

Estudi de reaccions catalitzades per l'oxazolidinona de Seebach i per aurats de tipus $\text{Na}[\text{AuBr}_x(\text{OH})_y]$

Carles Isart Garriga



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

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

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

Tesi Doctoral

**Estudi de reaccions catalitzades per
l'oxazolidinona de Seebach i per aurats
de tipus $\text{Na}[\text{AuBr}_x(\text{OH})_y]$**

Carles Isart Garriga

Dept. de Química Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona

Memòria presentada per

Carles Isart Garriga

per optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per

Dr. Jaume Vilarrasa

Programa de Doctorat de Química Orgànica

Bienni 2005–2007

Dept. de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Barcelona, Novembre de 2011

Agraïments

Primerament vull donar les gràcies a en Jaume Vilarrasa per la direcció de la present Tesi i, en especial, per transmetre'm sentit i criteri químic ("ser empàtic amb les molècules"). També gràcies a la resta de professors del grup.

Tan important com la formació que he rebut ha estat l'ambient de treball durant aquests anys. En aquest sentit em considero un privilegiat per haver compartit milers d'hores amb uns companys de laboratori tan magnífics que molts d'ells han passat de ser companys a ser amics. Gràcies també a molta gent d'altres departaments, en especial als que han compartit l'hora de dinar amb mi.

Finalment gràcies també a tota la gent que ha format part de la meva vida durant aquests anys de Tesi, ajudant-me en molts moments a conservar "la salut mental". Seria massa llarg citar-los un per un —els meus amics i amigues de Granollers, altres persones que són o han estat molt importants aquests darrers anys, etc.— i també al personal del Sant Roc Cafè i del DGust Tapes.

Res d'això hauria estat possible sense el suport incondicional dels meus familiars, en especial de la meva àvia. Gràcies per l'ajuda, la comprensió i en certs moments la paciència que han exhibit.

Índex general

Part teòrica	3
Introducció general	5
Bloc 1. Transformacions organocatalítiques	7
1.1. Introducció general	11
1.2. Principals limitacions de l'organocatàlisi	17
1.3. Primers resultats	21
1.4. Estudis per RMN	29
1.5. Possibles mecanismes del bescanvi	39
1.6. Extensió a altres reaccions	43
Bloc 2. Transformacions del grup nitro	47
2.1. Introducció general	51
2.2. De nitroderivats a <i>N</i> -sulfenilimines	55
2.3. Conversió d' <i>N</i> -sulfenilimines en carbonils	67
2.4. D'oximes a carbonils	79
2.5. Preparació dels materials de partida	103
Resum i conclusions	113
Part experimental	117
Bloc 1. Transformacions organocatalítiques	121
1.3. Primers resultats	125
1.4. Estudis per RMN	129
1.6. Extensió a altres reaccions	133
Bloc 2. Transformacions del grup nitro	135
2.2. De nitroderivats a <i>N</i> -sulfenilimines	139
2.3. Conversió d' <i>N</i> -sulfenilimines en carbonils	141
2.4. D'oximes a carbonils	143
2.5. Preparació dels materials de partida	145
Descripció de compostos	159
Acrònims i abreviatures	187
Índex de compostos	193
Bibliografia	201

Part Teòrica

Introducció general

El desenvolupament de noves metodologies sintètiques és un dels camps fonamentals en qualsevol grup d'investigació. Si bé és d'importància indiscutible la síntesi de noves molècules amb propietats interessants (aplicacions mèdiques, cosmètiques, alimentàries...) cal no perdre de vista que això no seria factible si no es disposés d'un ampli ventall de procediments que fan possible la construcció de molècules, tan complexes com imaginem, a partir de fragments simples. És per això que en els grups d'investigació pioners a nivell mundial, la metodologia sintètica és una de les àrees fonamentals.

La present Tesi està orientada exclusivament a la recerca de nous mètodes sintètics però sense perdre de vista la seva aplicabilitat en síntesis totals que s'estan portant a terme en el nostre grup. Cal destacar que s'aborden dues de les àrees de major prospecció (vegeu Figura 1) en els darrers anys, l'organocatàlisi i l'aureocatàlisi.

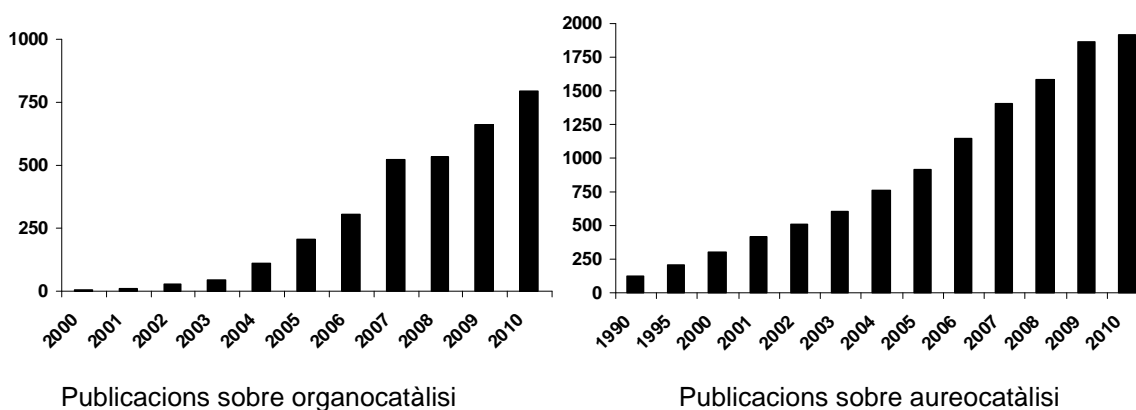


Figura 1. Creixement de les àrees d'aquesta tesis¹

Aquesta Tesi s'ha dividit en dos blocs. En el primer d'ells s'aborda l'estudi de nous mètodes de formació d'enllaços C–C basats tots en la utilització de procediments suaus, selectius i catalítics. Tenint en compte aquests criteris i les tendències de la química moderna, l'organocatàlisi ha estat la nostra elecció. En el segon bloc s'han explorat algunes de les transformacions sintètiques que es poden dur a terme sobre el grup nitro, concretament la seva transformació a sulfenilimina i a grup carbonil.

El denominador comú als dos blocs és el paper clau que poden jugar els nitroalcans en el plantejament de nombrosos reptes sintètics. D'una banda, el grup nitro és un dels grups funcionals d'ús comú en síntesi orgànica més atractor d'electrons² que es coneixen. Això fa que en els nitroalcans primaris i secundaris l'hidrogen enllaçat al seu carboni en α sigui relativament àcid³ (pK_a al voltant de 9). Per tant, gairebé qualsevol base orgànica de les habituals serà capaç d'arrancar aquest protó convertint així el

carboni en nucleòfil; és obvi que això el converteix en una eina molt potent per la creació d'enllaços C–C (vegeu Figura 2). Un altre dels mètodes més poderosos emprats per la formació d'esquelets de carboni és la reacció aldòlica. De la immensa varietat de versions existents per a aquesta reacció, en el primer bloc d'aquesta Tesi s'explora amb profunditat la que transcorre a través d'enamines.

El grup nitro és molt versàtil, però poc freqüent en biomolècules perquè de seguida es redueix. Aquest motiu, unit a la extrema importància d'aquest grup funcional en síntesi orgànica⁴ fa que s'hagin desenvolupat nombrosos procediments encarats a la seva transformació en altres grups funcionals (vegeu Figura 3). Aquí només ens interessen els que fan referència a compostos alifàtics. Algunes d'aquestes transformacions són l'objectiu del segon bloc d'aquesta Tesi.

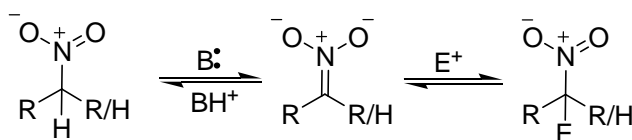


Figura 2. Potencial del grup nitro com a eina de formació d'enllaços C–C

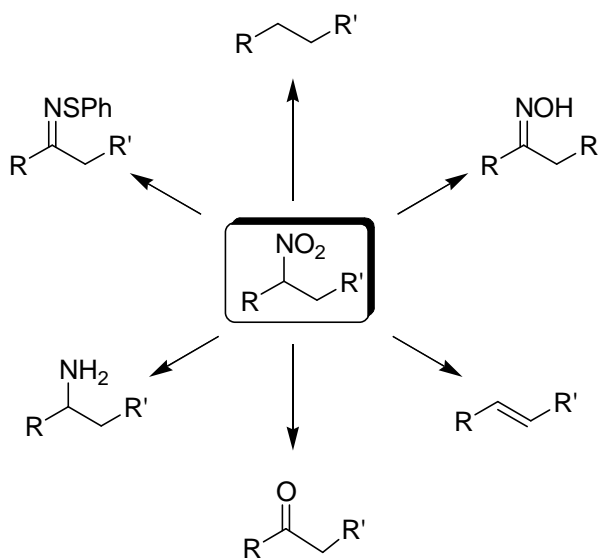


Figura 3. Transformacions del grup nitro

Sovint insistim en els aspectes mecanístics implicats en les reaccions estudiades. Això és fonamental perquè aquest coneixement ens permet una millor interpretació dels resultats i, tant o més important, constitueix una valuosa eina per tal de modular les condicions de reacció d'una manera racional. En definitiva, la comprensió del mecanisme porta a un millor exercici de la investigació química.

Bloc 1.

Transformacions organocatalítiques

Índex del Bloc 1. Transformacions organocatalítiques

1.1. Introducció general	11
1.1.1. Precedents	12
1.1.2. Consideracions mecanístiques	14
1.2. Principals limitacions de l'organocatàlisi	17
1.3. Primers resultats	21
1.3.1. Experiments previs	22
1.3.2. Optimització de la preparació de la SolPro	23
1.3.3. Avaluació de la SolPro	24
1.4. Estudis per RMN	29
1.5. Possibles mecanismes del bescanvi	39
1.6. Extensió a altres reaccions	43

1.1. Introducció general

Un dels reptes més ambiciosos de la química actual és la cerca de processos que transcorrin amb la màxima eficiència i selectivitat, en condicions suaus i amb l'ús de reactius i dissolvents no tòxics. Dins d'aquest marc, en els darrers anys ha cobrat importància el terme de *green chemistry*.⁵ En línies generals, una transformació química es pot englobar dins d'aquest concepte, si compleix els següents requisits: és eficient des del punt de vista atòmic i energètic, no es generen subproductes i s'evita la utilització de reactius i dissolvents nocius. Del gran ventall de transformacions sintètiques que la Química actual disposa, les que s'apropen més a l'ideal de *green chemistry* són les metodologies emprades en organocatàlisi, que en els darrers anys ha emergit com el tercer mètode catalític més emprat,⁶ juntament amb la metal·locatàlisi i la biocatàlisi, per dur a terme una gran varietat de reaccions.

Per organocatàlisi s'entén l'acceleració d'una reacció química per l'addició en quantitats subestequiomètriques d'una molècula orgànica que no contingui cap àtom metàl·lic ni cap enzim.⁶ Tot i que la catàlisi més tradicional amb metalls⁷ és aplicable a un ventall de substrats més ampli, és cert que presenta nombrosos desavantatges com l'elevat cost de molts dels metalls usats i/o associats a la preparació del catalitzador així com la toxicitat del propi metall, que es pot transmetre als productes.⁸ El tipus de molècules emprades en organocatàlisi són, de manera general, més estables, més econòmiques, menys tòxiques i generen menys problemes de residus. Un altre punt a favor és que les reaccions solen ser menys sensibles a la humitat, cosa que contribueix a fer-les més reproduïbles i experimentalment més senzilles. No només representa una alternativa a la metal·locatàlisi sinó que també a la catàlisi enzimàtica, que és molt específica pel que fa als substrats.^{6b}

Si bé una de les característiques dels enzims és la seva alta activitat catalítica i estereoespecificitat, hi ha molècules orgàniques molt més petites que també exhibeixen característiques similars, fet que es considera la raó de la seva intensa activitat.⁹ El mode d'acció d'aquestes molècules pot ser per una interacció forta amb el substrat, de tipus covalent, o bé una interacció més feble, tipus van der Waals o enllaços d'hidrogen.⁶

Si bé la utilització de molècules orgàniques com a catalitzadors es porta fent des de fa molts anys, la seva aplicació en síntesi estereoselectiva és un concepte relativament recent.

1.1.1. Precedents

Una de les dates històriques per a l'organocatàlisi és, sens dubte, gener de l'any 2000. El motiu és la publicació per List i col·laboradors d'un article en què es descrivia per primera vegada la utilització de L-prolina com a catalitzador de la reacció aldòlica intermolecular¹⁰ (vegeu Figura 4). Els rendiments que obtingueren eren moderats (entorn del 70%) i les enantioselectivitats oscil·laven entre el 65 i el 80%.

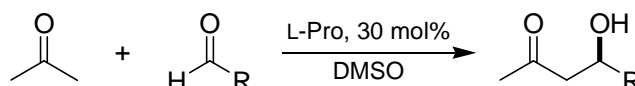


Figura 4. Primera reacció intermolecular catalitzada per L-prolina

La importància d'aquest article rau en el fet que va significar l'eclosió d'una nova tendència en la química orgànica, l'organocatàlisi. No deixa de resultar curiós que, de fet, la reacció aldòlica catalitzada per prolina no era una novetat l'any 2000. Havia estat ja descrita i àmpliament utilitzada des de la dècada dels 70 en la versió intramolecular¹¹ (vegeu Figura 5). Aquesta ciclació intramolecular era i encara és una via ràpida i altament enantioselectiva d'accedir a un conjunt de cetones (Wieland–Mescher, Hajos–Parrish) sintèticament molt útils en la síntesi de nombrosos productes naturals,¹² especialment de tipus esteroïdic.¹³

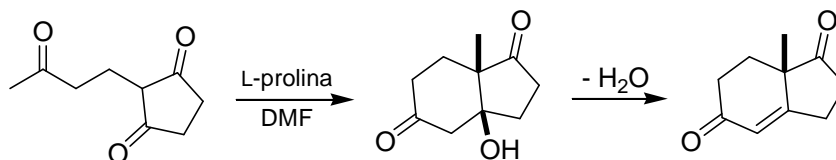


Figura 5. Anel·lació de Robinson catalitzada per prolina

El context històric que portà al desenvolupament d'aquesta reacció cal situar-lo uns 10 anys abans de la reacció de Hajos–Parrish. La síntesi d'aquestes dicetones bicíclics ja s'havia portat a terme de forma racèmica¹⁴ (amb l'ús de piperidina com a catalitzador) i ja s'acceptava que el mecanisme involucrava la formació d'intermedis de tipus enamina.¹⁵

No va ser però, fins 30 anys més tard que es va començar a investigar de nou en el camp de la catàlisi amb prolina. La importància de la reacció aldòlica en nombrosos processos metabòlics, el coneixement dels mecanismes d'acció de les aldolases,¹⁶ l'aplicació de la prolina en la reacció aldòlica intramolecular i altres avenços que s'havien realitzat en catàlisi per reacció aldòlica¹⁷ varen ser factors decisius en el desenvolupament de la primera reacció aldòlica intermolecular catalitzada per prolina.¹⁰ Des d'aleshores, les investigacions en aquest camp han

proliferat enormement, s'ha ampliat el nombre de substrats sobre els quals dur a terme la reacció, s'ha aconseguit realitzar-la en medi aquós¹⁸, s'han desenvolupat una gran varietat de catalitzadors...

Paral·lelament a la reacció aldòlica, l'organocatàlisi també s'aplicà a d'altres reaccions. Potser, juntament amb l'aldòlica, on s'han realitzat més avenços en organocatàlisi és en el camp de les addicions de Michael. Els treballs pioners en aquest camp són, novament, obra de List¹⁹ i Barbas III,²⁰ tot i que ara de forma independent. Ambdós demostraren com algunes cetones podien reaccionar amb acceptors de Michael (vegeu Figura 6)²¹ si s'afegia prolina al medi de reacció. Si bé les enantioselectivitats eren pobres, suposava l'extensió del concepte d'activació via enamina (en el punt 1.1.2.1 s'explicarà amb més detall aquest concepte) a altres reaccions químiques fonamentals i establia les bases d'una futura optimització.²²

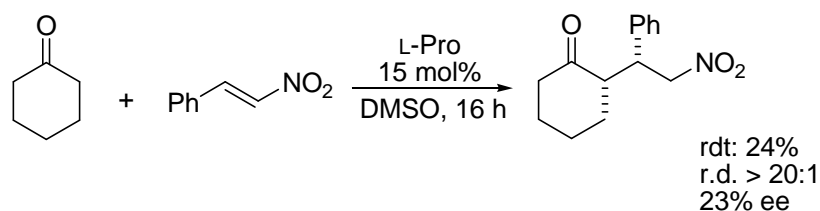


Figura 6. Primera reacció de Michael

Ràpidament es va veure que per tal d'aconseguir bones enantioselectivitats era necessària una interacció entre l'intermedi quiral que prové d'un substrat més el catalitzador amb el substrat que actua com electròfil. En l'exemple de la Figura 6 aquesta interacció no és gens bona i per això l'enantioselectivitat és molt pobre.

Els exemples de reaccions catalitzades per prolina (o derivats) no han parat de créixer des del 2000. Benjamin List va ser també pioner a desenvolupar la primera Mannich catalítica, directa i asimètrica,²³ sense necessitat de preformar la imina. Aquesta reacció constitueix un dels mètodes més potents per la construcció de molècules nitrogenades quirals. A la Figura 7 es mostra un esquema de les observacions generals. Cal destacar que no s'observen productes de ni de reacció aldòlica ni de condensació aldòlica.

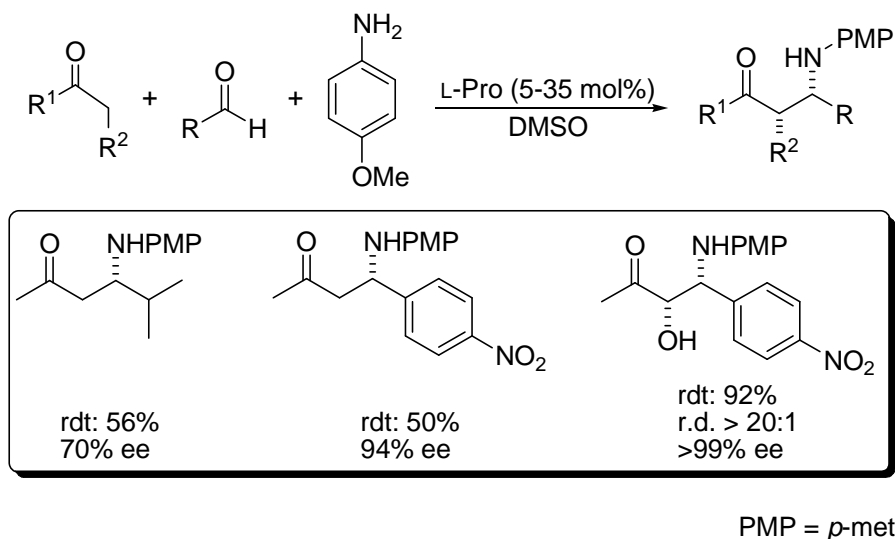


Figura 7. Reacció de Mannich catalitzada per prolina. Resultats generals

Aquests exemples són representatius de les tendències que s'observen. Amb aldehids alifàtics s'obtenen resultats mediocres; amb aldehids aromàtics els rendiments són molt moderats però les enantioselectivitats són altes. Els millors resultats s'obtenen amb cetones α -oxigenades, amb rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents i una completa regioselectivitat cap a la formació del *syn*-1,2-aminoalcohol. Com és lògic, actualment totes aquestes reaccions s'han optimitzat molt i s'han solucionat molts dels problemes que existien.²⁴

1.1.2. Consideracions mecanístiques

Tal com ja s'ha apuntat al punt 1.1 la reacció aldòlica transcorre a través d'intermedis de tipus enamina. Això és general en moltes altres reaccions catalitzades per prolina o derivats. Poc després del treball pioner de List, Lerner i Barbas III,¹⁰ MacMillan i col·laboradors descrivien la primera Diels-Alder (vegeu Figura 8) catalitzada per una amina.²⁵ Demostraven així la efectivitat de la imidazolidinona representada a la Figura 8 com a activador d'aldehids α,β -insaturats.

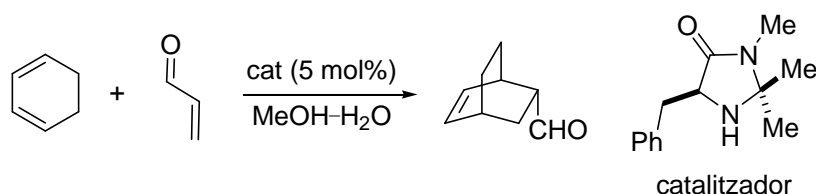


Figura 8. Primera Diels-Alder organocatalítica

Aquesta reacció constitueix el primer exemple de reacció organocatalítica que no transcorre a través d'enamines. Ja des dels seus orígens es va veure que en les reaccions organocatalítiques hi havia dos modes generals d'activació.

1.1.2.1. Activació via enamina

La condensació de l'amina amb el grup carbonil forneix la corresponent sal d'imini. Com a conseqüència l'acidesa del H en α s'incrementa notablement, de manera que hi ha una ràpida desprotonació que condueix a la formació de l'enamina (vegeu Figura 9). En aquesta, l'energia del HOMO es veu incrementada respecte a una olefina. Per aquest mode d'activació, s'han portat a terme nombrosíssimes α -funcionalitzacions de cetones i aldehids amb electròfils de carboni o amb heteroàtoms.²⁶

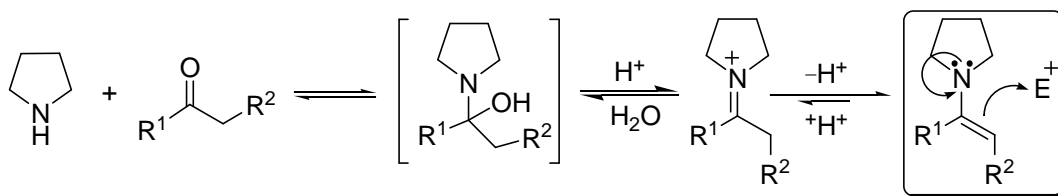
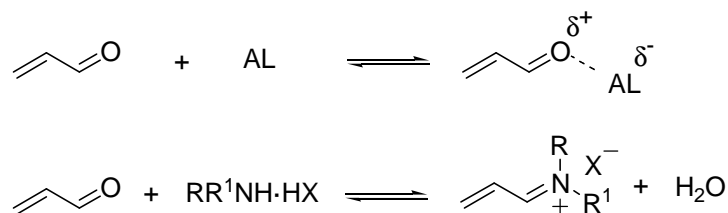


Figura 9. Concepte d'activació via enamina

1.1.2.2. Activació via imini²⁷

Com ja s'ha apuntat, l'any 1999, el grup de MacMillan introduí una nova estratègia en síntesi asimètrica basada en la capacitat d'amines quirals d'actuar com a catalitzadors enantioselectius a través d'un concepte diferent al d'enamina. Aquesta estratègia, que anomenaren activació via imini, es basava en dos postulats mecànics. D'una banda, que la activació del substrat era deguda a la disminució d'energia del LUMO i, d'altra banda, que la ràpida substitució dels lligands, permetent així la regeneració del catalitzador, es podia aconseguir amb un sistema que existís com un equilibri ràpid entre dos estats, un d'electrodeficient i un de ric en electrons (vegeu Figura 10a). Amb aquesta idea MacMillan i col·laboradors van suggerir que la formació reversible de sals d'imini a partir d'aldehids α,β -insaturats i amines podria imitar el sistema d'orbitals π inherent a la tradicional catàlisi per àcids de Lewis. Sota aquesta idea, l'any 2000 van proposar una sèrie d'amines quirals que podrien ser actives en un ampli rang de transformacions que tradicionalment eren catalitzades per àcids de Lewis (vegeu Figura 10b).²⁵



AL: Àcid de Lewis

Figura 10a. Concepte de l'activació per imini

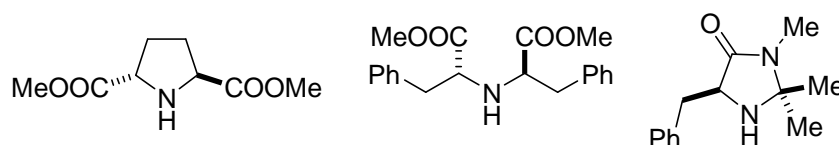


Figura 10b. Primeres amines avaluades

1.1.2.3. "SOMO activation"

Els dos modes principals i "tradicionals" d'activació per organocatàlisi (via enamina i via imini) han permès el desenvolupament de més de 60 transformacions asimètriques en els últims 10 anys. L'any 2007, novament MacMillan i col·laboradors introduïren un nou concepte en l'organocatàlisi.²⁸ Tenint en compte la ràpida interconversió entre una enamina i el corresponent ió imini (la enamina té quatre electrons π i l'imini únicament 2) de manera racional es planejaren si seria possible aturar aquest equilibri enamina–imini. Això permetria accedir a un mode d'activació que electrònicament estaria entre l'enamina i l'imini (vegeu Figura 11). La hipòtesi de MacMillan era que la oxidació (pèrdua d'un sol electró) de l'enamina generaria una catió radical (amb 3 electrons p) amb un "Singly Occupied Molecular Orbital" (SOMO) que estaria activat davant nombroses transformacions enantioselectives no resoltes amb els dos conceptes tradicionals en organocatàlisi.

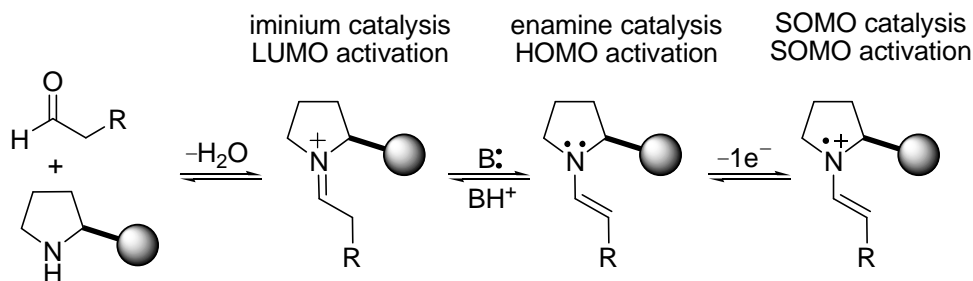


Figura 11. Els 3 modes d'activació en organocatàlisi

1.2. Principals limitacions de l'organocatàlisi

Un dels principals inconvenients de les reaccions organocatalítiques, en especial de l'aldòlica amb prolina i derivats, és la lentitud (temps de reacció superiors a 24 hores són habituals). Això s'atribueix principalment a dos factors: la baixa solubilitat de la L-prolina en dissolvents orgànics²⁹ i el gran nombre d'espècies que es poden formar en reaccionar amb el grup carbonil dels reactius: enamines, sals d'imini, zwitterions, hemiaminals i aminsals bicíclics. Per tant, abans de l'etapa clau de formació de l'enllaç C–C hi ha un gran nombre d'espècies en equilibri.

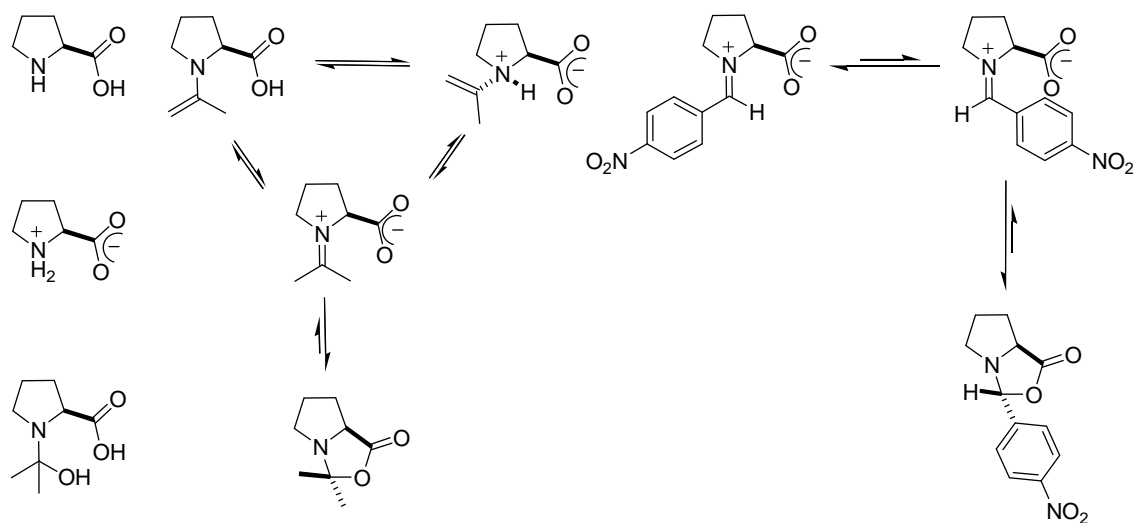


Figura 12. Espècies presents en equilibri

De totes les espècies que coexisteixen, únicament l'enamina conduirà a la formació de l'aldol desitjat. Per tant, qualsevol intent de desplaçar els equilibris cap a la seva formació permetria que la reacció transcorregués de manera més ràpida. Una altra estratègia molt usada en organocatàlisi és la utilització de derivats de prolina que no puguin donar lloc a un nombre tan gran d'intermedis. Un dels derivats que s'ha utilitzat extensament és el derivat tetrazòlic (**ProTet**)³⁰ (vegeu Figura 13). Presenta nombrosos avantatges respecte a la prolina, on destaquen una major solubilitat en dissolvents orgànics i una menor tendència a formar espècies de tipus bicicle (o tricíclics),³¹ reduint-se així el nombre d'espècies presents. La substitució d'un àcid carboxílic per un anell de tetrazol és una estratègia bastant habitual en química orgànica, especialment en química mèdica, ja que el seu pK_a en aigua és molt similar però presenta una major lipofília i estabilitat metabòlica.³²

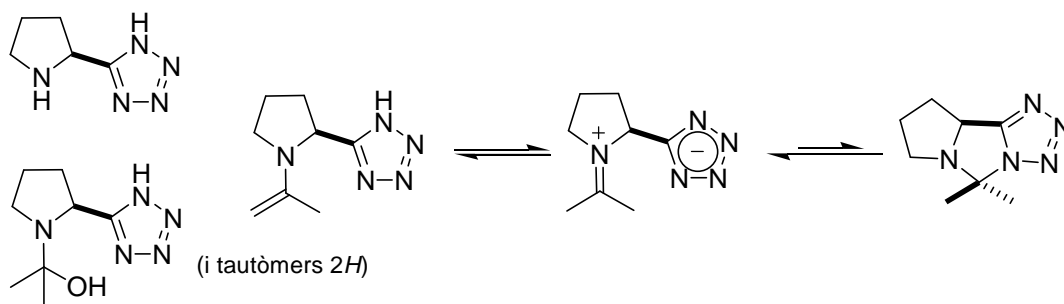


Figura 13. Equilibris amb el derivat tetrazòlic de la prolina

De tots els productes que es poden formar per reacció entre la prolina i els compostos carbonílics, la 5-oxazolidinona bicíclica mereix una atenció especial. Tradicionalment se l'ha considerat una espècie improductiva i la seva formació com a una reacció paràsita,³³ ja que en presència d'un sol compost carbonílic la prolina hi reacciona ràpidament, de manera que es pot dir que inicialment gran part de la prolina, a causa de l'excés de compost carbonílic es troba capturada en forma d'aminal bicíclic.

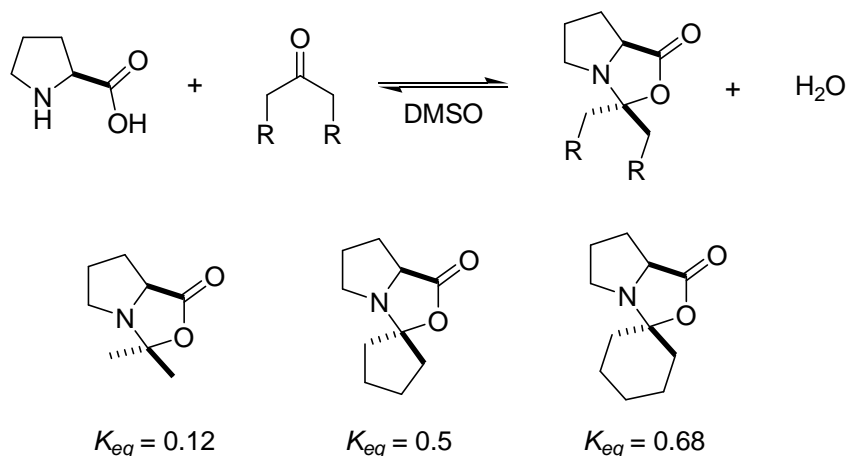


Figura 14. Constants de formació d'algunes oxazolidinones

Un estudi fonamental sobre la importància de les oxazolidinones en algunes transformacions organocatalítiques va ser realitzat per Blackmond i col·laboradors en una sèrie de brillants articles^{29,34} sobre α -aminació i α -aminoxilació d'aldehids (vegeu Figura 15a). En ambdues reaccions s'observa un comportament autocatalític, fenomen que porta els autors a suggerir que el propi producte o bé un adducte entre aquest i el catalitzador pot entrar de manera eficient en el cicle catalític. Els autors determinen que l'espècie realment activa és la 5-oxazolidinona formada per condensació del producte amb L-prolina (vegeu Figura 15b).

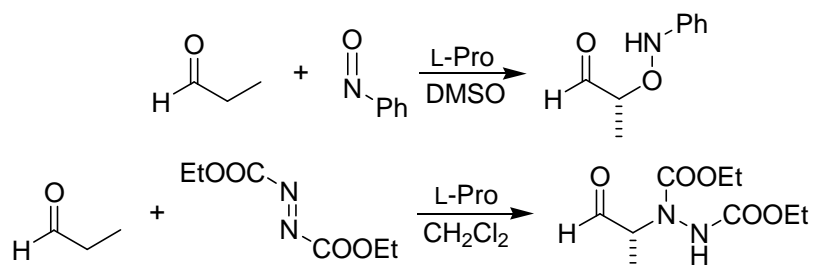


Figura 15a. Reaccions estudiades per Blackmond

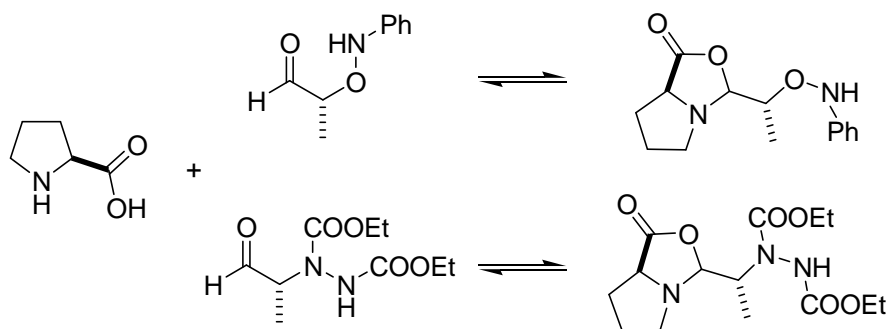


Figura 15b. Oxazolidinones implicades en l'autocatàlisi

Aquest comportament autocatalític no només es pot atribuir a la major solubilitat de les 5-oxazolidinones (la reacció és més ràpida que no pas amb prolina). Si la reacció es dur a terme amb l'aminoàcid com a catalitzador també s'observa una dependència de la velocitat amb la concentració de producte. Això porta als autors a pensar en un cicle catalític alternatiu que exclou la presència de prolina lliure.

1.3. Primers resultats

Les observacions de Blackmond i col·laboradors van en consonància amb la línia de treball que es va iniciar en el nostre grup en aquell període. La idea inicial era solucionar el problema de la lentitud en la majoria de transformacions organocatalítiques (especialment en les addicions de Michael i en la reacció aldòlica) incidint d'una banda a augmentar la solubilitat de la prolina, especialment en dissolvents polars apròtics, els més òptims en les reaccions d'enamines amb dobles enllaços polaritzats així com amb altres carbonils. D'altra banda, també es pretenia actuar sobre un altre punt clau, els equilibris que s'estableixen entre les diferents espècies formades en la condensació de la prolina amb el compost carbonílic, tal com s'ha explicat al punt 1.2. Qualsevol estratègia que permeti la ràpida aparició de la/les espècie/s més actives constitueix una millora en el camp de l'organocatàlisi. Des de l'eclosió d'aquest camp, el nombre de derivats de prolina que s'han desenvolupat és enorme i en el nostre grup existeix un treball previ³⁵ en aquest sentit. No obstant això, en molts casos la preparació d'aquests derivats requereix nombroses etapes sintètiques,³⁶ amb el conseqüent cost econòmic i en temps.

Com s'ha comentat, les 5-oxazolidinones bicícliques (vegeu Figura 16) són una de les espècies més interessants. El fet que es trobin en equilibri amb la seva forma oberta, unit a la possibilitat d'alliberar prolina “de manera controlada” i sumat a les observacions de Blackmond i col·laboradors, els converteix en espècies mereixedores de ser explorades i són l'element central del primer bloc d'aquesta Tesi.

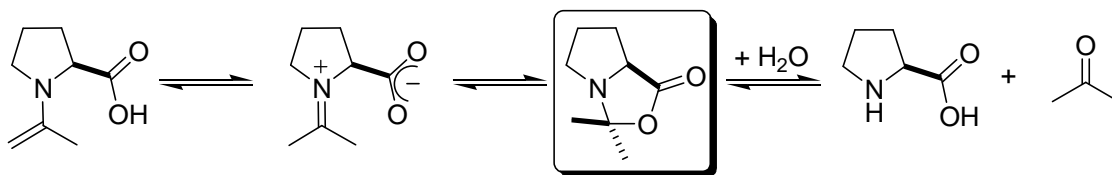


Figura 16. L'aminal bicíclic, una espècie clau

1.3.1. Experiments previs

Tal com s'ha esmentat en el punt anterior, aquesta línia d'investigació va començar en el nostre grup l'octubre del 2004. En aquest treball previ,³⁷ es van establir les bases del que constitueix el contingut d'aquest primer bloc de la present Tesi.

Per situar el lector s'explicarà de forma breu els experiments que es van dur a terme. Es va insistir en la preparació de diverses 5-oxazolidinones (vegeu Figura 17), explorant diferents rutes per a la seva obtenció. Únicament es van poder obtenir de manera satisfactòria **1a** i **1g**. Una vegada es va disposar d'aquestes dues espècies, es va avaluar el seu potencial catalític en la reacció aldòlica entre l'acetona i el *p*-nitrobenzalhid.

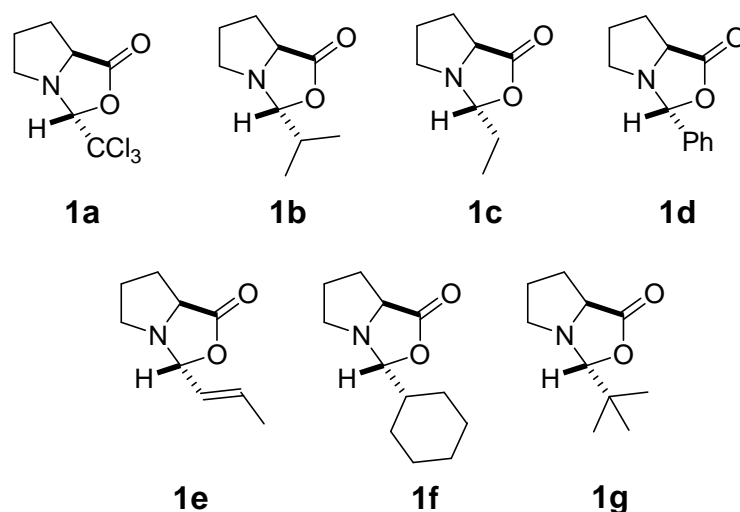
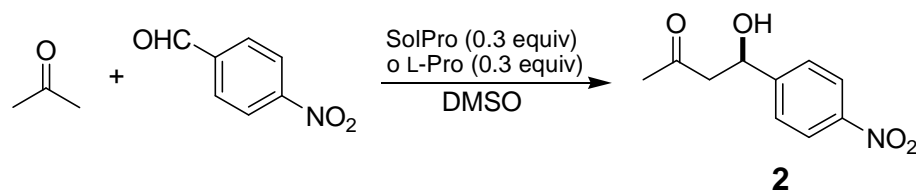


Figura 17. 5-Oxazolidinones que es van intentar preparar

Ja en les primeres proves es va veure que **1g** era un candidat a catalitzador, millorant en diversos aspectes a la pròpia prolina. A la Taula 1 es resumeixen les principals diferències entre **1g** i L-prolina. Tot i que no es mostra a la Taula 1, un altra gran diferència es troba en el fet que **1g** funciona en un ventall ampli de dissolvents (p. ex: CH₂Cl₂, MeCN, MeOH, acetona) on la prolina mostra una activitat catalítica molt baixa. Aquest fet es va atribuir a la solubilitat de **1g** en els dissolvents orgànics habituals, en els quals la prolina és pràcticament insoluble. D'ara endavant ens referirem a **1g** com a **SolPro**.



prova	temps / h	rendiment / %		ee / %	
		L-Pro	SolPro	L-Pro	SolPro
1	4	59	88	73	72
2	24	68	88	71	69
3	48	68	88	72	71

Taula 1. Primeres proves amb l'oxazolidinona 1g (SolPro)

Aquests primers resultats indiquen que, d'una banda, **SolPro** proporciona uns rendiments superiors als obtinguts amb prolina i, d'altra banda, que la reacció transcorre a major velocitat. Respecte a l'enantioselectivitat no s'observen diferències significatives. Aquests resultats ens indicaren que el rol de les 5-oxazolidinones en la reacció aldòlica era un repte prou interessant per seguir-hi treballant.

1.3.2. Optimització de la preparació de la SolPro

Una de les primeres dificultats que es presenten és la pròpia preparació de la **SolPro**, que ha estat descrita³⁸ (vegeu Figura 18), però l'extrema sensibilitat a la hidròlisi en fa molt difícil l'aïllament i la manipulació.

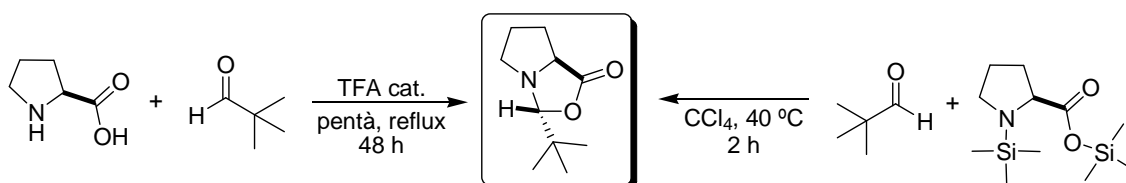


Figura 18. Preparació clàssica de SolPro

El principal desavantatge d'aquests dos mètodes és que requereixen una escala gran de treball i que l'aïllament de la 5-oxazolidinona és experimentalment molt laboriosa (requereix un destil·lador de boles en condicions d'alt buit). Després de nombroses proves seguint els procediments indicats, vam anar per una altra via, ja que no es va poder disposar de quantitat suficient de **SolPro**. El pas més conflictiu era la seva purificació no pas la seva formació. Per tant, es va decidir de preparar solucions de **SolPro**. D'aquesta manera s'evitaria l'etapa més delicada i només caldria

buscar un mètode per determinar-ne la concentració en solució. Després de nombroses proves es van trobar les condicions òptimes (vegeu Figura 19) i s'aconseguien solucions de **SolPro** en DMSO, clorur de metilè, cloroform i acetonitril.

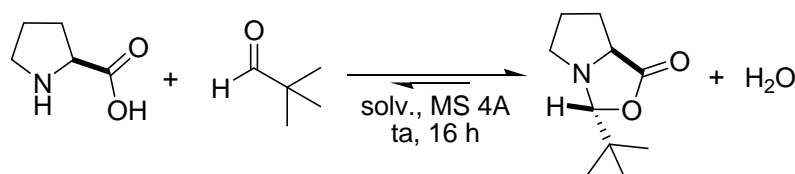
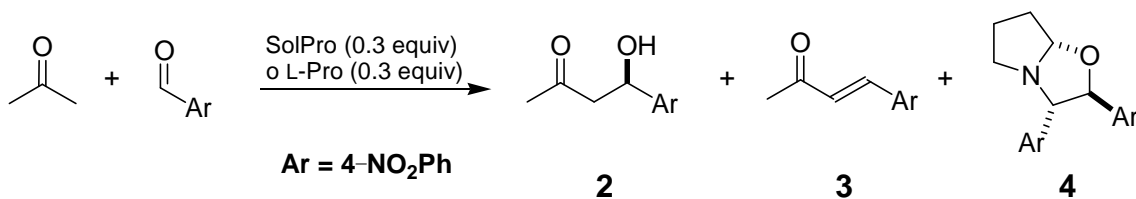


Figura 19. Preparació de les solucions “stock” de SolPro

Tal com es pot imaginar, en la mescla de reacció no només hi haurà **SolPro**, sinó també restes de prolina i de pivalaldehid. Després d'assajar nombrosos mètodes de purificació del cru, el procediment més adequat va ser la filtració de la mescla de reacció sota atmosfera d'argó i posterior evaporació del pivalaldehid a la bomba de buit. De tots els dissolvents provats, el que proporcionà millors resultats va ser el DMSO anhidre. D'aquesta manera, s'obté una solució de **SolPro** gairebé pura (en la part experimental s'adjunta un espectre de referència). Per tal de determinar-ne la concentració, el mètode més senzill, reproducible i ràpid va ser la valoració per RMN de ¹H amb un patró intern de benzofenona. És interessant destacar que no cal DMSO-d₆ ja que és possible enregistrar espectres de RMN en dissolvent no deuterat.³⁹

1.3.3. Avaluació de la SolPro

Una vegada es va disposar d'un mètode adequat, fiable i reproducible per preparar solucions de **SolPro**, es va passar a avaluar la seva activitat catalítica. La reacció que es va escollir va ser l'estàndard entre el *p*-nitrobenzaldehyd i l'acetona. Es va comparar l'addició de 0.3 equivalents de **SolPro** amb 0.3 equivalents de prolina. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 2.



entrada	dissolvent, condicions	rendiment (ee) de 2		rendiment de 3		rendiment de 4	
		L-Pro	SolPro	L-Pro	SolPro	L-Pro	SolPro
1	DMSO anh. 24 h	68 (73)	88 (72)	2	3	28	6
2	DMSO-H ₂ O (10:1) 24 h	73 (65)	72 (63)	4	5	18	15
3	DMSO-H ₂ O (2:1) 24 h	60 (31)	60 (32)	2	2	14	12
4	acetona anh. 24 h	71 (61)	83 (60)	3	5	15	8
5	CH ₂ Cl ₂ 24 h	31 (45)	55 (45)	4	5	15	3
6	Hexà-CH ₂ Cl ₂ (1:1) 24 h	12 (51)	32 (50)	2	2	9	4
7	DMSO anh. 1 equiv de SolPro , 3 h	—	86 (72)	—	<1	—	5
8	DMSO anh. 3 equiv de SolPro , 1 h	—	90 (73)	—	<1	—	5

Taula 2. Comparació de l'activitat de SolPro amb L-Pro en la reacció aldòlica model

Si s'analitzen detalladament aquests resultats, hi ha diversos punts a destacar. En primer lloc cal estudiar els resultats obtinguts amb prolina. El millor dissolvent (quant a rendiment i també pel que fa a l'enantioselectivitat) és el DMSO. Això es pot atribuir a la major solubilitat de la prolina en aquest dissolvent, de manera que la quantitat de prolina en solució i, per tant, que pot entrar en el cicle catalític, és major. Aquest factor s'observa fins i tot visualment, perquè en la mescla de reacció roman molta quantitat de prolina sense dissoldre, sobretot en el cas d'emprar dissolvents poc polars com el clorur de metilè o l'hexà. En DMSO també s'obtenen les millors enantioselectivitats. Per tal de racionalitzar aquest fet cal considerar quin és l'estat de transició de la reacció (vegeu Figura 20). Tal com es mostra, el factor clau és l'aproximació de l'aldehid a l'enamina. En el que es pot considerar com l'estat de transició els enllaços d'hidrogen juguen un paper clau.⁴⁰ Aleshores cal que el dissolvent pugui establir aquesta xarxa d'enllaços d'hidrogen. El DMSO és un dels dissolvents més adequats en aquest sentit.

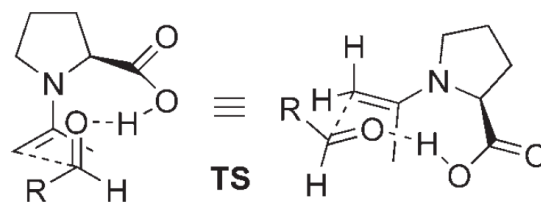


Figura 20. Estat de transició acceptat en l'aldòlica intermolecular

El principal subproducte de la reacció és l'1,3-oxazolidina **4** formada per descarboxilació seguida d'una cicloaddició (vegeu Figura 21).⁴¹ Com es pot imaginar, el percentatge que s'obté depèn molt de l'aldehid que s'utilitzi. És màxim en el cas d'emprar aldehids amb grups atractors d'electrons, que afavoreixen la descarboxilació (per estabilització per ressonància de la càrrega negativa que es forma).

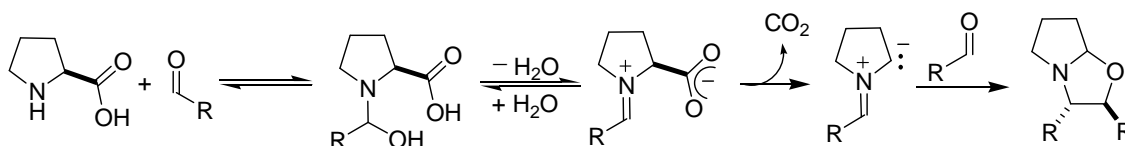


Figura 21. Formació de l'1,3-oxazolidina

Pel que fa als resultats amb **SolPro**, hi ha dos aspectes fonamentals a considerar. En primer lloc s'observa que el percentatge d'aldol **2** és superior al que s'obté amb prolina en gairebé tots els casos, com a conseqüència de la menor tendència a la formació del subproducte **4** provinent de la descarboxilació. Atès el mecanisme de la seva formació, que implica la presència de prolina lliure en el medi, aquest fet indica que quan s'empra **SolPro** com a catalitzador, no hi ha (o hi ha poca) prolina lliure. Un punt que reforça aquesta afirmació és el fet que la mescla de reacció és límpida en tot moment, a diferència del que succeeix quan s'utilitza l'aminoàcid.

Potser el més rellevant dels resultats obtinguts és el que reflecteixen les entrades 7 i 8 de la Taula 2. S'aconsegueix escurçar significativament el temps de reacció (fins tan sols a una hora) sense que s'afecti el rendiment ni l'enantioselectivitat; si bé a costa d'incrementar els equivalents de catalitzador. Però això és possible degut a la solubilitat de la oxazolidinona. Si s'augmenten els equivalents de prolina de la mateixa manera, no s'observa aquest augment en la velocitat de reacció, perquè la major part roman insoluble. Això constitueix un avenç important, atès que, com s'ha explicat als precedents, un dels principals desavantatges de l'organocatàlisi, i especialment en el cas de la reacció aldòlica, és la lentitud de les reaccions. Animats per aquests resultats ens sorgiren nombrosos interrogants: augmenta la velocitat de reacció únicament com a conseqüència del fet que hi ha més espècie activa (catalitzador o precatalitzador) en el medi? Què passaria si en lloc de comparar la

SolPro amb la prolina, es fés amb un altre catalitzador més actiu que l'aminoàcid, que fos soluble i amb el que per tant es poguessin augmentar els equivalents? En definitiva, la pregunta bàsica és si aquests millors resultats són únicament conseqüència de la major solubilitat de la oxazolidinona **1g**, o bé hi ha quelcom més a nivell mecanístic. Per tal d'aclarir totes aquestes incògnites, es van realitzar diversos estudis per RMN de ^1H , que es detallen en el següent punt.

1.4. Estudis per RMN

Per tal d'aprofundir en l'estudi de la reacció aldòlica, es va decidir de seguir-la per RMN de ^1H , comparant l'efecte de tres catalitzadors: L-prolina, **SolPro** i el derivat tetrazòlic (d'ara endavant **ProTet**):

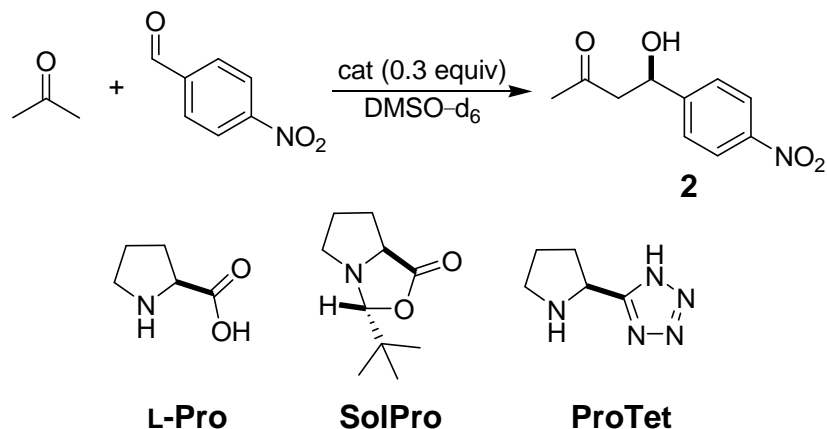


Figura 22. Reacció i catalitzadors estudiats

Quan el catalitzador emprat és **SolPro** s'observa una ràpida aparició de l'aldol (més del 80%, en tan sols 30 minuts!) i en 1 hora s'arriba ja a la proporció d'equilibri (vegeu Figura 23), amb un 90% aproximadament de l'aldol **2**. Pel que fa al catalitzador de referència, la L-prolina, necessita 24 hores per arribar a l'equilibri. Resulta interessant la comparació amb el derivat tetrazòlic, un dels derivats més àmpliament utilitzats.³⁰ Tal com s'observa en el gràfic, és bastant més ràpid que l'aminoàcid i dona lloc a millors rendiments; tot i que no supera en velocitat a la **SolPro**, acaba desplaçant l'equilibri una mica més.

