

Tesi Doctoral

Aplicació i estudis mecanístics
de les reaccions de trimetilfosfina i diversos activadors
amb nitrocompostos alifàtics, oximes i azides

Jordi Burés Amat



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Dept. de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Memòria presentada per

Jordi Burés Amat

per optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per

Dr. Jaume Vilarrasa

Programa de Doctorat en Química Orgànica

Bienni 2003-2005

Dept. de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Barcelona, Juny de 2009

Els meus agraïments

*al MEC, per la beca FPU i la beca d'estada breu a l'estranger de les quals he gaudit,
a la **Universitat de Barcelona**, pels contractes de professor associat i ajudant concedits,
a la **Donna Blackmond**, per acollir-me en el seu grup d'investigació durant tres mesos,
al **Jaume Vilarrasa**, per mostrar-me fins a quin punt es pot arribar a estimar la química,
a la **resta de professors** del grup i del departament que han contribuït a la meva formació,
als **companys** dels laboratoris de Barcelona i London, pels milers d'hores compartides,
i a la **Júlia** per estimar-me.*

“There's an interesting dichotomy in chemistry between people who make new things and people who explain what they did. It's the makers versus the measurers complex, as Sir Geoffrey Wilkinson used to say. But the real point is that good chemistry needs all of us to work well.”

Donna G. Blackmond

Riding the reaction (Chembytes e-zine 2002)

ÍNDEX GENERAL

PART TEÒRICA	3
Introducció general	5
Bloc 1. Transformacions del grup nitro	9
1.1. Introducció	13
1.2. Transformació a cetona	17
1.3. Transformació a <i>N</i> -sulfenilimina	45
1.4. Conversió d' <i>N</i> -sulfenilimina en carbonil	55
1.5. Preparació dels materials de partida	61
Bloc 2. Versió catalítica de la reacció directa d'àcids carboxílics, azides i fosfines	75
2.1. Introducció	79
2.2. Avaluació i tria de l'activador i el dissolvent	84
2.3. Aplicació de la reacció	88
2.4. Estudi del mecanisme de reacció	93
2.5. Preparació dels materials de partida	103
Resum i conclusions	109
PART EXPERIMENTAL	113
Bloc 1. Transformacions del grup nitro	117
1.2. Transformació a cetona	121
1.3. Transformació a <i>N</i> -sulfenilimina	132
1.4. Conversió d' <i>N</i> -sulfenilimina en carbonil	134
1.5. Preparació dels materials de partida	135
Bloc 2. Versió catalítica de la reacció directa d'àcids carboxílics, azides i fosfines	153
2.2. Avaluació i tria de l'activador i el dissolvent	157
2.3. Aplicació de la reacció	158
2.4. Estudi del mecanisme de reacció	158
2.5. Preparació dels materials de partida	161
Descripció de compostos	169
ACRÒNIMS I ABREVIATURES	201
ÍNDEX DE COMPOSTOS	205
BIBLIOGRAFIA	211

PART TEÒRICA

INTRODUCCIÓ GENERAL

L'any 1990 Elias James Corey va rebre el premi Nobel de química pel desenvolupament de la teoria i metodologia de la síntesi orgànica.¹ De fet, va ser cap al 1957 quan Corey va començar a donar forma a les seves idees sobre la síntesi orgànica en una estratègia coneguda amb el nom d'anàlisi retrosintètica. Aquesta intenta planejar de manera lògica la síntesi de molècules complexes per trencaments teòrics de la molècula objectiu en fragments o sintons, que alhora poden ser desconnectats en altres parts i aquestes successivament dividides fins a arribar a materials de partida simples o comercials. Una de les estratègies més útils per a l'anàlisi retrosintètica es basa en la presència de grups funcionals que poden suggerir directament la desconnexió simple o requerir una interconversió de grup funcional prèvia o posterior.

Això posa de manifest la importància de desenvolupar noves metodologies sintètiques que ens permetin disposar d'un ampli ventall de possibilitats per tal de dur a terme una mateixa desconnexió o transformació de grup funcional.

La present Tesi està dividida en dos blocs. En el primer d'ells s'estudia la versatilitat del grup nitro a l'hora de transformar-se en diferents grups funcionals com oximes, cetones i *N*-sulfenilimines. En el segon bloc s'aborda l'estudi de l'acoblament d'àcids carboxílics i azides tot donant amides.

L'element comú als dos blocs és la utilització de trimetilfosfina com a agent reductor. En el primer cas la trimetilfosfina és l'encarregada de desoxigenar el grup nitro obrint la possibilitat d'accedir a un conjunt de derivats. En el segon bloc la fosfina té un doble paper: actuar com a agent reductor del grup azida en formar-se el fosfazè i desoxigenar l'àcid carboxílic en la transformació a un intermedi de reacció més actiu com un selenoester o un tioester.

És conegut que les fosfines són excel·lents agents reductors. Això és degut a la facilitat que tenen de cedir el seu parell d'electrons actuant com a nucleòfils i a la seva tendència a formar dobles enllaços gràcies als seus orbitals 3d buits. Tenen una excepcional afinitat per l'oxigen. L'enllaç P=O, amb una energia de 575 kJ·mol⁻¹, és un dels dobles enllaços més forts en química orgànica. La formació d'aquest enllaç P=O és la força motriu de la reacció de Wittig i la causa de la seva irreversibilitat.

El poder reductor de les fosfines és tan conegut que ha ultrapassat el camp purament sintètic. Algunes fosfines terciàries solubles en aigua són components de productes cosmètics, en particular d'alguns xampús emprats en perruqueria per fer permanents.² La fosfina trenca reductivament els enllaços disulfur entre molècules de queratina, que són els responsables de la forma i rigidesa del cabell. Un cop el cabell és modelat convenientment, un oxidant com ara l'aigua oxigenada, torna a oxidar els tiols per a formar els disulfurs i recuperar la rigidesa del cabell però ara amb la forma desitjada.

En química orgànica s'han utilitzat un munt de fosfines com a lligands i com a reactius. La variació en els substituents de la fosfina fa possible modular les seves propietats electròniques i estèriques. Un dels estudis de referència sobre les propietats electròniques i estèriques de les fosfines va ser realitzat el 1970 per Tolman.³ En aquest treball es van estudiar les propietats electròniques de les diferents fosfines mesurant a l'IR la banda corresponent al lligand carbonil del complex metàl·lic $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$. També es va estudiar una propietat encara més important en la química de les fosfines: l'espai ocupat pels grups R. Aquest factor influeix en la velocitat a la qual la fosfina es dissocia d'un metall, i es relaciona amb la quantitat d'espai ocupat per la fosfina i l'impediment resultant al voltant del metall. Per descriure l'efecte estèric de fosfines i altres lligands, Tolman va definir l'angle cònic com l'angle θ del vèrtex d'un conus cilíndric centrat a 2.28 Å del centre de l'àtom de fòsfor i que envolta els radis de van der Waals dels àtoms més externs dels lligands, com es mostra a la Figura 1. Per a fosfines amb diferents substituents l'angle cònic es va definir com el promig de l'angle de cadascun dels substituents emprant la següent fórmula: $\theta = \left(\frac{2}{3}\right) \sum_{i=1}^3 \frac{\theta_i}{2}$

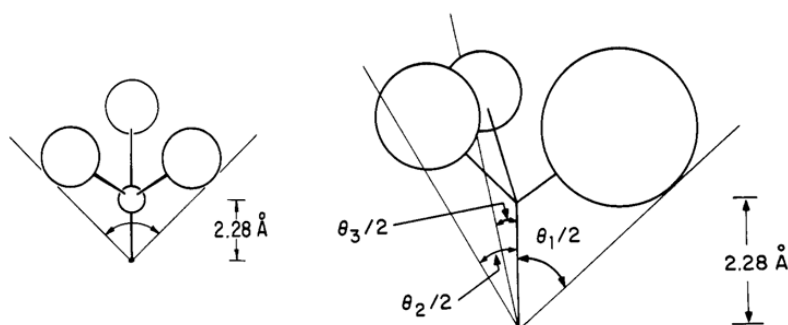


Figura 1. Definició d'angle cònic (θ) per PR_3 i $\text{PR}^1\text{R}^2\text{R}^3$.

Si s'utilitzen aquest dos factors, l'efecte electrònic i l'estèric de les fosfines, es pot dibuixar un diagrama que ens permet visualitzar la diversitat de fosfines existents (Figura 2). Aquest diagrama ha estat de vital importància en el disseny de complexos metàl·lics que contenen fosfines com a lligand.

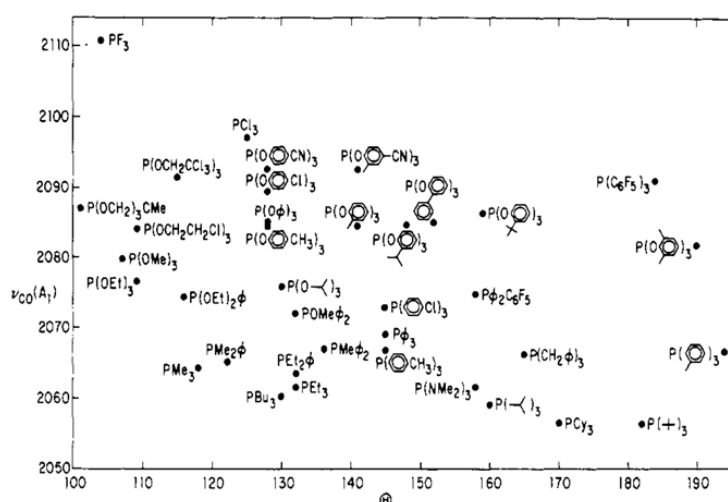


Figura 2. Diagrama de Tolman

En el cas d'utilitzar la fosfina com a reactiu i no com a lligand d'un complex metàl·lic, el factor més important i diferenciador de la reactivitat és l'angle cònic. Un angle cònic més petit significa un menor impediment estèric i una major reactivitat. En la Figura 2 podem veure que la trialquilfosfina amb l'angle cònic més petit és la trimetilfosfina i per tant aquesta va ser la nostra elecció.

Fins a la dècada dels 80 no s'havia utilitzat la trimetilfosfina de manera rutinària per la dificultat de síntesi i manipulació, ja que la trimetilfosfina pura és pirofòrica i té un punt d'ebullició bastant baix (37.8 °C).⁴ Per això, no va ser fins que es va dissoldre en alguns solvents com benzè, toluè o THF que va ser utilitzada àmpliament en síntesi orgànica. Actualment la trimetilfosfina és comercial en estat pur i en solucions 1.0 M en toluè i THF. La trimetilfosfina pot ésser preparada a partir de P(OC₆H₅)₃ i bromur de metilmagnesi en dibutil èter, del qual la trimetilfosfina pot ésser destil·lada gràcies a la seva volatilitat (Figura 3).⁵

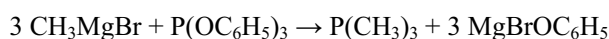


Figura 3. Síntesi de trimetilfosfina.

La trimetilfosfina és molt més reactiva que els anàlegs de butil i fenil degut al menor impediment estèric. A més, s'elimina molt fàcilment en el *work-up* de la reacció ja que l'excés de fosfina pot ser evaporada i el seu òxid és totalment soluble en aigua, a diferència del que passa amb els seus anàlegs de butil i fenil, que tot sovint dificulten la purificació dels productes de la reacció. Un altre avantatge és que els seus espectres d'RMN són molt fàcilment interpretables pel fet que només hi ha un tipus de protó i el seu senyal és molt intens i característic, cosa que facilita enormement el seguiment i l'estudi de les reaccions i els seus intermedis per RMN.

Les fosfines són reactius desoxigenants. En la majoria de casos la reacció entre la fosfina i l'espècie que volem desoxigenar no és espontània tot i ser un procés favorable termodinàmicament. Per tant, s'ha d'utilitzar algun tipus d'activador que redueixi l'energia d'activació de la reacció i possibiliti el procés. La majoria d'aquest activadors el que fan és preoxidar el fòsfor de P(III) a P(V) i l'espècie intermèdia generada és la que reacciona per desoxigenar el substrat desitjat (Figura 4).

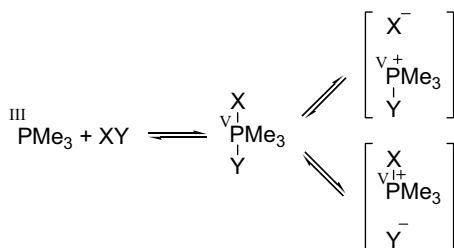


Figura 4. Addició oxidativa de XY sobre PMe_3

La reacció d'aquests activadors amb la fosfina és una oxidació formal però es desconeix si el mecanisme d'aquesta addició oxidativa és de tipus concertat, substitutiu ($\text{S}_{\text{N}}2$), radicalari o iònic. Recentment, Bach i col.⁶ han estudiat el mecanisme de la ruptura d'enllaços S-S amb compostos de fòsfor nucleòfils com la trimetilfosfina. La conclusió del treball és que l'atac $\text{S}_{\text{N}}2$ en fase gas d'una fosfina terciària sobre un enllaç disulfur qualsevol probablement té lloc a través d'un intermedi del tipus catió fosfoni, amb formació d'un complex de caràcter iònic amb l'anió tiolat desplaçat. En solvents pròtics, en què es disposa de suficients enllaços d'hidrogen per estabilitzar l'anió tiolat que és desplaçat, es preveu un estat de transició típic de reacció $\text{S}_{\text{N}}2$.

En aquesta Tesi es demostra que la tria de l'activador és clau. No només permet modular la reactivitat del complex de fòsfor format, sinó que també pot actuar com a reactiu de la reacció.

BLOC 1.

TRANSFORMACIONS DEL GRUP NITRO

ÍNDIX BLOC 1. TRANSFORMACIONS DEL GRUP NITRO

1.1. Introducció	13
1.2. Transformació a cetona	17
1.2.1. Introducció	17
1.2.2. Antecedents	19
1.2.3. Tria de l'activador	21
1.2.4. Estudi del mecanisme de reacció per RMN	25
1.2.5. Millors de l'activador	30
1.2.6. Aplicació de la reacció	36
1.3. Transformació a <i>N</i>-sulfenilimina	45
1.3.1. Introducció	45
1.3.2. Antecedents	47
1.3.3. Optimització del mètode de síntesi d' <i>N</i> -sulfenilimines	49
1.3.4. Aplicació de la metòdica desenvolupada	51
1.4. Conversió d'<i>N</i>-sulfenilimina en carbonil	55
1.4.1. Introducció	55
1.4.2. Tria del mètode	56
1.4.3. Aplicació de la reacció a la conversió del grup nitro en carbonil	58
1.5. Preparació dels materials de partida	61
1.5.1. Preparació de nitrocompostos	61
1.5.2. Preparació d'oximes	67
1.5.3. Preparació d'activadors	71
1.5.4. Altres	73

1.1. INTRODUCCIÓ

La importància dels grups nitro en síntesi orgànica convencional és indiscutible.⁷ Els nitroalcans alifàtics s'utilitzen com a intermedis valuosos, tot i que no són gaire presents en productes naturals ni en fàrmacs. Aquest tipus de compostos han esdevingut potents eines sintètiques atesa la facilitat amb què poden formar un enllaç carboni-carboni i la versatilitat que ofereixen en la seva posterior derivatització. Per exemple, el grup nitro pot ésser convertit en amina, carbonil, oxima o nitril i també es pot eliminar conduint a alcans o alquens (Figura 5).

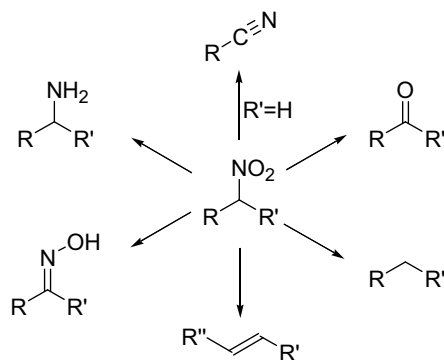


Figura 5. Transformacions del grup nitro.

En el nostre grup de treball sempre ens han interessat aquestes transformacions. En particular, s'han optimitzat excel·lents mètodes per a la conversió de nitroderivats secundaris o primaris en oximes i de grups nitro primaris en nitrils i en aldehids.⁸ També s'han descrit mètodes per a la transformació d'oximes en carbonils⁹ o en *N*-sulfenilimines.¹⁰

Per a la reducció de nitroderivats a oximes es van descriure nous reductors d'estany, els anions de fórmula $\text{Sn}(\text{SR})_3^-$. Aquests reactius es preparen *in situ* a partir de SnCl_2 , RSH i trietilamina i redueixen el grup nitro amb excel·lents rendiments i en la majoria dels casos en tan sols hores o minuts (Figura 6).^{8a}

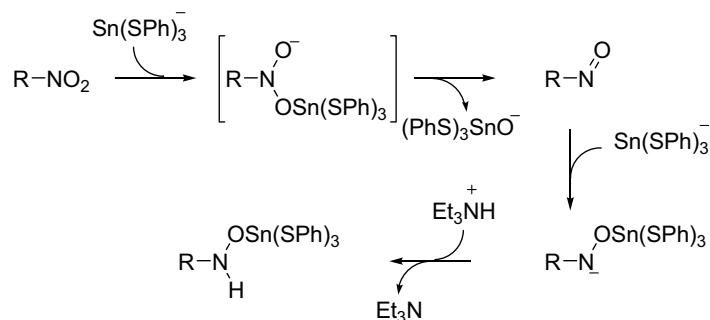


Figura 6. Reducció del grup nitro amb $\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$.

La transformació de nitroalcans primaris en nitrils es va poder aconseguir amb una combinació de reactius formada per un reductor d'estany, que redueix el grup nitro fins a oxima, i una barreja de tributilfosfina amb DEAD, que permet deshidratar l'oxima primària fins al nitril. De fet, és possible aconseguir la transformació fins a nitril només amb tributilfosfina i DEAD, que en una primera etapa desoxigena el grup nitro a oxima i posteriorment el deshidrata (Figura 7).^{8b}

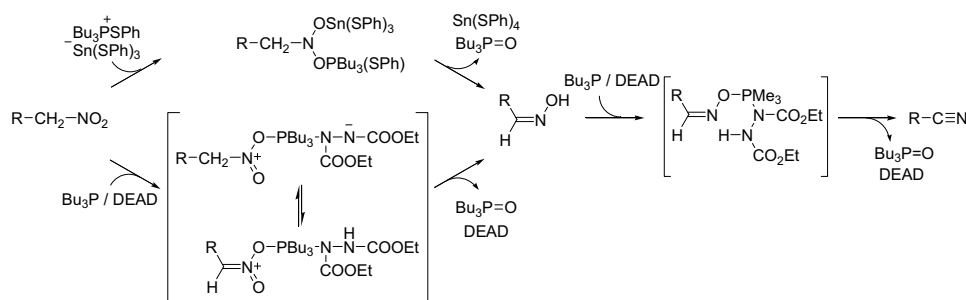


Figura 7. Reducció del grup nitro amb Bu_3P , DEAD (i $\text{Bu}_3\text{P}^+(\text{SPh})\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$).

De manera similar, es van obtenir aldehids a partir de nitroalcans primaris utilitzant reductors d'estany, bisulfít de sodi (hidrogensulfít de sodi) i àcid tartàric. En aquest cas, l'oxima produïda reacciona amb el bisulfít com un "grup protector" peculiar, que evita la reducció de la imina i la hidroxilamina intermèdia a amina. Aquesta reacció està catalitzada per la presència de complexos d'estany(II) amb tartrat (Figura 8).^{8c}

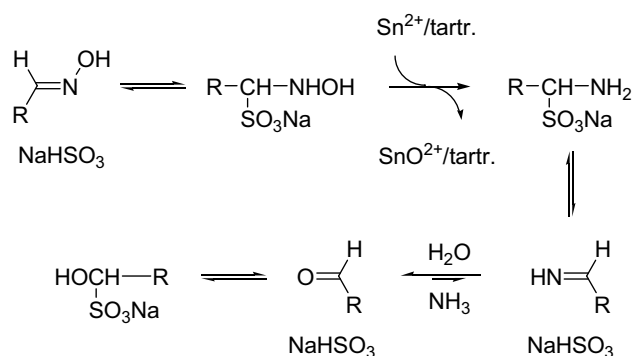


Figura 8. Protecció de l'oxima intermèdia amb bisulfit de sodi.

En el present bloc es descriuran algunes d'aquestes conversions per camins nous i altres reaccions relacionades. En particular, s'analitzarà la transformació de nitro a cetona, oxima i *N*-sulfenilimina.

Per facilitar la lectura, la preparació dels materials de partida emprats en els diferents capítols d'aquest bloc es descriuran al final, en el capítol 1.5.

1.2. TRANSFORMACIÓ A CETONA

1.2.1. Introducció

La reacció de conversió dels grups nitro secundaris en carbonils és coneguda popularment amb el nom de “reacció de Nef” en honor a John Ulric Nef, que el 1894 va descriure la conversió d’un grup nitro alifàtic en una cetona.¹¹ Però, de fet, la reacció havia estat descrita un any abans, el 1893, per Konovalov.¹² El fet de poder transformar grups nitro alifàtics en cetones va augmentar l’interès dels nitrocompostos alifàtics, fins aleshores menyspreats enfront dels anàlegs aromàtics.

Des del descobriment de Nef, s’han descrit un munt de mètodes per realitzar aquesta transformació. La majoria d’ells es poden agrupar segons l’estratègia seguida per aconseguir-ho. Així, tenim els mètodes hidrolítics, els oxidatius i els reductius.

Els mètodes hidrolítics consisteixen en el trencament de la forma protonada del corresponent àcid nitrònic (Figura 9). Són els més antics i els que demanen condicions més dràstiques. El més significatiu és el mètode original de Nef, en què s’utilitza l’àcid sulfúric fumant per aconseguir la reacció.¹¹ Òbviament els mètodes hidrolítics només serveixen per a substrats molt senzills i robustos i no són útils en síntesi orgànica.

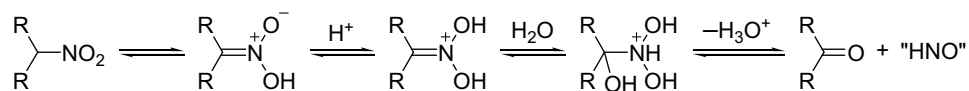


Figura 9. Reacció de Nef.

Els mètodes oxidatius són una solució natural del problema. En aquest cas, l’estratègia consisteix en trencar oxidativament el doble enllaç C=N de l’ió nitrinat, el qual és molt fàcil de generar en un medi lleugerament bàsic (Figura 10). Com a oxidants es poden utilitzar el permanganat de potassi, l’oxone[®], l’aigua oxigenada o compostos de coordinació.¹³

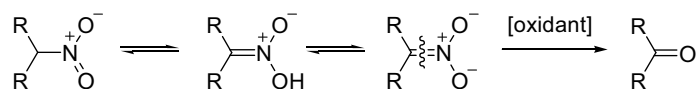


Figura 10. Mètodes oxidatius.

La idea dels mètodes reductius és una mica més subtil, ja que consisteix en la desoxigenació del grup nitro fins a arribar a la imina, que és posteriorment hidrolitzada a carbonil (Figura 11). Un dels mètodes més populars és el de McMurry,¹⁴ que utilitza triclorur de titani per reduir el grup nitro a oxima, la qual és reduïda a imina, que finalment s'hidrolitza. Altres possibles agents reductors són diversos metalls i compostos de coordinació.^{8c,15}

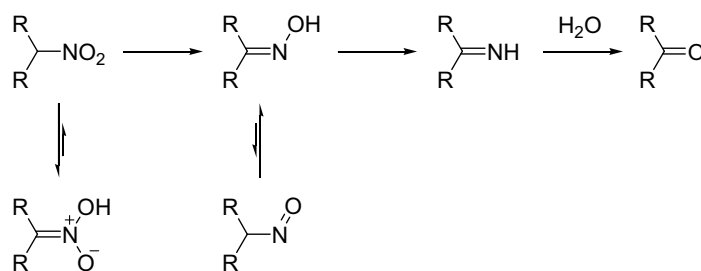


Figura 11. Mètodes reductius.

Recentment, s'han descrit altres mètodes que no responen a cap de les característiques anteriors. En un d'ells, la DBU permet la reorganització del grup nitro i la formació del carbonil amb despreniment d'àcid nítrós (Figura 12).¹⁶ En un altre, el nitrit de sodi inicia una sèrie de reaccions que provoquen l'autocatàlisi de la reacció mitjançant espècies nitrosants.¹⁷ La limitació d'aquests mètodes és la gran dependència del rendiment en funció del substrat.

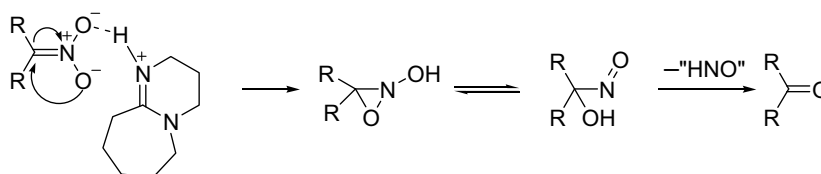


Figura 12. Conversió de nitro en carbonil amb DBU.

Actualment, els mètodes més emprats són els oxidatius i els reductius. Cadascun dels mètodes té les seves limitacions i, a causa de la pròpia natura, ja s'intueix que la seva utilització serà incompatible amb diferents grups funcionals. Per tant, és necessari disposar de variants en ambdues estratègies. En el nostre cas, hem desenvolupat un nou mètode reductiu.

1.2.2. Antecedents

Com ja s'ha comentat anteriorment, en el grup s'havia estudiat la transformació de nitroalcans primaris en aldehids amb reductors d'estany.^{8c} Més ençà també es va descriure la conversió d'oximes en cetones emprant una combinació de trimetilfosfina i diselenur de piridil (diselenur de 2-piridil, PySeSePy).⁹ Ambdós mètodes segueixen una estratègia reductiva tot i que utilitzen diferents reactius.

En el cas de la conversió d'oximes en cetones es va trobar que la combinació de diselenur de piridil i trimetilfosfina a temperatura ambient era capaç de completar la reacció amb rendiments excel·lents, en temps molt curts. També es va aconseguir per primer cop dur a terme la reacció amb quantitats catalítiques del diselenur.

La utilització de trimetilfosfina i diselenur de piridil estava inspirada en la combinació de tributilfosfina i disulfur de fenil. Aquesta combinació de reactius es coneix amb el nom de reactiu de Hata, que el 1975 va ser el primer d'utilitzar-la enfront de nucleòsids, tot generant una sal de fosfoni que reacciona amb l'anió tiofenolat i dona el 5'-alquiltionucleòsid (Figura 13).¹⁸

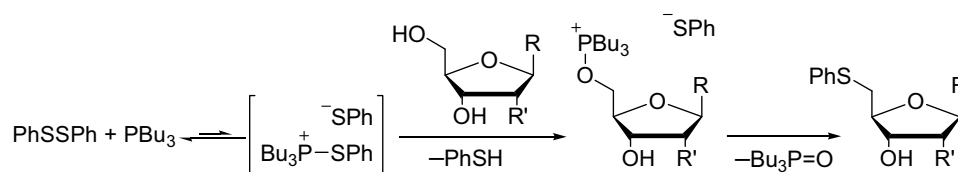


Figura 13. Síntesi de 5'-alquiltionucleòsids amb el reactiu de Hata.

El 1984 Barton, Motherwell i Zard van publicar la utilització del reactiu de Hata per reduir el grup nitro a imina.¹⁹ En el seu cas, les imines generades atacaven *in situ* un carbonil situat a tres enllaços generant un intermedi que tornava a ser reduït donant els corresponents pirrols (Figura 14). Això demanava un gran excés de disulfur de fenil i de tributilfosfina.

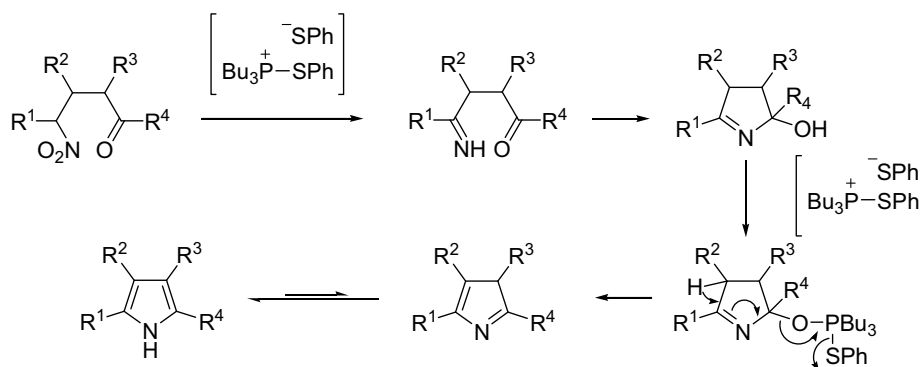


Figura 14. Síntesi de pirrols descrita per Zard *et al.*

En aquestes condicions també van descriure la hidròlisi d'imines per tal d'obtenir el carbonil, però no van ser capaços d'esbrinar per què necessitaven forçar tant les condicions ni quin era el mecanisme pel qual l'adducte format entre l'oxima i el reactiu de Hata fornía la imina. De fet, els autors van suggerir fins a tres hipòtesis mecanístiques intermoleculars que implicaven la participació del contraí (Figura 15).¹⁹

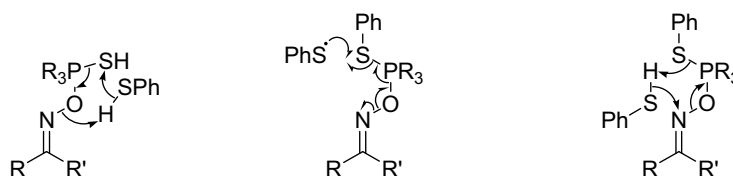


Figura 15. Hipòtesis mecanístiques proposades per Zard *et al.*

Per a justificar la utilització d'un excés de reactius es va al·legar la presència d'una reacció paràsita de la imina resultant, que consumia part de la espècie reactiva tot formant l'*N*-sulfenilimina, que només havien arribat a aïllar en petites quantitats, donada la seva tendència a ser hidrolitzada en el *work-up* de la reacció (Figura 16).

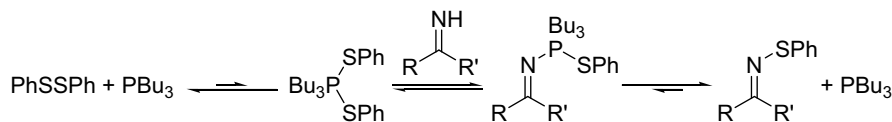


Figura 16. Reacció paràsita de formació d'*N*-sulfenilimines proposada per Zard *et al.*

Però el 2002, Lukin i Narayanan van refutar aquesta hipòtesi aïllant la imina de l'eritromicina i demostrant que és inert al reactiu de Hata. No van proposar cap nou mecanisme per a l'aparició d'*N*-sulfenilimines, però van plantejar-ne el paper

d'intermedi (Figura 17). Nogensmenys, van descriure un laboriós mètode experimental que permetia, sense canviar de reactius, aïllar amb rendiments no gaire bons les *N*-sulfenilimines a partir d'oximes.²⁰

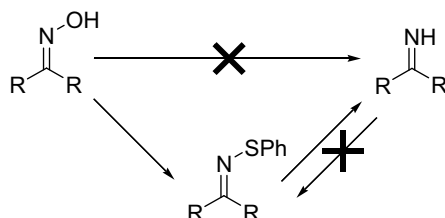


Figura 17. Camí de reacció proposat per Lukin i Narayanan.

Amb el coneixement extret d'aquests antecedents i encoratjats per l'èxit assolit amb la transformació catalítica d'oximes a cetones, ens vam plantejar la possibilitat d'aplicar les condicions millorades a la transformació catalítica de grups nitro a cetones.

1.2.3. Tria de l'activador

Ja s'ha comentat a la introducció general que la desoxigenació del grup nitro amb fosfines no és espontània i requereix la presència d'activadors. També sabem que la transformació d'oximes a cetones va ser espectacularment accelerada amb el canvi de disulfur de fenil per diselenur de piridil. En aquest cas fins i tot es va aconseguir dur a terme la reacció de manera catalítica.⁹

La tria de l'activador semblava senzilla. Només calia aplicar la mateixa metodologia usada per a les oximes al cas del grup nitro. Així doncs, els primers activadors provats van ser el disulfur de fenil i el diselenur de piridil.

Els resultats de les proves preliminars van ser sorprenents. En presència d'un excés de fosfina (3.5 equiv) i activador (2.5 equiv), el temps necessari per a completar la reducció de l'1-fenil-2-nitropropà (**1**) va ser menys de 30 minuts en el cas del PhSSPh i unes 24 hores en el cas del PySeSePy (Figura 18).*

* En totes les reaccions que es mostraran el dissolvent triat és el THF perquè en experiments preliminars va demostrar ser el millor per a aquesta reacció. A més, el fet de disposar d'una solució comercial de PMe_3 1.0 M en THF ens va permetre dur a terme les reaccions sense necessitat d'afegir THF extra, que diluïa la reacció i la feia més lenta.

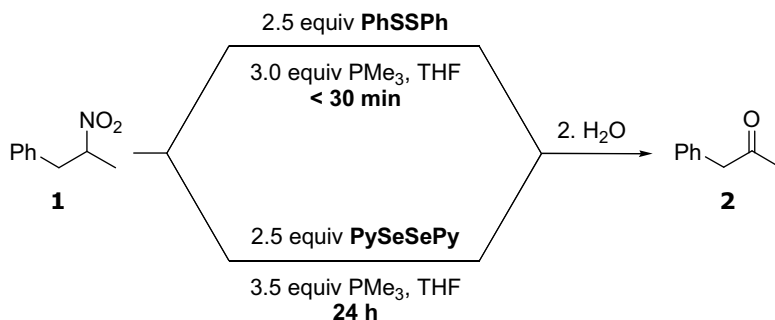


Figura 18. Experiments comparatius entre PhSSPh i PySeSePy.

Aquests resultat ens van fer analitzar amb més profunditat la reacció. És ben normal suposar que l'oxima és un estadi intermedi en la reducció des del grup nitro fins a la imina. Per tant, el fet que la transformació de nitro a cetona sigui més ràpida amb PhSSPh que amb PySeSePy, quan en la reducció d'oxima és a l'inrevés, vol dir que cada activador és millor en una de les etapes. Per comprovar aquesta hipòtesi vam dur a terme la reacció emprant diferents quantitats d'activadors i barreges d'ambdós fins a arribar als resultats que es mostren a la Taula 1.

activador	rendiment (%)
0.4 equiv PySeSePy	36
0.4 equiv PhSSPh	70
0.6 equiv PhSSPh	100
0.2 equiv PhSSPh + 0.2 equiv PySeSePy	100

Taula 1. Conversió del grup nitro en carbonil amb PhSSPh i PySeSePy.

Aquestes dades demostren la hipòtesi formulada prèviament. Així, tot i que el PySeSePy és el millor activador per a l'etapa de reducció d'oxima a imina, no és un bon activador quan es tracta de reduir el grup nitro fins a oxima (Figura 19).

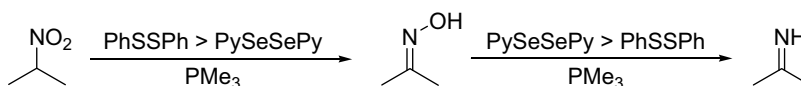


Figura 19. Ordre de reactivitat en les etapes de reducció des de nitro a imina.

Aquest resultat també demostra que la reacció pot ser catalitzada i que no es necessiten quantitats estequiomètriques per aconseguir rendiments quantitius. Això ens va motivar a fer un *screening* d'activadors. Es van provar diferents activadors capaços d'addicionar-se oxidativament a la fosfina, excloent els tiols i selenols alifàtics, donada la facilitat amb què reaccionen formant els tioèters o selenoèters i els corresponents sulfurs o selenurs de fosfina (Figura 20).

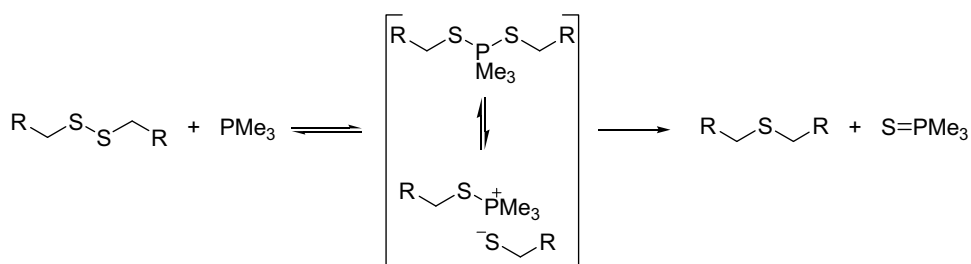


Figura 20. Reacció entre disulfurs alifàtics i fosfina.

Vam triar diversos activadors clàssics (com ara I_2 , CBr_4 i DEAD), d'altres activadors amb enllaços S-S (PhSSPh, PySSPy), Se-Se (PhSeSePh, PySeSePy) i alguns activadors amb unitats de tiofenol o selenofenol però sense enllaços S-S ni Se-Se (PhthNSPh, PhthNSePh, PhSeCl, PhSeCl). Els resultats obtinguts amb aquests activadors es mostren a la Taula 2.

Els resultats indiquen que no cal emprar reactius simètrics o amb enllaços S-S o Se-Se, sinó que altres enllaços, com Se-N, també poden trencar-se tot produint una addició oxidativa sobre la fosfina. Els adductes resultants poden promoure la reducció de grups nitro fins a imina.

En el cas del iode es forma un precipitat insoluble que no reacciona amb el nitrocompost. El CBr_4 tampoc aconsegueix reduir els grups nitro i es recupera totalment el material de partida.

activador	rendiment (%)
1.0 equiv I ₂	0
1.0 equiv CBr ₄	0
1.0 equiv DEAD	0 (79% d'oxima)
0.4 equiv PhSSPh	70
0.4 equiv PySSPy	14
0.4 equiv PhSeSePh	0
0.4 equiv PySeSePy	36
0.4 equiv PhthNSPh	42
0.4 equiv PhthNSePh	65
0.4 equiv PhSeCl	0
0.4 equiv PhSeCl + 0.4 equiv DIPEA	0
0.4 equiv PhSeCl + 0.4 equiv PhthN ⁻ K ⁺	0

Taula 2. Screening d'activadors per a la reducció del grup nitro.

El cas del DEAD és especial, ja que va ser capaç de promoure la desoxigenació del grup nitro fins a oxima però no la desoxigenació de l'oxima fins a imina (Figura 21). En examinar la mateixa reacció amb diferents substrats no vam aconseguir bons rendiments i vam comprovar que era una reacció altament dependent del substrat. Com que en el grup ja disposàvem d'un mètode^{8a} amb rendiments quantitius i fiable per a tot tipus de substrats vam decidir no investigar més a fons la reducció a oxima amb DEAD.

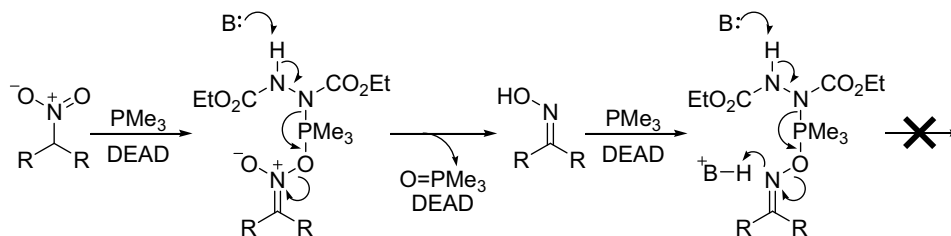


Figura 21. Transformació de grup nitro a oxima promoguda per PMe₃ i DEAD.

Entre els activadors amb alguna subunitat de tiofenol o selenofenol, vam aconseguir els millors resultats amb el disulfur de fenil i l'*N*-(fenilseleno)ftalimida. El fet que no fos necessari un reactiu simètric amb dues unitats de tiofenol o selenofenol per a dur a terme la reacció de manera catalítica ens va sorprendre des del primer moment, ja que tots els mecanismes proposats per Zard requerien dues unitats de tiofenol per tal que la reacció funcionés. A fi de conèixer millor el mecanisme de reacció i poder millorar els activadors vam seguir les reaccions mitjançant RMN.

1.2.4. Estudi del mecanisme de reacció per RMN

El seguiment de les reaccions per RMN es va efectuar en absència de dissolvent deuterat, ja que la trimetilfosfina es comercialitza en solució de THF.* Els experiments van ser realitzats seguint la metodologia descrita per Hoye en un article titulat “*No-D NMR (No Deuterium Proton NMR) Spectroscopy: A Simple Yet Powerful Method for Analyzing Reaction and Reagent Solutions*”.²¹ En particular es va utilitzar l'estratègia d'usar un tub ple amb dissolvent deuterat per buscar el *lock* i ajustar els *shims* i després canviar el tub pel que conté la mostra i enregistrar l'espectre sense *lock*. Aquests experiments van ser realitzats en un equip Inova de 300 MHz de Varian.

Per simplificar l'anàlisi dels espectres vam triar un substrat simètric a l'hora de dur a terme la reacció. Així, en tractar el nitrociclohexà (**3**) amb un lleuger excés de trimetilfosfina i 0.4 equiv de PhSSPh i enregistrar els espectres d'RMN de ¹³C es van obtenir els següents resultats (Figura 22).

S'observa l'aparició molt ràpida d'un 40% d'*N*-sulfenilimina (**4**), que es manté fins que la concentració de nitrociclohexà (**3**) disminueix. Simultàniament s'observa la desaparició del nitrociclohexà (**3**) i l'aparició de la corresponent imina (**5**). Aquestes dades ratifiquen la teoria de Lukin,²⁰ qui ja havia suggerit que les *N*-sulfenilimines eren intermedis de la reacció. A més, s'observa que la reacció de la teòrica oxima intermèdia és molt més ràpida que la del grup nitro, ja que en cap moment es pot detectar la presència d'oxima en el medi de reacció. També es demostra que el pas limitant de la velocitat és la transformació de l'*N*-sulfenilimina a imina ja que, mentre hi ha prou nitrocompost en el medi, el seu percentatge és manté constant al voltant del 40%, corresponent als 0.4 equiv d'*N*-sulfenilimina.

* De fet, també es comercialitza pura (97%), però és pirofòrica i té un cost de 423.20 € / 25 g (SIGMA-ALDRICH).

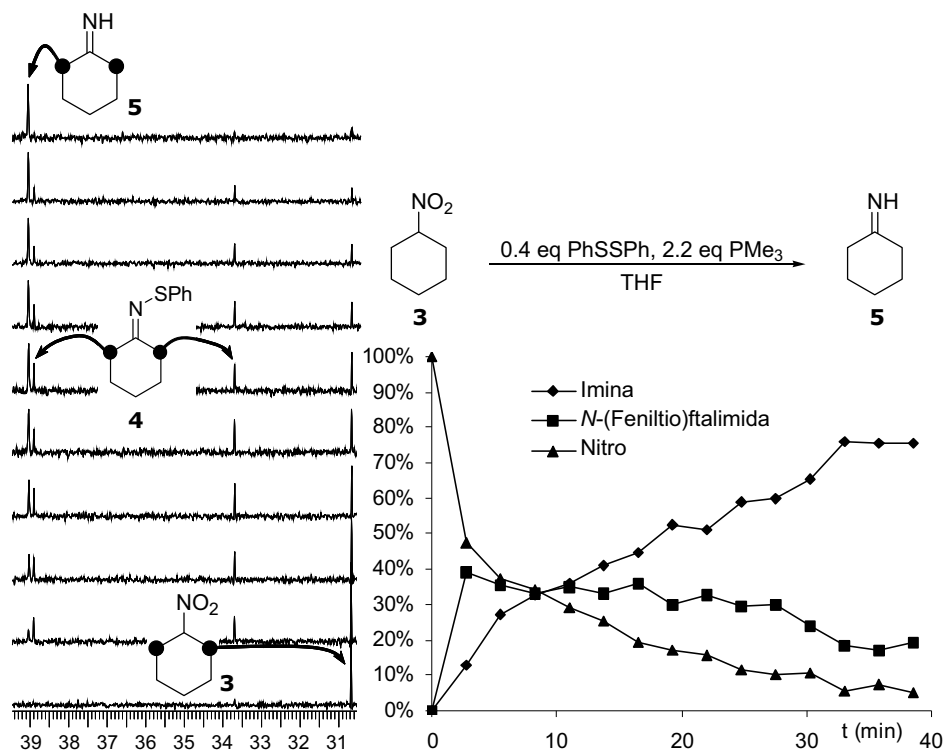


Figura 22. Seguiment per RMN de ^{13}C de la conversió del grup nitro en imina.

En dur a terme el mateix experiment amb l'*N*-(fenilseleno)ftalimida no es va aconseguir veure cap intermedi de reacció, només la desaparició del nitrocompost (**3**) i la corresponent aparició de la imina (**5**) (dades que no es mostren). El fet que no es detecti el corresponent intermedi l'atribuïm a la menor estabilitat de l'enllaç N-Se i no pas al canvi de la unitat de tiofenol o selenofenol per l'ftalimida. Donat que les dades espectroscòpiques no ens van aportar cap informació del mecanisme de reacció i del paper de la ftalimida en la reacció, vam dur a terme l'estudi amb l'*N*-(feniltio)ftalimida, l'altre activador d'aquest estil però que havia donat pitjors resultats.

Afortunadament, el seguiment de la reacció amb *N*-(feniltio)ftalimida sí que va revelar informació molt interessant sobre el mecanisme de reacció. En seguir l'evolució de la reacció del nitrociclohexà (**3**) amb un lleuger excés de fosfina i 0.4 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida per RMN de ^{13}C es van obtenir els resultats que es mostren a la Figura 23.

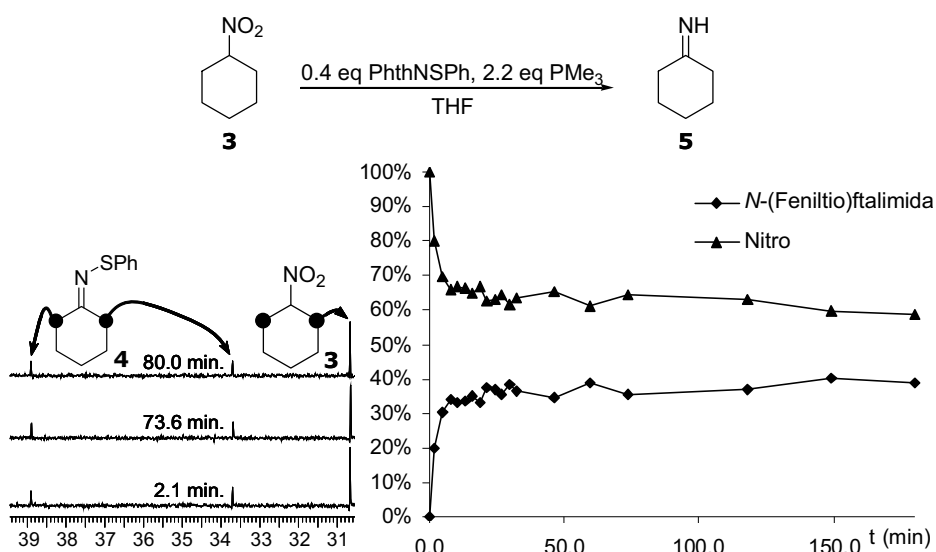


Figura 23. Seguiment per RMN de ¹³C de la conversió del grup nitro en *N*-sulfenilimina.

En aquest cas no vàrem detectar la presència de l'imina (**5**), fins i tot amb un excés de fosfina en el medi. De fet, la reacció s'atura a un 40% de conversió en l'*N*-sulfenilimina (**4**), corresponent als 0.4 equiv de *N*-(feniltio)ftalimida emprats.

En seguir l'evolució de la reacció mitjançant RMN de ¹³C i afegir seqüencialment 0.2 equivalents d'*N*-(feniltio)ftalimida fins a un total de 0.8 equivalents, es va observar l'aparició de 0.2, 0.4, 0.6 i 0.8 equiv de l'*N*-sulfenilimina **4**, que era estable en presència de l'excés de fosfina. Ara bé, 0.5 equivalents de tiofenol van ser suficients per promoure en 30 minuts el trencament de l'*N*-sulfenilimina **4** (Figura 24).

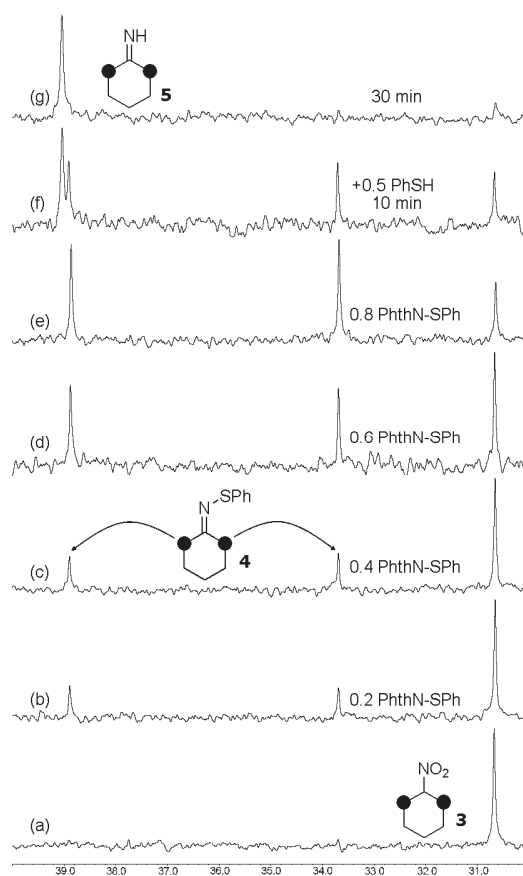


Figura 24. (a) Espectre d'RMN de ¹³C del nitrociclohexà (**3**) i excés de PMe₃ (3 equiv) en THF. (b–e) Després de les successives addicions de 0.2 equivalents de PhthNSPh només es va observar l'aparició de l'*N*-sulphenilimina **4**. (f) Espectre registrat 10 min després de l'addició de 0.5 equivalents de PhSH a (e). (g) Espectre registrat 30 min després de l'addició de 0.5 equivalents de PhSH.

Això implica que la formació d'*N*-sulphenilimina no necessita una molècula externa de tiofenol tal com suggerien Zard *et al.*¹⁹ Quan l'ftalimidat és el contraanió, aquest actua com una simple base que captura el protó donant ftalimida, la qual no és prou àcida per a trencar l'adducte format entre l'*N*-sulphenilimina i la trimetilfosfina (Figura 25 i Figura 26). Això ho podem corroborar comparant els valors de pK_a en aigua descrits a la literatura: el del tiofenol és 6.61 i en canvi el de l'ftalimida és de 10.06.²² Aquesta observació va donar lloc a una metòdica de preparació d'*N*-sulphenilimines que s'explica en el capítol 1.3. de la present Tesi.

Amb les dades mecanístiques extretes dels seguiments de la reacció per RMN vam proposar el següent cicle catalític (Figura 25).

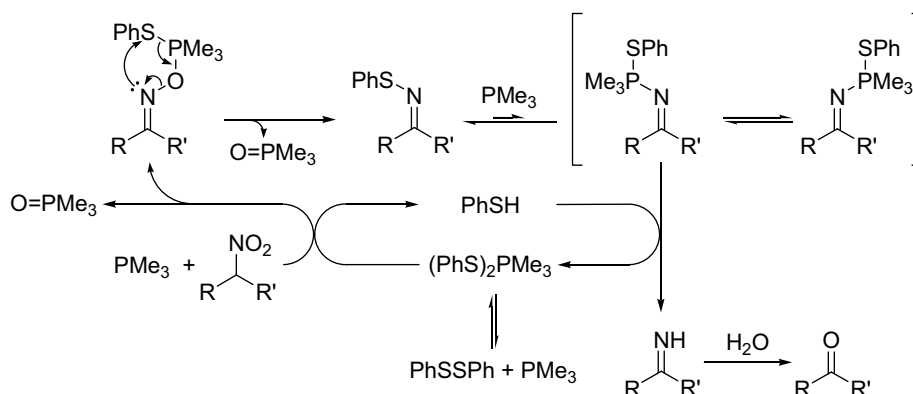


Figura 25. Proposta mecanística de la reducció del grup nitro a imina amb $(\text{PhS})_2\text{PMe}_3$.

La reacció de nitro a oxima és molt més lenta que la posterior conversió d'oxima en N -sulfenilimina i per tant no s'ha pogut extreure informació sobre el seu mecanisme, però se suposa que serà equivalent al de la conversió d'oxima en imina.

Un dels passos clau de la reacció és l'evolució de l'adducte format per l'oxima, la fosfina i una unitat de tiofenol. La nostra proposta mecanística discrepa dels dos models anteriors de Zard i Lukin. Cal recordar que en Zard *et al.*¹⁹ van arribar a proposar fins a tres hipòtesis diferents i que en Lukin²⁰ combregava amb la proposta anàloga a la sulfenilació d'alcohols de tipus Mitsunobu (Figura 15, pàg. 20).

El fet comú en totes aquestes propostes és que la reacció és intermolecular i requereix una unitat externa de tiofenol. En canvi, la nostra proposta és la d'un mecanisme intramolecular, sense la necessitat d'una molècula de tiofenol externa per a la formació de l' N -sulfenilimina. El motiu per a suggerir aquest mecanisme és que la reacció funciona igual de bé amb activadors que només tenen una unitat de tiofenol com l' N -(feniltio)ftalimida.

L'altre pas clau és l'etapa que converteix el procés en catalític, es forma la imina i es regenera l'espècie $(\text{PhS})_2\text{PMe}_3$. Nosaltres creiem que l' N -sulfenilimina no és un subproducte que es forma a partir de la imina, sinó que és un intermedi de la reacció, que en presència d'una espècie prou àcida, com el tiofenol, forneix la imina. Aquesta roman en el medi de reacció fins que en el *work-up* aquós la imina s'hidrolitza a cetona.

En el cas d'utilitzar N -(feniltio)ftalimida enlloc de disulfur de fenil, l'espècie generada és l'ftalimida per comptes de tiofenol, que no és suficientment àcida per a

trencar l'adducte format entre l'*N*-sulfenilimina i la fosfina (Figura 26). Això explica perquè l'*N*-(feniltio)ftalimida no pot actuar com a catalitzador.

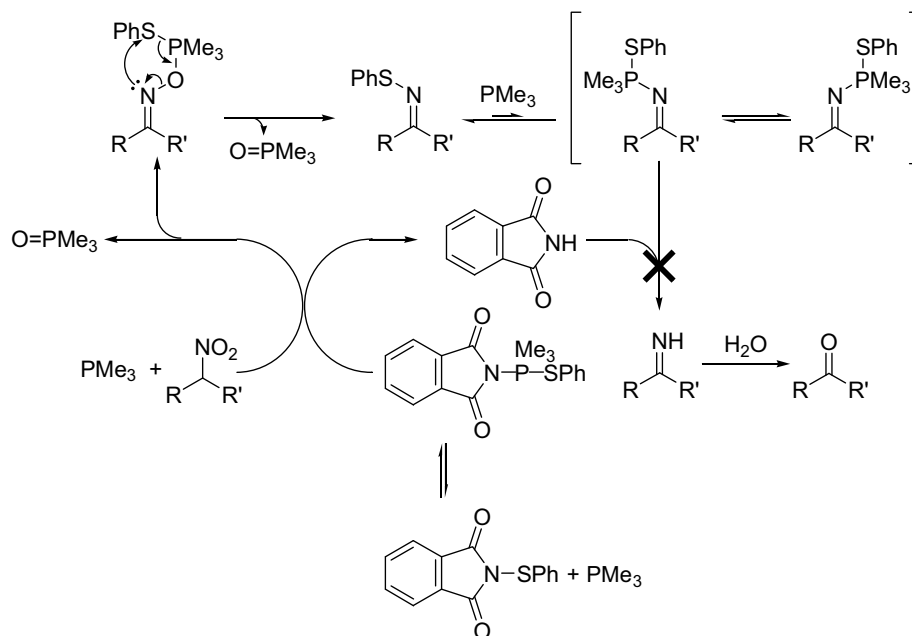


Figura 26. Proposta mecanística de la conversió del grup nitro en *N*-sulfenilimina amb PhthNSPh.

En el cas d'emprar *N*-(fenilseleno)ftalimida, l'espècie generada també és ftalimida, però l'adducte format per l'*N*-selenofenilimina i la trimetilfosfina no és estable degut a la feblesa de l'enllaç Se-P i reacciona amb l'ftalimida o amb els protons àcids del grup nitro o de l'oxima generant la imina i una espècie intermèdia del cicle. Per tant, l'*N*-(fenilseleno)ftalimida sí pot actuar com a catalitzador de la reacció.

