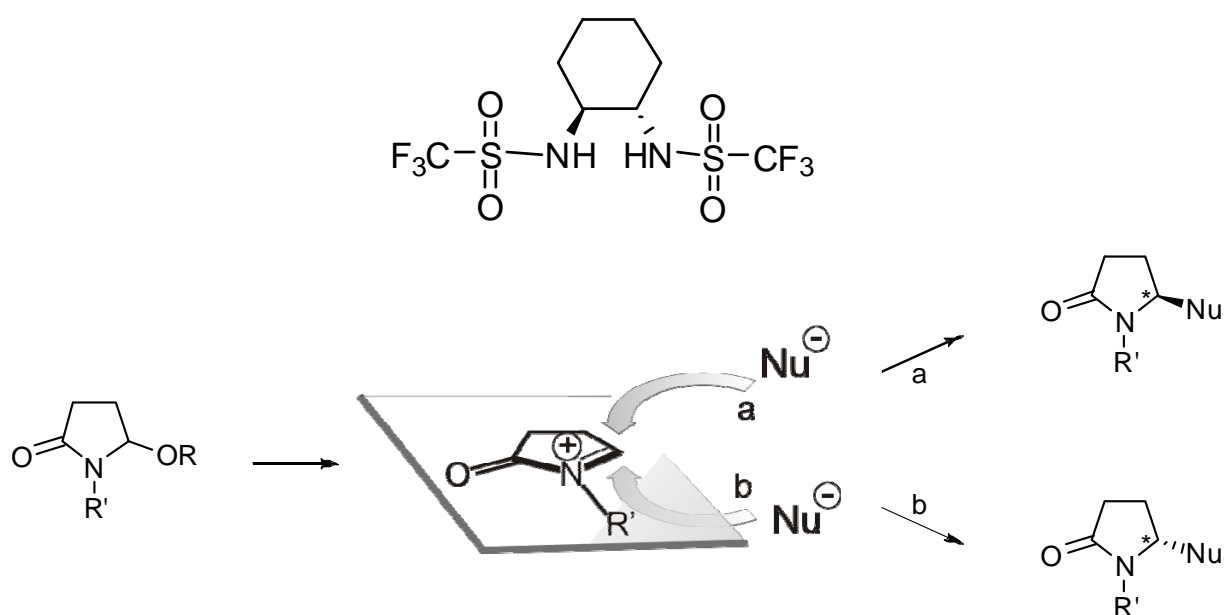


Bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2 com a possibles organocatalitzadors per a l'addició estereoselectiva de nucleòfils a cations *N*-acilimini



Alfonso Sánchez Moreno

Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques

Laboratori d'iniciació a la recerca

Directors: Dra. Marta Figueredo Galimany i Dr. Joan Pau Bayón Rueda

Bellaterra, setembre 2010

Memòria presentada per superar el mòdul Laboratori d'Iniciació a la
Recerca corresponent al Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques.

Alfonso Sánchez Moreno

Vist i plau,

Dra. Marta Figueredo Galimany

Dr. Joan Pau Bayón Rueda

Bellaterra, 1 de Setembre de 2010

AGRAÏMENTS

En primer lloc, voldria agrair al Dr. Pau Bayón Rueda per la seva dedicació i la seva ajuda, que m'han servit tan per realitzar aquest treball com per aprendre i endinsar-me en el món de la investigació, graciés també pel seu optimisme i simpatia.

A la Dra. Marta Figueredo per la seva disponibilitat i ajuda tan en termes purament acadèmics com burocràtics, i per haver-me donat l'oportunitat de dur a terme aquest treball en el grup d'investigació iniciat temps ençà pel Dr. Josep Font, a qui faig extensiu l'agraïment.

Gràcies també al Dr. Félix Busqué, i al Dr. Ramón Alibés, pel seu humor, i pels consells proporcionats.

Voldria agrair, sobretot, a tots els companys de laboratori, per les estones compartides, rialles i les converses. Per vitrines, al *Jefazo* i a la Laura, que són un festival continu, a la Núria que és un petit amor i a l'Arnau que és un personatge, a la Marta, patidora de mena però un gran tros de pa, i a la Gladis i el seu somriure sincer i alegria. Gràcies als companys del davant, del *zulo* i de la torre vella, pels bons moments durant el cafè, el berenar i diversos.

A la gent de Prats i als amics de la uni i extensions, per les ganes de riure, de festa, de sortir, per les sessions *Lost*, i en definitiva per amenitzar-me l'any.

El més sincer agraiement a la meva família, molt especialment als meus pares, que tot i no entendre el treball se'n senten orgullosos.

Per últim a tu Marc, per haver viscut aquest any amb mi, convivint, treballant, aprenent, jugant, compartint, parlant i rient, moltes gràcies.

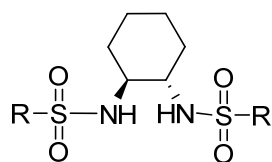
Índex

Resum	III
Abreviatures	IV
I. Introducció	1
1.1. Organocatàlisi.....	1
1.2. Àcids de Brønsted en organocatàlisi	2
1.3. Reaccions amb cations <i>N</i> -acilimini com a electròfil.....	3
1.4. Reaccions d'al·lilació de cations <i>N</i> -acilimini	4
1.5. Reaccions tipus Friedel-Crafts de cations <i>N</i> -acilimini amb indole	5
1.6. Objectius.....	6
II. Resultats i discussió	7
2.1. Síntesi del precursor del catió <i>N</i> -acilimini.....	7
2.1.1. Al·lilació racèmica i resolució dels enantiòmers per HPLC	8
2.2. Síntesi de les bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2	9
2.2. Referències d'addició organocatalitzada de nucleòfils a cations <i>N</i> -acilimini .	11
2.4. Proves d'al·lilació catalítica sobre cations <i>N</i> -acilimini.....	12
2.5. Proves d'addició catalítica d'indole, 6 , sobre cations <i>N</i> -acilimini.....	15
III. Resum i conclusions	18
IV. Part experimental	19
4.1. Observacions generals	19
4.1.1. Espectroscòpia.....	19
4.1.2. Cromatografia	19
4.1.3. Dissolvents anhidres	19
4.1.4. Nomenclatura.....	20
4.2. Síntesi de les bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2	22
4.2.2. (<i>S,S</i>)- <i>N,N</i> -(ciclohexà-1,2-diil)bismetansulfonamida, 10 , (<i>S,S</i>)- <i>N,N</i> - (ciclohexà-1,2-diil)bis- <i>n</i> -butilsulfonamidabis- <i>n</i> -butilsulfonamida, 18 , (<i>S,S</i>)- <i>N,N</i> -(ciclohexà-1,2-diil) bis-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, 19	21

4.2.2. (R,R)-N,N-(ciclohexà-1,2-diil)bis-trifluorometilsulfonamida, 21 , i (S,S)-N-(1,2-difenil-2-trifluorometilsulfonilaminoetil)-trifluorometilsulfonamida, 23	21
4.2.3. (R)-(+)- 1,1'-binaftil-2,2'-bistrifluorosulfonamida, 25	22
4.3. Síntesi dels substrats precursors d'acilimini	23
4.3.1. N-Metilsuccinimida, 12	23
4.3.2. 5-Hidroxi-1-metil-2-pirrolidinona, 1	23
4.3.3. N-Benzilsuccinimida, 13	24
4.3.4. 5-Hidroxi-1-benzil-2-pirrolidinona, 2	25
4.3.5. 5-Acetoxi-1-benzil-2-pirrolidinona, 3	25
4.4. Proves d'al·lilació catalítica sobre cations N-acilimini.....	26
4.4.1. Al·lilació racèmica catalitzada per BF ₃ ·Et ₂ O.....	26
4.4.2. Prova d'al·lilació catalitzada amb BF ₃ ·Et ₂ O en presència de la bis-sulfonamida 10	27
4.4.3. Prova d'al·lilació catalitzada amb ClSiMe ₃ en presència de la bis-sulfonamida quiral 10 , i blanc	27
4.4.4. Prova d'al·lilació sobre derivat acetoxilat en presència de la bis-sulfonamida 10	28
4.4.5. Prova d'al·lilació amb estannat sobre derivat acetoxilat, catalitzada per ClSiMe ₃ en presència de la sulfonamida quiral 25	28
4.5. Proves d'addició d'indole catalítica sobre cations N-acilimini.....	29
4.5.1. 1-benzil-5-(1H-3-indolil)-2-pirrolidinona, 9 . Prova d'addició d'indole sobre derivat acetoxilat catalitzada per ClSiMe ₃ en presència de la bis-sulfonamida 25	29
4.5.2. Prova d'addició d'indole sobre derivat hidroxilat catalitzada per ClSiMe ₃ en presència de la bis-sulfonamida 25	30
4.5.3. Prova d'addició d'indole sobre derivat hidroxilat catalitzada per Me ₃ SiCl en presència de diferents sulfonamides	30
Annex	1
Índex de notes	1
Apèndix d'espectres	3

RESUM

En aquest treball s'ha plantejat estudiar la capacitat de diferents bis-sulfonamides per promoure, actuant com a àcids Brønsted, l'addició estereoselectiva d'un grup al·lil o un indole a un catió acilimini. Per això, s'han sintetitzat diversos tipus de bis-sulfonamides amb simetria C_2 , en forma enantiopura, **10**, **18**, **19**, **21**, **23** i **25**, i preparat precursors genèrics de cations *N*-acilimini, **1**, **2** i **3**. S'han dut a terme reaccions d'al·lilació i d'addició d'indole en diferents condicions i amb les diferents sulfonamides. Es va estudiar la possible estereoselectivitat dels productes d'addició, **7**, **8** i **9**, però en cap cas la presència de les bis-sulfonamides sintetitzades en la reacció ha afectat a l'estereoselectivitat de les addicions.

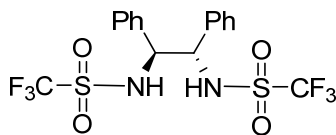


10: R= CH₃

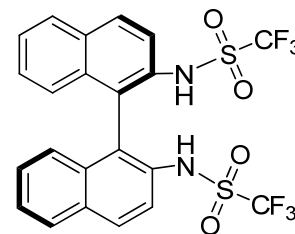
18: R= ^tBu

19: R= 2,4,6-triisopropilfenil

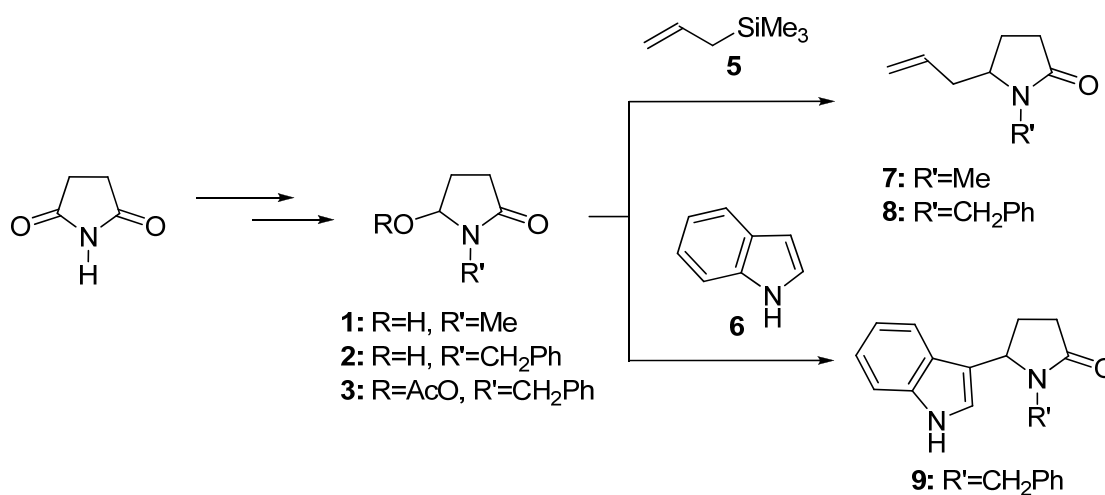
21: R= CF₃



23



25



Abreviatures

¹ H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
AL	Àcid de Lewis
TMSCI	Clorur de trimetilsilà
TIPSOTf	Triflat de triisopropilsilà
CHPLC	Cromatografia líquida d'alta resolució quiral
TBME	Tertbutil metil èter
DIPEA	Diisopropil etil amina
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina

I. INTRODUCCIÓ

1.1. Organocatàlisi

La primera síntesi orgànica asimètrica emprant molècules orgàniques com a catalitzador va ser descrita per primer cop el 1971 per dos grups de recerca industrial. En concret el procés es tractava d'una reacció aldòlica catalitzada per prolina.¹ No obstant, no va ser fins l'any 2000 que es va començar a emprar el terme organocatàlisi per definir l'ús de molècules orgàniques sense un àtom metàl·lic en el seu centre actiu per accelerar reaccions químiques.² Aquest nou tipus de catàlisi va despertar l'interès dels químics arreu del món. Avui en dia, un gran nombre de reaccions clau de formació d'enllaços carboni-carboni o carboni-heteroàtom (tals com Diels-Alder, cicloaddicions 1,3-dipolar, condensacions aldòliques, epoxidacions, transferències d'hidrogen, addicions de nitroalcans a enones, α -halogenacions, i aminacions d'aldehids) poden portar-se a terme en presència d'organocatalitzadors.³

Fins fa uns quants anys, el concepte de catàlisi asimètrica estava plantejat bàsicament en dos sentits, mitjançant complexos preparats amb metalls de transició i lligands òpticament actius o mitjançant processos de tipus enzimàtic. No obstant, l'organocatàlisi enantioselectiva ha emergit com una potent eina sintètica complementària a les transformacions catalitzades per metalls i ha accelerat el disseny de nous mètodes per a la síntesi de diverses molècules quirals. Sota condicions específiques aquestes reaccions, amb catalitzadors d'origen natural o especialment dissenyats i sintetitzats, poden donar lloc a rendiments i excessos enantiomèrics molt elevats. La simplicitat, disponibilitat i baixa toxicitat associada als organocatalitzadors els converteix en una eina molt atractiva per a la síntesi d'estructures orgàniques complexes.⁴ En contrast amb els catalitzadors basats en metalls de transició, la majoria d'organocatalitzadors són estables a l'aire i a l'aigua, fàcilment manipulables i presenten una major simplicitat a l'hora d'extreure'ls del cru de reacció per a una posterior reutilització. Molts d'ells provenen directament de la natura o són fàcilment accessibles en pocs passos sintètics.⁵

Hi ha essencialment dos tipus d'organocatalitzadors, bases de Brønsted i àcids de Brønsted. Des de els seus inicis, l'organocatàlisi ha estat essencialment dirigida a

¹ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496 – 497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615 – 1621.

² Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243 – 4244.

³ Alessandro, D.; Alessandro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638 – 4660.

⁴ (a) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; deMichael, C.; Wiener, Kim, S.; MacMillan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568 – 3572. (b) Kim, S.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2437 – 2439.

⁵ Chandrasekhar, S.; Johny, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1742 – 1745.

l'ús de catalitzadors tipus base de Brønsted, com amines,⁶ mentre que els àcids de Brønsted han estat menys emprats.⁷

1.2. Àcids de Brønsted en organocatàlisi

La interacció per enllaços d'hidrogen es responsable de moltes de les estructures del món que ens rodeja, l'estructura terciària de les proteïnes i la complementarietat de les bases nitrogenades de l'ADN, per exemple. A més les interaccions per enllaços d'hidrogen juguen un paper crucial en el reconeixement i activació de diversos processos biològics mediat per enzims i anticossos en els organismes vius.⁸ Recentment, els químics orgànics han començat a apreciar el potencial que ofereix l'enllaç d'hidrogen aplicat a l'activació d'un electròfil en un sistema catalític. L'interès s'ha centrat sobre tot en la cerca de noves molècules orgàniques, amb hidrògens àcids, capaces de catalitzar diverses reaccions orgàniques enantioselectivament.⁸

Els darrers anys, s'han descrit diferents exemples d'àcids de Brønsted usats en organocatàlisi enantioselectiva com ara derivats d'àcids fosfòrics, sulfònics, carboxílics, urees i tiourees.

El protó àcid de l'organocatalitzador forma un enllaç d'hidrogen amb el parell d'electrons lliures de grups com imina o carbonil augmentant el caràcter electrofílic d'aquests degut a una disminució de l'energia associada a l'orbital molecular LUMO. Aquest fet produeix en definitiva una disminució de la diferència energètica dels orbitals moleculars implicats en la formació dels nous enllaços, l'HOMO del nucleòfil i el LUMO de l'electròfil (Figura 1).⁹

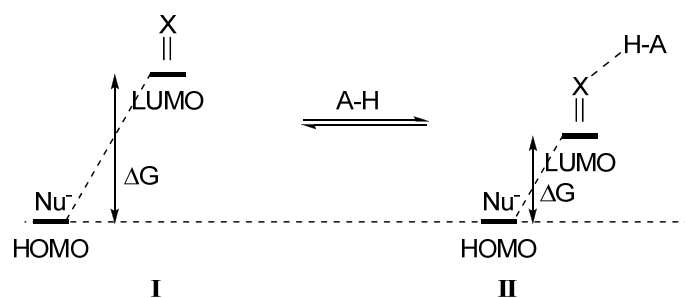


Figura 1: Representacions dels orbitals HOMO-LUMO en un atac (I) en absència i (II) en presència de l'àcid de Brønsted.

⁶(a) Xu, Li. W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053. (b) Cobb, A. J.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84–96.

⁷ Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.

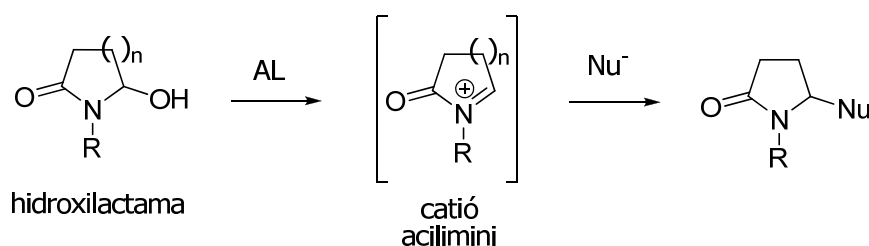
⁸ Taylor, M. S.; Jacobsen E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.

⁹ Stephen, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909–3912.

D'altra banda si l'àcid de Brønsted és òpticament actiu, aquesta interacció pot afavorir l'atac per una de les cares de l'electròfil predominant d'aquesta manera la generació d'un dels productes estereoisomèrics.

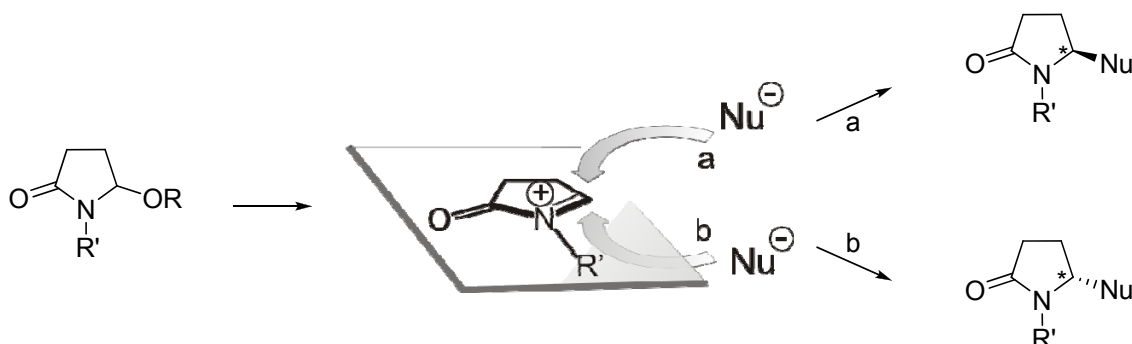
1.3. Reaccions amb catió *N*-acilimini com a electròfil

Un tipus de reaccions d'especial interès en el nostre grup, i relativament poc estudiada en organocatàlisi, és l'addició de nucleòfils a cations *N*-acilimini (Esquema 1). S'anomena *N*-acilimini al catió imini que té un grup carbonil en posició α del nitrogen fet que els fa més bons electròfils que les imines anàlogues. En concret, els cations *N*-acilimini cíclics han estat dels més estudiats donades les possibilitats com a intermedis en la síntesi de productes naturals. Aquests electròfils habitualment es formen a partir de la hidroxilactama corresponent amb catàlisi àcida, generalment descrita emprant àcids de Lewis (AL) i en condicions més suaus que pel catió imini anàleg.