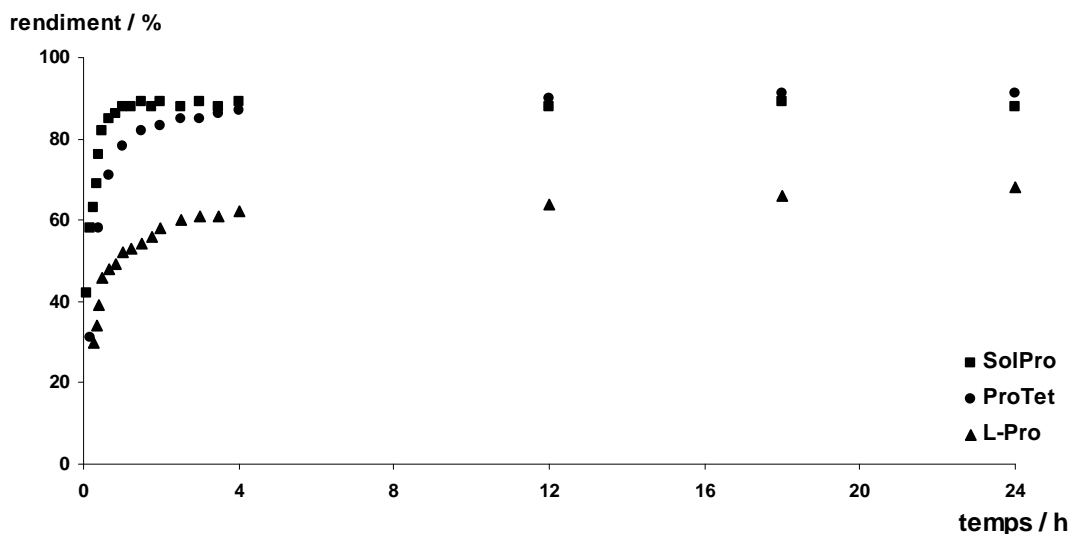
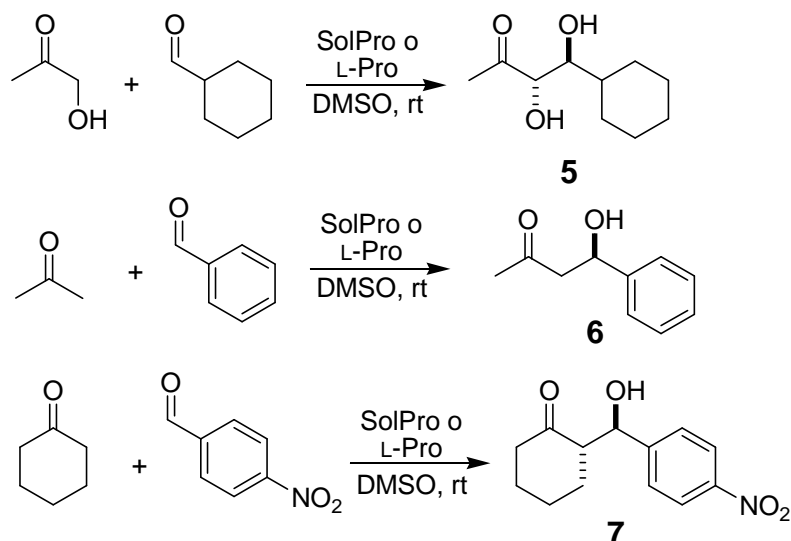


Figura 23. Seguiment per RMN de ^1H

Per tal de comprovar si aquest augment de velocitat i de rendiment era un cas particular de la reacció estudiada es va avaluar la **SolPro** amb altres substrats (vegeu Taula 3) amb els quals la reacció amb L-Pro transcorre més lentament.⁴²



entrada	catalitzador (equiv)	temps / h	aldol 5		aldol 6		aldol 7	
			rdt / %	ee / %	rdt / %	ee / %	rdt / %	ee / %
1	SolPro (0.3)	4	72	>99	72	66	80	88
2	SolPro (1.0)	2	72	>99	73	67	82	89
3	L-Pro (0.3)	48	61	>99	60	67	65	89

Taula 3. Comparació de SolPro i L-Pro amb altres substrats

Com es veu a la Taula 3, els resultats segueixen la tendència de la reacció analitzada prèviament. D'una banda, s'assoleix l'equilibri en molt menys temps (4 h en lloc de 48, o fins i tot en tan sols 2 h si augmentem la càrrega de catalitzador). I, d'altra banda, els rendiments obtinguts són sensiblement majors. Pel que fa a l'excés enantiomèric no s'observen canvis significatius.

Novament, es va seguir una d'aquestes reaccions per RMN de ¹H (vegeu Figura 24), afegint a més a més el **ProTet** a la comparació.

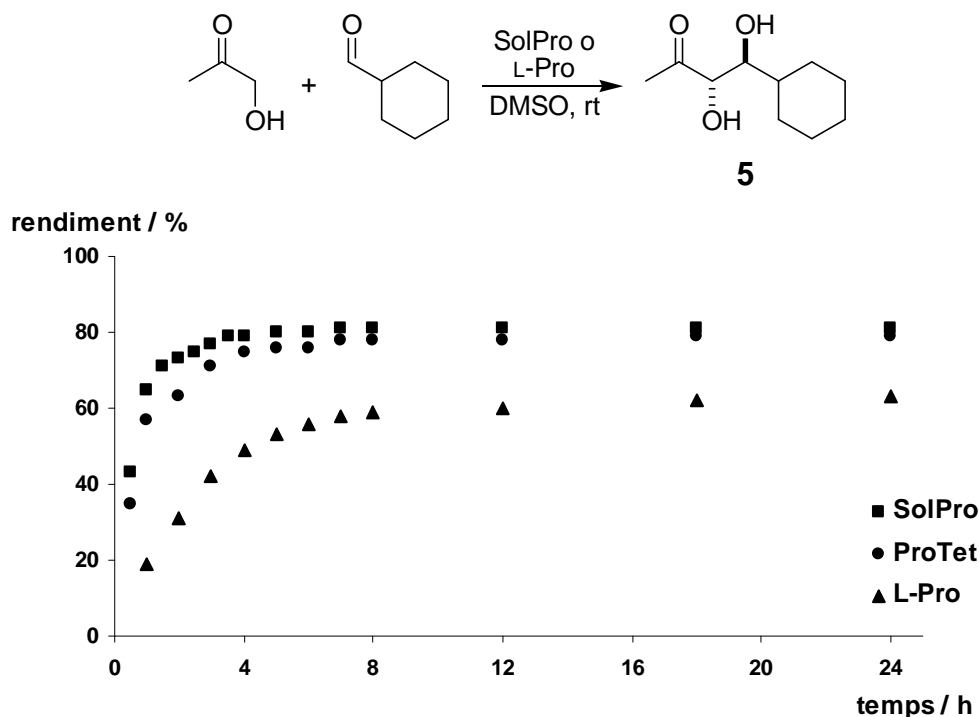


Figura 24. Aparició de l'aldol 5 amb els diferents catalitzadors

De manera similar al que ja s'havia observat, amb **SolPro** i **ProTet** es detecta molt més ràpidament la presència de l'aldol **5** i, igual que en la reacció anterior, el **ProTet** resulta ser lleugerament "menys ràpid" que la oxazolidinona.

Per tal d'aprofundir en el coneixement del rol de la **SolPro** en la reacció es va creure oportú estudiar la reactivitat de la 5-oxazolidinona amb algunes de les cetones que s'havien avaluat per tal de veure quines espècies s'observaven. En aquest sentit, Blackmond i col·laboradors^{34c} havien demostrat (vegeu Figura 25) per RMN de ¹H com el tractament de la oxazolidinona isobutírica amb propanal fornava la corresponent oxazolidinona del propanal.

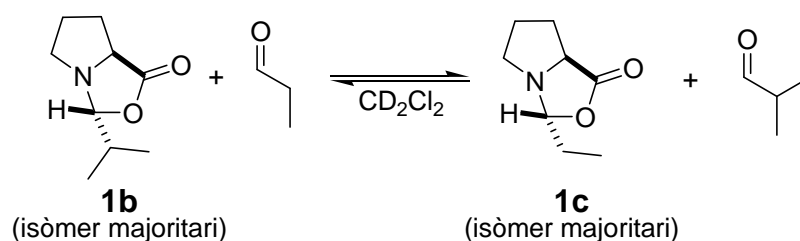


Figura 25. Bescanvis observats per Blackmond i col·laboradors

El que vam fer fou preparar una solució de **SolPro** en DMSO-d₆, determinar-ne la concentració i anar afegint-hi quantitats conegudes de la cetona corresponent (acetona o ciclohexanona). Ràpidament es va observar l'aparició dels senyals característics d'altres oxazolidinones (vegeu Figura 26), assolint-se l'equilibri

amb **SolPro** de forma ràpida (en menys de 15 minuts, la proporció entre les dues oxazolidinones ja no varia. Com era d'esperar, a mesura que s'afegien més equivalents de cetona, la proporció de l'altra oxazolidinona augmentava.

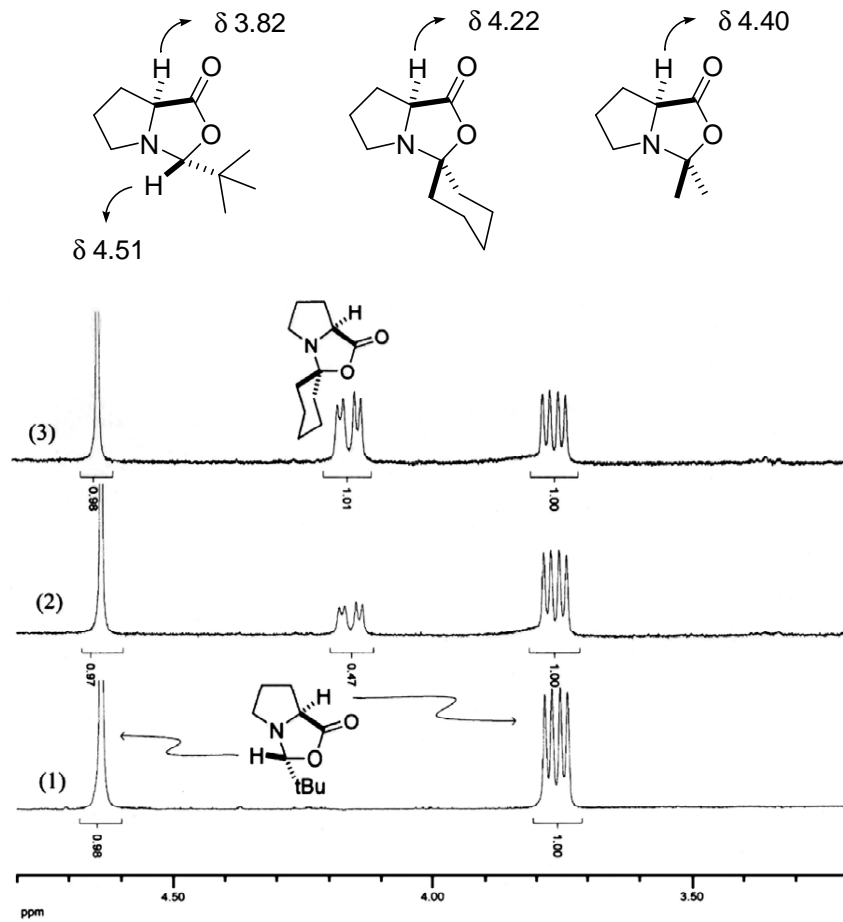


Figura 26a. Equilibri entre SolPro i ciclohexanona

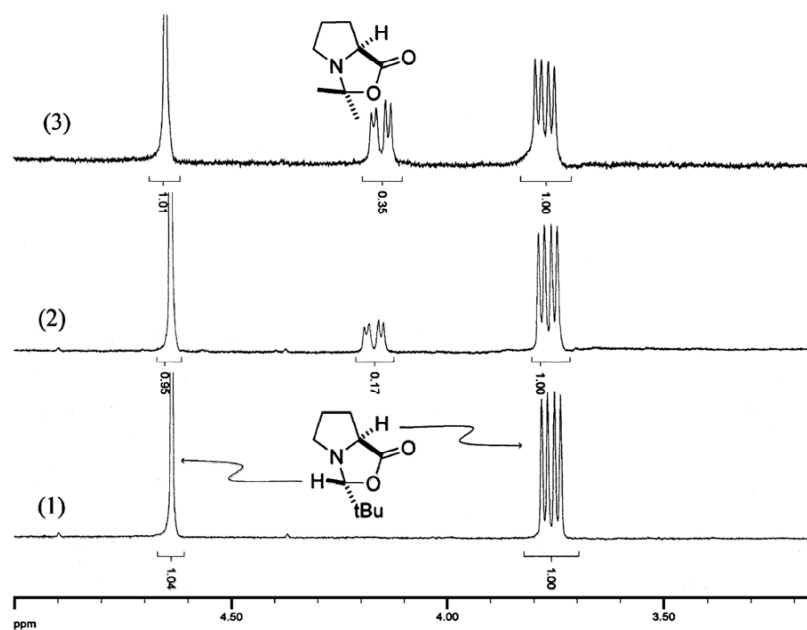


Figura 26b. Equilibri entre SolPro i acetona

Pel que fa la Figura 26a, s'observa que amb 20 equivalents de ciclohexanona s'aprecia ja la 5-oxazolidinona **8b** en una proporció de 1 a 2. Afegint 20 equivalents més, la proporció esdevé ja de 1 a 1. En canvi, en el cas de l'acetona (Figura 26b), amb els mateixos equivalents de cetona, les proporcions són menors. A partir dels espectres dels bescanvis es va calcular la constant d'equilibri en el cas de les dues cetones (vegeu Figura 27). El procediment que vàrem seguir es basa a comparar els senyals característics de cada una de les espècies implicades. Donat que es coneix la concentració inicial de la **SolPro** i també la quantitat afegida de cetona, integrant els senyals adequats es pot arribar a determinar la constant d'equilibri de la reacció.

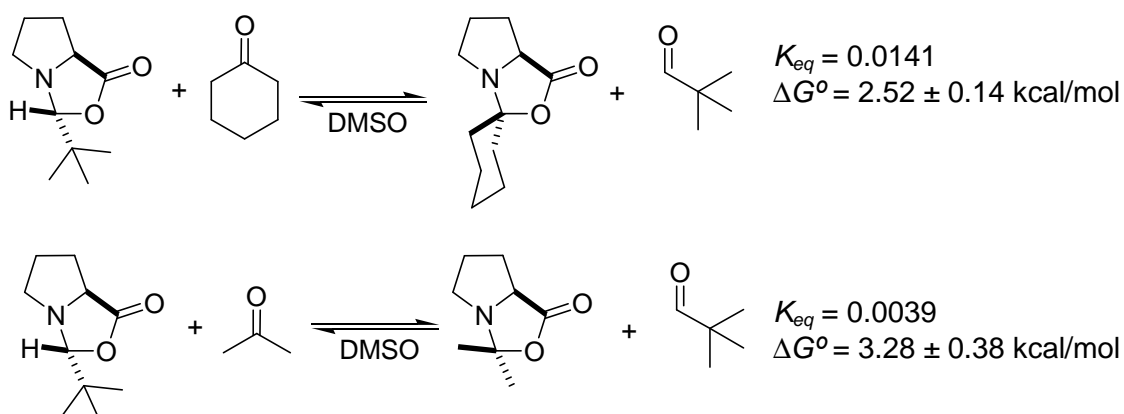


Figura 27. Constants d'equilibri dels bescanvis estudiats

Aquestes observacions estan en concordança amb la estabilitat relativa de cada una d'elles, o dit d'una altra manera, amb les seves constants d'equilibri de formació determinades per List i col·laboradors l'any 2004.³³

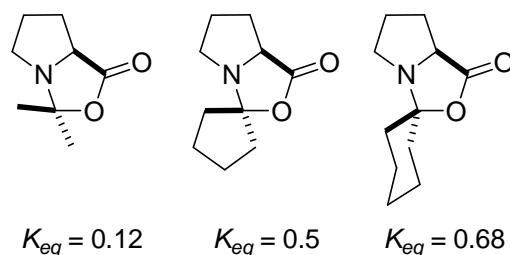


Figura 28. Constants d'equilibri d'algunes oxazolidinones segons List i col·laboradors

Un altre punt a destacar dels bescanvis és que tenen lloc en DMSO comercial, en l'anhidre i també en presència de tamís molecular de 4Å. Això indica que el bescanvi no és degut a la hidròlisi de la **SolPro** i posterior condensació de la prolina alliberada amb la cetona corresponent. Un altre fet que reforça aquest argument és que en cap moment es detecten per RMN els senyals corresponents a l'aminoàcid. Això no obstant, per tal d'assegurar que els bescanvis no es devien a la presència de prolina lliure, es va intentar estudiar els mateixos equilibris en CDCl_3 , on la prolina és

pràcticament insoluble. S'observen algunes diferències respecte al que havíem vist en DMSO. En primer lloc, les proporcions de les oxazolidinones derivades de la cetona són menors, la qual cosa ens permet dir que l'equilibri està menys desplaçat que no pas en DMSO. I, d'altra banda, també s'observa que aquest s'assoleix de manera més lenta. Es va realitzar un seguiment del bescanvi, per tal d'intentar determinar quant temps trigava a arribar-s'hi. Aquest seguiment es va fer utilitzant una solució de **SolPro** de concentració 0.433 M en CDCl_3 i afegint 20 equivalents de ciclohexanona just destil·lada. Cada cert temps s'anava registrant l'espectre i per integració dels senyals característics es va anar determinant la proporció entre les oxazolidinones. A la Figura 29 es mostren alguns espectres i el comportament observat en el bescanvi.

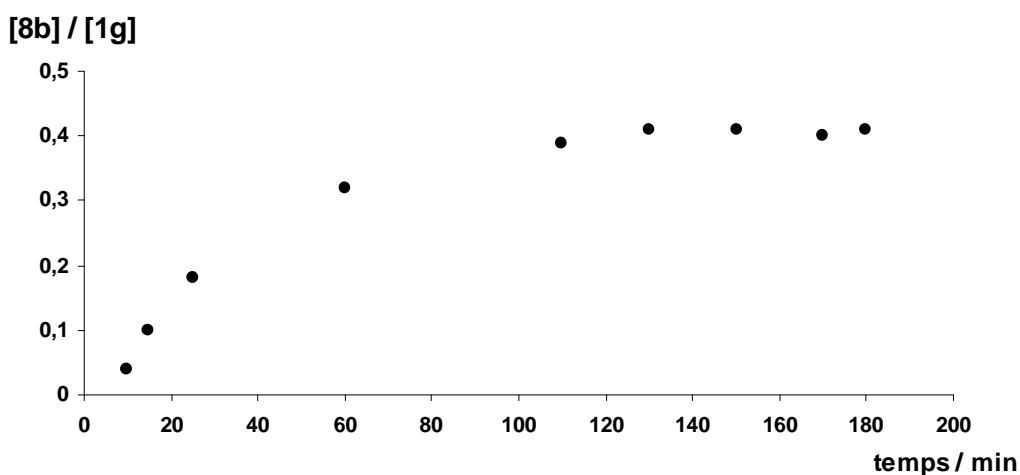
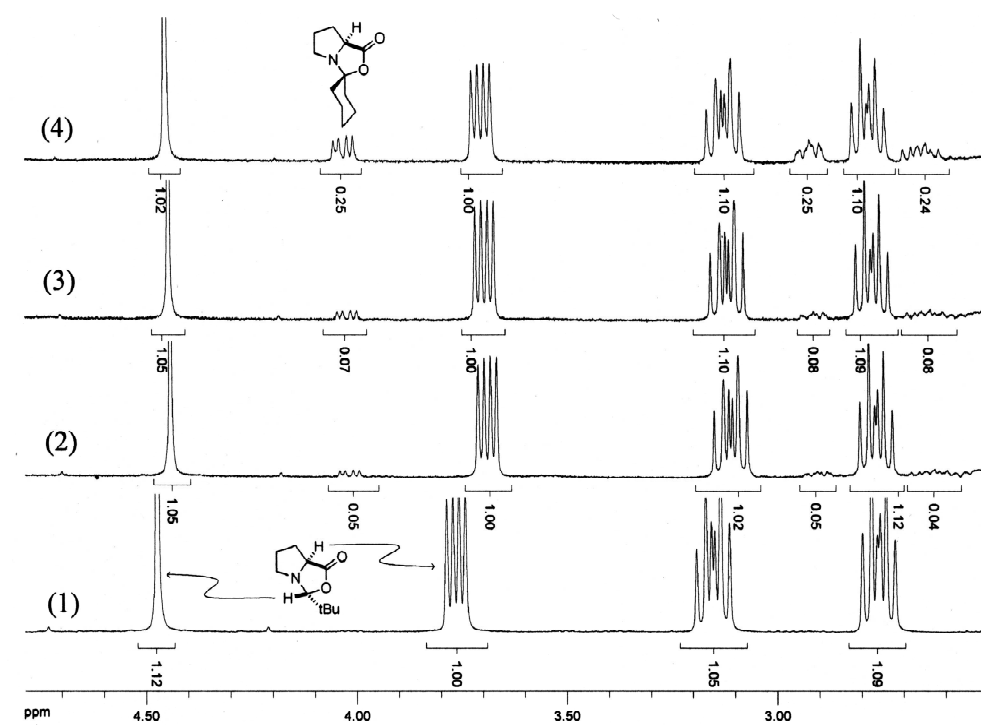


Figura 29. Espectres i cinètica del bescanvi en CDCl_3

Al llarg d'aquest punt, s'ha vist que la **SolPro** és capaç de millorar l'activitat catalítica de la L-prolina (i fins i tot d'altres derivats) en la reacció aldòica proporcionant millors rendiments i escurçant els temps de reacció. Tot això indica que, en certa manera, fa que apareguin de forma més ràpida les espècies clau (l'enamina) del cicle catalític. Tenint en compte que la enamina es troba en equilibri amb la corresponent 5-oxazolidinona i que hem vist com aquesta oxazolidinona es forma per bescanvi amb la **SolPro**, sembla bastant sòlid afirmar que no és només la major solubilitat de la **SolPro** la causa del seu èxit sinó que existeix una diferència a nivell mecanístic.

Un altre dubte que sorgeix és perquè no es detecta la 5-oxazolidinona de la L-prolina amb el producte de reacció (**8c**). Una possible explicació es troba en que l'excés d'acetona desplaça l'equilibri corresponent (vegeu Figura 30) completament cap a la dreta. Atès que aquest bescanvi és ràpid (en DMSO) en cap moment es detecta **8c** per RMN de ^1H .

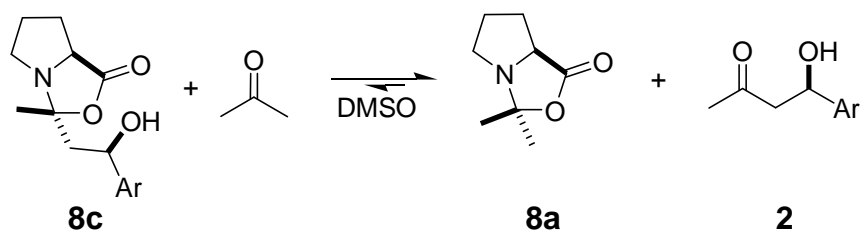


Figura 30. Possible equilibri entre les oxazolidinones **8c** i **8a**

Per tal d'aprofundir i saber més sobre els bescanvis, es va comprovar què passava quan s'afegien altres compostos carbonílics a una solució de **SolPro**. Ja s'havia vist que en el cas de les cetones l'equilibri estava poc desplaçat. Calia esbrinar què passava amb aldehyds (vegeu Figura 31). Com calia esperar, degut a la major reactivitat dels aldehyds, aquests bescanvis estaven més afavorits (l'equilibri es desplaçava més cap a la dreta).

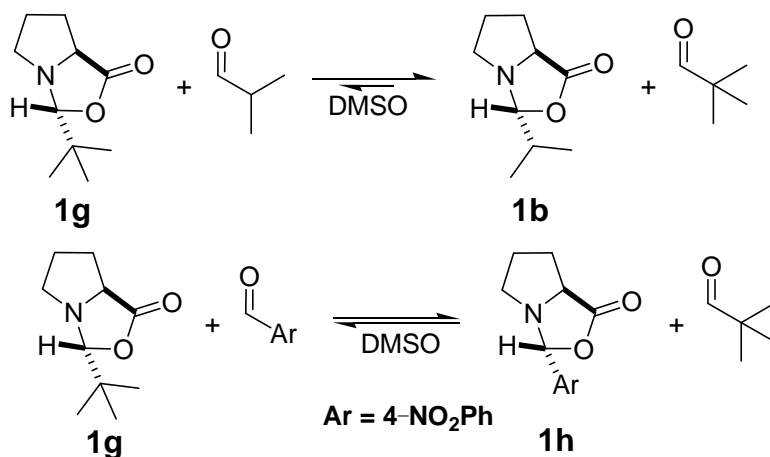


Figura 31. Altres bescanvis estudiats

En el cas de l'isobutiraldehid l'equilibri està molt desplaçat cap a la dreta. S'observa com amb només un equivalent d'aldehid ja apareixen els senyals de la 5-oxazolidinona **1b**. Amb 5 equivalents es deixen de veure els senyals de la **SolPro**. No obstant això, apareixen senyals que corresponen a l'autocondensació de l'aldehid. Pel que fa al *p*-nitrobenzaldehyd, si bé l'equilibri no està tan desplaçat com en el cas anterior, amb 5 equivalents els senyals de la oxazolidinona **1h** ja són majoritaris. També s'observa la formació del producte de descarboxil·lació **4**.

A part dels estudis per RMN d'aquests equilibris de bescanvi, també es van realitzar alguns càlculs teòrics (vegeu Figura 32). Es va comparar l'equilibri de bescanvi entre la **SolPro** i l'acetona, el *p*-nitrobenzaldehyd i l'isobutiraldehid, que eren tres dels equilibris estudiats per RMN. Els valors d'entalpia s'ajusten bastant al que s'havia observat experimentalment. En el cas de l'acetona, l'equilibri està desplaçat cap a l'esquerra, cosa que encaixa amb el fet que calgui afegir un gran excés d'acetona per detectar la presència de la corresponent 5-oxazolidinona. En el cas del *p*-nitrobenzaldehyd els càlculs prediuen que l'equilibri estarà desplaçat cap a la dreta però no tant com en el cas de l'acetona. L'estudi per RMN concorda també amb aquesta predicció. Recordem que 5 equiv de l'aldehid eren suficients perquè els senyals del bicicle fossin majoritaris, mentre que en el cas de l'acetona n'eren necessaris 20. I pel que fa l'aldehid alifàtic, els fets experimentals encaixen. Amb només 1 equiv d'isobutiraldehid ja es van detectar els senyals de la 5-oxazolidinona corresponent i amb 5 equiv ja no es detectava la presència de la **SolPro**. Per tant, dels equilibris estudiats, seria el més desplaçat cap a la dreta. Això també és el que prediuen els càlculs.

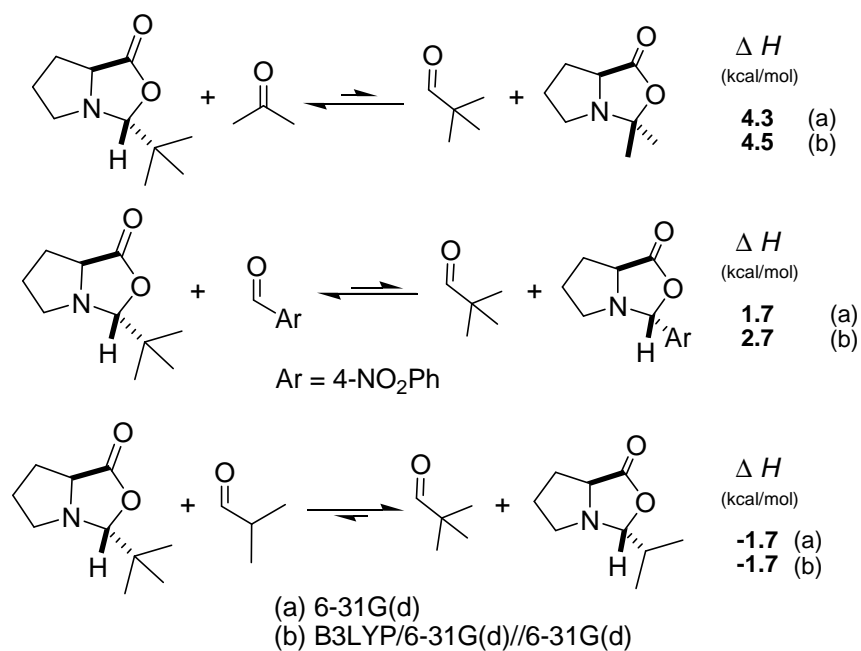


Figura 32. Estimacions teòriques dels equilibris de bescanvi

Per tant, es pot afirmar que els bescanvis entre espècies del tipus oxazolidinona són un factor clau en el mecanisme de la reacció aldòlica. En el següent punt s'especularà sobre quin/s poden ser els mecanismes a través dels quals té lloc aquest bescanvi.

1.5. Possibles mecanismes del bescanvi

A l'hora de considerar possibles mecanismes de bescanvi (que no involucrin la hidròlisi de la **SolPro**) ens cal considerar els diversos equilibris presents (vegeu Figura 33) i la posició d'aquests equilibris. Tal com s'ha vist al final del punt 1.4 hi ha una correlació bastant bona entre la realitat experimental i el que prediuen els càlculs teòrics. Per tant, per a aquells equilibris que no s'han avaluat a nivell experimental, el raonament i la discussió es farà en base els càlculs.

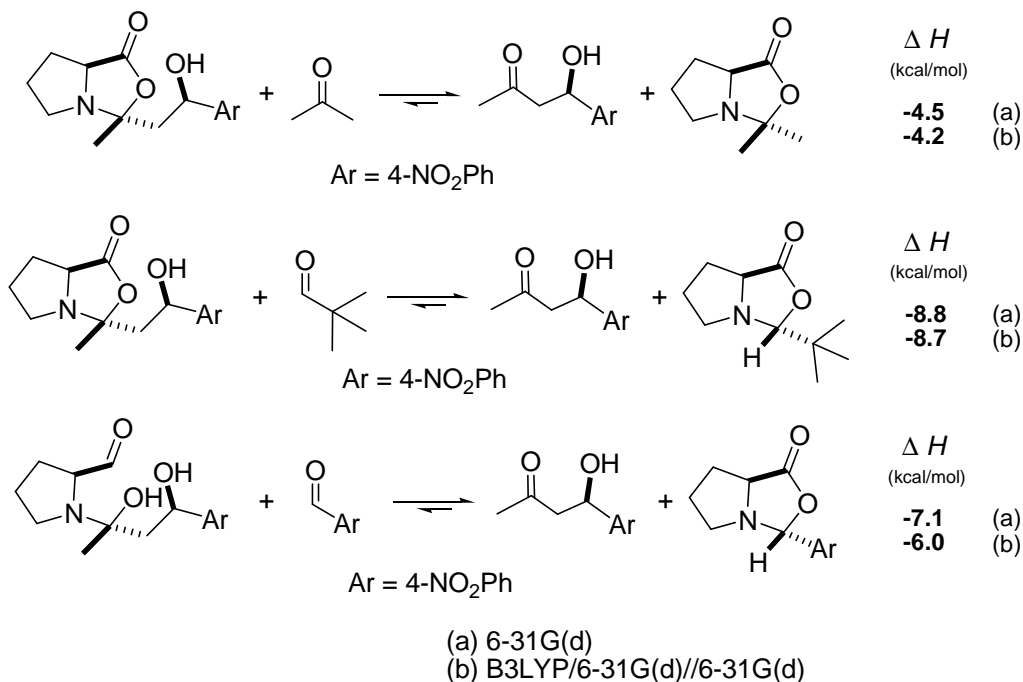


Figura 33. Equilibris a considerar

Aquestes estimacions de les posicions d'equilibri permeten la interpretació de nombrosos fets experimentals. En primer lloc, l'exotermicitat de tots els equilibris s'ajusta el fet experimental que durant els seguiments fets per RMN, en cap moment s'ha observat la formació de l'adducte aldol+prolina. Tal com reflecteixen els valors de les entalpies, aquesta oxazolidinona seria fàcilment desplaçada per l'excés d'acetona, el pivalaldehid alliberat o bé per l'aldehid aromàtic. En el primer cas es regenera la oxazolidinona de l'acetona, que estaria en equilibri amb la forma oberta, regenerant així l'espècie clau. D'acord amb el segon dels equilibris de la Figura 33, el més desplaçat, es regeneraria la **SolPro**, fet que es podria interpretar com que la **SolPro** és un autèntic catalitzador (i no un precatalitzador). Aquest valor d'entalpia ens permet explicar perquè durant la reacció se segueix observant **SolPro** en tot moment tot i que desaparegui degut al bescanvi amb l'acetona i la formació de l'aldol. I pel que fa al darrer dels equilibris, se l'ha de considerar com una via indesitjable ja que condueix a

la desaparició de l'aldehid reactiu. Per tant, aquest darrer equilibri, juntament amb la formació del producte de descarboxil·lació–cicloaddició constitueixen les autèntiques reaccions paràsites.

Es podria pensar que petites quantitats de prolina lliure present, o també traces d'aigua (del DMSO, romanent a les parets del tub...) podrien estar involucrats en el bescanvi observat. Si així fos, la hidròlisi parcial de la **SolPro** i una posterior condensació amb la cetona corresponent forniria l'altra oxazolidinona (vegeu Figura 34). Ara bé, saturant el DMSO amb prolina no s'observa cap increment en la velocitat del bescanvi. A més, tal com s'ha indicat a la Figura 29, els bescanvis també tenen lloc en CDCl_3 , on la solubilitat de la prolina és pràcticament nul·la. A més, els bescanvis tenen lloc en DMSO anhidre, no anhidre i també afegint tamís de 4 Å. En altres paraules, variant la concentració d'aigua no s'observen diferències significatives en els equilibris entre oxazolidinones. Tot això indica que hi ha d'haver altres mecanismes implicats. A la Figura 35 es mostren algunes d'aquestes propostes.

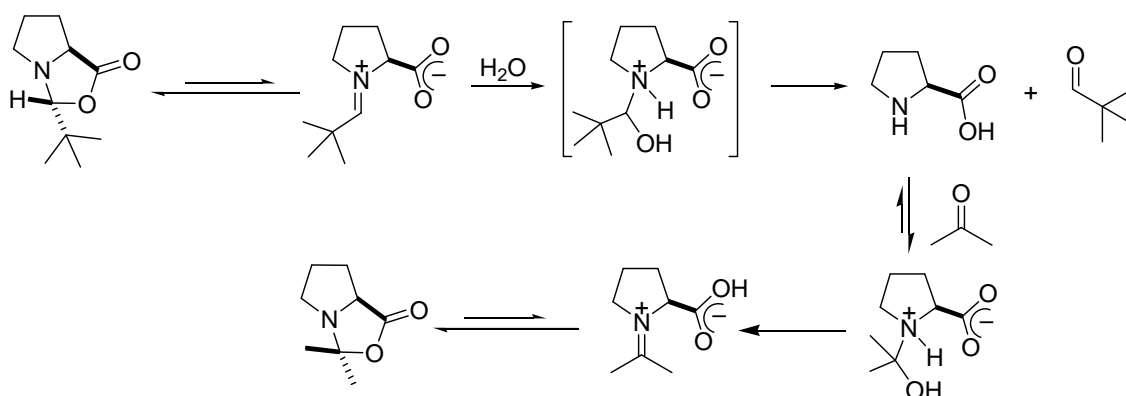


Figura 34. Possible mecanisme de bescanvi (en presència de traces d'aigua)

En les nostres propostes, hi ha camins que parteixen de la pròpia **SolPro**, altres de la forma oberta i encara uns altres per participació de la **SolPro** protonada. Si aquest darrer mecanisme fos una via possible, l'addició d'àcid hauria d'influir en el bescanvi. A fi de comprovar-ho, es va fer un altre seguiment del bescanvi entre **SolPro** i ciclohexanona addicionant un 10% d'àcid 3,5–dinitrobenzoic (vegeu Figura 36). Es va observar que la presència d'àcid feia que l'equilibri es desplaçés una mica més cap a la dreta i que s'assolís més ràpidament. Es van realitzar càlculs DFT de les espècies indicades, però no experiments de marcatge isotòpic ni estudis cinètics a fi d'esbrinar quin o quins serien els mecanismes principals a través dels quals té lloc el bescanvi.

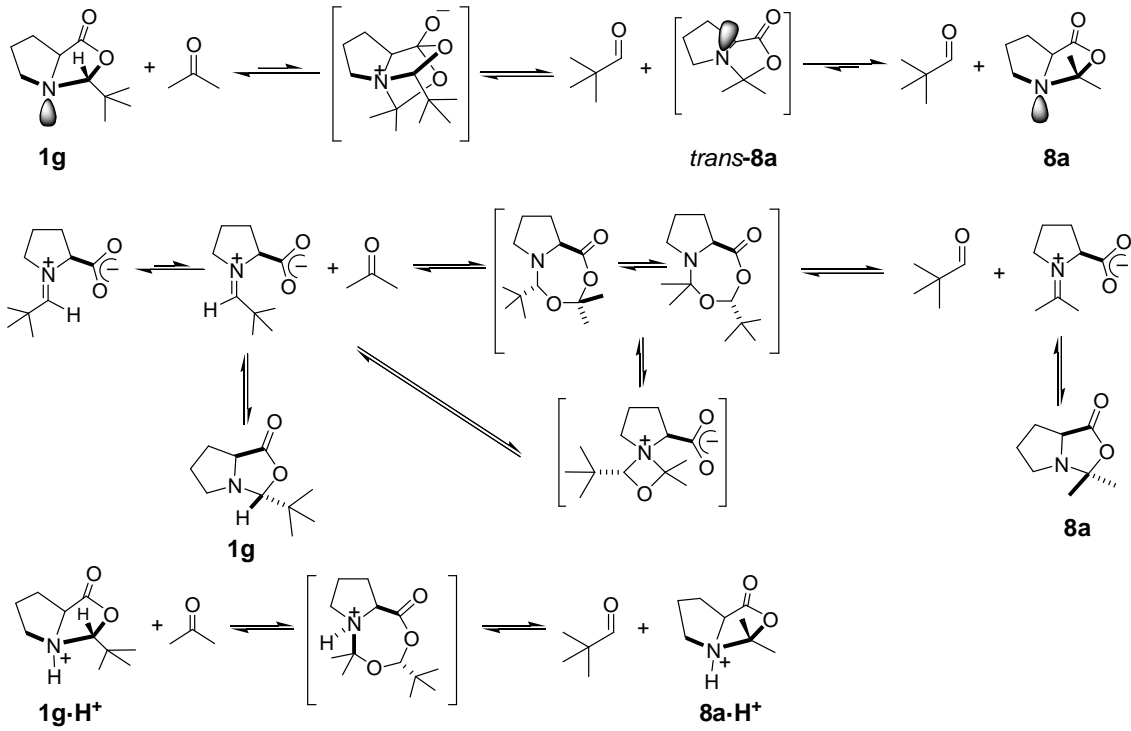


Figura 35. Possibles mecanismes de bescanvi

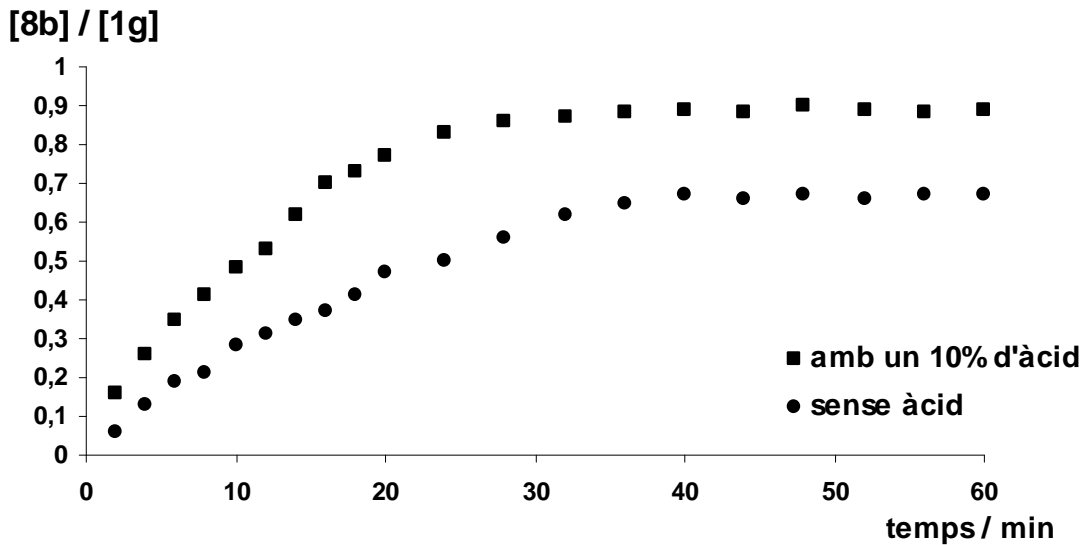


Figura 36. Efecte de l'àcid en el bescanvi entre SolPro i ciclohexanona

1.6. Extensió a altres reaccions

Tal com s'ha explicat en la introducció, l'element central d'aquesta Tesi Doctoral és la importància i aplicabilitat del grup nitro en sèrie alifàtica en les transformacions sintètiques. Després d'haver desenvolupat un catalitzador que millorava en nombrosos aspectes a la prolina pel que fa a la reacció aldòlica, es volia veure si es podria estendre el seu ús a d'altres reaccions. Com a model es va triar la reacció de Michael entre el 2-nitropropà i la 2-ciclohexenona⁴³ (vegeu Figura 37). Es va escollir aquesta reacció com a exemple d'un procés molt lent, que transcorre en un dissolvent apolar on la solubilitat de la prolina és mínima i també perquè involucra el grup nitro. Tot i que s'ha descrit un derivat bicíclic de la prolina que dóna millors resultats,⁴³ la comparativa s'ha fet entre **SolPro** i l'aminoàcid. El procediment és anàleg al del cas de l'aldòlica descrit en el punt 1.5. Es va dur a terme la reacció en CDCl_3 i es va anar seguint per RMN de ^1H .

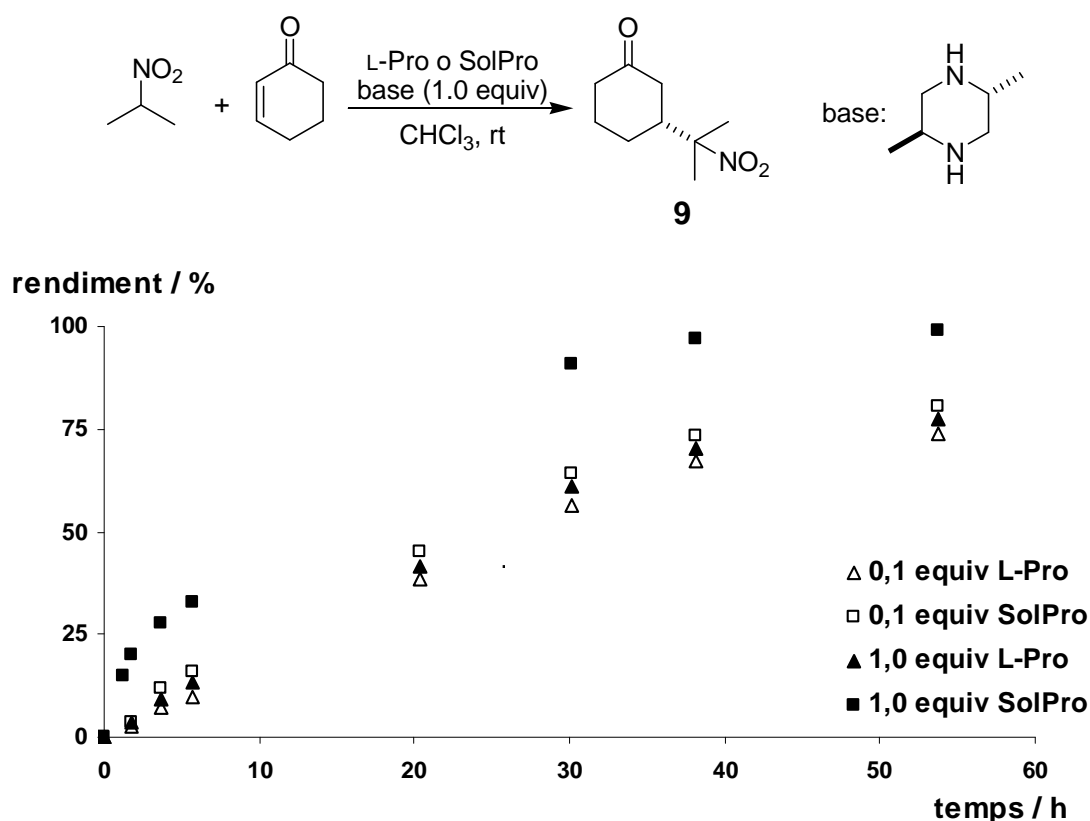
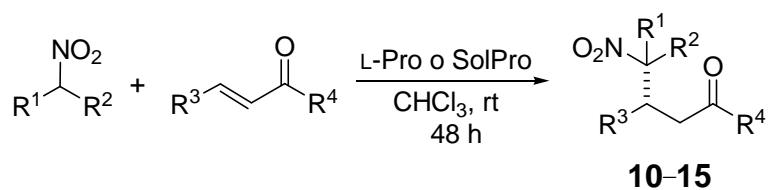


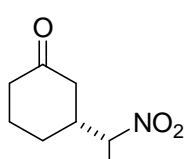
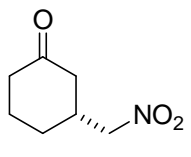
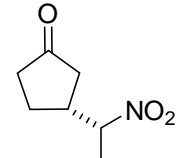
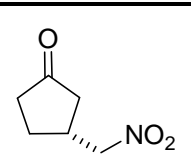
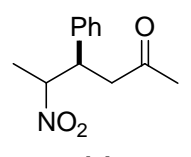
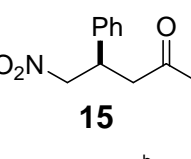
Figura 37. Reacció de Michael avaluada

Hi ha dos aspectes rellevants. D'una banda, gairebé no hi ha diferència entre emprar 0.1 equiv o 1.0 equiv de L-Pro. Això és degut al fet que la solubilitat de l'aminoàcid en cloroform és molt baixa i, per tant, la quantitat de prolina que podrà entrar al cicle catalític és només aquella part que està en solució. D'altra banda, amb **SolPro**, es torna a observar un increment de la velocitat (s'aconsegueixen els

rendiments descrits en menys hores) i es pot assolir un rendiment un 15% superior emprant-la en quantitat estequiomètrica. Això és degut a la solubilitat de la **SolPro**. Pel que fa l'excés enantiomèric del producte, en tots els experiments esdevé idèntic (entre 91 i 93%), cosa que suggereix que les etapes clau del cicle són essencialment les mateixes. Després d'haver comprovat que la **SolPro** també millorava la prolina en l'addició de Michael, es va passar a avaluar-la en altres substrats (vegeu Taula 4). No es va considerar necessari incloure el derivat tetrazòlic en la comparació perquè hi ha nombroses referències bibliogràfiques en les quals s'ha avaluat.^{44a} Per a aquesta reacció, amb el **ProTet** s'assoleixen rendiments superiors i una millor enantioselectivitat que amb prolina.

Els resultats van ser similars al que s'havia vist en la reacció model. Els rendiments descrits⁴⁴ amb L-prolina (i comprovats per nosaltres mateixos) s'assolien en menor temps quan utilitzem la **SolPro**. Un altre avantatge de la nostra 5-oxazolidinona és la possibilitat d'obtenir rendiments més elevats que amb prolina a igualtat de temps. A més, si s'afegeix més **SolPro** es pot incrementar encara més la velocitat de reacció perquè en ser una espècie soluble és possible augmentar-ne la concentració en el cicle catalític. L'excés enantiomèric del producte va ser idèntic amb L-prolina que amb **SolPro**.



producte	temps / h	catalitzador (equiv)		rendiment / %		ee / %	
		L-Pro	SolPro	L-Pro	SolPro	L-Pro	SolPro
 10	24	1.0	1.0	61 ^a	87 ^a	70	74
	60	0.1	0.1	86 ^a	93 ^a	74	76
 11	24	1.0	1.0	52	65	72	73
	60	0.1	0.1	61	70	71	72
 12	24	1.0	1.0	60 ^b	74 ^b	61	65
	60	0.1	0.1	71 ^b	80 ^b	65	66
 13	24	1.0	1.0	25	31	59	60
	60	0.1	0.1	30	39	62	61
 14	24	1.0	1.0	48 ^c	66 ^c	73	76
	60	0.1	0.1	58 ^c	72 ^c	75	77
 15	24	1.0	1.0	39	49	81	85
	60	0.1	0.1	44	56	83	84

^a *anti/syn* = 1:1; ^b *anti/syn* = 1:1; ^c *anti/syn* = 1.3:1

Taula 4. Resultats obtinguts en les addicions de Michael

Bloc 2.

Transformacions del grup nitro

Índex del Bloc 2. Transformacions del grup nitro

2.1. Introducció general	51
2.2. De nitroderivats a <i>N</i>-sulfenilimines	55
2.2.1. Introducció	55
2.2.2. Precedents	57
2.2.3. Mètode de síntesi d' <i>N</i> -sulfenilimines	60
2.2.4. Aplicació del mètode	62
2.3. Conversió d'<i>N</i>-sulfenilimines en carbonils	67
2.3.1. Introducció	67
2.3.2. Desenvolupament del mètode	68
2.3.3. Aplicació de la reacció	75
2.4. D'oximes a carbonils	79
2.4.1. Introducció	79
2.4.2. Desenvolupament del mètode	83
2.4.3. Aplicació de la metodologia optimitzada	88
2.4.4. Aspectes mecanístics	92
2.5. Preparació dels materials de partida	103
2.5.1. Preparació de compostos C-nitrats	103
2.5.2. Preparació d'oximes	105
2.5.3. Preparació d'altres compostos	111

2.1. Introducció general

El grup nitro és un dels grups funcionals més importants en la síntesi orgànica convencional.⁴ Els nitroalcans alifàtics sovint són utilitzats com a intermedis de gran valor, tot i ser un grup poc present en productes naturals i fàrmacs. La facilitat amb què es poden utilitzar aquests compostos per formar enllaços carboni-carboni (degut principalment a l'acidesa del H unit al carboni en alfa) així com la seva gran versatilitat de cara a posteriors transformacions ha convertit els nitroalcans en eines sintètiques molt potents. A tall d'exemple (vegeu Figura 38) el grup nitro pot ésser convertit en amina, carbonil, oxima, nitril o òxids de nitril i també es pot eliminar, conduint a alcans o alquens.

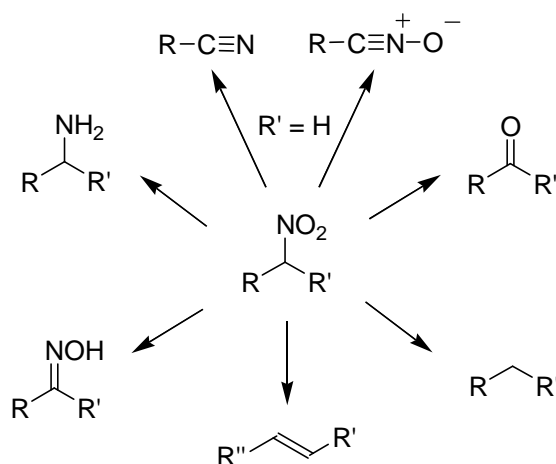


Figura 38. Algunes transformacions del grup nitro

Algunes d'aquestes transformacions són d'especial interès en el nostre grup de treball. Concretament, la transformació de nitroderivats secundaris o primaris en oximes i de grups nitro primari en nitrils i aldehids⁴⁵ així com la conversió d'oximes a carbonils⁴⁶ o en *N*-sulfenilimines⁴⁷ són algunes de les transformacions optimitzades en el nostre grup de treball. A continuació es farà un breu recorregut històric sobre algunes d'aquestes transformacions desenvolupades al nostre grup.

Per a la reducció de nitroderivats a oximes es van descriure nous reductors d'estany, de fórmula general $\text{Sn}(\text{SR})_3^-$. La preparació d'aquests reactius es du a terme in situ a partir de SnCl_2 , RSH i trietilamina. En la majoria de casos redueixen el grup nitro de forma quantitativa en tan sols hores o minuts.^{45a}

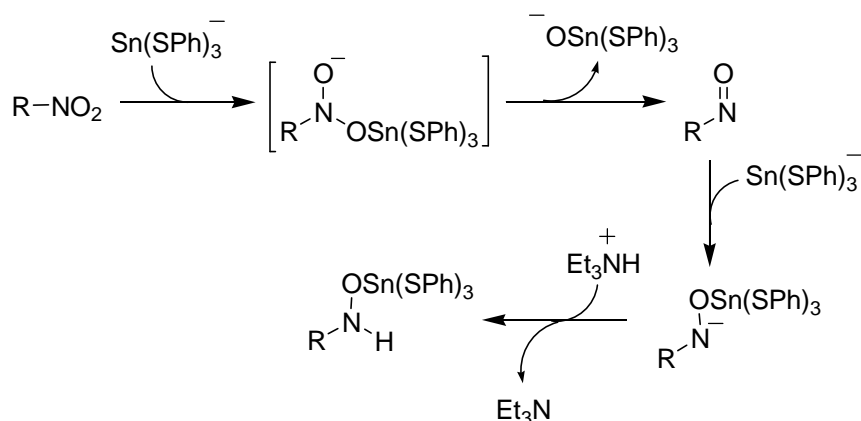


Figura 39. Reducció del grup nitro

Pel que fa a la conversió de nitroalcans primaris en nitrils, l'estratègia que va tenir èxit va ser una combinació de reactius formada per un reductor d'estany, que redueix el grup nitro fins oxima, i una barreja de tributilfosfina amb DEAD, que permet deshidratar l'oxima primària fins al nitril. De fet, aquests 2 últims reactius són capaços per si sols de convertir el grup nitro a nitril, a través d'una primera etapa en què es desoxigena el grup nitro fins a oxima i una segona etapa de deshidratació:^{45b}

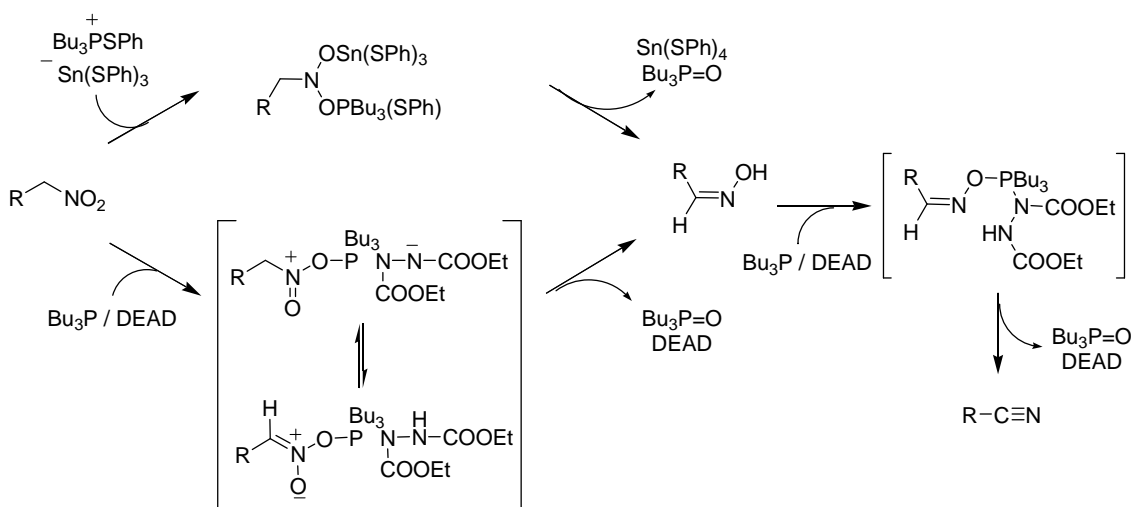


Figura 40. Transformació del grup nitro a nitril

La obtenció d'aldehids a partir de nitroalcans primaris també es va resoldre. Per aquest cas s'utilitzaren reductors d'estany, hidrogensulfít de sodi (bisulfít de sodi) i àcid tartàric. L'oxima produïda reacciona amb el bisulfít, que es comporta com un "grup protector" ja que evita la reducció de la imina i la hidroxilamina intermèdia a amina (vegeu Figura 41). Els complexos d'estany(II) amb tartrat catalitzen la reacció.^{45c}

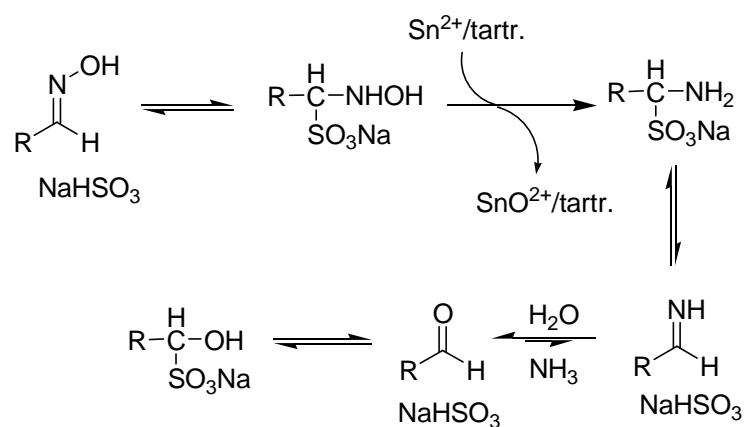


Figura 41. Protecció de l'oxima amb bisulfid de sodi

En el present bloc d'aquesta Tesi es descriuran altres reaccions emmarcades dins del context de les conversions del grup nitro. S'analitzarà la transformació de nitro a *N*-sulfenilimina així com la conversió d'aquestes i d'oximes a carbonil.