1.2.5. Millores de l'activador

El coneixement extret de l'estudi mecanístic de la reacció ens va permetre proposar possibles millores per als activadors que fins ara havíem utilitzat.

Un dels inconvenients del disulfur de fenil és el seu baix TON (*turnover number*), que fa necessari emprar-ne més de 0.4 equiv per obtenir rendiments quantitius en la conversió de grups nitro. Un altre factor negatiu del disulfur de fenil és la generació de tiofenol com a subproducte de la reacció, ja que tot i no dificultar en excés la purificació del producte, és conegut que fins i tot en petites concentracions fa molta pudor.²³

1.2.5.1. Tiofenol com a additiu

Ara sabem que no cal la presència de dos grups PhS en l'activador (és a dir, PhSSPh) per a dur a terme la reacció, però sí que necessitem la presència d'una espècie prou àcida per a la recirculació del catalitzador. Basant-nos en aquesta observació vam proposar d'utilitzar tiofenol com a additiu per a facilitar el trencament de l'*N*-sulfenilimina i la regeneració de l'activador. Per assajar la reacció vam triar l'1-fenil-2-nitropropà (**1**) i les condicions que s'indiquen a la Taula 3.

$$\begin{array}{c}
 \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NO}_2)-\text{CH}_3 \\
 \mathbf{1}
 \end{array}
 + \text{PMe}_3 \quad + \quad \text{PhSH}
 \xrightarrow[2. \text{H}_2\text{O}]{1. \text{PhSSPh, temps}}
 \begin{array}{c}
 \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \\
 \mathbf{2}
 \end{array}$$

2.2 equiv 3.0 equiv

equiv de PhSSPh	temps	conversió (%)
0	24 h	0
0.20	30 min	100
0.05	30 min	74
0.05	4 h	100

Taula 3. Proves realitzades amb un excés de tiofenol com a additiu.

L'addició de 3 equiv de tiofenol van ser suficients perquè la reacció model fos completa amb només 0.2 equiv de PhSSPh en 30 minuts o amb només 0.05 equiv si esperem durant 4 hores. El blanc realitzat sense la presència de PhSSPh va demostrar que el tiofenol sol no pot reduir el grup nitro. Aquests fets demostren clarament que la reacció és catalitzada per PhSSPh, si bé necessitem una concentració elevada de tiofenol en el medi per tal que es pugui regenerar aquest catalitzador.

La substitució del tiofenol per una altra espècie àcida com ara el tetrazole no va donar bons resultats. La prova amb 3.0 equiv de tetrazole i 0.2 equiv de PhSSPh només va donar un 14% de conversió. Per tant, a part de ser prou àcid, l'additiu ha de regenerar una espècie que pugui seguir reduint el grup nitro.

Aquest nou mètode ens ha permès de corroborar algunes de les conclusions de l'estudi cinètic realitzat, però no es un mètode gaire pràctic ja que tot i reduir la càrrega de PhSSPh a nivells catalítics implica la utilització d'un excés de tiofenol.

1.2.5.2. Disulfurs cíclics

Un cop comprovat que la reacció era potencialment catalítica, el pas clau a millorar era la regeneració del catalitzador que requereix la presència d'una molècula de tiofenol. Una manera d'evitar la necessitat d'addicionar tiofenol per augmentar-ne la concentració és unir per l'anell les dues unitats de tiofenol de l'activador. Així, la subunitat de tiofenol generada no es dilueix en el medi de reacció, sinó que roman a l'entorn de l'intermedi i pot regenerar ràpidament el catalitzador (Figura 27). A més, aquest tipus de compost evitaria la formació de tiofenol com a subproducte de la reacció i segurament es podria recuperar el catalitzador.

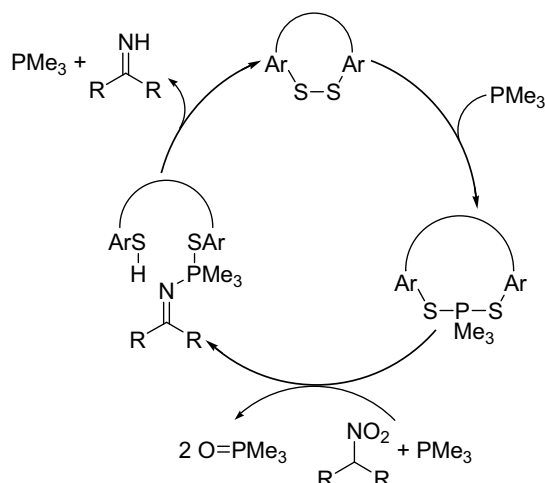


Figura 27. Proposta mecanística de la reducció del grup nitro a imina amb disulfurs cíclics.

En conseqüència, vam plantejar-nos la síntesi de dos disulfurs cíclics. Es van triar dos disulfurs sintèticament assequibles en pocs passos, que condueixen a cicles amb diferent nombre de baules en addicionar-se a la fosfina, que tenen diferents angles de mordentada i que exhibeixen una diferent llibertat conformacional de l'esquelet aromàtic. Els dos disulfurs sintetitzats van ser el naftalen-1,8-disulfur (**6**) i el dibenzo-1,2-ditià (**7**) (Figura 28).

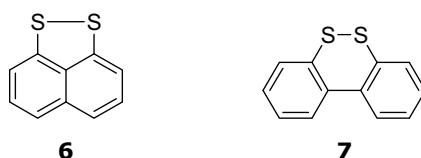


Figura 28. Disulfurs **6** i **7**.

Dissortadament, quan vam dur a terme la reacció de referència amb 1-fenil-2-nitropropà (**1**), trimetilfosfina i aquests activadors, només vam recuperar el material de partida inalterat. El resultat va ser el mateix emprant l'oxima corresponent. De fet, en aturar la reacció amb aigua no es van recuperar els activadors de partida sinó els ditiols corresponents a la seva reducció, fet que indica que sí que van poder reaccionar amb l'aigua en presència de la trimetilfosfina. Per això, creiem que el disulfur és capaç d'addicionar-se a la fosfina però el complex format està massa impedit per a reaccionar o bé és massa estable.

1.2.5.3. Utilització de disulfurs substituïts sintetitzats *in situ*

Tot i que el tiofenol és comercial i barat, fa molta pudor.²³ Per tant, és recomanable buscar-ne alternatives. La utilització de disulfurs substituïts pot ésser convenient per evitar la pudor del tiofenol. Es va decidir de substituir el benzè amb alguna cadena alquílica ja que altres substituents com grups silil o hidroxil podrien no ser estables en el medi de reacció. Per aquest motiu vam triar el disulfur del 4-*tert*-butilfenil (**8**, Figura 29), que gairebé no fa olor, és estable en el medi de reacció i és fàcilment sintetitzable a partir del tiol corresponent. Les proves realitzades amb el compost model, 1-fenil-2-nitropropà (**1**), van demostrar que aquest disulfur era igual d'actiu que el disulfur de fenil.

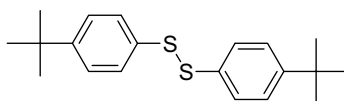


Figura 29. Disulfur de 4-*tert*-butilfenil (**8**)

Hi ha molts tiofenols comercials, però no hi ha tants disulfurs. Per facilitar-ne l'ús i evitar haver de generar el disulfur prèviament, vam intentar generar-lo *in situ* mitjançant l'oxidació del tiol comercial. Per a realitzar l'oxidació de tiols hi ha molts mètodes descrits,²⁴ entre ells l'oxidació radicalària amb TEMPO.²⁵ Aquesta ens va semblar una bona opció perquè el TEMPO és fàcil d'utilitzar i és anhidre, de manera que no consumeix fosfina innecessàriament. Abans de dur a terme la reacció ens vam assegurar que els grups nitro i la trimetilfosfina no reaccionessin amb el TEMPO. En agitar l'1-fenil-2-nitropropà (**1**) en presència de 2.2 equiv de trimetilfosfina en THF i 2.0 equiv de TEMPO durant 24 h es va recuperar quantitativament el material de partida. En canvi, si s'afegeixen a la barreja anterior 2.0 equiv de *p-tert*-butiltiofenol en realitzar el mateix experiment, el color vermellós del TEMPO desapareix

instantàniament i la reacció té lloc quantitativament en 30 minuts. De fet, en optimitzar les condicions de reacció vam veure que només amb 0.2 equiv de TEMPO la reacció també acabava en 30 minuts.

1.2.5.4. Utilització de tiofenol anclat a una resina polimèrica

Un cop estudiada la formació *in situ* de disulfurs a partir de tiofenols vam intentar dur a terme la reacció amb un tiofenol anclat en una resina polimèrica. Això tindria l'avantatge de poder reciclar el catalitzador, simplificar el procés de purificació i evitar males olors degudes al tiofenol o algun dels seus derivats.

Symta S.A.L. comercialitza una resina fabricada per Argonaut anomenada PS-Thiophenol, basada en una resina “aminometil” funcionalitzada amb un grup 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil. La resina “aminometil” és de poliestirè reticulat amb un 1% de divinilbenzè (Figura 30).

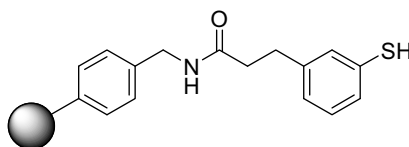


Figura 30. Resina PS-Thiophenol.

Normalment aquesta resina s'empra com a *scavenger* d'agents alquilants; per tant, interessa que els tiofenols no formin ponts disulfurs. De fet, abans d'utilitzar-la es recomana tractar-la amb una solució de tributilfosfina 0.7 M en THF-H₂O (95:5) i rentar-la amb THF per assegurar una màxima funcionalització. Vam suposar, doncs, que realitzar el procés contrari, és a dir, oxidar-la per aconseguir un major nombre de ponts disulfurs, no havia de ser difícil.

Només agitant la resina en una solució de THF i fent-hi bombollejar aire durant 48 h vam aconseguir d'oxidar-la. Per comprovar-ho vam enregistrar l'IR de la resina abans (Figura 31a) i després de l'oxidació (Figura 31b).

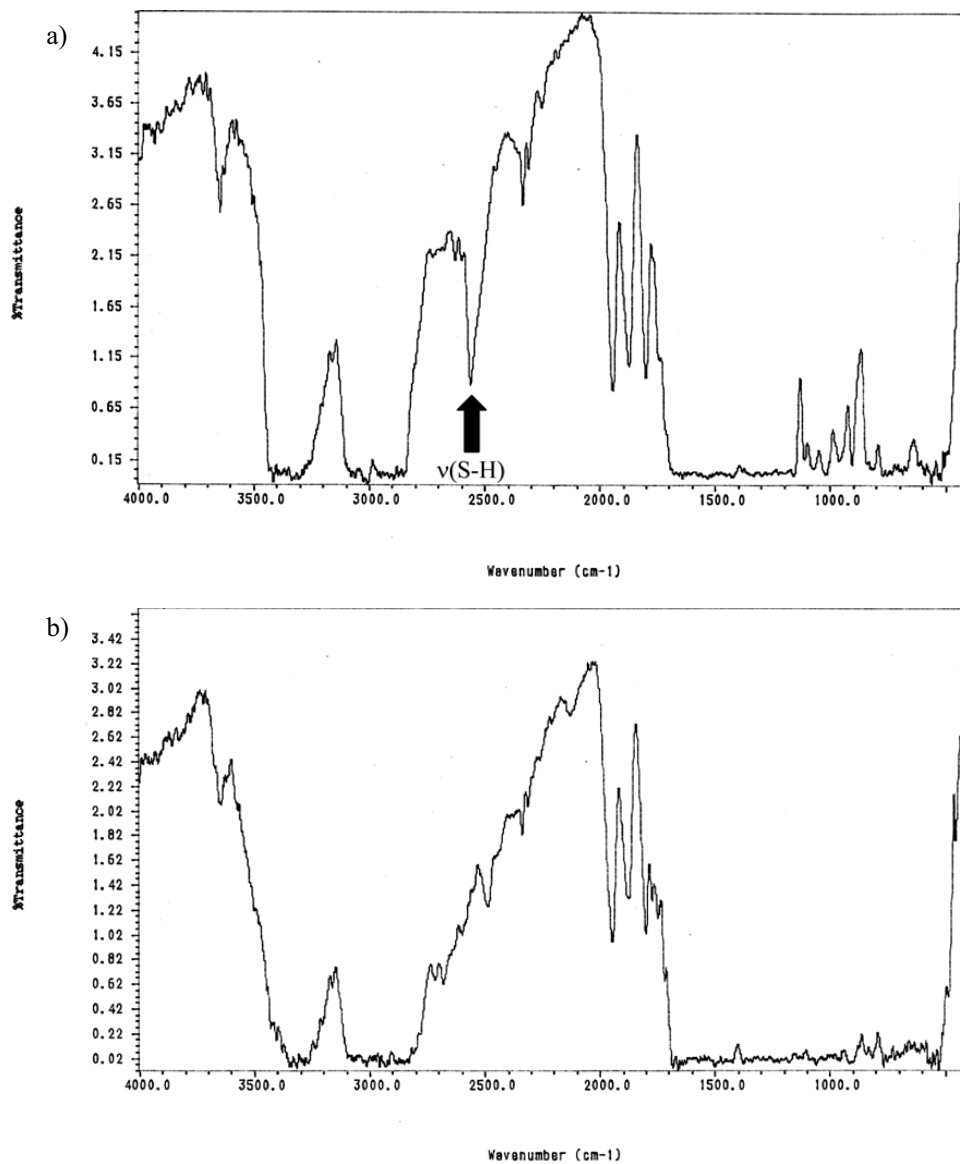


Figura 31. Espectres d'IR de la resina PS-Thiophenol: a) reduïda i b) oxidada.

S'observa una clara disminució de la intensitat de la banda a 2562 cm^{-1} corresponent al mode vibracional $\nu(\text{S-H})$. La desaparició parcial de grups tiols implica la formació de ponts disulfur. Per comprovar que teníem ponts disulfurs i que aquests podien reaccionar amb la fosfina vam sotmetre la nova resina oxidada al tractament recomanat per la casa comercial per trencar els ponts de disulfur. Després d'agitar-la en presència de tributilfosfina 0.7 M en THF- H_2O (95:5) i rentar-la amb THF anhidre vam

observar per espectroscòpia IR el creixement de la banda a 2562 cm^{-1} fins a una intensitat similar a la de la resina original.

En assajar la reacció de l'1-fenil-2-nitropropà (**1**) amb trimetilfosfina en presència de la resina oxidada vam recuperar el material de partida. Tot i augmentar la quantitat de resina i fosfina mai no es va poder detectar cap producte de reacció. Tampoc va reaccionar l'oxima de l'1-fenil-2-propanona (**9**). Creiem que la raó per la qual la reacció no té lloc és l'impediment estèric que deu existir al voltant de la fosfina. Així doncs, vam descartar la utilització de resina PS-Thiophenol oxidada de cara a activar la fosfina per tal de reduir grups nitro.

1.2.6. Aplicació de la reacció

Un cop optimitzades les condicions de reacció, estudiat el seu mecanisme i explorades les possibles millores, va arribar el moment d'aplicar la reacció a una bateria de substrats diferents.

Per a aprofitar aquesta reacció en estadis avançats de síntesi, cal conèixer la compatibilitat dels reactius usats amb altres grups funcionals habituals en química orgànica, així com ampliar la complexitat dels substrats fins a trobar els límits de la metòdica.

1.2.6.1. Incompatibilitat amb altres grups funcionals

Com s'ha comentat a la introducció d'aquest capítol, es coneix que el reactiu de Hata (PhSSPh/PBu₃) reacciona amb els alcohols en una reacció de tipus Mitsunobu. També sabem que les oximes intermèdies hi reaccionen. Per tant, el primer que havíem de comprovar era la velocitat de reacció relativa d'aquests substrats. Així, vam dur a terme les reaccions competitives amb substrats model que es mostren a la Figura 32.

Com ja vam veure durant l'estudi mecanístic de la reacció, les oximes reaccionen més ràpidament que els grups nitro. De fet, quan la reacció amb grups nitro no acaba, sempre es troba material de partida i mai oxima, un intermedi de la reacció.

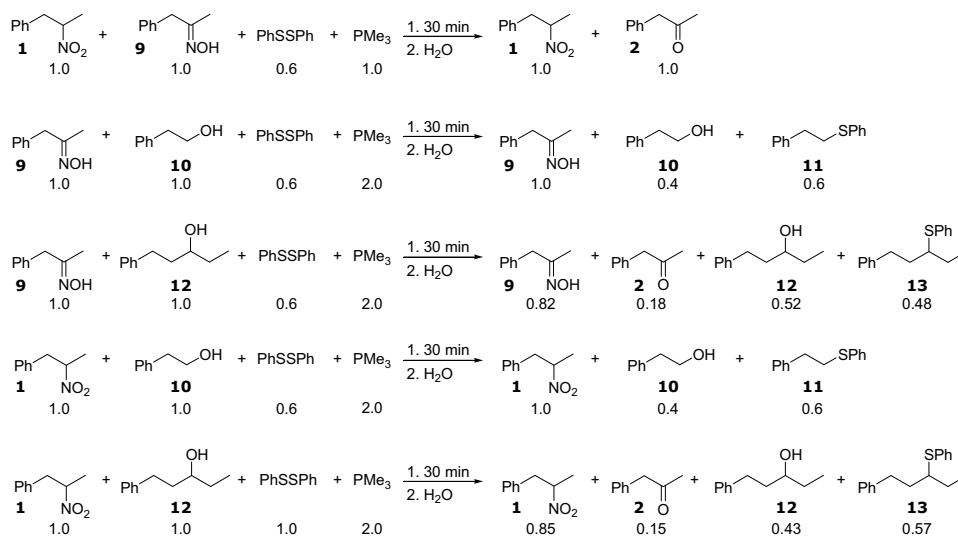


Figura 32. Reaccions competitives entre grups nitro, oximes, alcohols primaris i alcohols secundaris. Les relacions molars entre els compostos de partida i els productes obtinguts s'indiquen dessota cada fórmula.

En el cas dels alcohols, els primaris reaccionen més ràpid que els secundaris. De fet, és possible fer reaccionar selectivament un alcohol primari en presència de grups nitro i d'oximes. En el cas dels alcohols secundaris, la reacció és més lenta però tot i així encara és més ràpida que amb l'oxima i el grup nitro. Així doncs, l'ordre de reactivitat és el que es mostra a la Figura 33.

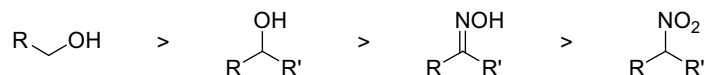


Figura 33. Ordre de reactivitat enfront de $\text{PhSSPh}/\text{PMe}_3$.

Per tant, és necessari protegir els alcohols presents en la molècula abans de realitzar la transformació de les oximes o grups nitro.

1.2.6.2. Aplicació de la metòdica desenvolupada

Per demostrar la solidesa del mètode desenvolupat vam sintetitzar diferents molècules amb grups nitro i diversos grups funcionals. Aplicant les millors obtingudes durant l'estudi de la reacció, els activadors triats per a les reaccions van ser el disulfur del 4-*terc*-butilfenil (**8**) (usat directament o generat *in situ*, mètode A) i l'*N*-(fenilseleno)ftalimida (mètode B). Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 4.

nitrocompost	Mètode A		Mètode B		producte	
	temps (min)	rendiment (%)	temps (h)	rendiment (%)		
	1	15	98	2	98	2
	14	15	97	2	96	23
	15	30	95	3	95	24
	16	30	94	3	96	25
	17	30	98	3	98	26
	18	30	95	3	91	27
	19	30	96	3	94	28
	20	30	94	3	96	29
	21	12 h	84 ^a	12	90	±30
<i>sinlanti 1:2</i> 	22	12 h	70 ^{a,b}	12	76 ^b	±31

Taula 4. Conversió del grup nitro en carbonil amb (4-^tBuC₆H₄S)₂ o PhthNSePh i PMe₃.

Mètode A: S'afegeixen 2.2 ml de solució 1.0 M de PMe₃ en THF a 1.0 mmol del compost nitro i 1.0 mmol d'additiu A (disulfur del 4-*tert*-butilfenil **8**) a 0 °C sota atmosfera de nitrogen o argó. Es retira el bany de gel i s'agita la mescla de reacció durant el temps indicat.

Mètode B: Igual que el mètode A però amb l'additiu B (PhthNSePh).

^a Requereixen un *work-up* especial amb NaH₂PO₄ per aconseguir aquests rendiments.

^b La conversió de **22** és completa, però una fragmentació de tipus Beckmann fa disminuir el rendiment.

Tot i haver demostrat que el disulfur del 4-*terc*-butilfenil (**8**) i l'*N*-(fenilseleno)ftalimida són catalitzadors de la reacció i que quantitats subestequiomètriques són suficients per tal d'obtenir rendiments quantitius, vam utilitzar quantitats equimoleculares dels activadors per tal d'escurçar els temps de reacció.

En substrats senzills i poc impedits estèricament, com els compostos **1** i **14**, la reacció va ser completa en només 15 minuts utilitzant disulfur de 4-*terc*-butilfenil i en 2 h amb l'*N*-(fenilseleno)ftalimida. Es va demostrar que ambdós mètodes són compatibles amb funcions habituals en molècules orgàniques com ara esters (compostos **15** i **18**), cetals (compostos **16** i **20**) i èters silícics d'alcohols (compostos **17**, **19**, **20**, **21** i **22**).

En general, els temps de reacció necessaris per a obtenir rendiments excel·lents són més curts en el cas del disulfur de 4-*terc*-butilfenil que per a l'*N*-(fenilseleno)ftalimida. Però en el cas dels substrats ramificats en α al grup CHNO₂ (compostos **21** i **22**) es mostra més eficient l'*N*-(fenilseleno)ftalimida perquè, com ja s'ha comentat anteriorment, les *N*-fenilselenoimines resultants són inestables i s'hidrolitzen molt fàcilment en agitar-les durant 5 minuts en aigua. En canvi, les *N*-feniltioimines ramificades en α són força estables i requereixen una hora d'agitació amb una solució aquosa de NaH₂PO₄ per furnir quantitativament les cetones corresponents.

En el cas del compost **22** el rendiment és sensiblement inferior a la resta. Per analitzar més a fons aquesta reacció vam dur a terme la reacció des de la corresponent oxima (**32**) i vam comprovar que el rendiment no augmentava. Després d'analitzar amb deteniment el cru de la reacció es va poder detectar i aïllar el compost **33**, que va resultar ser òpticament inactiu. La formació d'aquest compost s'explica per una fragmentació de tipus Beckmann del corresponent oximat de fosfoni (Figura 34), en comptes de l'evolució desitjada cap al compost **31**. Aquest és un cas especial, en què aquesta reacció està clarament afavorida pel fet de generar un carbocatió benzílic.

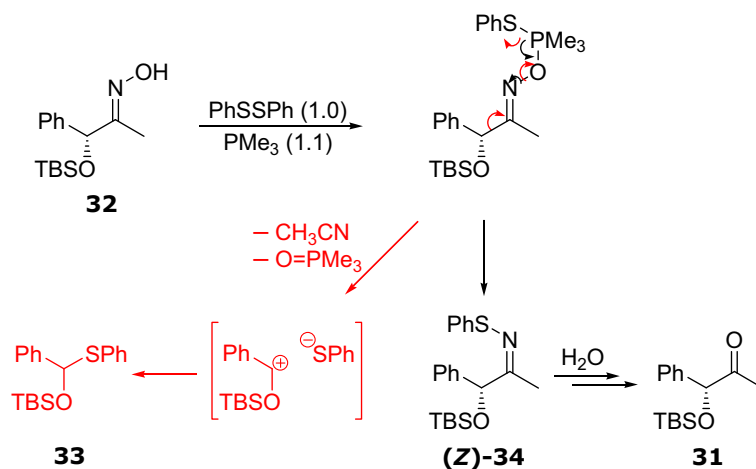


Figura 34. Fragmentació de tipus Beckmann del compost **32**.

Un altre cas en què aquest tipus de reacció té lloc és quan s'empra com a substrat 1'(*S*)-3-[(*E*)-hidroxiimino]càmfora (**35**). En aquest cas la fragmentació està afavorida per la formació d'un catió acil i la desaparició de la tensió d'anell del sistema bicíclic. Això fa que el producte de fragmentació **36** sigui l'únic producte, amb un rendiment del 94% (Figura 35).

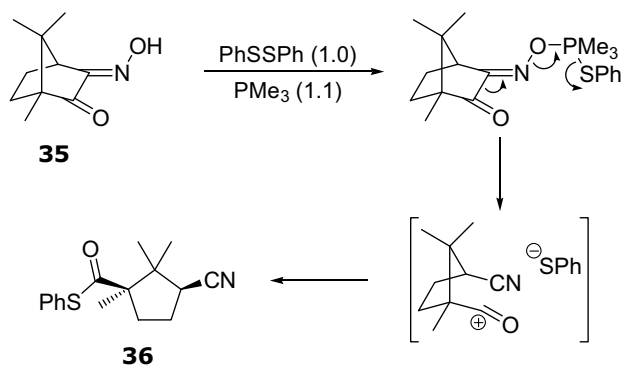


Figura 35. Fragmentació de 1'(*S*)-3-[(*E*)-hidroxiimino]càmfora (**35**).

En el cas dels carbonis asimètrics situats en α al grup CHNO₂ es produeix una pèrdua total de la configuració que condueix a l'epimerització o racemització de la molècula. Aquest fet no és degut a la basicitat de la fosfina o de les condicions del medi, ja que en dur a terme la reacció del compost **22** en presència de la corresponent cetona enantiomèricament pura (**31**) la reacció va conduir a una cetona escalèmica (Figura 36).

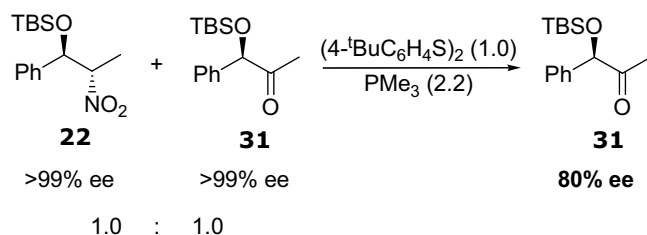


Figura 36. Pèrdua de la configuració dels carbonis en α al grup CHNO_2 durant la reacció.

No va ser possible evitar la racemització emprant solucions amortidores de pH 4, 7 o 10 en la hidròlisi de les imines a carbonil. A més, com es comentarà amb més detall a l'apartat 1.2.4, les *N*-sulfenilimines sintetitzades amb l'*N*-(feniltio)ftalimida i trimetilfosfina retenen totalment la configuració del carboni en α al grup CHNO_2 . Per tant, creiem que la racemització té lloc en l'estadi d'imina, degut a un ràpid equilibri entre la imina i l'enamina (Figura 37).

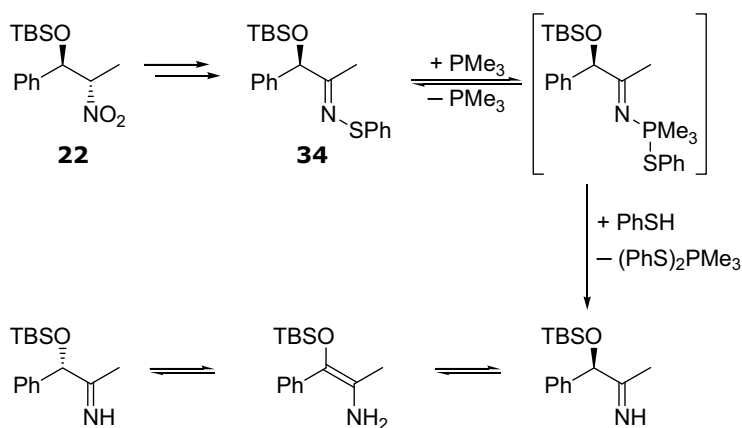


Figura 37. Possible mecanisme d'inversió de la configuració dels carbonis en α a CHNO_2 .

Hom podria pensar que aquest equilibri és més important en aquest cas particular on l'enamina està conjugada amb l'anell aromàtic, però en fer la reacció amb l'oxima enantiomèricament pura **37** amb un carboni estereogènic en α vam obtenir la cetona racèmica \pm -**38** (Figura 38). Per tant, l'equilibri entre imina i enamina és prou general i cap dels dos mètodes descrits permet conservar l'estereoquímica dels carbonis estereogènics en α .

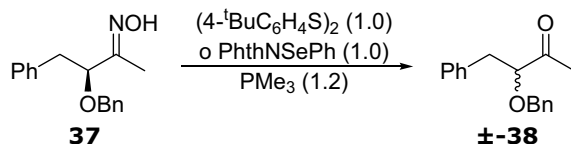


Figura 38. Racemització de l'oxima **37** en la conversió en la cetona \pm -**38**.

Aquest inconvenient inutilitza aquest protocol per a dos grups molt importants de nitroalcans enantiomèricament enriquits: els nitroaldols derivats de reaccions nitroaldòliques i els productes de reaccions de Michael estereoselectives (Figura 39).

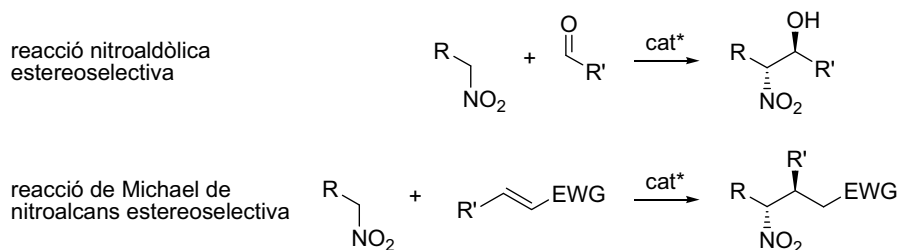


Figura 39. Reaccions nitroaldòliques i reaccions de Michael de nitroalcans estereoselectives.

Si el grup atractor d'electrons o electroatraient (EWG) és un carbonil tenim un altre problema que ja havien descrit Zard i col. Aquest tipus de productes condueixen a pirrols (o pirroles) a través de la condensació de la imina intermèdia amb el carbonil i posterior deshidratació produïda pel complex $(\text{PhS})_2\text{PMe}_3$ (Figura 14, pàg. 20).¹⁹ Tot i conèixer aquests antecedents, nosaltres no utilitzem un excés de fosfina i podria ser que la deshidratació no tingués lloc; la hidròlisi del producte conduiria llavors a la dicetona.

Malauradament, en dur a terme la reacció amb el nitrocompost **(4R,5S)-39**, provinent de la reacció de Michael entre nitroetà i *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona, no es va detectar el producte **(R)-40**, sinó que només vam aïllar el pirrol **41** quantitativament. Per tant, la deshidratació té lloc sense necessitat de cap excés de trimetilfosfina. El fet d'emprar els equivalents justos per a la reducció no evita la formació del corresponent pirrol (Figura 40).

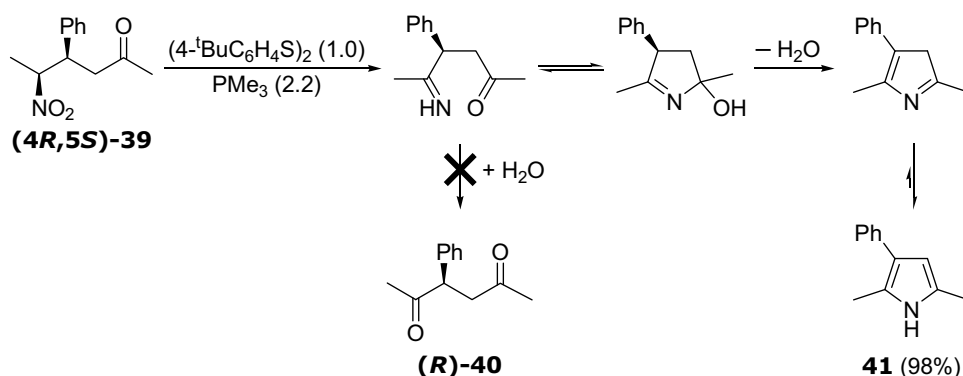


Figura 40. Formació de pirrol a partir de compostos amb els grups nitro i carbonil en relació 1,4.

1.2.6.3. Marcatge de cetones amb ^{18}O

Ja s'ha comentat que el nostre mètode no utilitza grans excessos de fosfina sinó que se n'empren quantitats gairebé estequiomètriques. Això fa possible realitzar la hidròlisi de la imina intermèdia amb aigua marcada amb ^{18}O sense necessitat d'utilitzar-ne un gran excés, factor important atès el cost de l'aigua marcada amb ^{18}O .

Com es mostra a la Figura 41, quan es van afegir 1.2 equiv d'aigua marcada amb ^{18}O ($\geq 95\%$ d' H_2^{18}O) sobre la imina intermèdia en un tub d'RMN, obtinguérem les corresponents cetones marcades amb ^{18}O amb un percentatge de marca superior al 95%.

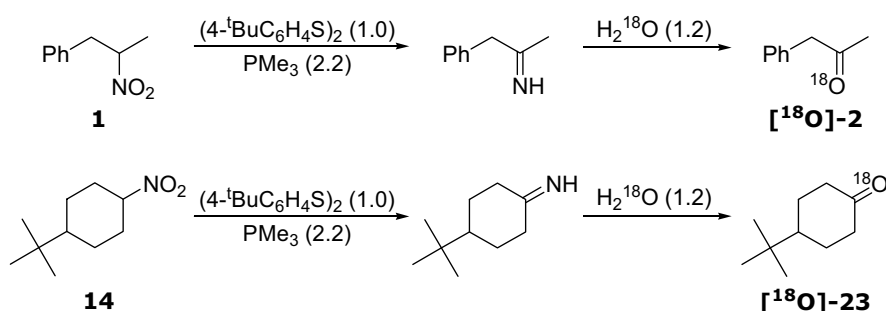


Figura 41. Marcatge de cetones amb H_2^{18}O .

En ambdós casos es va observar l'efecte isotòpic en l'espectre d'RMN de ^{13}C , amb un desplaçament del carboni carbonílic cap a camps alts de 50 ppb (Figura 42).²⁶ Els espectres de masses corresponents també van indicar la incorporació gairebé completa de la marca.

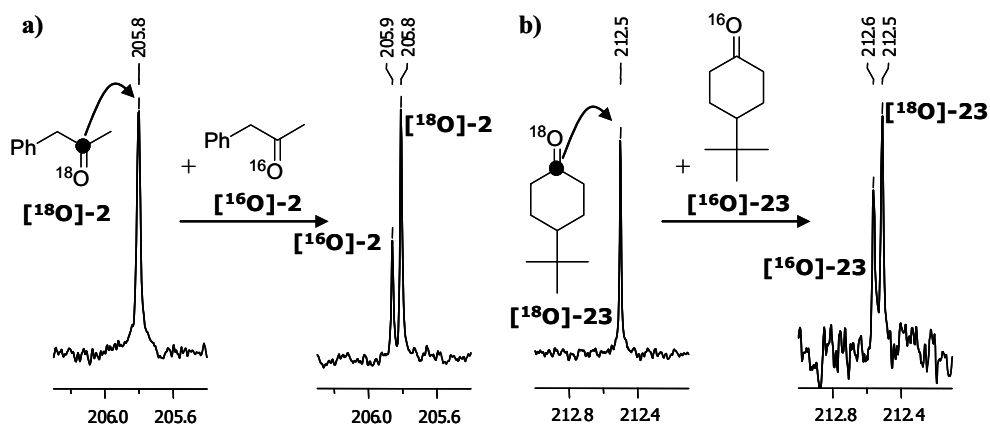


Figura 42. Espectres d'RMN de ^{13}C (100.6 MHz) dels carbonis carbonílics de les cetones sintetitzades i els senyals resultants de l'addició de les corresponents cetones no marcades: a) ^{18}O -2 i ^{16}O -2 + ^{18}O -2; b) ^{18}O -23 i ^{16}O -23 + ^{18}O -23.

1.3. TRANSFORMACIÓ A *N*-SULFENILIMINA

1.3.1. Introducció

En els últims anys s'han desenvolupat un gran nombre d'aplicacions de les *N*-sulfinilimines i *N*-sulfonilimines en síntesi asimètrica (reaccions de Michael, α -alquilació via anions d'enamina, hetero Diels-Alder...). Les *N*-sulfoniloxaziridines també son àmpliament utilitzades en epoxidacions asimètriques i hidroxilacions.

És conegut que les *N*-sulfenilimines són fàcilment oxidables a *N*-sulfinilimines, *N*-sulfonilimines i *N*-sulfoniloxaziridines amb *m*-CPBA o altres peroxiàcids (Figura 43). Així doncs, les *N*-sulfenilimines són una porta d'entrada a tot aquest ventall de productes i una nova manera de sintetitzar-les seria extremadament útil.

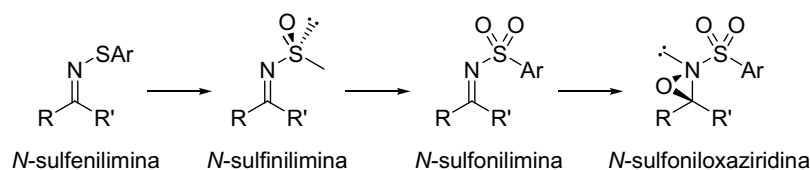


Figura 43. Espècies derivades de l'oxidació d'*N*-sulfenilimines.

Fins al moment, s'han descrit diferents mètodes de síntesi d'*N*-sulfenilimines. Com a material de partida s'han utilitzat cetones, derivats d'amina, altres *N*-sulfenilimines i més recentment oximes.

Els materials de partida més comuns per a sintetitzar *N*-sulfenilimines són els compostos carbonílics. De fet, la primera *N*-sulfenilimina, descrita el 1912 per Zincke i Farr, va ser sintetitzada mitjançant la condensació directa de cetones i aldehids amb sulfenamides.²⁷ Posteriorment es va descriure la condensació de cetones o aldehids amb amoníac i es va capturar la imina formada amb disulfurs i AgNO_3 ,²⁸ o amb un clorur de sulfenil.²⁹ També s'han emprat anàlegs d'*N*-sulfenamina més actius, com els ilurs obtinguts de la reacció de trisulfenamides $[\text{N}(\text{SR})_3]$ amb fosfines³⁰ i la reacció d'*N,N*-bis(trimetilsilil)sulfenamides catalitzada pel fluorur de tetrabutilamoni (Figura 44).³¹

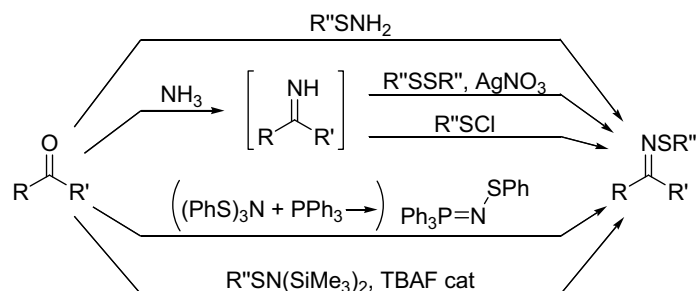


Figura 44. Preparació d'*N*-sulfinilimines a partir de compostos carbonílics.

S'han emprat *N*-cloroimines, que poden reaccionar tant amb tiols³² com amb tioèters³³ tot donant *N*-sulfinilimines (Figura 45). El problema evident d'aquests mètodes és que es coneixen molt poques *N*-cloroimines estables.

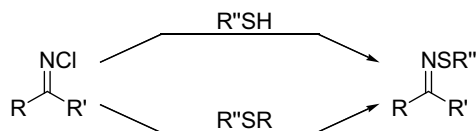


Figura 45. Preparació d'*N*-sulfinilimines a partir d'*N*-cloroimines.

Alguns derivats d'amines també han servit com a material de partida a fi de preparar *N*-sulfinilimines (Figura 46). Kobayashi en va descriure la síntesi mitjançant l'oxidació d'*N*-sulfinilamines i de manera més enginyosa mitjançant una transposició de tipus Pummerer d'una *N*-sulfinamida.³⁴ Els esters d' α -aminoàcids i els disulfurs poden ser transformats a les corresponents *N*-sulfinilimines per electròlisi promoguda per $MgBr_2$.³⁵

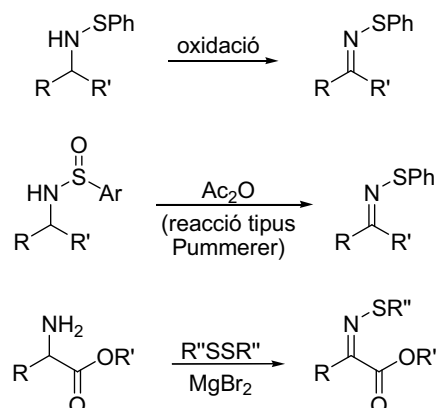


Figura 46. Preparació d'*N*-sulfinilimines a partir de derivats d'amines.

Una altra manera d'obtenir *N*-sulfenilimines és per reacció d'un anió tiooximat amb un halur d'alquil. Aquest anió s'ha preparat per reacció dels corresponents disulfurs amb BuLi o Li en Et₂NH, per desprotonació de la corresponent tiooxima i per reacció de la corresponent imina amb BuLi i S_x (Figura 47).³⁶

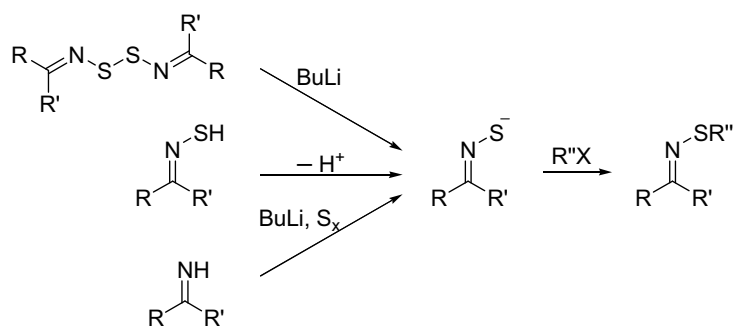


Figura 47. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir de tiooximats.

Una manera d'obtenir *N*-sulfenilimines més complexes és derivatitzant-ne de més senzilles. Davis va descriure la desprotonació en α d'*N*-sulfenilimines seguida de la reacció amb cetones, disulfurs i halurs l'alquil (Figura 48).³⁷

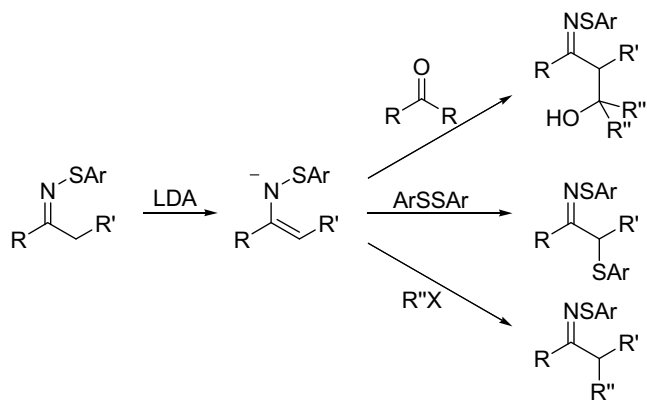


Figura 48. Preparació d'*N*-sulfenilimines a partir d'*N*-sulfenilimines més senzilles.

1.3.2. Antecedents

No va ser fins al 2002 que Lukin i Narayanan van introduir la idea de preparar *N*-sulfenilimines a partir d'oximes d'eritromicines, com a conseqüència de l'estudi del mecanisme de la reacció del reactiu de Hata amb oximes. Com ja s'ha comentat, Zard *et al.* van descriure per primera vegada aquesta reacció i van observar la formació de petites quantitats d'*N*-sulfenilimines com a subproducte de la reacció. Van atribuir-ne la

formació a una reacció paràsita entre la imina resultant i l'excés de $\text{Bu}_3\text{P}(\text{SPh})_2$.^{19,41} Per desmentir aquesta hipòtesis, Lukin va sintetitzar una imina estable (l'hidroclorur de la 9-iminoeritromicina-2',4''-dibenzoat) i la va sotmetre a les condicions de reacció amb un excés de tributilfosfina i disulfur de fenil. El fet que no fos possible detectar la presència de la corresponent *N*-sulfenilimina, tot i conèixer que aquesta és especialment estable, va permetre a Lukin demostrar que les *N*-sulfenilimines eren intermedis de reacció i no el producte d'una reacció paràsita (Figura 17, pàg. 21).

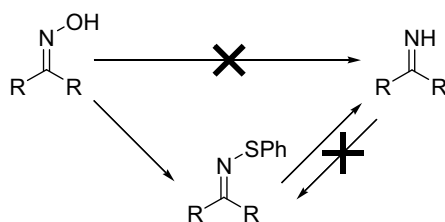


Figura 17. Camí de reacció proposat per Lukin i Narayanan.

Tot i això, en Lukin no va ser capaç d'esbrinar quin era el mecanisme de la reacció i es limità a emetre la hipòtesi que era de tipus Mitsunobu.

Amb el coneixement extret, Lukin va aconseguir de sintetitzar quatre *N*-sulfenilimines amb rendiments moderats (65–79%) a partir de les corresponents oximes utilitzant 1.1 equiv de PBu_3 i 2.0 equiv de disulfur de fenil a baixa temperatura (0–5 °C).

L'any 2004, una publicació del nostre propi grup va donar informació rellevant sobre el mecanisme de la reacció de conversió d'oximes en *N*-sulfenilimines amb el reactiu de Hata.¹⁰ Es va observar que les oximes amb diastereoisòmers *Z* i *E*, molt diferents en impediment estèric, reaccionaven de manera diferent. El cas més clar va ser el de l'oxima de l'acetofenona degut a la diferència entre metil i fenil. Mentre el diastereoisòmer *E* era estable enfront d'una barreja d'1.2 equiv de PhSSPh i 2.4 equiv de PBu_3 a temperatura ambient, el diastereoisòmer *Z* va reaccionar ràpidament i quantitativa (Figura 49).

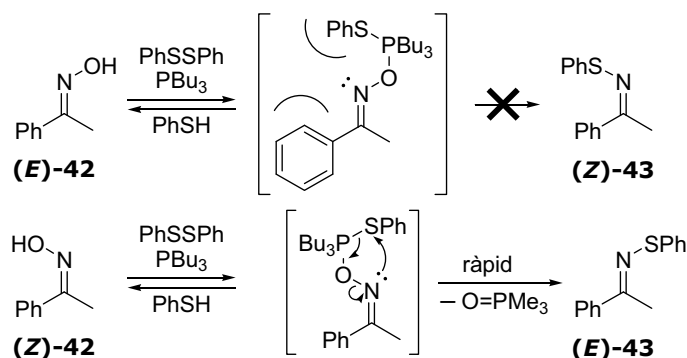


Figura 49. Diferent reactivitat de l'estereoisomer *Z* i *E* de l'oxima de l'acetofenona amb PhSSPh i PMe_3 .

La diferent reactivitat observada va ser atribuïda al diferent impediment estèric al voltant del parell d'electrons no enllaçants de l'àtom de nitrogen en l'intermedi proposat a la figura.

També es va proposar que tenia lloc una inversió de la configuració del doble enllaç, a través d'una transferència intramolecular de SPh o un procés intermolecular implicant un excés d'agent sulfenilant. Però aquesta hipòtesi no va poder ser corroborada degut a la rapidesa de l'equilibri entre els diestereoisòmers *E* i *Z* de les *N*-sulfenilimines.

1.3.3. Optimització del mètode de síntesi d'*N*-sulfenilimines

El fet de poder accedir a les *N*-sulfenilimines per una via diferent de les cetones és prou atractiva. En el nostre cas, hem descrit un nou mètode de síntesi d'*N*-sulfenilimines amb rendiments excel·lents a partir de grups nitro o oximes. Això augmenta la versatilitat de transformació dels grups nitro i oximes alhora que amplia el ventall d'*N*-sulfenilimines sintetitzables.

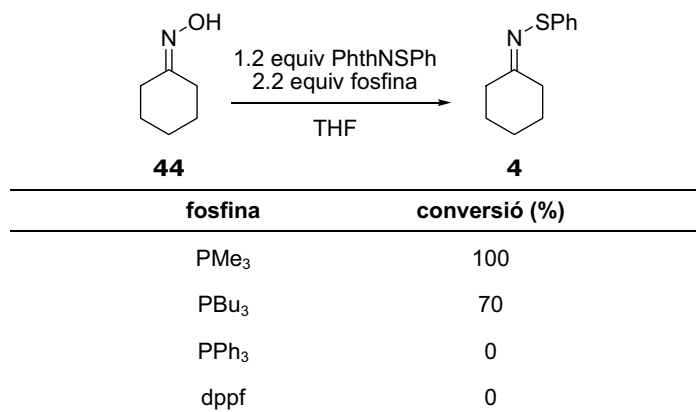
Aquest nou mètode prové de l'estudi mecanístic realitzat per intentar de millorar la versió reductiva amb el reactiu de Hata de la reacció de Nef descrit a l'apartat 1.2.4.

Amb la nostra proposta de mecanisme (Figura 25, pàg. 29) s'explica perquè, amb un excés de disulfur de fenil i quantitats estequiomètriques de fosfina, Lukin va obtenir *N*-sulfenilimines a partir d'oximes. El fet és que, si s'augmenta molt 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 el trencament de l'*N*-sulfenilimina. Per això en Lukin havia de dur a terme la reacció a

baixes temperatures i addicionant lentament, durant 1 hora, la fosfina. El fet que només és tractés d'una competició per la fosfina (entre la conversió de nitro en *N*-sulfenilimina i la d'*N*-sulfenilimina a imina) feia que aquest mètode no donés bons rendiments, que aquests depenguessin del substrat utilitzat i que només fos possible realitzar la reacció des de l'oxima, però no des del nitrocompost.*

El coneixement del mecanisme ens va ajudar a descobrir que la utilització de només 1.2 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida amb 1.1 equiv de fosfina (2.2 en el cas dels grups nitro) ens permet obtenir les corresponents *N*-sulfenilimines amb excel·lents rendiments tant des de les oximes com des dels nitrocompostos. L'absència de tiofenol assegura que, fins i tot en el cas de substrats que reaccionen lentament, les *N*-sulfenilimines no són destruïdes i la fosfina es consumeix totalment en la reducció del grup nitro o l'oxima.

Abans de començar a aplicar la metòdica en diferents substrats vam avaluar diferents fosfines. En dur a terme la reacció de l'oxima de la ciclohexanona (**44**) amb 1.2 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida i 2.2 equiv de fosfina durant 15 h els resultats van ser els que es mostren a la Taula 5.



Taula 5. Efecte de la fosfina en la reacció de formació d'*N*-sulfenilimines

Vam comprovar que les fosfines aromàtiques (PPh₃ i dppf) no permeten la reacció, mentre que la tributilfosfina la permet però és clarament menys reactiva que la trimetilfosfina. De fet, només amb 1.1 equiv de trimetilfosfina la reacció ja té lloc quantitativament.

* Com ja s'ha comentat a bastament, els nitroalcans reaccionen molt més lentament que les oximes.

És molt probable que altres *N*-(ariltio)ftalimides funcionin igual de bé. Les *N*-(alquiltio)ftalimides, en canvi, poden donar lloc a d'altres reaccions. En aquest context, vam avaluar una ftalimida diferent, l'*N*-(*terc*-butil)ftalimida (**45**). Aquesta hauria de conduir a les *N*-(*terc*-butil)sulfenilimines, que ens permetrien l'accés a les corresponents *N*-(*terc*-butil)sulfinilimines àmpliament utilitzades per Ellman.³⁸ Però, desafortunadament, en dur a terme la reacció de la ciclohexanoxima (**44**) amb l'*N*-(*terc*-butil)ftalimida (**45**) i fosfina només vam detectar material de partida.

1.3.4. Aplicació de la metòdica desenvolupada

Per demostrar que el nou mètode descrit per sintetitzar *N*-sulfenilimines era robust i prou general, vam aplicar-lo a una sèrie de cetoximes i nitrocompostos secundaris.

Pel que fa a les oximes, només va caldre emprar 1.1 equiv de trimetilfosfina i 1.2 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida. En tots els casos, mitja hora de reacció a temperatura ambient va ser suficient per completar la reacció. Els resultats obtinguts es resumeixen en la Taula 6.

En tots els casos, els rendiments van ser clarament superiors als obtinguts mitjançant la utilització de PhSSPh/PMe₃ i el reactiu de Hata (PhSSPh/PBu₃). De fet, s'han pogut sintetitzar compostos amb major complexitat estructural.

Els compostos menys impedits **9**, **44**, i **46** van donar rendiments excel·lents de manera gairebé instantània. Ara bé, cal tenir més cura en la purificació d'aquestes sulfenilimines degut a la seva major inestabilitat.

En el cas de l'oxima **42** la reacció també va ser ràpida i quantitativa, però cal recordar que només es pot dur a terme des del diastereoisòmer *Z*, igual que en el cas descrit prèviament¹⁰ amb PhSSPh i PMe₃, ja que els intermedis de reacció són equivalents.

oxima	Z/E ^a	producte	Z/E ^a	rendiment (%)	
	9	2:5	49	1:4	92
	44	–	4	–	96
	46	–	50	–	98
	Z-42	–	43	–	94
	47	1:6	51	1:8	91
	48	1:5	52	1:2	90
	37	1:12	53	1:15	86

Taula 6. Conversió d'oximes en *N*-sulfenilimines.

^a La relació Z/E de les oximes i les *N*-sulfenilimines va ser mesurada per RMN de ¹H (400 MHz) en solució de CDCl₃ a temperatura ambient.

En el cas de les oximes ramificades en α , com ara **37**, **47** i **48**, els rendiments són una mica inferiors. L'efecte de l'impediment estèric al voltant de l'oxima en la velocitat de la reacció ja s'havia observat en treballs anteriors del grup.¹⁰ És important recalcar que l'estereoquímica del carbonis asimètrics en α a l'oxima no es veu afectada durant la reacció, a diferència del que passa en la reacció de tipus Nef amb PhSSPh/PMe₃. Per comprovar-ho, les *N*-sulfenilimines van ser convertides a les corresponents cetones mitjançant ozonòlisi. Les cetones generades van ser analitzades per HPLC quiral i/o les seves rotacions òptiques específiques van ser comparades amb les descrites prèviament a la literatura.

Com s'ha comentat en l'apartat 1.2.6.2 de la present Tesi, el fet que la conformació dels centres en α a les *N*-sulfenilimines es mantingui i no ho faci en la reacció de Nef indica que el procés d'epimerització o racemització té lloc en l'estadi d'imina. És important destacar que en la majoria de mètodes descrits per sintetitzar *N*-sulfenilimines no s'estudia l'estabilitat configuracional dels centres en α al grup C=NSPh; de fet, fins al moment s'han descrit molt poques *N*-sulfenilimines enantiopures o escalèmiques amb estereocentres en α .

Un dels majors avantatges del nostre mètode respecte al de Lukin és que no depèn de la diferència de velocitat de reacció de l'oxima i l'*N*-sulfenilimina amb PhSSPh/PMe₃. De fet, el nostre mètode evita totalment la destrucció de la sulfenilimina per l'absència de tiofenol o una altra espècie suficientment àcida, de tal manera que no importa quan lenta sigui la reacció de l'oxima. Encara més, el nostre procediment es pot aplicar a grups nitro, transformació impossible d'abordar amb el mètode anterior.

Així doncs, per tal de transformar els grups nitro secundaris en les corresponents *N*-sulfenilimines vam necessitar 2.2 equiv de PMe₃ i 1.2 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida. En aquest cas, té lloc una primera etapa en la qual es consumeix un primer equivalent de PMe₃ en la reducció del grup nitro a oxima (o algun anàleg) catalitzada per l'*N*-(feniltio)ftalimida. Com vam veure en l'estudi mecanístic de l'apartat 1.2.4., aquesta primera reacció és més lenta que la segona etapa (la sulfenilació de l'oxima) i això fa que els temps de reacció necessaris per obtenir bons rendiments siguin més elevats.

A la Taula 7 es mostra la compatibilitat del mètode amb diferents grups funcionals, com per exemple èsters (**15**, **18**), cetals (**16**) i èters silílics (**17**). Igual que en el cas de les oximes, els grups nitro menys impedits (**3**, **1** i **15**) reaccionen més ràpidament. En substrats especialment impedits s'ha d'augmentar la concentració de reactius i el temps de reacció. En concret, en el cas del compost **55** convé utilitzar 3 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida, 6 equiv de PMe₃ i 24 h per obtenir rendiments excel·lents.