Esquema 1: Formació de catió *N*-acilimini activada per àcid de Lewis i addició nucleofílica.

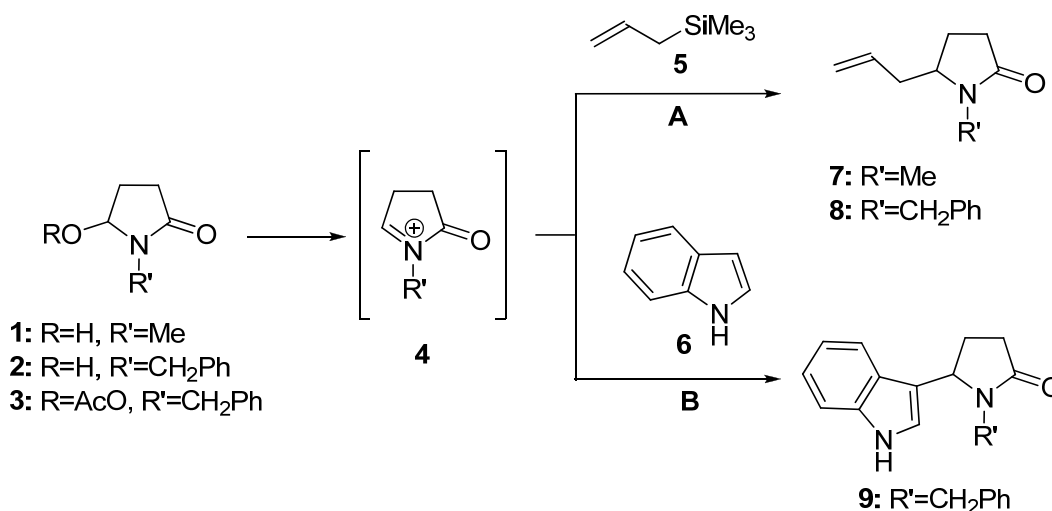
D'altra banda, la possibilitat de generar nous centres estereogènics com a producte de la formació d'un nou enllaç C-C fa que l'estudi de l'estereocontrol d'aquests processos sigui especialment atractiu en química sintètica. La geometria plana associada a l'intermedi catiònic *N*-acilimini fa que aquest pugui ser atacat per dues cares i en funció d'això obtenir-se configuracions oposades als productes (atacs **a** i **b**, Esquema 2).



Esquema 2: Intermedi catiònic pla *N*-acilimini i productes en funció de per quina cara es produeix l'atac del nucleòfil.

Els cations *N*-acilimini han estat descrits com a intermedis en molts processos coneguts com per exemple reaccions d'al·lilació, de Friedel-Crafts, de Mannich o Mannich viníloga, Morita-Bailys-Hillman, Pictet-Splenger, etc.

El present treball ha estat dirigit a les següents reaccions d'addició nucleofílica sobre cations *N*-acilimini: **A)** Obtenció de 5-al·lil-pirrolidinones, **7** i **8**, mitjançant la reacció entre els cations *N*-acilimini **4** generats a partir d'**1**, **2** i **3** i al·liltrimetilsililà, **5**. **B)** Obtenció de 5-indolil-pirrolidinona, **9**, a partir de la reacció entre els cations *N*-acilimini generats a partir de **2** i **3** amb indole, **6** (Esquema 3).



Esquema 3: Reaccions d'addició a cations *N*-acilimini estudiades en el treball.

1.4. Reaccions d'al·lilació de cations *N*-acilimini

Existeixen un cert nombre d'exemples a la bibliografia on es descriu l'ús d'àcids de Lewis com a espècies amb capacitat per accelerar tant la formació del catió acilimini a partir de 5-hidroxilactames o anàlegs, com per activar els procés d'atac nucleofílic.¹⁰ En general per aquest tipus de reaccions, la utilització de l'àcid de Lewis com BF₃·Et₂O,¹¹ TiCl₄,¹² TIPSOTf,¹³ NbCl₅,¹⁴ AlCl₃,¹⁵ MgBr₂,¹⁶ es descriu en quantitat estequiomètrica, només existeixen uns pocs exemples de la utilització de l'àcid de

¹⁰ Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817 – 3856.

¹¹ Sengoku, T.; Suzuki, T.; Kakimoto, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2415 – 2423.

¹² Kim, G.; Lee, E. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 2073 – 2076.

¹³ Bennett, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491 – 4511.

¹⁴ Kleber, C.; Andrade, Z.; Matos, R. A. *Synlett*. **2003**, *8*, 1189 – 1191.

¹⁵ Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3627 – 3630.

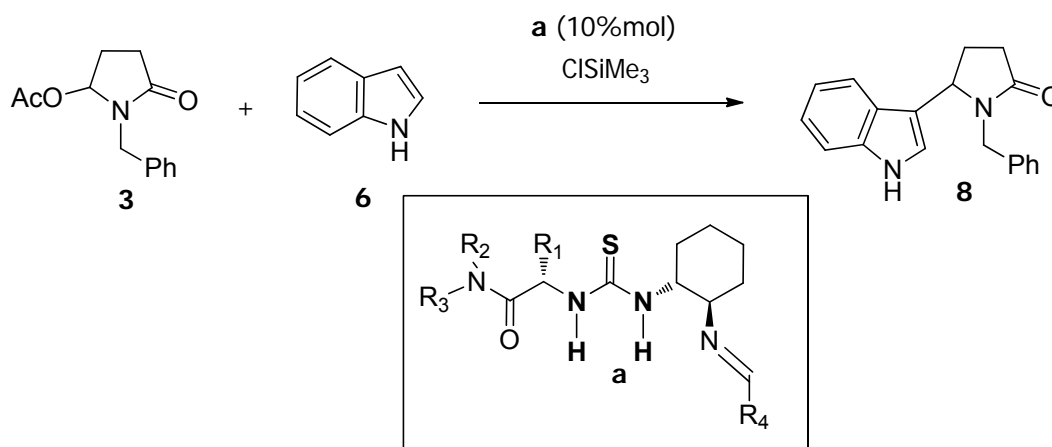
¹⁶ Youngha, R.; Guncheol K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103 – 108.

Lewis en quantitats catalítiques.¹⁷ Pel que fa al control estereoquímic de la reacció, en la majoria dels casos descrits es parteix de cations *N*-acilimini funcionalitzats amb auxiliars quirals^{11,12,15,16,18} però, avui en dia, l'ús de catalitzadors enantiopurs com a inductors d'assimetria roman encara com un camp del tot obert.

D'altra banda, la utilització d'àcids de Brønsted en la reacció d'al·lilació de cations acilimini ha estat descrita en escasses ocasions.¹⁹

1.5. Reaccions tipus Friedel-Crafts de cations *N*-acilimini amb indole

En el cas de la reacció amb cations acilimini on el nucleòfil és **6**, s'han descrit alguns exemples emprant quantitats estequiomètriques d'un àcid de Lewis com el NbCl₅.²⁰ Recentment, i concretament per a aquesta reacció, el grup de Jacobsen ha descrit un protocol basat en la utilització de catalitzadors àcids de Brønsted de tipus tiourea (**a**) aconseguint rendiments de fins al 90% i excessos enantiomèrics del 90% (Esquema 4).²¹



Esquema 4: Exemple d'addició enantioselectiva de tipus Friedel-Crafts a un catió *N*-acilimini cíclic emprant una tiourea enantiopura com a catalitzador.

Les tiourees, així com les urees, han estat estudiades per la seva capacitat de formació de enllaços d'hidrogen i han estat emprades amb èxit com a catalitzadors

¹⁷ (a) Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825 – 2828. (b) Tranchant, M.J.; Moine, C.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, Mo.; Dalla, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477 – 4480.

¹⁸ (a) Butters, M.; Davies, C. D.; Elliott, M. C.; Hill-Cousins, J.; Kariuki, B. M.; Ooi, L.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5001 – 5009. (b) Vieira, A. S.; Ferreira, F. P.; Guarezemini, A. S.; Stefani, H. A. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 909 – 916.

¹⁹ (a) Remuson, R.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 32 – 39. (b) Ben Othman, R.; Affani, R.; Tranchant, M.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E. *Angw. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776 – 780.

²⁰ Andrade, C. K.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 535 – 539.

²¹ Jacobsen, E. N.; Parvinder, S. T.; Raheem, I. T.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577 – 1780.

enantioselectius en diferents reaccions orgàniques.²² Malgrat l'efectivitat descrita per aquest àcids de Brønsted, en general, es tracta d'urees o tiourees força complexes estructuralment.

A la vista dels precedents descrits, en principi, diversos àcids de Brønsted poden ser candidats a actuar com a organocatalitzadors en aquest tipus de reacció. En el present treball, es va proposar estudiar altres àcids sintèticament més assequibles amb la capacitat d'estabilitzar complexos amb el catió *N*-acilimini a través de dos enllaços d'hidrogen simultàniament. Les bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2 com per exemple **10** (Figura 2), i anàlogues, semblaven bons candidats. De fet, existeixen alguns estudis previs d'organocatàlisi en presència d'aquesta mena de compostos tot i que en cap cas han estat emprats en l'estabilització d'intermedis de tipus acilimini.²³

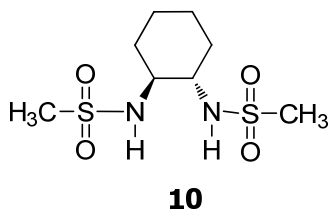


Figura 2: Exemple de bis-sulfonamida quiral proposada com a organocatalitzador.

1.6. Objectius

La intenció d'aquest treball ha estat d'estudiar la capacitat d'aquestes bis-sulfonamides per promoure l'addició estereoselectiva d'un grup al·lil o un indole a un catió acilimini. Per això s'han proposat els objectius següents:

1. Síntesi de precursors genèrics de cations *N*-acilimini.
2. Obtenció dels productes d'al·lilació i addició d'indole racèmics i resolució dels enantiòmers.
3. Preparació d'una sèrie d'àcids de Brønsted del tipus bis-sulfonamida amb simetria C_2 , en forma enantiopura.
4. Estudi de la reactivitat dels cations *N*-acilimini en les reaccions amb l'al·liltrimetilsilà, **4**, i l'indole, **5**, en presència del àcids de Brønsted tipus bis-sulfonamida, en diferents condicions i prestant especial atenció a l'estereoquímica dels productes d'addició.

²² (a) Linton, B. R.; Goodman, M. S.; Hamilton, A. D.; *Chem. Eur.* **2000**, *6*, 2449 – 2455. (b) Jacobsen, E. N.; Peterson, E. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328 – 6331.

²³ (a) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566-2571. (b) Zhuang, W.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284-3289.

II. RESULTATS I DISCUSSIÓ

2.1. Síntesi del precursor del catió *N*-Acilimini

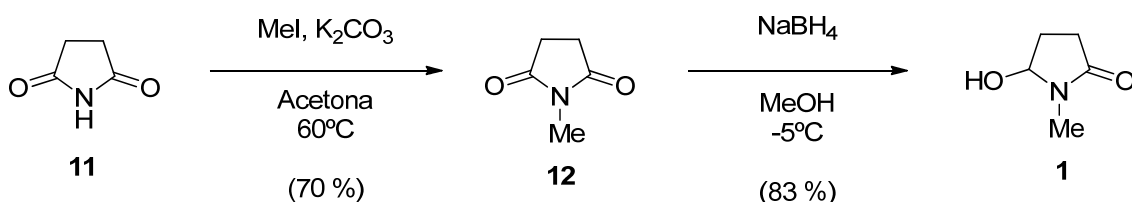
Com ja s'ha mencionat a la introducció, el primer dels objectius d'aquest treball de màster era posar a punt la síntesi del precursor d'un catió *N*-acilimini. El compost ha de ser senzill de sintetitzar, estable i ha de generar un catió *N*-acilimini aquiral.

Existeixen diferents mètodes de formació de cations *N*-acilimini.²⁴ D'entre ells, l'heteròlisi àcida d'amides amb un grup sortint en el carboni α respecte al nitrogen es una estratègia molt comuna per formar ions *N*-acilimini (Esquema 5). Generalment, es formen els ions *N*-acilimini *in situ* a causa de la seva alta reactivitat.



Esquema 5: Heteròlisi àcida d'amides amb grup sortint en el carboni α de nitrogen.

Basant-nos llavors en un projecte anterior del nostre grup, es va decidir posar a punt un precursor per a l'ió *N*-acilimini, a partir de la succinimida, **11** (Esquema 6).²⁵ L'*N*-metilació es va portar a terme segons condicions descrites a la bibliografia.²⁶ Seguint una metodologia coneguda, es va intentar la reducció parcial de **12** amb Et₃BHLi. En aquest cas però, no es va identificar el producte **1** aïllant-se només una mescla complexa de productes. El mètode clàssic amb NaBH₄, en canvi, va donar bons resultats permetent aïllar la hidroxilactama **1** amb un 83% de rendiment des de la imida **12**.²⁷



Esquema 6: Síntesi del precursor del catió *N*-acilimini, **1**.

²⁴ Zaugg, H. E., *Org. React.*, **1965**, *14*, 52 – 269.

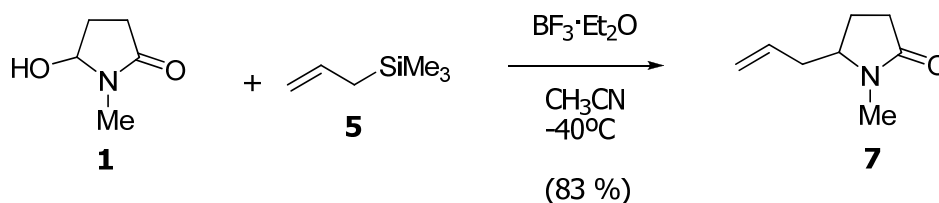
²⁵ Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E; González-Gálvez, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109.

²⁶ Khan A.; Marson, C. M.; Porter R. A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1753 – 1764.

²⁷ Hubert, J. C.; Wijnberg, J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437 – 1441.

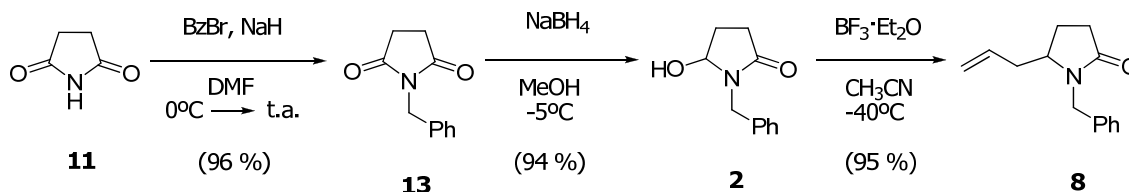
2.1.1. Al·lilació racèmica i resolució dels enantiòmers per CHPLC

Un cop es va disposar del compost **1**, es va procedir a sotmetre'l a una reacció d'al·lilació en forma racèmica, catalitzada per àcid de Lewis (Esquema 7). És necessari disposar de dades de $^1\text{HRMN}$ de la lactama **7** per poder comparar amb proves posteriors. També cal trobar unes condicions de CHPLC òptimes per a la separació dels seus dos enantiòmers. L'al·lilació es va portar a terme, en condicions conegudes pel grup, obtenint-se el producte **7** en forma racèmica amb un 83% de rendiment.²⁸



Esquema 7: Al·lilació racèmica per a obtenir el producte **7** de referència.

No obstant, els dos enantiòmers del compost **7** no van poder ser resolts mitjançant CHPLC amb cap de les columnes quirals a disposició, provades amb diferent composició d'eluent i amb llargs temps d'injecció. La derivatització amb un reactiu quiral i posterior separació dels diastereoisòmers, o altres tècniques de resolució d'enantiòmers, suposen massa temps com per poder fer anàlisis de rutina. Per això, es va arribar a la conclusió de que era necessari posar a punt la síntesi d'un anàleg de **7** on el nitrogen de la succinimida estigués substituït per un altre grup. Es va decidir substituir el grup metil de **12** per un grup benzil, més voluminós, sempre tenint en compte que, en futures aplicacions, la lactama resultant, **8**, es podria desprotegir ortogonalment (Esquema 8).²⁹



Esquema 8: Síntesi del precursor d'*N*-acilimini **2** i la 5-al·lilpirrolidona **8**.

Així, a partir de la succinimida, **11**, es va obtenir el derivat *N*-benzil·lita **13**, amb un 96% de rendiment. Seguidament, aplicant les mateixes condicions anteriorment

²⁸ Vázquez, L. *Treball d'investigació*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2009**.

²⁹ Cheng, C.; Sun, J.; Xing, L.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5671–5674.

descrites per a **1**, la reducció de **13** va generar la hidroxilactama **2** amb un 94% de rendiment. A continuació, **2** va ser sotmès a les condicions d'al·lilació descrites per **1**, obtenint-ne el compost **8** amb un 94% de rendiment.

A diferència del compost *N*-metilat, els dos enantiòmers de l'anàleg **8** es van poder separar per CHPLC, després de provar diferents columnes i proporcions d'eluent (Figura 3).

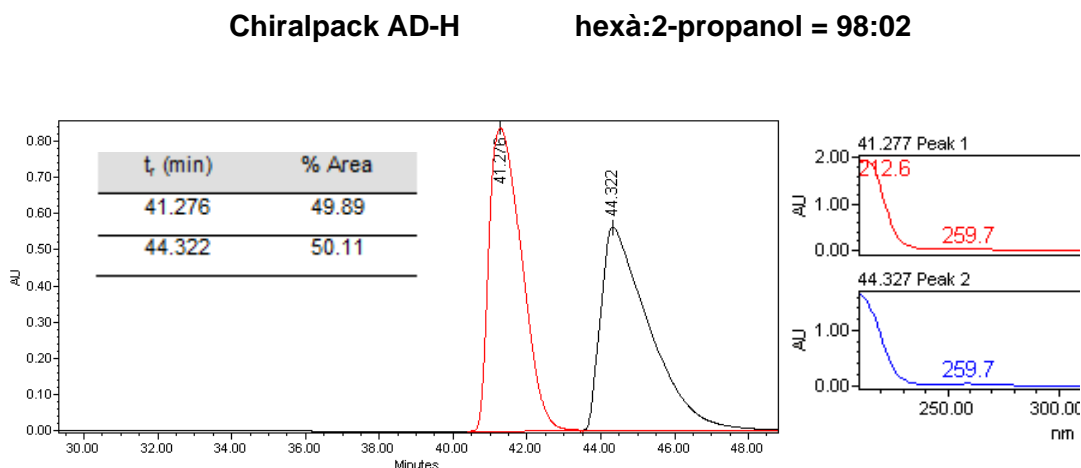


Figura 3: Condicions de separació dels enantiòmers de **8**, cromatograma i espectres d'UV obtinguts per a una mostra racèmica.

