 (21.0)
OCH ₃	-0.0511	2.027	2.387	0.130	25.0 (26.2)
N(CH ₃) ₂	-0.0391	2.031	2.346	0.097	26.7 (28.8)

^a En unitats atòmiques.

^b En Å. Veure **Figura 34**

^c A 1 atm i 25 °C en kcal/mol. Els valors en THF es presenten entre parèntesi.

En el cas del benzaldehyd es va localitzar també l'estat de transició corresponent a l'epòxid *cis*. El valor de l'energia de Gibbs d'activació és de 24.1 kcal/mol en fase gas i de 26.7 kcal/mol en dissolució de THF. Com es pot comprovar, aquests valors són superiors als que es mostren a la **Taula 13** per l'estat de transició *trans* del benzaldehyd. A més, esperaríem que aquests valors fossin encara més elevats si treballéssim amb el carbè real **9**, on l'impediment estèric al voltant del

fòsfor i del silici és molt més gran. El fet que l'estat de transició corresponent a l'epòxid *cis* es trobi per sobre energèticament que el *trans* ens permet justificar que experimentalment només observem l'isòmer *trans*.

Si es comparen les geometries dels estats de transició *trans* per diferents substituents en la posició *para* de l'anell aromàtic, es pot observar que són molt similars. Si ens fixem en les distàncies dels enllaços que s'estan formant veiem, però, que la distància C-C varia en un rang més petit que no pas la distància C-O. A més, els substituents més electroatracients ($X=\text{NO}_2$) és el que correspon a una distància C-C més petita i la una distància C-O més gran. En canvi, el substituent més electrodonador ($X=\text{N}(\text{CH}_3)_2$) és el que té la distància C-C més gran i la C-O més petit. Aquest fet, com es veurà una mica més endavant, es pot relacionar amb els orbitals frontera.

En tots els casos, independentment del substituent X, la transferència de càrrega va del carbè cap a l'aldehyd, per tant la interacció d'orbitals frontera dominant és la que implica la donació des de l'HOMO del carbè cap al LUMO (π_{co}) de l'aldehyd. A la **Figura 35** es mostra una representació esquemàtica d'aquests orbitals.

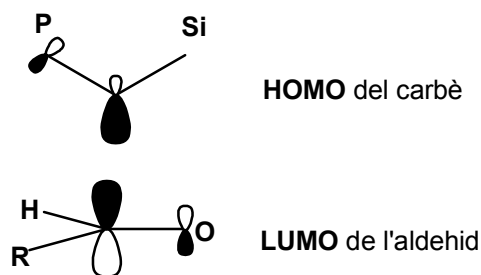


Figura 35. Representació esquemàtica dels orbitals HOMO del carbè 9 i LUMO de l'aldehyd.

Si s'observa la columna corresponent a la càrrega del carbè a l'estat de transició i la corresponent a l'energia del LUMO dels aldehyds es veu com correlacionen bé. Com menys negativa és l'energia del LUMO de l'aldehyd, més petita és la càrrega neta sobre el carbè. Com dèiem al paràgraf anterior, en el cas del substituent més electrodonador, l'energia del LUMO és la menys negativa i a més la distància C-O és la més curta, això ens està indicant que en aquest cas la interacció

inversa (orbital π_{CO} de l'aldehyd amb el LUMO del carbè) també té un paper important. **(Figura 36)**

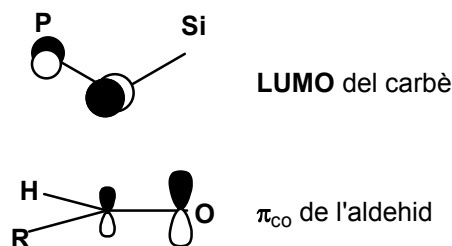


Figura 36. Representació esquemàtica dels orbitals LUMO del carbè **9** i π_{CO} de l'aldehyd.

Les energies de Gibbs d'activació en fase gas també correlacionen bé amb la capacitat electroatrait o electrodonadora dels substituents X de l'anell aromàtic. Els aldehyds amb substituents electroatraits tenen una energia de Gibbs d'activació inferior a la del benzaldehyd, i com més electroatraits ($NO_2 > Br$) més petita. En canvi, aldehyds amb substituents electrodonadors tenen energies de Gibbs d'activació superiors a la del benzaldehyd.

El mateix comportament s'observa en els valors de les energies de Gibbs d'activació calculades en THF. En els càlculs amb dissolvent s'observa, però, alguna diferència: el rang dels valors de les energies de Gibbs d'activació dels diferents aldehyds és més gran en calcular-se en dissolvent. La diferència entre els valors calculats en fase gas i en dissolvent es va accentuant a mesura que el substituent X és més electrodonador. Mentre que amb substituents electroatraits la diferència dels valors en fase gas o en dissolvent es manté al voltant de 0.2 kcal/mol, amb substituents electrodonadors la diferència arriba a ser de 2.1 kcal/mol. La transferència de càrrega del carbè a l'aldehyd és petita quan el substituent és electrodonador, aquest fet fa que l'estat de transició sigui menys polar i que per tant, que el dissolvent l'estabilitzi menys. La menor estabilització es tradueix en un augment de l'energia de Gibbs d'activació.

Per últim, experimentalment no s'observa reacció en el cas del *p*-dimetilaminobenzaldehyd. Els càlculs mostren que és el cas en que l'energia de Gibbs d'activació és més gran. De fet, es pot comprovar aplicant l'equació que

relaciona les constants de velocitat amb la diferència d'energies de Gibbs d'activació de dos processos (**Equació 1**).

$$\frac{k_1}{k_2} = \exp\left(\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

Equació 1

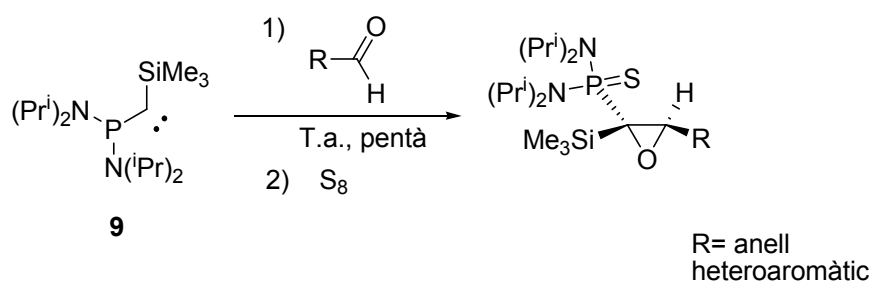
Si apliquem l'equació anterior per la reacció del *p*-dimetilaminobenzaldehyd amb el carbè **44** i la comparem amb la del benzaldehyd amb el mateix carbè, la primera hauria de ser unes 2790 vegades més lenta que la del benzaldehyd. En canvi, la reacció del mateix carbè amb l'altre aldehyd electrodonador, el *p*-metoxibenzaldehyd, hauria de ser només 35 vegades més lenta. Aquests valors ens permeten justificar la manca de reactivitat del *p*-dimetilaminobenzaldehyd enfront del carbè **9**.

2.3.1.2. ADDICIONS DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS HETEROAROMÀTICS: SÍNTESI D'EPÒXIDS HETEROAROMÀTICS ALTAMENT FUNCIONALITZATS

En aquest apartat es presentaran les addicions del carbè estable, [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9**, a diferents aldehyds heteroaromàtics.

En aquesta sèrie de proves volíem obtenir la màxima varietat de nous epòxids altament funcionalitzats però també volíem estudiar si hi havia diferències de reactivitat entre els diferents tipus d'aldehyds heteroaromàtic en funció de la naturalesa de l'heteroàtom i de la seva posició relativa respecte el grup formil.

L'esquema general de la reacció amb aquest tipus d'aldehyds és el que es mostra a l'**Esquema 33**.


Esquema 33

Els aldehids assajats, tots ells destil·lats al buit o sota atmosfera de nitrogen abans d'utilitzar-los, així com els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 14**.

Taula 14. Reaccions d'addició del carbè **9** a aldehids heteroaromàtics.

Aldehid	Epòxid	Punt de fusió ^a (°C)	Rendiment ^b (%)
2-tiofencarboxaldehid	45	134-136	92
3-tiofencarboxaldehid	46	115-117	77
2-furancarboxaldehid	47	107-108	67
3-furancarboxaldehid	48	145-147	91
2-piridincarboxaldehid	49	137-139	77
3-piridincarboxaldehid	50	121-123	56
4-piridincarboxaldehid	51	164-165	66

^a Cristal·litzats a partir de metanol.

^b Percentatge després de la purificació.

Com es pot observar a la **Taula 14** tots els aldehids assajats van reaccionar tal com esperàvem, és a dir, obtenint-se els epòxids heteroaromàtics amb rendiments que oscil·len entre un 56 i un 92%. En tots els casos, en menys de deu minuts la reacció era completa. Després de la tiolació de la fosfina els productes varen poder ser aïllats mitjançant cromatografia.

En tots els casos, es va obtenir el diastereòmer que té el grup tiosfino i l'anell heteroaromàtic en *trans*. Aquesta assignació es va fer per analogia a l'epòxid **34** del qual es disposa d'una estructura de difracció de Raigs X i a la resta d'epòxids aromàtics **35-42**. La comparació dels espectres de ¹H-RMN, on es varen tenir en compte altre cop en els acoblaments a 3 enllaços entre l'H de l'anell oxirànic (H₃) i el

fòsfor ens va donar valors entre 7.5 i 9.0 Hz, tots ells molt propers als que s'obtenien en el cas dels epòxids aromàtics.

Pel que fa a la intenció de diferenciar les reactivitats dels aldehids segons la posició del carbonil en relació a l'heteroàtom, no sembla que puguem extreure diferències significatives. En quant a temps de reacció no hi ha diferències mesurables i en quant a rendiments de producte aïllat no hi ha cap tendència clara. Tots els aldehids reaccionen de manera satisfactòria.

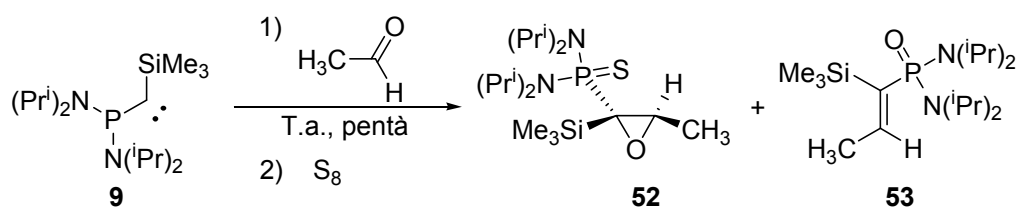
2.3.1.3. ADDICIONS DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS ALIFÀTICS: SÍNTESI D'EPÒXIDS I OLEFINES ALIFÀTICS ALTAMENT FUNCIONALITZATS

En aquest apartat es presentaran les addicions del carbè estable, [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè, **9**, a diferents aldehids alifàtics.

En aquesta sèrie de proves volíem obtenir la màxima varietat de nous epòxids altament funcionalitzats però també volíem estudiar si hi havia diferències de reactivitat entre aldehids amb diferent grau de substitució al carboni α al carbonil, així com comparar-la amb la reactivitat dels aldehids aromàtics i heteroaromàtics.

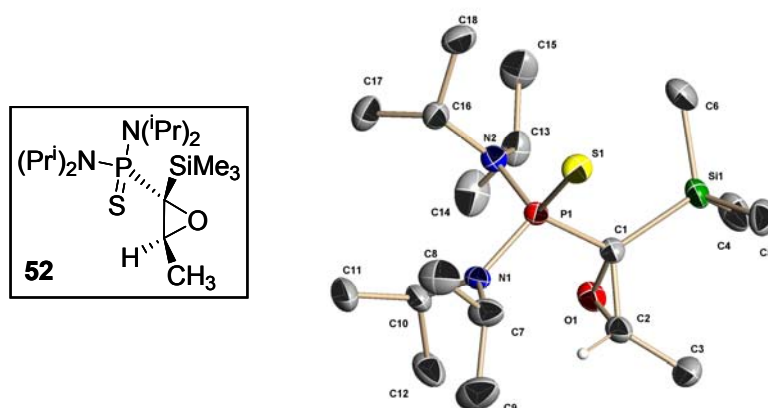
En aquestes reaccions també era molt important controlar l'estereoquímica dels productes obtinguts, sobre tot pel que fa a la posició relativa del substituent fosfino respecte el substituent alquílic que prové de l'aldehid. La importància d'aquest punt radica en la semblança de la fosfomicina amb dels epòxids potencialment assequibles mitjançant el nostre mètode.

El primer assaig de la reacció el vàrem realitzar amb l'acetaldehid, un aldehid amb un carboni primari en posició α al carbonil. Les condicions utilitzades per la reacció foren les mateixes que les descrites anteriorment i que es mostren a l'**Esquema 34**.


Esquema 34

En menys de 10 minuts l'espectre de ^{31}P -RMN no mostrava senyal del carbè **9**, però no només s'havia format l'epòxid, que abans d'afegir el sofre dona una senyal a aproximadament 53 ppm, si no que apareixia un altre pic definit a 38 ppm. En afegir-hi sofre, el senyal corresponent a l'epòxid es va desplaçar fins a 86 ppm mentre que el corresponent al segon producte no es va moure. Aquest fet estava indicant que el fòsfor que contenia aquest producte ja havia d'estar pentacoordinat abans de l'oxidació amb sofre, i a més, per la posició a l'espectre tot indicava que la fosfina havia d'estar oxidada amb oxigen. (P=O)

Mitjançant una cromatografia en columna es va poder aïllar l'epòxid **52**, com a únic diastereoisòmer i amb un 30% de rendiment. El segon producte (^{31}P -RMN a 38 ppm) va se aïllat amb un 7% de rendiment i es va identificar com l'olefina **53** que es mostra a l'**Esquema 34**. Es varen poder obtenir cristalls de l'epòxid **52** aptes per a la difracció de Raigs X (**Figura 37**) i d'aquesta manera vàrem poder assignar inequívocament la posició relativa dels substituents de l'anell oxirànic.


Figura 37. Estructura de l'epòxid **52** determinada per Difracció de Raigs X.

Com es pot comprovar a la **Figura 37** la disposició relativa del grup fosfina respecte el metil segueix sent *trans*, tal com ja havíem vist en els casos dels epòxids aromàtics i heteroaromàtics.

Per l'olefina **53** es va realitzar un experiment de RMN de tipus nOe (**Figura 38**) que va permetre confirmar la disposició *trans* que havíem predit.

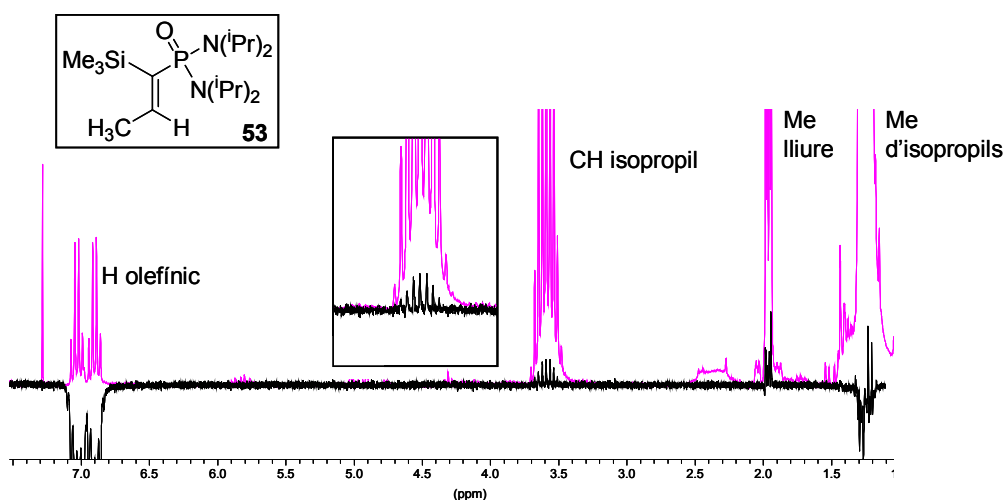


Figura 38. Superposició de l'espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'olefina **53** i nOe irradiant el H olefínic.

A l'ampliació podem observar com a l'irradiar l'hidrogen olefínic hi ha efecte nOe amb els hidrogens metílics dels isopropils. Aquest fet ens indica que l'hidrogen olefínic està al mateix costat del doble enllaç que el substituent di(isopropilamino)tiofosfina i que per tant l'olefina és *E*.

Per tal d'intentar minimitzar l'obtenció de l'olefina es varen assajar diverses variacions de la reacció:

- Pel que fa a la temperatura es va provar la reacció a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ i a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, sense que es poguessin establir diferències en quant a proporció d'olefina obtinguda respecte l'epòxid. Sempre s'obtenia la mateixa relació.
- Pel que fa al dissolvent es va realitzar la reacció amb THF i amb toluè, a més del pentà que s'havia utilitzat inicialment. Realitzant aquests canvis tampoc es va aconseguir variar la proporció d'olefina obtinguda.

- Finalment es va realitzar una irradiació conjunta de el diazocompost **32** amb l'acetaldehid, reacció que tampoc va proporcionar canvis en la relació epòxid/olefina obtinguda.

Per tal de veure si aquest comportament era generalitzable a tots els aldehids alifàtics es va assajar la mateixa reacció del carbè **9** amb els aldehids que es mostren a la **Taula 15**, on també es presenten els resultats obtinguts en cada cas.

Taula 15. Reaccions d'addició del carbè **9** a aldehids alifàtics

Aldehid	Productes	Punt de fusió ^a (°C)	Rendiment ^b (%)
Acetaldehid	Epòxid 52	128-130	30
	Olefina 53	oli	7
Isobutiraldehid	Epòxid 54	94-97	40
	Olefina 55	oli	11
n-butiraldehid	Epòxid 56	113-114	39
	Olefina 57	Oli	6
pivalaldehid	-	-	-

^a Epòxids cristal·litzats a partir de metanol, excepte **55**, de pentà.

^b Després de la purificació.

Com es pot observar a la **Taula 15**, tan sols l'aldehid amb un carboni quaternari a la posició α al carbonil (el pivalaldehid) no reaccionà. Pensem que això pot ser degut a l'impediment estèric que hi ha prop del carbonil quan s'hi ha d'acostar el carbè, que també és molt voluminós.

La resta d'aldehids, tant amb carbonis primaris (acetaldehid), com amb carbonis secundaris (n-butiraldehid) com amb terciaris (isobutiraldehid) reaccionen de manera similar, obtenint-se el mateix tipus de productes i amb rendiments molt similars. L'estereoquímica de l'epòxid **54** s'ha pogut determinar inequívocament mitjançant l'anàlisi per difracció de Raigs X d'un cristall adequat (**Figura 39**).

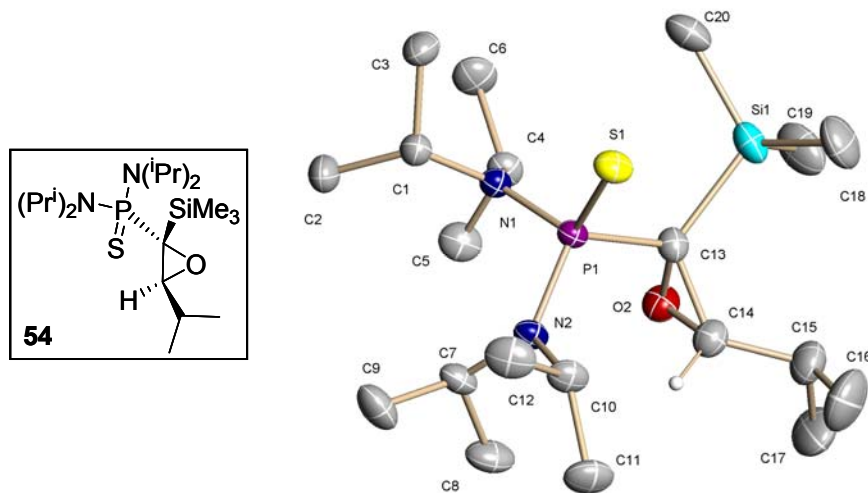


Figura 39. Estructura de l'epòxid **54** determinada per difracció de Raigs X.

Com es pot comprovar a la **Figura 39** la disposició relativa del grup fosfina respecte l'isopropil segueix sent *trans*, com en els casos anteriors.

Pel que fa a disposició relativa dels mateixos grups a l'olefina **55**, l'estudi de la constant d'acoblament a 3 enllaços de l'H olefínic respecte el P, que és de 32.8 Hz, ens van permetre assignar també la disposició *trans*. A la **Figura 40** es mostra l'espectre de ¹H-RMN de l'olefina **55**.

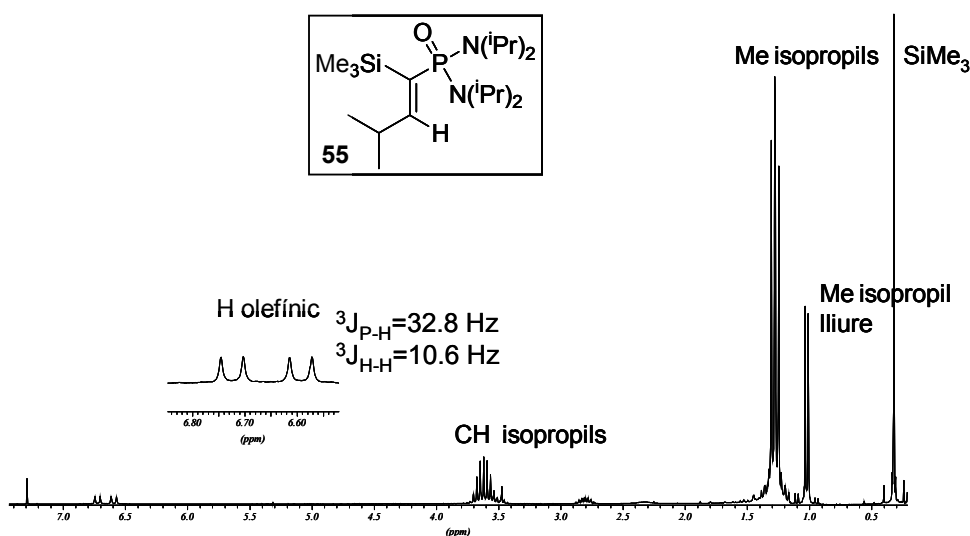


Figura 40. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'olefina **55**

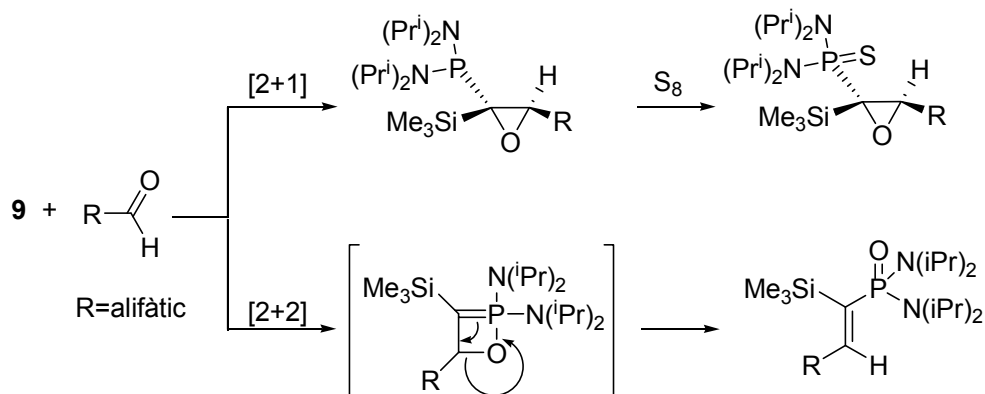
A més, com ja hem vist en el cas de l'acetaldehid (**Figura 38**), experiments de RMN de tipus nOe realitzats amb l'olefina corresponent també confirmen l'estereoquímica *trans*.

L'estereoquímica de l'epòxid **56** s'ha determinat per comparació amb la dels epòxids **52** i **54** dels quals disposem d'estructures determinades per difracció de Raigs X.

La disposició del grup fosfino respecte el grup alifàtic provinent de l'aldehid a l'olefina **57** es va assignar *trans* per comparació de la constant d'acoblament a l'espectre de ^1H -RMN a 3 enllaços entre l'H olefínic i el fòsfor (33.1 Hz) amb les de les olefines **53** i **55** (32.6 i 32.8 Hz, respectivament).

Havent vist que l'obtenció del producte olefínic és una constant en la reacció si s'utilitzen aldehids alifàtics, ens va caldre trobar una explicació mecànica del procés. L'obtenció dels dos productes fa pensar en un l'existència de dos processos competitiu (**Esquema 35**). Així, per l'obtenció de l'epòxid és clar que el procés que

té lloc és una cicloaddició concertada [2+1] de tipus Corey-Chaykovsky.¹⁰⁰ Per l'obtenció del producte olefínic el que té lloc és una cicloaddició [2+2] de tipus Wittig,¹¹² passant per un intermedi oxafofetè. Aquest intermedi no ha pogut ser detectat en cap cas, ni treballant a baixa temperatura, degut a l'elevada velocitat del procés global. L'oxafofetè ràpidament es reorganitza evolucionant cap a l'olefina corresponent.



Esquema 35

Una reacció similar a la [2+2] que es mostra en aquest esquema havia estat descrita amb anterioritat amb el mateix carbè **9** però no amb aldehids sinó per cianoformiat d'etil.^{74,83} En aquell cas, però, el carbonil pobre en electrons del cianoformiat tan sols reaccionava via la reacció [2+2] i no s'observava producte provinent de l'addició [2+1].