1.2 equiv

2.2 equiv PMe_3
THF, t. amb., 3 h

nitrocompost	rendiment (%)	producte	Z/E ^a
	1 90	49	1:4
	3 95	4	
	15 96	55	1:6
	16 91	56	1:1
	17 94	57	1:1
	18 85	58	2:3
	54 84 ^b	59	1:1

Taula 7. Conversió de nitrocompostos en *N*-sulfenilimines.

^a La relació *Z/E* de les *N*-sulfenilimines va ser mesurada per RMN de ¹H (400 MHz) en solució de CDCl₃ a temperatura ambient.

^b Rendiment obtingut en utilitzar 3 equiv d'*N*-(feniltio)ftalimida i 6 equiv de PMe_3 durant 24 h.

1.4. CONVERSIÓ D'N-SULFENILIMINA EN CARBONIL

1.4.1. Introducció

La transformació de grup nitro a cetona descrita en el capítol 1.2 de la present Tesi té com a principal inconvenient la racemització dels estereocentres en α al grup CHNO_2 . Aquest problema no existeix en el cas d'emprar *N*-(feniltio)ftalimida i fosfina, ja que la cascada de reduccions del grup nitro s'atura en l'*N*-sulfenilimina. Per tant, si aconseguíssim un mètode per convertir *N*-sulfenilimines en carbonils sense racemització en α al grup C=NSPh , podríem convertir grups nitro en carbonil mantenint la integritat estereogènica del centre en α al grup CHNO_2 .

Hi han diferents mètodes oxidatius per a transformar les *N*-sulfenilimines en carbonils, però la combinació d'aquests mètodes amb el descrit al capítol 1.3. no és adequada perquè disminueix la compatibilitat amb grups funcionals sensibles a mètodes reductius i oxidatius.

Altres procediments tenen el problema de l'obtenció de barreges de productes provinents de l'atac sobre l'àtom de carboni i el de sofre del fragment C=N-S .³⁹ El 1983 es va descriure la hidròlisi d'*N*-tritilsulfenilimines amb un excés de AgNO_3 , HgCl_2 i FeCl_3 .⁴⁰ Entre aquests, el AgNO_3 va ser el millor reactiu, però es creu que el mecanisme de reacció és una reducció monoelectrònica del catió Ag(I) degut a l'aparició d'un mirall de plata (Figura 50).

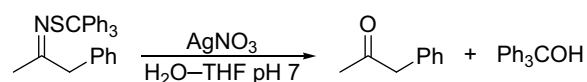


Figura 50. Hidròlisi de l'*N*-tritilsulfenilimina de l'1-fenil-2-propanona, catalitzada per AgNO_3 .

També s'ha demostrat que el Bu_3SnH trenca reductivament l'enllaç N-S de les *N*-sulfenilimines.⁴¹ Zard va aplicar aquesta reacció a diferents *N*-sulfenilimines derivades de ciclobutanona, aprofitant el fet que en aquests substrats l'evolució cap a un nitril amb l'obertura de cicle és més ràpida que l'abstracció d'hidrogen del tributilestannà (Figura 51).

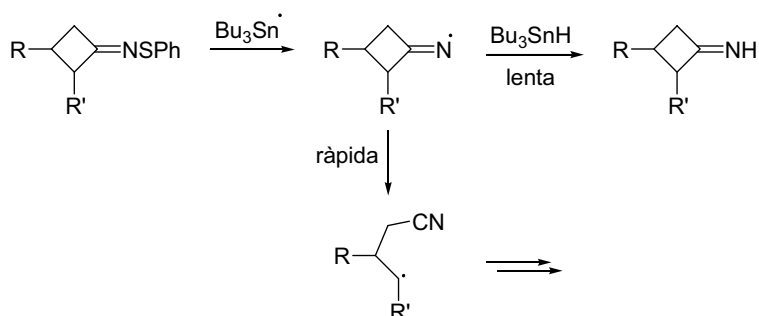


Figura 51. Trencament d'*N*-sulfenilimines derivades de la ciclobutanona amb Bu_3SnH .

L'any 2002, basant-se en el treball de Zard *et al.*,¹⁹ Lukin *et al.* van descriure la hidròlisi d'*N*-sulfenilimines amb PBU_3 i aigua o PBU_3 i una solució al 50% d'àcid acètic.^{20a} Aquest mètode és totalment anàleg al descrit en el capítol 1.2. de la present Tesi i per tant implica la racemització dels estereocentres en α al grup $\text{C}=\text{NSPh}$.

L'objectiu d'aquest capítol era trobar un mètode suau per transformar les *N*-sulfenilimines en cetones sense racemització del centre en α al grup $\text{C}=\text{NSPh}$, per utilitzar-lo de manera conjunta amb el mètode descrit al capítol 1.3. La finalitat òbvia era convertir nitrocompostos quirals (amb centres estereogènics en α) en cetones quirals.

1.4.2. Tria del mètode

L'estratègia que ens va semblar més lògica va ser la de buscar algun àcid de Lewis que es coordinés a l'*N*-sulfenilimina i augmentés l'electrofilia del carboni. D'aquesta manera es volia produir el trencament de l'enllaç C-N i no el del N-S, tot evitant el pas per la imina intermèdia que s'equilibra ràpidament amb l'enamina i implica la racemització del centres en α al grup $\text{C}=\text{NSPh}$ (Figura 52).

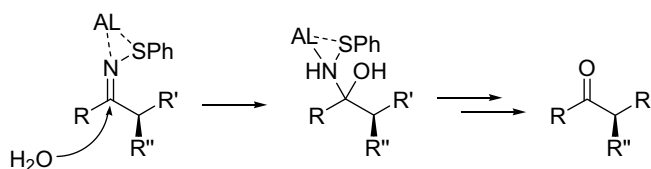


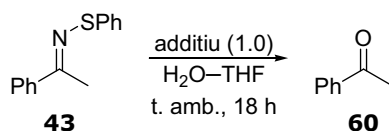
Figura 52. Possible mecanisme d'hidròlisi d'*N*-sulfenilimines catalitzada per un àcid de Lewis.

Semblava idoni que la reacció transcorregués sense escalfar i a un pH neutre. Per tant, l'àcid de Lewis havia de ser actiu en medi aquós a un pH proper a 7, cosa que no

resulta molt fàcil degut a la tendència de molts metalls a formar hidròxids insolubles en aquestes condicions.

Com a substrat model es va triar l'(*E*)-*S*-feniltiooxima de l'acetofenona (**43**), ja que és una *N*-sulfenilimina molt estable. La seva especial estabilitat en permet la purificació per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice; fins i tot és estable en medi aquós a pH 1.5.

Les primeres proves d'hidròlisi es van efectuar agitant a temperatura ambient l'*N*-sulfenilimina amb una barreja d'aigua i THF (1:1) en presència d'1.0 equiv del potencial catalitzador (Taula 8).



entrada	additiu	conversió (%)	entrada	additiu	conversió (%)
1	Cu ₂ Cl ₂	0–20	13	AuBr ₃	100
2	CuI	0–20	14	ZnCl ₂	3
3	(CuOTf) ₂ ·C ₆ H ₆	11	15	ZnBr ₂	11
4	CuCl ₂ ·2H ₂ O	43	16	FeCl ₂	23
5	CuBr ₂	100	17	FeBr ₃	100
6	Cu(OAc) ₂	16	18	CoCl ₂ ·6H ₂ O	0
7	Cu(acac) ₂	0	19	NiCl ₂ ·6H ₂ O	0
8	Cu(OTf) ₂	0	20	Sc(OTf) ₃	62
9	AgNO ₃	0	21	LaCl ₃ ·7H ₂ O	0
10	AgF	0	22	CeCl ₃ ·7H ₂ O	0
11	AuOTf	0	23	Yb(OTf) ₃	6
12	AuCl ₃	100	24	InBr ₃	100

Taula 8. Proves d'hidròlisi de **43** amb diferents sals metàl·liques.

De totes les sals provades, només el CuBr₂, AuCl₃, AuBr₃, FeBr₃ i InBr₃ van promoure la hidròlisi completa de l'(*E*)-*S*-feniltiooxima de l'acetofenona (**43**). Però algunes d'aquestes conversions poden ser en part o totalment degudes al pH àcid generat per la hidròlisi parcial de les sals metàl·liques. Per tant, es van repetir els

experiments amb les sals que havien donat bons rendiments neutralitzant abans les seves solucions amb NaOH fins a un pH de 7.0 (Taula 9).

CC(=N(SPh)C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1
 $\xrightarrow[\text{t. amb., 18 h}]{\text{additiu, H}_2\text{O-THF pH 7}}$
CC(=O)C1=CC=CC=C1

43 **60**

additiu	equivalents	conversió (%)
CuBr ₂	1.0	5
FeBr ₃	1.0	0
InBr ₃	1.0	0
AuCl ₃	1.0	70
AuBr ₃	1.0	100
AuBr ₃	0.5	100
AuBr ₃	0.3	54
AuBr ₃	0.1	5

Taula 9. Proves d'hidròlisi de **43** amb diferents sals metàl·liques a pH 7.

En la majoria dels casos, en neutralitzar les solucions amb NaOH, s'observa l'aparició d'un precipitat que atribuïm als hidròxids dels corresponents metalls i que fan que ja no es produeixi la conversió d'*N*-sulfenilimina en carbonil. Només el AuBr₃ va ser capaç de mantenir la seva activitat a pH 7. Les solucions de AuBr₃ (0.3 M) neutralitzades amb NaOH tenen una coloració fosca però no s'hi observa cap tipus de precipitat i són estables al pas del temps.

En reduir les quantitats de AuBr₃ (Taula 9) es va descobrir que les conversions disminueixen dràsticament en baixar de 0.5 equiv. Possiblement aquest fet sigui conseqüència de la coordinació de la PhSNH₂, generada durant la reacció, al complex d'Au(III). Actualment, en Carles Isart està realitzant l'estudi del mecanisme de reacció i està buscant una solució que permeti reduir la quantitat de AuBr₃ necessària per dur a terme la reacció.

1.4.3. Aplicació de la reacció a la conversió del grup nitro en carbonil

Per avaluar l'aplicabilitat de la reacció quan hi ha estereocentres en α al grup C=NSPh, vam assajar la reacció amb l'(*E*)-*S*-feniltiooxima de l'(*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona (**34**). La cetona obtinguda (**31**) va resultar ser enantiomèricament pura. Per tant, es pot emprar el AuBr₃ per hidrolitzar *in situ* les *N*-

sulfenilimines obtingudes amb la metodologia del capítol 1.3. La combinació d'ambdues metodologies es va aplicar als nitrocompostos de la Taula 10.

nitrocompost	<i>sin/anti</i> ^a	producte	rendiment (%)
	–	31	63
	–	64	76
	–	64	73
	–	65	79 ^b
	–	66	88
	1:1	67	83
	–	40	71

Taula 10. Conversió de nitrocompostos quirals en cetones.

^a La relació *sin/anti* dels nitrocompostos va ser mesurada per RMN de ¹H (400 MHz).

^b Rendiment obtingut en utilitzar 3 equiv d'N-(feniltio)ftalimida i 6 equiv de PMe₃ durant 24 h en la primera etapa.

La cetona **31** derivada del nitrocompost **22** es va obtenir enantiomèricament pura, tal com s'esperava. El rendiment del 63% és degut al problema de fragmentació de tipus Beckmann que ja s'ha explicat en l'apartat 1.2.6.2. El mateix ocorre amb els compostos **(2R,3R)-61** i **(2S,3R)-61**, ja que la cetona corresponent no s'obté amb excel·lents rendiments però sí de manera enantiomèricament pura. Altres nitrocompostos amb centres estereogènics en α com **54**, **62** i **63** van conduir a les corresponents cetones (**65**, **66** i **67**) amb bons rendiments i sense racemització de l'estereocentre en α al grup CHNO₂.

Cal destacar especialment el bon resultat obtingut amb el nitrocompost **(4R,5S)-39**, el qual s'havia vist que en les condicions de reacció del capítol 1.2 conduïa majoritàriament al 3-fenil-2,5-dimetilpirrol **(41)**, degut a la condensació de la imina intermèdia amb el carbonil situat a 3 enllaços (Figura 40, pàg. 42). Amb el nostre protocol de sulfenilació i hidròlisi s'evita aquest tipus de complicació i s'aconsegueix transformar el grup nitro en carbonil sense pèrdua de l'excés enantiomèric del nitrocompost de partida (Figura 53). Això constitueix una altra evidència que el mecanisme de reacció no implica la formació d'una imina intermèdia sinó que es tracta d'una hidròlisi de l'*N*-sulfenilimina.

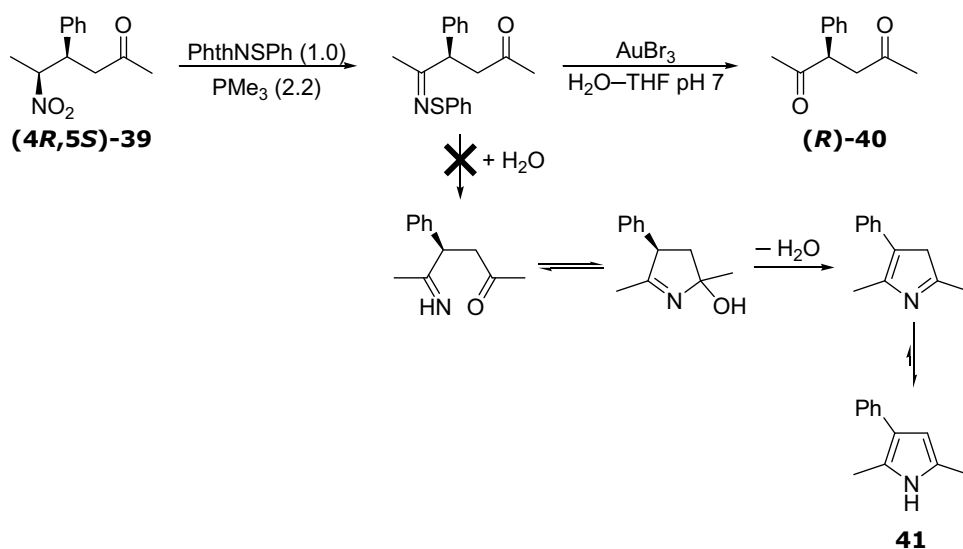


Figura 53. Formació de la cetona **40** (evitant l'aparició del pirrol **41**).

1.5. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

1.5.1. Preparació de nitrocompostos

Tot i que el grup nitro és present en molts intermedis sintètics, no existeixen gaires compostos orgànics comercials amb aquest grup funcional. Per tant, vam haver de sintetitzar la majoria de substrats de partida.

1.5.1.1. Addició de nitrometà o nitroetà

Una de les maneres més habituals de preparar nitrocompostos és aprofitar l'acidesa dels protons en α al grup nitro per generar els corresponents nitronats i addicionar-los a diferents electròfils. Així vam sintetitzar els compostos **1**, **15-21** i **39**.

La seqüència per a preparar **1** inclou una reacció nitroaldòlica seguida d'una deshidratació que condueix únicament al diastereoisòmer (**E**)-**68**. La reducció quimioselectiva del doble enllaç enfront del grup nitro es va realitzar amb NaBH_4 (Figura 54), que és un mètode ben establert.⁴²

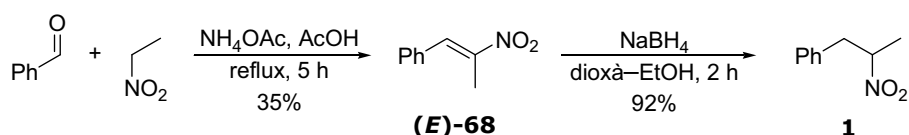


Figura 54. Preparació del compost **1**.

A fi de preparar **15**, **16**, **17** i **18** vam partir de l'intermedi comú **70**, que vam obtenir de manera anàloga al compost **1**. Així doncs, vam dur a terme la reacció nitroaldòlica entre nitrometà i benzaldehyd, que en escalfar va donar (**E**)-**69**, el qual vam reduir quimioselectivament amb NaBH_4 (Figura 55).⁴²

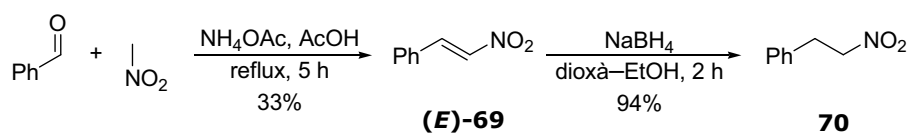


Figura 55. Preparació de l'intermedi comú **71**.

La reacció d'addició-1,4 de l'anió de **70** sobre l'acrilat de metil va donar el compost **15** (Figura 56).⁴³

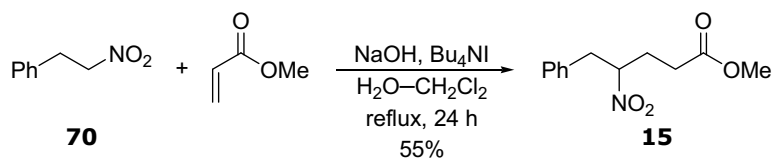


Figura 56. Preparació del compost **15**.

L'addició-1,4 del mateix nitronat sobre la metil vinil cetona (cetona metílicovínilica) va generar el compost **71** (Figura 57).⁴⁴

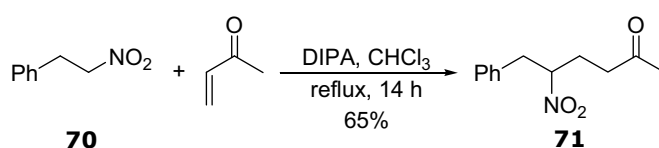


Figura 57. preparació del compost **71**.

Aquest compost és l'intermedi comú a partir del qual vam sintetitzar el cetal **16** i l'alcohol **72**, que va ser protegit en forma d'èter silílic (**17**) o d'èster (**18**) (Figura 58).

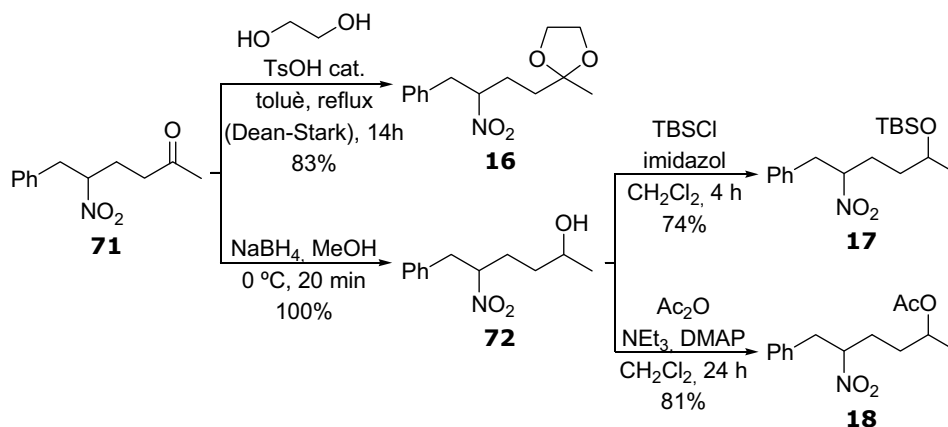


Figura 58. Preparació del compostos **16**, **17** i **18**.

El compost **20** va ser preparat seguint un procediment descrit a la literatura per Guarna.⁴⁵ La doble addició de nitrometà sobre la metil vinil cetona genera el compost **73**, que com la majoria de metilcetones es redueix enantioselectivament amb llevat de pa donant lloc a una barreja dels productes **74** i **75**. La protecció en condicions estàndard del diol **74** ens va conduir al compost **19**. El compost monoreduït **75** es va protegir en forma de cetal (**76**) i èter silílic, tot donant el compost **20** (Figura 59).

Sorprenentment, tant **75** com **76** van resultar ser gairebé un únic diastereoisòmer (> 10:1). No va ser possible determinar la configuració relativa del carboni CHNO₂, però això indica que la reducció amb llevat de pa no només és enantioselectiva pel que fa a la reducció del grup carbonil, sinó que també és capaç de discriminar entre els dos carbonils enantiotòpics.

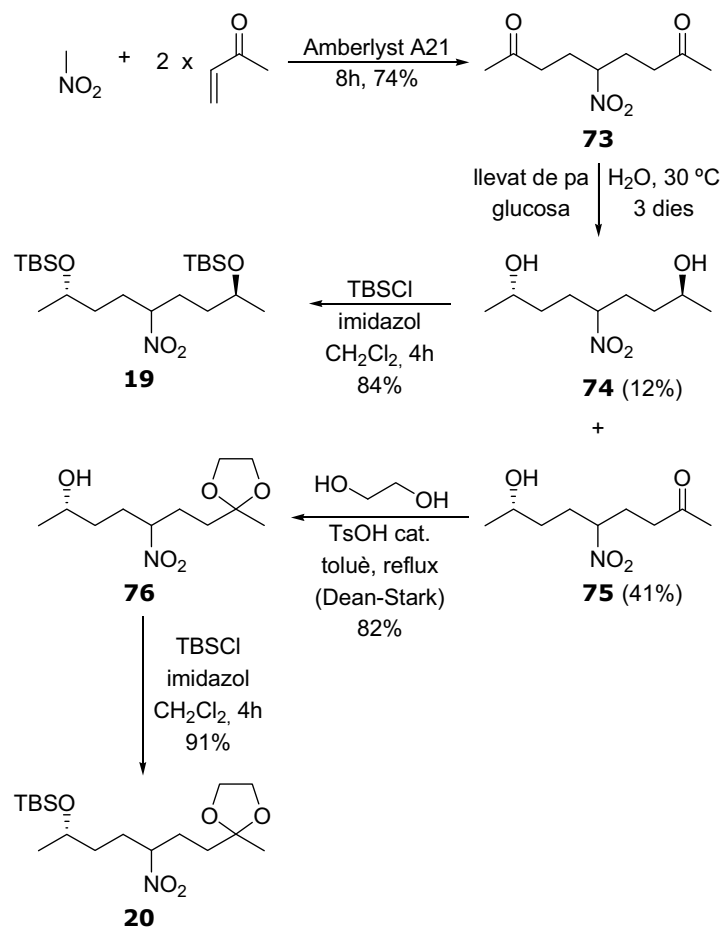


Figura 59. Preparació dels compostos **19** i **20**.

La reacció nitroaldòlica entre l'hexanal i el nitroetà va conduir al compost **77**.⁴⁶ La protecció en medi bàsic (NEt₃, DMAP) d'aquest nitroaldol va donar lloc majoritàriament a la formació diastereoselectiva del compost de deshidratació (**E**)-**78**. La utilització d'una base més feble (2,6-lutidina) amb un agent sililant més reactiu (TBSOTf) va permetre l'obtenció de l'alcohol **21**, evitant així la deshidratació del nitroaldol (Figura 60).⁴⁷

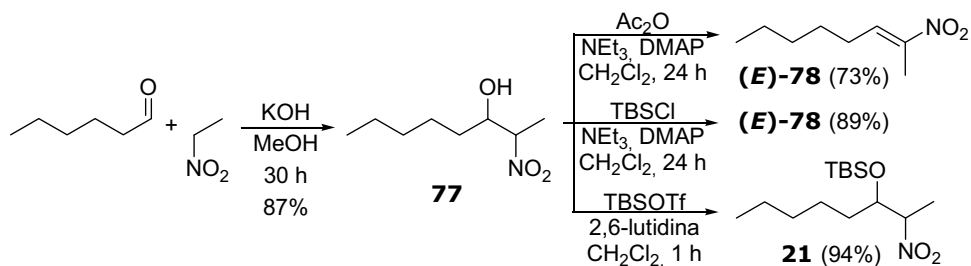


Figura 60. Preparació del compost **21**.

L'addició del nitroetà a l'(*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona amb L-prolina o amb SolPro⁴⁸ va conduir al compost **39** amb una relació diastereomèrica d'1.3:1 i un excés enantiomèric del 44% (Figura 61).⁴⁹

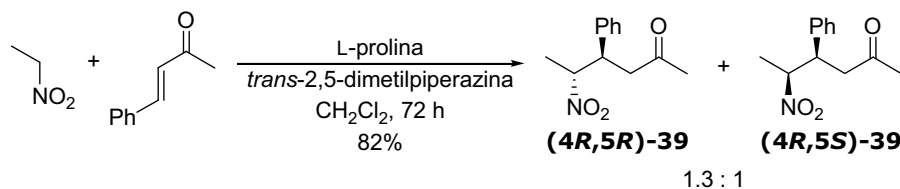


Figura 61. Preparació dels compostos (**4R,5R**)-**39** i (**4R,5S**)-**39**.

1.5.1.2. Oxidació d'amines

Una altra manera d'obtenir compostos amb grups nitro és oxidar amines comercials.⁵⁰ D'aquesta manera vam poder arribar fàcilment a nitrocompostos enantiopurs.

La (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina es va protegir en forma d'èter silílic i es va oxidar amb un excés de *m*-CPBA tot donant el compost nitro **22** enantiomèricament pur (Figura 62).

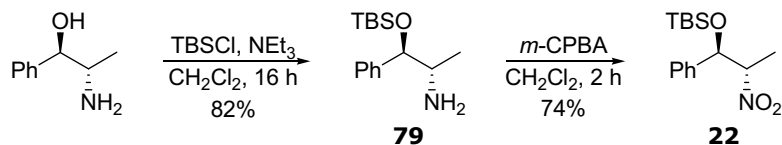
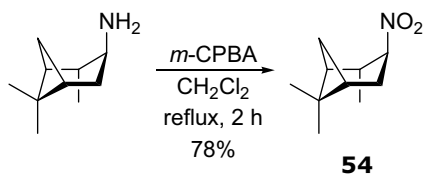


Figura 62. Preparació del compost **22**.

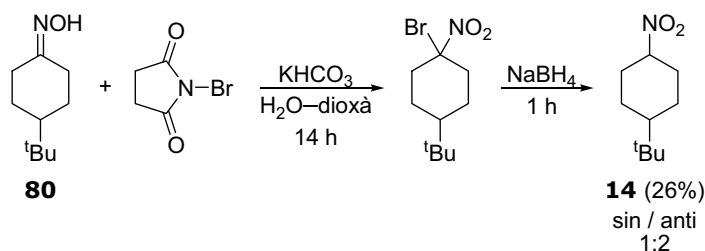
L'oxidació amb *m*-CPBA de l'(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-isopinocampfeïlamina, comercialment assequible, va donar el compost nitrat **54** (Figura 63) com un únic diastereoisòmer.

Figura 63. Preparació del compost **54**.

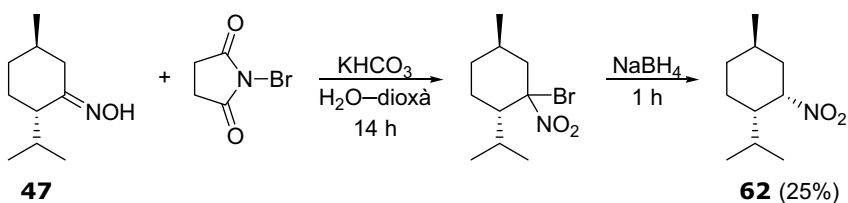
1.5.1.3. Oxidació d'oximes

L'oxidació d'oximes a grups nitro es pot realitzar mitjançant el mètode d'Iffland *et al.*⁵¹ Aquest mètode es basa en la bromació de l'oxima amb NBS en medi bàsic i la reducció de l'intermedi amb NaBH₄ que forneix el grup nitro.

Mitjançant l'oxidació d'Iffland es va sintetitzar el compost **14** com una barreja 1:2 dels diastereoisòmers *sin* i *anti* (Figura 64).

Figura 64. Preparació del compost **14**.

Amb la mateixa metodica es va preparar el compost **62**. Curiosament, la reacció és altament diastereoselectiva, de manera que en el cru de reacció el diastereoisòmer **62** és molt majoritari i és aïllable com a producte pur (Figura 65). No epimeritza a cap altre diastereoisòmer ni a reflux de piridina.

Figura 65. Preparació del compost **62**.

D'igual manera, es va obtenir el compost **63**. Tot i que el rendiment va ser dolent, el centre estereogènic de l'oxima de partida no va partir gens de racemització (Figura 66).

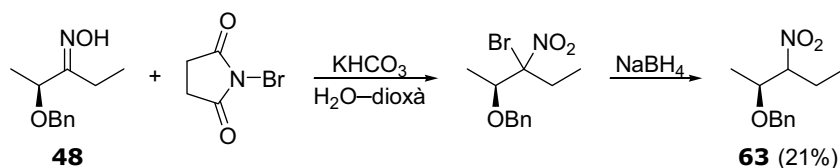


Figura 66. Preparació del compost **63**.

1.5.1.4. Nitració d'un alquè

Per sintetitzar els compostos **(2R,3R)-61** i **(2S,3R)-61** es va seguir la ruta sintètica descrita a continuació. Amb un procediment adaptat d'una reacció de *cross-coupling* de Suzuki–Miyaura vam sintetitzar diastereoespecíficament el compost **81** (Figura 67).⁵²

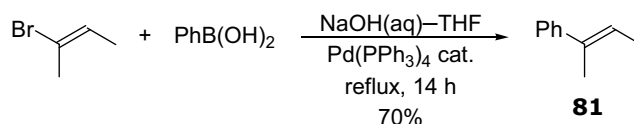


Figura 67. Preparació del compost **81**.

Aquest compost es va tractar amb anhídrid acètic, àcid nítric i catalisi d'àcid sulfúric a fi d'obtenir un intermedi nitrat, el qual es va sotmetre a un tractament bàsic amb trietilamina. Això va produir una eliminació majoritària cap al diastereoisòmer **82** (Figura 68).⁵³

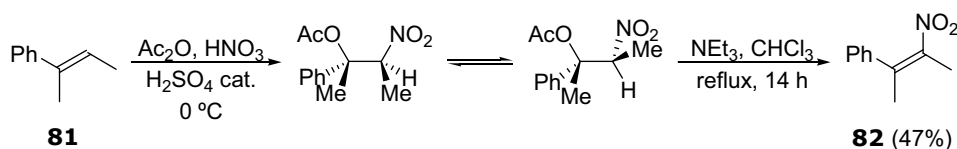
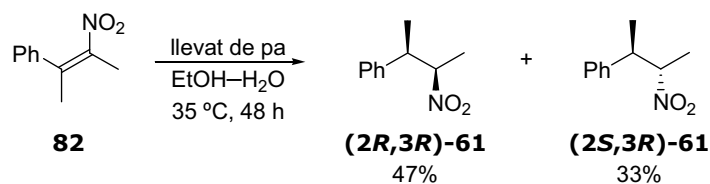


Figura 68. Preparació del compost **82**.

El compost **82** es va sotmetre a una reducció enantioselectiva amb llevat de pa,⁵³ que va permetre aïllar els compostos **(2R,3R)-61** i **(2S,3R)-61**, cadascun amb un excel·lent excés enantiomèric (Figura 69), com es va poder comprovar mitjançant la comparació del seu poder òptic rotatori amb els descrits a la literatura.

Figura 69. Preparació dels compostos **(2R,3R)-61** i **(2S,3R)-61**.

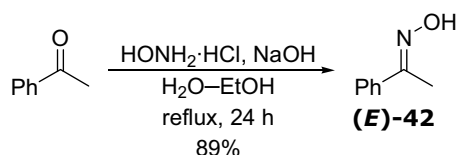
1.5.2. Preparació d'oximes

Algunes de les oximes emprades a la part teòrica són comercials, però d'altres les vam haver de preparar.

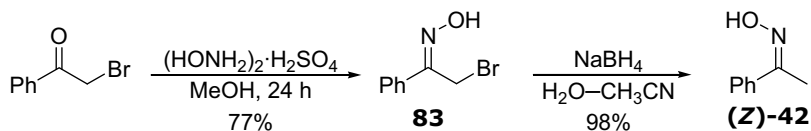
1.5.2.1. Des de cetones

Una de les maneres més usuals d'obtenir oximes és per condensació de la hidroxilamina amb cetones. Així vam sintetitzar els compostos **(Z)-37**, **(E)-37**, **(E)-42**, **(Z)-42**, **46**, **47**, **48** i **80**.

L'oxima **(E)-42** es va preparar escalfant a reflux l'acetofenona en presència d'hidroclorur d'hidroxilamina en una solució aquoso-etanòlica bàsica (Figura 70). La diferència d'energia entre els dos possibles diastereoisòmers fa que s'obtingui exclusivament el diastereoisòmer *E* (el termodinàmicament més estable).

Figura 70. Preparació del compost **(E)-42**.

Per tal de poder accedir al diastereoisòmer **(Z)-42** es va seguir una tàctica descrita per Smith i Kaiser.⁵⁴ Per formar l'oxima *Z* del bromur de fenacil cal utilitzar sulfat d'hidroxilamina, ja que l'hidroclorur d'hidroxilamina produeix la substitució del brom per clor. Tot seguit, es redueix el compost **83** amb borohidruir de sodi per generar diastereoselectivament l'oxima **(Z)-42** (Figura 71).

Figura 71. Preparació del compost **(Z)-42**.

El compost **46** es va preparar escalfant a reflux la corresponent cetona comercial en presència d'hidroclorur d'hidroxilamina en una solució aquoso-metanòlica bàsica (Figura 72).

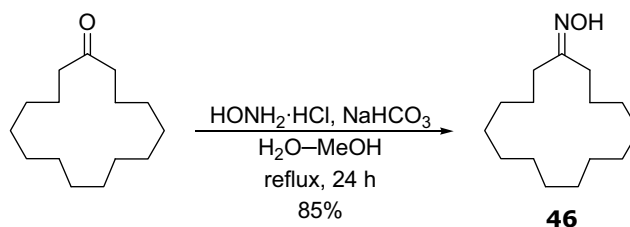


Figura 72. Preparació del compost **46**.

El compost **80** es va sintetitzar escalfant a reflux la 4-*terc*-butilciclohexanona comercial en presència d'hidroclorur d'hidroxilamina en una solució aquoso-metanòlica bàsica.

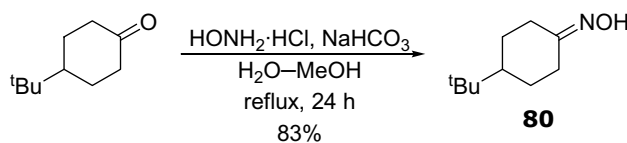


Figura 73. Preparació del compost **80**.

El compost **47** es va obtenir com una barreja 1:6 dels diastereoisòmers *Z/E* per condensació de la (-)-mentona amb hidroclorur d'hidroxilamina en piridina (Figura 74).

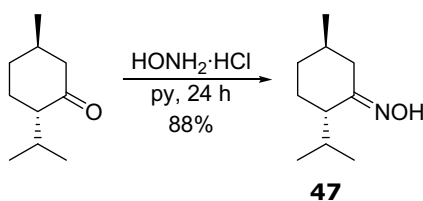


Figura 74. Preparació del compost **47**.

Per aconseguir les oximes acícliques enantiopures **37** i **48** amb centres estereogènics en α es va seguir una seqüència sintètica molt utilitzada al grup per arribar a les corresponents cetones **38** i **67**.⁵⁵

Es parteix de l'(*S*)-lactat de metil comercial i es fa condensar amb la pirrolidina a fi d'obtenir l'amida **84**. Aquesta es protegeix amb clorur de benzil i, sense purificació, es tracta amb etil-liti per aconseguir la cetona enantiomèricament pura **67**. Aquesta cetona es va condensar amb hidrocloreur d'hidroxilamina en piridina fornint l'oxima **48** com a barreja 1:5 de diastereoisòmers *Z/E* (Figura 75).

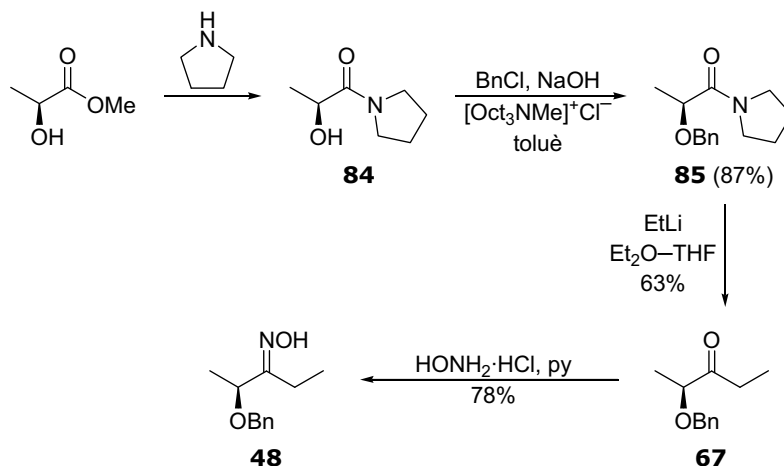


Figura 75. Preparació del compost **48**.

De manera anàloga, es va partir de l'(*S*)-3-fenil-2-hidroxiopropanoat de metil comercial, que va formar l'amida **86**, i es va protegir amb clorur de benzil; sense purificació prèvia es va convertir en la cetona enantiomèricament pura **38**. La condensació d'aquesta cetona amb hidrocloreur d'hidroxilamina, en una solució etanòlica en presència d'hidrogencarbonat de sodi, va conduir majoritàriament al diastereoisòmer menys estable termodinàmicament (**Z**)-**37** (*Z/E* 15:1). En canvi, en emprar piridina com a dissolvent es va obtenir preferentment el diastereoisòmer termodinàmicament més estable (**E**)-**37** (*Z/E* 1:12). El tractament en piridina a temperatura ambient del diastereoisòmer (**Z**)-**37** és suficient per a produir la isomerització a l'(**E**)-**37** (Figura 76).

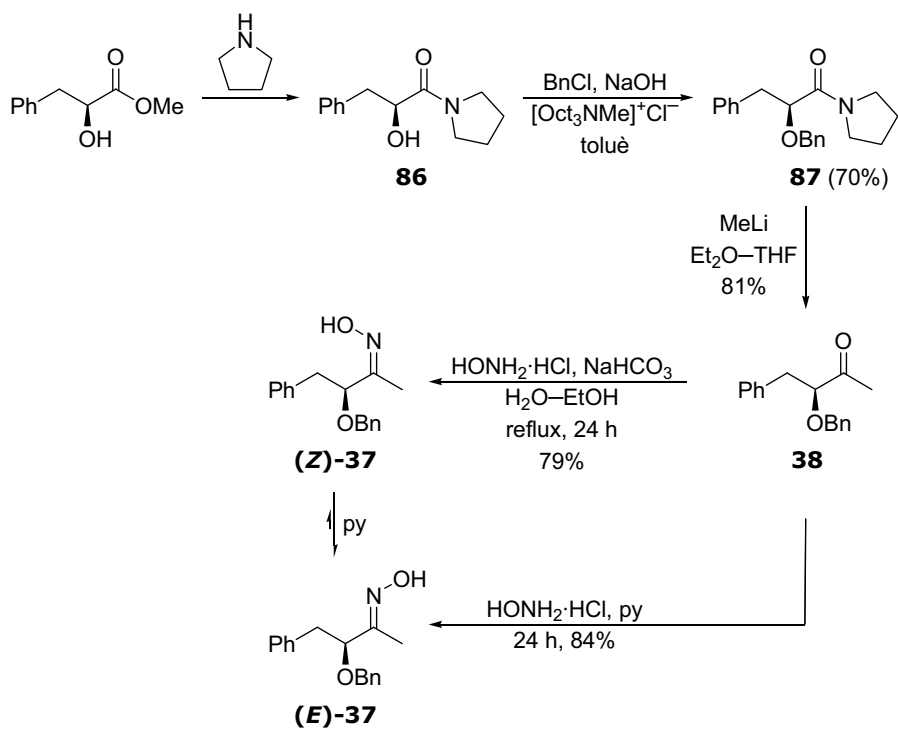


Figura 76. Preparació del compost **(E)-49**.

1.5.2.2. Des de nitrocompostos

Una altra manera d'aconseguir oximes és reduir parcialment grups nitro. El mètode més utilitzat per a realitzar aquesta transformació va ser descrit per Vilarrasa *et al.* i consisteix en la utilització del complex $\text{Sn}(\text{SR})_3^-$, generat *in situ* a partir de SnCl_2 , tiofenol i trietilamina.^{8a}

Amb aquesta metodologia es va obtenir l'oxima **9** a partir del nitrocompost **1** (Figura 77).

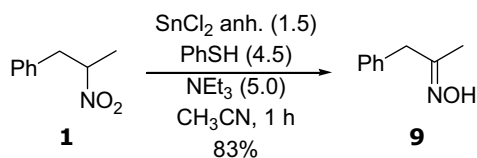


Figura 77. Preparació del compost **9**.

També va ser possible obtenir així l'oxima **32**, que resulta ser enantiopura, cosa que indica que el mètode no afecta els estereocentres en α al grup nitro (Figura 78).

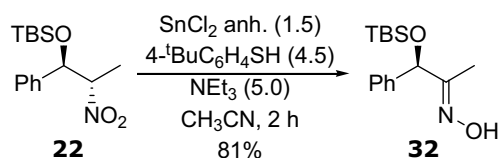


Figura 78. Preparació del compost **32**.

1.5.3. Preparació d'activadors

Alguns dels activadors utilitzats en aquesta Tesi no són comercials i per tant s'han hagut de preparar prèviament.

1.5.3.1. Disulfurs cíclics

La síntesi dels dos disulfurs cíclics utilitzats en la Tesi es va realitzar segons mètodes descrits. Per al disulfur **6** es va tractar l'1-bromonaftalè amb BuLi i després amb sofre elemental (Figura 79).⁵⁶

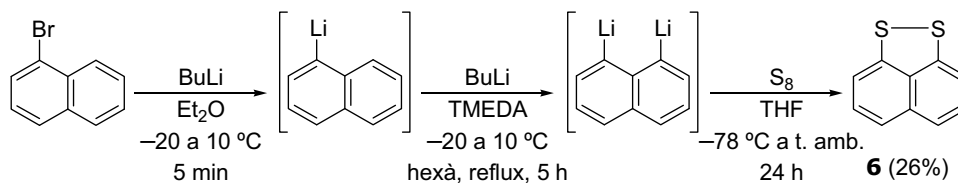


Figura 79. Preparació del compost **6**.

El dibenzotiofè es va tractar amb liti metàl·lic en THF i el derivat litiat resultant amb S_2Cl_2 . És important que la reacció amb S_2Cl_2 es faci a concentració baixa (4 mM) per evitar la formació de dimers. Així vam arribar a **7** (Figura 80).⁵⁷

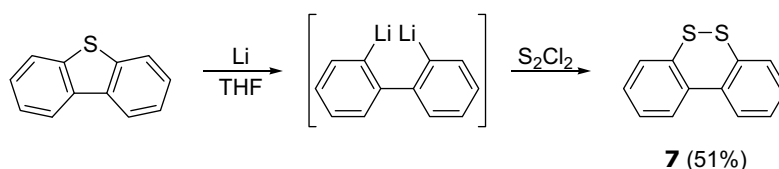


Figura 80. Preparació del compost **7**.

1.5.3.2. (4-^tBuC₆H₄S)₂

El millor mètode per arribar al disulfur **8** va ser el descrit per Sassona *et al.*, en què es fa bombollear aire a través d'una solució del tiol corresponent en acetonitril en presència de fosfat de potassi anhidre (Figura 81).⁵⁸

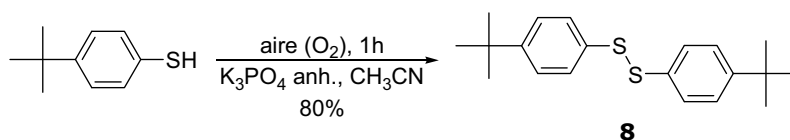


Figura 81. Preparació del compost **8**.

1.5.3.3. PhthNS^tBu

El compost **45** es va preparar seguint el mètode descrit per Woulfe i Miller.⁵⁹ Així, es va tractar l'1,1-dimetiletantiol amb clorur de sulfuril en piridina i tetraclorur de carboni, per formar el clorur de *tert*-butilsulfenil. Després de filtrar el clorur de piridini, es va afegir al filtrat 1,2-dicloroetà i ftalimidat de potassi, tractament que va donar el compost **45** amb un rendiment del 44% (Figura 82).

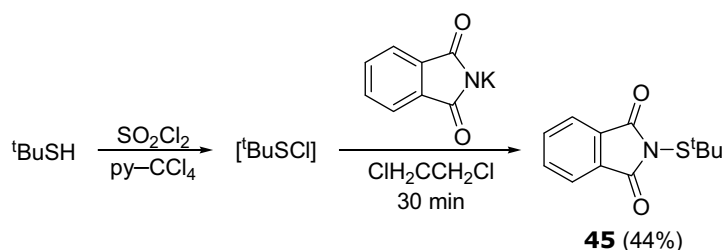


Figura 82. Preparació del compost **45**.

1.5.3.4. PySeSePy

El diselenur de piridil es va obtenir segons un mètode ja descrit⁶⁰ en què s'afegeix 2-bromopiridina a una solució preparada prèviament amb seleni i borohidruir de sodi per tal d'obtenir 2-piridinaselenol. Aquest compost s'oxida fàcilment en fer bombollear aire a través de la seva solució, tot obtenint-se un sòlid impur que es pot recristal·litzar i dóna amb elevada puresa el compost **88** (Figura 83). L'avantatge d'aquest mètode és que la seva fàcil purificació permet realitzar la síntesis del diselenur de piridil a escala de multigram.

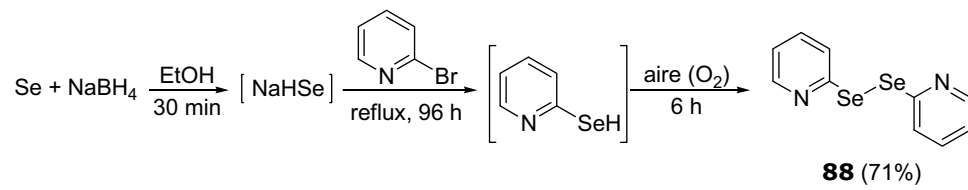


Figura 83. Preparació del compost **88**.

1.5.4. Altres

L'1-fenil-3-pentanol es va preparar per simple addició d'etil-liti al dihidrocinnamaldehyd (Figura 84).

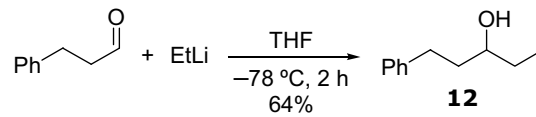


Figura 84. Preparació del compost **12**.

BLOC 2.

VERSIÓ CATALÍTICA DE LA REACCIÓ DIRECTA D'ÀCIDS CARBOXÍLICS, AZIDES I FOSFINES

ÍNDEX BLOC 2. VERSIÓ CATALÍTICA DE LA REACCIÓ DIRECTA D'ÀCIDS CARBOXÍLICS, AZIDES I FOSFINES

2.1. Introducció	79
2.2. Avaluació i tria de l'activador i el dissolvent	84
2.3. Aplicació de la reacció	88
2.4. Estudi del mecanisme de reacció	93
2.5. Preparació dels materials de partida	103
2.5.1. Preparació d'azides	103
2.5.2. Preparació d'àcids carboxílics	105
2.5.3. Preparació de calcogenesters	106

2.1. INTRODUCCIÓ

Les amides abunden en tot tipus de compostos orgànics i la seva formació ha estat motiu de nombrosos estudis. S'han desenvolupat una infinitat d'estratègies per a la seva síntesi. La majoria d'elles impliquen la unió de dos fragments diferents que tenen una amina i un àcid carboxílic convenientment derivatitzat.

Una de les maneres de disposar d'un sintó d'amina nucleòfila és la utilització de la reacció d'Staudinger.⁶¹ Aquesta reacció, descrita al 1919 per Staudinger i Meyer, consisteix en la reducció d'una azida per part d'una fosfina per tal de generar un fosfazè amb la pèrdua de N₂. El mecanisme exacte d'aquesta reacció ha estat estudiat per diferents autors (Figura 85).⁶²

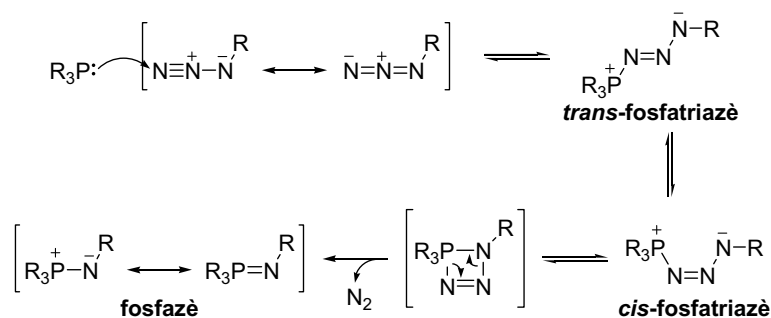


Figura 85. Mecanisme de la reacció d'Staudinger.

Des que els fosfazens van ser descoberts, han estat utilitzats com a nucleòfils en tot tipus de reaccions. Aquí ens centrem en aquelles que tenen com a electròfil un grup carboxil o, en general, un derivat d'àcid carboxílic.

Ja el 1923, Masriera va descriure l'addició del fosfazè format per trifenilfosfina i fenil azida a clorurs d'àcids⁶³ i el 1955, Hörner i Gross van descriure que escalfant en toluè aquest mateix fosfazè directament amb àcid benzoic s'obtenia benzamida.⁶⁴

La primera aplicació de la que tenim constància és del 1979, quan Bachi va emprar l'addició d'un fosfazè a un clorur d'àcid en la síntesi de 3-(acilamino)-β-lactames (Figura 86).⁶⁵

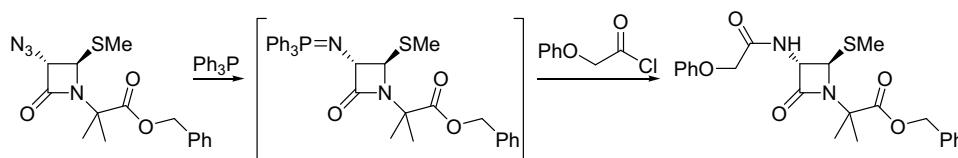


Figura 86. Addició de fosfazens a clorurs d'àcid per a preparar 3-(acilamino)-β-lactames.

El 1984, Rees i col. van descriure la primera addició d'un fosfazè a un ester (i al seu àcid) i ho van aprofitar per sintetitzar isoquinolines (Figura 87).⁶⁶

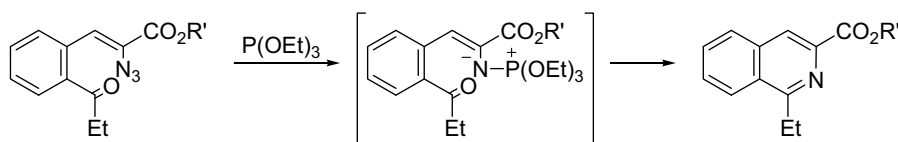


Figura 87. Addició de fosfazens a cetones per a preparar isoquinolines.

El mateix any i amb una diferència de temps inferior a un mes, els grups de Vilarrasa⁶⁷ i Roberts⁶⁸ van enviar a publicar, de manera independent, dos articles on es descrivia l'addició de fosfazens a àcids carboxílics que formava amides. Dos anys després, el nostre grup va descriure la conveniència de substituir la trifenilfosfina per trietilfosfina en aquesta i en d'altres reaccions.⁶⁹

El 1986, el nostre grup va descriure l'addició de fosfazens a l'anhidrid ftàlic com a mètode de síntesi d'*N*-ftalimides substituïdes (Figura 88).⁷⁰

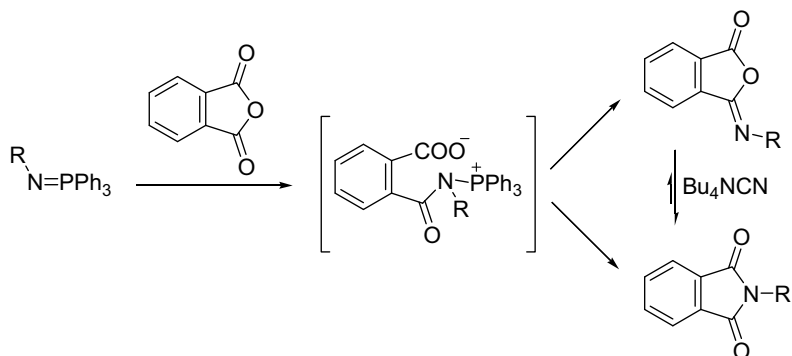


Figura 88. Addició de fosfazens a l'anhidrid ftàlic per a preparar *N*-ftalimides substituïdes.

L'any 1990, Barluenga i col. van descriure l'addició d'*N*-vinilfosfazens a diferents electròfils (aldehids, fenil isocianats, anhídrids d'àcid i clorur d'acetil) donant lloc a diferents 2-aza-1,3-diens (Figura 89).⁷¹ Per exemple:

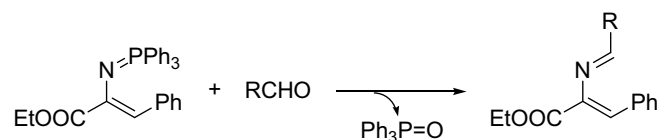


Figura 89. Addició d'*N*-vinilfosfazens a aldehids per a preparar 2-aza-1,3-diens.

L'any següent, Molina *et al.* van descriure l'addició d'*N*-al·lilfosfazens a cetenes seguida d'una transposició sigmatròpica [3,3] que condueix als corresponents nitrils (Figura 90).^{72a}

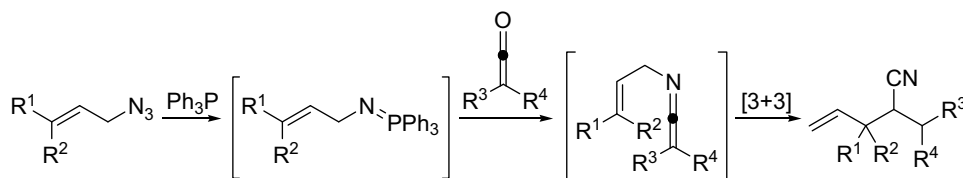


Figura 90. Addició d'*N*-al·lilfosfazens a cetenes seguida de reacció sigmatròpica [3,3].

També van descriure l'addició d'aquests fosfazens a clorurs d'àcids i per primera vegada van proposar, aïllar i caracteritzar intermedis claus de la reacció com són les sals d'*N*-fosfoni i de *C*-fosfoni (Figura 91).⁷² Posteriorment aquest estudi va ser ampliat pel nostre grup, en què es va destacar l'efecte del contraanió en el mecanisme de reacció.⁷³

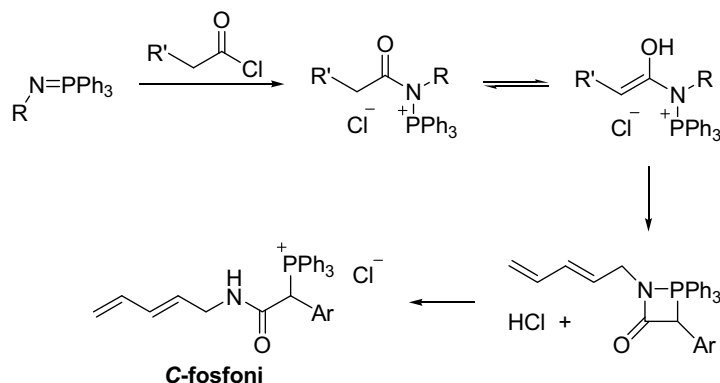


Figura 91. Mecanisme de reacció i espècies intermèdies proposades per Molina *et al.*

L'any 1992, Ghosh i col. van millorar la reacció d'addició de fosfazens a àcids carboxílics emprant PhSeSePh de manera estequiomètrica.⁷⁴ Primer es produeix la reacció de l'àcid carboxílic amb la fosfina i el PhSeSePh, que genera el selenoèster i el selenofenol. Després, s'afegeix l'azida i Ghosh suggereix que el selenofenol present en el medi s'oxida de nou a diselenur tot reduint l'azida a amina, que reacciona amb el selenoèster generat en la primera etapa i forneix l'amida (Figura 92).

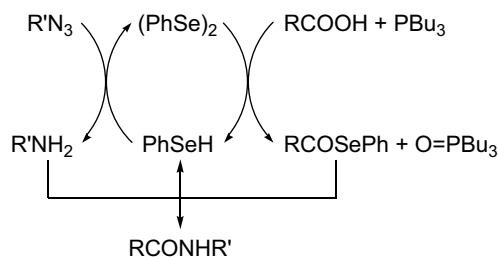


Figura 92. Mecanisme de reacció proposat per Ghosh i col.