2.2. Síntesi de les bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2

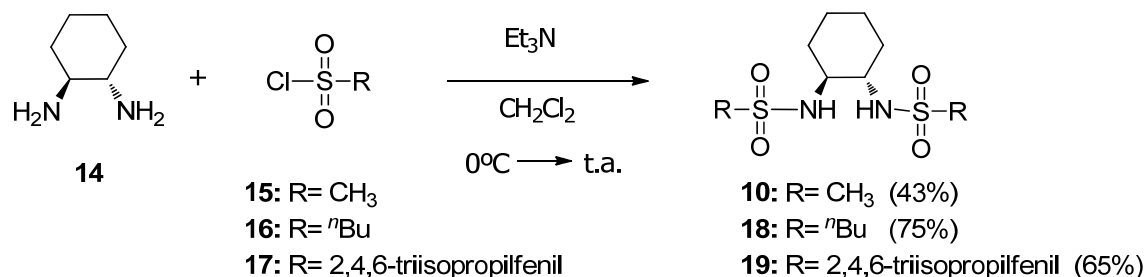
El segon objectiu va consistir en la preparació en forma enantiopura d'una sèrie d'àcids de Brønsted del tipus bis-sulfonamida amb simetria C_2 . Esperant que aquest àcids estabilitzessin mitjançant ponts d'hidrogen el catió *N*-acilimini generat a partir del precursor **2** i afavorissin l'atac del nucleòfil per una de les dues cares preferentment.

La síntesi de les bis-sulfonamides es va dur a terme reproduint diferents procediments descrits en la bibliografia. Es va partir de varies diamines comercials en forma enantiopura que es van fer reaccionar amb els corresponents clorurs de sulfonil o anhídrids sulfònics.

Per a la primera sèrie de sulfonamides sintetitzades es va emprar com a substrat de partida el (*S,S*)-1,2-diaminociclohexà, **14** (Esquema 9). Aquest es va fer reaccionar amb clorur de metansulfonil, **15**,³⁰ amb intenció de disposar d'una sulfonamida simple i poc impedida per als primers estudis. També es van sintetitzar sulfonamides estèricament més congestionades a partir dels clorurs d'*n*-butansulfonil,

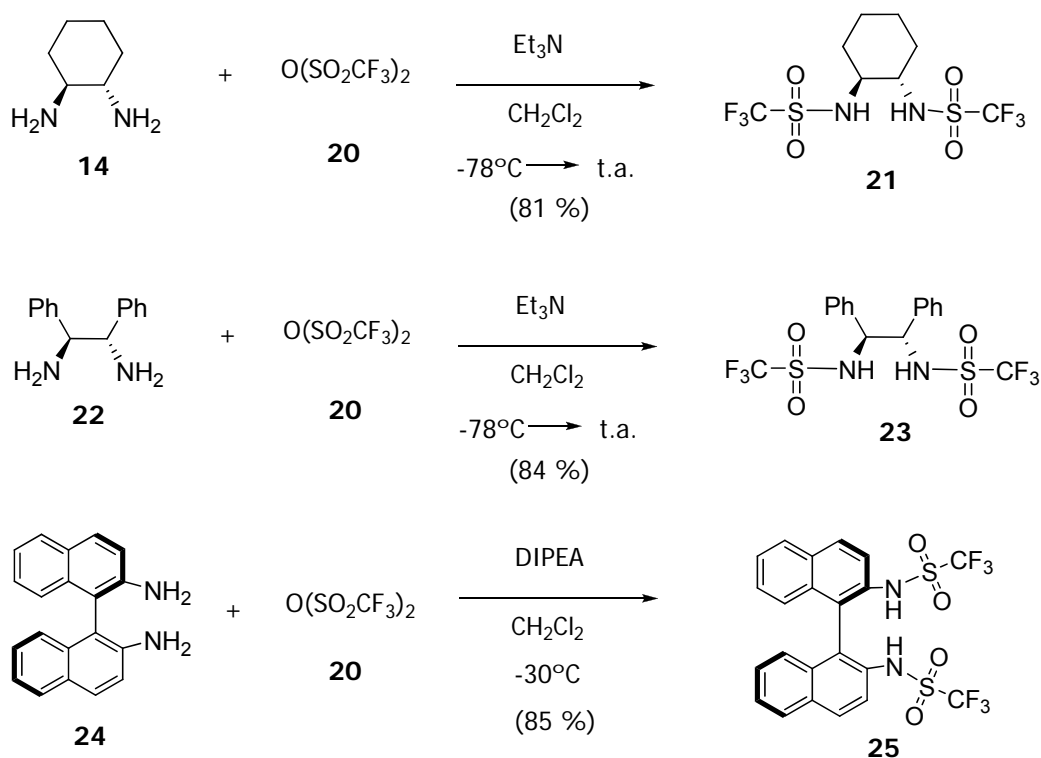
³⁰ Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584-594.

16,³¹ i de 2,4,6-triisopropilbenzensulfonil, **17**,³² amb intenció d'estudiar l'efecte sobre l'estereoselectivitat en l'addició nucleofílica.



Esquema 9: Síntesi de les bis-sulfonamides **10**, **18** i **19**.

Per tal d'assajar bis-sulfonamides més àcides es va decidir preparar una segona sèrie emprant d'anhídrid trifluorometansulfònic, **20** (Esquema 10). També es va ampliar el ventall de diamines utilitzades partint, a més de **14**, de (-)-(S,S)-1,2-difeniletildiamina, **22**, i de (+)-(R)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina, **24**.



Esquema 10: Síntesi de les bis-sulfonamides **21**³³, **23**²³ i **25**.³⁴

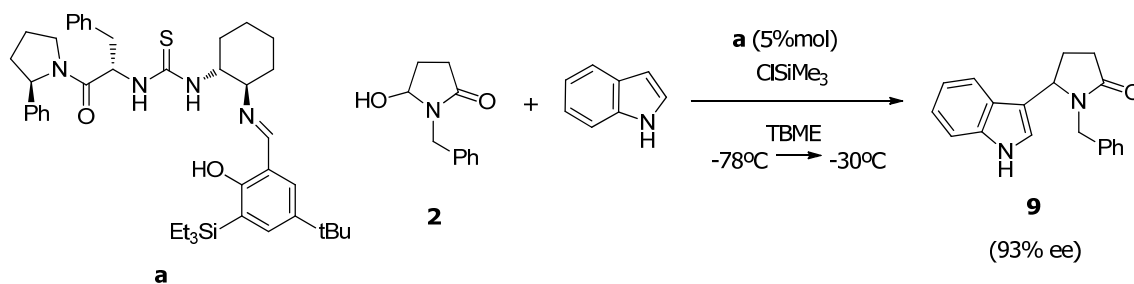
³¹ Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1149 – 1151.

³² Kitagawa, O.; Yotsumoto, K.; Kohriyama, M.; Dobashi, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3605 – 3607.

³³ Ostwald R.; Chavant, P.; Stadtmüller, H.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4143 – 4153.

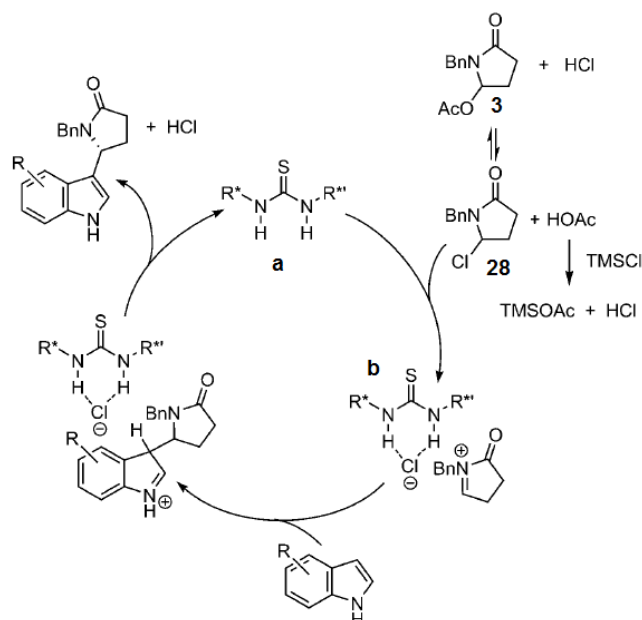
2.3. Referències d'addició organocatalítica de nucleòfils a cations *N*-acilimini

Per al plantejament de les proves d'al·lilació organocatalitzada sobre ions *N*-acilimini, vàrem basar-nos en l'article, publicat per Jacobsen i col·laboradors, d'addició d'indoles sobre cations *N*-acilini organocatalitzat per tiourees, del que ja s'ha parlat a la introducció (Esquema 11).^{23b}



Esquema 11: Addició organocatalitzada i enantioselectiva d'indole a un catió *N*-acilimini.

El mecanisme proposat a l'article es pot veure a l'Esquema 12. Segons els autors, és necessari, a més de l'organocatalitzador, addicionar clorur de trimetilsilà com a àcid de Lewis per promoure la formació del catió *N*-acilimini. També s'aconsegueix millorar el rendiment de la reacció emprant com a precursor el derivat acetilat **3**, que facilita la formació de l'ió *N*-acilimini.



Esquema 12: Mecanisme d'addició organocatalitzada d'indole a l'acetil lactama **3** proposat per Jacobsen.

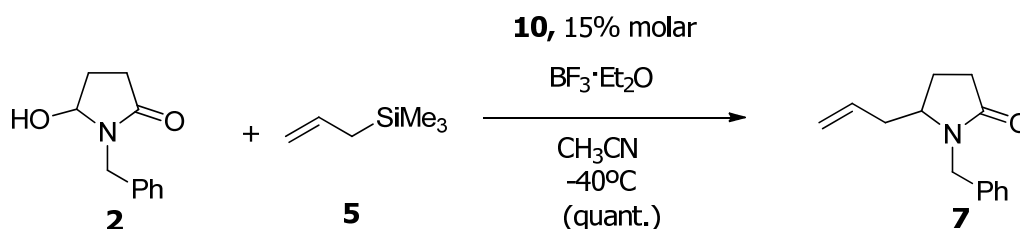
³⁴ Shi, M.; Sui, W.; *Chirality* **2000**, *12*, 574 – 580.

Si s'observa el mecanisme en detall, es pot deduir que l'enantioselectivitat no ve determinada per la interacció de la tiourea enantiopura, **a**, amb el grup carbonil del catió *N*-acilimini, sinó pel parell iònic, **b**, que es forma entre clorur provinent del clorur de trimetilsilà i el catió *N*-acilimini. També es proposa que l'ió *N*-acilimini no es forma a partir de l'acetoxilactama **3**, sinó de la clorolactama **26** generada *in situ* amb l'HCl provinent de la hidròlisi del TMSCl.

2.4. Proves d'al·lilació catalítica sobre cations *N*-acilimini

Abans de començar a experimentar amb les diferents sulfonamides es va decidir buscar unes condicions de reacció amb les quals la conversió de la reacció fos el més elevada possible. Es va proposar emprar la bis-sulfonamida **14**, la més simple, per dur a terme aquestes proves.

La primera prova que es va realitzar va ser l'al·lilació que s'havia dut a terme en forma racèmica entre **2** i **5**. Es van repetir les condicions de reacció anteriors però en presència d'un 15% molar de la bis-sulfonamida **10**, respecte de la pirrolidinona **2**, (Esquema 13).

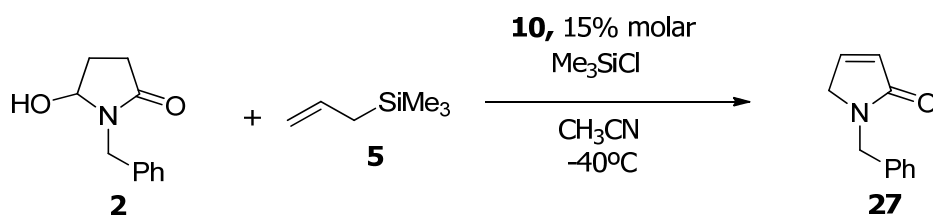


Esquema 13: Prova d'al·lilació catalitzada amb $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en presència de la sulfonamida **10**.

En aquest experiment, es va deixar agitant la mescla durant 4 h igual que la reacció racèmica. Passat aquest temps es va fer el mateix tractament que el realitzat a la reacció sense sulfonamida i es va obtenir un oli groc. L'anàlisi per $^1\text{HMRN}$ del cru de reacció va mostrar una conversió quantitativa. L'anàlisi per CHPLC però, no va mostrar cap excés enantiomèric de **7**.

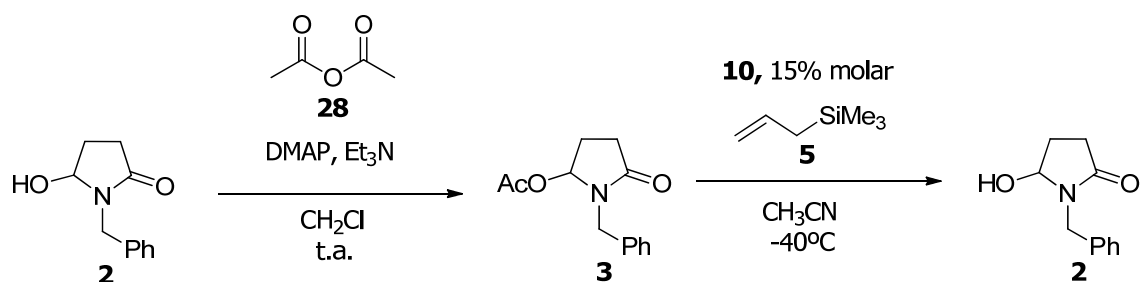
La següent prova realitzada es va dur a terme amb clorur de trimetilsilà com a àcid de Lewis, tal i com descriu Jacobsen, i també en presència de la bis-sulfonamida **10** (Esquema 14). S'esperava que d'aquesta manera s'afavorís l'estabilització del parell iònic proposat al mecanisme de Jacobsen i es poguessin donar variacions en l'estereoselectivitat del procés.

Inesperadament, l'anàlisi dels productes de reacció va mostrar com a component majoritari el producte d'eliminació i isomerització del doble enllaç, **27**, en lloc del producte esperat **7**.



Esquema 14: Prova d'al·lilació catalitzada amb TMSCl en presència de la bis-sulfonamida **10**.

Arrel d'aquests resultats, es va tenir en compte la possibilitat d'intentar facilitar la formació de l'ió *N*-acilimini, etapa clau de la reacció, a partir d'un derivat acetilat, de manera que no fos necessari l'ús d'un àcid de Lewis. El nou substrat **3** es va preparar fàcilment a partir de **2** per reacció amb anhidrid acètic en excel·lent rendiment (Esquema 15). El derivat acetilat es va fer reaccionar tot seguit degut a la seva esperada inestabilitat. Passades 24 h en agitació, no es va observar cap avanç de la reacció i es va decidir aturar-la. Després de tractar la mescla de reacció, l'anàlisi per ¹HMRN va mostrar com el substrat de partida **3** s'havia hidrolitzat per donar **2**, sense cap traça del producte d'al·lilació **8**.



Esquema 15: Síntesi del derivat acetilat **3** i intent d'al·lilació d'aquest derivat.

En vista dels resultats obtinguts, es va reconsiderar el plantejament inicial. Fins al moment només s'havien fet proves d'al·lilació utilitzant la bis-sulfonamida **10**, per ser

el compost més simple. Pensant que potser l'acidesa d'aquesta bis-sulfonamida no era suficient com per promoure la reacció, es va decidir realitzar les posteriors proves utilitzant la bis-sulfonamida més àcida d'entre les disponibles, **25**.³⁵

Com a prova preliminar es va realitzar un senzill estudi per ¹HRMN. Es va enregistrar un espectre d'¹HRMN del substrat **2** en CD₂Cl₂, a continuació i en el mateix tub, es va afegir un equivalent molar de la sulfonamida **25** i es va tornar a enregistrar un espectre (Figura 4).

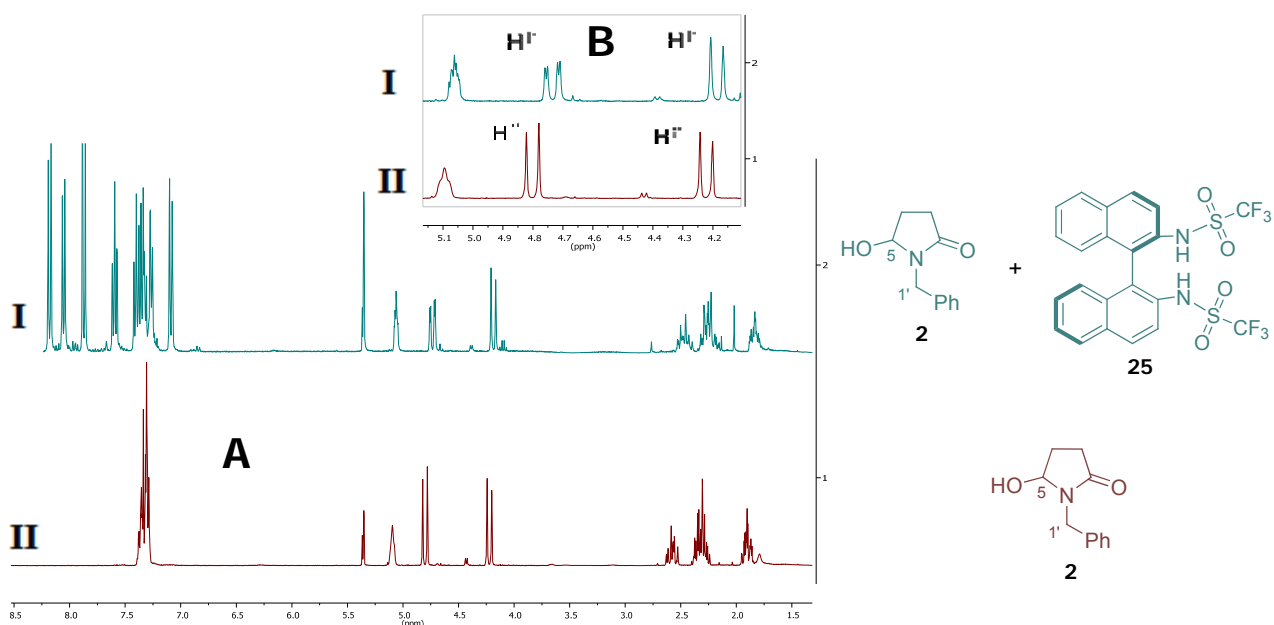


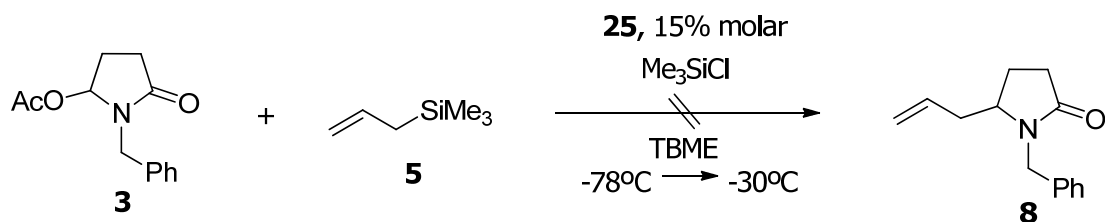
Figura 4: A: Espectres de ¹HRMN en CD₂Cl₂ del substrat **2** (II) i del mateix compost **2** amb 1 equivalent molar de bis-sulfonamida **25** (I). B: ampliacions.

Comparant els espectres de la hidroxilactama **2**, abans i després d'afegir la bis-sulfonamida **25**, es va poder observar com s'havien donat canvis en els desplaçaments químics dels protons alquílics de l'anell de pirrolidinona amb senyals entre 1,75 i 2,75 ppm. A l'ampliació **B**, es pot apreciar també el canvi en el desplaçament químic dels protons benzílics H_{1'}, i fins i tot un canvi en la multiplicitat d'un senyal. En conseqüència, sembla que la bis-sulfonamida enantiopura **25** interacciona, segurament amb enllaços d'hidrogen, amb el compost **2**.