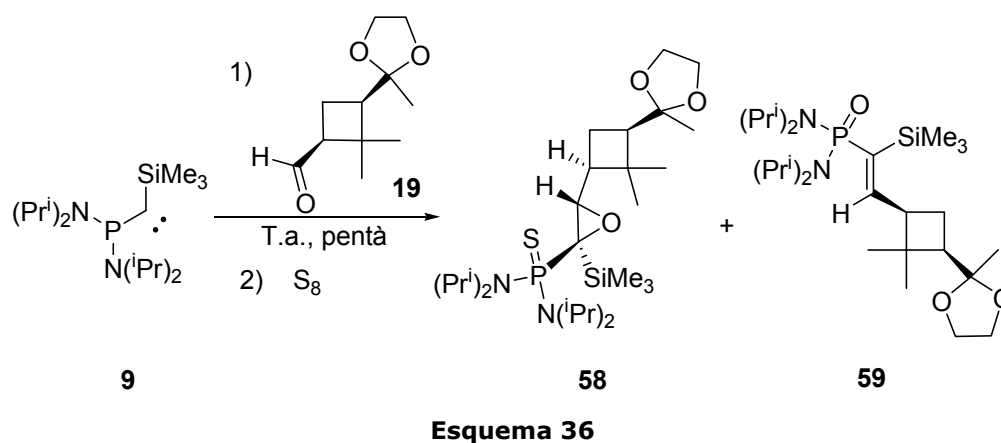
¹¹² (a) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. (b) O.L. Kolodiazny, *Phosphorus Ylides. Chemistry and Application in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

2.3.1.4. Addicions del carbè 9 a aldehids quirals

En les reaccions presentades fins al moment, es va comprovar l'excel·lent diastereoselectivitat dels processos implicats de manera que només s'obté el diastereòmer que té el grup fosfino i el grup provinent de l'aldehid en *trans*. Havent vist l'aplicabilitat de la reacció amb una gran varietat d'aldehids, quedava per estudiar l'enantioselectivitat de la reacció, assajant l'addició del carbè **9** a aldehids quirals, tant alifàtics com aromàtics.

2.3.1.4.1. Addició del carbè 9 a un aldehid derivat de la verbenona.

La reacció es va a portar a terme com hem explicat anteriorment, és a dir irradiant el diazocompost **32** dissolt en pentà a baixa temperatura i durant unes 10 hores i seguidament afegint-hi un equivalent de l'aldehid **19** enantiopur, preparat a partir de la verbenona tal i com s'ha explicat a l'apartat 1.3.1.1. (**Esquema 36**).



Després de l'addició de S_8 es va obtenir una mescla que contenia l'epòxid **58** i l'olefina **59** (**Esquema 36**), que es van separar per cromatografia en columna. L'epòxid **58** es va obtenir amb un 39% de rendiment com un sòlid blanc de $[\alpha]_D^{25} = +28.3$ ($c=0.46$ en CH_2Cl_2). L'anàlisi estructural per difracció de Raigs X va permetre l'assignació inequívoca de la configuració absoluta de **58** (**Figura 41**).

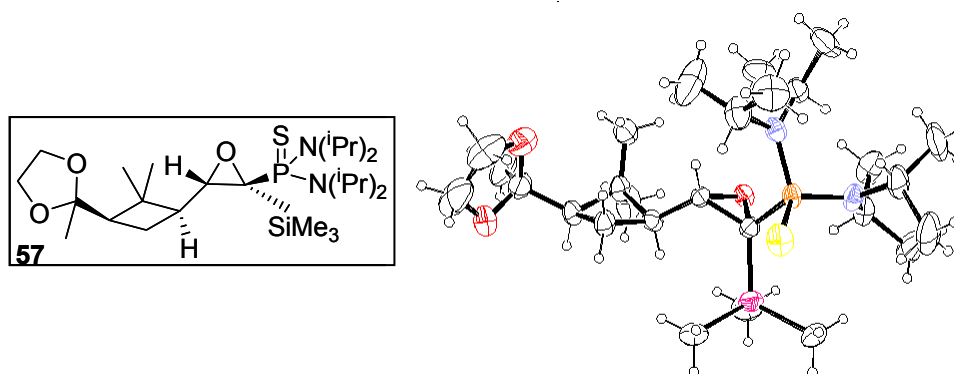
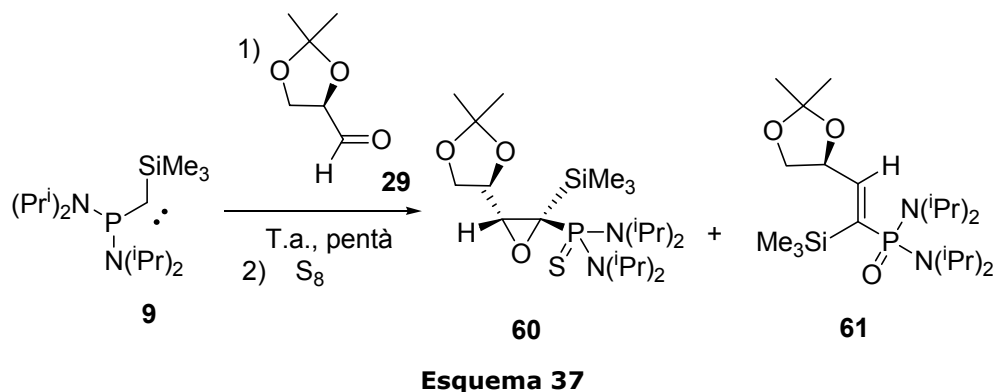


Figura 41. Estructura de difracció de Raigs X de l'epòxid **58**.

L'estructura de difracció de Raigs X permet determinar que l'atac del carbè **9** s'ha donat per la cara contrària del doble enllaç C-O respecte on es troba l'agrupació *gem*-dimetil del ciclobutà. L'atac preferent per aquesta cara del doble enllaç juntament amb la preferència per la disposició *trans* del grup fosfino respecte el grup provinent de l'aldehyd és el que determina que finalment resulti el diastereòmer de configuració absoluta (2*S*,3*S*,1'*R*,3'*R*). La isomeria *E* del doble enllaç C-C de l'olefina **59** s'ha determinat per comparació amb els productes olefínics **53**, **55** i **57**. El valor de la rotació òptica específica de **59** és de $[\alpha]_D = +8.6$ ($c=1.00$ en CH_2Cl_2).

2.3.1.4.2. Addició del carbè 9 a un aldehyd derivat del D-gliceraldehyd.

La reacció es va a portar a terme com hem explicat anteriorment, és a dir irradiant el diazocompost **32** dissolt en pentà a baixa temperatura i durant unes 10 hores i seguidament afegint-hi un equivalent de l'aldehyd **29**, preparat tal i com s'ha explicat a l'apartat 1.3.2.1. (**Esquema 37**)



La reacció va proporcionar l'epòxid **60** i l'olefina **61**, de manera similar als casos anteriors. Aquests productes varen poder ser separats per cromatografia en columna. L'epòxid **60** es va obtenir amb un 29% de rendiment en forma d'un sòlid que després de nombrosos esforços va precipitar en una mescla d'èter/pentà. No obstant, no es va aconseguir tenir cristalls aptes per a realitzar una difracció de Raigs X i poder conèixer inequívocament la configuració absoluta dels dos nous centres quirals formats. La rotació òptica específica de l'epòxid **60** és de $[\alpha]_D = -47.1$ ($c=1.87$ en CH_2Cl_2). Tanmateix, es va poder realitzar una assignació de l'estereoquímica d'aquests centres en relació al centre estereogènic que portava l'aldehid. Donat que al nostre grup de recerca es té molta experiència en reaccions d'addició als dobles enllaços carboni-carboni d'olefines derivades del D-gliceraldehid, podríem pensar en que l'aldehid **29** es disposa amb el grup dioxolà de manera similar a la conformació activa de les olefines (**Esquema 3**). Si és així es pot suposar l'atac del carbè **9** a l'aldehid tal i com es mostra a la **Figura 42**, de manera que la configuració absoluta de l'epòxid resultant seria la que es mostra a la mateixa figura.

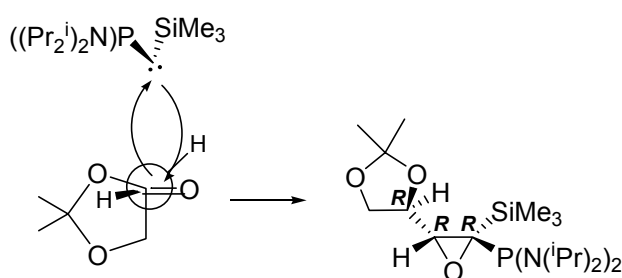


Figura 42. Estereoselectivitat de la reacció entre el carbè **9** i l'aldehid **29** i estereoquímica de l'epòxid obtingut.

Un altre possible model a utilitzar és el model de Felkin-Ahn per a atacs de nucleòfils a compostos carbonílics quirals, que ha estat presentat a la introducció (**Figura 2**). Si es considera que el carboni quiral té com a substituent petit l'hidrogen, com a mitjà l'oxigen i com a gran el metilè, l'aldehid queda disposat de la manera que es mostra a la **Figura 43**. Llavors l'atac del nucleòfil per la cara de dalt deixa l'epòxid que es mostra, la configuració absoluta del qual coincideix amb l'obtinguda mitjançant l'anterior aproximació.

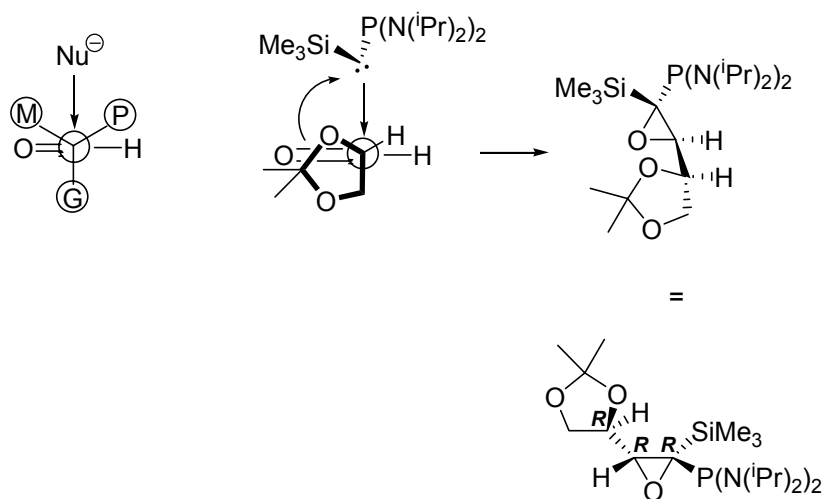


Figura 43. Aplicació del model de Felkin-Ahn per l'addició del carbè **9** a l'aldehid **29** i estereoquímica de l'epòxid obtingut.

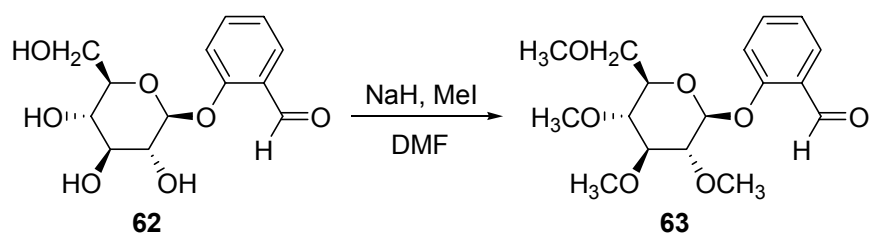
Utilitzant les dues aproximacions resulta la mateixa configuració absoluta dels tres centres quirals, que suposem que és la que té l'epòxid obtingut experimentalment.

La isomeria *E* del doble enllaç C-C de l'olefina **61** s'ha determinat per comparació la resta de productes olefínics derivats de les reaccions del carbè **9** amb aldehids alifàtics. El valor de la rotació òptica específica de **61** és de $[\alpha]_D = -10.0$ ($c=0.40$ en CH_2Cl_2).

2.3.1.4.3. Reacció del carbè 9 i l'helicina metilada 63.

Havent assajat les addicions del carbè 9 a aldehids alifàtics quirals, aconseguint molt bons resultats pel que fa a l'obtenció d'un únic diastereoisòmer oxirànic òpticament actiu, es va decidir provar d'addicionar el carbè 9 a aldehids aromàtics quirals.

Així doncs es va escollir un aldehyd aromàtic quiral comercialment assequible i que a més, presentés centres estereogènics prop del carbonil, donat que si el centre estereogènic queda massa lluny podria resultar no enantiodiferenciació. La varietat de productes que presenten aquestes dues característiques no és massa gran. Finalment es va decidir utilitzar l'helicina o salicilaldehyd β -D-glucòsid, **62**. Prèviament, calia protegir els grups alcohol de manera que no interferissin en la reacció amb el carbè. Es va optar per protegir-los en forma d'èters metílics. Per a fer-ho es va utilitzar la metodologia estàndard basada en la utilització d'hidrur sòdic en DMF per generar els alcòxids i seguidament l'addició d'un excés de iodur de metil. (**Esquema 38**).



Esquema 38

Es van obtenir dues fraccions d'helicines metilades amb un 34% de rendiment cada fracció. Les dues mostres tan sols es diferenciaven a l'espectre de ¹³C-RMN per la posició d'un carboni de l'anell de sucre, probablement degut a l'epimerització del carboni anomèric. Abans d'intentar conèixer l'estereoquímica de cada una de les helicines metilades obtingudes, es va decidir provar la reacció d'addició del carbè 9 a una de les dues fraccions, que vàrem anomenar producte **63a**.

Per a realitzar la prova d'epoxidació es va seguir el procediment habitual, és a dir, la irradiació del diazocompost **32** en THF per obtenir el carbè **9** i posteriorment l'addició de l'aldehid **63a**. El control de ^{31}P -RMN de la reacció evidenciava la no formació de l'epòxid, ja que a la zona de 50 ppm no s'observava cap pic. A més el senyal del carbè perdurava en el temps i després d'unes hores desapareixia donant productes de descomposició i no pas d'addició a l'aldehid. Els motius de la no reactivitat d'aquest aldehid poden ser el seu volum i consegüent impediment estèric. De fet, ja coneixíem la sensibilitat als efectes estèrics de la reacció d'addició del carbè **9** a aldehids, ja que en utilitzar-se pivalaldehid tampoc s'observà reacció.

2.3.2. INTENTS D'OXIDACIÓ DE LA FOSFINA AMB ÒXIDS I PERÒXIDS

2.3.2.1. Introducció

En totes les reaccions d'addició del carbè **9** a aldehids que s'han presentat fins al moment era necessari estabilitzar la fosfina dels epòxids obtinguts mitjançant oxidació amb sofre elemental. Així la fosfina quedava tiolada i es podia treballar amb els epòxids finals a l'aire. Tot i que aquesta manera d'estabilitzar les fosfines és ràpida i dóna rendiments quantitius, ens vàrem plantejar la possibilitat d'estabilitzar-les introduint-hi un doble enllaç fòsfor-oxigen enlloc de fòsfor-sofre.

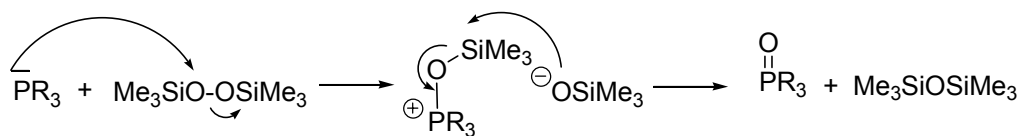
A la bibliografia es troben alguns mètodes per estabilitzar el fòsfor per oxidació. Alguns es basen en l'addició d'agents oxidants com el dimetilsulfòxid, però en molts casos la reacció és molt lenta i no s'obtenen bons rendiments.

Un altre mètode força citat és l'ús de peròxids. Existeixen molts tipus de peròxids per realitzar oxidacions de fosfines. Entre els més utilitzats es troben les hidroperoxisultames,¹¹³ que oxiden àtoms de nitrogen, sofre i fòsfor presents a les molècules tractades amb elles i que són recuperables un cop utilitzades, i també el

¹¹³ F.G. Gelalcha, B. Schulze, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8400.

dimetildioxirà,¹¹⁴ que és eficient però que és difícil de sintetitzar, sobretot en condicions anhidres.

El bis(trimetilsilil)peròxid¹¹⁵ és un dels peròxids més utilitzats donat que actualment és força fàcil sintetitzar-lo¹¹⁶ i no és massa perillós treballar amb ell. A més, està descrit com una forma protegida i anhidra del peròxid d'hidrogen. A la bibliografia hi ha descrit el mecanisme de la reacció d'oxidació d'una fosfina amb el bis(trimetilsilil)peròxid.^{115c} Es tracta d'un mecanisme iònic en el que el parell lliure de la fosfina ataca un oxigen del peròxid alliberant-se trimetilsililòxid i quedant el fòsfor enllaçat a l'oxigen tal i com es mostra a l'**Esquema 39**. Seguidament hi ha un atac del sililòxid al silici enllaçat a l'oxigen, formant-se el doble enllaç fòsfor-oxigen i alliberant-se bis(trimetilsilil)èter.



Esquema 39

Un mètode alternatiu és l'ús de selenòxids,¹¹⁷ per exemple el difenilselenòxid. Aquests productes actuen de forma similar al dimetilsulfòxid, alliberant dimetilseleni o bé difenilseleni, que són líquids eliminables del medi de reacció. No obstant, aquests òxids s'han de manipular amb compte degut a la toxicitat del seleni en quantitats elevades.

Com a resultat de la prospecció bibliogràfica realitzada, ens vàrem decantar per l'ús de bis(trimetilsilil)peròxid i de difenilselenòxid per a l'oxidació de les nostres fosfines.

¹¹⁴ (a) R.W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2847. (b) F. Sánchez-Baeza, G. Durand, D. Barceló, A. Messeguer, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3359. (c) M. Gibert, M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8643.

¹¹⁵ (a) D. Brandes, A. Blaschette, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *73*, 217. (b) L. Wozniak, J. Kowalski, J. Chojnowski, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4965. (c) J. Kowalski, L. Wozniak, J. Chojnowski, *Phosphorus and Sulfur*, **1987**, *30*, 125.

¹¹⁶ W.P. Jackson, *Synlett*, **1990**, 536.

¹¹⁷ Veure per exemple: (a) M. Mikolajczyk, J. Luczak, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2132. (b) F. Ogura, H. Yamaguchi, T. Otsubo, H. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1982**, *55*, 641.

2.3.2.2. Síntesi del bis(trimetilsilil)peròxid 64

Per a sintetitzar el bis(trimetilsilil)peròxid s'ha utilitzat la metodologia descrita per Jackson.¹¹⁶ Aquesta metodologia millora l'anteriorment descrita per Cookson i col·laboradors¹¹⁸ que es basava en l'ús del complex de DABCO-peròxid d'hidrogen i clorur de trimetilsilil. La ruta de Cookson té els desavantatges de que cada cop que es vol preparar el producte **64** cal preparar el complex de DABCO-peròxid d'hidrogen, que el DABCO (1,4-diazobiciclo[2,2,2]octà) és car i que el complex precursor es descompon molt violentament en presència de traces de metalls de transició. (**Figura 44**)

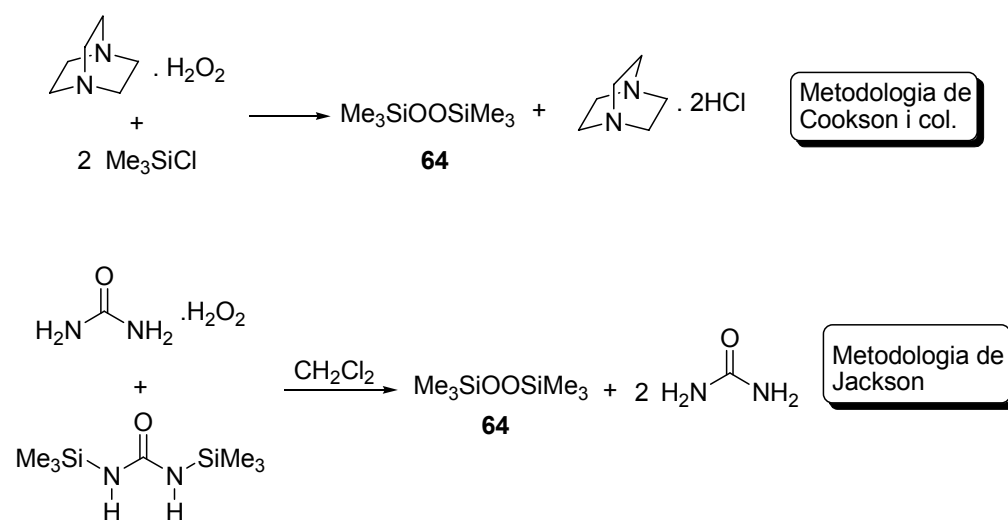


Figura 44. Mètodes per sintetitzar el peròxid **64**

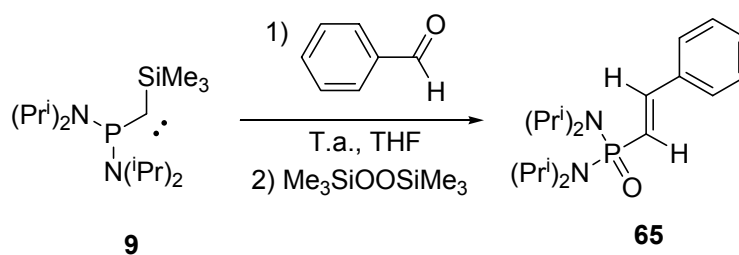
Amb la metodologia de Jackson es parteix del complex d'urea-peròxid d'hidrogen i de bis(trimetilsilil)urea. Com a subproducte de la reacció s'obté únicament urea. Es fan reaccionar els dos reactius a reflux de CH₂Cl₂ anhidre. Posteriorment es destil·la el bis(trimetilsilil)peròxid **64** format juntament amb el clorur de metilè al buit, recollint-los en un bany fred. Per eliminar la major part del clorur de metilè present es destil·la la mescla a pressió atmosfèrica. El que queda al baló és una solució de bis(trimetilsilil)peròxid en CH₂Cl₂, la concentració de la qual es pot

¹¹⁸ P.C. Cookson, A.G. Davies, N. Fazal, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 99, C31.

determinar fàcilment per RMN. Aquesta solució es pot conservar al congelador sense problemes durant força temps.

2.3.2.3. Oxidacions de les fosfines dels epòxids resultants de les addicions de **9** a carbonils d'aldehyd amb bis(trimetilsilil)peròxid **64**.

L'addició de 1.5 equivalents del peròxid **64** es va realitzar després d'addicionar un equivalent de benzaldehyd acabat de destil·lar i anhidritzat al carbè **9** acabat de generar i després d'assegurar-nos la total formació de l'epòxid corresponent mitjançant un espectre de ^{31}P -RMN. Un cop addicionat el peròxid vàrem realitzar un altre espectre de ^{31}P -RMN observant la desaparició el pic a 53 ppm corresponent a l'epòxid i observant l'aparició d'un pic a 24 ppm. Per la posició d'aquest pic a l'espectre de ^{31}P -RMN es podia pensar que teníem l'àtom de fòsfor pentacoordinat i amb un doble enllaç fòsfor-oxigen. En contra del que s'esperava, a l'espectre de ^1H -RMN no s'observava el doblet característic del H oxirànic a aproximadament 4.5 ppm sinó que a la zona dels H olefínics apareixia un doble doblet a 6.8 ppm. Per cromatografia del cru es va aïllar un únic producte definit amb un 70% de rendiment que es va assignar com l'olefina **65**. (**Esquema 40**)



Esquema 40

La reacció es va repetir utilitzant un sol equivalent de bis(trimetilsilil)peròxid però els resultats varen ser els mateixos.

L'olefina **65** es va cristal·litzar en pentà obtenint-se un cristall apte per a realitzar una anàlisi per difracció de Raigs X i poder confirmar la disposició *trans* del grup fosfino respecte el grup fenil. (**Figura 45**)

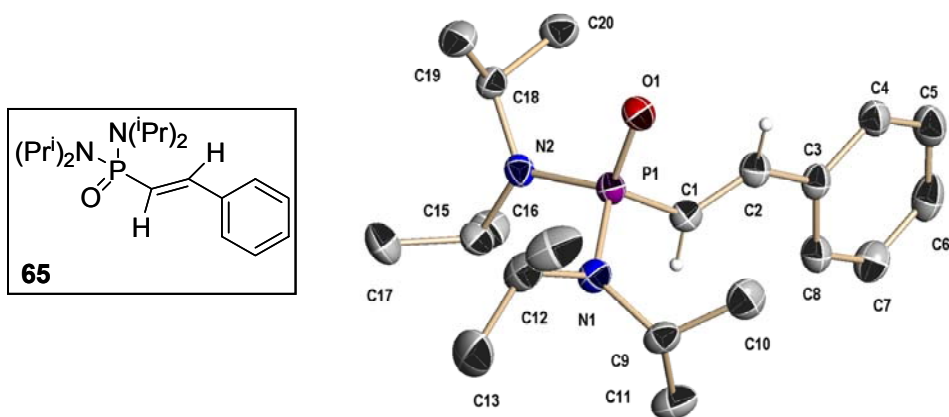
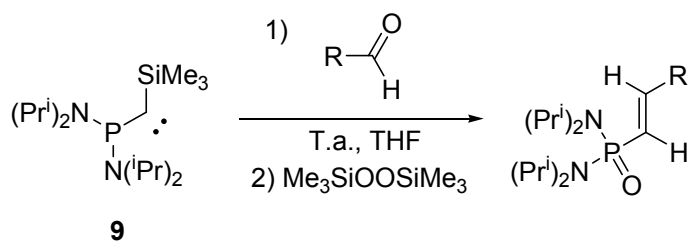


Figura 45. Estructura de difracció de Raigs X de l'olefina **65**.

Per tal de comprovar si aquest era un fet aïllat o bé si era una reacció reproduïble es va assajar la mateixa reacció (**Esquema 41**) amb els aldehids que es mostren a la **Taula 16**. Cal esmentar que abans d'utilitzar-los, tots els aldehids van ser destil·lats al buit o sota una atmosfera de nitrogen si eren líquids o bé es van assecar al buit en cas de ser sòlids.