Mitjançant aquesta nova metòdica *one-pot* es van obtenir millors rendiments, es van poder emprar dissolvents més apropiats per a la síntesi de pèptids (MeCN, CH₂Cl₂, DMF) i es va reduir l'epimerització dels aminoàcids. Els mateixos autors van aplicar aquest mètode a la síntesi de la met-enkefalina* uns anys després.^{74b}

El 1993, aquest coneixement va ser aprofitat en el nostre grup per a millorar la macrociclació d'azidoàcids mitjançant l'addició intramolecular dels fosfazens sobre els àcids carboxílics o selenoesters generats.⁷⁵

Dos anys després, el nostre grup va descriure l'activació d'àcids carboxílics d'aminoàcids en forma d'anhídrids mixtos i la posterior addició *one-pot* de l'azida derivada d'un altre aminoàcid en presència de fosfina per a la preparació de pèptids sense epimerització.⁷⁶ Es va proposar que l'epimerització del centre en α als anhídrids mixtos no tenia lloc perquè l'atac era produït en l'estadi de fosfatriazè, sense que s'arribés a generar el fosfazè, que és molt més bàsic (Figura 93).

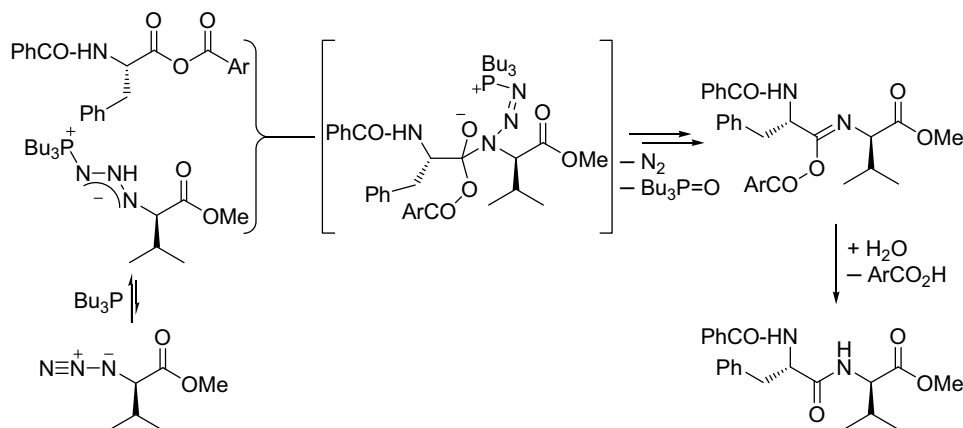


Figura 93. Formació de pèptids mitjançant l'atac d'un fosfazè a un anhídrid mixt.

* La met-enkefalina és un pentapèptid (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) endogen de tipus opiaci que actua com a neurotransmissor en els humans i altres animals.

Altres vegades, l'electròfil ha servit simplement per sintetitzar les corresponents amines derivatitzades. Afonso va addicionar els fosfazens sobre Boc_2O amb baixos rendiments mentre que en el nostre grup es va utilitzar el Boc-ON, que evita moltes reaccions secundàries.⁷⁷ El nostre grup també va descriure l'addició a cloroformiats tot donant carbamats⁷³ i l'addició de CO_2 al fosfazè generat a partir d'azidoalcohols veïns per formar oxazolidinones (Figura 94).⁷⁸

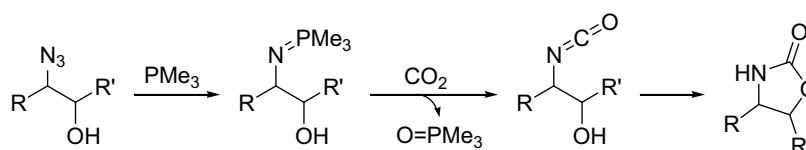


Figura 94. Formació d'oxazolidinones a partir d'azidoalcohols veïns.

Més recentment, s'ha descrit l'estratègia d'emprar fosfines que disposen l'electròfil objectiu (normalment un ester o tioester) a la vora de l'àtom de fòsfor; així el fosfazè resultant ataca de manera selectiva i molt eficaçment aquest electròfil. D'aquesta manera s'aconsegueix un important mètode d'unió, ortogonal a la majoria de grups funcionals habituals en compostos orgànics i aplicable en la preparació de bioconjugats i en la síntesi de pèptids (Figura 95).⁷⁹

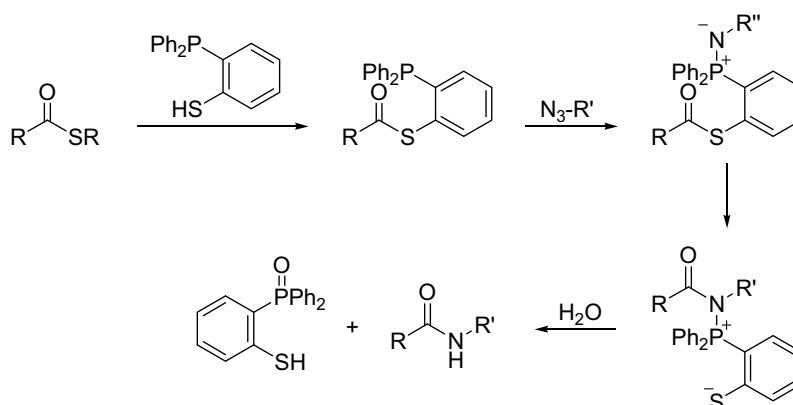


Figura 95. Formació de pèptids emprant 2-(difenilfosfino)tiofenol.

Com s'ha mostrat, diferents autors han utilitzat els fosfazens com a nucleòfils en reaccions amb derivats d'àcids carboxílics, però el nostre grup hi ha contribuït significativament. És per aquesta raó que alguns autors donen el nom d'Staudinger-Vilarrasa a les addicions de fosfazens a àcids carboxílics i derivats,⁸⁰ d'altres en diuen la

“*Staudinger ligation*” (“*ligation*” basada en reaccions dels fosfazens d’Staudinger),⁷⁹ mentre que d’altres s’hi refereixen com a casos de reaccions d’aza-Wittig.^{66,79e,79i,81}

Amb tot aquest coneixement, l’objectiu d’aquest segon bloc va ser el de desenvolupar una versió catalítica de la unió directa d’àcids carboxílics i azides promoguda per fosfines i estudiar-ne el mecanisme de reacció per tal de discernir si es tracta d’un mecanisme de tipus aza-Wittig o d’addició-eliminació.

De manera anàloga al bloc 1, la preparació dels productes no comercials d’aquest bloc es descriuran en l’apartat 2.5.

2.2. AVALUACIÓ I TRIA DE L’ACTIVADOR I EL DISSOLVENT

Fins ara s’ha descrit l’addició directa de fosfazens a àcids carboxílics, però aquesta reacció només té lloc de manera espontània amb substrats molt reactius. En la majoria d’ocasions és necessari escalfar-la o preactivar l’àcid carboxílic en forma de derivat més reactiu.

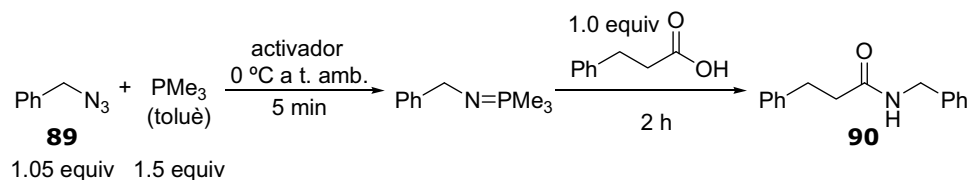
De les maneres ja descrites d’activar-lo, una de les més efectives ha estat en forma de tioester o selenoester. A més, té l’avantatge que es pot realitzar alhora que l’azida és transformada en fosfazè, ja que els àcids carboxílics reaccionen amb PhSSPh en presència de fosfina i donen els corresponents tioesters.

Aquests indicis van fer pensar que els compostos de fórmula general ArXXAr (X = S o Se) eren potencials catalitzadors de la reacció. Com ja s’ha demostrat en aquesta Tesi, aquests compostos activen la fosfina preoxidant-la a fòsfor(V). Aquesta espècie activada reacciona ràpidament amb l’àcid carboxílic evolucionant cap al corresponent calcogenester,* calcogenofenol i òxid de fosfina. Alhora, la presència d’un excés de fosfina promou la transformació de l’azida a fosfazè, assegurant la presència d’un nucleòfil prou potent en el medi. L’únic dubte era si l’espècie resultant de l’addició podria regenerar més calcogenester, convertint la reacció en catalítica. Alguns experiments preliminars, duts a terme per Manuel Martín en la seva etapa de postdoc al nostre grup sota la direcció dels Drs. Vilarrasa i Urpí, així semblaven indicar-ho.

Per aquesta raó es va assajar la reacció del fosfazè, preparat a partir de l’azida benzílica (**89**) i trimetilfosfina, amb l’àcid dihidrocinnàmic i quantitats

* Com es conegut, els calcògens són els elements del grup 16. El mot calcogen prové del grec i significa formador de minerals. En aquesta Tesi, l’utilitzarem per tal de referir-nos als compostos de sofre i seleni.

subestequiomètriques d'activadors de l'estil ArXXAr (X = S o Se, Ar = Ph, Py o 4-Py*) (Taula 11).



activador	conversió (%)
sense	0
0.3 equiv PhSSPh	42
0.3 equiv PhSeSePh	64
0.3 equiv 4-PySS-4-Py	77
0.3 equiv PySSPy	100
0.3 equiv PySeSePy	100
0.2 equiv PySSPy	100
0.2 equiv PySeSePy	100
0.1 equiv PySeSePy	10

Taula 11. Comparativa d'activadors de fórmula general ArXXAr.

Afortunadament, la reacció anterior dóna rendiments quantitius amb quantitats subestequiomètriques d'activador i no té lloc en la seva absència. Un altre dels fets sorprenents és que només cal emprar 1.5 equiv de trimetilfosfina, tot i que es podria pensar que com a mínim es necessita 1.0 equiv de fosfina per a formar el fosfazè i 1.0 equiv extra a l'hora de formar el calcogenester. Això es deu al fet que l'àtom de fòsfor(V) del fosfazè encara pot actuar com a desoxigenador en la reacció de calcogenoesterificació de l'àcid carboxílic. Això ho podem veure fàcilment analitzant l'equació global del procés (Figura 96) i es comentarà amb més detall en l'apartat de l'estudi mecanístic de la reacció.

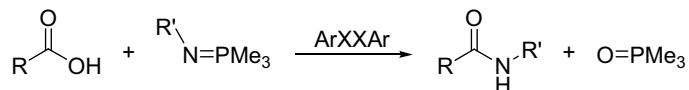
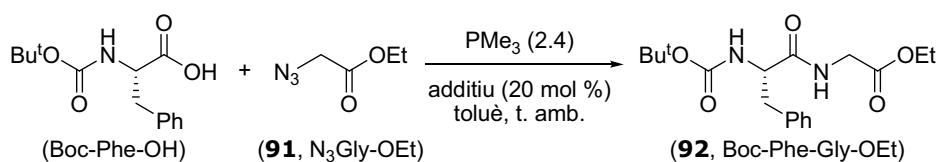


Figura 96. Equació global de formació d'amida a partir d'àcid carboxílic i fosfazè.

* S'emprarà 4-Py per indicar que la unió de la piridina es produeix per la posició 4, a diferència de Py, que indica la unió estàndard per la posició 2.

Pel que fa als activadors, els que contenen un grup 2-piridil funcionen molt millor que els que tenen un simple fenil.

Per poder discriminar entre els dos activadors més potents dels provats, el PySSPy i el PySeSePy, vam necessitar una reacció més lenta. Per aquest motiu vam triar la reacció entre la *N*-Boc-fenilalanina i el 2-azidoacetat d'etil (**91**, l'azida que deriva del glicinat d'etil, que simplificadament anomenarem N₃GlyOEt). En aquest cas vam emprar 2.4 equiv de trimetilfosfina i tots els reactius van ser barrejats alhora (Taula 12).

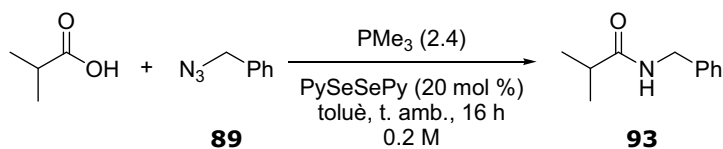


additiu	conversió, 24 h (%)	conversió, 48 h (%)
sense	35	44
PhSSPh	37	46
PhSeSePh	39	51
4-PySS-4-Py	42	55
PySSPy	74	87
PySeSePy	91	100

Taula 12. Comparativa de catalitzadors de fórmula general ArXXAr.

Amb aquesta reacció sí que vam discriminar entre tots els activadors. Vam veure que per a un mateix anell aromàtic els activadors de seleni són millors que els de sofre i que el millor activador és el PySeSePy.

Vam realitzar aquestes reaccions en toluè ja que experiments preliminars havien demostrat que aquest era el millor solvent. Un cop triat el millor activador vam re-estudiar amb més precisió l'efecte del solvent en la reacció. Per això les reaccions es van portar a terme a una concentració més diluïda (la meitat) perquè la utilització de trimetilfosfina només és viable emprant les seves dissolucions comercials en toluè o THF; aquests, com a mínim, han de ser cosolvents de la reacció (Taula 13).



solvents	conversió (%)
CH ₃ CN–toluè (1:1)	17
piridina–toluè (1:1)	35
CH ₂ Cl ₂ –toluè (1:1)	43
THF	47
DMF–toluè (1:1)	97
toluè	100

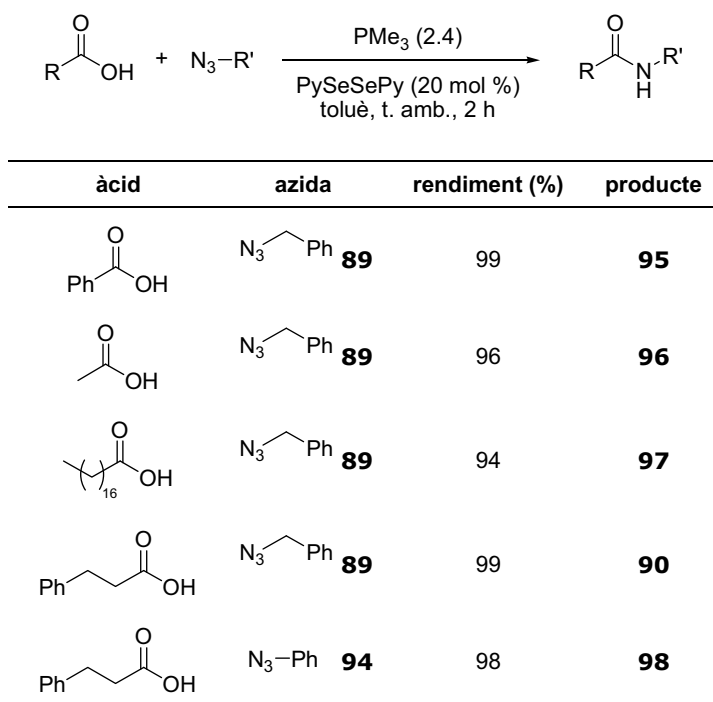
Taula 13. Comparativa de solvents en la reacció de formació d'amides.

Els solvents polars perjudiquen la reacció. De fet, el toluè n'és el millor solvent; a més, té l'avantatge que s'hi pot treballar a la màxima concentració possible, fixada per les solucions comercials de trimetilfosfina (1.0 M). La barreja de DMF–toluè (1:1) és igual d'eficient que el toluè per a substrats simples com els de la Taula 11, però en reaccions de substrats més impeditos, com ara els de la Taula 12, el toluè va donar millors resultats.

2.3. APLICACIÓ DE LA REACCIÓ

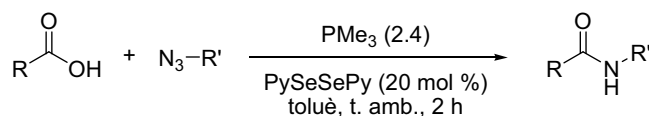
Un cop determinat el millor activador i solvent vam sotmetre diferents substrats a les condicions de reacció. Vam començar per substrats senzills com els que es mostren en la Taula 14.

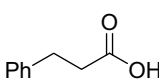
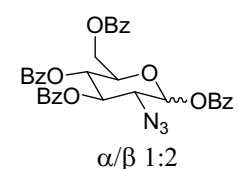
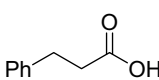
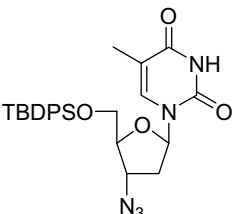
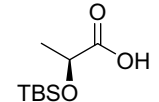
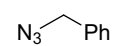
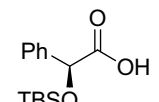
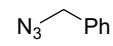
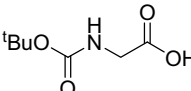
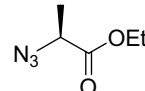
En tots els casos la reacció és quantitativa en només 2 hores, a temperatura ambient i emprant 0.2 equiv d'activador. Aquestes reaccions es van repetir amb tan sols 1.5 equiv de trimetilfosfina i també van ser quantitatives, però van necessitar 4 h.



Taula 14. Formació d'amides a partir d'àcids carboxílics i azides senzilles.

Vist l'èxit aconseguït vam dur a terme la reacció amb substrats més complexos, amb impediment estèric major, ja que tenien ramificacions en α a l'azida o l'àcid carboxílic (Taula 15).



àcid	azida	temps (h)	rendiment (%)	producte
		48 4	90 ^a 94 ^b	104 α/β 1:10
		48 2	94 ^a 90 ^b	105
		48	93	106
		15	52 ^a	107
		2 40	90 ^a 99	108

Taula 15. Formació d'amides a partir d'àcids carboxílics i azides amb alguna complexitat estructural.

^a Es va utilitzar un 100 mol % de PySeSePy.

^b Es va escalfar la reacció en un reactor de microones a 100 °C.

En el cas de la 2-azidoglucosa perbenzoilada (**101**) va caldre augmentar la quantitat d'activador fins a 1.0 equiv i el temps de reacció fins a 48 hores per arribar a rendiments quantitius. També es van obtenir bons resultats mantenint els 0.2 equiv d'activador i escalfant la reacció fins a 100 °C en un reactor de microones durant 4 h. És curiós que en ambdós casos es va observar una inversió del carboni anomèric poc habitual, ja que està protegit en forma de benzoïl. Nosaltres proposem que és una de les espècies intermèdies de la reacció (com s'explicarà més endavant) la que permet aquesta inversió mitjançant un mecanisme com el de la Figura 97.

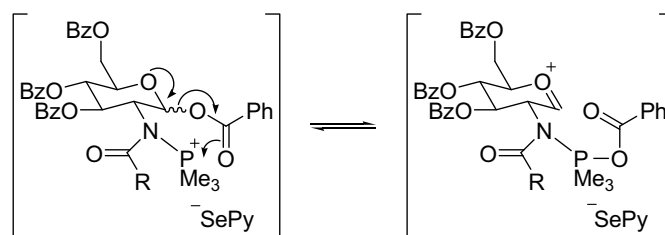


Figura 97. Hipòtesi mecànística per a la interconversió entre anòmers.

La reacció de l'àcid 3-fenilpropanoic amb el derivat peracetilat de la 2-azidoglucosa (**109**) no va donar bon resultat perquè, com ja s'havia descrit en el grup,^{77b} els 1,2-azidoalcohols protegits en forma d'acetat formen oxazolines per atac intramolecular del fosfatzè (Figura 98).



Figura 98. Mecanisme de formació d'oxazolines a partir d'1,2-azidoalcohols protegits en forma d'acetil.

En el segon cas de la Taula 15, vam unir l'àcid dihidrocinnàmic amb un derivat de l'AZT que té l'alcohol protegit en forma d'èter silílic (**102**). Igual que en el cas anterior, l'impediment al voltant del fosfatzè resultant fa que la reacció sigui molt lenta; necessitem 1.0 equiv d'activador i allargar el temps de reacció fins a 48 h o escalfar la reacció amb 0.2 equiv d'activador a 100 °C en el reactor de microones durant 2 h per tal d'obtenir rendiments excel·lents de l'amida **105**.

També vam emprar l'àcid làctic protegit en forma d'èter de silil (**99**) com exemple d'àcid carboxílic ramificat en α . Es va acoblar amb l'azida benzílica (**89**) a temperatura ambient, emprant només 0.2 equiv d'activador i en 48 hores, amb un rendiment del 93%. El més important és que no hi va haver racemització del producte **106**, tal com es va comprovar mitjançant HPLC quiral.

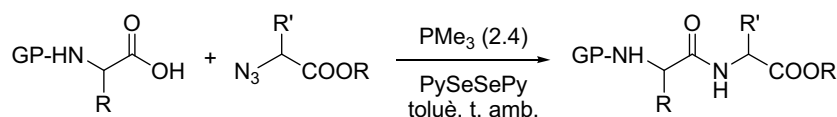
De fet, l'exemple ja presentat a la Taula 12, en què s'acobla el Boc-Phe-OH amb 2-azidoacetat d'etil (**91**), representa un cas de substrat ramificat en α a l'àcid carboxílic on no s'observa gens de racemització en el dipèptid obtingut (**92**).

En el cas de l'àcid mandèlic protegit en forma d'èter de silil (**100**) vam observar baixos rendiments i pèrdua parcial de l'estereoquímica del centre en α al grup

carboxilat. Aquesta racemització parcial del producte **107** es va atribuir a l'acidesa del protó benzílic en α a l'àcid carboxílic, tal com s'explica, amb major detall, a l'apartat de l'estudi del mecanisme de reacció (apartat 2.4).

D'igual manera, vam voler comprovar si els centres en α a l'azida inverteixen parcialment la seva configuració durant la reacció. Per això vam utilitzar l'azida derivada de l'L-alaninat d'etil (**103**). En l'acoblament amb l'*N*-Boc-glicina, va caldre allargar el temps de reacció fins a 40 hores, però es va aconseguir el dipèptid **108** de manera quantitativa emprant només 0.2 equiv d'activador. Si s'augmenta fins a 1.0 equiv la quantitat d'activador obtenim un 90% de rendiment en només 2 h.

Aquests resultats ens van animar a provar el nou mètode en la síntesi de diferents pèptids. Vam realitzar algunes proves, que es resumeixen a la Taula 16.



àcid	azida		PySeSePy	temps	rend.	prod.	epimerització o racemització
Boc-L-Phe-OH	N ₃ Gly-OEt	91	0.2 equiv	48 h	100%	92	0%
Boc-Gly-OH	L-N ₃ Ala-OEt	103	0.2 equiv	40 h	99%	108	0%
Boc-L-Phe-OH	L-N ₃ Val-OMe	110	1.0 equiv	24 h	49%	111	100%
Boc-D-Phe-OH	L-N ₃ Val-OMe	110	1.0 equiv	24 h	46%	111	100%
Boc-L-Phe-OH	L-N ₃ Ala-OEt	103	0.2 equiv	24 h	67%	112	100%
Bz-L-Leu-OH	N ₃ Gly-OEt	91	0.5 equiv	2 h	85%	113	39%

Taula 16. Assaigs de formació de dipèptids.

Com s'havia mostrat a la Taula 12, l'acoblament entre el Boc-L-Phe-OH i l'azida de GlyOEt (**91**) fou complet en 48 h emprant només 0.2 equiv de PySeSePy i amb gens de racemització del producte final (**92**).

També es va obtenir de manera satisfactòria el Boc-Gly-L-Ala-OEt (**108**), ja que no s'hi va observar gens de racemització.

En canvi, no es van aconseguir bons resultats en l'acoblament de dos aminoàcids amb cadenes laterals més voluminoses (productes **111**, **112** i **113**). Per començar, la

reacció és molt més lenta i difícilment s'aconsegueixen bons rendiments. Això té un problema addicional: el fet que el selenoester romangui al medi possibilita reaccions secundàries indesitjades que condueixen a la seva racemització. És conegut que en un medi bàsic (com el que proporciona el fosfazè), els derivats activats dels àcids carboxílics (com el selenoester de piridil) poden patir una racemització per processos d'enolització directa, formació d'oxazolones (azlactones) o de cetenes (Figura 99).

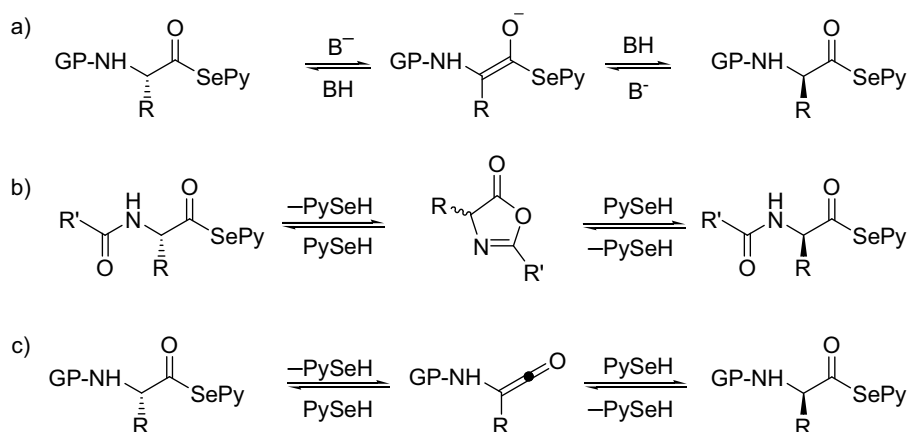


Figura 99. Racemització de selenoesters mitjançant: a) enolització; b) formació d'oxazolones; c) formació de cetenes.

En el cas de l'acoblament de la Boc-L-Phe-OH i Boc-D-Phe-OH amb la L-N₃Val-OMe (**110**) vam observar poca conversió, fins i tot a temps llargs de reacció i emprant 1.0 equiv d'activador. No s'observa diferència en canviar la configuració del centre estereogènic d'un dels dos aminoàcids, per tant, aquest efecte és general i no degut a una combinació especialment desfavorable dels dos centres estereogènics.

En acoblar una azida menys impedida, com la L-N₃Ala-OEt (**103**) amb Boc-L-Phe-OH, s'observa una millora en el rendiment de la reacció, però tot i així l'epimerització del centre en α al grup carboxílic del producte **112** és total.

Com era d'esperar, en canviar el grup protector Boc per Bz els problemes d'epimerització van augmentar. En realitzar l'anomenat test de Young,⁸² que consisteix a mesurar la racemització produïda en l'acoblament de la Bz-L-Leu-OH amb la N₃Gly-OEt (**91**), es va detectar un 39% de racemització en el producte (**113**).

Tot això demostra que aquest no és un bon mètode per a l'acoblament d'aminoàcids. Es podria haver afegit HOBt a la reacció per tal d'evitar el medi bàsic de la reacció com alguns autors han fet,⁸⁰ però l'aigua que afegiríem destruiria el fosfazè, convertint la reacció en un simple acoblament d'un àcid activat amb una amina. A més, cal recordar que en el grup ja s'havia resolt aquest problema generant lentament el fosfazè en presència de l'àcid carboxílic a baixa temperatura, de manera que és el fosfatriazè el que reacciona i s'evita la presència del fosfazè, espècie molt més bàsica.⁷⁶

2.4. ESTUDI DEL MECANISME DE REACCIÓ

Després de comprovar que els activadors del tipus ArXXAr (X = S o Se) poden arribar a actuar de manera catalítica en la formació d'amides, vam voler conèixer més a fons el mecanisme de reacció. En particular volíem esbrinar si el mecanisme és com el d'una reacció d'aza-Wittig o d'addició-eliminació i entendre com era que petites variacions en els activadors permeten dur a terme la reacció de manera catalítica.

Per fer-ho, vam seguir la reacció de dos substrats senzills, l'àcid dihidrocinnàmic i l'azida benzílica (**89**), per RMN. Vam sintetitzar el fosfazè de l'azida benzílica i vam afegir-hi l'àcid dihidrocinnàmic. Els senyals corresponents a les dues espècies evolucionen durant una mitja hora degut a la protonació del fosfazè, però no s'observa gens d'amida. En afegir el diselenur de piridil la reacció té lloc tan ràpidament que no es pot indentificar cap intermedi i només s'observa la desaparició dels reactius i l'aparició de l'amida.

Per a solucionar aquest problema i poder aturar la reacció en estadis intermedis cal fer desaparèixer del medi de reacció els protons àcids de l'àcid carboxílic. Per fer-ho, vam iniciar les reaccions des del primer intermedi no àcid, el calcogenester.

Per aquest motiu, vam sintetitzar el 3-fenilpropanoselenoat de Se-fenil (**114**) i el vam addicionar al fosfazè de l'azida benzílica (Figura 100), tot monitoritzant la reacció per RMN de ¹H i ³¹P (espectres que no es mostren).

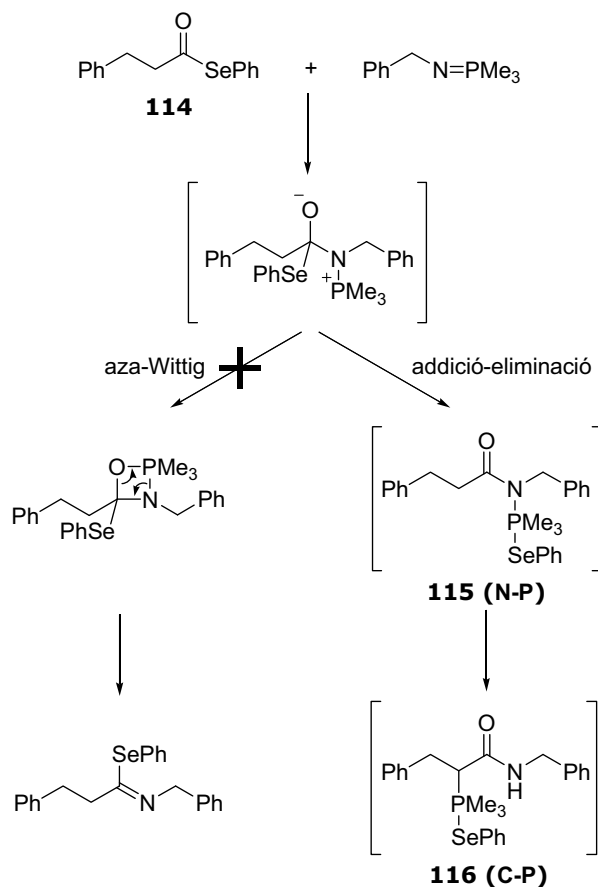


Figura 100. Possibles mecanismes de reacció: aza-Wittig o addició-eliminació.

Els resultats obtinguts van mostrar que la reacció té lloc a través d'un mecanisme d'addició-eliminació. Immediatament, s'identifica una espècie que anomenarem *N*-fosfoni (N-P) i amb posterioritat el corresponent *C*-fosfoni (C-P), que acaba hidrolitzant-se a amida. Aquest tipus d'intermedis havien estat descrits per Molina i col.⁷² en el cas de les reaccions de PhCH_2COCl amb $\text{Ph}_3\text{P=NCH}_2\text{R}$ i pel nostre grup en les reaccions de PhCH_2COCl o $\text{PhCH}_2\text{COOCOAr}$ amb $\text{Bu}_3\text{P=NCH}_2\text{Ph}$.⁷³

La migració de les espècies d'*N*-fosfoni a *C*-fosfoni és irreversible degut a la major estabilitat de l'espècie de *C*-fosfoni. Segurament el factor determinant per a la seva estabilitat és l'enllaç amida. En l'espècie d'*N*-fosfoni, el parell d'electrons no enllaçants de l'àtom de nitrogen està parcialment conjugat amb l'àtom de fòsfor i en canvi en l'espècie de *C*-fosfoni, està totalment conjugat amb el carbonil formant el grup amida.

En realitzar l'experiment de migració amb el corresponent selenoester de *Se*-2-piridil (**131**) es corroborà el mateix mecanisme, però en aquest cas la transposició de l'espècie d'*N*-fosfoni a *C*-fosfoni és molt més lenta.

Per tal d'estudiar amb més profunditat aquest fenomen vam repetir l'experiment amb diferents derivats de l'àcid esteàric: l'estearoselenoat de *Se*-2-piridil (Figura 101), l'estearotioat d'*S*-2-piridil (Figura 102), l'estearotioat d'*S*-4-piridil (Figura 103), l'estearoselenoat de *Se*-fenil (Figura 104) i l'estearotioat d'*S*-fenil (Figura 105).*

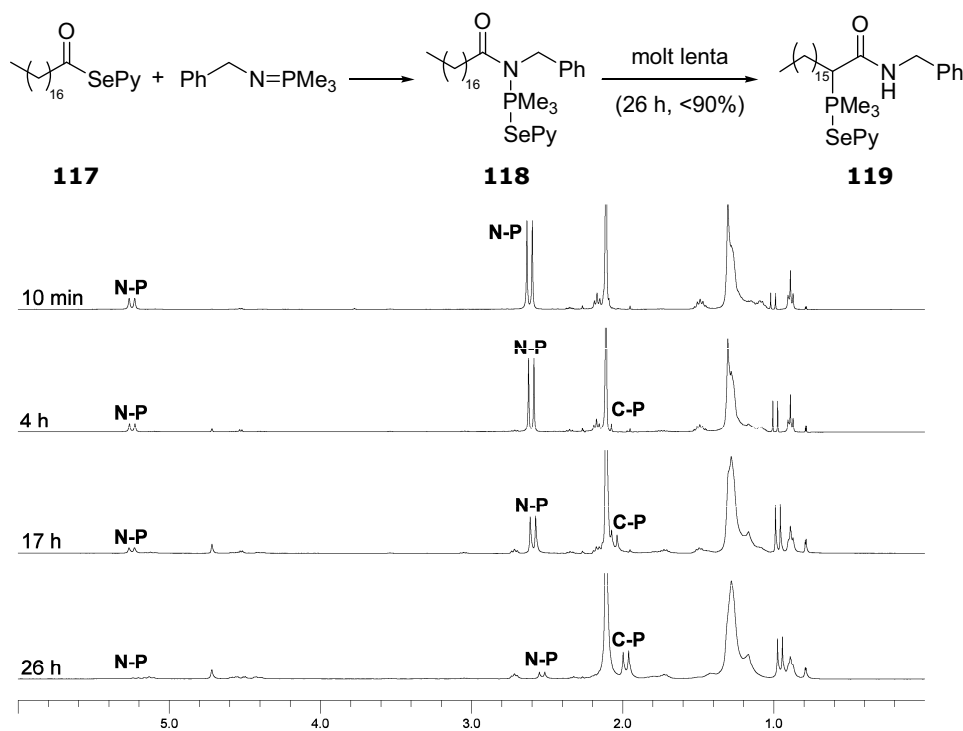


Figura 101. Espectres d'RMN de ^1H enregistrats durant la reacció del derivat de SePy de l'àcid esteàric.

* La tria de l'àcid esteàric és motivada per la major solubilitat en toluè de les seves sals de fosfoni (tant l'*N*-fosfoni com el *C*-fosfoni). En el cas dels tioesters, els *C*-fosfonis no són gaire solubles ni tan sols en toluè, de manera que en el cas de l'estearotioat de *S*-fenil l'espectre s'ha hagut d'enregistrar en una barreja de 0.3 ml toluè + 0.1 ml de C_6D_6 + 0.3 ml de CDCl_3 .

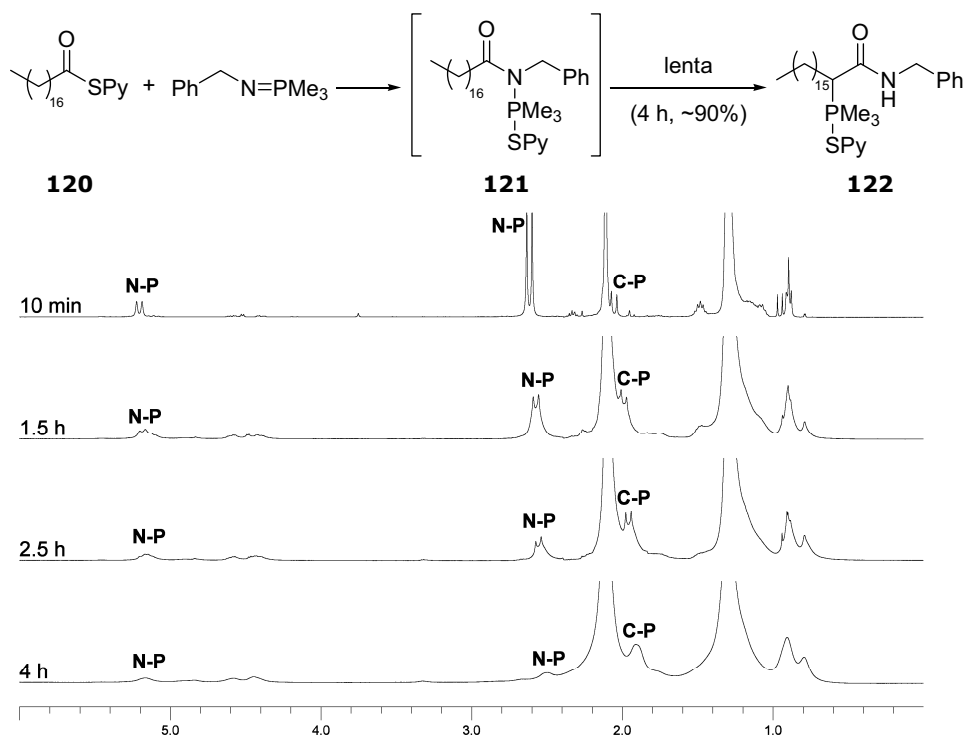


Figura 102. Espectres d'RMN de ¹H enregistrats durant la reacció del derivat de SPy de l'àcid esteàric.

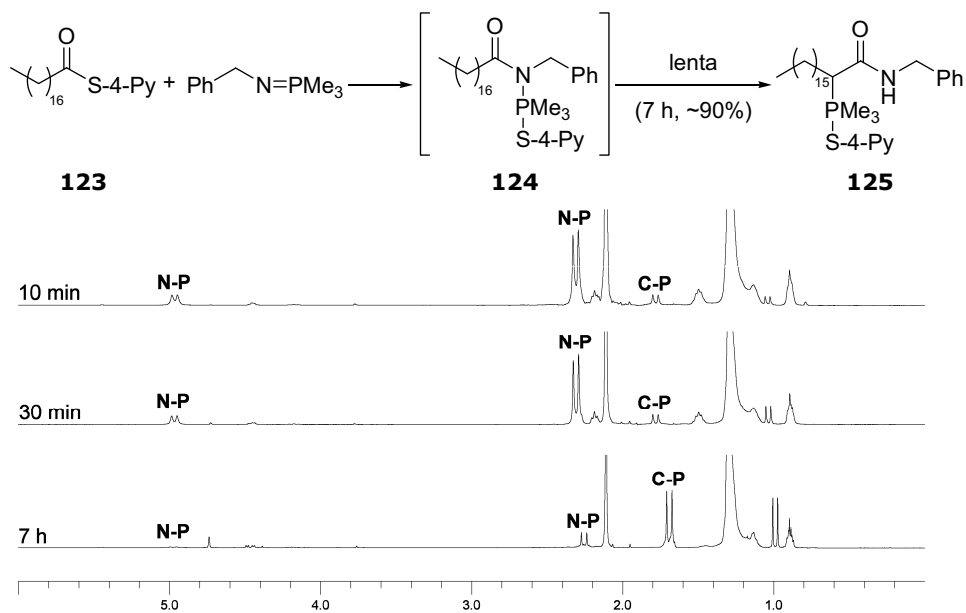


Figura 103. Espectres d'RMN de ¹H enregistrats durant la reacció del derivat de S-4-Py de l'àcid esteàric.

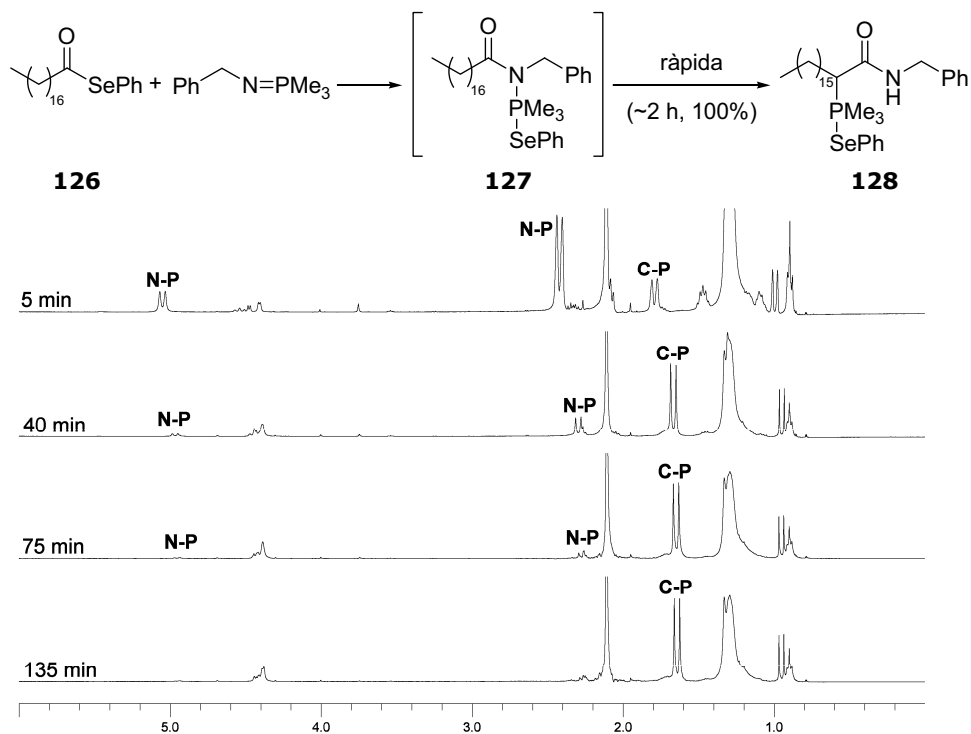


Figura 104. Espectres d'RMN de ^1H enregistrats durant la reacció del derivat de SePh de l'àcid esteàric.

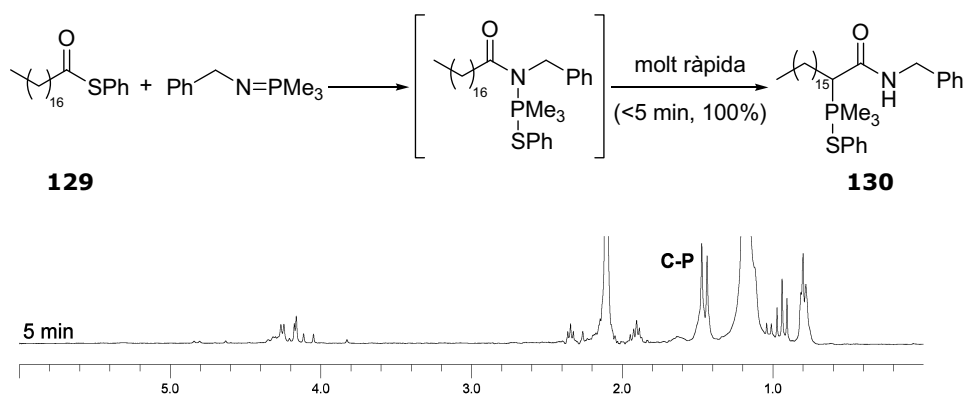


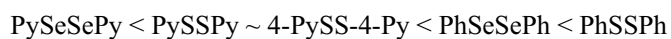
Figura 105. Espectra d'RMN de ^1H enregistrat durant la reacció del derivat de SPh de l'àcid esteàric.

S'observa que la migració de l'espècie d'*N*-fosfoni a *C*-fosfoni és molt més lenta en els casos dels derivats de piridil que en els de fenil. Les espècies d'*N*-fosfoni formades a partir de tioesters migren més ràpidament que les formades a partir de selenoesters. De fet, hi ha una clara relació inversa entre la velocitat de migració de l'espècie d'*N*-fosfoni a *C*-fosfoni i els resultats obtinguts pels corresponents activadors:

Resultats dels activadors:



Velocitat de migració d'*N*-P a *C*-P:



Per explicar aquesta correlació necessitàvem conèixer com reaccionen les espècies d'*N*-fosfoni i *C*-fosfoni amb l'àcid carboxílic; en d'altres paraules, necessitàvem saber si poden regenerar el calcogenester. Per això, vam examinar la reacció d'una mescla d'espècies d'*N*-fosfoni i *C*-fosfoni amb un àcid carboxílic. En aquest cas, vam triar el 3-fenilpropanoselenoat de *Se*-2-piridil (**131**) perquè l'espectre és més fàcil d'assignar que el del corresponent derivat de l'àcid esteàric (Figura 106).

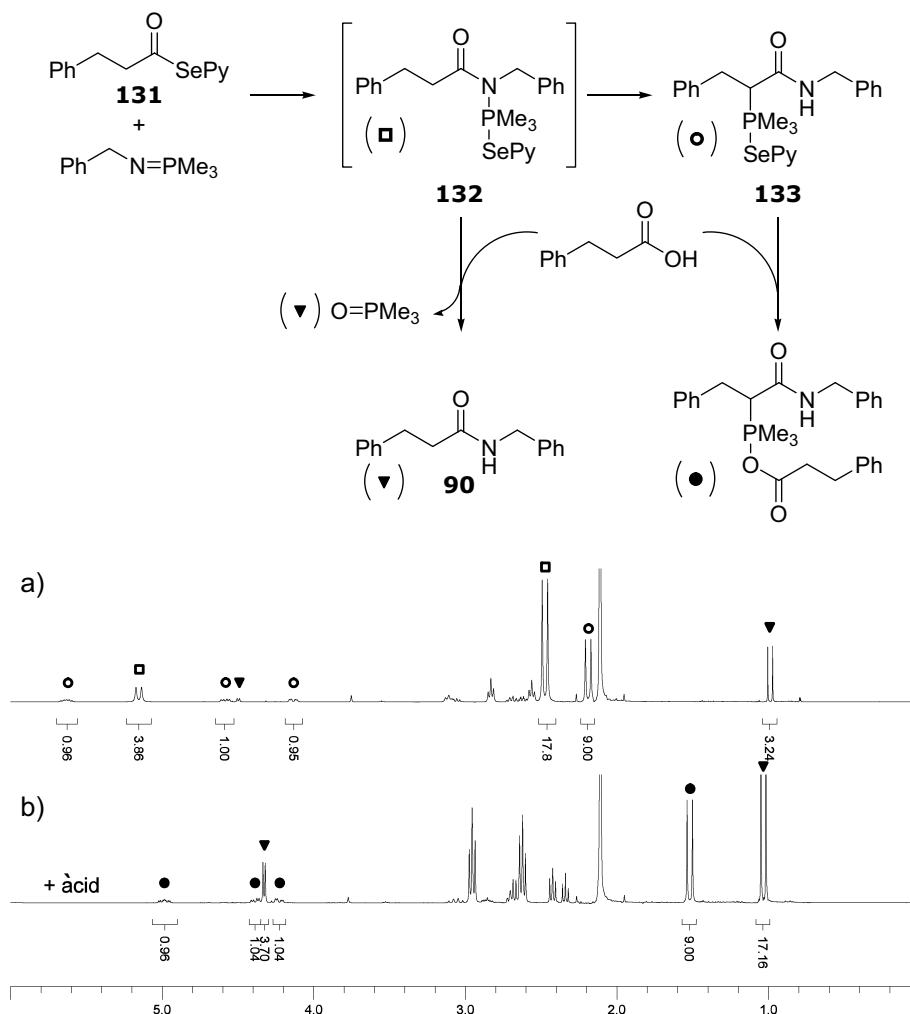


Figura 106. Espectres d'RMN de ^1H : a) de la barreja d'*N*-fosfoni i *C*-fosfoni, b) després de l'addició de l'àcid 3-fenilpropanoic.

Mentre l'espècie d'*N*-fosfoni (**132**) reacciona immediatament amb l'àcid carboxílic afegit tot formant l'amida **90**, l'espècie de *C*-fosfoni (**133**) no reacciona. De fet, s'observa un joc de senyals anàleg al que correspon al *C*-fosfoni quiral però amb desplaçaments lleugerament diferents que creiem que prové de la substitució de la unitat de SePy per l'àcid carboxílic. En tot cas, aquest intermedi no evoluciona cap a l'amida i de fet és estable durant més d'una setmana en aquestes condicions.

Totes aquestes dades ens van permetre proposar el mecanisme de reacció de la Figura 107.

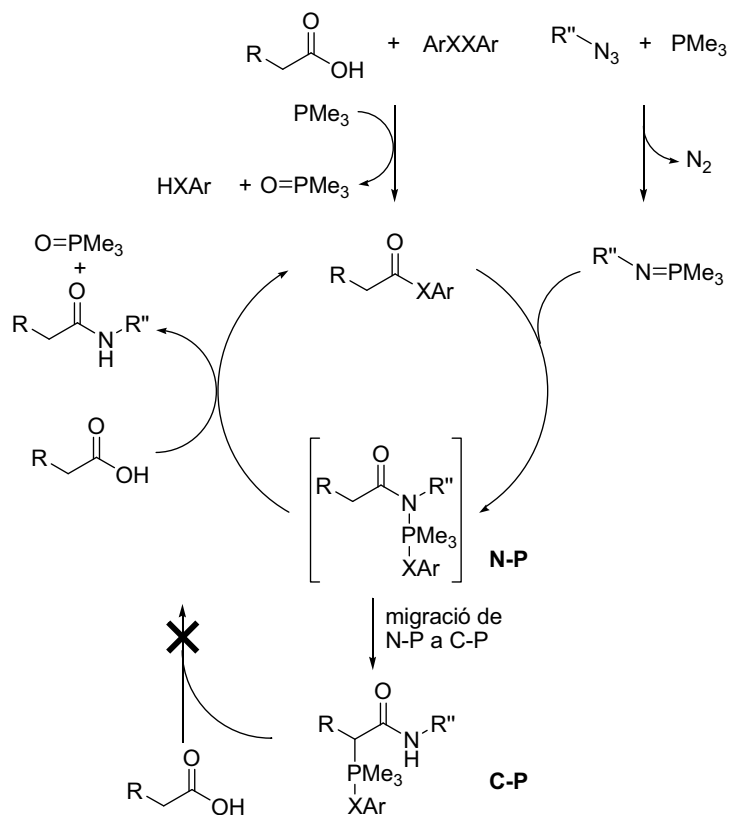


Figura 107. Hipòtesis mecanística de la formació d'amides a partir d'àcids carboxílics i azides.

Aquest cicle catalític ens permet explicar fàcilment perquè es pot realitzar la reacció de substrats poc impeditos amb només 1.5 equiv de fosfina si es preforma el fosfazè. El cicle mostra com la fosfina del fosfazè pot ser la que finalment ajuda a formar una nova molècula de selenoester i, per tant, només es requereix un petit excés de fosfina per produir les primeres molècules de selenoester. Però, perquè això sigui possible la reacció de l'espècie d'*N*-fosfoni amb l'àcid carboxílic ha de ser molt més ràpida que la de migració d'*N*-P a C-P. De fet, cal entendre la reacció d'*N*-P a C-P com una reacció paràsita, que condueix a un producte infructuós que no permet la propagació de la reacció.

Fins ara ens hem centrat en l'efecte del substituent XAr en la velocitat de migració d'*N*-P a C-P i això ens ha permès entendre com petites variacions en l'activador afecten el rendiment de la reacció directa. Ara bé, l'estructura del substrat també influeix en aquesta migració i en la reacció de regeneració del selenoester.

És obvi que substrats que no disposin de H en α a l'àcid carboxílic, com l'àcid benzoïc, no poden experimentar aquesta reacció paràsita.

En substrats ramificats en α pot perillar la integritat del centre estereogènic. Per aquesta raó es va estudiar la possible migració en aquest tipus de substrat i si aquesta era estereoespecífica. Per fer-ho, vam sintetitzar els feniltioesters de l'àcid làctic (**134**) i mandèlic (**135**) protegits en forma d'èters silílics. En afegir el fosfazè preformat de l'azida benzílica a **134** i **135** només es va poder observar *N*-fosfoni* i aquest no evolucionà a *C*-fosfoni ni passades 48 h, tot i utilitzar els feniltioesters, que són els derivats que promouen la migració més ràpidament. Per tant, les migracions d'*N*-P a *C*-P són prohibides per a substrats ramificats en α al grup carboxílic i no cal preocupar-se per la seva eventual epimerització (Figura 108).

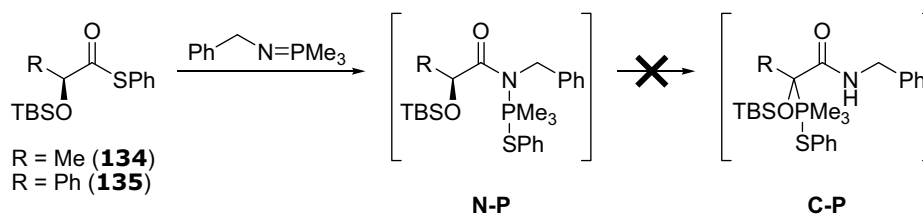


Figura 108. Espècies intermedies dels substrats ramificats en α .

D'altra banda, l'amida **107**, obtinguda a partir del derivat protegit de l'àcid mandèlic (**100**) i l'azida benzílica (**89**), no és enantiopura (Taula 15, pàg. 89). Com que no s'observa gens de migració, atribuïm aquesta racemització parcial al fet que aquests protons són especialment àcids degut a la seva posició benzílica. De fet, la reacció de l'àcid enantiopur, disulfur de fenil i fosfina ja condueix al tioester racèmic **135** (Figura 109).

* L'estructura va ser assignada per RMN de ^1H i de ^{13}C i confirmada mitjançant un experiment d'RMN de ^1H amb desacoblament de ^{31}P .

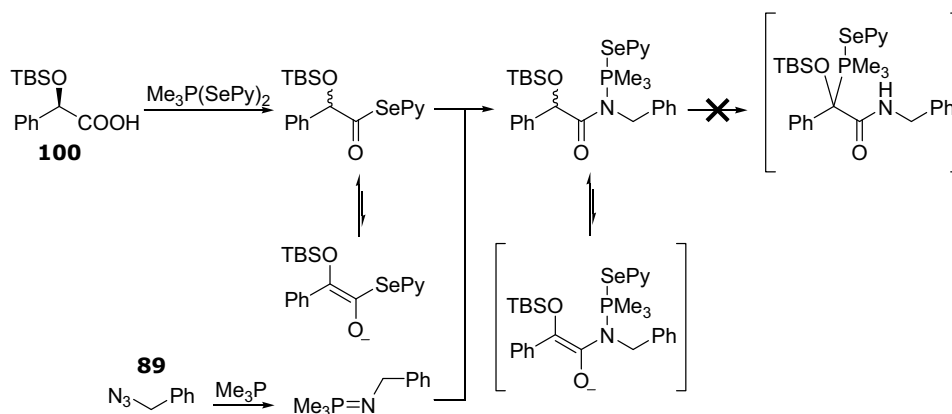


Figura 109. Possibles mecanismes de racemització en la reacció de l'àcid mandèlic.

En els substrats no ramificats en α , ja hem vist que la velocitat de transposició d'*N*-fosfoni a *C*-fosfoni depèn de la unitat XAr. Però l'estructura del substrat també hi influeix. En el cas de l'àcid fenilacètic l'acidesa dels protons en α fa que la transposició sigui tan ràpida que no es pot ni arribar a detectar l'*N*-fosfoni. Per tant, en aquests casos no és possible regenerar el selenoèster i la reacció es converteix en estequiomètrica. En dur a terme la reacció amb l'azida benzílica (**89**) i un 20 mol% de PySeSePy només vam aconseguir aïllar un 21% de producte **136**. En seguir la reacció per RMN vam observar la formació immediata d'un 20% de *C*-fosfoni i que la reacció no avançava, fins i tot en presència d'àcid, fosfazè i un excés de fosfina (Figura 110).

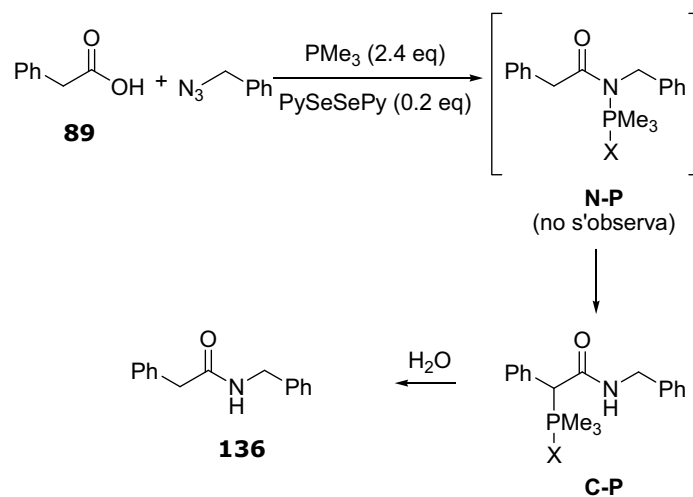


Figura 110. Reacció d'acoblament entre àcid fenilacètic i azida benzílica (**89**).