Encoratjats per aquests resultats, vàrem portar a terme la reacció d'al·lilació, ara en presència de la bis-sulfonamida **25** (Esquema 16). Es van repetir exactament les condicions de reacció descrites per Jacobsen. No obstant, passat el temps de

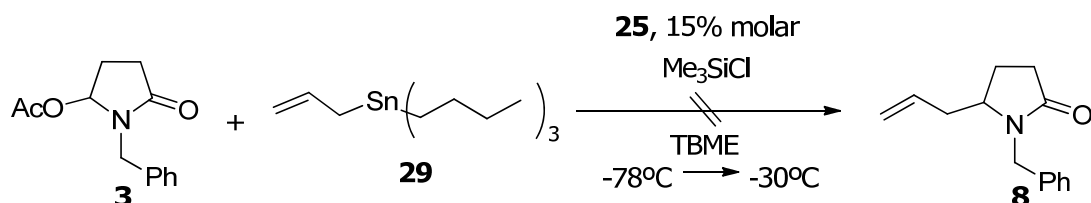
³⁵Tonoi, T.; Mikami, K. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 6355–6358.

reacció i després del tractament, no es va observar cap indicatiu de producte al·lilat **8** per $^1\text{HRMN}$.



Esquema 16: Assaig d'al·lilació en presència de la sulfonamida **25**.

Finalment, es va pensar en emprar un agent al·lilant més nucleofílic. Per aquest motiu es va realitzar una última prova amb al·lil tributilestany³⁶, en condicions essencialment iguals a l'experiment anterior (Esquema 17).



Esquema 17: Prova d'al·lilació amb al·lil tributilestany, **29**, en presència de la bis-sulfonamida **25**.

Novament, no es va apreciar producte d'al·lilació, **8**, en el cru de reacció mitjançant anàlisi de $^1\text{HRMN}$ i es va prendre la decisió de replantejar-se els objectius de la investigació en curs.

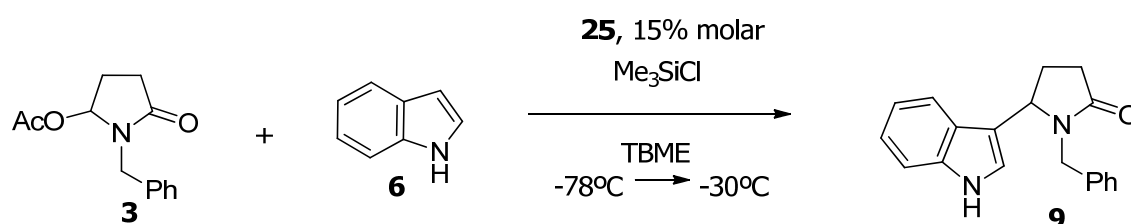
2.5. Proves d'addició catalítica d'indole, **6**, sobre cations *N*-acilimini

Després de provar diverses condicions d'al·lilació sense èxit, es va tenir en compte la possibilitat de que el problema en les reaccions residís precisament en els nucleòfils emprats, ja sigui per tenir baixa reactivitat o perquè no resistissin les condicions de reacció. Com a aposta segura es va pensar en realitzar un seguit de

³⁶ Mayr, H.; Ofial, A. R.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807-1821.

proves d'addició a cations *N*-acilimini amb l'indole com a nucleòfil, seguint l'exemple de Jacobsen.

El primer que es va fer va ser reproduir una reacció descrita en l'article de Jacobsen amb absoluta fidelitat excepte pel canvi de la tiourea que empen com a organocatalitzador per la bis-sulfonamida **25** (Esquema 18). Passades 24 h es va sotmetre la reacció al tractament descrit en la bibliografia. D'aquesta manera, es va obtenir un sòlid blanc que es va identificar com el producte **9** per $^1\text{HRMN}$ amb un rendiment del 86% després d'una purificació per cromatografia en columna.



Esquema 18: Prova d'addició d'indole reproduint les condicions descrites per Jacobsen en presència de la bis-sulfonamida **25**.

A continuació es va procedir a l'anàlisi de la puresa òptica. Tal i com es pot observar al cromatograma corresponent (Figura 5) el producte **9** es va obtenir en forma racèmica.

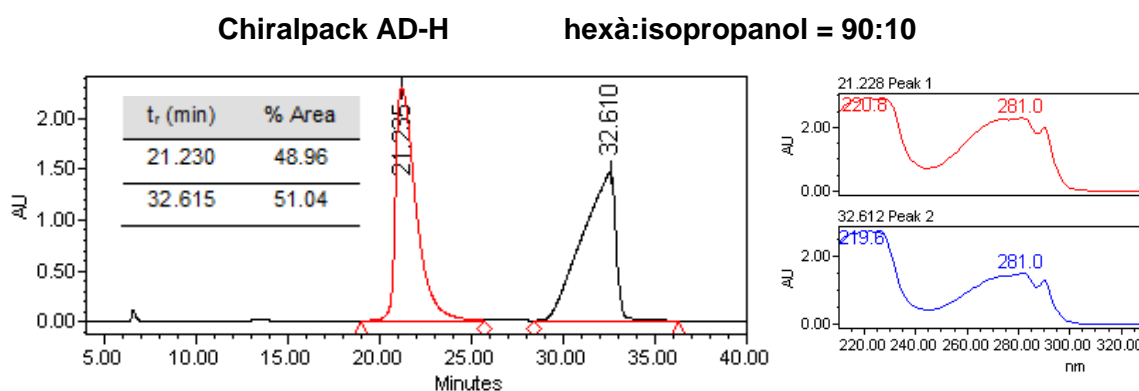
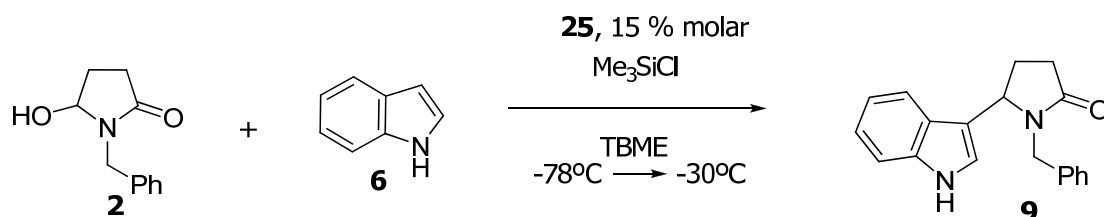


Figura 5: Condicions de separació dels enantiòmers de **9**, cromatograma obtingut i espectres d'UV associats als pics.

A continuació, es va decidir dur a terme una altra prova en les mateixes condicions però partint de la hidroxilactama **2** en lloc de l'acetat.



Esquema 19: Prova d'addició d'indole sobre el derivat **2** en presència de la bis-sulfonamida **25**.

En aquest cas, passades 24 hores d'agitació de la mescla de reacció i, després de purificar el cru, es va obtenir el producte **9** amb un 36% de rendiment. Novament els resultats obtinguts de l'anàlisi per CHPLC no van mostrar cap excés enantiomèric pel producte **9**.

Finalment, i per tancar el treball, es van muntar en paral·lel, una sèrie de proves d'addició d'indole, **6**, sobre el derivat **2**, en presència de Me_3SiCl i d'un 15% molar de les diferents sulfonamides sintetitzades (Figura 6). Les proves es van realitzar en tubs de RMN i amb clorur de metilè deuterat com a dissolvent, per tal de facilitar el seguiment de l'avanç de les reaccions. En total, es van realitzar sis proves, cinc d'elles en presència d'una bis-sulfonamida i una reacció en absència, blanc. Passades 24 h, es va fer una anàlisi de $^1\text{HRMN}$ a cada tub. En tots els tubs, el blanc inclòs, es va observar una conversió total. Malgrat tot, l'anàlisi per CHPLC en cap cas va revelar excés enantiomèric per als productes **9**.

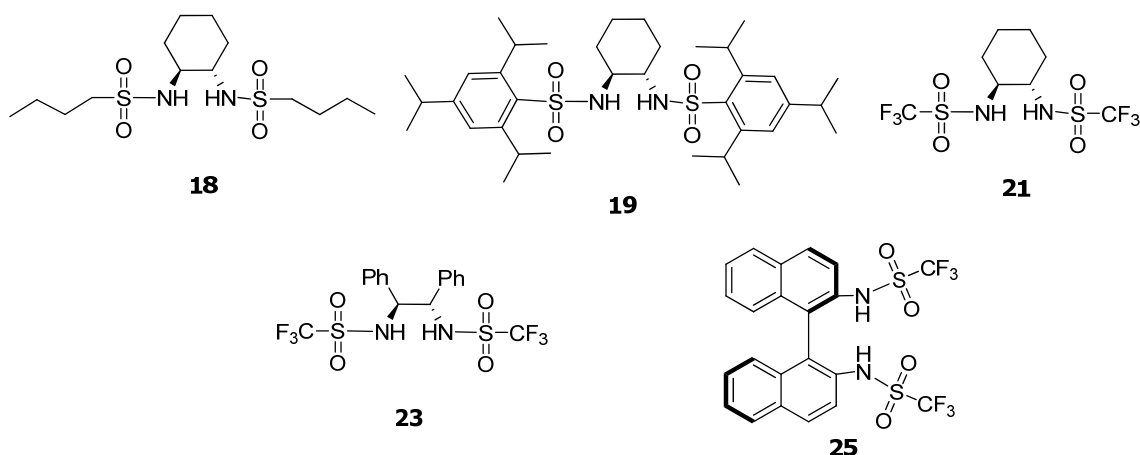


Figura 6: Bis-sulfonamides emprades en les proves d'addició d'indole **6** sobre el derivat **2**.

III. RESUM I CONCLUSIONS

En el present treball de recerca s'ha estudiat la possible capacitat de molècules tipus bis-sulfonamida amb simetria C_2 d'intervenir, com a organocatalitzadors tipus àcid de Brønsted, en reaccions d'addició a cations *N*-acilimini i promoure així estereoselectivitat en les addicions. S'han sintetitzat una sèrie de bis-sulfonamides en forma enantiopura (Figura 7) i preparat diferents precursor genèrics de cations *N*-acilimini. Finalment, s'han dut a terme varies reaccions d'al·lilació i d'addició d'indole sobre els cations *N*-acilimini, generats *in situ*, en diferents condicions i en presència de les bis-sulfonamides preparades (Esquema 20).

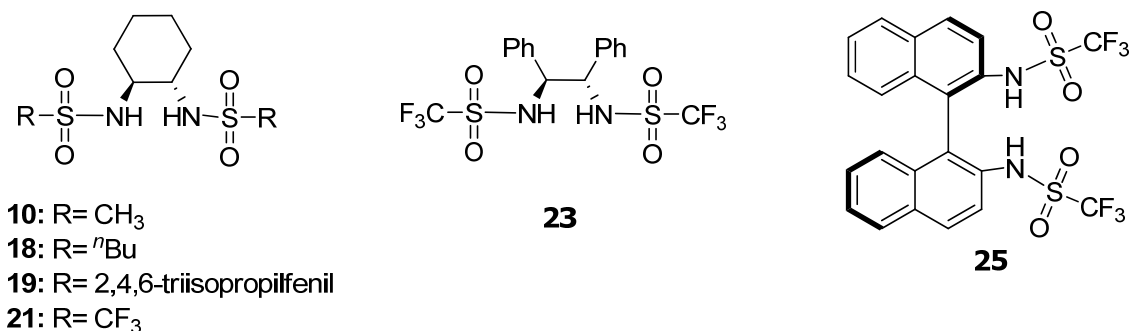
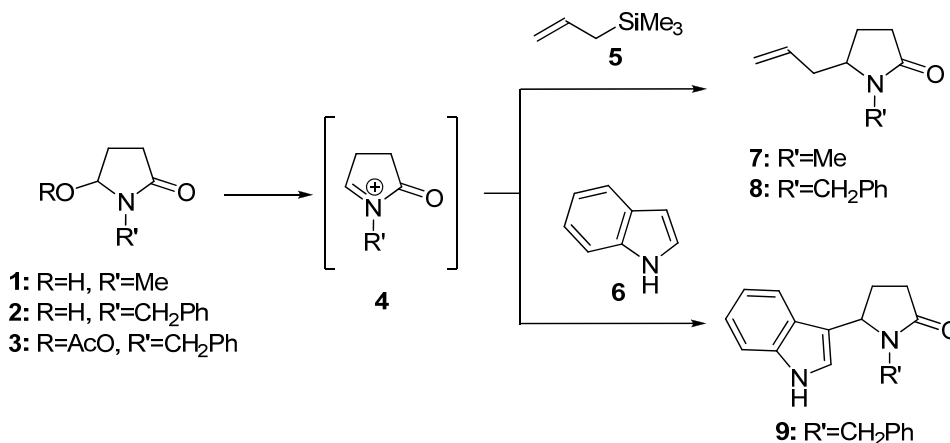


Figura 7: Bis-sulfonamides sintetitzades i estudiades en el present treball.



Esquema 20: Precursors d'acilimini preparats, **1**, **2** i **3**, i reaccions d'addició a cations *N*-acilimini estudiades en el present treball.

Tot i haver aconseguit tan l'al·lilació com l'addició d'indole sobre els cations *N*-acilimini estudiats, en cap cas la presència en la reacció de les bis-sulfonamides sintetitzades ha afectat a l'estereoselectivitat de les addicions.

IV. PART EXPERIMENTAL

4.1. Observacions generals

4.1.1. Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (**RMN**) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz i 360 MHz s'han enregistrat en un aparell Bruker AVANCE250 i Bruker DPX360, respectivament. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K.

Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), s ample (singlet ample), d (doblet), d ample (doblet ample), dd (doble doblat), t (triplet), fals t (fals triplet), dt (doble triplet), sept (septuplet), m (multiplet), i J per indicar les constants d'acoblament.

4.1.2. Cromatografia

Les cromatografies de capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada de llum ultraviolada de 254 nm i/o amb una dissolució saturada de KMnO_4 i KOH .

Les cromatografies en columna s'han realitzat seguint la tècnica flash, emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas.

A les anàlisis realitzades per cromatografia líquida quiral d'alta resolució (CHPLC) s'ha emprat un cromatògraf Watters 2690 amb detector Ultraviolat-Visible WattersTM 996. La columna analítica quiral utilitzada ha estat la Daicel Chiralpak AD-H 0.46-25 cm amb rebliment d'amilosa *tris*-(3,5-dimetilfenilcarbamat) suportat en partícules de gel de sílice de 5 μl com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas.

4.1.3. Dissolvents anhidres

Per a les reaccions sensibles a la presència d'aigua, els dissolvents han estat prèviament anhidritzats. En el cas del TBME ha estat anhidritzat amb tamisos moleculars de 4 Å.

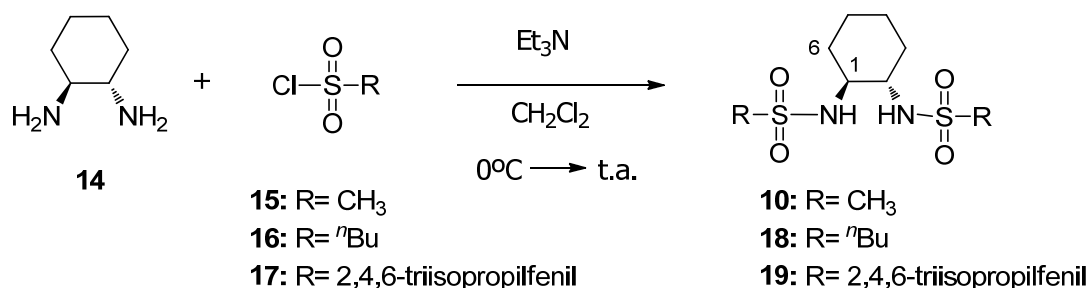
4.1.4. Nomenclatura

La nomenclatura utilitzada en aquest treball és diferent a l'establerta per la IUPAC per tal de facilitar l'assignació dels protons així com la comprensió del lector.

(*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bismetansulfonamida, **10**, (*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bis-*n*-butilsulfonamida, **18**, (*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bis-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **19**

4.2. Síntesi de les bissulfonamides quirals amb simetria C₂

4.2.1. (*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bismetansulfonamida, **10**, (*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bis-*n*-butilsulfonamidabis-*n*-butilsulfonamida, **18**, (*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil) bis-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, **19**



(*S,S*)-*N,N*-(ciclohexà-1,2-diil)bismetansulfonamida, **10**:

En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 150 mg (1.3 mmol) d'(*S,S*)-1,2-diaminociclohexà en 3.4 ml de clorur de metilè anhidre. Posteriorment, s'addicionen 550 µl (4.0 mmol) de trietilamina. La solució es refreda a 0°C i s'hi afegeixen 263 µl (3.4 mmol) de clorur de mesil. Al cap de 20 min es retira el bany de gel i la mescla s'agita durant 24 h a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (AcOEt:MeOH, 9:1).

Passat aquest temps, s'addiciona 1 ml d'H₂SO₄ concentrat i la fase aquosa es renta amb CH₂Cl₂ (4x5ml). El conjunt d'extractes orgànics s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins a obtenir un sòlid groguenc. Aquest es cromatografia a través d'una columna de gel de sílice (gradient Hexà:AcOEt 1:1 fins a AcOEt) fins a obtenir 150 mg (0.55 mmol, 43% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica com el producte **19**. *R_f* = 0.5 (AcOEt:MeOH, 9:1) ¹H-RMN (250 MHz,

CDCl₃): δ 4.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H: 2NH), 3.05 (m, 2H: H₁, H₂), 3.02 (s, 6H: 2CH₃), 2.14 (m, 2H: H_{2eq}, H_{6eq}), 1.75 (m, 2H: H_{2ax}, H_{6ax}), 1.31 (m, 4H: 2H₄, 2H₅).

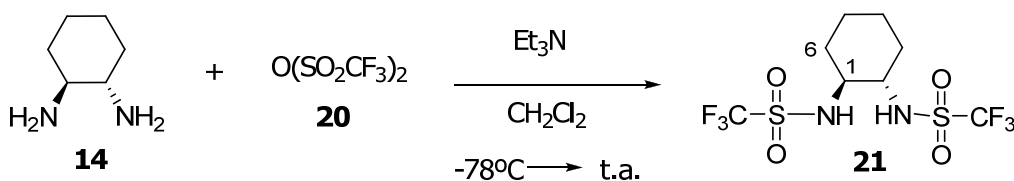
(S,S)-N,N-(ciclohexà-1,2-diil)bis-*n*-butilsulfonamida, 18:

Partint de 200 mg d'(*S,S*)-1,2-diaminociclohexà i xx mg (xx mmol) de clorur d'*n*-butilsulfonil i seguint un procediment anàleg a l'anterior s'obtenen 215 mg (0.60 mmol, 75% de rendiment) del producte **18** en forma d'un sòlid cristal·lí incolor. $R_f = 0.7$ (AcOEt:MeOH, 9:1) **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)**: δ 4.70 (s ample, 2H: 2NH), 3.04 (m, 6H: H₁, H₂, 4H _{α -SO₂}), 2.15 (m, 2H: H_{2eq}, H_{6eq}), 1.79 (m, 6H: 4H_{*n*-but}, H_{2ax}, H_{6ax}), 1.44 (m, 4H: 4H_{*n*-but}), 1.31 (m, 4H: 2H₄, 2H₅), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H: 2CH₃).

(S,S)-N,N-(ciclohexà-1,2-diil)bis-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida, 19:

Partint de 150 mg d'(*S,S*)-1,2-diaminociclohexà i xx mg (xx mmol) de clorur de fenilsulfonil i seguint un procediment anàleg als anteriors s'obtenen 555 mg (0.85 mmol, 65 % de rendiment) d'un sòlid espumós blanc identificat com al producte **19**. $R_f = 0.7$ (AcOEt) **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.15 (s, 4H: 4H_{Ar}), 4.98 (s ample, 2H: 2NH), 4.14 (sept, $J = 6.7$ Hz, 4H: 4CH_{*o*-Pr}), 3.12 (m, 2H: H₁, H₂), 2.90 (sept, $J = 6.7$ Hz, 2H: 2CH_{*p*-Pr}), 1.84 (m, 2H: H_{2eq}, H_{6eq}), 1.55 (m, 2H: H_{2ax}, H_{6ax}), 1.28 (d, $J = 6.7$ 24H: 8CH_{3-*o*-Pr}), 1.26 (d, $J = 6.7$ 12H: 4CH_{3-*p*-Pr}), 1.08 (m, 4H: 2H₄, 2H₅).