2.2. De nitroderivats a *N*-sulfenilimines

2.2.1. Introducció

Les *N*-sulfenilimines són un tipus de compostos que constitueixen el punt de partida ideal per accedir a un ventall de substàncies de gran importància en síntesi asimètrica. En particular, és conegut que per oxidació amb *m*-CPBA (i també amb altres peroxoàcids) forneixen fàcilment *N*-sulfinilimines, *N*-sulfonilimines i *N*-sulfoniloxaziridines (vegeu Figura 42). Darrerament s'han desenvolupat nombroses aplicacions en síntesi asimètrica (reaccions de Michael, α -alquilacions via anions d'enamina, hetero Diels–Alder...) de les *N*-sulfinilimines i de les *N*-sulfonilimines. Pel que fa a les *N*-sulfoniloxaziridines, són àmpliament emprades en epoxidacions i hidroxilacions asimètriques. És per això que el desenvolupament de nous mètodes de síntesi de *N*-sulfenilimines és una contribució metodològica d'extrema importància.

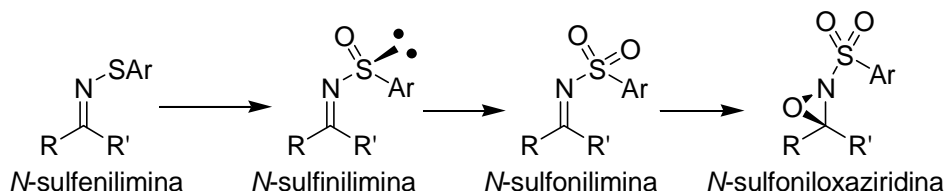


Figura 42. Compostos accessibles per oxidació d'*N*-sulfenilimines

Tradicionalment els materials de partida més habituals per a la preparació d'*N*-sulfenilimines són els compostos carbonílics (vegeu Figura 43). Ja l'any 1912, Zincke i Farr van sintetitzar la primera *N*-sulfenilimina descrita per condensació directa de cetones i aldehids amb sulfenamides.⁴⁸ Anys més tard, es va descriure la condensació de cetones o aldehids amb amoníac i la imina formada es capturà amb disulfurs i AgNO₃⁴⁹ o amb un clorur de sulfenil.⁵⁰ Altres estratègies utilitzades han estat la utilització d'anàlegs d'*N*-sulfenamida més actius, com els ilurs que es formen en reaccionar trisulfenamides [N(SR)₃] amb fosfines⁵¹ i la reacció d'*N,N*-bis(trimetilsilil)-sulfenamides catalitzada per fluorur de tetrabutilamoni.⁵²

A banda de compostos carbonílics, també s'han preparat *N*-sulfenilimines a partir de la reacció d'*N*-cloroimines amb tiols⁵³ o tioèters.⁵⁴ Aquests mètodes, però, tenen un ús molt limitat degut al baix nombre d'*N*-cloroimines estables (vegeu Figura 44).

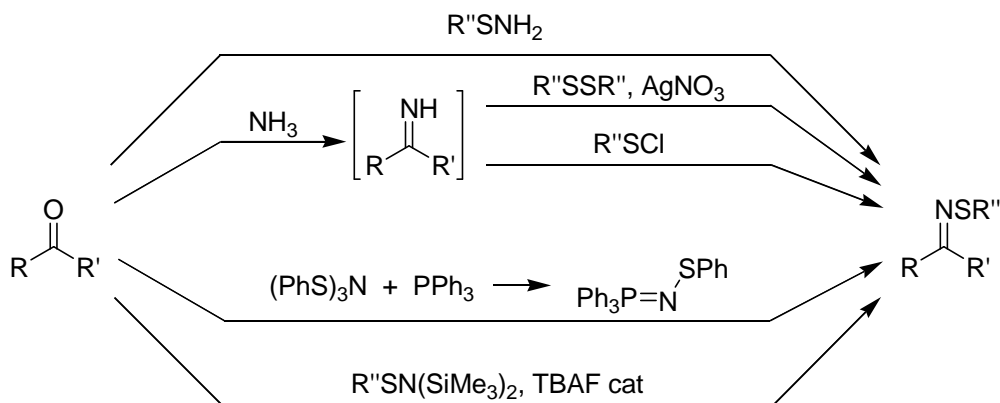


Figura 43. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir de compostos carbonílics

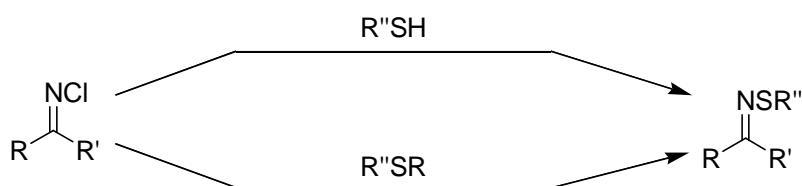


Figura 44. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir d'*N*-cloroimines

Altres mètodes descrits involucren alguns derivats d'amines (vegeu Figura 45). Per oxidació d'*N*-sulfenilamines i també mitjançant una transposició de tipus Pummerer d'una *N*-sulfinamida,⁵⁵ Kobayashi va descriure la preparació d'algunes *N*-sulfenilimines. L'electròlisi en presència de MgBr_2 d'esters d' α -aminoàcids i disulfurs també permet la obtenció d'*N*-sulfenilimines.⁵⁶

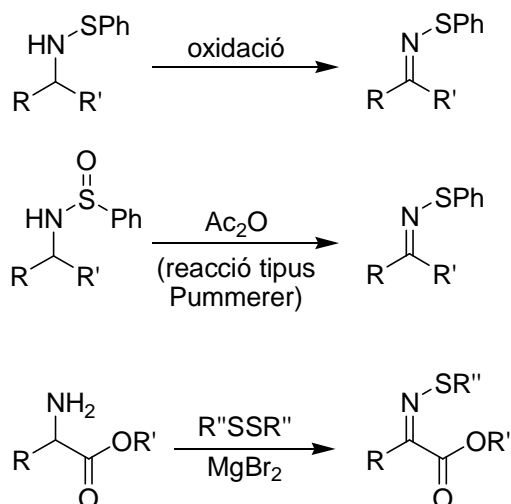


Figura 45. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir de derivats d'amines

Hi ha d'altres mètodes de preparació a partir d'un anió tiooximat i un halur d'alquil. Aquest anió es pot preparar per reacció dels corresponents disulfurs amb BuLi

o Li en Et_2NH , desprotonant la corresponent tiooxima o bé per reacció de la corresponent imina amb BuLi i S_x (vegeu Figura 46).⁵⁷

Altres maneres de preparació són per derivatització d'*N*-sulfenilimines més senzilles (vegeu Figura 47). Davis va descriure la desprotonació en α d'*N*-sulfenilimines seguida de la reacció amb cetones, disulfurs i halurs d'alquil.⁵⁸

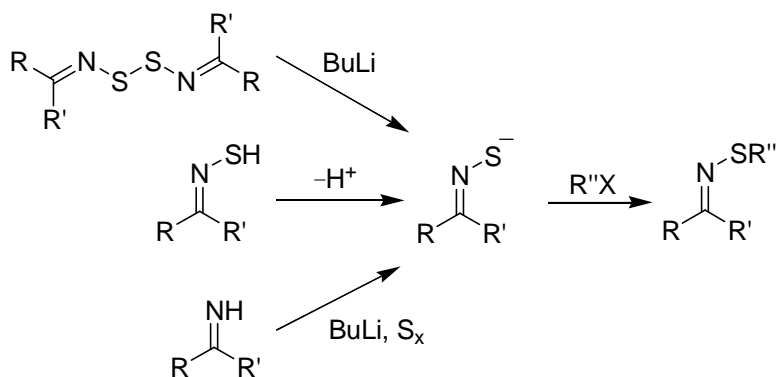


Figura 46. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir de tiooximats

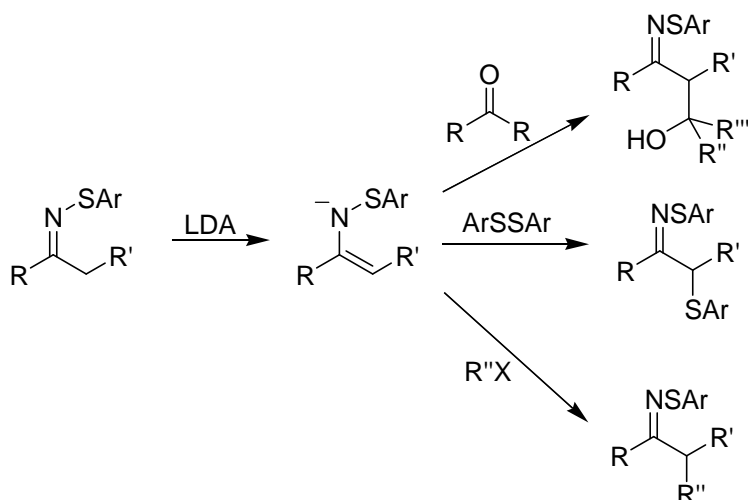


Figura 47. Preparació d'*N*-sulfenilimines per derivatització d'*N*-sulfenilimines més senzilles

2.2.2. Precedents

Una data clau per a aquest capítol de la present Tesi és 1984. Barton, Motherwell i Zard van descriure la utilització del reactiu de Hata⁵⁹ (combinació de tributilfosfina i disulfur de difenil) per reduir el grup nitro a imina.⁶⁰ Ells aplicaven el mètode per generar pirrols (vegeu Figura 48), ja que les imines generades atacaven *in situ* un carbonil situat a tres enllaços generant un intermedi que en ser novament reduït fornien els corresponents pirrols. El seu mètode requeria de grans excessos de disulfur de difenil i de tributilfosfina.

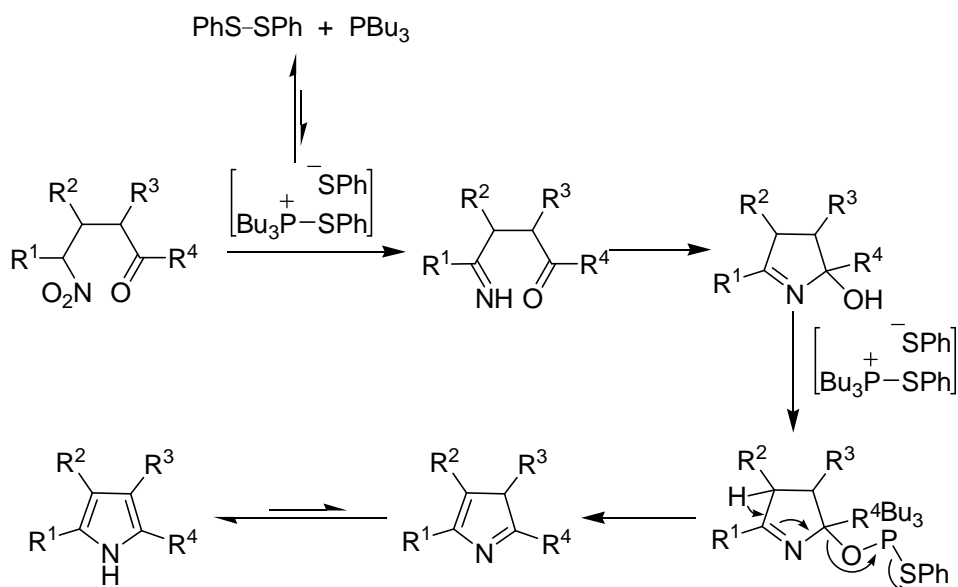


Figura 48. Formació de pirrols amb el reactiu de Hata

En les mateixes condicions també van descriure la hidròlisi d'imines per tal d'obtenir el carbonil, però no aconseguiren esbrinar quin era el mecanisme (proposaren fins a tres hipòtesis)⁶⁰ pel qual es formava la imina. Pel que fa al gran excés de reactius que requerien, ho justificaren dient que tenia lloc una reacció paràsita de la imina, que consumia part de l'espècie reactiva i formava l'*N*-sulfenilimina, que només s'aïllava en petites quantitats degut a la facilitat amb que s'hidrolitzava durant el *work-up* de la reacció:

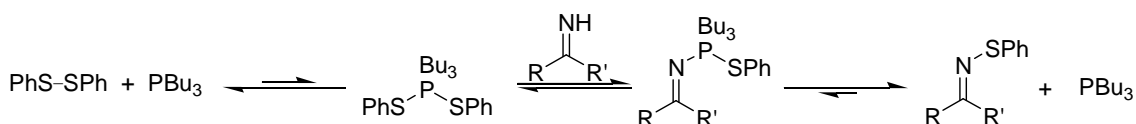


Figura 49. Proposta de Zard *et al.* sobre la formació de les *N*-sulfenilimines

Uns quants anys més tard, al 2002, Lukin i Narayanan demostraren que Zard *et al.* estaven equivocats i que les imines eren inerts davant el reactiu de Hata. Això no obstant, tampoc proposaren cap mecanisme i atorgaren a les *N*-sulfenilimines el paper d'intermedis (vegeu Figura 50). Descrigueren també un mètode experimental que permetia l'aïllament de les *N*-sulfenilimines, amb rendiments moderats (65–79%), a partir d'oximes.⁶¹

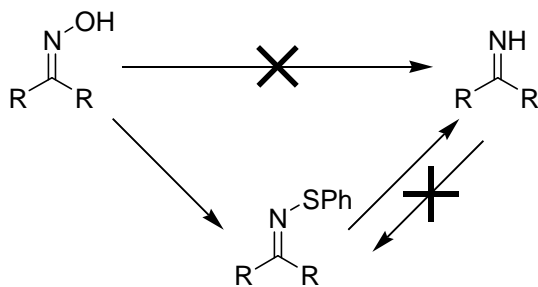


Figura 50. Les *N*-sulfenilimines, intermedis de reacció segons Lukin

L'any 2004, en un treball realitzat en el nostre grup, s'aportaren detalls mecanístics importants sobre la transformació d'oximes en *N*-sulfenilimines amb tributilfosfina i disulfur de fenil.⁴⁷ En concret, es va observar com els diastereoisòmers *E* i *Z* de les oximes reaccionaven de manera molt diferent. L'exemple més representatiu va ser l'oxima de l'acetofenona (vegeu Figura 51). Mentre el diastereòmer *E* no reaccionava amb el reactiu de Hata, el diastereòmer *Z* fornava el corresponent *N*-sulfenilimina de manera ràpida i quantitativa.

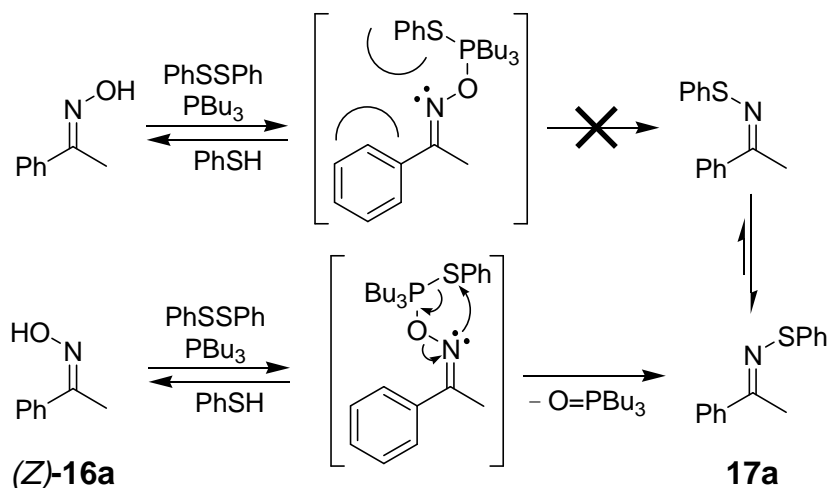


Figura 51. Reactivitat diferent de l'oxima *E* i *Z* de l'acetofenona

Aquesta diferència en la reactivitat dels diferents diastereoisòmers es va atribuir a l'impediment estèric al voltant del parell d'electrons no enllaçants de l'àtom de nitrogen. L'equilibri ràpid entre els diastereoisòmers *E* i *Z* de les *N*-sulfenilimines no va permetre de determinar quin era el procés pel qual hi havia inversió en la configuració del doble enllaç.

2.2.3. Mètode de síntesi d'*N*-sulfenilimines

Dels treballs de Zard primer, després de Lukin i més tard del nostre propi grup sorgeix una idea molt atractiva, la possibilitat de sintetitzar *N*-sulfenilimines per una via diferent a les més tradicionals que s'han explicat a l'aparat 2.2.1. Un altre atractiu és que s'amplia el nombre d'*N*-sulfenilimines sintetitzables.

Les bases d'aquest mètode es troben àmpliament explicades en la Tesi Doctoral de Jordi Burés, que realitzà un detallat estudi mecanístic⁶² per tal de millorar la versió reductiva amb el reactiu de Hata de la reacció de Nef introduïda per Zard. Per tal de situar al lector, s'explicarà breument aquest estudi.

L'èxit assolit en la transformació catalítica d'oximes a cetones portà a Jordi Burés a aplicar aquestes condicions a la transformació catalítica de grups nitro a cetones.⁴⁶

La desoxigenació del grup nitro amb fosfines no és espontània i requereix la presència d'activadors. Pel que fa la conversió d'oximes en cetones, el canvi d'activador (diselenur de piridil en lloc de disulfur de fenil) accelerà espectacularment la reacció i fins i tot va permetre dur-la a terme de manera catalítica.⁴⁶

Per tant, un punt molt important era la tria de l'activador. Semblava raonable aplicar la mateixa metòdica usada en les oximes al cas dels grups nitro i per això els primers activadors provats van ser el disulfur de fenil i el diselenur de piridil. Les primeres proves mostraren que en tractar l'1-fenil-2-nitropropà amb 3.5 equiv de fosfina i 2.5 equiv d'activador, la transformació a cetona era completa (menys de 30 minuts en el cas del disulfur de fenil i unes 24 hores en el cas del diselenur de piridil).

Suposant que l'oxima és un intermedi en la reducció des de nitro a carbonil, el fet que l'ordre de reactivitat sigui l'invers a l'observat en el cas de la reducció d'oximes permet d'interpretar que cada un dels activadors és millor en una de les etapes. Una sèrie d'experiments, emprant diferents quantitats de cada activador així com barreges dels dos, confirmaren aquesta hipòtesi. Tot i que el diselenur de piridil és millor en l'etapa de reducció d'oxima a imina, el disulfur de fenil es mostra superior a l'hora de reduir el grup nitro a oxima (vegeu Figura 52).

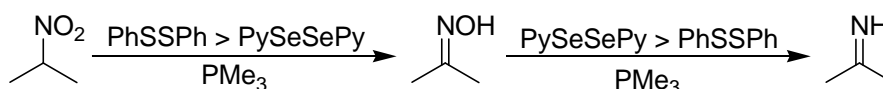


Figura 52. Ordre de reactivitat per a cada una de les etapes

Aquests resultats ens portaren a un *screening* de diferents activadors capaços d'addicionar-se oxidativament a la fosfina, sia activadors clàssics (I₂, CBr₄ o DEAD), amb enllaços S—S (PhSSPh, PySSPy) o Se—Se (PhSeSePh, PySeSePey) i també alguns sense enllaços S—S o Se—Se però amb unitats de tiofenol o selenofenol (PhthNSPh, PhthNSePh, PhSCI, PhSeCl).

Els resultats indicaren que no calia utilitzar reactius amb enllaços S—S o Se—Se, i que altres activadors com l'*N*-(fenilseleno)ftalimida o l'*N*-(feniltio)ftalimida també promouen la reacció de manera catalítica. Una altra observació que va sorprendre era que no era necessari la presència de dues unitats de tiofenol o selenofenol, fet que anava en contra tots els mecanismes proposats per Zard.⁶⁰ Per tal d'esbrinar més sobre el mecanisme, Jordi Burés va seguir la reacció per RMN. Val a dir que els experiments es van realitzar en dissolvent no deuterat, seguint les tècniques descrites per Hoye en el seu article "No-D NMR (No Deuterium Proton NMR) Spectroscopy: A Simple Yet Powerful Method for Analyzing Reaction and Reagent Solutions".³⁹ El substrat utilitzat va ser el nitrociclohexà (per tal de simplificar l'anàlisi dels espectres) que es va tractar amb un petit excés de trimetilfosfina i 0.4 equiv de PhSSPh. Ràpidament observà la ràpida aparició d'un 40% d'*N*-sulfenilimina, que es mantenia fins que disminuïa la concentració de nitrociclohexà i simultàniament apareixia la corresponent imina. Això anava en concordança amb la suposició de Lukin que les *N*-sulfenilimines eren intermedis de reacció.⁶¹ També es va veure que la reacció de l'oxima intermèdia era molt més ràpida ja que en cap cas se'n detectà la seva presència. El pas limitant de la reacció era la transformació de l'*N*-sulfenilimina a imina.

El mateix experiment es va dur a terme amb l'*N*-(fenilseleno)ftalimida, un dels activadors que havia donat millors resultats. En aquest cas només s'observà la desaparició del compost C-nitrat i l'aparició de la imina, segurament perquè la menor estabilitat de l'enllaç N—Se no permetia detectar el corresponent intermedi. Per això es va repetir l'experiment amb *N*-(feniltio)ftalimida, que també s'havia mostrat actiu com a activador tot i que donà pitjors resultats. En aquest cas no es detectà la imina, sinó que la reacció s'aturava en un 40% de formació de l'*N*-sulfenilimina (corresponent als 0.4 equiv de PhthNSPh emprats. Ara bé, l'addició de tiofenol provocava el ràpid trencament de l'*N*-sulfenilimina donant la imina.

Aquest seguit d'interessants observacions anaven en desacord amb Zard et al., que deien que la formació d'*N*-sulfenilimina requeria d'una molècula externa de tiofenol.⁶⁰ El que succeïa és que la ftalimida que es forma no és prou àcida per trencar l'adducte entre l'*N*-sulfenilimina i la trimetilfosfina mentre que el tiofenol sí que ho és, com es pot corroborar comparant els diferents valors de pK_a en aigua descrits: 6.61 pel

tiofenol i 10.06 per l'ftalimida.⁶³ Per tant, en el cas d'emprar *N*-(feniltio)ftalimida la reacció es podia aturar en l'estadi de *N*-sulfenilimina, cosa que permeté desenvolupar un mètode de preparació d'*N*-sulfenilimines. Per tal de situar al lector, a la Figura 53 es representa la proposta mecanística realitzada per Jordi Burés en la seva Tesi Doctoral.

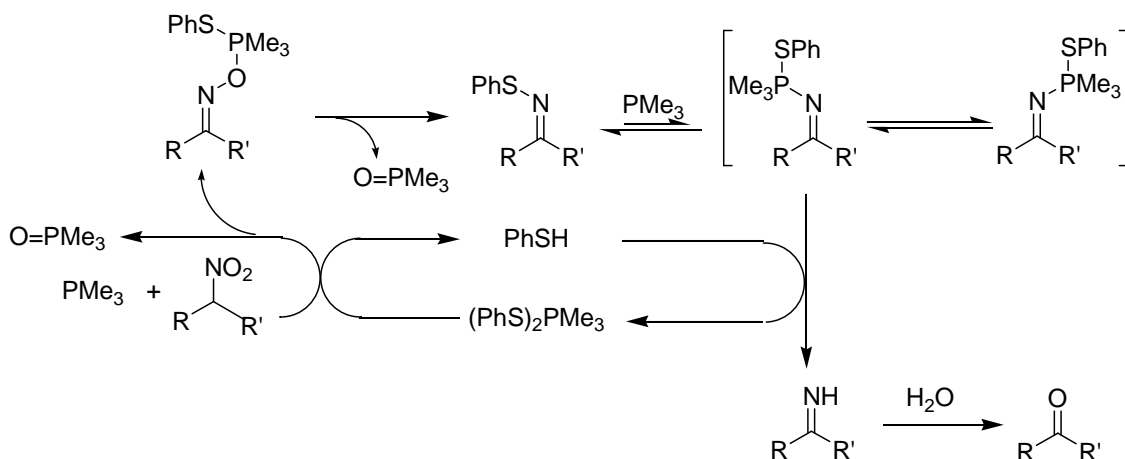


Figura 53. Proposta mecanística de la reducció del grup nitro a imina amb (PhS)₂Me₃

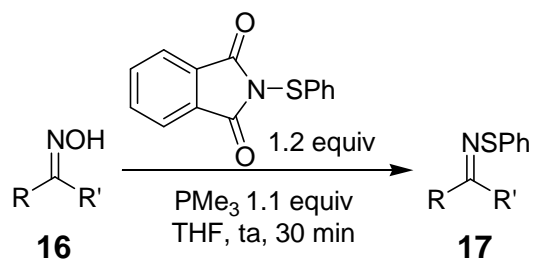
El que succeeix és que si s'augmenta la concentració de disulfur de fenil i s'aconsegueix que la reacció de l'oxima sigui més ràpida que la de l'*N*-sulfenilimina amb tiofenol, es pot consumir la fosfina minimitzant així el trencament de l'*N*-sulfenilimina.

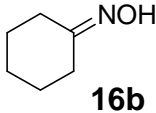
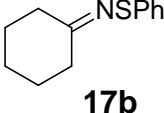
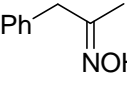
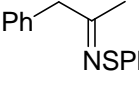
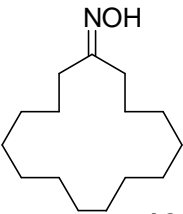
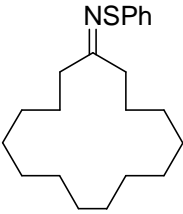
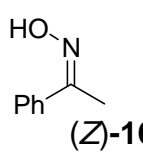
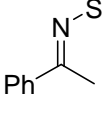
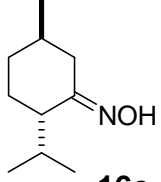
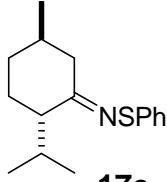
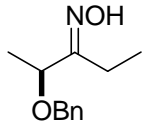
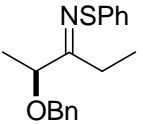
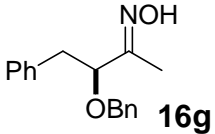
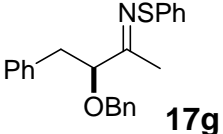
Amb aquest coneixement es va veure que la utilització de només 1.2 equiv d'*N*-(feniltioftalimida) amb 1.1 equiv de fosfina (2.2 si es parteix del nitrocompost) permetia obtenir les corresponents *N*-sulfenilimines amb excel·lents rendiments.

2.2.4. Aplicació del mètode

Amb les condicions optimitzades per Jordi Burés, es passà a aplicar-lo a una sèrie de cetoximes i nitrocompostos secundaris. Com ja s'ha comentat, quan es parteix d'oximes només cal emprar 1.1 equiv de trimetilfosfina. La reacció transcorre ràpida (en 30 minuts la conversió ja és completa) i a temperatura ambient. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 5.

Pel que fa als rendiments, en tots els casos són superiors als obtinguts amb PhSSPh/PMe₃ i amb el reactiu de Hata. A més, amb el nostre mètode s'han aconseguit preparar *N*-sulfenilimines de major complexitat estructural.

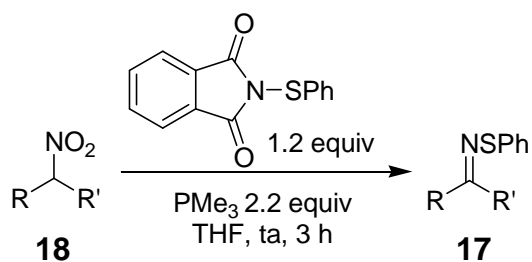


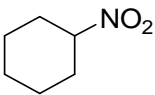
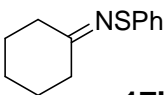
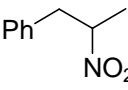
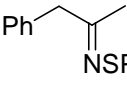
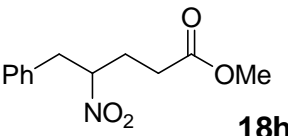
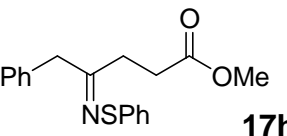
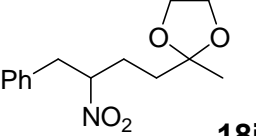
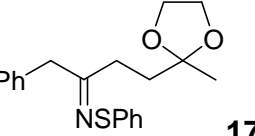
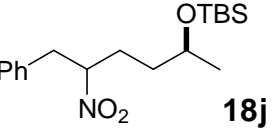
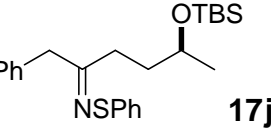
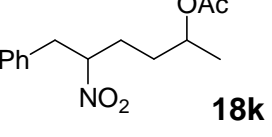
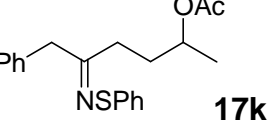
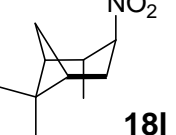
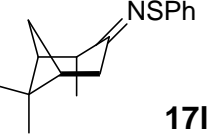
entrada	cetoxima	Z/E	producte	Z/E	rendiment / %
1	 16b	—	 17b	—	96
2	 16c	2:5	 17c	1:4	92
3	 16d	—	 17d	—	98
4	 (Z)-16a	—	 17a	—	94
5	 16e	1:6	 17e	1:8	91
6	 16f	1:5	 17f	1:2	90
7	 16g	1:12	 17g	1:15	86

Taula 5. Conversió d'oximes en N-sulfenilimines

Veiem com les oximes ramificades en α donen rendiments una mica inferiors. Ja havia estat observat en el nostre grup en treballs anteriors l'efecte de l'impediment estèric al voltant de l'oxima.⁴⁷ Per aquest mateix motiu la reacció de l'oxima de l'acetofenona només es pot dur a terme des del diastereòmer Z. Un altre punt important a destacar és que, quan el grup oxima té estereocentres en α , no s'observa epimerització o racemització en la corresponent *N*-sulfenilimina. Això es va comprovar oxidant les *N*-sulfenilimines amb Oxone[®] o ozó per tal d'obtenir les cetones corresponents, que van ser analitzades per HPLC quiral (Chiralpak AD-H) o comparant la seva rotació òptica amb la descrita a la literatura. Això suposa un avenç significatiu en relació a altres mètodes descrits de preparació d'*N*-sulfenilimines. En la gran majoria d'ells no es fa cap referència a l'estabilitat configuracional de centres en α al grup C=NSPh. Aquest fet, juntament amb el baix nombre d'*N*-sulfenilimines amb estereocentres en α descrites fins al moment, converteixen el nostre treball en un referent en el camp de les *N*-sulfenilimines.

Aquest mètode també permet l'obtenció d'*N*-sulfenilimines a partir de nitroderivats. En aquest cas, com ja s'ha comentat, es requereixen 2.2 equiv de PMe_3 . A la Taula 6 es resumeixen els resultats obtinguts. Tal com succeïa amb les oximes, els substrats amb menys impediment estèric al voltant del grup nitro reaccionen més ràpidament. En el cas del compost **18l** cal augmentar la concentració d'*N*-(feniltio)ftalimida i de trimetilfosfina i allargar el temps de reacció fins a 24 hores si es volen obtenir rendiments elevats. També veiem que el mètode és compatible amb nombrosos grups funcionals com ara cetals (compost **18i**), grups protectors de silici (compost **18j**) i esters (compostos **18h** i **18k**).



entrada	nitrocompost	producte	Z/E	rendiment / %
1	 18b	 17b	—	95
2	 18c	 17c	1:4	90
3	 18h	 17h	1:6	96
4	 18i	 17i	1:1	91
5	 18j	 17j	1:1	94
6	 18k	 17k	2:3	85
7	 18l	 17l	1:1	84 ^a

^a Amb 3.0 equiv de PhthNSPh i 6.0 equiv de PMe₃ durant 24 h

Taula 6. Conversió de nitrocompostos en N-sulfenilimines

Havent vist l'èxit obtingut en la preparació de diverses *N*-(fenil)sulfenilimines, es va pensar en la possibilitat de preparar *N*-(alquil)sulfenilimines. En concret, es va pensar de preparar *N*-(*terc*-butil)sulfenilimines, substrats que serien una via d'accés a les *N*-(*terc*-butil)sulfinilimines, substrats àmpliament usats per Ellman.⁶⁴ Seguint aquesta idea es va avaluar la *N*-(*terc*-butil)ftalimida (**20**). Es va fer reaccionar amb la oxima de la ciclohexanona (**16b**) i trimetilfosfina però malauradament es recuperava el material de partida.

2.3. Conversió d'*N*-sulfenilimines en carbonils

2.3.1. Introducció

Com ja s'ha comentat en el punt 2.2.3 Jordi Burés, durant la seva Tesi Doctoral va desenvolupar una versió millorada de la reacció de Nef amb el reactiu de Hata. El principal desavantatge d'aquest mètode és la racemització dels estereocentres en α al grup CHNO_2 . Això és degut al fet que en una de les etapes de reacció es forma una imina, que és hidrolitzada a carbonil (vegeu Figura 54). La tautomeria imina-enamina és la responsable de la racemització del centre en α . Aquest problema s'evita si som capaços d'aturar-nos en l'*N*-sulfenilimina, tal com s'ha detallat en el capítol precedent. Per tant, si aconseguíssim un mètode que permetés de convertir *N*-sulfenilimines en carbonils evitant la racemització dels estereocentres en α , i combinar-lo amb el mètode descrit en el punt 2.2, aconseguiríem una reacció de Nef formal que mantindria la configuració dels centres estereogènics en α al grup CHNO_2 .

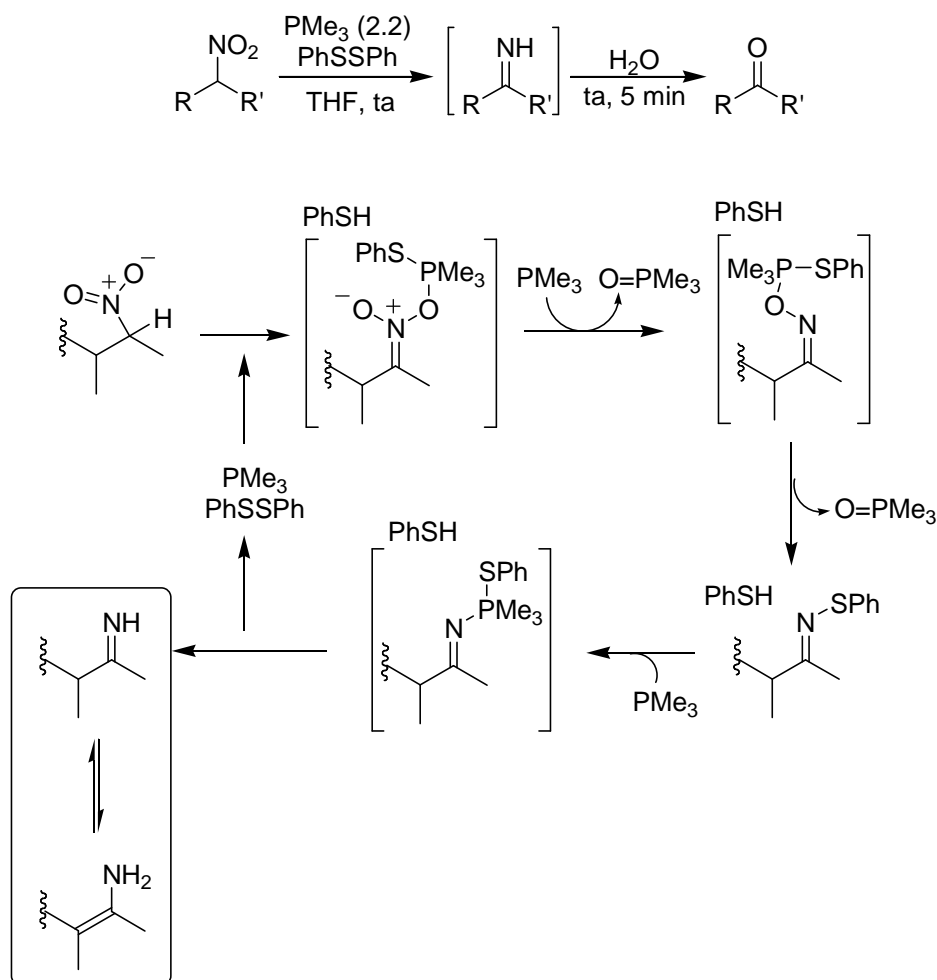


Figura 54. Variant de la reacció de Nef (amb racemització dels estereocentres en α)

Existeixen diversos mètodes oxidatius per tal de convertir *N*-sulfenilimines en carbonils, però tenen el problema que limiten molt la compatibilitat amb grups funcionals que aconseguim en la formació de *N*-sulfenilimines. Altres procediments descrits tenen l'inconvenient que s'obtenen mesclades de productes provinents de l'atac sobre l'àtom de carboni i el de S del fragment C=N-S.⁶⁵ L'any 1983 es va descriure la hidròlisi d'*N*-tritisulfenilimines amb un excés de AgNO₃, HgCl₂ o FeCl₃.⁶⁶ Els millors resultats s'obtingueren amb AgNO₃, però l'aparició d'un mirall de plata fa pensar que el mecanisme és una reducció monoelectrònica del catió Ag⁺:

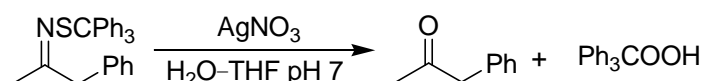


Figura 55. Hidròlisi d'*N*-tritisulfenilimines promoguda per AgNO₃

Un altre mètode reductiu que s'ha descrit per trencar l'enllaç N-S de les *N*-sulfenilimines és amb Bu₃SnH.⁶⁷ Aquest mètode va ser aplicat a diverses *N*-sulfenilimines derivades de ciclobutanona de cara a obtenir nitrils (vegeu Figura 56), ja que en aquest tipus de compostos l'obertura de cicle és més ràpida que l'abstracció d'hidrogen del tributilestannà.

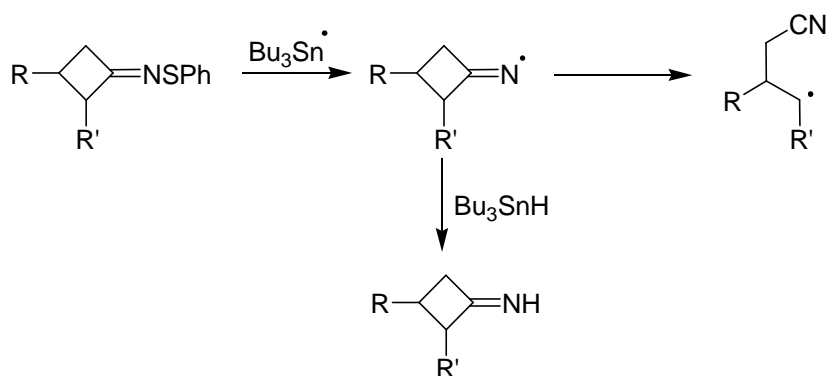


Figura 56. Trencament d'*N*-sulfenilimines amb Bu₃SnH

2.3.2. Desenvolupament del mètode

Tal com s'ha comentat, la racemització dels estereocentres en α al grup CHNO₂ té lloc en el moment que es forma una imina degut a la tautomeria imina-enamina. Per tant, el punt clau era aturar la cascada de reduccions del grup nitro a l'etapa de sulfenilimines (canviant el PhSSH per PhthNSPh, com s'ha explicat en el capítol precedent) i cercar un mètode d'hidrolitzar *in situ* l'*N*-sulfenilimina a carbonil. El camí que ens va semblar més encertat va ser el de buscar algun àcid de Lewis que es coordinés a l'*N*-sulfenilimina, de manera que es trenqués abans l'enllaç

C–N que no pas l'N–S (vegeu Figura 57). D'aquesta manera s'evitaria el pas per la imina, l'espècie responsable de la racemització dels centres en α .

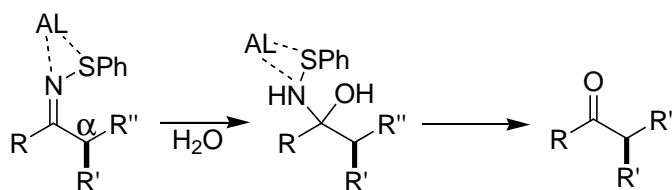
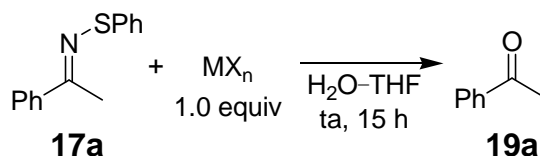


Figura 57. Tàctica per a evitar la racemització dels estereocentres en α

El primer que es va fer (tema iniciat per Jordi Burés) va ser un *screening* exhaustiu de diversos àcids de Lewis. Per tal d'assegurar que tota la hidròlisi fos conseqüència de la sal metàl·lica, com a substrat es va triar l'(*E*)-*S*-feniltioxima de l'acetofenona, una *N*-sulfenilimina molt estable (no s'hidrolitza en "sílica" humida ni en medi aquós a pH 1.5). Com a dissolvent es va triar una barreja d'aigua i THF (1:1) i en les primeres proves es va utilitzar 1.0 equiv de l'àcid de Lewis. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 7.



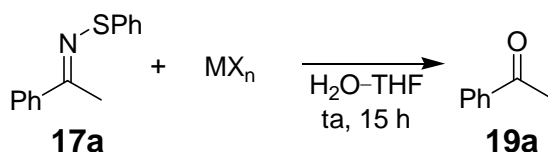
entrada	MX _n	conversió / %	entrada	MX _n	conversió / %
1	Cu ₂ Cl ₂	0–20	12	AuBr ₃	100
2	CuI	0	13	ZnCl ₂	3
3	CuCl ₂ ·2H ₂ O	43	14	ZnBr ₂	11
4	CuBr ₂	100	15	FeCl ₂	23
5	Cu(OAc) ₂	16	16	CoCl ₂ ·6H ₂ O	0
6	Cu(acac) ₂	0	17	NiCl ₂ ·6H ₂ O	0
7	Cu(OTf) ₂	0	18	FeBr ₃	100
8	AgNO ₃	0	19	Sc(OTf) ₃	62
9	AgF	0	20	LaCl ₃ ·7H ₂ O	0
10	AuCl	0	21	Yb(OTf) ₃	6
11	AuCl ₃	100	22	InBr ₃	100

Taula 7. Primeres proves d'hidròlisi de l'*N*-sulfenilimina 17a

A la llum de la Taula 7, únicament el CuBr_2 , AuCl_3 , AuBr_3 , FeBr_3 i InBr_3 van fer possible la hidròlisi quantitativa de l'(E)-S-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**). Ara bé, cal no perdre de vista que la hidròlisi de les sals metàl·liques acidifica considerablement el medi i, per tant, part de la hidròlisi podria ser conseqüència del pH àcid.

El que nosaltres cercàvem era un mètode que fos aplicable a fragments avançats d'una síntesi total, la qual cosa implica molècules amb nombrosos grups funcionals. Per tant, la nostra hidròlisi hauria de transcórrer en condicions suaus, sense escalfar i a un pH no gaire àcid. És a dir, no ens interessava que l'èxit de la hidròlisi fos degut al pH d'hydròlisi del cations metàl·lics provats, sinó que necessitàvem que el nostre àcid de Lewis seguís essent actiu en medi aquós a un pH gairebé neutre. Aconseguir això semblava difícil, degut a la tendència de molts metalls a formar els corresponents hidròxids o òxids hidratats en aquestes condicions.

El que es va fer va ser mesurar quin era el pH de les solucions aquoses de les sals metàl·liques que havien donat millors resultats, i a més a més, neutralitzar-les (parcialment o completament) amb NaOH. Els resultats es troben resumits a la Taula 8.



entrada	MX_n	equiv	pH	conversió / %
1	Cu_2Cl_2	1.0	ajustat a 4.0	0–20
2	CuBr_2	1.0	3.0	100
3	CuBr_2	0.5	3.5	71
4	CuBr_2	0.1	3.9	23
5	CuBr_2	1.0	ajustat a 7.0	5
6	CuBr_2	1.0	ajustat a 10.0	0
7	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1.0	5.5	16
8	AuCl_3	0.5	0.9	100
9	AuCl_3	0.5	ajustat a 6.0	63
10	AuCl_3	0.5	ajustat a 7.0	10
11	AuBr_3	0.5	1.6	100

12	AuBr ₃	0.5	ajustat a 4.0	100
13	AuBr ₃	0.5	ajustat a 7.0	100
14	AuBr ₃	0.3	ajustat a 4.6	67
15	AuBr ₃	0.3	ajustat a 6.7	56
16	AuBr ₃	0.3	ajustat a 8.9	6
17	AuBr ₃	0.1	ajustat a 4.5	26
18	FeBr ₃	1.0	0.2	100
19	FeBr ₃	0.5	0.8	100
20	FeBr ₃	0.1	1.7	24
21	FeBr ₃	1.0	ajustat a 4.0	8
22	InBr ₃	1.0	0.0	100
23	InBr ₃	1.0	ajustat a 7.0	0

Taula 8. Proves d'hidròlisi variant els equivalents i el pH

Tal com esperàvem, en neutralitzar la majoria de solucions amb NaOH, s'observa un precipitat, que hem de suposar que és degut als hidròxids i/o òxids hidratats dels metalls, amb la qual cosa perden la capacitat d'actuar com a àcids de Lewis. Ara bé, les solucions d'AuCl₃, AuBr₃ i InBr₃, segueixen essent límpides a pH 7.0, sense observar-s'hi cap mena de precipitat. D'aquestes, únicament l'AuBr₃ segueix mantenint la seva activitat a pH 7.0. Per tant, l'àcid de Lewis més adequat pel nostre objectiu és el bromur d'or(III). Ens va resultar sorprenent que l'AuBr₃ seguís funcionant com a àcid de Lewis a pH 7, i això ens portà a fer una recerca bibliogràfica sobre el comportament de les sals dels metalls de transició a diferents valors de pH. En concordança amb el que havíem observat en neutralitzar les diferents solucions aquoses de tots els metalls provats, les dades de la literatura ens confirmaren que a valors de pH propers a 7 les espècies majoritàries són els òxids i/o hidròxids hidratats.^{68a} Pel que fa als halurs d'or(III), un estudi espectrofotomètric molt recent confirmava les nostres observacions.^{68b}

Tenint en compte l'elevat cost de l'AuBr₃ i veient que en reduir la càrrega d'àcid de Lewis per sota de 0.5 equiv la conversió disminuïa dràsticament, el següent objectiu va ser convertir la hidròlisi en un procés catalític. El motiu d'aquesta caiguda en la conversió hem de suposar que és que un dels subproductes de la hidròlisi, la benzensulfenamida (PhSNH₂) es coordina a l'AuBr₃ de manera més forta que la

N-sulfenilimina (vegeu Figura 58) enverinant d'aquesta manera el catalitzador. Això sembla lògic donada la major basicitat i nucleofília de PhSNH₂.

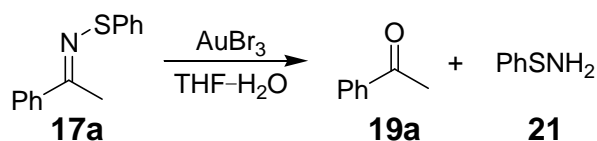
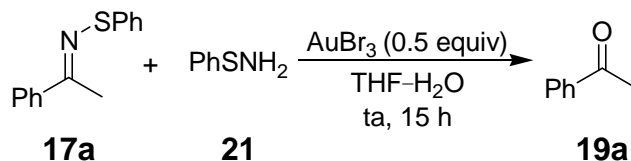


Figura 58. La benzensulfenamida (PhSNH₂) enverina el catalitzador

Arribats en aquest punt, el que ens va semblar més lògic va ser afegir algun additiu capaç de capturar PhSNH₂ (**21**).

Per tal de confirmar que la responsable de la caiguda en la conversió era la benzensulfenamida (**21**) alliberada vam pensar de realitzar un experiment barrejant quantitats equimolars de l'*N*-sulfenilimina **17a** i benzensulfenamida (**21**) amb 0.5 equiv d'AuBr₃. Si la benzensulfenamida (**21**) fos la responsable d'enverinar el catalitzador, en aquest experiment la hidròlisi no seria quantitativa. Tot i tenir diverses dificultats en la preparació⁶⁹ de la benzensulfenamida (**21**) en quantitat suficient i amb puresa adequada, finalment se'n va aconseguir suficient quantitat pels experiments que s'havien planificat. Els resultats es mostren a la Taula 9.



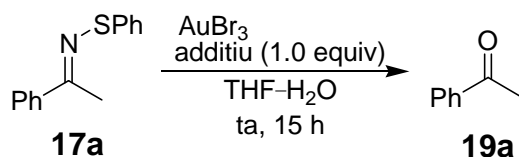
entrada	equiv benzensulfenamida (21)	conversió / %
1	0	100
2	0.5	58
3	1.0	36

Taula 9. Proves per confirmar l'efecte de la benzensulfenamida (**20**) en la caiguda de la conversió

Com es podia preveure, a mesura que augmentàvem la quantitat de PhSNH₂ en el medi de reacció la conversió anava disminuint. Això confirma la nostra hipòtesi inicial que la benzensulfenamida (**21**) es coordina a l'àtom central del complex d'Au(III) més fortament que la *N*-sulfenilimina, enverinant així el catalitzador.

Per tal de capturar la benzensulfenamida (**21**) que s'allibera durant la hidròlisi es va pensar en diversos compostos capaços de reaccionar-hi i d'aquesta manera

evitar que es coordinés a l' AuBr_3 . Els compostos provats van ser el tricloroacetaldehid (cloral), el formaldehid i el nitrit d'isoamil. Ja en les primeres proves (vegeu Taula 10) va quedar clar que l'additiu òptim seria el nitrit d'isoamil.

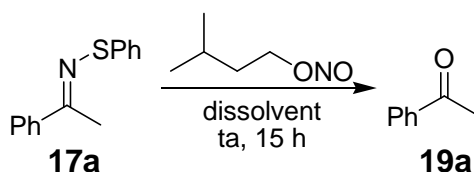


entrada	equiv AuBr_3	additiu	conversió / %
1	—	formaldehyd	0
2	0.5	formaldehyd	100
3	0.3	formaldehyd	75
4	0.1	formaldehyd	33
5	—	cloral	0
6	0.5	cloral	100
7	0.3	cloral	67
8	0.1	cloral	34
9	—	nitrit d'isoamil	0
10	0.5	nitrit d'isoamil	100
11	0.3	nitrit d'isoamil	100
12	0.1	nitrit d'isoamil	100
13	0.05	nitrit d'isoamil	83

Taula 10. Additius provats a fi de disminuir la càrrega de catalitzador

Tal com es veu a la Taula 10, amb l'addició d'un equivalent de nitrit d'isoamil és possible disminuir la quantitat de catalitzador fins a 10 mol%. Per sota d'aquest nivell, la conversió ja no és quantitativa. Cal fer un incís en l'entrada 9 de la Taula 10 (el blanc amb aquest additiu). En les primeres proves s'observava un percentatge significatiu d'hidròlisi però que variava molt en els diferents experiments. Per tal d'esbrinar que succeïa es va mirar el pH de la reacció en diversos moments i es va veure que passades 15 hores es trobava al voltant de 4.2. Havent arribat en aquest

punt, vam abordar una sèrie d'experiments per tenir més informació sobre l'efecte del nitrit en el pH i la hidròlisi. Els resultats es troben resumits a la Taula 11.

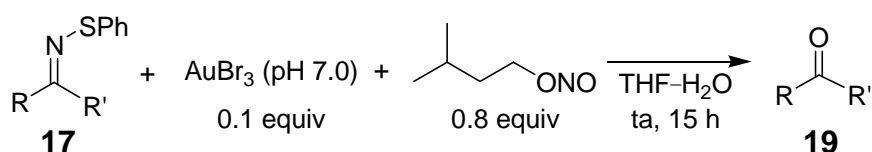


entrada	dissolvent	equiv de nitrit	pH inicial	pH final	conversió / %
1	THF-H ₂ O	1.0	7.12	4.28	42
2	THF-H ₂ O	1.1	7.21	4.22	50
3	THF-H ₂ O	1.2	7.07	4.21	58
4	THF-H ₂ O	1.3	7.10	4.19	66
5	THF-H ₂ O	1.4	7.03	4.13	71
6	THF-H ₂ O	1.6	7.21	4.00	100
7	THF-tampó pH 7	1.0	7.15	6.91	0
8	THF-tampó pH 7	1.6	7.13	6.88	0

Taula 11. Diverses proves amb nitrit d'isoamil

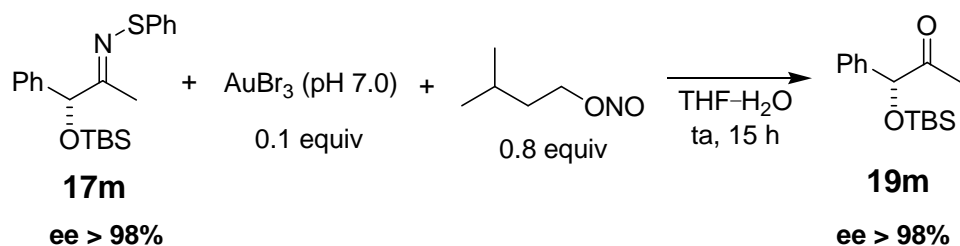
Es veu que el nitrit d'isoamil per si sol és capaç de hidrolitzar la *N*-sulfenilimina de l'acetofenona (**17a**) a un pH prou àcid, però no a pH neutre. El punt clau era determinar perquè baixava el pH durant la reacció quan hi adicionàvem nitrit d'isoamil. Després de nombroses hipòtesis finalment es va trobar la solució. El problema estava en l'àcid nítrós que com a impuresa contenia el nitrit d'isoamil; només calia rentar-lo amb bicarbonat de sodi per acabar amb el problema. Es van repetir les entrades 1–6 de la Taula 11 amb aquest nitrit d'isoamil sense àcid nítrós i en cap cas es va observar gens de cetona.

Una vegada solucionat el problema del pH, es va passar a optimitzar les quantitats relatives d'AuBr₃ i de nitrit d'isoamil. Les combinacions amb les quals s'aconseguia una conversió total van ser: 0.3 equiv d'AuBr₃ + 0.4 equiv de nitrit d'isoamil o bé 0.1 equiv d'AuBr₃ + 0.8 equiv de l'additiu (vegeu Figura 59). Per raons òbvies es va triar la segona combinació com a condicions òptimes de reacció. Cal destacar que es va mesurar el pH a l'inici i al final de la reacció, observant-se que el pH disminuïa en menys d'una unitat.

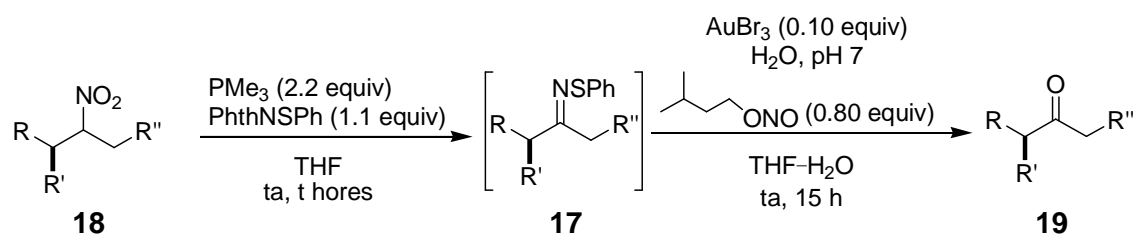
Figura 59. Condicions optimitzades per a la hidròlisi d'*N*-sulfenilimines

2.3.3. Aplicació de la reacció

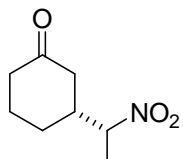
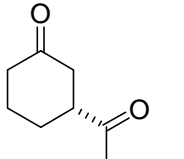
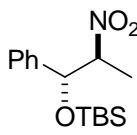
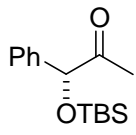
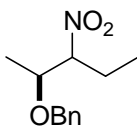
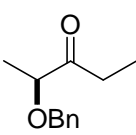
Un cop trobades unes condicions òptimes de reacció, el següent pas va ser ampliar el nombre de substrats sobre els quals dur-la a terme. Atesa la dificultat en la purificació de les *N*-sulfenilimines, es va decidir treballar *one pot*, és a dir, es prepararia l'*N*-sulfenilimina des del nitrocompost triat i sense aïllar-la es duria a terme la hidròlisi. Abans de tot això, es va fer una prova amb una *N*-sulfenilimina quiral (**17m**) (vegeu Figura 60), per tal de comprovar si en les condicions de reacció es mantenia la configuració dels estereocentres en α al grup CHNO₂. La cetona **19m** obtinguda va ser enantiomèricament pura.