2.5. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

2.5.1. Preparació d'azides

La majoria de les azides utilitzades en aquesta Tesi no són comercials i han hagut de ser preparades. Els mètodes utilitzats per fer-ho han estat: la transferència del grup diazo a amines comercials, la S_N2 d'anions azida (azidurs) sobre bromoalcanes i la derivatització d'azides orgàniques comercials.

2.5.1.1. Transferència de grup diazo

La transferència del grup diazo per preparar azides s'ha emprat des de l'any 1972,⁸³ però recentment s'han publicat diferents articles amb importants millores respecte al mètode original.⁸⁴

Es va tractar l'hidroclorur de la 2-aminoglucosa amb trifilil azida (azida de trifilil) en presència de Cu(II) i sense purificar el producte es va perbenzoïlar amb un excés de BzCl en presència de DMAP en piridina per obtenir el compost **101**. D'igual manera, però fent el tractament final amb Ac₂O en piridina i presència de DMAP es va obtenir el compost **109** (Figura 111).

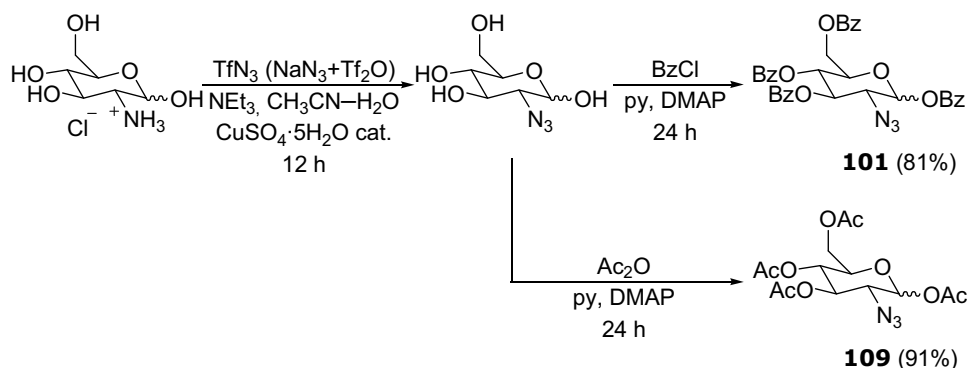


Figura 111. Preparació dels compostos **101** i **109**.

La mateixa mètode va ser emprada per preparar les azides derivades d'aminoàcids. Així es van aconseguir els compostos **103** i **110** (Figura 112).

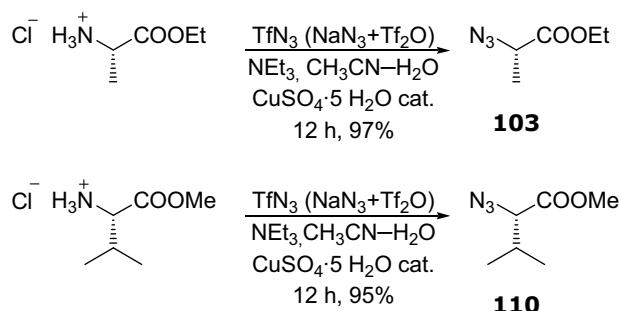


Figura 112. Preparació dels compostos **103** i **110**.

2.5.1.2. Reaccions de tipus S_N2 amb l'anió azida

Una altra manera de preparar azidocompostos és aprofitar la nucleofilia de l'anió azida en front de bons electròfils, com el bromur de benzil i el 2-bromoacetat d'etil. L'addició d'azida de sodi al bromur de benzil en DMSO va conduir al compost **89** (Figura 113).⁸⁵

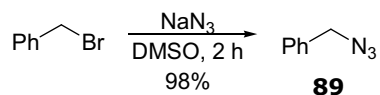


Figura 113. Preparació del compost **89**.

L'addició al 2-bromoacetat d'etil en H₂O en presència de bromur de tetrabutilamoni, va conduir al compost **91** (Figura 114).

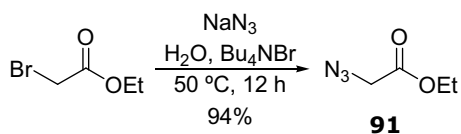


Figura 114. Preparació del compost **91**.

2.5.1.3. Nitrosació–deshidratació

En tractar una hidrazina monosubstituída amb nitrit de sodi en medi àcid s'obté una azida. El mecanisme de reacció és anàleg al de la formació de diazocompostos a partir d'amines i consisteix en una nitrosació seguida de la deshidratació espontània i irreversible (Figura 115).⁸⁶

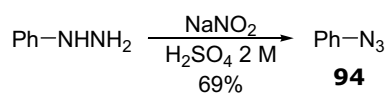


Figura 115. Preparació del compost **94**.

2.5.1.4. Derivat d'una azida: Azidoderivat de la timidina (AZT)

Un dels compostos més famosos amb un grup azida és l'AZT (azidotimidina). La protecció del grup hidroxil lliure en condicions estàndard amb TBDPSCI va conduir al compost **102** (Figura 116).

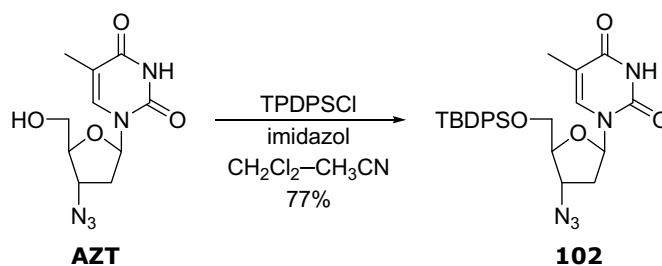


Figura 116. Preparació del compost **102**.

2.5.2. Preparació d'àcids carboxílics

La protecció de l'àcid làctic amb TBSCl i imidazol en DMF va conduir al compost diprotegit, que posteriorment es va hidrolitzar en medi bàsic fins a l'àcid làctic monoprotegit **99** (Figura 117).⁸⁷

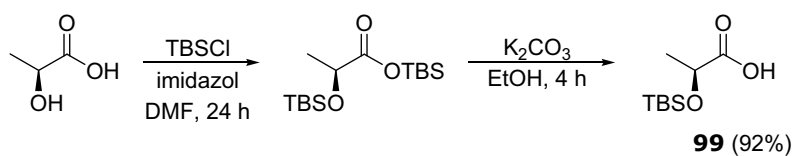


Figura 117. Preparació del compost **99**.

D'igual manera es va preparar l'àcid mandèlic amb l'alcohol protegit en forma d'èter silílic (**100**) (Figura 118).

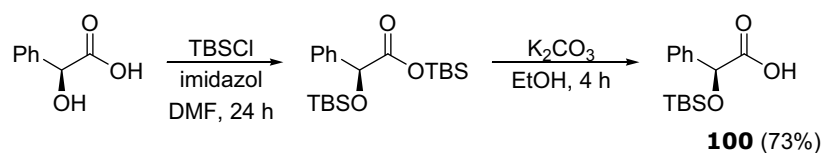


Figura 118. Preparació del compost **100**.

2.5.3. Preparació de calcogenesters

Per tal d'esbrinar el mecanisme de reacció es van utilitzar tioesters i selenoesters de fenil, 2-piridil i 4-piridil de diferents àcids carboxílics. Aquest compostos s'han preparat seguint 2 camins: un que utilitza el PhSeCl com a reactiu i una altre que utilitza els compostos de fórmula general ArXXAr (en els que només s'aprofita una de les unitats de XAr).

2.5.3.1. A partir del carboxilat i PhSeCl

El PhSeCl és un reactiu comercial, cosa que ens va permetre obtenir els corresponents derivats a partir del carboxilat de l'àcid, afegint-lo sobre una barreja de PhSeCl i trimetilfosfina. Així es van aconseguir els compostos **114** i **126**.⁸⁸

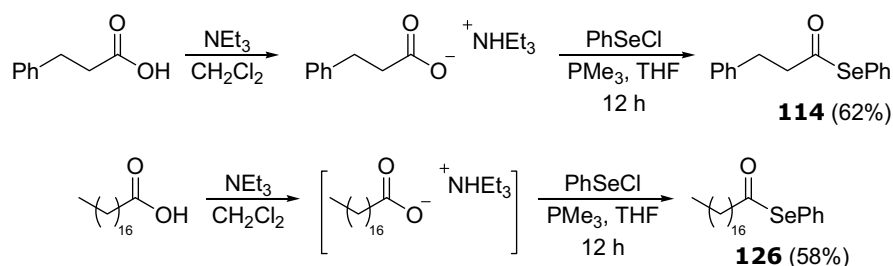


Figura 119. Preparació de calcogenesters amb PhSeCl.

2.5.3.2. A partir de l'àcid carboxílic i ArXXAr

Emprant els compostos de fórmula general ArXXAr vam preparar els corresponents derivats d'àcids carboxílics. En aquest cas el contraanió ArX⁻ és el que actua de base capturant el protó de l'àcid carboxílic. Així vam accedir als compostos **117**, **120**, **123**, **129**, **131**, **134** i **135** (Figura 120).⁸⁹

2.5. Preparació dels materials de partida

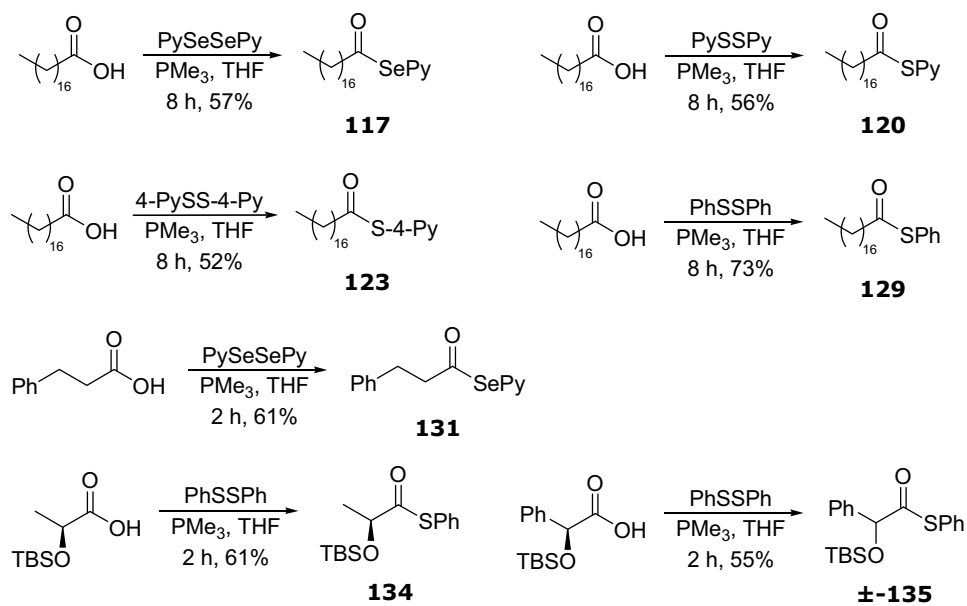


Figura 120. Preparació de calcogenesters amb PMe_3 i ArXXAr .

RESUM I CONCLUSIONS

En la present Tesi s'ha estudiat l'efecte d'activadors de trimetilfosfina en diferents reaccions i s'ha fet l'esforç d'esbrinar els mecanismes de reacció. Així s'han pogut racionalitzar els comportaments dels activadors, cosa que ha permès de desenvolupar nous mètodes de síntesi o de millorar-ne altres.

En el capítol 1.2 s'ha optimitzat la transformació de nitroalcans secundaris en cetones. Els millors activadors per dur a terme aquesta reacció són el disulfur de 4-*terc*-butiltiofenil i l'*N*-(fenilseleno)ftalimida (Figura 121). La reacció té lloc llavors de manera suau, catalítica i sense que es generi cap subproducte puident. L'*N*-(fenilseleno)ftalimida millora els rendiments de les reaccions que impliquen grups nitro impedits. Aquest resultat han estat publicats amb el títol: “*Catalytic, PMe₃-mediated conversion of secondary nitroalkanes to ketones: a very mild Nef-type process*” J. Burés, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 441-444.

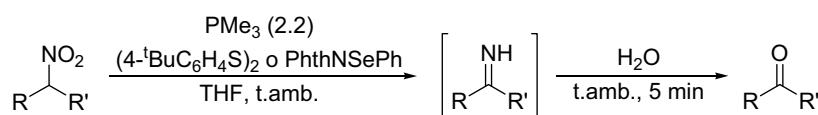


Figura 121. Conversió de nitrocompostos alifàtics en cetones mitjançada per PMe_3 .

L'estudi mecanístic de la reacció va aportar nous coneixements que ens van permetre variar l'activador i el nombre d'equivalents de trimetilfosfina per convertir a voluntat els nitroalcans secundaris en imines o en *N*-sulfenilimines. En el capítol 1.3 s'ha descrit el primer mètode de conversió directa de nitroalcans secundaris o cetooximes en *N*-fenilsulfenilimines. En la majoria dels casos, els rendiments són superiors al 90% i els possibles centres estereogènics en α al grup $\text{C}=\text{NSPh}$ no es veuen afectats durant la reacció (Figura 122). Aquesta metòdica també ha estat publicada: “*Efficient Preparation of N-Phenylsulfenyl Ketimines from Oximes or Nitro Compounds without Racemization of α -Stereocenters*” J. Burés, C. Isart, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4635-4638.

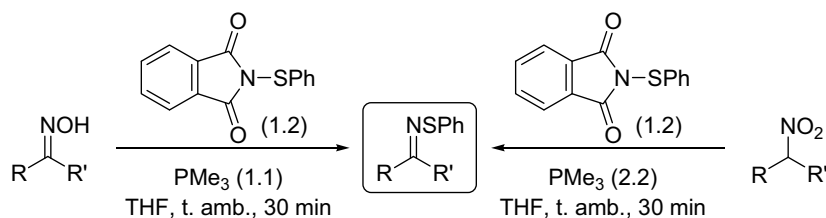


Figura 122. Formació d'*N*-sulfenilimines des de oximes i nitrocompostos alifàtics.

Malauradament, el mètode descrit en el capítol 1.2 produeix la racemització total dels centres en α al grup CHNO_2 . Per tal de solucionar-ho, en el capítol 1.4 s'ha estudiat la hidròlisi de les *N*-sulfenilimines obtingudes en el capítol 1.3 catalitzada per àcids de Lewis. El AuBr_3 ha estat la única sal metàl·lica capaç de promoure la hidròlisi a un pH neutre. A més, es pot realitzar la reacció de formació d'*N*-sulfenilimines i la hidròlisi amb AuBr_3 de manera consecutiva, tot obtenint les cetones corresponents sense afectació dels centres estereogènics en α al grup CHNO_2 de partida (Figura 123). En el nostre grup de recerca, Carles Isart està millorant actualment les condicions experimentals i ampliant el ventall de substrats quirals sobre els quals es pot aplicar la reacció.

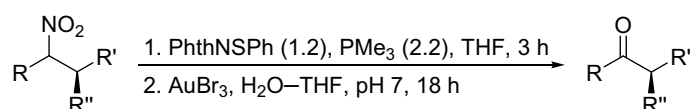


Figura 123. Conversió de nitrocompostos en cetones sense racemització del centre en α al grup CHNO_2 .

En el bloc 2 de la present Tesi doctoral, s'ha estudiat l'acoblament directe entre àcids carboxílics i azides mitjançant per trimetilfosfina. S'han emprat diferents activadors (PhSSPh , PySSPy , 4- PySS-4-Py , PhSeSePh , PySeSePy), alguns dels quals acceleren la reacció de manera significativa (Figura 124). S'ha proposat un mecanisme i s'ha reinvestigat la presència d'una reacció paràsita que explica perfectament la diferència tan gran d'activitat entre activadors aparentment tan semblants. Aquesta metodica està sent emprada actualment en un pas clau de la síntesis de les fluvirucines B1–B5 i alguns anàlegs, treball que Enric Llàcer està duent a terme en el nostre grup de recerca. La totalitat dels estudis mecanístics realitzats i la descripció i aplicació de la metodica s'ha publicat sota el títol: “*Catalytic Staudinger–Vilarrasa Reaction for the Direct Ligation of Carboxylic Acids and Azides*” J. Burés, M. Martín, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2203-2206.

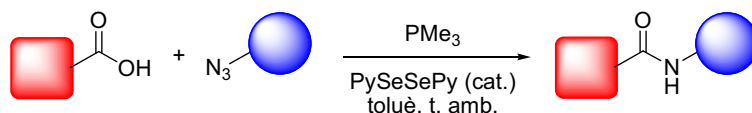


Figura 124. Unió directa d'àcids carboxílics i azides mitjançada per PMe_3 .

PART EXPERIMENTAL

Per facilitar el seguiment dels procediments experimentals corresponents a la part teòrica, s'ha mantingut la numeració dels capítols i subapartats en la part experimental. S'ha considerat oportú agrupar i llistar de manera ordenada la caracterització dels compostos preparats al final de la part experimental. En aquest apartat de caracterització de compostos s'han indicat aquells no descrits anteriorment a la literatura amb un asterisc darrere el seu nom.

Els dissolvents emprats en les reaccions es van purificar i assecar prèviament segons els procediments estàndards⁹⁰ i els utilitzats com a eluents únicament es van destil·lar.

Els punts de fusió (**pf**) foren determinats en un aparell Gallenkamp i no han estat corregits.

Els valors de **R_f** descrits són aproximats. Les cromatografies en capa prima foren realitzades sobre plaques analítiques de gel de sílice amb un gruix de 0.25 mm (F₂₅₄ Merck), llevat dels casos que s'indica "Al₂O₃", 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'escriu entre parèntesis en cadascun dels casos. Els reveladors usats foren la llum UV (254 nm) i solucions d'àcid fosfomolibdic, *p*-anisaldehyd o molibdat d'amoni i sulfat de ceri(IV).

Les cromatografies en columna es van dur a terme a pressió mitjana (*flash*) amb gel de sílice de 0.040-0.063 mm de grandària de partícula (Merck) i l'eluent emprat va ser el que s'indica junt a l'**R_f** de cada substància en l'apartat de caracterització dels compostos.

Els espectres d'**RMN de ¹H** (300 MHz), **RMN de ¹³C** (75.4 MHz) i **RMN de ³¹P** (121.4 MHz) han estat acumulats en un Varian-Innova-300. Els espectres d'**RMN de ¹H** (400 MHz) i **RMN de ¹³C** (100.6 MHz), en un Varian-Mercury-400. El dissolvent que s'ha fet servir s'especifica en cada cas. Quan el dissolvent era CDCl₃ la referència emprada ha estat el tetrametilsilà en els espectres d'**RMN de ¹H** (0.00 ppm) i el propi dissolvent en els espectres d'**RMN de ¹³C** (77.0 ppm). Els espectres d'**RMN de ³¹P** s'han referenciat respecte al senyal de l'òxid de trimetilfosfina a 40.41 ppm.⁹¹ 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 abreviatures següents: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), p (quintuplet), h

Part experimental

(heptuplet), m (multiplet), br (senyal ample), dd (doblet de doblets), dt (doblet de triplets), td (triplet de doblets), ddd (doblet de doblets de doblets), ... En aquells casos en què s'ha considerat oportú, s'han assignat els senyals a partir d'experiments complementaris de NOE i, en general, d'altres experiments bidimensionals.

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 (% p/V) i els dissolvents emprats s'indiquen entre parèntesis.

Els espectres d'infraroig (**IR**) foren 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 espectres només apareixen els nombres d'ona més significatius en cm^{-1} .

Les anàlisis mitjançant cromatografia líquida d'alta eficàcia (**HPLC**) es van realitzar amb un aparell LC-1100 d'Agilent Technologies. En cada cas es detalla la columna (totes les columnes emprades eren de 250 mm×4.6 mm), els dissolvents i la seva proporció, el flux i la longitud d'ona emprada en la detecció dels compostos.

Els **espectres de masses** han estat realitzats en el servei de masses dels serveis científico-tècnics de la Universitat de Barcelona. Els espectres de masses d'alta resolució (**HRMS**) s'han realitzat amb un espectròmetre de masses LC/MSD TOF d'Agilent Technologies. En la descripció es destaquen les relacions m/z més significatives o de major intensitat.

BLOC 1.

TRANSFORMACIONS DEL GRUP NITRO

ÍNDIX BLOC 1. TRANSFORMACIONS DEL GRUP NITRO

1.2. Transformació a cetona	121
1.2.3. Tria de l'activador	121
1.2.4. Estudi del mecanisme de reacció per RMN	124
1.2.5. Millors de l'activador	125
1.2.6. Aplicació de la reacció	127
1.3. Transformació a <i>N</i>-sulfenilimina	132
1.3.3. Optimització del mètode de síntesi d' <i>N</i> -sulfenilimines	132
1.3.4. Aplicació de la metodologia desenvolupada	133
1.4. Conversió d'<i>N</i>-sulfenilimina en carbonil	134
1.4.2. Tria del mètode	134
1.4.3. Aplicació de la reacció a la conversió del grup nitro en carbonil	134
1.5. Preparació dels materials de partida	135
1.5.1. Preparació de nitrocompostos	135
1.5.2. Preparació d'oximes	144
1.5.3. Preparació d'activadors	149
1.5.4. Altres	151

1.2. TRANSFORMACIÓ A CETONA

Mètode general A

Es van addicionar 2.20 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una barreja de nitrocompost (1.00 mmol) i activador (1.00 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es van afegir 2 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La solució resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 i la fase orgànica es va rentar amb 25 mL d' H_2O . La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice.

1.2.3. Tria de l'activador

En aquests experiments el producte no va ser purificat per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, sinó que es van mesurar les conversions a partir dels espectres d'RMN de ^1H del cru.

Experiments comparatius entre PhSSPh i PySeSePy

Amb 2.5 eq de PhSSPh i 3.5 eq de PMe_3

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 164 mg (0.75 mmol) de PhSSPh i 1.05 mL (1.05 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La reacció es va seguir per CCP fins a observar la total desaparició del material de partida. En només 30 min, la reacció estava acabada i l'RMN del cru així ho va confirmar.

Amb 2.5 eq de PySeSePy i 3.5 eq de PMe_3

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 236 mg (0.75 mmol) de PySeSePy i 1.05 mL (1.05 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La reacció es va seguir per CCP fins a observar la total desaparició del compost de partida. Van caldre 24 h per tal que la reacció acabés, com es va confirmar per RMN de ^1H del cru.

Amb 0.4 eq de PySeSePy i 2.2 eq de PMe₃

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 38 mg (0.12 mmol) de PySeSePy i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 36%.

Amb 0.4 eq de PhSSPh i 2.2 eq de PMe₃

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 26 mg (0.12 mmol) de PhSSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 70%.

Amb 0.6 eq de PhSSPh i 2.2 eq de PMe₃

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 39 mg (0.18 mmol) de PhSSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 100%.

Amb 0.2 eq de PhSSPh, 0.2 equivalents de PySeSePy i 2.2 eq PMe₃

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 13 mg (0.06 mmol) de PhSSPh, 19 mg (0.06 mmol) de PySeSePy i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 100%.

Comparació entre activadors

Iode (I₂)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 76 mg (0.30 mmol) de I₂ i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). Es va observar un precipitat atribuïble a la sal de (IPMe₃)⁺ I⁻. La reacció no va avançar, ni tan sols afegint-hi cosolvents com CH₃CN.

Tetrabromur de carboni (CBr₄)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 100 mg (0.30 mmol) de CBr₄ i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). Només es va observar material de partida.

Azodicarboxilat de dietil (DEAD)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 138 µL (0.30 mmol) de CBr₄ (40% en toluè) i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). Es va observar l'aparició d'un precipitat blanc que es va redissoldre en retirar el baló del bany de gel. En analitzar l'RMN de ¹H del cru es va observar un 79% d'oxima i material de partida.

Amb 0.4 eq PhSSPh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 26 mg (0.12 mmol) de PhSSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 70%.

Amb 0.4 eq PySSPy

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 26 mg (0.12 mmol) de PySSPy i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 14%.

Amb 0.4 eq PhSeSePh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 37 mg (0.12 mmol) de PhSeSePh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 0%.

Amb 0.4 eq PySeSePy

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 38 mg (0.12 mmol) de PySeSePy i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 36%.

Amb 0.4 eq de PhthNSPh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 31 mg (0.12 mmol) de PhthNSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 42%.

Amb 0.4 eq de PhthNSePh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 36 mg (0.12 mmol) de PhthNSePh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió va ser del 65%.

Clorur de fenilselenenil (PhSeCl)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 23 mg (0.12 mmol) de PhSeCl i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La conversió va ser del 0%.

Clorur de fenilselenenil i DIPEA (PhSeCl+DIPEA)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 23 mg (0.12 mmol) de PhSeCl, 21 μL (0.12 mmol) de DIPEA i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La conversió va ser del 0%.

Clorur de fenilselenenil i ftalimidat de potassi (PhSeCl+PhthNK)

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 23 mg (0.12 mmol) de PhSeCl, 22 mg (0.12 mmol) de PhthNK i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La conversió va ser del 0%.

1.2.4. Estudi mecanístic de la reacció per RMN

Per a realitzar aquest estudis es va emprar el procediment descrit per Hoye a l'article titulat "No-D NMR (No Deuterium Proton NMR) Spectroscopy: A Simple Yet Powerful Method for Analyzing Reaction and Reagent Solutions".²¹ Els espectres es van enregistrar en un equip Inova de 300 MHz de Varian.

Amb PhSSPh

Es va utilitzar un tub amb CDCl_3 per trobar el *lock* i els *shims* de l'aparell. Es van addicionar 40 μL (0.33 mmol) de nitrociclohexà (**3**) a un tub d'RMN amb 28 mg de PhSSPh (0.13 mmol) i 0.72 mL (0.72 mmol) de PMe_3 (1.0 M en THF). Es van enregistrar diversos espectres d'RMN de ^{13}C (75.5 MHz) de 256 acumulacions amb un temps de relaxació d'un segon.

Amb PhthNSePh

Es va utilitzar un tub amb CDCl_3 per trobar el *lock* i els *shims* de l'aparell. Es van addicionar 40 μL (0.33 mmol) de nitrociclohexà (**3**) a un tub d'RMN amb 40 mg (0.13 mmol) de PhthNSePh i 0.72 mL (0.72 mmol) de PMe_3 (1.0 M en THF). Es van enregistrar diversos espectres d'RMN de ^{13}C (75.5 MHz) de 256 acumulacions amb un temps de relaxació d'un segon.

Amb PhthNSPh

Es va utilitzar un tub amb CDCl₃ per trobar el *lock* i els *shims* de l'aparell. Es van addicionar 40 µL (0.33 mmol) de nitrociclohexà (**3**) a un tub d'RMN amb 34 mg (0.13 mmol) de PhthNSPh i 0.72 mL (0.72 mmol) de PMe₃ (1.0 M en THF). Es van enregistrar diversos espectres d'RMN de ¹³C (75.5 MHz) de 256 acumulacions amb un temps de relaxació d'un segon.

Amb PhthNSPh

Es va utilitzar un tub amb CDCl₃ per trobar el *lock* i els *shims* de l'aparell. Es va enregistrar un espectre d'RMN de ¹³C d'una solució de 30 µL (0.25 mmol) de nitrociclohexà (**3**) en 0.75 mL (0.75 mmol) de PMe₃ (1.0 M en THF). S'hi van addicionar succesivament 4 fraccions de 13 mg de PhthNSPh (0.05 mmol) i es van enregistrar espectres d'RMN de ¹³C (75.5 MHz) de 256 acumulacions amb un temps de relaxació d'un segon.

Quan es van haver addicionat 52 mg de PhthNSPh (0.20 mmol) es van afegir 12 µL (0.12 mmol) de tiofenol i es van enregistrar espectres d'RMN de ¹³C de 256 acumulacions amb un temps de relaxació d'1 s passats 10 i 30 min.

1.2.5. Millores de l'activador

En aquests experiments el producte no va ser purificat per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, sinó que es van mesurar les conversions a partir dels espectres d'RMN de ¹H del cru.

1.2.5.1. Tiofenol com a additiu

Amb 0.20 eq de PhSSPh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 0.93 mL de tiofenol (0.90 mmol), 13 mg (0.06 mmol) de PhSSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). La conversió en 30 min va ser del 100%.

Amb 0.05 eq de PhSSPh

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 0.93 mL de tiofenol (0.90 mmol), 3 mg (0.015 mmol) de PhSSPh i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La conversió en 30 min va ser del 74% i al cap de 4 h del 100%.

1.2.5.2. Disulfurs cíclics

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 26 mg de naftalen-1,8-disulfur (**6**) i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). Després de 24 h només es va recuperar material de partida i per CCP no es va detectar la presència del disulfur **6**, que es va reduir a ditiol.

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 26 mg de dibenzo-1,2-ditià (**7**) i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). Després de 24 h només es va recuperar material de partida i per CCP no es va detectar la presència del disulfur **7**, que s'havia reduït a ditiol.

1.2.5.3. Utilització de disulfurs substituïts *in situ*

Blancs amb TEMPO

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 94 mg (0.60 mmol) de TEMPO i 0.66 mL (0.66 mmol) de solució de PMe_3 (1.0 M en THF). La solució va pendre un color vermellós que no va desaparèixer durant tota la reacció. Després de 24 h només es va recuperar material de partida.

Reacció amb TEMPO i el p-terc-butiltiofenol

Es van addicionar 0.66 mL (0.66 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**) i 10 mg (0.06 mmol) de TEMPO a 0 °C sota atmosfera de N_2 . La solució resultant tenia un color vermell típic del TEMPO. S'hi van afegir 110 μL (0.64 mmol) de $p\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{SH}$ i immediatament va desaparèixer el color vermell de la solució. Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es van afegir 2 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 i la fase orgànica es va rentar amb 25 mL d' H_2O . La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. La conversió, mesurada a partir de l'espectre d'RMN de ^1H del cru, va ser del 100%.

1.2.5.4. Utilització de tiofenol anclat a una resina polimèrica

Oxidació de la resina PS-Thiophenol

Es va fer una suspensió amb 430 mg (0.60 mmol) de resina PS-Thiophenol fabricada per Argonaut (1.4 mmol/g) en 20 mL de THF i s'hi va fer bombollejar aire durant 48 h.

Per comprovar que la resina s'havia oxidat es van enregistrar espectres d'IR de la resina abans i després del tractament oxidatiu. També es van addicionar 0.90 mL (3.60 mmol) de PBU₃ a una suspensió de 50 mg de la resina oxidada en 5 mL de THF i 0.26 mL d'H₂O i es va agitar durant 1 h. Es va rentar la resina amb 3 fraccions de 10 mL THF anhidre i es va enregistrar un espectre d'IR per comprovar que la resina tornava a estar reduïda.

Utilització de la resina PS-Thiophenol oxidada

Es va seguir el mètode general A emprant 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 430 mg (0.60 mmol) de resina PS-Thiophenol oxidada i 1.20 mL (1.20 mmol) de solució de PMe₃ (1.0 M en THF). Fins i tot després de 24 h de reacció només es va recuperar material de partida.

Es va obtenir el mateix resultat repetint l'experiment afegint 10 mL de THF a la reacció. Tampoc es va observar producte en substituir els 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**) per 45 mg (0.30 mmol) de l'oxima derivada **9**.

1.2.6. Aplicació de la reacció

1.2.6.1. Incompatibilitat amb altres grups funcionals

Nitro vs. oxima

Es van addicionar 0.30 mL (0.30 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en THF) a 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 45 mg (0.30 mmol) de l'oxima de l'1-fenil-2-nitropropà (**9**) i 39 mg (0.18 mmol) de PhSSPh a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d'H₂O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb 25 mL de CH₂Cl₂, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. En l'espectre d'RMN de ¹H del cru es van mesurar quantitats equimolars d'1-fenil-2-nitropropà (**1**) i 1-fenilpropan-2-ona (**2**).

Oxima vs. alcohol primari

Es van addicionar 0.60 mL (0.60 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a 45 mg (0.30 mmol) de l'oxima de l'1-fenil-2-nitropropà (**9**), 37 mg (0.30 mL) de 2-feniletanol (**10**) i 39 mg (0.18 mmol) de PhSSPh a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La barreja resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. En l'espectre d'RMN de ^1H del cru es van identificar 2-feniletanol (**10**) i tioèter de fenil i 2-feniletil (**11**) en una relació molar de 4 a 6 i l'oxima de partida **9** inalterada.

Oxima vs. alcohol secundari

Es van addicionar 0.60 mL (0.60 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a 45 mg (0.30 mmol) de l'oxima de l'1-fenil-2-nitropropà (**9**), 49 mg (0.30 mL) d'1-fenil-3-pentanol (**12**) i 39 mg (0.18 mmol) de PhSSPh a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La barreja final es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. En l'espectre d'RMN de ^1H del cru es van identificar 1-fenil-3-pentanol (**12**) i 1-fenil-3-feniltiopentà (**13**) en una relació molar de 52 a 48, i oxima de partida **9** i 1-fenil-2-propanona (**2**) en una relació molar de 82 a 18.

Nitro vs. alcohol primari

Es van addicionar 0.60 mL (0.60 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 37 mg (0.30 mL) de 2-feniletanol (**10**) i 39 mg (0.18 mmol) de PhSSPh a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La barreja final es va diluir amb CH_2Cl_2 (20-30 mL), es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. En l'espectre d'RMN de ^1H del cru es van identificar 2-feniletanol (**10**) i tioèter de fenil i 2-feniletil (**11**) en una relació molar de 4 a 6 i 1-fenil-2-nitropropà (**1**) de partida inalterat.

Nitro vs. alcohol secundari

Es van addicionar 0.60 mL (0.60 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a 50 mg (0.30 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**), 49 mg (0.30 mL) d'1-fenil-3-pentanol (**12**) i 66 mg (0.30 mmol) de PhSSPh a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb CH_2Cl_2 (20-30 mL) i es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. En l'espectre d'RMN de ^1H del cru es van identificar 1-fenil-3-pentanol (**12**) i tioèter d'1-fenil-3-feniltiopentà (**13**) en una relació molar de 43 a 57, i 1-fenil-2-nitropropà (**1**) i 1-fenil-2-propanona (**2**) en una relació molar de 85 a 15.

1.2.6.2. Aplicació de la metòdica desenvolupada*Mètode de conversió de grups nitro en carbonil amb (4-^tBuC₆H₄S)₂ (**8**)*

Es va seguir el mètode general A emprant 331 mg (1.00 mmol) de (4-^tBuC₆H₄S)₂ (**8**). El temps de reacció i rendiments van ser els que es detallen a la Taula 4 de la part teòrica.

Mètode de conversió de grups nitro en carbonil amb PhthNSePh

Es va seguir el mètode general A emprant 302 mg (1.00 mmol) de PhthNSePh. El temps de reacció i rendiments van ser els que es detallen a la taula 4 de la part teòrica.

Fragmentacions de tipus Beckmann*Reacció de l'oxima **32** amb PhSSPh*

Es va seguir el mètode general A emprant 140 mg (0.50 mmol) d'(*E*)-oxima de l'(*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona (**32**), 109 mg (0.50 mmol) de PhSSPh, 0.55 ml (0.55 mmol) de solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) i amb un temps de reacció de 12 h. La conversió va ser total, però es va obtenir una barreja de dos productes, l'(*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona (**31**) i el (*terc*-butildimetilsililoxi)fenil(tiofenil)metà (**33**), separables mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i en una proporció de 70 a 30.

*Reacció de **35** amb PhSSPh*

Es va seguir el mètode general A emprant 131 mg (0.60 mmol) de PhSSPh i 109 mg (0.60 mmol) d'(*S*)-3-[(*E*)-hidroxiimino]càmfora (**35**), 0.66 mL (0.66 mmol) de solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) i 3 h de reacció. Es van obtenir 154 mg (0.56 mmol) d'(*1R,3S*)-3-ciano-1,2,2-trimetilciclopentantiocarboxilat d'*S*-fenil (**36**), que representen un 94% de rendiment.

Estudi de la integritat dels centres en α al grup nitro

*Estabilitat configuracional de **31** en el medi de reacció*

Es va seguir el mètode general A emprant 1.10 mL (1.10 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF), 148 mg (0.50 mmol) d'(*1R,2S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitropropà (**22**) i 165 mg (0.50 mmol) de ($4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{S}$)₂ (**8**) en presència de 132 mg (0.50 mmol) d'(*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona (**31**) enantiomèricament pura. Es van obtenir 220 mg (0.83 mmol) d'(*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona (**31**) amb un 80% d'excés enantiomèric.

*Reacció de l'oxima de **37***

Es va seguir el mètode general A emprant 0.60 mL (0.60 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF), 135 mg (0.50 mmol) de l'oxima de l'(*S*)-2-(benziloxi)-1-fenil-3-pentanona (**37**) i 165 mg (0.50 mmol) de ($4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{S}$)₂ (**8**). Es van obtenir 112 mg (0.44 mmol, 87%) de la cetona.

*Reacció de **39***

Es van addicionar 2.20 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una barreja de 221 mg (1.00 mmol) de (*4R,5S*)-4-fenil-5-nitro-2-hexanona (**39**) amb un 44% d'ee i 331 mg (1.00 mmol) de ($4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{S}$)₂ (**8**) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 3 h. Es van afegir 2 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 i la fase orgànica es va rentar amb 25 mL H_2O . La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es va obtenir 168 mg (0.98 mmol, 98%) del 3-fenil-2,5-dimetilpirrol (**41**).

1.2.6.3. Marcatge de cetones amb ^{18}O

Marcatge de l'1-fenil-2-propanona (^{18}O -2)

Es van afegir 0.70 mL (0.70 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a un tub d'RMN que contenia 53 mg (0.32 mmol) d'1-fenil-2-nitropropà (**1**) i 106 mg (0.32 mmol) de $(4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{S})_2$ (**8**) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va deixar reaccionar durant 30 min. Es va enregistrar un RMN de ^{13}C per confirmar la presència quantitativa de la imina i l'absència de material de partida i de cetona. Es van afegir 7 μL (0.39 mmol) d' H_2O marcada ($\geq 95\%$ d' H_2^{18}O) i es va agitar la mescla durant 5 min. Es va enregistrar un espectre d'RMN de ^{13}C per observar la formació de la cetona marcada ^{18}O -2.

Es van realitzar espectres de DEPCI/ NH_3^+ , d'on vam mesurar un percentatge de cetona marcada superior al 95%.

Es van afegir 20 mg (0.15 mmol) d'1-fenil-2-propanona (**2**) sense marca a l'oxigen i es va tornar a enregistrar l'espectre d'RMN de ^{13}C per mesurar l'efecte isotòpic del marcatge en el desplaçament del senyal del carbonil.

Marcatge de la 4-terc-butilciclohexanona (^{18}O -23)

Es van afegir 0.70 mL (0.70 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a un tub d'RMN que contenia 59 mg (0.32 mmol) d'1-terc-butil-4-nitrociclohexà (**14**) i 106 mg (0.32 mmol) de $(4\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{S})_2$ (**8**) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va deixar reaccionar durant 30 min. Es va enregistrar un RMN de ^{13}C per confirmar la presència quantitativa de la imina i l'absència de material de partida i de cetona. Es van afegir 7 μL (0.39 mmol) d' H_2O marcada ($\geq 95\%$ d' H_2^{18}O) i es va agitar la mescla durant 5 min. Es va enregistrar un espectre d'RMN de ^{13}C on es va observar la formació de la cetona marcada ^{18}O -23.

Es van realitzar espectres de DEPCI/ NH_3^+ , d'on vam mesurar un percentatge de cetona marcada superior al 95%.

Es van afegir 25 mg (0.16 mmol) de 4-terc-butilciclohexanona (**23**) sense marca a l'oxigen i es va tornar a enregistrar l'espectre d'RMN de ^{13}C per mesurar l'efecte isotòpic del marcatge en el desplaçament del senyal del carbonil.

1.3. TRANSFORMACIÓ A N-SULFENILIMINA

Mètode general B

Es va addicionar 0.55 mL (0.55 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una barreja d'oxima (0.50 mmol) i PhthNSPh (0.60 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 30 min. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 i la fase orgànica es va rentar amb 25 mL d' H_2O . La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre alúmina bàsica.

Mètode general C

Es va addicionar 1.10 mL (1.10 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una barreja de compost nitro (0.50 mmol) i PhthNSPh (0.60 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va mantenir l'agitació durant 3 h. Es va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar la mescla durant 5 min. La mescla resultant es va diluir amb 25 mL de CH_2Cl_2 i la fase orgànica es va rentar amb 25 mL d' H_2O . La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre alúmina bàsica.

1.3.3. Optimització del mètode de síntesi d'*N*-sulfenilimines

En aquest experiments el producte no va ser purificat per cromatografia en columna *flash* sobre alúmina bàsica, sinó que es van mesurar les conversions a partir dels espectres d'RMN de ^1H del cru.

Experiments comparatius entre fosfines

Amb PMe_3

Es va seguir el mètode general B emprant 57 mg (0.50 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**44**), 156 mg (0.60 mmol) de PhthNSPh (98%) i 1.10 mL (1.10 mmol)

d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF). En l'espectre d'RMN de ^1H no es va detectar material de partida (**44**) i només s'observava producte (**4**).

Amb PBu_3

Es va seguir el mètode general B emprant 57 mg (0.50 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**44**), 156 mg (0.60 mmol) de PhthNSPh (98%), 1.10 ml de THF anhidre i 283 μL (1.10 mmol) de PBu_3 (97%). Mitjançant l'espectre d'RMN de ^1H es va mesurar una conversió del 70%.

Amb PPh_3

Es va seguir el mètode general B emprant 57 mg (0.50 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**44**), 156 mg (0.60 mmol) de PhthNSPh (98%), 1.10 ml de THF anhidre i 289 mg (1.10 mmol) de PPh_3 . En l'espectre d'RMN de ^1H no es va detectar producte (**4**) i només es va detectar material de partida (**44**).

Amb dppf

Es va seguir el mètode general B emprant 57 mg (0.50 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**44**), 156 mg (0.60 mmol) de PhthNSPh (98%), 1.10 ml de THF anhidre i 629 mg (1.10 mmol) de dppf (97%). En l'espectre d'RMN de ^1H no es va detectar producte (**4**) i només es va detectar material de partida (**44**).

Prova amb la PhthNS^tBu

Es va seguir el mètode general B emprant 57 mg (0.50 mmol) de l'oxima de la ciclohexanona (**44**), 141 mg (0.60 mmol) de PhthNS^tBu i 1.10 mL (1.10 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF). En l'espectre d'RMN de ^1H només es va detectar material de partida (**44**).

1.3.4. Aplicació de la metòdica desenvolupada

Aplicació de la metòdica per a la conversió d'oximes

Es va seguir el mètode general B amb els substrats i rendiments que es detallen a la Taula 6 (pàg. 52) de la part teòrica.

Aplicació de la metòdica per a la conversió de compostos nitro

Es va seguir el mètode general C amb els substrats i rendiments que es detallen a la Taula 7 (pàg. 54) de la part teòrica.

1.4. CONVERSIÓ D'N-SULFENILIMINA EN CARBONIL

1.4.2. Tria del mètode

Avaluació de les sals metàl·liques

Es va afegir 1 mL d'una solució 0.3 M del metall en qüestió a una solució de 68 mg (0.30 mmol) d'(*E*)-*S*-feniltiooxima de l'acetofenona (**43**) en 1 mL de THF. La barreja es va agitar durant 18 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es va repartir entre 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂, es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. La conversió es va calcular emprant l'RMN de ¹H del cru de reacció.

Proves a pH 7

Es va preparar una solució 0.3 M de cada metall i s'hi va afegir una solució 2.0 M de NaOH fins que el pH va ser 7. Depenent de cada metall es van necessitar volums diferents de solució de NaOH. Tenint en compte la dilució, es va afegir el volum equivalent a 0.3 mmol de metall a una solució de 68 mg (0.30 mmol) d'(*E*)-*S*-feniltiooxima de l'acetofenona (**43**) en 1 mL de THF. La barreja es va agitar durant 18 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es va repartir entre 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂, es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. La conversió es va calcular emprant l'RMN de ¹H del cru de reacció.

1.4.3. Aplicació de la reacció a la conversió del grup nitro en carbonil

Es va seguir el mètode general C amb 0.30 mmol de nitrocompost per a transformar els grups nitro en *N*-sulfenilimines. Però al final, no s'hi va afegir H₂O, sinó el volum corresponent a 0.30 mmol d'Au(III) d'una solució aquosa d'AuBr₃ i tamponada a pH 7 amb NaOH. Finalment, la solució obtinguda es va repartir entre 20 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂, es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice.

1.5. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

1.5.1. Preparació de nitrocompostos

1.5.1.1. Addició de nitrometà o nitroetà

*Síntesi del compost 1*⁴²

Es va escalfar a reflux durant 5 h una solució de 10 mL (0.10 mol) de benzaldehyd, 15 mL (0.21 mol) de EtNO₂ i 5.6 g (0.07 mol) d'NH₄OAc en 56 mL d'àcid acètic glacial. Es va deixar refredar la solució i es va abocar sobre una barreja de gel i aigua. Va precipitar un sòlid de color taronja, que es va filtrar i rentar amb H₂O freda. El sòlid es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 5.66 g (0.035 mmol, 35%) del producte **(E)-68** com a sòlid de color groc canari.

Es van dissoldre 4.80 g (29.4 mmol) del producte **(E)-68** en 55 mL de dioxà i es van afegir lentament (durant 30 min) sobre una solució de 2.50 g (64.1 mmol) de NaBH₄ (97%) en 150 mL de dioxà i 18 mL d'EtOH. Es va formar un gel blanc que es va deixar agitant durant 2 h. S'hi van addicionar lentament 100 mL d'H₂O a 0 °C i posteriorment 25 mL d'àcid acètic glacial diluït amb 25 mL d'H₂O a 0 °C. Es va agitar fins que el sòlid es va dissoldre totalment. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va extreure la solució resultant amb CH₂Cl₂ (3×25 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques en una sola, que es va rentar amb salmorra, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 4.45 g (26.9 mmol, 92%) d'un oli incolor **(1)**.

*Síntesi del compost 70*⁴²

Es va escalfar a reflux durant 5 h una solució de 20 mL (0.20 mol) de benzaldehyd, 32 mL (0.59 mol) de MeNO₂ i 12 g (0.15 mol) d'NH₄OAc en 100 mL d'àcid acètic glacial. Es va deixar refredar la solució i es va abocar sobre una barreja de gel i aigua. Va precipitar un sòlid de color marró fosc, que es va filtrar i rentar amb H₂O freda. El sòlid es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 9.86 g (66.3 mmol, 33%) del sòlid groc **(E)-69**.

Part experimental. Bloc 1

Es van dissoldre 5.00 g (33.5 mmol) del producte **(E)-69** en 55 mL de dioxà i es van afegir lentament (durant 30 min) sobre una solució de 3.90 g (100.0 mmol) de NaBH₄ (97%) en 150 mL de dioxà i 18 mL d'EtOH. Es va formar un gel blanc que es va deixar agitant durant 2 h. S'hi van addicionar lentament 100 mL d'H₂O a 0 °C i posteriorment 25 mL d'àcid acètic glacial diluït amb 25 mL d'H₂O a 0 °C. Es va agitar fins que el sòlid es va dissoldre totalment. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va extreure la solució resultant amb CH₂Cl₂ (3×25 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques. Es va rentar 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 per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 4.78 g (31.6 mmol, 94%) d'un oli incolor (**70**).

*Síntesi del compost 15*⁴³

Es va afegir una solució de 136 mg de NaOH (3.40 mmol) i 158 mg (0.48 mmol) de Et₄NI en 10 mL d'H₂O a una altra solució de 257 mg (1.70 mmol) de 2-fenilnitrometà (**70**) i 442 mg (5.13 mmol) d'acrilat de metil en 10 mL de CH₂Cl₂. Es va escalfar a reflux durant 24 h. Es va deixar refredar la solució groga obtinguda, es van separar les fases i es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3×20 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli de color groc obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 220 mg (0.93 mmol, 55%) d'un oli incolor (**15**).

*Síntesi del compost 71*⁴⁴

Es van afegir 119 µL (0.85 mmol) d'ⁱPr₂NH a una solució de 257 mg (1.70 mmol) de 2-fenilnitroetà (**70**) i 414 µL (5.10 mmol) de 3-buten-2-ona en 15 mL de CHCl₃. Es va escalfar a reflux durant 14 h. Es va deixar refredar la solució obtinguda, es va rentar amb H₂O (3×25 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, amb què arribarem a 245 mg (1.11 mmol, 65%) d'un oli incolor (**71**).

Síntesi del compost 16

Es van afegir 0.48 mL (8.57 mmol) d'1,2-etandiol i una punta d'espàtula de TsOH a una solució de 328 mg (1.48 mmol) del producte **71** en 10 mL de toluè. La mescla resultant es va escalfar a reflux amb un col·lector Dean-Stark durant 14 h. Es va

eliminar al buit el dissolvent de la solució groga obtinguda, es va dividir el residu entre 25 mL de CH_2Cl_2 i 25 mL de solució saturada de bicarbonat de sodi i es van separar les fases. Es va rentar la fase orgànica amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, tot obtenint així 326 mg (1.23 mmol, 83%) d'un oli incolor (**16**).

Síntesi del compost 72

Es van afegir lentament 56 mg (1.44 mmol) de NaBH_4 a una solució de 245 mg (1.11 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanona (**71**) en 5 mL de MeOH a 0 °C. Es va agitar la solució durant 20 min. S'hi van afegir 20 mL d' H_2O i es va eliminar el MeOH al buit. Es va extreure la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Es va rentar la solució orgànica resultant amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es van obtenir 248 mg (1.11 mmol, 100%) d'un oli incolor (**72**), l'espectre d'RMN de ^1H i ^{13}C del qual indicava que tot era producte.

Síntesi del compost 17

Es van afegir 91 mg (1.33 mmol) d'imidazol a una solució de 248 mg (1.11 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanol (**72**) i 200 mg (1.33 mmol) de TBSCl en 5 mL de CH_2Cl_2 . Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 4 h. S'hi van afegir 25 mL d' H_2O i 10 mL de CH_2Cl_2 , es van separar les fases, es va rentar la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (2×25 mL), es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , d'assecar amb MgSO_4 anhidre, de filtrar i d'eliminar el dissolvent al buit, l'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'aïllaren 279 mg (0.83 mmol, 74%) d'un oli incolor (**17**).

Síntesi del compost 18

Es van afegir 66 mg (0.54 mmol) de DMAP i 0.89 mL (6.46 mmol) de NEt_3 a una solució d'1.20 g (5.38 mmol) de 6-fenil-5-nitro-2-hexanol (**72**) i 0.61 mL (5.38 mmol) d' Ac_2O en 10 mL de CH_2Cl_2 . Es va agitar la mescla durant 24 h. S'hi van afegir 30 mL de CH_2Cl_2 , es va rentar la fase orgànica amb H_2O (3×25 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 en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 1.15 g (4.33 mmol, 81%) d'un oli incolor (**18**).

Síntesi dels compostos 19⁴⁵ i 20

Es van afegir 12 g de resina Amberlyst A21 a una barreja de 6.49 mL (80 mmol) de 3-buten-2-ona i 2.14 mL (40 mmol) de nitrometà a 0 °C.⁹² Es va retirar el bany i es va mantenir l'agitació durant 8 h. Es va diluir la barreja obtinguda amb 50 mL de CH₃CN, es va filtrar la resina i es va rentar amb 50 mL més de CH₃CN. Es va eliminar el dissolvent al buit i l'oli resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 5.93 g (29.5 mmol, 74%) d'un oli incolor (**73**).

Es van afegir 750 mg (3.73 mmol) de 5-nitro-2,8-nonandiona (**73**) a una suspensió de 80 g de llevat de pa i 2.0 g de glucosa en 250 mL d'H₂O a 30 °C. Es va agitar la suspensió durant 3 dies a 30 °C. Es va salar la solució amb clorur de sodi i es va extreure en continu amb Et₂O durant 24 h. Es va assecar la fase orgànica amb MgSO₄, es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el residu obtingut per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'aïllaren 92 mg (0.45 mmol, 12%) d'un oli incolor (**74**) i 312 mg (1.54 mmol, 41%) d'un producte menys polar que va resultar ser el producte de monoreducció (**75**).

El producte **74** es va protegir dissolent-ne 92 mg (0.45 mmol) en 1.5 mL de CH₂Cl₂ i afegint-li 148 mg (0.98 mmol) de TBSCl i 132 mg (1.94 mmol) d'imidazol a 0 °C. Es va agitar la reacció durant 7 h a temperatura ambient i es va observar l'aparició d'un precipitat blanc. S'hi va afegir 25 mL d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂, es van separar les fases, es va rentar la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2×25 mL), es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar la solució resultant amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit, l'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'arribà així a 164 mg (0.39 mmol, 84%) d'un oli incolor (**19**).

El producte **75** es va protegir dissolent-ne 312 mg (1.54 mmol) en 10 mL de toluè i afegint-li 0.43 mL (7.68 mmol) d'1,2-etandiol i una punta d'espàtula de TsOH. La mescla resultant es va escalfar a reflux amb un col·lector Dean-Stark durant 14 h. Es va eliminar al buit el dissolvent de la solució fosca obtinguda, es va repartir el residu entre 25 mL de CH₂Cl₂ i 25 mL de solució saturada de NaHCO₃ i es van separar les fases. Es va rentar la fase orgànica amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli

resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 312 mg (1.26 mmol, 82%) d'un oli incolor (**76**).

Es van afegir 124 mg (1.83 mmol) d'imidazol a una barreja de 300 mg (0.83 mmol) del compost **76** i 151 mg (1.0 mmol) de TBSCl en 3.0 mL de CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C. Es va agitar la mescla de reacció durant 4 h a temperatura ambient. S'hi van afegir 25 ml d'H₂O i 20 mL de CH₂Cl₂ a la suspensió blanca obtinguda i es van separar les fases, es va extreure la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit, l'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'aïllaren així 273 mg (0.75 mmol, 91%) d'un oli incolor (**20**).

*Síntesi del compost 77*⁴⁶

Es va afegir una solució de 140 mg (2.50 mmol) de KOH en 50 mL de MeOH a una solució d'1.80 mL (25 mmol) de EtNO₂ en 50 mL de MeOH. Es va agitar la mescla durant 20 min a 0 °C. S'hi van afegir 3.60 mL (30 mmol) d'hexanal, es va retirar el bany de gel i es va agitar a temperatura ambient durant 30 h. S'hi van afegir 0.4 mL d'àcid acètic glacial diluït en 10 mL de MeOH. Es va eliminar el dissolvent al buit, s'hi van afegir 50 mL d'H₂O i 50 mL de CH₂Cl₂, es van separar les fases, es va rentar la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. La solució resultant es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Hom va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, cosa que va fornir 3.82 g (21.8 mmol, 87%) del producte **77**.

Síntesi del compost (E)-78 amb Ac₂O, NEt₃ i DMAP

Es van afegir 70 mg (0.57 mmol) de DMAP i 0.95 mL (6.84 mmol) de NEt₃ a una solució d'1.0 g (5.71 mmol) de 2-nitro-3-octanol (**77**) i 0.59 mL (6.27 mmol) d'Ac₂O en 10 mL de CH₂Cl₂. Es va agitar la mescla durant 24 h. S'hi van afegir 30 mL de CH₂Cl₂, es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3×25 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, amb que s'obtingueren 654 mg (4.16 mmol, 73%) d'un oli incolor ((**E**)-**78**) i 117 mg (0.54 mmol, 9%) del producte protegit amb acetat.

Síntesi del compost (E)-78 amb TBSCl, NEt₃ i DMAP

Es van afegir 70 mg (0.57 mmol) de DMAP i 0.95 mL (6.84 mmol) de NEt₃ a una solució d'1.0 g (5.71 mmol) de 2-nitro-3-octanol (**77**) i 945 mg (6.27 mmol) de TBSCl en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Es va agitar la mescla durant 24 h. S'hi van afegir 30 mL de CH₂Cl₂, es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3×25 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 798 mg (5.08 mmol, 89%) d'un oli incolor caracteritzat com (**E**)-**78**.

Síntesi del compost 21

Es van afegir 1.31 mL (5.71 mmol) de TBSOTf a una solució de 500 mg (2.85 mmol) de 2-nitro-3-octanol (**77**) i 1.0 mL (8.58 mmol) de 2,6-lutidina en 25 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C. Es va retirar el bany de gel i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. S'hi van afegir 50 mL d'H₂O, es van separar les fases, es va rentar la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2×25 mL), es van ajuntar les fases orgàniques, es van rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Va donar 780 mg (2.69 mmol, 94%) d'un oli incolor (**21**).