Esquema 41

Taula 16. Reaccions d'addició del carbè **9** a aldehyds i posterior oxidació amb bis(trimetilsilil)peròxid.

Aldehid	Producte	Punt de fusió ^a (°C)	Rendiment ^b (%)
Benzaldehid	Olefina 65	150-153	70
<i>p</i> -metoxibenzaldehid	Olefina 66	148-150	90
<i>p</i> -nitrobenzaldehyd	Olefina 67	230	52
Acetaldehyd	Olefina 68	83-86	12
2-tiofencarboxaldehid	Olefina 69	155-157	63
3-tiofencarboxaldehid	Olefina 70	161-162	85
2-piridincarboxaldehid	Epòxid 71	60-62	76
3-piridincarboxaldehid	Olefina 72	161-162	95

^a Cristal·litzats a partir de pentà, excepte **69** d'èter.

^b Després de la purificació.

En els controls de la mescla de reacció portada a terme en tub de RMN s'observava la presència de senyals als espectres de ¹H-RMN i ³¹P-RMN clarament atribuïbles a la formació d'un epòxid. No obstant, en tractar la reacció i/o en intentar purificar els crus per cromatografia en columna en gel de sílice neutra o bé Florisil s'obtenien els derivats olefínics. L'únic cas en que es va poder aïllar l'epòxid fou quan es va utilitzar 2-piridincarboxaldehid com a substrat.

Les observacions de l'existència de l'epòxid que després evoluciona cap al producte olefínic al mateix cru o en cromatografiar-lo ens van fer pensar en un possible mecanisme d'obertura de l'epòxid per donar el producte olefínic. Per veure si en el mecanisme d'obertura de l'epòxid estava relacionat amb el reactiu oxidant utilitzat vàrem pensar en fer dos nous experiments:

- Per un cantó es va addicionar un excés del peròxid **64** als epòxids **34** i **43**. Ambdós epòxids van romandre inalterats. Això ens estava indicant que el bis(trimetilsilil)peròxid no malmetia directament l'epòxid.

- L'altra prova a realitzar era l'oxidació de la fosfina amb un altre tipus de reactiu oxidant. Vàrem decidir utilitzar el difenilselenòxid. Si aquí s'aconseguia aïllar l'epòxid sense observar-se la presència d'olefina tindríem més dades per pensar que el algun producte derivat de l'ús del peròxid tenia un paper important en el mecanisme d'obertura.

2.3.2.4. Síntesi del difenilselenòxid, **73**

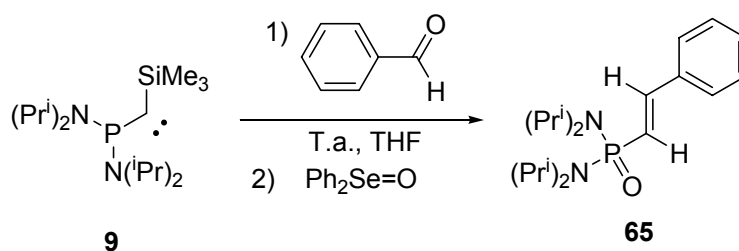
Per sintetitzar el difenilselenòxid **73** s'ha utilitzat la metodologia de Petrukhina i col·laboradors¹¹⁹ desenvolupada per l'oxidació del dimetilseleni. El dimetilseleni és molt més car que el difenilseleni i com que no se sabia si aquest reactiu funcionaria es va decidir començar per la utilització del més barat, el difenilseleni.

Aquest mètode consisteix en addicionar peròxid d'hidrogen al difenilseleni, que es té en un bany a baixa temperatura. Es deixa agitar a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 30 minuts i després s'agita a temperatura ambient durant 1 hora més. A continuació s'afegeix dioxà i se submergeix el cru de reacció en un bany a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 2 hores. Seguidament es fa el buit amb la bomba fins que no queda més líquid per ser evaporat. El sòlid rosa clar obtingut es recristal·litza en toluè i s'asseca uns quants dies al buit abans d'utilitzar-lo.

2.3.2.5. Assaig d'oxidació de la fosfina de l'epòxid obtingut en la reacció del carbè **9** amb benzaldehyd utilitzant difenilselenòxid.

L'addició de 1 equivalent del selenòxid **73** dissolt en THF anhidre es va realitzar després d'addicionar un equivalent de benzaldehyd acabat de destil·lar i anhidritzar al carbè **9** acabat de generar i després d'assegurar-nos la total formació de l'epòxid corresponent mitjançant un espectre de ^{31}P -RMN. Un cop addicionat el selenòxid es va realitzar un altre espectre de ^{31}P -RMN i es va observar que el pic a 53 ppm corresponent a l'epòxid havia desaparegut mentre que apareixia un pic a 24 ppm. Per la posició del fòsfor tot feia pensar que altre cop l'epòxid s'havia obert donant l'olefina **65**, fet que es va confirmar en realitzar un espectre de ^1H -RMN del cru de reacció (**Esquema 42**).

119 E. Dikarev, M.A. Petrukhina, X. Li, E. Block, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 1966.



Esquema 42

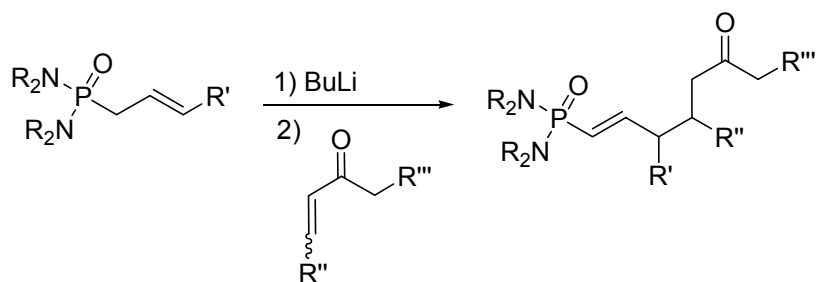
Veient que utilitzant aquest nou oxidant tampoc no s'obtenia l'epòxid sinó que s'obtenia l'olefina es va decidir no provar d'oxidar més epòxids provinents d'altres aldehids ja que els resultats que s'obtingrien serien molt similars als dels obtinguts quan s'utilitzava **64**.

Aquest resultat sí que va ser útil, però, per aportar alguna dada més per intentar descriure el mecanisme d'obertura de l'epòxid. Les dades experimentals de les que es disposava eren les següents: l'epòxid esperat es formava, ja que en alguns casos es detectava abans de cromatografiar la mostra i en un cas es va poder aïllar. A més, aquests epòxids eren sensibles a l'oxigen, a l'humitat o bé a traces d'acidesa residual.

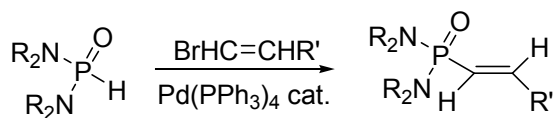
Tot i que es va realitzar una cerca exhaustiva a la bibliografia per veure si existien precedents de reaccions similars, no es van trobar dades que ajudessin a esbrinar el procés que porta a l'obtenció dels productes olefínics.

En aquesta cerca bibliogràfica es van trobar, però, fosfondiamides α,β -insaturades similars als nostres amb diverses aplicacions, sobretot sintètiques. En alguns casos s'obtenen com a productes de la reacció d'addició d'una olefina com la que es mostra a l'**Esquema 43**, la qual es fa reaccionar amb BuLi i l'anió corresponent s'addiciona a un sistema carbonílic α,β -insaturat.¹²⁰

¹²⁰ S. Hanessian, A. Gomtsyan, N. Malek, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5623.

**Esquema 43**

Altres mètodes sintètics per a la síntesi d'aquest tipus de compostos parteixen de diazafosfolidines, que mitjançant catàlisi de pal·ladi s'acoblen a halurs vinílics.¹²¹ (**Esquema 44**)

**Esquema 44**

Aquests intermedis s'han utilitzat en la síntesi de productes d'interès farmacològic, com per exemple de β -lactames tricíclics,¹²² que tenen importants propietats antibacterianes. En altres casos, aquestes olefines s'han utilitzat com a intermedis per a realitzar cicloaddicions de Diels-Alder.¹²³

¹²¹ T. Hirao, T. Masunaga, N. Yamada, Y. Ohshiro, T. Agawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 909.

¹²² S. Hanessian, A.M. Griffin, M.J. Rozema, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 2589.

¹²³ P.W. Wyatt, C. Villalonga-Barber, M. Motevalli, *Tet. Lett.*, **1999**, 40, 149.

2.3.3. ADDICIÓ DEL CARBÈ 9 A ACETILTRIMETILSILÀ. REACTIVITAT DEL CARBÈ 9 COM A BASE.

A la introducció de l'apartat dedicat als aldehids alifàtics s'ha presentat la importància dels epòxids fosforilats.⁸⁶ Nombrosos grups de recerca han dirigit els seus esforços cap a la síntesi d'aquest tipus de molècules i més concretament a la síntesi de la fosfomicina.⁸⁷ El nostre mètode sintètic d'addició del carbè **9** a carbonils d'aldehid proporciona una via d'entrada directa a l'obtenció d'aquest tipus de productes. Com hem vist, si s'utilitza l'acetaldehid, s'obté l'epòxid **52**, que té una gran semblança amb l'estructura de la fosfomicina. (**Figura 46**)

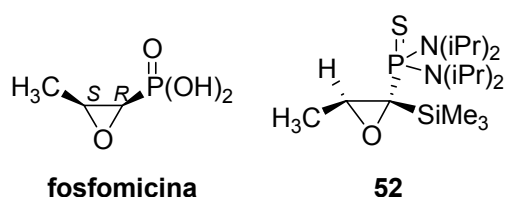


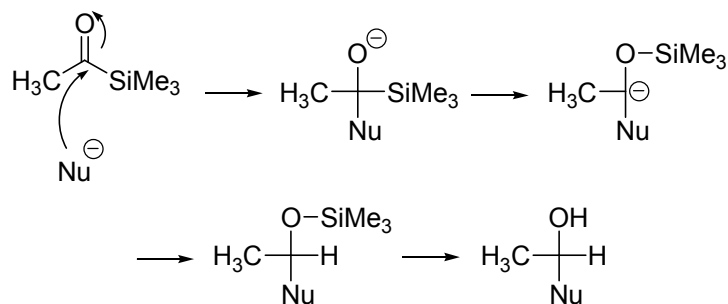
Figura 46. Estructures de l'antibiòtic fosfomicina i de l'epòxid **52**.

Tot i que els substituents de l'àtom de fòsfor són diferents es podria treballar en la seva transformació per aconseguir arribar a l'àcid fosfònic.

No obstant, existeix també una diferència important. A la fosfomicina el metil i el grup àcid fosfòric es troben en posició relativa *cis*, mentre que a l'epòxid **52** el grup metil i el grup tiofosfino es troben en *trans*.

Per intentar induir l'estereoquímica *trans* en les reaccions amb l'acetaldehid vàrem pensar que si trobàvem alguna molècula similar a l'acetaldehid però amb un substituent gran enlloc de l'H aldehydic potser tindria lloc l'atac del carbè amb la posició del fòsfor i del silici inversa. Així, a l'epòxid final, el metil seria el substituent menys voluminós dels que vindrien del compost carbonílic i estaria encarat al substituent més voluminós dels que vindrien del carbè. D'aquesta manera es pensava que es podria obtenir el substituent fosfino en *cis* amb el metil. El reactiu ideal per provar aquesta reacció és l'acetiltrimetilsilà. Aquesta cetona s'ha descrit com a un aldehid impedit estèricament ja que pot reaccionar de manera similar als

aldehids en reaccions d'addició de nucleòfils.¹²⁴ A més, a través de la reorganització de Brook,¹²⁵ l'agrupació trimetilsilil pot acabar sobre l'oxigen en forma d'èter de silil, que al seu torn es pot desprotegir deixant l'alcohol lliure (**Esquema 45**). Per tant, globalment, les reaccions acaben donant els mateixos tipus de productes que si s'hagués partit d'un aldehid però amb l'avantatge de l'impediment estèric generat per l'agrupació trimetilsilil.



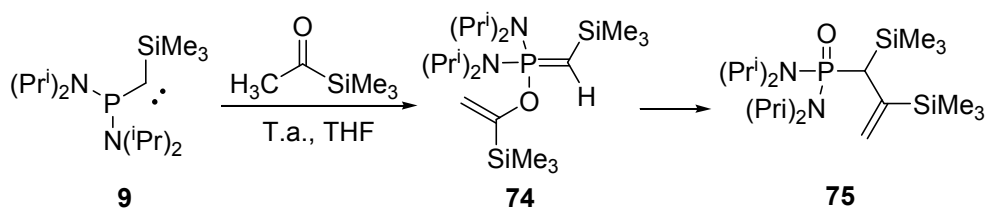
Esquema 45

Així doncs es va assajar la reacció d'addició inicialment en un tub de RMN per tal de poder seguir l'evolució dels reactius. Tant quan es va generar el carbè **9** i seguidament es va addicionar l'acetiltrimetilsilà com quan es va realitzar la irradiació conjunta del diazocompost **32** i l'acetiltrimetilsilà, s'observà l'aparició d'un pic a 54 ppm, identificat com **74**, que amb el temps evolucionava cap a 32 ppm, que s'identificà com **75**. En intentar afegir sofre a la mescla de reacció, a l'espectre de ³¹P-RMN van aparèixer nombrosos pics de descomposició. El producte **74** es va poder caracteritzar mitjançant els espectres de ¹³C-RMN i ¹H-RMN d'una mostra on ja començava a aparèixer **75**. El senyal corresponent al carboni de l'ilur a 11 ppm així com un doblet amb una constant d'acoblament carboni-fòsfor a 1 enllaç de 162 Hz són, per exemple, un indicador de l'existència de l'ilur **74**.

El producte **75** es va descriure directament del cru de reacció donat que a l'intentar purificar-lo sempre es descomponia (**Esquema 46**).

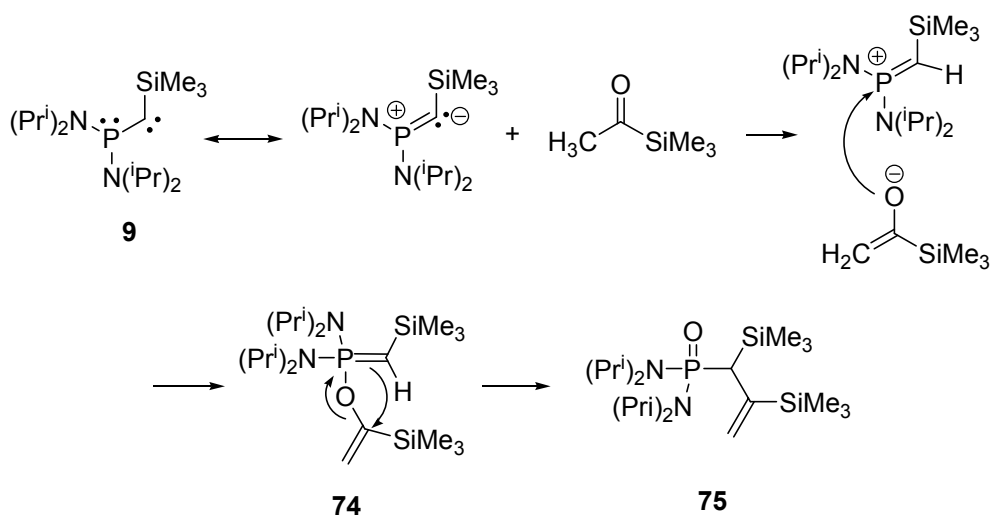
¹²⁴ B.B. Snider, E.A. Deutsch, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 747.

¹²⁵ A.G. Brook, *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 77.


Esquema 46

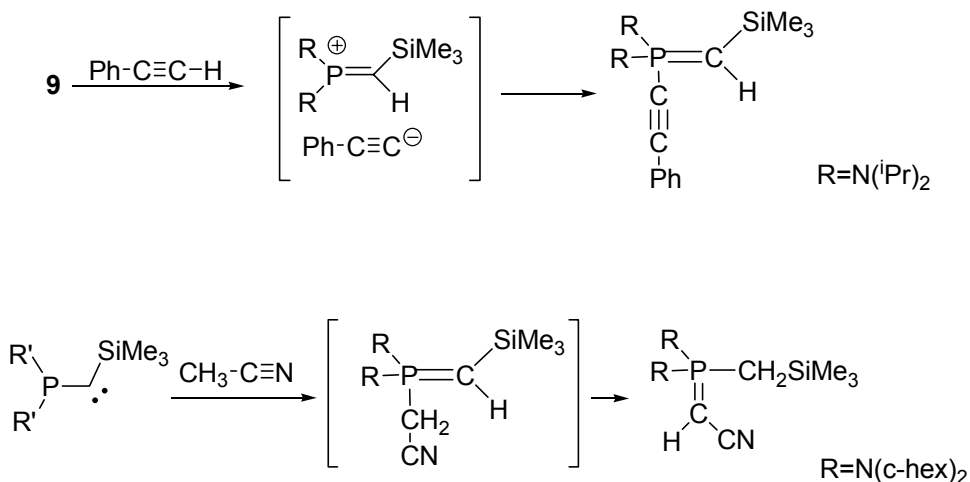
Un cop caracteritzats els productes va quedar clar que la reacció que havia tingut lloc no era pas l'addició del carbè al carbonil.

Estudiant el que podia haver passat es va concloure que el carbè havia hagut d'actuar com una base, és a dir, arrencant un protó de l'acetiltrimetilsilà formant un enolat. Aquest atacaria al fòsfor carregat positivament de l'àcid conjugat del carbè, formant l'ilur de fòsfor **74**. Aquest es reorganitzaria internament donant finalment el producte **75**. L'**Esquema 47** ens mostra l'evolució de la reacció, d'acord amb aquesta hipòtesi mecanística.


Esquema 47

Ja que la reacció no va donar el producte esperat sinó que es va mostrar una reactivitat del carbè totalment diferent, conjuntament amb el grup de Toulouse es varen posar en comú dades d'altres experiments on el mateix carbè havia mostrat

comportament com a base. Alguns altres exemples de reactivitat similar es mostren a **Esquema 48**.



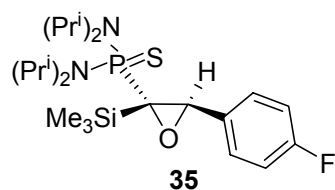
Paral·lelament a la redacció d'aquesta memòria, el Prof. Vicenç Branchadell ha realitzat un estudi teòric mitjançant càlculs de tipus DFT sobre la basicitat del carbè **9** així com de les reaccions posteriors que es donen amb cada una de les bases conjugades.¹²⁶ Els resultats han mostrat que la primera etapa, la de desprotonació és lenta. La basicitat del carbè es troba en un rang al voltant de $pK_a=23$. Tot i això la reacció té lloc perquè la segona etapa, la de la reacció del carbè protonat com a electròfil, és molt ràpida i condueix a un producte estable termodinàmicament.

2.4. ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL

2.4.1. Elucidació estructural de l'epòxid **35**

A mode d'exemple per tots els epòxids aromàtics de la sèrie sintetitzada en aquesta tesi doctoral, es discutiran els espectres de RMN corresponents a l'epòxid **35**, que a més, és interessant pel fet de contenir fluor a la seva estructura i per tant, pels acoblaments que d'ell se'n deriven amb protó i carboni.

¹²⁶ D. Martin, O. Illa, A. Baceiredo, G. Bertrand, R.M. Ortuño, V. Branchadell, acceptat al *J. Org. Chem.*



L'espectre de ^{19}F -RMN es mostra a continuació. Evidentment només apareix un senyal, a -114 ppm (**Figura 47**).

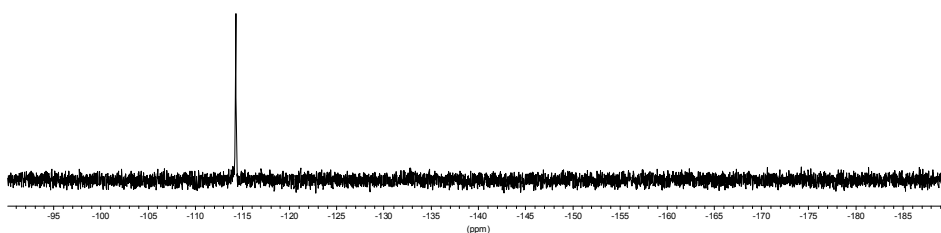


Figura 47. Espectre de ^{19}F -RMN de l'epòxid **35** (235.2 MHz, CDCl_3)

L'espectre de ^{31}P -RMN mostra també un sol senyal, a 84 ppm, zona on apareixen tots els fòsfors tiolats en aquests tipus de productes. L'amplitud del senyal és també una característica comú en tots els epòxids d'aquesta sèrie (**Figura 48**).

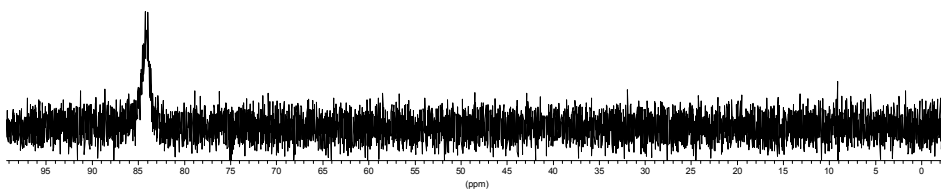


Figura 48. Espectre de ^{31}P -RMN de l'epòxid **35** (101.2 MHz, CDCl_3)

L'espectre de ^{13}C -RMN presenta alguns senyals acoblats a ^{31}P i també dos senyals on el ^{13}C apareix acoblat al ^{19}F . (**Figura 49**)

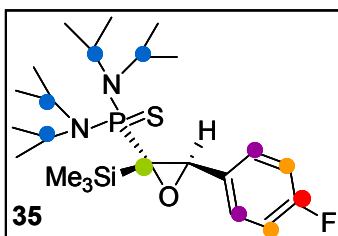
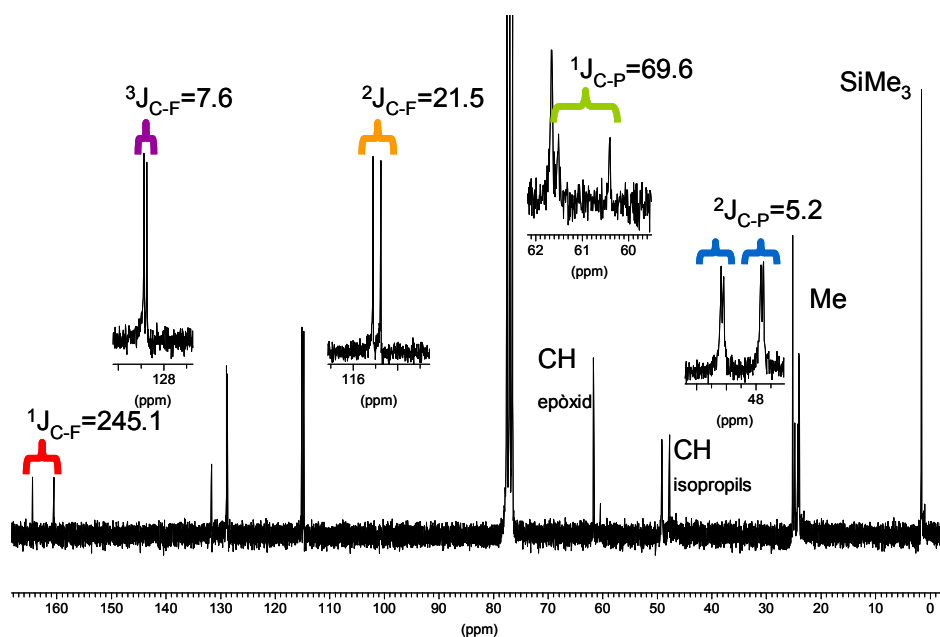


Figura 49. Espectre de ^{13}C -RMN de l'epòxid **35** (62.5 MHz, CDCl_3)

El singlet a 2 ppm correspon a l'agrupació trimetilsilil. Els dos doblets que apareixen a 48 i 49 ppm respectivament, corresponen als carbonis terciaris dels isopropils. Ambdós presenten acoblament amb el ^{31}P amb $^2\text{J}_{\text{C-P}}=5$ Hz. Tant la posició a l'espectre d'aquests dos doblets com la constant d'acoblament al voltant de 5 Hz, són trets comuns a tots aquests tipus d'epòxids. A continuació apareix el senyal corresponent al carboni quaternari de l'anell oxirànic. En aquest cas apareix a 61 ppm i amb $^1\text{J}_{\text{C-P}}=70$ Hz. Altre cop, tant la posició a l'espectre com la constant d'acoblament al voltant dels 70 Hz, són comuns als epòxids d'aquest tipus. Seguidament, a 62 ppm apareix el senyal del carboni secundari de l'anell oxirànic, que habitualment és un singlet. A continuació es troben els quatre tipus de carbonis aromàtics. Cal destacar que tots excepte el quaternari més proper a l'anell oxirànic, presenten acoblaments amb l'àtom de fluor.

L'espectre de ^1H -RMN mostra també acoblaments amb ^{31}P . A la **Figura 50** es mostra també l'espectre de ^1H -RMN desacoblant ^{31}P , i una superposició d'ambdós de la zona on es veuen aquests acoblaments. Una de les dues característiques més destacables és l'aparició d'un multiplet al voltant de 4 ppm, que es resol molt al deacoblar el ^{31}P i que correpon als hidrogens metítics dels isopropils. L'altra és l'aparició d'un doblet a 4.5 ppm amb una $^3J_{\text{H-P}}=9$ Hz correponent a l'hidrogen oxirànic. Aquests dos senyals i la seva posició relativa a l'espectre són sempre observables en molècules similars sintetitzades en aquesta tesi doctoral.