Figura 60. Comprovació de la no racemització d'estereocentres en α

Un cop confirmat (per HPLC quiral) que no hi havia racemització dels estereocentres en α , es va avaluar el procediment *one pot* en diversos substrats. Els resultats es mostren a la Taula 12.

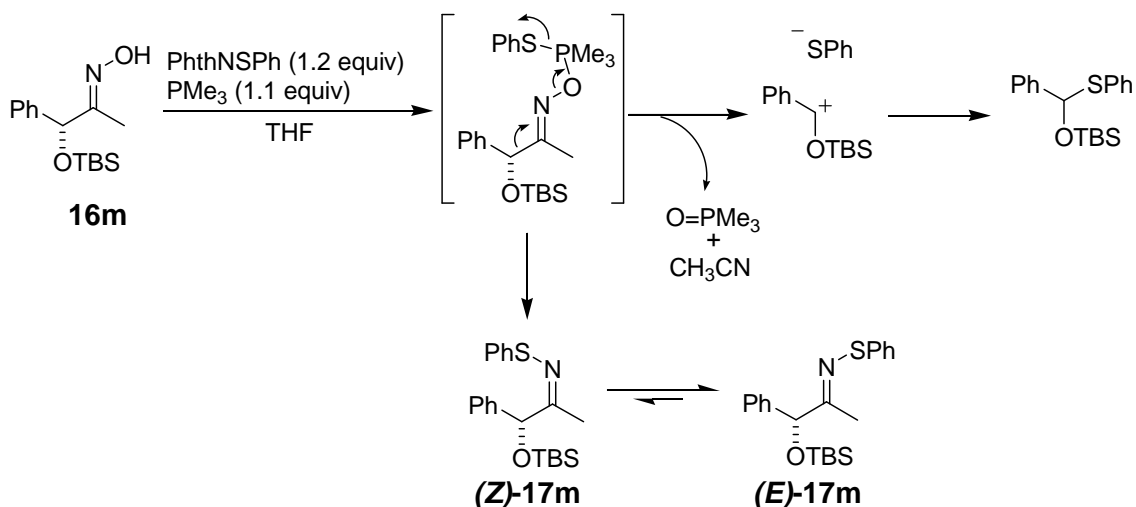


entrada	nitrocompost	ee / %	temps / h	producte	ee / %	rendiment / %
1	 18c	—	3	 19c	—	85
2	 18e	—	12	 19e	—	88
3	 18l	—	24	 19l	—	81
4	 syn-18n	≥ 98	24 (0 °C)	 19n	≥ 98	78
5	 anti-18n	≥ 98	24 (0 °C)	 19n	≥ 98	78
6	 syn-14	42	24 (0 °C)	 19o	42	75
7	 anti-14	46	24 (0 °C)	 19o	45	76

8		65	12		62	78
	10			19p		
9		—	24 (0 °C)		≥ 98	65
	18m			19m		
10		—	12		≥ 98	85
	18f			19f		

Taula 12. Conversió de nitrocompostos a cetones

Dels resultats obtinguts cal destacar diversos punts. La hidròlisi és pràcticament quantitativa (es va comprovar amb algunes *N*-sulfenilimines) i on hi ha la pèrdua de rendiment és en el primer pas. Pel que fa la entrada 9, on el rendiment és tan sols moderat, el que passa és que durant la formació de la *N*-sulfenilimina **17m** es formen subproductes derivats d'una fragmentació de Beckmann (vegeu Figura 61), cosa que ja havia observat Jordi Burés durant la seva Tesi Doctoral.⁶² En general, aquest tipus de fragmentacions són inevitables quan existeix possibilitat de formació d'un carbocatió estabilitzat.

Figura 61. Fragmentació tipus Beckmann en el compost **18m**

En els compostos quirals hi havia retenció de la configuració dels estereocentres en α . Les entrades 6 i 7 de la Taula 12 mereixen una atenció especial. Quan s'intenta preparar la cetona del nitrocompost **14** utilitzant la reacció de Nef desenvolupada per Jordi Burés en la seva Tesi Doctoral,⁶² s'obté majoritàriament el 3-fenil-2,5-dimetilpirrol, degut a la condensació de la imina intermèdia amb el carbonil de la posició γ . En sotmetre el compost **14** al mètode desenvolupat en aquest capítol no s'observa ni rastre del 3-fenil-2,5-dimetilpirrol sinó que s'obté la cetona **19o** sense pèrdua en l'excés enantiomèric (vegeu Figura 55). Això suposa una nova evidència que amb el nostre mètode no es passa per cap imina intermèdia sinó que s'hidrolitza la *N*-sulfenilimina.

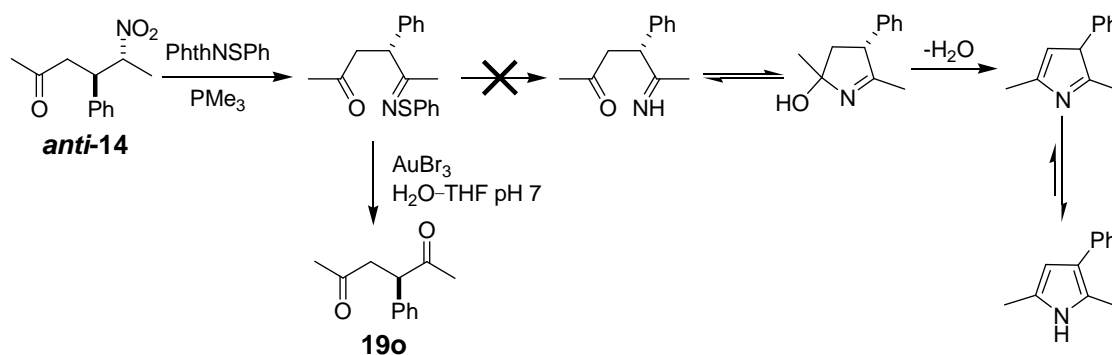


Figura 55. Formació de la cetona **19o** evitant el pas per la imina

2.4. D'oximes a carbonils

2.4.1. Introducció

En la introducció d'aquest segon bloc de la present Tesi Doctoral ja s'ha explicat que les transformacions sobre el grup nitro sempre han estat de gran interès en el nostre grup de recerca.^{45,46,47,62} A la Figura 63 es mostra un esquema del ventall de metodologies que s'han desenvolupat.

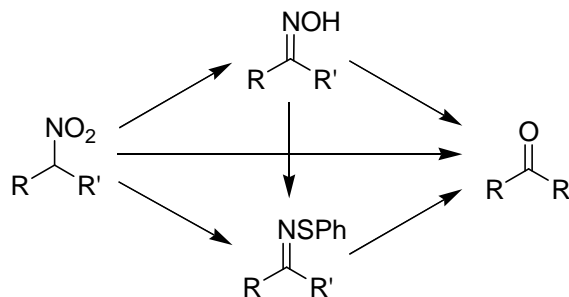


Figura 63. Transformacions d'interès en el nostre grup

Fins al moment s'han desenvolupat molt bons mètodes per qualsevol de les transformacions representades a la Figura 63. En el capítol 2.3 de la present Tesi s'ha desenvolupat un excel·lent mètode per la conversió de nitrocompostos a cetones, que podem anomenar una reacció de Nef formal. El que ens vam plantejar en aquest capítol va ser si seria possible trobar un mètode suau i aplicable a fragments avançats d'una síntesi total per convertir oximes a carbonils. D'aquesta manera i tenint en compte que ja disposem d'un mètode excel·lent per a la conversió de grups nitro a grups oxima,⁴⁵ hauríem desenvolupat una altra alternativa a la reacció de Nef formal.

Cal tenir present que l'oxima és un grup funcional molt robust⁷⁰ i molt utilitzat per derivatitzar carbonils, sia per la seva purificació o per la seva caracterització. A més, les diferents possibilitats de sintetitzar-les, per exemple per nitrosació d'un metilè activat,⁷¹ o d'un α -halo carbonil⁷² o per condensació d'un nitroalquè amb un aldehyd,⁷³ converteixen les oximes en una via alternativa d'accés a carbonils. Per tant, qualsevol mètode encarat a regenerar el grup carbonil a partir d'una oxima serà benvingut.

Els mètodes actuals de què es disposa es poden dividir en tres grups: hidrolítics, oxidatius i reductius. Hi ha alternatives però són molt menys habituals.

2.4.1.1. Mètodes hidrolítics⁷⁴

La hidròlisi en medi àcid constitueix el més antic dels mètodes de regeneració del grup carbonil a partir d'una oxima (vegeu Figura 64). S'ha dut a terme amb àcid clorhídric, bromhídric, *p*-toluensulfònic, oxàlic o acètic, per citar els més freqüents, i s'han usat en aigua o amb algun altre dissolvent si la solubilitat de l'oxima així ho requeria. En alguns casos, per tal de millorar les conversions s'afegeixen quantitats catalítiques d'alguna sal metàl·lica. Entre aquests procediments, un dels més tradicionals i utilitzats és l'addició de Fe₂(SO₄)₃ en HBr. En alguns casos, la pròpia sal metàl·lica ja promou la hidròlisi per si sola. En són exemples el CuCl₂·2H₂O, el Cu(NO₃)₂ en gel de sílice o el nitrat d'amoni en algun suport sòlid.

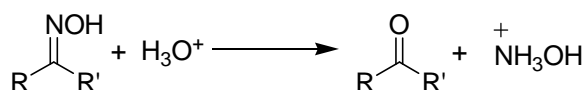


Figura 64. Hidròlisi d'oximes en medi àcid

Com és obvi, aquest mètode no és aplicable a aquelles molècules amb grups funcionals sensibles al medi àcid.

En alguns casos s'ha portat a terme la hidròlisi en medi neutre o bàsic, però no són mètodes gaire generals ni s'obtenen bons resultats.

Un altre mètode àmpliament utilitzat és el bescanvi amb altres grups carbonil (vegeu Figura 65). Entre aquests, el més usat és el formaldehid i és el que dóna millors rendiments amb aldoximes. També s'ha emprat acetona (2-propanona).

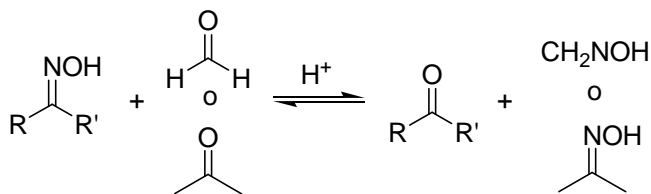


Figura 65. Regeneració del compost carbonílic per bescanvi amb acetona o formaldehid

2.4.1.2. Mètodes oxidatius⁷⁴

Una altra de les estratègies per regenerar el grup carbonil des de la corresponent oxima és emprar agents oxidants. Ara bé, aquests mètodes no són gaire aplicables, en alguns casos degut a problemes de solubilitat dels propis reactius, i en altres casos degut a la limitació en el substrat de partida, que no pot contenir grups funcionals oxidables. A continuació es comentaran breument alguns d'ells.

2.4.1.2.1. Crom(VI)

El crom(VI), sigui en forma de cromat o de dicromat, s'ha mostrat com un reactiu relativament suau que proporciona bons rendiments en la desoximació de cetoximes, però no és aplicable en aldoximes ja que dóna productes de sobreoxidació.

Els millors resultats s'han obtingut amb el dicromat de piridini (PDC) i també amb el dicromat de bis(piridina)plata, $(\text{Py}_2\text{Ag})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, especialment selectiu amb oximes benzíliques. El triòxid de crom (CrO_3) (vegeu Figura 66) també s'ha fet servir sia en presència d'àcid sulfúric (reactiu de Jones) o de piridina.

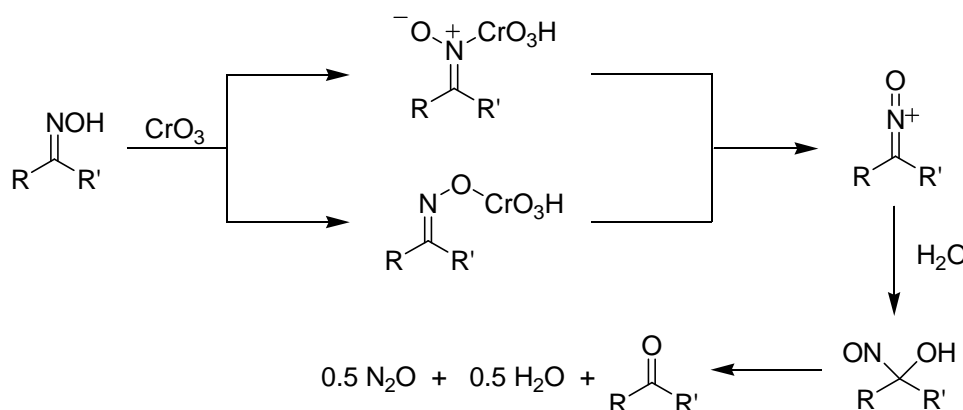


Figura 66. Mecanisme de desoximació amb CrO_3

2.4.1.2.2. Compostos de manganès

Un dels oxidants per excel·lència és el permanganat de potassi i no és gens estrany que promogui amb rendiments molt bons la transformació d'oximes en carbonils. Els millors resultats s'obtenen amb KMnO_4 en acetonitril-aigua a temperatura ambient. Com a alternativa eficient tant en cetoximes com aldoximes, trobem el permanganat de potassi immobilitzat en zeolites. Com és d'esperar, el principal problema d'aquest mètode és l'elevat poder oxidant del permanganat i en conseqüència la seva baixa selectivitat. Per tal de solucionar aquesta important limitació s'han desenvolupat lligands orgànics que actuen en clorur de metilè, toluè o acetona a temperatura ambient.

El diòxid de manganès (MnO_2) en solvents apròtics i a temperatura ambient s'ha utilitzat amb bastant d'èxit. Aquest mètode té l'avantatge que el procés experimental és simple, dóna rendiments excel·lents amb aldoximes i cetoximes, i es pot aplicar en oximes altament funcionalitzades.

2.4.1.2.3. Altres metalls

En menor extensió també s'han emprat altres metalls per convertir oximes en carbonils. Breument se'n comentaran alguns.

El nitrat de tal·li, $Tl(NO_3)_3$, presenta nombrosos avantatges: (a) la reacció és molt ràpida a temperatura ambient; (b) dóna molt bon rendiment tant en cetoximes com aldoximes i (c) el procediment experimental admet nombroses variacions per tal d'adaptar-lo a l'oxima de partida. Per contra, no és aplicable a aldoximes aromàtiques ni a cetoximes substituïdes en 2- o en 4- amb fenols, hidroxils o amines aromàtiques. A més, les sals de tal·li són molt tòxiques.

Altres metalls útils que també s'han emprat en algunes ocasions són el ceri(IV), plom(IV), urani(VI), plata(I) o cobalt (III) entre altres.

2.4.1.3. Mètodes reductius⁷⁴

Molts dels mètodes hidrolítics i oxidatius que s'han comentat tenen el principal inconvenient que són poc selectius i, per tant, només aplicables a oximes amb poca complexitat estructural. Per això es van desenvolupar els mètodes reductius, que són en general més suaus. L'essència d'aquests mètodes és trencar l'enllaç N-O, obtenint-se així una imina que ràpidament s'hidrolitza tot fent el carbonil corresponent (vegeu Figura 67).

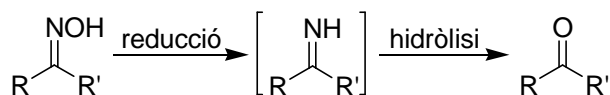


Figura 67. Esquema general dels mètodes reductius

Un dels reductors clàssics i més àmpliament usats en síntesi, hidrogen sobre PtO_2 o sobre Níquel de Raney, promou la transformació d'oximes a carbonils. En el cas del PtO_2 , un desavantatge important és que per obtenir bons rendiments cal una relació de catalitzador respecte al substrat de 1 a 2 (pes/pes). Pel que fa al Níquel de Raney, funciona molt bé en cetoximes, essent la reacció molt neta, però no és aplicable a aldoximes ja que s'obtenen amines i alcohols, però en cap cas l'aldehid. També s'ha utilitzat amb èxit el zinc en $AcOH-H_2O$ en el cas de les cetoximes. El tetrahidruroaluminat de liti ($LiAlH_4$), en combinació amb HMPA, és efectiu en la reducció de cetoximes (vegeu Figura 68a), mentre que les aldoximes es converteixen en aldehids o nitrils, en funció del substrat (vegeu Figura 68b). Si no hi ha hidrògens en α , es transformen en imines i acaben evolucionant cap a l'aldehid. Però si hi ha hidrògens en α , després de l'eliminació que porta al nitril, el $LiAlH_4$ arrenca un

d'aquests hidrògens i l'espècie ja no pot evolucionar degut a la dificultat de tenir un dianió en un medi d'HMPA.

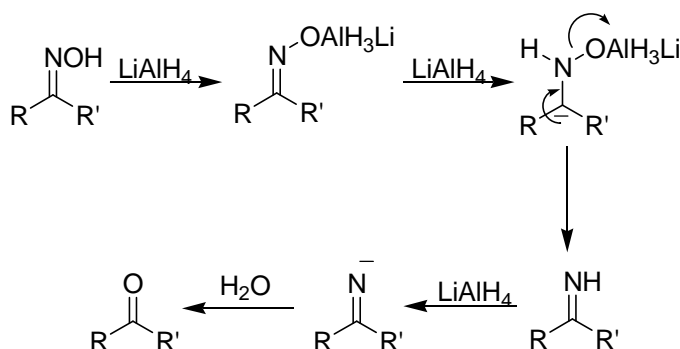


Figura 68a. Proposta de mecanisme per a la reducció de cetoximes

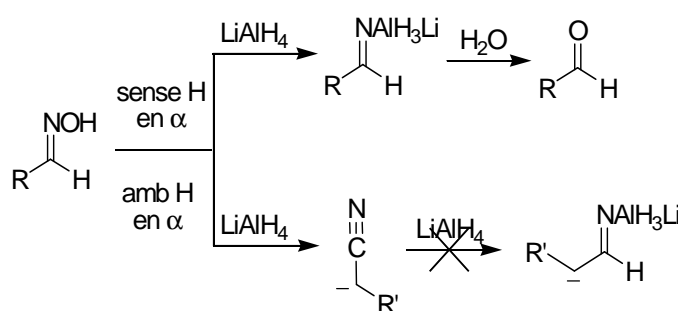


Figura 68b. Proposta de mecanisme per a la reducció d'aldoximes

Un altre dels mètodes que s'ha descrit és amb Na₂S₂O₄ a temperatura ambient. En aquest cas se suggereixen dos possibles mecanismes. El primer d'ells indica que la solució de ditionit descompon donant hidrogensulfit, que seria l'espècie que duria a terme el procés però seguint un camí hidrolític. La segona proposta seria a través d'un autèntic mètode reductiu. L'oxima es reduiria a imina, que immediatament s'hidrolitzaria tot fent el compost carbonílic.

Altres mètodes impliquen l'ús de carbonils metàl·lics com el Fe(CO)₅, Co₂(CO)₈ o Mo(CO)₆.

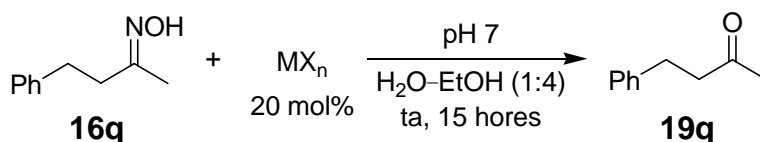
Finalment, el TiCl₃ o la combinació TiCl₄/NaI constitueixen mètodes relativament suaus que proporcionen rendiments excel·lents, amb cetoximes i aldoximes.

2.4.2. Desenvolupament del mètode

L'interès inherent en el nostre grup en el desenvolupament de mètodes suaus encarats a la transformació del grup nitro a carbonil i l'èxit obtingut en la hidròlisi d'*N*-sulfenilimines ens van animar a estudiar la interacció de l'Au(III) amb oximes com un potencial mètode de desoximació.⁷⁵ Si el possible complex entre l'oxima i l'Au(III) s'hidrolitzés parcialment a carbonil i hidroxilamina, aquesta podria ser oxidada per

l'Au(III) desplaçant així l'equilibri. És conegut que la reacció de la hidroxilamina —o altres reductors com tiols o borohidruir de sodi— amb halurs d'or(III) condueix a la formació de nanopartícules d'or.⁷⁶ La hidroxilamina és un dels reactius d'elecció a l'hora de facilitar el creixement de les nanopartícules i també per la formació de fines làmines d'or.⁷⁷

El primer objectiu va ser trobar un complex d'or que fos soluble en aigua, estable i capaç d'hidrolitzar oximes, un grup funcional molt robust.⁷⁰ A més a més, cal tenir present que volíem un mètode aplicable en síntesi total i, per tant, en molècules amb diversos grups funcionals. La hidròlisi hauria de ser el més suau possible, a pH neutre (o si més no, no gaire àcid ni bàsic) i a temperatura ambient. Com a oxima model es va triar la de la 4-fenil-2-butanona (**16q**). Es va comprovar el potencial catalític de diversos àcids de Lewis, en aigua-etanol (1:4) com a dissolvent (un *screening* d'altres dissolvents no va revelar diferències significatives). Els resultats es mostren a la Taula 13.



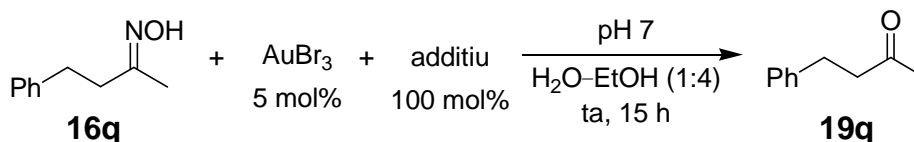
entrada	MX _n	conversió / %	entrada	MX _n	conversió / %
1	Sc(OTf) ₃	0	11	Cu ₂ Cl ₂	0
2	LaCl ₃	0	12	Cu ₂ (OTf) ₂	0
3	FeCl ₂	0	13	CuBr ₂	0
4	FeBr ₃	< 3	14	Cu(OTf) ₂	10
5	RuCl ₃	<7	15	Ag ₂ SO ₄	<4
6	RhCl ₃	<6	16	InBr ₃	0
7	PdCl ₂	<7	17	AuCl	<2
8	PtCl ₂	0	18	AuCl ₃	27
9	PtCl ₄	0	19	AuBr ₃	37
10	CuI	<4	20	AuBr ₃	100 ^a

^a Es van fer servir 50 mol% d'AuBr₃

Taula 13. Avaluació de diversos àcids de Lewis

Tal com es veu a la Taula 13, quan les solucions aquoses de les sals metàl·liques s'ajusten amb NaOH fins a pH 7, únicament l' AuCl_3 i l' AuBr_3 segueixen essent actius. Cal dir, però, que alguns dels àcids de Lewis avaluats, si s'empren sense neutralitzar són tan o més actius que l' AuBr_3 sense neutralitzar (pH 1.45, 30% de conversió). Aquest és el cas del CuBr_2 (pH 2.17, 44% de conversió), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (pH 1.90, 39% de conversió), RuCl_3 (pH 1.37, 32% de conversió) i PtCl_4 (pH 2.11, 29% de conversió). Ara bé, com es reflecteix a la Taula 13, l'addició de NaOH fins a pH entre 4 i 8, desactiva totes les sals excepte les d' $\text{Au}(\text{III})$. En la majoria dels casos, el que succeeix és que precipiten els hidròxids i/o òxids hidratats, llevat del cas de l' $\text{Au}(\text{III})$ i de l' $\text{In}(\text{III})$.^{68a}

Malauradament, per aconseguir una conversió total cal una càrrega de catalitzador del 50%. És d'esperar que la hidroxilamina que es va alliberant redueixi les espècies d' $\text{Au}(\text{III})$ a nanopartícules d'or.⁷⁶ El següent objectiu obvi era capturar aquesta hidroxilamina per evitar la progressiva desactivació de les espècies d' $\text{Au}(\text{III})$ actives. Es va pensar en algun compost carbonílic que formés una oxima especialment estable (si més no, més estable que l'oxima de partida). Amb l'objectiu de determinar quin era l'additiu òptim es van provar una sèrie d'aldehids i cetones reduint la quantitat d' AuBr_3 a 5 mol%. Els resultats es mostren a la Taula 14.



entrada	additiu	conversió / %	entrada	additiu	conversió / %
1	acetona	60 ^a	4		70
2	hidrat del formaldehid	88	5		100
3		61	6		100

^a Es va fer servir acetona com a dissolvent

Taula 14. Additius provats

Els millors resultats es van obtenir amb el piruvat de metil i amb la 2,3-butandiona (diacetil o biacetil). Es va decidir d'utilitzar el biacetil degut al seu punt d'ebullició inferior i també per la major solubilitat en aigua de la seva monooxima, factors que faciliten el *work-up* de la reacció. A més, el seu cost també és inferior. Com es veurà més endavant, també és eficient un aldehyd com ara el isovaleraldehyd (3-metilbutanal).

Abans de començar a provar el sistema Au(III)/biacetil amb diferent oximes, es va voler assegurar que cap de les impureses presents en el AuBr₃ (a nivell de ppm segons Sigma-Aldrich) poguessin estar implicades en la hidròlisi. Per això es van avaluar a pH 7 i en presència de biacetil les següents sals: AlBr₃, BaCl₂, CaCl₂, CrCl₃, MgBr₂, MnCl₂, MnF₃, NaBr, NiBr₂, SbCl₃, SnCl₂/SnCl₄ (1:1), TiCl₄/Ti(OⁱPr)₄ (1:1) i ZnBr₂. Amb cap d'elles es va superar el 5% de conversió.

El següent repte va ser aprofundir en el coneixement de quina o quines serien les espècies d'Au(III) que promouen la conversió d'oximes a cetones. Sembla raonable pensar que l'addició de NaOH el que fa és desplaçar els lligands Br⁻ per lligands OH⁻:

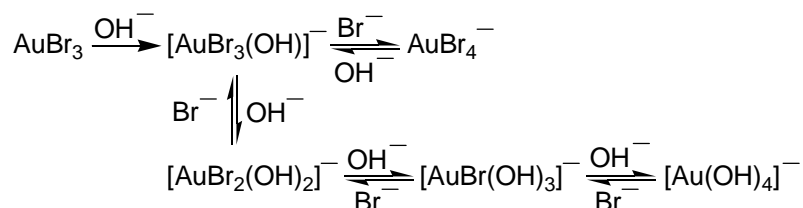


Figura 69. Espècies d'Au (III) en equilibri

Se'ns va ocórrer d'esbrinar aquestes espècies per espectrometria de masses d'electrosprai (ESIMS), treballant amb ions negatius. Això suposava un repte molt atractiu ja que establiria un precedent a la literatura perquè en cap dels nombrosíssims articles sobre catàlisi amb espècies d'Au(III)⁷⁸ s'havia intentat de seguir per masses quines eren les espècies implicades. Després d'uns quants experiments es va aconseguir trobar les condicions adequades. Calia treballar a un potencial de només 20 V, ja que a voltatges superiors s'observaven fragmentacions de les espècies així com l'aparició d'espècies d'Au(I). A la Figura 70 es mostren alguns espectres que corresponen a solucions d'AuBr₃ ajustades a diferents valors de pH.

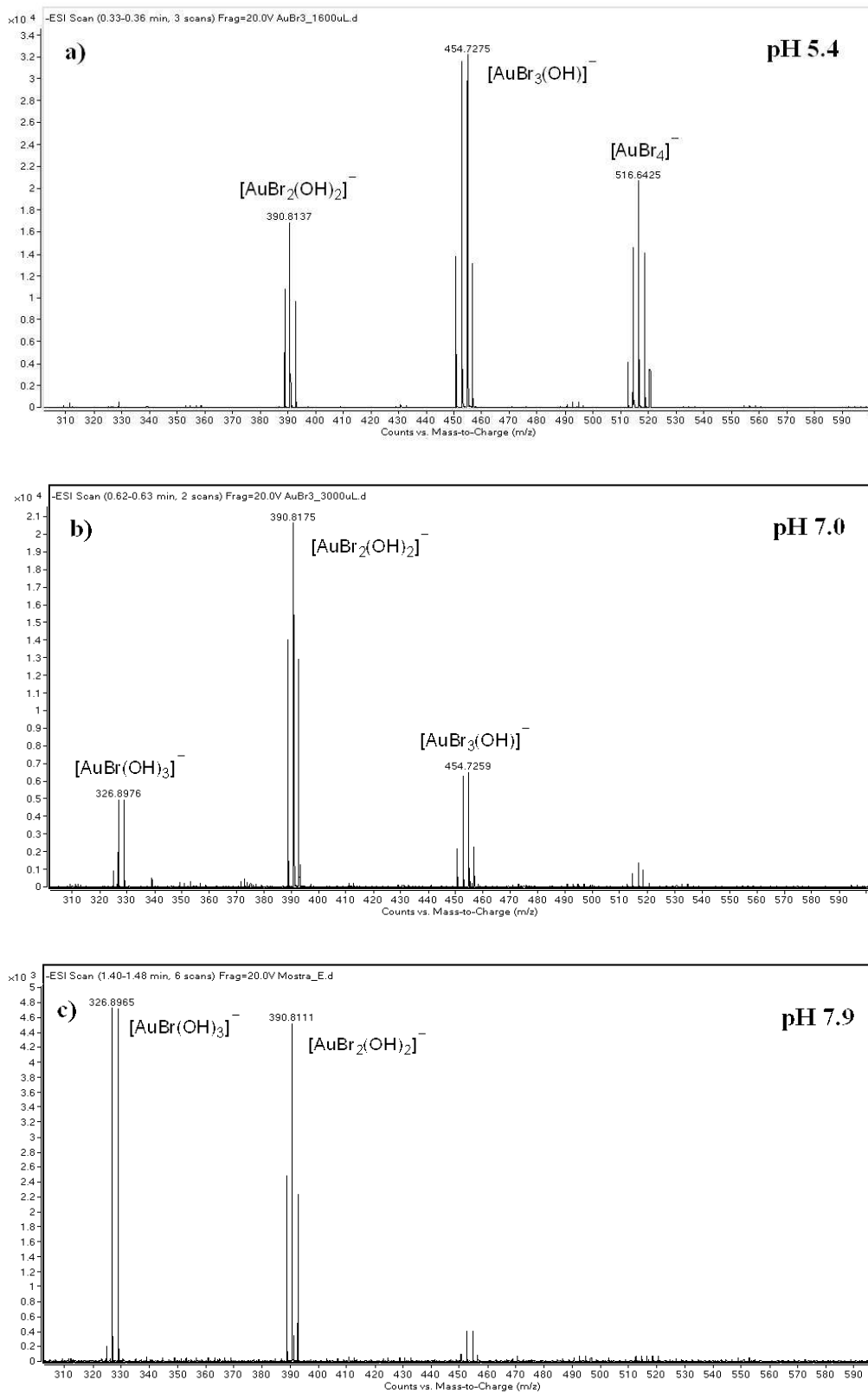


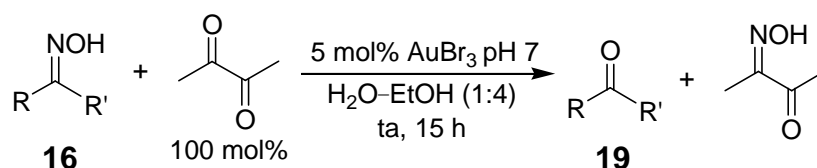
Figura 70. Espectres ESIMS de les solucions d'AuBr₃ a diferents pHs

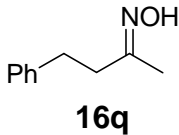
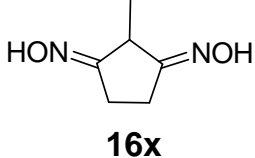
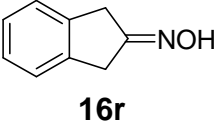
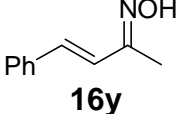
Tal com es veu a la Figura 70, a un pH de 5.4 predomina l'espècie $[\text{AuBr}_3(\text{OH})]^-$. Apareix com un quartet degut a la distribució isotòpica pràcticament 1:1 de ^{79}Br i ^{81}Br . El fet que de l'Au només existeixi l'isòtop 197 facilita molt la interpretació dels espectres. A mesura que augmenta el pH, augmenta la proporció d'espècies amb més OH^- com a lligands. També s'observa una progressiva decoloració de les solucions en anar afegint NaOH. Inicialment la solució té un color granatós, que va virant cap a vermell, taronja, groc i finalment, a pH superior a 10.0, esdevé incolora. Tant la distribució d'espècies a diferent pH com les observacions en relació al color, s'ajusten perfectament a un estudi espectrofotomètric, molt recent, dels halurs d'or(III), on es determinava la diferent concentració de cada espècie així com l'absorbància de cada una d'elles.^{68b}

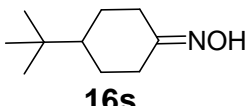
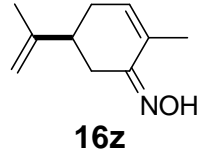
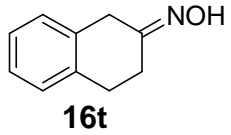
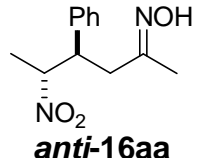
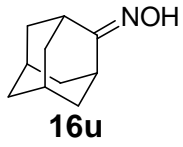
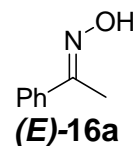
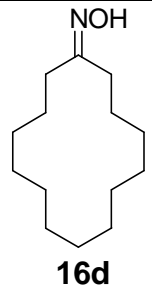
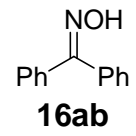
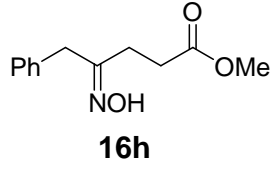
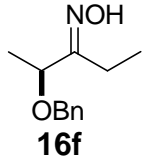
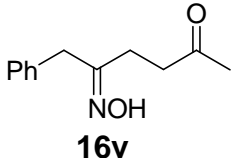
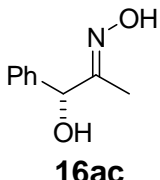
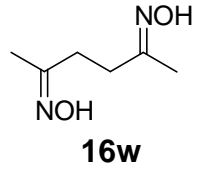
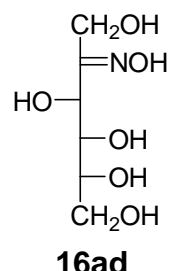
Per tal de facilitar la preparació d'aquestes solucions, es va determinar quants equivalents de NaOH eren necessaris per assolir els valors de pH desitjats (en l'apartat 2.4.4.1.1 s'aprofundirà més en això). En el cas de les solucions corresponents als espectres de la Figura 70, aquestes quantitats són: 1.0 equiv de NaOH (pH 5.41); 1.7 equiv de NaOH (pH 7.00) i 2.4 equiv de NaOH (pH 7.89).

2.4.3. Aplicació de la metodologia optimitzada

Una vegada posat a punt el mètode vam passar a avaluar-lo amb diferents cetoximes i aldoximes. Per facilitar la lectura i comprensió dels resultats, se separen en dues Taules la hidròlisi de cetoximes (vegeu Taula 15) i d'aldoximes (vegeu Taula 16).

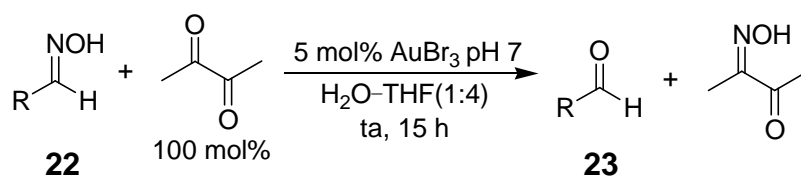


entrada	oxima	rendiment / %	entrada	oxima	rendiment / %
1	 16q	98	10	 16x	100 ^c
2	 16r	100	11	 16y	91 ^b

3		100 ^a	12		92 ^d
4		96	13		93 ^{a,b}
5		100	14		100 ^b
6		100	15		97 ^{a,b}
7		100 ^b	16		92
8		94	17		91
9		100 ^c	18		100 ^a

^a Amb 2 mol% d'AuBr₃ a pH 7. ^b A 60 °C. ^c Amb 200 mol% de biacetil. ^d A 100 °C en 6 h

Taula 15. Resultats obtinguts amb cetoximes



entrada	oxima	rendiment / %
1	<p>22a</p>	100
2	<p>22b</p>	100 ^a
3	<p>22c</p>	100 ^a
4	<p>22d</p>	100 ^a
5	<p>22e</p>	91 ^{a,b}
6	<p>22f</p>	90
7	<p>22g</p>	100

^a A 60 °C. ^b Amb 10 mol% d'AuBr₃ i 120 mol% de biacetil

Taula 16. Resultats obtinguts amb aldoximes

Pel que fa a les cetoximes, la nostra metodologia proporciona uns rendiments excel·lents. En alguns casos (oximes **16s**, **16ab** i **16ad**), fins i tot és possible disminuir la quantitat d'AuBr₃ fins a un 2 mol%. En altres cal escalfar a 60 °C per tal d'obtenir la màxima conversió. El mètode és compatible amb èsters (entrada 7 de la Taula 15) i en els casos en què es generen dicetones (**16v**, **16w**) no experimenten autocondensació. Tampoc s'observen addicions conjugades a les cetoximes (o les corresponents cetones) en les entrades 11 i 12. També cal destacar com l'estereocentre CHNO₂ del compost de la entrada 13 no epimeritza en les condicions de reacció. A més, la reacció es pot dur a terme amb grups OH lliures (entrades 17 i 18 de la Taula 15). Pel que fa a l'estabilitat de grups protectors, es va comprovar que OTBS i acetals d'isopropilidè aguantaven les condicions de reacció tot i ser probable que el pH esdevingui un xic àcid (com es comentarà en el punt 2.4.5) però no prou per causar la hidròlisi d'aquests acetals. Pel que fa als compostos quirals **16f** i **16ac**, no racemitzen. En el cas del compost **16f** es va determinar la seva puresa òptica, α_D -28.8 (c 1.00, CHCl₃), i es va veure que s'ajusta al valor descrit, α_D -32.0 (c 1.00, CHCl₃).⁷⁹ En el cas del compost **16ac** se'n va protegir l'alcohol en forma d'èter silílic (vegeu Figura 71) i es va analitzar per HPLC quiral.

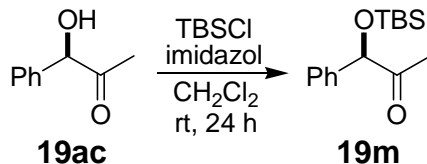


Figura 71. Derivat preparat per determinar la puresa enantiomèrica

Pel que fa a les aldoximes, el primer que cal comentar és la utilització de THF en lloc d'EtOH. Es va veure que amb EtOH (o MeOH o ⁱPrOH) apareixien subproductes que corresponien a acetals i/o hemiacetals i per tant el rendiment d'aldehid disminuïa (possiblement perquè el medi esdevé una mica àcid i els acetals d'alguns aldehids es formen molt fàcilment). Sortosament, l'ús de THF va permetre d'aplicar el nostre mètode a una sèrie d'aldoximes (vegeu Taula 16). Com a resultats més destacats hem de dir que amb l'oxima de l'aldehid de Garner (**22f**) s'obté un rendiment molt bo i no hi ha racemització del centre en α . Això es va comprovar determinant-ne la puresa òptica. També cal remarcar l'excel·lent resultat obtingut amb l'oxima de la D-arabinosa (**22g**), que s'hidrolitza quantitativament i sense epimerització.

2.4.4. Aspectes mecanístics

2.4.4.1. Estudis per ESIMS

2.4.4.1.1. Estudi de les solucions d' AuBr_3

Després d'haver vist com l'anàlisi per ESIMS ens permetia de determinar quines eren les espècies presents en la solució i com aquestes depenien de quin era el pH de la solució, es va decidir estudiar la composició de les solucions a diferents pHs. També es va fer una correlació entre el pH i els equivalents de NaOH afegits. El procediment que es va seguir va ser preparar una solució d' AuBr_3 0.1 M amb aigua milliQ i deixar-la estabilitzar (passades 2 hores el pH ja no variava). A continuació s'hi van anar afegint quantitats conegudes de NaOH 1.0 M i es va deixar estabilitzar (fins que la lectura del pHmetre no canviava), anotant en tot moment els equivalents adicionats i el pH de la solució. La corba obtinguda es representa a continuació:

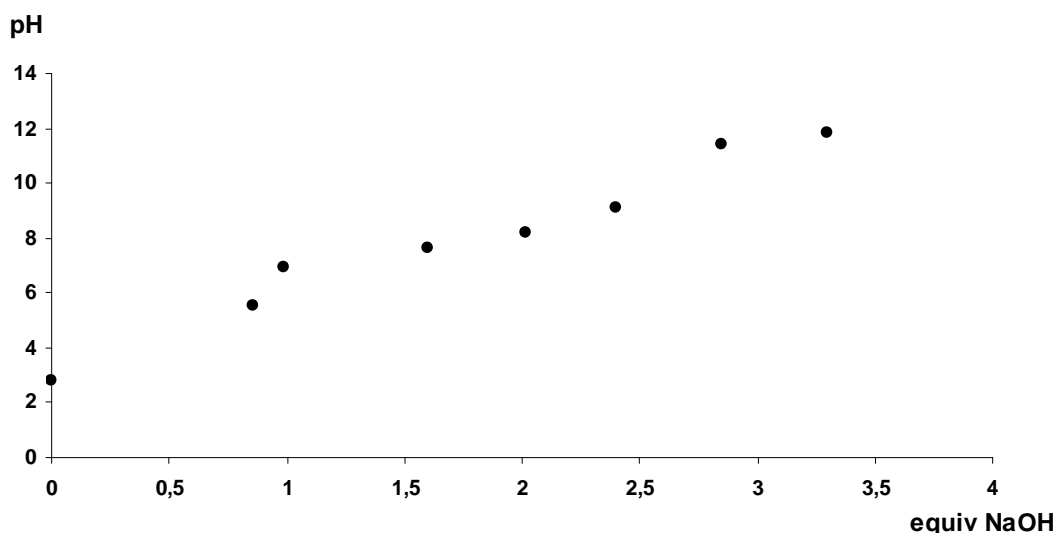
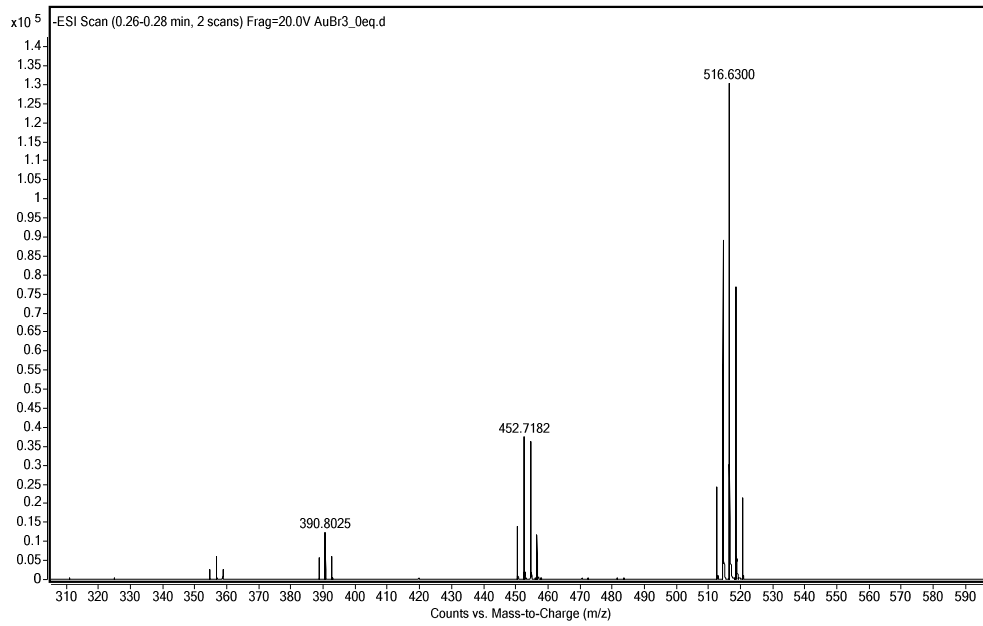


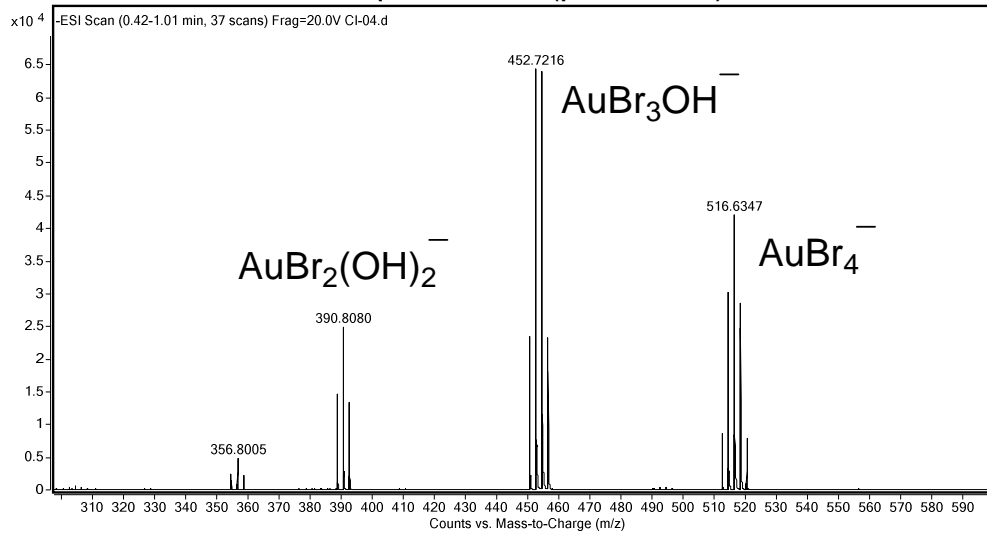
Figura 72. pH de la solució d' AuBr_3 0.1 M en funció dels equiv de NaOH

A la llum d'aquest gràfic podem veure com hi ha tres zones de comportament. Una primera zona on el pH es manté àcid, una altra zona on es manté essencialment neutre i una tercera zona bàsica. Els punts on es produeix el salt es troben aproximadament a 0.5–1.0 i 2.5–3.0 equiv de NaOH. A mesura que s'anaven afegint equiv de NaOH es van anar registrant ESIMS de la solució, prèvia dilució 1:100 amb aigua milliQ, obligada, abans d'injectar les mostres (vegeu Figura 73). Cal dir que la correlació pH vs. equiv NaOH no és del tot reproduïble. En alguns casos s'han hagut d'afegir fins a 2.0 equiv de NaOH per tal d'ajustar el pH a 7.0 mentre que en altres casos amb 1.5 equiv ha estat suficient. La causa d'aquesta variabilitat es troba en el contingut en àcid àuric (HAuBr_4) del AuBr_3 comercial.

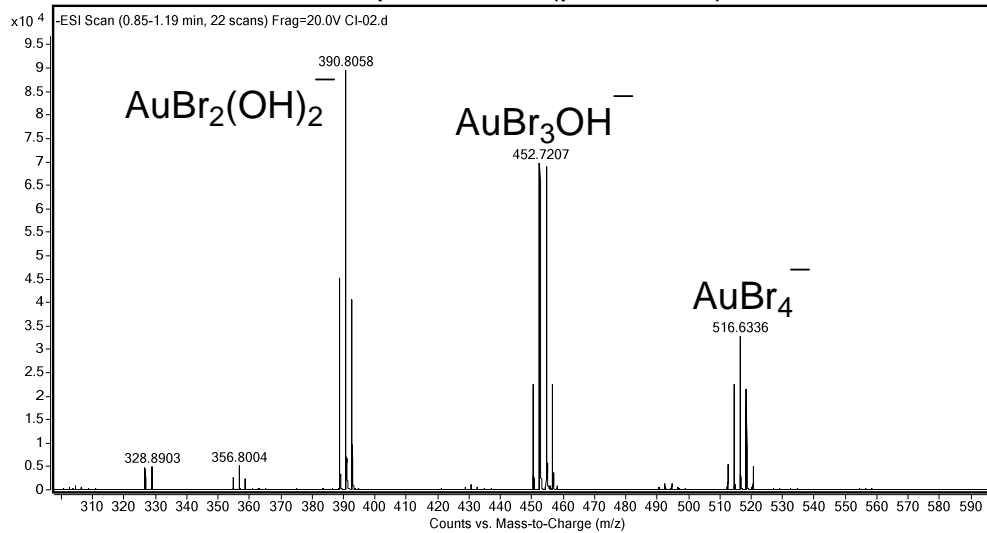
0 equiv NaOH (pH = 2.80)



0.86 equiv NaOH (pH = 5.56)



1.62 equiv NaOH (pH = 7.66)



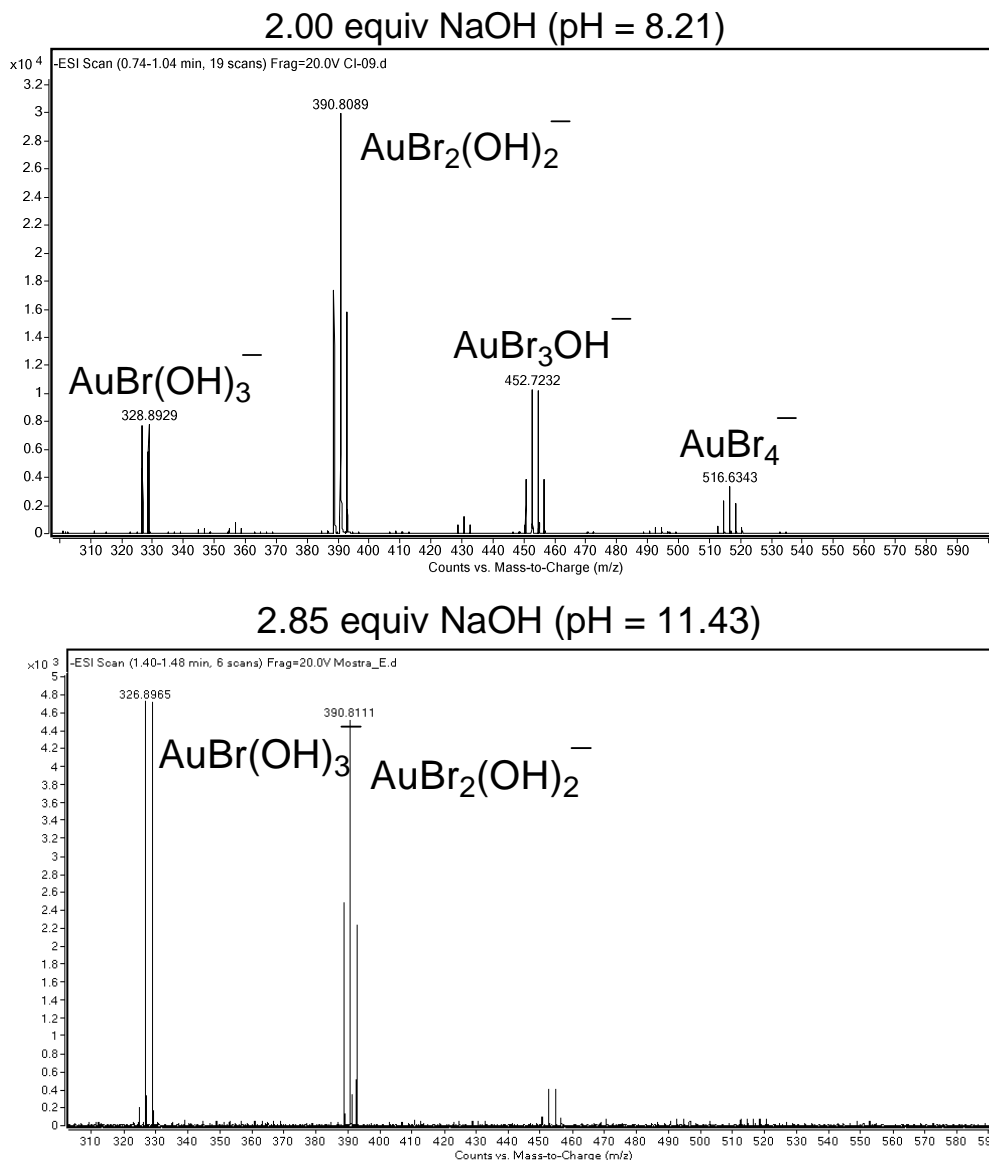


Figura 73. Distribució d'espècies segons el nombre d'equiv de NaOH

Si considerem els equilibris entre les diferents espècies en solució (vegeu Figura 69) com és d'esperar, a mesura que s'afegeix NaOH, l'equilibri es desplaça cap a les espècies amb més lligands OH^- . Tal com es veu en els 2 primers espectres de la Figura 73, en passar de pH 2.80 a 5.56, disminueix la proporció d' AuBr_4^- a l'hora que augmenta la de AuBr_3OH^- , que esdevé majoritària, i la de $\text{AuBr}_2(\text{OH})_2^-$. En arribar a pHs al voltant de 7 l'espècie majoritària ja passa a ser $\text{AuBr}_2(\text{OH})_2^-$. Si se segueix basificant el medi, va disminuint la proporció d' AuBr_4^- i AuBr_3OH^- per ser clarament majoritària l' $\text{AuBr}_2(\text{OH})_2^-$, i va apareixent $\text{AuBr}(\text{OH})_3^-$, que va augmentant fins que a pHs més grans de 11 ja passa a ser igual de predominant que l' $\text{AuBr}_2(\text{OH})_2^-$. La distribució d'espècies que es va observar per ESIMS s'ajusta bastant, com ja s'ha

esmentat abans, a les observacions realitzades per Uscher *et al.* en un treball molt recent sobre estudi d'halurs d'Au(III) per espectrofotometria UV–Vis.^{68b}

2.4.4.1.2. Estudi de les espècies presents durant la reacció

Animats per l'èxit obtingut en la determinació per ESIMS de les espècies presents en les dissolucions d'AuBr₃, es va pensar d'utilitzar la mateixa tècnica per detectar quina o quines espècies eren les que hi havia durant la reacció. Es va afegir l'oxima model (**16q**) a una solució d'AuBr₃ a pH 6.5 (vegeu Figura 74). Per facilitar la interpretació del espectres, s'ha representat damunt de cada senyal la espècie a la que correspon.