*Síntesi del compost 39*⁴⁹

Es van afegir 1.64 mL (20.52 mmol) de EtNO₂ a una barreja de 1.50 g (10.26 mmol) de la (*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona, 177 mg (1.54 mmol) d'L-prolina i 1.17 g (10.26 mmol) de la *trans*-2,5-dimetilpiperazina en 40 mL de CH₂Cl₂. Es va agitar la mescla de reacció durant 72 h a temperatura ambient. Es van afegir 20 mL d'HCl (1 M) a la solució taronjosa obtinguda. Es van afegir 25 mL de CH₂Cl₂, es van separar les fases, es va rentar la fase orgànica amb H₂O (3×20 mL), es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli ataronjat obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 1.05 g (4.75 mmol, 46%) d'un sòlid blanc ((**4R,5R**)-**39**) i 0.82 g (3.71 mmol, 36%) del diastereoisòmer més polar ((**4R,5S**)-**39**) com a sòlid blanc.

1.5.1.2. Oxidació d'amines⁵⁰

Síntesi del compost 22

Es van afegir 1.63 mL (11.7 mmol) de NEt_3 a una solució d'1.00 g (5.33 mmol) de l'hidroclorur d'(1*R*,2*S*)-norefedrina i 890 mg (5.90 mmol) de TBSCl en 12 mL de CH_2Cl_2 anhidre a 0 °C. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 16 h. Es va filtrar el cru de reacció i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va dissoldre en 20 mL d' Et_2O fred i es va tornar a eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre alumina bàsica. Es van obtenir 1.16 g (4.37 mmol, 82%) d'un sòlid blanc (**79**).

Es van dissoldre 153 mg (0.58 mmol) del producte **79** en 15 mL de CH_2Cl_2 i es van escalfar a reflux. S'hi van afegir 519 mg (≤ 2.3 mmol) d'*m*-CPBA ($\leq 77\%$) en petites porcions. La solució va pendre un color blau immediatament després de cada addició i va evolucionar cap a verd en pocs minuts. Després de l'última addició d'*m*-CPBA es va escalfar la mescla a reflux durant 2 h. Es va deixar temperar i es va observar l'aparició d'un precipitat blanc. Es va filtrar el sòlid, es va rentar amb 25 mL de CH_2Cl_2 i es van ajuntar les fases orgàniques. Hom va rentar la solució resultant amb una solució al 10% de KI (2×10 mL) i posteriorment amb una solució al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ fins eliminar l'excés de iode. Finalment, la fase orgànica es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va filtrar. Hom va eliminar el dissolvent al buit. El residu oliós obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, cosa que va donar 128 mg (0.43 mmol, 74%) d'un oli incolor (**22**).

Preparació de 54

Es van dissoldre 0.50 mL (2.98 mmol) de l'(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-isopinocamefíl-amina en 60 mL de CH_2Cl_2 i es va escalfar a reflux. S'hi van afegir 2.70 g (≤ 12.0 mmol) d'*m*-CPBA ($\leq 77\%$) en petites porcions. La solució va pendre un color blau immediatament després de cada addició i va evolucionar cap a verd en pocs minuts. Després de l'última addició d'*m*-CPBA es va escalfar la mescla a reflux durant 2 h. Es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient i es va observar l'aparició d'un precipitat blanc. Es va filtrar el sòlid, es va rentar amb 25 mL de CH_2Cl_2 , es van ajuntar les fases orgàniques, es van rentar amb una solució al 10% de KI (2×10 mL) i posteriorment amb una solució al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ fins a eliminar l'excés de iode.

Finalment, la fase orgànica es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 425 mg (2.32 mmol, 78%) d'un oli incolor (**54**).

1.5.1.3. Oxidació d'oximes⁵¹

Preparació de **14**

Es van afegir poc a poc 3.15 g (17.7 mmol) d'NBS a una solució de 1.00 g (5.91 mmol) de l'oxima de la 4-*terc*-butilciclohexanona (**80**) i 1.77 g (17.7 mmol) de KHCO₃ en 60 mL de dioxà i 30 mL d'H₂O. La solució es va tornar blava. Es va agitar durant 14 h i es va obtenir una solució groga. S'hi van afegir poc a poc 670 mg (17.7 mmol) de NaBH₄, que van provocar una forta eferescència. Es va agitar durant 1 h i s'hi van afegir 40 mL d'una solució 1.5 M d'H₂NOH·HCl. Es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×50 mL), es van ajuntar les fases orgàniques, es van neutralitzar amb una solució saturada de NaHCO₃, es van rentar amb salmorra, es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es van filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren així 285 mg (1.54 mmol, 26%) d'un sòlid blanc (**14**) que per RMN de ¹H es va determinar que era una barreja de diastereoisòmers 1:2 (sin/anti).

Preparació de **62**

Es van afegir poc a poc 1.65 g (9.27 mmol) d'NBS a una solució de 523 mg (3.09 mmol) de l'oxima de la (-)-mentona (**47**) i 928 mg (9.27 mmol) de KHCO₃ en 50 mL de dioxà i 25 mL d'H₂O. La solució es va tornar blava. Es va agitar durant 14 h i es va obtenir una solució groga. S'hi van afegir poc a poc 351 mg (9.27 mmol) de NaBH₄, que van provocar una forta eferescència. Es va agitar durant 1 h i s'hi van afegir 30 mL d'una solució 1.5 M d'H₂NOH·HCl. Es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×25 mL), es van ajuntar les fases orgàniques, es van neutralitzar amb una solució saturada de NaHCO₃, es van rentar amb salmorra, es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es van filtrar. El dissolvent fou eliminat al buit. El cru es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Hom va obtenir 145 mg (0.78 mmol, 25%) d'un oli groc (**62**).

Preparació de **63**

Es van afegir poc a poc 534 mg (3.00 mmol) d'NBS a una solució de 207 mg (1.00 mmol) de l'oxima de l'(S)-2-(benziloxi)-3-pentanona (**48**) i 300 mg (3.00 mmol) de KHCO₃ en 15 mL de dioxà i 20 mL d'H₂O. La solució es va tornar blava. Es va agitar durant 14 h i es va obtenir una solució groga. S'hi van afegir poc a poc 115 mg (3.00 mmol) de NaBH₄, que van provocar una forta efervescència. Es va agitar durant 1 h i s'hi van afegir 10 mL d'una solució 1.5 M d'H₂NOH·HCl. Es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×25 mL), es van ajuntar les fases orgàniques, es van neutralitzar amb una solució saturada de NaHCO₃, es van rentar amb salmorra, es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es van filtrar. L'eliminació del dissolvent al buit va donar un cru que es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Així s'obtingueren 41 mg (0.21 mmol, 21%) d'un oli incolor (**63**).

1.5.1.4. Nitració d'un alquè

Síntesi del compost 61

Es van afegir 5.00 mL (49.3 mmol) d'(E)-2-bromo-2-butè a una solució de 6.62 g (54.3 mmol) de PhB(OH)₂ i 1.71 g (1.48 mmol) de Pd(PPh₃)₄ en 250 mL de THF i 50 ml d'una solució 3 M de NaOH. Es va escalfar la reacció a reflux durant 14 h. Es va deixar temperar i es va extreure la solució resultant amb hexà (3×50 mL), es van ajuntar les fases orgàniques. Hom va rentar la solució orgànica amb salmorra, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar. El residu obtingut després d'eliminar el solvent al buit es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Això va fornir 4.57 g (34.6 mmol, 70%) d'un oli incolor (**81**).⁵²

Es van afegir 4.5 g d'HNO₃ concentrat (60%) a 30 mL d'Ac₂O a 0 °C. S'hi van addicionar unes gotes d'H₂SO₄ i es va observar una lleugera coloració taronja. S'hi ajuntà poc a poc una solució de 3.31 g (25.0 mmol) d'(E)-2-fenil-2-butè (**81**) en 10 mL d'Ac₂O i es va agitar la mescla resultant durant 20 min a 0 °C. S'hi van afegir 150 mL d'H₂O i es va agitar durant 30 min a temperatura ambient. Es va extreure la solució obtinguda amb Et₂O (3×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar amb una solució saturada de NaHCO₃, rentar amb salmorra, assecar amb MgSO₄ anhidre i filtrar, es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli taronja obtingut es va diluir amb 50 mL de CHCl₃, s'hi van afegir 4.0 mL de NEt₃ i es va escalfar la barreja a reflux durant 14 h. Es va deixar temperar, es va neutralitzar amb HCl 1 N fins a pH àcid, es va

rentar amb 25 mL de salmorra, es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.97 g (11.1 mmol, 44%) d'un oli groc (**82**).⁵³

Es van afegir 300 mg (1.69 mmol) del (Z)-2-fenil-3-nitro-2-butè (**82**) dissolts en 5.0 mL d'EtOH a una suspensió de 50 g de llevat de pa en 250 mL d'H₂O a 35 °C. Es va agitar la mescla de reacció durant 24 h, s'hi van afegir 50 g més de llevat i es va tornar a agitar 24 h més. Es va extreure la suspensió resultant amb Et₂O (3×50 mL), es van ajuntar les fases orgàniques, es van rentar amb salmorra, es van assecat amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 92 mg (0.51 mmol, 30%) del diastereoisòmer menys polar (**2R,3R**)-**61** i 99 mg (0.55 mmol, 33%) del diastereoisòmer més polar (**2S,3R**)-**61**.⁵³

1.5.2. Preparació d'oximes

1.5.2.1. Des de cetones

Preparació d'(**E**)-**42**

Es van afegir 15 mL d'una solució de NaOH al 20% a una solució de 7.00 mL (58.8 mmol) d'acetofenona (98%) i 6.00 g (86.3 mmol) d'H₂NOH·HCl en 20 mL d'EtOH i 6 mL d'H₂O. Es va escalfar la mescla de reacció a reflux durant 24 h. Es va deixar refredar la solució, es va evaporar el MeOH al buit i es va afegir una mescla de 30 mL d'HCl (37%) en 200 mL d'H₂O a la solució restant. Es va extreure la fase aquosa amb AcOEt (3×50 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques. Es va assecat amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Vam obtenir 7.07 g (52.3 mmol, 89%) d'un sòlid blanc ((**E**)-**42**).

Preparació de (**Z**)-**42**⁵⁴

Es van barrejar 10.0 g (49.2 mmol) de bromur de fenacil (98%) i 9.15 g (54.2 mmol) de H₂NOH·H₂SO₄ en 60 mL de MeOH i es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. Es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va dissoldre en 50 mL de CHCl₃ i es va rentar amb H₂O (3×25 mL). La fase orgànica es va assecat amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Hom va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid romanent

es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 8.11 g (37.9 mmol, 77%) d'un sòlid blanc (**38**).

Es van afegir 1.00 g (4.67 mmol) de la (*Z*)-oxima de la 2-bromoacetofenona (**83**) en 10 mL de CH₃CN a una solució de 177 mg (37.8 mmol) de NaBH₄ en 60 mL d'H₂O i 20 mL de CH₃CN. Es va observar un bombolleig insistent que va durar uns 5 min. Passat aquest temps, es va extreure el cru de reacció amb CHCl₃ (3×30 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Es va rentar amb 25 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Vam obtenir 619 mg (4.58 mmol, 98%) d'un sòlid blanc (**(Z)-42**).

Preparació de **46**

Es va escalfar a reflux durant 24 h una solució de 830 mg (3.69 mmol) d'exaltona, 770 mg (11.1 mmol) d'H₂NOH·HCl i 0.93 g (11.1 mmol) de NaHCO₃ en 40 mL d'una barreja 1:1 d'H₂O i MeOH. Es va deixar refredar la solució, es va evaporar el MeOH al buit i es va extreure la solució resultant amb CH₂Cl₂ (3×25 mL). La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Hom va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Vam aïllar així 751 mg (3.14 mmol, 85%) d'un sòlid blanc (**46**).

Preparació del compost **80**

Es va escalfar a reflux durant 24 h una solució de 5.00 g (32.4 mmol) de 4-*terc*-butilciclohexanona, 6.76 g (97.2 mmol) d'H₂NOH·HCl i 8.17 g (97.2 mmol) de NaHCO₃ en 80 mL d'una barreja 1:1 d'H₂O i MeOH. Es va deixar refredar la solució, es va evaporar el MeOH al buit i es va extreure la solució resultant amb CH₂Cl₂ (3×25 mL). La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es van obtenir 4.57 g (27.0 mmol, 83%) d'un sòlid blanc (**80**).

Preparació de **47**

Es van afegir 2.0 g (31.0 mmol) d'H₂NOH·HCl a una solució d'1.0 g (6.49 mmol) de (-)-mentona en 50 mL de piridina. Es va agitar la barreja durant 24 h a temperatura ambient, tot obtenint una suspensió blanquinosa. Es va filtrar el sòlid blanc i es va eliminar el dissolvent al buit, amb l'ajut de toluè (3×25 mL) per coevaporar la piridina. Es va obtenir un sòlid blanc, que es va rentar amb CH₂Cl₂ (2×50 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques, es va evaporar el CH₂Cl₂ al buit i el cru es va purificar per

cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 0.97 g (5.73 mmol, 88%) d'un sòlid blanc (**47**).

*Síntesi del compost 48*⁵⁵

Es van addicionar lentament 9.4 mL (112 mmol) de pirrolidina anhidre sobre 10.6 g (102 mmol) d'(*S*)-lactat de metil a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la mescla de reacció durant 15 min a 0 °C i 3 dies a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent al buit i es van obtenir 14.1 g d'un oli (**84**), que es va utilitzar sense purificar en la següent etapa.

Es va addicionar una solució de 14.1 g de l'oli obtingut anteriorment (**84**), 18.1 mL (158 mmol) de clorur de benzil i 2.0 g (4.95 mmol) de [Oct₃NMe]Cl en 60 mL de toluè sobre una solució de 13.8 g (345 mmol) de NaOH polvoritzat en 30 mL de toluè a 0 °C i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant es va agitar durant 15 min a 0 °C i 3 dies a temperatura ambient. Es van afegir 500 mL d'Et₂O i 80 mL d'H₂O. Es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 80 mL d'una solució 1 M d'HCl, 80 mL d'una solució saturada de NaHCO₃ i 80 mL de salmorra. Es van ajuntar les fases orgàniques. Després d'assecar amb MgSO₄ anhidre i eliminar el dissolvent al buit, l'oli taronja resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 20.69 g (88.7 mmol, 87% des de l'(*S*)-lactat de metil) d'un sòlid blanc (**85**).

Es van addicionar, gota a gota, 90 ml (45 mmol) d'una solució comercial d'EtLi (0.5 M en benzè-ciclohexà 90:10) a una solució de 10.0 g (44.8 mmol) de **85** en 200 mL de THF anhidre i 50 mL d'Et₂O anhidre a -78 °C i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant es va agitar durant 5 min. Aquesta solució es va addicionar via cànula sobre 200 mL d'una solució saturada de NH₄Cl i es va agitar durant 10 min. La mescla resultant es va diluir amb 100 ml d'Et₂O, es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 50 mL de salmorra, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 5.45 g (63%, 28.3 mmol) d'un oli incolor (**67**).

Es van afegir 10.0 g (155.0 mmol) de l'hidroclorur d'hidroxilamina a una solució de 5.00 g (26.0 mmol) del compost **67** en 100 mL de piridina. Es va agitar la barreja durant 24 h a temperatura ambient i es va obtenir una suspensió blanquinosa. Es va filtrar el sòlid blanc i es va eliminar el dissolvent al buit, amb toluè (3×25 mL) per

coevaporar la piridina. El cru obtingut, un cos purificat per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, va rendir 4.30 g (20.7 mmol, 78%) d'un oli incolor (**48**).

*Síntesi del compostos (Z)-37 i (E)-37*⁵⁵

Es van addicionar lentament 9.4 mL (110 mmol) de pirrolidina anhidre sobre 18.0 g (100 mmol) d'(*S*)-3-fenil-2-hidroxiopropanoat de metil a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la mescla de reacció durant 15 min a 0 °C i 3 dies a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent al buit i es van obtenir 20.8 g d'un oli (**86**), que es va utilitzar sense purificar en la següent etapa.

Es va addicionar una solució de 20.8 g de l'oli obtingut anteriorment (**86**), 17.5 mL (152.1 mmol) de clorur de benzil i 1.9 g (4.70 mmol) de [Oct₃NMe]Cl en 60 mL de toluè sobre una solució de 13.3 g (333 mmol) de NaOH polvoritzat en 30 mL de toluè a 0 °C i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant es va agitar durant 15 min a 0 °C i 3 dies a temperatura ambient. Es van afegir 500 mL d'Et₂O i 80 mL d'H₂O. Es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 80 mL d'una solució 1 M d'HCl, 80 mL d'una solució saturada de NaHCO₃ i 80 mL de salmorra. Es van ajuntar les fases orgàniques. Es van assecar amb MgSO₄ anhidre i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli taronja obtingut, purificat per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, va donar 21.60 g (69.8 mmol, 70% des de l'(*S*)-3-fenil-2-hidroxiopropanoat de metil) d'un sòlid blanc (**87**).

Es van addicionar, gota a gota, 1.91 ml (3.05 mmol) d'una solució comercial de MeLi (1.6 M en Et₂O) a una solució de 790 g (2.55 mmol) de **87** en 30 mL de THF anhidre a -78 °C i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant es va agitar durant 5 min. S'hi van afegir 5 mL d'una solució saturada de NH₄Cl i es va agitar durant 10 min a temperatura ambient. Es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 20 mL de H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu oliós es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 525 mg (2.07 mmol, 81%) d'un oli incolor (**38**).

Es van afegir 350 mg (5.04 mmol) de l'hidroclorur d'hidroxilamina a una solució d'192 mg (1.00 mmol) del compost **38** en 10 mL de piridina. Es va agitar la barreja durant 24 h a temperatura ambient i es va obtenir una suspensió blanquinosa. Es va filtrar el sòlid blanc i es va eliminar el dissolvent al buit, amb toluè (3×25 mL) per coevaporar la piridina. El cru es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 226 mg (0.84 mmol, 84%) d'un sòlid blanc ((**E**)-**37**).

Es va escalfar a reflux durant 24 h una dissolució de 300 mg (1.18 mmol) del producte **38**, 246 mg (3.54 mmol) de l'hydroclorur d'hydroxilamina i 396 mg (4.71 mmol) de NaHCO₃ en 20 mL d'una barreja 1:1 d'H₂O i EtOH. Es va deixar refredar la solució, es va evaporar l'EtOH al buit i es va extreure la solució resultant amb CH₂Cl₂ (3×25 mL). La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid romanent es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 251 mg (0.93 mmol, 79%) d'un sòlid blanc ((**Z**)-**37**).

Es va aconseguir convertir el diastereoisòmer (**E**)-**37** en (**Z**)-**37** agitant 27 mg (0.10 mmol) de (**E**)-**37** en 1 mL de piridina a temperatura ambient durant 24 h. Es va eliminar el dissolvent al buit, amb 10 mL de toluè per coevaporar la piridina i es va enregistrar un RMN de ¹H per constatar la isomerització.

1.5.2.2. Des de nitrocompostos

Preparació de **9**

Es van afegir 4.22 mL (30.3 mmol) de NEt₃ a una suspensió de 1.72 g (9.08 mmol) de SnCl₂ anh. i 2.78 mL (27.2 mmol) de PhSH en 12 mL de CH₃CN. La solució va prendre un color groc canari i es va escalfar lleugerament. S'hi va afegir 1.00 g (6.05 mmol) d'1-fenil-2-nitropà (**1**) dissolt en 24 mL de CH₃CN. Es va agitar la barreja de reacció durant 1 h a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent al buit i després de purificar el residu obtingut per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, es van obtenir 749 mg (5.02 mmol, 83%) d'un sòlid blanc (**9**).

Preparació de **32**

Es van afegir 0.71 mL (5.09 mmol) de NEt₃ a una suspensió de 290 mg (1.53 mmol) de SnCl₂ anh. i 792 µL (4.59 mmol) de *p*-^tBuC₆H₄SH en 2 mL de CH₃CN. La solució va prendre un color groc canari i es va escalfar lleugerament. S'hi van afegir 300 mg (1.02 mmol) d'(1*R*,2*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitropà (**22**) dissolt en 2 mL de CH₃CN. Es va agitar la barreja de reacció durant 2 h a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el residu obtingut per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 229 mg (0.82 mmol, 81%) d'un oli incolor (**32**).

1.5.3. Preparació d'activadors

1.5.3.1. Disulfurs cíclics

*Preparació de **6***⁵⁶

Es van afegir 24.0 mL (38.4 mmol) d'una solució de BuLi en Et₂O (1.6 M) a una solució de 5.0 mL (34.9 mmol) d'1-bromonaftalè (97%) en 35 mL d'Et₂O anh a -20 °C i sota atmosfera de N₂. La solució va prendre un color groc. Es va deixar escalfar la solució fins a 10 °C i es va agitar durant 5 min. S'hi va afegir una altra solució que contenia 21.8 mL (34.9 mmol) de BuLi i 5.20 mL (34.9 mmol) de TMEDA en 100 mL d'hexà anh. Es va escalfar la barreja resultant a reflux durant 5 h. Es va deixar temperar la mescla i es va afegir lentament a una suspensió de 1.12 g (34.9 mmol) de sofre en pols en 100 mL de THF anh. a -78 °C. La suspensió va prendre un color vermellós al principi i groc al final. Es va deixar temperar la solució i es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. S'hi van afegir 100 mL d'H₂O i es va separar la fase orgànica, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es va purificar el residu per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.75 g (9.20 mmol, 26%) d'un sòlid de color vermell (**6**).

*Preparació de **7***⁵⁷

Es va afegir gota a gota una solució de 1.84 g (10.0 mmol) de dibenzotiofè en 50 mL de THF a una barreja de 174 mg (25.0 mmol) de Li granulat en 200 mL de THF. Al cap d'una hora la solució era totalment blava. Es va agitar la reacció durant 24 h a temperatura ambient. Passat aquest temps, el Li gairebé s'havia consumit tot. Es van afegir, gota a gota, 0.88 mL (11.0 mmol) de S₂Cl₂. Es va agitar la reacció durant 3 h a temperatura ambient. La solució obtinguda es va afegir sobre una barreja de 50 mL d'H₂O i 50 mL d'Et₂O i es va neutralitzar amb HCl 2 M fins a un pH inferior a 7. Es va separar la fase orgànica, es va rentar amb 50 mL d'H₂O i amb 25 mL de salmorra, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. Es va purificar l'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.10 g (5.09 mmol, 51%) de **7**, un sòlid de color vermell.

1.5.3.2. (4-^tBuC₆H₄S)₂ (**8**)⁵⁸

Hom va fer bombollear aire a través d'una suspensió d'1.51 g (9.08 mmol) de *p*-^tBuC₆H₄SH i 994 mg (4.55 mmol) de K₃PO₄ anh. (97%) en 20 mL de CH₃CN durant

1 h. Hom va filtrar el sòlid, rentar amb CH₃CN (3×10 mL), ajuntar les fases orgàniques, eliminar el dissolvent al buit i purificar el sòlid per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 1.20 g (3.63 mmol, 80%) de **8**, un sòlid blanc.

1.5.3.3. PhthNS^tBu (**45**)⁵⁹

Es va addicionar poc a poc una solució de 4.00 mL (35.5 mmol) d'1,1-dimiletantiol en 2.90 mL (35.9 mmol) de piridina i 10 mL de CCl₄ a una solució de 2.90 mL (35.8 mmol) de SO₂Cl₂ a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la mescla de reacció durant 20 min durant els quals es va observar l'aparició de vapors nitrosos i un sòlid blanc. Es va filtrar el sòlid obtingut i es van afegir 50 mL d'1,2-dicloroetà al filtrat. Es va refredar la solució a 0 °C i s'hi van afegir 6.85 g (37.0 mmol) de PhthNK. Es va agitar la reacció durant 30 min, fins que el color groc va desaparèixer totalment. Es va filtrar el sòlid present, es va eliminar el dissolvent al buit i es va obtenir un sòlid groc el qual es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 2.87 g (12.2 mmol, 44%) d'un sòlid groc (**45**).

1.5.3.4. PySeSePy (**88**)⁶⁰

Es va afegir poc a poc una suspensió de 3.50 g (92.0 mmol) de NaBH₄ en 50 mL a una suspensió de 6.00 g (76.0 mmol) de Se en pols en 100 mL d'EtOH a 0 °C. Es va retirar el bany de gel i es va agitar durant 30 min a temperatura ambient la solució marronosa obtinguda. S'hi van afegir 12.0 g (76.0 mmol) de 2-bromopiridina i es va escalfar a reflux la mescla de reacció durant 96 h. Es deixà refredar i es feu bombollear aire a través de la solució durant 6 h per oxidar la 2-piridinaseleol. Es va filtrar el precipitat present, es va rentar amb EtOH (3×20 mL), es van ajuntar les diferents fraccions i es va eliminar l'EtOH al buit. Es van addicionar 100 mL d'H₂O al cru obtingut i es va extreure la solució amb CH₂Cl₂ (3×50 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, d'assecar amb MgSO₄ anhidre, de filtrar i d'eliminar el dissolvent al buit, es va purificar l'oli fosc per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. S'obtingueren 8.45 g (26.9 mmol, 71%) d'un sòlid de color groc (**88**).

1.5.4. Altres

Síntesi del compost 12

Es van afegir lentament 30.7 mL (41.8 mmol) d'una solució d'EtLi en THF (1.36 M) a una solució de 5.0 mL (38.0 mmol) de 3-fenilpropanal en 140 mL de THF a -78 °C i sota atmosfera de N_2 . Es va agitar la mescla de reacció durant 2 h i s'hi van afegir 50 mL de solució 1.0 M de NH_4Cl . Es va deixar temperar la solució i es va eliminar el THF al buit. Es va extreure la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (3×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. La solució es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli romanent es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 3.98 g (24.2 mmol, 64%) d'un oli incolor (**12**).

BLOC 2.

VERSIÓ CATALÍTICA DE LA REACCIÓ DIRECTA D'ÀCIDS CARBOXÍLICS, AZIDES I FOSFINES

ÍNDEX BLOC 2. VERSIÓ CATALÍTICA DE LA REACCIÓ DIRECTA D'ÀCIDS CARBOXÍLICS, AZIDES I FOSFINES

2.2. Avaluació i tria de l'activador i el dissolvent	157
2.3. Aplicació de la reacció	158
2.4. Estudi del mecanisme de reacció	158
2.5. Preparació dels materials de partida	161
2.5.1. Preparació d'azides	161
2.5.2. Preparació d'àcids carboxílics	164
2.5.3. Preparació de calcogenesters	165

Mètode general D

Es van addicionar 2.40 mL (2.40 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una barreja d'àcid carboxílic (1.00 mmol), azida orgànica (1.00 mmol) i activador (0.20 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N_2 . Es va retirar el bany de gel al cap d'uns minuts, quan ja no es produïen més bombolles de N_2 . Es va agitar la mescla de reacció durant 2 h. S'hi va afegir 1 mL d' H_2O i es va agitar durant 10 min. La barreja obtinguda es va diluir amb 50 mL de CH_2Cl_2 , es va rentar amb 20 mL d'una solució saturada de NaHCO_3 , 20 mL d'una solució 1 M d' HCl , 20 mL d' H_2O , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice.

2.2. AVALUACIÓ I TRIA DE L'ACTIVADOR I EL DISSOLVENT

En aquests experiments el producte no va ser purificat per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice, sinó que es van mesurar les conversions a partir dels espectres d'RMN de ^1H del cru.

Tria de l'activador

Reacció de l'azida benzílica (89) amb l'àcid 3-fenilpropanoic

Es van afegir 0.45 mL (0.45 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a una barreja de 40 mg (0.30 mmol) d'azida benzílica (**89**) i l'activador a 0 °C. Es va deixar escalfar fins a temperatura ambient i es va agitar durant 5 min, temps suficient per no observar més formació de bombolles de N_2 . S'hi van afegir 45 mg (0.30 mmol) d'àcid 3-fenilpropanoic i es va agitar la mescla de reacció durant 2 h a temperatura ambient. Es va afegir 1 mL d' H_2O a la reacció i es va agitar durant 10 min, es va diluir amb 20 mL de CH_2Cl_2 , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru de reacció es va analitzar per RMN de ^1H (emprant els senyals de l'àcid 3-fenilpropanoic de partida i els de l'amida resultant).

Reacció de l'azidoacetat d'etil (91) amb la Boc-(L)-fenilalanina

Es van afegir 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a una barreja de 129 mg (1.00 mmol) d'azidoacetat d'etil (**91**), 265 mg (1.00 mmol) de Boc-(L)-fenilalanina i 0.20 mmol de l'activador a 0 °C. Es va mantenir el bany de gel durant uns minuts, fins que no es van observar més bombolles de N_2 . Es va retirar el bany de gel i es va agitar a temperatura ambient durant 24 h (o 48 h). S'hi va

afegir 1 mL d'H₂O i es va agitar durant 10 min, es va diluir amb 20 mL de CH₂Cl₂, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru de reacció es va analitzar per RMN de ¹H (emprant els senyals de l'àcid de partida i l'amida resultant).

Tria del dissolvent

Es van afegir 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en THF o toluè) a una solució de 133 mg (1.00 mmol) d'azida benzílica (**89**), 93 mg (1.00 mmol) d'àcid metilpropanoic i 94 mg (0.30 mmol) de PySeSePy en 2.50 mL del dissolvent que es mostra a la Taula 13 a 0 °C. Es va mantenir el bany de gel durant uns minuts, fins que no es van observar més bombolles de N₂. Es va retirar el bany de gel i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. S'hi va afegir 1 mL d'H₂O i es va agitar durant 10 min, es va diluir amb 20 mL de CH₂Cl₂, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru de reacció es va analitzar per RMN de ¹H (emprant els senyals de l'àcid de partida i l'amida resultant **93**).

2.3. APLICACIÓ DE LA REACCIÓ

Es va seguir el mètode general D amb els substrats i rendiments que es detallen a la Taula 14 (pàg 88), Taula 15 (pàg 89) i Taula 16 (pàg 91) de la part teòrica.

2.4. ESTUDI DEL MECANISME DE REACCIÓ

En aquests seguiments es va utilitzar C₆D₆ per tal de trobar el *lock* i ajustar els *shims* de l'instrument. Els espectres d'RMN de ¹H es van referenciar amb el senyal del toluè a 2.11 ppm i els de ³¹P amb els senyals de l'òxid de trimetilfosfina a 40.41 ppm.⁹¹

Seguiment per RMN de la reacció del 3-fenilpropanoselenoat de *Se*-fenil (114**) i el fosfazè de l'azida benzílica**

Es van addicionar 0.20 mL (0.20 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en toluè) a un tub d'RMN amb 30 mg (0.21 mmol) d'azida benzílica (**89**) i 0.40 mL de C₆D₆. Quan es va detectar per RMN de ¹H la conversió total de **89** en fosfazè s'hi van afegir 60 mg (0.21 mmol) de 3-fenilpropanoselenoat de *Se*-fenil (**114**). Immediatament es van començar a enregistrar diversos espectres d'RMN de ¹H, ¹³C i ³¹P per tal de seguir l'evolució de la reacció i caracteritzar les espècies intermèdies.

Seguiment per RMN de la reacció del 3-fenilpropanoselenoat de *Se*-2-piridil (131**) i el fosfazè de l'azida benzílica**

Es van addicionar 0.20 mL (0.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a un tub d'RMN amb 30 mg d'azida benzílica (**89**) i 0.40 mL de C_6D_6 . Quan es va detectar per RMN de ^1H la conversió total de l'azida benzílica en fosfazè s'hi van afegir 61 mg (0.21 mmol) de 3-fenilpropanoselenoat de *Se*-2-piridil (**131**). Immediatament es van començar a enregistrar diversos espectres d'RMN de ^1H , ^{13}C i ^{31}P per tal de seguir l'evolució de la reacció i caracteritzar les espècies intermèdies.

Seguiment per RMN de les reaccions dels derivats de l'àcid esteàric i el fosfazè de l'azida benzílica

Es van addicionar 0.50 mL (0.50 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a 67 mg (0.50 mmol) d'azida benzílica (**89**) sota atmosfera de N_2 . Quan es va observar que la formació de bombolles de N_2 s'aturava, es va assumir que la formació del fosfazè era completa. Aquesta solució i 0.10 mL de C_6D_6 es van afegir a un tub d'RMN que contenia 0.50 mmol del calcogenester en qüestió sota atmosfera de N_2 . Aquest es va considerar l'inici de reacció. Es va seguir l'evolució de les espècies intermèdies mitjançant espectres d'RMN de ^1H .

En el cas de l'estearotioat de *S*-fenil (**129**), es va realitzar l'experiment amb 0.30 mL (0.30 mmol) de solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè), 40 mg (0.30 mmol) de **89**, 88 mg (0.30 mmol), 0.1 mL de C_6D_6 i 0.3 mL de CDCl_3 .

Estudi de la reacció de les espècies d'*N*-fosfoni i *C*-fosfoni amb àcid carboxílic

Es van afegir 0.50 mL (0.50 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a 67 mg (0.50 mmol) d'azida benzílica (**89**) sota atmosfera de N_2 . Quan es va observar que la formació de bombolles de N_2 s'aturava, es va assumir que la formació del fosfazè era completa. Aquesta solució i 0.10 mL de C_6D_6 es van afegir a un tub d'RMN que contenia 145 mg (0.50 mmol) de 3-fenilselenopropanoat de *Se*-2-piridil (**131**) sota atmosfera de N_2 . Es van enregistrar espectres d'RMN de ^1H fins que vam identificar amb clarietat les espècies d'*N*-fosfoni (**132**) i *C*-fosfoni (**133**); aleshores s'hi van afegir 113 mg (0.75 mmol) d'àcid 3-fenilpropanoic i es van seguir enregistrent espectres d'RMN de ^1H .

Reacció de tioesters d'S-fenil amb estereocentres en α amb el fosfazè de **89**

Lactotioat d'S-fenil (134) amb el fosfazè de l'azida benzílica (89)

Es van addicionar 0.28 mL (0.28 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a 39 mg (0.29 mmol) d'azida benzílica (**89**) sota atmosfera de N_2 . Quan es va observar que la formació de bombolles de N_2 s'aturava, es va assumir que la formació del fosfazè era completa. Aquesta solució i 0.30 mL de C_6D_6 es van afegir a un tub d'RMN que contenia 86 mg (0.29 mmol) de lactotioat d'S-fenil protegit com èter de TBS (**134**) sota atmosfera de N_2 i es van enregistrar diversos espectres d'RMN de ^1H , ^{13}C i ^{31}P per tal de seguir l'evolució de la reacció i caracteritzar les espècies intermèdies. Només es va observar l'aparició de l'*N*-fosfoni corresponent i no es va apreciar la presència del *C*-fosfoni.

Mandelotioat d'S-fenil (135) amb el fosfazè de l'azida benzílica (89)

Es van addicionar 0.28 mL (0.28 mmol) d'una solució de PMe_3 (1.0 M en toluè) a 39 mg (0.29 mmol) d'azida benzílica (**89**) sota atmosfera de N_2 . Quan es va observar que la formació de bombolles de N_2 s'aturava, es va assumir que la formació del fosfazè era completa. Aquesta solució i 0.30 mL de C_6D_6 es van afegir a un tub d'RMN que contenia 104 mg (0.29 mmol) de mandelotioat d'S-fenil (**135**) sota atmosfera de N_2 i es van enregistrar diversos espectres d'RMN de ^1H , ^{13}C i ^{31}P per tal de seguir l'evolució de la reacció i caracteritzar les espècies intermèdies. Només es va observar l'aparició de l'*N*-fosfoni corresponent i no es va apreciar la presència del *C*-fosfoni.

Seguiment per RMN de la reacció de l'àcid fenilacètic i l'azida benzílica (**89**)

Es van addicionar 1.25 mL (1.25 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en toluè) a una barreja de 67 mg (0.50 mmol) d'azida benzílica (**89**), 68 mg (0.50 mmol) d'àcid fenilacètic i 31 mg de PySeSePy sota atmosfera de N_2 . Es va agafar una alíquota de 0.60 mL d'aquesta dissolució i es va afegir a 0.10 mL de C_6D_6 en un tub d'RMN sota atmosfera de N_2 . Per RMN de ^1H es va detectar immediatament l'aparició d'un 20% de *C*-fosfoni, mentre que va ser impossible detectar l'*N*-fosfoni. Es van ajuntar les dues solucions i s'hi van afegir 2 mL d' H_2O . Es va agitar la mescla durant 10 min, es va diluir amb 20 mL de CH_2Cl_2 , es va assecar amb MgSO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El cru es va purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 23 mg (0.10 mmol, 21%) del sòlid blanc **136**.

2.5. PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

2.5.1. Preparació d'azides

2.5.1.1. Transferència de grup diazo⁸⁴

Síntesi del compost 101

Es van afegir poc a poc 2.42 mL (14.4 mmol) de Tf₂O a una suspensió de 1.12 g (17.2 mmol) d'NaN₃ en 16 mL de CH₃CN a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la suspensió durant 2 h a 0 °C i passat aquest temps es va afegir poc a poc a una barreja de 2.62 g (12.2 mmol) de l'hidroclorur de la 2-aminoglucosa, 20 mg (0.13 mmol) de CuSO₄·5H₂O i 3.40 mL (24.3 mmol) de NEt₃ en 10 ml d'una barreja 1:1 d'H₂O–CH₃CN. La solució resultant de color blau es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient i es va agitar durant 12 h (el color va canviar a verd). Es va eliminar el dissolvent al buit i s'hi van afegir 20 mL de piridina, 25 mL (215.4 mmol) de BzCl i 30 mg (0.25 mmol) de DMAP. La barreja de reacció es va agitar durant 24 h. S'hi van afegir 20 mL de MeOH, es va agitar durant 1 h i es va eliminar el dissolvent al buit, amb l'ajut de toluè (3×25 mL) per coevaporar la piridina. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 6.15 g (9.89 mmol, 81%) d'una escuma blanca (**101**).

Síntesi del compost 109

Es van afegir poc a poc 2.42 mL (14.4 mmol) de Tf₂O a una suspensió de 1.12 g (17.2 mmol) d'NaN₃ en 16 mL de CH₃CN a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la suspensió durant 2 h a 0 °C i passat aquest temps es va afegir poc a poc a una barreja de 2.62 g (12.2 mmol) de l'hidroclorur de la 2-aminoglucosa, 20 mg (0.13 mmol) de CuSO₄·5H₂O i 3.40 mL (24.3 mmol) de NEt₃ en 10 ml d'una barreja 1:1 d'H₂O–CH₃CN. La solució resultant de color blau es va deixar temperar fins a temperatura ambient i es va agitar durant 12 h (el color va canviar a verd). Es va eliminar el dissolvent al buit i s'hi van afegir 20 mL de piridina, 20 mL (211.6 mmol) d'Ac₂O i 30 mg (0.25 mmol) de DMAP. La barreja de reacció es va agitar durant 24 h. S'hi van afegir 20 mL de MeOH, es va agitar durant 1 h i es va eliminar el dissolvent al buit, amb l'ajut de toluè (3×25 mL) per a coevaporar la piridina. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Vàrem obtenir 4.14 g (11.1 mmol, 91%) d'una escuma blanca (**109**).

Preparació de 103

Es van afegir poc a poc 2.42 mL (14.4 mmol) de Tf₂O a una suspensió de 1.12 g (17.2 mmol) d' NaN₃ en 16 mL de CH₃CN a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la suspensió durant 2 h a 0 °C i passat aquest temps es va afegir poc a poc a una barreja de 1.87 g (12.2 mmol) de l'hidroclorur de l'L-alanina, 20 mg (0.13 mmol) de CuSO₄·5H₂O i 3.40 mL (24.3 mmol) de NEt₃ en 10 ml d'una barreja 1:1 d'H₂O-CH₃CN. La solució resultant de color blau es va deixar temperar fins a temperatura ambient i es va agitar durant 12 h (el color va canviar a verd). Es va eliminar part del dissolvent al buit, es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Després de rentar amb salmorra, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. L'oli verdós obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.68 g (11.7 mmol, 97%) d'un oli incolor (**103**).

Síntesi del compost 110

Es van afegir poc a poc 2.42 mL (14.4 mmol) de Tf₂O a una suspensió de 1.12 g (17.2 mmol) d' NaN₃ en 16 mL de CH₃CN a 0 °C sota atmosfera de N₂. Es va agitar la suspensió durant 2 h a 0 °C i passat aquest temps es va afegir poc a poc a una barreja de 2.00 g (12.2 mmol) de l'hidroclorur de l'L-valina, 20 mg (0.13 mmol) de CuSO₄·5H₂O i 3.40 mL (24.3 mmol) de NEt₃ en 10 ml d'una barreja 1:1 d'H₂O-CH₃CN. La solució resultant de color blau es va deixar temperar fins a temperatura ambient i es va agitar durant 12 h. Es va eliminar part del dissolvent al buit, es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×25 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques, es van rentar amb salmorra, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. L'oli verdós obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.81 g (11.5 mmol, 95%) d'un oli incolor (**110**).

2.5.1.2. Reaccions de tipus S_N2 amb l'anió azida

Preparació de 89⁸⁵

Es van afegir 1.20 mL (10.0 mmol) del BnBr a una solució de 0.72 g (11.5 mmol) de NaN₃ en 22.0 mL de DMSO. Es va agitar la mescla de reacció durant 2 h a temperatura ambient. S'hi van afegir 50 mL d'H₂O i es va agitar durant 20 min. La barreja de reacció es va extreure amb Et₂O (3×30 mL), es van ajuntar les fases

orgàniques. Es va rentar amb salmorra, assecar amb MgSO_4 anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. Es van obtenir 1.32 g (10 mmol, 98%) d'un oli incolor (**89**).

Síntesi del compost 91

Es va escalfar a 50 °C durant 12 h una solució de 6.50 g (100.0 mmol) d' NaN_3 , 1.15 mL (10.1 mmol) de 2-bromoacetat d'etil i 644 mg (2.00 mmol) de Bu_4NBr en 50 mL d' H_2O . Es va deixar temperar la mescla de reacció, es va diluir amb 50 mL d' H_2O i es va extreure amb Et_2O (3×25 mL). Es van ajuntar les fases orgàniques, rentar amb salmorra, assecar amb MgSO_4 anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.22 g (9.45 mmol, 94%) d'un oli incolor (**91**).

2.5.1.3. Nitrosació–deshidratació⁸⁶

Preparació de 94

Es va afegir, gota a gota, una solució de 4.16 g (59.1 mmol) de NaNO_2 en 10 mL d' H_2O a una solució de 5 mL (49.3 mmol) de PhNHNH_2 en 30 mL d' H_2SO_4 2 M a 0 °C. Es va agitar la mescla de reacció durant 30 min. El cru de reacció es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×25mL). Es van ajuntar les fases orgàniques, rentar amb salmorra, assecar amb MgSO_4 anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. Així es van obtenir 4.05 g d'un oli incolor (**94**).

2.5.1.4. Derivat d'una azida: Azidoderivat de la timidina (AZT)

Síntesi del compost 102

Es va afegir una solució de 1 mL (3.90 mmol) de TBDPSCl en 5 mL de CH_2Cl_2 a una solució de 543 mg (2.03 mmol) d'AZT i 281 mg (4.13 mmol) d'imidazol en 8 mL d'una mescla de 1:1 de CH_2Cl_2 – MeCN a 0 °C. Es va agitar a temperatura ambient durant 6 h, s'hi van afegir 50 mL d' H_2O i es va agitar durant 5 min. Es va extreure la mescla resultant amb CH_2Cl_2 (3×50 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d' H_2O , assecar amb MgSO_4 anhidre, filtrar i eliminar el dissolvent al buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es van obtenir 779 mg (1.54 mmol, 77%) d'un sòlid blanc (**102**).

2.5.2. Preparació d'àcids carboxílics⁸⁷

Síntesi del compost 99

Es van afegir 7.46 g (109.0 mmol) d'imidazol a una solució de 2.00 g (22.7 mmol) d'àcid làctic (98%) i 8.65 g (54.5 mmol) de TBSCl en 10 mL de DMF. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 24 h. S'hi van afegir 100 mL d'H₂O, es va extreure amb Et₂O (3×50 mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Un cop rentada la solució orgànica amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit.

L'oli obtingut es va dissoldre en 200 mL d'EtOH i s'hi va afegir una solució de 6.0 g de K₂CO₃ en 60 mL d'H₂O. Es va agitar la reacció durant 4 h a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va neutralitzar la solució amb una solució d'àcid cítric al 10% fins a pH 4. Es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×50mL), es van assecar amb MgSO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. L'oli obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Això va proporcionar 4.25 g (20.8 mmol, 92%) d'un oli incolor (**99**).

Síntesi del compost 100

Es van afegir 7.46 g (109.0 mmol) d'imidazol a una solució de 3.45 g (22.7 mmol) d'àcid mandèlic i 8.65 g (54.5 mmol) de TBSCl en 10 mL de DMF. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 24 h. S'hi van afegir 100 mL d'H₂O, es va extreure amb Et₂O (3×50 mL), es van ajuntar les fases orgàniques. La solució resultant es va rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va filtrar. Es va eliminar el dissolvent al buit.

El sòlid obtingut es va dissoldre en 200 mL d'EtOH i s'hi va afegir una solució de 6.0 g de K₂CO₃ en 60 mL d'H₂O. Es va agitar la reacció durant 4 h a temperatura ambient. Es va concentrar al buit i es va neutralitzar la solució aquosa resultant amb una solució d'àcid cítric al 10% fins a pH 4. Es va extreure la solució resultant amb AcOEt (3×50mL). Es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El sòlid romanent es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 4.43 g (16.6 mmol, 73%) d'un sòlid blanc (**100**).

2.5.3. Preparació de calcogenesters

2.5.3.1. A partir del corresponent carboxilat i PhSeCl⁸⁸

Síntesi del compost 114

Es van afegir 0.92 mL (6.66 mmol) de NEt₃ a una solució d'1.0 g (6.66 mmol) d'àcid 3-fenilpropanoic en 15 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Es va agitar la reacció durant 10 min, es va eliminar el dissolvent al buit i s'hi van afegir 10 mL de THF anhidre. Es va afegir aquesta nova solució de la sal de l'àcid a una barreja d'1.92 g (10.0 mmol) de PhSeCl, 10 mL (10.0 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en THF) i 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció durant 12 h. S'hi van afegir 50 mL d'H₂O, es va extreure amb Et₂O (3×25mL) i es van ajuntar les fases orgàniques. Es van rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es van obtenir 1.20 g (4.15 mmol, 62%) d'un sòlid blanc (**114**).

Síntesi del compost 126

Es van afegir 0.73 mL (5.22 mmol) de NEt₃ a una solució d'1.03 g (5.22 mmol) d'àcid esteàric en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidre. Es va agitar la reacció durant 10 min, es va eliminar el dissolvent al buit i s'hi van afegir 10 mL de THF anhidre. Es va afegir aquesta nova solució de la sal de l'àcid a una barreja d'1.50 g (7.83 mmol) de PhSeCl, 10 mL (10.0 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en THF) i 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció durant 12 h. S'hi van afegir 50 mL d'H₂O, es va extreure amb Et₂O (3×25mL), es van ajuntar les fases orgàniques, Es van rentar amb 20 mL de salmorra i 20 mL d'H₂O, assecar amb MgSO₄ anhidre, filtrar i es va eliminar el dissolvent al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 1.28 g (3.02 mmol, 58%) d'un sòlid (**126**).

2.5.3.2. A partir de l'àcid carboxílic i ArXXAr⁸⁹

Síntesi del compost 117

Es van afegir 2.20 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe₃ (1.0 M en THF) a una solució de 569 mg (2.00 mmol) d'àcid esteàric i 754 mg (2.40 mmol) de PySeSePy en 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 8 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut

mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Hom va obtenir 479 mg (1.13 mmol, 57%) d'un sòlid groc fosc (**117**).

Síntesi del compost 120

Es van afegir 2.20 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució de 569 mg (2.00 mmol) d'àcid esteàric i 529 mg (2.40 mmol) de PySSPy en 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 8 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 424 mg (1.12 mmol, 56%) d'un sòlid groc (**120**).

Síntesi del compost 123

Es van afegir 4.40 mL (4.40 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució de 1.14 g (4.00 mmol) d'àcid esteàric i 1.06 g (4.80 mmol) de 4-PySS-4-Py en 10 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 8 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 738 mg (2.07 mmol, 52%) d'un sòlid groc (**123**).

Síntesi del compost 129

Es van afegir 2.20 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució de 569 mg (2.00 mmol) d'àcid esteàric i 524 mg (2.40 mmol) de PhSSPh en 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 8 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es van obtenir 551 mg (1.46 mmol, 73%) d'un sòlid blanc (**129**).

Síntesi del compost 131

Es van afegir 2.2 mL (2.20 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució de 300 mg (2.00 mmol) d'àcid 3-fenilpropanoic i 754 mg (2.40 mmol) de PySeSePy en 5 mL de THF anhidre. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 2 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 163 mg (1.22 mmol, 61%) d'un oli groc (**131**).

Síntesi del compost 134

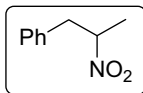
Es van afegir poc a poc 2.40 mL (2.40 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució de 443 mg (2.17 mmol) d'àcid làctic i 568 mg (2.60 mmol) de PhSSPh en 10 mL de THF anhidre a 0 °C. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 2 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice i es van obtenir 391 mg (1.32 mmol, 61%) d'un oli incolor (**134**).

Síntesi del compost 135

Es van afegir poc a poc 4.10 mL (4.10 mmol) d'una solució comercial de PMe_3 (1.0 M en THF) a una solució d'1 g (3.75 mmol) d'àcid mandèlic i 983 mg (4.50 mmol) de disulfur de fenil en 20 mL de THF anhidre a 0 °C. Es va agitar la reacció a temperatura ambient durant 2 h. Es va eliminar el dissolvent al buit i es va purificar el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna *flash* sobre gel de sílice. Es van obtenir 740 mg (2.06 mmol, 55%) d'un sòlid blanc (**±-135**).

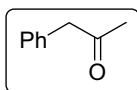
DESCRIPCIÓN DE COMPOSTOS

COMPOST 1: 1-fenil-2-nitropropà



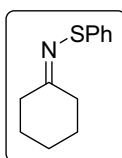
Oli incolor; R_f 0.43 (hexans- CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (d, $J = 6.7$, 3H), 3.01 (dd, $J = 14.0$, $J = 6.8$, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.0$, $J = 7.5$, 1H), 4.73–4.82 (m, 1H), 7.15–7.17 (m, 2H), 7.24–7.33 (m, 3H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 128.8, 128.7,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

COMPOST 2: 1-fenil-2-propanona



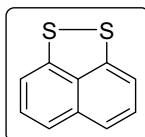
Oli incolor; R_f 0.40 (hexans-AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.18–7.36 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 134.2, 129.3, 128.7, 127.0, 51.0, 29.2; **IR** (film) 1718.

COMPOST 4: S-feniltiooxima de la ciclohexanona



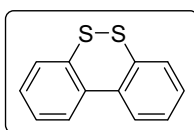
Oli incolor; R_f 0.55 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.70 (m, 2H), 1.59–1.70 (m, 2H), 1.70–1.77 (m, 2H), 2.42–2.45 (m, 2H), 2.47–2.50 (m, 2H), 7.14–7.18 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.52–7.54 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 138.9, 128.7, 125.7, 125.4, 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 6: naftalen-1,8-disulfur



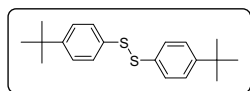
Sòlid vermell; **pf** 120–121 °C (120.5–121 °C)⁹³; R_f 0.26 (hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.27 (t, $J = 7.9$, 2H), 7.35 (d, $J = 7.9$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 135.6, 134.7, 127.8, 121.6, 115.9; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ 189.9906, trobada 189.9905.

COMPOST 7: dibenzo-1,2-ditià



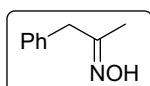
Sòlid vermell; **pf** 111–113 °C (111–113 °C)⁹⁴; R_f 0.55 (hexans-AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (td, $J = 7.6$, $J = 1.4$, 2H), 7.38 (td, $J = 7.8$, $J = 1.4$, 2H), 7.51 (td, $J = 7.6$, $J = 1.4$, 2H), 7.70 (td, $J = 7.8$, $J = 1.4$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 136.1, 128.9, 128.5, 127.8, 127.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.0140, trobada 217.0140.

COMPOST 8: disulfur de 4-*tert*-butilfenil



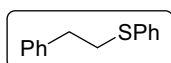
Sòlid blanc; **pf** 83–85 °C (83–85 °C)⁹⁵; **R_f** 0.35 (hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 18H), 7.32 (d, *J* = 8.5, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.5, 4H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 150.3, 132.6, 127.3, 126.3, 34.2, 30.9; **HRMS** (+ESI) calculada per C₂₀H₂₇S₂ [M+H]⁺ 331.1549, trobada 331.1550.

COMPOST 9: oxima de la 1-fenil-2-propanona



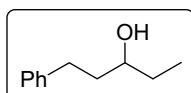
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 5:2; **R_f** 0.26 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 1.82 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 7.21–7.33 (m, 5H), 9.10 (br, 1H); isòmer *Z*: 1.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.21–7.33 (m, 5H), 9.10 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) 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 11: [(2-feniletil)tio]benzè, tioèter de fenil i 2-feniletil



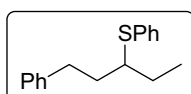
Oli incolor; **R_f** 0.33 (hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (t, *J* = 8.1, 2H), 3.17 (t, *J* = 8.1, 2H), 7.17–7.38 (m, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 144.2, 136.7, 129.0, 128.8, 128.4, 128.4, 125.7, 125.7, 30.6, 30.5.

COMPOST 12: 1-fenil-3-pentanol



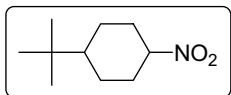
Oli incolor; **R_f** 0.18 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, *J* = 7.4, 3H), 1.44–1.58 (m, 2H), 1.68–1.86 (m, 2H), 2.63–2.71 (m, 1H), 2.74–2.84 (m, 1H), 3.52–3.58 (m, 1H), 7.20–7.38 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 128.4, 128.4, 125.8, 72.7, 38.6, 32.1, 30.3, 9.8; **DEPCI/CH₄** 147.1 [M–18]⁺, 129.1 [M–33]⁺.

COMPOST 13: 1-fenil-3-feniltiopentà*



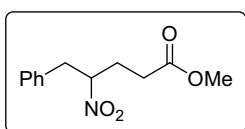
Oli incolor; **R_f** 0.22 (hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.4, 3H), 1.61–1.67 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.77–2.85 (m, 2H), 2.98–3.06 (m, 1H), 7.18–7.40 (m, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 137.5, 129.0, 128.8, 128.4, 128.4, 125.8, 125.7, 50.2, 35.9, 33.1, 27.8, 11.3.

COMPOST 14: 1-*terc*-butil-4-nitrociclohexans



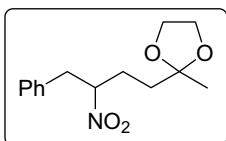
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmers *trans/cis* 2:1; R_f 0.42 (hexans- CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (s, 9H, $^1\text{Bu trans}$), 0.91 (s, 9H, $^1\text{Bu cis}$), 0.98–2.84 (m, 18H), 3.90–4.59 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ *trans*: 84.8, 46.9, 32.4, 32.1, 27.7, 25.5; *cis*: 80.9, 47.7, 32.6, 32.3, 27.6, 22.3.

COMPOST 15: 5-fenil-4-nitropentanoat de metil



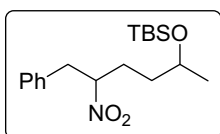
Oli incolor; R_f 0.23 (hexans-AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10–2.45 (m, 4H), 3.05 (dd, $J = 14.2$, $J = 5.9$, 1H), 3.26 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.5$, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.14–7.32 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 135.0, 128.7, 128.7, 127.4, 88.6, 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 16: 5-etilendioxi-1-fenil-2-nitrohexà*



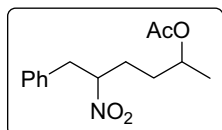
Oli incolor; R_f 0.31 (hexans-AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 3H), 1.67–1.71 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 14.2$, $J = 5.7$, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.7$, 1H), 3.80–3.92 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 7.13–7.31 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) 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 17: 5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitrohexà*



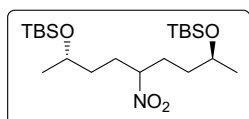
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:1; R_f 0.70 (hexans-AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.1$, 6H), 1.41–1.50 (m, 4H), 1.83–2.19 (m, 4H), 3.05 (dd, $J = 14.1$, $J = 6.1$, 2H), 3.29 (dd, $J = 14.2$, $J = 8.9$, 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 18: 5-acetoxi-1-fenil-2-nitrohexà*



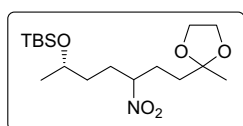
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:1; R_f 0.65 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (d, $J = 6.3$, 6H), 1.48–1.68 (m, 4H), 1.74–1.91 (m, 2H), 1.96–2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.99–3.05 (m, 2H), 3.26 (dd, $J = 14.1$, $J = 8.4$, 2H), 4.63–4.77 (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 $C_{12}H_{16}NO_2 [M-OAc]^+$ 206.1176, trobada 206.1188.