L'espectre de ^1H -RMN es pot desacoblar també de ^{19}F . A la **Figura 51** s'observa com els acoblaments es donen en els hidrogens aromàtics, que són els que més a prop tenen el fluor.

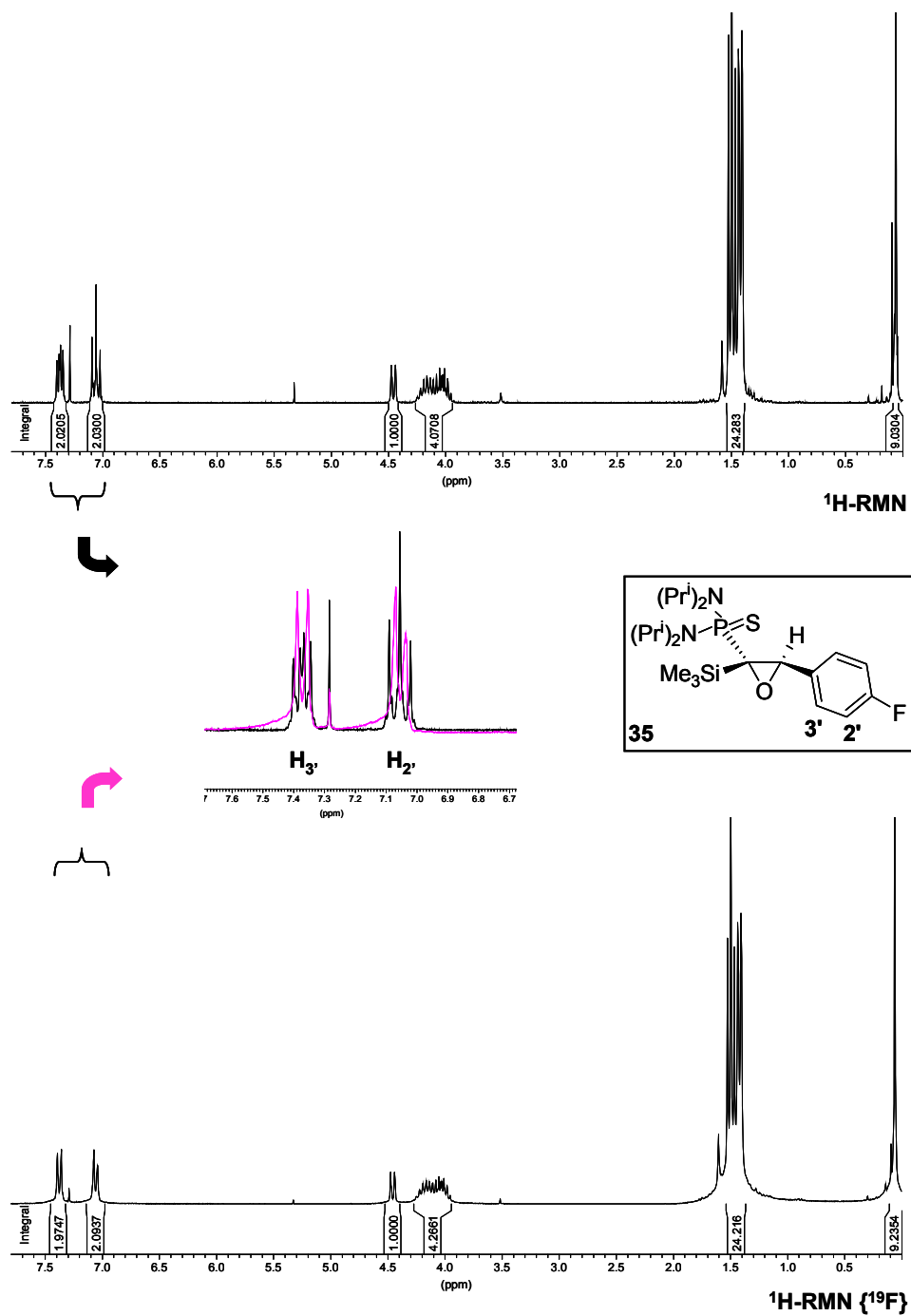


Figura 50. Espectre de $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3), espectre de $^1\text{H-RMN } \{^{19}\text{F-RMN}\}$ (250 MHz, CDCl_3) i superposició d'ambdós, corresponents a l'epòxid **35**.

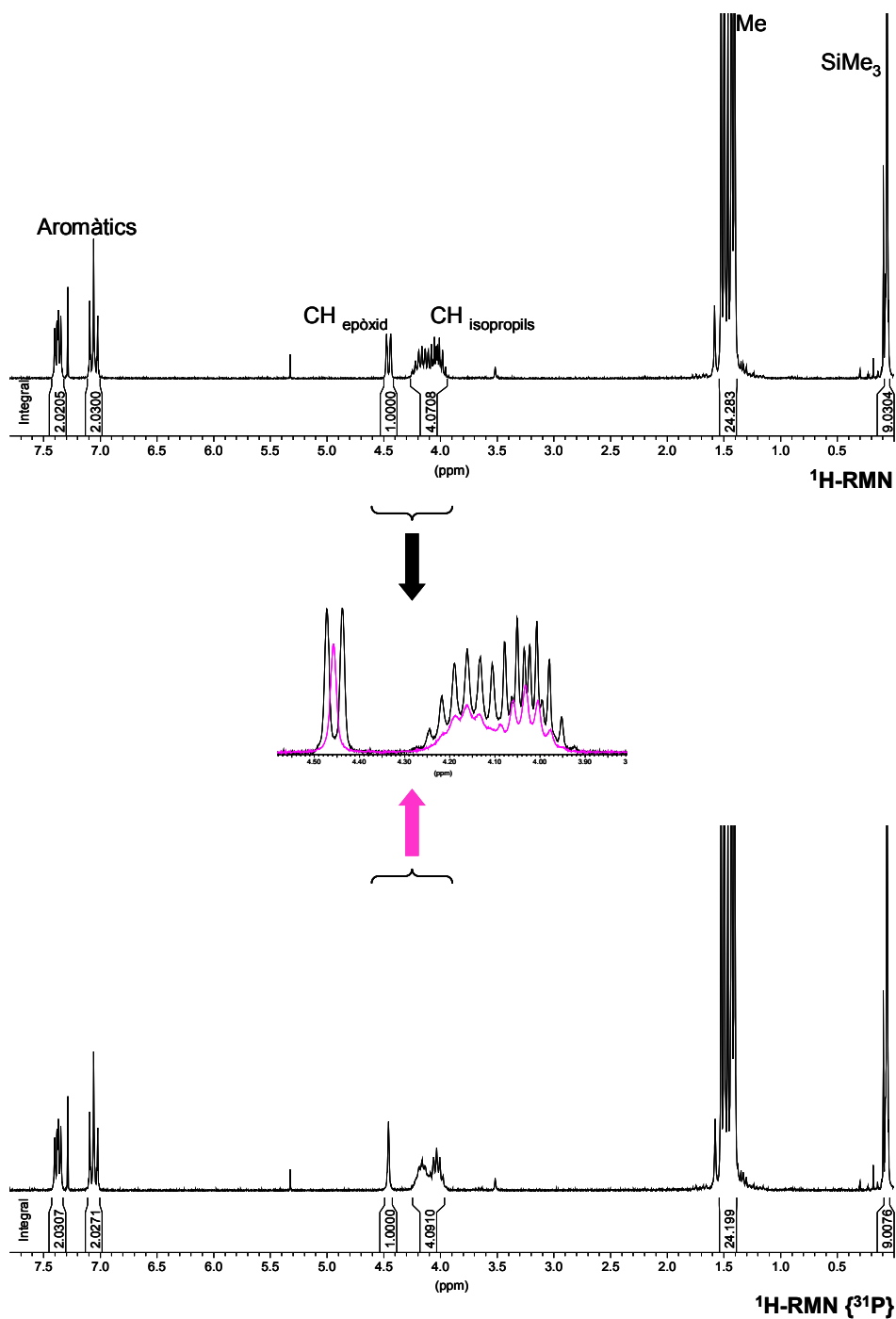
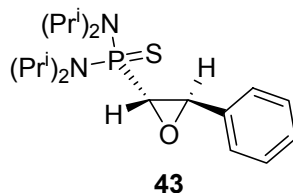


Figura 51. Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), espectre de $^1\text{H-NMR} \{^{31}\text{P-RMN}\}$ (250 MHz, CDCl_3) i superposició d'ambdós, corresponents a l'epòxid **35**.

2.4.2. Elucidació estructural de l'epòxid 43

Tot i que l'epòxid **43** és de la sèrie dels epòxids aromàtics preparats en la present tesi doctoral, s'ha cregut oportú incloure la seva descripció en aquest apartat donat que el bescanvi del grup trimetilsilil per un hidrogen introdueix canvis en els espectres de RMN.



L'espectre de ^{31}P -RMN mostra un sol senyal a 69 ppm. Cal fer notar, que el canvi del grup trimetilsilil per un hidrogen fa variar la posició del senyal corresponent a fòsfor uns 15 ppm. (**Figura 52**)

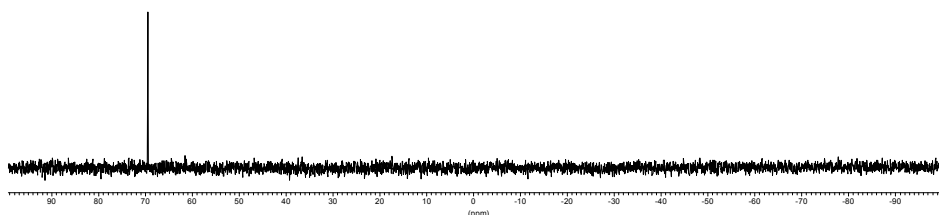


Figura 52. Espectre de ^{31}P -RMN de l'epòxid **43** (101.2 MHz, CDCl_3)

L'espectre de ^{13}C -RMN de l'epòxid **43** conté els trets característics dels espectres dels epòxids aromàtics però com a gran diferència hi ha l'aparició d'un doblet corresponent al carboni 2 de l'anell oxirànic, amb una $^1J_{\text{C-P}}=158$ Hz. El senyal corresponent al carboni 3 de l'anell oxirànic segueix apareixent com a singlet a 62 ppm. No s'observa, evidentment, el senyal corresponent al grup trimetilsilil. (**Figura 53**)

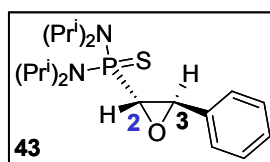
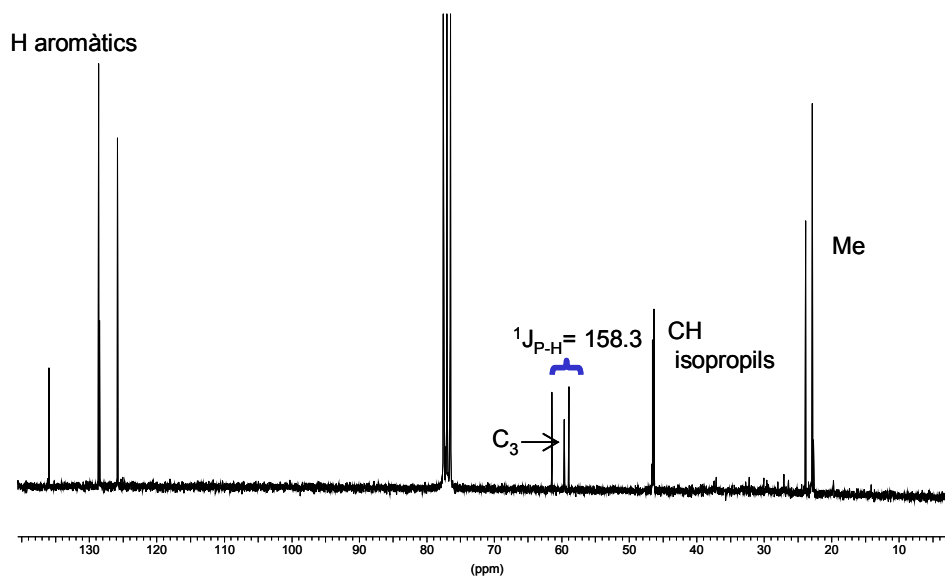


Figura 53. Espectre de ^{13}C -RMN de l'epòxid **43** (62.5 MHz, CDCl_3)

Pel que fa a l'espectre de ^1H -RMN, s'observen dos dobles dobles, un a camps més alts (δ més petita) que el senyal dels hidrogens metínic dels isopropils i un a camps més baixos. El que està a camps més alts té una $^2J_{\text{H-P}}=27$ Hz, mentre que el que està a camps més baixos la té de 5 ppm. Aquest fet ens va fer pensar que el doble doblet que té la constant d'acoblament més gran és el que correspon a l' H_2 , ja que es troba més a prop de l'àtom de fòsfor. La constant d'acoblament ^1H - ^1H és de tan sols 2 Hz, valor que és compatible amb una disposició trans i que, per tant, reconfirma la retenció de configuració en l'etapa de substitució del grup trimetilsilil de l'epòxid **34** per un hidrogen per obtenir-se **43**.

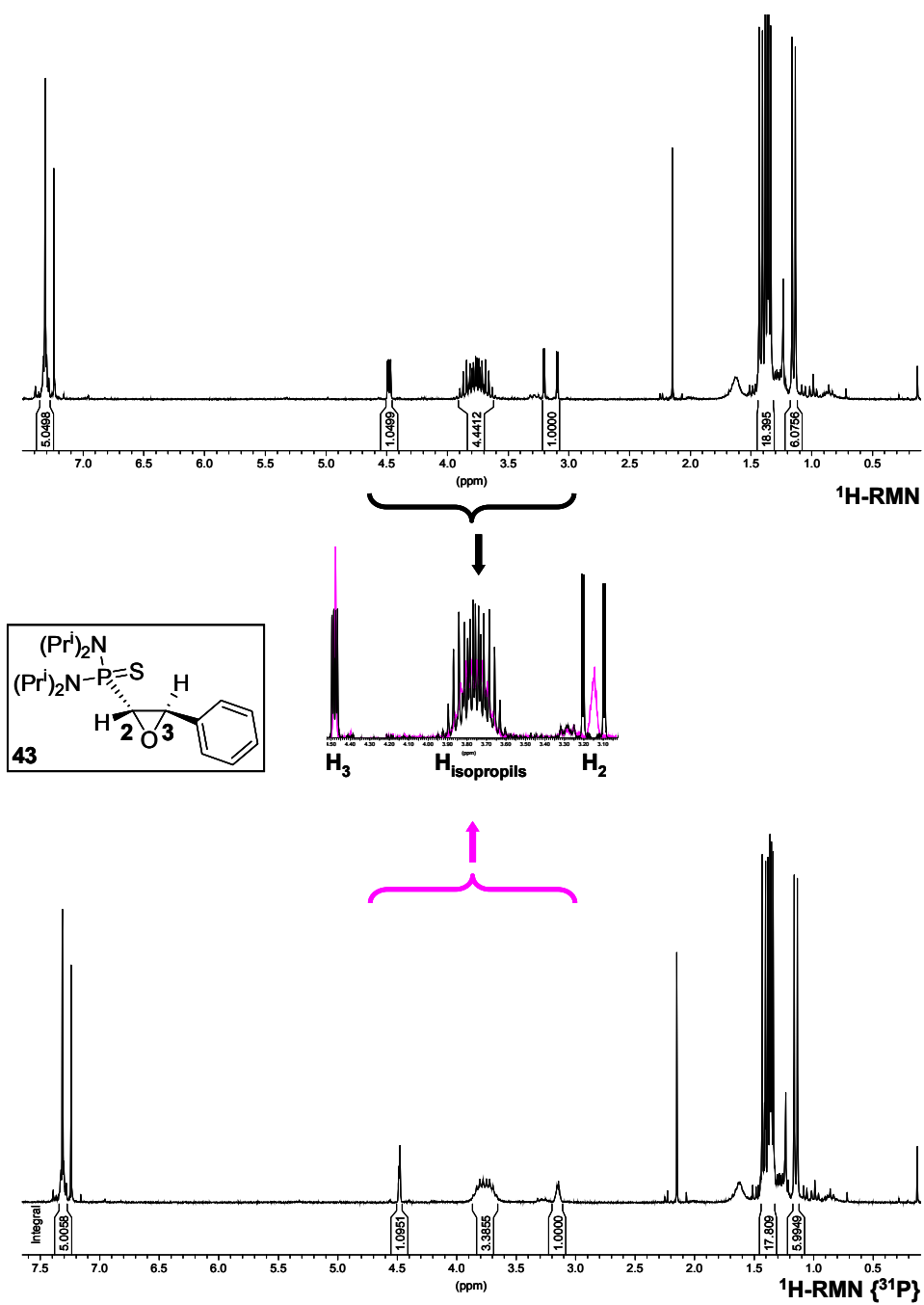
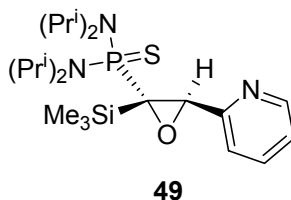


Figura 54. Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), espectre de $^1\text{H-NMR}$ $\{^{31}\text{P-NMR}\}$ (250 MHz, CDCl_3) i superposició d'ambdós, corresponents a l'epòxid **43**.

2.4.3. Elucidació estructural de l'epòxid **49**

A mode d'exemple per tots els epòxids heteroaromàtics de la sèrie sintetitzada en aquesta tesi doctoral, es descriuran els espectres de RMN corresponents a l'epòxid **49**.



L'espectre de ^{31}P -RMN mostra un sol senyal ample a 82 ppm. Com ja s'ha comentat en el cas dels epòxids aromàtics, aquesta és la zona on apareixen els fòsfors tiolats i amb entorns d'aquests tipus. (**Figura 55**)

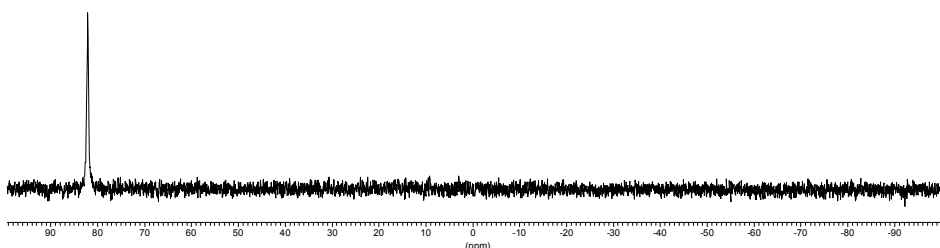


Figura 55. Espectre de ^{31}P -RMN de l'epòxid **49** (101.2 MHz, acetona- d_6)

A l'espectre de ^{13}C -RMN la distribució dels senyals és molt similar a la dels epòxids aromàtics. A la **Figura 56** es mostra també l'espectre de DEPT-135, que ens mostra els senyals corresponents a carbonis primaris i terciaris cap amunt i els corresponents als carbonis secundaris cap avall. En aquest cas, no s'observa cap senyal cap avall donat que a la molècula no hi ha cap carboni secundari. Els senyals corresponents als carbonis terciaris dels isopropils apareixen com a doblets a 48 i 49 ppm respectivament i amb $^2J_{\text{C-P}}=6$ Hz. El senyal corresponent al carboni 2 de l'anell oxirànic és un doblet situat a 62 ppm i de $^1J_{\text{C-P}}=70$ Hz, mentre que el senyal corresponent al carboni 3 segueix sent un singlet i està situat a 64 ppm. Es pot

destacar que els 5 carbonis de l'anell heteroaromàtic apareixen clarament diferenciats, podent-se descriure quin és quin.

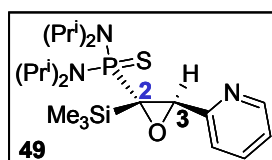
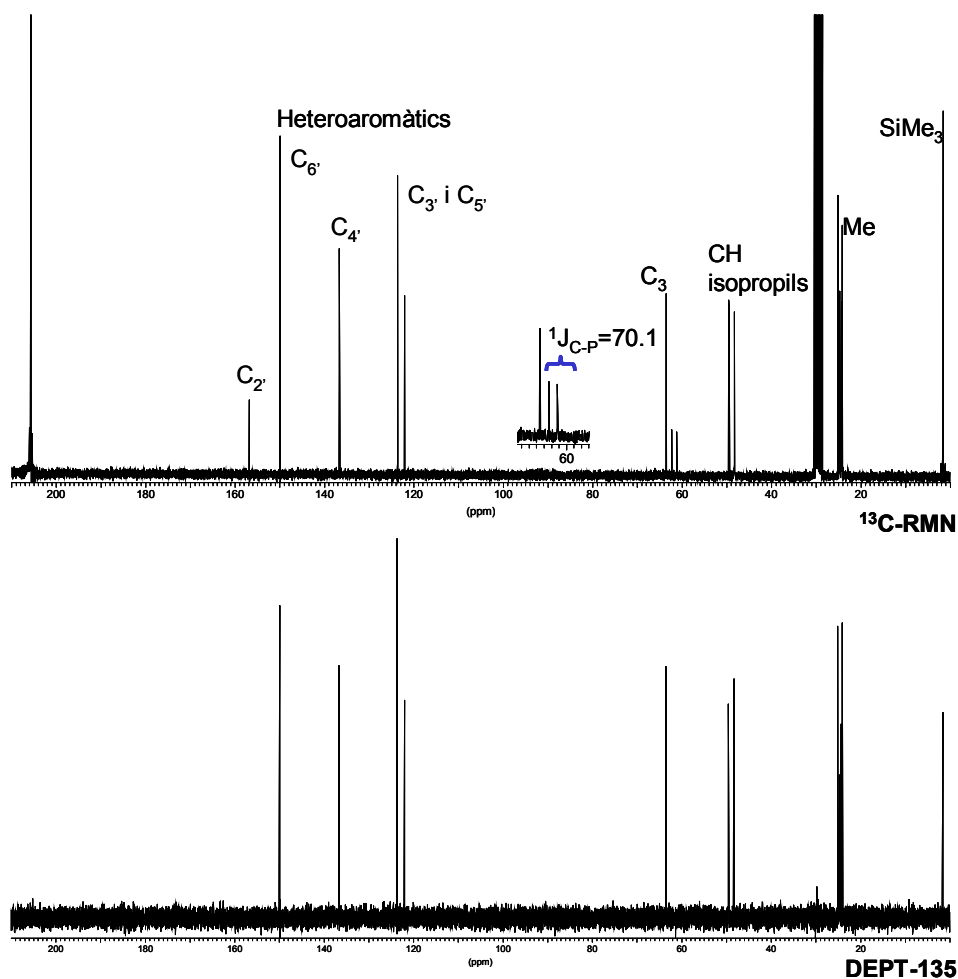


Figura 56. Espectre de ^{13}C -RMN i DEPT-135 (62.5 MHz, acetona- d_6) de l'epòxid

49.

L'espectre de ^1H -RMN de l'epòxid 49, així com també els de la resta d'epòxids heteroaromàtics, és molt similar al dels epòxids aromàtics. Com a tret més

destacable es troba el senyal corresponent a l'hidrogen oxirànic 3 que apareix a 4.5 ppm en forma de doblet amb $^3J_{\text{H-P}} = 9 \text{ Hz}$. (**Figura 57**)

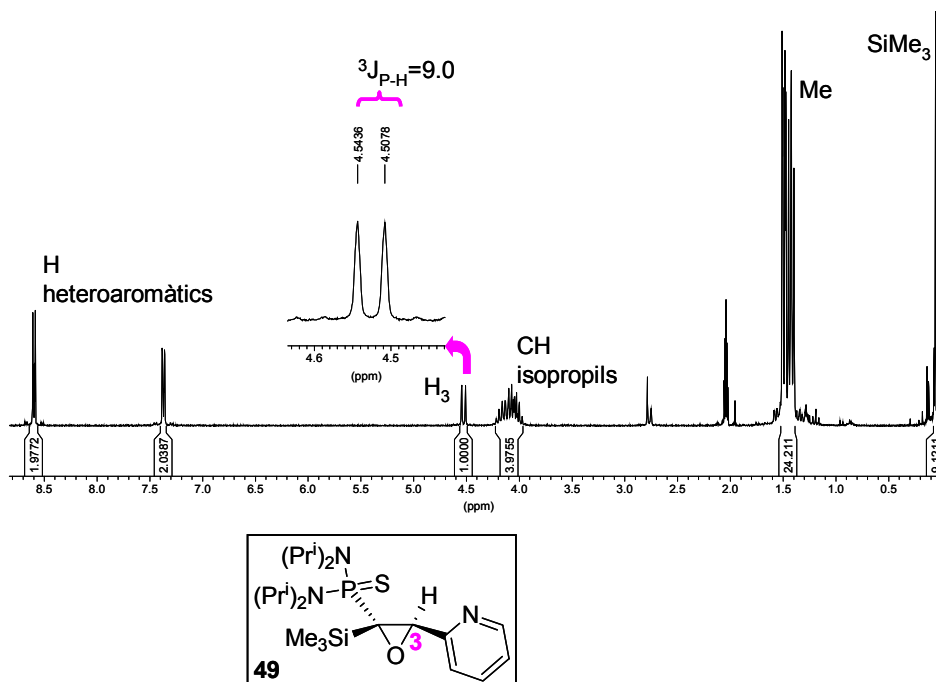
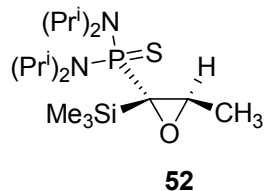


Figura 57. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, acetona- d_6) corresponent a l'epòxid **49**.

2.4.4. Elucidació estructural de l'epòxid **52**

A mode d'exemple per tots els epòxids amb substituents alifàtics de la sèrie sintetitzada en aquesta tesi doctoral, es descriuran els espectres de RMN corresponents a l'epòxid **52**.