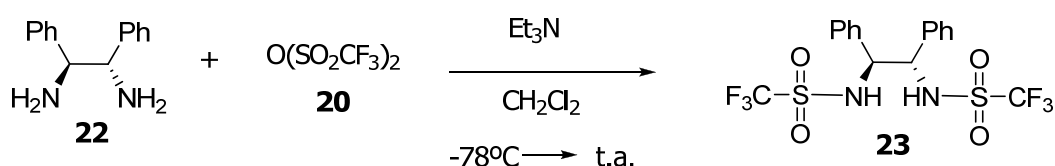
4.2.2. (*R,R*)-N,N-(ciclohexà-1,2-diil)bis-trifluorometilsulfonamida, 21, i (*S,S*)-N-(1,2-difenil-2-trifluorometilsulfonilaminoetil)-trifluorometilsulfonamida, 23



(R,R)-N,N-(ciclohexà-1,2-diil)bis-trifluorometilsulfonamida, 21:

En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 50 mg (0.44 mmol) d'(*R,R*)-1,2-diaminociclohexà en 1.5 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació, s'hi afegeixen 135 μ l (0.96 mmol) de trietilamina. La solució es refreda a -78°C i s'hi addicionen gota a gota 170 μ l (1.0 mmol) d'anhidrid triflic. Un cop acabada l'addició es retira l'Schlenk del bany i s'agita la mescla a temperatura ambient durant una hora. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (AcOEt:MeOH, 9:1).

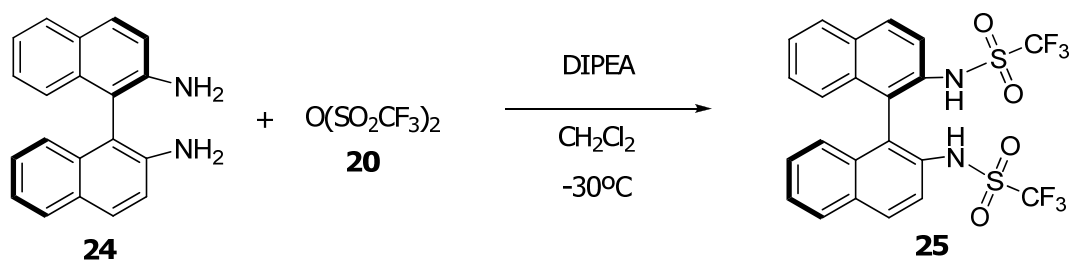
La mescla de reacció s'aboca sobre 5 ml d'èter i 3 ml d'aigua. Es separa la fase orgànica i es fan extraccions amb èter (2x3ml) de la fase aquosa. El combinat de fases orgàniques s'asseca amb sulfat de sodi anhidre, es filtra i s'evapora els volàtils a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice (gradient Hexà:AcOEt 1:2 fins a AcOEt) fins a obtenir 134 mg (0.35 mmol, 81% de rendiment) d'un sòlid blanc. $R_f = 0.6$ (AcOEt:MeOH, 9:1) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.10 (s ample, 2H: 2NH), 3.25 (m, 2H: H_1 , H_2), 2.22 (m, 2H: $\text{H}_{2\text{eq}}$, $\text{H}_{6\text{eq}}$), 1.83 (m, 2H: $\text{H}_{2\text{ax}}$, $\text{H}_{6\text{ax}}$), 1.25-1.50 (m, 4H: 2H_4 , 2H_5).



(S,S)-N-(1,2-difenil-2-trifluorometilsulfonilaminoetil)-trifluorometilsulfonamida. 23:

El compost **23** es sintetitza de forma anàloga a **21** a partir de ... Després de cromatografiar el cru de la reacció en columna de gel de sílice (gradient Hexà:AcOEt 1:1 fins a AcOEt 100%), s'obtenen 79 mg (0.17 mmol, 84% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a **23**. $R_f = 0.7$ (AcOEt:MeOH, 9:1) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (m, 6H: 6H_{Ar}), 7.01 (m, 4H: 4H_{Ar}), 6.15 (s ample, 2H: 2NH), 4.80 (s ample, 2H: $\text{CH}_{\alpha\text{-NH}}$).

4.2.3. (+)-(R)-1,1'-binaftil-2,2'-bistrifluorosulfonamida, 25



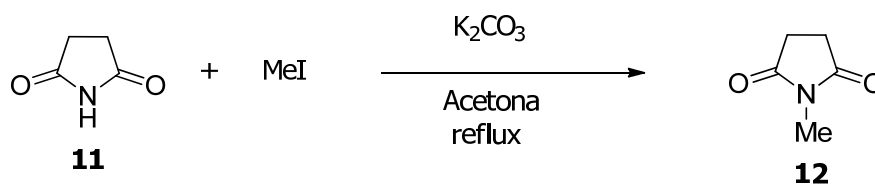
En un matràs de tipus Schlenk de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 100 mg (0.34 mmol) de (+)-(R)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina en 10 ml de clorur de metilè anhidre, s'hi afegeixen 125 μl (0.72 mmol) de *N*-diisopropil-*N*-etilamina i la solució es refreda a -30°C . A continuació s'hi addicionen gota a gota 114 μl (0.67 mmol) d'anhídrid trifluorometansulfònic i durant

6 h s'agita la mescla a -30°C . El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (AcOEt:MeOH, 9:1).

Passat aquest temps, la mescla de reacció s'aboca sobre 10 ml d'HCl al 3%. Es separa la fase aquosa i es fan successius rentats de la fase orgànica amb 10 ml d'aigua, 10 ml de dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 i 10 ml de dissolució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb sulfat de sodi anhidre, es filtra i s'evapora a pressió reduïda fins a obtenir un sòlid rosat. Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice (CHCl_3) s'obtenen 163 mg (0.30 mmol, 85% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a **25**. $R_f = 0.4$ (AcOEt:MeOH, 9:1) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H: 2H_{Ar}), 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H: 2H_{Ar}), 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H: 2H_{Ar}), 7.55 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H: 2H_{Ar}), 7.40 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H: 2H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H: 2H_{Ar}).

4.3. SÍNTESI DELS SUBSTRATS PRECURSORS DE L'IÓ ACILIMINI

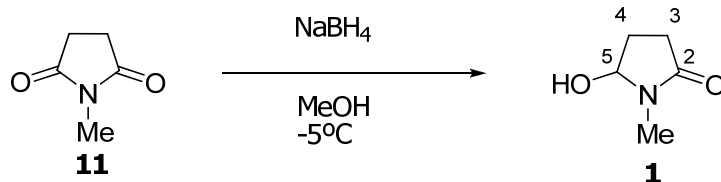
4.3.1. N-Metilsuccinimida, **12**



En un matràs de fons rodó de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 2.0 g (20 mmol) de succinimida i 3.34 g (24 mmol) de K_2CO_3 en 30 ml d'acetona anhidra. Posteriorment, s'addicionen 3.15 g (22 mmol) de iodur de metil i la solució s'escalfa a reflux durant 4 h. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (AcOEt:MeOH, 4:1).

Passat aquest temps, es filtra la mescla per separar el iodur de potassi precipitat. S'evaporen els volàtils per obtenir un sòlid blanquinós que es dissol en clorur de metilè. La filtració i posterior evaporació del filtrat dona lloc a 1.61 g (14 mmols, 70% de rendiment) del producte **12** en forma de sòlid blanc. $R_f = 0.3$ (AcOEt:MeOH, 8:2) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 3.00 (s, 3H: CH_3), 2.72 (s, 4H: 2CH_2).

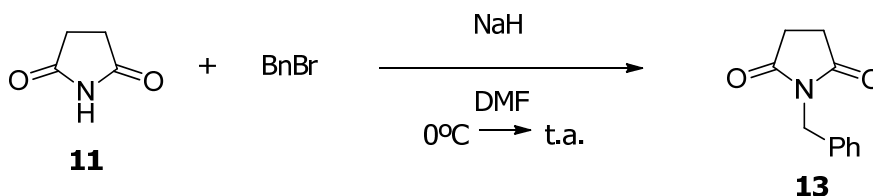
4.3.2. 5-Hidroxi-1-metil-2-pirrolidinona, **1**



En un matràs de fons rodó de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 500 mg (4.42 mmol) d'*N*-metilsuccinimida, **11**, en 25 ml de metanol. La mescla es refreda a -5°C i a continuació s'hi afegixen 700 mg (18.56 mmol) de NaBH_4 . El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (CHCl_3 :MeOH, 9:1) i la reacció es dona per finalitzada al cap de 3 h.

S'afegixen a la mescla de reacció 8 ml de solució saturada de NaHCO_3 i 8 ml d'aigua. S'extreu el producte amb de cloroform (4x15ml). El combinat de fases orgàniques s'asseca amb sulfat de sodi anhidre, es filtra i s'evaporen els volàtils a pressió reduïda. S'obtenen 420 mg (3.65 mmols, 83% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com el producte **1**. $R_f = 0.3$ (CHCl_3 :MeOH, 9:1) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.11 (dt, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H: H_5), 2.85 (s, 3H: CH_3), 2.54 (m, 1H: H_3), 2.22-2.40 (m, 2H: $1\text{H}_3, 1\text{H}_4$), 1.89 (m, 1H: H_4).

4.3.3. *N*-Benzilsuccinimida, **13**

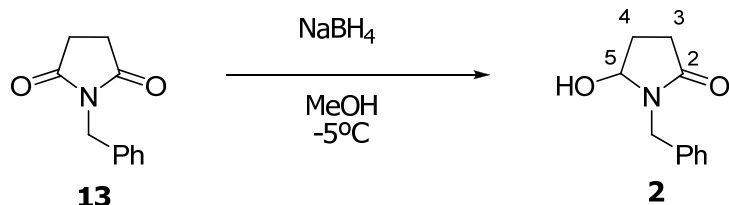


En un matràs de tipus Schlenk 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 2.6 g (26 mmol) d'**11**. La solució es refreda a 0°C i s'afegixen lentament 1.1 g (29 mmol) de NaH. Un cop acabada l'addició s'agita la solució a 0°C durant 5 min i a continuació es retira el bany de gel deixant que la solució s'escalfi fins a t.a. i es manté en agitació durant una hora més. Passat aquest temps s'addicionen 3.34 ml (28 mmol) de bromur de benzil. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (CHCl_3 :MeOH, 9:1) i la reacció es dona per finalitzada al cap de 3 h.

Posteriorment la mescla de reacció s'aboca sobre una solució barreja de 40 ml d'aigua i 40 ml de solució saturada de NH_4Cl refredada a 0°C . El producte s'extreu amb èter (6x30ml) i els extractes es renten amb 40 ml d'aigua (poden caldre successius rentats per eliminar tota la DMF). La fase etèria s'asseca amb sulfat de sodi anhidre, es filtra i s'evapora a pressió reduïda. S'obtenen 4.75 g (25 mmols, 96%

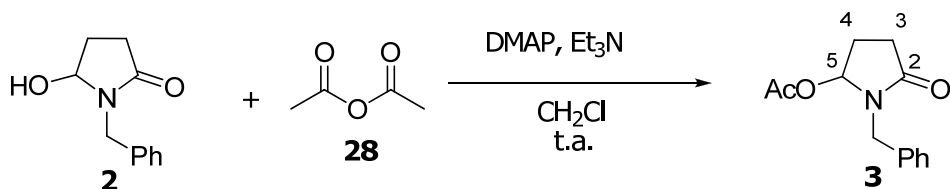
de rendiment) de producte **13** en forma de sòlid blanc. $R_f = 0.7$ (CHCl₃:MeOH, 9:1) ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (m, 5H: 5H_{Ar}), 4.66 (s, 2H: CH₂Bz), 2.71 (s, 4H: 2CH₂).

4.3.4. 5-Hidroxi-1-benzil-2-pirrolidinona, **2**



El compost es sintetitza de forma anàloga a l'equivalent *N*-metilat descrit anteriorment partint de ..., obtenint 1.58 g (8.3 mmol, 94% de rendiment) de **2** en forma de sòlid blanc. $R_f = 0.2$ (CHCl₃:MeOH, 95:5). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (m, 5H: 5H_{Ar}), δ 5.10 (dt, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H: H₅), 4.98 (d, J = 35.3 Hz, 1H: CH₂Bz), 4.25 (d, J = 35.3 Hz, 1H: CH₂Bz), 2.77 (s ample, 1H: OH), 2.64 (m, 1H: H₃), 2.25-2.44 (m, 2H: 1H₃, 1H₄), 1.91 (m, 1H: H₄).

4.3.5. 5-Acetoxi-1-benzil-2-pirrolidinona, **3**



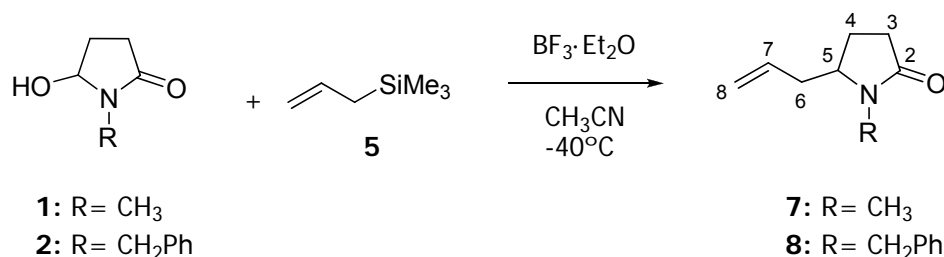
En un matràs de tipus Schlenk de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 200 mg (1.05 mmol) de 5-hidroxi-1-benzil-2-pirrolidinona, **2**, i 12 mg de DMAP en 4 ml de clorur de metilè anhidre. A continuació s'afegeixen en aquest ordre 181 µl (1.3 mmol) de trietilamina i 113 µl (1.2 mmol) d'anhidrid acètic. La solució s'agita a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de capa fina (CHCl₃:MeOH, 95:5) i la reacció es dona per finalitzada al cap d'1 h.

S'afegeixen 5 ml més de clorur de metilè a la mescla de reacció i es renta amb 5 ml de solució aquosa saturada de NaHCO₃ i 5 ml d'aigua. La fase aquosa s'extrau amb 10 ml més de clorur de metilè. S'asseca el recull de fases orgàniques amb Na₂SO₄ anhidre, es filtra i s'evaporen els volàtils per a obtenir 221 mg (0.90 mmols, 95% de rendiment) del producte **3** en forma d'oli incolor. $R_f = 0.5$ (CHCl₃:MeOH, 95:5). ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5H: 5H_{Ar}), δ 6.12 (d, J = 5.25 Hz, 1H: H₅), 4.72

(d, $J = 14.8$ Hz, 1H: CH_{2Bz}), 4.17 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H: CH_{2Bz}), 2.77 (s ample, 1H: OH), 2.62 (m, 1H: H₃), 2.20-2.47 (m, 2H: 1H₃, 1H₄), 2.01 (m, 1H: H₄), 1.91 (s, 3H: CH₃).

4.4. PROVES D'AL·LILACIÓ CATALÍTICA SOBRE CATIONS N-ACILIMINI

4.4.1. Al·lilació racèmica catalitzada per BF₃·Et₂O



5-Al·lil-1-metil-2-pirrolidinona, 7:

En un matràs de tipus Schlenk de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 50 mg (0.44 mmol) de 5-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona, **1**, en 10 ml d'acetonitril anhidre. Es refreda la mescla a -40°C i s'hi addicionen 84 µl (0.54 mmol) d'al·liltrimetilsilà, a continuació s'afegeixen lentament 145 µl (1.14 mmol) de BF₃·Et₂O. L'avanç de la reacció es monitoritza per cromatografia de capa fina (CHCl₃:MeOH, 9:1).

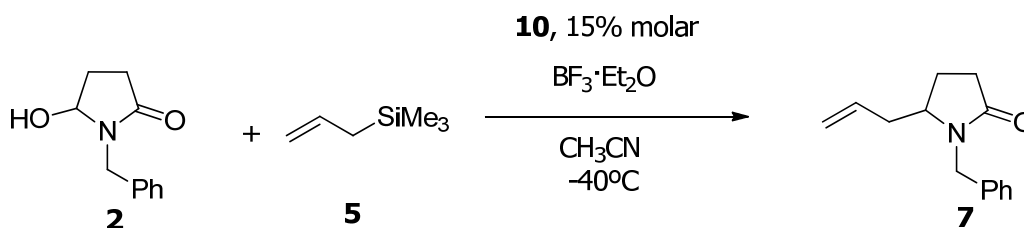
Passades 4 h la reacció es dona per finalitzada. S'aboquen 35 ml de solució saturada de NaHCO₃ a la mescla de reacció encara freda i es deixa escalfar lentament fins a la temperatura ambient. Es separa la fase orgànica i es realitzen extraccions de la fase aquosa amb cloroform (3x30ml). El conjunt d'extractes orgànics s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i s'evaporen el dissolvents a pressió reduïda fins a obtenir 50 mg (0.36 mmol, 83% de rendiment) d'un oli groguenc identificat com a **7**. No es va aconseguir la discriminació dels enantiòmers per CHPLC. $R_f = 0.6$ (CHCl₃:MeOH, 9:1) **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃):** δ 5.68 (m, 1H: H₈), 5.17 (m, 1H: H₈), 5.11 (m, 1H: H₅), 3.56 (m, 1H: H₇), 2.82 (s, 3H: CH₃), 2.17-2.48 (m, 4H: 2H₃, 2H₆), 2.08 (m, 1H: H₄), 1.73 (m, 1H: H₄).

5-Al·lil-1-benzil-2-pirrolidinona, 8:

El compost es va sintetitzar mitjançant un procediment equivalent al del seu anàleg metilat a partir de **2**, obtenint 90 mg (0.42 mmol, 95% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a **8**. $R_f = 0.72$ (CHCl₃:MeOH, 9:1) **¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃):** δ 7.20-7.48 (m, 5H: H_{Ar}), 5.66 (m, 1H: H₈), 5.15 (m, 1H: H₈), 5.11 (m, 1H: H₅), 5.03 (d, $J =$

12.5 Hz, f 1H: CH_{2Bz}), 4.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H: CH_{2Bz}), 2.33-2.56 (m, 3H: 2H₆, 1H₃), 1.97-2.25 (m, 2H: 1H₃, 1H₄), 1.77 (m, 1H: H₄). Els enantiòmers es van separar per CHPLC (col. AD-H, Hexà: Isopropanol, 92:08) amb temps de retenció 44.98 min i 50.18 min.

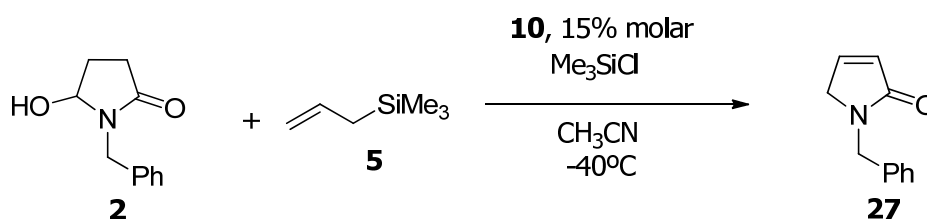
4.4.2. Prova d'al·lilació catalitzada amb BF₃·Et₂O en presència de la bis-sulfonamida 10



En un matràs de tipus Schlenk de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 119 mg (0.62 mmol) de 5-hidroxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **2**, i 31 mg (0.09 mmol) d'(*S,S*)-*N,N'*-bis-*n*-butilsulfonyl-1,2-diaminociclohexà, **10**, en 10 ml d'acetonitril anhidre. Es refreda la dissolució a -40°C i s'hi addicionen 119 μl (0.76 mmol) d'al·liltrimetilsilà. Passades 24 h d'agitació, es fa un control per capa fina i no s'observa cap canvi. A continuació s'afegeixen lentament 200 μl (1.61 mmol) de solució de trifluorur de bor en èter. La mescla es deixa 4 h més sota agitació i després la reacció es dona per acabada.