COMPOST 19: (2S,8S)-2,8-[bis(terc-butildimetilsililoxi)]-5-nitrononà*



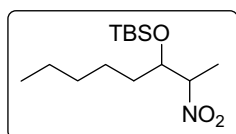
Oli incolor; R_f 0.63 (AcOEt); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.11 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.12 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.36–1.46 (m, 4H), 1.74–2.08 (m, 4H), 3.74–3.88 (m, 2H), 4.41–4.47 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 89.1, 67.8, 67.2, 35.6, 35.1, 30.2, 29.7, 25.8, 23.8, 23.5, 18.0, 18.0, –4.3, –4.3, –4.8, –4.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{21}H_{46}O_3Si_2 [M-HNO]^+$ 402.2980, trobada 402.2978.

COMPOST 20: (2S,5RS)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-8-etilendioxi-5-nitrononà*



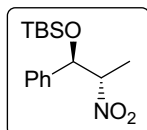
Oli incolor, mescla de diastereoisòmers 1:5; R_f 0.36 (AcOEt); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.32–1.45 (m, 2H), 1.61–1.67 (m, 2H), 1.78–2.09 (m, 4H), 3.73–3.79 (m, 1H), 3.86–3.95 (m, 4H), 4.42–4.51 (m, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 108.9, 88.9, 67.6, 64.6, 64.6, 35.4, 34.8, 30.1, 28.2, 25.7, 23.7, 23.6, 17.9, –4.5, –4.9; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{17}H_{36}NO_5Si [M+H]^+$ 362.2357, trobada 362.2353.

COMPOST 21: 3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-nitrooctà



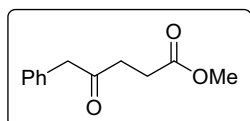
Oli incolor, barreja de diastereoisòmer *sin/anti* 1:2; R_f 0.72 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ –0.03 (s, 3H), –0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.85–0.90 (m, 6H), 1.20–1.34 (m, 12H), 1.34–1.52 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.45 (d, $J = 6.7$, 3H), 4.09–4.13 (m, 1H), 4.30 (td, $J = 6.7$, $J = 3.3$, 1H), 4.45 (qd, $J = 6.7$, $J = 3.3$, 1H), 4.56 (dq, $J = 6.9$, $J = 6.8$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 87.0, 85.5, 73.7, 73.7, 34.6, 32.5, 31.9, 31.7, 25.6, 25.6, 24.8, 22.8, 22.5, 22.5, 17.9, 17.9, 15.2, 13.9, 13.9, 11.2, –4.4, –4.5, –5.1, –5.3.

COMPOST 22: (1R,2S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-nitropropà*



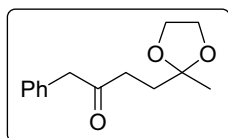
Oli incolor; R_f 0.34 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ –0.15 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.09 (s, 9H), 1.48 (d, $J = 6.8$, 3H), 4.57 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.36 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 139.8, 128.4, 128.2, 126.2, 88.3, 75.9, 25.6, 18.1, 11.3, –4.8,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

COMPOST 24: 5-fenil-4-oxopentanoat de metil



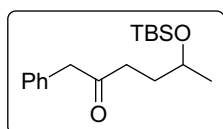
Oli incolor; R_f 0.46 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.56 (t, $J = 6.6$, 2H), 2.76 (t, $J = 6.6$, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.20–7.35 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 206.4, 173.1, 133.9, 129.4, 128.7, 127.0, 51.7, 50.0, 36.4, 27.7; **IR** (film) 1745, 1718.

COMPOST 25: 5-etilendioxi-1-fenil-2-hexanona



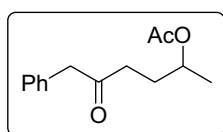
Oli incolor; R_f 0.42 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 7.4$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4$, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.81–3.93 (m, 4H), 7.20–7.34 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.7, 135.2, 129.4, 128.7, 127.0, 109.3, 64.6, 50.0, 36.6, 32.7, 23.9.

COMPOST 26: 5-(terc-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-hexanona*



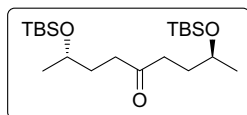
Oli incolor; R_f 0.17 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ –0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.55–1.74 (m, 2H), 2.43–2.61 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 7.20–7.35 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 134.4, 129.4, 128.7, 126.9, 67.5, 50.2, 38.1, 33.0, 25.8, 23.7, 18.0, –4.4, –4.9; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M} - \text{OTBS}]^+$ 175.1117, trobada 175.1116.

COMPOST 27: 5-acetoxi-1-fenil-2-hexanona



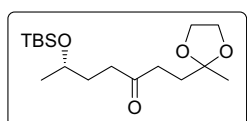
Oli incolor; R_f 0.16 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.74–1.86 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 7.4$, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.81–4.89 (m, 1H), 7.19–7.38 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.2, 170.6, 134.1, 129.3, 128.7, 127.0, 70.0, 50.1, 37.7, 29.5, 21.2, 19.9.

COMPOST 28: (2*S*,8*S*)-2,8-[bis(*tert*-butildimetilsililoxi)]-5-nonanona*



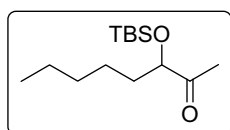
Oli incolor; R_f 0.62 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.12 (d, $J = 6.1$, 6H), 1.57–1.77 (m, 4H), 2.40–2.54 (m, 4H), 3.75–3.86 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 211.2, 67.6, 38.7, 33.2, 25.9, 23.7, 18.1, –4.4, –4.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.3058, trobada 403.3057; $[\alpha]_D^{25} +22.3$ (c 1.00, CHCl_3).

COMPOST 29: (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-8-etilendioxi-5-nonanona*



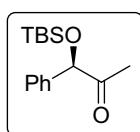
Oli incolor; R_f 0.65 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.60–1.74 (m, 2H), 1.93–1.97 (m, 2H), 2.44–2.52 (m, 4H), 3.74–3.83 (m, 1H), 3.86–3.94 (m, 4H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 210.4, 109.3, 67.6, 64.6, 64.6, 38.7, 37.3, 33.2, 32.8, 25.8, 23.9, 23.7, 18.0, –4.4, –4.8; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{SiO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.2299, trobada 331.2295.

COMPOST 30: 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-octanona*



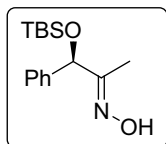
Oli incolor; R_f 0.10 (hexans– CH_2Cl_2 , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.22–1.37 (m, 6H), 1.50–1.67 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 7.0$, $J = 5.3$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 79.0, 34.7, 31.6, 25.7, 25.1, 24.4, 22.4, 18.1, 13.9, –5.0, –5.0; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.2088, trobada 259.2083.

COMPOST 31: (R)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona



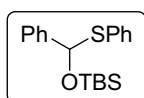
Sòlid blanc; pf 35–37 °C (36–38 °C)⁹⁶; R_f 0.12 (hexans– CH_2Cl_2 , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.42–7.44 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 138.6, 128.4, 127.9, 125.7, 81.2, 25.7, 23.8, 18.1, –4.9, –5.1; **HPLC** (Chiralpak IC, hexans– $^i\text{PrOH}$ 97.5:2.5, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 4.26$ (R), 4.49 (S) min; $[\alpha]_D^{25} +63.2$ (c 1.00 CHCl_3) (+64 (c 1.00 CHCl_3)).⁹⁷

COMPOST 32: (*E*)-oxima de la (*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona*



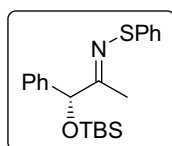
Oli incolor; R_f 0.37 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ -0.01 (s, SiCH_3 , 3H), 0.01 (s, SiCH_3 , 3H), 0.86 (s, ^tBu , 9H), 1.63 (s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{NOH}$, 3H), 5.30 (s, CHOTBS , 1H), 7.14–7.34 (m, ArH, 5H), 9.40 (br s, NOH , 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 140.9, 128.0, 127.2, 125.4, 75.2, 25.7, 18.1, 8.5, -5.0, -5.2; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1727, trobada 280.1725; $[\alpha]_D -4$ (c 1.00, CHCl_3).

COMPOST 33: (*terc*-butildimetilsililoxi)fenil(tiofenil)metà*



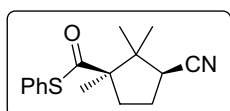
Sòlid blanc; R_f 0.49 (Al_2O_3 , hexans- CH_2Cl_2 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ -0.15 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 6.14 (s, 1H), 7.21–7.46 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 135.3, 133.1, 128.5, 128.2, 127.9, 127.7, 125.9, 83.6, 25.7, 18.2, -5.0, -5.4; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{OSSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1546, trobada 331.1550. $[\alpha]_D$ 0 (c 0.50, CHCl_3), el compost resultà ser òpticament inactiu.

COMPOST 34: (*E*)-*S*-feniltiooxima de la (*R*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-propanona*



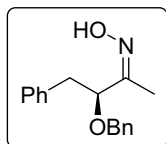
Oli incolor; R_f 0.44 (Al_2O_3 , hexans- CH_2Cl_2 , 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$, 6H), 0.83 (s, ^tBu , 9H), 1.73 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$, 3H), 5.32 (s, CHOTBS , 1H), 7.05–7.44 (m, ArH, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 140.7, 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; $[\alpha]_D$ +277 (c 1.00, CHCl_3).

COMPOST 36: (1*R*,3*S*)-3-ciano-1,2,2-trimetilciclopentantiocarboxilat d'*S*-fenil*



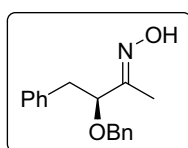
Oli incolor; R_f 0.23 (hexans- AcOEt , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.16 (s, Me, 3H), 1.30 (s, Me, 3H), 1.32 (s, Me, 3H), 1.72 (ddd, $J = 13.5$, $J = 9.9$, $J = 4.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCN}$, 1H), 2.06 (dddd, $J = 13.8$, $J = 13.5$, $J = 9.9$, $J = 4.6$, CH_2CHCN , 1H), 2.20 (dtd, $J = 13.8$, $J = 9.9$, $J = 6.3$, CH_2CHCN , 1H), 2.77 (td, $J = 13.5$, $J = 6.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCN}$, 1H), 2.83 (t, $J = 9.9$, CHCN , 1H), 7.36–7.44 (m, ArH, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 134.8, 129.5, 129.2, 127.4, 120.4, 61.4, 47.3, 39.7, 32.5, 24.7, 22.6, 22.2, 21.4; **IR** (film) 2241, 1702; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.1260, trobada 274.1269.

COMPOST (Z)-37: (*Z*)-oxima de l'(*S*)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona*



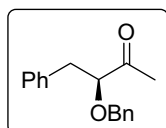
Sòlid blanc; **pf** 89–90 °C; **R_f** 0.17 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, CH₃, 3H), 2.92 (d, *J* = 6.4, CH₂CHOBn, 2H), 4.27 (d, *J* = 11.9, OCH₂Ph, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.9, OCH₂Ph, 1H), 5.06 (t, *J* = 6.4, CHOBN, 1H), 7.12–7.30 (m, ArH, 10H), 8.50 (br s, NOH, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 137.9, 137.8, 129.5, 128.2, 128.2, 127.5, 127.5, 126.3, 74.4, 72.0, 38.4, 15.3; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₇H₁₉NaNO₂ [M+Na]⁺ 292.1308, trobada 292.1309; [**α**]_D –28 (c 1.00, CHCl₃).

COMPOST (E)-37: (*E*)-oxima de l'(*S*)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona*



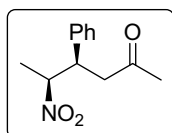
Sòlid blanc; **pf** 103–105 °C; **R_f** 0.16 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, CH₃, 3H), 2.83 (dd, *J* = 13.9, *J* = 5.8, CH₂CHOBn, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.9, *J* = 5.83, CH₂CHOBn, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.4, *J* = 5.8, CHOBN, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.9, OCH₂Ph, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.9, OCH₂Ph, 1H), 7.15–7.29 (m, ArH, 10H), 7.57–7.70 (br s, NOH, 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; [**α**]_D –46 (c 1.00, CHCl₃).

COMPOST 38: (*S*)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona



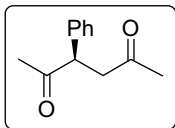
Oli incolor; **R_f** 0.40 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 14.0, *J* = 8.1, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.0, *J* = 4.7, 1H), 3.99 (dd, *J* = 8.1, *J* = 4.7, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8, 1H), 7.15–7.31 (m, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 137.2, 136.9, 129.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.6, 126.6, 85.8, 72.6, 38.4, 26.0; **HPLC** (Chiralpak AS-H, hexans-ⁱPrOH 80:20, flux 1.0 mL/min, λ 254 nm) t_R = 6.64 (*R*), 6.86 (*S*) min; [**α**]_D –65.4 (c 1.00, CHCl₃) (–60.8 (c 1.00, CHCl₃))⁹⁸.

COMPOST 39: (*4R,5S*)-4-fenil-5-nitro-2-hexanona



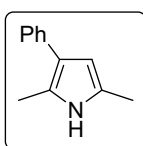
Sòlid blanc; **R_f** 0.15 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (d, *J* = 6.7, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 17.5, *J* = 7.8, 1H), 3.05 (dd, *J* = 17.5, *J* = 6.4, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.1, 1H), 4.94 (p, *J* = 6.7, 1H), 7.22–7.25 (m, 2H), 7.30–7.38 (m, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 205.5, 137.8, 128.5, 127.9, 127.7, 85.8, 44.5, 44.4, 30.3, 16.6; **IR** (ATR) 1710, 1546, 1353.

COMPOST 40: (R)-3-fenil-2,5-hexandiona



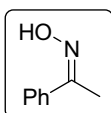
Oli incolor; R_f 0.46 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.57 (dd, $J = 18.0$, $J = 3.9$, 1H), 3.44 (dd, $J = 18.0$, $J = 10.2$, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.2$, $J = 3.9$, 1H), 7.19–7.37 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 207.1, 206.8, 137.8, 129.1, 128.1, 127.5, 53.9, 46.4, 29.9, 28.9; **IR** (film) 1710; **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.

COMPOST 41: 3-fenil-2,5-dimetilpirrol



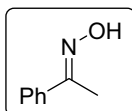
Sòlid; **pf** 72–74 °C (74–76 °C)⁹⁹; R_f 0.24 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.00–6.03 (m, 1H), 7.16–7.42 (m, 5H), 7.64 (br, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 128.2, 127.3, 125.7, 124.8, 122.3, 120.9, 106.3, 12.8, 12.5.

COMPOST (Z)-42: (Z)-oxima de l'acetofenona



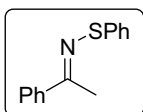
Sòlid blanc; **pf** 80–81 °C (80 °C)¹⁰⁰; R_f 0.23 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 7.33–7.42 (m, 3H), 7.53–7.56 (m, 2H), 9.56 (br, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 133.7, 128.7, 127.8, 127.6, 21.2.

COMPOST (E)-42: (E)-oxima de l'acetofenona



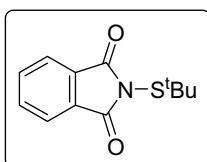
Sòlid blanc; **pf** 58–59 °C (58–59 °C)¹⁰¹; R_f 0.27 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 7.35–7.40 (m, 3H), 7.60–7.64 (m, 2H), 9.52 (br, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 136.4, 129.2, 128.4, 126.0, 12.3.

COMPOST 43: (E)-S-feniltiooxima de l'acetofenona



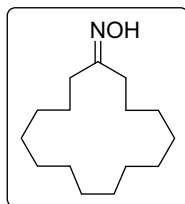
Sòlid blanc; **pf** 48–50 °C; R_f 0.51 (Al_2O_3 , CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.35–7.40 (m, 5H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.81–7.83 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 139.3, 139.2, 129.3, 128.7, 128.3, 126.1, 125.9, 124.9, 20.0; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ONS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.0841, trobada 228.0843.

COMPOST 45: N-(terc-butiltio)ftalimida



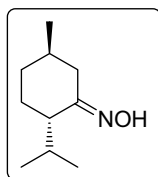
Sòlid groc; **pf** 129–130 °C (130–130 °C)¹⁰²; R_f 0.14 (hexans– CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 7.80 (dd, $J = 5.5$, $J = 3.1$, 2H), 7.93 (dd, $J = 5.5$, $J = 3.1$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 134.6, 132.0, 123.8, 49.1, 29.7.

COMPOST 46: oxima de l'exaltona



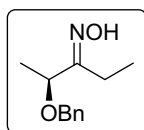
Sòlid blanc; **pf** 76–77 °C (76–77 °C)¹⁰³; **R_f** 0.25 (hexans–CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33–1.41 (m, 20H), 1.51–1.63 (m, 4H), 2.18–2.21 (m, 2H), 2.33–2.37 (m, 2H), 9.45 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 34.2, 27.8, 27.4, 27.2, 26.6, 26.4, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 25.1, 24.2.

COMPOST 47: oxima de la (-)-mentona



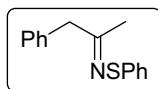
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmer *E/Z* 6:1; **R_f** 0.33 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 0.91 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.3, 3H), 1.11–1.20 (m, 1H), 1.33–1.42 (m, 1H), 1.66–1.92 (m, 5H), 2.06–2.19 (m, 1H), 3.01–3.06 (m, 1H), 8.55 (br, 1H); **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 48: oxima de l'(S)-2-(benziloxi)-3-pentanona*



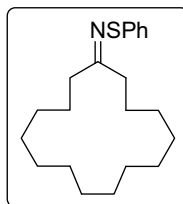
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z*, 5:1; **R_f** 0.20 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 1.19 (t, *J* = 7.6, CH₂CH₃, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.6, CH₃CHOBn, 3H), 2.34–2.46 (m, CH₂CH₃, 2H), 4.08 (q, *J* = 6.6, CH₃CHOBn, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.8, OCH₂Ph, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8, OCH₂Ph, 1H), 7.25–7.34 (m, ArH, 5H), 8.73 (br s, NOH, 1H); isòmer *Z*: 1.15 (t, *J* = 7.4, CH₂CH₃, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7, CH₃CHOBn, 3H), 2.34–2.46 (m, CH₂CH₃, 2H), 4.41 (d, *J* = 11.8, OCH₂Ph, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.8, OCH₂Ph, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.7, CH₃CHOBn, 1H), 7.25–7.34 (m, ArH, 5H), 8.98 (br s, NOH, 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 49: S-feniltiooxima de la 1-fenil-2-propanona



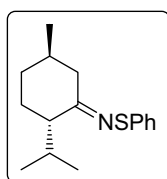
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 4:1; **R_f** 0.45 (Al₂O₃, hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 2.00 (s, CH₃, 3H), 3.71 (s, CH₂, 2H), 7.17–7.57 (m, ArH, 10H); isòmer *Z*: 2.06 (s, CH₃, 3H), 3.78 (s, CH₂, 2H), 7.17–7.57 (m, ArH, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 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 C₁₅H₁₆NS [M+H]⁺ 242.0998, trobada 242.1002.

COMPOST 50: S-feniltiooxima de l'exalta



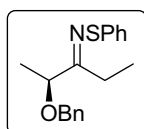
Oli incolor; R_f 0.78 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31–1.45 (m, 20H), 1.65–1.73 (m, 4H), 2.38–2.46 (m, 4H), 7.12–7.17 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.51–7.53 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 139.5, 128.6, 125.4, 124.7, 40.3, 36.3, 27.8, 27.3, 26.7, 26.5, 26.4, 26.4, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 25.0, 23.7.

COMPOST 51: S-feniltiooxima de la (-)-mentona*



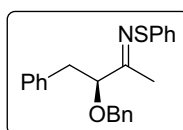
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 8:1; R_f 0.47 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.03 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.16–1.39 (m, 2H), 1.76–2.03 (m, 5H), 2.23–2.27 (m, 1H (*Z*)), 2.36–2.48 (m, 1H (*E*)), 2.61 (dd, $J = 13.6$, $J = 6.0$, 1H (*Z*)), 2.77–2.81 (m, 1H (*E*)), 7.12–7.15 (m, ArH, 1H), 7.31–7.35 (m, ArH, 2H), 7.51–7.53 (m, ArH, 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 $C_{16}H_{24}NS$ $[M+H]^+$ 262.1624, trobada 262.1621.

COMPOST 52: S-feniltiooxima 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, $J = 7.7$, CH_2CH_3 , 3H), 1.40 (d, $J = 6.6$, CH_3CHOBn , 3H), 2.42–2.62 (m, CH_2CH_3 , 2H), 4.21 (q, $J = 6.6$, CH_3CHOBn , 1H), 4.43 (d, $J = 11.7$, OCH_2Ph , 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$, OCH_2Ph , 1H), 7.15–7.56 (m, ArH, 10H); isòmer *Z*: 1.23 (t, $J = 7.3$, CH_2CH_3 , 3H), 1.37 (d, $J = 6.7$, CH_3CHOBn , 3H), 2.42–2.62 (m, CH_2CH_3 , 2H), 4.37 (d, $J = 11.7$, OCH_2Ph , 1H), 4.47 (q, $J = 6.7$, CH_3CHOBn , 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$, OCH_2Ph , 1H), 7.15–7.56 (m, ArH, 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 $C_{18}H_{22}NOS$ $[M+H]^+$ 300.1417, trobada 300.1420.

COMPOST 53: S-feniltiooxima de l'(S)-3-(benziloxi)-4-fenil-2-butanona*

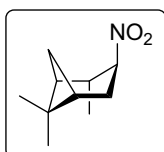


Oli incolor; R_f 0.35 (Al_2O_3 , hexans- CH_2Cl_2 , 80:20); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.07 (s, CH_3 , 3H), 2.91 (dd, $J = 13.8$, $J = 5.6$, CH_2CHOBn , 1H), 3.04 (dd, $J = 13.8$, $J = 8.2$, CH_2CHOBn , 1H), 4.27 (dd, $J = 8.2$, $J = 5.6$,

Part experimental

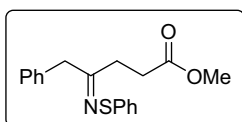
CHOBn, 1H), 4.34 (d, $J = 11.9$, OCH₂Ph, 1H), 4.46 (d, $J = 11.9$, OCH₂Ph, 1H), 7.17–7.41 (m, ArH, 15H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 138.5, 137.9, 137.7, 129.5, 128.8, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 126.4, 126.2, 125.6, 86.0, 71.4, 39.8, 17.5; **HRMS** (+ESI) calculada per C₂₃H₂₄NaNOS [M+Na]⁺ 362.1573, trobada 362.1576; [α]_D –8.0 (c 1.00, CHCl₃).

COMPOST 54: (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-trimetil-3-nitrobiciclo[3.1.1]heptà



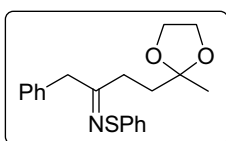
Oli incolor; **R_f** 0.38 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.3$, 3H), 1.25 (d, $J = 7.6$, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.88–1.91 (m, 1H), 2.03–2.07 (m, 1H), 2.38–2.48 (m, 2H), 2.54–2.65 (m, 2H), 4.84 (dt, $J = 10.8$, $J = 6.1$, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) 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; [α]_D +30.2 (c 1.00, CHCl₃) (+29.5 (c 1.00, CH₂Cl₂)).¹⁰⁴

COMPOST 55: *S*-feniltiooxima de la 5-fenil-4-oxopentanoat de metil*



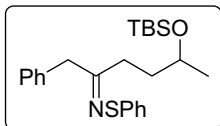
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 6:1; **R_f** 0.38 (Al₂O₃, hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 2.62–2.72 (m, CH₂CH₂CO, 4H), 3.64 (s, CH₃O, 3H), 3.79 (s, PhCH₂, 2H), 7.15–7.52 (m, ArH, 10H); isòmer *Z*: 2.51–2.55 (m, 2H), 2.62–2.72 (m, 2H), 3.67 (s, CH₃O, 3H), 3.75 (s, PhCH₂, 2H), 7.15–7.52 (m, ArH, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₆NOS [M–OMe]⁺ 282.0953, trobada 282.0942.

COMPOST 56: *S*-feniltiooxima de la 5-etilendioxi-1-fenil-2-hexanona*



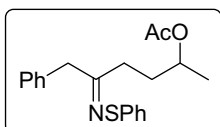
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 1:1; **R_f** 0.31 (Al₂O₃, hexans–AcOEt, 98:2); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ isòmer *E*: 1.28 (s, CH₃, 3H), 2.00–2.04 (m, CH₂CH₂CNSPh, 2H), 2.43–2.50 (m, CH₂CNSPh, 2H), 3.80 (s, PhCH₂, 2H), 3.83–3.96 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 7.15–7.55 (m, ArH, 5H); isòmer *Z*: 1.32 (s, CH₃, 3H), 1.81–1.85 (m, CH₂CH₂CNSPh, 2H), 2.43–2.50 (m, CH₂CNSPh, 2H), 3.73 (s, PhCH₂, 2H), 3.83–3.96 (m, OCH₂CH₂O, 4H), 7.15–7.55 (m, ArH, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (*Z*), 168.6 (*E*), 139.2 (*E*), 139.1 (*Z*), 136.8 (*Z*), 135.4 (*E*), 129.2, 129.0, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 126.8 (*E*), 126.7 (*Z*), 125.7 (*Z*), 125.7 (*E*), 125.0 (*Z*), 124.6 (*E*), 109.6 (*E*), 109.3 (*Z*), 64.7 (*Z*), 64.6 (*E*), 47.3 (*Z*), 43.3 (*E*), 34.9 (*E*), 34.7 (*E*), 33.2 (*Z*), 30.7 (*Z*), 23.9 (*E*), 23.7 (*Z*); **HRMS** (+ESI) calculada per C₂₀H₂₃NaNO₂S [M+Na]⁺ 364.1342, trobada 364.1339.

COMPOST 57: S-feniltiooxima de la 5-(*terc*-butildimetilsiloxi)-1-fenil-2-hexanona*



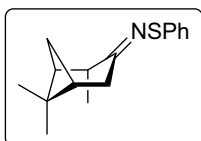
Oli incolor, barreja de diatereoisòmers *E/Z* 1:1; R_f 0.62 (Al_2O_3 , hexans–AcOEt, 98:2); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ –0.05 (s, CH_3Si , 3H), –0.01 (s, CH_3Si , 3H), 0.02 (s, CH_3Si , 3H), 0.04 (s, CH_3Si , 3H), 0.83 (s, tBu , 9H), 0.88 (s, tBu , 9H), 1.10 (d, $J = 6.1$, $CH_2CHOTBS$, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$, $CH_2CHOTBS$, 3H), 1.53–1.82 (m, $CH_2CHOTBS$, 4H), 2.26–2.54 (m, CH_2CH_2CNSPh , 4H), 3.72 (s, $PhCH_2$, 2H), 3.78 (s, $PhCH_2$, 2H), 7.15–7.56 (m, ArH, 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 58: S-feniltiooxima de la 5-acetoxi-1-fenil-2-hexanona*



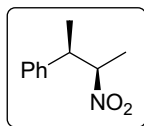
Oli incolor, barreja de diatereoisòmers *E/Z* 3:2; R_f 0.40 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ isòmer *E*: 1.19 (d, $J = 6.3$, CH_2CHOAc , 3H), 1.87–1.92 (m, CH_2CHOAc , 2H), 2.29–2.47 (m, CH_2CH_2CNSPh , 2H), 1.96 (s, CH_3CO , 3H), 3.78 (s, CH_2Ph , 2H), 4.84–4.94 (m, $CHOAc$, 1H), 7.16–7.55 (m, ArH, 10H); isòmer *Z*: 1.22 (d, $J = 6.3$, CH_2CHOAc , 3H), 1.67–1.82 (m, CH_2CHOAc , 2H), 2.03 (s, CH_3CO , 3H), 2.29–2.47 (m, CH_2CH_2CNSPh , 2H), 3.72 (s, CH_2Ph , 2H), 4.84–4.94 (m, $CHOAc$, 1H), 7.16–7.55 (m, ArH, 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 59: S-feniltiooxima de la (–)-(1*S*,2*S*,5*R*)-isopinocampfona*



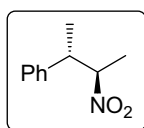
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *E/Z* 1:1; R_f 0.43 (Al_2O_3 , hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 10.2$, 1H), 1.13 (d, $J = 10.5$, 1H), 1.26 (d, $J = 7.0$, 3H), 1.26–1.30 (m, 8H), 1.38 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.87 (td, $J = 5.8$, $J = 2.4$, 1H), 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 (2R,3R)-61: (2R,3R)-2-fenil-3-nitrobutà



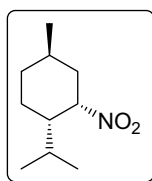
Oli incolor; R_f 0.50 (hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.35 (d, $J = 6.9$, 3H), 3.25 (dq, $J = 10.0$, $J = 6.9$, 1H), 4.70 (dq, $J = 10.0$, $J = 6.6$, 1H), 7.18–7.43 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 128.8, 127.5, 127.4, 89.1, 44.8, 18.8, 18.0. $[\alpha]_D^{25} +8.3$ (c 1.00, EtOH) (+8.5 (c 1.00, EtOH) 98% ee).¹⁰⁵

COMPOST (2S,3R)-61: (2S,3R)-2-fenil-3-nitrobutà



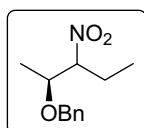
Oli incolor; R_f 0.29 (hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.56 (d, $J = 6.7$, 3H), 3.39 (dq, $J = 8.3$, $J = 7.2$, 1H), 4.73 (dq, $J = 8.3$, $J = 6.7$, 1H), 7.18–7.39 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 129.4, 128.1, 127.9, 89.4, 44.7, 17.1, 17.0. $[\alpha]_D^{25} +90.9$ (c 1.00, EtOH) (+91.5 (c 1.00, EtOH) 97% ee).¹⁰⁵

COMPOST 62: nitro derivat de l'oxima de la (-)-mentona



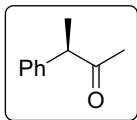
Oli groc; R_f 0.19 (hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (d, $J = 6.4$, CH_3 , 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$, CH_3 , 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$, CH_3 , 3H), 1.12–1.19 (m, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 1.33 (ddd, $J = 14.8$, $J = 12.3$, $J = 4.6$, CH_2CHNO_2 , 1H), 1.51–1.63 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 1.76–1.90 (m, 5H), 2.24 (ddd, $J = 14.8$, $J = 6.0$, $J = 2.6$, CH_2CHNO_2 , 1H), 4.95 (td, $J = 4.6$, $J = 2.6$, CHNO_2 , 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; $[\alpha]_D^{25} +25.5$ (c 1.00, CHCl_3) (+32.5 (c 1.50, hexà)).¹⁰⁶

COMPOST 63: (2S)-2-benziloxi-3-nitropentà*



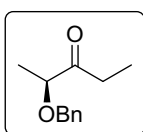
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers 1:1; R_f 0.52 (hexans– CH_2Cl_2 , 80:20); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.72–2.11 (m, 4H), 3.88 (p, $J = 6.3$, 1H), 3.98 (dq, $J = 8.7$, $J = 6.3$, 1H), 4.39–4.46 (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 64: (R)-3-fenil-2-butanona



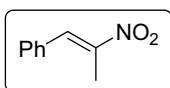
Oli incolor; R_f 0.34 (hexans–Et₂O, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (d, J = 7.0, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.74 (q, J = 7.0, 1H), 7.20–7.42 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 208.4, 140.0, 128.8, 127.6, 127.6, 53.6, 28.2, 17.2; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans–ⁱPrOH 95:5, flux 1 mL/min, λ 254 nm) t_R = 8.78 min (l'altre enantiòmer apareixeria a t_R = 8.40 min); $[\alpha]_D$ –338 (c 1.00, benzè) (–333 (c 0.75, benzè))¹⁰⁷.

COMPOST 67: (S)-2-benziloxi-3-pentanona



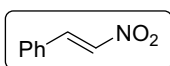
Oli incolor; R_f 0.36 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, J = 7.3, 3H), 1.33 (d, J = 6.9, 3H), 2.50–2.66 (m, 2H), 3.94 (q, J = 6.9, 1H), 4.49 (d, J = 11.7, 1H), 4.54 (d, J = 11.7, 1H), 7.25–7.37 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 213.2, 137.5, 128.3, 127.7, 127.5, 80.4, 71.6, 30.4, 17.3, 7.2; $[\alpha]_D$ –32.0 (c 1.00, CHCl₃) (–32.0 (c 1.00, CHCl₃))¹⁰⁸.

COMPOST 68: (E)-1-fenil-2-nitropropè



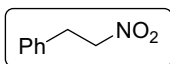
Sòlid groc canari; **pf** 63–64 °C (64 °C)¹⁰⁹; R_f 0.45 (hexans–CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 7.38–7.49 (m, 5H), 8.08 (s, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 147.7, 133.4, 132.3, 129.9, 129.8, 128.8, 13.9.

COMPOST 69: (E)-1-fenil-2-nitroetè, nitroestirè



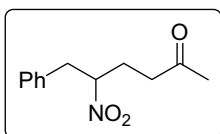
Sòlid groc; **pf** 58–59 °C (58 °C)¹¹⁰; R_f 0.47 (hexans–AcOEt, 90:10); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.56 (m, 5H), 7.59 (d, J = 13.7, 1H), 8.01 (d, J = 13.7, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.0, 137.0, 132.1, 130.0, 129.3, 129.0.

COMPOST 70: 2-nitroetilbenzè



Oli incolor; R_f 0.40 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31 (t, J = 7.4, 2H), 4.61 (t, J = 7.4, 2H), 7.20–7.35 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 128.6, 128.3, 127.0, 75.9, 33.0; **IR** (film) 1552, 1375.

COMPOST 71: 6-fenil-5-nitro-2-hexanona*

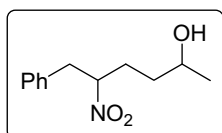


Oli incolor; R_f 0.24 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.08 (s, 3H), 2.13 (t, J = 6.9, 2H), 2.46 (td, J = 7.1, J = 4.6, 2H), 3.03 (dd, J = 14.2, J = 5.6, 1H), 3.23 (dd, J = 14.2, J = 8.8, 1H), 4.70–4.77 (m, 1H), 7.13–7.15 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 3H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz,

Part experimental

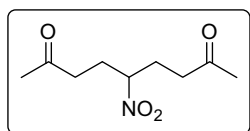
CDCl_3) δ 206.2, 135.1, 128.9, 128.7, 127.4, 88.8, 40.0, 38.9, 29.9, 27.1; **IR** (film) 1725, 1547, 1348.

COMPOST 72: 6-fenil-5-nitro-2-hexanol*



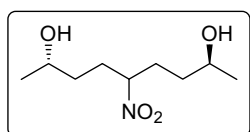
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:1; **R_f** 0.18 (CH_2Cl_2); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.43–1.50 (m, 4H), 1.84–1.93 (m, 1H), 1.96–2.08 (m, 2H), 2.11–2.21 (m, 1H), 3.01–3.07 (m, 2H), 3.23–3.29 (m, 2H), 3.72–3.86 (m, 2H), 4.69–4.78 (m, 2H), 7.14–7.17 (m, 4H), 7.23–7.32 (m, 6H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 135.4, 128.7, 127.3, 90.1, 89.6, 67.4, 66.7, 40.1, 39.9, 35.0, 34.6, 30.0, 29.4, 23.7, 23.6; **IR** (film) 3254, 1728, 1540.

COMPOST 73: 5-nitro-2,8-nonandiona



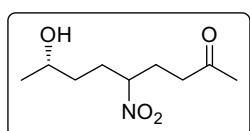
Oli incolor; **R_f** 0.39 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 2.04–2.19 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.52 (t, $J = 9.4$, 4H), 4.48–4.58 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 206.2, 86.7, 38.8, 29.9, 27.2; **IR** (film) 1721, 1520, 1363.

COMPOST 74: (2S,8S)-5-nitro-2,8-nonandiol



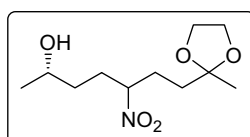
Oli incolor; **R_f** 0.22 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.2$, 6H), 1.36–1.54 (m, 4H), 1.81–1.90 (m, 1H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.04–2.16 (m, 1H), 2.37 (br, 2H), 3.75–3.88 (m, 2H), 4.52–4.59 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 88.7, 67.4, 66.7, 35.0, 34.5, 30.3, 29.8, 23.6, 23.5; **[α]_D** +23.1 (c 0.30, CHCl_3) (+23.4 (c 0.30, CHCl_3)).¹¹¹

COMPOST 75: (5RS,8S)-8-hidroxi-5-nitro-2-nonanona*



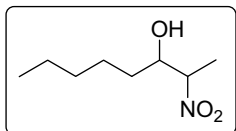
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers 1:11; **R_f** 0.30 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.36–1.52 (m, 2H), 1.91–2.03 (m, 2H), 2.06–2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.48–2.52 (m, 2H), 3.75–3.86 (m, 1H), 4.50–4.57 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 206.4, 88.0, 67.2, 38.9, 34.9, 30.3, 29.9, 27.3, 23.6.

COMPOST 76: (2S,5RS)-8-etilendioxi-5-nitro-2-nonanol*



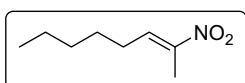
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers 1:11; **R_f** 0.37 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.2$, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.41–1.48 (m, 2H), 1.61–1.74 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 1H), 1.91–2.15 (m, 3H), 3.75–3.83 (m, 1H), 3.89–3.98 (m, 4H), 4.50–4.56 (m, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 109.0, 88.9, 67.5, 64.7, 64.6, 35.1, 34.9, 30.4, 28.4, 23.8, 23.8.

COMPOST 77: 2-nitro-3-octanol



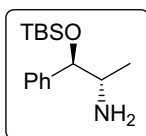
Oli incolor, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:2; R_f 0.31 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, $J = 6.8$, 6H), 1.28–1.56 (m, 16H), 1.55 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.56 (d, $J = 6.9$, 3H), 2.33 (br, 1H), 2.39 (br, 1H), 3.88–3.93 (m, 1H), 4.16–4.21 (m, 1H), 4.48–4.58 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 87.6, 86.3, 72.8, 72.0, 32.9, 32.9, 31.4, 31.4, 25.3, 24.7, 22.4, 22.4, 16.1, 13.9, 13.9, 12.3; **IR** (film) 3614, 1557, 1320.

COMPOST 78: (E)-2-nitro-2-octè



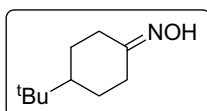
Oli incolor; R_f 0.67 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (t, $J = 6.8$, 3H), 1.31–1.34 (m, 4H), 1.47–1.55 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 0.8$, 3H), 2.23 (q, $J = 7.8$, 2H), 7.14 (td, $J = 7.8$, $J = 0.8$, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 147.5, 136.4, 31.3, 28.0, 27.9, 22.3, 13.8, 12.4.

COMPOST 79: (1R,2S)-1-(terc-butildimetilsiloxi)-1-fenil-2-propanamina



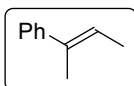
Sòlid blanc; R_f 0.19 (Al_2O_3 , hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ –0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.5$, 3H), 3.10 (qd, $J = 6.5$, $J = 5.2$, 1H), 4.49 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.31–7.42 (m, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 141.8, 127.8, 127.2, 126.9, 80.0, 53.4, 25.7, 18.8, 18.1, –4.6, –5.0.

COMPOST 80: oxima de la 4-terc-butilciclohexanona



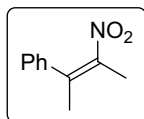
Sòlid blanc; **pf** 137–138 °C (139–140 °C)¹¹²; R_f 0.16 (hexans–AcOEt); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (s, 9H), 1.10–1.29 (m, 3H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.02–2.10 (m, 1H), 2.40–2.46 (m, 1H), 3.34–3.40 (m, 1H), 8.81 (br, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1, 47.5, 32.5, 32.0, 27.6, 27.5, 26.3, 24.2.

COMPOST 81: (E)-2-fenil-2-butè



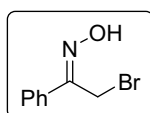
Oli incolor; R_f 0.50 (hexans); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.89 (dq, $J = 6.8$, $J = 1.2$, 3H), 2.10–2.12 (m, 3H), 5.94 (qq, $J = 6.8$, $J = 1.4$, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.44–7.46 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 143.9, 135.4, 128.0, 126.3, 125.4, 122.3, 15.3, 14.2.

COMPOST 82: (Z)-2-fenil-3-nitro-2-butè



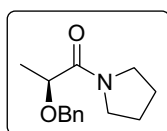
Oli groc; **R_f** 0.50 (hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (q, *J* = 1.5, 3H), 2.26 (q, *J* = 1.5, 3H), 7.23–7.26 (m, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.43–7.47 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 139.7, 138.0, 128.5, 128.0, 127.0, 21.7, 16.9.

COMPOST 83: (Z)-oxima de la 2-bromoacetofenona, (Z)-oxima del bromur de fenacil



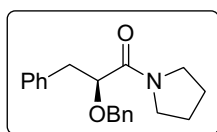
Sòlid blanc; **R_f** 0.44 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (s, 2H), 7.41–7.45 (m, 3H), 7.67–7.72 (m, 2H), 9.18 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 133.2, 129.9, 128.7, 126.0, 17.5.

COMPOST 85: (S)-2-benziloxi-N,N-tetrametilenpropanamida



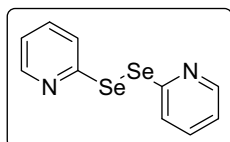
Sòlid blanc; **R_f** 0.43 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.70–2.00 (m, 4H), 3.30–3.60 (m, 4H), 4.19 (q, *J* = 6.8, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.8, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.8, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 137.7, 128.4, 127.9, 127.6, 64.6, 70.8, 46.2, 45.9, 26.2, 23.6, 17.3.

COMPOST 87: (S)-2-benziloxi-3-fenil-N,N-tetrametilenpropanamida



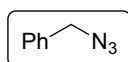
Sòlid blanc; **R_f** 0.32 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.63–1.81 (m, 4H), 2.75–3.02 (m, 1H), 2.96–3.18 (m, 3H), 3.42–3.63 (m, 2H), 4.16–4.30 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.1, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.1, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H).

COMPOST 88: diselenur de piridil



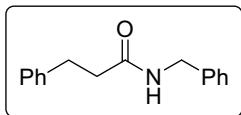
Sòlid groc; **pf** 48–49 °C (48–49 °C)⁶⁰; **R_f** 0.42 (hexans–AcOEt, 70:30); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (ddd, *J* = 7.5, *J* = 4.8, *J* = 0.9, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.0, *J* = 7.5, *J* = 1.8, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 8.0, *J* = 0.9, *J* = 0.9, 1H), 8.45 (ddd, *J* = 4.8, *J* = 1.8, *J* = 0.9, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 154.3, 149.5, 137.4, 123.5, 121.1.

COMPOST 89: azida benzilica



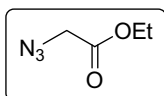
Oli incolor; **R_f** 0.20 (hexans); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (s, 2H), 7.26–7.45 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 128.9, 128.4, 128.3, 54.8; **IR** (film) 2092.

COMPOST 90: N-benzil-3-fenilpropanamida



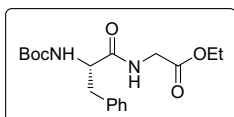
Sòlid blanc; **pf** 80–81 °C (80–82 °C)¹¹³; **R_f** 0.28 (CH₂Cl₂–MeOH, 98:2); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (t, *J* = 7.6, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.6, 2H), 4.37 (d, *J* = 5.7, 2H), 5.94 (br, 1H), 7.12–7.30 (m, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 140.7, 138.1, 128.5, 128.2, 128.2, 127.6, 127.3, 126.1, 43.4, 38.3, 31.6.

COMPOST 91: azidoacetat d'etil



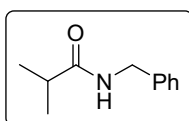
Oli incolor; **R_f** 0.62 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, *J* = 7.2, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 61.7, 50.2, 14.0; **IR** (film) 2111, 1750; **DEPCI/NH₃⁺** 147.4 [M+NH₄]⁺.

COMPOST 92: N-terc-butoxicarbonil-L-fenilalaninilglicinat d'etil (Boc-L-Phe-Gly-OEt)



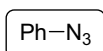
Sòlid blanc; **pf** 90–91 °C (92–93 °C)¹¹⁴; **R_f** 0.18 (hexans–AcOEt, 70–30); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, *J* = 7.1, CH₂CH₃, 3H), 1.35 (s, C(CH₃)₃, 9H), 2.97 (dd, *J* = 12.8, *J* = 7.7, CH₂Ph, 1H), 3.15 (dd, *J* = 12.8, *J* = 5.0, CH₂Ph, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.4, HNCH₂CO, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1, CH₂CH₃, 2H), 4.53 (br, HNCRHCO, 1H), 5.51 (br, OCONH, 1H), 6.98 (br, CONHCH₂, 1H), 7.08–7.26 (m, ArH, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (CONHCH₂), 169.3 (COOCH₂), 155.3 (OCONH), 136.6 (Ar), 129.2 (Ar), 128.4 (Ar), 126.7 (Ar), 80.0 (C(CH₃)₃), 60.2 (CH₂CH₃), 55.4 (HNCHCO), 41.2 (HNCH₂CO), 38.3 (CH₂Ph), 28.1 (C(CH₃)₃), 14.0 (CH₂CH₃); **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans–ⁱPrOH 90:10, flux 0.8 mL/min, λ 220 nm) t_R = 19.63 min (l'altre enantiòmer apareixeria a t_R = 18.20 min).

COMPOST 93: N-benzilisobutiramida (N-benzil-2-metilpropanamida)



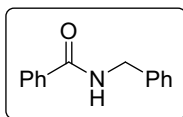
Sòlid blanc; **pf** 75–76 °C (75–76 °C)¹¹⁵; **R_f** 0.12 (hexans–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, *J* = 7.2, 6H), 2.38 (h, *J* = 7.2, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.7, 2H), 6.50 (br, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.7, 138.6, 128.1, 127.3, 126.8, 42.8, 35.0, 21.0.

COMPOST 94: fenilazida



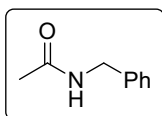
Oli incolor; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.5, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 139.9, 129.7, 124.8, 119.0; **IR** (film) 2126, 2094.

COMPOST 95: N-benzilbenzamida



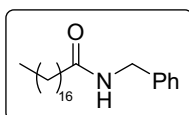
Sòlid blanc; **pf** 101–103 °C (101–103 °C)¹¹⁶; **R_f** 0.75 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (d, *J* = 5.7, CH₂, 2H), 6.72 (br, NH, 1H), 7.24–7.32 (m, ArH, 5H), 7.36–7.40 (m, ArH, 2H), 7.45–7.49 (m, ArH, 1H), 7.77–7.79 (m, ArH, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 138.2, 134.3, 131.4, 128.6, 128.5, 127.8, 127.4, 126.9, 44.0.

COMPOST 96: N-benzilacetamida



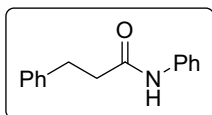
Sòlid blanc; **pf** 60–61 °C (61 °C)¹¹⁷; **R_f** 0.51 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H), 4.32 (d, *J* = 5.7, 2H), 6.65 (br, 1H), 7.22–7.32 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 138.4, 128.7, 127.8, 127.3, 43.6, 23.2; **IR** (ATR) 3292, 1639.

COMPOST 97: N-benzilestearamida



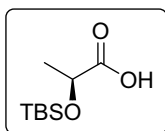
Sòlid blanc amorf; **pf** 86–88 °C (85–88 °C)¹¹⁸; **R_f** 0.70 (AcOEt); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.8, Me, 3H), 1.25–1.34 (m, 28H), 1.65 (p, *J* = 7.7, CH₂CH₂CO, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.7, CH₂CO, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.7, NCH₂, 2H), 5.68 (br, NH, 1H), 7.26–7.36 (m, ArH, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C1), 138.4 (Ar), 128.7 (Ar), 127.8 (Ar), 127.5 (Ar), 43.6 (NCH₂), 36.8 (C2), 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 25.8 (C3), 22.7 (C17), 14.1 (C18); **IR** (ATR) 3299, 1640; **HRMS** (+ESI) calculada per C₂₅H₄₄NO [M+H]⁺ 374.3417, trobada 374.343425.

COMPOST 98: N-fenil-3-fenilpropanamida



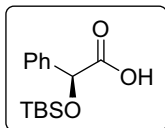
Sòlid blanc; **pf** 95–96 °C (96 °C)¹¹³; **R_f** 0.25 (CH₂Cl₂–MeOH, 98:2); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (t, *J* = 7.7, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.7, 2H), 7.09–7.24 (m, 8H), 7.43 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.88 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 140.5, 137.7, 128.7, 128.4, 128.1, 126.1, 124.1, 120.1, 38.9, 31.4.

COMPOST 99: àcid (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propanoic



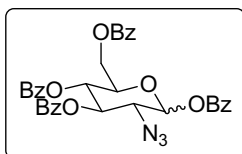
Oli incolor; **R_f** 0.31 (CH₂Cl₂–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 6.6, 3H), 4.38 (q, *J* = 6.6, 1H), 8.01 (br, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 68.3, 25.6, 21.1, 18.0, –4.9, –5.2; **[α]_D** +3.0 (*c* 1.00, CHCl₃) (**[α]_D** de l'enantiòmer –3.7 (*c* 1.13, CHCl₃)).¹¹⁹

COMPOST 100: àcid (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-2-feniletanoic



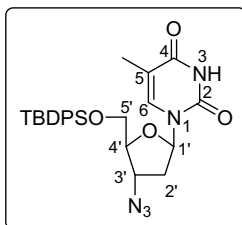
Sòlid blanc; **pf** 97–99 °C (98–100 °C)⁸⁷; **R_f** 0.22 (CH₂Cl₂–AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 5.41 (s, 1H), 7.41–7.58 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 137.9, 128.5, 128.5, 126.3, 74.3, 25.6, 18.1, –4.9, –5.2; **[α]_D** +77.8 (c 1.00, CHCl₃) (+89.4 (c 1.30, CHCl₃)).¹²⁰

COMPOST 101: 2-azido-1,3,4,6-tetra-O-benzoil-2-desoxi-D-glucopiranos*



Escuma blanca, barreja d'anòmers α/β 1:2; **R_f** 0.52 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ anòmer α: 4.04 (dd, *J* = 10.6, *J* = 3.7, H2, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.4, *J* = 6.8, H6, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.8, *J* = 6.8, *J* = 2.9, H5, 1H), 4.62 (dd, *J* = 12.4, *J* = 2.9, H6, 1H), 5.77 (t, *J* = 9.8, H4, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.6, *J* = 9.8, H3, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.7, H1, 1H); anòmer β: 4.14 (dd, *J* = 9.7, *J* = 8.4, H2, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 9.6, *J* = 4.9, *J* = 3.0, H5, 1H), 4.45 (dd, *J* = 12.4, *J* = 4.9, H6, 1H), 4.59 (dd, *J* = 12.4, *J* = 3.0, H6, 1H), 5.68–5.76 (m, H3 i H4, 2H), 6.09 (d, *J* = 8.4, H1, 1H); ambdós anòmers: 7.30–7.39 (m, ArH, 6H), 7.43–7.67 (m, ArH, 6H), 7.89–7.94 (m, ArH, 2H), 7.98–8.02 (m, ArH, 4H), 8.10–8.21 (m, ArH, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ anòmer α: 91.0 (C1), 70.9 (C3), 70.3 (C5), 68.9 (C4), 62.3 (C6), 61.2 (C2); anòmer β: 93.5 (C1), 73.0 (C5), 72.7 (C4), 68.9 (C3), 63.4 (C2), 62.6 (C6); ambdós anòmers: 165.9 (COO), 165.9 (COO), 165.7 (COO), 165.4 (COO), 165.1 (COO), 165.1 (COO), 164.2 (COO), 164.2 (COO), 134.0 (Ar), 134.0 (Ar), 133.5 (Ar), 133.5 (Ar), 133.5 (Ar), 133.5 (Ar), 133.0 (Ar), 133.0 (Ar), 130.1 (Ar), 129.8 (Ar), 129.7 (Ar), 129.7 (Ar), 129.6 (Ar), 129.4 (Ar), 128.7 (Ar), 128.7 (Ar), 128.6 (Ar), 128.5 (Ar), 128.5 (Ar), 128.4 (Ar), 128.4 (Ar), 128.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.2 (Ar); **IR** (ATR) 2111, 1728; **HRMS** (+ESI) calculada per C₃₄H₃₁N₄O₉ [M+NH₄]⁺ 639.2086, trobada 639.2080.

COMPOST 102: 3'-azido-5'-O-(terc-butildifenilsililoxi)-3'-desoxitimidina

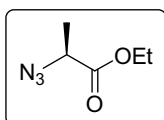


Sòlid blanc; **pf** 53–55 °C (55 °C)¹²¹; **R_f** 0.40 (CH₂Cl₂–MeOH 98:2); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (s, ^tBu, 9H), 1.65 (d, *J* = 1.2, Me-C5, 3H), 2.29 (dt, *J* = 13.7, *J* = 7.3, CH₂2', 1H), 2.46 (ddd, *J* = 13.7, *J* = 6.1, *J* = 4.0, CH₂2', 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.7, *J* = 2.7, CH₂5', 1H), 3.95 (dt, *J* = 4.0, *J* = 2.7, CH4', 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.7, *J* = 2.7, CH₂5', 2H), 4.32 (dt, *J* = 7.3, *J* = 4.0, CH3', 1H), 6.27 (dd, *J* = 7.3, *J* = 6.1, CH1', 1H), 7.38–7.49 (m, ArH i CH6, 7H), 7.64–7.68 (m, ArH, 4H), 9.48 (br, NH3, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C4), 150.3 (C2), 135.5 (CAr), 135.2 (CAr), 134.8 (C6), 132.6 (CAr), 132.1 (CAr), 130.2 (CAr), 130.1 (CAr), 128.0

Part experimental

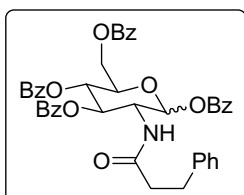
(CAr), 127.9 (CAr), 111.4 (C5), 84.2 (C1' i C4'), 63.5 (C5'), 60.4 (C3'), 37.8 (C2'), 26.9 (Me₃C), 19.3 (Me₃C), 12.1 (MeC5); **DEPCI/NH₃⁺** 523.9 [M+H₃O]⁺.

COMPOST 103: (S)-2-azidopropanoat d'etil



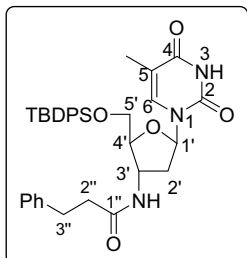
Oli incolor; **R_f** 0.57 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1, 3H), 3.94 (q, *J* = 7.1, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 61.6, 57.1, 16.5, 13.9; **IR** (film) 2142, 1738; [**α**]_D -3.8 (c 1.00, CHCl₃) (-16.4 (líquid pur))¹²².