L'espectre de ^{31}P -RMN mostra un únic singlet ample a 85 ppm, zona on ja s'ha comentat que apareixen tots els productes que tenen un àtom de fòsfor oxidat amb sofre i d'entorn d'aquest tipus. (**Figura 58**)

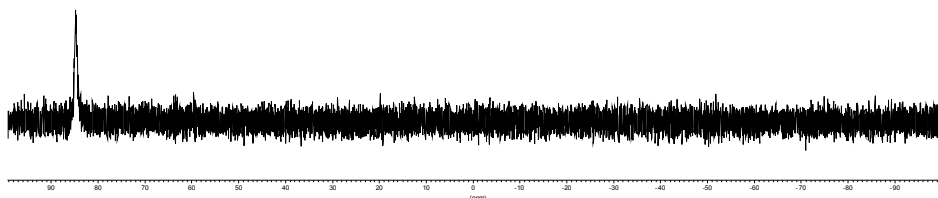


Figura 58. Espectre de ^{31}P -RMN de l'epòxid **52** (101.2 MHz, CDCl_3)

L'espectre de ^{13}C -RMN mostra el mateix tipus de senyals que la resta d'epòxids presentats en aquest capítol. El metil enllaçat a l'anell oxirànic apareix separat del metil dels grups isopropil. Els carbonis terciaris dels isopropils apareixen com a dos dobles amb una constant d'acoblament de ^{13}C - ^{31}P de 6 Hz. El carboni 2 de l'anell oxirànic apareix com a doblet a 58 ppm amb una constant d'acoblament ^{13}C - ^{31}P de 73 Hz, mentre que el carboni 3 apareix com a singlet a 58 ppm. A la **Figura 59** es mostra també un espectre de DEPT-135, que ha estat útil a l'hora de confirmar l'assignació dels senyals corresponents als carbonis de la molècula.

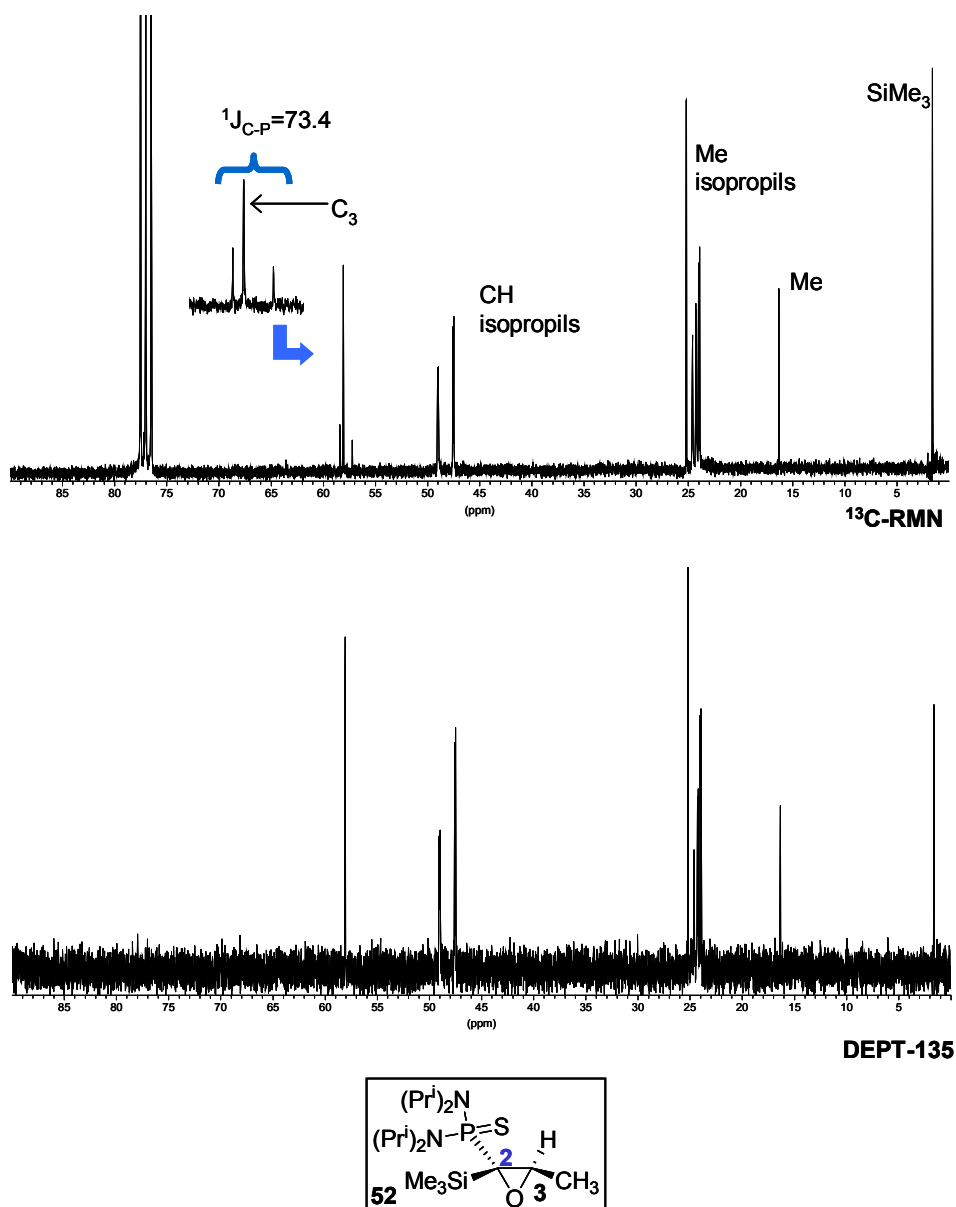


Figura 59. Espectre de ^{13}C -RMN i DEPT-135 (62.5 MHz, CDCl_3) de l'epòxid **52**.

L'espectre de ^1H -RMN presenta una diferència important respecte els espectres de ^1H -RMN dels epòxids aromàtics i heteroaromàtics presentats en aquest apartat. El senyal corresponent a l'hidrogen 3 de l'anell oxirànic es troba situat a camps més alts que els hidrogens metílics dels grups isopropils. En aquest cas, la multiplicitat de l'hidrogen 3 és un doble quadruplet, donat que s'acobla amb el ^{31}P amb una constant de 9 Hz donant un doblet i amb els hidrogens del metil enllaçat a

l'anell donant un quadruplet amb una constant d'acoblament de 6 Hz. A la **Figura 60** s'aprecien aquests acoblaments així com la simplificació de l'espectre quan es desacobla el ^{31}P . La posició de l'hidrogen 3 a camps més alts que els hidrogens metítics dels isopropils es manté en la resta d'epòxids alifàtics preparats en la present tesi doctoral.

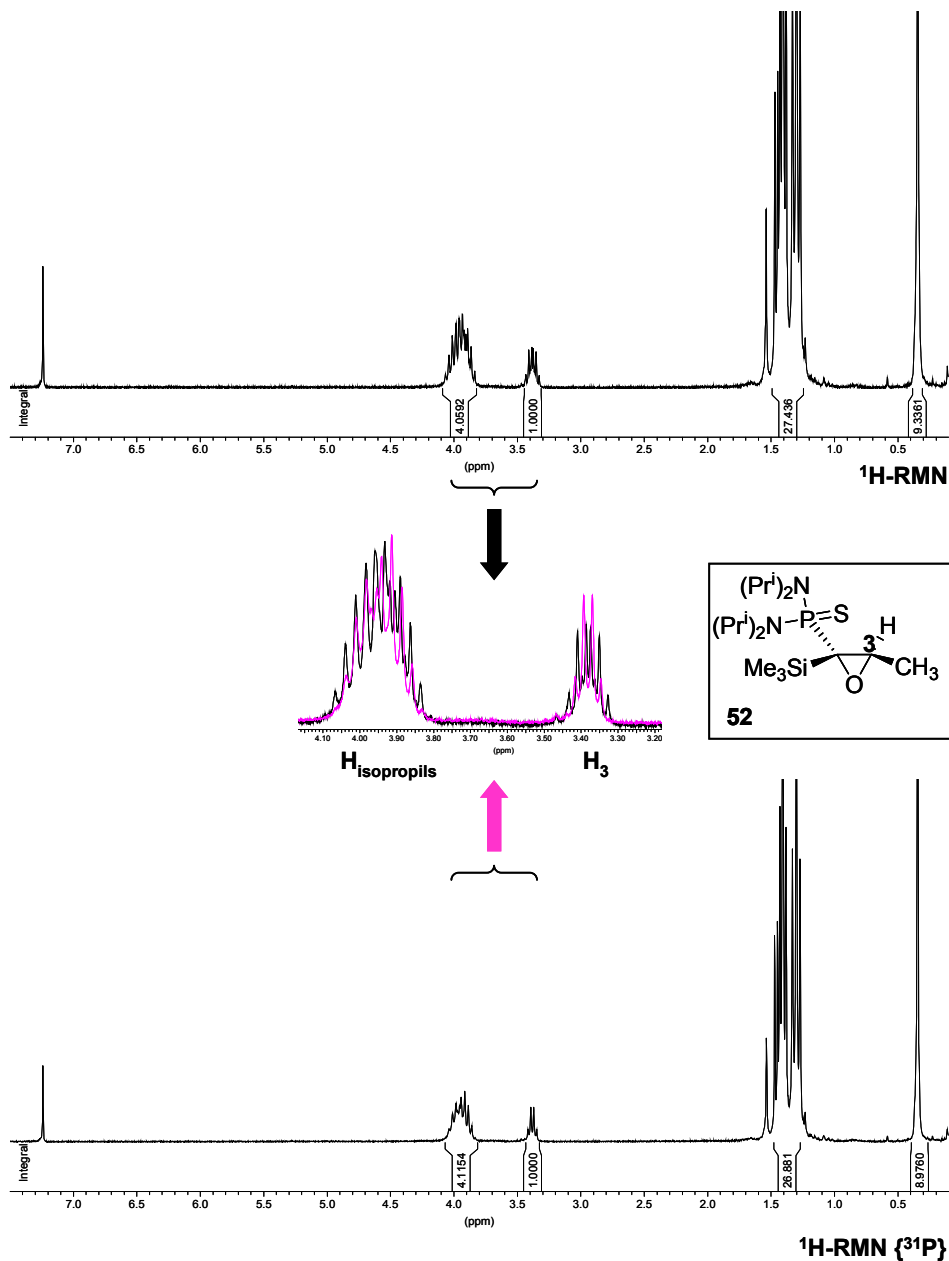
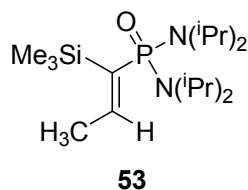


Figura 60. Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), espectre de $^1\text{H-NMR} \{^{31}\text{P-NMR}\}$ (250 MHz, CDCl_3) i superposició d'ambdós, corresponents a l'epòxid **52**.

2.4.5. Elucidació estructural de l'olefina **53**

En aquest apartat es descriuran els espectres de RMN corresponents a l'olefina **53**, com a exemple de la sèrie d'olefines sintetitzades en les reaccions d'addició del carbè **9** a aldehyds alifàtics en aquest capítol de la present tesi doctoral.



L'espectre de ^{31}P -RMN presenta un sol senyal a 36 ppm. Aquesta zona de l'espectre de ^{31}P -RMN correspon a àtoms de fòsfor oxidats amb oxigen i pentavalents. (**Figura 61**)

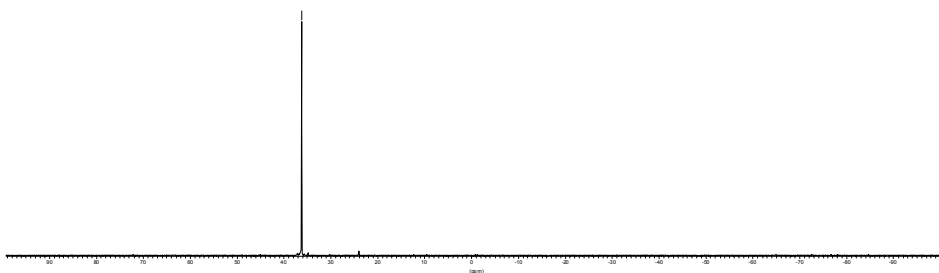


Figura 61. Espectre de ^{31}P -RMN de l'olefina **53** (101.2 MHz, CDCl_3)

L'espectre de ^{13}C -RMN presenta com a característica els dos senyals corresponents als carbonis olefínics. El carboni 1, el més proper a l'àtom de fòsfor, apareix com a doblet amb $^1J_{\text{C-P}}=111$ Hz a 139 ppm. El carboni 2 apareix com a singlet a 153 ppm. La resta de senyals tenen, aproximadament els mateixos desplaçaments químics que als epòxids presentats anteriorment. (**Figura 62**).

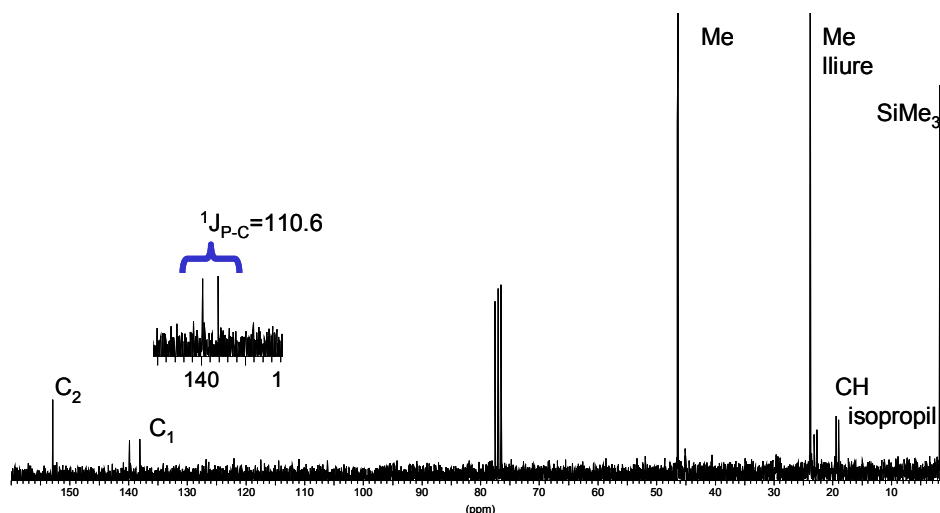


Figura 62. Espectre de ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) de l'olefina **53**.

Pel que fa a l'espectre de ^1H -RMN, el metil lliure apareix com a doble doblet degut a l'acoblament a quatre enllaços amb el fòsfor, amb $^4J_{\text{H-P}}=3$ Hz i degut a l'acoblament amb l'hidrogen olefínic a tres enllaços i amb $^3J_{\text{H-H}}=1$ Hz. L'hidrogen olefínic apareix a 6.9 ppm en forma de doble quadruplet, donat que s'acobla amb el fòsfor amb $^3J_{\text{H-P}}=33$ Hz donant el doblet però també amb el metil amb $^3J_{\text{H-H}}=7.2$ Hz donant el quadruplet. (**Figura 63**).

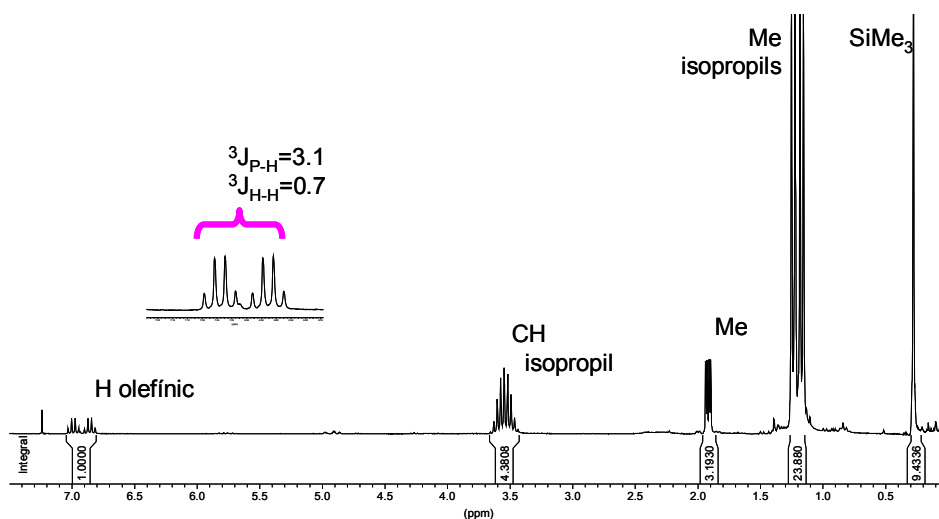
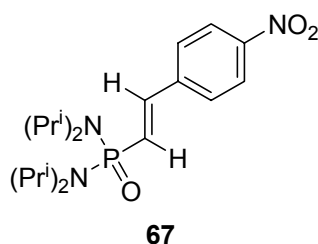


Figura 63. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) corresponent a l'olefina **53**.

2.4.6. Elucidació estructural de l'olefina **67**

En aquest apartat es descriuran els espectres de RMN corresponents a l'olefina **67**, com a exemple de la sèrie d'olefines sintetitzades en les reaccions d'addició del carbè **9** a aldehyds i posterior oxidació de l'àtom de fòsfor amb els agents oxidants **64** i **73** en aquest capítol de la present tesi doctoral.



L'espectre de ^{31}P -RMN presenta un sol senyal a 25 ppm. En aquesta zona de l'espectre acostumen a aparèixer els fòsfor oxidats amb oxigen. Com a tret diferencial respecte les olefines que contenen l'agrupació trimetilsilil a dos enllaços (olefines **53**, **55**, **57**, **59** i **61**) cal destacar que aquestes olefines, que tenen un hidrogen a dos enllaços respecte el fòsfor, presenten el senyal de fòsfor a camps més alts. (**Figura 64**)

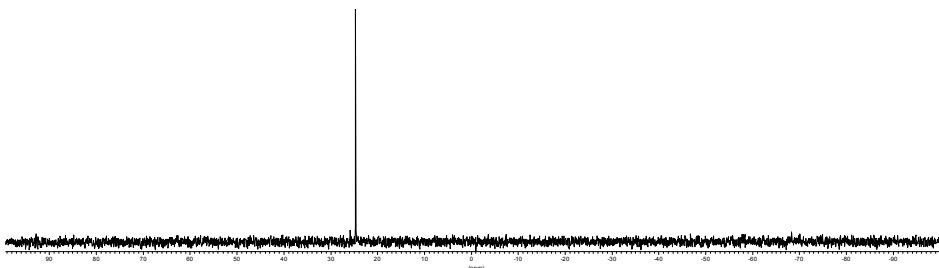


Figura 64. Espectre de ^{31}P -RMN de l'olefina **67** (101.2 MHz, metanol- d_3)

L'espectre de ^{13}C -RMN mostra com a trets més característics l'aparició d'un doblet a 130 ppm amb $^1J_{\text{C-P}}=144$ Hz corresponent al carboni 1. En aquest cas, el carboni 2 apareix també com a doblet a 143 ppm amb $^2J_{\text{C-P}}=6$ Hz. El carboni 4' de l'anell aromàtic, que és quaternari, com es pot comprovar a l'espectre de DEPT-135, també presenta acoblament amb el fòsfor, que en aquest cas és de 20 Hz. (**Figura 65**)

^1H - ^1H de 17 Hz. L'hidrogen 2 apareix a 7.4 ppm amb una constant d'acoblament ^1H - ^{31}P de 20 Hz i una constant d'acoblament amb l'hidrogen 1 de 17 Hz. (**Figura 66**)

L'assignació dels hidrogens olefinics s'ha basat en càlculs amb valors tabulats de l'efecte del fenil sobre ells. La isomeria *trans* del doble enllaç de l'olefina s'ha assignat pel valor de la constant d'acoblament ^1H - ^1H entre els hidrogens 1 i 2.

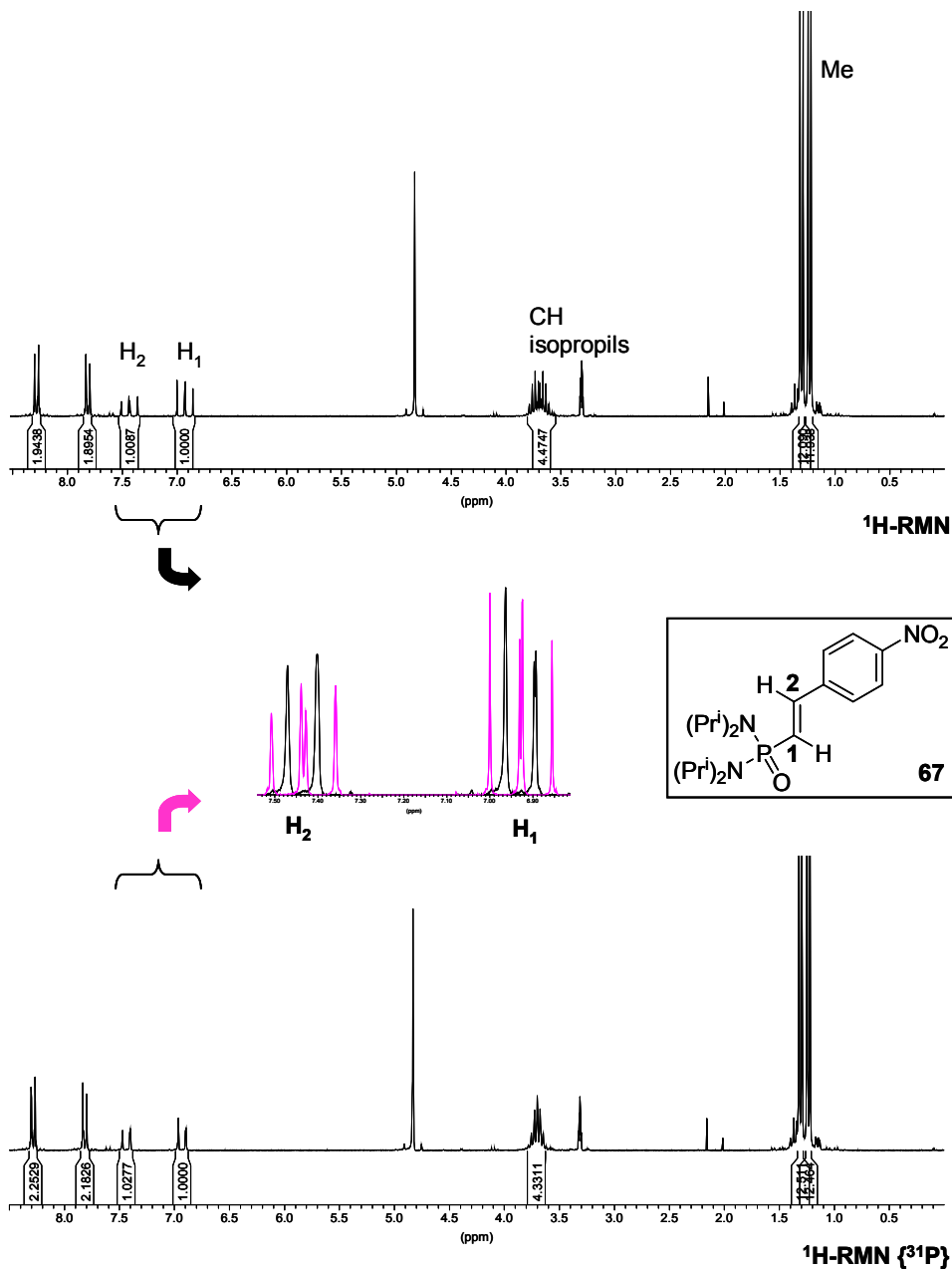


Figura 66. Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, metanol- d_4), espectre de ^1H -RMN { ^{31}P -RMN} (250 MHz, metanol- d_4) i superposició d'ambdós, de l'olefina **67**.

2.5. RESUM I CONCLUSIONS

En el present capítol d'aquesta tesi doctoral s'ha realitzat un estudi de les addicions del [bis(diisopropilamino)fosfino](trimetilsilil)carbè **9** a carbonils d'aldehid. A continuació es presenta un resum dels resultats més rellevants:

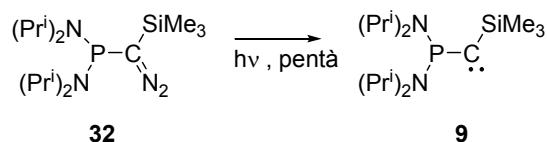
- El carbè **9** s'addicionà a aldehids aromàtics mitjançant una reacció de tipus [2+1], rendint epòxids altament substituïts amb bons rendiments i de manera totalment estereoselectiva. Únicament s'observen els isòmers *trans*. La reacció queda exclosa per d'aldehids aromàtics amb substituents fortament electrodonadors.
- Un estudi teòric de la reacció d'addició del carbè **9** a aldehids aromàtics diferentment substituïts ens ha permès justificar la reactivitat observada en base a efectes electrònics. També ha permès justificar l'estereoselectivitat del procés.
- De manera similar, el carbè **9** s'addicionà a aldehids heteroaromàtics mitjançant una reacció de tipus [2+1], obtenint-se epòxids altament substituïts amb rendiments elevats i de manera totalment estereoselectiva, donant isòmers *trans*.
- El carbè **9** s'addicionà a aldehids alifàtics per dues vies competitives. Mitjançant una addició de tipus [2+1] s'obtenen epòxids amb rendiments moderats amb configuració relativa *trans*. Mitjançant una addició de tipus [2+2] s'obtenen olefines amb rendiments baixos amb estereoquímica *E* exclusivament.
- El carbè **9** s'addicionà a aldehids alifàtics quirals de manera totalment diastereoselectiva. La reacció de tipus [2+1] proporcionà epòxids òpticament purs amb estereoquímica *trans* i la reacció de tipus [2+2] proporcionà olefines amb estereoquímica *E*.
- Els intents d'oxidació de les epoxifosfines amb bis(trimetilsilil)peròxid, **64**, o amb difenilselenòxid, **73**, no varen proporcionar les epoxifosfondiamides esperades. En els seu lloc es varen obtenir fosfondiamides olefíniques, que ha estat aïllades i caracteritzades totalment, i que procedeixen de la reorganització *in situ* dels epoxiderivats inicialment formats. Únicament en el cas d'utilitzar 2-piridincarboxaldehyd s'aconsegueix aïllar l'epòxid esperat.