Es fa el mateix tractament que el realitzat a la reacció sense sulfonamida i s'obté un oli groc. L'anàlisi per ressonància de protó mostra una conversió quantitativa. Els resultats obtinguts per CHPLC no mostren cap excés enantiomèric.

4.4.3. Prova d'al·lilació catalitzada amb ClSiMe₃ en presència de la bis-sulfonamida quiral 10 i experiment de referència

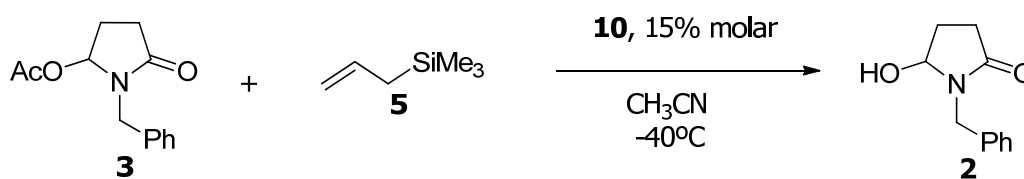


En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 64 mg (0.34 mmol) de 5-hidroxi-1-

benzilpirrolidin-2-ona, **2**, i 14 mg (0.051 mmol) de (*S,S*)-*N,N'*-bismetilsulfonyl-1,2-diaminociclohexà, **10**, en 8 ml d'acetonitril anhidre i es refreda la mescla a -40°C . A continuació s'hi addicionen 64 μl (0.40 mmol) d'al·liltrimetilsilà i 85 μl (0.68 mmol) de clorur de trimetilsilà. La reacció es monitoritza per capa fina ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 9:1). Es prepara també una reacció paral·lela en les mateixes condicions però sense la sulfonamida.

Passades 24 h, tot i quedar substrat de partida, la reacció no evoluciona i es decideix aturar-la. Es fa el mateix tractament que per les anteriors i s'obté un oli groc. L'anàlisi per $^1\text{H-RMN}$ mostra que el producte obtingut no és el d'al·lilació **8**, sinó el producte d'eliminació i isomerització del doble enllaç, la *N*-benzil-5-pirrolinona, **27**, amb una conversió del 43% comparable a la de l'experiment de referència. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (m, 5H: 5H_{Ar}), δ 7.04 (dt, $J = 4.2, 1.3$ Hz, 1H: H_3), δ 6.20 (dt, $J = 4.2, 1.3$ Hz, 1H: H_4), 4.63 (s, 2H: $\text{CH}_{2\text{Bz}}$), 3.87 (fals t, $J = 1.5$ Hz, 2H: H_5).

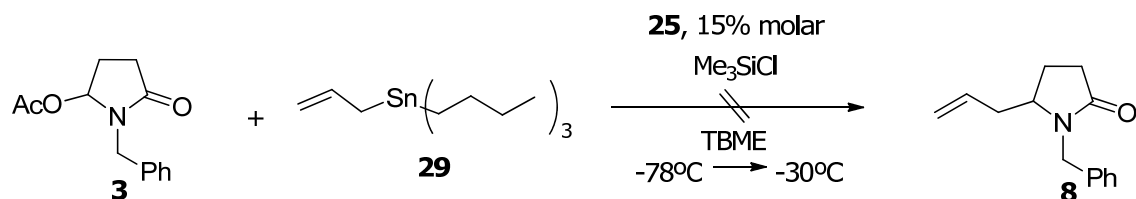
4.4.4. Prova d'al·lilació sobre el derivat acetilat en presència de la bis-sulfonamida **10**



En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 56 mg (0.29 mmol) de 5-acetoxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **3**, i 11 mg (0.040 mmol) d'(*S,S*)-*N,N'*-bismetilsulfonyl-1,2-diaminociclohexà, **10**, en 68 ml d'acetonitril anhidre. Es refreda la mescla a -40°C i a continuació s'hi addicionen 64 μl (0.40 mmol) d'al·liltrimetilsilà. La reacció es monitoritza per capa fina ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 9:1).

Passades 24 h només s'aprecia substrat de partida, **3**, i producte d'hidròlisi de l'acetat, **8**. Es tracta la mescla de reacció seguint el procediment anterior. L'anàlisi per ressonància de protó mostra com tot el substrat de partida s'ha hidrolitzat durant el tractament per donar 5-hidroxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **8**.

4.4.5. Prova d'al·lilació amb estannat sobre el derivat acetilat, catalitzada per CISiMe_3 en presència de la sulfonamida quiral **25**

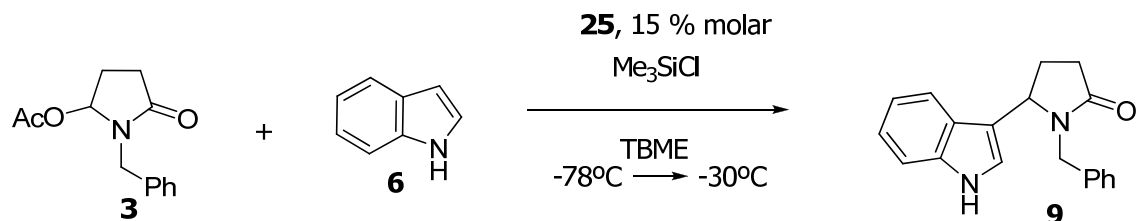


En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 16 mg (0.03 mmol) de (+)-(R)-1,1'-binaftil-2,2'-bistrifluorosulfonamida, **25**, i es dissolen en 2.8 ml de TBME anhidre. A continuació s'afegeixen 151 μl (0.60 mmol) d'al·lil de tributil estany i la solució es refreda a -78°C . Tot seguit s'addicionen, en aquest ordre, 140 mg (0.60) de 5-acetoxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **3**, dissolts en 1.2 ml de TBME i 150 μl (1,20 mmol) de clorur de trimetilsilà dissolts en 0.75 ml de TBME. La temperatura de la reacció es deixa pujar fins a -30°C i la mescla s'agita durant 24 h. La reacció es monitoritza per capa fina ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 9:1).

Passades 24 h es realitza el tractament habitual. L'anàlisi per ressonància de protó mostra una mescla complexa de productes que no s'aïllen, però no producte d'al·lilació **8**.

4.5. PROVES D'ADDICIÓ D'INDOLE SOBRE CATIONS N-ACILIMINI

4.5.1. 1-Benzil-5-(1H-3-indolil)-2-pirrolidinona, **9**. Prova d'adició d'indole sobre el derivat acetilat catalitzada per CISiMe_3 en presència de la bis-sulfonamida **25**

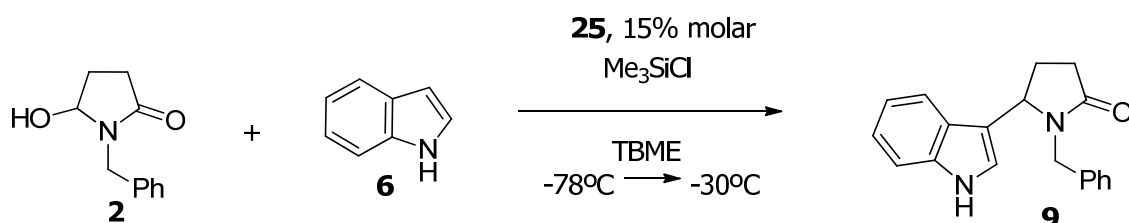


En un matràs de tipus Schlenk de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 16 mg (0.03 mmol) de (+)-(R)-1,1'-binaftil-2,2'-bistrifluorosulfonamida, **25**, i 70 mg (0.60 mmol) d'indole, **6**. Es dissolen en 2.8 ml de TBME anhidre i la solució es refreda a -78°C . Tot seguit s'addicionen, en aquest

ordre, 140 mg (0.60 mmol) de 5-acetoxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **3**, dissolts en 1.2 ml de TBME i 150 μ l (1,20 mmol) de clorur de trimetilsilà dissolts en 0.75 ml de TBME. La temperatura de la reacció es deixa pujar fins a -30°C i la mescla s'agita durant 24 h. La reacció es monitoritza per capa fina (CHCl_3 :MeOH, 9:1).

Passades 24 h no s'observa substrat de partida a la capa fina. S'addiciona 0.5 ml de solució aquosa saturada de NaHCO_3 a la mescla de reacció i es deixa pujar fins a la temperatura ambient lentament. S'afegeixen 2 ml d'aigua i es separa la fase orgànica. La fase aquosa s'extreu amb acetat d'etil (3x5ml). S'asseca el recull de fases orgàniques amb sulfat de sodi anhidre, es filtra i s'evaporen els volàtils al buit. S'obtenen 150 mg (0.51 mmol, 86% de rendiment) de producte **9** en forma de sòlid blanc. $R_f = 0.70$ (CHCl_3 :MeOH, 9:1) $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s ample, 1H: NH), 7.02-7.53 (m, 10H: 5H_{ArBz} , 5H_{ArInd}), 5.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H: $\text{CH}_{2\text{Bz}}$), 4.06 (m, 1H: H_5), 3.59 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H: $\text{CH}_{2\text{Bz}}$), 2.47-2.77 (m, 2H: 2H_3), 2.30-2.47 (m, 1H: H_4), 2.15-2.30 (m, 1H: H_4). Els enantiòmers es separen per CHPLC (col. AD-H, Hexà:isopropanol, 90:10) amb temps de retenció 21.23 min i 32.61 min sense mostrar cap excés enantiomèric.

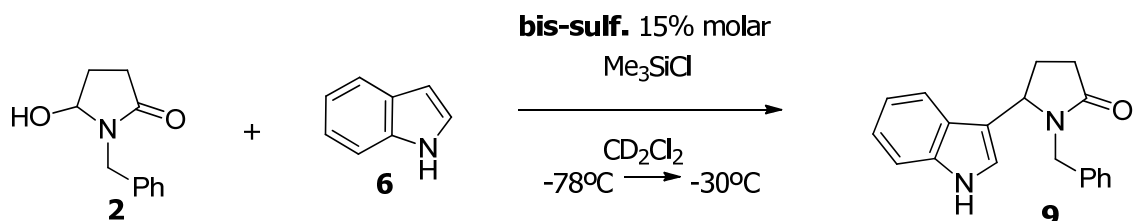
4.5.2. Prova d'addició d'indole sobre el derivat hidroxílic catalitzada per ClSiMe_3 en presència de la bis-sulfonamida **25**



La prova es realitza de manera totalment anàloga a l'anterior però amb la 5-hidroxi-1-benzilpirrolidin-2-ona (xx mg, xx mmol) com a substrat de partida i xx mg (xx mmol) d'indole, **6**.

Passades 24 h en agitació, es realitza un tractament igual a l'anterior. Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice (CHCl_3) s'obtenen 63 mg (0.22 mmol, 36% de rendiment) del producte d'addició d'indole, **9**, com a sòlid blanc. Els resultats obtinguts per CHPLC no mostren cap excés enantiomèric.

4.5.3. Proves d'addició d'indole sobre el derivat hidroxílic catalitzada per Me₃SiCl en presència de diferents sulfonamides



S'introdueixen 30 mg (0.16 mmol) de 5-hidroxi-1-benzilpirrolidin-2-ona, **2**, i 19 mg (0.16 mmol) d'indole, **6**, en 6 vials diferents. S'afegeix a cadascun un 15% molar ($7.85 \cdot 10^{-3}$ mmol) d'una sulfonamida diferent:

Sulfonamida	Pes (mg)
25	4.3
23	3.7
21	3.0
18	2.8
19	5.1
cap	-

El contingut de cada vial es dissol en 1 ml de CD₂Cl₂ i s'introdueixen les mesclades en 6 tubs de ressonància magnètica nuclear. Es refreden els tubs a -78 °C i a continuació s'afegeixen 40 µl de clorur de trimetilsilà a cada tub. Seguidament, es deixa pujar la temperatura dels tubs fins -30°C i s'esperen 24 h. Passades aquestes 24 h apareix un precipitat blanc. Es registra un espectre de protó als tubs i s'hi aprecia una conversió total en tots els tubs cap a **9**. Es fa un tractament a les reaccions igual als anteriors i s'analitzen per CHPLC. No s'aprecia excés enantiomèric en cap de les proves.

ANNEX

**Bis-sulfonamides quirals amb simetria C_2
com a possibles organocatalitzadors per a
l'addició estereoselectiva de nucleòfils a
cations *N*-acilimini**

Alfonso Sánchez Moreno

Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques

Laboratori d'iniciació a la recerca

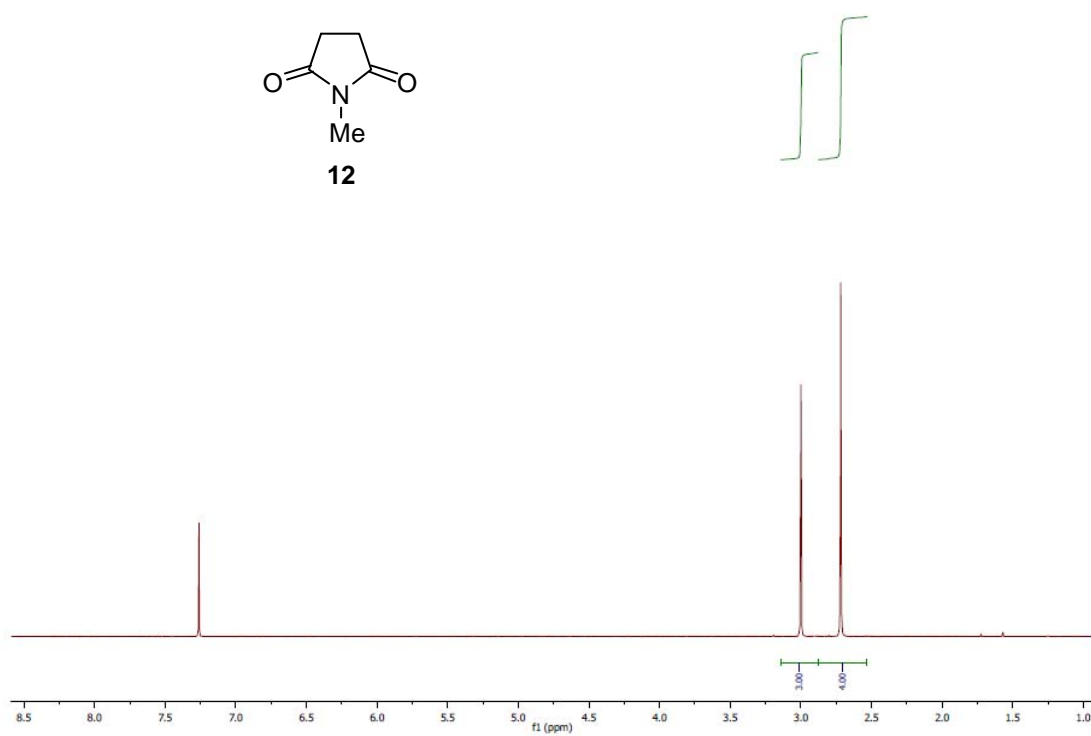
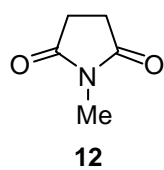
Directors: Dra. Marta Figueredo Galimany i Dr. Joan Pau Bayón Rueda

Bellaterra, setembre 2010

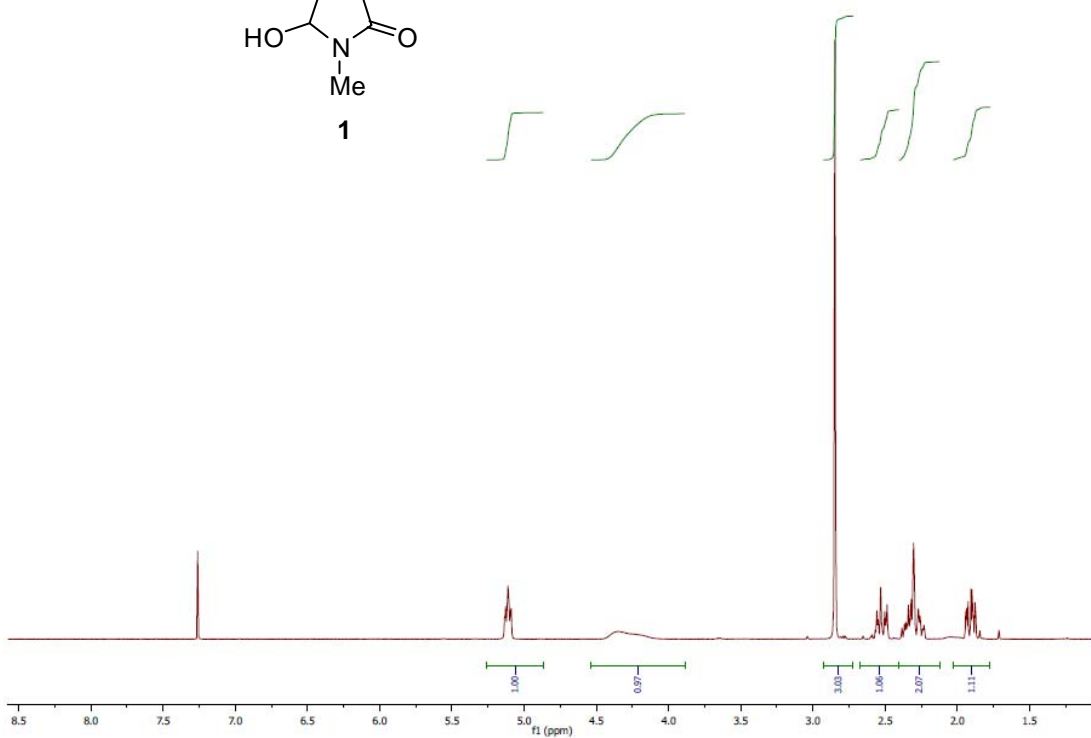
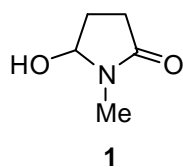
ÍNDICE DE NOTES

- 1) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496 – 497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615 – 1621.
- 2) (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496 – 497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615 – 1621.
- 3) Alessandro, D.; Alessandro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638 – 4660.
- 4) (a) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; deMichael, C.; Wiener, Kim, S.; MacMillan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568 – 3572. (b) Kim, S.; Kim, J.; Jung, H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2437 – 2439.
- 5) Chandrasekhar, S.; Johnny, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1742 – 1745.
- 6) (a) Xu, Li. W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053. (b) Cobb, A. J.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84 – 96.
- 7) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178 – 2189.
- 8) Taylor, M. S.; Jacobsen E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520 – 1543.
- 9) Stephen, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909 – 3912.
- 10) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817 – 3856.
- 11) Sengoku, T.; Suzuki, T.; Kakimoto, T.; Takahashi, M.; Yoda, H. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2415 – 2423.
- 12) Kim, G.; Lee, E. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 2073 – 2076.
- 13) Bennett, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walker, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491 – 4511.
- 14) Kleber, C.; Andrade, Z.; Matos, R. A. *Synlett.* **2003**, *8*, 1189 – 1191.
- 15) Allin, S. M.; Northfield, C. J.; Page, M. I.; Slawin, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3627 – 3630.
- 16) Youngha, R.; Guncheol K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103 – 108.
- 17) (a) Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825 – 2828. (b) Tranchant, M.J.; Moine, C.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, Mo.; Dalla, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477 – 4480.
- 18) (a) Butters, M.; Davies, C. D.; Elliott, M. C.; Hill-Cousins, J.; Kariuki, B. M.; Ooi, L.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. *Org. Biomol: Chem.* **2009**, *7*, 5001 – 5009. (b) Vieira, A. S.; Ferreira, F. P.; Guarezemini, A. S.; Stefani, H. A. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 909 – 916.