COMPOST 104: 1,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-2-*N*-(fenilpropanoïl)glucosamina*



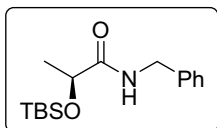
Escuma blanca, barreja d'anòmers 1:10; **R_f** 0.30 (CH₂Cl₂-AcOEt 95:5); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ anòmer β: 2.26 (t, *J* = 7.9, 2'-CH₂, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.9, 3'-CH₂, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 9.6, *J* = 4.6, *J* = 2.9, H5, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12.3, *J* = 4.6, H6, 1H), 4.61 (dd, *J* = 12.3, *J* = 2.9, H6, 1H), 4.85 (ddd, *J* = 10.7, *J* = 9.4, *J* = 8.7, H2, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.7, *J* = 9.6, H3, 1H), 5.82 (t, *J* = 9.6, H4, 1H), 6.04 (d, *J* = 9.4, NH, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.7, H1, 1H); 6.86–6.89 (m, ArH, 2H), 6.98–7.00 (m, ArH, 3H), 7.25–7.59 (m, ArH, 12H), 7.86 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.3, ArH, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.3, ArH, 2H), 8.02 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.3, ArH, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.3, *J* = 1.3, ArH, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ anòmer β: 172.4 (CO amida), 167.0 (COO), 166.1 (COO), 165.1 (COO), 165.0 (COO), 140.2 (Ar), 133.8 (Ar), 133.7 (Ar), 133.4 (Ar), 133.0 (Ar), 93.5 (C1), 73.1 (C3 or C5), 73.1 (C3 or C5), 68.8 (C4), 62.7 (C6), 53.2 (C2), 38.1 (C2'), 31.2 (C3'); anòmer α: 172.3 (CO amida), 167.5 (COO), 166.0 (COO), 165.0 (COO), 164.1 (COO), 140.1 (Ar), 134.0 (Ar), 133.8 (Ar), 133.5 (Ar), 133.1 (Ar), 91.4 (C1), 71.4 (C3 or C4 or C5), 70.4 (C3 or C4 or C5), 68.5 (C3 or C4 or C5), 62.4 (C6), 51.9 (C2), 37.9 (C2'), 31.1 (C3'); ambdós anòmers: 130.3 (Ar), 130.3 (Ar), 130.0 (Ar), 129.9 (Ar), 129.8 (Ar), 129.7 (Ar), 129.5 (Ar), 128.8 (Ar), 128.7 (Ar), 128.6 (Ar), 128.5 (Ar), 128.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.2 (Ar), 127.9 (Ar), 127.8 (Ar), 126.1 (Ar), 126.0 (Ar); **IR** (ATR) 3290, 1730, 1657; **HRMS** (+ESI) calculada per C₄₃H₃₈NO₁₀ [M+H]⁺ 728.2490, trobada 728.2474 (pic base trobat 606.1087 [M-OBz]⁺).

COMPOST 105: 5'-O-(*tert*-butildifenilsililoxi)-3'-desoxi-3'-(fenilpropanamido)timidina*



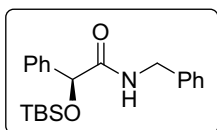
Escuma blanca; R_f 0.44 (AcOEt); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (s, ^tBu , 9H), 1.46 (d, $J = 1.2$, Me-C5, 3H), 2.19–2.24 (m, 2'- H_2 , 2H), 2.56 (t, $J = 7.7$, 2''- H_2 , 2H), 2.96 (t, $J = 7.7$, 3''- H_2 , 2H), 3.97–3.98 (m, H4', 1H), 4.02 (m, 5'- H_2 , 2H), 4.58–4.62 (m, H3', 1H), 6.37 (dd, $J = 8.5$, $J = 5.8$, H1', 1H), 7.15–7.26 (m, ArH, 3H), 7.22–7.26 (m, ArH, 2H), 7.36–7.40 (m, ArH i NH, 7H), 7.56 (d, $J = 1.2$, H6, 1H), 7.65–7.70 (m, ArH, 4H), 10.25 (s, N3H, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.6 (C1''), 164.0 (C4), 150.8 (C2), 140.8 (Ar), 135.5 (Ar), 135.3 (C6), 135.2 (Ar), 133.3 (Ar), 132.2 (Ar), 130.1 (Ar), 129.9 (Ar), 128.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 126.1 (Ar), 111.5 (C5), 86.9 (C4'), 84.8 (C1'), 65.0 (C5'), 51.2 (C3'), 37.7 (C2''), 37.6 (C2'), 31.6 (C3''), 27.0 (CMe₃), 19.4 (CMe₃), 11.9 (C5-Me); **IR** (ATR) 3317, 1659; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 629.3153, trobada 629.3150; $[\alpha]_D +59.8$ (c 1.00, CHCl_3).

COMPOST 106: (*S*)-*N*-benzil-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanamida*



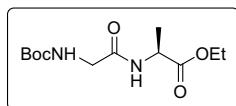
Oli incolor; R_f 0.36 (hexans–AcOEt, 75:25); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, MeSi, 3H), 0.09 (s, MeSi, 3H), 0.86 (s, $^t\text{BuSi}$, 9H), 1.41 (d, $J = 6.7$, Me, 3H), 4.27 (q, $J = 6.7$, CHOTBS, 1H), 4.41 (dd, $J = 14.8$, $J = 5.6$, CH_2 , 1H), 4.51 (dd, $J = 14.8$, $J = 6.3$, CH_2 , 1H), 6.96 (br, NH, 1H), 7.25–7.36 (m, ArH, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 138.1, 128.7, 127.5, 127.4, 70.1, 42.9, 25.7, 22.0, 18.0, –4.7, –5.4; **IR** (film) 3352, 1687; **HPLC** (Chiralpak AS-H, hexans– $^i\text{PrOH}$ 80:20, flux 1 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 3.82$ min (l'altre enantiòmer apareixeria a $t_R = 4.04$ min); **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1883, trobada 294.1895; $[\alpha]_D -13.2$ (c 1.00, CHCl_3).

COMPOST 107: (*S*)-*N*-benzil-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-feniletanamida



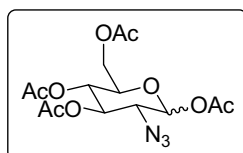
Oli incolor; R_f 0.18 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ –0.03 (s, MeSi, 3H), 0.06 (s, MeSi, 3H), 0.88 (s, $^t\text{BuSi}$, 9H), 4.37 (dd, $J = 14.9$, $J = 5.5$, CH_2 , 1H), 4.54 (dd, $J = 14.9$, $J = 6.3$, CH_2 , 1H), 5.16 (s, CH, 1H), 7.09 (br, NH, 1H), 7.22–7.49 (m, ArH, 5H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 139.7, 138.1, 128.7, 128.3, 128.0, 127.5, 127.4, 126.1, 75.8, 43.0, 25.7, 18.1, –4.8, –5.4; **IR** (film): 3346, 1676; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans– $^i\text{PrOH}$ 80:20, flux 1 mL/min, λ 254 nm) $t_R = 5.02$ min (l'altre enantiòmer apareix a $t_R = 5.71$); **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.2040, trobada 356.2053.

COMPOST 108: Boc-Gly-L-Ala-OEt



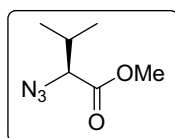
Sòlid blanc; **pf** 87–89 °C (87–89 °C)⁶⁸; **R_f** 0.10 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, *J* = 7.1, CH₂CH₃, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2, CHMe, 3H), 1.46 (s, ^tBuSi, 9H), 3.83 (br, NHCH₂, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1, CH₂CH₃, 2H), 4.58 (q, *J* = 7.2, CH, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.6, NH carbamate, 1H), 6.86 (q, *J* = 5.9, NH amida, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 169.0, 156.0, 80.1, 61.4, 48.0, 44.1, 28.2, 18.2, 14.0; **IR** (ATR) 1718, 1674, 1521; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans–ⁱPrOH 80:20, flux 1 mL/min, λ 220 nm) *t_R* = 4.99 min (l'altre enantiòmer apareixeria a *t_R* = 4.56 min); **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₂H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 275.1601, trobada 275.1610; [α]_D +13.0 (*c* 1.00, CHCl₃).

COMPOST 109: 2-azido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa



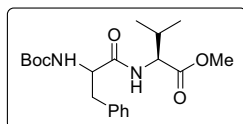
Escuma blanca, barreja d'anòmers α/β 3:7; **R_f** 0.41 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ anòmer α: 2.03 (s, CH₃, 3H), 2.04 (s, CH₃, 3H), 2.10 (s, CH₃, 3H), 2.19 (s, CH₃, 3H), 3.73 (dd, *J* = 10.5, *J* = 3.6, H2, 1H), 4.03–4.14 (m, H5 i H6, 2H), 4.28–4.33 (m, H6, 1H), 5.11 (t, *J* = 9.6, H4, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.5, *J* = 9.6, H3, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.6, H1, 1H); anòmer β: 2.02 (s, CH₃, 3H), 2.06 (s, CH₃, 3H), 2.09 (s, CH₃, 3H), 2.19 (s, CH₃, 3H), 3.69 (dd, *J* = 9.7, *J* = 8.6, H2, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 9.7, *J* = 4.4, *J* = 2.0, H5, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.6, *J* = 4.4, H6, 1H), 5.04 (t, *J* = 9.7, H3 o H4, 1H), 5.14 (t, *J* = 9.7, H3 o H4, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.6, H1, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ anòmer α: 168.0 (COO), 169.0 (COO), 169.5 (COO), 169.9 (COO), 89.6 (C1), 70.3 (C3), 69.3 (C5), 67.5 (C4), 61.0 (C6), 59.8 (C2), 20.9 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃); anòmer β: 168.1 (COO), 169.1 (COO), 169.2 (COO), 169.9 (COO), 92.0 (C1), 72.2 (C5), 72.1 (C3 o C4), 67.5 (C3 o C4), 62.2 (C2), 61.0 (C6), 20.8 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

COMPOST 110: (*S*)-2-azido-3-metilbutanoat de metil



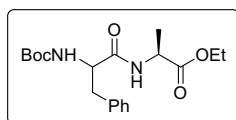
Oli incolor; **R_f** 0.85 (CH₂Cl₂); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (d, *J* = 6.7, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9, 3H), 2.14–2.26 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.2, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 68.1, 52.3, 30.8, 19.2, 17.9; **IR** (ATR) 2108, 1745; [α]_D –40.3 (*c* 1.00, CHCl₃).

COMPOST 111: *N-terc-butoxicarbonil-DL-fenilalaninilvalinat de metil (Boc-DL-Phe-L-Val-OMe)*



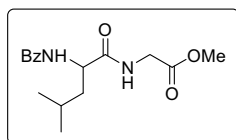
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:1; R_f 0.34 (hexans–AcOEt, 50:50); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76–0.88 (m, 12H), 1.41 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.80–3.22 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.31–4.56 (m, 2H), 4.78–4.94 (m, 2H), 5.10 (br, 2H), 6.47 (br, 2H), 7.18–7.31 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 172.4, 171.9, 171.8, 156.1, 156.0, 137.3, 129.9, 129.4, 126.0, 81.1, 80.9, 57.9, 57.8, 57.0, 56.5, 52.8, 52.7, 39.0, 38.7, 28.9, 19.5, 19.4, 18.4, 18.3.

COMPOST 112: *N-terc-butoxicarbonil-DL-fenilalaninilalaninat d'etil (Boc-DL-Phe-L-Ala-OEt)*



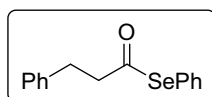
Sòlid blanc, barreja de diastereoisòmers *sin/anti* 1:1; R_f 0.33 (hexans–AcOEt, 60:40); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.34 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.38 (d, $J = 7.2$, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 2.98–3.13 (m, 4H), 4.14 (q, $J = 7.1$, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$, 2H), 4.46–4.54 (m, 2H), 5.36–5.41 (m, 2H), 6.72 (br, 2H), 6.92 (br, 2H), 7.18–7.30 (m, 10H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 172.2, 170.9, 170.6, 136.6, 136.5, 129.1, 129.1, 128.2, 128.2, 126.5, 79.6, 61.1, 55.4, 55.2, 47.9, 47.7, 38.6, 38.3, 28.0, 17.9, 17.8, 13.8; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans– i PrOH 80:20, flux 1 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 6.09, 8.52$ min;

COMPOST 113: *N-benzoil-DL-leucinilglicinat d'etil (Bz-DL-Leu-Gly-OEt)*



Sòlid blanc; R_f 0.38 (Hexàns –AcOEt, 50:50); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, $J = 5.6$, 3H), 0.94 (d, $J = 5.6$, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.67–1.79 (m, 3H), 3.94 (dd, $J = 18.1, J = 5.3$, 1H), 3.94 (dd, $J = 18.1, J = 5.3$, 1H), 4.06 (dd, $J = 18.1, J = 5.1$, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$, 1H), 4.79–4.84 (m, 1H), 7.12–7.14 (br, 1H), 7.22–7.32 (br, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6$, 2H), 7.47–7.50 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6, 169.5, 167.4, 133.6, 131.6, 128.4, 127.1, 61.3, 51.8, 41.2, 41.0, 24.7, 22.8, 22.1, 14.0; **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexans– i PrOH 90:10, flux 0.8 mL/min, λ 220 nm) $t_R = 12.37$ (D), 17.37 (L) min.

COMPOST 114: 3-fenilpropanoselenoat de Se-fenil

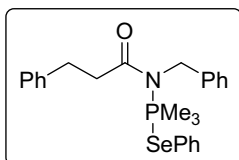


Sòlid blanc; **pf** 39–40 °C (39–40 °C)¹²³; R_f 0.40 (hexans– CH_2Cl_2 , 50:50); **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96 (m, CH_2CH_2CO , 4H), 7.17–1.23 (m, ArH, 3H), 7.27–7.31 (m, ArH, 2H), 7.34–7.38 (m, ArH, 3H), 7.48–7.50 (m, ArH, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 199.4 (C1), 139.6 (Ar), 135.7 (Ar), 129.3 (Ar), 128.8 (Ar), 128.5 (Ar), 128.3 (Ar), 126.4 (Ar), 126.3

Part experimental

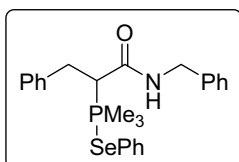
(Ar), 48.9 (C2 o C3), 31.1 (C2 o C3); **IR** (ATR) 1712; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{15}H_{14}O_{Na}Se$ $[M+Na]^+$ 313.0102, trobada 313.0101.

COMPOST 115: *N*-benzil-*N*-[trimetilfenilselenil]fosforanil]-3-fenilpropanamida



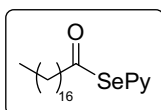
RMN de 1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 2.26 (d, $J = 14.1$, $P(CH_3)_3$, 9H), 2.45 (t, $J = 7.1$, CH_2CH_2CO , 2H), 2.80 (t, $J = 7.1$, CH_2CO , 2H), 4.94 (d, $J = 14.7$, NCH_2 , 2H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 71.5.

COMPOST 116: *N*-benzil-2-[trimetilfenilselenil]fosforanil]-3-fenilpropanamida



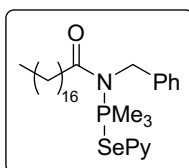
RMN de 1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 1.63 (d, $J = 14.3$, PMe_3 , 9H), 2.85 (ddd, $J = 14.1$, $J = 9.1$, $J = 5.2$, CH_2CH_2CO , 1H), 3.08 (ddd, $J = 14.1$, $J = 13.4$, $J = 10.5$, CH_2CH_2CO , 1H), 4.16 (dd, $J = 14.9$, $J = 5.8$, NCH_2 , 1H), 4.31 (dd, $J = 15.9$, $J = 6.5$, NCH_2 , 1H), 4.98 (ddd, $J = 12.7$, $J = 10.5$, $J = 5.2$, CH, 1H), 10.16 (dd, $J = 6.5$, $J = 5.8$, NH, 1H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 37.3.

COMPOST 117: estearoselenoat de *Se*-2-piridil*



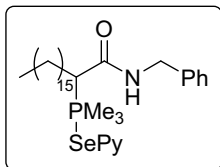
Sòlid groc fosc; **pf** 59–60 °C; **R_f** 0.68 (CH_2Cl_2 -AcOEt, 95:5); **IR** (ATR) 1712; **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, $J = 6.8$, Me, 3H), 1.26–1.38 (m, 28H), 1.71 (p, $J = 7.5$, CH_2CH_2CO , 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$, CH_2CO , 2H), 7.20–7.26 (m, ArH, 1H), 7.66–7.67 (m, ArH, 2H), 8.57 (m, ArH, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 199.6 (C1), 151.8 (Ar), 150.3 (Ar), 136.7 (Ar), 131.2 (Ar), 122.9 (Ar), 48.0 (C2), 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.8, 25.2, 22.6, 14.1 (C18); **IR** (ATR) 1703; **HRMS** (+ESI) calculada per $C_{23}H_{40}NOSe$ $[M+H]^+$ 426.2269, trobada 426.2268.

COMPOST 118: *N*-benzil-*N*-[trimetil(2-piridilselenil)fosforanil]octadecanamida



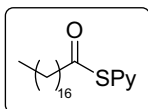
RMN de 1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 0.89 (t, $J = 6.8$, CH_2CH_3 , 3H), 2.17 (t, $J = 7.2$, CH_2CO , 2H), 2.62 (d, $J = 14.3$, PMe_3 , 9H), 5.25 (d, $J = 14.5$, CH_2Ph , 2H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 71.9.

COMPOST 119: *N*-benzil-2-[trimetil(2-piridilselenil)fosforanil]octadecanamida



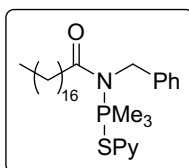
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 1.98 (d, $J = 14.5$, PMe_3 , 9H), 4.39 (dd, $J = 14.5$, $J = 5.9$, CH_2Ph , 1H), 4.54 (dd, $J = 14.5$, $J = 6.4$, CH_2Ph , 1H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 38.7.

COMPOST 120: estearotioat d'*S*-2-piridil*



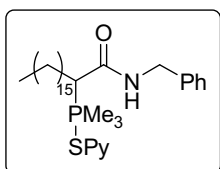
Sòlid groc; **pf** 66–67 °C; **R_f** 0.30 (CH_2Cl_2); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.7$, Me, 3H), 1.26–1.38 (m, 28H), 1.72 (p, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, 2H), 2.70 (t, $J = 7.5$, CH_2CO , 2H), 7.26–7.29 (m, ArH, 1H), 7.60–7.62 (m, ArH, 1H), 7.71–7.75 (m, ArH, 1H), 8.61–8.63 (m, ArH, 1H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 196.5 (C1), 151.7 (Ar), 150.3 (Ar), 137.0 (Ar), 130.0 (Ar), 123.3 (Ar), 44.2 (C2), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.2, 28.9, 25.4, 22.6, 14.1 (C18); **IR** (ATR) 1706; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.2825, trobada 378.2841.

COMPOST 121: *N*-benzil-*N*-[trimetil(2-piridiltio)fosforanil]octadecanamida



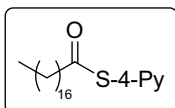
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 0.90 (t, $J = 6.7$, CH_2CH_3 , 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$, CH_2CO , 2H), 2.62 (d, $J = 14.4$, PMe_3 , 9H), 5.20 (d, $J = 14.4$, CH_2Ph , 2H).

COMPOST 122: *N*-benzil-2-[trimetil(2-piridiltio)fosforanil]octadecanamida



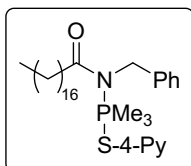
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 2.05 (d, $J = 14.6$, PMe_3 , 9H), 4.40 (dd, $J = 14.5$, $J = 5.5$, CH_2Ph , 1H), 4.59 (dd, $J = 14.4$, $J = 5.8$, CH_2Ph , 1H).

COMPOST 123: estearotioat d'*S*-4-piridil



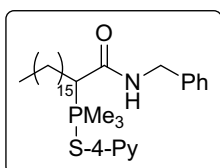
Cera groga; **R_f** 0.59 (CH_2Cl_2 -AcOEt, 50:50); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8$, Me, 3H), 1.26–1.39 (m, 28H), 1.73 (p, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$, CH_2CO , 2H), 7.36 (d, $J = 6.1$, ArH, 2H), 8.62 (d, $J = 6.0$, ArH, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 194.8 (C1), 150.0 (Ar), 138.8 (Ar), 127.6 (Ar), 44.2 (C2), 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 28.8, 25.4, 22.6, 14.0 (C18); **IR** (ATR) 1690.

COMPOST 124: *N*-benzil-*N*-[trimetil(4-piridiltio)fosforanil]octadecanamida



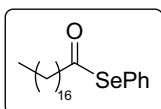
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 0.89 (t, $J = 6.7$, CH_2CH_3 , 3H), 2.18 (t, $J = 6.4$, CH_2CO , 2H), 2.31 (d, $J = 14.1$, PMe_3 , 9H), 4.96 (d, $J = 14.3$, CH_2Ph , 2H).

COMPOST 125: *N*-benzil-2-[trimetil(4-piridiltio)fosforanil]octadecanamida



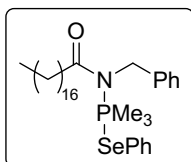
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 1.77 (d, $J = 14.3$, PMe_3 , 9H), 4.45 (dd, $J = 16.9$, $J = 5.1$, CH_2Ph , 1H), 4.70–4.75 (m, CH_2Ph , 1H).

COMPOST 126: estearoselenoat de *Se*-fenil



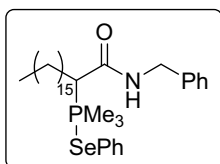
Sòlid; **pf** 32–33 °C; **R_f** 0.20 (hexans); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8$, Me, 3H), 1.21–1.37 (m, 28H), 1.69 (p, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$, CH_2CO , 2H), 7.36–7.38 (m, ArH, 3H), 7.49–7.52 (m, ArH, 2H); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3) δ 200.4 (C1), 135.8 (Ar), 129.3 (Ar), 128.8 (Ar), 126.6 (Ar), 47.6 (C2), 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.2, 28.8, 25.4, 22.7, 14.1 (C18); **IR** (ATR) 1709; **HRMS** (+ESI) calculada per $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NaOSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 447.2137, trobada 447.2145.

COMPOST 127: *N*-benzil-*N*-[(trimetilfenilselenil)fosforanil]octadecanamida



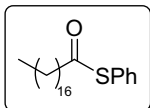
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 2.43 (d, $J = 14.1$, PMe_3 , 9H), 5.06 (d, $J = 14.2$, CH_2Ph , 2H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 70.5.

COMPOST 128: *N*-benzil-2-[(trimetilfenilselenil)fosforanil]octadecanamida



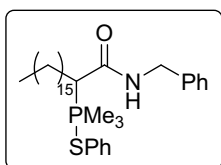
RMN de ^1H (400 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 1.64 (d, $J = 14.3$, PMe_3 , 9H), 10.46 (t, $J = 6.2$, NH, 1H); **RMN de ^{31}P** (121.4 MHz, toluè- C_6D_6 5:1) δ 37.2.

COMPOST 129: estearotioat d'S-fenil



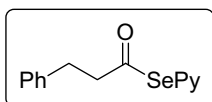
Sòlid blanc; **pf** 38–40 °C (38.0–39.5)¹²⁴; **R_f** 0.24 (hexans–CH₂Cl₂, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.7, Me, 3H), 1.21–1.35 (m, 28H), 1.71 (p, *J* = 7.3, CH₂CH₂CO, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5, CH₂CO, 2H), 7.36–7.45 (m, ArH, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 197.5 (C1), 134.4 (Ar), 129.2 (Ar), 129.1 (Ar), 127.9 (Ar), 43.7 (C2), 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 25.5, 22.6, 14.1 (C18); **IR** (ATR) 1700.

COMPOST 130: N-benzil-2-[(trimetilfeniltio)fosforanil]octadecanamida



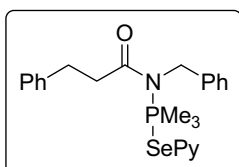
RMN de ¹H (400 MHz, toluè–C₆D₆ 5:1) δ 1.45 (d, *J* = 14.2, PMe₃, 9H), 4.05–4.35 (m, CH₂Ph, 2H).

COMPOST 131: 3-fenilpropanoselenoat de Se-2-piridil*



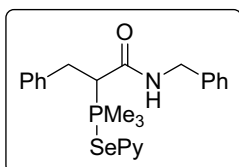
Oli groc; **R_f** 0.67 (CH₂Cl₂–AcOEt, 95:5); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 2.99–3.03 (m, 2H), 3.06–3.10 (m, 2H), 7.18–7.31 (m, ArH, 6H), 7.64–7.69 (m, ArH, 2H), 8.57–8.58 (m, ArH, 1H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 198.7, 151.6, 150.4, 139.5, 136.9, 131.3, 128.6, 128.3, 126.5, 123.1, 49.4, 31.0; **IR** (ATR) 1715; **HRMS** (+ESI) calculada per C₁₄H₁₄N₂OSe [M+H]⁺ 292.0235, trobada 292.0230.

COMPOST 132: N-benzil-N-[(trimetil(2-piridilselenil)fosforanil)]-3-fenilpropanamida*



RMN de ¹H (400 MHz, toluè–C₆D₆ 5:1) δ 2.49 (d, *J* = 14.2, PMe₃, 9H), 2.55 (t, *J* = 7.1, CH₂CO, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.1, CH₂CH₂CO, 2H), 5.16 (d, *J* = 14.7, NCH₂, 2H); **RMN de ³¹P** (121.4 MHz, toluè–C₆D₆ 5:1) δ 70.4.

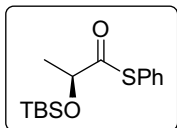
COMPOST 133: N-benzil-2-[(trimetil(2-piridilselenil)fosforanil)]-3-fenilpropanamida*



RMN de ¹H (400 MHz, toluè–C₆D₆ 5:1) δ 2.04 (d, *J* = 14.5, PMe₃, 9H), 3.01–3.11 (m, CH₂CP, 2H), 4.13 (dd, *J* = 15.0, *J* = 4.9, NCH₂, 1H), 4.56 (dd, *J* = 15.0, *J* = 6.8, NCH₂, 1H), 5.64 (ddd, *J* = 13.4, *J* = 10.7, *J* = 5.4, CHP, 1H), 11.07 (dd, *J* = 6.8, *J* = 4.9, NH, 1H); **RMN de ³¹P** (121.4 MHz, toluè–C₆D₆ 5:1) δ 37.7.

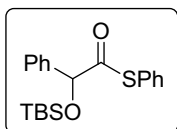
Part experimental

COMPOST 134: (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanotioat d'S-fenil*



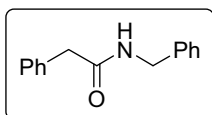
Oli incolor; R_f 0.49 (hexans-CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.45 (d, $J = 6.7$, 3H), 4.41 (q, $J = 6.7$, 1H), 7.41–7.43 (m, 5H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 203.7, 134.7, 129.0, 129.0, 128.2, 75.0, 25.7, 21.9, 18.1, -4.7, -5.1; $[\alpha]_D -46.5$ (c 1.00, CHCl₃).

COMPOST 135: (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-feniletanotioat d'S-fenil*



Sòlid blanc; **pf** 60–62 °C; R_f 0.56 (hexans-CH₂Cl₂, 50:50); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 5.27 (s, 1H), 7.29–7.39 (m, 8H), 7.50–7.53 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 201.3, 138.7, 134.6, 129.0, 128.9, 128.3, 128.3, 128.3, 126.3, 80.5, 25.7, 18.3, -4.8, -5.1; **IR** (ATR) 1697; $[\alpha]_D$ 0 (c 1.00, CHCl₃) el compost resultà ser òpticament inactiu.

COMPOST 136: *N*-benzil-2-feniletanamida



Sòlid blanc; **pf** 119–120 °C (119 °C)¹²⁵; R_f 0.45 (hexans-AcOEt, 80:20); **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 5.8$, 2H), 5.58 (br, 1H), 7.22–7.37 (m, 10H); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 137.4, 134.7, 129.3, 128.9, 128.5, 127.4, 127.3, 127.2, 43.7, 43.4.

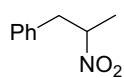
ACRÒNIMS I ABREVIATURES
(estàndards)

Ac	Acetil
Ala	Alanina
anh.	Anhidre
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i> (reflexió total atenuada)
AZT	Azidotimidina, 3'-azido-3'-desoxitimidina
Bn	Benzil (PhCH ₂)
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
Boc-ON	2-(<i>tert</i> -Butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetnitril
Bz	Benzoïl (PhCO)
cat.	Catalitzador
CCP	Cromatografia en capa prima
C-P	C-Fosfoni
DEAD	<i>Diethyl Azodicarboxylate</i> (azodicarboxilat d'etil)
DEPCI	<i>Direct Exposure Probe Chemical Ionization</i> (Ionització química d'exposició directa)
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina, etildiisopropilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida, <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfòxid, sulfòxid de dimetil
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfinil)ferrocè
equiv	Equivalent
ESI	<i>Electrospray Ionization</i> (Ionització per electrospai)
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> (Grup electrotraient)
Gly	Glicina
GP	Grup protector
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia de líquids d'alta eficàcia)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de masses d'alta resolució)
IR	Espectroscòpia d'infraroig
Leu	Leucina
<i>m</i>-CPBA	Àcid <i>m</i> -cloroperoxibenzoic
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> (efecte nuclear Overhauser)
N-P	<i>N</i> -Fosfoni
OTf	Triflat, trifluorometansulfonat
pf	Punt de fusió
Phe	Fenilalanina
PhthNK	Ftalimidat de potasi
PhthNSPh	<i>N</i> -(Feniltio)ftalimida
PhthNSePh	<i>N</i> -(Fenilseleno)ftalimida, <i>N</i> -(Fenilselenenil)ftalimida
PhthNS^tBu	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butiltio)ftalimida
ppm	Parts per milió

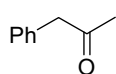
Acrònims i abreviatures

py	Piridina
PySeSePy	Diselenur de 2-piridil, diselenur de bis-2-piridil
4-PySS-4-Py	Diselenur de 4-piridil, diselenur de bis-4-piridil
PySSPy	Disulfur de 2-piridil, disulfur de bis-2-piridil
R_f	Factor de retenció
RMN	Ressonància magnètica nuclear
t. amb.	Temperatura ambient
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
TBSOTf	Triflat de <i>tert</i> -butildimetilsilil
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina- <i>N</i> -oxil
TfN₃	Triflil azida, azida de trifluorometansulfonil
THF	Tetrahidrofurà
TMEDA	Tetrametilendiamina, <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,2-etandiamina
t_R	Temps de retenció
TsOH	Àcid <i>p</i> -toluensulfònic
UV	Espectroscòpia d'ultraviolat
Val	Valina

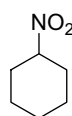
ÍNDICE DE COMPOSTOS



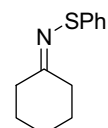
1



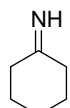
2



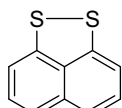
3



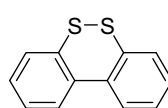
4



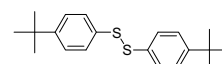
5



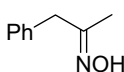
6



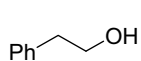
7



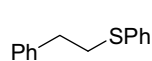
8



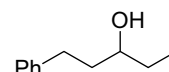
9



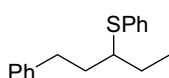
10



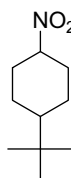
11



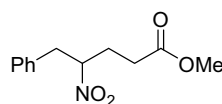
12



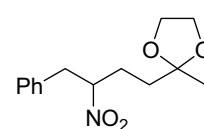
13



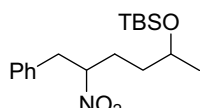
14



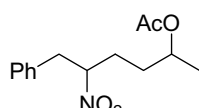
15



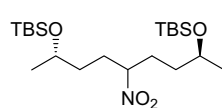
16



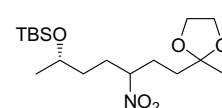
17



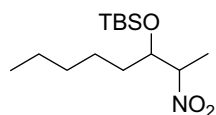
18



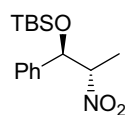
19



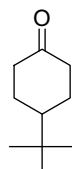
20



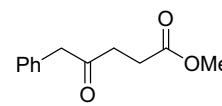
21



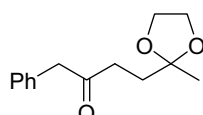
22



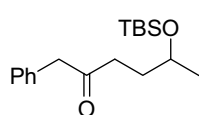
23



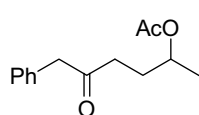
24



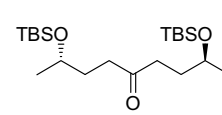
25



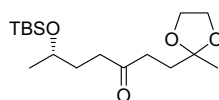
26



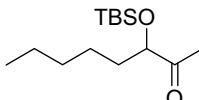
27



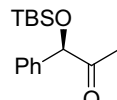
28



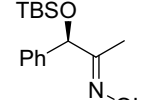
29



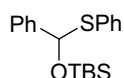
30



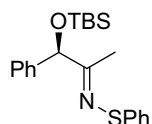
31



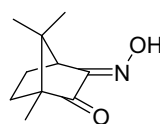
32



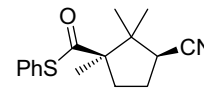
33



34

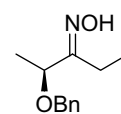
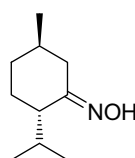
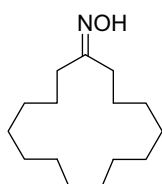
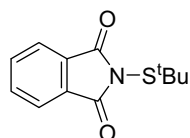
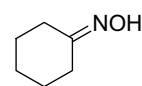
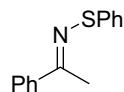
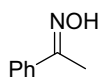
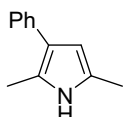
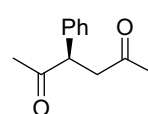
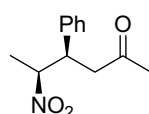
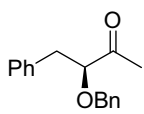
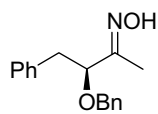


35



36

Índice de compuestos

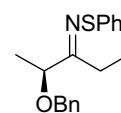
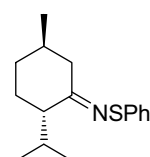
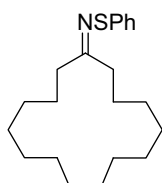
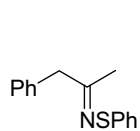


45

46

47

48

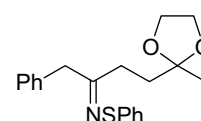
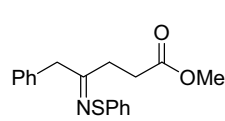
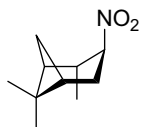
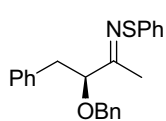


49

50

51

52

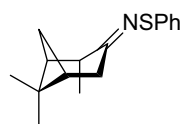
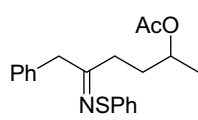
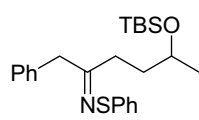


53

54

55

56

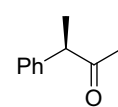
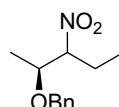
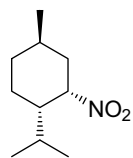
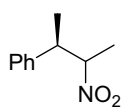


57

58

59

60

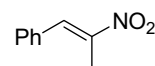
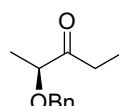
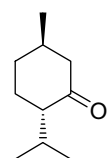
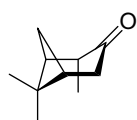


61

62

63

64

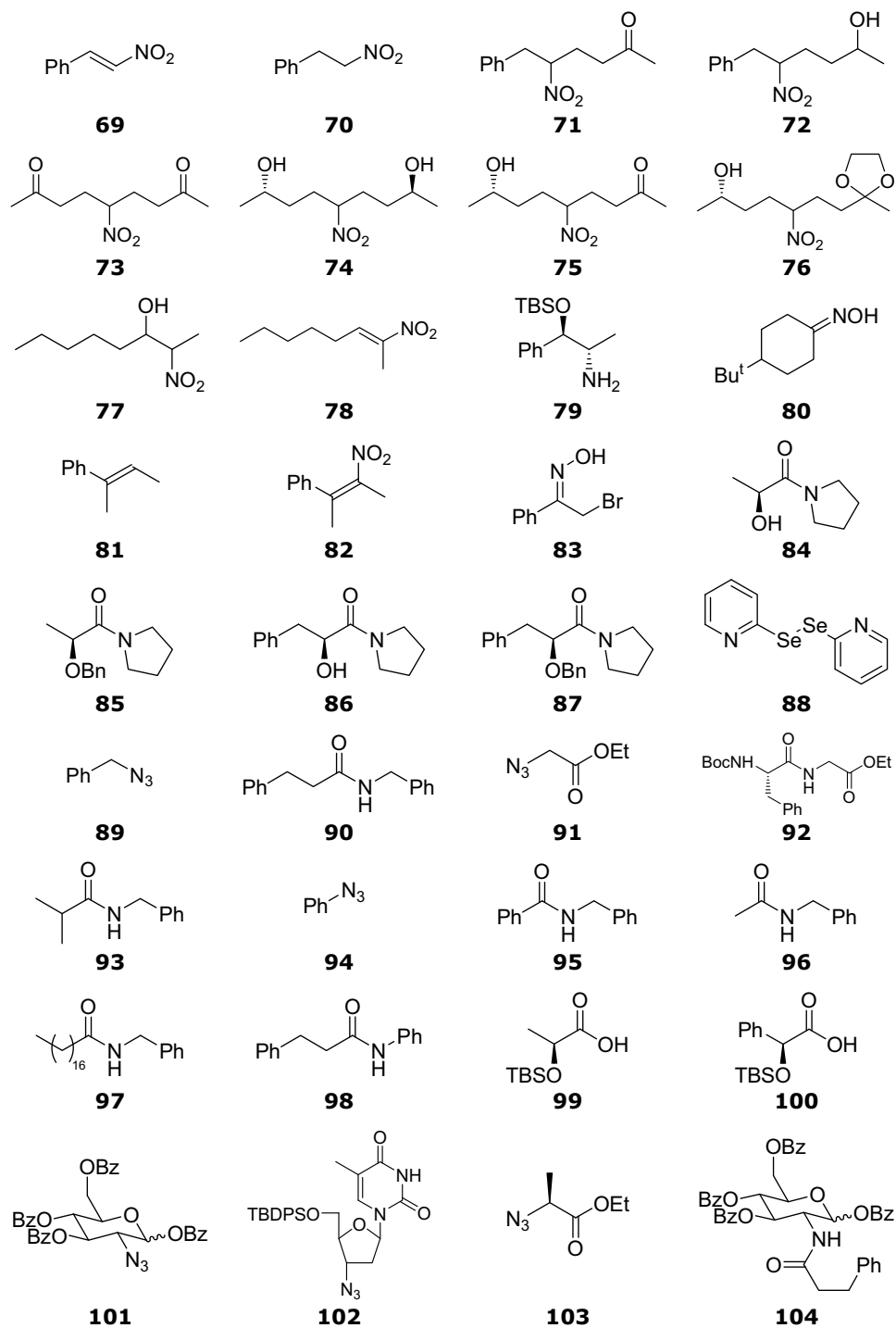


65

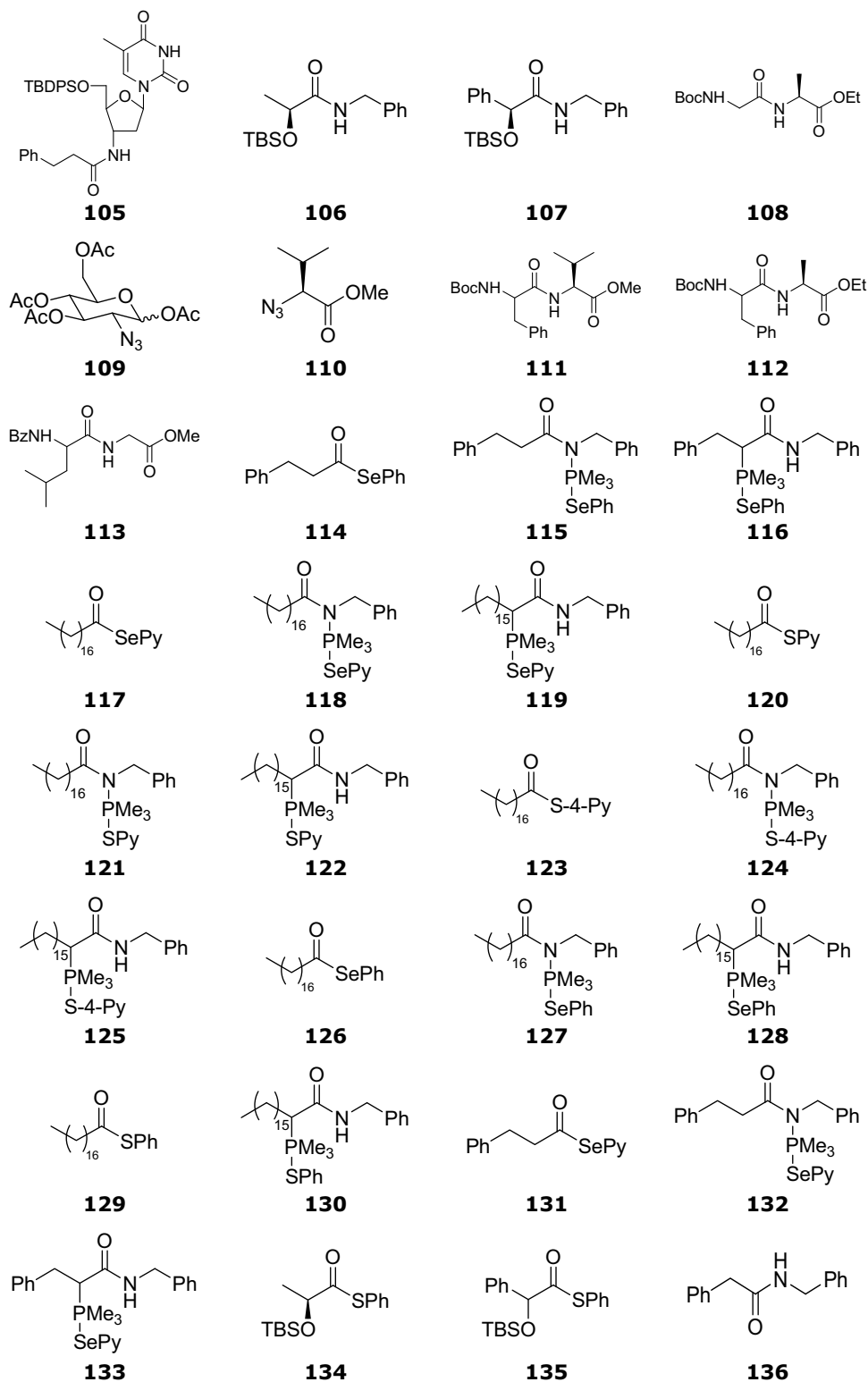
66

67

68



Índice de compostos



BIBLIOGRAFIA

- ¹ a) E. J. Corey, *Nobel Lectures, Chemistry, 1981-1990*, **1990**, 686; b) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455. c) E. J. Corey, X-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, New York: Wiley, **1995**, ISBN 0-471-11594-0.
- ² J. R. Lau, Hair care perming agents and processes, WO1997011672, **1997**.
- ³ a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953; b) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313 (actualment, aquest article té més de 1100 cites).
- ⁴ E. J. Rosenbaum, C. R. Sandberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1622.
- ⁵ M. L. Leutkens, A. P. Sattelberger, H. H. Murray, J. D. Basil, J. P. Jr. Fackler, Trimethylphosphine, en R. J. Angelici (ed), *Inorganic Syntheses*, New York: Wiley, **1990**, 28: 305-310, ISBN 0-471-52619-3.
- ⁶ O. Dmitrenko, C. Thorpe, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8298.
- ⁷ N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, New York: Wiley-VCH, **2001**, ISBN 0-471-31611-3.
- ⁸ a) M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587; b) F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7497. c) F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7499.
- ⁹ M. Martín, G. Martínez, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5559.
- ¹⁰ J. Esteban, A. M. Costa, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5563.
- ¹¹ a) J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 264; b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
- ¹² M. Konovalov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **2 1893**, *6*, 509.
- ¹³ a) E. A. Savilles-Stones, S. D. Lindell, *Synlett* **1991**, 591; b) P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, F. Epifano, O. Rosati, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3054; c) C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2587; d) M. D. Nikalje, I. Sayyed, G. K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 959; e) J. R. Hermanson, M. L. Gunther, J. L. Belletire, A. R. J. Pinhas, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1900; f) Y. Tokunaga, M. Ihara, K. J. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 207.
- ¹⁴ J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- ¹⁵ a) M. S. Bezbarua, G. Bez, N. C. Barua, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 325; b) A. K. Saikia, N. B. Barua, R. P. Sharma, A. C. Ghosh, *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 124; c) M. Bordoloi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 922.
- ¹⁶ R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5233.
- ¹⁷ A. Gissot, S. N'Gouela, C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8997.
- ¹⁸ I. Nakagawa, T. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *17*, 1409.

Bibliografia

- ¹⁹ a) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, E. S. Simon, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 2243; b) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3707.
- ²⁰ a) K. A. Lukin, B. A. Narayanan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 215; b) K. A. Lukin (Abbott Laboratories), WO02050093(A3), **2002**.
- ²¹ T. R. Hoye, B. M. Eklov, T. D. Ryba, M. Voloshin, L. J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, 6, 953.
- ²² a) R. A. McClelland, E. N. Seaman, J. M. Duff, R. E. Branston, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 121; b) V. D. Bussolo, M. Caselli, M. R. Romano, M. Pineschi, P. Crotti, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8702.
- ²³ En la següent referència va ser avaluada la pudor relativa de diferents tiols: (a) K. Nishide, S. Ohsugi, T. Miyamoto, K. Kumar, M. Node, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 189. En una escala de 5 punts en funció de la pudor, el tiofenol és valorat amb 5, mentre que el *p*-terc-butiltiofenol obté un 2.
- ²⁴ a) M. Kirihara, Y. Asai, S. Ogawa, T. Noguchi, A. Hatano, Y. Hirai, *Synthesis*, **2007**, 3286; b) S. Antoniow, D. Witt, *Synthesis* **2007**, 363; c) M. Szymelfejnik, S. Demkowicz, J. Rachon, D. Witt, *Synthesis* **2007**, 3528; d) R. Hunter, M. Caira, N. Stellenboom, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8268; e) A. Khazaei, M. A. Zolfigol, A. Rostami, *Synthesis* **2004**, 2959; f) M. Bao, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9655; g) R. Sanz, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. Arnáiz, *Synthesis* **2002**, 856.
- ²⁵ P. Carloni, E. Damiani, M. Iacussi, L. Greci, P. Stipa, D. Cauzi, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12445.
- ²⁶ J. M. Risley, R. L. Van Etten, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4609.
- ²⁷ T. Zincke, F. Farr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 391, 57.
- ²⁸ F. A. Davis, W. A. R. Slegeir, S. Evans, A. Schwartz, D. L. Goff, R. Palmer, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2809.
- ²⁹ C. Brown, B. T. Grayson, R. F. Hudson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 2, 427.
- ³⁰ J. Almong, D. H. R. Barton, P. D. Magnus, R. K. Norris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 853.
- ³¹ T. Marimoto, Y. Nezu, K. Achiwa, M. Sekiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1584.
- ³² a) N. Kito, A. Ohno, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3373; b) Y. Miura, T. Kunishi, M. Isogai, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1627.
- ³³ R. Reck, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1494.
- ³⁴ a) T. Kobayashi, K. Iino, T. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5505; b) M. Isola, E. Ciuffarin, L. Sagromora, C. Niccolai, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2727.
- ³⁵ S. Torii, H. Tanaka, S. Hamano, N. Tada, J. Nokami, M. Sasaoka, *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1823.
- ³⁶ a) D. J. R. Barton, P. D. Magnus, S. I. Pennanen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 1007; b) C. Brown, B. T. Grayson, R. F. Hudson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 1007; c) S. Pike, D. R. M. Walton, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4989.

- ³⁷ a) F. A. Davis, P. A. Mancinelli, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1797; b) F. A. Davis, P. A. Mancinelli, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2597.
- ³⁸ a) D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268; b) T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518; c) J. A. Pfefferkorn, C. Choi, tert-Butylsulfonamide, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2001**.
- ³⁹ a) F. A. Davis, E. B. Skibo, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 807; b) L. Craine, M. Raban, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 689.
- ⁴⁰ B. P. Branchaud, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3531.
- ⁴¹ J. Boivin, E. Fouquet, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757.
- ⁴² A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, S. C. Pakrashi, *Synthesis* **1985**, 886.
- ⁴³ C. J. Easton, L. Xia, M. J. Pitt, A. Ferrante, A. Poulos, D. A. Rathjen, *Synthesis* **2001**, 451.
- ⁴⁴ J. E. McMurry, J. Melton, *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 648.
- ⁴⁵ a) D. Scarpi, E. G. Occhiato, A. Guarna, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1479; b) E. G. Occhiato, A. Guarna, F. Sarlo, D. Scarpi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2971.
- ⁴⁶ R. Ballini, G. Bosica, M. Parrini, *Chem. Lett.* **1999**, *10*, 1105.
- ⁴⁷ S. Hanessian, M. Brassard, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7621.
- ⁴⁸ C. Isart, J. Burés, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414.
- ⁴⁹ C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, J. Garcia-Fortanet, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039.
- ⁵⁰ P. Brough, J. Pecaut, A. Rassat, P. Rey, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5134.
- ⁵¹ D. C. Iffland, G. X. Criner, M. Koral, F. J. Lotspeich, Z. B. Papanastassiou, S. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4044.
- ⁵² P. Fristrup, D. Tanner, P-O. Norrby, *Chirality* **2003**, *15*, 360.
- ⁵³ Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 309.
- ⁵⁴ J. H. Smith, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 728.
- ⁵⁵ R. Martín, O. Pascual, P. Romea, R. Rovira, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1633.
- ⁵⁶ R. S. Grainger, A. Procopio, J. W. Steed, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3565.
- ⁵⁷ S. Cossu, G. Delogu, O. De Lucchi, D. Fabbri, M. P. Fois, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3431.
- ⁵⁸ A. V. Joshi, S. Bhusare, M. Baidossi, N. Qafisheha, Y. Sassona, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3583.
- ⁵⁹ S. R. Woulfe, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3133.
- ⁶⁰ A. Toshimitsu, H. Owada, K. Terao, S. Uemura, M. Okano, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.

Bibliografía

- ⁶¹ a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635; b) H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 861.
- ⁶² a) C. Widauer, H. Grutzmacher, I. Shevchenko, V. Gramlich, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1659; b) M. Alajarín, C. Conesa, H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1811; c) W. Q. Tian, Y. A. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299.
- ⁶³ M. Masriera, *An. Soc. Esp. Fís. Quím.* **1923**, *21*, 418.
- ⁶⁴ L. Horner, A. Gross, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *591*, 117.
- ⁶⁵ M. D. Bachi, J. Vaya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4393.
- ⁶⁶ D. M. B. Hickey, A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Chem. Commun.* **1984**, 776.
- ⁶⁷ J. Garcia, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4841.
- ⁶⁸ J. Zaloom, M. Calandra, D. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2601.
- ⁶⁹ F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4623.
- ⁷⁰ J. Garcia, J. Vilarrasa, X. Bordas, A. Banaszek, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 639.
- ⁷¹ J. Barluenga, M. Ferrero, F. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2193.
- ⁷² a) P. Molina, M. Alajarín, C. López-Leonardo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4041; b) P. Molina, M. Alajarín, C. López-Leonardo, J. Alcántara, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5153;
- ⁷³ I. Bosch, A. González, F. Urpí, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5638.
- ⁷⁴ S. K. Ghosh, U. Singh, V. R. Mamdapur, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 805.
- ⁷⁵ I. Bosch, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4671.
- ⁷⁶ I. Bosch, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Chem. Commun.* **1995**, 91.
- ⁷⁷ a) C. Afonso, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8857; b) X. Ariza, F. Urpí, C. Viladomat, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9101.
- ⁷⁸ X. Ariza, O. Pineda, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4995.
- ⁷⁹ a) E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007; b) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939; c) M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4993; d) O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4373; e) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106; f) F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686; g) M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8820; h) J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211; i) F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523; j) R. Kleineweischede, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5984.

- ⁸⁰ a) A. Charafeddine, H. Chapuis, P. Strazewski, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5566; b) A. Charafeddine, H. Chapuis, P. Strazewski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2787; c) H. Chapuis, L. Bui, I. Bestel, P. Barthélémy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6838; d) H. Saneyoshi, B. Y. Michel, Y. Choi, P. Strazewski, V. E. Marquez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9435.
- ⁸¹ a) S. Eguchi, *Arkivoc* **2005**, 98; b) P. M. Fresneda, P. Molina, P. *Synlett* **2004**, 1.
- ⁸² a) M. W. Williams, G. T. Young, *J. Chem. Soc.* **1963**, 881; b) B. Belleau, G. Malek *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1651; c) U. Schmidt, H. Griesser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1461; d) J. Savrda, L. Chertanova, M. Wakselman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5309.
- ⁸³ C. J. Caveander, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567.
- ⁸⁴ R.-B. Yan, F. Yang, Y. Wu, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993.
- ⁸⁵ S. G. Alvarez, M. T. Alvarez, *Synthesis* **1997**, 413.
- ⁸⁶ R. O. Lindsay, C. F. H. Allen, *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol. 3*, 710.
- ⁸⁷ J. B. Bremner, D. F. Perkins, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659.
- ⁸⁸ D. Batty, D. Crich, *Synthesis* **1990**, 273.
- ⁸⁹ a) M. Bartra, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *56*, 5132; b) D. Ravi; H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6089.
- ⁹⁰ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1986**, ISBN 0-08-022961-1.
- ⁹¹ W. Zhang, M. Shi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8715.
- ⁹² A. Lubineau, J. Auge, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8073.
- ⁹³ J. Nakayama, T. Fukushima, E. Seki, M. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7684.
- ⁹⁴ H. Bühl, B. Seitz, H. Meier, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 449.
- ⁹⁵ R. S. Sengar, V. N. Nemykin, P. Basu, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1115.
- ⁹⁶ J. Brussee, R. A. T. M. van Benthem, C.G. Kruse, A. van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 163.
- ⁹⁷ E. F. J. de Vries, P. Steenwinkel, J. Brussee, C. G. Kruse, A. van der Gen, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4315.
- ⁹⁸ M. Pellicena, *Reaccions aldòliques estereoselectives d'enolats de titani d' α -benziloxi metil cetones*, Màster en Química Experimental de la Universitat de Barcelona, **2008**.
- ⁹⁹ Eli Lilly and company, Nouveaux dérivées du pyrrole et procédés pour les préparer, FR1549829, **1968**.
- ¹⁰⁰ G. Guillot-Edelheit, M. Laloi-Diard, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 523.
- ¹⁰¹ A. Mackor, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3241.

Bibliografia

- ¹⁰² M. Behforouz, J. E. Kerwood, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 51.
- ¹⁰³ L. Ruzicka, Margrit Kobelt, O. Häfliger, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 544.
- ¹⁰⁴ R. W. Murray, M. Singh, N. Rath, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1611.
- ¹⁰⁵ K. Yasushi, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 309.
- ¹⁰⁶ M. Carmeli, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4585.
- ¹⁰⁷ T. Sakai, S. Matsumoto, S. Hidaka, N. Imajo, S. Tsuboi, M. Utaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3473.
- ¹⁰⁸ M. Ferrero, M. Galobardes, R. Martín, T. Montes, P. Romea, R. Rovira, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Synthesis* **2000**, 608.
- ¹⁰⁹ A. Fryszkowska, K. Fisher, J. M. Gardiner, G. M. Stephens, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4295.
- ¹¹⁰ O. Tsuge, S. Kanemasa, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3320.
- ¹¹¹ E. G. Occhiato, A. Guarna, F. De Sarlo, D. Scarpi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2971.
- ¹¹² H. Maskill, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1462.
- ¹¹³ Y. Saito, H. Ouchi, H. Takahata, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11129.
- ¹¹⁴ Y. Kita, S. Akai, M. Yamamoto, M. Taniguchi, Y. Tamura, *Synthesis* **1989**, *4*, 334.
- ¹¹⁵ E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355.
- ¹¹⁶ T. Yokomatsu, A. Arakawa, S. Shibuya, Shiroshi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3506.
- ¹¹⁷ A. A. Pavia, S. N. Ung-Chhun, J-L. Durand, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3158.
- ¹¹⁸ S. D. Lee, M. A. Brook, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1569.
- ¹¹⁹ M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085.
- ¹²⁰ O. Kuisle, E. Quinoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8063.
- ¹²¹ P. Kumar, K. Ohkura, J. Balzarini, E. De Clercq, K-I. Seki, L. I. Wiebe, *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2004**, *23*, 7.
- ¹²² J. Zaloom, D. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5173.
- ¹²³ J. Gosselck, H. Barth, L. Béaress, *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *671*, 1.
- ¹²⁴ E. S. Rothman, G. G. Moore, S. Serota, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2486.
- ¹²⁵ C. Sabot, K. A. Kumar, S. Meunier, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3863.