- El comportament del carbè **9** enfront d'acetiltrimetilsilà és totalment diferent a l'observat enfront d'aldehids. En aquest cas, el carbè actua com a base, captant un protó del reactiu. A continuació hi ha una reacció entre el carbè protonat i l'acetiltrimetilsilà desprotonat que evoluciona fins a formar-se la fosfonodiamida **75**.

2.6. PROCEDIMENTS EXPERIMENTALS

2.6.1. SÍNTESI DEL CARBÈ **9**

2.6.1.1. Fotòlisi del producte **32**. Síntesi del [bis(diisopropilamino)fosfino]- (trimetilsilil)carbè, **9**.



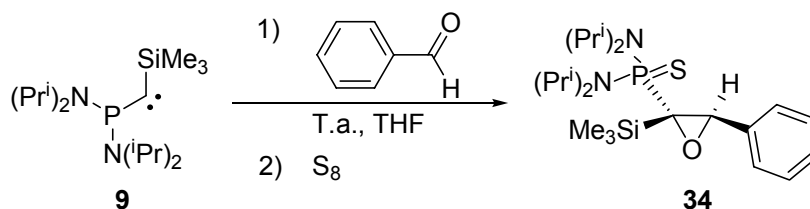
Per a tenir una correcta atmosfera inert es treballa amb material Schlenk i línia de buit i corrent de N₂ durant tot el procés, tal com s'ha explicat en reaccions anteriors.

En un tub Schlenk connectat a una línia de buit i d'un corrent de nitrogen o argó es dissol 1 g (3.0 mmol) de diazocompost **32**, en 5 ml de pentà, THF o toluè anhidres i acabats de destil·lar.

Se submergeix el tub en un bany d'etanol refredat a -65 °C i s'irradia amb una làmpada de Hg de 125 W de mitja pressió durant 10-12 hores. La reacció es pot seguir mitjançant espectres de ³¹P-RMN ja que el producte de partida apareix a δ = 56 ppm mentre que el producte final ho fa a δ = -46 ppm.

2.6.2. REACCIONS D'ADDICIÓ DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS AROMÀTICS.

2.6.2.1. Síntesi de la (2*RS*/3*RS*)-3-fenil-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiàmid, 34.



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.35 g (1.0 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.10 ml (1.0 mmol) de benzaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 455 mg (0.8 mmol, 80 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **34**.

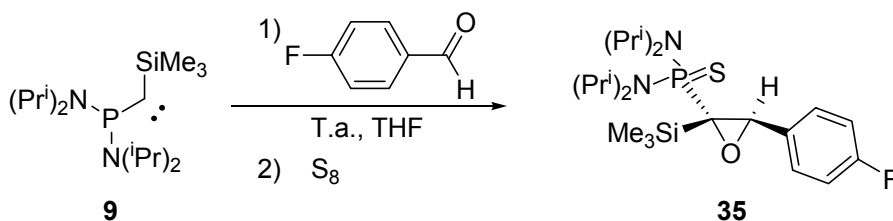
Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **34**:

- **Punt de fusió:** 142-144 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 84.9
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.01 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.49 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.80-4.22 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.46 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.27-7.29 (m, 5 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$)
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.0-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 60.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.6\text{ Hz}$, C_2), 62.2 (C_3), 127.2, 127.9 i 135.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$)

• Anàlisi elemental:

Teòric:	%C: 60.75	%H: 9.53	%N: 6.16
Experimental:	%C: 60.75	%H: 9.86	%N: 6.24

2.6.2.2. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(4'-fluorofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida **35**.



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.18 g (0.5 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.044 ml (0.5 mmol) de *p*-fluorobenzaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

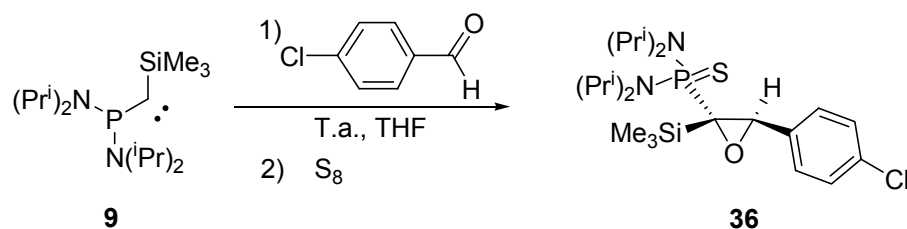
Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 220 mg (0.5 mmol, 87 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb una barreja d'èter i MeOH, i que correspon a l'epòxid **35**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **35**:

- **Punt de fusió:** 189-190 $^{\circ}\text{C}$ (de èter/metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 84.1
- **^{19}F -RMN** (235.2 MHz, CDCl_3): -114.31
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.06 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.41-1.52 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.95- 4.24 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.46 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.06 (dd, $^3J_{\text{H-F}} = ^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_3 '), 7.33 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{F-H}} = 5.4\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_2)
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.9-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.6\text{ Hz}$, C_2), 61.7 (C_3), 114.9 (d, $^2J_{\text{F-C}} = 21.5\text{ Hz}$, C_3); 128.8 (d, $^3J_{\text{F-C}} = 7.6\text{ Hz}$, C_2); 131.7 (C_1); 166.5 (d, $^1J_{\text{F-C}} = 245.1\text{ Hz}$, C_4)

- **Anàlisi elemental:**

Teòric:	%C: 58.44	%H: 8.96	%N: 5.93	%S: 6.78
Experimental:	%C: 58.05	%H: 9.21	%N: 5.90	%S: 7.12

2.6.2.3. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(4'-clorofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfodiàmid, 36.


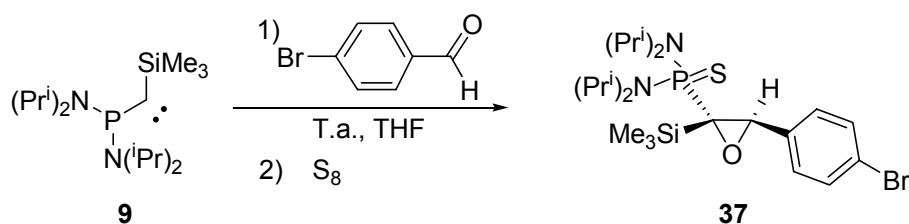
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.23 g (0.7 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 93 mg (0.7 mmol) de *p*-clorobenzaldehid prèviament mantinguts una estona al buit i seguidament dissolts en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 250 mg (0.51 mmol, 78 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **36**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 36:

- **Punt de fusió:** 115-116 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 84.3
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.02 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.35-1.47 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.90-4.20 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.40 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.30 (m, 4 H, 2 H_2 i 2 H_3)
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.0-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 68.7\text{ Hz}$, C_2), 61.7 (C_3), 128.2 i 128.6 (2 C_2 i 2 C_3), 133.8 i 134.5 (2 C_1 i 2 C_4)
- **EM** (m/e): 511.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$)

2.6.2.4. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(4'-bromofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, 37.

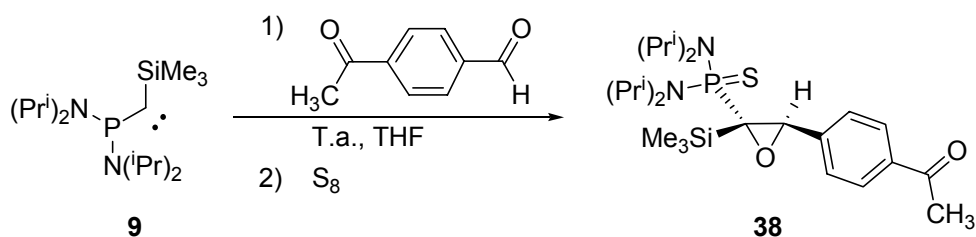


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.19 g (0.5 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 100 mg (0.5 mmol) de *p*-bromobenzaldehid prèviament mantinguts una estona al buit i seguidament dissolts en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 200 mg (0.4 mmol, 70 % rdt.) d'un oli groc que correspon a l'epòxid **37**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 37:

- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 83.9
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.04 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-1.64 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.10-4.35 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.54 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.6$ Hz, 1 H, H_3), 7.47-7.63 (m, 4 H, 2 H_2 i 2 H_3).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 0.44 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.5-25.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 48.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.1$ Hz, C_2), 61.6 (C_3), 127.9 i 131.3 (2 C_2 i 2 C_3), 133.4 i 135.4 (2 C_1 i 2 C_4).
- **EM** (m/e): 535.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 511.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

2.6.2.5. Síntesi de la (2*RS*,3*R*,*S*)-3-(4'-acetilfenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfodiàmid, 38.


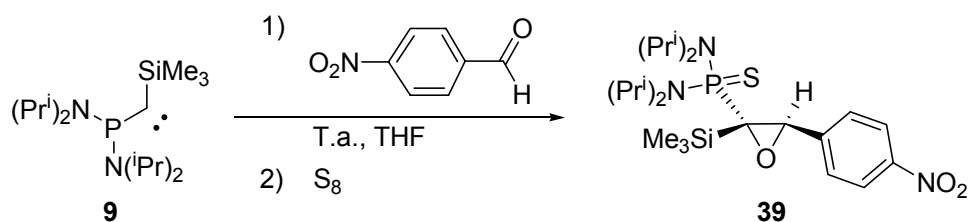
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.19 g (0.6 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 81 mg (0.6 mmol) de *p*-acetilbenzaldehyd prèviament mantinguts al buit durant uns minuts i dissolt en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 190 mg (0.4 mmol, 69 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **38**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 38:

- **Punt de fusió:** 146-147 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **IR** (sòlid): 1682.9 (C=O).
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 84.0
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.01 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.48 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 2.60 (s, 3 H, CH_3CO -), 3.91-4.19 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.47 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.47 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2\text{ Hz}$, 2 H, 2H_2); 7.92 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2\text{ Hz}$, 2 H, 2H_3).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.0-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 26.6 (CH_3CO -), 47.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 68.7\text{ Hz}$, C_2), 62.0 (C_3), 127.5 i 128.0 (C_2 i C_3), 136.7 (C_1), 141.5 (C_4), 197.6 (CH_3CO -).
- **EM** (m/e): 497.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 519.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.6.2.6. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(4'-nitrofenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N,N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **39.**

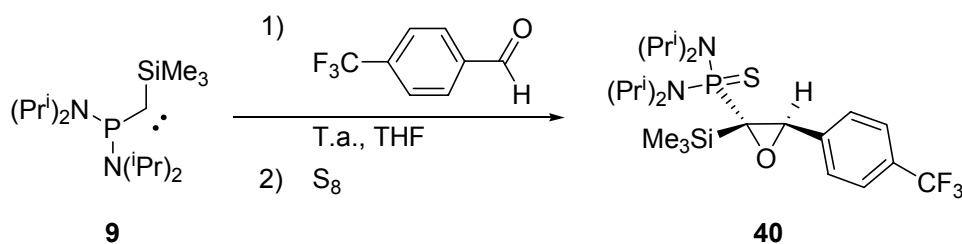


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.23 g (0.7 mmol) de **32** en 3 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 101 mg (0.7 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd prèviament mantinguts al buit durant uns minuts i dissolts en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 240 mg (0.5 mmol, 72 % rdt.) d'un sòlid groc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **39**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **39:**

- **Punt de fusió:** 146-148 °C (de metanol)
- **³¹P-RMN** (101.2 MHz, CDCl₃): 83.2
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 0.02 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.37-1.48 (m, 24 H, (CH₃)₂CHN-), 3.90-4.20 (m, 4 H, (CH₃)₂CHN-), 4.49 (d, ³J_{P-H} = 8.9 Hz, 1 H, H₃), 7.55 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2 H, 2 H₂); 8.19 (d, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, 2 H, 2 H₃).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 1.7 (Si(CH₃)₃), 24.0-25.1 ((CH₃)₂CHN -), 47.9 (d, ²J_{C-P} = 4.3 Hz, (CH₃)₂CHN), 49.3 (d, ²J_{C-P} = 4.3 Hz, (CH₃)₂CHN), 61.6 (C₃), 62.0 (d, ¹J_{C-P} = 68.7 Hz, C₂), 123.2 (C_{3'}), 128.1 (C_{2'}), 143.7 (C_{1'}), 147.6 (C_{4'}).
- **EM** (m/e): 522.1 (M+Na⁺)

2.6.2.7. Síntesi de la (2*RS*,3*R*,*S*)-3-4'-(trifluorometil)fenil-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, 40.


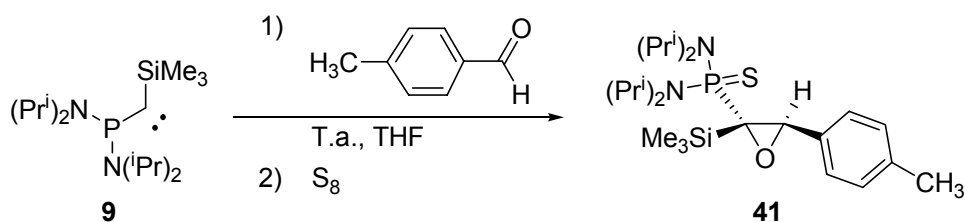
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.24 g (0.7 mmol) de **32** en 3 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.093 ml (0.7 mmol) de *p*-trifluorometilbenzaldehyd prèviament assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 250 mg (0.5 mmol, 70 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **40**.

Dades físiques i espectroscòpiques de l'epòxid 40:

- **Punt de fusió:** 95-96 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 83.9
- **^{19}F -RMN** (235.2 MHz, CDCl_3): -62.9
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.01 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.36-1.48 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.91-4.18 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.47 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.6\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.49 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_2); 7.59 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_3).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.7-24.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.6\text{ Hz}$, C_2), 61.5 (C_3), 124.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8\text{ Hz}$, C_3), 127.3 (C_2), 128.7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 268.2\text{ Hz}$, CF_3), 130.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 32.4\text{ Hz}$, C_4), 139.9 (C_1).
- **EM** (m/e): 545.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$)

2.6.2.8. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(4'-metilfenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, 41.

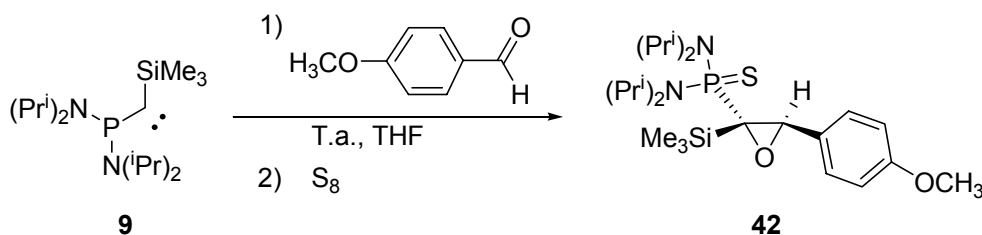


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.20 g (0.58 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.070 ml (0.6 mmol) de *p*-metilbenzaldehyd prèviament assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 195 mg (0.4 mmol, 71 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **41**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 41:

- **Punt de fusió:** 118-120 °C (de metanol)
- **³¹P-RMN** (101.2 MHz, CDCl₃): 84.8
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 0.02 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.36-1.48 (m, 24 H, (CH₃)₂CHN-), 2.33 (s, 3 H, CH₃-Ph), 3.92-4.21 (m, 4 H, (CH₃)₂CHN-), 4.42 (d, ³J_{P-H}= 8.9 Hz, 1 H, H₃), 7.12 (d, ³J_{H-H}= 8.0 Hz, 2 H, 2 H₃); 8.19 (d, ³J_{H-H}= 8.0 Hz, 2 H, 2 H₂).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 1.6 (Si(CH₃)₃), 24.0-25.2 ((CH₃)₂CHN -), 47.8 (d, ²J_{C-P}= 4.7 Hz, (CH₃)₂CHN), 49.1 (d, ²J_{C-P}= 4.7 Hz, (CH₃)₂CHN), 60.9 (d, ¹J_{C-P}=69.6 Hz, C₂), 62.2 (C₃), 127.08 (C_{2'}), 128.57 (C_{3'}), 132.83 (C_{1'}), 137.65 (C_{4'}).
- **EM** (m/e): 469.2 (M+H⁺); 491.2 (M+Na⁺).

2.6.2.9. Síntesi de la (2*RS*/3*RS*)-3-(4'-metoxifenil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropil tiofosfondiamida, 42.


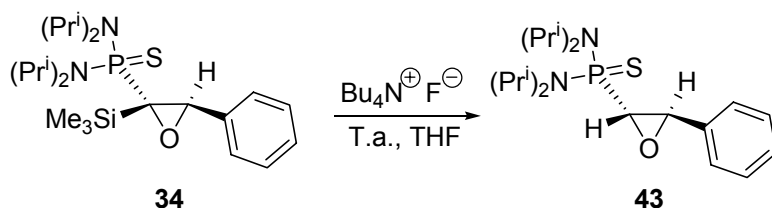
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissol 0.20 g (0.6 mmol) de **32** en 3 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.071 ml (0.6 mmol) de *p*-anisaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 184 mg (0.4 mmol, 65 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH, i que correspon a l'epòxid **42**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 42:

- **Punt de fusió:** 124-126 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 84.7
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.05 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.38-1.51 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.98-4.22 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.43 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 6.87 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_3), 7.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, 2 H_2)
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.9-25.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.3\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 48.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.3\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 60.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.6\text{ Hz}$, C_2), 61.8 (C_3), 113.2 (C_1), 127.65 (C_2), 128.14 (C_3), 159.29 (C_4)
- **EM** (m/e): 484.2 (M^+); 507.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.6.2.10. Síntesi de (2RS/3RS)-3-fenil-2-oxiranil-N,N,N',N'-tetraisopropil-tiofosfondiamida, 43.



En un baló de 10 ml es dissolen 40 mg (0.09 mmol) de l'epòxid 34 en 2 ml de THF. Seguidament s'hi addicionen 90 mg (0.34 mmol) de TBAF.H₂O. La solució esdevé blavosa immediatament i a mesura que avança el temps es torna taronjosa i finalment groga. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 4 hores.

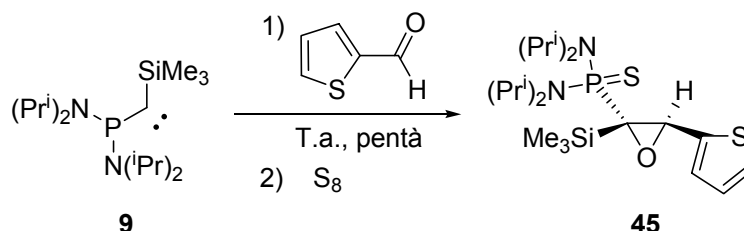
Seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru es dissol en uns 15 ml d'èter i es fan rentats (5 x 15 ml) amb aigua per eliminar les sals presents al cru. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Per purificar-lo totalment es cromatografia en una columna amb gel de sílice neutra utilitzant AcOEt com a eluent. Així s'obtenen 27 mg (0.07 mmol, 78% de rdt.) d'un sòlid blanc identificat com l'epòxid 43.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 43:

- **Punt de fusió:** 109 °C (de AcOEt)
- **³¹P-RMN** (101.2 MHz, CDCl₃): 69.4
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 1.13 (s, 3H, (CH₃)₂CHN-), 1.16 (s, 3H, (CH₃)₂CHN-), 1.24, 1.35, 1.37, 1.38, 1.40 i 1.43 (6 s, 18 H, (CH₃)₂CHN-), 3.15 (dd, ²J_{P-H} = 27.2 Hz, ³J_{H-H} = 2.3 Hz, 1 H, H₂), 4.48 (dd, ³J_{P-H} = 4.7 Hz, ³J_{H-H} = 2.3 Hz, 1 H, H₃), 7.31 (m, 5 H, H_{arom.}).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 22.7-23.9 ((CH₃)₂CHN-), 46.3 (d, ²J_{C-P} = 4.8 Hz, (CH₃)₂CHN), 46.5 (d, ²J_{C-P} = 4.8 Hz, (CH₃)₂CHN), 60.2 (d, ¹J_{C-P} = 158.3 Hz, C₂), 61.5 (C₃), 125.8, 128.5, 128.6 (CH_{arom.}), 136.0 (C_{quat.})
- **EM** (m/e): 405.1 (M+Na⁺).

2.6.3. REACCIONS D'ADDICIÓ DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS HETEROAROMÀTICS.

2.6.3.1. Síntesi de la (2*RS*/3*RS*)-3-(2-tienil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **45**.



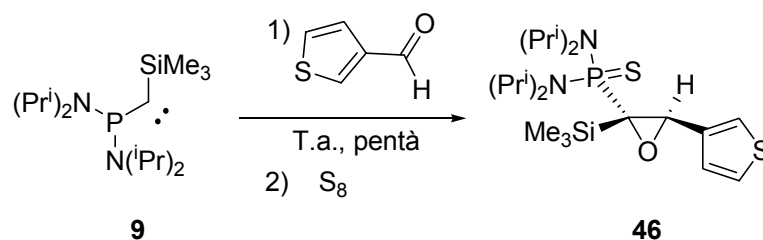
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.07 g (0.2 mmol) de **32** en 1 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.020 ml (0.2 mmol) de 2-tiofencarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 88 mg (0.2 mmol, 92 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **45**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **45**:

- **Punt de fusió:** 134-136 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 86.5
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.13 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.38-1.49 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.94-4.15 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.66 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 7.7\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.04-7.46 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.46 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

-
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 1.8 (Si(CH₃)₃), 24.3-25.5 ((CH₃)₂CHN -), 48.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, (CH₃)₂CHN), 49.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz, (CH₃)₂CHN), 60.6 (C₃), 63.2 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 68.7$ Hz, C₂), 126.4, 126.9 i 127.8 (C_{3'}, C_{4'} i C_{5'}), 139.8 (C_{2'}).
 - **EM** (m/e): 461.1 (M+H⁺).

2.6.3.2. Síntesi de la (2RS,3RS)-3-(3-tienil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-N,N,N',N'-tetraisopropiltiofosfondiamida, 46.


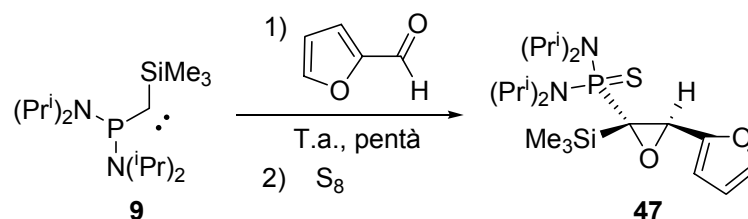
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.22 g (0.7 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.057 ml (0.7 mmol) de 3-tiofencarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 230 mg (0.5 mmol, 77 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **46**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 46:

- **Punt de fusió:** 115-117 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 82.2
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.07 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.39-1.50 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.97-4.49 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.50 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.1\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.11 (d, $^3J_{4',5'} = 5.0\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{4'}$), 7.31 (m, 1 H, $\text{H}_{2'}$), 7.51 (dd, $^3J_{4',5'} = 5.0\text{ Hz}$, $^4J_{2',5'} = 3.0\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{5'}$).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 1.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.4-25.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 60.9 (C_3), 61.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 70.6\text{ Hz}$, C_2), 123.4, 127.1 i 128.0 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$ i $\text{C}_{5'}$), 138.0 ($\text{C}_{3'}$).
- **EM** (m/e): 461.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2.6.3.3. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(2-furil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **47**.



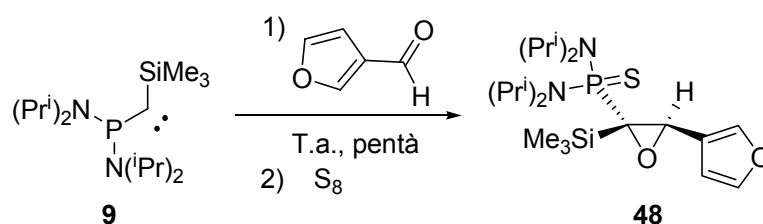
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.25 g (0.7 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.060 ml (0.7 mmol) de 2-furancarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 212 mg (0.5 mmol, 67 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **47**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **47**:

- **Punt de fusió:** 107-108 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona-*d*₆): 82.7
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona-*d*₆): 0.12 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.37-1.49 (m, 24 H, (CH₃)₂CHN-), 3.93-4.16 (m, 4 H, (CH₃)₂CHN-), 4.42 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 7.5\text{ Hz}$, 1 H, H₃), 6.38 (m, 2 H, H_{arom.}), 6.47 (m, 1 H, H_{arom.}), 7.61 (m, 1 H, H₅).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona-*d*₆): 0.8 (Si(CH₃)₃), 23.8-25.0 ((CH₃)₂CHN -), 48.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.5\text{ Hz}$, (CH₃)₂CHN), 49.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.0\text{ Hz}$, (CH₃)₂CHN), 57.8 (C₃), 62.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 69.6\text{ Hz}$, C₂), 109.9 i 111.6 (C_{3'} i C_{4'}), 143.7 (C_{5'}), 150.4 (C_{2'}).
- **EM** (m/e): 445.2 (M+H⁺).

2.6.3.4. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(3-furil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, 48.