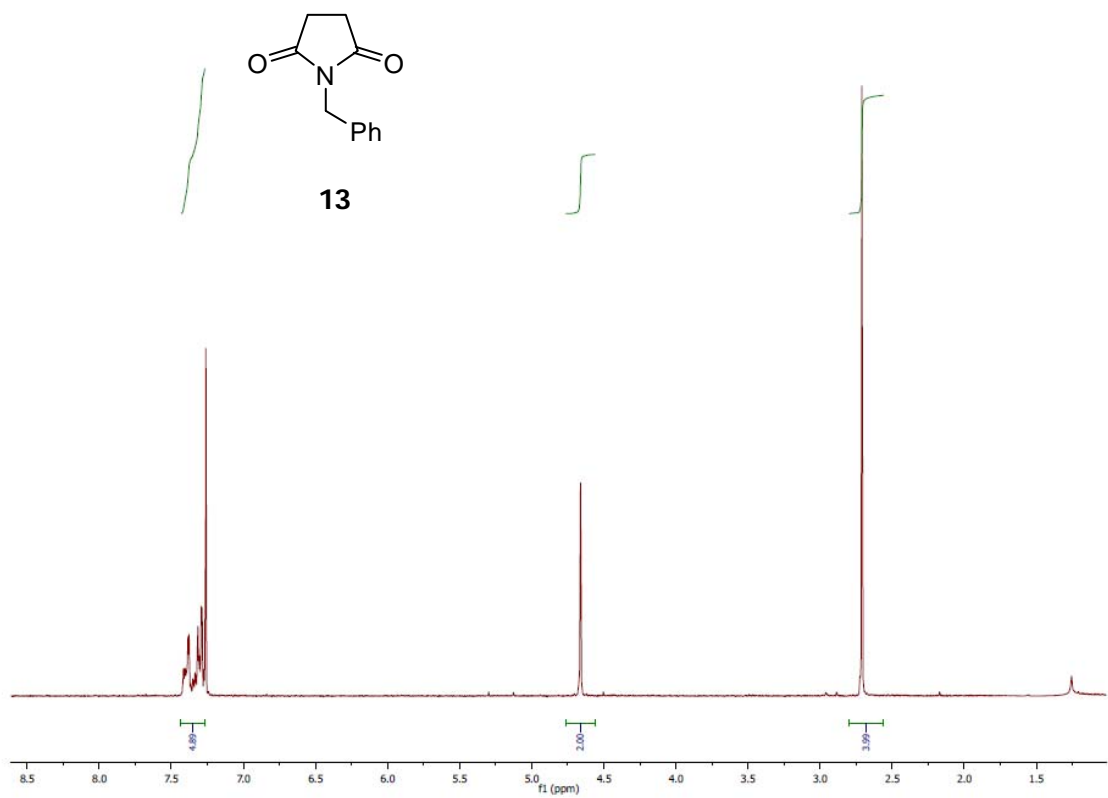
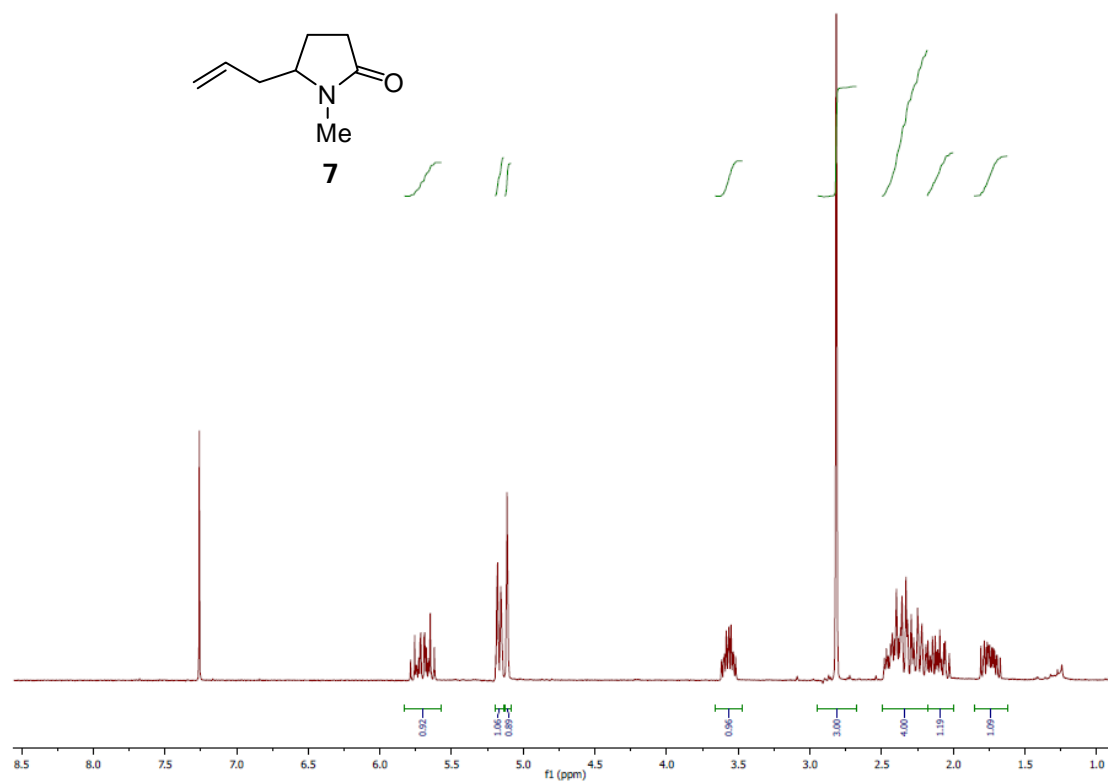
- 19) (a) Remuson, R.; *Beilsten J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 32 – 39. (b) Ben Othman, R.; Affani, R.; Tranchant, M.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E. *Angw. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776 – 780.
- 20) Andrade, C.K.; Rocha, R. O.; Russowsky, D; Godoy, M. N. *J.Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 535 – 539.
- 21) Jacobsen, E. N.; Parvinder, S. T.; Raheem, I. T.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577 – 1780.
- 22) (a) Linton, B. R.; Goodman, M. S.; Hamilton, A. D.; *Chem. Eur.* **2000**, *6*, 2449 – 2455.
(b) Jacobsen, E. N.; Peterson, E. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328 – 6331.
- 23) (a) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørguensen, K. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566-2571. (b) Zhuang, W.; Poulsen, T. B.; Jørguensen, K. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284-3289.
- 24) Zaugg, H. E., *Org. React.*, **1965**, *14*, 52 – 269.
- 25) González-Gálvez, D.; Bayón, P.; Figueredo, M.; Busqué F.; deMarch, P; Alibés, R; Font, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5107-5109.
- 26) Khan A.; Marson, C. M.; Porter R. A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1753 – 1764.
- 27) Hubert, J. C.; Wijnberg, J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437 – 1441.
- 28) Vázquez, L. *Treball d'investigació*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2009**.
- 29) Cheng, C.; Sun, J.; Xing, L.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5671–5674.
- 30) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584-594.
- 31) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149 – 1151.
- 32) Kitagawa, O.; Yotsumoto, K.; Kohriyama, M.; Dobashi, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3605 –3607.
- 33) Ostwald R.; Chavant, P.; Stadtmüller, H.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143 – 4153.
- 34) Shi, M.; Sui, W.; *Chirality* **2000**, *12*, 574 – 580.
- 35) Tanoi, T.; Mikami, K. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 6355–6358.
- 36) Mayr, H.; Ofial, A. R.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807-1821.



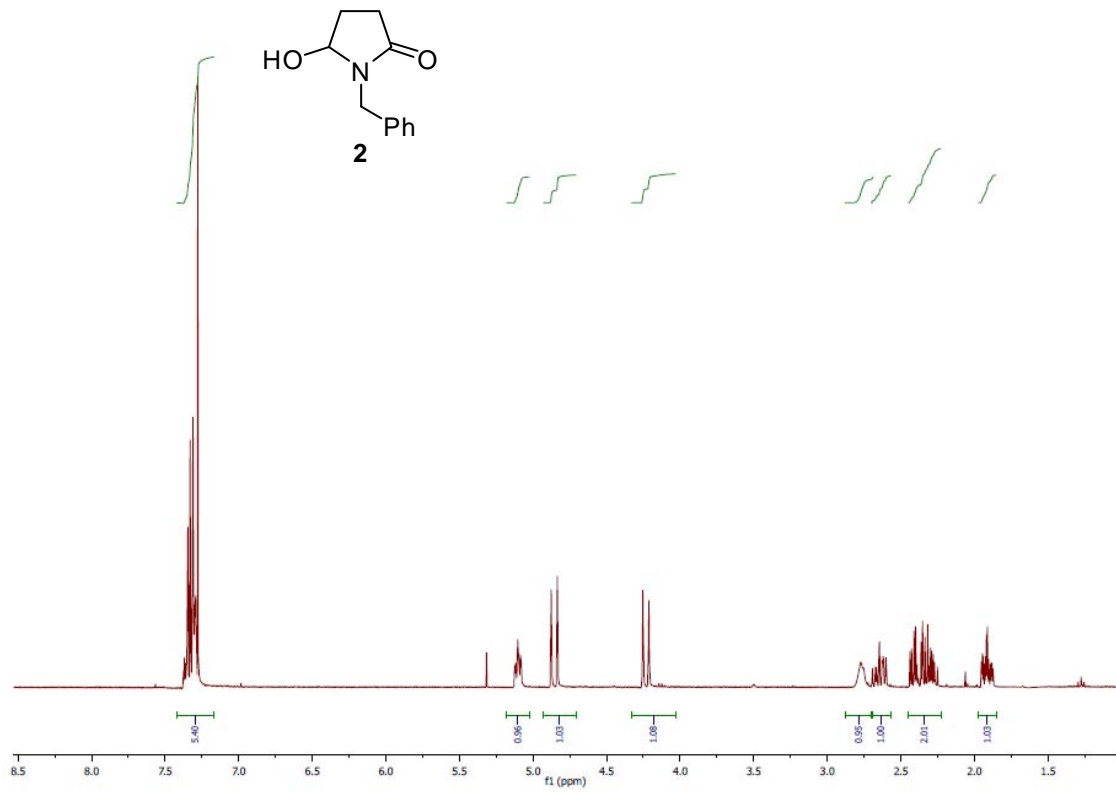
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)



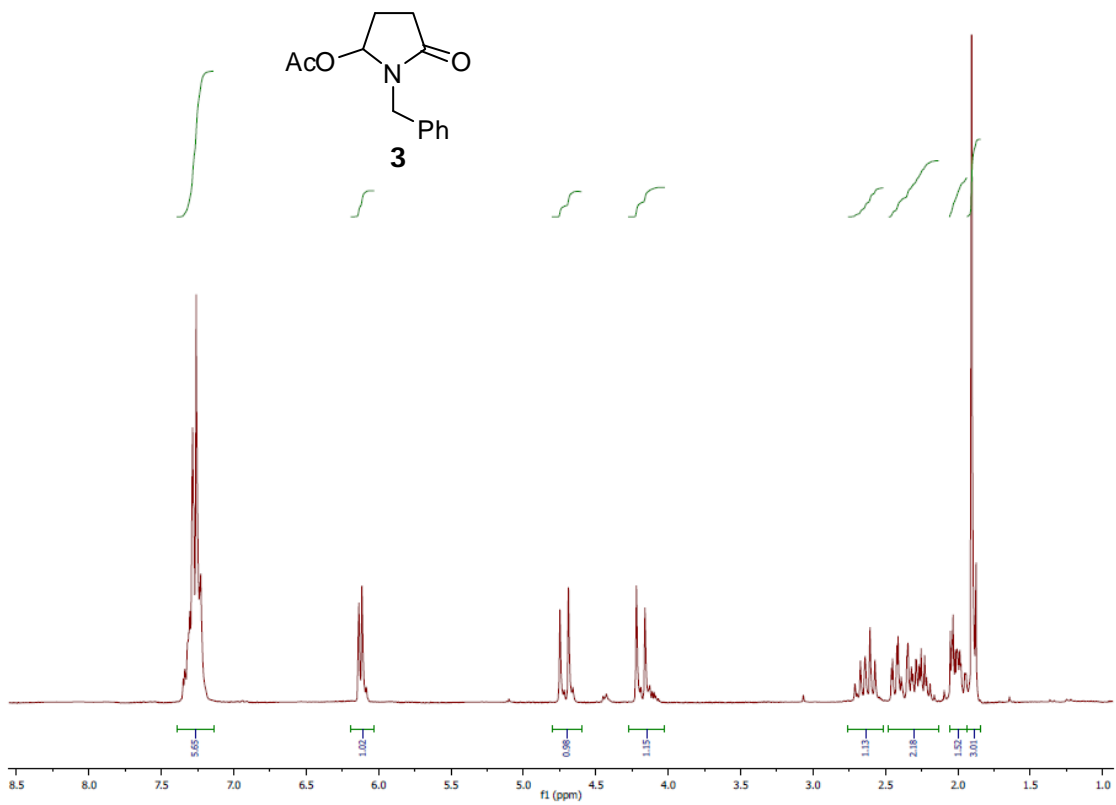
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)



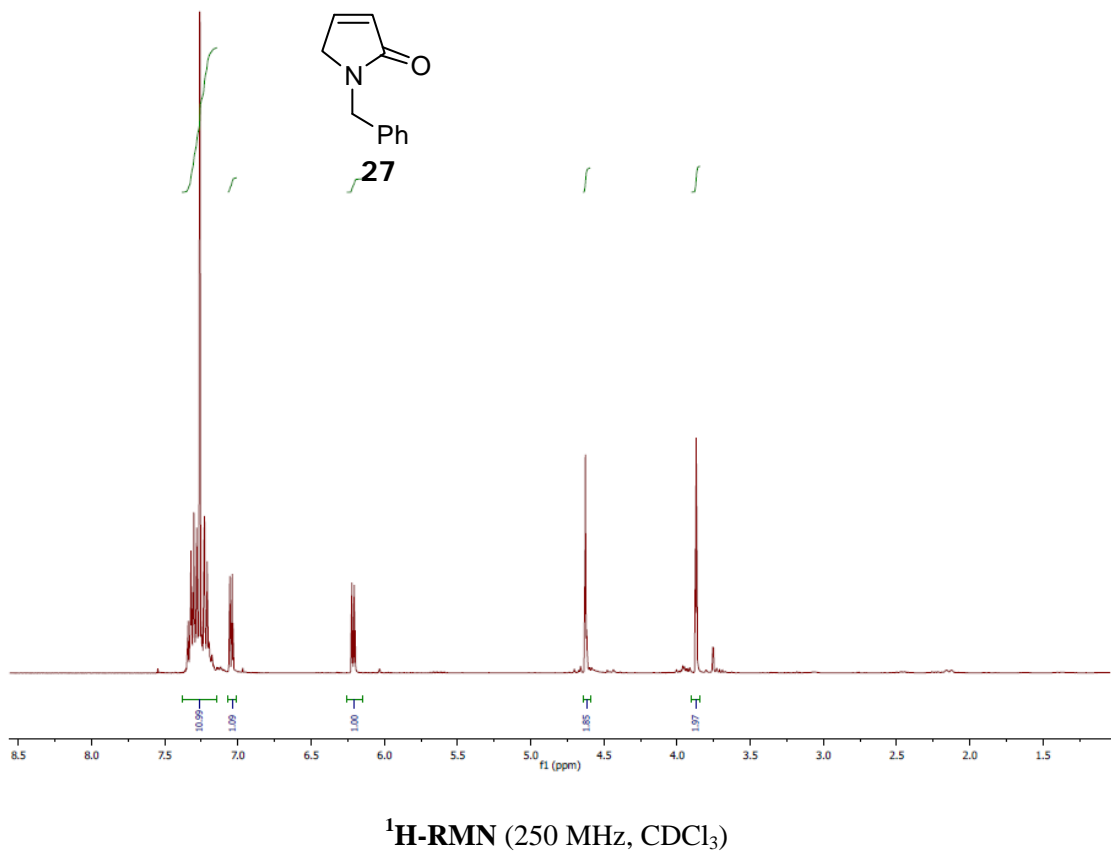
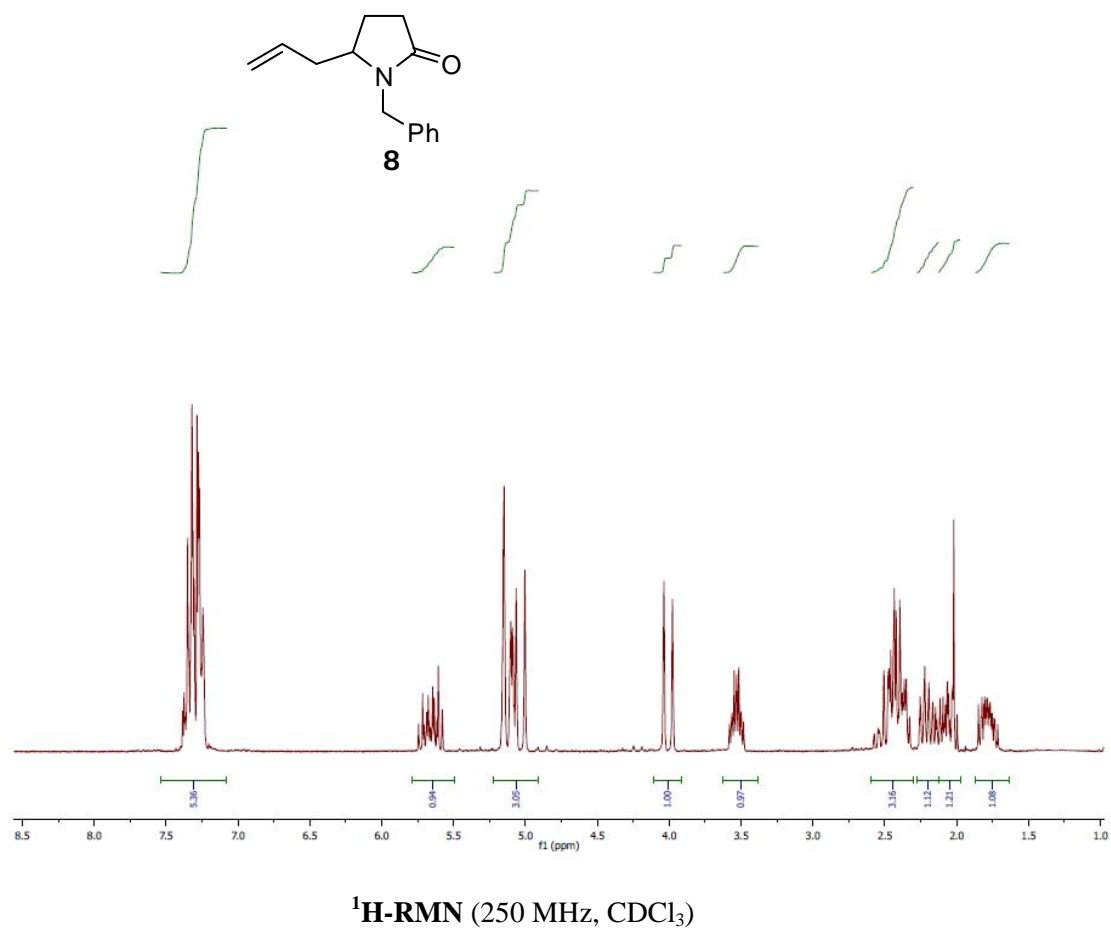
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