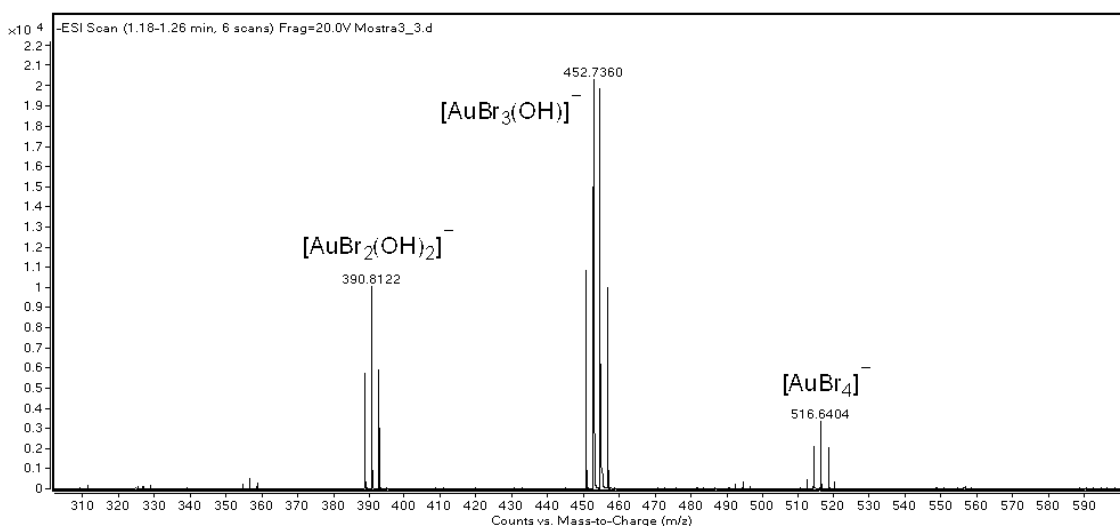


Figura 74a. Espectre ESIMS de la solució d'AuBr₃ inicial a pH 6

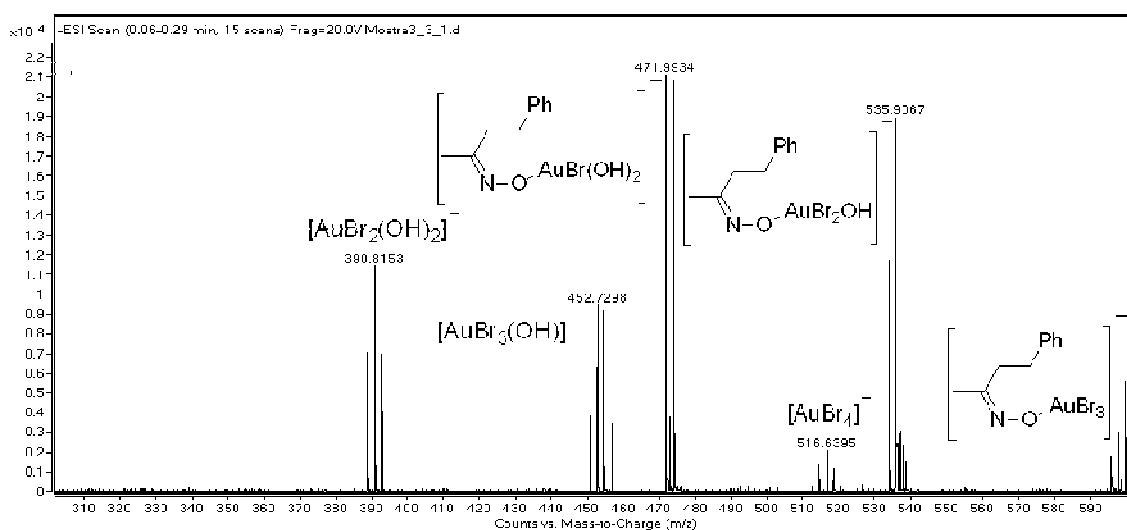


Figura 74b. Espectre ESIMS enregistrat immediatament després d'afegir l'oxima 16q

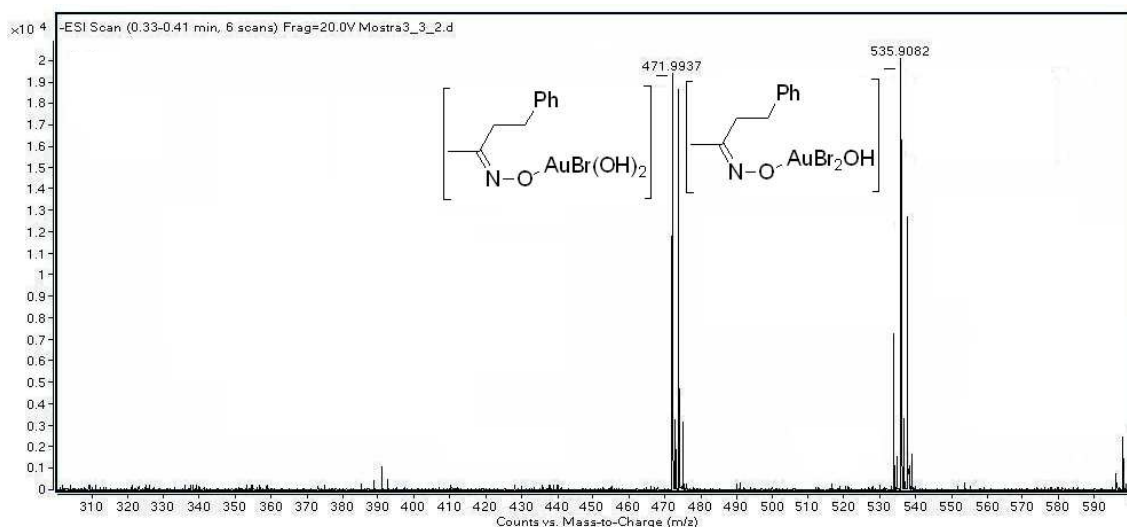


Figura 74c. Espectre ESIMS enregistrat 2 hores després d'afegir l'oxima **16q**

Tal com es veu a la Figura 74b, segons més tard d'afegir l'oxima **16q** apareixen 3 nous senyals (doblet a m/z 471.99, triplet a m/z 535.91 i quadruplet a m/z 597.81) que corresponen a les espècies indicades a la mateixa Figura 74b. Sembla obvi pensar que l'oxima desplaça un Br^- a la vegada que es perd un H^+ . També podem interpretar que l'espècie més làbil és $[\text{AuBr}_3(\text{OH})]^-$ ja que és la que disminueix més ràpidament. Al cap de 2 hores únicament s'observen els senyals corresponents als complexos amb oxima, havent desaparegut els senyals de les espècies tipus $[\text{AuBr}_x(\text{OH})_y]^-$. Aquestes observacions indiquen que en solució hi ha una sèrie de bescanvis ràpids que condueixen a una mescla d'equilibri on els complexos amb oxima són les espècies majoritàries:

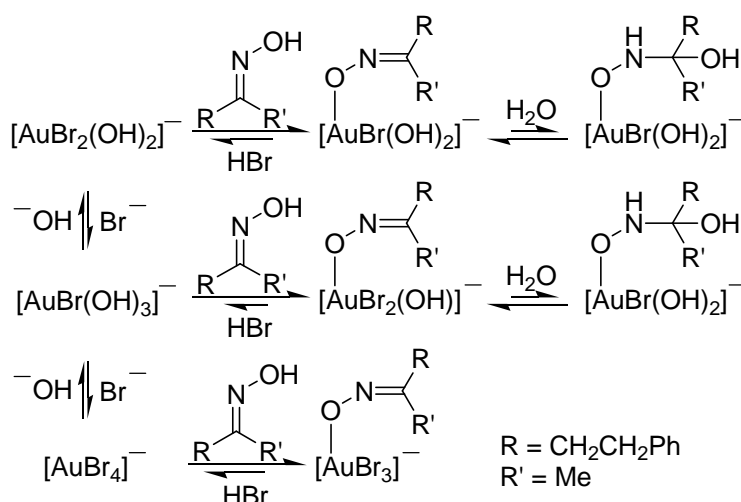


Figura 75. Espècies en equilibri presents durant la hidròlisi

Pel que fa a les espècies hidratades, que s'ha de pensar que són els intermedis que acabaran conduint a la formació de la cetona, si s'amplia (x100) la zona de l'espectre corresponent és possible detectar els seus senyals, si bé tenen una intensitat que gairebé es confon amb el soroll de fons:

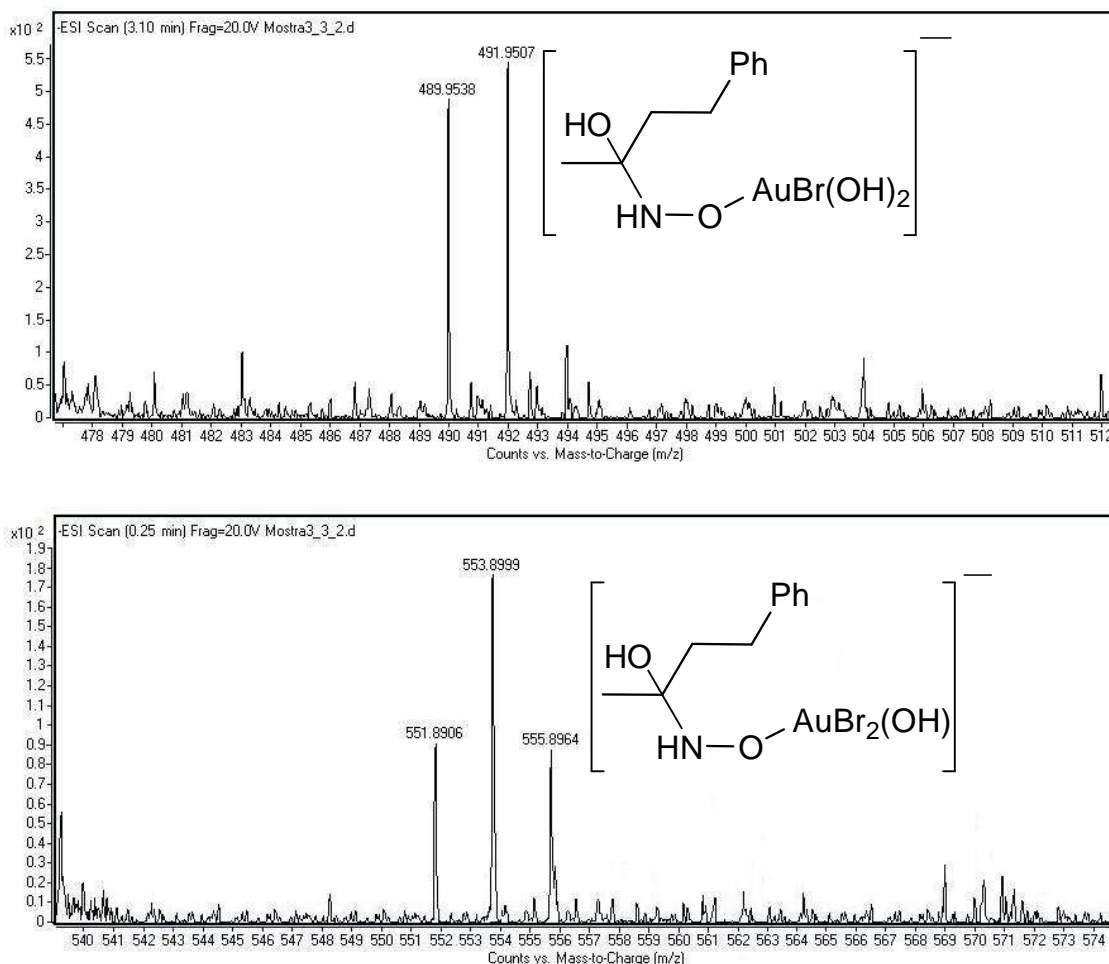


Figura 76. Espècies hidratades

Es van repetir els mateixos experiments amb l'oxima de l'acetona (**16ae**), amb una solució d' AuBr_3 inicial de pH 7.2 (on gairebé no es detectava AuBr_4^-). Anàlogament al que s'havia observat amb l'oxima **16q**, ràpidament es detectaren els senyals dels complexos $[\text{AuBr}(\text{OH})_2(\text{oximat})]^-$ i $[\text{AuBr}_2(\text{OH})(\text{oximat})]^-$ (vegeu Figura 77). Per tal de confirmar l'assignació de les espècies, es realitzà el mateix experiment amb l'oxima de l'acetona marcada al 50% amb ^{15}N (vegeu Figura 78).

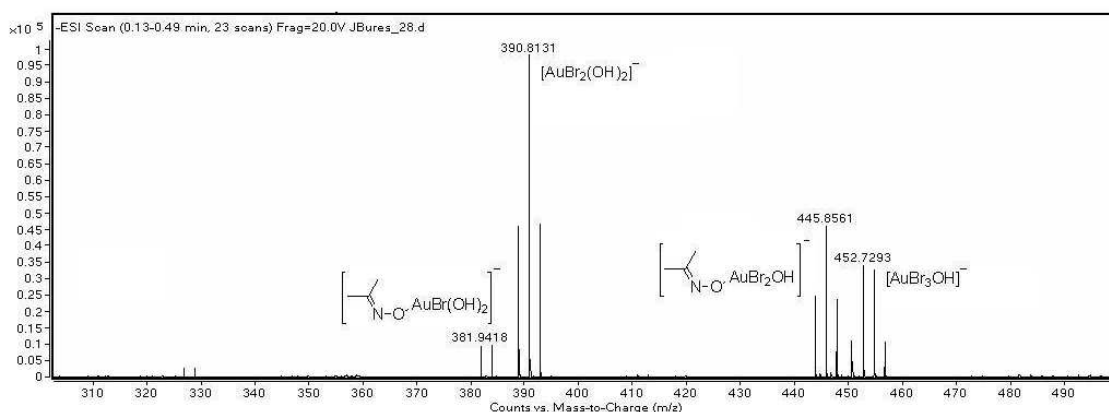


Figura 77. Espectre ESIMS de l'oxima de l'acetona

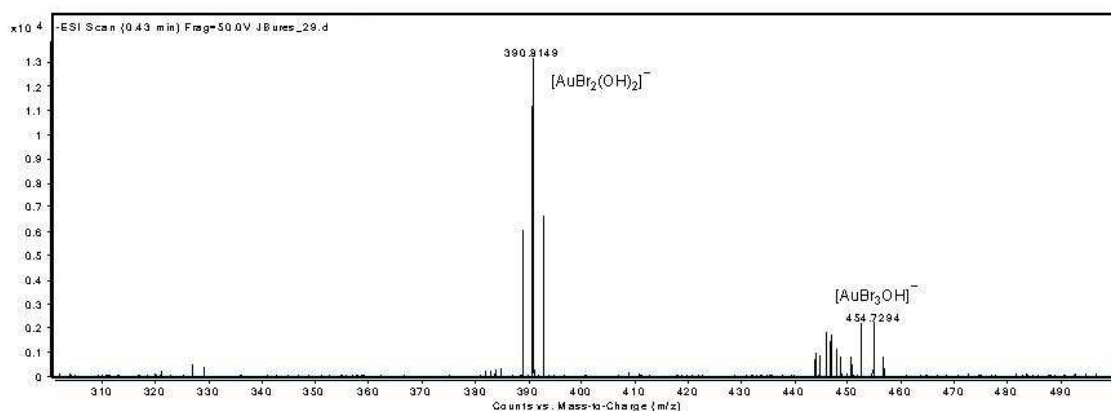
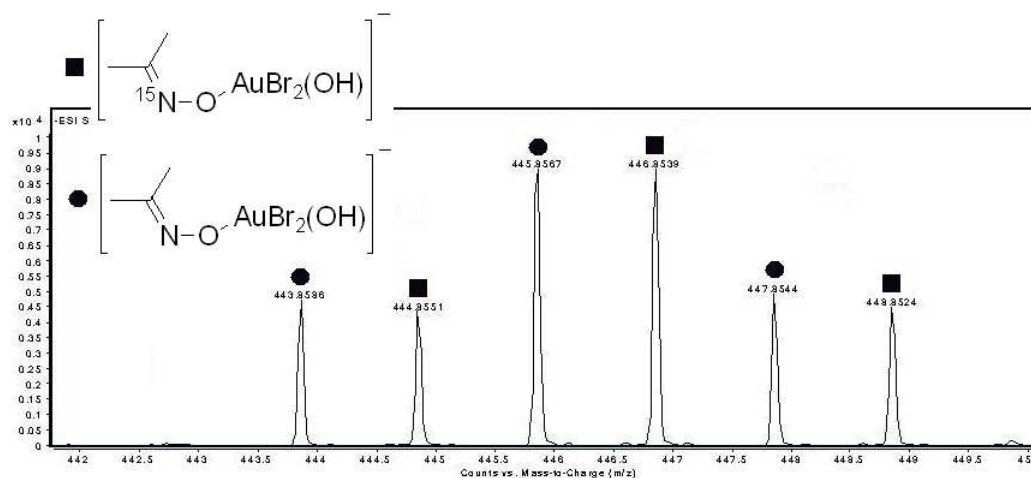


Figura 78. Espectre ESIMS de l'oxima marcada de l'acetona (¹⁵N-16ae)

Si ens fixem a la zona de 380–385 i de 440–450, s'intueixen dos doblats i dos triplets, respectivament, que corresponen a les espècies $[\text{AuBr}(\text{OH})_2(\text{oximat})]^-$ i $[\text{AuBr}_2(\text{OH})(\text{oximat})]^-$, desdobrades ara perquè també apareixen els senyals de les mateixes espècies però amb l'oxima marcada (vegeu ampliacions a la Figura 70).



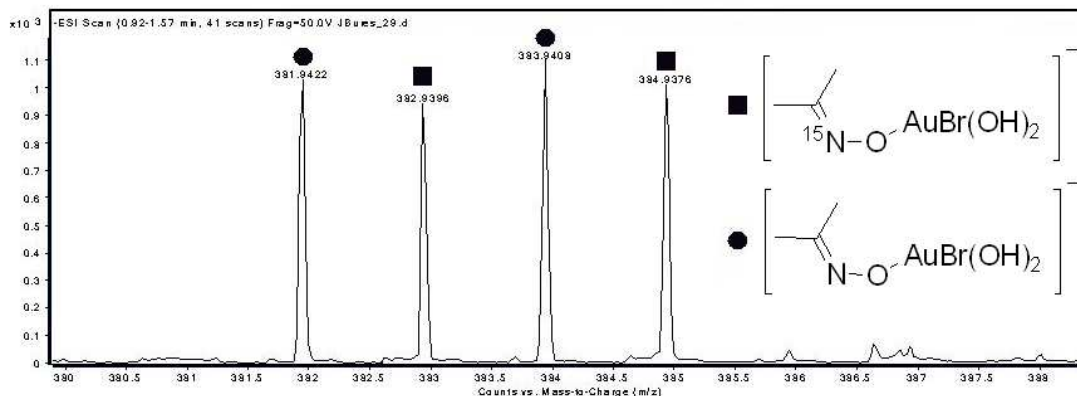


Figura 79. Desdoblaments dels senyals de les espècies amb oxima degut a la marca en el N

Una altra evidència de la formació de la formació dels oximats d'or(III) la tenim en el mateix experiment amb acetona marcada. Si ampliem la zona on hauria d'aparèixer el complex hidratat, es veu també un desdoblament del senyal corresponent (vegeu Figura 80). En el cas d'aquesta oxima, només es va poder detectar l'espècie hidratada que prové del $[\text{AuBr}_2(\text{OH})(\text{oximat})]^-$.

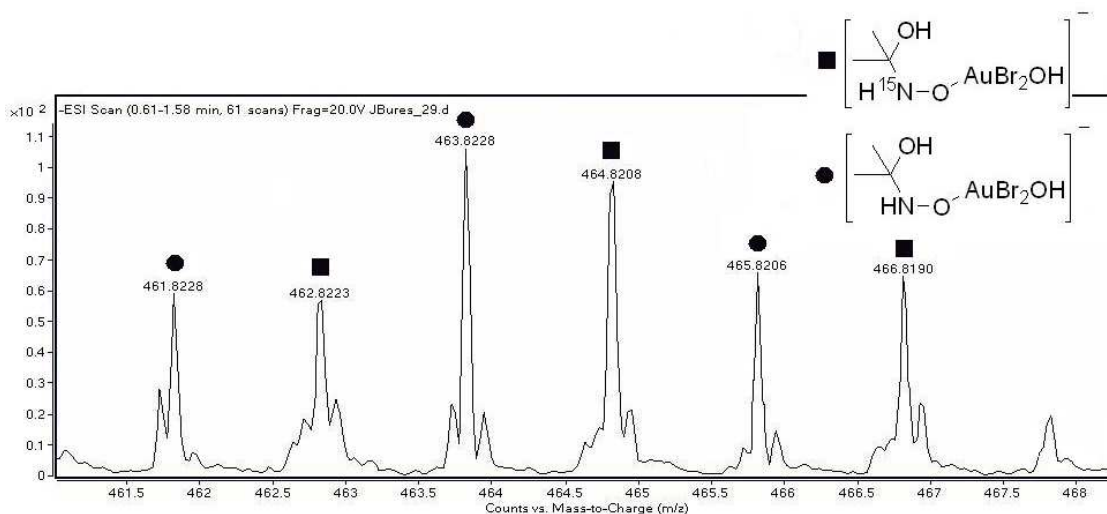


Figura 80. Ampliació dels senyals de l'espècie hidratada

Degut al paper que juga el biacetil en el nostre protocol d'hidròlisi, es va creure encertat estudiar el seu comportament per ESIMS. Es va realitzar el mateix que s'havia fet en el cas de la oxima. A una solució "stock" d' AuBr_3 s'hi va addicionar biacetil (≥ 1.0 equiv), es va esperar dues hores i es va registrar l'espectre ESIMS. En aquest cas no es va poder detectar cap de les possibles espècies que serien d'esperar que es formessin per coordinació del biacetil amb l' Au(III) . En els ESIMS registrats se seguien observant de manera predominant les espècies $\text{AuBr}_x(\text{OH})_y^-$ alhora que apareixien nombrosos senyals de baixa intensitat però que no vam poder assignar. Es

va realitzar el mateix experiment però afegint la monooxima del biacetil i en aquest cas sí que es van detectar espècies que provenien de la coordinació amb l'Au(III):

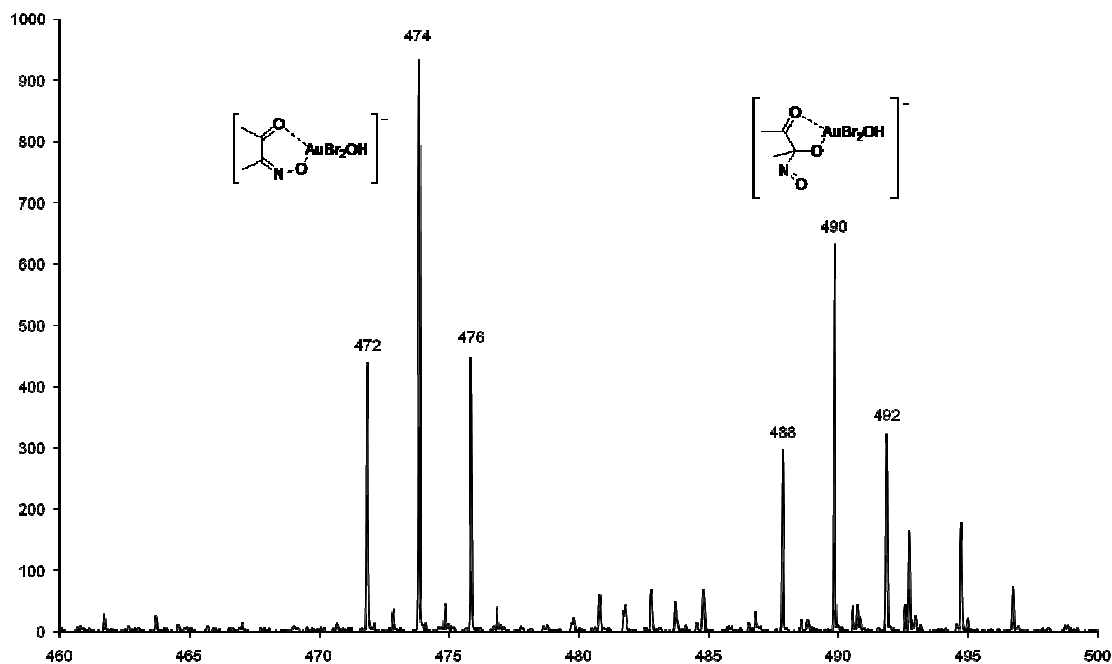


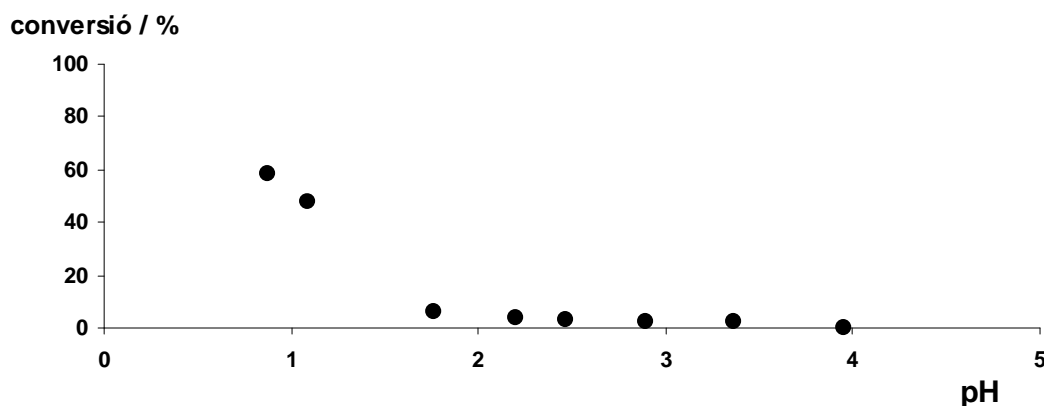
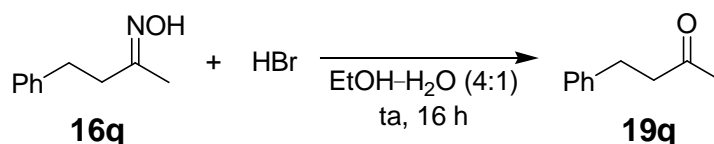
Figura 81. Espectre ESIMS de la monooxima del biacetil coordinada a l'Au(III)

2.4.4.2. Altres consideracions

Com ja s'ha avançat en el punt 2.4.3 el pH del medi baixa a mesura que avança la reacció. Tal com hem vist amb els ESIMS, l'oxima es coordina ràpidament a l'Au(III) alliberant HBr. A més, el biacetil (el seu hidrat) també es coordina a l'Au(III) fet que contribueix també a un descens del pH. A fi d'evitar qualsevol font "extra" d'acidesa en el medi el masterand David Bastida va comparar l'efecte del biacetil amb el d'altres carbonils. Després de nombrosos experiments va concloure que 2 equiv d'isovaleraldehid desplacen l'equilibri de la mateixa manera que 1 equiv de biacetil. L'avantatge d'emprar l'aldehid és que no baixa tant el pH durant la hidròlisi.

A fi d'esbrinar quin era l'efecte del pH àcid en la hidròlisi es van fer una sèrie d'experiments en col·laboració amb el masterand David Bastida.

Primerament es va tractar l'oxima **16q** amb diferents concentracions d'HBr per tal de comprovar quina és la seva robustesa. Els resultats es mostren resumits a la Figura 82.

Figura 72. Estabilitat de l'oxima **16q** a diferents valors de pH

A la llum d'aquests resultats es pot afirmar que l'oxima **16q** és molt robusta. Fins que el pH no es troba a valors inferiors a 1.6 no hi ha una hidròlisi significativa. Això no obstant, hem de tenir en compte que la reacció transcorre en presència d'un compost carbonílic per tal de desplaçar l'equilibri de transoximació cap a la dreta. Per tant, es va creure oportú estudiar la sensibilitat de l'oxima **16q** a diferents valors de pH però en presència de l'isovaleraldehid:

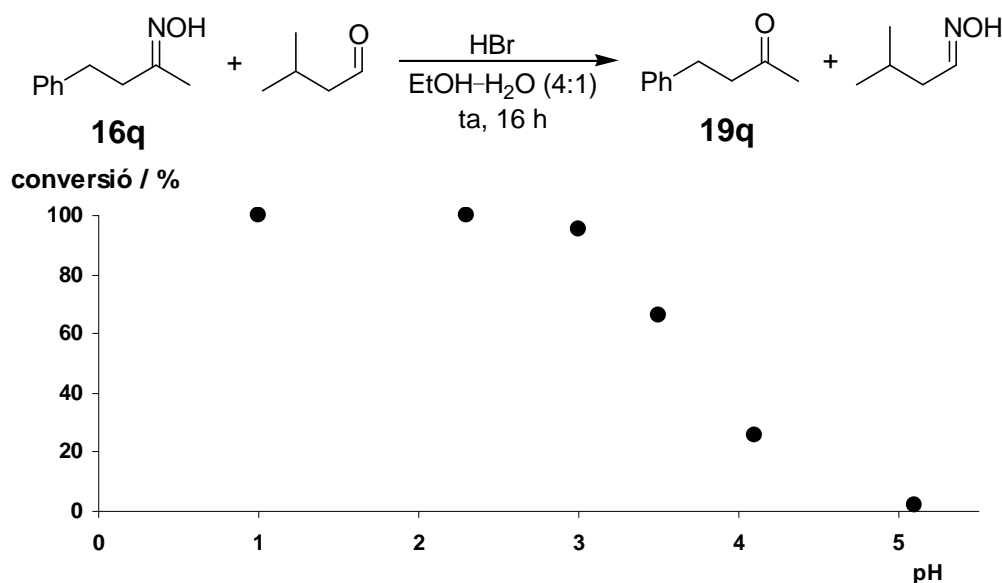
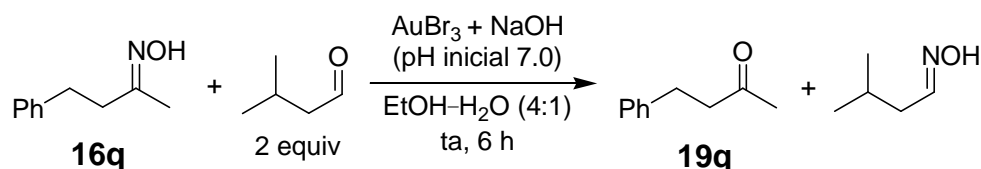


Figura 83. Equilibri de transoximació a diferents valors de pH

Com s'observa a la Figura 83 a pH 4 ja hi ha una conversió significativa i a valors de pH inferiors a 3 la hidròlisi és casi quantitativa. Recordem que sense afegir l'aldehid

es requereix de un pH inferior a 2 per començar a observar-se traces de la cetona **19q**. Òbviament aquests valors de pH són incompatibles amb nombrosos grups funcionals i per tant el mètode no seria aplicable a intermedis avançats d'una síntesi total.

Donada la capacitat (única entre tots els metalls) de les espècies $[\text{Au}(\text{Br})_x(\text{OH})_y]^-$ d'actuar com a àcids de Lewis a pH neutre, es van realitzar diversos experiments, assegurant que en tot moment el pH es trobava per sobre de 5.0. Es va mantenir l'elèctrode de pH submergit en el medi de reacció i en el moment en què descendia de 5.0 s'hi addicionava NaOH 0.01 M. D'aquesta manera es podria assegurar que tota la conversió vindria donada per l'efecte de l' AuBr_3 (com ja s'ha explicat, a valors de pH entre 4.0 i 5.0 la hidròlisi per efecte de l'isovaleraldehid (o del biacetil) és mínima. Els resultats es mostren a la Taula 17.



entrada	mol% AuBr ₃	conversió / %
1	5	14
2	10	19
3	20	23
4	50	41
5	60	50
6	100	63

Taula 17. Hidròlisi mantenint el pH per sobre de 5.0

Aquests resultats mostren com l' AuBr_3 promou la hidròlisi d'una oxima robusta (**16q**) en unes condicions realment suaus (el pH no baixà de 5.0 en cap moment). Cal remarcar també que les conversions són passades 6 h únicament. Uns experiments anàlegs mantenint el pH per sobre de 6.0 donaren resultats similars tot i que amb conversions lleugerament més baixes. Aquests experiments corroboren l'exclusiva capacitat de les espècies d' Au(III) d'actuar com a àcids de Lewis en un medi neutre o lleugerament àcid. Val a dir que aquestes condicions són aplicables a molècules altament funcionalitzades.

2.5. Preparació dels materials de partida

2.5.1. Preparació de compostos C-nitrats (18)

La major part dels compostos **18** es van haver de preparar perquè no n'hi ha gaires de comercials. Això no obstant, d'alguns d'ells en disposàvem al laboratori (havien estat preparats per Jordi Burés durant la seva Tesi Doctoral).⁶² És el cas dels compostos **18c**, **18f** i **18n**. La resta es van obtenir per procediments ben establerts.

2.5.1.1. Addició de nitronats sobre diversos electròfils

Una de les maneres més habituals d'obtenir nitrocompostos és generar el nitronat corresponent i fer-lo reaccionar amb diversos electròfils. Seguint aquesta idea vam arribar als compostos **18h**, **18i**, **18j**, **18k**, **14** i **10**. A partir del 2-fenil-1-nitroetà, provinent d'una reacció de condensació nitroaldòlica entre nitrometà i benzaldehyd, seguida d'una reducció quimiosselectiva del doble enllaç amb NaBH₄:⁸⁰

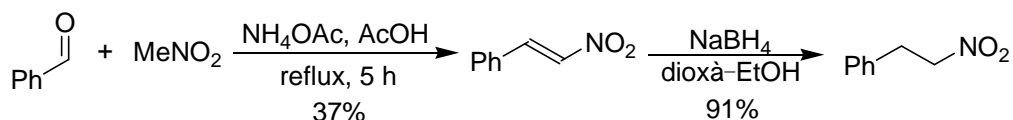


Figura 84. Preparació del 2-fenil-1-nitroetà

L'addició del nitronat del 2-fenil-1-nitroetà sobre l'acrilat de metil forneix el compost **18h**:⁸¹

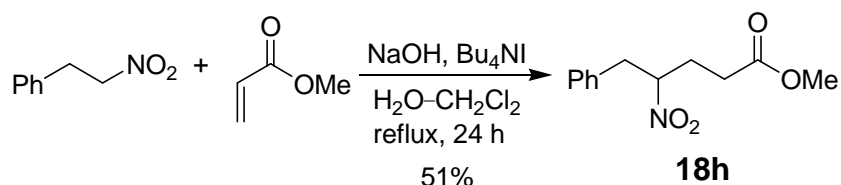


Figura 85. Preparació del compost **18h**

L'addició 1,4 del mateix nitronat sobre la metil vinil cetona ens va permetre d'obtenir, tal com s'indica a continuació, els compostos **18i**, **18j** i **18k**:⁸²

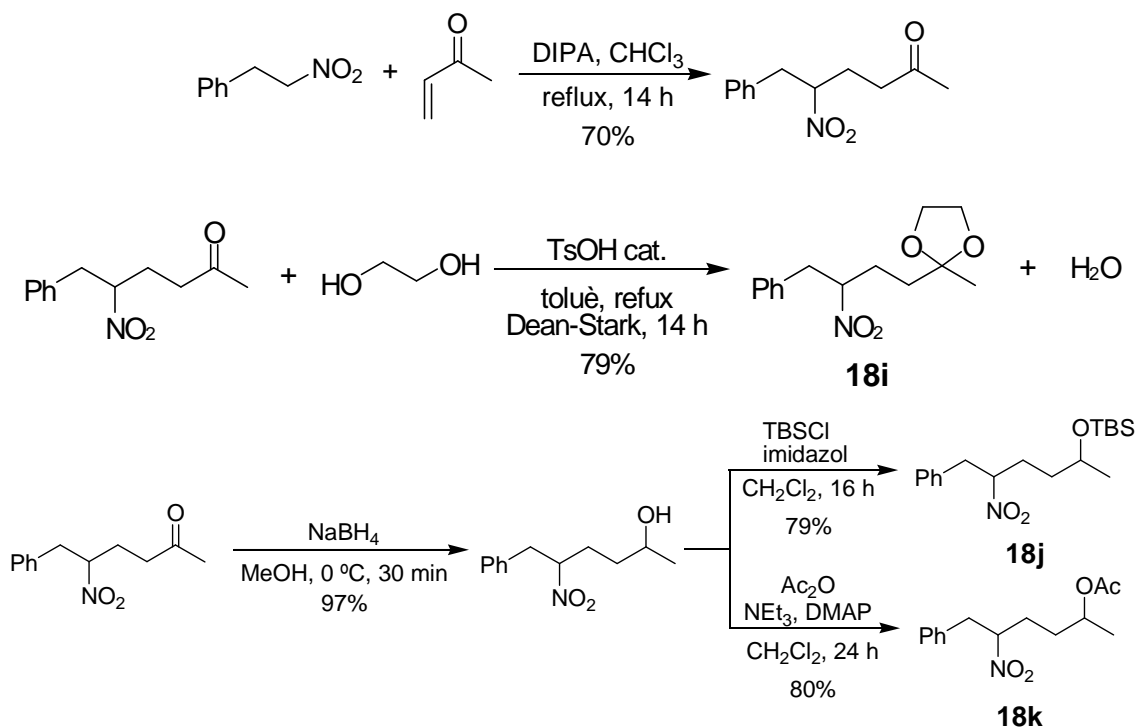


Figura 86. Preparació dels compostos **18i**, **18j** i **18k**

Els compostos **14** i **10** es van preparar per organocatàlisi. L'addició del nitroetà a l'(*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona catalitzada per L-prolina forní el compost **14** amb una relació *anti/syn* de 1.3 a 1, mentre que l'addició del nitroetà a la 2-ciclohexenona va conduir al compost **10** amb una relació *anti/syn* 1:1.⁸³

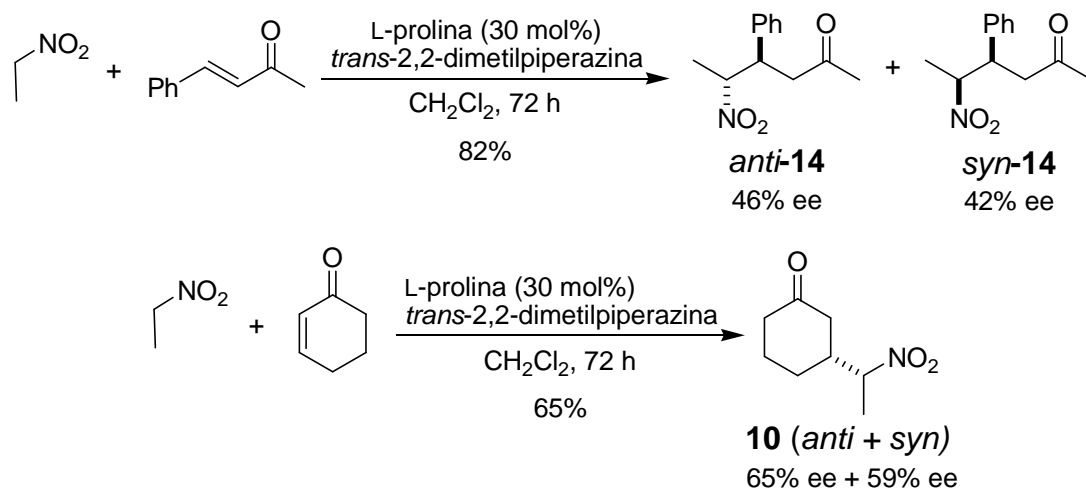


Figura 87. Preparació dels compostos **14** i **10**

2.5.1.2. Oxidació d'amines

L'oxidació d'amines és una altra de les maneres clàssiques d'obtenir nitroderivats.⁸⁴ L'oxidació amb un excés de *m*-CPBA de l'aminoderivat comercial (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-isopinocameïlmina va conduir al compost **18l**, mentre que la protecció en forma d'èter silílic de la (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina seguida de l'oxidació amb *m*-CPBA ens va permetre obtenir el compost **18m** enantiomèricament pur:

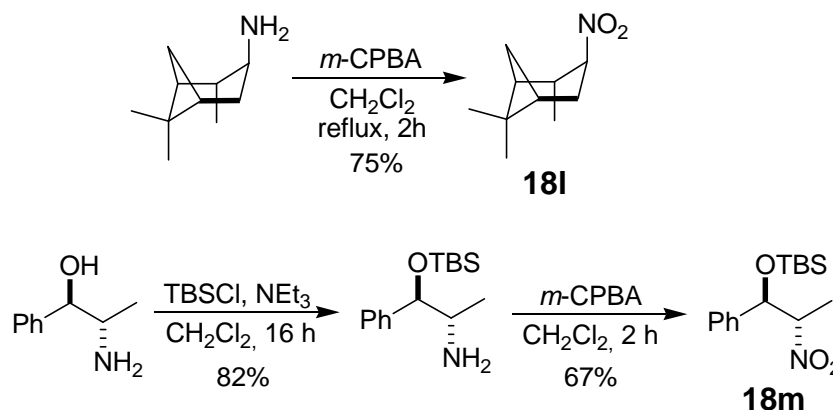


Figura 88. Preparació dels compostos **18l** i **18m**

2.5.1.3. Oxidació d'oximes

L'oxidació d'oximes a grups nitro es pot efectuar mitjançant mètodes com ara el d'Iffland *et al.*,⁸⁵ que es basa en la bromació de l'oxima en medi bàsic i la reducció de l'intermedi amb NaBH₄. Seguint aquest procediment es va preparar el compost **18e**. El rendiment fou dolent (19%), però el producte va resultar ser un únic diastereòmer:

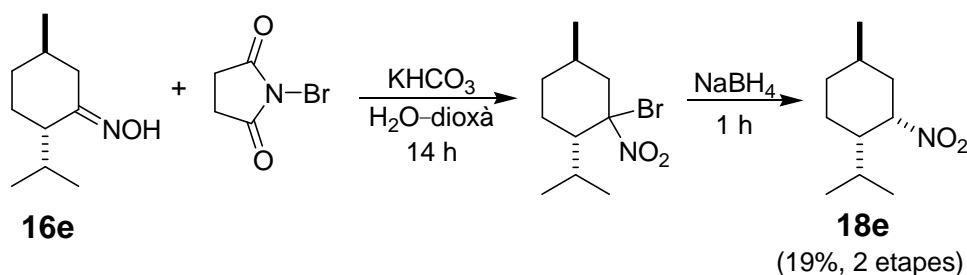


Figura 89. Preparació del compost **18e**

2.5.2. Preparació d'oximes

Existeixen moltes oximes comercials però d'altres es van haver de preparar. Algunes d'elles es troben al nostre laboratori des de la Tesi Doctoral de Jordi Burés.⁶² És el cas dels compostos **16c**, **16d**, **16f**, **16g**, **16s**.

2.5.2.1. Condensació de carbonils amb hidroxilamina

La condensació d'una cetona (o un aldehyd) amb hidroxilamina constitueix una de les vies més senzilles i habituals d'accés a cetoximes (o aldoximes). Seguint aquest mètode es van preparar els compostos (*E*)-**16a**, (*Z*)-**16a**, **16e**, **16q**, **16t**, **16h**, **16v**, **16w**, **16x**, **16y**, **16z**, *anti*-**14**, **16ab**, **16ad** i **22a-g**.

L'oxima (*E*)-**16a** ve de la reacció de l'acetofenona amb un excés d'hidroclorur d'hidroxilamina en una solució d'aigua-etanol a pH 5.5 aproximadament. El pH es va ajustar amb NaHCO₃ (s) fins a arribar al valor indicat:

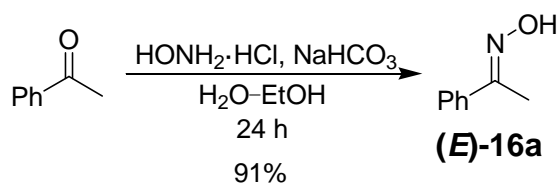


Figura 90. Preparació del compost (*E*)-**16a**

Per sintetitzar el diastereòmer *Z*, es va seguir una mètdica d'Smith i Kaiser.⁸⁶ El tractament del bromur de fenacil amb sulfat d'hidroxilamina (no es pot emprar l'hidroclorur perquè es produiria una substitució parcial del brom per clor) dóna la oxima *Z* del bromur de fenacil, que es redueix amb NaBH₄ i condueix a la formació diastereoselectiva de (*Z*)-**16a**:

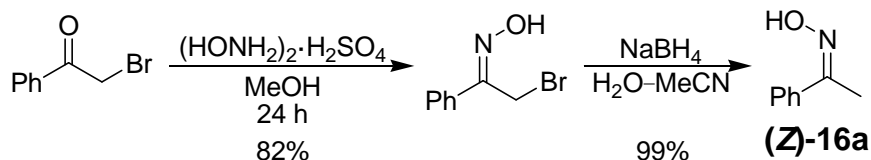


Figura 91. Preparació del compost (*Z*)-**16a**

L'oxima de la (–)-mentona (**16e**), prové de la condensació de la (–)-mentona amb un excés de NH₂OH·HCl en piridina. Es va obtenir una mescla *Z/E* d'1 a 6:

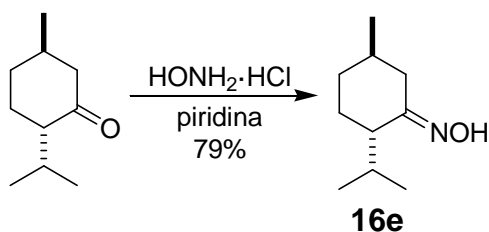


Figura 92. Preparació del compost **16e**

La 4-fenil-3-buten-2-ona va servir de punt de partida per preparar les oximes **16q** i **16y**. La reducció quimiosselectiva del doble enllaç amb H_2 sobre Pd/C, seguida de la condensació amb l'hidroclorur de l'hidroxilamina, ens va portar al compost **16q**. El tractament en solució aquosa-etanòlica amb l'hidroclorur d'hidroxilamina va proporcionar l'oxima **16y**:

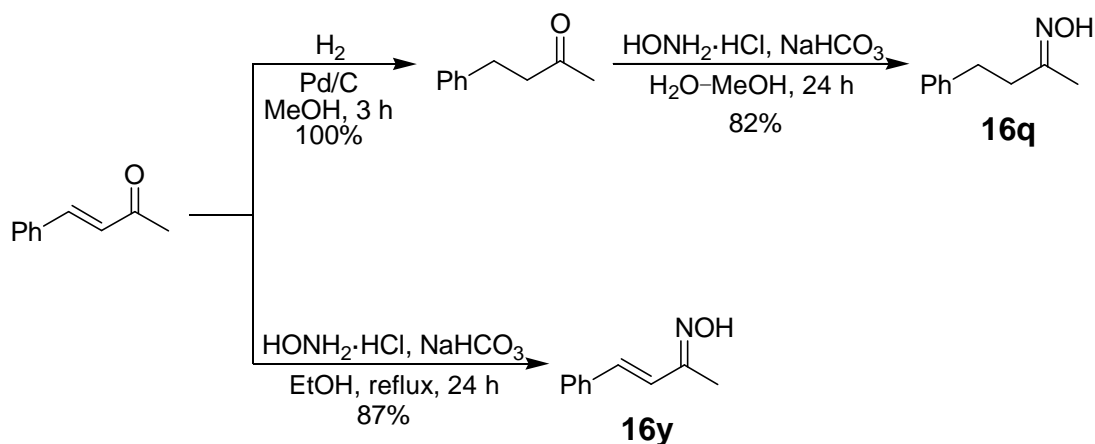


Figura 93. Preparació dels compostos **16q** i **16y**

Les oximes **16w** i **16x** es van obtenir per condensació de la dicetona corresponent amb un excés d'hidroclorur d'hidroxilamina en etanol-aigua a $70^\circ C$:

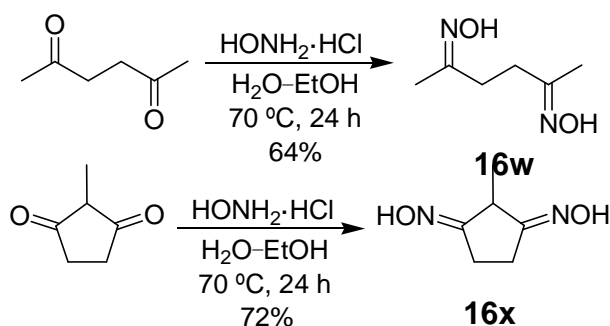


Figura 94. Preparació dels compostos **16w** i **16x**

El compost **16z** es va preparar per condensació de la (S)-5-isopropenil-2-metil-2-ciclohexenona ((S)-carvone) amb un excés d' $NH_2OH \cdot HCl$ en metanol:

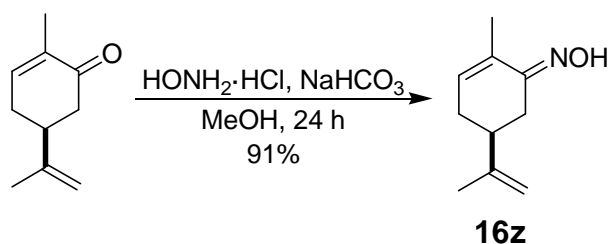


Figura 95. Preparació del compost **16z**

L'oxima **16t** prové de la condensació de l'hidroclorur d'hidroxilamina amb la cetona comercial 3,4-dihidro-2(1*H*)-naftalenona (β -tetralona), en etanol. Es va obtenir una mescla *Z/E* d'1 a 1:

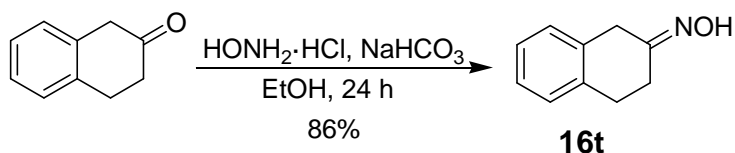


Figura 96. Preparació del compost **16t**

L'oxima *anti*-**16aa** es va preparar per condensació del compost *anti*-**14** amb una solució aquosa d'hidroxilamina en una mescla d'aigua-etanol:

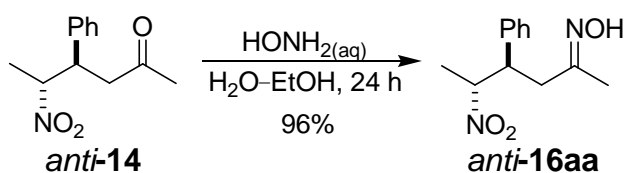


Figura 97. Preparació del compost *anti*-**16aa**

Per a l'oxima de la benzofenona (**16ab**), degut al major impediment estèric, va caldre escalfar a reflux d'aigua-metanol. Com a base es va utilitzar NaOH 1 M:

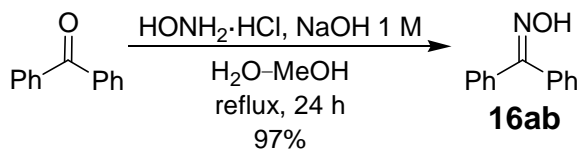


Figura 98. Preparació del compost **16ab**

L'oxima de la D-fructosa (**16ad**) es va obtenir seguint un procediment de la literatura.⁸⁷

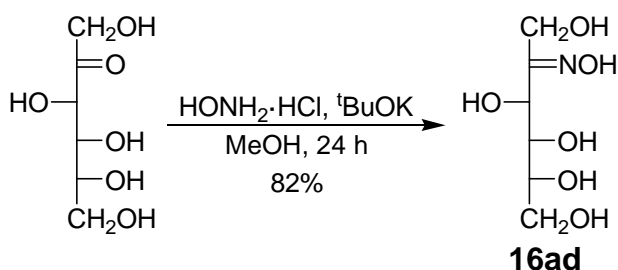
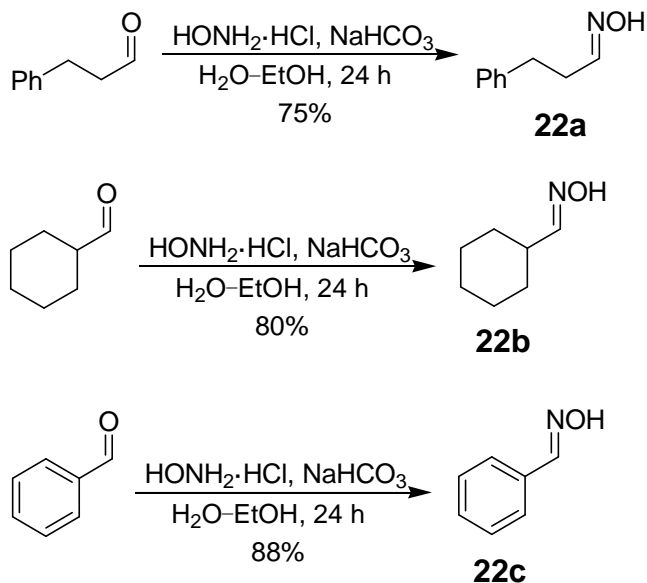
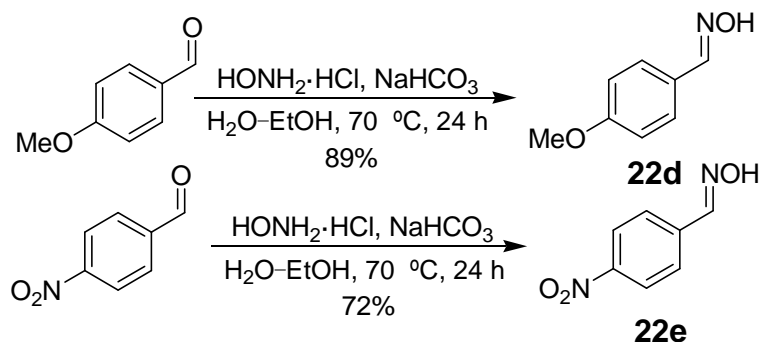


Figura 99. Preparació del compost **16ad**

Les aldoximes **22a**, **22b** i **22c** es van obtenir mitjançant la condensació de l'aldehid amb l'hidroclorur d'hidroxilamina en solució aquosa-etanòlica a pH 5:

Figura 100. Preparació dels compostos **22a**, **22b** i **22c**

Les oximes aromàtiques **22d** i **22e** es van preparar també per condensació amb l'hidroclorur d'hidroxilamina en aigua–etanol però escalfant a 70 °C:

Figura 101. Preparació de les oximes **22d** i **22e**

Als compostos **22f** i **22g** s'hi va accedir a través de la condensació de l'aldehid amb NH₂OH·HCl (vegeu Figura 102). Per preparar l'oxima de l'aldehid de Garner, la reacció es va portar a terme en aigua–metanol. En canvi, en el cas de l'oxima **22g**, les condicions òptimes varen ser MeOH com a dissolvent i MeONa com a base.