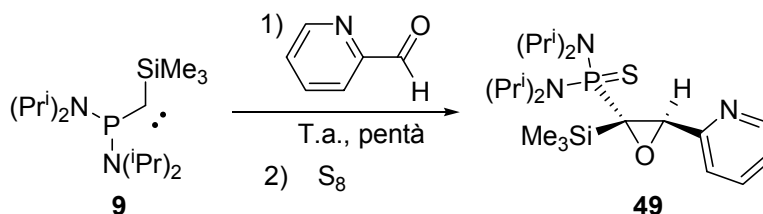
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.25 g (0.7 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.062 ml (0.7 mmol) de 3-furancarboxaldehyd prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 291 mg (0.7 mmol, 91 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **48**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 48:

- **Punt de fusió:** 145-147 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 82.0
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.13 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.38-1.49 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.95-4.14 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.35 (dd, $^3J_{\text{P-H}}=8.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}}=1.1\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 6.49 (dd, $J_{\text{H-H}}=1.8\text{ Hz}$, $J'_{\text{H-H}}=0.8\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.48 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.58 (dd, $J_{\text{H-H}}=J'_{\text{H-H}}=1.8\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 1.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.4-25.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.4 (d, $^2J_{\text{C-P}}=5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.8 (d, $^2J_{\text{C-P}}=5.2\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 57.8 (C_3), 61.5 (d, $^1J_{\text{C-P}}=71.0\text{ Hz}$, C_2), 111.2 (C_4), 122.0 (C_3), 141.5 i 144.3 (C_2 i C_5).
- **EM** (m/e): 445.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2.6.3.5. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(2-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **49**.

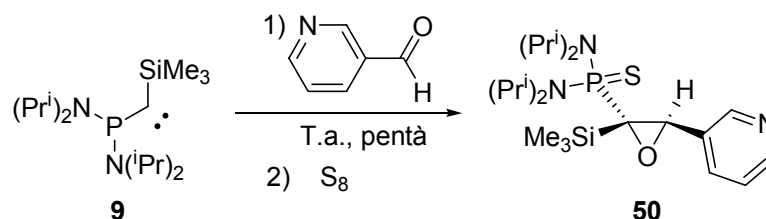


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.09 g (0.3 mmol) de **32** en 1 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.026 ml (0.3 mmol) de 2-piridincarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografiem els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 94 mg (0.2 mmol, 77 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **49**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **49**:

- **Punt de fusió:** 137-139 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 82.1
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.06 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.40-1.51 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.97-4.19 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.53 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 9.0$ Hz, 1 H, H_3), 7.37 (m, 2 H, H_3 i H_5), 8.60 (m, 2 H, H_4 i H_6).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 1.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.1-25.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 70.1$ Hz, C_2), 63.5 (C_3), 122.0 i 123.7 (C_3 i C_5), 136.7 (C_4), 149.9 (C_6), 156.8 (C_2).
- **EM** (m/e): 456.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

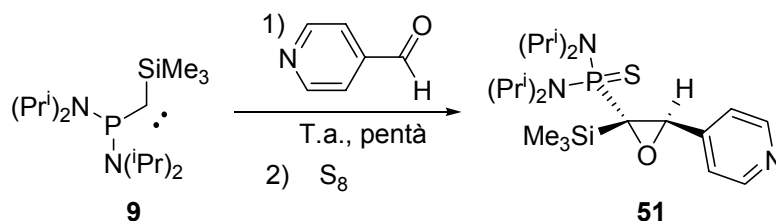
2.6.3.6. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(3-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, 50.


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.08 g (0.2 mmol) de **32** en 1 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.023 ml (0.2 mmol) de 3-piridincarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 62 mg (0.1 mmol, 56 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **50**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 50:

- **Punt de fusió:** 121-123 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 82.6
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.03 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.41-1.51 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.98-4.22 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.58 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.6$ Hz, 1 H, H_3), 7.40 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.5$ Hz, 1 H, H_5), 7.74 (m, 1 H, H_4), 8.57 (m, 2 H, H_2 i H_6).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 2.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.4-25.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 49.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 61.4 (C_3), 62.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 70.6$ Hz, C_2), 123.8 (C_5), 132.5 (C_3), 135.4 (C_4), 149.3 i 150.2 (C_2 i C_6).
- **EM** (m/e): 456.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

2.6.3.7. Síntesi de la (2*RS*/3*RS*)-3-(4-piridil)-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **51.**


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.08 g (0.2 mmol) de **32** en 1 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.023 ml (0.2 mmol) de 3-piridincarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

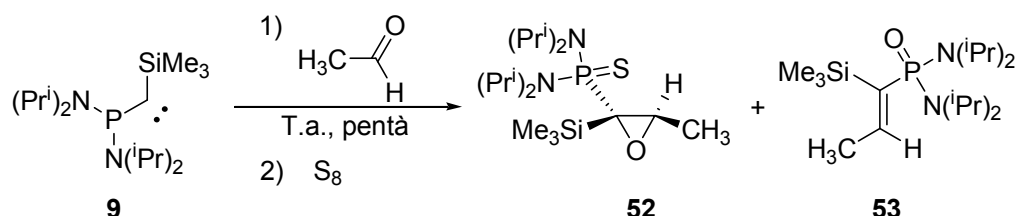
Es cromatografien els productes obtinguts en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 71 mg (0.2 mmol, 66 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **51**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **51:**

- **Punt de fusió:** 164-165 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 27.18
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 0.05 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.42-1.50 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.99-4.19 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.52 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 8.9$ Hz, 1 H, H_3), 7.37 (m, 2 H, H_3' i H_5'), 8.60 (m, 2 H, H_2' i H_6').
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 2.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 24.3-25.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 50.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 62.1 (C_3), 62.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 69.6$ Hz, C_3), 123.0 (C_3 i C_5), 145.6 (C_4), 150.4 (C_2 i C_6).
- **EM** (m/e): 456.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2.6.4. REACCIONS D'ADDICIÓ DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS ALIFÀTICS

2.6.4.1. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-metil-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida **52** i de la (*E*)-1-trimetilsilil-1-propenil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida **53**.



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissol 1.0 g (2.9 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.168 ml (3.0 mmol) d'acetaldehid prèviament assecat i destil·lat sota atmosfera de N_2 , a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 9:1. Finalment s'obtenen 341 mg (0.9 mmol, 30 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **54**, i 70 mg (0.2 mmol, 7 % rdt.) d'un oli groc que s'identifica com a l'olefina **55**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **52:**

- **Punt de fusió:** 128-130 $^{\circ}\text{C}$ (de metanol)
- ^{31}P -RMN (101.2 MHz, CDCl_3): 84.8
- ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 0.35 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.27-1.47 (m, 27 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ - i CH_3 -), 3.38 (dq, $^3J_{\text{H-P}} = 8.8\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 3.93 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -).
- ^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3): 1.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.3 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 1.9\text{ Hz}$, CH_3 -), 23.9-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 47.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 49.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 57.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 73.4\text{ Hz}$, C_2) 58.1 (C_3).

- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{18}H_{41}N_2OSiPS$: 392.2446 Experimental: 392.2441

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 53:

- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, $CDCl_3$): 36.2

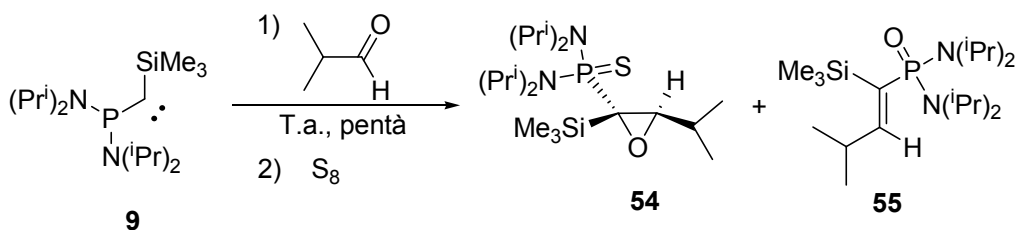
- **1H -RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): 0.28 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 1.16-1.25 (m, 24 H, $(CH_3)_2CHN-$), 1.92 (dd, $^4J_{H-P} = 3.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 0.7$ Hz, 3 H, CH_3-), 3.55 (m, 4 H, $(CH_3)_2CHN-$), 6.92 (dq, $^3J_{H-P} = 32.6$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, 1 H, H_2).

- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, $CDCl_3$): 1.8 ($Si(CH_3)_3$), 18.9-23.1 ($(CH_3)_2CHN-$), 23.8 (CH_3-), 46.4 ($(CH_3)_2CHN-$), 139.0 (d, $^2J_{C-P} = 110.6$ Hz, C_1), 152.9 (C_2).

- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{18}H_{41}N_2OSiP$: 360.272 Experimental: 360.2680

2.6.4.2. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-isopropil-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida **54 i de la (*E*)-3-metil-1-trimetilsilil-1-butenil *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida **55**.**



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.84 g (2.4 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.220 ml (2.4 mmol) d'isobutiraldehid prèviament assecat i destil·lat sota atmosfera de nitrogen, a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 9:1. Finalment s'obtenen 411 mg (1.0 mmol, 40 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb MeOH i que correspon a l'epòxid **52**, i 104 mg (0.3 mmol, 11 % rdt.) d'un oli groc que s'identifica com a l'olefina **53**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **54:**

- **Punt de fusió:** 94-97 $^\circ\text{C}$ (de metanol)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 86.2
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.32 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.07 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.29-1.42 (m, 24 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 2.97 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = 9.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 3.85-3.97 (m, 5 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$ i $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$), 20.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$), 23.0-28.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 46.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 5.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$), 47.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 49.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 58.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 71.5\text{ Hz}$, C_2), 67.8 (C_3).

- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{20}H_{46}N_2OSiP$: 421.2838 Experimental: 421.2829

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 55:

- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, $CDCl_3$): 37.7

- **1H -RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): 0.27 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 0.96 (s, 3 H, $(CH_3)_2CH$), 1.20-1.26 (m, 24 H, $(CH_3)_2CHN-$), 2.76 (m, 1 H, $(CH_3)_2CH-$), 3.57 (sept, $^2J_{H-P} = 6.9$ Hz, 4 H, $(CH_3)_2CHN-$), 6.61 (dd, $^3J_{H-P} = 32.8$ Hz, $^3J_{H-H} = 10.6$ Hz, 1 H, H_2).

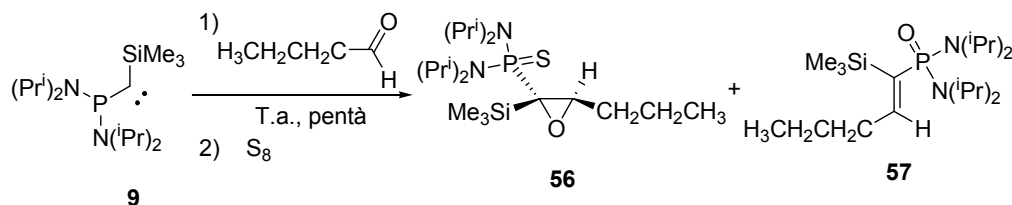
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, $CDCl_3$): 2.1 ($Si(CH_3)_3$), 21.9-24.1($(CH_3)_2CHN-$ i $(CH_3)_2CH-$), 31.9 ($(CH_3)_2CH-$), 46.5 ($(CH_3)_2CHN-$), 134.3 (d, $^2J_{C-P} = 109.7$ Hz, C_1), 164.2 (C_2).

- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{20}H_{45}N_2OSiP$: 338.3039 Experimental: 338.3004

Calculat per $[M^+ - CH_3]$ $C_{19}H_{42}N_2OSiP$: 373.2804 Experimental: 373.2828

2.6.4.3. Síntesi de la (2*RS*/3*RS*)-3-propil-2-trimetilsilil-2-oxiranil-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida **56 i de la (*E*)-1-trimetilsilil-1-pentenil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida **57**.**



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.44 g (1.3 mmol) de **32** en 1.5 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a -65°C . Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 0.114 ml (1.3 mmol) de butiraldehid prèviament assecat i destil·lat sota atmosfera de N_2 , a temperatura ambient. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental, sota un corrent de nitrogen. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografien els productes obtinguts en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 9:1. Finalment s'obtenen 204 mg (0.5 mmol, 39 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà i que correspon a l'epòxid **56**, i 30 mg (0.1 mmol, 6 % rdt.) d'un oli groc que s'identifica com a l'olefina **57**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **56:**

- **Punt de fusió:** 113-114 $^\circ\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, CDCl_3): 85.4
- **^1H -RMN** (250 MHz, CDCl_3): 0.33 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (t ample, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.01-1.43 (m, 28 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}-$ i $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.26 (dt, $^3J_{\text{H-P}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3.9$ Hz, 1 H, H_3), 3.82-4.06 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}-$).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 20.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 23.9-25.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}-$), 32.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 47.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}-$), 49.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}-$), 57.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 73.9$ Hz, C_2) 62.2 (C_3).

- **EM d'alta resolució** (IE, eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{20}H_{45}N_2OSiPS$: 420.2759 Experimental: 420.2755

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 57:

- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, $CDCl_3$): 37.1

- **1H -RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): 0.27 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 0.93 (m, 3 H, $CH_3CH_2CH_2^-$), 1.18-1.28 (m, 24 H, $(CH_3)_2CHN^-$), 1.45 (m, 2 H, $CH_3CH_2CH_2^-$), 2.26 (m, 2 H, $CH_3CH_2CH_2^-$), 3.39-3.65 (m, 4 H, $(CH_3)_2CHN^-$), 6.84 (dt, $^3J_{H-P} = 33.1$ Hz, $^3J_{H-H} = 7.4$ Hz, 1 H, H_2).

- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, $CDCl_3$): 1.9 ($Si(CH_3)_3$), 14.0 ($CH_3CH_2CH_2^-$), 23.1-24.0 ($(CH_3)_2CHN^-$ i $CH_3CH_2CH_2^-$), 29.7 ($CH_3CH_2CH_2^-$), 46.0 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, $(CH_3)_2CHN^-$), 46.5 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, $(CH_3)_2CHN^-$), 137.5 (d, $^2J_{C-P} = 110.4$ Hz, C_1), 158.3 (C_2).

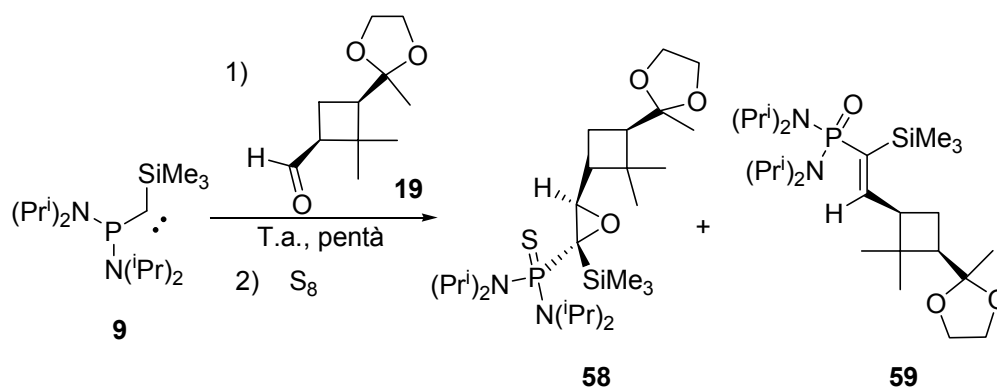
- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):

Calculat per $[M^+]$ $C_{20}H_{45}N_2OSiP$: 388.3039 Experimental: 388.3018

Calculat per $[M^+ - CH_3]$ $C_{19}H_{42}N_2OSiP$: 373.2804 Experimental: 373.2838

2.6.5. REACCIONS D'ADDICIÓ DEL CARBÈ 9 A ALDEHIDS QUIRALS

2.6.5.1. Síntesi de la (2*S*,3*S*)-3-[(1'*R*,3'*R*)-2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-trimetilsililoxiran-2-il-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **58** i de la *E*-2-[(1'*R*,3'*R*)-2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-trimetilsilil-1-etenil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida, **59**.



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 1.0 g (3.0 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred s'afegeixen 560 mg (2.8 mmol) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehid, **19** dissolts en 5 ml de pentà anhidre acabat de destil·lar. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant aproximadament deu minuts. Seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant mitja hora.

Passat aquest temps s'evapora el dissolvent al rotavapor i es cromatografia el producte en columna de gel de sílice neutra i utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 560 mg (1.1 mmol, 39% rdt.) d'un sòlid que es recristal·litza amb MeOH i que s'identifica com l'epòxid **58** i 75 mg (0.2 mmol, 5% rdt.) d'un oli groguenc que correspon a l'olefina **59**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid 58:

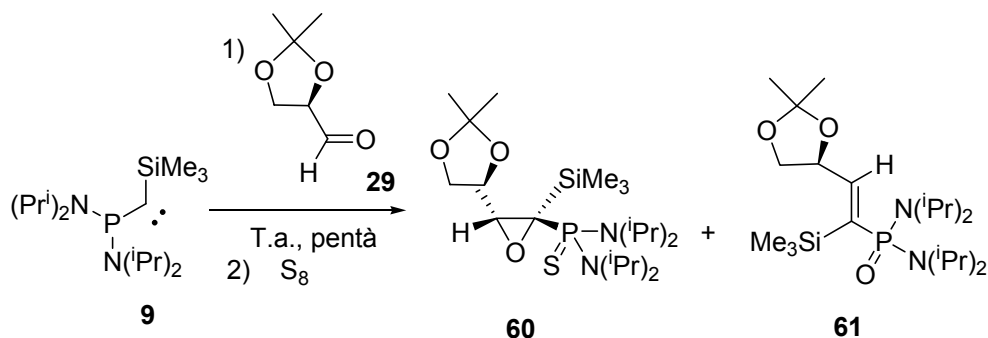
- **Punt de fusió:** 123-126 °C (de metanol)
- $[\alpha]_{\text{D}} = +28.26$ ($c = 0.46$ en CH_2Cl_2)
- ^{31}P -RMN (101.2 MHz, CDCl_3): 86.6

- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 0.32 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (s, 3H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.22 (s, 3H, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.26 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 1.30-1.40 (m, 24H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 1.75-1.98 (m, 3H, H_3 , $\text{H}_{4\text{a}}$, $\text{H}_{4\text{b}}$), 2.18-2.25 (m, 1H, H_1), 3.16 (dd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = ^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_1} = 9.2$ Hz, 1H, H_3), 3.79-4.11 (m, 8H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ i $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, CDCl_3): 1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 17.8 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 21.2 (C_4'), 23.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 24.8 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 31.8 ($\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 41.1 i 41.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ i C_1'), 49.8 (C_3'), 56.3 (d, $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 70.6$ Hz, C_2), 61.9 (C_3), 63.5 i 65.4 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 109.6 (C_{cetal}).
- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):
 Calculat per $[\text{M}^+]$ $\text{C}_{27}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiPS}$: 546.3440 Experimental: 546.3444

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 59:

- $[\alpha]_D = + 8.6$ ($c = 1.00$ en CH_2Cl_2)
- **$^{31}\text{P-RMN}$** (101.2 MHz, CDCl_3): 37.4
- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, CDCl_3): 0.29 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 i 1.12 (2s, 6 H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$ i $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.20-1.28 (9 s, 27 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$ i $\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 1.70-2.01 (m, 2 H, 2 H_4), 2.19 (dd, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 11.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1 H, H_3), 2.85 (m, 1 H, H_1), 3.57 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 3.89 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 6.81 (dd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 32.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 11.1$ Hz, 1 H, H_2).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, CDCl_3): 2.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.8 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 23.4-24.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 24.1 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 29.4 (C_4'), 31.3 ($\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 43.5 (C_2'), 44.5 (d, $^3\text{J}_{\text{P-C}} = 23.8$ Hz, C_1'), 46.2 (d, $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 4.4$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 46.4 (d, $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 4.4$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 49.6 (C_3'), 63.4 i 65.1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 109.5 (C_{cetal}), 139.1 (d, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 108.7$ Hz, C_1), 157.2 (C_2).
- **EM d'alta resolució** (IE, 70 eV):
 Calculat per $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{27}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiP}$: 514.3720 Experimental: 514.3730

2.6.5.2. Síntesi de la 3-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-2-trimetilsiloxiran-2-il-*N,N,N',N'*-tetraisopropiltiofosfondiamida, **60 i de la (*E*)-2-[(4'*R*)-2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]-1-trimetilsilil-1-etenil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida, **61**.**



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 462 mg (1.3 mmol) de **32** en 3 ml de pentà. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen 178 mg (1.34 mmol) de **29** dissolts en 1 ml de pentà anhidre acabat de destil·lar. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant aproximadament deu minuts. Seguidament s'afegeix un excés de sofre elemental i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant mitja hora.

Passat aquest temps s'evapora el dissolvent al rotavapor i es cromatografia el producte en una columna de gel de sílice neutra i utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/èter 9:1. Finalment s'obtenen 187 mg (0.4 mmol, 29% rdt.) d'un sòlid que, després de nombrosos esforços, precipita en una mescla d'èter/pentà i que s'identifica com l'epòxid **60** i 30 mg (0.1 mmol, 5% rdt.) d'un oli groguenc que correspon a l'olefina **61**.

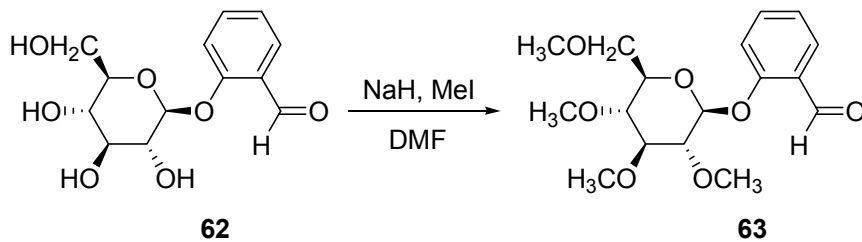
Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'epòxid **60:**

- **Punt de fusió:** 120-122 $^{\circ}\text{C}$ (d'èter/pentà)
- $[\alpha]_{\text{D}} = -47.1$ ($c = 1.87$ en CH_2Cl_2)
- ^{31}P -RMN (101.2 MHz, CDCl_3): 84.2
- ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 0.35 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.24-1.42 (m, 30 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ - i 2 CH_3 acetònid), 3.29 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = ^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, 1H, H_3), 3.61 (m, 1H, H_4), 3.96 (m, 5 H, H_5 i $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.16 (dd, $^2J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1 H, H_5).

- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 1.2 (Si(CH₃)₃), 22.3-26.4 ((CH₃)₂CHN- i 2 CH₃ acetònid), 47.6 (d, ²J_{P-C}=5.5 Hz, (CH₃)₂CHN), 49.0 (d, ²J_{P-C}=5.5 Hz, (CH₃)₂CHN), 58.1 (d, ¹J_{C-P} = 71.5 Hz, C₂), 62.8 (C₃), 68.6 (C₅), 73.3 (C₄).
- **EM** (m/e): 479.2 (M+H⁺).

Dades físiques i espectroscòpiques de l'olefina 61:

- [α]_D = -10.00 (c= 0.40 en CH₂Cl₂)
- **³¹P-RMN** (101.2 MHz, CDCl₃): 25.8
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.21-1.34 (m, 24 H, (CH₃)₂CHN-), 1.38 (s, 3 H, CH₃acetònid), 1.41 (s, 3 H, CH₃acetònid), 3.42-3.65 (m, 5 H, (CH₃)₂CHN- i H₅), 4.22 (dd, ²J_{H-H}=8.2 Hz, ²J_{H-H}=6.5 Hz, 1 H, H₅), 4.85 (tdd, ³J_{H-H}=³J_{H-H}=6.6 Hz, ⁴J_{H-P}=2.9 Hz, H₄), 6.23 (dd, ³J_{P-H}=17.0 Hz, ³J_{H-H}=7.0 Hz, H₂).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, CDCl₃): 1.0 (Si(CH₃)₃), 23.1-23.7 ((CH₃)₂CHN-), 25.6 i 26.6 (CH₃acetònid), 46.6 ((CH₃)₂CHN-), 68.1 (C₅), 74.7 (C₄), 109.6 (C₂), 132.4 (d, ¹J_{C-P} = 140.2 Hz, C₁), 135.0 (d, ³J_{P-H}=6.7 Hz, C₂).
- **EM** (m/e): 447.3 (M+H⁺).

2.6.5.3. Síntesi de l'helicina metilada, 63.


En un baló de 10 ml i proveït d'un corrent de nitrogen, es pesen 73 mg (1.8 mmol) de NaH al 60% en oli mineral. Es renten amb hexà per eliminar l'oli. Seguidament s'afegeixen 5 ml de DMF i 100 mg (0.4 mmol) d'helicina (β -D-glucòsid-salicilaldehid), **62**. Posteriorment s'addicionen 3.5 ml (56 mmol) de MeI i es deixa agitant a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen durant 16 hores.

Passat aquest temps, s'evapora l'excés de dissolvent i d'agent metilant a pressió reduïda. El cru de reacció es cromatografia amb una columna de gel de sílice utilitzant com a eluents una mescla d'AcOEt/hexà 3:1. S'obtenen dues fraccions de 40 mg (0.1 mmol, 34% rdt. cada fracció) de sòlids blancs corresponents a dues helicines metilades i que tant sols es diferencien en l'espectre de ^{13}C -RMN per la posició d'un dels carbonis situats en α respecte a un grup metoxil.

A continuació es descriuen les propietats físiques i espectroscòpiques de l'isòmer utilitzat en la prova d'epoxidació, que vàrem anomenar **63a**.