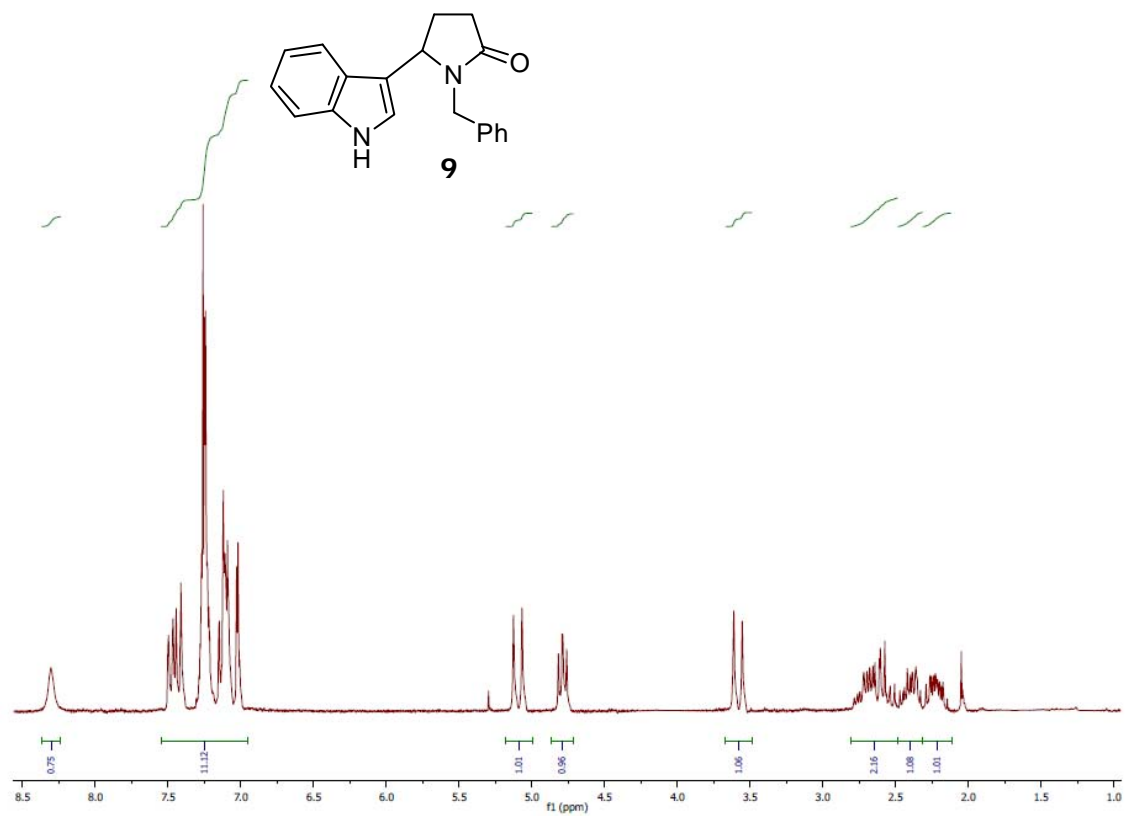


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

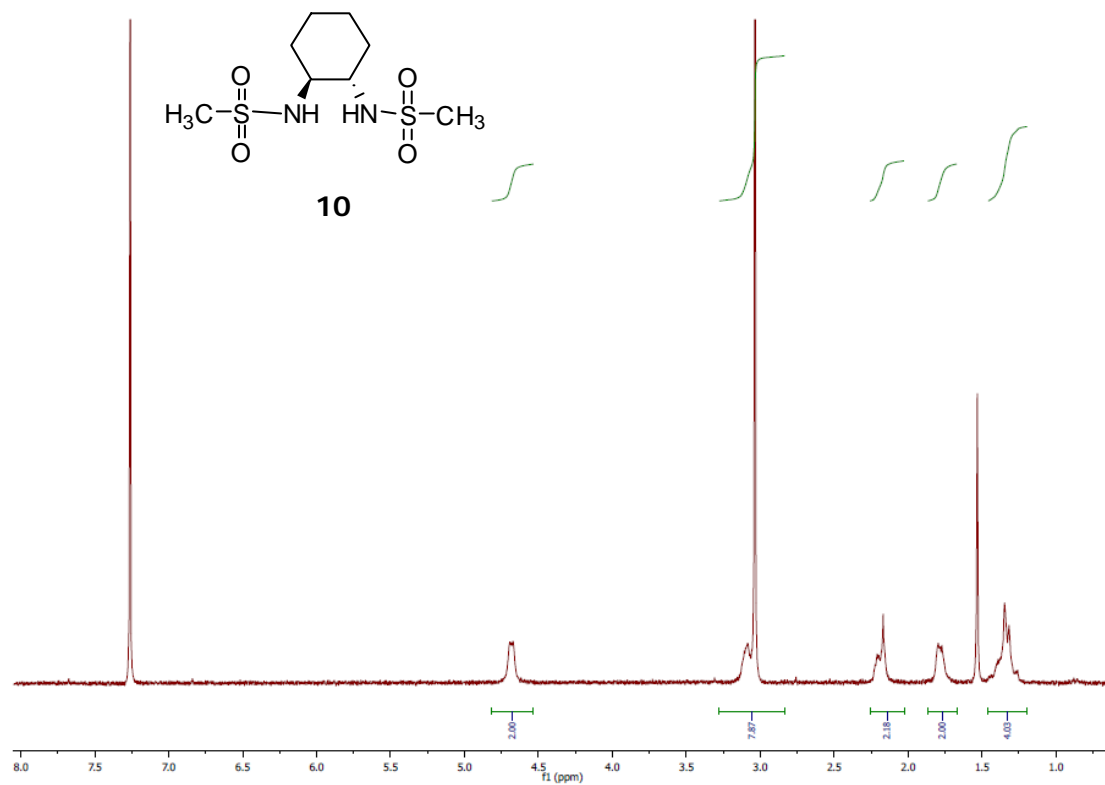


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

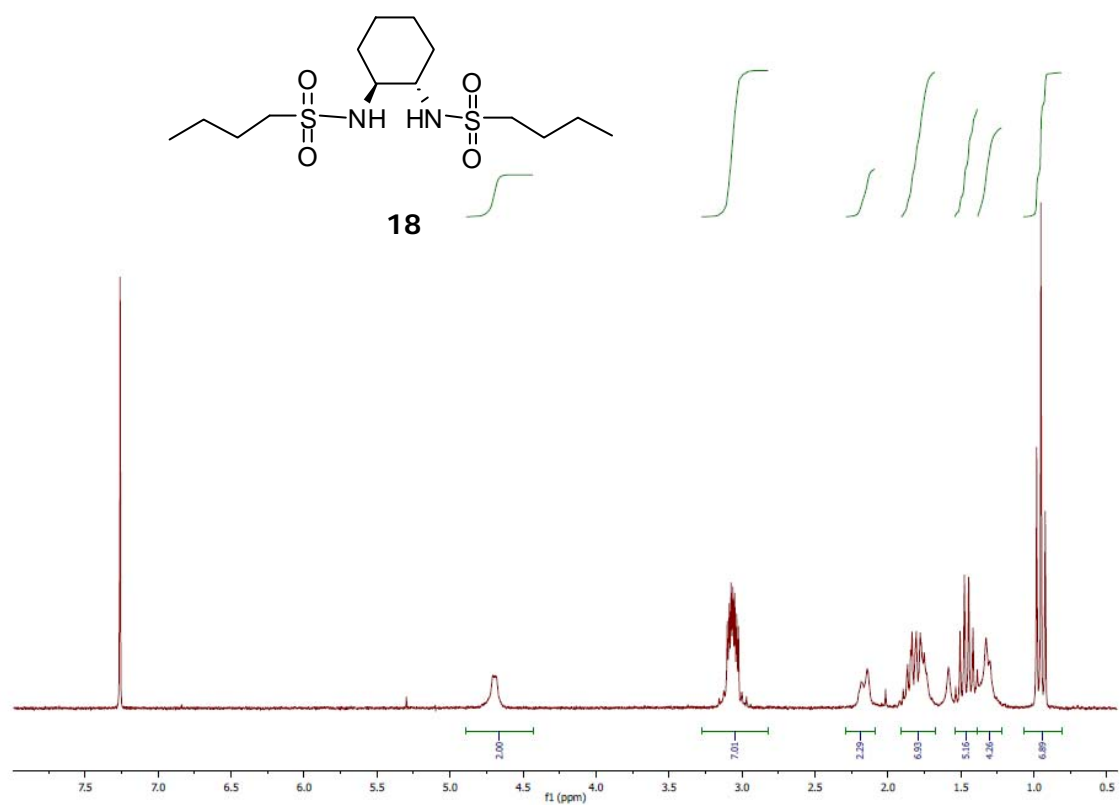




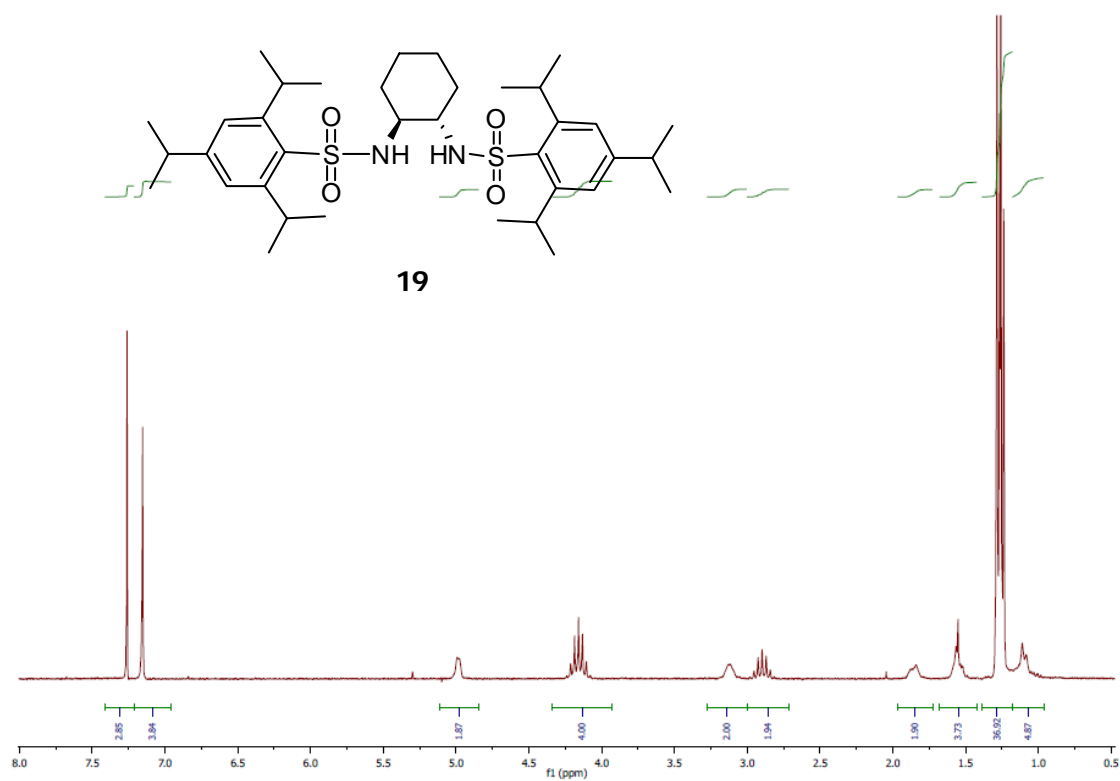
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



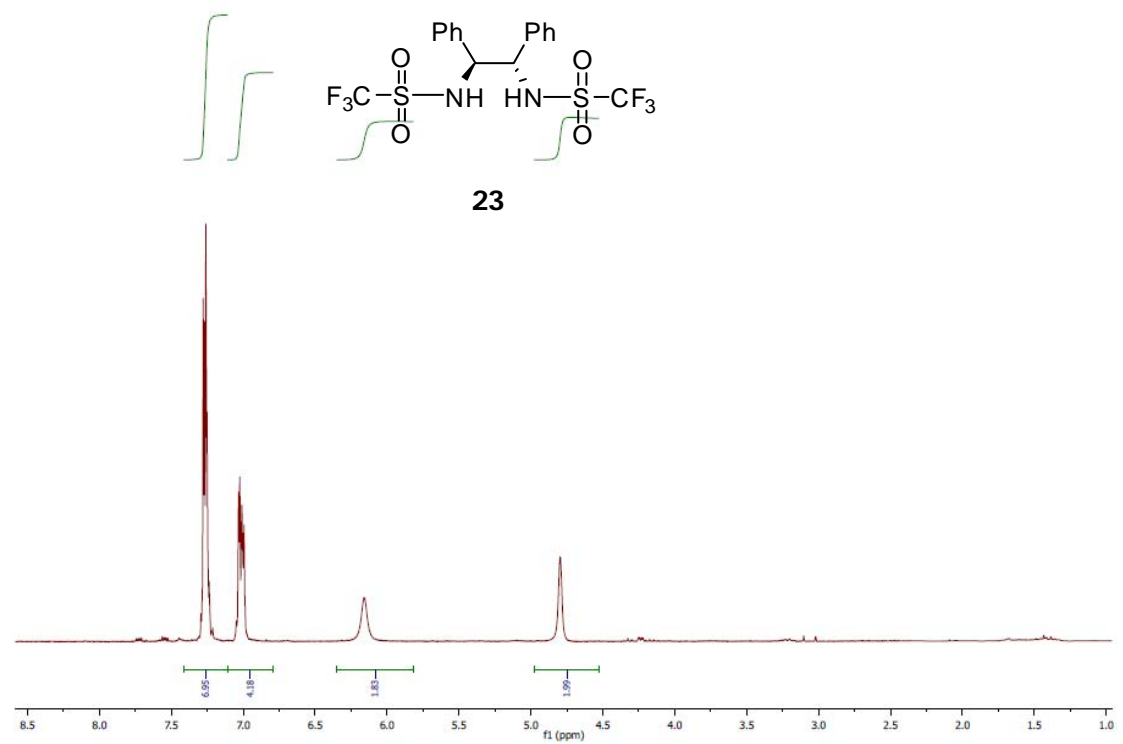
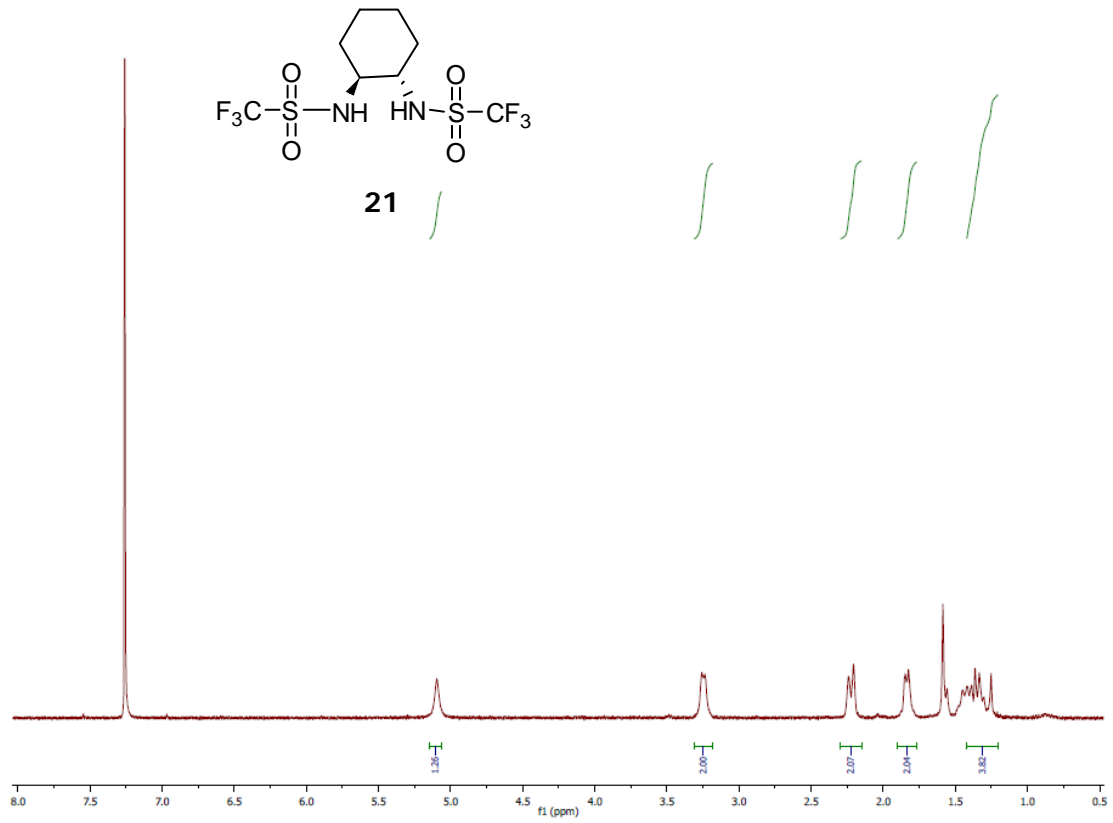
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



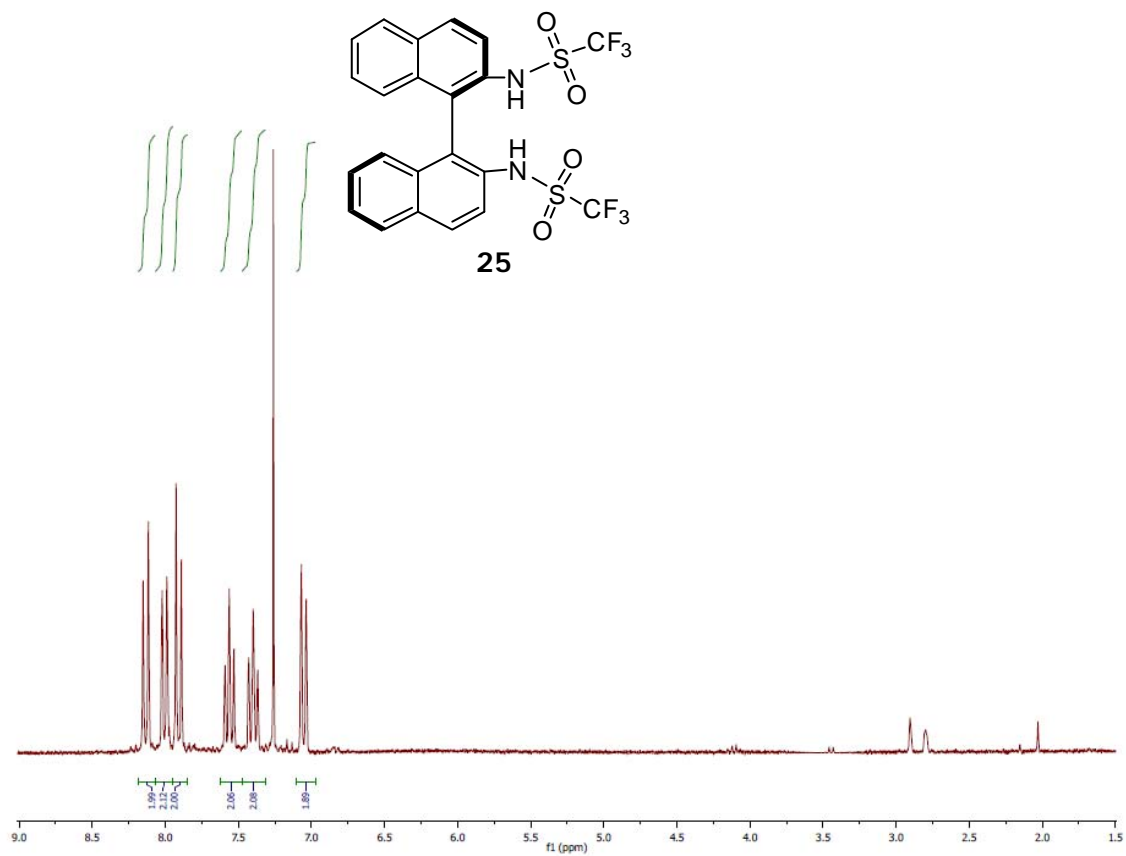
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

 ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)