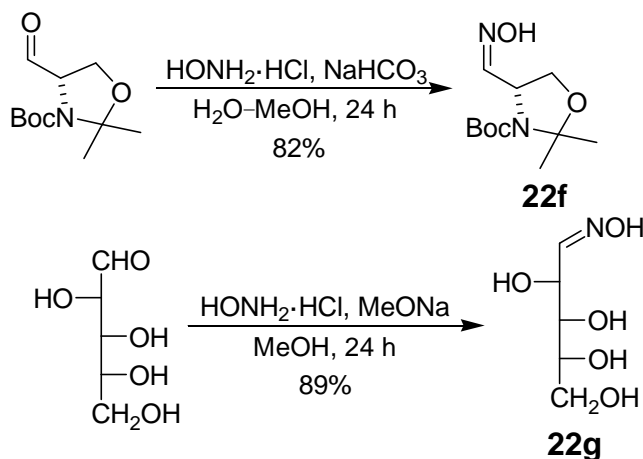


Figura 102. Preparació dels compostos **22f** i **22g**

2.5.2.2. Reducció controlada de grups nitro

Algunes de les oximes que s'han utilitzat al llarg de la present Tesi Doctoral han estat preparades per reducció parcial del grup nitro, seguint un mètode desenvolupat al nostre grup,^{45a} consistent en la utilització del complex $\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$, generat in situ a partir de SnCl_2 , tiofenol i trietilamina. Amb aquest procediment es van obtenir les oximes **16h**, **16v** i **16ac**:

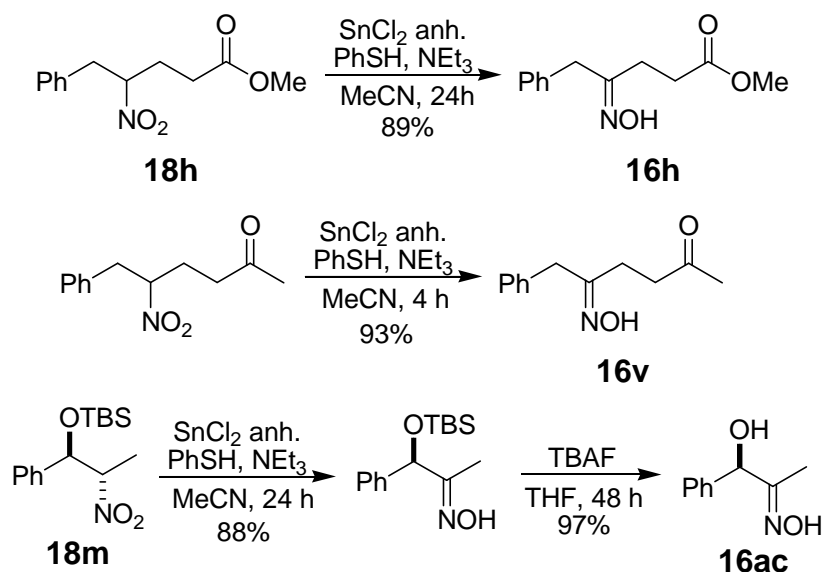


Figura 103. Preparació dels compostos **16h**, **16v** i **16ac**

2.5.2.3. Preparació de l'oxima de l'acetona marcada amb ^{15}N

A fi d'obtenir l'oxima de l'acetona marcada al 50% es va seguir un procediment de Blau i Espenson.⁸⁸ El tractament de l'acetona amb una mescla equimolar de NaNO_2

i $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ en presència de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ en THF va proporcionar el compost ^{15}N -**16ae** amb un 50% de marca en el N:

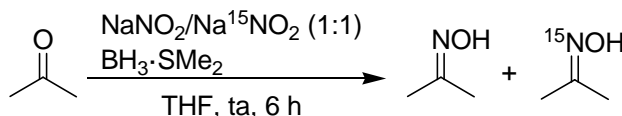


Figura 104. Preparació de l'oxima marcada al 50% (^{15}N -**16ae**)

2.5.3. Preparació d'altres compostos

2.5.3.1. *N*-(*terc*-Butil)ftalimida (**20**)

Aquesta ftalimida es va preparar seguint un mètode descrit per Woulfe i Miller.⁸⁹ Es tracta l'hidrogen sulfur de *terc*-butil (2-metil-2-propantiol) amb clorur de sulfuril en piridina i tetraclorur de carboni. D'aquesta manera es forma el clorur de *terc*-butilsulfenil que es fa reaccionar amb ftalimidat de potassi en 1,2-dicloroetà. D'aquesta manera vam arribar al compost **20**:

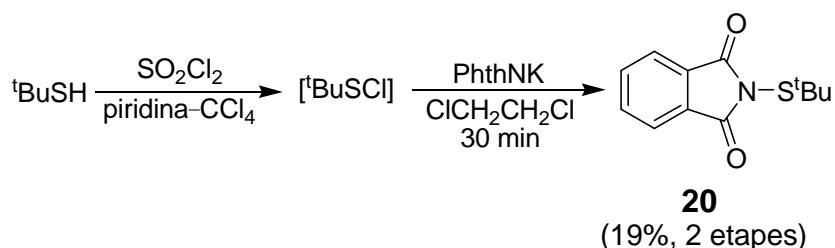


Figura 105. Preparació del compost **20**

2.5.3.2. Benzensulfenamida (**21**)

La preparació de **21** es va realitzar seguint un protocol descrit per Spackman *et al.*⁹⁰ Es forma el clorur de fenilsulfenil per tractament del tiofenol amb clorur de sulfuril en pentà a 0 °C. Seguidament s'addiciona lentament aquest clorur sobre una solució aquosa d'amoniac i s'arriba al compost **21**, tot i que amb baix rendiment:

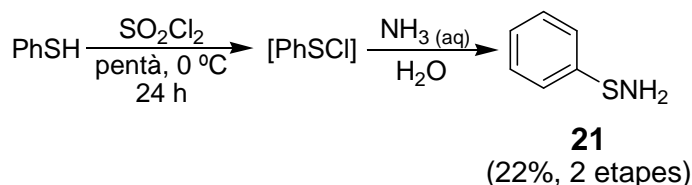


Figura 106. Preparació del compost **21**

Resum i conclusions

En el primer bloc d'aquesta Tesi ens hem centrat a resoldre, o si més no millorar, una de les principals limitacions de les reaccions organocatalítiques: la lentitud de la majoria dels processos. S'ha vist com la oxazolidinona derivada de la condensació de l'aminoàcid amb el pivalaldehyd (**SolPro**) permet dur a terme la reacció aldòlica (almenys en els substrats avaluats) en menys de 2 hores. Tenint en compte que amb L-prolina o fins i tot amb el derivat tetrazòlic els temps habituals són de 24 hores, podem dir que hem desenvolupat una alternativa ràpida, econòmica i efectiva al catalitzador de referència (i a alguns dels derivats més utilitzats).

S'ha realitzat un estudi per RMN a fi d'esbrinar quin és el mecanisme d'acció de la **SolPro** i s'ha vist que hi ha un bescanvi de l'aldehyd amb la cetona, formant-se així la oxazolidinona de la cetona, que condueix a l'enamina (espècie clau) de manera més ràpida (vegeu Figura 107). Aquests resultats es van publicar l'any 2008: "Seebach's oxazolidinone is a good catalyst for aldol reactions" Isart, C.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5414–5418. En el darrer capítol del bloc 1 s'ha avaluat la **SolPro** en una reacció de Michael, comprovant-se que també l'accelera, tot i que no tant com l'aldòlica.

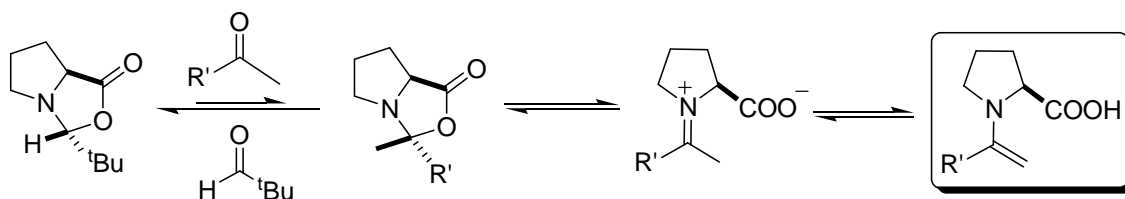


Figura 107. Accés a l'enamina des de la SolPro

En el segon bloc de la present Tesi s'han abordat diverses transformacions del grup nitro. En el capítol 2.2 s'ha aplicat a diversos substrats una metòdica desenvolupada per Jordi Burés en la seva Tesi Doctoral que permet la transformació de compostos C-nitrats i d'oximes en *N*-sulfenilimines (vegeu Figura 108). Els rendiments són excel·lents i les condicions de reacció molt suaus, fet que el fa compatible amb diversos grups funcionals. A més, es manté la configuració dels centres estereogènics en α al CHNO_2 . Aquests resultats van ser publicats l'any 2007 sota el títol "Efficient Preparation of *N*-Phenylsulfenyl Ketimines from Oximes or Nitro Compounds without Racemization of α -Stereocenters" Burés, J.; Isart, C.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4635–4638.

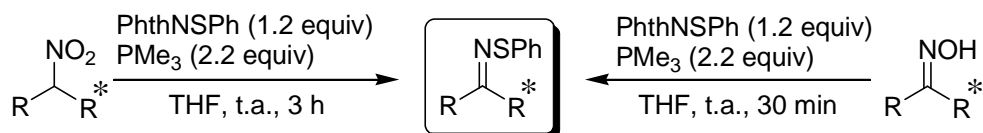


Figura 108. Preparació d'*N*-sulfenilimines des d'oximes i compostos C-nitrats

Al llarg del capítol 2.3 s'ha abordat la conversió del grup nitro a carbonil, però anant a través de l'*N*-sulfenilimina per tal d'evitar la racemització dels estereocentres en α abans esmentats. S'ha vist que l' AuBr_3 és l'únic àcid de Lewis capaç d'hidrolitzar *N*-sulfenilimines en un medi neutre. L'addició de nitrit d'isoamil permet d'emprar quantitats catalítiques d' Au(III) . S'ha demostrat la compatibilitat del protocol amb nombrosos grups funcionals, així com la no racemització dels centres estereogènics en α al CHNO_2 . Els resultats es van publicar l'any 2009: "*AuBr₃-Catalyzed Thiooxime-to-Carbonyl Conversion: From Chiral Aliphatic Nitro Compounds to Ketones without Racemization*" Burés, J.; Isart, C.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4414–4417.

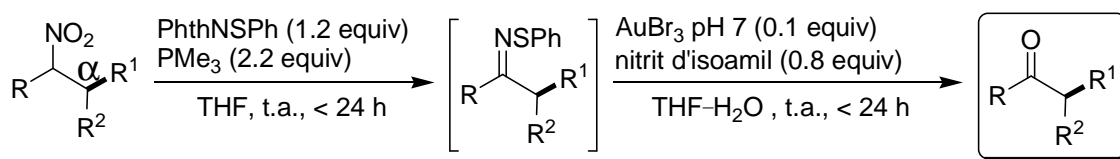


Figura 109. Conversió del grup nitro a carbonil sense racemització d'estereocentres en α

En el darrer capítol s'ha estudiat de nou la conversió a grup carbonil, però aquesta vegada partint des d'oximes. S'ha trobat que solucions a pH neutre d' AuBr_3 promouen la hidròlisi de cetoximes i aldoximes a cetones i aldehids respectivament (vegeu Figura 110). Amb l'addició d'1.0 equiv de diacetil (o biacetil) és possible reduir la quantitat d' Au(III) a un 5 mol% o fins i tot menys en alguns casos. Els rendiments són excel·lents, les condicions de reacció compatibles amb nombrosos grups funcionals (tot i que el pH baixa a mesura que avança la reacció) i es manté l'estereoquímica dels centres estereogènics. S'ha estudiat per ESIMS la reacció i s'han aconseguit identificar les espècies d' Au(III) implicades així com alguns dels probables intermedis. Aquest treball ha estat publicat recentment sota el títol: "*Gold(III) Complexes Catalyze Deoximations/Transoximations at Neutral pH*" Isart, C.; Bastida, D.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3275–3279. Actualment, i seguint el treball del masterand David Bastida, s'estan realitzant més experiments per tal d'esbrinar més detalls mecànics.

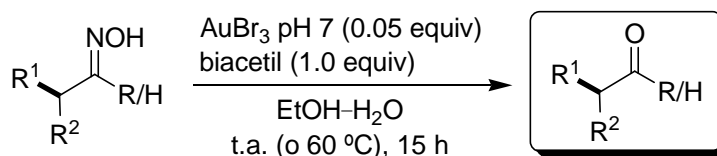


Figura 110. Conversió d'oximes a grup carbonil sense racemització d'estereocentres en α

Part Experimental

Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i assecat prèviament segons els procediments estàndard.⁹¹ En els processos de purificació dels productes (extraccions, cromatografies, etc.) únicament s'han destil·lat.

Les cromatografies en capa fina (CCF) es van realitzar sobre plaques analítiques de gel de sílice amb un gruix de 0.25 mm (F_{254} Merck), excepte en els casos que s'indica " Al_2O_3 ", en què es van utilitzar plaques d'òxid d'alumini amb un gruix de 0.2 mm (ALUGRAM® ALOX N/UV₂₅₄ de MACHEREY-NAGEL). L'eluent emprat s'especifica en cada cas. Com a reveladors es van fer servir la llum UV (254 nm) i solucions de permanganat de potassi, àcid fosfomolibdic o *p*-anisaldehid. Els valors de R_f són aproximats.

Les cromatografies en columna es van portar a terme a mitja pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040–0.063 mm de grandària de partícula (MERCK), llevat dels casos on s'indiqui " Al_2O_3 ", en què es van realitzar amb alumina bàsica (PANREAC). L'eluent s'indica en cada cas.

Els punts de fusió (P_f) es van determinar en un aparell Gallenkamp i no han estat corregits.

Els espectres d'RMN de 1H (300 MHz) i RMN de ^{13}C (75.4 MHz) han estat registrats en un aparell Varian-Inova-300. Els espectres de 1H (400 MHz) i ^{13}C (100.6 MHz) han estat registrats en un aparell Mercury-400. El dissolvent emprat s'especifica en cada cas. Quan el dissolvent era $CDCl_3$ la referència emprada ha estat el tetrametilsilà en el cas dels espectres de 1H i el propi dissolvent en el cas dels espectres de ^{13}C . Els desplaçaments químics es donen en unitats δ (ppm) i les constants d'acoblament J en Hz. La multiplicitat dels senyals als espectres d'RMN de 1H s'indica utilitzant les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), br s (senyal ample), dd (doblet de doblets), dt (doblet de triplets), etc.

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

Els espectres d'infraroig (IR) varen ser enregistrats en un espectrofotòmetre Nicolet 510 de transformada de Fourier o amb un espectrofotòmetre Nicolet 6700 FT-IR de Thermo SCIENTIFIC. En funció de l'instrument emprat, les mostres líquides foren analitzades sobre pastilles de NaCl o directament sobre l'accessori corresponent de l'aparell. A la descripció dels compostos únicament s'indiquen els nombres d'ona (en cm^{-1}) més significatius.

Part Experimental

Les anàlisis mitjançant cromatografia líquida d'alta eficàcia (**HPLC**) es van realitzar amb un aparell LC-1100 d'Agilent Technologies. La columna, els eluents, el flux i la longitud d'ona emprada en la detecció es detalla en cada cas.

Els **espectres de masses** han estat realitzats en el servei científicotècnic de la Universitat de Barcelona.

Les mesures de pH es van realitzar amb un pHmetre Crison. Com a estàndards a l'hora de calibrar-lo es feren servir solucions reguladores comercials de pH 4.01, pH 7.00 i pH 9.21.

Bloc 1.

Transformacions organocatalítiques

Índex del Bloc 1. Transformacions organocatalítiques

1.3. Primers resultats	125
1.3.1. Experiments previs	125
1.3.2. Optimització en la preparació de la SoIPro	125
1.3.3. Avaluació de la SoIPro	126
1.4. Estudis per RMN	129
1.6. Extensió a altres reaccions	133

1.3. Primers resultats

1.3.1. Experiments previs

Es van fer diverses proves per tal de preparar les oxazolidinones **1a–1h** i **8a**. Únicament es va aconseguir d'obtenir de manera satisfactòria els compostos **1a** i **1g**. Els detalls experimentals es troben àmpliament descrits al Màster Experimental de l'autor de la present Tesi.³⁷

1.3.2. Optimització en la preparació de SolPro

Procediment de Seebach *et al.*^{38b}

Prova 1

En un baló de 2 boques previst d'un refrigerant es van pesar 5.00 g (43.43 mmol) de L-prolina i es va purgar amb Ar. Seguidament s'hi van addicionar 24 mL (221.49 mmol) de pivalaldehid, 180 mL de pentà i unes gotes d'àcid trifluoroacètic i es va escalfar a reflux durant 48 h. Passat aquest temps s'eliminà el dissolvent al buit i el cru es destil·là en un destil·lador de boles. Es van obtenir 702 mg (3.83 mmol, 9%) de **SolPro**.

Prova 2

Es repetí el procediment de la prova 1 omplint el refrigerant de tamís molecular de 4 Å. Es van obtenir 815 mg (4.45 mmol, 10%) de la 5-oxazolidinona **1g**.

Preparació d'una solució "stock"

Es van afegir 1.40 g (12.2 mmol) de L-prolina ben triturada i assecada sobre P₄O₁₀ a 40 °C i 0.1 Torr a una suspensió de 10 mL de DMSO anhidre, 1.12 mL (10 mmol) de pivalaldehid i 6 g de MS 4 Å, finament triturat i activat, sota atmosfera d'Ar. Es va agitar durant 24 h i passat aquest temps es va filtrar sota atmosfera d'Ar per eliminar l'excés de L-prolina i el MS. El filtrat es va recollir sobre MS 4 Å en un Schlenk sota atmosfera d'Ar.

Per determinar la concentració de la solució se'n van transvasar 0.2 mL en un tub d'RMN, s'hi van afegir 0.6 mL de DMSO-d₆ i 50 mg (0.274 mmol) de benzofenona com a patró intern. La concentració es troba sempre al voltant de 0.60 ± 0.05 M.

1.3.3. Avaluació de la SolPro

Catalitzador: L-prolina

Entrades 1–6 Taula 2 (pàg. 25)

Es van afegir 21 mg (0.18 mmol) d'L-prolina finament triturada a una solució de 880 μ L (12.0 mmol) d'acetona en 4 mL del dissolvent indicat a la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25) i es va agitar durant 10 min. Seguidament s'hi van afegir 91 mg (0.60 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd i es va deixar en agitació durant 24 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt. Es van separar les fases, es va rentar la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL). Es van combinar les fases orgàniques i es van rentar amb 25 mL de salmorra. La fase orgànica resultant es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans–AcOEt (70:30). Els rendiments obtinguts en cada una de les entrades es detallen a la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25).

Catalitzador: SolPro

Entrades 1–6 de la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25)

Es van afegir el volum corresponent a 0.18 mmol de **SolPro** a una solució de 880 μ L (12.0 mmol) d'acetona, 91 mg (0.60 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd en 3.7 mL del dissolvent indicat a la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25) i es va deixar en agitació durant 24 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt. Després de separar les fases es va rentar la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 25 mL de salmorra. L'extracte orgànic es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, amb una mescla d'hexans–AcOEt (70:30). Els rendiments obtinguts en cada una de les entrades es detallen a la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25).

Entrada 7 de la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25)

Es va afegir el volum corresponent a 0.6 mmol de **SolPro** a una solució de 880 μ L (12.0 mmol) d'acetona, 91 mg (0.60 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd en 3 mL de DMSO anhidre i es va agitar durant 3 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt. Després de separar les fases es va rentar la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 25 mL de salmorra.

L'extracte orgànic es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans—AcOEt (70:30). Es van obtenir 108 mg (0.52 mmol, 86%) de l'aldol **2**, menys de 2 mg (< 0.01 mmol, < 1%) del compost **3** i 11 mg (0.03 mmol, 5%) del compost **4**.

Entrada 8 de la Taula 2 de la Part Teòrica (pàg. 25)

Es va afegir el volum corresponent a 1.8 mmol de **SolPro** a una solució de 880 µL (12.0 mmol) d'acetona, 91 mg (0.60 mmol) de *p*-nitrobenzalhid en 1 mL de DMSO anhidre i es va agitar durant 1 h. Després s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt i es van separar les fases. La fase aquosa es va rentar amb AcOEt (3 x 25 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 25 mL de salmorra. Es van ajuntar les fases orgàniques i es van assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans—AcOEt (70:30). Es van obtenir 113 mg (0.54 mmol, 90%) de l'aldol **2**, menys de 2 mg (< 0.01 mmol, < 1%) del compost **3** i 11 mg (0.03 mmol, 5%) del compost **4**.

1.4. Estudis per RMN

Preparació d'una solució "stock" de SolPro en DMSO-d₆

Es van afegir 700 mg (6.1 mmol) de L-prolina ben triturada i assecada sobre P₄O₁₀ a 40 °C i 0.1 Torr a una suspensió de 5 mL de DMSO-d₆ anhidre, 560 µL (5.0 mmol) de pivalaldehyd acabat de destil·lar i 3 g de MS 4 Å finament triturat i activat, sota atmosfera d'Ar. Es va agitar durant 24 h i passat aquest temps es va filtrar sota atmosfera d'Ar per eliminar l'excés de L-prolina i el MS. El filtrat es va recollir sobre MS 4 Å en un Schlenk sota atmosfera d'Ar.

Per determinar la concentració de la solució se'n van col·locar 0.2 mL en un tub d'RMN, s'hi van afegir 0.6 mL de DMSO-d₆ i 25 mg (0.137 mmol) de benzofenona com a patró intern. La concentració de la solució va resultar ser 0.58 M.

Seguiment de la reacció entre l'acetona i el *p*-nitrobenzaldehyd

Amb L-prolina

Es van afegir 52 mg (0.45 mmol) d'L-prolina finament triturada i assecada sobre P₄O₁₀ a 40 °C i 0.1 Torr a una solució de 2.2 mL (30 mmol) d'acetona en 10 mL de DMSO-d₆ i es va agitar durant 10 min. Seguidament s'hi van afegir 227 mg (1.5 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd i es va deixar en agitació. En els temps indicats a la Figura 23 de la Part Teòrica (pàg. 29) se'n van agafar alíquotes de 0.6 mL i se'n van registrar espectres d'RMN de ¹H.

Amb ProTet

Es van afegir 63 mg (0.45 mmol) del **ProTet** a una solució de 2.2 mL (30 mmol) d'acetona i 227 mg (1.5 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd en 10 mL de DMSO-d₆ i es va deixar en agitació. En els temps indicats a la Figura 23 de la Part Teòrica (pàg. 29) se'n van agafar alíquotes de 0.6 mL i se'n van registrar els espectres d'RMN de ¹H.

Amb SolPro

Es van afegir 776 mL (0.45 mmol) de la solució "stock" de **SolPro** en DMSO-d₆ a una solució de 2.2 mL (30 mmol) d'acetona i 227 mg (1.5 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd en 9.2 mL de DMSO-d₆. En els temps indicats a la Figura 23 de la Part Teòrica (pàg. 29) se'n van agafar alíquotes de 0.6 mL i se'n van registrar els espectres d'RMN de ¹H.

Altres reaccions

Catalitzador: L-prolina

Es van afegir 35 mg d'L-prolina (0.30 mmol) ben esmicolada i assecada sobre P_4O_{10} a 40 °C i 0.1 Torr a una solució de 20 mmol de la cetona corresponent en 5 mL de DMSO anhidre i es va agitar durant 10 min. Seguidament s'hi van afegir 1 mmol de l'aldehid i es va deixar en agitació durant 48 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt i se'n van separar les fases. La fase aquosa es va rentar amb AcOEt (3 x 25 mL). Els extractes orgànics combinats es van rentar amb 25 mL de salmorra i es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent barreges d'hexans–AcOEt. Els rendiments obtinguts en cada una de les reaccions es detallen a la Taula 3 de la Part Teòrica (pàg. 30).

Catalitzador: SolPro

Es va afegir el volum corresponent a 0.3 mmol de **SolPro** (entrada 1 de la Taula 3 de la Part Teòrica (pàg. 30)) o bé 1.0 mmol (entrada 2, Taula 3 de la Part Teòrica (pàg. 30)) a una solució de 20 mmol de la cetona indicada en cada cas i 1 mmol de l'aldehid corresponent en 4.5 mL de DMSO anhidre i es va deixar en agitació durant 4 h (entrada 1, Taula 3) o 2 h (entrada 2, Taula 3). Passat el temps indicat s'hi van afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL d'AcOEt. Després de separar les fases es va rentar la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 25 mL de salmorra. L'extracte orgànic es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans–AcOEt. Els rendiments obtinguts en cada cas es detallen a la Taula 3 de la Part Teòrica (pàg. 30).

Seguiment per RMN de ¹H de la reacció entre la hidroxiacetona i el ciclohexancarboxialdehid

Amb L-prolina

Es van afegir 52 mg (0.45 mmol) d'L-prolina finament triturada i assecada sobre P_4O_{10} a 40 °C i 0.1 Torr a una solució de 2.28 mL (30 mmol) d'hidroxiacetona (90%) en 10 mL de DMSO-d₆ i es va agitar durant 10 min. Seguidament s'hi van afegir 187 µL (1.5 mmol) de ciclohexancarboxialdehid (97%) i es va deixar en agitació. En els temps indicats a la Figura 24 de la Part Teòrica (pàg. 31) se'n van agafar alíquotes de 0.6 mL i se'n van registrar espectres d'RMN de ¹H.

Amb ProTet

Es van afegir 63 mg (0.45 mmol) del **ProTet** a una solució de 2.28 mL (30 mmol) d'hidroxiacetona (90%) i 187 μ L (1.5 mmol) de ciclohexancarboxialdehid (97%) en 10 mL de DMSO- d_6 i es va deixar en agitació. En els temps indicats a la Figura 24 de la Part Teòrica (pàg. 31) se'n van agafar aliquotes de 0.6 mL i se'n va enregistrar espectres d'RMN de 1 H.

Amb SolPro

Es van afegir 776 μ L (0.45 mmol) de la solució "stock" de **SolPro** en DMSO- d_6 a una solució de 2.28 mL (30 mmol) d'hidroxiacetona (90%) i 187 μ L (1.5 mmol) de ciclohexancarboxialdehid (97%) en 9.2 mL de DMSO- d_6 . En els temps indicats a la Figura 24 de la Part Teòrica (pàg. 31) se'n van agafar aliquotes de 0.6 mL i se'n va enregistrar espectres d'RMN de 1 H.

Experiments de bescanvi entre SolPro i altres compostos carbonílics

Preparació d'una solució "stock" de SolPro en DMSO- d_6

Es va preparar una solució de **SolPro** en DMSO- d_6 seguint el procediment indicat al punt 1.4 de la Part Experimental (pàg. 129). La concentració va ser de 0.63 M.

Bescanvi amb ciclohexanona

En un tub de RMN s'hi van afegir 0.3 mL (0.189 mmol) de la solució de **SolPro** preparada anteriorment i 0.4 mL de DMSO- d_6 . Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1 H. Seguidament s'hi van addicionar 99 μ L (0.945 mmol) de ciclohexanona (99%) i passats 15 min se'n va tornar a registrar l'espectre de RMN de 1 H. Aquest punt es va repetir 7 vegades fins haver addicionat un total de 792 μ L (7.56 mmol) de ciclohexanona.

Bescanvi amb acetona

En un tub de RMN s'hi van afegir 0.3 mL (0.189 mmol) de la solució de **SolPro** preparada anteriorment i 0.4 mL de DMSO- d_6 . Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1 H. Seguidament s'hi van addicionar 69 μ L (0.945 mmol) d'acetona i passats 15 min se'n va tornar a registrar l'espectre de RMN de 1 H. Aquest punt es va repetir 7 vegades fins haver addicionat un total de 555 μ L (7.56 mmol) d'acetona.

Bescanvi amb isobutiraldehid

En un tub de RMN s'hi van afegir 0.3 mL (0.189 mmol) de la solució de **SolPro** preparada anteriorment i 0.4 mL de DMSO- d_6 . Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1H . Seguidament s'hi van afegir 86 μ L (0.945 mmol) d'isobutiraldehid acabat de destil·lar i passats 15 min se'n va tornar a registrar l'espectre de RMN de 1H . Aquest punt es va repetir 7 vegades fins haver afegit un total de 690 μ L (7.56 mmol) d'isobutiraldehid.

Bescanvi amb p-nitrobenzaldehid

En un tub de RMN s'hi van afegir 0.3 mL (0.189 mmol) de la solució de **SolPro** preparada anteriorment i 0.4 mL de DMSO- d_6 . Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1H . Seguidament s'hi van afegir 143 mg (0.945 mmol) de p-nitrobenzaldehid i passats 15 min se'n va tornar a registrar l'espectre de RMN de 1H . Aquest punt es va repetir 7 vegades fins haver afegit un total de 1142 mg (7.56 mmol) de p-nitrobenzaldehid.

Preparació d'una solució "stock" de SolPro en $CDCl_3$

Es va preparar una solució de **SolPro** en $CDCl_3$ seguint el procediment indicat al punt 1.4 de la Part Experimental (pàg. 129). La concentració va resultar ser de 0.43 M.

Cinètica del bescanvi amb ciclohexanona

Es van col·locar 0.3 mL (0.129 mmol) de la solució de **SolPro** en $CDCl_3$ en un tub de RMN i s'hi van afegir 0.4 mL de $CDCl_3$. Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1H . Seguidament s'hi van afegir 270 μ L (2.58 mmol) de ciclohexanona recent destil·lada i es van anar enregistrant espectres de RMN de 1H en els temps indicats a la Figura 28 de la Part Teòrica (pàg. 34) fins que la proporció entre les dues 5-oxazolidinones va ser constant.

Bescanvi amb ciclohexanona

Es van col·locar 0.3 mL (0.129 mmol) de la solució de **SolPro** en $CDCl_3$ en un tub de RMN i s'hi van afegir 0.4 mL de $CDCl_3$. Se'n va enregistrar un espectre de RMN de 1H . Seguidament s'hi van afegir 135 μ L (1.29 mmol) de ciclohexanona i passades 2 h se'n va registrar un altre espectre de RMN de 1H . Es va repetir aquest procediment 3 vegades més, fins un total de 540 μ L (5.16 mmol) de ciclohexanona.

1.6. Extensió a altres reaccions

Seguiment de la reacció entre el 2-nitropropà i la 2-ciclohexenona

Catalitzador: L-prolina

Es van afegir 451 μL (5.0 mmol) de 2-nitropropà a una solució de 242 μL (2.5 mmol) de 2-ciclohexanona, 285 mg (2.5 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 29 mg (0.25 mmol, 0.1 equiv) o bé 288 mg (288 mg, 1.0 equiv) d'L-prolina en 10 mL de CDCl_3 . En els temps indicats a la Figura 37 de la Part Teòrica (pàg. 43) se'n van treure alíquotes de 0.7 mL i se'n va enregistrar l'espectre de RMN de ^1H .

Catalitzador: SolPro

Es van afegir 451 μL (5.0 mmol) de 2-nitropropà a una solució de 242 μL (2.5 mmol) de 2-ciclohexanona, 285 mg (2.5 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 581 mL (0.25 mmol, 0.1 equiv) o bé 5.81 mL (2.5 mmol, 1.0 equiv) de la solució "stock" de **SolPro** en CDCl_3 en 9.4 mL de CDCl_3 (o bé 4.2 en la prova d'1.0 equiv). En els temps indicats a la Figura 37 de la Part Teòrica (pàg. 43) se'n van treure alíquotes de 0.7 mL i se'n va enregistrar l'espectre de RMN de ^1H .

Altres reaccions avaluades

1.0 equiv L-prolina

Es van afegir 2.5 mmol del compost C-nitrat a una solució de 1.25 mmol del compost carbonílic, 143 mg (1.25 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 144 mg (1.25 mmol) de L-prolina en 5 mL de CHCl_3 . Es va deixar agitant durant 24 h. Passat aquest temps s'hi van addicionar 25 mL de solució saturada de clorur d'amoni i 25 mL de clorur de metilè. Després de separar les fases es va rentar la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). La fase orgànica combinada es va rentar amb salmorra, es va assecat amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a sequedat. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans-AcOEt. Els rendiments obtinguts en cada cas es detallen a la Taula 4 de la Part Teòrica (pàg. 45).

0.1 equiv L-prolina

Es van afegir 2.5 mmol del compost C-nitrat a una solució de 1.25 mmol del compost carbonílic, 143 mg (1.25 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 14 mg (0.125 mmol) de L-prolina en 5 mL de CHCl₃ i es va deixar agitant durant 60 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL de solució saturada de clorur d'amoni i 25 mL de clorur de metilè. Es van separar les fases i la fase aquosa es va rentar amb més CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). L'extracte orgànic es va rentar amb salmorra i es va assecat amb MgSO₄ anhidre. Després es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans-AcOEt. Els rendiments obtinguts en cada cas es detallen a la Taula 4 de la Part Teòrica (pàg. 45).

1.0 equiv **SolPro**

Es van afegir 2.5 mmol del compost C-nitrat a una solució de 1.25 mmol del compost carbonílic, 143 mg (1.25 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 2.9 mL (1.25 mmol) de la solució "stock" de **SolPro** en CHCl₃ en 2 mL de CHCl₃ i es va deixar agitant durant 24 h. Es va deixar agitant durant 24 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL de solució saturada de clorur d'amoni i 25 mL de clorur de metilè. Després de separar les fases es va rentar la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgànica combinada es va rentar amb salmorra, es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a sequedat. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans-AcOEt. Els rendiments obtinguts en cada cas es detallen a la Taula 4 de la Part Teòrica (pàg. 45).

0.1 equiv **SolPro**

Es van afegir 2.5 mmol del compost C-nitrat a una solució de 1.25 mmol del compost carbonílic, 143 mg (1.25 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 290 µL (0.125 mmol) de la solució "stock" de **SolPro** en CHCl₃ en 4.7 mL de CHCl₃ i es va deixar agitant durant 60 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 25 mL de solució saturada de NH₄Cl i 25 mL de CH₂Cl₂. Es van separar les fases i es va rentar la fase aquosa amb clorur de metilè (3 x 25 mL). Es van combinar les fases orgàniques i es van rentar amb 25 mL de salmorra. La fase orgànica resultant es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant com eluent una mescla d'hexans-AcOEt (70:30). Els rendiments obtinguts en cada una de les entrades es detallen a la Taula 4 de la Part Teòrica (pàg. 45).

Bloc 2.

Transformacions del grup nitro

Índex del Bloc 2. Transformacions del grup nitro

2.2. De nitroderivats a <i>N</i>-sulfenilimines	139
2.2.4. Aplicació del mètode	139
2.3. Conversió d'<i>N</i>-sulfenilimines en carbonils	141
2.3.2. Desenvolupament del mètode	141
2.3.3. Aplicació de la reacció	142
2.4. D'oximes a carbonils	143
2.4.2. Desenvolupament del mètode	143
2.4.3. Aplicació de la metodologia optimitzada	144
2.5. Preparació dels materials de partida	145
2.5.1. Preparació de compostos C-nitrats	145
2.5.2. Preparació d'oximes	149
2.5.3. Preparació d'altres compostos	157

2.2. De nitroderivats a N-sulfenilimines

2.2.4. Aplicació del mètode

Mètode general des d'oximes

Es va addicionar 1.0 mmol de l'oxima a 1.1 mL (1.1 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 1.0 M en THF a 0 °C. Seguidament s'hi van afegir 306 mg (1.2 mmol) de PhthNSPh. Es va retirar el bany de gel i es va deixar agitant durant 30 min. Passat aquest temps s'hi va afegir 1 mL d' H_2O i es va mantenir l'agitació 5 min més. Es va diluir la mescla de reacció amb 25 mL de CH_2Cl_2 i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb H_2O (3 x 10 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre alumina bàsica amb barreges d'hexans–AcOEt com eluent. Els rendiments es detallen a la Taula 5 de la Part Teòrica (pàg. 63).

Mètode general des de compostos C-nitrats

A 2.2 mL (2.2 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 en THF a 0 °C s'hi van addicionar 1.0 mmol de nitrocompost i 306 mg (1.2 mmol) de PhthNSPh. Es va retirar el bany de gel i es va deixar agitant a ta durant 3 h (excepte la entrada 7 de la Taula 6 (pàg. 65) on van ser 24 h). Passat aquest temps es va afegir 1 mL d' H_2O a la mescla de reacció i es va deixar agitant 5 min més. Després es va diluir la mescla amb 25 mL de CH_2Cl_2 i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb H_2O (3 x 10 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre alumina bàsica amb barreges d'hexans–AcOEt com eluent. Els rendiments es detallen a la Taula 6 de la Part Teòrica (pàg. 65).

Prova amb PhthNS^tBu (20)

Es van addicionar 113 mg (1.0 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**16b**) a 1.1 mL (1.1 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 1.0 M en THF a 0 °C. Seguidament s'hi van afegir 282 mg (1.2 mmol) de PhthNS^tBu (**20**). Es va retirar el bany de gel i es va deixar agitant durant 30 min. Passat aquest temps s'hi va afegir 1 mL d' H_2O i es va mantenir l'agitació 5 min més. Es va diluir la mescla de reacció amb 25 mL de CH_2Cl_2 i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb H_2O (3 x 10 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. L'anàlisi per RMN de ^1H del cru va revelar únicament material de partida (**16b**).

2.3. Conversió d'*N*-sulfenilimines en carbonils

2.3.2. Desenvolupament del mètode

Avaluació de les sals metàl·liques

Es va addicionar 1 mL d'una solució 0.3 M en aigua desionitzada de la sal metàl·lica corresponent a una solució de 68 mg (0.3 mmol) de la (*E*)-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**) en 1 mL de THF. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 15 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂ i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb 15 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ¹H per tal de calcular-ne les conversions (vegeu Taula 7 de la Part Teòrica, pàg. 69).

Avaluació de les sals metàl·liques a diferents valors de pH

Es van preparar solucions en aigua desionitzada 0.3 M de cada una de les sals metàl·liques de la Taula 8 de la Part Teòrica (pàg. 70). El valor de pH desitjat es va ajustar amb l'addició de NaOH 1.0 M. Depenent del metall es van necessitar volums diferents de NaOH. Per avaluar-les, se'n va afegir el volum corresponent a 0.3 mmol (proves d'1 equiv), 0.15 mmol (proves de 0.5 equiv), 0.09 mmol (proves de 0.3 equiv) o 0.03 mmol (proves de 0.1 equiv) a una solució de 68 mg (0.3 mmol) de la (*E*)-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**) en 1 mL de THF. Es va agitar a temperatura ambient durant 15 h i s'hi van afegir 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂. Es van separar les fases, rentant la orgànica amb 15 mL d'H₂O. Es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ¹H per tal de calcular-ne les conversions que es detallen a la Taula 8 de la Part Teòrica, pàg 70).

Efecte de la benzensulfenamida (**21**)

Es van addicionar 0.5 mL d'una solució 0.3 M d'AuBr₃ en aigua desionitzada a una solució de 68 mg (0.3 mmol) de la (*E*)-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**) i 19 mg (0.15 mmol en la prova amb 0.5 equiv) o 38 mg (0.3 mmol en la prova amb 1.0 equiv) de la benzensulfenamida (**21**) en 1 mL de THF i 0.5 mL d'H₂O. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 15 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂ i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb 15 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent

al buit. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ^1H per tal de calcular-ne les conversions que es detallen a la Taula 9 de la Part Teòrica (pàg. 72)

Optimització de l'additiu

Es va addicionar el volum corresponent als equiv d' AuBr_3 que apareixen a la Taula 10 de la Part Teòrica (pàg. 73) a una solució de 68 mg (0.3 mmol) de la (*E*)-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**) i 0.3 mmol de l'additiu corresponent en 1 mL de THF i el volum corresponent a cada cas d' H_2O . Es va agitar a temperatura ambient durant 15 h i s'hi van afegir 20 mL d' H_2O i 20 mL de CH_2Cl_2 . Es van separar les fases, rentant la orgànica amb 15 mL d' H_2O . Es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ^1H per tal de calcular-ne les conversions que apareixen a la Taula 10 de la Part Teòrica (pàg 73).

Proves amb nitrit d'isoamil

A una solució de 68 mg (0.3 mmol) de la (*E*)-feniltioxima de l'acetofenona (**17a**) en 1 mL de THF i 1 mL d' H_2O (entrades 1–6 de la Taula 11 de la Part Teòrica, pàg. 74) o 1 mL de solució tampó de pH 7 (entrades 7 i 8 de la Taula 11 de la Part Teòrica, pàg. 74) s'hi va afegir el volum corresponent als equivalents indicats a la Taula 11 de la Part Teòrica (pàg. 74) de nitrit d'isoamil. El pH es va determinar amb un pHmetre Crison. Es va agitar durant 15 h a temperatura ambient. Passat aquest temps es va tornar a mirar amb l'elèctrode quin era el valor de pH. S'hi van afegir 20 mL d' H_2O i 20 mL de CH_2Cl_2 i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb 15 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va analitzar per RMN de ^1H per tal de calcular-ne les conversions que apareixen a la Taula 11 de la Part Teòrica (pàg. 74).

2.3.3. Aplicació de la reacció

Es va seguir el mètode de preparació de *N*-sulfenilimines des de nitroderivats amb 0.3 mmol de compost *C*-nitrat però al final es va evaporar la PMe_3 a la bomba de buit i s'hi addicionà el volum corresponent a 0.03 mmol d'una solució aquosa d' AuBr_3 neutralitzada a pH 7.0 amb NaOH i 32 μL (0.24 mmol) del nitrit d'isoamil. Es va agitar a temperatura ambient durant 15 h i s'hi van afegir 20 mL d' H_2O i 20 mL de CH_2Cl_2 . Es van separar les fases, rentant la orgànica amb 15 mL d' H_2O . Es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice.

2.4. D'oximes a carbonils

2.4.2. Desenvolupament del mètode

Avaluació de les sals metàl·liques a pH neutre

Es va afegir el volum corresponent a 0.06 mmol d'una solució aquosa neutralitzada amb NaOH 1.0 M fins a pH 7.0 del metall corresponent a 49 mg (0.3 mmol) de l'oxima **16q** en 2 mL d'EtOH–H₂O (4:1). Es va deixar agitant durant 15 h a temperatura ambient. Passat aquest temps es va diluir la mescla de reacció amb 20 mL de CH₂Cl₂, s'hi van afegir 20 mL d'H₂O i es van separar les fases. La fase aquosa es va extraure amb més CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 20 mL de salmorra, s'assecà amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. Es va enregistrar l'espectre de RMN de ¹H del cru i es van calcular les conversions que apareixen a la Taula 13 de la Part Teòrica (pàg. 84).

Proves amb els diferents additius

Es van afegir 50 µL (0.015 mmol) d'una solució aquosa 0.3 M d'AuBr₃ neutralitzada fins a pH 7.0 amb NaOH 1.0 M a 49 mg (0.3 mmol) de l'oxima **16q** i 0.3 mmol de l'additiu corresponent en 2 mL d'EtOH–H₂O (4:1) (excepte en l'entrada 1 de la Taula 14 de la Part Teòrica (pàg. 85) on es va utilitzar acetona en comptes d'etanol). La mescla de reacció es va agitar durant 15 h a temperatura ambient. Seguidament s'hi van afegir 20 mL de CH₂Cl₂ i 20 mL d'H₂O i es van separar les fases i la fase aquosa es va rentar amb més CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). L'extracte orgànic combinat es va rentar amb 20 mL de salmorra, es va assecat amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. Es va enregistrar l'espectre de RMN de ¹H del cru i es van calcular les conversions que apareixen a la Taula 14 de la Part Teòrica (pàg. 85).

Avaluació de les impureses de l'AuBr₃ comercial

Es van preparar solucions aquoses de les sals metàl·liques indicades a la pàg. 86 de la Part Teòrica i es van ajustar amb NaOH 1.0 M fins a pH 7.0. Es va afegir el volum corresponent a 0.015 mmol del metall corresponent a 49 mg (0.3 mmol) de l'oxima **16q** i 27 µL (0.3 mmol) de biacetil en 2 mL d'EtOH–H₂O (4:1). Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 15 h. Passat aquest temps es va diluir la mescla de reacció amb 20 mL de CH₂Cl₂, s'hi van afegir 20 mL d'H₂O i es van separar les fases. Es va rentar la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) i la fase orgànica combinada es va rentar amb 20 mL de salmorra, es va assecat amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va

evaporar el dissolvent al buit. Es va registrar l'espectre de RMN de ^1H del cru i es van calcular les conversions, que en cap cas varen ser superiors al 5%.

2.4.3. Aplicació de la metodologia optimitzada

Hidròlisi de cetoximes

Es van afegir 150 μL (0.015 mmol) (excepte en els casos indicats a la Taula 15 de la Part Teòrica) d'una solució aquosa 0.1 M d' AuBr_3 neutralitzada a pH 7.0 amb NaOH 1.0 M a 0.3 mmol de cetoxima i 27 μL (0.3 mmol) de biacetil en 2 mL d' $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ (4:1). Es deixa en agitació a temperatura ambient (excepte en els casos indicats a la Taula 15 de la Part Teòrica) durant 15 h. Seguidament s'hi van afegir 20 mL de CH_2Cl_2 i 20 mL d' H_2O i es van separar les fases i la fase aquosa es va rentar amb més CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). L'extracte orgànic combinat es va rentar amb 20 mL de salmorra, es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. Es va enregistrar l'espectre de RMN de ^1H del cru i es van calcular les conversions que apareixen a la Taula 15 de la Part Teòrica (pàg. 88).

Hidròlisi d'aldoximes

Es van afegir 150 μL (0.015 mmol) (excepte en els casos indicats a la Taula 16 de la Part Teòrica) d'una solució aquosa 0.1 M d' AuBr_3 neutralitzada a pH 7.0 amb NaOH 1.0 M a 0.3 mmol d'aldoxima i 27 μL (0.3 mmol) de biacetil en 2 mL de $\text{THF-H}_2\text{O}$ (4:1). Es deixa en agitació a temperatura ambient (excepte en els casos indicats a la Taula 16 de la Part Teòrica) durant 15 h. Seguidament s'hi van afegir 20 mL de CH_2Cl_2 i 20 mL d' H_2O i es van separar les fases i la fase aquosa es va rentar amb més CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). L'extracte orgànic combinat es va rentar amb 20 mL de salmorra, es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. Es va enregistrar l'espectre de RMN de ^1H del cru i es van calcular les conversions que apareixen a la Taula 16 de la Part Teòrica (pàg. 90).

2.5. Preparació dels materials de partida

2.5.1. Preparació de compostos C–nitrats (18)

2.5.1.1. Addició de nitronats sobre diversos electròfils

Preparació del 2–fenil–1–nitroetà

Una solució de 30 mL (0.30 mol) de benzaldehyd, 49 mL (0.90 mol) de MeNO₂ i 18 g (0.23 mol) d'NH₄OAc en 125 mL d'àcid acètic glacial es va escalfar a reflux durant 5 h. Després de deixar refredar a temperatura ambient, la mescla de reacció es va abocar sobre una barreja d'aigua i gel. Va precipitar un sòlid de color marró fosc que es va filtrar i rentar amb aigua freda. Aquest sòlid es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–AcOEt (95:5) com eluent. Es van obtenir 16.47 g (110.4 mmol, 37%) d'un sòlid groc pàl·lid, el *trans*–nitroestirè.

Una solució de 8.00 g (53.6 mmol) de *trans*–nitroestirè en 90 mL de dioxà es va addicionar lentament sobre una solució de 6.27 g (160.8 mmol) de NaBH₄ (97%) en 240 mL de dioxà i 30 mL d'EtOH. La escuma blanca que es va formar es va deixar agitant a temperatura ambient durant 2 h. Passat aquest temps s'hi van afegir lentament 130 mL d'H₂O a 0 °C seguits de 80 mL d'una solució a 0 °C d'àcid acètic glacial i H₂O (1:1 v/v). Es va mantenir l'agitació fins que la mescla de reacció va ser límpida. Es va eliminar el dissolvent al buit i la solució aquosa resultant es va extraure amb CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgànica combinada es va rentar amb una solució saturada de NaHCO₃ i amb salmorra. Es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice amb una barreja d'hexans–AcOEt (90:10) com eluent. Es van obtenir 7.37 g (48.8 mmol, 91%) d'un oli incolor, el 2–fenil–1–nitroetà.

Preparació del compost 18h⁸¹

A una solució de 2.00 g (13.2 mmol) de 2–fenil–1–nitroetà i 3.41 g (39.6 mmol) d'acrilat de metil en 80 mL de CH₂Cl₂ s'hi va addicionar una solució de 1.06 g (26.4 mmol) de NaOH i 1.46 g (3.96 mmol) de Bu₄NI en 80 mL d'H₂O. La mescla resultant es va escalfar a reflux durant 24 h. Passat aquest temps es va deixar refredar la solució, es van separar les fases i es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3 x 50 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es va obtenir un oli groc que es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice

emprant una barreja d'hexans–AcOEt (90:10) com eluent. Es van obtenir 1.59 g (6.7 mmol, 51%) del compost **18h**.

Preparació del compost **18i**

Es van addicionar 924 mL (6.6 mmol) de DIPA a una solució de 2.00 g (13.2 mmol) de 2-fenil-1-nitroetà i 3.21 mL (39.6 mmol) de 3-buten-2-ona en 150 mL de CHCl_3 i es va escalfar a reflux durant 14 h. Després de deixar-la temperar, es va rentar amb H_2O (3 x 250 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–AcOEt (80:20) com eluent. Es van obtenir 2.07 g (9.17 mmol, 70%) d'un oli incolor, el 6-fenil-5-nitro-2-hexanona.⁸²

A una solució de 800 mg (3.62 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanona en 25 mL de toluè s'hi van afegir 1.2 mL (21.43 mmol) d'1,2-etandiol i una punta d'espàtula de TsOH. La mescla es va escalfar a reflux amb un col·lector Dean–Stark durant 14 h. Passat aquest temps es va obtenir una solució groga de la qual es va eliminar el dissolvent al buit. Es van afegir a l'oli resultant 30 mL de CH_2Cl_2 i 30 mL de solució saturada de NaHCO_3 . Es van separar les fases, la orgànica es va rentar amb 25 mL de salmorra i 25 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice, emprant una barreja d'hexans–AcOEt (80:20) com eluent. Es van obtenir 759 mg (2.86 mmol, 79%) del producte **18i**.

Preparació del compost **18j i 18k**

A una solució de 1.00 g (4.52 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanona en 20 mL de MeOH a 0 °C s'hi van afegir en petites porcions 264 mg (6.78 mmol) de NaBH_4 (97%). La mescla es va deixar agitant durant 30 min. S'hi van afegir 20 mL d' H_2O i es va eliminar el MeOH al buit. La fase aquosa obtinguda es va rentar amb CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). La fase orgànica combinada es va rentar amb salmorra (40 mL) i H_2O (40 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es van obtenir 1.01 g (4.52 mmol, 100%) d'un oli incolor, el 6-fenil-5-nitro-2-hexanol, que no caldre purificar.

Es van addicionar 147 mg (2.15 mmol) d'imidazol a una solució de 400 mg (1.79 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanol i 323 mg (2.15 mmol) de TBSCl en 10 mL de CH_2Cl_2 i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 16 h. S'hi van afegir 50 mL d' H_2O i 10 mL de CH_2Cl_2 i es van separar les fases. La fase aquosa es va rentar amb CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) i l'extracte orgànic combinat es va rentar amb salmorra (20

mL) i H₂O (20 mL), es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–AcOEt (95:5) com eluent. Es van obtenir 475 mg (1.41 mmol, 79%) del compost **18j**.

A una solució de 400 mg (1.79 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanol i 203 µL (1.79 mol) d'Ac₂O s'hi van afegir 22 mg (0.18 mmol) de DMAP i 296 mL (2.19 mmol) de NEt₃ i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. S'hi van afegir 25 mL de CH₂Cl₂ i es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3 x 25 mL), es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–AcOEt (90:10) com eluent. Es van obtenir 380 mg (1.43 mmol, 80%) d'un oli incolor (**18k**).

Preparació dels compostos **14** i **10**^{30,43a}

Es van afegir 1.64 mL (20.52 mmol) de EtNO₂ a una barreja de 1.50 g (10.26 mmol) de (*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona, 177 mg (1.54 mmol) d'L-prolina i 1.17 (10.26 mmol) de la *trans*-2,5-dimetilpiperazina en 40 mL de CH₂Cl₂ i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 72 h. Seguidament s'hi van afegir 20 mL d'HCl (1 M) i 25 mL de CH₂Cl₂ i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb H₂O (3 x 25 mL), es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli ataronjat obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice amb una bareja d'hexans–AcOEt (75:25) com eluent. S'obtingueren 1.05 g (4.75 mmol, 46%) d'un sòlid blanc, el compost *anti*-**14** i 820 mg (3.71 mmol, 36%) d'un altre sòlid blanc, el compost *syn*-**14**.

A una barreja de 2.1 mL (20.81 mmol) de 2-ciclohexenona, 2.38 g (20.81 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina i 719 mg (6.24 mmol) d'L-prolina en 40 mL de CH₂Cl₂ s'hi van afegir 3.32 mL (41.61 mmol) de EtNO₂ i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 72 h. Passat aquest temps s'hi van afegir 20 mL d'HCl (1 M) i 25 mL de CH₂Cl₂ i es van separar les fases. La fase orgànica es va rentar amb H₂O (3 x 25 mL), es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–Et₂O (60:40) com eluent. Es van obtenir 2.30 g (13.43 mmol, 65%) del compost **10** com a mescla de diastereòmers *anti/syn* 1:1.

2.5.1.2. Oxidació d'amines⁸⁴

Preparació del compost 18l

Es van dissoldre 0.80 mL (4.77 mmol) de l'(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)–isopinocamfeil–amina en 100 mL de CH₂Cl₂ i es va escalfar a reflux. S'hi van afegir 5.36 g (≤ 23.84 mmol) d'*m*–CPBA (≤ 77%) en petites porcions. La mescla de reacció va adquirir un to blavós després de cada addició. Una vegada afegit tot el *m*–CPBA es va deixar agitant a reflux durant 2 h més. Passat aquest temps es va deixar temperar la mescla de reacció i es va filtrar el sòlid blanc que s'havia format. El sòlid es va rentar amb 40 mL de CH₂Cl₂ i la fase orgànica combinada es va rentar amb una solució al 10% de KI (2 x 10 mL). Per tal d'eliminar l'excés de iode es van fer successius rentats amb una solució al 10% de Na₂S₂O₃ fins que la solució ja no tenia color de iode. Aquesta fase orgànica es va rentar amb 25 mL de salmorra i 25 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice amb una barreja d'hexans–AcOEt (90:10) com eluent. Es van obtenir 655 mg (3.58 mmol, 75%) d'un oli incolor (**18l**).

Preparació del compost 18m

A una solució d'1.86 g (9.92 mmol) de l'hidroclorur d'(1*R*,2*S*)–norefedrina i 1.65 g (10.91 mmol) de TBSCl en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C s'hi van afegir 3.03 mL (21.78 mmol) de NEt₃. La mescla es va deixar evolucionar a temperatura ambient i es va agitar durant 16 h. Passat aquest temps s'havia format un precipitat que es va filtrar i de la solució resultant es va eliminar el dissolvent al buit. Es van afegir 20 mL d'Et₂O fred al residu i es va tornar a eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre alumina bàsica emprant una barreja d'hexans–AcOEt (80:20) com eluent. Es van obtenir 2.16 g (8.13 mmol, 82%) de (1*R*,2*S*)–1–(*tert*-butildimetilsililoxi)–1–fenil–2–propanamina, com a sòlid blanc.

Es van dissoldre 1.50 g (5.69 mmol) del compost obtingut anteriorment en 150 mL de CH₂Cl₂ i es va escalfar a reflux. S'hi van afegir 6.42 g (≤ 28.45 mmol) d'*m*–CPBA (≤ 77%) en petites porcions. La mescla de reacció va adquirir un to blavós després de cada addició. Una vegada afegit tot el *m*–CPBA es va deixar agitant a reflux durant 2 h més. Es va deixar temperar i es va observar la formació d'un sòlid blanc, que es va filtrar i rentar amb 50 mL de CH₂Cl₂. Es van ajuntar els extractes orgànics i es van rentar amb una solució al 10% de KI (3 x 15 mL) i després amb una solució al 10% de Na₂S₂O₃ fins eliminar tot el iode. Posteriorment es va rentar amb 40 mL de salmorra i 40 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va

eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice amb una barreja d'hexans–AcOEt (80:20) com eluent. Es van obtenir 1.13 g (3.81 mmol, 67%) del compost **18m** com a oli incolor.

2.5.1.3. Oxidació d'oximes⁸⁵

Preparació del compost **18e**

A una solució d'1.00 g (5.91 mmol) de l'oxima de la (–)-mentona (**16e**) i 1.76 g (17.72 mmol) de KHCO₃ en 100 mL de dioxà i 50 mL d'H₂O s'hi van afegir lentament 3.15 g (17.72 mmol) d'NBS. La solució va adquirir una tonalitat blavosa i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 14 h. Al final d'aquest període es va obtenir una solució groga a la qual es van afegir en petites porcions 671 mg (17.72 mmol) de NaBH₄ (97%). Es va agitar durant 1 h i s'hi van afegir 60 mL d'una solució 1.5 M d'hidroclorur d'hidroxilamina. Al cap de 2 h es va extreure la mescla amb AcOEt (3 x 40 mL) i la fase orgànica combinada es va neutralitzar amb una solució saturada de NaHCO₃, es va rentar amb salmorra, es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es va filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans–AcOEt (95:5) com eluent. Es van obtenir 205 mg (1.10 mmol, 19%) del compost **18e**.