Dades físiques i espectroscòpiques de l'aldehid 63a:

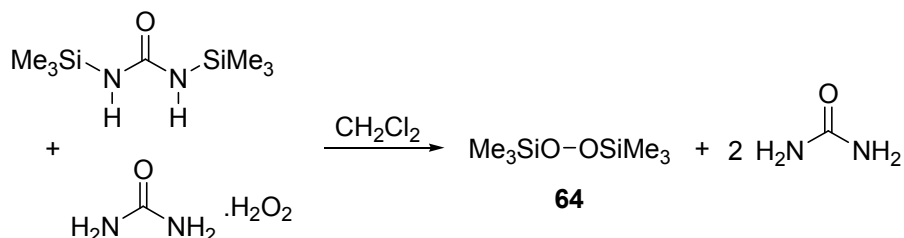
- **Punt de fusió:** 77-79 °C (de pentà)
- $[\alpha]_D^{25} = +58.5$ ($c = 0.82$ en acetona)
- **IR:** 1696.68 (C=O)
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 3.10-3.62 (m, 5 H, CH_2 i 4 CH α a $-\text{OCH}_3$), 3.29 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.51 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.14 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{anomèric}}$), 7.17 (dd, $J = J' = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.31 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J' = 0.2$ Hz, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.62 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.78 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 10.51 (s, 1 H, $\text{H}_{\text{ald.}}$).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 59.2 ($-\text{OCH}_3$), 60.4 ($-\text{OCH}_3$), 60.9 (2 $-\text{OCH}_3$), 72.0 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 75.7, 80.1, 84.5 i 87.3 (4 CH α a O), 101.3 ($\text{C}_{\text{anomèric}}$), 117.2 (C_3'), 123.3 (C_5'), 126.7 (C_1'), 128.4 (C_6'), 136.7 (C_4'), 160.4 (C_2'), 189.4 ($\text{C}_{\text{ald.}}$).

• **Anàlisi elemental:**

Teòric:	%C: 59.99	%H: 7.11
Experimental:	%C: 59.91	%H: 6.95

2.6.6. REACCIONS D'ESTABILITZACIÓ DE LES FOSFINES AMB ÒXIDS I PERÒXIDS.

2.6.6.1. Síntesi del bis(trimetilsilil)peròxid, 64.



En un baló de 100 ml de capacitat es disposen 10.2 g (50 mmol) de bis(trimetilsilil)urea i 4.5 g (50 mmol) del complex peròxid d'hidrogen-urea. Seguidament s'afegeixen 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre i es deixa tota la nit a reflux sota atmosfera de nitrogen.

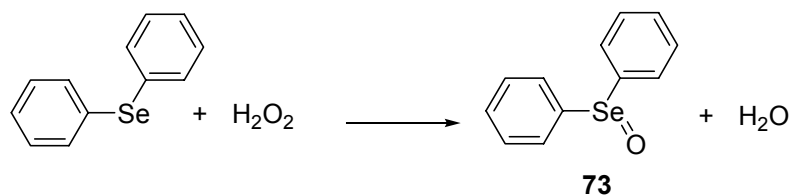
Es deixa refredar i es canvia el muntatge de reflux per un de destil·lació "tub a tub" intercalant un trencaespumes entre el baló i el capçal de destil·lació. El destil·lat es recull en un Schlenk refredat en un bany de nitrogen líquid i acetat d'etil. Seguidament i mantenint el mateix muntatge, s'augmenta la temperatura del baló on hi ha el residu de la reacció fins a 80 °C i es manté a aquesta temperatura durant una hora, fent el buit tota l'estona i mantenint el Schlenk de recollida en el bany fred.

A continuació es desmunta tot el sistema i es destil·la el clorur de metilè provinent del destil·lat anterior a pressió atmosfèrica i sota atmosfera de nitrogen, per evitar al màxim l'entrada d'aigua al sistema. El residu que queda al baló inicial de la destil·lació anterior es redestil·la utilitzant un "tub a tub" i recollint-ho en un Schlenk submergit en un bany de nitrogen líquid i acetat d'etil.

La concentració de bis(trimetilsilil)peròxid present en la dissolució final es determina per integració relativa del senyal de l'espectre de ^1H -RMN del trimetilsilil respecte el del clorur de metilè present a la dissolució. La concentració final resulta ser de 2.1 M.

Dades espectroscòpiques del bis(trimetilsilil)peròxid:

- ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 0.19 (s, 18 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

2.6.6.2. Síntesi del difenilselenòxid, 73.

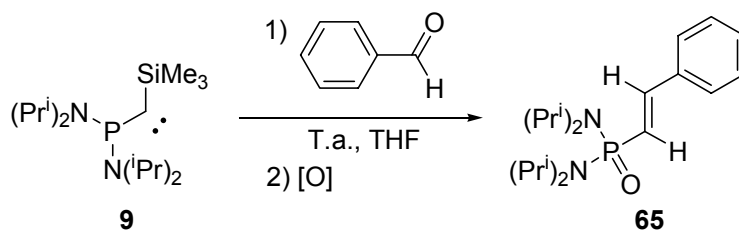
En un Schlenk de 10 ml de capacitat es posen 2.6 ml (23.1 mmol) de peròxid d'hidrogen al 30%. Se submergeix el Schlenk en un bany a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ i seguidament s'afegeixen 3.0 ml (17.3 mmol) de difenilseleni, gota a gota. Es deixa agitant la mescla a aquesta temperatura durant 30 minuts. Seguidament es deixa que el sistema assoleixi temperatura ambient i es manté agitant-se a aquesta temperatura durant una hora. Passat aquest temps, s'hi addicionen 4.8 ml de dioxà i se submergeix el sistema en un bany a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant dues hores.

A continuació es treu el Schlenk del bany fred i es fa el buit fins que ja no s'observa canvi de pes en el Schlenk. S'obté un sòlid marronós que es recristal·litza amb toluè, obtenint-se finalment 930 mg (3.7 mmol, 75 % de rdt.) de **73**.

Dades espectroscòpiques del difenilselenòxid 73:

- $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): 7.23 (s, 10 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

2.6.6.3. Síntesi de la (*E*)-2-fenil-1-etenil-*N,N,N,N*-tetraisopropilfosfondiamida, **65.**



Mètode A: oxidació amb bis(trimetilsilil)peròxid.

En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 133 mg (0.4 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.040 ml (0.4 mmol) de benzaldehyd assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.28 ml (0.6 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 95 mg (0.3 mmol, 70 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **65**.

Mètode B: oxidació amb difenilselenòxid

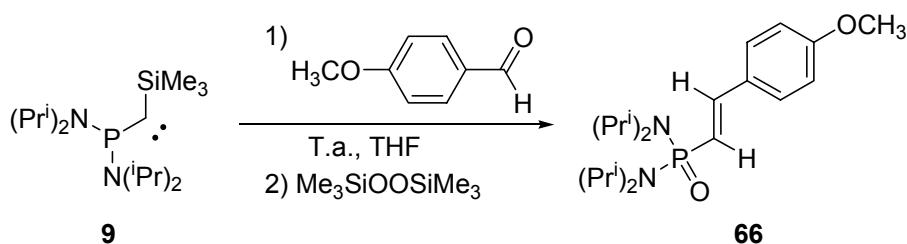
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 689 mg (2.0 mmol) de **32** en 2 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.205 ml (2.0 mmol) de benzaldehyd assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 500 mg (2.0 mmol) de difenilselenòxid dissolts en 3 ml de THF anhidre. Es deixa agitant a

temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt inicialment 9:1 i seguidament enriquida en AcOEt fins arribar a una proporció de 1:1. Finalment s'obtenen 518 mg (1.5 mmol, 74 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **65**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina **67**:

- **Punt de fusió**: 150-153 °C (de pentà)
- **³¹P-RMN** (101.2 MHz, metanol-*d*₄): 23.8
- **¹H-RMN** (250 MHz, metanol-*d*₄): 1.18 (s, 6 H, (CH₃)₂CHN-), 1.21 (s, 6 H, (CH₃)₂CHN-), 1.26 (s, 6 H, (CH₃)₂CHN-), 1.29 (s, 6 H, (CH₃)₂CHN-), 3.57-3.75 (m, 4 H, (CH₃)₂CHN-), 6.75 (dd, ²J_{P-H}= 18.8 Hz, ³J_{H-H}= 17.2 Hz, 1 H, H₁), 7.34-7.41 (m, 4 H, H₂, H₃ i H₄), 7.62 (d, ³J_{H-H}= 6.7 Hz, 2 H, H₂).
- **¹³C-RMN** (62.5 MHz, metanol-*d*₄): 22.9 i 23.5 ((CH₃)₂CHN -), 45.9 (2 (CH₃)₂CHN), 125.6 (d, ¹J_{P-C}=144.0 Hz, C₁), 127.0, 129.7 i 129.9 (C₂, C₃ i C₄), 137.6 (d, ³J_{P-C}=19.9 Hz, C₁), 144.1 (d, ²J_{P-C}= 5.8 Hz, C₂).
- **EM** (m/e): 351.2 (M+H⁺); 372.2 (M+Na⁺).

2.6.6.4. Síntesi de la (E)-2-(4'-metoxifenil)-1-etenil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfondiamida, 66.


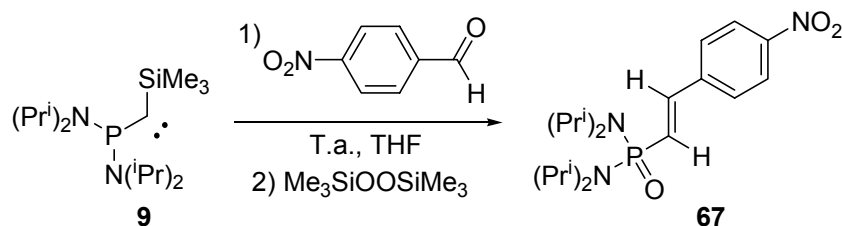
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 102 mg (0.3 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.037 ml (0.3 mmol) de *p*-metoxibenzaldehyd prèviament mantingut al buit durant uns minuts i dissolt en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.3 ml (0.5 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 101 mg (0.3 mmol, 90 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **66**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 66:

- **Punt de fusió:** 148-150 $^\circ\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, metanol- d_4): 24.4
- **^1H -RMN** (250 MHz, metanol- d_4): 1.20 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.23 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.27 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.30 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.55-3.76 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.83 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 6.46 (dd, $^2J_{\text{P-H}} = 20.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.2\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 6.96 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, H_2), 7.28 (dd, $^3J_{\text{P-H}} = 20.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.2\text{ Hz}$, 1 H, H_2), 7.49 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, H_3).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, metanol- d_4): 23.2 i 23.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 46.6 i 46.7 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 55.8 (CH_3O -), 115.4 (C_2), 121.3 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 148.8\text{ Hz}$, C_1), 129.8 (C_3), 130.2 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 21.0\text{ Hz}$, C_4), 145.2 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.7\text{ Hz}$, C_2), 162.5 (C_1).
- **EM** (m/e): 381.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 403.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.6.6.5. Síntesi de la (*E*)-2-(4'-nitrofenil)-1-etenil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida, 67.

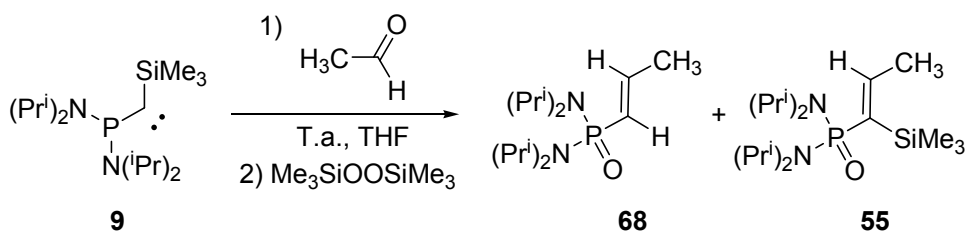


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 131 mg (0.4 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 57 mg (0.4 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd prèviament mantingut al buit durant uns minuts i dissolt en 1 ml de THF anhidre. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.38 ml (0.6 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 78 mg (0.2 mmol, 52 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **67**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina **67**:

- **Punt de fusió:** 230 $^\circ\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, metanol- d_4): 24.7
- **^1H -RMN** (250 MHz, metanol- d_4): 1.22 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.24 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.29 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.32 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.61-3.79 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 6.92 (dd, $^2J_{\text{P-H}} = 18.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.3\text{ Hz}$, 1 H, H₁), 7.44 (dd, $^3J_{\text{P-H}} = 20.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.3\text{ Hz}$, 1 H, H₂), 7.81 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.9\text{ Hz}$, 2 H, H_{2'}), 8.28 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.9\text{ Hz}$, 2 H, H₃).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, metanol- d_4): 23.2, 23.3 i 23.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 46.8 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 125.2 (C_{2'}), 129.2 (C_{3'}), 129.5 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 144.0\text{ Hz}$, C₁), 142.9 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.7\text{ Hz}$, C₂), 143.7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 20.0\text{ Hz}$, C₄), 149.6 (C_{1'}).
- **EM** (m/e): 396.2 (M+H⁺); 418.2 (M+Na⁺).

2.6.6.6. Síntesi de la (E)-1-propenil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfondiamida, 68.


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 0.7 g (2.0mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.111 ml (2.0 mmol) d'acetaldehid prèviament assecat i destil·lat sota atmosfera de nitrogen. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.7 ml (2.4 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

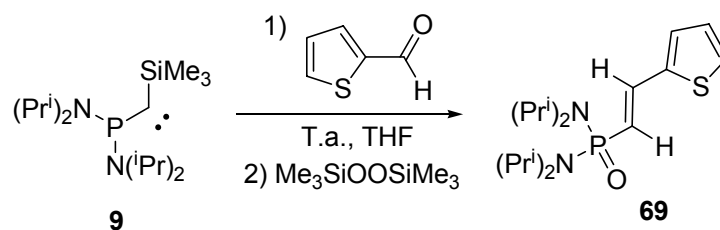
Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 57 mg (0.20 mmol, 10 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **68**.

La reacció proporciona també 140 mg (0.4 mmol, 20 % rdt.) de l'olefina **55**, les dades de la qual han estat descrites a l'apartat **6.4.2**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 68:

- **Punt de fusió:** 83-86 $^\circ\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 23.8
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 1.14 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.17 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.22 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.24 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.87 (ddd, $^3J_{\text{H-H}}=6.7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{P-H}}=2.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}}=1.7\text{ Hz}$, 1 H, CH_3 -), 3.48-3.66 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 6.04 (ddq, $^2J_{\text{P-H}}=21.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=16.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}}=1.7\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 6.56 (ddq, $^3J_{\text{P-H}}=17.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=16.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}}=6.5\text{ Hz}$, 1 H, H_2).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 19.9 (CH_3 -), 23.0 i 23.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 45.8 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 129.6 (d, $^1J_{\text{P-C}}=142.1\text{ Hz}$, C_1), 143.3 (d, $^2J_{\text{P-C}}=4.8\text{ Hz}$, C_2).
- **EM** (m/e): 289.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 311.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.6.6.7. Síntesi de la (E)-2-(2-tienil)-1-etenil-N,N,N'-tetraisopropilfosfondiamida, 69.



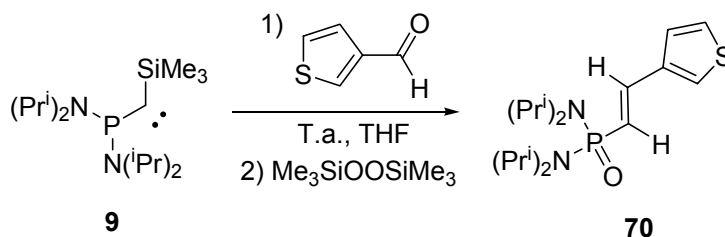
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 75 mg (0.22 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.021 ml (0.2 mmol) de 2'-tiofencarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.1 ml (0.3 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 49 mg (0.1 mmol, 63 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb èter, i que correspon a l'olefina **69**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 69:

- **Punt de fusió:** 155-157 $^{\circ}\text{C}$ (d'èter)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, metanol- d_4): 25.3
- **^1H -RMN** (250 MHz, metanol- d_4): 1.22 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.25 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.30 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.32 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.59-3.77 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 6.34 (dd, $^2J_{\text{P-H}} = 19.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.0\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 7.11 (m, 1 H, H'), 7.26 (m, 1 H, H'), 7.48 (m, 2 H, H_2 i H').
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, metanol- d_4): 22.1, 23.2, 23.5 i 23.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 46.6 i 46.7 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 123.0 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 148.8\text{ Hz}$, C_1), 128.4, 129.2 i 130.1 (C_3 , C_4 i C_5), 138.1 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.7\text{ Hz}$, C_2), 143.0 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 21.9\text{ Hz}$, C_3).
- **EM** (m/e): 357.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 379.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 395.1 ($\text{M}+\text{K}^+$).

2.6.6.8. Síntesi de la (E)-2-(3-tienil)-1-etenil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfondiamida, 70.



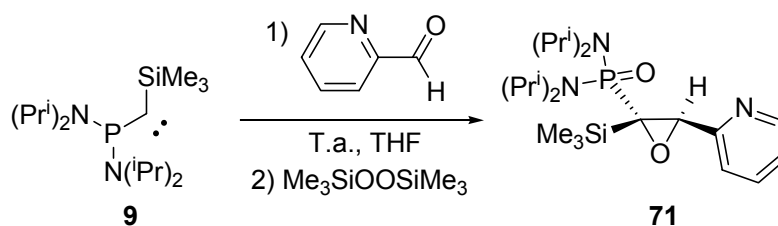
En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 52 mg (0.2 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.013 ml (0.2 mmol) de 3-tiofencarboxaldehyd prèviament assecat i destil·lat. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.107 ml (0.2 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna de gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 4:1. Finalment s'obtenen 48 mg (0.1 mmol, 85 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **70**.

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'olefina 70:

- **Punt de fusió:** 161-162 $^{\circ}\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 24.0
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 1.21 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 1.24 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 1.29 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 1.31 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 3.59-3.76 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 6.61 (dd, $^2J_{\text{P-H}} = 19.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.5\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 7.46 (dd, $^3J_{\text{P-H}} = 19.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 17.5\text{ Hz}$, 1 H, H_2), 7.53 (m, 2 H, H_2 i H_5), 7.70 (m, 1 H, H_4).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 22.0-22.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 44.8 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 124.1 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 144.0\text{ Hz}$, C_1), 124.9 i 125.1 (C_2 i C_5), 125.5 (C_4), 137.0 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.7\text{ Hz}$, C_2), 139.8 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 21.1\text{ Hz}$, C_3).
- **EM** (m/e): 357.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 379.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 395.1 ($\text{M}+\text{K}^+$).

2.6.6.9. Síntesi de la (2*RS*,3*RS*)-3-(2-piridil)-2-trimetilsililoxiran-2-il-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida, 71.

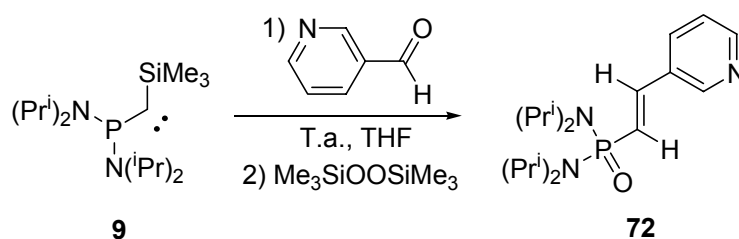


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 450 mg (1.2 mmol) de **32** en 2 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.100 ml (1.2 mmol) de 2-piridincarboxaldehyd assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.8 ml (1.7 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 2:1. Finalment s'obtenen 384 mg (0.9 mmol, 76 % rdt.) d'un sòlid blanc que correspon a l'epòxid **71**.

Dades espectroscòpiques de l'epòxid **71**:

- **Punt de fusió:** 60-62 $^{\circ}\text{C}$ (de pentà)
- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, acetona- d_6): -0.12 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.77 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 0.79 ((s, 3 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 1.23-1.35 (6 s, 18 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 3.37 (m, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 3.58 (m, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 5.24 (d, $^3J_{\text{P-H}} = 7.0\text{ Hz}$, 1 H, H_3), 7.27 (m, 1 H, H_5), 7.70 (ddd, $J = J' = 7.7\text{ Hz}$, $J'' = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.02 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.48 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, acetona- d_6): 0.86 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.6-24.6 (8 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 46.4 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.8\text{ Hz}$, C_3), 47.6 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 75.8 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 134.5\text{ Hz}$, C_2), 124.2 (C_3'), 127.8 (C_5'), 136.8 (C_4'), 148.9 (C_6'), 160.3 (C_2').
- **$^{31}\text{P-RMN}$** (101.2 MHz, acetona- d_6): 23.8

2.6.6.10. Síntesi de la (E)-2-(3-piridil)-1-etenil-N,N,N',N'-tetraisopropilfosfondiamida, 72.


En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissolen 29 mg (0.1 mmol) de **32** en 1 ml de THF. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.008 ml (0.1 mmol) de 3-piridincarboxaldehid prèviament assecat i destil·lat al buit. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant uns 10 minuts i seguidament s'afegeixen 0.059 ml (0.1 mmol) d'una solució del peròxid **64** en clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 30 minuts i seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

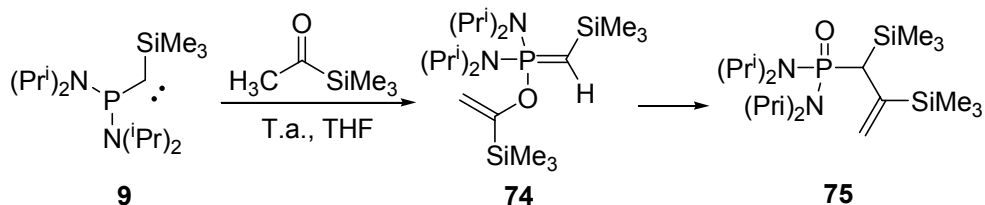
Es cromatografia els cru de reacció obtingut en una columna amb gel de sílice neutra a pressió utilitzant com a eluents una mescla d'hexà/AcOEt 1:1. Finalment s'obtenen 28 mg (0.1 mmol, 95 % rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza amb pentà, i que correspon a l'olefina **72**.

Dades físiques i espectroscòpiques de l'olefina 72:

- **Punt de fusió:** 161-162 $^\circ\text{C}$ (de pentà)
- **^{31}P -RMN** (101.2 MHz, acetona- d_6): 23.1
- **^1H -RMN** (250 MHz, acetona- d_6): 1.22 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.24 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.30 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 1.32 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 3.64-3.76 (m, 4 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 6.96 (dd, $^2J_{\text{P-H}} = ^3J_{\text{H-H}} = 18.2\text{ Hz}$, 1 H, H_1), 7.42 (dd, $^3J_{\text{P-H}} = 18.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 18.2\text{ Hz}$, 1 H, H_2), 7.44 (m, 1 H, H_5), 8.09 (m, 1 H, H_4), 8.57 (m, 1 H, H_6), 8.83 (m, 1 H, H_2).
- **^{13}C -RMN** (62.5 MHz, acetona- d_6): 22.1 i 22.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 44.8 i 44.9 (2 $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$), 123.5 (C_5), 127.0 (d, $^1J_{\text{P-C}} = 142.1\text{ Hz}$, C_1), 139.7 (d, $^3J_{\text{P-C}} = 19.1\text{ Hz}$, C_3), 133.2 (C_6), 139.7 (d, $^2J_{\text{P-C}} = 5.7\text{ Hz}$, C_2), 148.7 (C_6), 149.7 (C_2).
- **EM** (m/e): 352.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 374.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 390.1 ($\text{M}+\text{K}^+$).

2.6.7. REACTIVITAT DEL CARBÈ **9** COM A BASE.

2.6.7.1. Síntesi de la *N*2-(1-(diisopropilamino)-1-(trimetilsililmetilen)-1-[1-trimetilsililvinil]oxifosforanil)-*N*2-isopropil-2-propanamina **74** i de la 1,2-di(trimetilsilil)al·lil-*N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfondiamida, **75**.



En un tub Schlenk de 10 ml de capacitat es dissol 0.1 g (0.3 mol) de **32** en 0.3 ml de THF o de benzè deuterat. S'irradia entre 8 i 10 hores en un bany d'etanol a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un cop s'obté el carbè, es treu el Schlenk del bany fred i s'afegeixen, a temperatura ambient, 0.047 ml (0.3 mmol) d'acetiltrimetilsilà prèviament destil·lat sota atmosfera de nitrogen. Es deixa reaccionar a temperatura ambient. L'evolució de la reacció se segueix per RMN de ^{31}P .

Inicialment s'observa l'aparició de l'ilur **74**, que pot ser caracteritzat per RMN, però que ràpidament evoluciona a l'òxid de fosfina **75**, que és més estable. Tot ser més estable, **75** no pot ser purificat per cromatografia en columna utilitzant gel de sílice neutra ja que descomposa.

Dades espectroscòpiques de l'ilur de fòsfor **74**:

- ^{31}P -RMN (101.2 MHz, benzè- d_6): 54.19
- ^1H -RMN (250 MHz, benzè- d_6): 0.10 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.42 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.26-1.34 (m, 25H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ - i $\text{P}=\text{CH}$), 3.89-4.08 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 4.97 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.08 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$).
- ^{13}C -RMN (62.5 MHz, benzè- d_6): -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -3.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 10.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 162.0$ Hz, $\text{P}=\text{CH}$), 22.9-25.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 46.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 48.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}$ -), 109.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz; $\text{C}=\text{CH}_2$), 162.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.4$ Hz; $\text{C}=\text{CH}_2$).

Constants físiques i dades espectroscòpiques de l'òxid de fosfina **75**:

- ^{31}P -RMN (101.2 MHz, benzè- d_6): 32.61

- **$^1\text{H-RMN}$** (250 MHz, benzè- d_6): 0.16 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.24 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.16-1.35 (m, 25H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$ i P-CH), 3.36-3.53 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 4.64 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 0.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.94 (d, $^2J_{\text{H-H}} = 0.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$).
- **$^{13}\text{C-RMN}$** (62.5 MHz, benzè- d_6): -2.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -2.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.9-24.5 (m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$ i P-CH), 45.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 46.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN-}$), 104.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 166.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$).
- **EM** (m/e): 361.2 [(M+2)- SiMe_3]