2.5.2. Preparació d'oximes

2.5.2.1. Condensació de carbonils amb hidroxilamina

Preparació del compost (*E*)-16a

A una solució de 2.00 g (16.65 mmol) d'acetofenona i 3.47 g (49.44 mmol) d'NH₂OH·HCl en 50 mL d'H₂O i 50 mL d'EtOH s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 16 h. Passat aquest temps es va evaporar l'EtOH al buit, es va extraure amb Et₂O (3 x 25 mL) la mescla resultant, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar el dissolvent al buit. El residu es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, eluint amb CH₂Cl₂. Es van obtenir 2.04 g (15.09 mmol, 91%) d'un sòlid blanc ((*E*)-16a).

Preparació del compost (*Z*)-16a⁸⁶

Una barreja de 8.00 g (39.39 mmol) de 2-bromo-1-fenil-1-etanona (bromur de fenacil) (98%) i 15.49 g (118.17 mmol) de NH₂OH·H₂SO₄ en 50 mL de MeOH es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. Seguidament es va eliminar el dissolvent al buit. El residu es va dissoldre en 50 mL de CH₂Cl₂ i es va rentar amb H₂O (3 x 25 mL).

La fase orgànica es va assecat amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant CH_2Cl_2 com eluent. Es van obtenir 6.91 g (32.30 mmol, 82%) d'un sòlid blanc, l'oxima Z del bromur de fenacil.

Una solució de 4.00 g (18.69 mmol) de l'oxima Z del bromur de fenacil en 40 mL de MeCN es va addicionar a una altra solució de 5.54 g (142.04) de NaBH_4 (97%) en 150 mL d' H_2O i 50 mL de MeCN. Es va deixar agitant fins que va desaparèixer el bombolleig. Passat aquest temps es va extreure la mescla de reacció amb CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La fase orgànica combinada es va rentar amb 50 mL d' H_2O , es va assecat amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es van obtenir 2.49 g (18.44 mmol, 99%) d'un sòlid blanc ((**Z**)-**16a**).

Preparació de 16e

Una barreja de 2.00 g (12.98 mmol) de la (–)-mentona i 4.51 g (64.90 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en 100 mL de piridina es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va filtrar per eliminar un sòlid blanc que s'havia format. Es va eliminar el dissolvent al buit mitjançant coevaporació amb toluè. Es va redissoldre el residu amb Et_2O i es va rentar amb H_2O (3 x 25 mL). La fase orgànica es va assecat amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant CH_2Cl_2 com eluent. Es van obtenir 1.74 g (10.25 mmol, 79%) d'un sòlid blanc (**16e**).

Preparació de 16q

Es van afegir 1.53 g (1.43 mmol) de Pd/C a una solució de 5.00 g (34.20 mmol) de 4-fenil-3-buten-2-ona en 150 mL de MeOH. Es va deixar en agitació mecànica a temperatura ambient sota atmosfera d' H_2 durant 3 h. Passat aquest temps es va filtrar la mescla sobre celite. Es va eliminar el dissolvent al buit i es van obtenir 5.07 g (34.20 mmol, 100%) de la 4-fenil-2-butanona.

A una solució de 3.00 g (20.24 mmol) de la 4-fenil-2-butanona i 2.21 g (60.72 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en 100 mL d' H_2O -MeOH (1:1) s'hi va afegir NaHCO_3 (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar el MeOH al buit. L'extracte aquós es va extreure amb Et_2O (3 x 40 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Es va assecat amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid blanc obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans- Et_2O (60:40) com eluent. Es van obtenir 2.71 g (16.59 mmol, 82%) d'un sòlid blanc (**16q**).

Preparació de 16y

A una solució de 5.00 g (34.20 mmol) de 4-fenil-3-buten-2-ona i 7.13 g (102.60 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 200 mL d'EtOH s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va escalfar a reflux durant 24 h. Es va deixar atemperar la solució i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu es va dissoldre amb Et₂O i es va rentar amb H₂O (3 x 25 mL). Després d'assecar amb MgSO₄ anhidre la fase orgànica, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans-Et₂O (60:40). Es van obtenir 4.79 g (29.72 mmol, 87%) del compost **16y** com un sòlid blanc.

Preparació de 16w

A una solució de 3.00 mL (25.50 mmol) de 2,5-hexandiona i 4.57 g (65.71 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 50 mL d'H₂O i 50 mL d'EtOH s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va deixar en agitació a 70 °C durant 24 h. Passat aquest temps es va evaporar l'EtOH al buit, es va extraure amb Et₂O (3 x 25 mL) la mescla resultant, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar el dissolvent al buit. El residu es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice, eluint amb una mescla de CH₂Cl₂-MeOH (98:2). Es van obtenir 2.35 g (16.32 mmol, 64%) d'un sòlid blanc (**16w**).

Preparació de 16x

A una solució de 3.00 g (26.75 mmol) de 2-metil-1,3-ciclopentandiona i 7.53 g (108.36 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 60 mL d'H₂O i 60 mL d'EtOH s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va escalfar a 70 °C i es va deixar agitant 24 h. Seguidament es va evaporar l'EtOH al buit, i la mescla resultant es va extraure amb Et₂O (3 x 25 mL). La fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va evaporar el dissolvent al buit. Hom va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice, eluint amb una mescla de CH₂Cl₂-MeOH (98:2). Es van obtenir 2.73 g (19.22 mmol, 72%) d'un sòlid blanc, la oxima **16x**.

Preparació de 16z

Es van dissoldre 5 mL (31.47 mmol) de 2-metil-5S-(1-metiletetil)-2-ciclohexenona ((S)-carvone) i 10.94 g (157.37 mmol) de NH₂OH·HCl en 100 mL de MeOH. A aquesta solució s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va

deixar agitant 24 h a temperatura ambient. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent al buit i el residu es va redissoldre en 60 mL de CH₂Cl₂. Es va rentar amb H₂O (3 x 15 mL) i es va assecat la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia *flash* emprant CH₂Cl₂ com eluent. Es van obtenir 4.72 g (28.56 mmol, 91%) del compost **16z** com a un sòlid blanc.

Preparació del compost 16t

A una solució d'1 mL (7.37 mmol) de 3,4-dihidro-2(*H1*)-naftalenona (β -tetralona) i 2.56 g (36.87 mmol) d'NH₂OH·HCl en 50 mL d'EtOH s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins a un valor de pH va ser de 5.5. Es va deixar agitat a temperatura ambient durant 24 h. Es va eliminar el dissolvent al buit, el residu es va dissoldre amb Et₂O i es va rentar amb H₂O (3 x 25 mL). Després d'assecat la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre hom va filtrar i va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans—Et₂O (80:20). Es van obtenir 1.02 g (6.34 mmol, 86%) de la oxima **16t**.

Preparació del compost *anti*-16aa

Hom va afegir 2 mL (33.90 mmol) d'una solució aquosa d'hidroxilamina (50%) a una solució de 500 mg (2.26 mmol) del compost *anti*-**14** en 10 mL d'EtOH—H₂O (2:1). Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent orgànic al buit i l'extracte aquós resultant es ve extreure amb Et₂O (3 x 5 mL). Es va assecat la fase orgànica combinada amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel d sílice emprant una barreja d'hexans—Et₂O (60:40) com eluent. Hom va obtenir 512 mg (2.17 mmol, 96%) d'un sòlid blanc, el compost *anti*-**16aa** amb una relació *E/Z* de 5 a 3.

Preparació del compost 16ab

A una solució de 3.00 g (16.46 mmol) de benzofenona i 6.15 g (88.50 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 80 mL de MeOH s'hi va addicionar solució aquosa de NaOH 1 M fins que el pH va ser de 5.5. Es va escalfar a reflux i es va deixar en agitació durant 24 h. Seguidament es va deixar temperar i es va evaporar el MeOH al buit. La solució aquosa resultant es va rentar amb Et₂O (3 x 50 mL) i la fase orgànica combinada es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar el

dissolvent al buit. Es van obtenir 3.15 g (15.97 mmol, 97%) d'un sòlid blanc que no va caldre purificar, l'oxima del compost **16ab**.

Preparació del compost **16ad**⁸⁷

Es va preparar una solució de 10.43 g (150 mmol) de NH₂OH·HCl en 100 mL de MeOH i es va deixar agitant durant 20 min. Seguidament s'hi van afegir en petites porcions 15.71 g (140 mmol) de ^tBuOK i es va deixar agitant 15 min més. Es va formar un sòlid blanc que es va filtrar i rentar amb 20 mL de MeOH. Hom va afegir 18.02 g (100 mol) de D-fructosa a la solució metanòlica i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va evaporar el dissolvent al buit i es van afegir 20 mL de MeOH al residu oliós. Es va deixar a temperatura ambient fins que va aparèixer un sòlid blanc que es va filtrar i rentar amb Et₂O. Evaporant les aigües mares es va obtenir un oli que es va cristal·litzar en 25 mL de MeOH. Es van obtenir 15.94 g (81.69 mmol, 82%) del compost **16ad** com a (Z)-oxima.*

Preparació del compost **22a**

A una solució de 15 mL (98.50 mmol) de 3-fenilpropanal (dihidrocinamaldehyd) (90%) i 34.3 g (493.60 mmol) de NH₂OH·HCl en 300 mL d'H₂O-EtOH (1:1) hom hi va afegir NaHCO₃ (s) fins a pH 5.5. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar l'EtOH al buit i la mescla aquosa es va extreure amb Et₂O (3 x 80 mL). La fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va recristal·litzar en EtOH. Es van obtenir 11.01 g (73.78 mmol, 75%) de la oxima **22a** com a mescla 3:1 dels diastereòmers *E* i *Z*.

Preparació del compost **22b**

En 200 mL d'H₂O-EtOH (1:1) es van dissoldre 3 mL (24.18 mmol) de ciclohexancarboxialdehyd (97%) i 5.04 g (72.54 mmol) de NH₂OH·HCl. Hom hi va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser de 5.5. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Seguidament es va eliminar l'EtOH al buit. L'extracte aquós resultant es va rentar amb Et₂O (3 x 50 mL) i la fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es

* En solució aquosa s'observa com lentament va apareixent el diastereòmer *E*. En un RMN de ¹H registrat 3 dies més tard, s'observava una relació *Z/E* de 2:1.

va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans—Et₂O (80:20). Hom va obtenir 9.91 g (77.92 mmol, 80%) de la oxima **22b**.

Preparació del compost 22c

Es van dissoldre 10 mL (97.40 mmol) de benzaldehid (99%) i 20.30 g (292.19 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 300 mL d'H₂O—EtOH (1:1). S'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins a pH 5.5. La solució es va estar agitant temperatura ambient durant 24 h. Seguidament es va eliminar el dissolvent orgànic al buit i el residu aquós es va extreure amb Et₂O (3 x 80 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques i es van assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i se'n va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant CH₂Cl₂ com eluent. Hom va obtenir 10.34 g (85.38 mmol, 88%) d'un sòlid blanc (**22c**).

Preparació del compost 22d

Es va afegir NaHCO₃ (s) fins que el pH va ser 5.5 a una solució de 3.00 g (21.59 mmol) de *p*-metoxibenzaldehid (98%) i 4.50 g (64.78 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina en 75 mL d'H₂O i 75 mL d'EtOH. Es va esclafar a 70 °C i es va deixar agitant durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent orgànic al buit i el residu aquós es va extreure amb Et₂O (3 x 40 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques, es van assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans—Et₂O (50:50). Es van obtenir 2.89 g (19.15 mmol, 89%) d'un sòlid blanc (**22d**).

Preparació del compost 22e

A una solució de 10.00 g (66.17 mmol) de *p*-nitrobenzaldehyd i 13.79 g (198.52 mmol) de NH₂OH·HCl en 400 mL d'H₂O—EtOH (1:1) s'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins a pH 5.5. Es va deixar agitant a 70 °C durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar l'EtOH al buit i la mescla aquosa es va extreure amb Et₂O (3 x 120 mL). La fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va recristal·litzar en EtOH. Es van obtenir 7.91 g (47.64 mmol, 72%) d'un sòlid groc (**22e**).

Preparació de 22f

En 15 mL d'H₂O–MeOH (1:1) es van dissoldre 200 µL (0.88 mmol) de (S)–(–)–3–Boc–2,2–dimetiloxazolidina–4–carboxialdehid (aldehid de Garner) (95%) i 305 mg (4.39 mmol) de NH₂OH·HCl. S'hi va afegir NaHCO₃ (s) fins a pH 5.5. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps es va eliminar l'EtOH al buit. La mescla aquosa es va rentar amb Et₂O (3 x 5 mL) i la fase orgànica combinada es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans–AcOEt (70:30). Hom va obtenir 176 mg (0.72 mmol, 82%) de la oxima **22f**.

Preparació de 22g

Es va preparar una solució de 10.89 g (157 mmol) de NH₂OH·HCl en 100 mL de MeOH i es va deixar agitant durant 20 min. Seguidament s'hi van afegir en petites porcions 7.94 g (147 mmol) de MeONa i es va deixar agitant 15 min més. Es va formar un sòlid blanc que es va filtrar i rentar amb 20 mL de MeOH. Seguidament s'hi van afegir 8.00 g (52.22 mmol) de D–arabinosa (98%) a la solució metanòlica i es va deixar agitant a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps, es va filtrar el sòlid blanc que s'havia format. Les aigües mares es van evaporar i al residu oliós s'hi van afegir 20 mL de MeOH. Al cap de 24 hores havia precipitat un sòlid blanc que es va filtrar, rentar amb MeOH fred i ajuntar amb la primera fracció que s'havia obtingut. Es van obtenir 7.66 g (46.41 mmol, 89%) d'un sòlid blanc (**22g**) com a mescla *E/Z* 70:30.

2.5.2.2. Reducció parcial de grups nitro

Preparació de 16h

Es van afegir 1.95 mL (18.97 mmol) de tiofenol i 2.93 mL (21.07 mmol) de NEt₃ a una suspensió de 1.22 g (6.32 mmol) de SnCl₂ (98%) anhidre en 10 mL de MeCN sota atmosfera de nitrogen a 0 °C. La mescla de reacció va adquirir un color groc intens. Seguidament s'hi va afegir lentament una solució de 1.00 g (4.21 mmol) de 5–fenil–4–nitropentanoat de metil (**18h**) en 10 mL de MeCN. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant tota la nit. Passat aquest temps es va filtrar la mescla de reacció i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans–AcOEt (50:50). Hom va obtenir 945 mg (3.75 mmol, 89%) de la oxima **16h**.

Preparació de 16v

A una suspensió de 198 mg (1.02 mmol) de SnCl_2 anhidre (98%) en 3 mL de MeCN refredada a 0 °C s'hi van afegir sota atmosfera 315 μL (3.07 mmol) de tiofenol i 474 μL (3.41 mmol) de NEt_3 . La mescla va adquirir un color groc intens. A la suspensió anterior hom hi va afegir lentament una solució de 151 mg (0.68 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanona. Es va deixar 4 h agitant-se a temperatura ambient. Després es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu oliós es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice utilitzant una barreja d'hexans-AcOEt (50:50) com eluent. Es van obtenir 149 mg (0.63 mmol, 93%) del compost **16v**.

Preparació de 16ac

Es van afegir 3.14 mL (30.56 mmol) de PhSH i 4.72 mL (33.95 mmol) de NEt_3 a una suspensió de 1.97 g (10.16 mmol) de SnCl_2 (98%) anhidre en 15 mL de MeCN sota atmosfera de N_2 a 0 °C. La mescla de reacció va adquirir un color groc intens. Seguidament s'hi va afegir lentament una solució de 2.00 g (6.77 mmol) del nitrocompost **18m** en 15 mL de MeCN. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant tota la nit. Seguidament es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans-AcOEt (80:20). Es van obtenir 1.66 g (5.96 mmol, 88%) de l'oxima de la (*R*)-1-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona.

Hom va dissoldre 1.25 g (4.50 mmol) de l'oxima abans obtinguda en 10 mL de THF anhidre i hi va afegir 8.97 mL (8.97 mmol) d'una solució 1 M de TBAF en THF. Es va deixar agitant a temperatura ambient durant 48 h. Després es va eliminar el dissolvent al buit i el residu es va redissoldre en 25 mL CH_2Cl_2 i es va rentar amb H_2O (3 x 5 mL). Es va assecar la fase orgànica amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar per cromatografia *flash* sobre gel de sílice eluint amb una barreja d'hexans-AcOEt (1:1). Es van obtenir 718 mg (4.35 mmol, 97%) d'un sòlid blanc (**16ac**).

2.5.2.3. Preparació del compost ^{15}N -16ae⁸⁸

Es va preparar una suspensió de 250 mg (3.57 mmol) de $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ i 246 mg (3.57 mmol) de NaNO_2 , en 10 mL de THF. Seguidament s'hi van afegir sota atmosfera de nitrogen, gota a gota i molt lentament (addició durant 4 hores) 7.14 mL (14.29 mmol) de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$. Una vegada afegit, es va deixar agitant a temperatura ambient durant 14 hores. Després es va refredar la mescla de reacció a 0 °C i s'hi van afegir 3 mL d' H_2O seguits de 3 mL d'HCl 6 M. Es va mantenir en agitació durant 20 min més i

posteriorment s'hi van afegir 1.5 mL (20.38 mmol) d'acetona i NaOH 1 M fins que el pH va estar entre 8 i 9. Es va deixar agitant 2 h més i es va afegir salmorra a la mescla de reacció. Es van separar les fases i l'extracte orgànic es va extreure amb Et₂O (3 x 15 mL). La fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar. Hom va obtenir 490 mg (6.71 mmol, 94%) del compost **¹⁵N-16ae** que no va ser necessari purificar.

2.5.3. Preparació d'altres compostos

2.5.3.1. *N*-(*terc*-Butil)ftalimida (**20**)⁸⁹

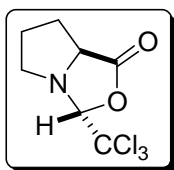
Una solució de 4.17 mL (37.00 mmol) de ^tBuSH i 3.00 mL (37.00 mmol) de piridina en 10 mL de CCl₄ es van addicionar gota a gota a una altra solució de 3.00 mL (37.00 mmol) de SO₂Cl₂ en 45 mL de CCl₄ a 0 °C sota atmosfera d'argó. La mescla va adquirir un color groc intens i es va deixar agitant durant 1 h. Passat aquest temps, es va filtrar la solució i s'hi van afegir 80 mL d'1,2-dicloroetà i es va refredar a 0 °C. Seguidament, hom hi va afegir 6.80 g (36.71 mmol) de ftalimida de potassi sota intensa agitació. La mescla de reacció es va tornar tèrbola i va adquirir una tonalitat més clara. Es va deixar agitant durant 30 min. Passat aquest temps es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es va obtenir un sòlid groc al qual s'hi varen afegir 50 mL de toluè. Es va tornar a filtrar per eliminar un sòlid blanc i es va eliminar el toluè al buit. Hom va obtenir un sòlid grogós que es va purificar mitjançant cromatografia *flash* sobre gel de sílice emprant una barreja d'hexans-CH₂Cl₂ (50:50) com eluent. Es van obtenir 1.5 g (7.23 mmol, 19%) d'un sòlid groc (**20**).

2.5.3.2. Benzensulfenamida (**21**)⁹⁰

Es va preparar una solució de 4 mL (39.00 mmol) de tiofenol en 10 mL de pentà, sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C. Lentament es van afegir sobre la solució anterior 3.9 mL (46.7 mmol) de SO₂Cl₂ en 10 mL de pentà. Es va deixar evolucionar a temperatura ambient. Ràpidament es va formar un sòlid groc que es va anar dissolent. Es va deixar agitant durant 14 h. Passat aquest temps, la solució vermella es va afegir amb molta cura sobre 50 mL de NH₃ aquós i es va deixar agitant durant 2 h. Després es va extreure la mescla de reacció amb hexà (3 x 20 mL) i la fase orgànica combinada es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia *flash* sobre alúmina bàsica utilitzant una barreja d'hexans-AcOEt (90:10) com eluent. Hom va obtenir 1.07 g (8.58 mmol, 22%) del compost **21**.

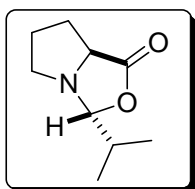
Descripció de compostos

Compost 1a: (2R,5S)-1-aza-3-oxa-2-triclorometilbiciclo[3.3.0]octan-4-ona



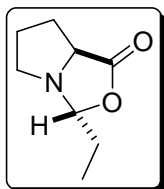
Sòlid blanc; **pf** 107–109 °C (109–110 °C);⁹² **R_f** 0.59 (hexans–AcOEt 80:20); **[α]_D** +35.9 (c 1.00, CHCl₃) (+32.5 (c 2.00, C₆H₆));⁹² **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (s, 1H), 4.12(dd, *J* = 6.8, *J* = 4.4, 1H), 3.40–3.10 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.90–1.70 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 103.9, 100.7, 62.6, 58.2, 30.2, 25.6; **IR** (KBr) 1805, 1448, 1316, 1180; **MS** (CI / NH₃) 248–246–244, 220–218–216, 204–202–200, 126, 98.

Compost 1b: (2R,5S)-1-aza-2-isopropil-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona



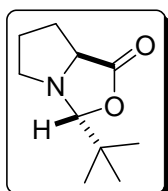
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (d, *J* = 6.4, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.0, *J* = 3.6, 1H), 3.20–2.80 (m, 2H), 2.40–2.10 (m, 2H), 2.00–1.70 (m, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8, 3H).

Compost 1c: (2R,5S)-1-aza-2-etil-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona



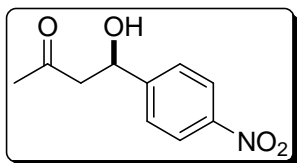
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (t, *J* = 6.0, 1H), 3.69 (dd, *J* = 9.2, *J* = 3.4, 1H), 3.23–2.86 (m, 2H), 2.40–2.10 (m, 2H), 2.00–1.70 (m, 4H), 0.96 (d, *J* = 7.5, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 101.3, 61.3, 55.7, 29.9, 28.2, 25.2, 9.3.

Compost 1g: (2R,5S)-1-aza-2-terc-butil-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona (SolPro)



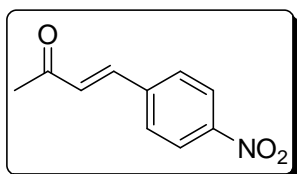
Sòlid groc pàl·lid; **pf** 22–24 °C (20–25 °C);^{38b} **[α]_D** –22.8 (c 2.40, CHCl₃) (–24.7 (c 2.40, CHCl₃));^{38b} **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.51 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 6.0, *J* = 5.4, 1H), 3.32–3.15 (m, 1H), 2.88–2.58 (m, 1H), 2.30–2.00 (m, 2H), 1.91–1.63 (m, 2H), 0.96 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 108.2, 62.8, 60.0, 37.5, 29.7, 25.2, 24.0; **IR** (film) 1770, 1445, 1305, 1165.

Compost 2: (4R)-4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)-2-butanona



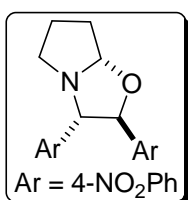
Sòlid ataronjat; **pf** 61–63 °C; **R_f** 0.19 (hexans–AcOEt 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 7.0, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.0, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 146.9, 138.5, 133.7, 127.1, 128.0, 124.3, 65.4, 51.1, 30.2; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans–*i*PrOH 70:30, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) *t_R* = 10.16 (*R*), 12.95 (*S*) min; **IR** (film) 3441, 2922, 1712, 1518, 1347, 857

Compost 3: 4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona



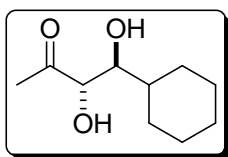
Sòlid groguenc **pf** 101–103 °C (103–105 °C);⁹³ **R_f** 0.54 (hexans–AcOEt 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 15.0, 1H), 7.52 (d, *J* = 15.0, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.9, 2H), 8.66 (d, *J* = 9.9, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 197.4, 148.5, 140.5, 139.8, 130.6, 123.8, 28.3; **IR** (ATR) 1665, 1513, 1342, 975, 827.

Compost 4: (2S,3S,5S)-1-aza-3,4-di(4-nitrofenil)-4-oxabicyclo[3.3.0]octà



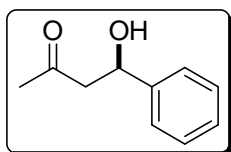
Sòlid blanc; **pf** 106–108 °C (110.5–111 °C);⁹⁴ **R_f** 0.30 (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 11.2 2H), 7.40 (d, *J* = 11.2 2H), 5.33 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.85 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.17–3.21 (m, 1H), 2.81–2.91 (m, 1H), 1.85–2.01 (m, 2H), 2.04–2.19 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 146.1, 142.5, 141.6, 129.9, 128.5, 123.9, 123.4, 96.9, 95.4, 72.0, 50.2, 33.4, 20.2; **HPLC** (Chiralpak AD–H, hexans–*i*PrOH 90:10, flux 1 mL/min, λ 254 nm) *t_R* = 19.0, 44.1 min.

Compost 5: (3S,4S)-4-ciclohexil-3,4-dihidroxi-2-butanona



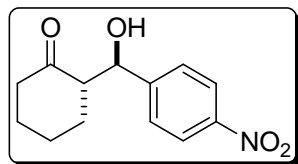
Oli incolor; R_f 0.35 (hexans–AcOEt 50:50); $[\alpha]_D +79.4$ (c 1.00, CHCl_3) (+83 (c 1.00, CHCl_3);^{42a} **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99–1.37 (m, 5H), 1.56–1.85 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.50–3.59 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 5.6$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 210.1, 78.5, 77.6, 39.7, 29.5, 27.5, 27.3, 26.2, 26.1, 25.7; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans–*i*PrOH 85:15, flux 1.0 mL/min, λ 285 nm) $t_R = 6.27$ (3S,4S) min, (l'altre enantiòmer sortiria a 7.72 min); **IR** (film) 3445, 2920, 2350, 1729, 1640, 1371, 1046; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 209.1148, trobada 209.1153.

Compost 6: (4R)-4-fenil-4-hidroxi-2-butanona



Sòlid blanc; **pf** 31–34 °C (36–37 °C);⁹⁵ R_f 0.14 (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.35 (br s, 1H), 5.15 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.26–7.34 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 209.0, 142.5, 128.5, 127.7, 125.4, 69.8, 52.1, 31.0; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans–*i*PrOH 85:15, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 12.91$ (R), 14.11 (S) min.

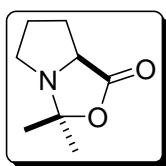
Compost 7: (2S,1'R)-2-(4-nitrofenilhidroximetil)-1-ciclohexanona



Sòlid groguenc, barreja de diastereòmers *anti/syn* 2:1; R_f 0.28 (*anti*), 0.35 (*syn*) (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *anti* 1.31–1.45 (m, 1H), 1.50–1.66 (m, 3H), 1.77–1.88 (m, 1H), 2.04–2.18 (m, 1H), 2.34 (td, $J = 13.1, 5.5$, 1H), 2.44–2.65 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 3.1$, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.4, 3.1$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$, 2H), 8.20 (d, $J = 8.7$, 2H), isòmer *syn* 1.30–1.42 (m, 1H), 1.51–1.68 (m, 3H), 1.74–1.88 (m, 1H), 2.04–2.2.1 (m, 1H), 2.36 (td, $J = 12.9, 5.7$, 1H), 2.44–2.65 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 2.4$, 1H), 5.50 (dd, $J = 7.6, 3.9$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$, 2H), 8.18 (d, $J = 8.7$, 2H), **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz,

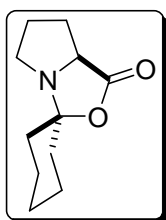
CDCl₃) δ isòmer *anti* 214.3, 149.3, 147.5, 127.9, 123.3, 73.8, 57.0, 42.5, 30.6, 27.5, 24.5; isòmer *syn* 214.1, 149.2, 147.1, 126.6, 123.4, 70.1, 56.8, 42.5, 28.0, 26.2, 24.8; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans-*i*PrOH 80:20, flux 0.5 mL/min, λ 254 nm) t_R = 24.89 (2*S*, 1'*S*), 27.75 (2*R*, 1'*R*) 30.29 (2*S*, 1'*R*), 39.35 (2*R*, 1'*S*) min.

Compost 8a: (5*S*)-1-aza-2,2-dimetil-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona



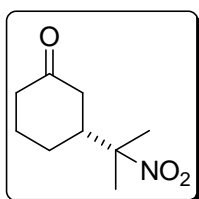
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (s, 6H), 1.59–2.10 (m, 4H), 2.27–2.35 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 5.8, *J* = 5.3, 1H), **RMN de ¹³C** δ 175.3, 93.2, 64.0, 53.4, 30.0, 24.4, 22.7.

Compost 8b: (5*S*)-1-aza-2-pentametilen-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona



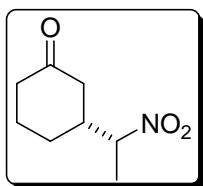
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ , 1.35–2.10 (m, 12H), 2.22–2.38 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 5.7, *J* = 5.3, 1H), **RMN de ¹³C** d 175.5, 98.1, 64.2, 53.6, 31.2, 30.1, 28.8, 24.2, 16.9.

Compost 9: (1*R*)-3-(metilnitroetil)ciclohexanona



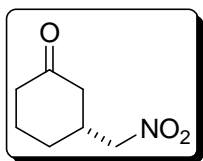
Sòlid blanc; **pf** 63–66 °C (68–69 °C)⁹⁶; **R_f** 0.25 (hexans-AcOEt (70:30)); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37–1.45 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.61–1.66 (m, 1H), 1.77–1.82 (m, 1H), 2.11–2.16 (m, 2H), 2.24–2.27 (m, 1H), 2.35–2.45 (m, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 209.1, 90.8, 46.9, 42.9, 41.1, 26.5, 24.6, 23.6, 22.9 **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans-*i*PrOH 90:10, flux 1.0 mL/min, λ 210 nm) t_R = 24.97 (*S*), 26.16 (*R*) min.

Compost 10: (R)-3-(nitroetil)ciclohexanona



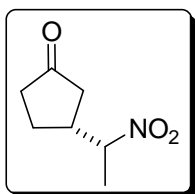
Oli incolor; barreja de diastereòmers *anti/syn*, 1:1; R_f 0.19 (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.50 (m, 2H (*anti* i *syn*)), 1.53 (d, $J = 6.8$, 3H (*anti* o *syn*)), 1.56 (d, $J = 6.8$, 3H (*anti* o *syn*)), 1.66–1.70 (m, 2H (*anti* i *syn*)), 1.84–1.99 (m, 2H (*anti* i *syn*)), 2.11–2.44 (m, 12H (*anti* i *syn*)), 4.45–4.54 (m, 2H (*anti* i *syn*)); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 208.3, 87.0, 86.8, 43.5, 43.2, 42.4, 42.2, 40.8, 27.4, 26.9, 24.1, 23.9, 16.0; **HPLC** (Chiralpak AD–H, hexans– $^i\text{PrOH}$ 95:5, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 14.00$ (3*R*,1'*R* o *S*), 16.76 (3*R*,1'*S* o *R*), 17.95 (3*S*,1'*S* o *R*), 18.96 (3*S*,1'*R* o *S*) min.

Compost 11: (R)-3-(nitrometil)ciclohexanona



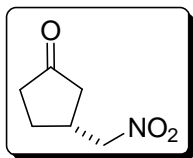
Oli incolor; R_f 0.55 (hexans–AcOEt 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49–1.54 (m, 1H), 1.75–1.81 (m, 2H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.11–2.20 (m, 2H), 2.30–2.34 (m, 1H), 2.44–2.53 (m, 1H), 2.64–2.65 (m, 1H), 4.26–4.41 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.4, 80.4, 44.6, 41.1, 37.5, 28.5, 24.5; **HPLC** (Chiralpak AD–H, hexans– $^i\text{PrOH}$ 90:10, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 16.22$ (*R*), 19.75 (*S*) min.

Compost 12: (R)-3-(nitroetil)ciclopentanona



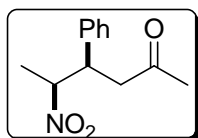
Oli incolor; barreja de diastereòmers *anti/syn*, 1:1; R_f 0.51 (hexans–AcOEt 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.58 (d, $J = 6.6$, 3H (*anti* o *syn*)), 1.61 (d, $J = 6.7$, 3H (*anti* o *syn*)), 1.84–2.51 (m, 12H (*anti* i *syn*)), 2.65–2.79 (m, 2H (*anti* i *syn*)), 4.44–4.52 (m, 2H (*anti* i *syn*)); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.4, 215.2, 87.0, 86.8, 41.9, 41.1, 40.9, 38.1, 26.3, 25.6, 17.9, 17.2; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans– $^i\text{PrOH}$ 90:10, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 17.03$ (3*R*,1'*S* o *R*), 19.12 (3*R*,1'*R* o *S*), , 20.81 (3*S*,1'*S* o *R*), 21.15 (3*S*,1'*R* o *S*) min.

Compost 13: (R)-3-(nitrometil)ciclopentanona



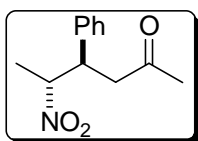
Oli incolor; R_f 0.42 (hexans–AcOEt 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.78 (m, 1H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.27–2.35 (m, 2H), 2.37–2.41 (m, 1H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.99–3.02 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 7.2, 1.2$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 215.5, 79.3, 42.4, 38.1, 35.5, 26.8; **HPLC** (Chiralpak OD–H, hexans– i PrOH 90:10, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 28.86$ (R), 33.21 (S) min.

Compost syn-14: (4R,5S)-4-fenil-5-nitro-2-hexanona



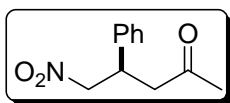
Oli incolor; R_f 0.22 (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (d, $J = 6.7$, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 17.5, 7.6$, 1H), 3.04 (dd, $J = 17.5, 6.6$, 1H), 3.73 (q, $J = 6.9$, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.11–7.16 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 3H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 206.0, 138.0, 129.1, 128.4, 128.1, 86.1, 45.0, 44.6, 30.5, 16.8; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans– i PrOH 95:5, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 9.19$ (4S,5R), 10.06 (4R,5S) min.

Compost trans-14: (4R,5R)-4-fenil-5-nitro-2-hexanona



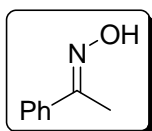
Oli incolor; R_f 0.28 (hexans–AcOEt 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 6.6$, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 17.0, 4.3$, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.0, 9.5$, 1H), 3.71 (td, $J = 9.5, 4.3$, 1H), 4.92 (qd, $J = 9.9, 6.6$, 1H), 7.17–7.20 (m, 2H), 7.24–7.35 (m, 3H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 138.6, 129.4, 128.5, 128.1, 87.5, 46.5, 45.5, 30.8, 18.1; **HPLC** (Chiralpak AS–H, hexans– i PrOH 95:5, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 17.29$ (4S,5S), 18.24 (4R,5R) min.

Compost 15: (4*R*)-4-fenil-5-nitro-2-pentanona



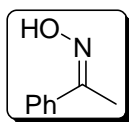
Sòlid blanc; **pf** 115–117 °C (120–122 °C);⁹⁷ **R_f** 0.21 (hexans–AcOEt 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (s, 3H), 2.91 (d, *J* = 7.2, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 12.4, 7.6, 1H), 4.69 (dd, *J* = 12.4, 6.8, 1H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.24–7.35 (m, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 139.1, 129.2, 128.3, 127.6, 79.7, 46.5, 39.6, 30.3; **HPLC** (Chiralpak AD–H, hexans–iPrOH 95:5, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) *t_R* = 18.35 (*R*), 20.19 (*S*) min.

Compost (E)-16a: (E)-oxima de l'acetofenona



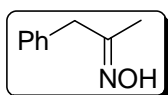
Sòlid blanc **pf** 58–59 °C (58–59 °C)⁹⁸; **R_f** 0.27 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H), 7.35–7.40 (m, 3H), 7.60–7.64 (m, 2H), 9.52 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 136.4, 129.2, 128.4, 126.0, 12.3.

Compost (Z)-16a: (Z)-oxima de l'acetofenona



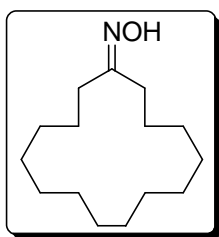
Sòlid blanc **pf** 80–81 °C (80 °C)⁹⁹; **R_f** 0.23 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 7.33–7.42 (m, 3H), 7.53–7.56 (m, 2H), 9.56 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 133.7, 128.7, 127.8, 127.6, 21.2.

Compost 16c: oxima de la 1-fenil-2-propanona



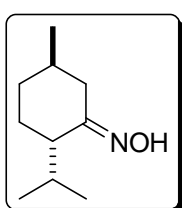
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 5:2; **R_f** 0.26 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 1.82 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 7.21–7.33 (m, 5H), 9.10 (br, 1H); isòmer *Z* 1.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.21–7.33 (m, 5H), 9.10 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 157.6, 136.6, 128.9, 128.5, 126.7, 42.1, 13.2; isòmer *Z* 156.9, 136.4, 129.1, 128.5, 126.4, 34.7, 19.6.

Compost 16d: oxima de l'exaltona



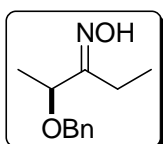
Sòlid blanc; **pf** 76–77 °C (76–77 °C)¹⁰⁰; **R_f** 0.25 (hexans–CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33–1.41 (m, 20H), 1.51–1.63 (m, 4H), 2.18–2.21 (m, 2H), 2.33–2.37 (m, 2H), 9.45 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 34.2, 27.8, 27.4, 27.2, 26.6, 26.4, 26.3, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 25.1, 24.2.

Compost 16e: oxima de la (–)-mentona



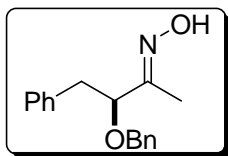
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmer *E/Z* 6:1; **R_f** 0.33 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 0.91 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.11–1.20 (m, 1H), 1.33–1.42 (m, 1H), 1.66–1.92 (m, 5H), 2.06–2.19 (m, 1H), 3.01–3.06 (m, 1H), 8.55 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 161.1, 48.6, 32.6, 32.2, 31.8, 26.7, 26.2, 21.6, 21.3, 18.9; isòmer *Z* 161.4, 39.9, 35.0, 29.4, 26.5, 26.4, 21.8, 20.6, 20.3, 18.0.

Compost 16f: oxima de l'(S)-2-(benziloxi)-3-pentanona



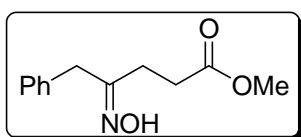
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z*, 5:1; **R_f** 0.20 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 1.19 (t, *J* = 7.6, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.6, 3H), 2.34–2.46 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 6.6, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H), 8.73 (br s, 1H); isòmer *Z* 1.15 (t, *J* = 7.4, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7, 3H), 2.34–2.46 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.7, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H), 8.98 (br s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 163.1, 138.1, 128.4, 127.7, 76.1, 70.6, 18.9, 17.5, 10.8; isòmer *Z* 164.2, 136.7, 127.6, 127.5, 71.5, 69.6, 21.9, 18.1, 10.5; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₂H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺ 230.1152, trobada 230.1150.

Compost 16g: (E)-oxima de l'(S)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona



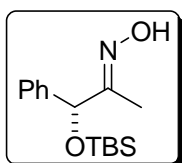
Sòlid blanc **pf** 103–105 °C; **R_f** 0.16 (CH₂Cl₂); **[α]_D** –46 (*c* 1.00, CHCl₃); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 13.9, *J* = 5.8, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.9, *J* = 5.83, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.4, *J* = 5.8, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.9, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9, 1H), 7.15–7.29 (m, 10H), 7.57–7.70 (br s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 137.8, 137.5, 129.4, 128.3, 127.7, 127.5, 126.4, 81.2, 70.8, 39.7, 8.9; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₇H₁₉NaNO₂ [M+Na]⁺ 292.1308, trobada 292.1312.

Compost 16h: oxima del 5-fenil-4-oxopentanoat de metil



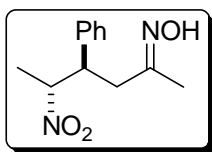
Oli incolor, barreja de diastereòmers *E/Z*, 1:1; **R_f** 0.49 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.46–2.59 (m, 8H, *E* i *Z*), 3.54 (s, 2H, *E* o *Z*), 3.64 (s, 3H, *E* o *Z*), 3.65 (s, 3H, *E* o *Z*), 3.75 (s, 2H, *E* o *Z*), 7.22 (m, 10H, *E* i *Z*), 8.77 (br s, 2H, *E* i *Z*); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 173.1, 159.2, 157.8, 136.2, 129.0, 128.6, 126.9, 126.5, 51.7, 40.8, 34.1, 30.0, 29.8, 28.8, 23.0; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₁H₁₂NO₂ [M–OCH₃]⁺ 190.0868, trobada 190.0862.

Compost 16m: (E)-oxima de la (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona



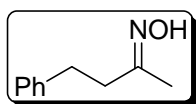
Oli incolor; **R_f** 0.37 (CH₂Cl₂); **[α]_D** –4 (*c* 1.00, CHCl₃); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ –0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 7.14–7.34 (m, 5H), 9.40 (br s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 140.9, 128.0, 127.2, 125.4, 75.2, 25.7, 18.1, 8.5, –5.0, –5.2; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₅H₂₆NO₂Si [M+H]⁺ 280.1727, trobada 280.1725.

Compost anti-16aa: oxima de la 4-fenil-5-nitro-2-hexanona



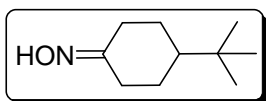
Oli incolor, barreja de diastereòmers *E/Z*, 3:2; R_f 0.28 (hexans—Et₂O, 40:60); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 1.30 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 14.2$, $J = 5.5$, 1H), 2.63 (dd, $J = 9.9$, $J = 14.2$, 1H), 3.51 (td, $J = 5.5$, $J = 9.5$, 1H), 4.70–4.80 (m, 1H), 7.11–7.13 (m, 2H), 7.24–7.34 (m, 3H), 9.09 (br s, 1H); isòmer *Z* 1.33 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 13.3$, $J = 10.5$, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.3$, $J = 5.2$, 1H), 3.65 (td, $J = 5.2$, $J = 10.0$, 1H), 4.70–4.79 (m, 1H), 7.16–7.18 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 3H), 9.08 (br s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 155.2, 137.0, 128.9, 128.2, 127.8, 87.2, 47.2, 38.5, 17.4, 17.2; isòmer *Z* 155.3, 137.3, 128.3, 128.2, 127.9, 87.6, 46.3, 32.2, 20.2, 13.4; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₂H₁₆NO [M—NO₂]⁺ 190.1232, trobada 190.1226.

Compost 16q: oxima de la 4-fenil-2-butanona



Sòlid blanc, barreja de diastereòmers *E/Z*, 3:1; R_f 0.28 (hexans—Et₂O, 60:40); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 1.92 (s, 3H), 2.49–2.53 (m, 2H), 2.82–2.86 (m, 2H), 7.19–7.21 (m, 3H), 7.27–7.31 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H); isòmer *Z* 1.81 (s, 3H), 2.65–2.69 (m, 2H), 2.83–2.89 (m, 2H), 7.19–7.21 (m, 3H), 7.28–7.32 (m, 2H), 8.11 (br s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 157.9, 141.0, 128.4, 128.3, 126.1, 37.8, 32.6, 13.8; isòmer *Z* 20.2, 31.5, 32.02, 126.1, 128.3, 128.5, 141.3, 158.2.

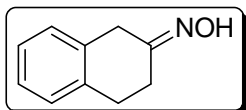
Compost 16s: oxima de la 4-(terc-butil)ciclohexanona



Sòlid blanc pf 137–138 °C (139–140 °C)¹⁰¹; R_f 0.16 (hexans—AcOEt, 90:10); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (s, 9H), 1.10–1.29 (m, 3H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.02–2.10 (m, 1H), 2.40–2.46 (m, 1H),

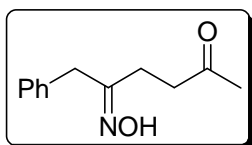
3.34–3.40 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 47.5, 32.5, 32.0, 27.6, 27.5, 26.3, 24.2.

Compost 16t: oxima de la β -tetralona



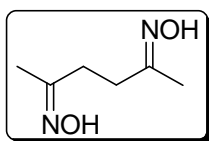
Sòlid blanc, barreja de diastereòmers *E/Z*, 1:1 **pf** 80–82 °C (84–86 °C);¹⁰² **R_f** 0.33 (CH_2Cl_2) ; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.58 (m, 2H, (*E* i *Z*)), 2.73 (m, 2H, (*E* i *Z*)), 2.87 (m, 4H, (*E* i *Z*)), 3.53 (s, 2H, (*E* o *Z*)), 3.84 (s, 2H, (*E* o *Z*)), 7.15–7.20 (m, 8H, (*E* i *Z*)), 8.54 (br s, 1H, (*E* o *Z*)), 8.71 (br s, 1H, (*E* o *Z*)); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 159.0, 138.2, 137.1, 134.7, 133.1, 128.9, 128.2, 127.6, 127.3, 126.6, 126.2, 35.0, 29.0, 28.7, 27.5, 24.2.

Compost 16v: oxima de la 6-fenil-2,5-hexandiona



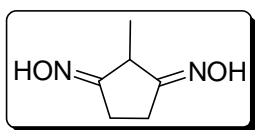
Oli incolor, barreja de diastereòmers *E/Z*, 3:2; **R_f** 0.31; (hexans–AcOEt, 70:30) **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 2.07 (s, 3H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.54–2.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 7.22–7.32 (m, 5H), 8.55 (br s, 1H); isòmer *Z* 2.07 (s, 3H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.54–2.58 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.22–7.32 (m, 5H), 8.55 (br s, 1H) **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 207.5, 159.9, 136.4, 129.0, 128.6, 126.8, 41.1, 39.3, 27.6, 22.1; isòmer *Z* 207.5, 158.2, 136.7, 129.1, 128.9, 126.8, 42.1, 39.3, 29.5, 20.0; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.1181, trobada 206.1174.

Compost 16w: dioxima de la 2,5-hexandiona



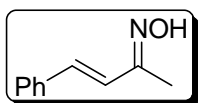
Sòlid blanc **pf** 139–141 °C (144 °C)¹⁰³; **R_f** 0.25 (CH_2Cl_2 : MeOH, 98:2)XXXX; **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 (s, 6H), 2.29 (s, 4H), 10.32 (s, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.1, 33.2, 13.6,

Compost 16x: dioxima de la 2-metil-1,3-ciclopentandiona



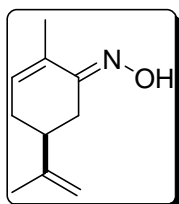
Sòlid blanc; R_f 0.16 (CH_2Cl_2 –MeOH, 98:2); **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 18.3$, $J = 5.6$, 2H), 2.57 (dd, $J = 18.7$, $J = 6.1$, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$, 1H), 10.8 (s, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, DMSO-d_6) δ 166.4, 63.5, 55.8, 25.9, 22.6, 16.0.

Compost 16y: oxima de la 4-fenil-3-buten-2-ona



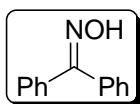
Sòlid blanc **pf** 109–110 °C (109–110 °C)¹⁰⁴; R_f 0.35 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.28–7.48 (m, 6H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 136.3, 133.2, 128.7, 128.4, 126.8, 125.8, 18.3.

Compost 16z: (E)-oxima de la (S)-2-metil-5-(1-metil-etenil)-2-ciclohexenona



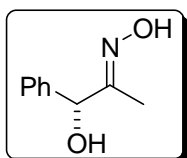
Sòlid blanc **pf** 85–87 °C (91 °C)¹⁰⁵; R_f 0.28 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1.76 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.06–2.14 (m, 2H), 2.41–2.42 (m, 2H), 3.24 (ddd, $J = 16.4$, $J = 3.9$, $J = 1.4$, 1H), 4.28 (m, 2H), 6.05 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 147.8, 133.1, 130.1, 110.0, 40.2, 30.4, 27.2, 20.7, 17.7.

Compost 16ab: oxima de la benzofenona



Sòlid blanc **pf** 129–132 (136–138 °C)¹⁰⁶ R_f 0.56 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.36 (m, 3H), 7.41–7.46 (m, 7H), 9.34 (s, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 136.2, 132.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.3, 128.2, 127.9.

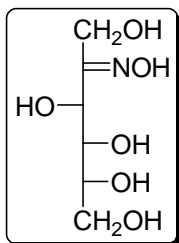
Compost 16ac: (E)-oxima de la (R)-3-fenil-3-hidroxi-2-propanona



Sòlid blanc **pf** 109–110 °C (115–116 °C)¹⁰⁷ R_f 0.50 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 9.31 (br s,

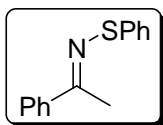
1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 140.3, 128.4, 127.8, 126.6, 75.2, 10.4

Compost 16ad: oxima de la D-fructosa



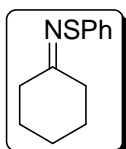
Sòlid blanc; $[\alpha]_{\text{D}} -79.1$ (c 1.00, H_2O) (-75.4 (c 1.00 H_2O));¹⁰⁸ **RMN de ^1H** (400 MHz, D_2O) δ isòmer *E* 3.62–3.69 (m, 1H), 3.76–3.84 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 3.1$, 1H), 4.54 (d, $J = 15.0$, 1H), 4.69 (d, $J = 3.1$, 1H), isòmer *Z* 3.66 (dd, $J = 6.1$, $J = 11.7$, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 2.7$, $J = 11.7$, 1H), 3.94 (dd, $J = 2.2$, $J = 8.4$, 1H), 4.33, (s, 2H), 5.30 (d, $J = 2.2$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, D_2O) δ isòmer *E* 162.8, 74.4, 73.7, 72.2, 65.8, 57.6, isòmer *Z* 164.2, 74.5, 73.6, 73.4, 65.5, 62.9.

Compost 17a: (*E*)-*S*-feniltioxima de l'acetofenona



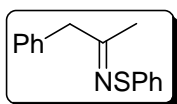
Sòlid blanc **pf** 48–50 °C; **R_f** 0.51 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.35–7.40 (m, 5H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.81–7.83 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 139.3, 139.2, 129.3, 128.7, 128.3, 126.1, 125.9, 124.9, 20.0; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ONS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.0841, trobada 228.0843.

Compost 17b: *S*-feniltioxima de la ciclohexanona



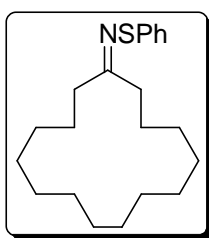
Oli incolor; **R_f** 0.45 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.70 (m, 2H), 1.59–1.70 (m, 2H), 1.70–1.77 (m, 2H), 2.42–2.45 (m, 2H), 2.47–2.50 (m, 2H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.52–7.54 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 138.9, 128.7, 125.7, 125.4, 39.2, 34.1, 27.0, 25.9, 25.2; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.0998, trobada 206.1002.

Compost 17c: S-feniltioxima de la 1-fenil-2-propanona



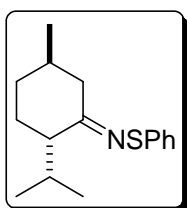
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 4:1; R_f 0.45 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 2.00 (s, CH_3 , 3H), 3.71 (s, CH_2 , 2H), 7.17–7.57 (m, ArH, 10H); isòmer *Z* 2.06 (s, CH_3 , 3H), 3.78 (s, CH_2 , 2H), 7.17–7.57 (m, ArH, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 166.8, 138.9, 136.9, 129.1, 128.8, 128.6, 126.7, 125.9, 125.3, 49.2, 21.7; isòmer *Z* 166.9, 138.7, 136.4, 129.4, 129.0, 128.7, 126.8, 126.0, 125.4, 43.8, 27.1; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.0998, trobada 242.1002.

Compost 17d: S-feniltioxima de l'exaltona



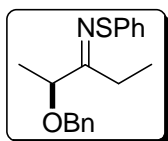
Sòlid blanc **pf** 76–77 °C (76–77 °C)¹⁰⁰; R_f 0.25 (hexans– CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33–1.41 (m, 20H), 1.51–1.63 (m, 4H), 2.18–2.21 (m, 2H), 2.33–2.37 (m, 2H), 9.45 (br, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 34.2, 27.8, 27.4, 27.2, 26.6, 26.4, 26.3, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 25.1, 24.2.

Compost 17e: S-feniltioxima de la (–)-mentona



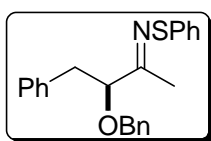
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z*, 8:1; R_f 0.47 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.03 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.16–1.39 (m, 2H), 1.76–2.03 (m, 5H), 2.23–2.27 (m, 1H (*Z*)), 2.36–2.48 (m, 1H (*E*)), 2.61 (dd, $J = 13.6$, $J = 6.0$, 1H (*Z*)), 2.77–2.81 (m, 1H (*E*)), 7.12–7.15 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.51–7.53 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 172.1, 139.9, 128.7, 125.2, 124.3, 54.0, 42.9, 33.5, 33.5, 27.6, 26.6, 21.8, 21.7, 18.9; isòmer *Z* 174.4, 137.3, 128.2, 125.5, 125.4, 51.1, 42.6, 30.9, 29.7, 26.2, 22.7, 20.6, 20.4, 18.3; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.1624, trobada 262.1621.

Compost 17f: S-feniltioxima de l'(S)-2-(benziloxi)-3-pentanona



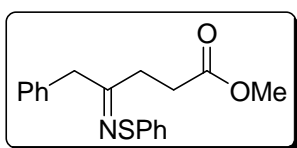
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 2:1; R_f 0.13 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 1.24 (t, $J = 7.7$, 3H), 1.40 (d, $J = 6.6$, 3H), 2.42–2.62 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 6.6$, 1H), 4.43 (d, $J = 11.7$, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$, 1H), 7.15–7.56 (m, 10H); isòmer *Z* 1.23 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.37 (d, $J = 6.7$, 3H), 2.42–2.62 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 11.7$, 1H), 4.47 (q, $J = 6.7$, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$, 1H), 7.15–7.56 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 173.0, 138.9, 138.2, 128.8, 128.4, 127.8, 127.6, 125.9, 125.1, 80.7, 71.0, 25.1, 18.7, 9.2; isòmer *Z* 172.3, 139.9, 137.7, 128.7, 128.4, 127.8, 127.8, 125.6, 124.1, 76.5, 71.7, 28.2, 16.5, 10.1; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1417, trobada 300.1420.

Compost 17g: S-feniltioxima de l'(S)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona



Oli incolor; R_f 0.35 (Al_2O_3 , hexans- CH_2Cl_2 , 80:20); $[\alpha]_D - 8.0$ (c 1.00, CHCl_3); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 13.8$, $J = 5.6$, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.8$, $J = 8.2$, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.2$, $J = 5.6$, 1H), 4.34 (d, $J = 11.9$, 1H), 4.46 (d, $J = 11.9$, 1H), 7.17–7.41 (m, 15H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 138.5, 137.9, 137.7, 129.5, 128.8, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 126.4, 126.2, 125.6, 86.0, 71.4, 39.8, 17.5; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NaNOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 362.1573, trobada 362.1576.

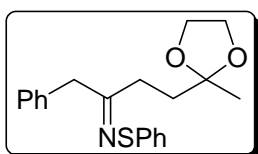
Compost 17h: S-feniltioxima del 5-fenil-4-oxopentanoat de metil



Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 6:1; R_f 0.38 (Al_2O_3 , hexans- AcOEt , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 2.62–2.72 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.15–7.52 (m, 10H); isòmer *Z* 2.51–2.55 (m, 2H), 2.62–2.72 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.15–7.52

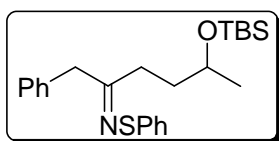
(m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 173.6, 166.6, 139.1, 135.3, 129.1, 128.8, 128.7, 126.9, 125.7, 124.4, 51.5, 43.5, 34.4, 29.8; isòmer *Z* 172.5, 167.8, 138.6, 136.4, 129.1, 128.8, 128.6, 126.8, 126.0, 125.1, 51.5, 43.5, 34.4, 29.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOS}$ $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ 282.0953, trobada 282.0942.

Compost 17i: S-feniltiooxima de la 5-etilendioxi-1-fenil-2-hexanona



Oli incolor, barreja de diatereoisòmers *E/Z* 1:1; R_f 0.31 (Al_2O_3 , hexans–AcOEt, 98:2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 1.28 (s, 3H), 2.00–2.04 (m, 2H), 2.43–2.50 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.83–3.96 (m, 4H), 7.15–7.55 (m, 10H); isòmer *Z* 1.32 (s, 3H), 1.81–1.85 (m, 2H), 2.43–2.50 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.83–3.96 (m, 4H), 7.15–7.55 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer *E* 168.6, 139.2, 135.4, 126.8, 125.7, 124.6, 109.6, 64.6, 43.3, 34.9, 34.7, 23.9; isòmer *Z* 169.7, 139.1, 136.8, 126.7, 125.7, 125.0, 109.3, 64.7, 47.3, 33.2, 30.7, 23.7; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NaNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.1342, trobada 364.1339.

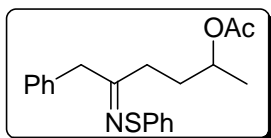
Compost 17j: S-feniltiooxima de la 5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-hexanona



Oli incolor, barreja de diatereoisòmers *E/Z* 1:1; R_f 0.62 (Al_2O_3 , hexans–AcOEt, 98:2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ –0.05 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.53–1.82 (m, 4H), 2.26–2.54 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.15–7.56 (m, 20H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.3, 139.3, 139.2, 136.9, 135.6, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 126.8, 126.7, 125.7, 125.7, 125.0, 124.7, 68.2, 68.0, 47.3, 43.4, 36.3, 35.5, 33.9, 32.3, 25.9, 23.8, 23.4, 18.1, 18.1, –4.4, –

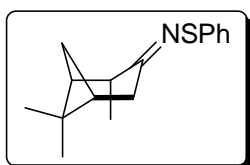
4.4, -4.8, -4.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{24}H_{35}NaNOSSi$ $[M+Na]^+$ 436.2101, trobada 436.2099.

Compost 17k: S-feniltiooxima de la 5-acetoxi-1-fenil-2-hexanona



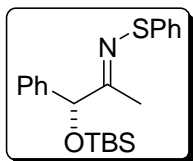
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 3:2; R_f 0.40 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ isòmer *E* 1.19 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.87–1.92 (m, 2H), 2.29–2.47 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.84–4.94 (m, 1H), 7.16–7.55 (m, 10H); isòmer *Z* 1.22 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.67–1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.29–2.47 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.84–4.94 (m, 1H), 7.16–7.55 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ isòmer *E* 170.6, 168.0, 139.0, 135.4, 129.0, 128.8, 128.8, 126.9, 125.8, 124.8, 70.4, 43.3, 35.6, 31.8, 21.3, 20.0; isòmer *Z* 170.6, 169.1, 138.8, 136.6, 129.2, 128.8, 128.6, 126.8, 125.9, 125.1, 70.3, 47.3, 31.7, 30.4, 21.3, 19.6; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{20}H_{23}NaNO_2S$ $[M+Na]^+$ 364.1342, trobada 364.1345.

Compost 17l: S-feniltiooxima de la (–)-(1S,2S,5R)-isopinocanfona



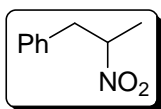
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 1:1; R_f 0.43 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 10.2$, 1H), 1.13 (d, $J = 10.5$, 1H), 1.26 (d, $J = 7.0$, 3H), 1.26–1.30 (m, 8H), 1.38 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.87 (td, $J = 5.8$, $J = 2.4$, 1H), 1.99 (td, $J = 6.0$, $J = 2.0$, 1H), 2.05–2.10 (m, 2H), 2.32–2.38 (m, 1H), 2.48–2.62 (m, 2H), 2.71–2.84 (m, 2H), 2.89–2.95 (m, 1H), 7.14–7.19 (m, 2H), 7.33–7.37 (m, 4H), 7.54–7.57 (m, 4H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6, 172.3, 139.6, 139.5, 128.7, 128.7, 125.7, 125.6, 124.9, 124.6, 47.4, 45.7, 45.4, 42.7, 39.2, 39.2, 39.0, 38.9, 38.8, 38.5, 33.7, 28.5, 27.1, 26.4, 21.9, 19.7, 19.1, 17.9; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{16}H_{22}NS$ $[M+H]^+$ 260.1467, trobada 260.1471.

Compost 17m: (E)-S-feniltiooxima de la (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona



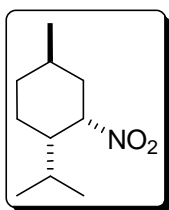
Oli incolor; R_f 0.44 (Al_2O_3 , hexans- CH_2Cl_2 , 90:10); $[\alpha]_D^{25} +277$ (c 1.00, CHCl_3); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 7.05–7.44 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 140.7, 138.9, 128.8, 128.2, 127.3, 126.0, 125.4, 125.4, 80.0, 25.8, 18.3, 16.8, -4.9, -5.1; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NOSiS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.1811, trobada 372.1817.

Compost 18c: 1-fenil-2-nitropropà



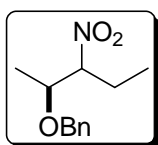
Oli incolor; R_f 0.43 (hexans- CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, $J = 6.7$, 3H), 3.01 (dd, $J = 14.0$, $J = 6.8$, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.0$, $J = 7.5$, 1H), 4.73–4.82 (m, 1H), 7.15–7.17 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 3H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 128.8, 128.7, 127.3, 84.3, 41.0, 18.7; **IR** (film) 1382, 1550.

Compost 18e: (1S,2S,4R)-1-isopropil-4-metil-2-nitrociclohexà



Oli groc; R_f 0.19 (hexans); $[\alpha]_D^{25} +25.5$ (c 1.00, CHCl_3) (+32.5 (c 1.50, hexà));¹⁰⁹ **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 6.4$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.12–1.19 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 14.8$, $J = 12.3$, $J = 4.6$, 1H), 1.51–1.63 (m, 1H), 1.76–1.90 (m, 5H), 2.24 (ddd, $J = 14.8$, $J = 6.0$, $J = 2.6$, 1H), 4.95 (td, $J = 4.6$, $J = 2.6$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 84.5, 46.6, 38.9, 34.2, 29.5, 25.9, 24.1, 21.8, 21.0, 20.9.

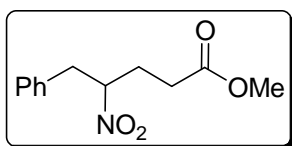
Compost 18f: (2S)-2-benziloxi-3-nitropentà



Oli incolor, barreja de diastereoisòmers 1:1; R_f 0.52 (hexans- CH_2Cl_2 , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$,

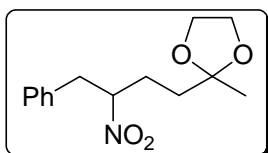
3H), 1.27 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.72–2.11 (m, 4H), 3.88 (p, $J = 6.3$, 1H), 3.98 (dq, $J = 8.7$, $J = 6.3$, 1H), 4.39–4.46 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 11.7$, 1H), 4.52 (d, $J = 11.5$, 1H), 4.58 (d, $J = 11.7$, 1H), 4.61 (d, $J = 11.5$, 1H), 7.25–7.39 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 136.6, 136.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 94.4, 93.3, 75.6, 74.9, 71.6, 71.3, 23.2, 22.9, 16.1, 15.8, 10.4, 10.1; **IR** (film) 1538, 1361; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}$ [$\text{M}-\text{HNO}$] $^+$ 193.1223, trobada 193.1218.

Compost 18h: 5-fenil-4-nitropentanoat de metil



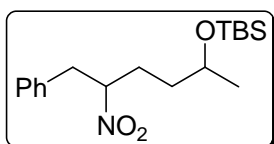
Oli incolor; R_f 0.23 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10–2.45 (m, 4H), 3.05 (dd, $J = 14.2$, $J = 5.9$, 1H), 3.26 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.5$, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.14–7.32 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 135.0, 128.7, 128.7, 127.4, 88.6, 51.7, 39.8, 29.8, 28.1; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 238.1074, trobada 238.1067.

Compost 18i: 5-etilendioxi-1-fenil-2-nitrohexà



Oli incolor; R_f 0.31 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 3H), 1.67–1.71 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 14.2$, $J = 5.7$, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.7$, 1H), 3.80–3.92 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 7.13–7.31 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 128.7, 128.6, 127.2, 108.9, 89.7, 64.5, 64.5, 39.9, 34.7, 27.8, 23.7; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{HNO}$] $^+$ 234.1250, trobada 234.1255.

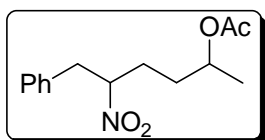
Compost 18j: 5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitrohexà



Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *syn/anti* 1:1; R_f 0.70 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s,

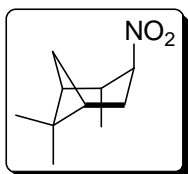
9H), 1.13 (d, $J = 6.1$, 6H), 1.41–1.50 (m, 4H), 1.83–2.19 (m, 4H), 3.05 (dd, $J = 14.1$, $J = 6.1$, 2H), 3.29 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.9$, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 7.17–7.33 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 135.8, 128.8, 128.8, 128.8, 127.3, 127.3, 127.3, 90.2, 89.8, 67.7, 67.1, 40.2, 40.0, 35.6, 35.0, 29.9, 29.2, 25.8, 23.8, 23.6, 18.0, -4.4, -4.4, -4.9, -4.9; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.2146, trobada 338.2143.

Compost 18k: 5-acetoxi-1-fenil-2-nitrohexà



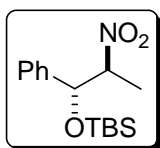
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *syn/anti* 1:1; R_f 0.65 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.3$, 6H), 1.48–1.68 (m, 4H), 1.74–1.91 (m, 2H), 1.96–2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.99–3.05 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 14.1$, $J = 8.4$, 2H), 4.63–4.77 (m, 2H), 4.81–4.97 (m, 2H), 7.13–7.33 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.5, 135.3, 135.3, 128.8, 128.8, 127.4, 127.4, 89.7, 89.2, 69.9, 69.2, 40.0, 39.9, 32.0, 31.8, 29.4, 29.0, 21.1, 21.1, 19.9, 19.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ 206.1176, trobada 206.1188.

Compost 18l: (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-3-nitrobiciclo[3.1.1]heptà



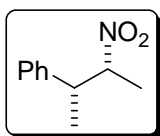
Oli incolor; R_f 0.38 (hexans–AcOEt, 90:10); $[\alpha]_D^{20} +30.2$ (c 1.00, CHCl_3) (+29.5 (c 1.00, CH_2Cl_2));¹¹⁰ **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.3$, 3H), 1.25 (d, $J = 7.6$, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.88–1.91 (m, 1H), 2.03–2.07 (m, 1H), 2.38–2.48 (m, 2H), 2.54–2.65 (m, 2H), 4.84 (dt, $J = 10.8$, $J = 6.1$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 86.2, 46.8, 42.4, 40.4, 38.2, 32.7, 32.6, 27.2, 23.1, 20.9; **IR** (film) 1550, 1368.

Compost 18m: (1*R*,2*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitropropà



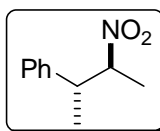
Oli incolor; R_f 0.34 (hexans—AcOEt, 80:20); $[\alpha]_D$ -39.6 (c 1.00, CHCl_3); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ -0.15 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.09 (s, 9H), 1.48 (d, $J = 6.8$, 3H), 4.57 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.36 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.8, 128.4, 128.2, 126.2, 88.3, 75.9, 25.6, 18.1, 11.3, -4.8 , -5.7 ; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{SiO}_2$ $[\text{M}-\text{HNO}]^+$ 264.1540, trobada 264.1537.

Compost *syn*-18n: (2*R*,3*R*)-2-fenil-3-nitrobutà



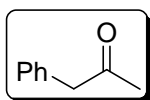
Oli incolor; R_f 0.50 (hexans); $[\alpha]_D$ $+8.3$ (c 1.00, EtOH) ($+8.5$ (c 1.00, EtOH) 98% ee);¹¹¹ **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.35 (d, $J = 6.9$, 3H), 3.25 (dq, $J = 10.0$, $J = 6.9$, 1H), 4.70 (dq, $J = 10.0$, $J = 6.6$, 1H), 7.18–7.43 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 128.8, 127.5, 127.4, 89.1, 44.8, 18.8, 18.0.

Compost *anti*-18n: (2*R*,3*S*)-2-fenil-3-nitrobutà



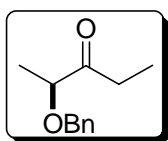
Oli incolor; R_f 0.29 (hexans); $[\alpha]_D$ $+90.9$ (c 1.00, EtOH) ($+91.5$ (c 1.00, EtOH) 97% ee);¹¹¹ **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$, 3H), 3.39 (dq, $J = 8.3$, $J = 7.2$, 1H), 4.73 (dq, $J = 8.3$, $J = 6.7$, 1H), 7.18–7.39 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 129.4, 128.1, 127.9, 89.4, 44.7, 17.1, 17.0.

Compost 19c: 1-fenil-2-propanona



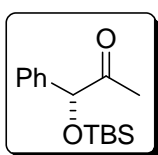
Oli incolor; R_f 0.40 (hexans—AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.18–7.36 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 134.2, 129.3, 128.7, 127.0, 51.0, 29.2; **IR** (film) 1718.

Compost 19f: (S)-2-benziloxi-3-pentanona



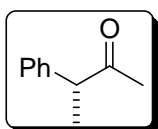
Oli incolor; R_f 0.36 (hexans–AcOEt, 80:20); $[\alpha]_D$ -32.0 (c 1.00, CHCl_3) (-32.0 (c 1.00, CHCl_3));¹¹² **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 7.3$, 3H), 1.33 (d, $J = 6.9$, 3H), 2.50–2.66 (m, 2H), 3.94 (q, $J = 6.9$, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$, 1H), 7.25–7.37 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 213.2, 137.5, 128.3, 127.7, 127.5, 80.4, 71.6, 30.4, 17.3, 7.2.

Compost 19m: (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona



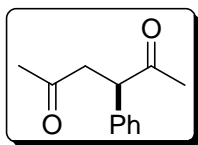
Sòlid blanc **pf** 35–37 °C (36–38 °C)¹¹³; R_f 0.12 (hexans– CH_2Cl_2 , 80:20); $[\alpha]_D$ +63.2 (c 1.00 CHCl_3) (+64 (c 1.00 CHCl_3));¹¹⁴ **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.42–7.44 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 138.6, 128.4, 127.9, 125.7, 81.2, 25.7, 23.8, 18.1, -4.9 , -5.1 ; **HPLC** (Chiralpak IC, hexans– i PrOH 97.5:2.5, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 4.26$ (R), 4.49 (S) min;

Compost 19n: (R)-3-fenil-2-butanona



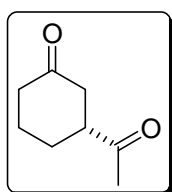
Oli incolor; R_f 0.34 (hexansEt₂O, 80:20); $[\alpha]_D$ -338.0 (c 1.00, benzè) (-333.0 (c 0.75, benzè))¹¹⁵. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (d, $J = 7.0$, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.74 (q, $J = 7.0$, 1H), 7.20–7.42 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.4, 140.0, 128.8, 127.6, 127.6, 53.6, 28.2, 17.2; **HPLC** (Chiralpak AD–H, hexans– i PrOH 95:5, flux 1 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 8.78$ min (l'altre enantiòmer apareixeria a $t_R = 8.40$ min);

Compost 19o: (R)-3-fenil-2,5-hexandiona



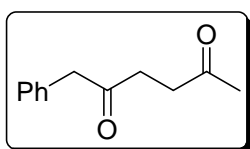
Oli incolor; R_f 0.46 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.57 (dd, $J = 18.0$, $J = 3.9$, 1H), 3.44 (dd, $J = 18.0$, $J = 10.2$, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.2$, $J = 3.9$, 1H), 7.19–7.37 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.1, 206.8, 137.8, 129.1, 128.1, 127.5, 53.9, 46.4, 29.9, 28.9; **HPLC** (Chiralpak OD-H, hexans- i PrOH 97:3, flux 0.7 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 17.75$ (S), 25.90 (R) min; **IR** (film) 1710.

Compost 19p: (R)-3-acetilciclohexanona



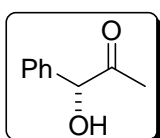
Oli incolor; R_f 0.23 (hexans-AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65–1.80 (m, 2H), 2.05–2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.25–2.55 (m, 4H), 2.83–2.92 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 209.6, 208.2, 50.6, 42.4, 40.9, 28.0, 27.1, 24.6 **HPLC** (Chiralpak IA, hexans- i PrOH 90:10, flux 1.0 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 9.51$ (R), 10.43 (S) min.

Compost 19v: 1-fenil-2,5-hexandiona



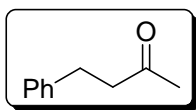
Oli incolor; R_f 0.37 (hexans-AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3H), 2.67–2.73 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 7.20–7.35 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.1, 206.8, 137.8, 129.1, 128.1, 127.5, 50.9, 37.4, 35.3, 29.9.

Compost 19ac: (R)-1-fenil-1-hidroxi-2-propanona



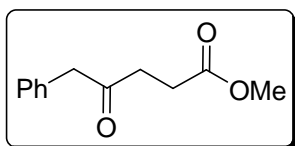
Oli incolor; R_f 0.39 (hexans-AcOEt, 70:30); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 4.2$, 1H), 5.09 (d, $J = 4.2$, 1H), 7.42–7.30 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.2, 138.1, 129.1, 128.8, 127.5, 80.2, 25.4.

Compost 19q: 4-fenil-2-butanona



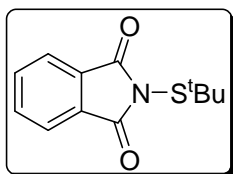
Oli incolor; R_f 0.54 (hexans—Et₂O, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.14 (s, 3H), 2.74–2.78 (m, 2H), 2.88–2.92 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 207.1, 142.3, 128.1, 127.5, 124.8, 45.2, 31.1, 29.3.

Compost 19h: 5-fenil-4-oxopentanoat de metil



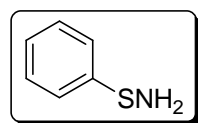
Oli incolor; R_f 0.46 (hexans—AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.56 (t, J = 6.6, 2H), 2.76 (t, J = 6.6, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.20–7.35 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 206.4, 173.1, 133.9, 129.4, 128.7, 127.0, 51.7, 50.0, 36.4, 27.7; **IR** (film) 1745, 1718.

Compost 20: *N*-(terc-butiltio)ftalimida



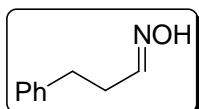
Sòlid groc; **pf** 129–130 °C (130–130 °C)¹¹⁶; R_f 0.14 (hexans—CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 7.80 (dd, J = 5.5, J = 3.1, 2H), 7.93 (dd, J = 5.5, J = 3.1, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 134.6, 132.0, 123.8, 49.1, 29.7.

Compost 21: Benzensulfenamida



Oli incolor; R_f 0.26 (Al₂O₃, hexans—AcOEt, 80:20); **MS** (Cl / NH₃) 126 (M + H)⁺, 110, 78.

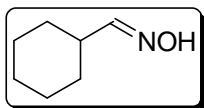
Compost 22a: oxima del 3-fenilpropanal



Sòlid blanc, barreja de diastereòmers, *E/Z*, 4:1 R_f 0.23 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*, 2.69–2.74 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8, 2H), 6.76 (t, J = 5.3, 1H), 7.19–7.32 (m, 5H);, isòmer *Z* 2.50–2.56 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.5, 2H), 7.34–7.19 (m, 5H), 7.47 (t, J = 5.9, 1H) **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 151.7,

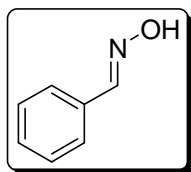
140.6, 128.5, 128.3, 126.2, 32.8, 31.2; isòmer Z 151.4, 140.5, 128.3, 128.0, 126.4, 31.9, 26.4.

Compost 22b: oxima del ciclohexancarbaldehid



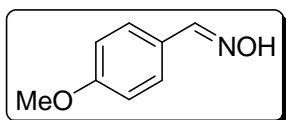
Sòlid blanc, barreja de diastereòmers E/Z, 3:1; R_f 0.36 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer E 1.07–1.32 (m, 5H), 1.70–1.78 (m, 5H) 2.19 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 6.1$, 1H), 9.21 (br, 1H); isòmer Z 1.07–1.32 (m, 5H), 1.62–1.70 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 7.3$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer E 155.8, 38.4, 30.1, 25.7, 25.3; isòmer Z 156.3, 33.7, 29.3, 25.8, 25.1.

Compost 22c: (E)-oxima del benzaldehid



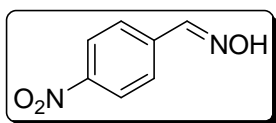
Oli incolor; R_f 0.20 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.41 (m, 3H), 7.58–7.60 (m, 2H), 8.17 (s, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 150.4, 132.0, 130.0, 128.8, 127.0.

Compost 22d: oxima del p-metoxibenzaldehid



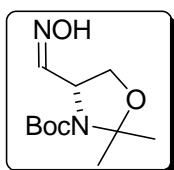
Sòlid blanc; barreja de diastereòmers, E/Z, 5:1; R_f 0.31 (hexans– Et_2O , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ isòmer E 3.84 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$, 2H), 8.09 (s, 1H); isòmer Z 3.86 (s, 3H), 6.94 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ isòmer E 161.1, 149.8, 128.5, 124.4, 114.2, 55.3; isòmer Z 160.7, 146.3, 132.8, 123.5, 113.9, 55.5.

Compost 22e: (E)-oxima del p-nitrobenzalhid



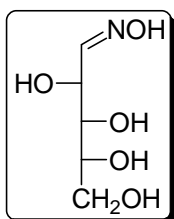
Sòlid groc pf 131–133 °C (130 °C);¹¹⁷ R_f 0.73 (hexans–Et₂O, 25:75); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.9, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 145.5, 138.2, 127.6, 124.0.

Compost 22f: oxima de l'aldehid de Garner



Oli incolor; barreja de diastereòmers *E/Z*, 3:1 R_f 0.28 (hexans–AcOEt, 70:30); $[\alpha]_D$ –27.9 (c 1.00, CHCl₃) (–3.8 (c 1.13, CHCl₃));¹¹⁸ **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 1.34–1.44 (m, 15H), 3.94–4.21 (m, 2H), 4.98 (br d, 1H), 6.68 (br d, 1H), 9.04 (br s, 1H), isòmer *Z* 1.48–1.58 (m, 15H), 3.94–4.21 (m, 2H), 4.45 (br d, 1H), 7.31 (br d, 1H), 9.16 (br s, 1H) **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E* 153.0, 149.6, 94.4, 80.4, 65.9, 52.9, 26.1, 23.6, isòmer *Z* 152.8, 149.1, 93.9, 81.0, 66.5, 59.2, 27.0, 24.6; **MS** (Cl / NH₃) 245 (M + H)⁺, 229, 189, 145.

Compost 22g: oxima de la D-arabinosa



Sòlid blanc, barreja de diastereòmers *E/Z* 70:30; **RMN de ¹H** (400 MHz, D₂O) δ isòmer *E* 3.58–3.81 (m, 5H), 4.47 (dd, J = 5.8, J = 3.1, 1H), 7.55, (dd, J = 6.1, J = 2.0, 1H), isòmer *Z* 3.58–3.81 (m, 5H), 5.07 (dd, J = 5.5, J = 2.1, 1H), 6.91 (dd, J = 5.7, J = 1.9, 1H) **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, D₂O) δ isòmer *E* 151.8, 74.7, 73.7, 72.4, 64.1; isòmer *Z* 153.9, 74.2, 74.1, 68.0, 64.6.

Acrònims i abreviatures

S'han utilitzat les abreviatures estàndard del *JOC* (que s'adjunten a continuació) així com algunes de pròpies.

The Journal of Organic Chemistry

Standard Abbreviations and Acronyms

α	observed optical rotation in degrees	CIF	crystallographic information file
$[\alpha]$	specific rotation [expressed without units; the units, (deg·mL)/(g·dm), are understood]	CIDNP	chemically induced dynamic nuclear polarization
Å	angstrom(s)	cm	centimeter(s)
Ac	acetyl	cm ⁻¹	wavenumber(s)
acac	acetylacetonate	cod	1,5-cyclooctadiene
ADP	adenosine 5'-diphosphate	compd	compound
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	concd	concentrated
AMI	Austin model 1	concn	concentration
AMP	adenosine 5'-monophosphate	COSY	correlation spectroscopy
Anal.	combustion elemental analysis	cot	1,3,5,7-cyclooctatetraene
anhyd	anhydrous	Cp	cyclopentadienyl
AO	atomic orbital	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
aq	aqueous	CV	cyclic voltammetry
Ar	aryl	Cy	cyclohexyl
atm	atmosphere(s)	δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
ATP	adenosine 5'-triphosphate	d	day(s); doublet (spectral); deci
ATPase	adenosinetriphosphatase	<i>d'</i>	density
av	average	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonyl	dansyl	5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonyl
9-BBN-H	9-borabicyclo[3.3.1]nonane	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
Bn, Bzl	benzyl	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
BOC, Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
bp	boiling point, base pair	DCE	1,2-dichloroethane
bpy	2,2'-bipyridyl	DCM	dichloromethane
br	broad (spectral)	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Bu, <i>n</i> -Bu	normal (primary) butyl	DEAD	diethyl azodicarboxylate
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyl	DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl	DFT	density functional theory
Bz	benzoyl (not benzyl)	DIBALH	diisobutylaluminum hydride
B3LYP	3-parameter hybrid Becke exchange/Lee-Yang-Parr correlation functional	DMA	dimethylacetamide
°C	degrees Celsius	DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
calcd	calculated	DMDO	dimethyldioxirane
cAMP	adenosine cyclic 3',5'-phosphate	DME	1,2-dimethoxyethane
CAN	ceric ammonium nitrate	DMF	dimethylformamide
CASSCF	complete active space self-consistent field	DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
CASPT2	complete active space with second-order perturbation theory	DMSO	dimethyl sulfoxide
cat	catalytic	DMT	4,4'-dimethoxytrityl (4,4'-dimethoxytriphenylmethyl)
CBZ, Cbz	benzyloxycarbonyl (preferred over the abbreviation Z)	DNA	deoxyribonucleic acid
CC	coupled cluster	DP5	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
CD	circular dichroism	dr	diastereomer ratio
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	DTT	dithiothreitol
CI	chemical ionization; configuration interaction	E1	unimolecular elimination
		E2	bimolecular elimination

ED ₅₀	dose effective in 50% of test subjects	m	multiplet (spectral); meter(s); milli
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	M	molar (moles per liter); mega
EI	electron impact	M'	parent molecular ion
EPR	electron paramagnetic resonance	MALDI	matrix-assisted laser desorption ionization
eq	equation	max	maximum
equiv	equivalent	MCD	magnetic circular dichroism
er	enantiomer ratio	MCR	multicomponent reaction
ESI	electrospray ionization	MCSCF	multi-configuration self-consistent field
Et	ethyl	MD	molecular dynamics
FAB	fast atom bombardment	Me	methyl
FD	field desorption	MEM	(2-methoxyethoxy)methyl
FID	flame ionization detector; free induction decay	Mes	2,4,6-trimethylphenyl (mesityl) [not methylsulfonyl (mesyl)]
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl	MHz	megahertz
FT	Fourier transform	min	minute(s); minimum
g	gram(s); prefix to NMR abbreviation denoting gradient-selected (e.g. gCOSY, gHMQC)	mM	millimolar (millimoles per liter)
GC	gas chromatography	MO	molecular orbital
GTP	guanosine 5'-triphosphate	mol	mole(s); molecular (as in mol wt)
h	hour(s)	MOM	methoxymethyl
HF	Hartree-Fock	mp	melting point
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation	MP	Møller-Plesset perturbation theory
HMPA	hexamethylphosphoric triamide (hexamethylphosphoramide)	MRCI	multi-reference configuration interaction
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation	mRNA	messenger ribonucleic acid
HOMO	highest occupied molecular orbital	Ms	methylsulfonyl (mesyl)
HPLC	high-performance liquid chromatography	MS	mass spectrometry
HRMS	high-resolution mass spectrometry	MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
HSQC	heteronuclear single quantum correlation	MW, mol wt	molecular weight
Hz	hertz	<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio (not <i>m/e</i>)
ICR	ion cyclotron resonance	N	normal (equivalents per liter)
INDO	intermediate neglect of differential overlap	NAD ⁺	nicotinamide adenine dinucleotide
IP	ionization potential	NADH	reduced NAD
IR	infrared	NBO	natural bond orbital
<i>J</i>	coupling constant (in NMR spectrometry)	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
k	kilo	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
K	kelvin(s) (absolute temperature)	NICS	nucleus-independent chemical shift
L	liter(s)	nm	nanometer(s)
LAH	lithium aluminum hydride	NMO	<i>N</i> -methymorpholine- <i>N</i> -oxide
LCAO	linear combination of atomic orbitals	NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
LD ₅₀	dose that is lethal in 50% of test subjects	NMR	nuclear magnetic resonance
LDA	lithium diisopropylamide; local density approximation	NOE	nuclear Overhauser effect
LFER	linear free energy relationship	NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane, lithium bis(trimethylsilyl)amide	NRT	natural resonance theory
lit.	literature value (abbreviation used with period)	Nu	nucleophile
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide	obsd	observed
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	OD	optical density
μ	micro	ORD	optical rotary dispersion
		PCC	pyridinium chlorochromate
		PDC	pyridinium dichromate
		PES	photoelectron spectroscopy
		Ph	phenyl
		piv	pivaloyl
		pm	picometer(s)
		PM3	parametric method 3
		PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
		PPA	poly(phosphoric acid)

ppm	part(s) per million	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-1,2-ethylenediamine
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate	TMS	trimethylsilyl, tetramethylsilane
Pr	propyl	TOF	time-of-flight
<i>i</i> -Pr	isopropyl	Tr	triphenylmethyl (trityl)
PT	perturbation theory	tRNA	transfer ribonucleic acid
PTC	phase-transfer catalysis	t_R	retention time (in chromatography)
py	pyridine	Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl (tosyl)
q	quartet (spectral)	TS	transition state
QSAR	quantitative structure-activity relationship	UHF	unrestricted Hartree-Fock
RCM	ring-closure metathesis	UV	ultraviolet
redox	reduction-oxidation	VCD	vibrational circular dichroism
rel	relative	vis	visible
R_f	retention factor (in chromatography)	vol	volume
RHF	restricted Hartree-Fock	v/v	volume per unit volume (volume-to-volume ratio)
ROESY	rotating frame Overhauser effect spectroscopy	wt	weight
ROMP	ring-opening metathesis polymerization	w/w	weight per unit weight (weight-to-weight ratio)
rRNA	ribosomal ribonucleic acid	ZINDO	Zerner parameterization of intermediate neglect of differential overlap
rt	room temperature		
s	singlet (spectral); second(s)		
SAR	structure-activity relationship		
SCF	self-consistent field		
SEM	scanning electron microscopy, 2-trimethylsilylethoxymethyl		
SET	single electron transfer		
S_N1	unimolecular nucleophilic substitution		
S_N2	bimolecular nucleophilic substitution		
S_N'	nucleophilic substitution with allylic rearrangement		
SOMO	single-occupied molecular orbital		
t	triplet (spectral)		
t	time; temperature in units of degrees Celsius (°C)		
T	absolute temperature in units of kelvins (K)		
TBAB	tetrabutylammonium bromide		
TBAC	tetrabutylammonium chloride		
TBAF	tetrabutylammonium fluoride		
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl		
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide		
TCA	trichloroacetic acid		
TEAB	tetraethylammonium bromide		
TCNE	tetracyanoethylene		
TDDFT	time-dependent density functional theory		
temp	temperature		
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)		
TFA	trifluoroacetic acid		
TFAA	trifluoroacetic anhydride		
THF	tetrahydrofuran		
THP	tetrahydropyran-2-yl		
TIPS	triisopropylsilyl		
TLC	thin-layer chromatography		
TMAI	tetramethylammonium iodide		

AL: Àcid de Lewis

ATR: Attenuated Total Reflexion

DIPA: Diisopropilamina

MS 4 Å: Tamís molecular de 4 Å

PhthNK: Ftalimida de potassi

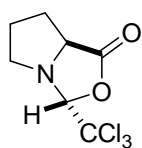
PhthNSPh: *N*-(Feniltio)ftalimida

PhthNSePh: *N*-(Fenilselena)ftalimida

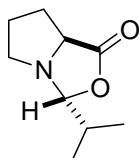
PySeSePy: Diselenur de bis-2-piridil

ProTet: (*S*)-5-(2-Pirrolidinil)-1H-tetrazol

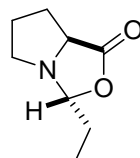
Índex de compostos



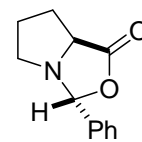
1a



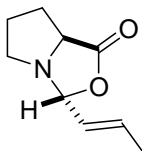
1b



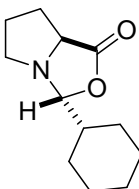
1c



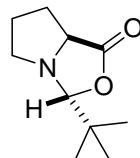
1d



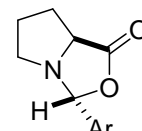
1e



1f

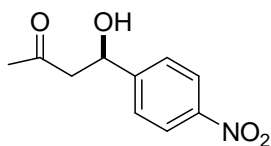


1g

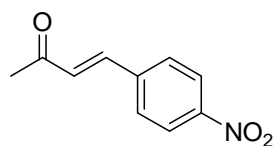


Ar = 4-NO₂Ph

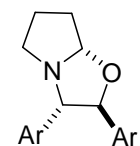
1h



2

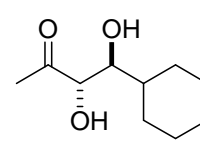


3

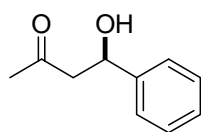


Ar = 4-NO₂Ph

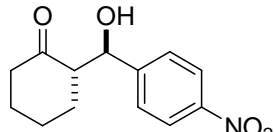
4



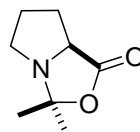
5



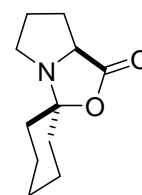
6



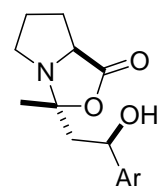
7



8a

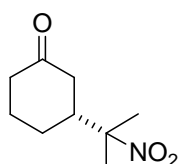


8b

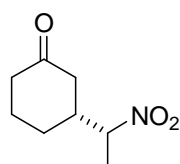


Ar = 4-NO₂Ph

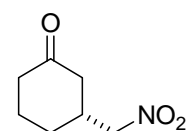
8c



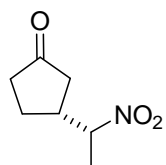
9



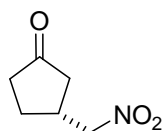
10



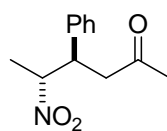
11



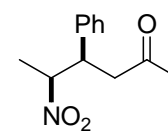
12



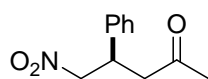
13



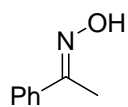
anti-14



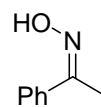
syn-14



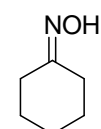
15



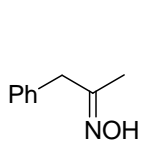
(E)-16a



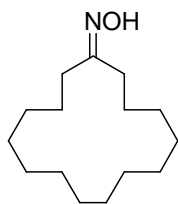
(Z)-16a



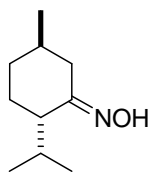
16b



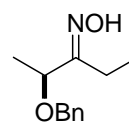
16c



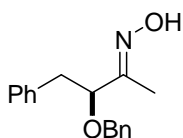
16d



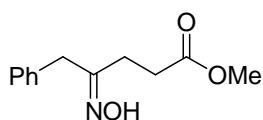
16e



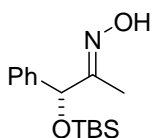
16f



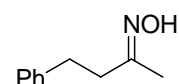
16g



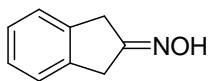
16h



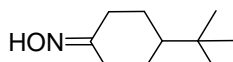
16m



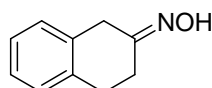
16q



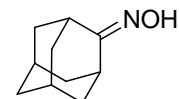
16r



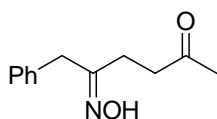
16s



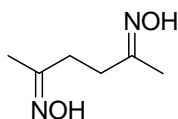
16t



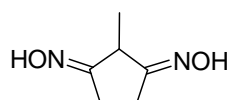
16u



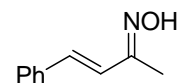
16v



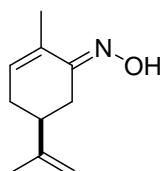
16w



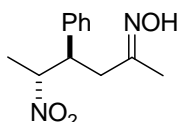
16x



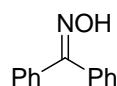
16y



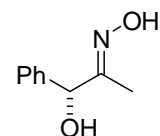
16z



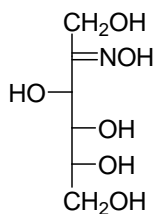
anti-16aa



16ab



16ac



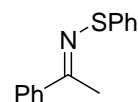
16ad



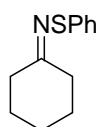
16ae



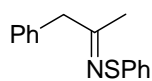
¹⁵N-16ae



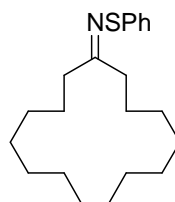
17a



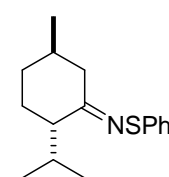
17b



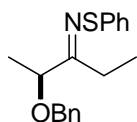
17c



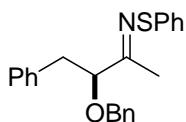
17d



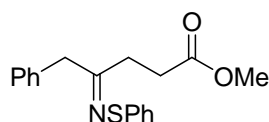
17e



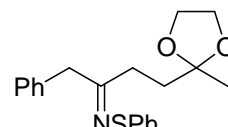
17f



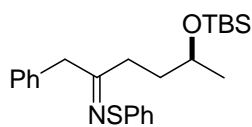
17g



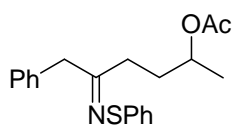
17h



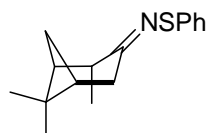
17i



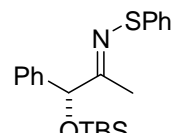
17j



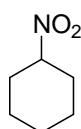
17k



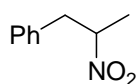
17l



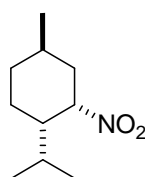
17m



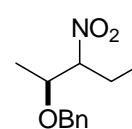
18b



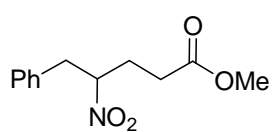
18c



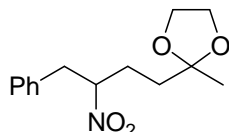
18e



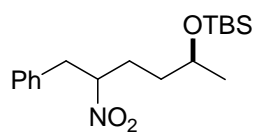
18f



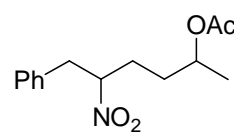
18h



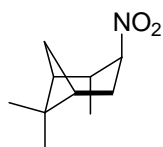
18i



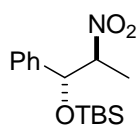
18j



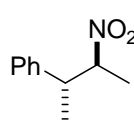
18k



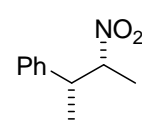
18l



18m



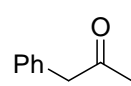
anti-18n



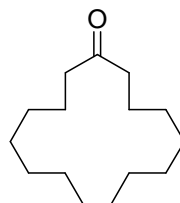
syn-18n



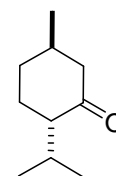
19a



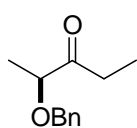
19c



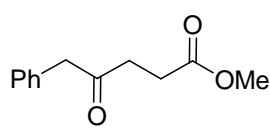
19d



19e



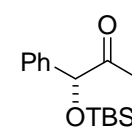
19f



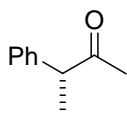
19h



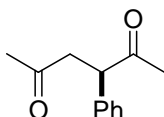
19i



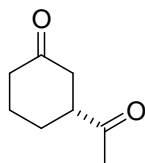
19m



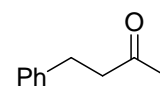
19n



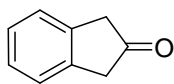
19o



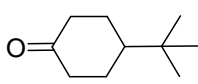
19p



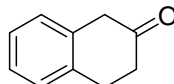
19q



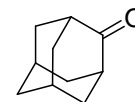
19r



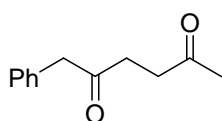
19s



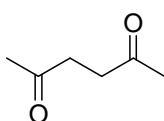
19t



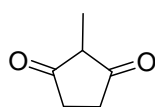
19u



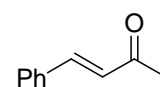
19v



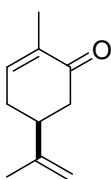
19w



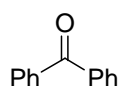
19x



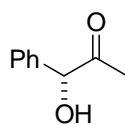
19y



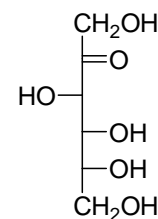
19z



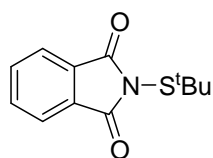
19ab



19ac



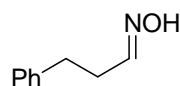
19ad



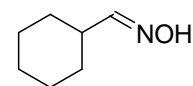
20



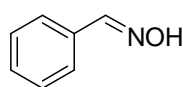
21



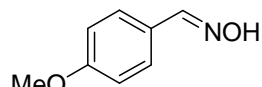
22a



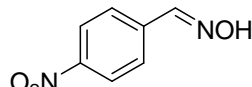
22b



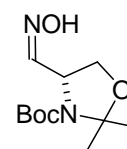
22c



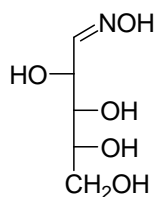
22d



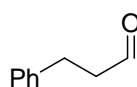
22e



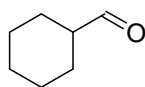
22f



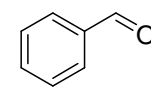
22g



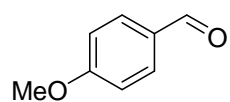
23a



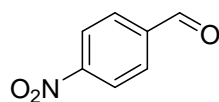
23b



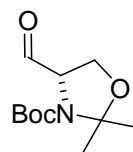
23c



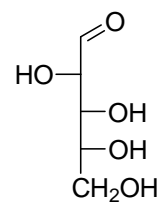
23d



23e



23f



23g

Bibliografia

- ¹ Cerca a SciFinder entrant els termes “organocatalysis” i “gold catalyzed reactions”.
- ² Huhee, J. E. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 2086.
- ³ Ripin, D. H.; Evans, D. A.; Harvard University. http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans_pKa_table.pdf.
- ⁴ Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, New York: Wiley-VCH, **2001**.
- ⁵ Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2008**, 3352.
- ⁶ a) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687. b) Dalko, P. I. *Enantioselective Orgaocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007. c) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42.
- ⁷ a) Fubini, B.; Arean, L. O. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 373. b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187.
- ⁸ Per exemple, en els darrers anys s'intenta evitar la utilització de l'acoblament de Stille, pel fet que traces d'estannans (en general de subproductes amb enllaços C–Sn) poden transmetre citotoxicitat a la molècula final.
- ⁹ Kirby, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 706.
- ¹⁰ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ¹¹ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3239. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- ¹² a) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, T. J.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. b) Bradshaw, B.; Etxebarria–Jardí, G.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5966.
- ¹³ Kakushima, M.; Allain, L.; Dickinson, D.; White, P. S.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3354.
- ¹⁴ Swaminathan, S.; Hogg, J. A. *Tetrahedron*, **1958**, *2*, 88.
- ¹⁵ Spencer, T. A.; Neel, H. S.; Flechtner, T. W.; Zayle, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3889.
- ¹⁶ a) Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C-H.; Wilson, I. A. *Science* **2001**, *294*, 369. b) Speck, J. C.; Forist, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4659. c) Pollack, R. M.; Ritterstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5064. d) Hine, J.; Sachs, W. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1937.

- ¹⁷ a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871. b) Nakagawa, M.; Nakao, H.; Watanabe, K-I. *Chem. Lett.* **1985**, 391. c) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- ¹⁸ a) Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *Chem. Commun.* **2002**, *24*, 3024. b) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
- ¹⁹ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- ²⁰ Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441.
- ²¹ Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- ²² a) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, G.; Bernardinelli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147. b) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558. c) Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624. d) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984.
- ²³ a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336. b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.
- ²⁴ Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797.
- ²⁵ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ²⁶ a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- ²⁷ Vegeu un excel·lent review sobre aquest mode d'activació: Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta*, **2006**, *39*, 3 i les referències incloses.
- ²⁸ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582.
- ²⁹ Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11770.
- ³⁰ a) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1831. b) Cobb, Å J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, *3*, 558. c) Torii, H.; Nakadaj, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983.
- ³¹ Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
- ³² Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.

- ³³ List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *PNAS* **2004**, *101*, 5839.
- ³⁴ a) Mathew, S. P.; Iwamura, H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3317.
b) Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klussmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312.
- ³⁵ Màster Experimental de Carles Rodríguez, Universitat de Barcelona, 2003.
- ³⁶ Per exemple, la preparació del derivat tetrazòlic requereix 7 etapes sintètiques: Cobb, A. J.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
- ³⁷ Màster Experimental de Carles Isart, Universitat de Barcelona, 2005.
- ³⁸ a) Eschenmoser, A. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 377. b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390.
- ³⁹ Hoye, T. R.; Eklov, B. M.; Ryba, T. D.; Voloshin, M.; Yao, L. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 953.
- ⁴⁰ a) Allemann, C.; Um, J. M.; Houk, K. N. *J. Mol. Catal. A.* **2010**, *324*, 31. b) Calderon, F.; Doyaguez, E. G.; Cheong, P.; Fernandez-Mayorales, À; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249. d) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- ⁴¹ a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519. b) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055.
- ⁴² a) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260. c) Luo, S.; Li, J.; Xu, H.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3675. d) Xu, X. Y.; Wang, Y. Z.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247. e) Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Li, J.; Cheng, J. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 653.
- ⁴³ a) Hanessian, S.; Shao, Z.; Warriar, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4787. b) Hanessian, S.; Govindan, S.; Warriar, J. S. *Chirality* **2005**, *17*, 540.
- ⁴⁴ a) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; García-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039. b) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975.
- ⁴⁵ a) Bartra, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587. b) Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7497. c) Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7499.
- ⁴⁶ Martín, M.; Martínez, G.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5559.

- ⁴⁷ Esteban, J.; Costa, A. M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5563.
- ⁴⁸ Zincke, T.; Farr, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 391, 57.
- ⁴⁹ Davis, F. A.; Slegeir, W. A. R.; Evans, S.; Schwartz, A.; Goff, D. L.; Palmer, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2809.
- ⁵⁰ Brown, C.; Grayson, B. T.; Hudson, R. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, *2*, 427.
- ⁵¹ Almong, J.; Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Norris, R. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 853.
- ⁵² Marimoto, T.; Nezu, Y.; Achiwa, K.; Sekiya, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1584.
- ⁵³ a) Kito, N.; Ohno, A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3373. b) Miura, Y.; Kunishi, T.; Isogai, M.; Kinoshita, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1627.
- ⁵⁴ Reck, R.; Jochims, J. C. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1494.
- ⁵⁵ a) Kobayashi, T.; Iino, K.; Hiraoka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5505. b) Isola, M.; Ciuffarin, E.; Sagromora, L.; Niccolai, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2727.
- ⁵⁶ Torii, S.; Tanaka, H.; Hamano, S.; Tada, N.; Nokami, J.; Sasaoka, M. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1823.
- ⁵⁷ a) Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Pennanen, S. I. *J. Chem. Soc., Chem Comm.* **1974**, 1007. b) Pike, S.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4989.
- ⁵⁸ a) Davis, F. A.; Mancinelli, P. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1797. b) Davis, F. A.; Mancinelli, P. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2597.
- ⁵⁹ Nakagawa, I.; Hata, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *17*, 1409.
- ⁶⁰ a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Simon, E. S.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1986**, 2243; b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3707.
- ⁶¹ a) Lukin, K. A.; Narayanan, B. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 215; b) Lukin, K. A. (Abbott Laboratories), WO02050093(A3), **2002**.
- ⁶² Tesi Doctoral de Jordi Burés, Universitat de Barcelona, 2009.
- ⁶³ a) McClelland, R. A.; Seaman, E. N.; Duff, J. M.; Branston, R. E. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 121; b) Bussolo, V. D.; Caselli, M.; Romano, M. R.; Pineschi, M.; Crotti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8702.

- ⁶⁴ a) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268. b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518. c) Pfefferkom, J. A.; Choi, C., *tert*-Butylsulfonamide, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **2001**.
- ⁶⁵ a) Davis, F. A.; Skibo, E. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 807. b) Craine, L.; Raban, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 689.
- ⁶⁶ Branchaud, B. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3531.
- ⁶⁷ Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757.
- ⁶⁸ a) Baes, C. F.; Mesmer, R. E. *The Hydrolysis of Cations*; Wiley: New York, 1976. b) Uscher, A.; McPhail, D. C.; Brugger, J. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2009**, *73*, 3359.
- ⁶⁹ Jiang, L.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355.
- ⁷⁰ Kalia, J.; Raines, R. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523 i les referències incloses.
- ⁷¹ Barry, R. H.; Hartune, W. M. *J. Org. Chem.* **1957**, *12*, 460.
- ⁷² Hartune, W. M.; Crossley, F. *Org. Synth.*, Coll. Vol. II; Wiley: New York, **1943**, 263.
- ⁷³ Hasi, H. B.; Susie, A. G.; Heider, R. L. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 8.
- ⁷⁴ Excel·lent review sobre els diversos mètodes d'hidròlisi: Corsaro, A.; Chiacchio, U.; Pistarà, V. *Synthesis* **2001**, *13*, 1903.
- ⁷⁵ Corsaro, A.; Chiacchio, M. A.; Pistarà, V. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 482.
- ⁷⁶ a) Giljohann, D. A.; Seferos, D. S.; Daniel, W. L.; Massich, M. D.; Patel, P. C.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3280. b) Sardar, R.; Funston, A. M.; Mulvaney, P.; Murray, R. W. *Langmuir* **2009**, *25*, 13840. c) Corma, A.; García, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096.
- ⁷⁷ Brown, K. R.; Lyon, L. A.; Fox, A. P.; Reiss, B. D.; Natan, M. J. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 214 i les referències que conté.
- ⁷⁸ a) Nakajima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236. b) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244. c) Cuenca, A. B.; Mancha, G.; Asensio, G.; Medio-Simón, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1518. d) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232. e) Yamamoto, Y.; Gridnev, H. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.
- ⁷⁹ Ferrero, M.; Galobardes, M.; Martín, R.; Montes, T.; Romea, P.; Rovira, R.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synthesis* **2000**, 608.
- ⁸⁰ Bhattacharjya, A.; Mukhopadhyay, R.; Pakrashi, S. C. *Synthesis* **1985**, 886.

- ⁸¹ Easton, C. J.; Xia, L.; Pitt, M. J.; Ferrante, A.; Poulos, A.; Rathjen, D. A. *Synthesis* **2001**, 451.
- ⁸² McMurry, J. E.; Melton, J. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 648.
- ⁸³ Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Garcia-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039.
- ⁸⁴ Brough, P.; Pecaut, J.; Rassat, A.; Rey, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5134.
- ⁸⁵ Iffland, D. C.; Criner, G. X.; Koral, M.; Lotspeich, F. J.; Papanastassiou, Z. B.; White, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4044.
- ⁸⁶ Smith, J. H.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 728.
- ⁸⁷ Brand, J.; Huhn, T.; Groth, U.; Jochims, J. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 499.
- ⁸⁸ Blau, R. J.; Espenson, J. H. *Inorg. Chem.* **1986**, 876.
- ⁸⁹ Woulfe, S. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3133.
- ⁹⁰ a) Drew, M. G. B.; Ennis, S. C.; Gridley, J. J.; Osborn, H. M. I.; Spackman, D. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7919. b) Jiang, L.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355.
- ⁹¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1986**.
- ⁹² Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Sisti, M.; Bombieri, G.; Benetollo, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 837.
- ⁹³ China Raju, B.; Suman, P. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11840.
- ⁹⁴ Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519.
- ⁹⁵ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028.
- ⁹⁶ Hanessian, S.; Shao, Z.; Betschart, C.; Rondeau, J.; Neumann, U.; Tintelnot, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1924.
- ⁹⁷ Huang, H.; Jacobsen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170.
- ⁹⁸ Mackor, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3241.
- ⁹⁹ Guillot-Edelheit, G.; Laloi-Diard, M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 523.
- ¹⁰⁰ Ruzicka, L.; Kobelt, M.; Häfliger, O.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 544.
- ¹⁰¹ Maskill, H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1462.

- ¹⁰² Kotera, K.; Miyazaki, S.; Takahashi, H.; Okada, T.; Kitahonoki, K. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3681.
- ¹⁰³ Trofimov, B. A.; Zaitsev, A. B.; Schmidt, E. Y.; Vasil'tsov, A. M.; Mikhaleva, A. I.; Ushakov, T. A.; Vaschenko, A. V.; Zorina, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3789.
- ¹⁰⁴ Ricart, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 615.
- ¹⁰⁵ Chickos, J. S.; Garin, D. L.; Hitt, M.; Schilling, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2255.
- ¹⁰⁶ Carey, F. A.; Hayes, L. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3107.
- ¹⁰⁷ Bartnik, R.; Diab, Y.; Laurent, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1279.
- ¹⁰⁸ Brederbeck, H.; Wagner, A.; Hummel, D.; Kreiselmeier, H. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1532.
- ¹⁰⁹ Carmeli, M.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4585.
- ¹¹⁰ Murray, R. W.; Singh, M.; Rath, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1611.
- ¹¹¹ Yasushi, K.; Inaba, Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 309.
- ¹¹² Ferrero, M.; Galobardes, M.; Martín, R.; Montes, T.; Romea, P.; Rovira, R.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synthesis* **2000**, 608.
- ¹¹³ Brussee, J.; van Benthem, R. A. T. M.; Kruse, C. G.; van der Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 163.
- ¹¹⁴ de Vries, E. F. J.; Steenwinkel, P.; Brussee, J.; Kruse, C. G.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4315.
- ¹¹⁵ Sakai, T.; Matsumoto, S.; Hidaka, S.; Imajo, N.; Tsuboi, S.; Utaka, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3473.
- ¹¹⁶ Behforouz, M.; Kerwood, J. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 51.
- ¹¹⁷ Edjlali, L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, *55*, 1322.
- ¹¹⁸ Chung, Y. J.; Ryu, E. J.; Keum, G.; Byeang, H. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 209.